

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 50

HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

CẬP NHẬT TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU VỀ TÌNH TRẠNG THIẾU VITAMIN D Ở PHỤ NỮ MANG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch



TỔNG QUAN VỀ TÌNH TRẠNG THIẾU VITAMIN D Ở HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Hội chứng buồng trứng đa nang là rối loạn nội tiết tố phổ biến nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, ảnh hưởng tới khoảng 5% đến 18% phụ nữ thuộc nhóm tuổi này, tùy thuộc vào yếu tố dân tộc và môi trường (Dubey và cs, 2012). Hội chứng có liên quan đến sự mất cân bằng hormone và kháng insulin, ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe và là một trong những nguyên nhân gây vô sinh phổ biến ở phụ nữ.

Insulin là một nội tiết tố quan trọng giúp kiểm soát lượng glucose trong cơ thể và chuyển hóa glucose trong máu vào tế bào. Khi các mô trong cơ thể có sự đề kháng với những tác động của insulin, làm khả năng sử dụng insulin có thể bị gián đoạn, tuyến tụy sẽ tiết ra nhiều insulin hơn để thúc đẩy quá trình cung cấp đường cho tế bào. Lượng insulin dư thừa này có thể tác động xấu đến buồng trứng bằng cách tăng sản xuất androgen, dẫn đến trì hoãn sự phát triển của nang trứng, làm giảm khả năng rụng trứng của buồng trứng và kinh nguyệt có thể bị gián đoạn.

Thiếu vitamin D hiện được coi là một vấn đề sức khỏe cộng đồng trên toàn thế giới, ảnh hưởng đến 67 – 85% phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang (Thomson và cs, 2012). Thiếu vitamin D có thể góp phần vào sinh bệnh học của hội chứng buồng trứng đa nang bằng cách thúc đẩy cơ thể kháng insulin, làm

tăng nguy cơ mắc bệnh tiểu đường loại 2, béo phì, và các bệnh tim mạch. Một số nghiên cứu ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang chứng minh rằng nồng độ 25-hydroxy vitamin D ($25[\text{OH}]\text{D}$) trong huyết thanh có tương quan nghịch với kháng insulin, chỉ số khối và lượng mỡ trong cơ thể (Wehr và cs, 2009; Yildizan và cs, 2009). Thiếu vitamin D lâu dài làm tăng sản xuất hormone tuyến cận giáp (PTH), tăng nồng độ testosterone tự do, có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa canxi nội bào góp phần gây rối loạn chức năng rụng trứng và tác động tiêu cực đến khả năng sinh sản.

Bằng chứng tích lũy từ các nghiên cứu trên người và động vật cho thấy vitamin D có liên quan đến chức năng sinh sản ở cả phụ nữ và nam giới, một phần do các thụ thể vitamin D và các enzyme chuyển hóa vitamin D đã được tìm thấy trong các mô sinh sản ở người. Trên thực tế, gen thụ thể vitamin D (vitamin D receptor – VDR) quy định khoảng 3% bộ gen người, bao gồm chuyển hóa glucose và lipid (Wehr cộng sự, 2011). RNA thông tin (mRNA) của VDR biểu hiện ở buồng trứng, tế bào rụng và tế bào nội mạc tử cung (Trummer và cs, 2018). Một số bằng chứng còn cho thấy mối liên quan giữa vitamin D và các chỉ thị dự trữ buồng trứng, đặc biệt là Anti-Mullerian Hormone (AMH).

AMH là glycoprotein được tiết bởi các tế bào hạt của nang noãn buồng trứng và có liên quan trực tiếp với số lượng nang noãn nguyên thủy trong buồng trứng. Nồng độ AMH biến thiên theo mùa

tương quan với sự thay đổi nồng độ 25[OH]D theo mùa trong huyết thanh. Việc bổ sung cholecalciferol (vitamin D3) có thể ngăn ngừa sự thay đổi AMH theo mùa (Dennis và cs, 2012). Ngoài ra, calcitriol ($1,25[\text{OH}]_2\text{D}$) trực tiếp tác động đến việc sản xuất estrogen và progesterone trong các tế bào nuôi cấy có nguồn gốc từ buồng trứng và nhau thai, do đó hoàng thể hóa tế bào hạt dẫn đến cải thiện môi trường nội mạc tử cung (Trummer và cs, 2018).

Cơ chế giải thích ảnh hưởng của vitamin D lên quá trình chuyển hóa glucose và đề kháng insulin ở hội chứng buồng trứng đa nang có thể là kết quả trực tiếp và gián tiếp từ tác động của 25[OH]D trong huyết thanh. Thứ nhất, vitamin D kích thích trực tiếp tế bào giải phóng insulin thông qua biểu hiện của VDR cũng như enzyme $1\alpha\text{-OHase}$ ở tế bào β trong tuyến tụy. Các điểm đa hình đơn của VDR có thể tham gia vào sinh bệnh học của hội chứng buồng trứng đa nang. Một số điểm đa hình đơn có liên quan đến VDR, ví dụ: iApa-I, Taq-I, Cdx2, Bsm-I và Fok-I, có liên quan đến các đặc điểm trao đổi chất ở hội chứng buồng trứng đa nang (Mahmoudi, 2009; Wehr và cộng sự, 2011); hai là thông qua sự gắn kết giữa phức hợp $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ – VDR với yếu tố đáp ứng vitamin D của INSR ở cấp độ mô và do đó tăng cường đáp ứng insulin cho sự vận chuyển glucose (Lerchbaum và Obermayer – Pietsch, 2012); và ba là ngăn chặn sự phóng thích của các cytokine gây viêm, là chất trung gian gây kháng insulin. Vitamin D còn đóng vai trò ảnh hưởng gián tiếp lên quá trình điều hòa canxi ngoại bào và nội bào cần thiết cho sự trung gian vận chuyển glucose ở tế bào đích (Gupta và cs, 2017; Mitri và cs, 2011).

CÁC NGHIÊN CỨU QUAN SÁT VỀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG VITAMIN D, CÁC THÔNG SỐ KIỂM SOÁT LƯỢNG GLUCOSE TRONG MÁU VÀ CHỈ SỐ NỘI TIẾT TỐ Ở HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Một vài nghiên cứu cắt ngang ở nhóm cohort mang hội chứng buồng trứng đa nang đã xác định vai trò điều hòa của vitamin D trong rối loạn chức năng rụng trứng, kháng insulin cũng như chứng

tăng tiết androgen. Hơn nữa, kết quả từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy việc bổ sung vitamin D ảnh hưởng tích cực đến sự trao đổi chất, điều hòa nội tiết tố và khả năng sinh sản ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang.

Cho đến nay, nhiều nghiên cứu quan sát được thực hiện nhằm đánh giá mối tương quan giữa tình trạng vitamin D với các chỉ số sinh hóa và lâm sàng ở người mang hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đã mang lại kết quả không nhất quán.

Hiện tượng kháng insulin là một đặc điểm nổi bật trong sinh lý bệnh và kiểu hình của hội chứng buồng trứng đa nang. Một nghiên cứu được thực hiện bởi Mishra và cộng sự (2016) đã tìm ra mối tương quan nghịch giữa 25[OH]D với nồng độ insulin và chỉ số đề kháng insulin (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, HOMA – IR). Phát hiện này đã được xác nhận bởi một nghiên cứu của Pal và cộng sự (2016), cho thấy lượng 25[OH]D có mối liên quan thuận chiều với tỷ lệ đường huyết lúc đói: insulin, nhưng không chỉ ra mối tương quan đáng kể với lượng đường huyết lúc đói. Trong một nghiên cứu khác bởi Joham và cộng sự (2016), nghiệm pháp kim giữ đường huyết cường insulin được thực hiện ở 42 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang và 34 phụ nữ nhóm chứng. Trong nhóm mang hội chứng buồng trứng đa nang, nồng độ 25[OH]D có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng kháng insulin không phụ thuộc vào phần trăm lượng mỡ của cơ thể, trong khi đó, không có một sự liên kết đáng kể nào được tìm thấy ở nhóm chứng. Ngoài ra, chưa có nghiên cứu nào khác tìm ra mối liên quan đáng kể giữa 25[OH]D với các chỉ số đề kháng insulin hoặc chỉ số glucose trong máu ở người mang hội chứng buồng trứng đa nang.

Ngoài một nghiên cứu báo cáo mối tương quan tích cực với globulin liên kết với hormone giới tính (sex hormone-binding globulin – SHBG) (Pal và cộng sự, 2016), các tác giả khác không thể phát hiện mối tương quan đáng kể giữa vitamin D với testosterone tổng (total testosterone – TT) và testosterone tự do (free testosterone – FT) (Kim và cs, 2014; Kumar và cs, 2017; Mishra và cs, 2016),

chỉ số androgen tự do (free androgen index – FAI) (Kim và cs, 2014), nội tiết tố (luteinizing hormone – LH) và hormone kích thích nang (follicular-stimulating hormone – FSH) (Kumar và cs, 2017).

CÁC KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CAN THIỆP VỀ TÁC ĐỘNG CỦA VITAMIN D TRÊN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Trong vài năm trở lại đây, một số thử nghiệm can thiệp nhằm đánh giá tiềm năng của việc bổ sung vitamin D lên các chỉ số trao đổi chất và chỉ số lâm sàng liên quan đến khả năng sinh sản ở bệnh nhân mang hội chứng buồng trứng đa nang đã được thực hiện. Jamilian và đồng nghiệp (2017) đã công bố việc giảm đáng kể lượng đường huyết lúc đói, insulin huyết thanh và chỉ số đề kháng insulin ở 90 người mang hội chứng này sau khi bổ sung 4.000 đơn vị (IU) cholecalciferol mỗi ngày trong 12 tuần so với bổ sung 1.000 IU mỗi ngày hoặc dùng giả dược. Một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng khác (Maktabi và cs, 2017) đã nghiên cứu tác dụng của 50.000 IU/mỗi hai tuần cholecalciferol ở 70 bệnh nhân mang hội chứng buồng trứng đa nang trong vòng 12 tuần so với giả dược. Nghiên cứu cũng cho thấy việc giảm đáng kể lượng đường huyết lúc đói, chỉ số đề kháng insulin, chỉ số đánh giá mô hình cân bằng nội môi – ước tính chức năng tế bào beta (HOMA – B), CRP độ nhạy cao (high-sensitivity C-reactive protein) và malondialdehyde trong huyết tương ở nhóm can thiệp. Trong khi không có sự thay đổi đáng kể nào quan sát thấy ở nhóm giả dược.

Trong khi đó, một vài thử nghiệm can thiệp khác lại không đánh giá được hiệu quả của việc bổ sung vitamin D lên các thông số trao đổi chất. Thử nghiệm của Raza-Khan và đồng nghiệp (2014) đánh giá so sánh tác dụng của 12.000 IU cholecalciferol/ngày và giả dược lên chỉ số độ nhạy insulin (QUICKI) trong 12 tuần ở 28 bệnh nhân mang hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, thử nghiệm không đánh giá được tác dụng đáng kể nào của vitamin D lên các chỉ số lâm sàng như chỉ số đề kháng insulin, lượng đường huyết lúc đói và insulin lúc đói. Kết quả tương tự đã được tìm thấy trong thử nghiệm bởi Garg và đồng nghiệp (2015)

trên 36 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang được bổ sung 120.000 IU cholecalciferol hàng tháng hoặc giả dược trên 6 tháng. Nguyên nhân có thể do cả hai thử nghiệm này được thực hiện trên một đoàn hệ nhỏ bệnh nhân, gây ra hạn chế đến kết quả thử nghiệm.

Ở một khía cạnh khác, lượng Anti-Mullerian Hormone (AMH) tăng cao phản ánh sự bất thường trong việc tổng hợp nang noãn trong buồng trứng ở người mang hội chứng buồng trứng đa nang. Irani và đồng nghiệp (2014) đã thiết kế một nghiên cứu can thiệp để đánh giá tác dụng của vitamin D bổ sung trên lượng AMH được tiết ra. Thử nghiệm được thực hiện trên 22 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang và 45 phụ nữ (nhóm chứng) không mang hội chứng buồng trứng đa nang nhưng lượng vitamin D trong cơ thể ở mức thấp ($25[\text{OH}]\text{D} < 50 \text{ nmol/L}$). Thử nghiệm trên 16 người hội chứng buồng trứng đa nang và 35 người thuộc nhóm chứng đã nhận 50.000 IU $1,25[\text{OH}]_2\text{D}$ trong 8 tuần, trong khi những người còn lại không tham gia điều trị. Việc bổ sung vitamin D làm giảm đáng kể lượng AMH ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang, nhưng không thay đổi ở những người thuộc nhóm chứng. Trong cùng một nghiên cứu, việc bổ sung vitamin D làm tăng đáng kể lượng thụ thể hòa tan sản phẩm glycat hóa bền vững (soluble receptors for advanced glycation end products – sRAGE) ở nhóm người mang hội chứng buồng trứng đa nang thúc đẩy quá trình tạo sản phẩm ở người mắc bệnh tiểu đường và đề kháng insulin. Các sản phẩm glycat hóa bền vững bị hòa tan sẽ không thể tham gia vào sinh bệnh học của hội chứng buồng trứng đa nang, do đó, sự gia tăng lượng sRAGE có thể cải thiện sự tăng trưởng nang trứng và cải thiện sự kháng insulin (Irani và cs, 2014). Ở thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát bởi Irani và đồng nghiệp (2015) thực hiện trên 68 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang bị thiếu hụt vitamin D được chọn ngẫu nhiên. Những người tham gia vào thử nghiệm này nhận 50.000 IU cholecalciferol hoặc giả dược trong 8 tuần, kết quả tính sinh khả dụng của yếu tố thay đổi tăng trưởng $\beta 1$ (TFG- $\beta 1$), khoảng cách giữa các kỳ kinh nguyệt và điểm Ferriman – Gallwey ở nhóm nhận cholecalciferol giảm đáng kể so với giả

được. Một phân tích post hoc bắt nguồn từ cùng thử nghiệm (60) cho thấy sự giảm đáng kể yếu tố tăng trưởng (VEGF) trong nội mô mạch máu, tương quan với việc giảm lượng triglyceride sau khi bổ sung vitamin D.

Ngoài ra, một số nghiên cứu đã công bố hiệu quả đáng kể của vitamin D lên nồng độ androgen trong huyết thanh. Jamilian và cộng sự (2017) đã xác định lượng testosterone tổng, chỉ số androgen tự do (FAI) và chứng rậm lông ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang giảm đáng kể sau khi bổ sung cholecalciferol. Wehr và cộng sự (2009) đã chứng minh rằng hàm lượng 25[OH]D thấp có liên quan đến rối loạn chuyển hóa ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang, và thấy rằng phụ nữ mang chứng rậm lông có lượng 25[OH]D thấp hơn so với người mang hội chứng buồng trứng đa nang không bị rậm lông. Thêm vào đó, nghiên cứu của Karadag và cộng sự (2017) cũng cho thấy vitamin D làm giảm đáng kể lượng androstenedione, testosterone và hormone tuyến cận giáp ở nhóm phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang. Ngoài ra, trong một nghiên cứu của Razavi và cộng sự (2016), việc bổ sung 200 IU cholecalciferol, 90 g vitamin K2 và 500 mg canxi hai lần mỗi ngày (so với giả dược) cũng làm giảm đáng kể lượng testosterone tự do và dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S) ở 60 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang.

Ngoài lợi ích được đề cập của vitamin D trên một số rối loạn chuyển hóa và trao đổi chất, việc bổ sung vitamin D cũng có thể cải thiện rối loạn chức năng phóng noãn và ảnh hưởng tích cực đến khả năng sinh sản ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang. Asadi và đồng nghiệp (2015) đánh giá hiệu quả của việc bổ sung 300.000 IU cholecalciferol/lần lên tỷ lệ thành công của việc thụ tinh trong tử cung ở 110 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang vô sinh. Trong khi không có hiệu quả điều trị trên kết quả thai kỳ, nhưng nội mạc tử cung ở nhóm bổ sung vitamin D dày hơn đáng kể so với nhóm giả dược. Rashidi và cộng sự (2009) đã nghiên cứu tác dụng của việc kết hợp canxi 1.000 mg, vitamin D 400 IU và metformin 1.500 mg trong việc điều hòa chu kỳ kinh nguyệt ở 60 phụ nữ vô sinh mang hội chứng buồng trứng đa nang và nhận thấy sự gia

tăng lượng nang trưởng thành ở nhóm được điều trị, trong khi không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ mang thai và tình trạng kinh nguyệt. Tương tự, Wehr và cộng sự (2011) đã nhận thấy tác dụng của 20.000 IU cholecalciferol/tuần trong 24 tuần đối với việc cải thiện tần suất kinh nguyệt ở 23/46 và khả năng thụ thai của 4/16 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang. Một phân tích hồi cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát về khả năng mang thai ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang đã được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của việc bổ sung clomiphene citrate 50 mg, metformin 1.000 mg hai lần/ngày hoặc kết hợp cả hai chất. Kết quả nghiên cứu cho thấy khả năng sinh sống giảm 44% ở người nhận < 75 nmol/L 25[OH]D (Pal và cs, 2016), và được cải thiện khi nhận > 95, 100 và ≥ 112,5 nmol/L 25[OH]D. Các nghiên cứu đề nghị rằng, tình trạng vitamin D là một nhân tố tiên đoán độc lập với tình trạng sống và sự rụng trứng sau khi những người này được kích thích rụng trứng. Tương tự, một nghiên cứu cohort tiến cứu được tiến hành ở 91 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang trải qua điều trị bằng kích thích với clomiphene citrate đã kết luận thiếu vitamin D là thông số dự báo quan trọng cho sự phát triển nang trứng và sự mang thai (Ott và cs, 2012).

META – ANALYSIS

Một phân tích đánh giá tổng hợp gần đây (Xue và cs, 2017) bao gồm 16 nghiên cứu với 315 người tham gia về tác dụng của vitamin D ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang cho thấy việc bổ sung vitamin D làm giảm đáng kể mức hormone tuyến cận giáp và triglyceride nhưng không có tác dụng trên chỉ số đề kháng insulin, chỉ số độ nhạy insulin QUICKI, LDL, DHEAS, testosterone tự do và testosterone tổng. Một phân tích tổng hợp khác bao gồm 9 nghiên cứu liên quan đến 502 phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang cho thấy vitamin D cải thiện đáng kể sự phát triển nang trứng ở phụ nữ mang hội chứng (Fang và cs, 2017), tác động tích cực đến quá trình điều hòa chu kỳ kinh nguyệt khi điều trị metformin kết hợp với vitamin D, so với việc điều trị chỉ dùng metformin. Hơn nữa, Azadi-Yazdi và đồng nghiệp (2017) đã tiến hành

phân tích tổng hợp bao gồm 6 thử nghiệm lâm sàng liên quan đến 184 người tham gia đã cho thấy hiệu quả của vitamin D trên lượng testosterone tổng ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang, trong khi không nhận thấy hiệu quả của vitamin D trên lượng testosterone tự do và hormone giới tính.

KẾT LUẬN

Vitamin D đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa androgen cũng như trao đổi chất và quá trình sinh sản ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang. Việc bổ sung vitamin D có thể là một yếu tố cần thiết trong việc tìm hiểu, điều trị các rối loạn và biến chứng ở đối tượng mang hội chứng buồng trứng đa nang, nhằm ngăn ngừa hậu quả nghiêm trọng ảnh hưởng đến sức khỏe. Mối tương quan giữa thiếu vitamin D, đề kháng insulin, và tăng nồng độ androgen, cũng như tác động tích cực của vitamin D lên các thông số này là chỉ số đánh giá vai trò của vitamin D trong sinh bệnh học phức tạp của hội chứng buồng trứng đa nang. Nhìn chung, các thử nghiệm can thiệp và nghiên cứu được đề cập đã chỉ ra rằng, việc bổ sung vitamin D làm giảm nồng độ androgen, tăng độ nhạy insulin, và góp phần cải thiện quá trình mang thai ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, tác dụng của việc bổ sung vitamin D ở hội chứng buồng trứng đa nang mang lại kết quả không nhất quán. Điều này có thể được giải thích bởi sự khác biệt về cỡ mẫu, thiết kế nghiên cứu, đối tượng, và thời lượng nghiên cứu (8 tuần, 12 tuần, 6 tháng) hoặc do các chế độ bổ sung vitamin D khác nhau, như dùng hàng ngày, hàng

tuần, hay bổ sung duy nhất một lần khi bắt đầu thử nghiệm. Thêm vào đó, có nghiên cứu chỉ thực hiện trên những đối tượng thiếu hụt vitamin D, hoặc một số nghiên cứu thực hiện trên đối tượng mang hội chứng buồng trứng đa nang lại không chú ý đến tình trạng vitamin D hay việc thay đổi trọng lượng của cơ thể, trong khi tỷ lệ thiếu vitamin D ở người mang hội chứng buồng trứng đa nang thừa cân, béo phì rất cao và khả năng sinh sản bị ảnh hưởng đáng kể nhất. Điều này làm hạn chế khả năng so sánh và tính khái quát của các thử nghiệm can thiệp. Mặt khác, thời lượng nghiên cứu ngắn có thể cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến kết quả thử nghiệm. Vì vậy, việc cần thiết là thực hiện thử nghiệm với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian thử nghiệm dài hơn để hiểu rõ hơn về hiệu quả của việc bổ sung vitamin D ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang và để đưa ra kết luận có tính thuyết phục trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gupta T, Rawat M, Gupta N, Arora S. Study of Effect of Vitamin D Supplementation on the Clinical, Hormonal and Metabolic Profile of the PCOS Women. J Obstet Gynaecol India. 2017 Oct;67(5):349-355. doi: 10.1007/s13224-017-1008-1.
2. Karadağ C, Yoldemir T, Yavuz DG. Effects of vitamin D supplementation on insulin sensitivity and androgen levels in vitamin-D-deficient polycystic ovary syndrome patients. J Obstet Gynaecol Res. 2018 Feb;44(2):270-277. doi: 10.1111/jog.13516.
3. Lerchbaum E, Rabe T. Vitamin D and female fertility. Curr Opin Obstet Gynecol. 2014 Jun;26(3):145-50. doi: 10.1097/GCO.0000000000000065.
4. Thomson RL, Spedding S, Buckley JD. Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2012;77(3):343-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04434.x.
5. Trummer C, Pilz S, Schwetz V, Obermayer-Pietsch B, Lerchbaum E. Vitamin D, PCOS and androgens in men: a systematic review. Endocr Connect. 2018 Mar;7(3):R95-R113. doi: 10.1530/EC-18-0009.
6. Wehr E, Pilz S, Schweighofer N, Giuliani A, Kopera D, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Association of hypovitaminosis D with metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2009 Oct;161(4):575-82. doi: 10.1530/EJE-09-0432.
7. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women—a pilot study. J Endocrinol Invest. 2011 Nov;34(10):757-63. doi: 10.3275/7748

Mời đón đọc nội san Y học sinh sản tập 51

Tập 51 được phát hành tháng 9 năm 2019

“Biến chứng huyết khối và thuyên tắc trong sản phụ khoa”