RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TY THỂ: ĐIỂM MỚI TRONG CƠ CHẾ BỆNH SINH VÀ QUẢN LÝ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

BS. Phạm Ngọc Minh[1], BS. Nguyễn Thành Nam[2]

[1]Bệnh viện đa khoa Hà Nội, [2]Bệnh viện Mỹ Đức

MỞ ĐẦU

Hội chứng buồng chứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một tình trạng phức tạp, biểu hiện đa cơ quan như sinh sản, nội tiết và chuyển hóa, với tần suất khoảng 8 – 13% tùy theo chủng tộc[1]. Mặc dù cơ chế bệnh sinh thực sự của hội chứng này vẫn chưa được hiểu rõ, ngày càng có nhiều nghiên cứu chỉ ra vai trò của ty thể trong sự hình thành và phát triển PCOS. Ty thể là bào quan có mặt trong hầu hết tế bào nhân thực, đảm nhiệm vai trò cung cấp năng lượng cho hoạt động chức năng và hô hấp của tế bào. Bào quan này có chứa các phân tử ADN riêng, tập hợp tạo thành bộ gen ty thể, có những đặc điểm khác so với bộ gen trong nhân như tỷ lệ biến dị thường cao và di truyền theo dòng mẹ. Giả thuyết về rối loạn chức năng ty thể là yếu tố dẫn đến tình trạng đề kháng insulin và đái tháo đường type 2 đang nhận được nhiều sự quan tâm[2]. Trong PCOS, tăng stress oxy hóa là một trong những cơ chế hình thành rối loạn phóng noãn[3], đồng thời liên quan đến tình trạng tăng đường huyết và cường androgen[4].

Với nỗ lực thay đổi lối sống cũng như điều trị bằng thuốc, một số biểu hiện bệnh vẫn có thể kéo dài liên tục. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu chứng minh PCOS có yếu tố gia đình và ảnh hưởng đến nhiều thế hệ. Vì thế, bài viết này sẽ bàn luận về những biến đổi trong bộ gen ty thể ở phụ nữ có PCOS, cũng như mối liên hệ của rối loạn chức năng ty thể với các biểu hiện của hội chứng này, từ đó đưa ra quan điểm mới trong dự phòng và điều trị, nhằm cải thiện kết cục sinh sản cũng như các biến chứng liên quan đến rối loạn chuyển hóa.

STRESS OXY HÓA VÀ PCOS

Rối loạn chức năng ty thể và sự phát triển nang noãn bất thường

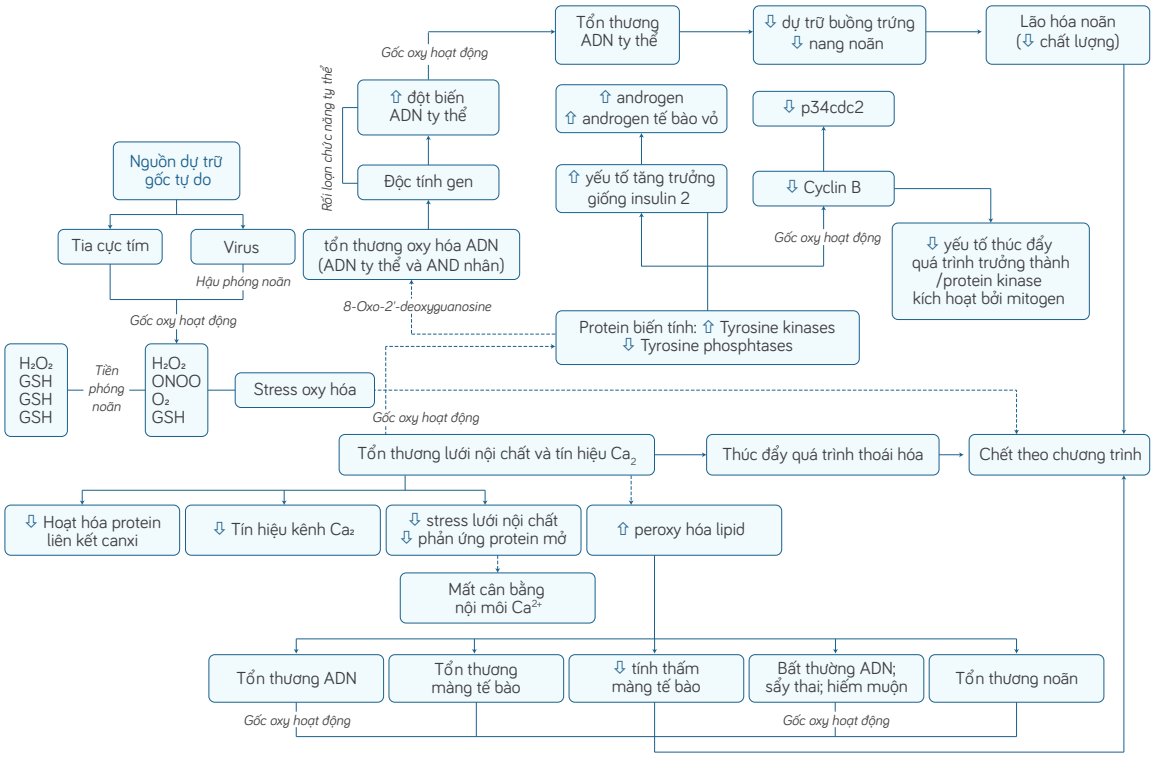
Lượng lớn ty thể nằm trong nang noãn có vai trò điều hòa quá trình trưởng thành noãn, sự thụ tinh và phát triển phôi giai đoạn tiền làm tổ[5]. Đó là trung tâm cung cấp năng lượng cho tế bào dưới dạng ATP, sản xuất các gốc oxy phản ứng (Reactive oxygen species – ROS), dự trữ ion canxi, điều hòa chu kỳ tế bào, và quá trình chết theo chương trình. Bất thường chức năng ty thể sẽ kích thích sản xuất quá mức ROS và giảm ATP. Thông thường, các protein độc với tế bào bị giới hạn trong không gian liên màng của ty thể, nhưng khi nồng độ ROS quá cao, tiềm năng thẩm thấu màng ty thể mất đi, chúng sẽ được giải phóng vào bào tương, dẫn đến hiện tượng chết theo chương trình của nang noãn[6]. Bộ gen ty thể dễ bị tổn thương bởi stress oxy hóa và có tỷ lệ biến dị cao hơn bộ gen nhân do thiếu đi sự bảo vệ của protein histone, khả năng tự sửa chữa kém và nằm gần với chuỗi

vận chuyển điện tử, nơi tạo ra các gốc oxy phản ứng[7]. Hàm lượng ADN ty thể và tiềm năng màng ty thể trong tế bào hạt nang noãn ở phụ nữ có PCOS thấp hơn rất nhiều so với nhóm chứng. Đây được xem là một trong những cơ chế của hiện tượng không phóng noãn trong PCOS[8].

Năm 2016, Jia và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu so sánh chất lượng ty thể và quá trình methyl hóa các gen liên quan ở noãn của phụ nữ có và không có PCOS. Kết quả cho thấy cấu trúc ty thể từ noãn của buồng trứng dạng đa nang đã bị biến dạng, đồng thời số lượng ADN ty thể, tiềm năng màng ty thể bị giảm mạnh. Ngoài ra, tỷ lệ phôi phân chia, phôi nang của nhóm PCOS cũng thấp hơn đáng kể[9]. Tương tự, Lai và cộng sự chỉ ra nồng độ cao ROS trong tế bào hạt của phụ nữ có PCOS, cũng như giảm tỷ lệ thành công khi tiến hành thụ tinh trong ống nghiệm[10]. Như vậy, các bất thường về chức năng, cấu trúc và biểu hiện gen ty thể trong nang noãn ở PCOS có ảnh hưởng tiêu cực tới sự phát triển nang noãn, phóng noãn và thụ tinh (Hình 1).

Đề kháng insulin, cường androgen và bất thường ty thể

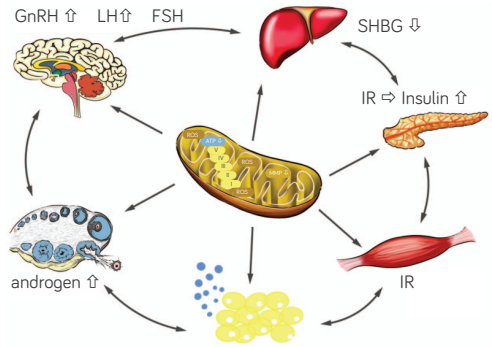
Hai vấn đề chủ trong sinh lý bệnh PCOS là cường androgen và đề kháng insulin đều có mối liên quan mật thiết với rối loạn chức năng ty thể. Insulin là yếu tố điều hòa chính của quá trình oxy hóa phosphoryl hóa trong tế bào. Khi nồng độ ROS tăng cao do bất thường ty thể, hoạt động của insulin bị giảm, điều này dẫn đến các biến đổi trong các con đường truyền tin tế bào serine/threonine kinase và tăng phosphoryl hóa receptor của insulin[12]. Theo đó, rối loạn hoạt động ty thể có thể là nguyên nhân chính dẫn tới đề kháng insulin và các biến chứng khác trong PCOS[13]. Ngoài ra, Sabuncu và cộng sự báo cáo tình trạng giảm đáng kể nồng độ và hoạt tính của các chất chống oxy hóa như glutathione



Hình 1. Ảnh hưởng của stress oxy hóa lên sự phát triển nang noãn[11].

(GSH) ở nhóm phụ nữ có PCOS, cũng như tăng sản xuất malondialdehyde (MDA), cuối cùng làm giảm nhạy cảm insulin[14].

Sự có mặt của các đột biến gen ty thể tham gia vào chu trình hô hấp tế bào, như ARN thông tin A3302G, C3257A, T4363C, được chứng minh là có liên quan đến tình trạng đề kháng insulin trong PCOS. Cụ thể, các đột biến trên gây khiếm khuyết tổng hợp protein ty thể, dẫn đến rối loạn chức năng bào quan này và cuối cùng là tình trạng đề kháng insulin[15]. Mặt khác, việc hấp thu đường sẽ kích thích sản sinh ROS thông qua protein P47, một thành phần quan trọng của enzyme NADPH, có vai trò giảm nhạy insulin và đối lập với chức năng tế bào beta ở tụy. Như vậy, phụ nữ có PCOS với nồng độ cao ROS và protein P47, sẽ tăng sản xuất insulin và giảm chức năng tế bào beta tuyến tụy. Ngược lại, khi stress oxy hóa giảm, độ nhạy insulin tăng lên. Đồng thời, phơi nhiễm với nồng độ cao androgen sẽ gây đề kháng insulin thông qua tăng stress oxy hóa và suy giảm chức năng tế bào beta. Tuy nhiên, stress oxy hóa sẽ không tăng và chức năng tế bào beta được bảo toàn khi thụ thể của androgen bị chặn. Như vậy, trong PCOS, rối loạn chức năng ty thể đều có mặt trong cả hai cơ chế hình thành đề kháng insulin và cường androgen. Tóm lại, mối quan hệ nhân quả này sẽ mở ra một quan điểm mới trong điều trị phụ nữ có PCOS. (Hình 2)



Hình 2. Vai trò của ty thể trong hoạt động chuyển hóa của các hệ cơ quan ở phụ nữ có PCOS[16].

STRESS OXY HÓA – MỤC TIÊU MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ PCOS

Hiện nay, vấn đề thay đổi lối sống trong PCOS tập trung chủ yếu vào quản lý cân nặng, đường huyết, dự phòng biến chứng như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và các căng thẳng tâm lý[17]. Khuyến cáo về sử dụng thuốc trong PCOS bao gồm thuốc viên ngừa thai phối hợp đường uống cho trường hợp rối loạn kinh nguyệt, rậm lông và mụn; kết hợp metformin để kiểm soát đường huyết và tình trạng béo phì. Cùng với đó, stress oxy hóa đang được quan tâm như một phần quan trọng trong cơ chế bệnh sinh PCOS. Nhiều nghiên cứu, bao gồm cả *in–vivo* và *in–vitro* trên động vật, đã chứng minh vai trò của các chất chống oxy hóa trong cải thiện tình trạng trên, mở ra một hướng đi mới cho những phụ nữ này. (Bảng 1).

Cách tiếp cận mới dựa theo cơ chế giảm stress oxy hóa là điểm nhấn trong nỗ lực cải thiện kết cục ở phụ nữ có PCOS. Việc sử dụng chất chống oxy hóa đơn độc không thể ngăn ngừa PCOS, tuy nhiên phối hợp các loại thuốc sẽ làm tăng đáng kể hiệu quả điều trị. Tương lai sẽ cần nhiều hơn thử nghiệm lâm sàng để làm rõ và tối ưu chiến lược quản lý hội chứng buồng chứng đa nang.

Dự phòng stress oxy hóa (Hình 3)

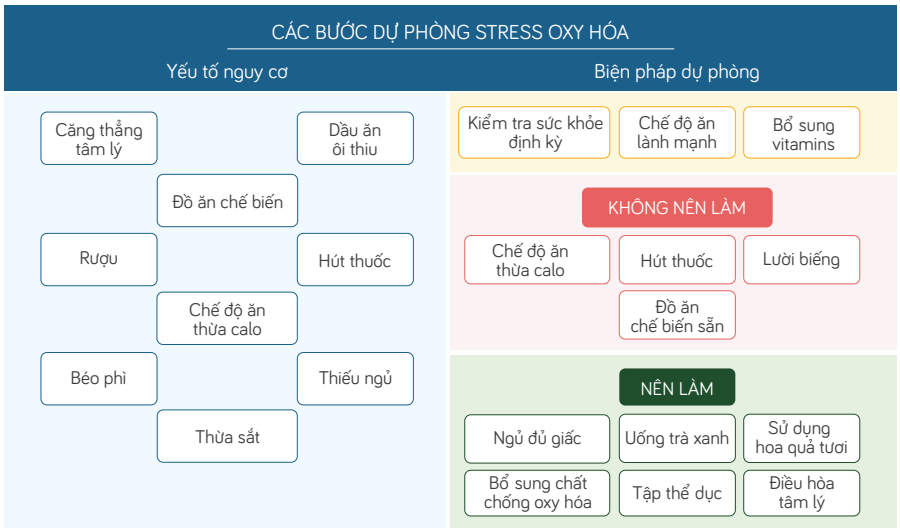
Béo phì và đề kháng insulin là hệ quả phổ biến của stress oxy hóa và viêm mạn tính trong PCOS. Để mang lại hiệu quả điều trị hỗ trợ sinh sản tốt hơn, chế độ ăn không lành mạnh, ít vận động, thiếu ngủ, căng thẳng tâm lý và hút thuốc là những khía cạnh cần được quan tâm khi thay đổi lối sống ở nhóm này.

KẾT LUẬN

Các bằng chứng hiện tại chứng minh vai trò quan trọng của ty thể trong cơ chế bệnh sinh rối loạn ở hệ sinh sản cũng như yếu tố

Bảng 1. Tổng hợp một số chất chống oxy hóa trong điều trị PCOS.

Tác giả	Đối tượng nghiên cứu	Chất chống oxy hóa	Hiệu quả
Zeng và cs., 2021[18]	Người	Melatonin	Giảm tổn thương màng ty thể thông qua enzyme SIRT1* và con đường PDK1/Akt** trên tế bào hạt của nang noãn.
Jamilian và cs., 2018[19]	Người	Vitamin D và acid béo omega – 3	Bổ sung kết hợp giúp giảm đáng kể các marker sinh học của OS và tăng khả năng chống oxy hóa.
Boots và cs., 2016[20]	Chuột	Coenzyme Q10	Hỗ trợ hình thành thoi vô sắc và sắp xếp thẳng hàng của các nhiễm sắc thể; giảm nồng độ các marker sinh học của stress oxy hóa và tăng glutathione sau 8 tuần sử dụng.
Victor và cs., 2015[21]	Người	Metformin	Ngoài mục tiêu cải thiện đề kháng insulin, vai trò giảm ROS mới được khám phá gần đây, nhờ vào tác dụng giảm glucose, tăng tiêu thụ oxy của ty thể, tăng glutathione và biểu hiện protein màng ty thể.
Jamilian và cs., 2018[22]	Người	Selen và probiotics	Kết hợp trong 12 tuần cho phụ nữ PCOS giúp giảm nồng độ các marker sinh học của stress oxy hóa; đồng thời tăng glutathione, tăng khả năng chống oxy hóa.



Hình 3. Stress oxy hóa: yếu tố nguy cơ và biện pháp dự phòng[11].

gia đình của PCOS. Đồng thời, giả thuyết này cũng góp phần phát triển chiến lược tiếp cận, can thiệp, dự phòng để cải thiện chức năng sinh sản cho phụ nữ có PCOS và cả thế hệ sau. Ngoài metformin, rất nhiều hoạt chất có tác dụng chống oxy hóa như melatonin, vitamin D, Coenzyme Q10 cho thấy tiềm năng nâng cao tỷ lệ thành công khi điều trị hỗ trợ sinh sản và giảm đề kháng insulin. Vì thế, nhiều phương án mới sẽ được nghiên cứu nhằm tối ưu hóa kết cục điều trị cho phụ nữ có PCOS trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. Nature reviews Disease primers. 2016;2:16057.
2. Turner N, Heilbronn LK. Is mitochondrial dysfunction a cause of insulin resistance? Trends in endocrinology and metabolism: TEM. 2008;19(9):324 – 30.
3. Singh R, Barden A, Mori T, Beilin L. Advanced glycation end – products: a review. Diabetologia. 2001;44(2):129 – 46.
4. González F, Rote NS, Minium J, Kirwan JP. Reactive oxygen species – induced oxidative stress in the development of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2006;91(1):336 – 40.
5. Babayev E, Seli E. Oocyte mitochondrial function and reproduction. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2015;27(3):175 – 81.
6. Li P, Nijhawan D, Wang X. Mitochondrial activation of apoptosis. Cell. 2004;116(2 Suppl):S57 – 9, 2 p following S9.
7. Reddy TV, Govatati S, Deenadayal M, Sisinthy S, Bhanoori M. Impact of mitochondrial DNA copy number and displacement loop alterations on polycystic ovary syndrome risk in south Indian women. Mitochondrion. 2019;44:35 – 40.
8. Zhao H, Zhao Y, Li T, Li M, Li J, Li R, et al. Metabolism alteration in follicular niche: The nexus among intermediary metabolism, mitochondrial function, and classic polycystic ovary syndrome. Free radical biology & medicine. 2015;86:295 – 307.
9. Jia L, Li J, He B, Jia Y, Niu Y, Wang C, et al. Abnormally activated one – carbon metabolic pathway is associated with mtDNA hypermethylation and mitochondrial malfunction in the oocytes of polycystic gilt ovaries. Scientific reports. 2016;6:19436.
10. Flohé L, Brigelius – Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF – kappa B activation. Free radical biology & medicine. 1997;22(6):1115 – 26.

Mời xem tiếp ở trang 93

Tiếp theo bài ở trang 5 RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TY THỂ ...

11. Alam F. Crosstalk between oxidative stress and chronic inflammation in pathogenesis of polycystic ovary syndrome. Polycystic Ovary Syndrome: Elsevier; 2024. p. 43 – 50.
12. Evans JL, Maddux BA, Goldfine ID. The molecular basis for oxidative stress – induced insulin resistance. Antioxidants & redox signaling. 2005;7(7 – 8):1040 – 52.
13. Kim JA, Wei Y, Sowers JR. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance. Circulation research. 2008;102(4):401 – 14.
14. Ding Y, Jiang Z, Xia B, Zhang L, Zhang C, Leng J. Mitochondria – targeted antioxidant therapy for an animal model of PCOS – IR. International journal of molecular medicine. 2019;43(1):316 – 24.
15. Ding Y, Zhuo G, Zhang C. The Mitochondrial tRNALeu(UUR) A3302G Mutation may be Associated With Insulin Resistance in Woman With Polycystic Ovary Syndrome. Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif). 2016;23(2):228 – 33.
16. Cozzolino M, Seli E. Mitochondrial function in women with polycystic ovary syndrome. Current opinion in obstetrics & gynecology. 2020;32(3):205 – 12.
17. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence – based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Fertility and sterility. 2018;110(3):364 – 79.
18. Zheng B, Meng J, Zhu Y, Ding M, Zhang Y, Zhou J. Melatonin enhances SIRT1 to ameliorate mitochondrial membrane damage by activating PDK1/Akt in granulosa cells of PCOS. Journal of ovarian research. 2021;14(1):152.
19. Akbari M, Ostadmohammadi V, Lankarani KB, Tabrizi R, Kolahdooz F, Heydari ST, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation on Biomarkers of Inflammation and Oxidative Stress Among Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta – Analysis of Randomized Controlled Trials. Hormone and metabolic research = Hormon – und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme. 2018;50(4):271 – 9.
20. Boots CE, Boudoures A, Zhang W, Drury A, Moley KH. Obesity – induced oocyte mitochondrial defects are partially prevented and rescued by supplementation with co – enzyme Q10 in a mouse model. Human reproduction (Oxford, England). 2016;31(9):2090 – 7.
21. Victor VM, Rovira – Llopis S, Bañuls C, Diaz – Morales N, Castelló R, Falcón R, et al. Effects of metformin on mitochondrial function of leukocytes from polycystic ovary syndrome patients with insulin resistance. European journal of endocrinology. 2015;173(5):683 – 91.
22. Jamilian M, Mansury S, Bahmani F, Heidar Z, Amirani E, Asemi Z. The effects of probiotic and selenium co – supplementation on parameters of mental health, hormonal profiles, and biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. Journal of ovarian research. 2018;11(1):80.