MỐI LIÊN HỆ GIỮA BỆNH GAN NHIỄM MỠ KHÔNG DO RƯỢU VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một rối loạn nội tiết phổ biến nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và được đặc trưng bởi kinh nguyệt không đều, tăng tiết androgen trên lâm sàng hoặc sinh hóa và hình thái buồng trứng đa nang trên siêu âm. Đây là một rối loạn nội tiết có mối liên quan đáng chú ý với các vấn đề trao đổi chất. Rất nhiều nghiên cứu chứng minh mối liên quan giữa PCOS với bệnh đái tháo đường type 2 và các rối loạn chuyển hóa khác. Đặc biệt, sự gia tăng đề kháng insulin thúc đẩy sản xuất androgen ở tế bào vỏ buồng trứng dẫn đến tình trạng tăng tiết androgen. Các rối loạn chuyển hóa thường đe dọa sức khỏe của phụ nữ bị hội chứng. Việc ngăn chặn ở giai đoạn đầu là rất quan trọng trong chăm sóc sức khỏe cộng đồng. Rối loạn chuyển hóa ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cũng có thể dẫn đến các biến chứng khi mang thai và sinh con. Tiếp xúc với môi trường tăng tiết androgen trong thời gian dài có thể dẫn đến nguy cơ biến chứng chuyển hóa nặng hơn.

Bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) bao gồm một loạt các bệnh về gan, bao gồm gan nhiễm mỡ, viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, xơ gan và u gan, có thể phát triển thành suy gan và thậm chí là ung thư biểu mô tế bào gan. Các androgen như testosterone, dihydrotestosterone và dehydroepiandrosterone (DHEA) được công nhận là tác nhân gây apoptotic hoạt động trên các tế bào ngoại vi như tế bào gan[7]. Việc gia tăng sản xuất androgen thúc đẩy môi trường PCOS gây apoptotic phụ thuộc androgen và góp phần trực tiếp vào sự tiến triển của bệnh gan.

MỐI LIÊN HỆ GIỮA PCOS VÀ NAFLD

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy tỷ lệ mắc NAFLD tăng cao ở bệnh nhân mang PCOS[8]. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến NAFLD như kháng insulin, béo phì vùng trung tâm, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, cho thấy mối liên hệ giữa NAFLD và PCOS. NAFLD phổ biến hơn ở những bé gái có PCOS so với những bé không mang hội chứng, với tỷ lệ phổ biến từ 36% lên đến mức cao là 70%[1]. Ngoài ra, tỷ lệ mắc NAFLD ở người trưởng thành có PCOS là 51%, cao hơn so với phụ nữ không có hội chứng này là 34%. Gan nhiễm mỡ được phát hiện thông qua phương pháp chẩn đoán hình ảnh ở khoảng 40 – 50% phụ nữ có PCOS[5].

SỰ TIẾN TRIỂN CỦA NAFLD Ở BỆNH NHÂN CÓ PCOS

Một nghiên cứu so sánh bệnh nhân mắc

NAFLD và NAFLD–PCOS, trong đó gan nhiễm mỡ được chẩn đoán bằng sinh thiết gan và PCOS sử dụng tiêu chí Rotterdam, cho thấy nồng độ M65 trong huyết thanh ở cả hai nhóm là tương tự nhau. Cytokeratin 18 (CK–18), là protein sợi trung gian trong tế bào gan, có chức năng duy trì cấu trúc điển hình của tế bào gan và bảo vệ gan khỏi tổn thương cơ học và phi cơ học. Nồng độ CK–18 trong huyết thanh có thể được đo bằng ELISA, trong đó tổng mức CK–18 (M65) phản ánh số lượng tế bào chết bất kể nguyên nhân là gì, có một dạng phân cắt M30, là một dấu ấn sinh học apoptosis cụ thể mà một số tác giả đề xuất có thể được sử dụng để giám sát bệnh nhân mắc NASH. Tuy nhiên, mức M30 cao hơn ở nhóm có hai bệnh lý NAFLD–PCOS, do đó, M30 được coi là một yếu tố dự báo thiết yếu của tình trạng viêm. Cùng với sự hiện diện của PCOS và NAFLD sẽ dẫn đến môi trường proapoptotic mạnh hơn[4].

Osteopontin (OPN) là một protein ma trận ngoại bào điều chỉnh phản ứng miễn dịch ở nhiều cấp độ, góp phần đáp ứng với tổn thương gan và đặc biệt là quá trình xơ hóa. HMGB1 là một protein nội nhân mà khi được các tế bào hoại tử giải phóng thụ động ra môi trường ngoại bào sẽ có hoạt tính gây viêm mạnh. Trong quá trình xơ hóa gan, sự gia tăng OPN gây ra HMGB1, hoạt động như một dấu hiệu cảnh báo dẫn đến sự tổng hợp collagen–I trong các tế bào gan. Sự tiết OPN qua trung gian tín hiệu Notch trong tế bào gan có thể kích hoạt trực tiếp các tế bào gan độc lập với sự hiện diện của tổn thương tế bào gan và dẫn đến sự tồn đọng quá mức collagen. Ở những bệnh nhân mắc NAFLD, nồng độ OPN trong huyết thanh tăng cao và đóng vai trò là yếu tố dự báo độc lập về tình trạng viêm. Sự gia tăng OPN liên quan đến NAFLD ở phụ nữ có PCOS là yếu tố dự báo hai bệnh lý NAFLD–PCOS.

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TRONG MỐI LIÊN HỆ GIỮA NAFLD VÀ PCOS

Vai trò của béo phì

Khoảng 61% đến 76% bệnh nhân có PCOS bị béo phì, ảnh hưởng xấu đến quá trình trao đổi chất và sinh sản. Ngoài ra, tình trạng mỡ nội tạng bất kể BMI làm trầm trọng thêm các đặc điểm lâm sàng và nội tiết tố của bệnh. Mặt khác, béo phì có liên quan đến dạng NAFLD tiến triển, do đó, việc đánh giá BMI và béo phì vùng trung tâm có thể giúp phân loại tốt hơn nguy cơ chuyển hóa liên quan đến mỡ[2,4].

Các nghiên cứu khác nhau cho thấy tần số NAFLD cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân mắc cả PCOS và béo phì so với những bệnh nhân không béo phì. Vai trò tiềm ẩn của béo bụng và nồng độ chất béo trung tính cao trong cơ chế bệnh sinh NAFLD ở bệnh nhân có PCOS cũng được hỗ trợ bằng việc giảm tình trạng gan nhiễm mỡ sau khi giảm cân và điều trị bằng acid béo omega 3. Việc phá vỡ các yếu tố nguy cơ cao thông qua kiểm soát cân nặng có thể là một chiến lược quan trọng để ngăn ngừa sự khởi phát của NAFLD. Tuy nhiên, nghiên cứu được thực hiện ở phụ nữ gầy cho thấy tỷ lệ hiện mắc NAFLD cao hơn (6%) ở bệnh nhân có PCOS, so với bệnh nhân không có PCOS có tỷ lệ hiện mắc là 2,8%. Điều đó cho thấy mối liên quan giữa NAFLD và PCOS độc lập với BMI[4,8].

Ước tính có 39 đến 55% bệnh gan nhiễm mỡ xuất hiện ở phụ nữ có PCOS. Do đó, việc sàng lọc gan nhiễm mỡ ở phụ nữ có PCOS được khuyến nghị, ngay cả ở những bệnh nhân không béo phì. Cần duy trì các hành vi lối sống lành mạnh như dinh dưỡng tốt và hoạt động thể chất thường xuyên ở phụ nữ có PCOS để đạt được hoặc duy trì cân nặng tối ưu nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống và sức khỏe tổng thể. Giảm cân hơn 4% sẽ

làm giảm gan nhiễm mỡ, nếu mức giảm lớn hơn 7%, có thể cải thiện tình trạng viêm gan và nếu vượt quá 10%, có thể làm giảm tình trạng xơ hóa gan[4].

Vai trò của chứng tăng tiết androgen

Ở những bệnh nhân có PCOS, đề kháng insulin làm trầm trọng thêm tình trạng tăng androgen trong máu, làm tăng tổng hợp androgen trong buồng trứng và giảm sản xuất SHBG, tạo ra sự gia tăng nồng độ androgen tuần hoàn tự do. Những bệnh nhân mang PCOS và chứng tăng tiết androgen có thể có nhiều khả năng phát triển NAFLD hơn ngay cả khi không bị béo phì. Tuy nhiên, nghiên cứu của Macut và cộng sự[3] cho rằng mối liên quan giữa nồng độ androgen tăng cao và NAFLD không độc lập mà được điều hòa bởi đề kháng insulin. Mặc dù có bằng chứng cho thấy lượng testosterone dư thừa làm suy giảm độ nhạy insulin ở phụ nữ, nhưng vẫn chưa rõ liệu lượng testosterone dư thừa có khởi phát hay duy trì đề kháng insulin hay không.

Trong khi đó, nhóm nghiên cứu của Vassilatou và cộng sự[6] phát hiện ra rằng phụ nữ mắc NAFLD/PCOS có hàm lượng androgen và chỉ số androgen tự do cao hơn, nhưng giá trị SHBG thấp hơn so với phụ nữ mắc NAFLD không mang PCOS. Việc dư thừa androgen là một trong những thông số khiến phụ nữ mang PCOS dễ mắc NAFLD hơn. Hiện tại các nghiên cứu cho thấy bệnh nhân mang PCOS và mắc chứng tăng tiết androgen có nguy cơ mắc NAFLD cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng không mắc chứng tăng androgen.

Vai trò của đề kháng insulin

Đề kháng insulin đóng vai trò trung tâm trong cơ chế bệnh sinh của NAFLD và PCOS, bao gồm phản ứng sinh học bị thay đổi của các mô đích đối với sự kích thích insulin, chủ yếu là gan, cơ và mô mỡ. Tăng insulin máu, do đề kháng insulin, dẫn đến gan nhiễm mỡ và tắc nghẽn quá trình oxy hóa acid béo của ty thể, góp phần tạo ra tình trạng viêm, hoại tử và xơ hóa thúc đẩy sự tiến triển của NAFLD. Đồng thời, đề kháng insulin nghiêm trọng hơn ở NASH so với NAFLD. Macut và cộng sự cho rằng đề kháng insulin có liên quan đến NAFLD bằng cách ức chế quá trình phân giải mỡ trong mô mỡ, dẫn đến dòng acid béo tự do tràn vào gan đáng kể hơn. Do đó, việc sử dụng metformin cho bệnh nhân mang PCOS và NAFLD sẽ cải thiện đề kháng insulin và giảm mức transaminase, ngay cả khi trọng lượng cơ thể không thay đổi.

Một số bất thường về tế bào có thể giải thích đề kháng insulin được quan sát thấy ở các dạng NAFLD khác nhau: (1) Sự gia tăng tích lũy lipotoxin làm suy yếu tín hiệu insulin, (2) chức năng ty thể giảm có thể góp phần vào sự phát triển của cả NAFLD và đề kháng insulin, cũng như sản xuất các loại oxy phản ứng. Khi sự hấp thu glucose ở cơ giảm, lượng glucose dư thừa sẽ tích tụ trong gan, làm tăng quá trình tạo mỡ mới, góp phần tạo ra một nhóm mỡ ngoài tử cung giúp tăng cường đề kháng insulin. Việc thiếu insulin để ức chế quá trình phân giải lipid ở mô mỡ, đặc biệt là mô nội tạng, làm tăng lượng acid béo tự do tuần hoàn, ảnh hưởng trực tiếp đến gan và cơ, khiến đề kháng insulin càng trầm trọng hơn. Với lượng calo đưa vào, insulin làm giảm sản xuất glucose ở gan thông qua ức chế quá trình phân hủy glycogen, hạn chế sự tăng glucose sau bữa ăn, nhưng khi có đề kháng insulin, cơ chế này bị ảnh hưởng và sản xuất glucose ở gan tăng lên, do đó nồng độ glucose tăng cao góp phần tăng đề kháng insulin.

Vai trò của sex hormone–binding globulin (SHBG)

Béo phì, đề kháng insulin và androgen

tuần hoàn tự do có liên quan đến việc giảm bài tiết và sản xuất SHBG, một glycoprotein gồm 373 acid amin được sản xuất chủ yếu bởi gan có chức năng điều chỉnh chính tín hiệu steroid hệ thống bằng cách loại bỏ testosterone và estradiol, làm hạn chế khả dụng sinh học của nó trong mô đích. Sự thay đổi nồng độ SHBG giữa các cá thể một phần được điều khiển bởi sự kiểm soát di truyền và có thể ảnh hưởng đến sự gắn kết của nó với testosterone. Trong nhiều trường hợp, NAFLD có thể ảnh hưởng đến tăng ái lực gắn kết của SHBG với steroid[4].

SHBG đóng vai trò điều hòa quá trình tạo mỡ ở gan bằng cách giảm nồng độ acetyl–CoA–carboxylase. Sự biểu hiện của SHBG mRNA trong các mẫu sinh thiết gan bị giảm đi tùy theo mức độ gan nhiễm mỡ. Đồng thời, adiponectin được tổng hợp bởi mô mỡ và giải phóng vào máu, tạo ra sự nhạy cảm với insulin cùng với việc kích hoạt protein kinase kích hoạt AMP (AMPK). Ở những bệnh nhân béo phì, nồng độ adiponectin trong huyết tương thấp cho thấy việc gia tăng tình trạng viêm nhiễm. Hơn nữa, yếu tố hạt nhân tế bào gan 4 alpha (HNF–4α) đóng một vai trò quan trọng trong quá trình xơ hóa gan và có mối tương quan tích cực với SHBG mRNA. Do đó, adiponectin làm giảm sản xuất SHBG bằng cách kích hoạt AMPK, làm giảm hàm lượng lipid trong gan và tăng nồng độ HNF–4α. Ngược lại, yếu tố hoại tử khối u–alpha, interleukin 1 beta (IL–1β) và gamma thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome (PPARγ) làm giảm SHBG huyết tương và cả nồng độ mRNA ở gan. Do đó, đề kháng insulin trong NAFLD–PCOS sẽ làm giảm quá trình sản xuất SHBG ở gan thông qua cơ chế điều hòa qua trung gian HNF–4α, do đó làm tăng nồng độ androgen tự do ở phụ nữ mang PCOS.

Việc thực hiện các chiến lược cải thiện lối sống của bệnh nhân mắc NAFLD–PCOS, chẳng hạn như giảm cân bền vững có thể dẫn đến giảm testosterone tự do và tăng SHBG, do đó sẽ giúp cải thiện các biểu hiện bệnh.

Vai trò của Ninein

Ninein là một protein trung tâm tham gia vào quá trình hình thành ống và tạo mạch thần kinh, đóng vai trò thiết yếu trong sự ổn định và tạo mầm của vi ống trong trung thể, được biểu hiện trong tế bào chất của các tế bào nội mô trong quá trình hình thành ống và trong quá trình tạo mạch. Việc kích hoạt Ninein xảy ra thông qua quá trình phosphoryl hóa bằng glycogen synthase kinase 3 beta (GSK3β), khi mức độ phosphoryl tyrosine cao nhưng mức độ phosphoryl hóa serine thấp hơn, hoạt động protein thúc đẩy đề kháng insulin và tăng cường sản xuất androgen. Ngoài ra, kích hoạt Ninein có thể góp phần vào sinh lý bệnh của PCOS do hoạt động cơ bản của các tế bào tăng. Khi phân tích mô mỡ nội tạng bằng qRT–PCR, người ta thấy rằng nồng độ NIN mRNA được biểu hiện nhiều hơn 1,65 lần ở những bệnh nhân NAFLD–PCOS so với bệnh nhân mang PCOS không mắc NAFLD. Lưu lượng máu và mạch máu buồng trứng ở bệnh nhân PCOS lớn hơn ở buồng trứng của phụ nữ khỏe mạnh. Vì thế, hoạt động tạo mạch của Ninein cũng sẽ tăng lên ở bệnh nhân NAFLD–PCOS[4].

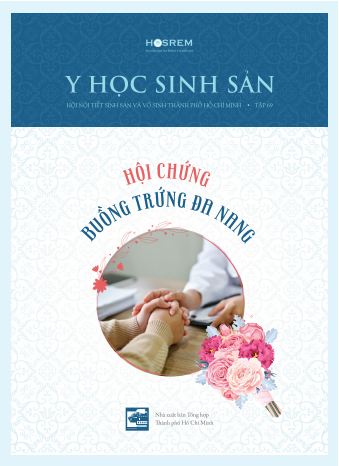
KẾT LUẬN

Bệnh nhân mắc bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD) thường mắc các hội chứng chuyển hóa, xơ vữa động mạch, bệnh tim thiếu máu cục bộ và khối u ngoài gan, khiến tỷ lệ sống còn thấp hơn so với dân số nói chung. Mặc dù mối liên hệ giữa PCOS và NAFLD đã được trình bày trong một số nghiên cứu, nhưng đặc điểm sinh lý bệnh và các yếu tố nguy cơ để PCOS làm tăng nguy cơ

mắc NAFLD vẫn chưa được nhận biết, đặc biệt nếu nguy cơ mắc NAFLD cao hơn ở tất cả bệnh nhân mang PCOS. Thông thường, chứng tăng tiết androgen làm tăng đề kháng insulin ở những bệnh nhân mắc NAFLD. Đề kháng insulin đóng vai trò trung tâm trong cơ chế sinh bệnh học của NAFLD và PCOS. Điều này làm giảm quá trình sản xuất globulin gắn với hormone giới tính ở gan thông qua sự điều hòa trung gian bởi yếu tố hạt nhân tế bào gan 4 alpha. Mặt khác, các quá trình apoptotic do androgen khởi xướng góp phần tích cực vào sự tiến triển của NAFLD. Xem xét mối liên quan giữa hai tình trạng này, cần thực hiện sàng lọc phụ nữ mang PCOS để phát hiện sự hiện diện của NAFLD. Đồng thời, cần thực hiện các nghiên cứu đánh giá các yếu tố nguy cơ liên quan đến sự xuất hiện của NAFLD nhằm xác định rõ các dấu hiệu trong việc sàng lọc các bất thường về chuyển hóa tại thời điểm chẩn đoán PCOS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ayonrinde OT, Adams LA, Doherty DA, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Hickey M, Sloboda DM, Olynyk JK, Hart R. Adverse metabolic phenotype of adolescent girls with non-alcoholic fatty liver disease plus polycystic ovary syndrome compared with other girls and boys. J Gastroenterol Hepatol. 2016 May;31(5):980-7. doi: 10.1111/jgh.13241. PMID: 26589977.
2. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. Metabolism. 2019 Mar;92:108-120. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.002. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30445140.
3. Macut D, Tziomalos K, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Katsikis I, Papadakis E, Andrić Z, Panidis D. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with insulin resistance and lipid accumulation product in women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2016 Jun;31(6):1347-53. doi: 10.1093/humrep/dew076. Epub 2016 Apr 12. PMID: 27076501.
4. Salva-Pastor N, Chávez-Tapia NC, Uribe M, Nuño-Lámbarri N. Understanding the association of polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019 Nov;194:105445. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.105445. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31381969.
5. Sarkar M, Terrault N, Duwaerts CC, Tien P, Cedars MI, Huddleston H. The Association of Hispanic Ethnicity with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Polycystic Ovary Syndrome. Curr Opin Gynecol Obstet. 2018 Feb 20;1(1):24-33. Epub 2018 Apr 5. PMID: 30112518; PMCID: PMC6089370.
6. Vassilatou E, Vassiliadi DA, Salambasis K, Lazaridou H, Koutsomitopoulos N, Kelekis N, Kassanos D, Hadjidakis D, Dimitriadis G. Increased prevalence of polycystic ovary syndrome in premenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease. Eur J Endocrinol. 2015 Dec;173(6):739-47. doi: 10.1530/EJE-15-0567. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26340970.
7. Won YB, Seo SK, Yun BH, Cho S, Choi YS, Lee BS. Non-alcoholic fatty liver disease in polycystic ovary syndrome women. Sci Rep. 2021 Mar 29;11(1):7085. doi: 10.1038/s41598-021-86697-y. PMID: 33782517; PMCID: PMC8007604.
8. Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. Reprod Health. 2018 May 10;15(1):77. doi: 10.1186/s12978-018-0519-2. PMID: 29747678; PMCID: PMC5946415.



BAN BIÊN SOẠN

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

GS. TS. Trần Thị Lợi

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

BAN THƯ KÝ

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Trần Hữu Yến Ngọc

Nguyễn Thạch Thảo Nguyên

Văn phòng HOSREM

Phòng 3.3, tầng 3, tòa nhà Thanh Niên,

số 345/134 Trần Hưng Đạo, Phường Cầu Kho,

Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

ĐT: 0933.456.650

Giờ tiếp hội viên:

Thứ hai – thứ sáu (8:00 – 11:30, 13:30 – 17:00)

vanphong@hosrem.vn, www.hosrem.org.vn

Y học sinh sản là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của Y học sinh sản mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

Y học sinh sản xin cám ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

HOSREM® 2024