BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

LÊ VĂN CHI

NGHIÊN CỨU HỘI CHỨNG CHUẨN HÓA VÀ VAI TRÒ CỦA KHÁNG INSULIN,ESTRADIOL VÀ TESTOSTERON Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

Chuyên ngành: Nội Nội tiết
Mã số: 62.72.20.15

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2010

Công trình được hoàn thành tại: trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

Người hướng dẫn khoa học:

PGS, TS Trần Hữu Dàng

PGS, TS Cao Ngọc Thành

Phản biện 1: PGS, TS Đỗ Trung Quân
Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 2: PGS, TS Hoàng Trung Vinh
Học viện Quân y 103

Phản biện 3: GS, TS Huỳnh Văn Minh
Trường Đại học Y Dược Huế

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Nhà nước họp tại Đại học Huế
Vào lúc 9 giờ 00 ngày 03 tháng 09 năm 2010

Có thể tìm luận án tại:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Đại học Huế

Thư viện trường Đại học Y Dược Huế.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC
LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Lê Văn Chi (2009), "Bilan lipid máu ở phụ nữ mãn kinh". *Y học thực hành*, 658-659, tr. 374-381.
2. Lê Văn Chi (2009), "Hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh", *Y học thực hành*, 658-659, tr. 382-390.
3. Lê Văn Chi (2009), "Sự thay đổi nồng độ estradiol và huyết áp ở phụ nữ mãn kinh", *Y học thực hành*, 673-674, tr. 336-342.

CẤU TRÚC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 126 trang, với 4 chương chính:

Đặt vấn đề	4 trang
Chương 1: Tổng quan tài liệu	37 trang
Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu	16 trang
Chương 3: Kết quả nghiên cứu	29 trang
Chương 4: Bàn luận	37 trang
Kết luận và kiến nghị	3 trang

Luận án có 54 bảng, 9 hình, 5 biểu đồ và 10 sơ đồ.

Có 167 tài liệu tham khảo, trong đó gồm 38 tài liệu tiếng Việt và 129 tài liệu tiếng Anh.

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

AACE	Trường môn các nhà Nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ
ADA	Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ
Apo-B	Apolipoprotein B
BMI	Chỉ số khối cơ thể
Chol TP	Cholesterol toàn phần
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DHEAS	Dehydroepiandrosteron sulfat
ĐTĐ	Đái tháo đường
EASD	Hiệp hội nghiên cứu Đái tháo đường châu Âu
ECLIA	Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang
EGIR	Nhóm nghiên cứu kháng insulin châu Âu
FAI	Chỉ số hormon sinh dục nam tự do
HA	Huyết áp
HCCH	Hội chứng chuyển hóa
HDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng cao
HOMA-IR	Chỉ số HOMA-IR đánh giá đề kháng insulin
Io	Insulin huyết thanh lúc đói
IDF	Liên đoàn Đái tháo đường quốc tế
IDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng trung gian
NCEP-ATP III	Chương trình giáo dục quốc gia về cholesterol – Bảng điều trị dành cho người trưởng thành lần thứ III
NHLBI	Viện Tim, Phổi, Huyết học quốc gia Hoa Kỳ
LDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng thấp
OR	Tỉ số chênh
QUICKI	Chỉ số QUICKI
SHBG	Globulin gắn hormon sinh dục
TCYTTG	Tổ chức Y tế Thế giới
TGMK	Thời gian mãn kinh
THA	Tăng huyết áp
VB	Vòng bụng
VB/VM	Tỉ vòng bụng/vòng mông
VLDL-C	Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng rất thấp

MỞ ĐẦU

1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI NGHIÊN CỨU

Quá trình lão hóa hoạt động sinh dục nữ là một quá trình liên tục được bắt đầu từ sớm và dần dần đi đến giai đoạn sau cùng là mãn kinh. Mãn kinh đánh dấu sự chấm dứt khả năng sinh sản đã bị giảm sút dần theo thời gian.

Mãn kinh gây nên các triệu chứng rất đa dạng và có thể ảnh hưởng trầm trọng đến chất lượng cuộc sống của người phụ nữ trong giai đoạn này như các biểu hiện rối loạn vận mạch; teo cơ quan niệu-sinh dục; loãng xương và bệnh tim mạch.

Sự chuyển tiếp từ tiền mãn kinh sang mãn kinh phối hợp với sự xuất hiện của nhiều đặc điểm của hội chứng chuyển hóa do hậu quả trực tiếp của suy buồng trứng hoặc là hậu quả gián tiếp do sự tái phân bố chất béo trong cơ thể khi thiếu estrogen xảy ra.

Mối liên quan giữa hormon sinh dục nam và estrogen với các thành phần chuyển hóa riêng rẽ đã được nghiên cứu trên đối tượng phụ nữ mãn kinh và chưa đưa ra được một kết quả thống nhất. Tại Việt Nam ít có nghiên cứu tập trung tìm hiểu mối liên quan giữa nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh với sự xuất hiện của hội chứng chuyển hóa nói chung và với các thành tố của hội chứng chuyển hóa, cũng như với đề kháng insulin nói riêng ở nhóm phụ nữ mãn kinh.

2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

2.1. Khảo sát các chỉ số nhân trắc, đặc điểm các thành tố của hội chứng chuyển hóa, tình trạng tăng insulin máu/kháng insulin, nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh mắc và không mắc hội chứng chuyển hóa.

2.2. Khảo sát tương quan giữa nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh với các thành tố của hội chứng chuyển hóa và với một số yếu tố khác (cholesterol toàn phần, Apo-B, insulin huyết thanh, chỉ số HOMA-IR, chỉ số QUICKI). Đánh giá nguy cơ kháng insulin theo nồng độ estradiol, testosteron huyết thanh; nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa theo tình trạng kháng insulin và theo nồng độ estradiol, testosteron huyết thanh.

3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

3.1. Ý nghĩa khoa học

Hướng nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và vai trò của kháng insulin, estradiol, testosteron ở phụ nữ mãn kinh có tính thời sự vì hiện nay có nhiều nghiên cứu về hội chứng chuyển hóa cũng như ảnh hưởng của estradiol và testosteron huyết thanh lên sự xuất hiện của hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh và kết quả của những nghiên cứu này không thống nhất nhau. Kết quả của nghiên cứu này giúp hiểu rõ hơn vai trò của mãn kinh đối với sự hình thành của hội chứng chuyển hóa cũng như đối với tình trạng kháng insulin.

3.2. Ý nghĩa thực tiễn

- Việc xác định được thành tố nào của hội chứng chuyển hóa chiếm tỉ lệ cao nhất giúp thầy thuốc lâm sàng có định hướng theo dõi những thành tố này ở

những phụ nữ bước vào giai đoạn mãn kinh, từ đó có thể xác định được nhóm phụ nữ mãn kinh có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa trong tương lai và có các biện pháp can thiệp kịp thời.

- Việc xác định được nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa và đề kháng insulin dựa vào các điểm cắt của nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh giúp thầy thuốc lâm sàng có kế hoạch theo dõi ở những phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh vượt quá các điểm cắt này để phát hiện sớm cũng như áp dụng các biện pháp dự phòng nhằm làm giảm nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa.

- Việc xác định nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa dựa vào tình trạng kháng insulin giúp thầy thuốc lâm sàng nhận diện được nhóm phụ nữ có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa để có các biện pháp dự phòng và can thiệp kịp thời.

Chương 1
TỔNG QUAN

1.1. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

1.1.1. Đại cương

Trong thế kỷ 20, bệnh tim mạch được xem là nguyên nhân gây bệnh và tử vong chính tại các nước phát triển và đã có nhiều nỗ lực nhằm tìm hiểu sinh bệnh học cũng như nhận diện những yếu tố nguy cơ của bệnh lý này.

Tập hợp các yếu tố nguy cơ tim mạch: tăng lipid máu, béo phì và tăng huyết áp cùng với mối liên quan của chúng với đề kháng insulin đã đưa đến giả thuyết về sự hiện diện của một tình trạng bệnh lý chung, đó là hội chứng "chuyển hóa" hay hội chứng "đề kháng insulin".

Khái niệm này được G. M. Reaven thống nhất và mở rộng vào năm 1988 và được đặt tên là "Hội chứng X". Thuật ngữ "Hội chứng chuyển hóa" ngày nay chiếm một vị trí quan trọng và trở thành một thuật ngữ quen thuộc trong y văn. Trong phân loại bệnh tật ICD-9 của TCYTTG, Hội chứng chuyển hóa có một mã số riêng là 277.7.

1.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa của Liên đoàn đái tháo đường quốc tế IDF 2005

Bảng 1.5: Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa của IDF 2005

Béo trung tâm (trị số vòng bụng thay đổi theo chủng tộc)
Kèm ≥ 2 trong 4 tiêu chuẩn sau:
Tăng triglycerid máu ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l) hoặc đang điều trị
Giảm HDL-C máu hoặc đang điều trị
Nam < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) Nữ < 50 mg/dl (1,29 mmol/l)
Huyết áp tăng: tâm thu ≥ 130 và/hoặc tâm trương ≥ 85 mmHg hoặc đang điều trị
Tăng glucose máu đói ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) hoặc đã được chẩn đoán ĐTĐ týp 2. Nếu glucose máu đói ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/l) cần làm nghiệm pháp dung nạp glucose uống nhưng nghiệm pháp này không cần để xác định HCCH.

1.1.3. Dịch tễ học hội chứng chuyển hóa

1.1.3.1. Dịch tễ học hội chứng chuyển hóa trên thế giới

20 - 25% dân chúng mắc HCCH (tiêu chuẩn của NCEP-ATP III), và tỉ lệ mắc HCCH ở lứa tuổi trên 50 là 44%. Có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ mắc HCCH như tuổi, chủng tộc, trọng lượng cơ thể, trình độ văn hóa …

1.1.3.2. Dịch tễ học hội chứng chuyển hóa tại Việt nam

Tại Việt Nam cũng có nhiều nghiên cứu về HCCH, chủ yếu là các nghiên cứu dịch tễ học trên nhiều đối tượng bệnh lý khác nhau: người béo phì dạng nam, bệnh nhân ĐTĐ týp 2, bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh nhân đột quỵ … Ở phụ nữ mãn kinh mắc HCCH (theo NCEP-ATP III), tỉ lệ tăng huyết áp 87,5%, tỉ lệ vòng bụng lớn 74,42%; tỉ lệ rối loạn lipid máu rất cao (96,43%).

1.1.4. Sinh bệnh học hội chứng chuyển hóa

HCCH là một tập hợp các bất thường chuyển hóa có liên quan đến đề kháng insulin và thường xảy ra ở những người thừa cân/béo phì. Đề kháng insulin và béo trung tâm là những yếu tố bệnh sinh quan trọng.

1.1.4.1. Đề kháng insulin: cầu nối giữa béo phì và các biến chứng chuyển hóa

Béo phì là một nguyên nhân quan trọng của ĐTĐ, rối loạn lipid máu và THA. Jean Vague là người đầu tiên sử dụng thuật ngữ "BÉO DẠNG NAM" để mô tả một loại béo phì trong đó mỡ được tập trung chủ yếu ở vùng thân, trong khi "BÉO DẠNG NỮ" dùng để mô tả béo phì với sự phân bố mỡ chủ yếu ở mông và đùi.

Khái niệm đề kháng insulin là yếu tố chính liên quan đến một nhóm các bất thường (hội chứng X) được Reaven trình bày lần đầu vào năm 1988.

Vẫn còn có tranh cãi về vai trò của đề kháng insulin và vai trò của béo bụng, và nhiều tổ chức như IDF, TCYTTG, Hội các nhà nội tiết lâm sàng Hoa Kỳ (AACE) và Nhóm nghiên cứu châu Âu về đề kháng insulin (EGIR) đã xem đề kháng insulin là yếu tố trung tâm quan trọng nhất của hội chứng này.

1.1.4.2. Kiểu hình "vòng bụng lớn và tăng triglycerid máu"

B. Lamarche cho rằng khó áp dụng các tiêu chuẩn của TCYTTG và NCEP-ATP III trong tầm soát HCCH vì vậy ông đề nghị sử dụng kiểu hình "*vòng bụng lớn và tăng triglycerid máu*" để tầm soát HCCH. Vòng bụng lớn là yếu tố chính làm nặng lên các yếu tố khác (ngoại trừ triglycerid) của HCCH ở phụ nữ bị rối loạn dung nạp glucose.

1.2. MÃN KINH

1.2.1. Sự chuyển tiếp giữa tiền mãn kinh-mãn kinh và thời kỳ mãn kinh

Mãn kinh tự nhiên được định nghĩa là sự ngừng hành kinh vĩnh viễn do buồng trứng mất chức năng tạo noãn. Mãn kinh tự nhiên được xác định khi không còn hành kinh nữa sau 12 tháng liên tiếp và không do một nguyên nhân sinh lý hay bệnh lý nào khác gây ra.

1.2.2. Tuổi mãn kinh

Tuổi mãn kinh trung bình là 51 và không thay đổi từ hơn 125 năm qua. Tại Việt Nam tuổi mãn kinh trung bình nằm trong khoảng 47±4 đến 49,3±3,1.

1.2.3. Sinh tổng hợp estrogen và các steroid khác ở phụ nữ

1.2.3.1. Sinh tổng hợp estrogen và các steroid khác ở phụ nữ trong tuổi sinh sản

Ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, estradiol được tạo ra từ nhiều vị trí khác nhau: (1) từ buồng trứng, (2) từ các mô ngoại biên như da và mô mỡ dưới da, và (3) từ các mô đích của estradiol (cả sinh lý và bệnh lý) như vùng dưới đồi, tế bào ung thư vú và lạc nội mạc tử cung.

Testosteron ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản được tạo ra từ 2 nguồn: (1) 1/3 do buồng trứng tạo ra, (2) 2/3 từ sự chuyển tiền chất androstenedion thành testosteron ở mô ngoại biên (mô mỡ, da).

1.2.3.2. Sinh tổng hợp estrogen, testosteron và các steroid khác ở phụ nữ MK

Sau khi mãn kinh sẽ không còn một đơn vị nang noãn nào ở buồng trứng được phát hiện khi xét nghiệm mô học. Buồng trứng sau mãn kinh tiết ra 2 steroid chính là androstenedion và testosteron. Sự giảm testosteron trong giai đoạn mãn kinh chủ yếu do sự giảm sản xuất testosteron từ các mô ngoài buồng trứng, trong khi buồng trứng sản xuất testosteron gần như không đổi.

Thay đổi nội tiết lớn nhất trong giai đoạn quanh mãn kinh là sự giảm nồng độ và tốc độ sản xuất estradiol. Ở giai đoạn mãn kinh, nồng độ estradiol trong máu trung bình là 20 pg/ml.

1.3. MÃN KINH VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

1.3.1. Mãn kinh và hội chứng chuyển hóa

Sự chuyển tiếp từ tiền mãn kinh sang mãn kinh phối hợp với sự xuất hiện của nhiều đặc điểm của HCCH. Mãn kinh làm tăng nguy cơ mắc HCCH lên 60% sau khi đã điều chỉnh theo tuổi, BMI, hoạt động thể lực.

1.3.2. Nồng độ estradiol, testosteron huyết thanh và hội chứng chuyển hóa

Phụ nữ mãn kinh mắc HCCH có nồng độ estradiol, testosteron và FAI cao hơn và SHBG thấp hơn nhóm phụ nữ không mắc HCCH.

Một số nghiên cứu khác cho thấy không có sự liên quan giữa nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh với sự xuất hiện của HCCH.

1.3.3. Mãn kinh và các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Estrogen làm tích tụ chất béo dưới da đùi và mông, khi estrogen giảm xuống phụ nữ mãn kinh thường bị béo trung tâm. Mãn kinh dường như không phải là nguyên nhân độc lập làm tăng cân; hiện tượng tăng cân (đánh giá bằng BMI) khi mãn kinh xảy ra thường liên quan đến quá trình lão hóa nhiều hơn.

Khi mãn kinh xảy ra, nhiều đặc điểm của HCCH xuất hiện; tuy vậy các nghiên cứu cho kết quả không phù hợp nhau.

Nhiều nghiên cứu đã khẳng định có mối liên quan giữa estradiol và testosteron với các yếu tố tạo thành HCCH: testosteron tự do có tương quan thuận với huyết áp và glucose máu đói, SHBG có tương quan với vòng bụng, HDL-C và glucose máu, FAI có liên quan đến glucose máu và testosteron tăng ở những phụ nữ có vòng bụng lớn, BMI tăng.

1.3.4. Mãn kinh với đề kháng insulin và nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa

1.3.4.1. Mãn kinh và đề kháng insulin

Ở người vai trò của mãn kinh đối với sự nhạy cảm insulin còn chưa rõ. Theo M.J. Toth, tình trạng mãn kinh không ảnh hưởng lên độ nhạy insulin. Nghiên cứu WHI cho thấy phụ nữ mãn kinh có chỉ số đề kháng insulin cao (HOMA-IR) và chỉ số đánh giá chức năng tế bào bêta thấp (HOMA-B) sẽ có nguy cơ mắc đái tháo đường týp 2 cao hơn.

Theo G.M. Kalish, sau khi đã điều chỉnh theo tỉ VB/VM, nhóm phụ nữ mãn kinh có tứ phân vị estradiol toàn phần cao nhất hiện tượng đề kháng insulin (theo chỉ số HOMA-IR) tăng gấp 4 lần so với nhóm có tứ phân vị thấp nhất; và nếu tính theo estradiol có hoạt tính sinh học thì nguy cơ đề kháng insulin tăng gấp 6,1 lần. Tuy nhiên khi hiệu chỉnh theo BMI và tỉ VB/VM thì chỉ có estradiol có hoạt tính sinh học có liên quan với đề kháng insulin (tỉ số chênh: 2,7).

1.3.4.2. Mãn kinh và nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa

Phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol ở tam phân vị cao nhất có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 4,5 lần so với nhóm có nồng độ estradiol ở tam phân vị thấp nhất; tương tự, nhóm có nồng độ testosteron ở tam phân vị cao nhất cũng có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 4,3 lần so với nhóm có nồng độ testosteron ở tam phân vị thấp nhất. Nguy cơ mắc HCCH càng cao hơn nữa khi tính đến nồng độ SHBG và FAI.

Chương 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

350 phụ nữ mãn kinh được chia thành 2 nhóm: nhóm phụ nữ mãn kinh mắc HCCH và nhóm phụ nữ mãn kinh không mắc HCCH.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện.

Nghiên cứu được thực hiện tại cộng đồng, kết hợp với các đợt khám sức khỏe định kỳ của trường Đại học Y Dược Huế cho nhân dân 2 phường An Cựu và Vỹ Dạ, thành phố Huế, tỉnh Thừa Thiên-Huế.

Đối tượng nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Mãn kinh tự nhiên, sau 2 năm không có kinh trở lại.
- Tuổi không quá 65 tuổi.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán mãn kinh: sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán mãn kinh của Tổ chức y tế thế giới 1996: mãn kinh tự nhiên được xác định khi không còn hành kinh nữa sau 12 tháng liên tiếp và không do một nguyên nhân sinh lý hay bệnh lý nào khác gây ra.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng

- Phụ nữ bị cắt bỏ buồng trứng, tử cung.

- Phụ nữ đang sử dụng liệu pháp hormon thay thế.
- Phụ nữ bị gù, vẹo hay cong cột sống.
- Phụ nữ đang mắc các bệnh lý cấp tính.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

2.2.2. Phương tiện nghiên cứu

- Máy xét nghiệm sinh hóa máu: máy Olympus AU640, máy Cobas 6000 tại Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.
- Thước vải pha nylon của thợ may để đo vòng bụng, vòng mông.
- Cân bàn Nhơn Hòa để đo trọng lượng.
- Máy đo huyết áp đồng hồ Microlife BP AG1-20 của Thụy Sĩ, ống nghe.

2.2.3. Các bước tiến hành

2.2.3.1. Các bước tiến hành nghiên cứu

Mỗi đối tượng tham gia nghiên cứu được ghi chép các dữ kiện bằng một Phiếu điều tra có mã số riêng cho từng người.

Bước 1: khám lâm sàng.

-Tiến hành thu thập dữ liệu, ghi vào Phiếu điều tra: tên, tuổi địa chỉ, tiền sử (kinh nguyệt, thai nghén), tiền sử bệnh (ĐTĐ, THA, tăng lipid máu)

- Đo các chỉ số nhân trắc, tính chỉ số khối cơ thể (BMI), tỉ VB/VM.

Đánh giá béo phì: áp dụng tiêu chuẩn đánh giá béo phì của TCYTTG 2000 dành cho người trưởng thành Châu Á (đối với BMI); tiêu chuẩn của IDF 2005 (đối với chỉ số VB); tiêu chuẩn đánh giá béo phì của TCYTTG 2000 (đối với tỉ VB/VM).

- Đo huyết áp: theo Khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam năm 2008.

Chẩn đoán huyết áp tăng theo tiêu chuẩn chẩn đoán huyết áp của IDF 2005.

Bước 2: định lượng và đánh giá các thông số cận lâm sàng.

Lấy máu tĩnh mạch lúc đói định lượng các thông số theo yêu cầu nghiên cứu (glucose huyết tương; insulin, cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL cholesterol, LDL cholesterol, apo-B, insulin, estradiol và testosteron huyết thanh) tại Khoa Hóa Sinh, Bệnh viện Trung ương Huế.

- Đánh giá kết quả glucose huyết tương: áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH của IDF năm 2005 và tiêu chuẩn của TCYTTG và IDF năm 2006.
- Đánh giá kết quả insulin huyết thanh: chỉ tính giá trị trung bình của insulin huyết thanh lúc đói Io cho những trường hợp có nồng độ glucose huyết tương lúc đói bình thường (Go < 5,6 mmol/l) để loại trừ những trường hợp tăng insulin máu thứ phát do tăng glucose máu. Điểm cắt giới hạn của Io để chẩn đoán tăng insulin máu lúc đói: 4,11 µUI/mL.
- Đánh giá kháng insulin bằng chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI.

Giá trị tứ phân vị cao nhất của chỉ số HOMA-IR ở nhóm phụ nữ mãn kinh không mắc HCCH (nhóm "chứng"): 1,34. Giá trị tứ phân vị thấp nhất của chỉ số QUICKI ở nhóm phụ nữ mãn kinh không mắc HCCH (nhóm "chứng') 0,675.

- Đánh giá cholesterol toàn phần, LDL-C huyết thanh dựa vào Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu của Hội Tim mạch học Việt Nam 2008.
- Đánh giá triglycerid, HDL-C huyết thanh theo tiêu chuẩn của IDF 2005.
- Đánh giá apo B huyết thanh: điểm cắt giới hạn chẩn đoán tăng Apo-B máu: 1,28 g/l.
- Đánh giá kết quả estradiol và testosteron huyết thanh theo nhóm phụ nữ mắc và không mắc HCCH và theo nhóm thời gian mãn kinh. Sử dụng nồng độ trung vị và sử dụng phương pháp log để đưa giá trị estradiol huyết thanh về phân phối bình thường.

Bước 3: khảo sát đặc điểm các thành tố của hội chứng chuyển hóa, tình trạng tăng insulin máu/kháng insulin, nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh mắc và không mắc hội chứng chuyển hóa. Đánh giá nguy cơ kháng insulin theo nồng độ estradiol, testosteron huyết thanh; nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh theo tình trạng kháng insulin và theo nồng độ estradiol, testosteron huyết thanh.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, EpiInfo 6.04 và Medcalc 5.00.013.

2.4. KHỐNG CHẾ SAI SỐ

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Chương 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA

3.1.1. Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa

Bảng 3.1: Tỉ lệ mắc HCCH chung và theo thời gian mãn kinh

	HCCH (-) (179 trường hợp - 51,1%)			HCCH (+) (171 trường hợp – 48,9%)		
TGMK	< 5 năm [a]	5-9 năm [b]	> 9 năm [c]	< 5 năm [d]	5-9 năm [e]	> 9 năm [f]
Tỉ lệ % theo nhóm HCCH	31,3	30,2	38,5	29,8	24,0	46,2
p	$p^{a\&b}$; $p^{b\&c}$; $p^{a\&c} > 0,05$			$p^{d\&e} > 0,05$; $p^{e\&f}$, $p^{d\&f} < 0,05$		
Tỉ lệ % theo nhóm TGMK	52,4	56,8	46,6	47,6	43,2	53,4
p	$p^{a\&d}$, $p^{b\&e}$, $p^{c\&f} > 0,05$					

Trong 350 đối tượng, có 171 trường hợp mắc HCCH, chiếm tỉ lệ 48,9%.

Tỉ lệ mắc HCCH cao nhất khi mãn kinh > 9 năm (46,2%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm có thời gian mãn kinh < 5 năm và nhóm có thời gian mãn kinh 5-9 năm.

Bảng 3.2: Tỉ lệ mắc HCCH theo tứ phân vị của log estradiol và testosteron

	Tứ phân vị	Nồng độ	HCCH (+)	p
Log Estradiol	1	Estradiol (pg/ml) < 13,88	22,3% [a]	a & b > 0,05
	2	13,89-16,76	23,5%	
	3	16,77-19,78	23,5%	
	4	≥ 19,79	30,7% [b]	
Testosteron (ng/ml)	1	< 0,086	25,6% [c]	c & d > 0,05
	2	0,087-0,156	26,9%	
	3	0,157-0,199	13,8%	
	4	≥ 0,20	33,8% [d]	

Tỉ lệ mắc HCCH của nhóm có nồng độ estradiol và testosteron ở tứ phân vị cao nhất cao hơn nhóm có nồng độ estradiol và testosteron ở tứ phân vị thấp nhất không có ý nghĩa thống kê.

3.1.2. Tuổi trung bình, tuổi bắt đầu có kinh, tuổi mãn kinh, số con, tuổi con

Tuổi trung bình chung của nhóm nghiên cứu là 57,9 ± 4,5 tuổi. Sự khác biệt về tuổi giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê.

3.1.3. Các chỉ số nhân trắc

So sánh giữa nhóm mắc và không mắc HCCH, tất cả các chỉ số nhân trắc đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê; trong đó các chỉ số cân nặng, BMI, VB, VM và tỉ vB/VM có sự khác biệt rõ nhất và có ý nghĩa thống kê.

3.1.4. Đặc điểm các thành tố của hội chứng chuyển hóa

3.1.4.1. Tỉ lệ các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Bảng 3.9: Tỉ lệ các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Thành tố của HCCH	HCCH (-) (179)		HCCH (+) (171)		p
	n	%	n	%	
Tăng triglycerid	37	**20,7**	143	**83,6**	< 0,05
Giảm HDL-C	27	**15,1**	107	**63,6**	
Tăng huyết áp	95	**53,1**	139	**81,3**	
Tăng glucose	11	**6,1**	31	**18,1**	

Trong số 4 thành tố của HCCH, tăng triglycerid máu chiếm tỉ lệ cao nhất (83,6%), tiếp đến là tăng huyết áp (81,3%), giảm HDL-C (66,7%) và thấp nhất là tăng glucose máu (18,1%).

3.1.4.2. Vòng bụng

Bảng 3.10: Tỉ lệ béo phì (theo vòng bụng)

	HCCH (-)	HCCH (+)	p
Chung	30,1%	100%	< 0,05
< 5 năm	7,2%	29,2%	
5 – 9 năm	7,2%	23,4%	
> 9 năm	15,6%	47,3%	

Vẫn có một tỉ lệ béo phì (30,1%) ở nhóm không mắc hội chứng chuyển hóa. Ở cả 2 nhóm, tỉ lệ béo phì tăng cao nhất khi mãn kinh > 9 năm.

3.1.4.3. Huyết áp

Bảng 3.12: Tỉ lệ tăng huyết áp ở 2 nhóm phụ nữ mãn kinh

HCCH (-) / TGMK			HCCH (+) / TGMK		
< 5năm[a]	5-9năm[b]	> 9năm[c]	< 5năm[d]	5-9năm[e]	> 9năm[f]
17,8	12,3	22,9	25,1	19,9	36,2
$p^{a\&b}$, $p^{a\&c} > 0,05$ $p^{b\&c} < 0,05$			$p^{d\&e} > 0,05$; $p^{e\&f}$, $p^{d\&f} < 0,05$		
$p^{a\&d}$, $p^{b\&e} > 0,05$ $p^{c\&f} < 0,05$					

Tỉ lệ tăng huyết áp cao hơn ở nhóm mắc HCCH ở bất kỳ giai đoạn mãn kinh nào và rõ nhất ở nhóm có thời gian mãn kinh ≥ 5 năm.

3.1.4.4. Bilan lipid máu

Bảng 3.13: Trị số trung bình một số thông số lipid máu ở 2 nhóm

Lipid máu	HCCH (-) / TGMK			HCCH (+) / TGMK		
	< 5 năm [a]	5-9 năm [b]	> 9 năm [c]	< 5 năm [d]	5-9 năm [e]	> 9 năm [f]
Cholesterol TP (mmol/l)	**5,81 ± 1,03**			**6,22 ± 1,02** (p < 0,05)		
	5,94 ± 1,15	5,65 ± 0,85	5,82 ± 1,06	6,26 ± 0,95	6,31 ± 1,11	6,14 ± 1,03
	$p^{a\&d} > 0,05$		$p^{b\&e} < 0,05$		$p^{c\&f} > 0,05$	
Triglycerid (mmol/l)	**1,48 ± 0,72**			**2,79 ± 1,60** (p < 0,05)		
	1,51 ± 0,94	1,44 ± 0,59	1,47 ± 0,61	2,77 ± 1,24	2,78 ± 1,90	2,81 ± 1,67
	$p^{a\&d}$, $p^{b\&e}$, $p^{c\&f} < 0,05$					
HDL-C (mmol/l)	**1,51 ± 0,26**			**1,22 ± 0,25** (p < 0,05)		
	1,47 ± 0,24	1,52 ± 0,31	1,53 ± 0,23	1,23 ± 0,26	1,24 ± 0,24	1,21 ± 0,25
	$p^{a\&d}$, $p^{b\&e}$, $p^{c\&f} < 0,05$					
LDL-C (mmol/l)	**3,62 ± 0,90**			**3,74 ± 1,03** (p > 0,05)		
	3,77 ± 0,96	3,47 ± 0,78	3,62 ± 0,94	3,77 ± 1,13	3,80 ± 1,11	3,68 ± 0,93
	$p^{a\&d}$, $p^{b\&e}$, $p^{c\&f} > 0,05$					
Apo-B (g/l)	**1,10 ± 0,24**			**1,28 ± 0,26** (p < 0,05)		
	1,13 ± 0,26	1,07 ± 0,21	1,11 ± 0,25	1,19 ± 0,24	1,28 ± 0,30	1,28 ± 0,25
	$p^{a\&d} > 0,05$		$p^{b\&e}$, $p^{c\&f} < 0,05$			

Ở nhóm mắc HCCH, nồng độ cholesterol toàn phần, triglycerid, Apo-B cao hơn và HDL-C thấp hơn nhóm không mắc HCCH có ý nghĩa thống kê. LDL-C không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Cùng một thời gian mãn kinh như nhau, nhóm mắc HCCH có nồng độ triglycerid, Apo-B cao hơn và nồng độ HDL-C thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

Tỉ lệ tăng LDL-C không có sự khác biệt giữa 2 nhóm.

Bảng 3.15: Tỉ lệ tăng triglycerid và/hoặc giảm HDL-C máu ở 2 nhóm

	HCCH (-)	HCCH (+)	p
Tăng TG	20,7 %	83,6 %	< 0,05
Giảm HDL-C	15,0 %	63,6 %	
Tăng TG và giảm HDL-C	4,4 %	56,1 %	

Ở nhóm mắc HCCH, tỉ lệ tăng triglycerid máu là 83,6%, giảm HDL-C

máu là 63,6% và phối hợp cả tăng triglycerid và giảm HDL-C máu là 56,1%.

3.1.4.5. Glucose huyết tương

Bảng 3.16: Trị số glucose huyết tương lúc đói Go

	Chung	HCCH (-)	HCCH (+)	p
Go (mmol/l)	5,05 ± 1,03	4,82 ± 0,70	5,28 ± 1,24	< 0,05

Nhóm mắc HCCH có trị số glucose huyết tương cao hơn nhóm không mắc HCCH có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.18: Tỉ lệ tăng glucose máu và tỉ lệ bệnh đái tháo đường týp 2 đã biết

	HCCH (-)	HCCH (+)	p
Tăng glucose máu đói	**6,1**	**18,1**	p < 0,05
Rối loạn glucose máu đói	5,0	12,3	
Đái tháo đường	1,1	5,8	
Tăng glucose máu đói và bệnh đái tháo đường đã biết	**7,2**	**18,7**	

Tỉ lệ tăng glucose máu chung; rối loạn glucose máu đói và đái tháo đường nói riêng đều tăng cao có ý nghĩa thống kê ở nhóm mắc HCCH.

3.1.5. Các kết hợp khác nhau của hội chứng chuyển hóa

3.1.5.1. Tỉ lệ kết hợp các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Bảng 3.18: Tỉ lệ kết hợp các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Số thành tố	Cách kết hợp	Số lượng	Tỉ lệ %
3 thành tố	VB, TG, HA	37	21,6
	VB, TG, HDL-C	24	14,0
	VB, TG, G	13	7,6
	VB, HDL-C, HA	16	9,4
	VB, HDL-C, G	0	0
	VB, HA, G	10	5,8
	Tổng	***100***	***58,5***
4 thành tố	VB, TG, HDL-C, HA	54	31,6
	VB, TG, HDL-C, G	4	2,3
	VB, HDL-C, HA, G	0	0
	Tổng	***58***	***33,9***
5 thành tố	VB, TG, HDL-C, HA, G	13	7,6
	Tổng	***13***	***7,6***

Có 10 cách kết hợp tạo thành HCCH.

HCCH được kết hợp từ 3 thành tố có 100 trường hợp, chiếm tỉ lệ 58,5. HCCH được kết hợp từ 4 thành tố có 58 trường hợp, chiếm tỉ lệ 33,9%. HCCH gồm tất cả 5 thành tố có 13 trường hợp, chiếm tỉ lệ 7,6%.

Không có một trường hợp mắc HCCH nào từ kết hợp VB – HDL-C – G, hoặc kết hợp VB – HDL-C – HA – G.

Bảng 3.19: Tỉ lệ các thành tố trong các kết hợp của HCCH

HCCH	TG	HDL-C	Huyết áp	Glucose
3 thành tố	28%	43%	72%	14%
4 thành tố	100%	100%	93,1%	6,9%
5 thành tố	100%	100%	100%	100%

Trong nhóm mắc HCCH gồm 3 thành tố, tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất (72%), tăng glucose máu chiếm tỉ lệ thấp nhất (14%), giảm HDL-C máu chiếm 43% và tăng triglycerid máu chiếm 28%.

Trong nhóm mắc HCCH gồm 4 thành tố, tăng triglycerid máu và giảm HDL-C máu chiếm 100%, tăng huyết áp chiếm 93,1% và tăng glucose máu cũng chiếm tỉ lệ thấp nhất 6,9%.

3.1.5.2. Giá trị các thành tố của hội chứng chuyển hóa và các yếu tố khác theo các kết hợp khác nhau của hội chứng chuyển hóa

Có sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê về giá trị của tất cả các thành tố tạo thành HCCH ở tất cả 8 kết hợp khác nhau của HCCH.

Ngoại trừ chỉ số QUICKI không có sự khác biệt giữa các kết hợp của HCCH, các chỉ số cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo-B, Io và HOMA-IR đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kết hợp khác nhau.

3.1.6. Insulin huyết thanh, tăng insulin máu và kháng insulin

Chỉ tính giá trị trung bình của Io, chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI cho những trường hợp có Go bình thường (< 5,6 mmol/l) để loại trừ tăng insulin máu thứ phát. Có 308 trường hợp có glucose huyết tương lúc đói bình thường với 168 trường hợp HCCH (-) và 140 trường hợp HCCH (+).

Nồng độ Io, chỉ số HOMA-IR cao hơn có ý nghĩa ở nhóm mắc HCCH. Chỉ số QUICKI ở nhóm mắc HCCH thấp hơn so với nhóm không mắc HCCH.

Bảng 3.23: Tỉ lệ tăng insulin máu đói và trị số trung bình của insulin ở nhóm có tăng insulin máu đói

	HCCH (-)	HCCH (+)	p
Io	7,28 ± 2,94	9,41 ± 6,07	< 0,05
Tỉ lệ tăng insulin máu đói	47,6	83,5	

Nhóm mắc HCCH có tỉ lệ tăng insulin máu đói 83,5% cao hơn nhóm không mắc HCCH (47,6%). Nhóm mắc HCCH và mãn kinh > 9 năm có tỉ lệ tăng insulin máu đói cao nhất: 36,4%.

Ở nhóm mắc HCCH, nồng độ insulin máu đói (9,41 ± 6,07 µUI/ml) cao hơn nhóm không mắc HCCH: Io 7,28 ± 2,94 µUI/ml.

Bảng 3.24: Tỉ lệ kháng insulin dựa vào chỉ số HOMA-IR và giá trị của chỉ số HOMA-IR

	HCCH (-)	HCCH (+)	p
HOMA-IR	1,94 ± 0,59	2,63 ± 1,51	< 0,05
Đề kháng insulin	25%	52,8%	

Tỉ lệ kháng insulin dựa vào chỉ số HOMA-IR (> 1,34) ở nhóm mắc

HCCH (52,8%) cao hơn so với nhóm không mắc HCCH (25%). Nhóm phụ nữ mắc HCCH và có thời gian mãn kinh > 9 năm có tỉ lệ đề kháng insulin cao nhất (24,3%) và cũng có trị số HOMA-IR cao nhất (3,234 ± 1,972).

Giá trị HOMA-IR ở nhóm mắc HCCH là 2,63 ± 1,51 cao hơn nhóm không mắc HCCH: 1,94 ± 0,59.

Bảng 3.25: Tỉ lệ kháng insulin dựa vào chỉ số QUICKI và giá trị của chỉ số QUICKI

	HCCH (-)	HCCH (+)	p
QUICKI	0,608 ± 0,054	0,349 ± 0,022	< 0,05
Đề kháng insulin	24,4 %	52,1%	

Tỉ lệ kháng insulin dựa vào chỉ số QUICKI (< 0,675) ở nhóm mắc HCCH là 52,1% cao hơn nhóm không mắc HCCH (24,2%). Giá trị chỉ số QUICKI có sự khác biệt ở nhóm không mắc HCCH (0,608 ± 0,054) so với nhóm mắc HCCH (0,349 ± 0,022).

3.2. ESTRADIOL VÀ TESTOSTERON HUYẾT THANH

Bảng 3.26: Nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh

		HCCH (-)			HCCH (+)		
		< 5 năm[a]	5-9 năm[b]	> 9 năm[c]	< 5 năm[d]	5-9 năm[e]	> 9 năm[f]
Estradiol huyết thanh (pg/ml)	TB ± ĐLC	**19,05 ± 11,95**					
	Trung vị	**16,77**					
	TB ± ĐLC	19,73 ± 15,38			18,35 ± 6,74 (p > 0,05)		
	Trung vị	**16,42**			**17,08**		
	TB ± ĐLC	27,22 ± 25,11	17,15 ± 8,18	16,44 ± 6,38	18,79 ± 8,75	17,54 ± 7,34	18,51 ± 4,89
	Trung vị	17,01	16,23	15,59	17,28	16,33	18,05
Testosteron huyết thanh (ng/ml)	TB ± ĐLC	**0,152 ± 0,081**			**0,152 ± 0,080** (p > 0,05)		
	TB ± ĐLC	0,139 ± 0,068	0,168 ± 0,099	0,148 ± 0,073	0,162 ± 0,093	0,145 ± 0,059	0,149 ± 0,082

$p^{a\,\&b}$, $p^{a\,\&c}$, $p^{a\,\&d}$, $p^{c\,\&f} < 0,05$

Nồng độ trung bình của estradiol: 19,05 ± 11,95 pg/ml.

Ở nhóm không mắc HCCH và có thời gian mãn kinh < 5 năm nồng độ estradiol huyết thanh có sự dao động khá lớn: 27,22 ± 25,11 pg/ml nên giá trị trung vị được sử dụng để so sánh. Nhóm mắc HCCH có nồng độ trung vị estradiol cao hơn nhóm không mắc HCCH: 17,08 pg/ml so với 16,42 pg/ml.

Ở nhóm không mắc HCCH, nồng độ trung vị estradiol giảm dần theo thời gian mãn kinh; còn ở nhóm mắc HCCH, nồng độ trung vị estradiol giảm rồi tăng trở lại khi mãn kinh > 9 năm.

Nồng độ testosteron huyết thanh ở 2 nhóm mắc và không mắc HCCH tương đương nhau.

Do nồng độ estradiol huyết thanh có độ biến thiên khá lớn nên để việc tính toán chính xác hơn chúng tôi đã sử dụng phương pháp log để đưa giá trị estradiol huyết thanh về phân phối bình thường.

Bảng 3.27: Giá trị log estradiol huyết thanh

HCCH (-)			HCCH (+)		
< 5 năm	5-9 năm	> 9 năm	< 5 năm	5-9 năm	> 9 năm
1,23 ± 0,19			**1,24 ± 0,13**		
1,32 ± 0,27	1,20 ± 0,15	1,19 ± 0,12	1,24 ± 0,15	1,21 ± 0,14	1,25 ± 0,10

Nhóm mắc HCCH có nồng độ estradiol huyết thanh (biểu thị qua giá trị log estradiol) cao hơn nhóm không mắc HCCH không có ý nghĩa thống kê.

Nhóm không mắc HCCH, nồng độ estradiol giảm dần theo thời gian MK.

Khi thời gian mãn kinh > 9 năm, nhóm mắc HCCH có nồng độ estradiol cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mắc HCCH.

3.3. TƯƠNG QUAN GIỮA ESTRADIOL VÀ TESTOSTERON HUYẾT THANH VỚI CÁC THÀNH TỐ CỦA HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ KHÁC

3.3.1. Tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Không có tương quan có ý nghĩa giữa estradiol và testosteron huyết thanh với các thành tố của HCCH. Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi, các tương quan nói trên vẫn không thay đổi.

Nhóm không mắc HCCH, estradiol huyết thanh có tương quan nghịch yếu với HDL-C huyết thanh (r = - 0,41) ở nhóm có TGMK < 5-9 năm, và tương quan nghịch yếu với glucose huyết tương: r = - 0,37 ở nhóm có TGMK < 5 năm. Testosteron huyết thanh có tương quan thuận yếu với huyết áp tâm thu (r = 0,30) và với glucose huyết tương (r = 0,30) ở nhóm có TGMK < 5 năm.

Ở nhóm mắc HCCH, estradiol huyết thanh không có mối tương quan nào có ý nghĩa với các thành tố của HCCH theo TGMK; trong khi testosteron huyết thanh có tương quan thuận yếu với HDL-C huyết thanh ở nhóm có TGMK < 5 năm với hệ số tương quan r = 0,37.

3.3.2. Tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với một số yếu tố khác

Không có tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với tỉ VB/VM và với BMI ở cả 2 nhóm mắc và không mắc HCCH.

Không có tương quan có ý nghĩa giữa estradiol, testosteron huyết thanh với cholesterol toàn phần, LDL-C, với Io, chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI theo nhóm hội chứng chuyển hóa và theo thời gian mãn kinh.

3.4. NGUY CƠ KHÁNG INSULIN THEO NỒNG ĐỘ ESTRADIOL, TESTOSTERON HUYẾT THANH VÀ NGUY CƠ MẮC HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA THEO TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN VÀ THEO NỒNG ĐỘ ESTRADIOL, TESTOSTERON HUYẾT THANH

3.4.1. Nguy cơ kháng insulin theo nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh

Sự gia tăng nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh không làm tăng nguy cơ kháng insulin một cách có ý nghĩa.

3.4.2. Nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa theo tình trạng kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh

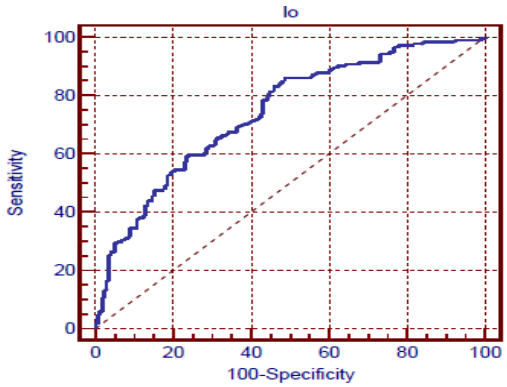
Bảng 3.36: Nguy cơ mắc HCCH theo tình trạng kháng insulin

	Tứ phân vị	Giá trị	OR	KTC 95%	p
HOMA-IR	1	< 0,709	1,0 (tham chiếu)		
	2	0,709-1,102	**3,58**	1,63 – 7,95	< 0,05
	3	1,103-1,746	**4,30**	1,99 – 9,40	
	4	≥ 1,747	**13,33**	6,11 – 29,56	
QUICKI	4	≥ 0,830	1,0 (tham chiếu)		
	3	0,716-0,829	**4,20**	1,90 – 9,44	< 0,05
	2	0,624-0,715	**4,55**	2,06 – 10,14	
	1	< 0,624	**15,19**	6,83 – 34,39	

Mức độ đề kháng insulin càng nhiều thì nguy cơ mắc HCCH càng cao.

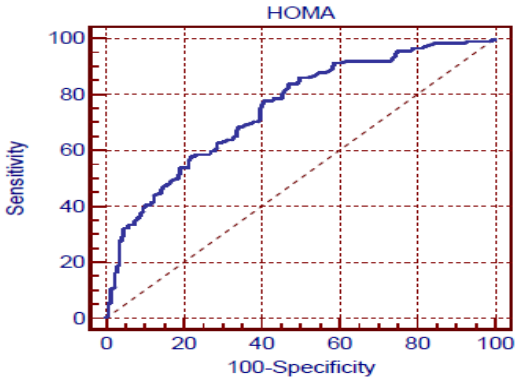
Nguy cơ mắc HCCH ở nhóm có giá trị HOMA-IR ở tứ phân vị cao nhất (HOMA-IR ≥ 1,747) cao gấp 13,33 lần so với nhóm có giá trị HOMA-IR ở tứ phân vị thấp nhất.

Nhóm có giá trị QUICKI ở tứ phân vị thấp nhất sẽ có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 15,19 lần so với nhóm có giá trị QUICKI ở tứ phân vị cao nhất.



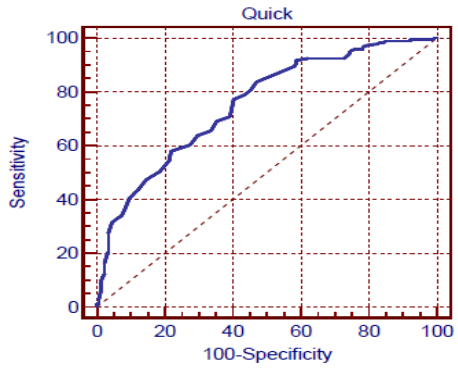
Đối với insulin huyết thanh đói Io, khi nồng độ Io > 4,2 µU/ml thì sẽ có nguy cơ mắc HCCH với diện tích dưới đường cong (aROC) 75,8% (khoảng tin cậy 95%: 68,1% – 82,4%), độ nhạy 83,5%, và độ đặc hiệu 59,4%.

Biểu đồ 3.1: Đường cong ROC của Io dự báo nguy cơ mắc HCCH



Đối với chỉ số HOMA-IR, khi giá trị của chỉ số HOMA-IR > 1,0 thì sẽ có nguy cơ mắc HCCH với diện tích dưới đường cong (aROC) 74,9% (khoảng tin cậy 95%: 70% – 79,4%), độ nhạy 78,4%, và độ đặc hiệu 55,9%.

Biểu đồ 3.2: Đường cong ROC của chỉ số HOMA-IR dự báo nguy cơ mắc HCCH



Đối với chỉ số QUICKI, khi giá trị của chỉ số QUICKI ≤ 0,7 thì sẽ có nguy cơ mắc HCCH với diện tích dưới đường cong (aROC) 75,4% (khoảng tin cậy 95%: 70,6% – 79,8%), độ nhạy 69%, và độ đặc hiệu 64,8%.

Biểu đồ 3.3: Đường cong ROC của chỉ số QUICKI dự báo nguy cơ mắc HCCH

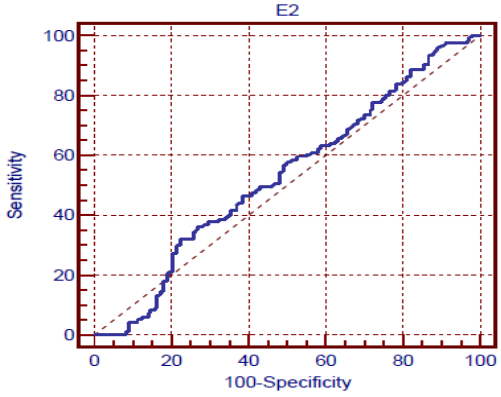
3.4.3. Nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa theo nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh

Bảng 3.37: Nguy cơ mắc HCCH theo tứ phân vị của log estradiol và testosteron huyết thanh

	Tứ phân vị	Nồng độ	OR	KTC 95%	p
Log Estradiol	1	Estradiol (pg/ml) < 13,88	1,0 (tham chiếu)		
	2	13,89-16,76	1,10	0,54 – 2,29	>0,05
	3	16,77-19,78	1,26	0,67 – 2,50	>0,05
	4	≥ 19,79	**1,46**	**1,02 – 2,75**	<0,05
Testosteron	1	Testosteron (ng/ml) < 0,086	1,0 (tham chiếu)		
	2	0,087-0,156	1,10	0,55 – 2,20	>0,05
	3	0,157-0,199	1,28	0,55 – 3,02	>0,05
	4	≥ 0,20	0,82	0,43 – 1,58	>0,05

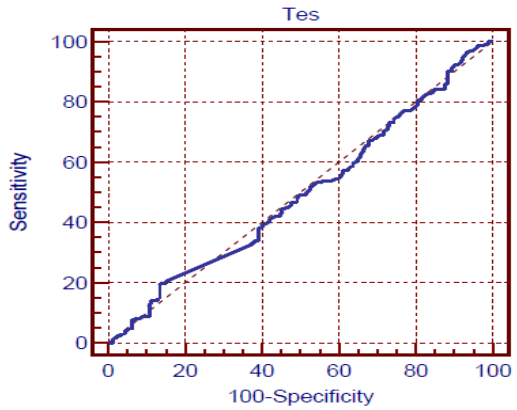
Nhóm phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol ở tứ phân vị cao nhất (≥ 19,79 pg/ml) có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 1,86 lần so với nhóm có nồng độ estradiol ở tứ phân vị thấp nhất. Nguy cơ này không đáng kể vì khoảng tin cậy 95%: 1,02-3,75 có chứa giá trị gần giá trị 1,0.

Sự gia tăng testosteron không ảnh hưởng đến nguy cơ mắc HCCH vì khoảng tin cậy 95% có chứa giá trị 1 và cũng không có ý thống kê.



Khi nồng độ estradiol > 19,7 ng/ml thì nguy cơ mắc HCCH rất thấp với diện tích dưới đường cong (aROC) 53% (khoảng tin cậy 95%: 47,6% – 74%), độ nhạy 31,9% và độ đặc hiệu 77,7%.

Biểu đồ 3.4: Đường cong ROC của estradiol huyết thanh dự báo nguy cơ mắc HCCH



Khi nồng độ testosteron > 0,21 pg/ml nguy cơ mắc HCCH không tăng thêm, với diện tích dưới đường cong (aROC) 49,4% (khoảng tin cậy 95%: 44% – 54,8%), độ nhạy 19,3%, và độ đặc hiệu 86,6%.

Biểu đồ 3.5: Đường cong ROC của testosteron huyết thanh dự báo nguy cơ mắc HCCH

Chương 4
BÀN LUẬN

4.1. HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

4.1. 1. Tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh

Trong tổng số 350 phụ nữ mãn kinh, có 171 trường hợp mắc HCCH theo tiêu chuẩn của Liên đoàn đái tháo đường thế giới IDF, chiếm tỉ lệ 48,9%.

Trong nhóm mắc HCCH, tỉ lệ mắc HCCH cao nhất khi mãn kinh > 9 năm (tỉ lệ 46,2%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm có thời gian mãn kinh < 5 năm với tỉ lệ mắc HCCH là 29,8% và với nhóm có thời gian mãn kinh 5-9 năm với tỉ lệ mắc HCCH là 24%.

Nghiên cứu của M. E. Weinberg nhận thấy tỉ lệ mắc HCCH là 51% (theo NCEP-ATP III).

Lê Thị Thanh Tịnh khảo sát 56 phụ nữ mãn kinh vào năm 2005 đã cho thấy tỉ lệ mắc HCCH theo tiêu chuẩn của NCEP-ATP III là 32,1% ở lứa tuổi < 60 và 35,7% ở lứa tuổi > 70.

Tỉ lệ mắc HCCH tăng dần theo tứ phân vị của nồng độ estradiol và testosteron máu không có ý nghĩa thống kê.

4.1.2. Liên quan giữa hội chứng chuyển hóa với tuổi trung bình, tuổi bắt đầu có kinh, tuổi mãn kinh, số con, tuổi con

Có sự tương đương nhau về độ tuổi trung bình, tuổi bắt đầu có kinh, tuổi mãn kinh, số con, tuổi con giữa 2 nhóm mắc và không mắc HCCH.

Tuổi mãn kinh trung bình là 48,9 ± 4,0 tuổi; tương đương với kết quả của một số nghiên cứu trong nước và nước ngoài.

4.1.3. Các chỉ số nhân trắc

Phụ nữ mãn kinh có BMI trong giới hạn bình thường (22,0 ± 3,4) nhưng có tỉ vòng bụng/vòng mông lớn (0,89 ± 0,05). So sánh giữa nhóm mắc và không mắc HCCH, tất cả các chỉ số nhân trắc đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của M. C. MacGregor, A. Gur, S. Mahabir và của D. A.

Lawlor, BMI có giá trị cao hơn nhiều do đối tượng tham gia lớn tuổi (tuổi trung bình 60,2 – 68,6 tuổi) với chiều cao và nhất là cân nặng lớn hơn so với người Việt Nam.

BMI ở nhóm phụ nữ không mắc HCCH là 20,5 ± 3,2, ở nhóm mắc HCCH là 23,6 ± 2,8 ($p < 0,05$).

4.1.4. Đặc điểm các thành tố của hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh

4.1.4.1. Tỉ lệ các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Trong tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH của IDF, ngoài thành tố bắt buộc phải có là vòng bụng lớn, tăng triglycerid máu chiếm tỉ lệ cao nhất (83,6%), tiếp đến là tăng huyết áp (81,3%), giảm HDL-C máu (63,6%) và thấp nhất là tăng glucose máu (18,1%). Các bất thường này chiếm tỉ lệ cao hơn hẳn so với nhóm không mắc HCCH.

H. S. Park khi áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH của IDF ở phụ nữ từ 20-80 tuổi nhận thấy giảm HDL-C máu gặp nhiều nhất (46,2%), tiếp đến là tăng glucose máu (34,6%), tăng huyết áp (29%) và tăng triglycerid máu (20%).

Ngoại trừ nghiên cứu của H. S. Park, các nghiên cứu còn lại đều cho thấy thành tố ít gặp nhất là tăng glucose máu. Tỉ lệ các thành tố của HCCH qua nhiều nghiên cứu có sự khác nhau đáng kể vì tiêu chuẩn áp dụng khác nhau, đối tượng nghiên cứu khác nhau và có nhiều độ tuổi khác nhau.

4.1.4.2. Vòng bụng

Trong khi ở nhóm mắc HCCH thì vòng bụng lớn là một tiêu chuẩn bắt buộc thì ở nhóm không mắc HCCH vẫn có 27,3% phụ nữ bị béo phì (theo tiêu chuẩn VB).

Khi mãn kinh xảy ra, giảm estrogen dẫn đến sự tích tụ mỡ ở trung tâm gây nên sự biến đổi hình thái từ béo dạng "quả lê" sang béo dạng "quả táo". Mãn kinh thường không làm tăng trọng lượng cơ thể mà sự gia tăng của BMI chủ yếu liên quan đến quá trình lão hóa, khi mãn kinh xảy ra cho dù BMI không thay đổi nhưng sự tái phân bố chất béo trong cơ thể vẫn xảy ra.

4.1.4.3. Huyết áp

Có 32 trường hợp ở nhóm mắc HCCH đang điều trị bằng thuốc hạ huyết áp nên những trường hợp này không đưa vào để tính giá trị các chỉ số huyết áp.

Trị số huyết áp tâm thu (139,5 ± 17,5 mmHg) và huyết áp tâm trương (84,7 ± 8,7 mmHg) ở nhóm mắc HCCH cao hơn so với trị số huyết áp tâm thu (126,4 ± 18,4 mmHg) và huyết áp tâm trương (79,0 ± 10,6 mmHg) ở nhóm không mắc HCCH.

Có 81,3% trường hợp mắc HCCH có tăng huyết áp so với 53,1% ở nhóm không mắc HCCH. Khi phân nhóm theo TGMK, cũng có sự khác biệt về tỉ lệ tăng huyết áp giữa 2 nhóm, và rõ nhất ở nhóm có TGMK > 9 năm: 36,2% ở nhóm mắc HCCH và 22,9% ở nhóm không mắc HCCH.

4.1.4.4. Bilan lipid máu

Ngoài 2 thông số lipid máu được đề cập trong tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH, trong nghiên cứu này chúng tôi còn định lượng thêm cholesterol toàn

phần, LDL-C và Apo-B.

Khi so sánh nồng độ các thông số lipid máu: nhóm mắc HCCH có các thông số lipid máu như cholesterol toàn phần, triglycerid, Apo-B đều cao hơn và HDL-C thấp hơn cũng có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH, ngoại trừ LDL-C. Cụ thể nồng độ các thông số lipid máu ở nhóm không mắc và mắc HCCH lần lượt như sau:

- Cholesterol toàn phần: 5,81 ± 1,03 so với 6,22 ± 1,02 mmol/l
- Triglycerid: 1,48 ± 0,72 so với 2,79 ± 1,60 mmol/l
- HDL-C: 1,51 ± 0,26 so với 1,22 ± 0,25 mmol/l
- LDL-C: 3,62 ± 0,90 so với 3,74 ± 1,03 mmol/l
- Apo-B: 1,10 ± 0,24 so với 1,28 ± 0,26 g/l.

Một số nghiên cứu cho thấy khi mãn kinh xảy ra, HDL-C chỉ giảm nhẹ thậm chí không thay đổi. Tuy vậy sự thay đổi thành phần của HDL có ý nghĩa quan trọng hơn sự thay đổi nồng độ HDL-C.

Ở nhóm mắc HCCH, nồng độ triglycerid, HDL-C hầu như không thay đổi khi thời gian mãn kinh tăng dần. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của I. Jansen: triglycerid và HDL-C thay đổi rõ nhất trong thời kỳ chuyển từ giai đoạn tiền mãn kinh sang mãn kinh, và ở thời kỳ mãn kinh sự thay đổi này hầu như không đáng kể nữa.

Tỉ lệ tăng cholesterol toàn phần khá cao ở phụ nữ mãn kinh và cao nhất ở nhóm mắc HCCH có thời gian mãn kinh < 9 năm (85,4% - 86,3%). Tỉ lệ tăng LDL-C cũng cao tương ứng với triglycerid máu ở nhóm mắc HCCH có thời gian mãn kinh < 9 năm (66,7% - 68,3%).

Tăng triglycerid hoặc giảm HDL-C máu chiếm tỉ lệ rất lớn ở nhóm mắc HCCH: 83,6% trường hợp mắc HCCH có tăng triglycerid máu và 80,9% trường hợp có giảm HDL-C máu. Ở nhóm không mắc HCCH, chỉ có 20,7% tăng triglycerid máu và 15% giảm HDL-C máu. Ngay cả khi phối hợp cả 2 bất thường: tăng triglycerid máu và giảm HDL-C máu thì nhóm mắc HCCH cũng chiếm tỉ lệ cao hơn nhiều: 56,1% so với 4,4%.

Nồng độ Apo-B ở nhóm không mắc HCCH là 1,10 ± 0,24 g/l thấp hơn nồng độ Apo-B ở nhóm mắc HCCH: 1,28 ± 0,26 g/l; nồng độ Apo-B ít thay đổi theo thời gian mãn kinh.

Ở nhóm mắc HCCH, tỉ lệ tăng Apo-B > 1,28g/l cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH.

4.1.4.5. Glucose huyết tương (Go)

Trị số trung bình Go ở nhóm không mắc HCCH là 4,82 ± 0,70 mmol/l và ở nhóm mắc HCCH là 5,28± 1,24 mmol/l (p < 0,05). Có 3 trường hợp đang sử dụng thuốc điều trị đái tháo đường do đó các trường hợp này không được đưa vào để tính giá trị trung bình.

Tỉ lệ tăng glucose máu đói và/hoặc đang điều trị đái tháo đường là 18,7% ở nhóm mắc HCCH, cao hơn nhiều so với nhóm không mắc HCCH (7,2%).

Nghiên cứu của Huỳnh Văn Minh trên đối tượng 20-74 tuổi tại TP Huế

cho thấy tỉ lệ tăng glucose máu đói ở đối tượng phụ nữ mắc HCCH thấp hơn nhiều, chỉ 8,3%. Tỉ lệ tăng glucose máu đói là 34,6% (nghiên cứu của H. S. Park), 26% (nghiên cứu của H. M. Kim).

Tỉ lệ tăng glucose máu đói rất khác nhau trong các nghiên cứu nói trên vì được thực hiện trên nhiều đối tượng khác nhau, có độ tuổi khác nhau và tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau và cỡ mẫu nghiên cứu khác nhau.

4.1.5. Các kết hợp khác nhau của hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ mãn kinh

4.1.5.1. Tỉ lệ kết hợp các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Có 10 cách kết hợp 5 thành tố để tạo thành HCCH, trong đó có 6 cách kết hợp từ 3 thành tố (VB – TG – HA; VB – TG – HDL-C; VB – TG – G; VB – HDL-C – HA; VB – HDL-C – G; VB – HA – G), có 3 cách kết hợp từ 4 thành tố (VB – TG – HDL-C – HA; VB – TG – HDL-C – G; VB – HDL-C – HA – G) và có 1 cách kết hợp cả 5 thành tố (VB – TG – HDL-C – HA – G).

HCCH được kết hợp từ 3 thành tố có 100 trường hợp, chiếm tỉ lệ 58,5%; trong đó chiếm tỉ lệ cao nhất là kết hợp VB – TG – HA (21,6%), tiếp theo là kết hợp VB – TG – HDL-C (14%), VB - HDL-C - HA (9,4%), VB – HA – G (5,8%) và đặc biệt kết hợp VB – HDL-C – G không có một trường hợp nào.

HCCH được kết hợp từ 4 thành tố có 58 trường hợp, chiếm tỉ lệ 33,9%; trong đó kết hợp VB – TG – HDL-C – HA chiếm tỉ lệ cao nhất trong nhóm và cao nhất trong tất cả các kết hợp (31,6%), kết hợp VB – TG – HDL-C – G chiếm 2,3%, và không có một trường hợp nào của kết hợp VB – HDL-C – HA – G.

HCCH gồm tất cả 5 thành tố có 13 trường hợp, chiếm tỉ lệ 7,6%.

Trong nhóm mắc HCCH gồm 3 thành tố, tăng huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất (72%), giảm HDL-C máu chiếm 43% và tăng triglycerid máu chiếm 28%, tăng glucose máu chiếm tỉ lệ thấp nhất (14%).

Trong nhóm mắc HCCH gồm 4 thành tố, tăng triglycerid máu và giảm HDL-C máu chiếm 100%, THA chiếm 93,1% và tăng glucose máu chỉ chiếm 6,9%.

Kết quả của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của A. Scuteri mặc dù tác giả áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán của NCEP-ATP III. Trong nhóm HCCH gồm 3 thành tố, tỉ lệ tăng huyết áp chiếm cao nhất (77,1%) và tăng glucose máu chiếm tỉ lệ thấp nhất (44%); tỉ lệ tăng glucose máu trong nghiên cứu của Scuteri cao hơn nghiên cứu của chúng tôi vì tuổi trung bình cao hơn 73 ± 5.

Một số nghiên cứu có kết quả khác với nghiên cứu của chúng tôi. Khi nghiên cứu về HCCH (theo IDF) ở người cao tuổi (≥ 60 tuổi) năm 2008, Trần Hữu Dàng nhận thấy sự kết hợp vòng bụng-triglycerid-huyết áp chiếm tỉ lệ cao nhất 63,33%, tiếp đến là vòng bụng-HDL-C-huyết áp: 45,56%; vòng bụng-triglycerid-HDL-C: 41,11%; vòng bụng-huyết áp-glucose: 33,33%; HCCH gồm 4 thành tố chiếm 35,56% và HCCH đủ cả 5 thành tố chiếm tỉ lệ 10%. Kết quả nghiên cứu của H. S. Park cho thấy tỉ lệ các kết hợp tạo thành HCCH thấp hơn nhiều; HCCH gồm 3 thành tố chiếm tỉ lệ 15%, HCCH gồm ≥ 3 thành tố chiếm tỉ lệ 7,5% và HCCH gồm cả 5 thành tố chiếm tỉ lệ 2,4%.

4.1.5.2. Giá trị các thành tố của hội chứng chuyển hóa và các yếu tố khác theo các kết hợp khác nhau của hội chứng chuyển hóa

Có sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê về giá trị của tất cả các thành tố tạo thành HCCH ở tất cả 8 kết hợp khác nhau của HCCH.

Nhóm HCCH được tạo thành từ cả 5 thành tố thì huyết áp (tâm thu, tâm trương) và glucose đều có giá trị cao nhất và HDL-C có giá trị thấp nhất.

Giá trị của một số yếu tố khác như cholesterol toàn phần, LDL-C, Apo-B, insulin huyết thanh, chỉ số HOMA-IR đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kết hợp khác nhau.

4.1.6. Insulin huyết thanh đói, tăng insulin máu đói và kháng insulin

4.1.6.1. Insulin huyết thanh đói

Chúng tôi chỉ phân tích những trường hợp tăng insulin máu tiên phát bằng cách chọn những trường hợp có glucose huyết tương lúc đói bình thường (Go < 5,6 mmol/l). Có 308/350 trường hợp có glucose huyết tương lúc đói bình thường với 168 trường hợp HCCH (-) và 140 trường hợp HCCH (+).

Ở nhóm mắc HCCH, nồng độ Io 9,29 ± 7,03 µUI/ml cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không mắc HCCH: Io 5,19 ± 4,06 µUI/ml.

4.1.6.2. Tăng insulin máu đói

Nhóm mắc HCCH có tỉ lệ tăng Io (> 4,11 µUI/mL) là 83,5% cao hơn nhóm không mắc HCCH (47,6%). Nhóm mắc HCCH và có thời gian mãn kinh > 9 năm có tỉ lệ tăng insulin máu đói cao nhất: 36,4%.

4.1.6.3. Kháng insulin

Ở nhóm mắc HCCH có 52,8% có đề kháng insulin (HOMA-IR > 1,34) và khi đánh giá bằng chỉ số QUICKI (< 0,675) thì tỉ lệ này là 52,1%; trong khi ở nhóm không mắc HCCH tỉ lệ kháng insulin chỉ là 24,4-25%. Tỉ lệ kháng insulin cao nhất ở nhóm mãn kinh > 9 năm mắc HCCH: 24,3%.

Nghiên cứu của Trần Hữu Dàng về kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh sử dụng giá trị cắt của HOMA-IR là 1,72 và có 46,7% phụ nữ mãn kinh có hiện tượng kháng insulin. Nghiên cứu của Ngô Đình Châu về đề kháng insulin (dựa vào chỉ số HOMA-IR với giá trị cắt là 3,46 ± 0,54) trên đối tượng béo phì (BMI ≥ 25) cho thấy tỉ lệ kháng insulin ở nữ là 85,3%. Nghiên cứu của G. M. Kalish trên 845 phụ nữ mãn kinh trong vòng 10 năm và có độ tuổi từ 45-65 đã xác định giá trị cắt của HOMA-IR là 2,1.

So với các nghiên cứu nói trên, nghiên cứu của chúng tôi có 2 điểm khác biệt lớn sau đây: *thứ nhất*, khi tính toán chỉ số HOMA-IR và QUICKI chúng tôi chỉ chọn những trường hợp glucose máu đói bình thường để loại trừ những trường hợp tăng insulin máu thứ phát do tăng glucose máu nên giá trị cắt sẽ thấp hơn; *thứ hai*, chúng tôi chọn nhóm chứng là những phụ nữ mãn kinh không mắc HCCH nên khi so sánh với nhóm phụ nữ mãn kinh mắc HCCH kết quả sẽ trung thực hơn.

Ở những phụ nữ có đề kháng insulin, giá trị của 2 chỉ số HOMA-IR và QUICKI tăng dần theo thời gian mãn kinh và giá trị ở nhóm mắc HCCH cao

hơn nhóm không mắc HCCH, nhất là khi mãn kinh > 9 năm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tăng insulin máu đói ở cả 2 nhóm không mắc HCCH (47,6%) và mắc HCCH (83,5%) cao hơn nhiều so với tỉ lệ kháng insulin: 25% ở nhóm không mắc HCCH và 52,8% ở nhóm mắc HCCH. Như vậy phụ nữ mãn kinh có tăng insulin máu đói không nhất thiết phải có đề kháng insulin.

Nhận định này phù hợp với kết quả nghiên cứu của R. Kahn. Theo R. Kahn, mối quan hệ giữa đề kháng insulin và tăng insulin máu rất phức tạp và mặc dù 2 bất thường này có thể cùng hiện diện ở bệnh nhân mắc HCCH nhưng mỗi bất thường đều có một vai trò riêng và nhận diện những nhóm bệnh nhân khác nhau với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác nhau và những bệnh nhân mắc HCCH có thể có một trong hai hoặc cả hai bất thường hoặc không có bất thường nào liên quan đến insulin cả.

Cũng theo R. Kahn, mặc dù hầu hết những người mắc HCCH đều có đề kháng insulin nhưng điều này có thể được giải thích do hầu hết đều có tăng glucose máu với hậu quả là tăng insulin máu thứ phát. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ chọn những trường hợp có Go < 5,6 mmol/l để loại bỏ những trường hợp tăng insulin máu thứ phát; vì thế tỉ lệ tăng insulin máu đói cũng như đề kháng insulin được xác định qua chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI trong nghiên cứu này phản ánh trung thực tình trạng tăng insulin máu và/hoặc đề kháng insulin thật sự.

4.2. ESTRADIOL VÀ TESTOSTERON HUYẾT THANH Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

4.2.1. Estradiol huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh

Nồng độ trung bình của estradiol của phụ nữ mãn kinh trong nghiên cứu của chúng tôi là 19,05 ± 11,95 pg/ml (nồng độ trung vị 16,77 pg/ml) tương tự như kết quả nghiên cứu của S. E. Bulun (20 pg/ml) và nằm trong giới hạn < 25 pg/ml (theo Mai Thế Trạch).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ estradiol dao động khá lớn nhất là ở nhóm không mắc HCCH có thời gian mãn kinh < 5 năm (27,22 ± 25,11 pg/ml). Vì chẩn đoán mãn kinh là một chẩn đoán hồi cứu nên để tránh sai số do nhớ lại không chính xác chúng tôi chỉ chọn những phụ nữ có thời gian mãn kinh ít nhất là 2 năm.

Do nồng độ estradiol dao động lớn nên chúng tôi sử dụng giá trị trung vị để so sánh nồng độ estradiol huyết thanh và dùng phép log để đưa giá trị estradiol về phân phối bình thường giúp cho việc tính toán chính xác hơn.

Nhóm không mắc HCCH có nồng độ trung vị estradiol huyết thanh là 16,42 ng/ml thấp hơn ở nhóm mắc HCCH: 17,08 ng/ml. Khi đánh giá nồng độ hormon sinh dục này theo thời gian mãn kinh có thể thấy nồng độ estradiol ở nhóm mắc HCCH cao hơn nhóm không mắc HCCH. Sự khác biệt này càng rõ và có ý nghĩa thống kê khi mãn kinh > 9 năm: nồng độ trung vị của estradiol 18,05 pg/ml ở nhóm mắc HCCH so với 15,59 pg/ml ở nhóm không mắc HCCH.

Khi sử dụng phép log estradiol, kết quả tương tự như nồng độ trung vị của estradiol.

Khi mãn kinh > 9 năm, nhóm mắc HCCH có nồng độ estradiol cao hơn (18,51 ± 4,89 pg/ml, nồng độ trung vị 18,05 pg/ml) có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mắc HCCH (16,44 ± 6,38 pg/ml, nồng độ trung vị 15,59 pg/ml).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ estradiol huyết thanh giữa 8 kết hợp của HCCH, trong đó nồng độ estradiol huyết thanh cao nhất ở nhóm HCCH gồm 3 thành tố: vòng bụng, triglycerid và glucose.

4.2.2. Testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ testosteron huyết thanh ở 2 nhóm không mắc và mắc HCCH: 0,152 ± 0,081 ng/ml ở nhóm không mắc HCCH và 0,152 ± 0,080 ng/ml ở nhóm mắc HCCH.

Trong nghiên cứu của S. H. Golden, khi phân tích hồi qui đa biến thì mối quan hệ giữa testosteron và HCCH không còn nữa.

4.3. TƯƠNG QUAN GIỮA ESTRADIOL VÀ TESTOSTERON HUYẾT THANH VỚI CÁC THÀNH TỐ CỦA HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ KHÁC

4.3.1. Tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với các thành tố của hội chứng chuyển hóa

Estradiol huyết thanh và testosteron huyết thanh hầu như không có một mối tương quan nào với các thành tố của HCCH.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy estradiol huyết thanh không có tương quan với vòng bụng, điều này khác với y văn.

Khi đánh giá tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với các thành tố của HCCH chúng tôi đã xét thêm ảnh hưởng của tuổi đến các mối tương quan và nhận thấy tuổi sinh học ảnh hưởng không đáng kể và không có ý nghĩa lên các mối tương quan nói trên.

Khi xét đến thời gian mãn kinh, ở nhóm không mắc HCCH, estradiol huyết thanh có tương quan nghịch yếu với HDL-C huyết thanh ($r = - 0,41$, $p<0,05$) ở nhóm có thời gian mãn kinh < 5-9 năm, và tương quan nghịch yếu với glucose huyết tương ($r = - 0,37$) ở nhóm có thời gian mãn kinh < 5 năm. Testosteron huyết thanh có tương quan thuận yếu với huyết áp tâm thu ($r = 0,30$, $p<0,05$) và với glucose huyết tương ($r = 0,30$, $p<0,05$) ở nhóm có thời gian mãn kinh < 5 năm.

Ở nhóm mắc HCCH, estradiol huyết thanh không có mối tương quan nào có ý nghĩa với các thành tố của HCCH theo thời gian mãn kinh; trong khi testosteron huyết thanh có tương quan thuận yếu với HDL-C huyết thanh ở nhóm có thời gian mãn kinh < 5 năm ($r = 0,37$, $p<0,05$).

Nhận định này của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu tiến cứu của I. Janssen theo dõi trong thời gian 9 năm trên 949 phụ nữ, tác giả nhận thấy sự thay đổi của estradiol toàn phần và testosteron toàn phần không liên quan đến sự xuất hiện của HCCH.

4.3.2. Tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với một số yếu tố khác

Không có tương quan giữa estradiol và testosteron huyết thanh với tỉ VB/VM và với BMI ở cả 2 nhóm mắc và không mắc HCCH. Tuy nhiên khi phân nhóm theo thời gian mãn kinh, estradiol huyết thanh có tương quan thuận khá chặt (r = 0,66) với tỉ VB/VM ở nhóm mãn kinh 5-9 năm không mắc HCCH và tương quan nghịch yếu (r = - 0,39) với tỉ VB/VM ở nhóm mãn kinh 5-9 năm mắc HCCH. Testosteron huyết thanh chỉ có tương quan nghịch yếu (r = - 0,33) với tỉ VB/VM ở nhóm mãn kinh < 5 năm mắc HCCH.

Kết quả của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của A. Bjornerem và của Weinberg. Theo Bjornerem, BMI tăng làm tăng nồng độ estradiol tự do và toàn phần sau khi đã điều chỉnh theo tuổi (p<0,001). Với giá trị BMI ≥ 30, nồng độ estradiol tự do và toàn phần tăng lần lượt 71% và 39% so với nhóm có BMI < 25. Tuy nhiên nghiên cứu của A. Bjornerem không phân nhóm theo HCCH nên việc so sánh nói trên tương đối không chính xác.

Với các thông số khác như cholesterol toàn phần, LDL-C, insulin máu đói, chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI, không có mối tương quan nào có ý nghĩa với estradiol và testosteron huyết thanh trên cả 2 nhóm phụ nữ mắc và không mắc HCCH.

Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của G.M. Kalish. Theo nghiên cứu của G.M. Kalish, sau khi đã điều chỉnh theo tỉ VB/VM, ở nhóm có tứ phân vị estradiol toàn phần cao nhất hiện tượng đề kháng insulin tăng gấp 4 lần so với nhóm có tứ phân vị thấp nhất; và nếu tính theo estradiol có hoạt tính sinh học thì nguy cơ đề kháng insulin tăng gấp 6,1 lần. Tuy nhiên khi hiệu chỉnh theo BMI và tỉ VB/VM thì chỉ có estradiol có hoạt tính sinh học vẫn còn liên quan với đề kháng insulin (tỉ số chênh: 2,7); như vậy béo phì nói chung (đánh giá bằng BMI và tỉ VB/VM) không giải thích được hoàn toàn tình trạng đề kháng insulin ở nhóm có nồng độ estradiol cao nhất. Vì thế Kalish cho rằng estradiol có một vai trò nhất định trong đề kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh.

4.4. NGUY CƠ KHÁNG INSULIN THEO NỒNG ĐỘ ESTRADIOL, TESTOSTERON HUYẾT THANH VÀ NGUY CƠ MẮC HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA THEO TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN VÀ THEO NỒNG ĐỘ ESTRADIOL, TESTOSTERON HUYẾT THANH

4.4.1. Nguy cơ kháng insulin theo nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh

Sự gia tăng nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh không làm tăng nguy cơ kháng insulin một cách có ý nghĩa.

Mặc dù tỉ số chênh OR nguy cơ kháng insulin ở nhóm phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol huyết thanh ở tứ phân vị cao nhất là 1,23 so với nhóm có nồng độ estradiol huyết thanh ở tứ phân vị thấp nhất, nhưng giá trị này ít có ý nghĩa vì khoảng tin cậy 95% có chứa giá trị 1 (khoảng tin cậy 95%: 0,63 – 2,45) và p > 0,05.

4.4.2. Nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa theo tình trạng kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh

Trị số HOMA-IR tăng dần thì nguy cơ mắc HCCH càng cao. Nguy cơ mắc HCCH ở nhóm có trị số HOMA-IR ở tứ phân vị cao nhất (HOMA-IR ≥ 1,747) cao gấp 13,33 lần so với nhóm có trị số HOMA-IR ở tứ phân vị thấp nhất (HOMA-IR < 0,709) với tỉ số chênh OR: 13,33, khoảng tin cậy 95%: 6,11 – 29,56, p < 0,05.

Ngược lại, giá trị của chỉ số QUICKI giảm dần thì nguy cơ mắc HCCH tăng dần. Nhóm có giá trị QUICKI ở tứ phân vị thấp nhất (QUICKI < 0,624) có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 15,19 lần so với nhóm có giá trị QUICKI ở tứ phân vị cao nhất (QUICKI ≥ 0,830) với OR: 15,19, khoảng tin cậy 95%: 6,83 – 34,39, p < 0,05.

Với các giá trị cắt của insulin huyết thanh đói, chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI, diện tích dưới đường cong aROC dự báo nguy cơ mắc HCCH đều lớn hơn 70%.

Cụ thể, phụ nữ mãn kinh sẽ có nguy cơ mắc HCCH khi nồng độ insulin huyết thanh đói Io > 4,2 μUI/ml với diện tích dưới đường cong (aROC) 75,8% (khoảng tin cậy 95%: 68,1% – 82,4%), độ nhạy 83,5%, và độ đặc hiệu 59,4%. Giá trị này cao hơn giá trị chẩn đoán tăng insulin máu đói đã được đề cập là 4,11 μUI/ml.

Tương tự, khi chỉ số HOMA-IR > 1,0 thì nguy cơ mắc HCCH sẽ tăng lên với với diện tích dưới đường cong (aROC) 74,9% (khoảng tin cậy 95%: 70% – 79,4%), độ nhạy 78,4%, và độ đặc hiệu 55,9%.

Khi chỉ số QUICKI ≤ 0,7 thì sẽ có nguy cơ mắc HCCH với diện tích dưới đường cong (aROC) 75,4% (khoảng tin cậy 95%: 70,6% – 79,8%), độ nhạy 69%, và độ đặc hiệu 64,8%.

Như vậy phụ nữ mãn kinh mặc dù chưa bị đề kháng insulin (theo giá trị HOMA-IR và QUICKI đã được xác định: HOMA-IR > 1,34, QUICKI < 0,675) cũng đã có nguy cơ mắc HCCH.

4.4.3. Nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa theo nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh

Phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol huyết thanh ở tứ phân vị cao nhất (≥ 19,79 pg/ml) có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 1,46 lần so với nhóm có nồng độ estradiol huyết thanh ở tứ phân vị thấp nhất (< 13,88 ng/ml). Vì khoảng tin cậy 95%: 1,02 – 2,75 có giá trị gần 1 nên thật sự nguy cơ này không lớn lắm và điều này được khẳng định bằng phân tích qua đường cong ROC. Phân tích bằng đường cong ROC thấy được khi nồng độ estradiol > 19,7 ng/ml thì nguy cơ mắc HCCH tăng không đáng kể với diện tích dưới đường cong (aROC) 53%.

Sự gia tăng testosteron không ảnh hưởng đến nguy cơ mắc HCCH vì khoảng tin cậy 95% có chứa giá trị 1 và cũng không có ý thống kê và diện tích dưới đường cong (aROC) 49,4%.

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của S. Golden, ở nhóm mắc HCCH nồng độ testosteron huyết thanh toàn phần cao hơn nhóm không mắc HCCH nhưng không có ý nghĩa thống kê. Trong phân tích hồi qui đa biến, testosteron huyết thanh toàn phần không liên quan đến sự hiện diện của HCCH, trong khi chỉ số hormon sinh dục nam tự do FAI có liên quan với OR 5,38. Sau khi điều chỉnh theo tuổi, Golden nhận thấy FAI ở tứ phân vị cao nhất có nguy cơ mắc HCCH cao gấp 9 lần so với nhóm có FAI ở tứ phân vị thấp nhất.

Trong nghiên cứu của I. Janssen, sự thay đổi estradiol và testosteron huyết thanh khi mãn kinh cũng không có liên quan đến HCCH. Cũng trong nghiên cứu của Janssen, sự thay đổi của testosteron huyết thanh có hoạt tính sinh học (được phản ánh qua SHBG) có liên quan đến HCCH: khi SHBG tăng thêm 1 độ lệch chuẩn thì nguy cơ mắc HCCH tăng thêm 10% và khi SHBG giảm 1 độ lệch chuẩn thì nguy cơ mắc HCCH sẽ giảm được 13%.

Vì thế để đánh giá chính xác vai trò của testosteron huyết thanh trong HCCH ở phụ nữ mãn kinh, bên cạnh định lượng testosteron toàn phần cần định lượng thêm SHBG để từ đó tính được chỉ số hormon sinh dục nam tự do FAI.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh, đặc điểm các thành tố của hội chứng chuyển hóa và tình trạng tăng insulin máu/kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh mắc và không mắc hội chứng chuyển hóa, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Có 171/350 trường hợp mắc hội chứng chuyển hóa, chiếm tỉ lệ 48,9%.

Ở nhóm mắc hội chứng chuyển hóa có 56,1% thừa cân, béo phì (theo BMI); và 96,5% béo phì (theo tỉ vòng bụng/vòng mông).

Trong số các thành tố của hội chứng chuyển hóa, ngoài vòng bụng lớn là thành tố bắt buộc phải có, tăng triglycerid máu chiếm tỉ lệ cao nhất (83,6%), tiếp đến là tăng huyết áp (81,3%), giảm HDL-C (63,6%) và thấp nhất là tăng glucose máu (18,1%).

Tỉ lệ kháng insulin ở nhóm mắc hội chứng chuyển hóa thay đổi từ 52,1% (đánh giá theo chỉ số QUICKI) đến 52,8% (đánh giá theo chỉ số HOMA-IR).

Nhóm mắc hội chứng chuyển hóa có nồng độ estradiol huyết thanh cao hơn nhóm không mắc hội chứng chuyển hóa không có ý nghĩa. Khi mãn kinh > 9 năm, nhóm mắc hội chứng chuyển hóa có nồng độ estradiol cao hơn (18,51 ± 4,89 pg/ml) có ý nghĩa thống kê so với nhóm không mắc hội chứng chuyển hóa (16,44 ± 6,38 pg/ml).

Nồng độ testosteron huyết thanh không có sự khác biệt giữa hai nhóm mắc và không mắc hội chứng chuyển hóa.

2. Ở nhóm mắc hội chứng chuyển hóa, không có tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ estradiol huyết thanh với các thành tố của hội chứng chuyển hóa; testosteron huyết thanh có tương quan thuận yếu với HDL-C (r = 0,37) ở nhóm

có thời gian mãn kinh < 5 năm.

Không có tương quan có ý nghĩa giữa nồng độ estradiol, testosteron huyết thanh với cholesterol toàn phần, LDL-C, insulin huyết thanh đói, chỉ số HOMA-IR và chỉ số QUICKI theo nhóm hội chứng chuyển hóa và theo thời gian mãn kinh.

Sự gia tăng nồng độ estradiol và testosteron huyết thanh không làm tăng nguy cơ kháng insulin.

Phụ nữ mãn kinh có nguy cơ mắc HCCH khi nồng độ insulin huyết thanh đói Io > 4,2 μUI/ml. Mức độ kháng insulin càng nhiều thì nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa càng cao. Phụ nữ mãn kinh có chỉ số HOMA-IR ≥ 1,747 có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa cao gấp 13,33 lần so với phụ nữ mãn kinh có trị số HOMA-IR < 0,709. Phụ nữ mãn kinh có chỉ số QUICKI < 0,624 có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa cao gấp 15,19 lần so với phụ nữ mãn kinh có chỉ số QUICKI ≥ 0,83.

Phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol ≥ 19,79 pg/ml có nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa cao gấp 1,46 lần so với phụ nữ có nồng độ estradiol huyết thanh < 13,88 pg/ml. Sự gia tăng nồng độ testosteron huyết thanh (≥ 0,20 ng/ml) không làm tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa.

KIẾN NGHỊ

1. Cần theo dõi nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa ở những phụ nữ mãn kinh có vòng bụng lớn kèm tăng triglycerid máu hoặc tăng huyết áp vì tăng triglycerid máu và tăng huyết áp là hai thành tố gặp nhiều nhất trong số các thành tố của hội chứng chuyển hóa.

2. Nên đánh giá tình trạng tăng insulin máu/kháng insulin ở tất cả phụ nữ mãn kinh vì nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa xuất hiện rất sớm khi insulin huyết thanh đói > 4,2 μUI/ml và tiếp tục tăng cao theo mức độ kháng insulin.