



HỘI PHỤ SẢN VIỆT NAM

HOSREM
Knowledge for Better Healthcare

SẢN PHỤ KHOA 8

TỪ BẰNG CHỨNG ĐẾN THỰC HÀNH



CHỦ BIÊN
GS. BS. NGUYỄN THỊ NGỌC PHƯỢNG

SỐ ĐẶC BIỆT CỦA TẠP CHÍ PHỤ SẢN HỘI PHỤ SẢN VIỆT NAM

MỤC LỤC SỐ ĐẶC BIỆT TẠP CHÍ PHỤ SẢ

SẢ PHỤ KHOA TỪ BẢNG CHỨNG ĐẾN THỰC HÀNH – 8

SẢ KHOA

- 17 **DỰ BÁO VÀ ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG TIỀN SẢ GIẬT**
Nguyễn Vũ Quốc Huy, Cao Ngọc Thành, Trần Mạnh Linh
- 28 **TIỀN SẢ GIẬT TÁI PHÁT** Bùi Quang Trung
- 42 **ĐIỀU TRỊ BIẾN CHỨNG THAI KỲ LIÊN QUAN SUY BÁNH NHAU** Trần Nhật Thăng
- 51 **CẬP NHẬT TIỀN ĐOÁN CHUYỂN DẠ SINH NON** Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Trần Trọng Thạch
- 62 **CẬP NHẬT THUYỀN TẮC ỚI** Dương Ánh Kim, Lê Hồng Cẩm
- 75 **CẬP NHẬT NGỪNG TIM NGỪNG THỞ TRONG THAI KỲ** Huỳnh Vĩnh Phạm Uyên
- 83 **CHĂM SÓC THIẾT YẾU BÀ MẸ VÀ SƠ SINH NGAY SAU SINH:
TỪ BẢNG CHỨNG ĐẾN THỰC HÀNH** Phạm Thanh Hoàng

PHỤ KHOA

- 99 **RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA TRONG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG**
Lê Minh Tâm
- 109 **THUẬT NGỮ HIẾM MUỘN QUỐC TẾ VỀ HIẾM MUỘN VÀ CHĂM SÓC SINH SẢ 2017**
Lê Long Hồ, Dương Công Bằng, Hồ Ngọc Anh Vũ

VÔ SINH

- 139 **ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN CHO BỆNH NHÂN HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG**
Hồ Mạnh Tường
- 148 **CẬP NHẬT CÁC VẤN ĐỀ LÂM SÀNG CỦA KỸ THUẬT TRƯỜNG THÀNH NOẢN
TRONG ỚNG NGHIỆM** Hồ Ngọc Anh Vũ
- 158 **KHỞ ĐỘNG TRƯỜNG THÀNH NOẢN BẰNG GONADOTROPIN RELEASING
HORMONE ĐỒNG VẠN TRONG PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG** Hà Nhật Anh
- 171 **TỐI ƯU HÓA QUY TRÌNH THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM – CHO NHẬN NOẢN**
Nguyễn Khánh Linh
- 186 **GIẢN TĨNH MẠCH THÙNG TINH** Hồ Ngọc Anh Vũ, Lê Đăng Khoa
- 197 **MICRO-TESE TRÊN BỆNH NHÂN VÔ TINH** Lê Đăng Khoa

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA TRONG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Lê Minh Tâm

Cách ghi trích dẫn: Lê Minh Tâm. Rối loạn chuyển hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang. Số đặc biệt của Tạp chí Phụ Sản “Sản Phụ khoa từ bằng chứng đến thực hành – 8”. 2017;99-108.

Hội chứng buồng trứng đa nang là nguyên nhân thường gặp nhất gây rối loạn nội tiết ở phụ nữ, đa phần biểu hiện với rậm lông, rối loạn kinh nguyệt và không phóng noãn. Mặc dù hội chứng này đã được Stein và Leventhal mô tả từ năm 1935^[1], cho đến những năm gần đây, nó vẫn là một thách thức lâm sàng, chưa được hiểu biết một cách đầy đủ về nguyên nhân, cách dự phòng hiệu quả, đặc biệt là các biến chứng lâu dài do rối loạn chuyển hóa^[2]. Trước đây, hội chứng buồng trứng đa nang được xem là chỉ liên quan đối với độ tuổi sinh sản, nhưng những bằng chứng gần đây cho rằng hội chứng buồng trứng đa nang liên quan trên toàn bộ thời gian sống, ngay cả trước sinh và kéo dài sau tuổi mãn kinh^[3-5].

Hội chứng buồng trứng đa nang gây ra những gánh nặng kinh tế rất nghiêm trọng. Hằng năm, khoảng 4 tỷ đô được sử dụng nhằm chẩn đoán và điều trị hội chứng này cũng như những bệnh lý kèm theo, bao gồm cả chứng rậm lông, vô sinh và đái tháo đường. Hệ thống y tế Úc sử dụng hơn 800 triệu AUD mỗi năm nhằm kiểm soát bệnh lý này^[6]. Bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ nhập viện cao gấp 2 lần. Vì thế, chẩn đoán sớm và chính xác hội chứng buồng trứng đa nang cũng như các rối loạn chuyển hóa do bệnh lý này gây ra là rất cần thiết, không chỉ để dự phòng mà còn nhằm giảm những gánh nặng về kinh tế^[7,8].

Bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang có xu hướng bị tích lũy mỡ bụng và đề kháng insulin nên có thể gặp các rối loạn chuyển hóa khác. Sự đề kháng insulin làm tăng nguy cơ khác như: giảm dung nạp glucose, đái tháo đường, tăng lipid máu, tăng huyết áp, béo phì ở bụng và nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ^[9,10].

RỐI LOẠN INSULIN MÁU VÀ ĐỀ KHÁNG INSULIN

Sự đề kháng insulin được định nghĩa là một tình trạng bệnh lý, trong đó, tế bào, mô hoặc cơ quan đòi hỏi lượng insulin trên mức đáp ứng bình thường, làm tăng sự bài

tiết insulin từ các tế bào tụy β và tăng insulin bù trừ, trong khi glucose máu vẫn bình thường. Khi phản ứng của các tế bào tụy giảm, bệnh nhân sẽ xuất hiện bất dung nạp glucose hoặc đái tháo đường type 2^[11].

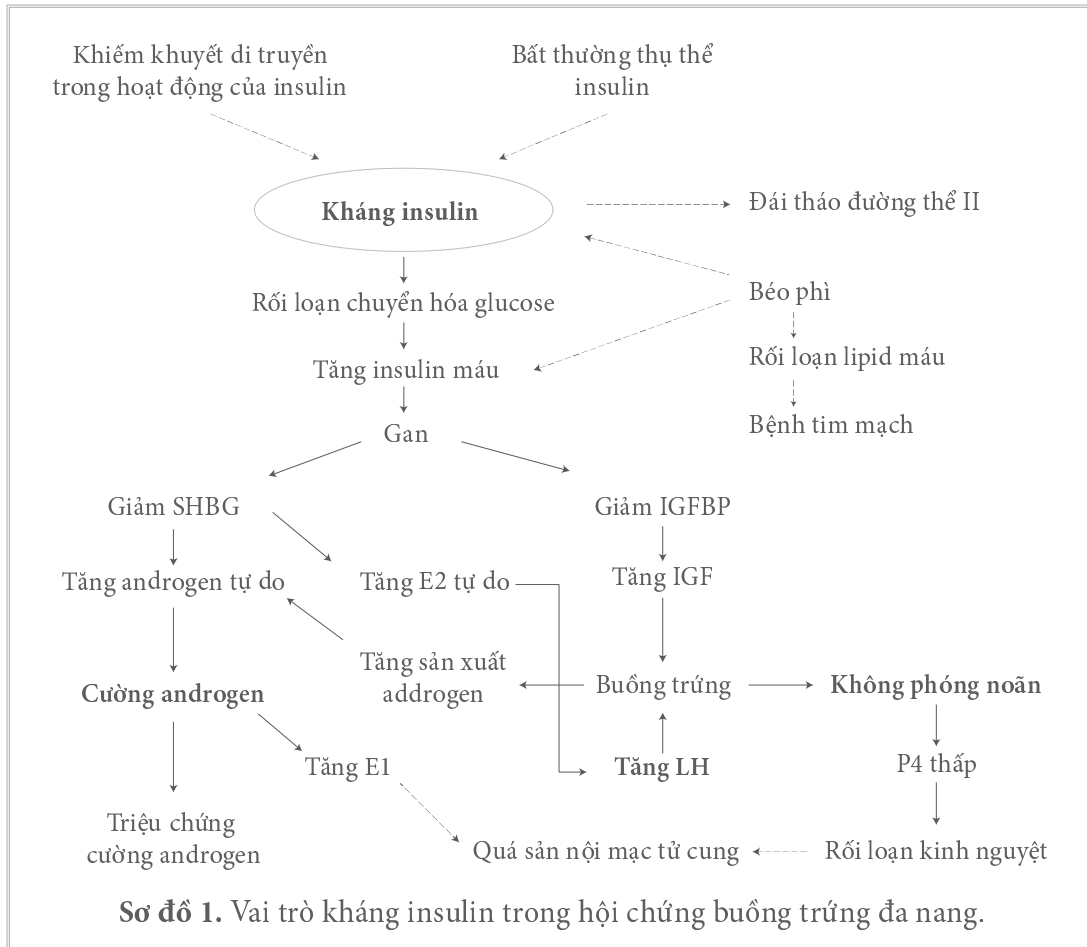
Hiện tượng cường insulin máu và đề kháng insulin đã được đa số các tác giả công nhận ở các trường hợp hội chứng buồng trứng đa nang, là tác nhân gây sản xuất quá mức androgen của buồng trứng^[1,12]. Các triệu chứng hội chứng buồng trứng đa nang thường là hậu quả của cường androgen nhưng sự tác động qua lại giữa cường insulin và cường androgen, là tác động vòng xoắn bệnh lý: khi bổ sung insulin cho những phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang sẽ làm tăng nồng độ androgen tuần hoàn; bổ sung glucose cho những người cường androgen sẽ làm tăng cả nồng độ insulin và androgen tuần hoàn; giảm cân giúp giảm nồng độ cả insulin và androgen, làm tăng nồng độ IGFBP-1. Trong thí nghiệm, insulin kích thích tế bào vỏ sản xuất androgen. Khi giảm nồng độ insulin sẽ làm giảm nồng độ androgen ở những phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang, còn những người bình thường thì không. Sau khi ổn định được nồng độ androgen với điều trị bằng GnRH agonist, xét nghiệm dung nạp glucose vẫn cường insulin ở những bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang béo phì^[13-15].

Do tình trạng đề kháng insulin ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang, tăng insulin máu bù trừ được xem là yếu tố góp phần làm tăng androgen bằng cách kích thích trực tiếp sản xuất androgen của buồng trứng và ức chế tổng hợp SHBG (sex hormone binding globulin) gan làm tăng hiệu lực testosterone. Insulin cũng làm tăng sự sản sinh androgen của tuyến thượng thận qua trung gian ACTH và steroid buồng trứng dưới kích thích LH^[16].

Kháng insulin và cường insulin máu là một bằng chứng quan trọng nhất, thường gặp ở những bệnh nhân quá cân với tỷ lệ 30-60%. Mặc dù có tình trạng kháng insulin diễn ra ở ngoại biên như mô mỡ, nhưng buồng trứng vẫn nhạy cảm với insulin và các peptid kích thích khác như IGF. Hiện tượng này được ghi nhận ở cả những người có cân nặng bình thường và quá cân.

Kháng insulin ở ngoại biên gây giảm tiêu thụ glucose, rối loạn chuyển hóa glucose lại làm insulin máu tăng cao. Insulin tác động đến chuyển hóa ở gan, giảm sản xuất SHBG và IGF-1BP (IGF-1 binding globulin), khiến cho nồng độ androgen tự do tăng lên. Nồng độ SHBG tổng hợp ở gan còn được điều khiển bởi sự cân bằng của các hormone: testosterone tác dụng ức chế, estrogen và thyroxine kích thích.

So với phụ nữ bình thường, bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang có nồng độ LH cao hơn và nồng độ FSH từ thấp đến trung bình. LH tăng lên một phần do tuyến yên tăng nhạy cảm với kích thích của GnRH, làm tăng cả cường độ và tần số của LH, nhưng chủ yếu là cường độ. Nồng độ LH cao kéo dài sẽ làm sản xuất quá mức androstenedione và testosterone do làm tăng hoạt động P450 cytochrome. Đồng thời, nồng độ SHBG do gan sản xuất bị giảm đi, làm cho androgen tự do trong máu tăng lên, gây các triệu chứng do cường androgen và tích tụ trong nang gây thoái hóa nang noãn và không rụng trứng.

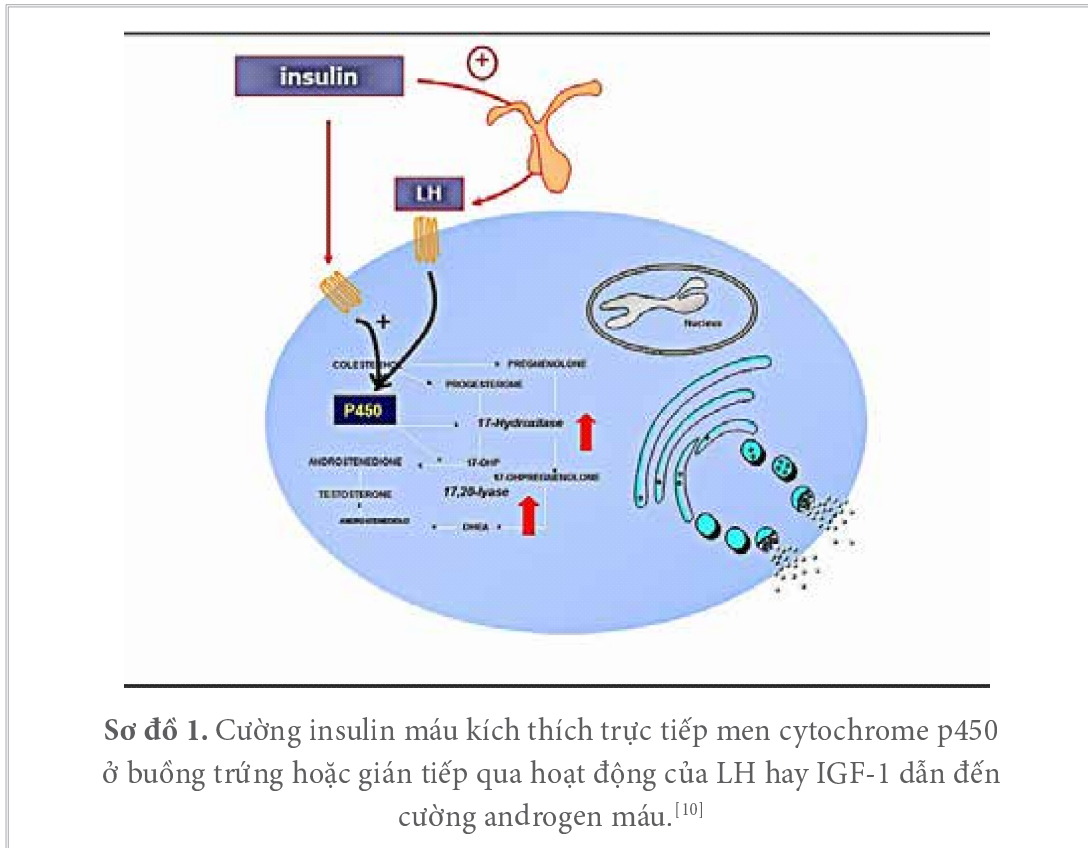


Insulin-like growth factor (IGF-I) có khả năng làm hiển thị các thụ thể của LH, kích thích sự sản xuất và tích lũy androgen trong buồng trứng, đáp ứng với các kích thích của LH. Mặc dù ở một số bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang, nồng độ IGF-I không tăng nhưng các bằng chứng cho thấy hoạt tính sinh học của chúng tăng lên đáng kể.

Insulin tương đồng về thụ thể với IGF-I, cả IGF và insulin đều truyền tín hiệu bằng cách khởi phát quá trình tự phosphoryl hóa tyrosine trên các thụ thể. Khi có sự mất cân bằng giữa insulin máu và các thụ thể của nó thì insulin có khuynh hướng tác động đến các thụ thể IGF-I và làm tăng hoạt hóa IGF-I, càng làm tăng đáp ứng với LH trong sản xuất androgen tại tế bào vỏ. Cần lưu ý IGF nội sinh ở nang noãn người trên cả tế bào hạt và tế bào vỏ là IGF II. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy hoạt động của IGF I trên mô buồng trứng nhận thấy hoạt động của IGF I và IGF II đều được điều hòa bởi thụ thể IGF thể I, có cấu trúc tương tự thụ thể insulin^[13].

Chính vì cơ chế này mà những bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ cao mắc bệnh lý đái tháo đường không phụ thuộc insulin (đái tháo đường type 2) do tình trạng kháng insulin. Béo phì được xem như một yếu tố nguy cơ của cường insulin máu và cường androgen. Rối loạn lipid máu do tăng insulin máu cũng là nguy cơ của

bệnh tim mạch. Nồng độ androgen tăng cao sẽ được chuyển thành estrone (E1) ở ngoại biên, kết hợp với tình trạng kinh nguyệt bất thường do rối loạn chức năng buồng trứng, dễ dẫn đến ung thư nội mạc tử cung, ung thư vú...



Sơ đồ 1. Cường insulin máu kích thích trực tiếp men cytochrome p450 ở buồng trứng hoặc gián tiếp qua hoạt động của LH hay IGF-1 dẫn đến cường androgen máu.^[10]

NGUY CƠ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Nguy cơ rối loạn dung nạp đường và mắc đái tháo đường type 2 tăng ở nhóm phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang. Trong đó, nguy cơ rối loạn dung nạp đường tăng gấp 4 lần (KTC 95% 4,06-4,82). Một nghiên cứu thuần tập trên cộng đồng với cỡ mẫu lớn 9.145 phụ nữ, độ tuổi 30,5±1,5 năm có nguy cơ mắc đái tháo đường type 2 gấp 9 lần (OR=8,8, KTC 95% 3,9-20,1). Trong số những trường hợp hội chứng buồng trứng đa nang, nguy cơ mắc đái tháo đường type 2 không liên quan với BMI, trong khi nhóm chứng thì ngược lại^[17]. Những nghiên cứu tiến cứu gần đây báo cáo tình hình đái tháo đường type 2 tăng lên ở nhóm phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang đã chuẩn hóa theo độ tuổi khi so sánh với tỷ lệ chung của dân số (39,3% so với 5,8%). Khả năng mắc đái tháo đường type 2 có mối liên hệ với các yếu tố: BMI, glucose máu bất kỳ và xét nghiệm dung nạp đường, nồng độ SHBG^[18]. Một nghiên cứu đoàn hệ thứ hai trong 18 năm đã nhận thấy nguy cơ cao mắc đái tháo đường (23,1% so với 13,1%) và rối loạn lipid máu (41,9% và 27,7%) ở nhóm phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang cân nặng

bình thường^[19]. Điều này cho thấy phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang sẽ tăng nguy cơ mắc rối loạn chuyển hóa tim mạch độc lập với béo phì.

Những nghiên cứu về nguy cơ rối loạn dung nạp đường và đái tháo đường type 2 ở các phân nhóm hội chứng buồng trứng đa nang hiện còn hạn chế. Một tổng quan hệ thống đã nhận thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ đái tháo đường type 2 giữa nhóm rối loạn sinh sản nhẹ và nhóm nặng hơn (Moran, 2009), chỉ số nguy cơ đái tháo đường người Phần Lan ở nhóm hội chứng buồng trứng đa nang nặng và nhẹ tương tự nhau, mặc dù béo phì thường xuất hiện ở những trường hợp rối loạn nặng hơn^[20]. Yếu tố nguy cơ rối loạn chuyển hóa và đái tháo đường lâm sàng khá phổ biến ở các phân nhóm hội chứng buồng trứng đa nang.

Bên cạnh đó, kết quả phân tích tổng hợp cho thấy những phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang sẽ tăng tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ, rối loạn dung nạp đường, tăng đái tháo đường type 2 và mắc hội chứng rối loạn chuyển hóa^[21].

BÉO PHÌ VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Đây là một triệu chứng chuyển hóa thường gặp của hội chứng buồng trứng đa nang. Sự phân bố mỡ trong cơ thể ảnh hưởng mạnh mẽ đến nồng độ SHBG. Béo phì kiểu nam hay béo phì trung tâm (béo bụng) thường kết hợp với cường insulin máu, cường androgen và giảm nồng độ SHBG. Cơ chế của những thay đổi này là do cường insulin máu. Người ta nhận thấy nồng độ SHBG trong tuần hoàn tương quan nghịch với trọng lượng cơ thể, vì thế, khi tăng cân sẽ làm giảm SHBG, gây ra những thay đổi quan trọng do nồng độ hormone steroid tự do tăng lên. Mối liên hệ giữa insulin và SHBG là rất chặt chẽ và người ta xem nồng độ SHBG như là một marker của tình trạng đề kháng insulin tăng insulin máu. Tuy nhiên, tình trạng béo phì chỉ xảy ra ở 35-60% bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang và ngược lại, không phải tất cả các phụ nữ béo phì đều rối loạn nội tiết^[22-24].

Phân tích tổng hợp về tỷ lệ thừa cân, béo phì hoặc béo trung tâm ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang khi so với nhóm chứng từ 106 nghiên cứu đã xác định tỷ lệ thừa cân hoặc béo phì là 61%, tỷ lệ béo phì 49% và 54% trường hợp béo trung tâm. Chỉ số nguy cơ béo phì tăng 2,77 lần (KTC 95% 1,88-4,10) và béo trung tâm tăng 1,73 lần (KTC 95% 1,31-2,30) khi so với nhóm chứng^[24]. Phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang thừa cân (không béo phì) có sự rối loạn HDL cholesterol, triglyceride và glucose máu bất kỳ, nhưng không có sự khác biệt về cholesterol toàn phần hoặc LDL cholesterol khi so với nhóm phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang gầy. Tuy nhiên, chưa thể xác định ngưỡng mỡ thừa để gây rối loạn chuyển hóa để dẫn đến tình trạng béo phì^[25].

Tổng quan hệ thống đã nhận thấy nhóm rối loạn chức năng sinh sản thường kèm theo rối loạn lipid nặng nề hơn và liên quan với sự đề kháng insulin, hội chứng chuyển hóa. Béo phì được cho là nguyên nhân chính dẫn đến tình trạng này^[32]. Những công bố gần đây đã khẳng định rằng đối với nhóm rối loạn sinh sản nặng có sự rối loạn chuyển hóa

tim mạch nghiêm trọng hơn so với nhóm gầy^[20,24,26]. Các chỉ số về chuyển hóa thường giống nhau ở các nhóm có mức béo phì hay béo trung tâm tương tự nhau^[34,35]. Tóm lại, rối loạn chuyển hóa thường song hành với những rối loạn sinh sản trên các phân nhóm khác nhau và bị làm nặng thêm bởi tình trạng béo phì.

Phụ nữ rối loạn sinh sản nặng có sự khác biệt về LDL cholesterol (15 mg/dL, KTC 95% 13-16 so với 8 mg/dL, KTC 95% 5-12) và non-HDL cholesterol (21 mg/dL, KTC 95% 16-25 so với 17 mg/dL, KTC 95% 13-22) khi so sánh giữa phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang rối loạn sinh sản vừa và nặng với nhóm chứng^[27]. Các chỉ số lipid ở bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang có mức rối loạn kinh nguyệt khác nhau thường khác nhau, mặc dù BMI tương tự nhau^[28]. Phân tích tổng hợp đã nhận thấy phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang rối loạn sinh sản nặng thường có sự khác biệt ở LDL cholesterol và non-LDL cholesterol khi so sánh phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang nhẹ và nhóm chứng. Tuy nhiên, 9/18 nghiên cứu đánh giá về hội chứng buồng trứng đa nang nặng và 10/12 nghiên cứu đánh giá hội chứng buồng trứng đa nang nhẹ gợi ý BMI ảnh hưởng nhiều lên kết quả của các nghiên cứu này^[27]. Tóm lại, sự rối loạn lipid xuất hiện và có ảnh hưởng đến chức năng sinh sản các nhóm hội chứng buồng trứng đa nang.

Béo phì khi nhỏ tuổi là một yếu tố nguy cơ cao của hội chứng buồng trứng đa nang. Những bé gái béo phì sẽ tăng nguy cơ đề kháng insulin, rối loạn chuyển hóa và mắc hội chứng buồng trứng đa nang khi trưởng thành. Mặt khác, những phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang sẽ tăng khả năng mắc chứng béo phì. Nhiều nghiên cứu đã giải thích tình trạng này là do sự tăng phân bố mỡ ở cơ quan nội tạng và mô dưới da do hiện tượng tăng androgen trên bệnh nhân; dạng béo phì trung tâm này tương tự như sự phân bố mỡ ở cơ thể người nam, trong đó, lượng mỡ có mối liên quan với mức đề kháng insulin^[29].

Nhiều thử nghiệm đã nhận thấy trọng lượng cơ thể giảm ít nhất 5% sẽ có nhiều tác động có lợi như điều hòa kinh nguyệt, cải thiện khả năng sinh sản, giảm sự đề kháng insulin và nồng độ testosterone, cũng như giảm chứng mụn trứng cá, rậm lông và những rối loạn liên quan tâm lý^[30,31]. Có mối liên hệ chặt chẽ giữa cân nặng cơ thể (BMI) và cường độ androgen, đặc biệt là rậm lông, rối loạn kinh nguyệt và vô sinh. Ngoài ra, các nghiên cứu cho thấy béo phì có thể liên quan đến nguy cơ sẩy thai cao hơn. Cân nặng giảm sẽ làm giảm tình trạng đề kháng insulin, đặc biệt ở ngoại biên, giúp cải thiện nồng độ androgen, có thể hồi phục chức năng buồng trứng với phóng noãn bình thường^[32].

NGUY CƠ TIM MẠCH VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang thường mắc chứng xơ vữa do rối loạn lipid máu với tăng LDL, triglycerid và cholesterol, cũng như giảm nồng độ HDL. Bên cạnh đó, tình trạng xơ vữa động mạch sẽ tăng cao, độ đàn hồi thành mạch cũng như lớp nội mạch đều bị thay đổi với mức độ bệnh lý tim mạch nặng nề hơn^[33]. Tuy nhiên, tình

trạng béo phì đơn thuần không phải là nguyên nhân chính gây ra những bệnh lý này mà do quá trình trao đổi chất trong cơ thể tương tự những người béo phì.

Tổng quan y văn cho đến nay đã xác nhận hội chứng buồng trứng đa nang làm tăng những nguy cơ bệnh tim mạch, bao gồm: C-reactive protein (CRP)^[34,35], độ dày nội mạc động mạch cảnh^[36], plasminogen activator inhibitor-1, sản phẩm glycat hóa, lipoprotein a^[35] và homocysteine^[35,37]; các marker gây oxy hóa bị biến đổi gồm malondialdehyde, dimethylarginine, glutathione và paraxonase-1^[37] và adiponectin thấp^[6], rối loạn điều hòa dòng chảy mạch máu^[33]. Những kết quả phân tích tổng hợp đã cho thấy phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ tăng bệnh lý mạch vành và đột quỵ^[9] khi so với nhóm chứng.

Về mối liên quan với béo phì, nguy cơ rối loạn chuyển hóa trong tim mạch và đái tháo đường type 2 đã được ghi nhận trong cộng đồng chung và cũng được xem là cơ chế trong rối loạn chuyển hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, một số nghiên cứu nhận thấy những nguy cơ này thường xảy ra độc lập với béo phì^[33,28]. Một phân tích tổng hợp đã ghi nhận mối liên quan của BMI lên khả năng mắc các rối loạn chuyển hóa tim mạch ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang^[25].

NGUY CƠ CHUYỂN HÓA LIÊN QUAN THAI KỲ VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Khi có thai, phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ cao gặp các biến chứng trong thai kỳ như: sẩy thai, đái tháo đường thai kỳ, cao huyết áp và tiền sản giật, dẫn đến tăng tỷ lệ sinh non và mổ lấy thai^[38,39]. Một số giả thuyết cho rằng phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang trong thai kỳ, phôi thai bị phơi nhiễm với androgen quá mức, phá vỡ việc tái lập trình chức năng của các mô bào thai^[39,40], đặc biệt là các gen quy định sự sinh sản và sự trao đổi chất. Nó có thể góp phần vào bệnh sinh của đái tháo đường type 2, cao huyết áp, chứng tự kỷ và hội chứng buồng trứng đa nang^[41,42].

Ngoài ra, hội chứng buồng trứng đa nang có thể làm tăng nguy cơ bị sẩy thai 30-50%, cao gấp 3 lần so với phụ nữ bình thường, đặc biệt liên quan đến béo phì^[43]. Các cơ chế liên quan bao gồm: sự biểu hiện quá mức các thụ thể androgen, steroid và sự biểu hiện của các phân tử như α , β 3 integrin và glycodelin; tăng insulin máu ức chế sự biệt hóa nội mạc tử cung, màng rụng hóa trong thực nghiệm và điều hòa giảm cục bộ IGFBP-1; giảm tiêu fibrin điều hòa bởi nồng độ cao chất ức chế hoạt hóa plasminogen (PAI); tăng sức đề kháng của các động mạch tử cung dẫn đến giảm sự phân bố mạch nội mạc tử cung^[33,44,45].

Bên cạnh đó, phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang có tỷ lệ cao hơn mắc đái tháo đường thai kỳ (20-30%) và tiền sản giật/tăng huyết áp thai kỳ (10-15%)^[46]. Rối loạn dung nạp glucose và kháng insulin tăng ở phụ nữ bị hội chứng buồng trứng đa nang có thể xuất hiện từ trước khi mang thai nên trong thai kỳ với hoạt động của các hormone nhau thai như: lactogen nhau thai (hPL), hormone tăng trưởng trong thai kỳ (hPGH)

và progesterone, những phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang có nguy cơ cao phát triển bệnh đái tháo đường thai kỳ^[47]. Tuy nhiên, các nghiên cứu về tần suất đái tháo đường thai kỳ ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang cho thấy những kết quả khác nhau do sự không đồng nhất của hội chứng, cũng như phương pháp chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ^[46].

Thay đổi về sự phân bố mạch máu tử cung ở những phụ nữ này có thể làm giảm xâm nhập của nguyên bào nuôi, làm tăng tỷ lệ tăng huyết áp và sinh con nhỏ so với tuổi thai^[43]. Cường androgen ở mẹ và nhau thai có thể làm tăng nguy cơ mắc tiền sản giật. Trong điều kiện bình thường, androgen được tổng hợp bởi nhau thai nhanh chóng chuyển thành estrogen bằng aromatase nhau thai. Insulin ức chế aromatase nhau thai và kích thích hoạt động 3 β HDS. Biểu hiện thụ thể androgen tăng lên đáng kể ở những phụ nữ có tiền sản giật hay tăng huyết áp thai kỳ, có thể gây co mạch và huyết khối^[43,46]. Những biến chứng này ở thai phụ có hội chứng buồng trứng đa nang dẫn đến nguy cơ sinh non và mổ lấy thai, tăng nguy cơ nhập đơn vị điều trị tích cực to tăng tỷ lệ bệnh trẻ sơ sinh^[46].

KẾT LUẬN

Hội chứng buồng trứng đa nang là tình trạng rối loạn chuyển hóa và nội tiết mang tính toàn thân, ảnh hưởng lên nhiều hệ thống cơ quan khác nhau với nhiều cơ chế tác động phức tạp. Đến nay, y học đã đạt được những bước tiến đáng kể trong tìm hiểu cơ chế bệnh sinh, chẩn đoán cũng như phương pháp điều trị hội chứng hội chứng buồng trứng đa nang. Tuy nhiên, vẫn còn nhiều vấn đề cần được quan tâm liên quan đến dự hậu lâu dài. Hội chứng buồng trứng đa nang không chỉ là bệnh lý sinh sản mà còn là một tình trạng bệnh toàn thân và sinh bệnh học đang cần được làm rõ. Gần đây, cách tiếp cận thực hành lâm sàng thay đổi theo hướng phòng ngừa cùng với phương pháp điều trị tiêu chuẩn dựa vào chứng cứ y học. Liên quan đến rối loạn chuyển hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang, việc chẩn đoán và điều trị sớm có thể ngăn ngừa hoặc trì hoãn những di chứng lâu dài với những tác hại đáng kể, cả nguy cơ liên quan đến thai kỳ. Trước đây, trị liệu trong hội chứng buồng trứng đa nang tập trung vào điều trị tình trạng cường androgen trên lâm sàng và phục hồi sự rụng trứng. Tuy nhiên, do tình trạng tăng insulin máu và kháng insulin liên quan đến sinh bệnh học của hội chứng, hội chứng buồng trứng đa nang cần được đánh giá theo chiến lược thích hợp hơn để phát hiện và kiểm soát sự thay đổi về chuyển hóa từ tuổi dậy thì.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abbott DH, Barnett DK, Bruns CM, Dumesic DA. (2005). Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*;11:357-74.
2. Anaforoglu, I. et al. (2011) Higher metabolic risk with National Institutes of Health versus Rotterdam diagnostic criteria for polycystic ovarian syndrome in Turkish women. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 9, 375-380.

3. Azziz, R. (2014) Polycystic ovary syndrome: what's in a name? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, 1142–1145.
4. Barry JA, Azizia MM, Hardiman PJ. (2014). Risk of endometrial, ovarian and breast cancer in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*;20:748–58
5. Boosma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. (2006). *Hum Reprod Update*;12:673–83.
6. Bremer AA, Miller WL. (2008) The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism of hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril.* 89:1039–48.
7. Bruyneel, A., Catteau-Jonard, S., Decanter, C., Clouqueur, E., Tomaszewski, C., Subtil, D., et al. (2014). Polycystic ovary syndrome: what are the obstetrical risks? *Gynecol. Obstet. Fertil.* 42, 104–111. doi: 10.1016/j.gyobfe.2014.01.001
8. Burt Solorzano CM, McCartney CR, Blank SK, Knudsen KL, Marshall JC. (2010). Hyperandrogenaemia in adolescent girls: origins of abnormal gonadotropin-releasing hormone secretion. *BJOG.* 117:143–9.
9. Chittenden, B. G., Fullerton, G., Maheshwari, A., and Bhattacharya, S. (2009). Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod. Biomed. Online* 19, 398–405. doi: 10.1016/S1472-6483(10)60175-7
10. Clark, A. M., Thornley, B., Tomlinson, L., Galletley, C., and Norman, R. J. (1998). Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. *Hum. Reprod.* 13, 1502–1505. doi: 10.1093/humrep/13.6.1502
11. Crisosto N, Echiburru B, Maliqueo M, Perez V, Ladron de Guevara A, Preisler J, et al. Improvement of hyperandrogenism and hyperinsulinemia during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: possible effect in the ovarian follicular mass of their daughters. (2012). *Fertil Steril*;97:218–24.
12. Cupisti, S. et al. (2011) The different phenotypes of polycystic ovary syndrome: no advantages for identifying women with aggravated insulin resistance or impaired lipids. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 119, 502–508
13. De Groot, P.C. et al. (2011) PCOS, coronary heart disease, stroke and the influence of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 17, 495–500
14. De Leo V, M. C. Musacchio, V. Cappelli, M. G. Massaro, G. Morgante and F. Petraglia (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and Endocrinology* 14-38. DOI 10.1186/s12958-016-0173-x
15. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. (2010). Obesity, pregnancy, inflammation and vascular function. *Reproduction.* 24:112–45.
16. Diamanti-Kandarakis, E., and Dunaif, A. (2012). Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr. Rev.* 33, 981–1030. doi: 10.1210/er.2011-1034
17. Escobar-Morreale, H.F. et al. (2011) Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil. Steril.* 95, 1048–1058
18. Fauser, B. C., Tarlatzis, B. C., Rebar, R. W., Legro, R. S., Balen, A. H., Lobo, R., et al. (2012). Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 97, 28–38.e25. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
19. Gambineri, A. et al. (2012) Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study. *Diabetes* 61, 2369–2374
20. Haoula, Z., Salman, M., and Atiomo, W. (2012). Evaluating the association between endometrial cancer and polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 27, 1327–1331. doi: 10.1093/humrep/des042
21. Hart, R., and Doherty, D. A. (2015). The potential implications of a PCOS diagnosis on a woman's long-term health using data linkage. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100, 911–919. doi: 10.1210/jc.2014-3886
22. Joham, A.E. et al. (2014) Gestational diabetes and type 2 diabetes in reproductive-aged women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E447–E452
23. Kamangar, F., Okhovat, J. P., Schmidt, T., Beshay, A., Pasch, L., Cedars, M. I., và CS. (2015). Polycystic ovary syndrome: special diagnostic and therapeutic considerations for children. *Pediatr. Dermatol.* 32, 571–578. doi:10.1111/pde.12566
24. Karabulut, A., Yaylali, G. F., Demirlen, S., Sevket, O., and Acun, A. (2012). Evaluation of body fat distribution in PCOS and its association with carotid atherosclerosis and insulin resistance. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 111–114. doi: 10.3109/09513590.2011.589929
25. Katulski, K., Czyzyk, A., Podfigurna-Stopa, A., Genazzani, A. R., and Meczekalski, B. (2015). Pregnancy complications in polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol. Endocrinol.* 31, 87–91. doi: 10.3109/09513590.2014.974535
26. Legro, R. S., Arslanian, S. A., Ehrmann, D. A., Hoeger, K. M., Murad, M. H., Pasquali, R., và CS. (2013). Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4565–4592. doi: 10.1210/jc.2013-2350
27. Lim, S.S. et al. (2012) Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 18, 618–637
28. Lim, S.S. et al. (2013) The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 14, 95–109
29. Mancini, F. et al. (2009) Endothelial function and its relationship to leptin, homocysteine, and insulin resistance in lean and overweight eumenorrhic women and PCOS patients: a pilot study. *Fertil. Steril.* 91, 2537–2544
30. March, W.A. et al. (2010) The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria. *Hum. Reprod.* 25, 544–551

31. Meyer, M.L. et al. (2012) Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 18, 112–126.
32. Moran, L. and Teede, H. (2009) Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod. Update* 15, 477–488.
33. Moran, L. J., Misso, M. L., Wild, R. A., and Norman, R. J. (2010). Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update* 16, 347–363. doi: 10.1093/humupd/dmq001.
34. Moran, L.J. et al. (2011) Diabetes risk score in the diagnostic categories of polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.* 95, 1742–1748.
35. Moran, L.J. et al. (2013) Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 36, 1004–1010
36. Murri, M. et al. (2013) Circulating markers of oxidative stress and polycystic ovary syndrome (PCOS): a systematic review and metaanalysis. *Hum. Reprod. Update* 19, 268–288
37. Nawrocka-Rutkowska, J., Cieciewicz, S., Marciniak, A., Brodowska, A., Wisniewska, B., Kotlega, D., và CS. (2013). Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria—impact of metformin treatment. *Ann. Agric. Environ. Med.* 20, 528–532.
38. Norman, R. J., Dewailly, D., Legro, R. S., and Hickey, T. E. (2007). Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 370, 685–697. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61345-2
39. Qiao J, Feng HL. (2011) Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*;17:17–33.
40. Qin, J.Z. et al. (2013) Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 11, 56
41. Rizzo, M. et al. (2009) Milder forms of atherogenic dyslipidemia in ovulatory versus anovulatory polycystic ovary syndrome phenotype. *Hum. Reprod.* 24, 2286–2292
42. Sathyapalan, T., and Atkin, S. L. (2012). Recent advances in cardiovascular aspects of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol.* 166, 575–583. doi: 10.1530/EJE-11-0755
43. Sir-Petermann, T., Ladrón de Guevara, A., Villarroel, A. C., Preisler, J., Echiburú, B., and Recabarren, S. (2012). Polycystic ovary syndrome and pregnancy. *Rev. Med. Chil.* 140, 919–925. doi: 10.4067/S0034-98872012000700015
44. Sprung, V.S. et al. (2013) Endothelial function measured using flowmediated dilation in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of the observational studies. *Clin. Endocrinol.* 78, 438–446
45. Stein, I. F., and Leventhal, M. L. (1935). Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 29, 181–191. doi: 10.1016/S0002-9378(15)30642-6
46. Stepto, N. K., Cassar, S., Joham, A. E., Hutchison, S. K., Harrison, C. L., Goldstein, R. F., và CS. (2013). Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic-hyperinsulaemic clamp. *Hum. Reprod.* 28, 777–784. doi: 10.1093/humrep/des463
47. Teede, H. et al. (2014) Polycystic ovary syndrome: perceptions and attitudes of women and primary health care physicians on features of PCOS and renaming the syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 99, E107–E111