# HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG Ở TUỔI VỊ THÀNH NIÊN VÀ TÁC ĐỘNG ĐẾN SỨC KHỎE SINH SẢN

ThS. Phạm Thanh Liêm, BS. CKI. Nguyễn Định Hà

IVF Vạn Hạnh

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một rối loạn nội tiết thường gặp ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của phụ nữ ở độ tuổi sinh sản. PCOS có thể làm cho buồng trứng phát triển nhiều nang, rối loạn kinh nguyệt gây khó phóng noãn và làm tăng lượng nội tiết tố androgen. Nguyên nhân chính xác của PCOS vẫn chưa được biết rõ. Hiện nay, việc chẩn đoán PCOS dựa vào sự xuất hiện hai trong ba triệu chứng là rối loạn kinh nguyệt, nồng độ nội tiết androgen cao và hình ảnh đa nang buồng trứng thông qua siêu âm.

PCOS ở tuổi vị thành niên là một khái niệm còn gây tranh cãi vì xuất hiện chồng lấn giữa nhi khoa, phụ khoa, nội tiết và da liễu. Trong những thập kỷ qua, sự gia tăng đáng kể về tỷ lệ bé gái thừa cân, béo phì đi kèm với sự gia tăng rõ rệt về tỷ lệ dậy thì sớm và PCOS ở tuổi vị thành niên. Điều này trở thành đề tài nghiên cứu của giới khoa học, dẫn đến sự hiểu biết của chúng ta về PCOS ở tuổi vị thành niên và những nguy cơ tiềm ẩn liên quan đến sức khỏe sinh sản ngày càng được phân tích rõ hơn. Bài viết này muốn chia sẻ những hiểu biết mới về quá trình xuất hiện và thay đổi trong cơ thể liên quan đến PCOS ở tuổi vị thành niên, cập nhật các tiêu chuẩn chẩn đoán và phương pháp điều trị mới.

Hiện nay, tỷ lệ PCOS ngày càng tăng, chiếm khoảng 5 – 15% ở phụ nữ, kèm theo nhiều rối loại như: đái tháo đường type 2, gan nhiễm mỡ, trầm cảm và giảm chất lượng cuộc sống[17]. Việc điều trị PCOS ở tuổi vị thành niên không chỉ để cải thiện sức khỏe, giảm các nguy cơ về sức khỏe sinh sản mà còn hướng tới việc giảm tỷ lệ mắc PCOS ở người trưởng thành.

## QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH PCOS Ở TUỔI VỊ THÀNH NIÊN

Quan sát quá trình hình thành của PCOS ở tuổi vị thành niên thấy có ba giai đoạn biến động nhiều. Bước đầu tiên ghi nhận trong giai đoạn cuối của thai kỳ và thời kỳ đầu sau sinh. Cơ thể trẻ sơ sinh có cơ chế dự trữ mỡ dưới da ở các mô mỡ, gọi là mỡ an toàn. Sự hình thành của mỡ nội tạng trong giai đoạn này là một sự phát triển dư thừa.

Trong một phân tích của Zegher và cộng sự, xem xét nhóm trẻ có trọng lượng khi sinh nằm ở vùng bách phân vị thấp nhưng sau một thời gian phát triển lại có BMI (Body mass index) ở vùng bách phân vị cao. Kết quả cho thấy khi có sự chênh lệch giữa hai chỉ số này càng cao thì nguy cơ trẻ dậy thì sớm và PCOS ở tuổi vị thành niên càng tăng[3,4]. Bên cạnh đó, trẻ có tính nhạy cảm di truyền với bệnh béo phì càng cao thì khối lượng mỡ tăng lên càng nhiều. Mỡ có xu hướng dự trữ ở gan và các cơ quan nội tạng, nên còn được gọi là béo phì trung tâm (central obesity). Tới giai đoạn

trẻ nhỏ (3 – 6 tuổi) các bé này dễ bị béo phì, kèm theo tình trạng kháng insulin và huyết áp cao[5].

Giai đoạn hai của PCOS được kích hoạt trong giai đoạn trẻ lớn (7 – 11 tuổi). Quá trình này là một phản ứng thích nghi của cơ thể đối với sự tích lũy mỡ nội tạng. Đây là giai đoạn có sự tương tác giữa mỡ nội tạng dư thừa và hoạt động điều hòa nội tiết chuyển hóa trong giai đoạn trước và trong khi dậy thì. Những trẻ trong giai đoạn này thường có quá trình phát triển chiều cao và dậy thì sớm hơn thông qua tăng cường hoạt động của các nội tiết dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), tăng sự tiết hormone tạo hoàng thể (LH) và estradiol, hormone kích thích tuyến giáp (TSH), nhiều testosterone tự do và tốc độ trưởng thành xương nhanh hơn[2,13]. Các cơ chế điều hòa nội tiết hoạt động sớm là nguyên nhân gây ra tình trạng dậy thì sớm đáp ứng với sự hình thành mỡ nội tạng và dẫn đến nguy cơ cao của PCOS sau này.

Bước thứ ba trong quá trình phát sinh PCOS ở tuổi vị thành niên sau khi xuất hiện kinh nguyệt lần đầu tiên. Khi các bé gái dậy thì sớm thì kích hoạt các biểu mô ở xương phát triển và quá trình này sẽ ngừng sớm hơn, cản trở việc tăng chiều cao vì xương đã trưởng thành, tác dụng cân bằng nội môi đối với mỡ nội tạng sẽ mất dần. Bước này giúp giải thích vì sao béo phì và sự gia tăng nồng độ LH, TSH, DHEAS và testosterone có xu hướng tăng trở lại trong những năm đầu sau mãn kinh. Khi cơ thể bé gái có những sự phát triển không tương đồng về tuổi sinh học và tuổi thực tế, sự rối loạn và mất cân bằng nội tiết sẽ dẫn đến PCOS ở tuổi vị thành niên[13].

## CHẨN ĐOÁN PCOS Ở TUỔI VỊ THÀNH NIÊN

Tiêu chuẩn chẩn đoán PCOS ở tuổi vị thành niên từ lâu đã là vấn đề gây tranh cãi, chủ yếu là do một số đặc điểm PCOS ở phụ nữ có thể vẫn là một phần của quá trình trưởng thành bình thường ở các bé gái vị thành niên[17]. Hiện tại, các đặc điểm chính đã được xác định của PCOS ở thanh thiếu niên là kinh nguyệt không đều và dư thừa androgen[7].

Các tiêu chuẩn chẩn đoán được đưa ra gần đây bởi hai tổ chức quốc tế. Một tổ chức chẩn đoán từ nội tiết thai nhi, trẻ sơ sinh, thanh thiếu niên hướng tới sức khỏe tiền hôn nhân và PCOS ở người trưởng thành[7]. Tổ chức còn lại chẩn đoán từ nội tiết người lớn, nhìn ngược về tuổi thiếu niên nhưng không nhất thiết phải lùi xa hơn về tuổi dậy thì, thời thơ ấu, giai đoạn sơ sinh và trước khi sinh[16].

Trong PCOS ở tuổi vị thành niên, kinh nguyệt không đều được xác định là xuất huyết âm đạo bất thường, thiểu kinh hoặc vô kinh thứ phát (Bảng 1, cột trái, theo nhóm tác giả thứ nhất); chỉ một số ít trẻ có tình trạng vô kinh nguyên phát khi đã dậy thì xong[7]. Nhóm tác giả thứ hai lại phân loại kinh nguyệt không đều theo số năm kể từ khi có kinh (Bảng 1, cột giữa)[14]. Nhiều đề nghị hiện nay nghiêng về áp dụng theo tiêu chuẩn 1 vì đơn giản, dễ ứng dụng lâm sàng, đảm bảo cho trẻ có đủ thời gian để hoàn thiện hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng. Qua đó giảm việc điều trị chưa cần thiết.

### Lâm sàng và cận lâm sàng của hội chứng cường androgen[10]

Lâm sàng có các triệu chứng điển hình như: rậm lông, mụn trứng cá và da tiết bã nhờn. Ở trẻ vị thành niên mức độ rậm lông từ trung bình đến nặng và thường có diễn tiến chậm (theo thang điểm Ferriman–Gallwey). Đồng thuận đề nghị mức điểm ≥ 4 để phù hợp với phần lớn bệnh nhân đặc biệt là vùng Bắc Âu và châu Á. Điểm càng cao thể hiện mức độ nặng của cường androgen.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán PCOS ở tuổi vị thành niên (tối đa 8 năm sau khi có kinh)[10]

| | Tiêu chuẩn 1 | Tiêu chuẩn 2 | Tiêu chuẩn kết hợp |
|---|---|---|---|
| | Dựa vào nội tiết thai nhi, trẻ sơ sinh, vị thành niên | Dựa vào nội tiết và khám phụ khoa ở người trưởng thành, từ đó phân tích lại tuổi vị thành niên | Sự đồng thuận từ hai tiêu chuẩn |
| Rối loạn kinh nguyệt | > 2 năm sau khi có kinh: | Sau khi có kinh: | > 2 năm sau khi có kinh: |
| | Chu kỳ < 21 ngày | 1 – 3 năm: chu kỳ < 21 ngày hoặc > 45 ngày | Chu kỳ < 21 ngày |
| | Chu kỳ > 45 ngày | > 3 năm: chu kỳ < 21 ngày hoặc > 35 ngày, hoặc > 8 chu kỳ/năm | Chu kỳ > 45 ngày |
| | Vô kinh thứ phát (Không có kinh >90 ngày) | > 1 năm: nhiều chu kỳ > 90 ngày | Vô kinh thứ phát (Không có kinh > 90 ngày) |
| | Vô kinh nguyên phát sau tuổi dậy thì | Vô kinh nguyên phát ở từ tuổi 15 | Vô kinh nguyên phát sau tuổi dậy thì |
| Dư thừa androgen | Lâm sàng: thang điểm Ferriman – Gallwey ≥ 5 – 6 | Lâm sàng: thang điểm Ferriman – Gallwey ≥ 4 – 6 | Lâm sàng: thang điểm Ferriman – Gallwey ≥ 4 – 6 |
| | và | Và/hoặc | Và/hoặc |
| | Sinh hóa: Testosterone cao | Sinh hóa: Testosterone cao | Sinh hóa: Testosterone cao |

Rậm lông phát triển nhanh hoặc trẻ có biểu hiện nam hóa nên loại trừ khối u tăng tiết androgen, tăng sinh tuyến thượng thận hoặc dùng androgen ngoại sinh.

### Xét nghiệm sinh hóa[10]

Định lượng testosterone tự do có giá trị dự báo cao hơn, nhưng khó định lượng trực tiếp. Xét nghiệm nên thực hiện vào pha nang noãn, sau hai tháng không ra kinh và ngưng thuốc ngừa thai hơn ba tháng. Hiện nay, chỉ số testosterone tự do (Free Testosterone Index – FTI) được tính như sau:

FTI = Testosterone toàn phần (nmol/l)/ SHBG (pmol/l) x 100

(SHBG: Sex Hormone–Binding Globulin)

Testosterone toàn phần > 1,4 mmol/l hoặc FTI ≥ 3,5 là cường androgen.

## ĐIỀU TRỊ PCOS Ở TUỔI VỊ THÀNH NIÊN

Hiện tại, vẫn chưa có phương pháp điều trị nào được phê duyệt cho PCOS ở tuổi vị thành niên. Các phương pháp điều trị được khuyên dùng nhất là uống thuốc tránh thai phối hợp, làm giảm hoạt động của trục sinh dục (bao gồm chức năng rụng trứng), gây ra kinh nguyệt giả đều đặn và giảm lượng androgen dư thừa thông qua việc điều hòa SHBG bằng thuốc. Sự kết hợp này có thể khác xa với sinh lý nhưng từ lâu nó đã được coi là một kết quả có thể chấp nhận được, có thể đạt được dễ dàng với chi phí và rủi ro tương đối thấp[8].

Với những phân tích mới rằng mỡ tạng là nguyên nhân phổ biến gây ra PCOS ở tuổi vị thành niên, cũng là tác nhân tiềm ẩn gây ra PCOS ở người trưởng thành, tác giả đề nghị rằng mỡ tạng là mục tiêu can thiệp trong điều trị PCOS ở tuổi vị thành niên[9].

Các biện pháp thay đổi lối sống: đây nên là phương pháp điều trị đầu tiên đối với can thiệp PCOS ở tuổi vị thành niên như chế độ ăn uống lành mạnh, tập thể dục và ngủ đủ giấc, đảm bảo nhịp sinh học[12]. Sự can thiệp lối sống bền vững như vậy có tác dụng điều hòa

nội tiết androgen, tình trạng kháng insulin, các yếu tố nguy cơ tim mạch và cải thiện kết quả sức khỏe sinh sản[11]. Tuy nhiên, các biện pháp thay đổi lối sống thường khó duy trì lâu dài. Do đó, để đảm bảo hiệu quả của điều trị PCOS cần thiết phải bổ sung thêm biện pháp can thiệp bằng thuốc.

### Điều trị nội khoa cho trẻ PCOS có béo phì: giảm mỡ tạng bằng cách giảm cân nặng[10]

Ở trẻ bị béo phì các nghiên cứu tập trung vào việc giảm bằng được cân nặng. Các thuốc đồng vận Glucagon–like peptide–1 (GLP–1) như liraglutide hoặc semaglutide có tác dụng giảm mỡ thừa ở bệnh nhân béo phì không có PCOS nhất là khi phối hợp cùng thay đổi lối sống. Ở phụ nữ có PCOS, dùng đồng vận GLP–1 làm giảm cân nặng, cải thiện tình trạng cường androgen, tình trạng chuyển hóa và chức năng sinh sản. Ở nhóm trẻ béo phì có PCOS các nghiên cứu đang tập trung vào chế độ ăn và sử dụng semaglutide.

### Điều trị nội khoa cho trẻ PCOS không béo phì: giảm mỡ tạng bằng cách tái phân bố lượng mỡ trong cơ thể[10]

Ở trẻ PCOS không béo phì có tình trạng mất cân đối trong phân bố mỡ. Sự phát triển khối mỡ dưới da không tốt: giới hạn tăng trưởng trong thời kỳ bào thai, bệnh lý gây mất mỡ dưới da (partial lipodystrophy) các thay đổi di truyền làm hạn chế phân bố mỡ tới vùng đùi, mông... Do vậy, nhiều nghiên cứu hướng đến việc tái phân bố lại mô mỡ trong cơ thể (chuyển mỡ tạng về vác vị trí bình thường).

Ở trẻ không béo phì và không có nhu cầu ngừa thai việc phối hợp liều thấp các thuốc SPIOMET (spironolactone, pioglitazone và metformin) đang được nghiên cứu. Nhưng những bằng chứng ban đầu cho thấy công thức này giúp cải thiện tổng thể nhiều vấn đề sức khỏe trước mang thai và góp phần làm giảm các biến chứng thai kỳ.

## KẾT LUẬN

Tác giả của các nghiên cứu gần đây tin tưởng rằng việc tìm thêm câu trả lời cho những câu hỏi còn tồn tại về PCOS ở trẻ vị thành niên sẽ mở ra những triển vọng mới về điều trị và cải thiện sức khỏe sinh sản cho những bé gái này. Dậy thì sớm và PCOS ở tuổi vị thành niên cần được chẩn đoán đúng thời điểm và đưa ra hướng điều trị kịp thời, trong đó sự kết hợp điều trị PCOS bằng cách thay đổi lối sống và điều trị bằng thuốc để giúp các bé gái hạn chế ảnh hưởng đến sức khỏe sinh sản khi đến tuổi trưởng thành.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Azziz R. Polycystic ovary syndrome. Obstet. Gynecol. 2018; 132: 321–336.
2. Charkaluk M.L.et al. Premature pubarche as an indicator of how body weight influences the onset of adrenarche.Eur. J. Pediatr. 2004; 163: 89–93.
3. de Zegher F.et al. Adipose tissue expandability and the early origins of PCOS. Trends Endocrinol. Metab. 2009; 20: 418–423.
4. de Zegher F.et al. Central obesity, faster maturation, and 'PCOS' in girls. Trends Endocrinol. Metab. 2018; 29: 815–818.
5. Elks C.E. et al. Associations between genetic obesity susceptibility and early postnatal fat and lean mass: an individual participant meta–analysis. JAMA Pediatr. 2014; 168: 1122–1130.
6. Falzarano C. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women and girls with polycystic ovary syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2022; 107: 258–272.
7. Ibáñez L. et al. An International Consortium Update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. Horm. Res. Paediatr. 2017; 88: 371–395.
8. Joham A.E.et al. Polycystic ovary syndrome. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022; 10: 668–680.
9. Lennon C.et al. Preconception health optimization in women with polycystic ovary syndrome – how to find the time?. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2022; 29: 541–546.
10. Lourdes Ibanez, Francis de Zegher. Adolescent PCOS: a postpubertal central obesity syndrome. Opinion. 2023; Volum 29, 5: 354–363.
11. Mena G.P.et al.The effect of physical activity on reproductive health outcomes in young women: a systematic review and meta–analysis. Hum. Reprod. Update. 2019; 25: 541–563.
12. Moore J.M. et al. Weight management in adolescents with polycystic ovary syndrome. Curr. Obes. Rep. 2021; 10: 311–321.
13. Ong K.K. et al. Opposing influences of prenatal and postnatal weight gain on adrenarche in normal boys and girls. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004; 89: 2647–2651.
14. Peña A.S. et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international, evidence–based guideline. BMC Med. 2020; 18: 72.
15. Sun B.Z. et al. Healthy post–menarchal adolescent girls demonstrate multi–level reproductive axis immaturity. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2019; 104: 613–623.
16. Teede H.J.et al. Recommendations from the international evidence–based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum. Reprod. 2018; 33: 1602–1618.
17. Witchel S.F. et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. Horm. Res. Paediatr. 2015; 83: 376–389.