

**MÃN KINH,**

**LÃO HÓA NÃO BỘ**


**và TRẦM CẢM**

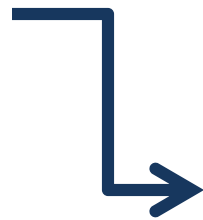
*Bs. Nguyễn Thị Ngọc Phượng*

*Chủ tịch Hội Nội tiết Sinh Sản & Vô sinh TP HCM*

*Phó Chủ tịch Hội Phụ Sản Việt nam*

## MÃN KINH, LÃO HÓA NÃO BỘ và TRẦM CẢM

- Tuổi thọ loài người trên toàn thế giới tăng rất nhiều.
  - Theo TCYTTG, đến năm 2050, người > **60 tuổi** tăng đến **22%**, **gần 2 tỷ** (so với 12% và 900 triệu - 2015).
- Gia tăng tuổi thọ  gia tăng tần suất các bệnh:
- suy giảm nhận thức (bệnh Alzheimer - AD),
  - bệnh lý khác liên quan mạch máu, xương khớp...



**giảm chất lượng cuộc sống.**

# MÃN KINH, LÃO HÓA NÃO BỘ và TRẦM CẢM

- Ở Việt nam, dân số đã và đang già hóa, 2016 # 11 triệu, ước tính 2022 # 18 triệu và 2030 # 22 triệu người trên 65 tuổi.
- **Tuổi mãn kinh trung bình phụ nữ VN 48 – 51** (*Vinh và cs., 1997; Đức và cs., 2001*)
- **Khoảng 75% phụ nữ Việt Nam gặp phải các triệu chứng gây khó chịu (vận mạch, tâm thần kinh, xương khớp, niệu dục) và các bệnh lý sau mãn kinh như tim mạch, loãng xương, sa sút trí tuệ tuổi già**



- Cần hiểu biết cơ chế sinh học thần kinh của lão hóa não để có thể dự phòng, làm chậm và giảm tác động tiêu cực của lão hóa cũng như tìm ra phương pháp điều trị phù hợp với cộng đồng dân cư ngày càng già hơn!
- **Việc cấp bách**: ngăn chặn các yếu tố gây bệnh cho người già và làm chậm lão hóa não bộ, giúp người già có thể

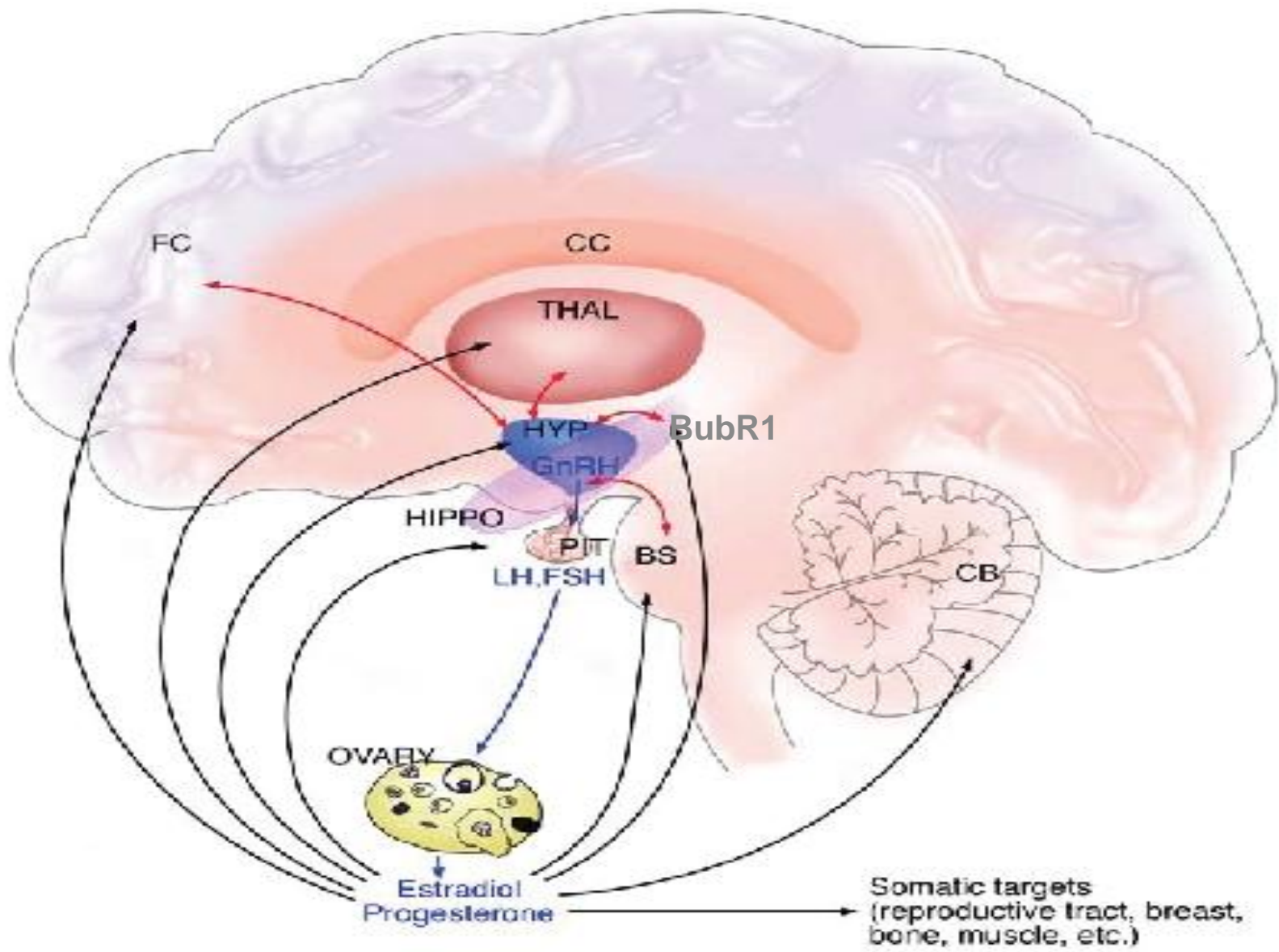
**SỐNG KHỎE MẠNH VÀ MINH MÃN**

## Cơ chế sinh học thần kinh của lão hóa não bộ (LHNB):

- Chưa hiểu biết rõ,
- Vùng hồi hải mã có chứa **tế bào gốc thần kinh**  
➔ có thể sản sinh neuron mới, kể cả ở người trưởng thành.
- Một kinase kiểm soát hỗ trợ phân bào – **BubR1**, có mặt ở cuộn răng vùng hồi hải mã (dental gyrus of hippocampus)
  - là yếu tố điều tiết quan trọng trong sự **sinh tế bào thần kinh ở vùng hồi hải mã**,
  - điều tiết chức năng của myelin trong sợi trục, **dẫn truyền thần kinh**
  - **giảm nhiều với tuổi tác.**

*Võ não thùy trán, vùng hồi hải mã và vùng BS*  
(nơi chứa những tế bào gốc thần kinh (NSC)) chịu ảnh hưởng BubR1, đưa đến thay đổi trong nhiều lĩnh vực hoạt động cơ thể như sinh sản, tim mạch, xương khớp, tâm thần kinh...

***Hồi hải mã có vai trò trong sự hình thành trí nhớ, học tập và điều chỉnh cảm xúc, tổn thương sẽ ảnh hưởng lên các hoạt động trên.***



# **Một số điều kiện ảnh hưởng lên quá trình lão hóa não bộ**




- Nhiều nghiên cứu cho thấy
  - Tuổi già thường có kháng – insulin ngoại vi
  - Khi có kháng insulin ở não, tỷ lệ sa sút trí tuệ và nhận thức đều tăng.

**Vậy vai trò của Insulin như thế nào đối với hiện tượng lão hóa não bộ?**

## MÃN KINH, LÃO HÓA NÃO BỘ và TRẦM CẢM

- Insulin rất quan trọng trong sinh lý não bộ (*Dorn & cs. 1983*).
- Insulin là một peptid có phân tử lớn, không thể xuyên qua thành mạch máu ở não.
- Tuy nhiên, trong dịch não tủy, insulin hiện diện với số lượng lớn.

## MÃN KINH, LÃO HÓA NÃO BỘ và TRẦM CẢM

- **Thụ thể insulin (IR)** được phân phối rải đều trong não, đặc biệt nhiều tại vùng hồi hải mã, vùng dưới đồi, trung khu khứu giác, tiểu não, vùng amygdala, và võ não.
- IR rải đều trong não  insulin có nhiều chức năng trong não bộ.

- **Insulin não bộ có tác dụng**
  - bảo vệ tế bào thần kinh,
  - tăng cường thẩm nhập glucose qua tế bào thần kinh thông qua «chất vận chuyển glucose nhạy với insulin» (insulin-sensitive glucose transporter) – tên là GLUT-4, có mặt nhiều ở hồi hải mã, tiểu não và vùng dưới đồi.
  - có thể kiểm soát cảm giác xúc động, ảnh hưởng nhận thức, học tập và trí nhớ do tăng chuyển hóa glucose tại các neuron

- **Insulin và sinh lý lão hóa não ở bệnh nhân có bệnh Alzheimer:**

- ĐTĐ: nguy cơ bệnh Alzheimer tăng 50 -60%.

- ĐTĐ type 2 + A.D. : mảng amyloid- $\beta$  tăng nhiều so với không ĐTĐ



tăng xơ vữa động mạch não



tăng nhồi máu não

## Các nghiên cứu chứng minh:

- Insulin hiện diện với số lượng lớn và có vai trò quan trọng trong chuyển hóa ở não.
- Tuổi tác làm tăng kháng insulin, giảm chuyển hóa glucose ở não, tăng viêm, tăng mảng amyloid- $\beta$  gây xơ vữa và tai biến não
- ĐTĐ type 2 tăng rối loạn insulin và chuyển hóa glucose ở não,

**Lão hóa não bộ là hậu quả một phần  
từ rối loạn chuyển hóa glucose**

## Glutathion và lão hóa não bộ

- **Oxy-hóa stress** là 1 dấu hiệu LHNB. Nhiều chất chống oxy-hóa được kỳ vọng bảo vệ não không bị thoái hóa
- **Glutathion là chất chống oxy-hóa mạnh** ( $\alpha$ -l-glutamyl-l-cystei-nylglycine, GSH) giúp cân bằng não bộ.
- Nghiên cứu **định lượng GSH** trong tử thi 74 người từ 1 ngày đến 99 tuổi cho thấy:
  - GSH ở trẻ con và người già 76 – 99 tuổi: như nhau, thấp.
  - GSH ở người trưởng thành: cao ở võ não nhân đuôi, thùy trán, tiểu não.

GSH trong não bộ:

- Thấp dần trong quá trình lão hóa não sau khi đã trưởng thành, thấp nhất trong não người già, đã có LHNB, và
- Cao ở người trẻ trưởng thành, chưa có LHNB

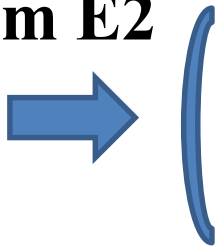
**Glutathion giảm** có phải là biểu thị của LHNB?

Vậy có thể sử dụng Glutathion để làm chậm quá trình LHNB?



## ❑ Suy giảm Estrogen đưa đến tổn thương vùng hồi hải mã ở chuột vừa mãn kinh:

*Yan Yan, Liang Cheng – Harbin University (China)* nghiên cứu thực nghiệm trên chuột cái vừa mãn kinh:

- **Suy giảm E2**  - tổn thương ty thể (mitochondria) vùng DG
- tổn thương vùng hồi hải mã, tăng mảng đọng lipofuscin và các microtubules bị phá hủy.
- **Tiêm E2 dưới da 3,5 $\mu$ g/kg mỗi 3 ngày trong 2 tháng ở chuột cái 6 tháng tuổi, có thể dự phòng:**
  - tổn thương ty thể, mảng lipofuscin,
  - nhưng các microtubules sợi trục (chuyển tín hiệu TK) trong vùng hồi hải mã vẫn tổn thương.

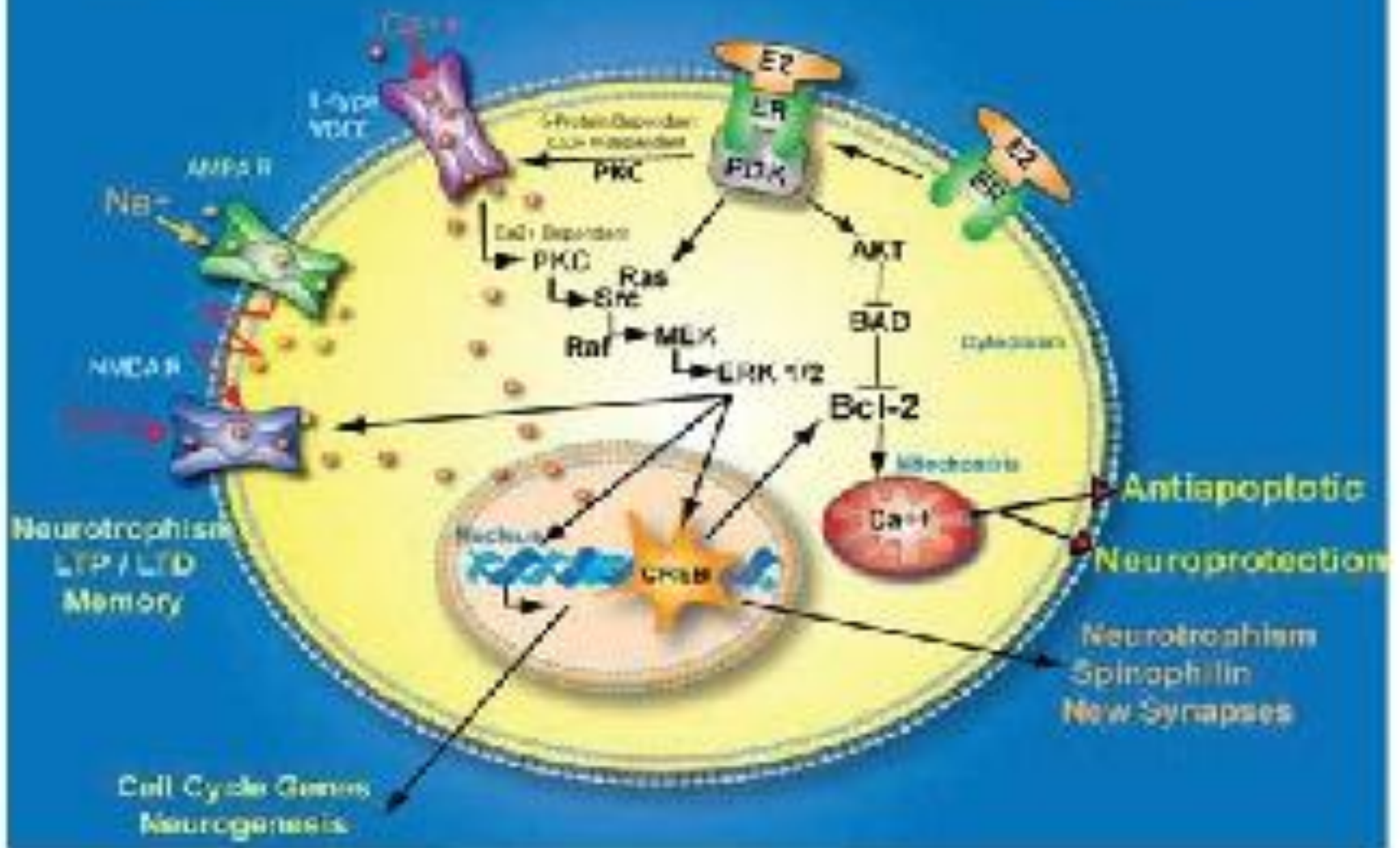
❑ Microtubules sợi trục TBTK bị phá hủy do  ROS ??

## **Cơ chế tác dụng của Estrogen trên TBTK:**

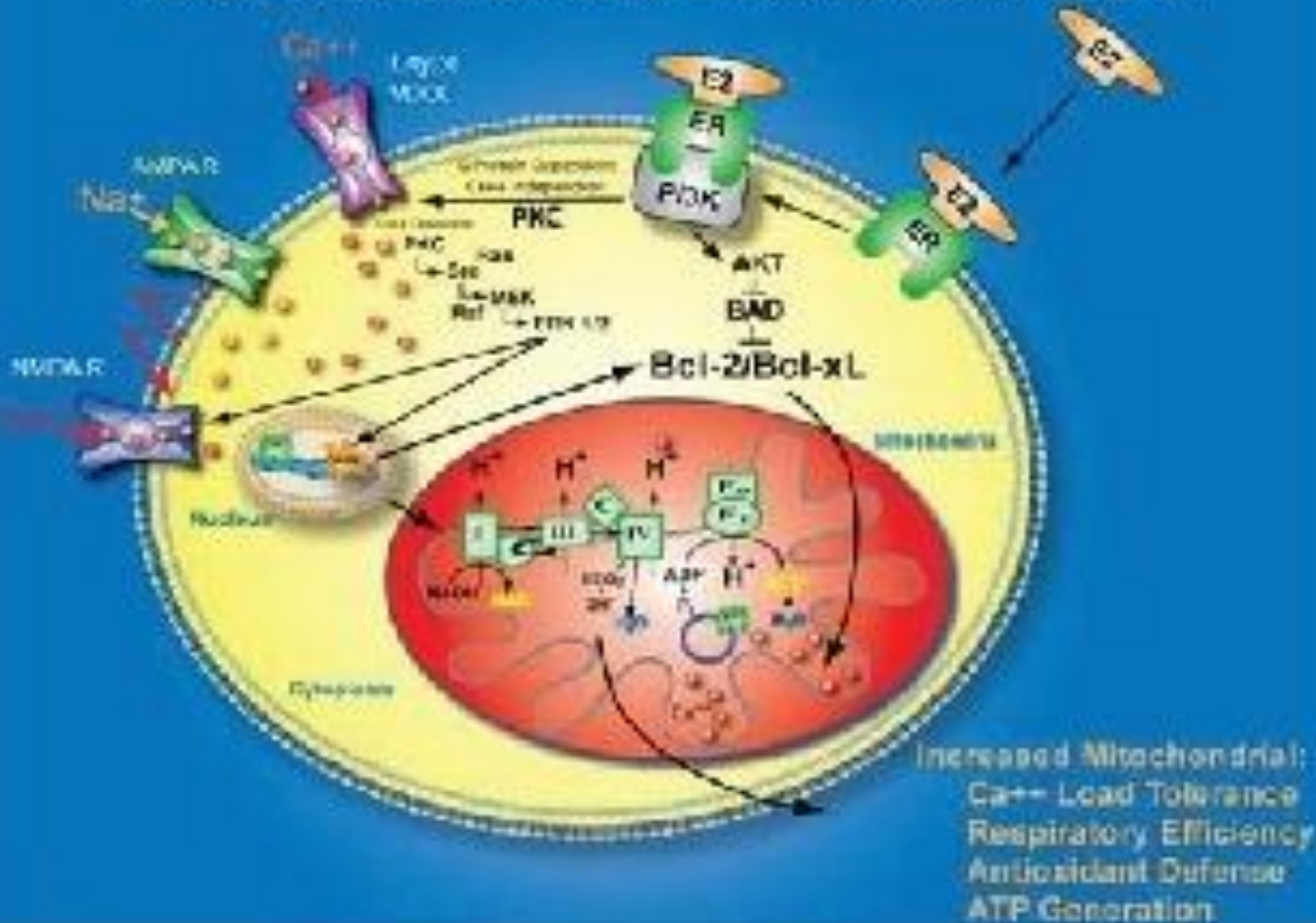
- Điều hòa ổn định  $\text{Ca}^{2+}$  trong ty thể,
- Bảo vệ sinh chất TBTK không chứa quá nhiều  $\text{Ca}^{2+}$
- Ty thể «thở» được, không thương tổn, TBTK được bảo vệ.

*John H. Morrison et al. The Journal of Neuroscience, Oct 11, 2006. 26(41):10332-10348*

# Estrogen Mechanisms of Action Via Membrane Associated Estrogen Receptor



# Estrogen Neuroprotective Mechanisms Converge Upon Mitochondria





# NeuroSERM Prevention of Age-Related Neurodegeneration



# Các giai đoạn diễn tiến của mãn kinh

Giai đoạn chuyển tiếp: 10 – 15 năm

Quanh mãn kinh: sớm, giữa và muộn

**Mãn kinh**

**Sau mãn kinh**

G/đ chuyển tiếp MK kéo dài, 10 – 15 năm trước kỳ kinh cuối cùng.

➤ Hormones steroides *dao động nhiều*

➤ Thời kỳ đầu chuyển tiếp: **inhibin BT giảm**

➔ GnRH tăng ➔ FSH tăng ➔ E2

➤ G/đ chuyển tiếp muộn: không hoặc ít rụng trứng

E2 + PRG giảm, với nồng độ lên, xuống

mãn kinh, Estrogen và PRG dao động

**Trầm cảm xảy ra ở giai đoạn chuyển tiếp nhiều**

## Hậu quả lâu dài sau cắt 2 buồng trứng trên lão hóa não bộ

Mayo Clinic nghiên cứu trên

- 1.252 phụ nữ đã cắt 1 bên buồng trứng,
- 1.075 phụ nữ đã bị cắt 2 buồng trứng trước khi có dấu hiệu mãn kinh,
- 2.368 phụ nữ không bị cắt buồng trứng.

Số phụ nữ này được theo dõi 25 – 30 năm để xem:

- tỷ lệ bệnh tim mạch
- tỷ lệ bệnh Parkinson
- tỷ lệ sa sút trí thức
- tỷ lệ trầm cảm



## Tỷ lệ sa sút tri thức (*cognitive impairment*) sau cắt 2 BT sớm, trước tuổi mãn kinh và/hoặc trước 45 tuổi.

- Tỷ lệ sa sút tri thức chung cho tất cả bệnh nhân:

**HR 1.33; KTC 95% 0.98 – 1.81;  $P = 0.07$**

- Tỷ lệ sa sút tri thức (bệnh nhân < 43 tuổi):

**HR 1.74; KTC 95% 0.97 – 3.14;  $P = 0.06$**

- Tỷ lệ sa sút tri thức (bệnh nhân < 49 tuổi), không điều trị estrogen đến ít nhất 50 tuổi:

**HR 1.89; KTC 95% 1.27 – 2.83;  $P = 0.002$**

## Tỷ lệ hay lo lắng , trầm cảm sau mổ cắt 2 BT

(bệnh nhân < 50 tuổi, chưa hề có các triệu chứng này trước mổ)

➤ Tỷ lệ trầm cảm:

**HR 1.54; KTC 95% 1.04 – 2.26;  $P = 0.01$**

➤ Tỷ lệ hay lo lắng:

**HR 2.29; KTC 95% 1.33 – 3.95;  $P = 0.01$**

W A Rocca et al. Women's Health 2009 January;  
5(1):39-48. doi:10.2217/17455057

**Có thể làm chậm LHNB?**

1. Tránh hoặc điều trị sớm, hiệu quả bệnh đái tháo đường.
2. Có thể sử dụng sớm một số chất như Glutathion, Glutamate để giảm oxy hóa stress?
3. Sự chăm sóc của gia đình, tập luyện, dinh dưỡng đúng, duy trì tốt các quan hệ gia đình và xã hội là các yếu tố then chốt để giữ thăng bằng trong cuộc sống, tránh stress cũng là 1 biện pháp làm chậm LHNB.

# Có thể làm chậm LHNB?

4. Nghiên cứu thực nghiệm của Anusha J. và cs. tại Hoa Kỳ đã chứng minh:
- E + P hỗ trợ thải chất độc amyloid- $\beta$  khỏi não bộ.
  - Đặc biệt, các tác giả đã tìm thấy hoạt động của insulin tại não càng cao thì mức độ amyloid- $\beta$  càng thấp.

Anusha Jayaraman et al.

Endocrinology. 2012 Nov; 153(11): 5467–5479. PMID: PMC3473201

## Có thể làm chậm LHNB?

HRT phải được xem là điều trị đầu tay cho triệu chứng trầm cảm, suy nhược thần kinh ở phụ nữ tuổi quanh mãn kinh.

Estrogen thoa da an toàn hơn uống vì ít gây thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch và hiệu quả hơn trong điều trị trầm cảm và suy nhược thần kinh quanh mãn kinh.

*«HRT should be considered as first line therapy for perimenopausal depression.*

*Transdermal estrogens are safer than oral estrogens in that they do not carry any extra risk of thrombosis and also have been reported as more effective in the treatment of depression».*

## Có thể làm chậm LHNB?

*Về tác dụng có lợi của HRT sử dụng sớm đối với PN lớn tuổi:*

Cần thêm nghiên cứu quan sát thiết kế tốt để loại bỏ những biến số quan trọng làm sai lệch kết quả đối với HRT sớm ảnh hưởng như thế nào trên nguy cơ mất trí nhớ của PN mãn kinh tự nhiên, kể cả PN suy BT sớm.

*«Beneficial effects of early HRT on dementia risk in older age women*

*There is a need for good-quality observational studies controlling for the effect of important confounders on how early HRT use affects dementia risk in women with early natural menopause, including women with premature ovarian insufficiency».*

*Menopause: diagnosis and management (NG23)*

*© NICE 2017. All rights reserved. Subject to Notice of rights  
(<https://www.nice.org.uk/terms-andconditions#notice-of-rights>).*

# The potential for estrogens in preventing Alzheimer's disease and vascular dementia

James W. Simpkins, Evelyn Perez, Xiaofei Wang, ShaoHua Yang, Yi Wen and Meharvan Singh

*Therapeutic Advances in  
Neurological Disorders*

[2009] 2(1) 31–49

DOI: 10.1177/

1756285608100427

«...Estrogens đã được nghiên cứu rất nhiều để dự phòng bệnh Alzheimer. Estrogens đã được chứng minh là chất bảo vệ thần kinh..giảm thành lập beta-amyloid...»

Estrogens are the best-studied class of drugs for potential use in the prevention of Alzheimer's disease (AD). These steroids have been shown to be potent neuroprotectants both in vitro and in vivo, and to exert effects that are consistent with their potential use in prevention of AD. These include the prevention of the processing of amyloid precursor protein (APP) into beta-amyloid (A), the reduction in tau hyperphosphorylation, and the elimination of catastrophic attempts at neuronal mitosis



Published in final edited form as:

*Menopause*. 2013 June ; 20(6): 695–709. doi:10.1097/GME.0b013e3182960cf8.

## **The Critical Window Hypothesis of Hormone Therapy and Cognition: A Scientific Update on Clinical Studies**

**Pauline M. Maki, PhD**

Departments of Psychiatry and Psychology University of Illinois at Chicago Chicago, IL 60612

«...Cần nhắc sử dụng HRT ( $17\beta$ -estradiol) cho PNMK để tăng khí sắc vui, giảm bớt lo âu và làm cho họ hiểu rằng, SSRIs hay SSRNs không giảm được khí sắc không tốt đối với PNMK chưa bị bệnh Alzheimer...»

Consider HRT to alleviate low mood that arises as a result of the menopause.

1.4.6 Consider CBT to alleviate low mood or anxiety that arise as a result of the menopause.

1.4.7 Ensure that menopausal women and healthcare professionals involved in their care understand that there is no clear evidence for SSRIs or SNRIs to ease low mood in menopausal women who have not been diagnosed with depression (see the NICE guideline on depression in adults).

Published in final edited form as:

*Menopause*. 2013 June ; 20(6): 695–709. doi:10.1097/GME.0b013e3182960cf8.

## **The Critical Window Hypothesis of Hormone Therapy and Cognition: A Scientific Update on Clinical Studies**

**Pauline M. Maki, PhD**

Departments of Psychiatry and Psychology University of Illinois at Chicago Chicago, IL 60612

... Đối với PN đã cắt TC, ý kiến chung trên các tài liệu là ủng hộ sử dụng estrogen đơn thuần để tránh sa sút nhận thức. ...đặc biệt quan trọng đối với PN bị cắt 2 BT trước khi mãn kinh...».

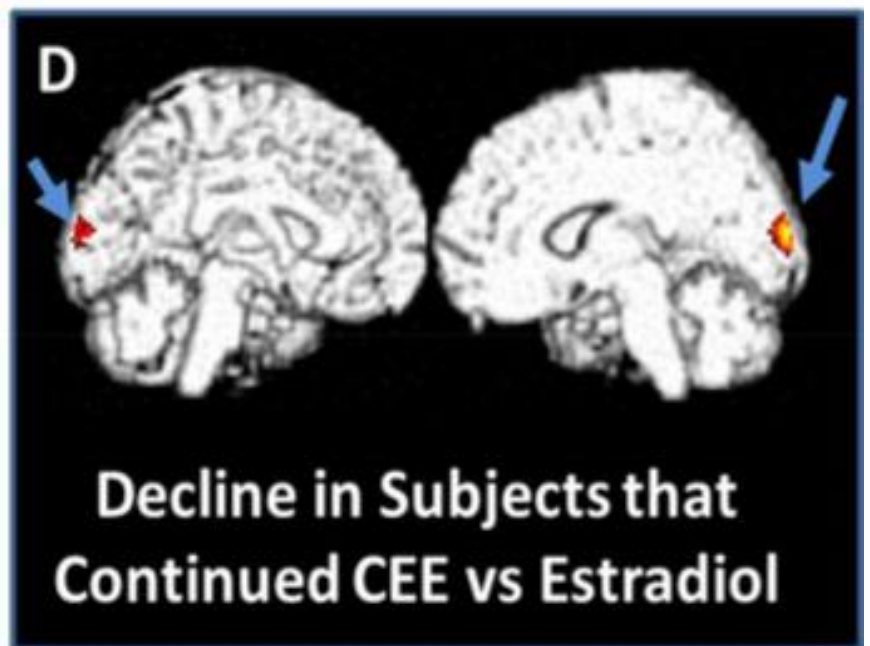
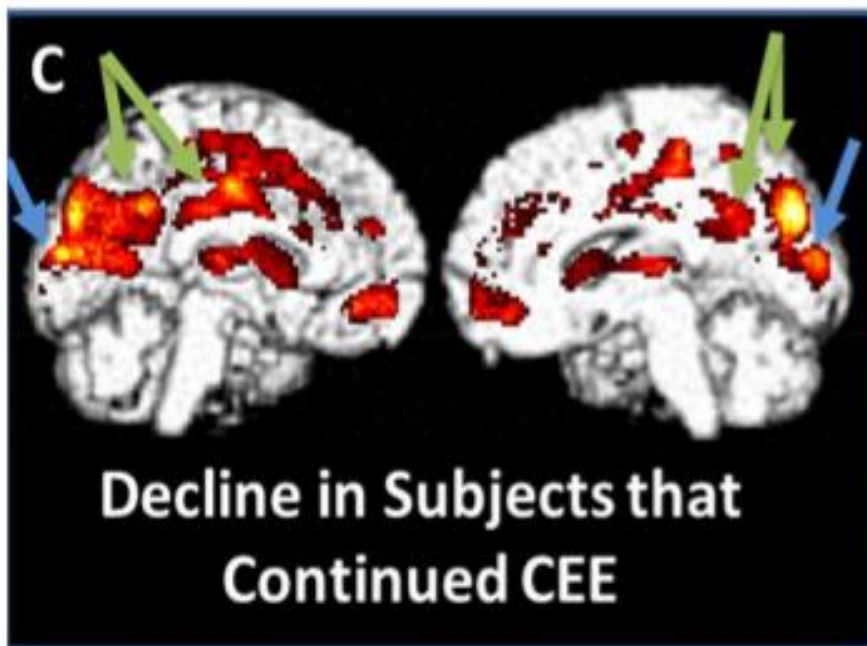
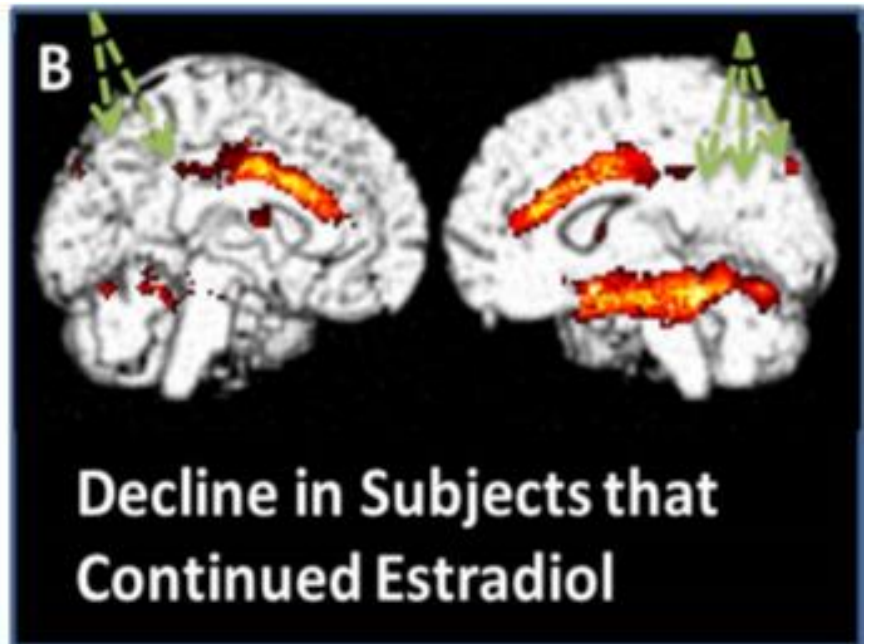
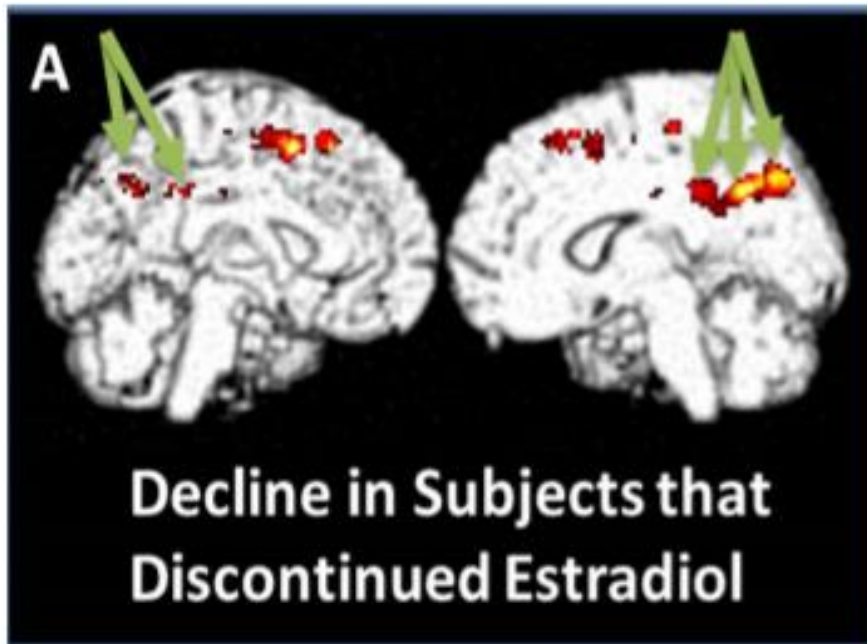
... «For hysterectomized women, the literature provides tentative support for beneficial cognitive effects with estrogen alone. Such treatment might be especially important for women who have their ovaries removed before the natural onset of the menopause»

# Prospective Randomized Trial to Assess Effects of Continuing Hormone Therapy on Cerebral Function in Postmenopausal Women at Risk for Dementia

Natalie L. Rasgon<sup>1\*</sup>, Cheri L. Geist<sup>2</sup>, Heather A. Kenna<sup>1</sup>, Tonita E. Wroolie<sup>1</sup>, Katherine E. Williams<sup>1</sup>, Daniel H. S. Silverman<sup>2</sup>

«...Chuyển hóa được bảo tồn ở thùy sau cingulate ở PNMK tiếp tục sử dụng  $17\beta$ -estradiol cho thấy rằng,  $17\beta$ -estradiol đơn thuần có thể làm chậm triệu chứng bệnh Alzheimer...»

«Preserved metabolism for the posterior cingulate in only those women who continued use of unopposed 17b-E suggests that HT with **17b-E alone may be a viable means to slow the onset of AD symptoms**. These findings lead to the conclusion that **the strongest neuroprotection of the precuneus/posterior cingulate area is afforded by unopposed 17b-E**, and that including progesterone in HT mitigates the benefits conferred by estrogen». treatment.



Ngoài Estrogen, những chất phytoestrogens hay một vài thực phẩm chức năng khác cũng được xác nhận có lợi ích trong việc làm chậm LHNB hoặc giảm trầm cảm, lo âu vì chỉ cần liều estrogen rất thấp.

Rubio J, Caldas M và cs. đã nghiên cứu thực nghiệm cây Maca (*Lepidium Meyenii*) ở Peru, cho thấy, ngoài tác dụng điều hòa trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng, chiết xuất Maca có tác dụng giảm suy nhược thần kinh và tăng cường khả năng học tập.

Valiero LG Jr, Gonzales GF (*Toxicol Rev 2005;24(1):11-35*) nghiên cứu và chứng minh *Lepidium Meyenii* không có độc tính đối với người.

Katerina Valentova, Jitka Ulrichova (*Biomed papers* 14/(2), 119-130 (2003) nghiên cứu cơ bản và thực nghiệm lâm sàng, cho thấy:

- Maca đã được sử dụng như thực phẩm và thuốc dân gian ở Peru từ nhiều thế kỷ, và gần đây, đã được phổ biến ở Nam Mỹ, Bắc Mỹ, châu Âu.
- *Lepidium Meyenii* trong cây Maca có thể sử dụng hỗ trợ điều trị:
  - hiếm muộn,
  - triệu chứng tiền kinh,
  - trầm cảm, suy nhược thần kinh
  - và loãng xương

## **Isoflavones chiết xuất từ đậu nành**

**Isoflavones trong đậu nành thường được xem là**

**estrogen thảo dược – phytoestrogen vì isoflavones gắn kết được với cả 2 thụ thể estrogens, dù là yếu.**

**Phân tích gộp 13 nghiên cứu với 602 phụ nữ sử dụng # 6**

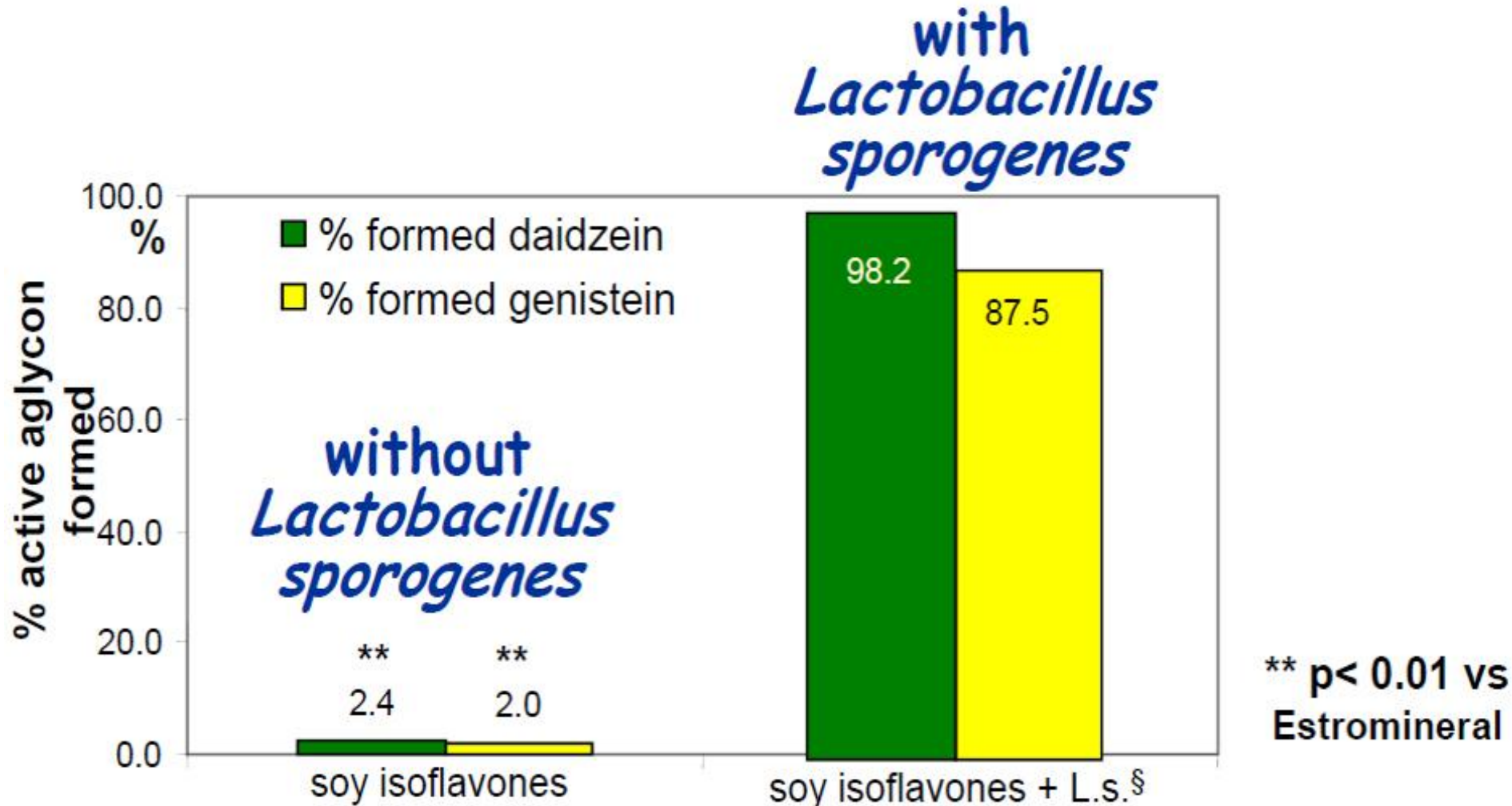
**- 12 tháng isoflavones và 594 placebo, cho thấy có giảm triệu chứng MK (trung bình giảm -20.62 với 95%CI (-28.38) – (-12.86)).**

## Cơ chế tác dụng:

- genistein và daidzein aglycone từ isoflavones hấp thu qua ruột
- Daidzein được một loại vi khuẩn đường ruột biến đổi thành 2 loại equol: R(+) equol và S(-)-equol giống như estrogen nhưng tỷ lệ gắn kết với globulin ít hơn (45 – 50%).
- Tính khả dụng sinh học của isoflavones tùy thuộc vào đường ruột có vi khuẩn tạo ra được S(-)equol hay không



# Lactobacillus sporogenes chuyển isoflavone thành dạng hoạt động

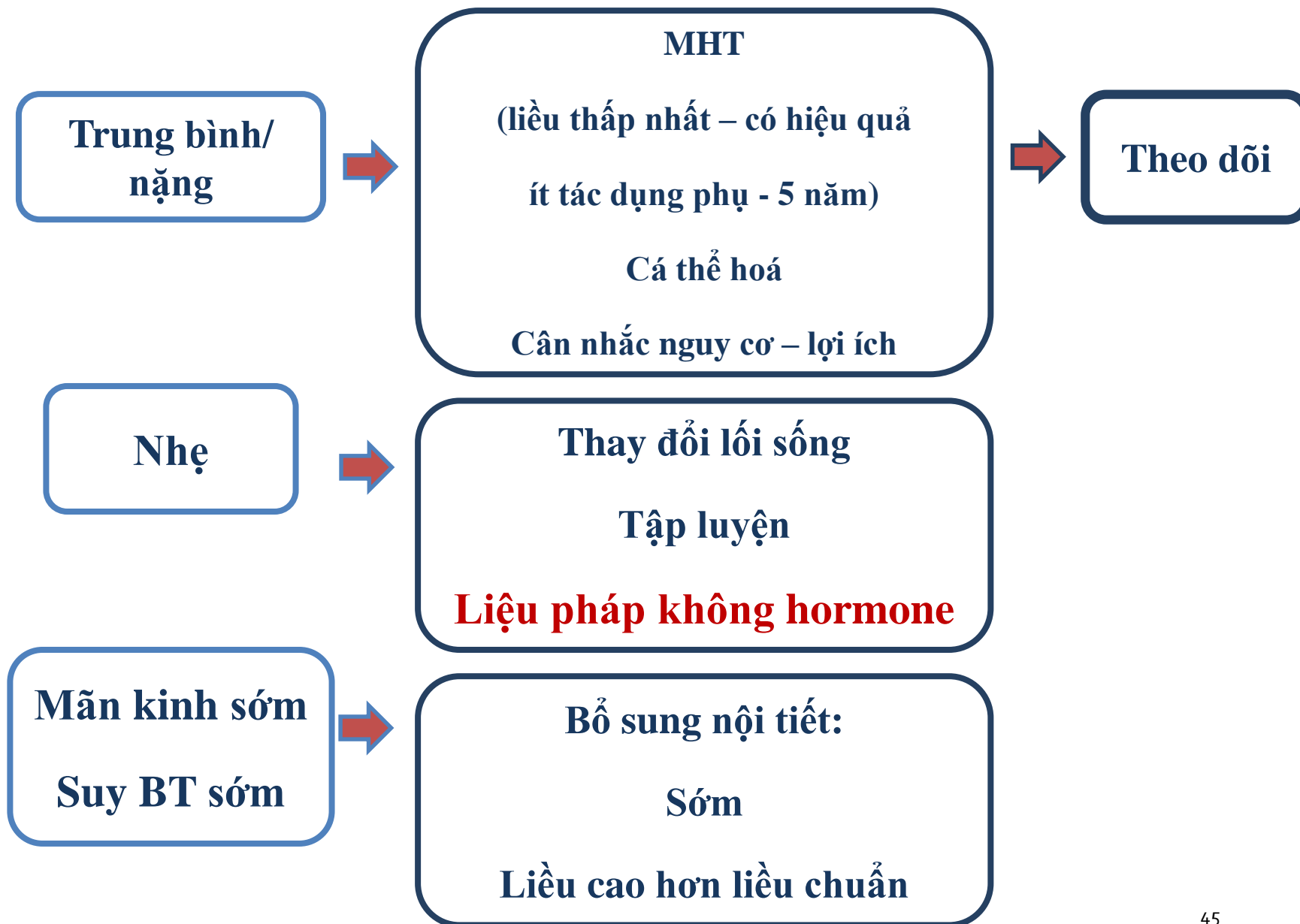


Estromineral bao gồm isoflavone đậu nành và Lactobacillus sporogenes, cùng với Calcium và Vitamin D3, chiết xuất Equisetum của cây Mộc tặc, là một phương thức điều trị hoàn toàn tự nhiên đối với mãn kinh.

- ▶ **Isoflavones và các chất chuyển hóa có hiệu quả giảm nhẹ các triệu chứng mãn kinh**
- ▶ **Isoflavones không làm nội mạc tử cung dày lên, tác dụng chỉ bằng *1 phần triệu của estradiol trên nội mạc tử cung***
- ▶ **Isoflavones không làm thay đổi tế bào mô vú.**
- ▶ **Cần có nghiên cứu phù hợp, ít nhất trong 24 tháng để xem tác dụng của isoflavones trên xương.**

# KẾT LUẬN

- ▶ **Gặp bệnh nhân lần đầu:**
  - Khai thác kỹ bệnh sử, tiền sử, triệu chứng cơ năng
  - Chú ý các triệu chứng tế nhị: són tiểu, giao hợp đau, rát, đi tiểu nhiều lần – nhất là vào ban đêm
- ▶ **Cân nhắc điều trị:**
  - Xác định: tầm quan trọng và mức độ ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống, nguy cơ khi điều trị MHT, giải thích đầy đủ về lợi ích và tác dụng phụ; tư vấn về thay đổi lối sống, dinh dưỡng, tập luyện, liệu pháp không nội tiết
  - Quyết định điều trị theo mức độ ảnh hưởng của triệu chứng







**XIN CHÂN THÀNH CẢM ƠN**