

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

LÊ VIỆT NGUYÊN SA

**ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH, NỘI TIẾT SINH SẢN, CHUYỂN
HÓA, TÁC ĐỘNG CỦA METFORMIN VÀ INOSITOL Ở
PHỤ NỮ VÔ SINH CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRÚNG ĐA
NANG**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2023

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

PGS. TS. LÊ MINH TÂM
GS. TS. CAO NGỌC THÀNH

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp.....

Vào lúc.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 2023

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

MỞ ĐẦU

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là rối loạn nội tiết thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Tần suất của hội chứng thay đổi từ 4 – 21% tùy thuộc vào các tiêu chuẩn chẩn đoán và quần thể nghiên cứu.

Các bằng chứng cho thấy HCBTĐN liên quan với sự gia tăng tỷ lệ sảy thai sớm, tần suất xuất hiện hội chứng chuyển hóa, nguy cơ tiến triển bất dung nạp đường và đái tháo đường type 2 so với các phụ nữ không mắc. HCBTĐN là nguyên nhân thường gặp gây ra rối loạn phóng noãn dẫn đến vô sinh. Điều trị gây phóng noãn ở các bệnh nhân này thường gặp trong thực hành lâm sàng, trong đó điều trị nội khoa được ưu tiên chỉ định. Nhiều nghiên cứu chứng minh tác động có lợi của metformin và inositol lên chu kỳ kinh nguyệt, có thai và một vài rối loạn nội tiết chuyển hóa ở phụ nữ HCBTĐN.

Sự khác biệt về kiểu hình và tỷ lệ mắc các rối loạn chuyển hóa ở các phụ nữ HCBTĐN thuộc các nhóm chủng tộc khác nhau đã được khẳng định. Vì vậy, việc nghiên cứu các biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng và kiểu hình HCBTĐN ở Việt Nam rất quan trọng để xác định các kiểu hình chính, từ đó xác định các nhóm nguy cơ chủ yếu để có chiến lược điều trị và quản lý lâu dài. Ở Việt Nam, một số thử nghiệm can thiệp đã được thực hiện nhằm đánh giá kết quả điều trị của metformin ở nhóm phụ nữ HCBTĐN nhưng cỡ mẫu còn nhỏ, chủ yếu nghiên cứu tỷ lệ có thai hoặc sự thay đổi các thông số liên quan kháng insulin mà chưa đánh giá toàn diện sự thay đổi các đặc điểm lâm sàng, nội tiết và chuyển hóa; cũng như so sánh với các thuốc tăng nhạy cảm Insulin khác. Với những lý do này, tôi thực hiện đề tài **“Đặc điểm kiểu hình, nội tiết sinh sản, chuyển hóa, tác động của metformin và inositol ở phụ nữ vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang”** với các mục tiêu sau:

1. *Khảo sát đặc điểm kiểu hình, nội tiết sinh sản, chuyển hóa và hình ảnh siêu âm của phụ nữ vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang.*

2. *Đánh giá kết quả của một số biện pháp can thiệp bằng metformin và inositol; kích thích phóng noãn ở bệnh nhân vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang.*

2. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Hội chứng buồng trứng đa nang là một bệnh lý nội tiết phổ biến trong độ tuổi sinh sản và gây ra nhiều biến chứng lâu dài về sức khỏe phụ nữ. Sự đa dạng của các biểu hiện lâm sàng, sự phức tạp của bệnh nguyên và ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc lên kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang làm cho việc nghiên cứu hội chứng này ở Việt Nam rất quan trọng để xác định các kiểu hình chính, xác định các nhóm nguy cơ để có chiến lược điều trị và quản lý lâu dài. Những kết quả của nghiên cứu này có đóng góp thiết thực trong quản lý hội chứng buồng trứng đa nang và đưa ra các bằng chứng về một số phương pháp điều trị vô sinh bằng các thuốc nhạy cảm insulin và các phác đồ kích thích phóng noãn để ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Giá trị khoa học: Đề tài đã đưa ra được các đặc điểm kiểu hình, nội tiết chuyển hóa đặc trưng, trong đó nhấn mạnh tăng nguy cơ rối loạn dung nạp đường, rối loạn chuyển hóa và lipid máu ở phụ nữ HCBTĐN. Nghiên cứu cũng đưa ra được các kết luận có ý nghĩa về một số biện pháp điều trị vô sinh ở phụ nữ HCBTĐN, bao gồm các thuốc nhạy cảm với insulin như metformin và inositol, kích thích phóng noãn bằng letrozole, góp phần tăng cường bằng chứng khoa học về việc sử dụng các biện pháp này ở phụ nữ HCBTĐN.

Giá trị thực tiễn: Có cơ sở để kiến nghị cần có chiến lược tầm soát và điều trị dự phòng các rối loạn về nội tiết và chuyển hóa ở các phụ nữ mắc Hội chứng buồng trứng đa nang ở độ tuổi sinh sản để ngăn ngừa các biến chứng thai kỳ và các biến chứng dài hạn về sau. Cung cấp bằng chứng sử dụng metformin và inositol để cải thiện cân nặng, vòng bụng và cải thiện chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ HCBTĐN vô sinh có béo phì. Cung cấp bằng chứng về sử dụng letrozole như phác đồ đầu tay để kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN.

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 147 trang: Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 41 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang, kết quả nghiên cứu 39 trang, bàn luận 41 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 31 bảng, 16 hình, 1 sơ đồ, 10 biểu đồ, 201 tài liệu tham khảo, trong đó có 16 tài liệu tiếng Việt và 185 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

1.2. NGUYÊN NHÂN VÀ CƠ CHẾ BỆNH SINH

Vai trò kháng Insulin trong cơ chế bệnh sinh

1.3. CÁC TRIỆU CHỨNG CỦA HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

1.3.1. Các triệu chứng lâm sàng: Rối loạn phóng noãn, cường Androgen, béo phì, đề kháng insulin và hội chứng chuyển hóa...

1.3.2. Cận lâm sàng: thay đổi nội tiết trong máu ngoại vi (tăng nồng độ androgen, tăng LH và tỷ số LH/FSH, giảm SHBG, tăng Prolactin, tăng AMH; hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm.

1.4. CHẨN ĐOÁN, KIỂU HÌNH VÀ KHÍA CẠNH DI TRUYỀN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

1.4.1. Chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang

1.4.1.1. Các tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng buồng trứng đa nang

- Tiêu chuẩn NIH 1990
- Tiêu chuẩn Rotterdam 2003
- Tiêu chuẩn AES 2005, AE/PCOS 2009

1.4.1.2. Loại trừ các rối loạn khác

1.4.2. Các kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang

Sử dụng các tổ hợp có thể có của các tiêu chuẩn Rotterdam:

- Kiểu hình A: cường androgen, không phóng noãn mạn tính và hình ảnh buồng trứng đa nang.

- Kiểu hình B: cường androgen và không phóng noãn mạn tính.

- Kiểu hình C: cường androgen và hình ảnh buồng trứng đa nang

- Kiểu hình D: không phóng noãn mạn tính và hình ảnh buồng trứng đa nang.

1.4.3. Khía cạnh di truyền của hội chứng buồng trứng đa nang

1.5. VÔ SINH VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Các bằng chứng cho thấy tác động của HCBTĐN lên giảm khả năng sinh sản diễn ra ở nhiều cấp độ: trung ương (trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng) gây hiện tượng không phóng noãn; trong buồng trứng gây ảnh hưởng có hại đến chất lượng trứng và do đó ảnh hưởng

đến chất lượng phôi tạo thành hoặc kết quả của thất bại làm tổ và sảy thai liên tiếp.

1.5.1. Rối loạn phóng noãn gây vô sinh

1.5.2. Ảnh hưởng của hội chứng buồng trứng đa nang lên sự phát triển nang noãn

1.5.3. Tác động của HCBTĐN lên chất lượng phôi

1.5.4. Ảnh hưởng của hội chứng buồng trứng đa nang lên sự làm tổ của phôi và thất bại làm tổ liên tiếp

1.6. MỘT SỐ BIỆN PHÁP ĐIỀU TRỊ VÔ SINH Ở PHỤ NỮ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

1.6.1. Các thuốc tăng nhạy cảm insulin

1.6.1.1. Inositol

Có chức năng là tín hiệu thứ hai của insulin và là trung gian của nhiều hoạt động khác nhau của insulin trong cơ thể người. Khiếm khuyết con đường Phosphatidylinositol 3 kinase có thể dẫn đến suy giảm tín hiệu insulin và gây ra đề kháng insulin.

1.6.1.2. Metformin

Là một biguanid có tác động cải thiện nhạy cảm của mô ngoại vi với insulin, từ đó giảm nồng độ insulin tuần hoàn. Metformin ức chế sự tân tổng hợp glucose tại gan và gia tăng sự hấp thu glucose ở mô ngoại vi và giảm sự oxy hóa các acid béo.

1.6.2. Các liệu pháp kích thích phóng noãn ở hội chứng buồng trứng đa nang

1.6.2.1 Aromatase inhibitors

Ức chế men Aromatase – một enzyme đóng vai trò quan trọng trong sản xuất estrogen hoạt động bằng cách xúc tác quá trình chuyển đổi Testosterone thành Estradiol, dẫn đến giảm nồng độ estrogen trong máu và gây cơ chế phản hồi ngược lên sự tiết Gonadotrophin.

1.6.2.2. Gonadotrophin

FSH kích thích các nang noãn buồng trứng phát triển và trưởng thành, kích thích phát triển các lớp tế bào hạt của nang noãn. Các chế phẩm của FSH được cho là mang lại cách tiếp cận sinh lý nhất cho tình trạng gia tăng tương đối LH/FSH tuần hoàn ở những bệnh nhân HCBTĐN.

1.6.3. Điều trị ngoại khoa

1.6.4. Thụ tinh trong ống nghiệm

1.6.5. Nuôi cấy trứng non

1.7. CÁC BIẾN CHỨNG TRUNG HẠN VÀ DÀI HẠN CỦA HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

1.7.1. Các biến chứng thai kỳ liên quan đến hội chứng buồng trứng đa nang

1.7.1.1. Sẩy thai và sinh non

1.7.1.2. Rối loạn tăng huyết áp thai kỳ

1.7.1.3. Đái tháo đường thai kỳ

1.7.1.4. Các kết cục thai kỳ bất lợi

1.7.2. Các biến chứng dài hạn của hội chứng buồng trứng đa nang

- Đái tháo đường type 2.

- Bệnh lý tim mạch

- Trầm cảm và lo âu

- Ung thư nội mạc tử cung...

1.8. CÁC NGHIÊN CỨU TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.8.1. Trên thế giới

1.8.1.1. Điều trị với metformin

Phân tích gộp của Morley và cs (2017) báo cáo lợi ích của metformin trên tỷ lệ trẻ sinh ra sống so với giả dược. Sharpe và cộng sự kết luận metformin có lợi hơn giả dược về tỷ lệ trẻ sinh ra sống nhưng tác dụng phụ liên quan đến đường tiêu hóa xảy ra nhiều hơn.

1.8.1.2. Điều trị với inositol

- Morley và cs (2017) báo cáo rằng inositol có thể cải thiện tỷ lệ phóng noãn (OR 3,57; 96%CI 1,92 – 7,45).

- Pundir và cs (2017): inositol liên quan đến cải thiện phóng noãn, điều hòa chu kỳ kinh nguyệt, giảm nồng độ androgen, Testosterone toàn phần, tự do và DHEA huyết thanh so với giả dược.

1.8.1.3. Kích thích phóng noãn bằng letrozole

- Phân tích gộp của Franik và cs (2018) trên 42 thử nghiệm lâm sàng kết luận tỷ lệ trẻ sinh ra sống cao hơn, tỷ lệ có thai cao hơn ở nhóm kích thích phóng noãn bằng letrozole so với Clomiphene Citrate.

1.8.2. Tại Việt Nam

1.8.2.1. Về xác định kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang

Cao Ngọc Thành (2019) thực hiện nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn báo cáo dân số HCBTĐN Việt Nam gầy, ít rậm lông, không phóng noãn, nồng độ LH và AMH cao. Kiểu hình phổ biến kiểu hình D. 12,5% các phụ nữ mắc hội chứng chuyển hóa. Nguyễn Thị Gia Khánh (2021) báo cáo tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ HCBTĐN nói chung là 28,6%.

1.8.2.2. Các can thiệp bằng thuốc tăng nhạy cảm Insulin

Hồ Mạnh Tường (2004) báo cáo tỷ lệ có thai tự nhiên 16,2% khi điều trị can thiệp bằng metformin 1000mg/ngày tuy nhiên không đề cập đến tỷ lệ phóng noãn.

Vũ Văn Tâm (2009) thực hiện một thử nghiệm lâm sàng sử dụng metformin ở trên 100 phụ nữ HCBTĐN có kháng insulin, kết luận metformin đơn thuần và phối hợp CC giảm nồng độ LH, Insulin, chỉ số HOMA-IR, tăng chỉ số QUICKI.

Chưa có thử nghiệm lâm sàng đánh giá toàn diện các thay đổi lâm sàng, nội tiết, chuyển hóa sau điều trị metformin và so sánh với các thuốc tăng nhạy cảm Insulin khác.

1.8.2.3. Kích thích phóng noãn bằng Letrozole

Nguyễn Thanh Tùng báo cáo hiệu quả sử dụng letrozole và IUI trên 40 phụ nữ HCBTĐN.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn

Các phụ nữ vô sinh được chẩn đoán mắc hội chứng buồng trứng đa nang đến khám và điều trị tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian từ tháng 05/2018 đến tháng 08/2022, thỏa mãn tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Chẩn đoán vô sinh theo WHO
- Chẩn đoán mắc HCBTĐN theo tiêu chuẩn chẩn đoán đồng thuận Rotterdam 2003
- Hai vòi trứng thông tốt

- Tinh dịch đồ bình thường
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Tăng sản thượng thận bẩm sinh, khối u tiết androgen, Hội chứng Cushing, dưới 18 tuổi và trên 40 tuổi, cường giáp, cường Prolactin, tiền sử sử dụng thuốc tránh thai đường uống trong vòng 3 tháng, đái tháo đường type 1 và type 2, tiền sử phẫu thuật trên buồng trứng, khối u buồng trứng, u lạc nội mạc tử cung buồng trứng.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có so sánh.

2.2.2. Cỡ mẫu: 171 phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN, phù hợp cỡ mẫu ước tính.

2.2.3. Phương tiện nghiên cứu

- Phiếu nghiên cứu in sẵn, bệnh án vô sinh
- Cân bàn, thước dây có vạch chia centimet.
- Máy siêu âm ALOKA Prosound SSD-3500 với đầu dò âm đạo tần số 7 MHz của hãng Hitachi, Nhật.
- Máy phân tích xét nghiệm miễn dịch Cobas E (Cobas 6000/8000) của hãng Roche Diagnostic GmbH.
- Máy phân tích xét nghiệm Roche/Cobas C (Module Cobas 6000/8000) của hãng Roche Diagnostics, Indianapolis, Hoa Kỳ.
- Kính hiển vi, buồng đếm tinh trùng, các lam kính đặc.
- Máy quay ly tâm, tủ cấy 37°C và 5% CO₂.
- Dung dịch Sil-silect 90%; dung dịch Sil-silect 45% (Fertipro, Bỉ) môi trường nuôi cấy FertiCult Flushing (Fertipro, Bỉ).
- Bơm tiêm loại 1ml, catheter Smooze Long Gynestics, Bỉ sản xuất.
- Mỏ vịt, Kelly để thực hiện bơm tinh trùng vào buồng tử cung

2.2.4. Các bước tiến hành

2.2.4.1. Mục tiêu 1: *Khảo sát đặc điểm kiểu hình, nội tiết, chuyển hóa của phụ*

nữ vô sinh mắc HCBTDN

- Phỏng vấn các đặc điểm chung: tuổi, nghề nghiệp, địa dư.
- Khai thác các yếu tố tiền sử, bệnh sử
- Khám đặc điểm lâm sàng vợ: chiều cao, cân nặng, vòng bụng, vòng hông, tính chỉ số BMI, tỷ số eo:hông; đo HATT, HATT_r; đánh giá rậm lông, mụn, rụng tóc, gai đen.

- Siêu âm tử cung phần phụ vào đầu chu kỳ kinh nguyệt: siêu âm đo các đường kính của buồng trứng (dài, trước sau, ngang), tính thể tích buồng trứng; xác định hình ảnh buồng trứng đa nang; đo chiều cao tử cung, đường kính trước sau, nội mạc tử cung.

- Xét nghiệm máu: nội tiết cơ bản: FSH, LH, Estradiol, Testosterone, Prolactin, AMH; bilan lipid máu: Cholesterol toàn phần, Triglycerid, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol; đường máu đói, thử nghiệm dung nạp đường và HbA1c.

- Xác định kiểu hình của hội chứng buồng trứng đa nang

- Xác định hội chứng chuyển hóa và đề kháng Insulin

2.2.4.2. Mục tiêu 2: đánh giá kết quả của một số biện pháp can thiệp Metformin và Inositol; kích thích phóng noãn ở bệnh nhân vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang

- Phân ngẫu nhiên vào nhóm can thiệp bằng metformin (Nhóm Met) và nhóm can thiệp bằng inositol (Nhóm Ino) theo tỷ lệ 2:1 sử dụng hàm số ngẫu nhiên trong phần mềm Excel.

❖ **Nhóm Met:** Glucophage liều 850mg x 2 viên/ ngày, uống 1 viên trong bữa ăn sáng và 1 viên trong bữa ăn tối trong 3 tháng.

❖ **Nhóm Ino:** Inositol 500mg x 4 viên/ ngày, uống 2 viên sau ăn sáng và 2 viên sau ăn tối 15 – 30 phút trong 3 tháng

- Theo dõi kết quả can thiệp sau 3 tháng: tác dụng không mong muốn, khám lại các đặc điểm lâm sàng, thực hiện lại toàn bộ xét nghiệm máu, theo dõi có thai tự nhiên và theo dõi thai kỳ.

- Nếu bệnh nhân không có thai: thực hiện kích thích phóng noãn

bằng letrozole đơn thuần hoặc phối hợp với FSH.

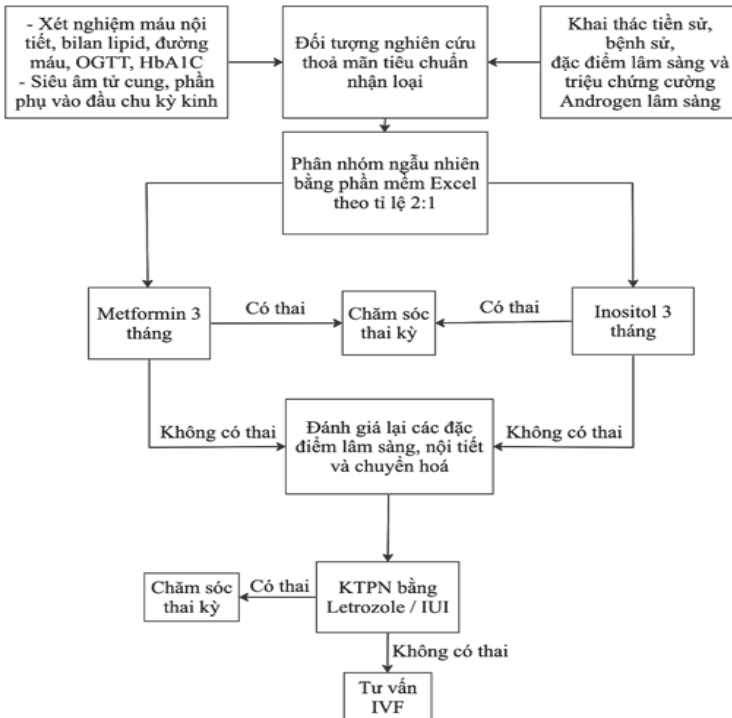
- Theo dõi sự phát triển nang noãn, trigger bằng Ovitrelle 250 microgam khi có ít nhất 1 nang noãn 17mm trở lên.

- Hủy chu kỳ nếu có hơn 3 nang noãn kích thước từ 14mm trở lên hoặc không có nang noãn vượt trội ngày 28 chu kỳ kinh.

- Thực hiện bơm tinh trùng vào buồng tử cung.

- Theo dõi thai kỳ.

2.2.5. Các tiêu chuẩn của biến số nghiên cứu



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

2.3. THU THẬP VÀ XỬ LÝ SỐ LIỆU

2.3.1. Thu thập số liệu

2.3.2. Xử lý số liệu

- Kiểm tra phân phối chuẩn bằng phép kiểm Kolmogorow-Smirnov.

- So sánh sự khác biệt giữa 2 số trung bình bằng phép kiểm t không ghép cặp hoặc phép kiểm Mann-Whitney U test.

- Kiểm định sự khác biệt các giá trị trung bình trước và sau điều trị phép kiểm định t ghép cặp hoặc kiểm định Wilcoxon.

- So sánh sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ dùng phép kiểm χ^2 2 đuôi; Fisher's exact test đối với những bảng 2x2 có 20% ô có tần số kỳ vọng < 5 .

- Kiểm định sự khác biệt các tỉ lệ trước và sau điều trị sử dụng kiểm định McNernma test với mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

- Đánh giá một test chẩn đoán bằng phân tích đường cong ROC.

- Phân tích hồi quy nhị phân logistic đơn biến và đa biến giữa các biến phụ thuộc HCCH, đề kháng Insulin, có thai sau điều trị; đáp ứng KTPN.

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế chấp thuận số H2018/432.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH, NỘI TIẾT SINH SẢN, CHUYỂN HÓA Ở PHỤ NỮ VÔ SINH CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

3.1.3. Đặc điểm lâm sàng của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Bảng 3.3. Đặc điểm lâm sàng của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 171)	Metformin (n = 113)	Inositol (n = 58)	P
Kinh không đều	153 (89,5%)	105 (92,9%)	48 (82,8%)	0,040
BMI	21,10 ± 2,43	21,30 ± 2,32	20,69 ± 2,60	0,058
Vòng bụng (cm)	75,78 ± 8,27	76,06 ± 8,13	75,22 ± 8,57	0,377*
WHR	0,83 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,83 ± 0,06	0,547
mFG	1,79 ± 2,79	1,40 ± 2,15	2,55 ± 3,64	0,068*
Rậm lông	64 (37,4%)	38 (33,6%)	26 (44,8%)	0,152
Mụn	19 (11,1%)	10 (8,8%)	9 (15,5%)	0,189
Rụng tóc kiểu nam	8 (4,7%)	5 (4,4%)	3 (5,2%)	1,000**
Dầu gai đen	1 (0,6%)	1 (0,9%)	0 (0,0%)	1,000**

* Mann-Whitney U test ** Fisher's Exact test

Nhận xét: Phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN phần lớn kinh nguyệt không đều, BMI thấp, ít rậm lông và ít các triệu chứng cường Androgen.

3.1.4. Đặc điểm nội tiết của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Bảng 3.4. Đặc điểm nội tiết của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 171)	Metformin (n = 113)	Inositol (n = 58)	P
FSH (IU/L)	6,05 ± 1,32	6,00 ± 1,41	6,16 ± 1,13	0,448
LH (IU/L)	10,02 ± 5,94	9,69 ± 5,73	10,67 ± 6,34	0,352*
LH/FSH	1,67 ± 0,95	1,62 ± 0,89	1,76 ± 1,05	0,765*
E2 (pg/ml)	40,45 ± 20,88	40,13 ± 22,26	41,07 ± 18,07	0,299*
Testosterone (ng/mL)	0,287 ± 0,136	0,295 ± 0,139	0,270 ± 0,127	0,324*
AMH(ng/mL)	7,42 ± 3,70	7,37 ± 3,43	7,52 ± 4,21	0,921*

*Mann-Whitney U test

Nhận xét: Phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN có nồng độ LH và AMH cao, nồng độ Testosterone toàn phần thấp.

3.1.5. Đặc điểm siêu âm tử cung phần phụ của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Bảng 3.5. Đặc điểm siêu âm tử cung phần phụ các bệnh nhân vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 171)	Metformin (n = 113)	Inositol (n = 58)	P
Thể tích BT trái (ml)	8,42 ± 3,56	8,16 ± 3,60	8,93 ± 3,46	0,146*
Thể tích BT phải (ml)	9,41 ± 3,87	9,22 ± 3,58	9,79 ± 4,39	0,788*
Chiều dài tử cung (mm)	47,45 ± 5,98	46,92 ± 6,21	48,50 ± 5,39	0,102
DAP (mm)	36,24 ± 5,64	35,88 ± 5,87	36,95 ± 5,16	0,094*
Hình ảnh BTĐN n (%)				
Một bên	26 (15,2%)	20 (17,7%)	6 (10,3%)	0,447**
Hai bên	142 (83,0%)	91 (80,5%)	51 (87,9%)	
Không	3 (1,8%)	2 (1,8%)	1 (1,7%)	

* Mann-Whitney U test ** Fisher's Exact test

Nhận xét: thể tích trung bình hai buồng trứng phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN nhỏ hơn 10ml.

3.1.10. Đặc điểm chuyển hóa của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Bảng 3.10. Đặc điểm chuyển hóa của phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 171)	Metformin (n = 113)	Inositol (n = 58)	P
Bilan lipid máu (mmol/L)				
Cholesterol	4,48 ± 0,80	4,46 ± 0,85	4,50 ± 0,71	0,778
Triglycerid	1,32 ± 1,02	1,37 ± 1,24	1,22 ± 0,84	0,682*
LDL-Cho	3,03 ± 0,72	3 ± 0,75	3,08 ± 0,67	0,486
HDL-Cho	1,31 ± 0,31	1,30 ± 0,31	1,34 ± 0,31	0,479
Đường máu (mmol/L)				
G0	5,16 ± 0,42	5,20 ± 0,41	5,08 ± 0,43	0,094*
G2	6,54 ± 1,45	6,58 ± 1,44	6,46 ± 1,48	0,610
HbA1c (%)	5,11 ± 0,37	5,18 ± 0,38	4,99 ± 0,32	0,001*
	n (%)	n (%)	n (%)	P
Rối loạn dung nạp đường	10 (5,8%)	7 (6,2%)	3 (5,2%)	1,000**
HCCH	21 (12,3%)	13 (11,5%)	8 (13,8%)	0,666
Rối loạn lipid	75 (43,9%)	51 (45,1%)	24 (41,4%)	0,640

*Mann-Whitney U test ** Fisher's Exact test

Nhận xét: Có 5,8% các phụ nữ có rối loạn dung nạp đường, 12,3% phụ nữ có HCCH, 43,9% có bất thường ít nhất một thông số lipid máu.

3.1.13. Các yếu tố dự báo hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Bảng 3.12. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến các yếu tố dự báo HCCH ở phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Yếu tố		HCCH (n = 21)/Tổng (n = 171)			
		OR (95% CI)	P	OR hiệu chỉnh (95% CI)	P
BMI (kg/m²)	< 18,5	NA	NA	NA	NA
	18,5 -< 23	1	-	1	-
	23 -< 24,9	3,65 (1,08 – 12,26)	0,037	0,68 (0,05 – 10,12)	0,780
	≥ 25	13,61 (3,76 – 49,22)	< 0,001	4,16 (0,20 – 84,93)	0,354
Vòng bụng (cm)	< 80	1	-	1	-
	≥ 80	39,64	< 0,001	103,56	0,001

		(8,74 – 179,85)		(6,34 – 1690,37)	
Testosterone (ng/mL)	> 0,70	NA	NA	-	-
	≤ 0,70			-	-
Triglycerid (mmol/L)	< 1,7	1	-	1	-
	≥ 1,7	100,11 (20,95 – 478,39)	< 0,001	570,48 (27,03 – 12040,28)	< 0,001

Nhận xét: Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy có hai yếu tố dự báo HCCH ở phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN là vòng bụng và TG.

3.2. HIỆU QUẢ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP Ở PHỤ NỮ VÔ SINH MẮC HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

3.2.1. Thay đổi các đặc điểm lâm sàng sau điều trị với metformin

Bảng 3.19. Sự thay đổi đặc điểm lâm sàng sau 3 tháng điều trị metformin ở nhóm bệnh nhân vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 88)		Nhóm TC-BP (n = 17)		Nhóm không TCBP (n = 71)	
	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	P
Kinh đều	42,1%	<0,001**	41,2%	0,016**	42,2%	<0,001**
Cân nặng (kg)	- 0,54 ± 1,64	0,002*	- 2,06 ± 1,47	0,001*	-0,18 ± 1,46	0,228*
BMI (kg/m²)	- 0,22 ± 0,67	0,002*	- 0,84 ± 0,60	0,001*	-0,08 ± 0,60	0,250*
Vòng bụng (cm)	- 0,24 ± 2,25	0,066*	- 1,12 ± 2,98	0,041*	- 0,03 ± 2,01	0,457*
Vòng hông (cm)	- 0,32 ± 2,09	0,095*	- 0,88 ± 1,93	0,075*	- 0,18 ± 2,12	0,384*
mFG	- 0,10 ± 0,48	0,038*	- 0,06 ± 0,24	0,317*	- 0,11 ± 0,52	0,063*
Rậm lông	- 1,1%	1,000**	0%	1,000**	- 1,4%	1,000**
Mụn	- 2,3%	0,625**	5,9%	1,000**	- 4,2%	0,250**
Rụng tóc	1,1%	1,000**	0%	NA	1,4%	1,000**

*Wilcoxon Signed Ranks Test **McNemar test

Nhận xét: Điều trị metformin cải thiện kinh nguyệt đều, cân nặng, BMI, điểm số mFG. Hiệu quả thể hiện rõ hơn ở nhóm thừa cân béo phì.

3.2.2. Thay đổi đặc điểm nội tiết, chuyển hóa sau điều trị với metformin

Bảng 3.20. Sự thay đổi đặc điểm nội tiết chuyển hóa sau 3 tháng điều trị metformin ở bệnh nhân vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 88)		Nhóm TC-BP (n = 17)		Nhóm không TC-BP (n = 71)	
	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	p
FSH (IU/L)	-0,10 ± 1,40	0,453*	-0,01 ± 1,06	0,982	-0,12 ± 1,48	0,494
LH (IU/L)	-1,21 ± 4,94	0,031*	-0,89 ± 4,60	0,436	-1,28 ± 5,05	0,019*
Testosterone (ng/mL)	-0,020 ± 0,100	0,011*	-0,027 ± 0,105	0,266*	-0,017 ± 0,096	0,017*
Prolactin (IU/L)	2,39 ± 146,21	0,758*	-17,68 ± 181,39	0,906*	7,20 ± 137,58	0,651*
Chol (mmol/L)	-0,06 ± 0,64	0,345	-0,09 ± 0,75	0,638	-0,06 ± 0,62	0,432
TG (mmol/L)	0,04 ± 1,16	0,040*	-0,11 ± 2,20	0,332*	0,03 ± 0,72	0,097*
LDL-Cho (mmol/L)	-0,09 ± 0,56	0,159	-0,08 ± 0,54	0,544	-0,09 ± 0,57	0,208
HDL-Cho (mmol/L)	0,02 ± 0,17	0,493*	0,04 ± 0,16	0,381*	0,01 ± 0,17	0,740*
G0 (mmol/L)	0,04 ± 0,53	0,878*	-0,08 ± 0,57	0,191*	0,06 ± 0,52	0,501*
G2 (mmol/L)	0,27 ± 1,31	0,059*	0,78 ± 1,05	0,008	0,15 ± 1,34	0,344
HbA1c (%)	-0,04 ± 0,29	0,451*	-0,09 ± 0,38	0,346	-0,02 ± 0,27	0,756*

*Wilcoxon Signed Ranks Test

Nhận xét: Metformin làm giảm nồng độ LH và Testosterone cơ bản có ý nghĩa thống kê, chủ yếu ở nhóm không thừa cân béo phì.

3.2.4. Thay đổi các đặc điểm lâm sàng sau điều trị với inositol

Bảng 3.22. Sự thay đổi đặc điểm lâm sàng sau 3 tháng điều trị inositol ở nhóm bệnh nhân vô sinh mắc HCBTĐN

Đặc điểm	Tổng (n = 44)		Nhóm TC-BP (n = 11)		Nhóm không TC-BP (n = 33)	
	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	P	Δ (T3-T0)	P
Kinh đều	18,2%	0,008**	16,7%	0,500**	18,4%	0,031**
Cân nặng (kg)	-0,50 ± 1,63	0,089	-2,09 ± 0,83	<0,001	0,03 ± 1,48	0,761*
BMI (kg/m ²)	-0,11 ± 0,93	0,102*	-0,85 ± 0,30	<0,001	0,02 ± 0,60	0,885
Vòng bụng (cm)	-0,20 ± 2,60	0,367*	-1,82 ± 1,47	0,002	0,33 ± 2,67	0,580*
Vòng hông (cm)	-0,82 ± 2,85	0,016	-1,82 ± 2,63	0,045	-0,48 ± 2,87	0,340

mFG	-0,05 ± 0,21	0,157*	0,00	1,000*	- 0,06 ± 0,24	0,157*
Rậm lông	0%	1,000**	0%	1,000**	0%	1,000**

*Wilcoxon Signed Ranks Test **McNemar test

Nhận xét: Điều trị inositol tăng tỷ lệ kinh nguyệt đều; ở nhóm thừa cân béo phì Inositol cải thiện BMI, vòng bụng và vòng hông có ý nghĩa.

3.2.5. Thay đổi đặc điểm nội tiết, chuyển hóa sau điều trị với inositol

Bảng 3.23. Sự thay đổi đặc điểm nội tiết chuyển hóa sau 3 tháng điều trị inositol ở bệnh nhân vô sinh mắc HCBTDN

Đặc điểm	Tổng (n = 44)		Nhóm TC-BP (n = 11)		Nhóm không TC-BP (n = 33)	
	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	p	Δ (T3-T0)	p
FSH (IU/L)	- 0,18 ± 0,82	0,148	0,19 ± 1,26	0,626	- 0,30 ± 0,59	0,005
LH (IU/L)	- 0,84 ± 4,48	0,104*	0,79 ± 4,89	0,604	- 1,39 ± 4,28	0,047*
E2 (pg/ml)	- 0,86 ± 14,14	0,852*	1,11 ± 18,76	0,091*	- 1,51 ± 12,52	0,492
Testosterone (ng/mL)	- 0,032 ± 0,098	0,033	-0,015 ± 0,100	0,618	- 0,038 ± 0,098	0,033
Prolactin (IU/L)	-19,40 ± 170,55	0,455	-151,86 ± 278,67	0,101	24,75 ± 82,32	0,094
Chol (mmol/L)	0,05 ± 0,90	0,735	0,42 ± 1,29	0,286*	-0,08 ± 0,71	0,534
TG (mmol/L)	0,04 ± 0,54	0,674*	0,08 ± 0,90	0,764	0,03 ± 0,71	0,681*
LDL-Cho (mmol/L)	0,01 ± 0,90	0,918	0,31 ± 1,27	0,437	- 0,08 ± 0,74	0,516
HDL-Cho (mmol/L)	- 0,02 ± 0,25	0,647	0,03 ± 0,29	0,713	- 0,03 ± 0,24	0,420
G0 (mmol/L)	- 0,07 ± 0,35	0,194	- 0,19 ± 0,34	0,095	- 0,03 ± 0,34	0,633
G2 (mmol/L)	- 0,27 ± 1,30	0,171	- 0,26 ± 1,44	0,560	- 0,27 ± 1,27	0,221
HbA1c (%)	0,03 ± 0,41	0,579	0,07 ± 0,50	0,667	0,02 ± 0,38	0,726

*Wilcoxon Signed Ranks Test

Nhận xét: Điều trị inositol làm giảm nồng độ Testosterone tự do có ý nghĩa thống kê.

3.2.8. So sánh tác dụng ngoại ý, tính dung nạp và hiệu quả có thai tự nhiên với metformin và inositol

Bảng 3.26. Tác dụng ngoại ý, tính dung nạp và tỷ lệ có thai tự nhiên với metformin và inositol

Đặc điểm	Metformin (n = 106)	Inositol (n = 53)	P
Tác dụng phụ	31 (29,2%)	5 (9,4%)	0,005
Rối loạn tiêu hóa	23	1	-
Mệt người	5	3	
Khác	0	1	
Nhiều tác dụng phụ	3	0	
Dùng nạp	105 (99,1%)	53 (100%)	1,000*
Đặc điểm	Metformin (n = 105)	Inositol (n = 53)	P
Có thai	22 (21,0%)	10 (18,9%)	0,758
Thai lâm sàng	20 (19,0%)	9 (17,0%)	0,751
Thai diễn tiến	19 (17,9%)	9 (17,0%)	0,883
Sảy thai	4 (3,8%)	1 (1,9%)	0,665*
Trẻ sinh ra sống	18 (17,1%)	9 (17,0%)	0,980

* Fisher's Exact test

Nhận xét: Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có thai; sảy thai; trẻ sinh ra sống ở hai nhóm điều trị. Tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn gấp 3 lần ở nhóm điều trị metformin.

3.2.9. Đặc điểm và kết cục chu kỳ IUI sau kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Bảng 3.27. Đặc điểm và kết cục chu kỳ IUI

Đặc điểm	Tổng (n = 83)	Letrozole (n = 47)	Letrozole +FSH (n = 36)	P
Hoàn thành chu kỳ	75 (90,4%)	46 (97,9%)	29 (80,6%)	0,019*
Số ngày KTPN (ngày)	15,84 ± 3,91	14,33 ± 3,03	18,17 ± 4,00	< 0,001**
Độ dày nội mạc tử cung (mm)	7,66 ± 2,20	7,02 ± 2,14	8,69 ± 1,92	0,001
Số nang noãn	1,43 ± 1,19	1,23 ± 0,60	1,69 ± 1,65	0,407
0	5 (6,0%)	1 (2,1%)	4 (11,1%)	0,062*
1	57 (68,7%)	37 (78,7%)	20 (55,6%)	
2	11 (13,3%)	6 (12,8%)	5 (13,9%)	
3	7 (8,4%)	3 (6,4%)	4 (11,1%)	
> 3	3 (3,6%)	0 (0,0%)	3 (8,3%)	
Có thai/chu kỳ	22 (26,5%)	13 (27,7%)	9 (25,0%)	0,786

Đặc điểm	Tổng (n = 83)	Letrozole (n = 47)	Letrozole +FSH (n = 36)	P
Sảy thai/chu kỳ	3 (3,6%)	1 (3,2%)	2 (7,1%)	0,599*
Thai diễn tiến/ chu kỳ	17 (20,5%)	12 (25,5%)	5 (13,9%)	0,193

Nhận xét: Chu kỳ LET đơn thuần có tỷ lệ hoàn thành chu kỳ cao hơn, số ngày KTPN ngắn hơn, độ dày nội mạc mỏng hơn ($p < 0,05$) nhưng tỷ lệ có thai khác biệt không có ý nghĩa so với ch kỳ LET + FSH

Chương 4 BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM KIỂU HÌNH, NỘI TIẾT SINH SẢN, CHUYỂN HÓA Ở PHỤ NỮ VÔ SINH CÓ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

4.1.3. Đặc điểm lâm sàng của phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Cân nặng và BMI: Cân nặng và BMI trung bình của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trên các phụ nữ da trắng khác nhưng tương đồng với các nghiên cứu tại Việt Nam.

Đặc điểm cường androgen lâm sàng: ít nổi trội ở phụ nữ HCBTĐN Việt Nam với điểm mFG trung bình thấp ($1,79 \pm 2,79$) và tỷ lệ thấp các phụ nữ có các triệu chứng cường androgen lâm sàng. Kết quả này khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Cao Ngọc Thành và cs (2019). Các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài đều cho thấy điểm số mFG của các phụ nữ da trắng cao hơn rất nhiều so với phụ nữ Việt Nam. Tỷ lệ rậm lông thấp ở các phụ nữ Đông Á có nguồn gốc Trung Quốc, Hàn Quốc, Thái Lan và Nhật Bản, khả năng do hoạt động yếu của men alpha reductase trong các nang lông.

Hướng dẫn lâm sàng quốc tế dựa trên bằng chứng trong đánh giá và quản lý HCBTĐN 2018 khuyến cáo rằng các chuyên gia y tế nên xem xét sự khác biệt về sắc tộc trong biểu hiện HCBTĐN: BMI thường cao hơn ở các phụ nữ da trắng, đặc biệt ở Bắc Mỹ và Úc trong khi ở phụ nữ Đông Á, BMI thấp hơn và ít rậm lông hơn.

4.1.4. Đặc điểm nội tiết của phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng

trứng đa nang

Nồng độ Testosterone toàn phần trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $0,287 \pm 0,136$ ng/mL; thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác. Xem xét đặc điểm mẫu nghiên cứu, sự khác biệt của nồng độ Testosterone của chúng tôi là phù hợp khi đặc trưng của mẫu nghiên cứu chúng tôi các bệnh nhân HCBTĐN rất ít dấu hiệu cường androgen lâm sàng.

Nồng độ AMH huyết thanh: trong nghiên cứu của chúng tôi là $7,42 \pm 3,70$ ng/mL. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên dân số Việt Nam được thực hiện trước đó nhưng thấp hơn so với các nghiên cứu trên dân số phụ nữ chủng tộc da trắng. Sự khác biệt về dân số nghiên cứu, chủng tộc và kỹ thuật định lượng AMH có thể ảnh hưởng đến sự khác biệt về kết quả nghiên cứu liên quan đến nồng độ AMH.

4.1.5. Đặc điểm siêu âm tử cung phần phụ bệnh nhân vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Trong nghiên cứu này, thể tích trung bình buồng trứng trái là $8,42 \pm 3,56$ ml; thể tích trung bình buồng trứng phải là $9,41 \pm 3,87$ ml. Hình ảnh buồng trứng đa nang hai bên chiếm tỷ lệ 83,0. Một vài nghiên cứu được tiến hành dựa trên tiêu chuẩn đồng thuận Rotterdam đề nghị đưa ra ngưỡng cắt thể tích buồng trứng thấp hơn thay đổi trong khoảng 6,4 – 7,5 ml để tăng độ nhạy chẩn đoán HCBTĐN.

4.1.10. Đặc điểm chuyển hóa bệnh nhân vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Tần suất mắc HCCH: trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,3%. So sánh với các nghiên cứu khác ở trong nước cho thấy kết quả khá tương đồng (Cao Ngọc Thành và cs 2019) cho thấy tỷ lệ mắc HCCH ở phụ nữ HCBTĐN khá thấp ở mức 12,5%. Các nghiên cứu khác ở châu Á cho thấy tỷ lệ mắc HCCH thay đổi tùy theo quốc gia: Hàn là 14,5%; tại Đài Loan là 16% và tỷ lệ này lên tới 24,9% ở phụ nữ Trung Quốc Hồng Kông. Tần suất xuất hiện HCCH ở phụ nữ HCBTĐN thay đổi giữa các quốc gia có lẽ do khác biệt về chế độ ăn, lối sống và di truyền.

Rối loạn bilan lipid máu: có 43,9% phụ nữ có rối loạn ít nhất một thông số của bilan lipid máu; trong đó thường gặp nhất là tăng LDL- Cholesterol với 29,8%, tiếp theo là tăng TG với 18,7%, ít gặp nhất là giảm HDL- Cholesterol. Kết quả nghiên cứu này cho thấy mặc dù ít béo phì nhưng tình trạng rối loạn lipid máu ở phụ nữ HCBTĐN Việt Nam là đáng báo động. Việc theo dõi chặt chẽ là cần thiết và cần

có các biện pháp kiểm soát rối loạn lipid để ngăn ngừa các biến chứng về tim mạch trong tương lai.

4.1.11. Các yếu tố dự báo hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ vô sinh mắc HCBTĐN

Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy béo phì (bao gồm BMI và vòng bụng) đều là yếu tố dự báo quan trọng cho HCCH. Tăng vòng bụng là một tiêu chí cơ bản nhất trong định nghĩa HCCH, không chỉ liên quan đến tình trạng rối loạn dung nạp đường và ĐTĐ type 2 mà còn liên quan đến THA và rối loạn lipid máu. Ở phụ nữ HCBTĐN, có bằng chứng cho thấy chức năng của tế bào mỡ nội tạng bị thay đổi dẫn đến sự phát triển bất thường về mặt hình thái và chức năng của mỡ nội tạng. Béo phì, đặc biệt là béo bụng là yếu tố dự báo quan trọng nhất của HCCH có thể được phát hiện ở giai đoạn sớm của HCBTĐN, thậm chí xảy ra trước thời điểm phát triển bệnh.

Đối với bilan lipid, tăng TG là yếu tố dự báo mạnh nhất của HCCH, tương đồng với nghiên cứu của Lê Minh Tâm (2018) và Sun Y. và cộng sự (2018).

4.2. HIỆU QUẢ MỘT SỐ BIỆN PHÁP CAN THIỆP Ở PHỤ NỮ VÔ SINH MẮC HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

4.2.1. Thay đổi các đặc điểm lâm sàng sau điều trị với metformin

Nghiên cứu chúng tôi cho thấy điều trị với metformin cải thiện chu kỳ kinh nguyệt đều đặn, giảm cân nặng và BMI có ý nghĩa thống kê, giảm điểm số mFG nhẹ. Các thử nghiệm ban đầu ở phụ nữ HCBTĐN chứng minh được metformin mang lại ích lợi trong việc giảm cân, giảm nồng độ androgen, phục hồi chu kỳ kinh nguyệt và gây phóng noãn. Patel R. và cs (2017) báo cáo metformin làm giảm BMI, tỷ số eo:hông, HATT và HATT_r so với giả dược nhưng không thay đổi điểm số mFG. Morley LC và cs (2017) so sánh metformin so với giả dược hoặc không điều trị, cho thấy metformin cải thiện tỷ lệ kinh nguyệt đều. Về mặt lý thuyết, metformin có thể cải thiện cường androgen và các dấu hiệu lâm sàng của cường androgen như mụn và rậm lông nhờ giảm sản xuất androgen, giảm hoạt động P450c17a buồng trứng và giảm nồng độ Testosterone tự do, và do đó có thể làm giảm điểm số mFG.

4.2.2. Thay đổi đặc điểm nội tiết, chuyển hóa sau điều trị với metformin

Sau 3 tháng điều trị với metformin, chỉ có nồng độ LH giảm và nồng độ Testosterone giảm có ý nghĩa thống kê. Oner G và cs báo cáo metformin liều 1500mg/ ngày chỉ làm giảm nồng độ Cholesterol toàn

phần, bên cạnh việc cải thiện BMI, rậm lông, kinh nguyệt đều, giảm nồng độ Testosterone tự do, insulin máu đói và chỉ số HOMA. Khuyến cáo lâm sàng dựa trên bằng chứng về đánh giá và quản lý HCBTĐN kết luận bằng chứng cho thấy metformin có hiệu quả trong cải thiện cân nặng, BMI, chỉ số eo hông, Testosterone, Cholesterol và TG ở phụ nữ HCBTĐN. Bằng chứng về lợi ích chuyển hóa mạnh hơn ở nhóm phụ nữ HCBTĐN có béo phì.

4.2.4. Thay đổi các đặc điểm lâm sàng sau điều trị với inositol

Điều trị inositol cải thiện chu kỳ kinh nguyệt. Cân nặng, BMI, vòng bụng, điểm số mFG có xu hướng giảm nhưng chưa đạt mức ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Genazzani A. và cs (2012) báo cáo rằng các bệnh nhân giảm cân ở mức độ làm thay đổi BMI (giảm) có ý nghĩa thống kê sau khi điều trị 8 tuần với myo-Inositol cùng với chế độ ăn không hạn chế. Zarezadeh M. và cộng sự (2021) báo cáo bổ sung Inositol làm giảm có ý nghĩa chỉ số khối cơ thể. Hiệu quả rõ ràng nhất được quan sát thấy ở phụ nữ HCBTĐN và thừa cân/béo phì. Ngoài ra, inositol dạng myo-Inositol có tác động làm giảm BMI mạnh hơn. Genazzani A. và cs (2008) báo cáo điểm số mFG giảm mặc dù chưa đạt mức độ ý nghĩa thống kê ($22,7 \pm 1,4$ còn $18,0 \pm 0,8$), cùng với sự giảm có ý nghĩa nồng độ Testosterone sau 12 tuần điều trị với MI. Papaleo và cộng sự báo cáo rằng điều trị chu kỳ kinh nguyệt phục hồi và duy trì trong 6 tháng điều trị với MI.

4.2.5. Thay đổi các đặc điểm nội tiết chuyển hóa sau điều trị với inositol

Sau 3 tháng điều trị với inositol, nồng độ Testosterone toàn phần giảm nhẹ đạt mức ý nghĩa thống kê ($-0,032 \pm 0,098$ ng/mL, $p = 0,033$). Các thông số khác của chỉ số nội tiết và bilan lipid khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Unfer và cs (2017) cho thấy có sự giảm có ý nghĩa về nồng độ insulin máu đói và chỉ số HOMA ở nhóm bổ sung MI. Ngoài ra, có xu hướng giảm nồng độ Testosterone ở nhóm MI so với nhóm chứng nhưng chưa đạt mức độ thống kê. Các kết quả này nhấn mạnh tác động có lợi của MI trong việc cải thiện chuyển hóa và cường androgen ở các phụ nữ HCBTĐN. Tương tự, Hayamizu K. và cs (2022) cho thấy so sánh với nhóm chứng, inositol có thể cải thiện nồng độ insulin máu đói, diện tích dưới đường cong của test dung nạp đường, nồng độ Testosterone tự do, SHBG và tỷ lệ phóng noãn.

Bởi vì đề kháng insulin và cường insulin thứ phát gây ra cường androgen, không phóng noãn và bất thường chuyển hóa ở các bệnh nhân

HCBTĐN béo và gầy, sử dụng inositol cải thiện đề kháng insulin, từ đó giảm các triệu chứng liên quan cường androgen, khôi phục kinh nguyệt, cải thiện sinh sản và cải thiện các thông số chuyển hóa.

4.2.7. So sánh kết quả điều trị giữa metformin và inositol

Nghiên cứu ghi nhận nhóm điều trị metformin có tỷ lệ đều kinh tăng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị bằng inositol ($p < 0,05$). Sự thay đổi các thông số lâm sàng và cận lâm sàng sau điều trị ở hai nhóm thuốc khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Tỷ lệ có thai tương đồng giữa hai nhóm trong khi tác dụng phụ cao hơn đáng kể ở nhóm metformin.

Thakur SS và cộng sự (2020) so sánh hiệu quả của metformin với myo-inositol và với metformin + myo-inositol lên chức năng buồng trứng và các yếu tố chuyển hóa ở phụ nữ HCBTĐN, báo cáo rằng myo-inositol dường như ít hiệu quả hơn trong việc phục hồi chu kỳ kinh nguyệt so với metformin và nhóm còn lại nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Ngoài ra, metformin cải thiện triệu chứng mụn và rậm lông trong khi myo-inositol không cải thiện có ý nghĩa các biểu hiện về da. Cả metformin và inositol đều làm giảm BMI có ý nghĩa sau điều trị và sự khác biệt về thay đổi này giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Metformin cải thiện rõ rệt tỷ lệ có thai trong khi tỷ lệ này không cải thiện có ý nghĩa ở nhóm inositol đơn thuần. Facchinetti F. và cs (2019) báo cáo không có sự khác biệt về hiệu quả của metformin và myo-inositol lên sự thay đổi nội tiết ngăn hạn, và bởi vì myo-inositol có khả năng dung nạp cao hơn, nhóm thuốc này dễ được chấp nhận hơn ở phụ nữ HCBTĐN.

4.2.10. Hiệu quả IUI của các phác đồ kích thích phóng noãn với letrozole ở phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỷ lệ hoàn thành chu kỳ sau KTPN bằng letrozole rất cao (97,9%), số ngày KTPN trung bình là $14,33 \pm 3,03$ ngày, số nang noãn trưởng thành trung bình là $1,23 \pm 0,60$ nang noãn, độ dày nội mạc tử cung trung bình là $7,02 \pm 2,14$ mm, mang lại 25,5% trường hợp thai lâm sàng và 25,5% thai diễn tiến. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Tùng, nghiên cứu của Kallol Kumar Roy và cs (2012).

Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ hoàn thành chu kỳ cao hơn, số ngày kích thích phóng noãn ngắn hơn, độ dày nội mạc tử cung mỏng hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở nhóm LET trong khi không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai giữa hai nhóm ($p > 0,05$).

Alizzi và cs (2018) thực hiện một thử nghiệm lâm sàng tương tự trên nhóm phụ nữ HCBTĐN không có bằng chứng đề kháng insulin trước đó, báo cáo rằng ở cả hai nhóm, có thai đạt được ở 54/80 phụ nữ (67,5%) và tỷ lệ phóng noãn đạt 91,3% với số chu kỳ trung bình thực hiện là 2,3 chu kỳ, 70% phụ nữ phát triển đơn noãn. Ngoài ra, nhóm letrozole đơn thuần mang lại tỷ lệ phát triển đơn noãn lên đến 97,9%, trong khi có đến hơn 70% nhóm Letrozole + FSH phát triển hai nang noãn ($p < 0,001$) tuy nhiên tỷ lệ có thai khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy rằng phác đồ letrozole + FSH mang lại sự phát triển đa noãn cao hơn so với letrozole đơn độc nhưng không thay đổi tỷ lệ có thai.

El-Sayed A. và cs (2021) báo cáo rằng so với với nhóm LET+FSH, nhóm letrozole đơn độc có tỷ lệ phát triển đơn noãn cao hơn, tỷ lệ phát triển đa noãn thấp hơn, ngược lại nội mạc tử cung mỏng hơn so với nhóm có sử dụng FSH nhưng tỷ lệ có thai không khác biệt có ý nghĩa, các kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Từ đó ủng hộ sử dụng phác đồ letrozole đơn độc do hiệu quả kinh tế mà không thay đổi tỷ lệ có thai.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm kiểu hình, nội tiết sinh sản, chuyển hóa và hình ảnh siêu âm của phụ nữ vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang

- Phụ nữ vô sinh mắc Hội chứng buồng trứng đa nang có thể trạng gầy, BMI trung bình $21,10 \pm 2,43 \text{ kg/m}^2$; 89,5% phụ nữ có rối loạn kinh nguyệt, mFG trung bình là $1,79 \pm 2,79$, nồng độ AMH cao ($7,42 \pm 3,70 \text{ ng/mL}$).

- Tần suất xuất hiện rối loạn dung nạp đường là 5,8%. Có 12,3% phụ nữ mắc hội chứng chuyển hóa và 18,1% có đề kháng insulin.

- Các yếu tố dự báo Hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ vô sinh Hội chứng buồng trứng đa nang bao gồm tăng vòng bụng và tăng TG.

2. Hiệu quả một số biện pháp can thiệp ở phụ nữ vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang

- Metformin cải thiện chu kỳ kinh nguyệt, giảm cân nặng và BMI, giảm nhẹ điểm số mFGm nồng độ LH và Testosterone cơ bản ($p < 0,05$). Cải thiện cân nặng, BMI, vòng bụng tốt hơn ở nhóm thừa cân/béo phì. Tỷ lệ có thai tự nhiên là 21,0%. Tác dụng phụ gặp ở 29,2%.

- Inositol cải thiện chu kỳ kinh nguyệt, giảm vòng hông và giảm nồng độ Testosterone ($p < 0,05$). Cải thiện cân nặng, BMI, vòng bụng ở

nhóm thừa cân/béo phì và cải thiện chu kỳ kinh nguyệt ở nhóm không thừa cân/béo phì. Tỷ lệ có thai tự nhiên là 18,9%. 9,4% có tác dụng phụ.

- Điều trị bằng metformin có tỷ lệ kinh đều tăng cao hơn so với điều trị bằng inositol.

- Thực hiện IUI sau kích thích phóng noãn bằng letrozole có tỷ lệ hoàn thành chu kỳ là 90,4%; số nang noãn trung bình là $1,43 \pm 1,19$ noãn; tỷ lệ phát triển đơn noãn là 68,7%; tỷ lệ có thai/chu kỳ là 26,5%.

- So với phác đồ letrozole đơn thuần, phác đồ letrozole + FSH có tỷ lệ hoàn thành chu kỳ thấp hơn, phát triển đa noãn cao hơn, số ngày kích thích dài hơn và nội mạc tử cung dày hơn ($p < 0,05$). Tỷ lệ có thai không khác biệt có ý nghĩa (27,7% so với 25%, $p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

- Cần có chiến lược tầm soát và điều trị dự phòng các rối loạn dung nạp đường, rối loạn chuyển hóa và rối loạn lipid máu cho các phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang ở độ tuổi sinh sản để ngăn ngừa các biến chứng thai kỳ và biến chứng dài hạn về sau.

- Có thể sử dụng metformin và inositol nhằm cải thiện cân nặng, vòng bụng ở phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang béo phì.

- Sử dụng phác đồ letrozole như là phác đồ đầu tay để kích thích phóng noãn ở phụ nữ vô sinh mắc hội chứng buồng trứng đa nang. Ưu tiên sử dụng phác đồ letrozole đơn thuần do hiệu quả kinh tế mà không thay đổi tỷ lệ có thai.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1. Lê Viết Nguyên Sa, Lê Minh Tâm, Cao Ngọc Thành (2019), “Cập nhật y học bằng chứng về hiệu quả của metformin và inositol trong điều trị hội chứng Buồng trứng đa nang”, *Tạp chí Y dược học – Trường Đại học Y Dược Huế*, tập 9, số 6+7, tr 195-201.

2. Lê Viết Nguyên Sa, Nguyễn Thị Như Quỳnh, Lê Thị Thuận Mỹ, Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm (2021), “Ảnh hưởng của các kiểu hình Hội chứng buồng trứng đa nang khác nhau lên kết quả thụ tinh trong ống nghiệm”, *Tạp chí Phụ Sản* tập 19 số 1, tr 54 – 60.

3. Lê Viết Nguyên Sa, Lê Minh Tâm, Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành (2022). Giá trị của AMH trong dự báo phóng noãn và có thai sau bơm tinh trùng vào buồng tử cung và kích thích phóng noãn bằng AI ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang, *Hội nghị nghiên cứu sinh quốc tế Đại học Y Dược Huế* 2022.

4. NSV Le, MT Le, ND Nguyen, NQT Tran, QHV Nguyen, TN Cao (2021), “A cross-Sectional Study on Potential Ovarian volume and Related Factors in women with PCOS from Infertile Couples” – *International journal of women health*. 13, pp. 793-801.

5. Lê Viết Nguyên Sa, Lê Minh Tâm, Trần Thị Như Quỳnh, Cao Ngọc Thành (2022), “The effect of Metformin on clinical features, endocrine and metabolic profiles of infertile women with PCOS” ,*Journal of Clinical Medicine*, No 83, p. 50-56.