

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vĩnh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thụ tinh di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

Mời viết bài Y học sinh sản



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

ĐÁNH GIÁ SỚM NGUY CƠ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ: SÀNG LỌC KẾT HỢP QUÝ MỘT VÀ TRIỂN VỌNG ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG

BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng

Đại học Y Dược TP HCM

GIỚI THIỆU

Đái tháo đường thai kỳ đang có khuynh hướng gia tăng cùng với tình trạng rối loạn dung nạp đường và đái tháo đường type 2. Ước tính đến năm 2020 sẽ có khoảng 438 triệu người mắc đái tháo đường type 2, trong đó có khoảng 50% là người châu Á và đái tháo đường thai kỳ cũng không nằm ngoài xu hướng đó. Các nghiên cứu gần đây ghi nhận thêm các yếu tố ảnh hưởng đến tần suất hiện mắc đái tháo đường thai kỳ còn là tuổi mang thai tăng, tình trạng thừa cân, béo phì và ít vận động của cuộc sống đô thị hóa, nồng độ Ferritin trong máu mẹ... Tại Việt Nam, tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ tăng từ 3,9% vào năm 2004 đến 20,3% vào năm 2012 và 20,9% vào năm 2017. Đái tháo đường thai kỳ liên quan đến các kết cục sản khoa bất lợi cho cả mẹ và con như tăng tỷ lệ mổ lấy thai, sang chấn khi sinh, kẹt vai, thai chết trong tử cung, hạ đường huyết, vàng da, suy hô hấp ở trẻ sơ sinh... Hơn nữa, về lâu dài, đái tháo đường thai kỳ cũng gây các kết cục bất lợi cho cả mẹ và con. Người mẹ được chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ có nguy cơ cao mắc đái tháo đường type 2 sau sinh, trẻ có nguy cơ béo phì cũng như mắc các hội chứng chuyển hóa về sau. Để phòng tránh các kết cục bất lợi đó, bên cạnh việc cần một phương thức phát hiện sớm tình trạng tăng đường huyết trong thai kỳ, can thiệp dự phòng bằng các biện pháp dùng thuốc và không dùng thuốc cũng có thể có

lợi. Metformin, giảm cân, thay đổi lối sống, thay đổi chế độ ăn... là những biện pháp điều trị dự phòng đái tháo đường thai kỳ được nhắc đến với những hiệu quả nhất định nhưng còn hạn chế chứng cứ. Đặc biệt trong thời gian gần đây, ngày càng có nhiều bằng chứng ghi nhận tín hiệu tích cực trong điều trị dự phòng đái tháo đường thai kỳ với Myo-inositol.

Một chương trình quản lý dự phòng đái tháo đường thai kỳ có hiệu quả cần một công cụ đánh giá nguy cơ đơn giản và có thể sử dụng được sớm trong thai kỳ nhằm phân nhóm đối tượng thai phụ tiềm năng phát triển đái tháo đường thai kỳ, từ đó có thể có lợi khi can thiệp dự phòng.

VAI TRÒ CỦA MYO-INOSITOL

Cơ chế tác động

Inositol thuộc nhóm vitamin B, có công thức hóa học là $C_6H_{12}O_6$ với 9 đồng phân, trong đó, Myo-Inositol là đồng phân được quan tâm nhiều nhất vì là chất truyền tin thứ hai quan trọng trong cơ chế tác động của các nội tiết tố, đặc biệt là insulin. (Hình 1)

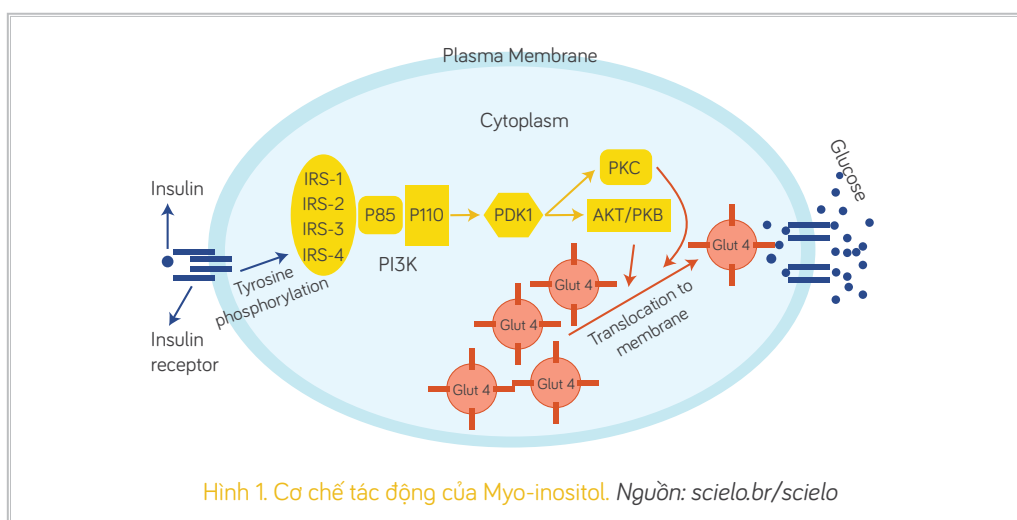
Myo-inositol và các dẫn chất của nó là chìa khóa cho sự hấp thu glucose của tế bào. Khi glucose hiện diện trong máu với nồng độ cao, kích thích tế bào beta đảo tụy tiết insulin. Insulin gắn vào thụ thể đặc hiệu của nó trên màng tế bào tạo thành các phân tử IRS từ đó giúp hoạt hóa PI3K (là các phân tử có gốc

inositol). PI3K sau khi được hoạt hóa sẽ tiến hành kinase phosphoryl hóa một số phân tử trung gian để đích đến cuối cùng là chuyển vị GLUT4 (glucose transporter loại 4) lên màng tế bào. Từ cổng GLUT4, glucose sẽ đi vào tế bào.

Trong trường hợp thiếu hụt inositol, nồng độ PI3K thấp làm khiếm khuyết quá trình chuyển vị cổng GLUT4, ức chế quá trình đi vào tế bào của glucose cũng như IRS không thể trở về vị trí ban đầu để gắn với phân tử insulin mới và sự đề kháng insulin xảy ra. Tăng glucose máu và đề kháng insulin là mấu chốt của đái tháo đường nói chung và đái tháo đường thai kỳ nói riêng. Bổ sung inositol mở ra cơ hội tái lập sự vận chuyển glucose bình thường và do đó được quan tâm đến trong thử nghiệm can thiệp dự phòng đái tháo đường thai kỳ.

Các nghiên cứu đã và đang thực hiện

Thật vậy, hiện đang có nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đánh giá vai trò của Myo-inositol trong phòng ngừa đái tháo đường thai kỳ ở đối tượng thai phụ nguy cơ cao. Trong sản khoa, hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một trong những rối loạn thường gặp có liên quan chặt chẽ với đề kháng insulin. Vì vậy, phụ nữ hay thai phụ có PCOS là đối tượng được quan tâm can thiệp nhằm giảm nguy cơ xuất hiện đái tháo đường thai kỳ. Năm 1999, nghiên cứu của Nestler và cộng sự cho thấy inositol có thể làm cải thiện tình trạng đề kháng insulin, cải thiện phóng noãn khi sử dụng trên người có PCOS. Năm 2012, Unfer và cộng sự cho thấy sử dụng Myo-inositol giúp cải thiện chất lượng noãn và



Bảng 1.

Study or Subgroup	Myo-inositol		Control		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
D Anna 2013	6	99	15	98	13,9%	0,40 [0,16 - 0,98]	
D Anna 2015	15	97	35	104	39,5%	0,46 [0,27 - 0,79]	
Facchinetti 2013	6	31	24	60	18,6%	0,48 [0,22 - 1,06]	
Santamaria 2015	11	95	28	102	28,0%	0,42 [0,22 - 0,80]	
Total (KTC 95%)		322		364	100,0%	0,44 [0,32 - 0,62]	
Total events	38		102				

Heterogeneity: $\tau^2 = 0,00$; $\chi^2 = 0,15$, $df = 3$ ($P = 0,99$); $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 4,71$ ($P < 0,00001$)

phôi trên phụ nữ bị PCOS điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Nhiều nghiên cứu khác sử dụng inositol để điều trị cho phụ nữ bị PCOS cũng cho thấy inositol có thể cải thiện rối loạn nội tiết và khả năng sinh sản.

Một phân tích gộp năm 2018 của Guo X và cộng sự chỉ ra rằng Myo-inositol làm giảm nguy cơ phát triển đái tháo đường thai kỳ với RR 0,44, KTC 95% [0,32 – 0,62] (Bảng 1).

Tổng quan hệ thống cho thấy có vai trò của Myo-inositol nhưng các nghiên cứu trong tổng quan này đều ở quy mô nhỏ. Vì vậy, một số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng với cỡ mẫu tính toán phù hợp đang được tiến hành nhằm đánh giá khả năng dự phòng đái tháo đường thai kỳ của Myo-inositol. Trong số đó, EMmY là một RCT được chờ đợi. Nghiên cứu này thực hiện đa trung tâm, lấy mẫu từ 12 đến 16 tuần vào 2 nhánh (có và không sử dụng Myo-inositol đến khi sinh) và đánh giá OGTT ở 28 tuần, bên cạnh đó là tỷ lệ dung nạp thuốc, tuân thủ sử dụng đến cuối thai kỳ. EMmY được kỳ vọng đưa ra chứng cứ ở mức độ cao cho việc có khuyến cáo Myo-inositol như một biện pháp dự phòng cho thai phụ được định nguy cơ đái tháo đường thai kỳ từ 12 tuần.

Như vậy, khi có nhiều tín hiệu tích cực trong điều trị dự phòng, chúng ta cần một công cụ đánh giá nguy cơ đơn giản và hiệu quả, có thể sử dụng được sớm trong thai kỳ nhằm phân nhóm đối tượng thai phụ tiềm năng phát triển đái tháo đường thai kỳ, từ đó có thể có lợi khi can thiệp dự phòng.

VAI TRÒ CỦA MÔ HÌNH KẾT HỢP ĐÁNH GIÁ NGUY CƠ

Theo Surabhi Nanda và cộng sự, việc tầm soát đái tháo đường thai kỳ sẽ hiệu quả hơn khi kết hợp nhiều yếu tố nền tảng của mẹ vào trong một mô hình hồi quy đa biến so với việc sử dụng từng yếu tố riêng lẻ để sàng lọc một cách độc lập. Nghiên cứu này chỉ ra rằng: tuổi mẹ, BMI, chủng tộc, tiền sử sinh con to, tiền căn đái tháo đường thai kỳ ở những lần có thai trước đó là

những yếu tố có liên quan mạnh nhất đến khả năng bị đái tháo đường thai kỳ ở thai kỳ sau. Khi kết hợp các yếu tố này vào trong một mô hình hồi quy đa biến thì tỷ lệ phát hiện đái tháo đường thai kỳ có thể lên tới 61,6% ở mức dương sai là 20% và có thể lên tới 74,1% khi kết hợp thêm với xét nghiệm định lượng adiponectin và Globulin mang hormon giới tính (SHBG).

Từ luận điểm này, đã có nhiều mô hình kết hợp đánh giá nguy cơ đái tháo đường thai kỳ ra đời. Điểm nổi bật của các mô hình này là đơn giản, có thể áp dụng ngay từ tam cá nguyệt I để định nguy cơ sớm nhóm thai phụ có thử nghiệm dương tính sau đó với đái tháo đường thai kỳ, từ đó mở ra cơ hội can thiệp dự phòng và cải thiện hơn nữa kết cục chu sinh.

Năm 2013, Hiệp hội Y học bào thai (FMF) công bố mô hình hồi quy đa biến kết hợp các yếu tố nền tảng của mẹ (gồm: tuổi mẹ, chiều cao, cân nặng, chủng tộc, phương pháp thụ thai, tiền căn đái tháo đường của người thân mức độ 1-2-3, tiền căn đái tháo đường thai kỳ trước đây, cân nặng lúc sinh lớn nhất ở các thai kỳ trước, tuổi thai lúc sinh ở các thai kỳ trước) để sàng lọc đái tháo đường thai kỳ vào thời điểm 11 – 13 tuần vô kinh (Hình 2, Bảng 2).

Please record the following information and then press Calculate

Maternal characteristics

Date of birth

Height

Weight

Racial origin

Conception method

Family history of diabetes

Obstetric history

☐ Nulliparous (no previous pregnancies at ≥ 24 weeks)

☒ Parous (at least one pregnancy at ≥ 24 weeks)

Details of last previous pregnancy at ≥ 24 weeks

GDM ☐ Yes ☐ No

Gestation at delivery

Birth weight

Birth weight Z-score

Calculate risk

Hình 2. Mô hình FMF.

Bảng 2. So sánh hiệu quả sàng lọc đái tháo đường thai kỳ của mô hình FMF với các mô hình khác.

Prediction Model	Derived AUROC	Original AUROC	Detection rate at FPR of		
			10%	20%	40%
FMF Model	0,823 (0,82 – 0,826)		55	68	84
Naylor et al, 1997	0,688 (0,684 – 0,691)	0,733 (0,711 – 0,755)	27	44	67
Caliskan et al, 2004	0,699 (0,696 – 0,703)	0,832 (0,793 – 0,867)	31	44	71
Van Leeuwen et al, 2010	0,772 (0,769 – 0,775)	0,770 (0,690 – 0,850)	46	61	79
Teede et al, 2011	0,765 (0,762 – 0,768)	0,703 (0,679 – 0,727)	47	58	77
Nanda et al, 2011	0,786 (0,783 – 0,789)	0,788 (0,759 – 0,817)	50	63	78

Theo Argyro Syngelaki và cộng sự, mô hình FMF có tỷ lệ phát hiện lên tới 83,2%, cao hơn hẳn các mô hình được đưa ra trước đó là 77,5% (cùng ở mức dương sai là 40%). Vấn đề đối với mô hình này là có thể duy trì hiệu quả khi áp dụng vào các dân số khác nhau với nguy cơ đề kháng insulin khác nhau được hay không?

KHẢ NĂNG ÁP DỤNG MÔ HÌNH Ở VIỆT NAM

Ở Việt Nam, theo “Hướng dẫn quốc gia về đái tháo đường thai kỳ năm 2018” của Bộ Y tế, chúng ta có hai mô hình tầm soát đái tháo đường thai kỳ: mô hình tầm soát đại trà và mô hình tầm soát chọn lọc. Đa số các thai phụ được tầm soát đái tháo đường thai kỳ với mô hình đại trà từ tuần lễ thứ 24 – 28 tuổi thai bằng nghiệm pháp dung nạp glucose 75 gram, và thời điểm này được xem là thời điểm chuẩn, tốt nhất cho phát hiện bất thường chuyển hóa carbohydrate trong thai kỳ. Nghiệm pháp này đồng thời cũng là tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ khi 1 trong 3 chỉ số vượt mức quy định. Với mô hình tầm soát chọn lọc, thực hiện nghiệm pháp dung nạp 75 gram glucose ngay đối với các thai phụ có yếu tố nguy cơ cao mắc đái tháo đường thai kỳ như lớn tuổi, nhiều con, BMI trước mang thai cao, tăng cân quá mức trong thai kỳ, hội chứng buồng trứng đa nang, thai lưu, sinh con to, đái tháo đường thai kỳ trong những lần có thai trước..., nếu nghiệm pháp âm tính, sẽ lặp lại khi tuổi thai đạt 24 – 28 tuần. Tuy nhiên, đánh giá theo hướng dẫn quốc gia là đánh giá

nguy cơ riêng lẻ. So với mô hình FMF, những hướng dẫn của Việt Nam hiện tại có thể chưa hiệu quả phân tầng được nhóm thai phụ có nguy cơ cao mắc đái tháo đường thai kỳ từ tam cá nguyệt I; điều này làm chúng ta chưa thể áp dụng tốt các biện pháp can thiệp dự phòng từ sớm nhằm giảm các kết cục xấu của đái tháo đường thai kỳ. Tuy vậy, dân số phát triển mô hình FMF có tỷ lệ người da trắng chiếm đa số và có nguy cơ đề kháng insulin khác với chủng tộc người Đông Á, Đông Nam Á. Để trả lời câu hỏi đó, chúng tôi đang thu thập số liệu cho một nghiên cứu đánh giá khả năng áp dụng của mô hình FMF trên thai phụ tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM. Trước khi tiến hành nghiên cứu trên, chúng tôi đã thực hiện một nghiên cứu dẫn đường và kết quả khá khả quan. Kết quả chính thức của nghiên cứu về khả năng áp dụng mô hình này vào dân số Việt Nam dự kiến công bố vào năm 2021.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn quốc gia dự phòng và kiểm soát đái tháo đường thai kỳ. 2018.
2. International Federation of Gynecology and Obstetrics. Working group on hyperglycemia in pregnancy. 2018 [Available from: https://www.figo.org/sites/default/files/uploads/OurWork/FIGO%20HIP%20WG%20%20Gestational%20Diabetes.%20Diagnosis%20and%20Management.pdf?fbclid=IwAR0stwZCUhoude5HWEoiynjU5LQ-Ow-Afzyer2sIXr66hmD_xNXZ3hgJh5Q]
3. Nanda S, Savvidou M, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Prediction of gestational diabetes mellitus by maternal factors and biomarkers at 11 to 13 weeks. Prenatal diagnosis. 2011;31(2):135-41.
4. Naylor CD, Sermer M, Chen E, Farine D. Selective screening for gestational diabetes mellitus. New England Journal of Medicine. 1997;337(22):1591-6.
5. Syngelaki A, Pastides A, Kotecha R, Wright A, Akolekar R, Nicolaides KH. First-Trimester Screening for Gestational Diabetes Mellitus Based on Maternal Characteristics and History. Fetal diagnosis and therapy. 2015;38(1):14-21.
6. Van Leeuwen M, Opmeer B, Zweers E, Van Ballegooie E, Ter Brugge H, De Valk H, et al. Estimating the risk of gestational diabetes mellitus: a clinical prediction model based on patient characteristics and medical history. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2010;117(1):69-75.
7. Guo X, Guo S, Miao Z, Li Z, Zhang H. Myo-inositol lowers the risk of developing gestational diabetic mellitus in pregnancies: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis. Journal of diabetes and its complications. 2018;32(3):342-348.
8. Chiamaka E, Zoe D, Julie D, Lorna S, Elena P, Jahnavi D, John R, Lucilla P, Asma K, et al. Effectiveness and acceptability of myo-inositol nutritional supplement in the prevention of gestational diabetes (EMnY): a protocol for a randomised, placebo-controlled, double-blind pilot trial. BMJ Open. 2019;8:e022831.