NGƯNG THỞ KHI NGỦ DO TẮC NGHẼN Ở PHỤ NỮ MẮC HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG VÀ NHỮNG NGUY CƠ

ThS. BS. Nguyễn Hải Phương

Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương

TỔNG QUAN

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản với đặc điểm chính là tình trạng kháng insulin và các rối loạn chuyển hóa đi kèm. Nhiều bệnh lý có liên quan đến PCOS, bao gồm vô sinh, hội chứng chuyển hóa, béo phì, suy giảm dung nạp glucose, đái tháo đường type 2, nguy cơ tim mạch, trầm cảm, ung thư nội mạc tử cung và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu/viêm gan nhiễm mỡ không do rượu. Trong đó các nghiên cứu cho thấy rằng hiện tượng rối loạn giấc ngủ, đặc biệt là chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (Obstructive sleep apnea – OSA) rất phổ biến ở nhóm phụ nữ PCOS. Thêm nữa, một số bằng chứng cũng chứng minh sự hiện diện và mức độ nghiêm trọng của chứng ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn có thể làm trầm trọng thêm bệnh cảnh ở nhóm đối tượng này.

OSA LÀ GÌ?

Ngưng thở khi ngủ là một rối loạn hô hấp được đặc trưng bởi tình trạng giảm thở không liên tục (giảm thở) hoặc ngừng thở (ngưng thở) trong khi ngủ. Tùy thuộc vào sự hiện diện của nỗ lực hô hấp, ngưng thở khi ngủ được chia thành ngưng thở khi ngủ do tắc nghẽn (OSA) và ngưng thở khi ngủ trung ương (Central sleep apnea – CSA) dựa trên các bệnh lý khác nhau có liên quan. Nếu phần lớn cơn ngưng thở ở một người là do tắc nghẽn, chúng sẽ được chẩn đoán là OSA. Trong quá trình thở bình thường, chuyển động của ngực và bụng cùng pha. Tắc nghẽn đường thở sẽ dẫn tới chuyển động lệch pha của ngực và bụng, và tổng của hai tín hiệu chuyển động (tổng hô hấp) gần bằng 0. Còn trong trường hợp ngưng thở trung tâm, không có chuyển động ở ngực hoặc bụng (Hình 1)[1].

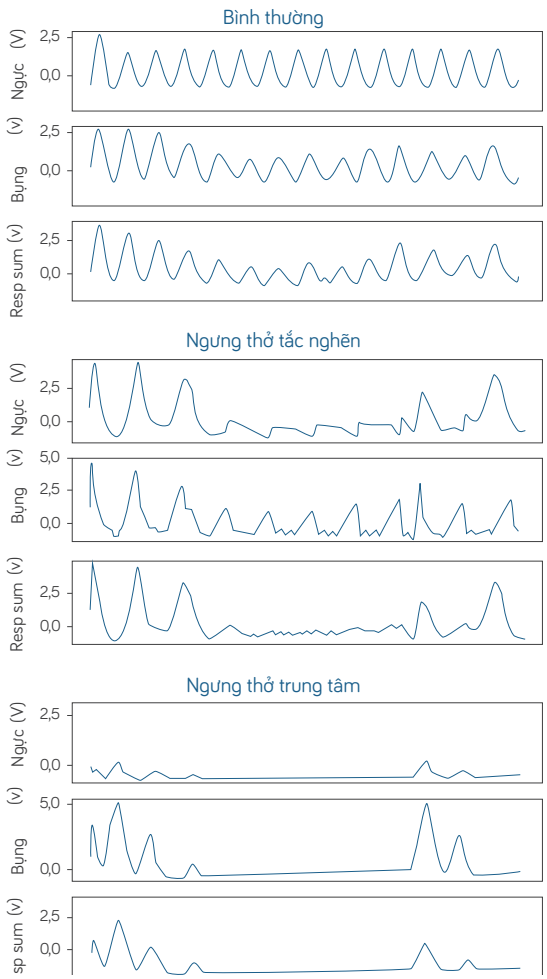
OSA là bệnh lý được đặc trưng bởi sự tắc nghẽn đường hô hấp trên hoàn toàn (tức là ngưng thở) hoặc một phần (tức là giảm thở) định kỳ dẫn đến tình trạng thiếu oxy không liên tục. Các chu kỳ giảm oxy và tái oxy hóa lặp đi lặp lại. Giấc ngủ bị gián đoạn và chất lượng giấc ngủ kém. Tiêu chuẩn vàng để xác định chẩn đoán OSA là bằng phương pháp đo đa ký giấc ngủ khi chỉ số ngưng thở – giảm thở, tức là tổng số lần ngưng thở do tắc nghẽn và giảm thở mỗi giờ ngủ, lớn hơn 5[2].

Các triệu chứng điển hình của OSA bao gồm ngáy, chứng ngưng thở, buồn ngủ ban ngày và suy giảm nhận thức. Về mặt lâm sàng, phụ nữ mắc OSA thường có biểu hiện mất ngủ, mệt mỏi hoặc rối loạn tâm trạng hơn là ngáy hoặc buồn ngủ ban ngày. Béo phì và tuổi tác ngày càng tăng là những yếu tố nguy cơ chính đối với OSA[3].

Mối liên hệ gián tiếp của PCOS và OSA trên các bệnh nhân béo phì đã được các nghiên cứu phân tích từ những năm 1990. Mối liên hệ trực tiếp sớm nhất giữa PCOS và OSA bắt đầu được nhắc đến vào năm 2001 như trong báo cáo của nhóm tác giả Fogel và cộng sự[4].

TỶ LỆ OSA TRONG NHÓM PHỤ NỮ CÓ PCOS

Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc OSA cao ở phụ nữ có PCOS. Điều này cũng được hỗ trợ bởi hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hiệp hội Nội tiết[5] trong đó nêu rõ trong phân tích bằng chứng rằng phụ nữ có PCOS có OSA với tỷ lệ bằng hoặc cao hơn nam giới. Tuy nhiên, tỷ lệ lưu hành OSA được báo cáo ở phụ nữ có PCOS rất rộng, dao động từ 0 đến 70%[6], điều này làm dấy lên mối lo ngại về các phương pháp được sử dụng trong các nghiên cứu này.



Hình 1. Sự khác biệt giữa chuyển động của ngực và bụng và tổng của hai chuyển động khi ngưng thở do tắc nghẽn, ngưng thở trung tâm và thở bình thường[1].

Xu hướng OSA phổ biến hơn ở phụ nữ trưởng thành có PCOS so với thanh thiếu niên và ở phụ nữ mắc PCOS béo phì so với phụ nữ mắc PCOS không béo phì. Điều này không có gì đáng ngạc nhiên vì nguy cơ mắc OSA trong dân số nói chung tăng lên khi tuổi tác và tình trạng béo phì ngày càng tăng[7]. Nguy cơ mắc OSA tăng lên trong PCOS là rõ ràng ở những phụ nữ thừa cân hoặc béo phì, nhưng mối liên quan này không đạt được ý nghĩa thống kê ở nhóm cân nặng bình thường. Các cơ chế tiềm ẩn khác ngoài béo phì có thể làm tăng khả năng mắc OSA trong PCOS có thể liên quan đến các đặc điểm nội tại như mỡ trung tâm, cường androgen, progesterone thấp và nồng độ estradiol thấp, tất cả đều liên quan đến sinh lý bệnh OSA. Chứng tăng tiết androgen, một đặc điểm chính của PCOS có thể dẫn đến OSA thông qua các tác động lên khả năng kiểm soát thần kinh của hơi thở và cơ học đường hô hấp trên. Nồng độ androgen cao trong PCOS có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc OSA ở một số nhưng không phải ở tất cả các nghiên cứu. Ngoài ra, nồng độ progesterone và estrogen thấp có thể góp phần gây ra nguy cơ này vì nồng độ thấp có thể làm tăng tần suất các cơn ngưng thở ở phụ nữ trong nhiều độ tuổi.

Tóm lại, các nghiên cứu lâm sàng cho thấy tỷ lệ mắc OSA tăng lên ở phụ nữ có PCOS, nhưng mối liên quan này xảy ra ở tuổi già và dường như chủ yếu phụ thuộc vào tình trạng thừa cân. Nghiên cứu nghiêm ngặt trong tương lai là cần thiết để làm sáng tỏ vai trò giả định của việc thay đổi sản xuất steroid

sinh dục trong nguy cơ OSA tăng cao được thấy trong PCOS.

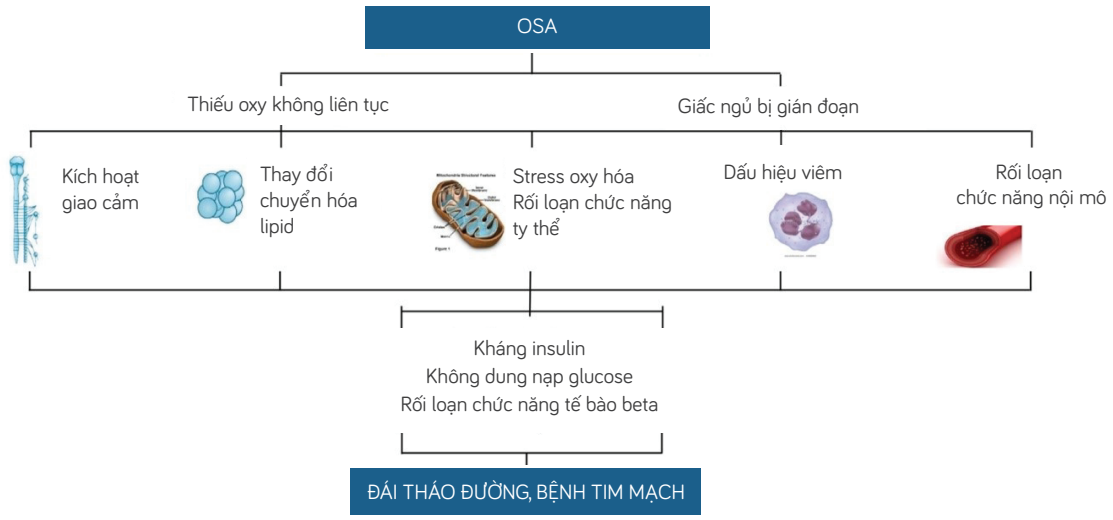
TÁC ĐỘNG CỦA OSA ĐẾN TÌNH TRẠNG KHÁNG INSULIN VÀ KHÔNG DUNG NẠP GLUCOSE Ở PCOS

Những phụ nữ có PCOS được khuyến nghị điều trị OSA cho thấy mức insulin lúc đói cao hơn và tỷ lệ glucose–insulin thấp hơn so với phụ nữ đối chứng. Sự khác biệt giữa mức insulin vẫn đáng kể sau khi điều chỉnh BMI[8]. Tương tự, ở những bé gái vị thành niên mắc PCOS và OSA, mức độ kháng insulin (chỉ số HOMA) cao hơn so với những bé gái mắc PCOS không mắc OSA[9].

Nguy cơ và mức độ nghiêm trọng của OSA (các biến cố hô hấp và giảm độ bão hòa oxy) có mối tương quan cao với nồng độ insulin và các biện pháp dung nạp glucose. Trong số những phụ nữ có mức dung nạp glucose bình thường, phản ứng insulin với test thử thách glucose đường uống cao hơn gấp hai lần ở những người có nguy cơ cao mắc OSA so với những người có nguy cơ thấp[10].

Trong số những phụ nữ tuân thủ điều trị CPAP (sử dụng trung bình khoảng 6,6 giờ mỗi đêm), chúng tôi nhận thấy sự cải thiện khiêm tốn về độ nhạy insulin được đánh giá bằng xét nghiệm dung nạp glucose tiêm tĩnh mạch, sau khi kiểm soát chỉ số BMI. Những tác động có lợi này có mức độ lớn hơn khi sử dụng CPAP trong thời gian dài hơn và mức độ thấp hơn ở những người có mức độ béo phì cao hơn. Có nhiều cơ chế tiềm tàng mà OSA có thể làm xấu đi kết quả trao đổi chất có thể có nhiều. Tình trạng thiếu oxy không liên tục và giấc ngủ bị gián đoạn có thể dẫn đến rối loạn trao đổi chất thông qua sự tương tác của các con đường trung gian (Hình 2) bao gồm kích hoạt giao cảm, thay đổi chuyển hóa lipid, stress oxy hóa và rối loạn chức năng ty thể, giải phóng các dấu hiệu tiền viêm và rối loạn chức năng nội mô. Trên thực tế, các mô hình động vật và con người bắt chước OSA cung cấp bằng chứng mạnh mẽ ủng hộ những con đường giả định này. Những mô hình này sử dụng các thử nghiệm phơi nhiễm với tình trạng thiếu oxy không liên tục và gián đoạn giấc ngủ và tiết lộ mối liên hệ cơ học trực tiếp giữa OSA, tình trạng kháng insulin, không dung nạp glucose và rối loạn chức năng tế bào beta[11].

Vai trò tiềm tàng của OSA trong việc làm



Hình 2. Các cơ chế tiềm năng liên kết OSA với các hậu quả chuyển hóa bất lợi[12].

trầm trọng thêm nguy cơ chuyển hóa ở PCOS cần được nghiên cứu thêm. Tuy nhiên, bằng chứng hiện tại về quần thể phụ nữ có OSA không có PCOS và các mô hình thử nghiệm bắt chước OSA ủng hộ mạnh mẽ tính hợp lý về mặt sinh học liên kết OSA với các rối loạn chuyển hóa được thấy trong PCOS.

TÁC ĐỘNG CỦA OSA ĐẾN NGUY CƠ MẮC CÁC BỆNH LÝ TIM MẠCH Ở PCOS

Nhóm tác giả Nandalike và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu trên các bé gái vị thành niên từ 13 – 18 tuổi được chẩn đoán mắc PCOS và được theo dõi tại Bệnh viện Nhi đồng Montefiore, trong khoảng thời gian từ tháng 1 năm 2006 đến tháng 12 năm 2009. Kết quả cho thấy tỷ lệ rối loạn chức năng chuyển hóa tim cao hơn ở những bé gái mắc PCOS và OSA so với những bé gái mắc PCOS không mắc OSA. Trong số những bé gái mắc PCOS – những bé mắc OSA có tỷ lệ kháng insulin và các bất thường về chuyển hóa tim cao hơn so với những bé không mắc OSA[9]. Mối liên quan giữa OSA và hội chứng chuyển hóa ở những đối tượng này cũng được Tasali và cộng sự báo cáo rằng việc điều trị hiệu quả OSA ở những đối tượng này bằng cách sử dụng áp lực đường thở dương liên tục CPAP có thể cải thiện một số rối loạn chức năng chuyển hóa tim liên quan[13].

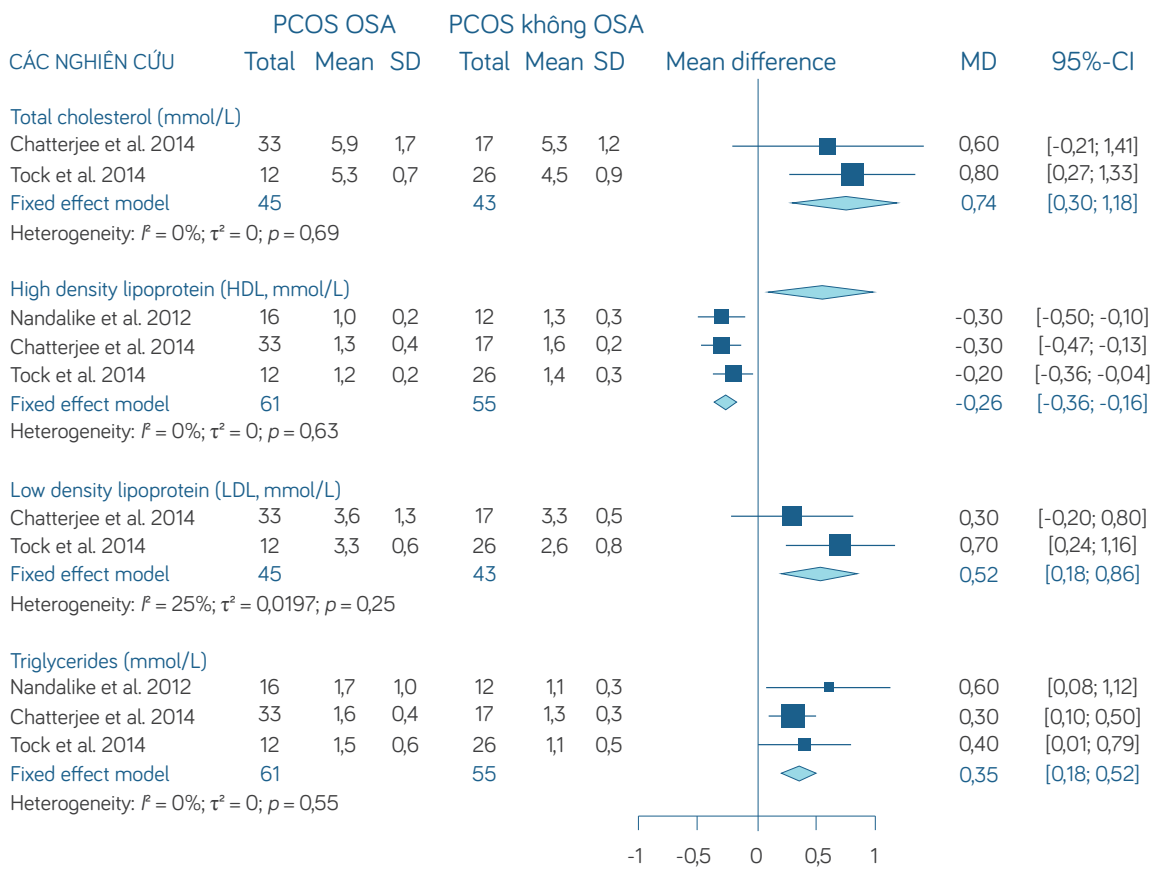
Phân tích vấn đề này với cỡ mẫu lớn hơn, nhóm tác giả Zhang và cộng sự đã tổng hợp 18 bài báo với tổng số 16.152 người tham gia từ 9 quốc gia khác nhau. Nghiên cứu đã ghi nhận mức huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và chu vi vòng eo cao hơn đáng kể ở nhóm PCOS bị rối loạn giấc ngủ so với PCOS không bị rối loạn giấc ngủ. Như vậy các nghiên cứu hiện tại cho thấy tỷ lệ rối loạn giấc ngủ cao ở phụ nữ mắc PCOS và cung cấp bằng chứng về mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch và rối loạn giấc ngủ trong nhóm đối tượng này. Cần chú ý nhiều hơn đến việc quản lý bệnh lý tim mạch trong hướng dẫn lâm sàng cho PCOS có OSA[14].

TÁC ĐỘNG CỦA OSA ĐẾN NGUY CƠ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPID Ở PCOS

Ngoài vấn đề về kháng insulin, nguy cơ tim mạch, nhóm nghiên cứu của nhóm tác giả Zhang cũng phân tích các chỉ số liên quan đến tình trạng lipid máu. Cụ thể là nồng độ cholesterol lipoprotein mật độ thấp LDL–C được báo cáo trong ba nghiên cứu với tổng số 127 phụ nữ có PCOS. Cholesterol lipoprotein mật độ cao HDL–C đã được báo cáo trong bốn nghiên cứu với 155 phụ nữ có PCOS (Hình 3). Kết quả đều cho thấy nồng độ LDL–C cao hơn đáng kể và HDL–C thấp hơn đáng kể ở nhóm phụ nữ có PCOS bị rối loạn giấc ngủ so với nhóm phụ nữ có PCOS không bị rối loạn giấc ngủ[14]. Các rối loạn lipid máu có thể dẫn đến nguy cơ mắc các bệnh lý về tim mạch và các nguy cơ khác như làm trầm trọng thêm tình trạng gan nhiễm mỡ không do rượu[15], tụy nhiễm mỡ không do rượu[16] trên phụ nữ có PCOS.

KẾT LUẬN

Mặc dù béo phì là đặc điểm chung giữa PCOS và OSA có thể góp phần làm tăng tỷ lệ mắc OSA ở phụ nữ có PCOS được báo cáo trong một số nghiên cứu, nhưng các yếu tố khác cũng có thể đóng vai trò quan trọng trong cách hai tình trạng này tương tác với nhau. Các nghiên cứu hiện tại cho thấy tỷ lệ gặp vấn đề về giấc ngủ cao ở phụ nữ có PCOS và cung cấp bằng chứng về mối liên quan giữa tình trạng rối loạn chuyển hóa và các yếu tố nguy cơ tim mạch tăng cao hơn ở nhóm đối tượng này. Đánh giá giấc ngủ phải là một phần không thể thiếu trong hướng



Hình 3. Ảnh hưởng của OSA đối với lipid máu ở phụ nữ mắc PCOS[14].

dẫn lâm sàng đối với PCOS. Hơn nữa, cũng cần nghiên cứu sâu hơn về việc ngăn ngừa rối loạn chuyển hóa mạn tính thông qua điều trị gián đoạn giấc ngủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akbarian S, Montazeri Ghahjaverestan N, Yadollahi A, Taati B. Distinguishing Obstructive Versus Central Apneas in Infrared Video of Sleep Using Deep Learning: Validation Study. J Med Internet Res. 2020 May 22;22(5):e17252.
2. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. J Clin Sleep Med. 2017;13(03):479–504. doi:10.5664/jcsm.6506.
3. Romero E, Krakow B, Haynes P, Ulibarri V. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. Sleep Breath Schlaf Atm. 2010;14(4):337–343. doi:10.1007/s11325–009–0310–2.
4. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;86(3):1175–80.
5. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, Hoeger KM, Murad MH, Pasquali R, Welt CK, Endocrine S (2013) Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 98(12):4565–4592. https://doi.org/10.1210/jc.2013–2350
6. Gopal M, Duntley S, Uhles M, Attarian H (2002) The role of obesity in the increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in patients with polycystic ovarian syndrome. Sleep Med 3(5):401–404 .
7. Kahal, H., Kyrou, I., Uthman, O.A. et al. The prevalence of obstructive sleep apnoea in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Sleep Breath 24, 339–350 (2020).
8. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP: Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. J Clin Endocrinol Metabol 2001, 86:517–520.
9. Nandalike K, Agarwal C, Strauss T, Coupey SM, Isasi CR, Sin S, Arens R: Sleep and cardiometabolic function in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. Sleep Med 2012, 13:1307–1312
10. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA: Relationships between sleep disordered breathing and glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab 2006, 91: 36–42
11. Wang N, Khan SA, Prabhakar NR, Nanduri J: Impairment of pancreatic beta–cell function by chronic intermittent hypoxia. Exp Physiol 2013, 98:1376–1385.
12. Sam S, Tasali E. Role of obstructive sleep apnea in metabolic risk in PCOS. Curr Opin Endocr Metab Res. 2021 Apr;17:46–51.
13. Tasali E, Chapotot F, Leproult R, Whitmore H, Ehrmann DA. Treatment of obstructive sleep apnea improves cardiometabolic function in young obese women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Feb;96(2):365–74.
14. Zhang J, Ye J, Tao X, Lu W, Chen X, Liu C. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta–analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Sep 13;13:971604.
15. Doycheva I, Ehrmann DA. Nonalcoholic fatty liver disease and obstructive sleep apnea in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril. 2022 May;117(5):897–911.
16. Osman MAA, Alkhouly M, Elmohaseb GF, Nassef EM, Mohamed IGR, El mancy IM, Sabry S, Abdulrehim MM, Eliwa A, Eisa YH, Abdel–Ghany A, Abdelghani Y. Relation Between Non–Alcoholic Fatty Pancreas and Clinical and Biochemical Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Multi–Centric Study. Int J Gen Med. 2022;15:8225–8233.