



## THIẾU VITAMIN D VÀ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

**BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân**

*Khoa sản, Bệnh viện Mỹ Đức*

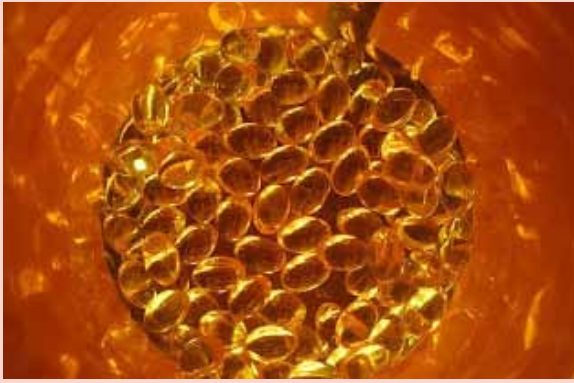
*Nhiều nghiên cứu gần đây trên thế giới cho thấy có mối liên quan giữa thiếu vitamin D với các triệu chứng và sinh lý bệnh của hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS). Ngoài ra, nhiều nghiên cứu cũng cho thấy bổ sung vitamin D giúp cải thiện các triệu chứng của PCOS và tăng hiệu quả điều trị hiếm muộn. Việc nghiên cứu về vấn đề này ở Việt Nam là cần thiết để hiểu rõ hơn về bệnh sinh và cải thiện hiệu quả điều trị PCOS.*

### THIẾU VITAMIN D VÀ PCOS

Vitamin D là một hormone steroid. Nhiều giả thuyết về mối liên quan của vitamin D đến cơ chế bệnh sinh của PCOS được đưa ra. Các tác dụng của vitamin D được điều hòa thông qua cơ chế gen và cơ chế tế bào. Vitamin D điều hòa phiên mã gen thông qua các thụ thể vitamin D trong nhân (VDR) phân bố trong những mô khác nhau, bao gồm cơ-xương, tuyến giáp và buồng trứng. Cơ chế bệnh sinh của PCOS có liên quan đến các tác động của các loại thụ thể vitamin D lên nồng độ LH và SHBG, nồng độ testosterone, tình trạng kháng insulin và nồng độ insulin.

Thiếu vitamin D có thể làm tăng sản xuất PTH, một chất được điều hòa qua nồng độ calcium và vitamin D

huyết thanh, và PTH tăng cũng liên quan đến PCOS, vô sinh do rối loạn phóng noãn và tăng testosterone. Bên cạnh đó, các thụ thể vitamin D đóng một vai trò quan trọng trong sản xuất oestrogen ở buồng trứng. Vitamin D điều hòa sinh tổng hợp oestrogen qua quá trình điều hòa trực tiếp biểu hiện gen aromatase và bằng cách duy trì nồng độ calcium ngoại bào. Ở buồng trứng người, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> kích thích tổng hợp oestrogen và progesterone và giảm tác động trên quá trình sản xuất testosterone. Điều này có thể giải thích do vitamin D làm tăng hoạt tính aromatase. Ở những nang noãn trên bệnh nhân PCOS, người ta nhận thấy biểu hiện gen aromatase giảm so với nhóm chứng, nồng độ LH tăng lên nhưng lượng progesterone và estradiol sản xuất từ các nang noãn tiền phóng noãn giảm xuống, có thể do môi trường hoàng thể hóa quá mức của các nang noãn ở bệnh nhân



PCOS. Từ những tác động trên, thiếu vitamin D có thể làm tăng các triệu chứng PCOS.

Trong một nghiên cứu (n=67), 13 người mắc PCOS có nồng độ vitamin D thấp hơn nhiều so với những phụ nữ vô sinh có phóng noãn bình thường, với mỗi đơn vị vitamin D tăng lên (BMI bình thường, ng/ml cho mỗi kg/m<sup>2</sup>) sẽ làm giảm xác suất chẩn đoán mắc PCOS đến 96%. Trong một nghiên cứu quan sát khác của Ozkan và cộng sự (n=84) ở những phụ nữ được điều trị IVF (có 8 người PCOS), những bệnh nhân có thai (n=26) có nồng độ 25(OH)D trong dịch nang cao hơn có ý nghĩa thống kê, và được xem là yếu tố tiên đoán độc lập tỉ lệ thành công chu kỳ IVF, sau khi đã điều chỉnh về tuổi, BMI, chủng tộc và số phôi chuyển. Mỗi ng/ml 25(OH)D trong dịch nang tăng lên làm tăng khả năng có thai lên 7%.

### Vitamin D và triệu chứng béo phì ở phụ nữ PCOS

Nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan nghịch giữa chỉ số BMI và nồng độ 25(OH)D ở những phụ nữ PCOS, với những báo cáo cho thấy nồng độ vitamin D ở phụ nữ PCOS có béo phì thấp hơn 27-56% so với những phụ nữ PCOS không bị béo phì. Kết quả này có thể giải thích do vitamin D là một chất béo bão hòa và ở những bệnh nhân béo phì, tỉ lệ vitamin D bị bắt giữ ở mô mỡ nhiều hơn làm hoạt tính sinh học giảm đi. Mặt khác, có thể do một số bệnh nhân béo phì thường ít ra ngoài, ít tiếp xúc với ánh nắng mặt trời từ đó làm giảm tổng hợp vitamin D ở da. Cũng có thể do sự chuyển hóa vitamin D khác nhau giữa người béo phì và không béo phì.

### Vitamin D và các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch ở phụ nữ PCOS

Ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy thiếu vitamin D có thể ảnh hưởng không tốt đến hệ thống tim mạch. Các thụ thể vitamin D có ở cơ trơn mạch máu và nội mạc mạch máu. Các nghiên cứu đoàn hệ lớn cho thấy thiếu vitamin D liên quan đến tăng nguy cơ và tử suất bệnh lý tim mạch. Các nghiên cứu ở phụ nữ PCOS cho thấy mối liên quan giữa nồng độ vitamin D thấp và tăng các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch bên cạnh tăng tình trạng kháng insulin, dẫn đến mối tương quan nghịch với nồng độ cholesterol toàn phần, huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, nồng độ glucose máu, C-reactive protein, triglyceride, lipoprotein trọng lượng phân tử cao (HDL), tỉ lệ cholesterol toàn phần/HDL và leptin.

Thêm vào đó, một nghiên cứu quan sát với cỡ mẫu lớn (n=206) ở những phụ nữ PCOS khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D và hội chứng chuyển hóa cho thấy những phụ nữ PCOS kèm theo hội chứng chuyển hóa có nồng độ 25(OH)D thấp hơn so với những phụ nữ PCOS không có hội chứng chuyển hóa kèm theo (17,3 so với 25,8; p<0,05).

### Vitamin D và sức khỏe tâm lý ở phụ nữ PCOS

Bên cạnh những phản ứng tâm lý với các triệu chứng PCOS, có thể có mối liên quan chủ yếu giữa trầm cảm và thiếu vitamin D được điều hòa bởi hormone và các chất dẫn truyền thần kinh. Trong một tổng quan năm 2008, 4 nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D thấp với tỉ lệ rối loạn khí sắc cao (hội chứng tiền mãn kinh, rối loạn theo mùa, rối loạn khí sắc không đặc hiệu và rối loạn trầm cảm chủ yếu).

### Vitamin D, tình trạng kháng insulin và các hội chứng chuyển hóa trong PCOS

Một số nghiên cứu cho thấy thiếu vitamin D có thể liên quan đến cơ chế bệnh sinh của tình trạng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân PCOS. Cơ chế

chính xác giải thích vitamin D gây tình trạng kháng insulin vẫn chưa rõ. Nhiều cơ chế tế bào và phân tử được đưa ra để giải thích mối liên quan trên.

Hoạt tính sinh học của vitamin D, 1,25-dihydrox vitamin D (1,25 (OH)D) có thể làm tăng hoạt tính insulin bằng cách tăng tổng hợp và phóng thích insulin, tăng biểu hiện thụ thể insulin hoặc giảm cytokine tiền viêm, là những yếu tố được cho là liên quan đến tình trạng kháng insulin. Vitamin D cũng điều hòa tình trạng nhạy insulin bằng cách cải thiện nồng độ calcium, tăng sản xuất 25(OH)D tại chỗ, từ đó dẫn đến điều hòa phiên mã các gen đặc hiệu hoặc giảm nồng độ PTH huyết thanh. Mặc dù đã có những bằng chứng đáng kể ủng hộ mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và độ nhạy insulin, cần có thêm nhiều nghiên cứu để tìm hiểu rõ về mối liên quan trên.

### Vitamin D và chức năng sinh sản

Càng ngày càng có nhiều bằng chứng cho thấy vitamin D đóng vai trò quan trọng trong chức năng sinh sản. Các thụ thể vitamin D có ở buồng trứng, nội mạc tử cung và nhau thai. Thiếu vitamin D đi kèm với mất điều hòa calcium, góp phần gây ngừng phát triển nang noãn ở những bệnh nhân PCOS và dẫn đến rối loạn kinh nguyệt và rối loạn chức năng sinh sản.

Mối liên quan giữa mùa, ánh sáng và khả năng sinh sản đã được khảo sát trên phạm vi lớn và nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và khả năng sinh sản ở người. Nồng độ 25(OH)D thay đổi theo mùa với nồng độ cao vào mùa hè và mùa thu, nồng độ thấp hơn vào mùa đông và mùa xuân. Ở các nước có sự thay đổi ánh sáng rõ rệt theo mùa, tỉ lệ thụ thai giảm vào những tháng mùa đông không có ánh nắng mặt trời, trong khi tỉ lệ thụ thai cao nhất vào mùa hè dẫn đến tỉ lệ sinh cao nhất vào mùa xuân. Thêm vào đó, tỉ lệ rụng trứng và tính tiếp nhận nội mạc tử cung dường như giảm đi vào mùa đông ở những nước này. Hiện tượng này có thể giải thích một phần bởi sự thay đổi nồng độ vitamin D theo mùa, có thể ảnh hưởng qua nhiều con

đường khác nhau bao gồm thay đổi sự phát triển nội mạc tử cung và sự phát triển nang noãn.

## BỔ SUNG VITAMIN D Ở BỆNH NHÂN PCOS

Mặc dù có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa nồng độ vitamin D và triệu chứng PCOS nhưng không thể hình thành mối liên quan nhân quả do phần lớn các nghiên cứu này là nghiên cứu cắt ngang. Cho đến nay có rất ít các nghiên cứu can thiệp đánh giá hiệu quả bổ sung vitamin D ở bệnh nhân PCOS. Có 3 nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng với cỡ mẫu nhỏ được tiến hành để khảo sát tác dụng bổ sung vitamin D lên tình trạng kháng insulin ở phụ nữ PCOS bị béo phì. 2 trong 3 nghiên cứu này cho thấy bổ sung vitamin D có tác dụng có lợi lên tình trạng kháng insulin và quá trình tiết insulin ở bệnh nhân PCOS béo phì.

Các nghiên cứu can thiệp không nhóm chứng với cỡ mẫu nhỏ đã tiến hành để khảo sát tình trạng kháng insulin ở trên cũng đánh giá cả tác động của bổ sung vitamin D lên các yếu tố nguy cơ bệnh lý tim mạch. Kết quả cho thấy bổ sung vitamin D giúp cải thiện nồng độ triglyceride và HDL huyết thanh, không thay đổi BMI và giảm có ý nghĩa nồng độ glucose máu, triglyceride, vòng eo; tuy nhiên, nồng độ cholesterol toàn phần và lipoprotein trọng lượng phân tử thấp tăng lên, và BMI, HDL, huyết áp, vòng eo không thay đổi.

Các nghiên cứu can thiệp ở những bệnh nhân thiếu vitamin D cho thấy bổ sung vitamin D giúp giảm triệu chứng trầm cảm trên lâm sàng đến 50%. Tuy nhiên, đến nay, không có nghiên cứu nào khảo sát mối liên quan giữa bổ sung vitamin D và sức khỏe tâm thần hoặc bất cứ tác dụng nào của bổ sung vitamin D ở phụ nữ PCOS. Đây là một lĩnh vực tiềm năng cần được khảo sát nhiều hơn.

Tóm lại, những chứng cứ về bổ sung vitamin D trên bệnh nhân PCOS còn hạn chế. Cần có nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng để khảo sát sâu hơn về tác dụng bổ sung vitamin D trên phụ nữ PCOS.



## Vitamin D và chức năng sinh sản ở bệnh nhân PCOS

Các nghiên cứu khác được tiến hành để khảo sát tác dụng bổ sung vitamin D đến chức năng sinh sản. Một nghiên cứu can thiệp trên 13 phụ nữ PCOS thiếu vitamin D (nồng độ 25(OH)D trung bình là 11,2 ng/ml). Bệnh nhân được bổ sung vitamin D cùng với calcium để tăng nồng độ 25(OH)D đến mức bình thường (30-40 ng/ml) trong 2-3 tháng điều trị. Kết quả 7 trong 9 phụ nữ rối loạn kinh nguyệt có chu kì kinh bình thường sau 2 tháng điều trị, 2 phụ nữ mang thai và 4 người khác duy trì được chu kì kinh nguyệt bình thường. Kết quả này cho thấy tiềm năng điều trị bằng vitamin D và calcium trong điều chỉnh chu kì kinh nguyệt ở phụ nữ PCOS có nồng độ vitamin D thấp.

Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng khảo sát tác dụng của calcium-vitamin D và metformin trong điều hòa chu kì kinh nguyệt, 60 phụ nữ vô sinh có PCOS được phân chia ngẫu nhiên vào 1 trong 3 nhóm điều trị bao gồm:

1. Calcium và vitamin D.
2. Calcium, vitamin D và metformin.
3. Metformin.

Số nang vượt trội ( $\geq 14$ mm) trong 2-3 tháng theo dõi sau đó cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm có bổ sung calcium-vitamin D-metformin so với hai nhóm còn lại. Ngoài ra, các tác giả cũng cho thấy có cải thiện triệu

chứng rối loạn kinh nguyệt ở nhóm bổ sung calcium-vitamin D-metformin.

Một nghiên cứu thí điểm mới đây trên 46 phụ nữ PCOS cho thấy bổ sung vitamin D giúp cải thiện chức năng sinh sản, với 50% (23/46) vô kinh hoặc kinh thưa có những cải thiện cơ bản về chu kì kinh sau 24 tuần điều trị với cholecalciferol (20.000IU) mỗi tuần, tăng có ý nghĩa nồng độ 25(OH)D (28,0-52,4 ng/ml).

## KẾT LUẬN

Ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy vitamin D có liên quan với các triệu chứng, tình trạng kháng insulin cũng như các rối loạn chuyển hóa trong PCOS và khả năng sinh sản nói chung. Tuy nhiên, cần có thêm nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng để xác định mối liên quan nhân quả giữa thiếu vitamin D và PCOS.

Một nghiên cứu của Nguyễn Văn Tuấn và cộng sự vào năm 2010 cho thấy tỉ lệ thiếu vitamin D ở các phụ nữ TPHCM là khoảng 46% và ở các phụ nữ phía Bắc, được khảo sát trong một nghiên cứu gần đây (8/2012) lên đến 77%. Với tỉ lệ thiếu vitamin D cao ở phụ nữ Việt Nam hiện nay, việc tầm soát thiếu vitamin D trên bệnh nhân hiếm muộn cần được đặt ra.

Bổ sung vitamin D cho các trường hợp hiếm muộn có thiếu hụt vitamin D cũng là một lựa chọn trong điều trị. Đây là một biện pháp điều trị ít tốn kém, an toàn và có thể giúp cải thiện kết quả điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ, Eisman JA, Nguyen TV (2011). Vitamin D status and parathyroid hormone in a urban population in Vietnam. *Osteoporos Int.* 22(1):241-8.
2. Lerchbaum E., B. Obermayer-Pietsch (2012). Vitamin D and fertility: a systematic review. *European Journal of Endocrinology*; 166:765-778.
3. Nguyen HT, von Schoultz B, Nguyen TV, Dzong DN, Duc PT, Thuy VT, Hirschberg AL (2012). Vitamin D deficiency in northern Vietnam: prevalence, risk factors and associations with bone mineral density. *Bone* 51 (6):1029-34.
4. Rebecca L., Thomson, Simon Spedding, Jonathan D. Buckley (2012). Vitamin D in the aetiology and management of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*; 77:343-350.