

Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH • TẬP 50

HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG



Nhà xuất bản Tổng hợp
Thành phố Hồ Chí Minh

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 50

HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

- 06 < Điều trị nội khoa cho các vấn đề không liên quan đến hiếm muộn của hội chứng buồng trứng đa nang
Hồ Mạnh Tường
- 10 < Đề kháng insulin trong hội chứng buồng trứng đa nang
Lý Thiện Trung, Hồ Ngọc Anh Vũ
- 15 < Vai trò của AMH trong hội chứng buồng trứng đa nang
Võ Văn Cường
- 18 < Hội chứng buồng trứng đa nang ở thanh thiếu niên
Phạm Mỹ Hoàng Vân
- 22 < Thừa cân, béo phì ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang và cách quản lý
Lê Long Hồ
- 25 < Cập nhật tình hình nghiên cứu về tình trạng thiếu vitamin D ở phụ nữ mang hội chứng buồng trứng đa nang
Lâm Đò Phương Uyên
- 30 < Cải thiện triệu chứng nam hóa ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 34 < Hội chứng buồng trứng đa nang và mối liên quan với rối loạn tăng huyết áp thai kỳ
Bùi Quang Trung
- 37 < Nguy cơ đái tháo đường thai kỳ ở phụ nữ hội chứng buồng trứng đa nang
Lê Tiểu My
- 41 < Hội chứng buồng trứng đa nang và nguy cơ sinh non
Nguyễn Khánh Linh
- 44 < So sánh giữa myo-inositol và metformin trên lâm sàng, chuyển hóa và tham số di truyền ở hội chứng buồng trứng đa nang
Tăng Quang Thái
- 50 < Nên thực hiện IVF hay IVM ở bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang?
Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, Thân Trọng Thạch
- 54 < Chia sẻ một số kinh nghiệm lâm sàng trong việc lựa chọn bệnh nhân PCOM tối ưu cho IVM
Nguyễn Khánh Linh
- 57 < Ngân hàng sữa mẹ bệnh viện Từ Dũ: công trình mang ý nghĩa khoa học và tính nhân văn
Nguyễn Thị Minh Tâm
- 60 < Các hệ thống đánh giá và phân giai đoạn lạc nội mạc tử cung
Lê Tiểu My
- 65 < Đưa ra quyết định dựa trên thực chứng trong y học sinh sản
Nguyễn Thùy Linh Trang, Châu Uy Bằng, Lê Đăng Khoa
- 69 < Lựa chọn ưu tiên và chuyển viện trẻ sơ sinh bệnh tim bẩm sinh
Nguyễn Khôi

JOURNAL CLUB

- 74 < Vị thế của nuôi dưỡng thành noãn trong ống nghiệm trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản
- 76 < Nghiên cứu đầu tiên trên thế giới so sánh trực tiếp hiệu quả dự phòng sinh non trên song thai của hai biện pháp can thiệp: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng được thực hiện tại Việt Nam
- 78 < Kết cục thai kỳ tiền sản giật khởi phát sớm theo phương thức chấm dứt thai kỳ
- 79 < Cập nhật hướng dẫn thực hành lâm sàng về tăng huyết áp mạn tính trong thai kỳ
- 81 < Đồng thuận về định nghĩa thai chậm tăng trưởng chọn lọc trên thai kỳ song thai
- 82 < Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản không làm tăng nguy cơ ung thư ở trẻ em và thanh thiếu niên
- 83 < Điều trị cấp cứu tăng huyết áp nặng cấp tính trong thai kỳ và thời kỳ hậu sản
- 85 < U buồng trứng ở phụ nữ mãn kinh: phẫu thuật hay theo dõi?
- 87 < Hiệu quả sử dụng GnRH agonist so với hCG trong gây phóng noãn ở bệnh nhân PCOS điều trị IUI: một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng

89 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề tập 52

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG - BỆNH TUYẾN CỐ TỬ CUNG

Tập 52 sẽ xuất bản vào tháng 12/2019.

Hạn gửi bài cho tập 52 là 20/8/2019.

Chuyên đề tập 53

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN - Y HỌC BÀO THAI

Tập 53 sẽ xuất bản vào tháng 3/2020.

Hạn gửi bài cho tập 53 là 20/11/2019.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin – kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000 – 3.000 từ, font Times New Roman/Arial, bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5 – 7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất).

Journal Club là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 700 – 1.000 từ, bảng biểu rõ ràng và đính kèm y văn gốc.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn).

Để gửi trang quảng cáo, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

Hội viên liên kết Bạch kim 2019



Hội viên liên kết Vàng 2019



ĐỀ KHÁNG INSULIN TRONG HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

Lý Thiện Trung, Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức



GIỚI THIỆU

Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovarian syndrome – PCOS) được chẩn đoán theo tiêu chuẩn Rotterdam 2003 khi bệnh nhân có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- Rối loạn phóng noãn: kinh thưa, kinh không đều và/hoặc vô kinh.
- Cường androgen trên lâm sàng hoặc trên ấn chỉ sinh hóa (loại trừ tăng sản thượng thận bẩm sinh, u tiết androgen hoặc hội chứng Cushing).
- Hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm: ≥ 12 nang/buồng trứng với đầu dò < 8 MHz hoặc ≥ 20 nang/buồng trứng với đầu dò ≥ 8 MHz.

Bệnh sinh của PCOS phức tạp, không những từ biểu hiện gen mà còn từ tác động của môi trường, chẳng hạn như kháng insulin (insulin resistance – IR), bất thường về buồng trứng, cường androgen và các bất thường khác của vùng hạ đồi – tuyến yên. Các nghiên cứu đều ghi nhận IR gây ra tình trạng cường insulin đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học ở đa số phụ nữ PCOS. Mặc dù, IR có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của PCOS nhưng tiêu chuẩn chẩn đoán PCOS lại không bao gồm tình trạng đề kháng insulin do: (i) sinh bệnh học của PCOS chưa được hiểu biết rõ ràng, (ii) chưa có phương pháp đánh giá đơn giản và chính xác tình trạng đề kháng insulin, (iii) sự không đồng nhất trong triệu chứng lâm sàng của PCOS.

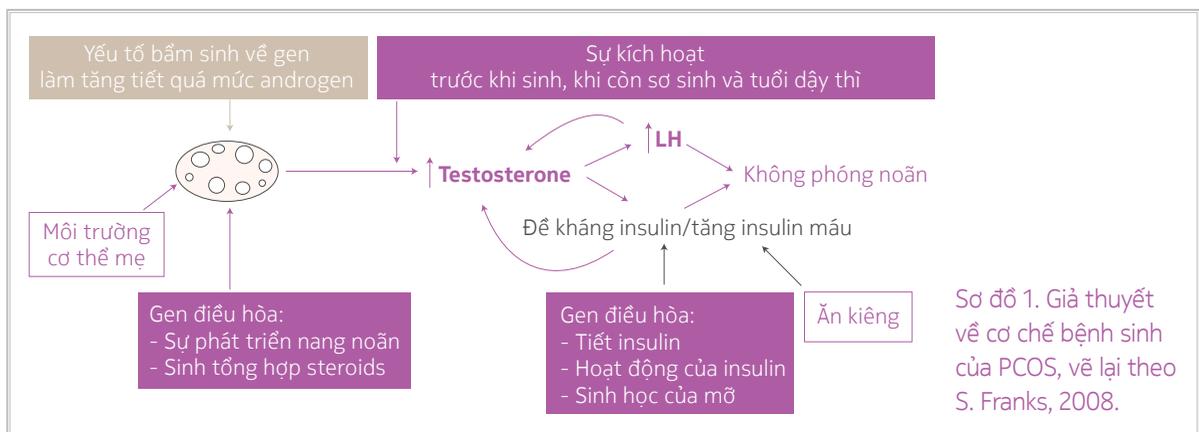
Tương tự như PCOS, nguyên nhân của IR cũng phức tạp, từ biểu hiện gen và từ môi trường. Tiêu chuẩn vàng hiện nay trong việc khảo sát sự nhạy cảm với insulin là kỹ thuật hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp technique (kỹ thuật kẹp duy trì Glucose ổn định – tăng Insulin máu), tuy nhiên phương pháp này tốn kém và khó thực hiện. Những phương pháp khác dễ thực hiện hơn và kinh tế hơn như Homeostasis model assessment (HOMA), Quantitative insulin sensitivity check index (QUICKI) là những phương pháp thường được sử dụng nhất. Một số protein mới cũng có khả năng được sử dụng để đánh giá tình trạng kháng insulin hiện nay. Y văn đã ghi nhận có mối liên hệ rất mạnh giữa adipocytokines (cụ thể là adiponectin, visfatin, vaspin và apelin), copeptin, irisin, PAI-1, zonulin trong bệnh sinh PCOS và đề kháng insulin. Trong khi đó, việc sử dụng resistin, leptin, RBP4, kisspeptin và ghrelin trong đánh giá đề kháng insulin còn gây tranh cãi. Tình trạng IR chỉ làm rối loạn dung nạp glucose, trong khi đó, các tác động nội bào khác của insulin vẫn được bảo tồn. Để giải quyết tình trạng IR, cơ thể phải tăng tiết insulin hơn. Điều này gây ra rối loạn chuyển hóa, tăng tạo mỡ, tăng tạo androgen, trong khi sự chuyển hóa đường vẫn bị rối loạn. Tăng androgen gây ra rối loạn chức năng buồng trứng ở bệnh nhân PCOS (Gabor T. Kovacs và Robert Norman, 2007).

CƠ CHẾ, HẬU QUẢ CỦA IR VÀ TĂNG INSULIN MÁU TRONG BỆNH SINH CỦA PCOS

IR là tình trạng chuyển hóa trong đó insulin có hiệu quả kém lên quá trình chuyển hóa đường, dẫn đến việc tăng cao nồng độ insulin máu để có thể kiểm soát được đường huyết ở mức độ bình thường. IR biến đổi đa dạng phụ thuộc vào BMI, gặp ở 10% người gầy và 26% ở người béo phì (Gabor T. Kovacs và Robert Norman, 2007). Mặc dù IR không phải là một bệnh lý, nhưng tình trạng này làm tăng nguy cơ tử vong, tàn phế do bệnh tim mạch và đái tháo đường type 2. Phụ nữ PCOS béo phì và gầy đều có IR, insulin máu cao hơn những người phụ nữ ở nhóm chứng có cùng cân nặng. Samantha và cộng sự năm 2016 đã báo cáo rằng trên những bệnh nhân PCOS, bất kể BMI, đều có sự giảm nhạy cảm insulin lên đến 27% so với nhóm chứng. Một điều đáng chú ý là không phải tất cả bệnh nhân PCOS đều có IR. Người ta nhận thấy có sự khác biệt đáng kể về sự nhạy cảm insulin ở bệnh nhân PCOS có phóng noãn đều và bệnh nhân bị rối loạn phóng noãn. Ở những bệnh nhân PCOS có rối loạn phóng noãn, người ta nhận thấy có tình trạng đề kháng insulin, trong khi đó ở những bệnh nhân PCOS có kinh nguyệt đều (nhưng có tình trạng cường androgen) thì không có IR rõ ràng. Tăng insulin máu có thể là cơ chế của rối loạn phóng noãn và triệu chứng lâm sàng của PCOS. Từ năm 1998, Willis và cộng sự đã cho rằng insulin và LH tác động hiệp đồng với nhau giúp kích thích tổng hợp steroid và làm cho nang noãn ngừng phát triển ở giai đoạn sớm, từ đó gây nên tình trạng rối loạn phóng noãn và rối

loạn chu kỳ kinh nguyệt trong PCOS. Rosenfield và cộng sự năm 2016 ghi nhận rằng IR cũng có liên quan đến không phóng noãn trong PCOS. Việc giảm cân đúng mức sẽ làm khôi phục lại tình trạng kháng insulin và cải thiện tình trạng rối loạn phóng noãn trong PCOS. Cơ chế chính xác của việc tăng androgen máu và tình trạng đề kháng insulin vẫn chưa được tìm ra. Vào năm 2002, Abbott và cộng sự đã ghi nhận rằng mặc dù IR gây rối loạn chuyển hóa đường ở buồng trứng, nhưng lại không làm thay đổi sự tăng tổng hợp hormone steroid trong PCOS. Do đó, việc tăng insulin trong tuần hoàn vẫn làm cho buồng trứng tăng tổng hợp steroid. Strauss và cộng sự cho rằng tế bào vỏ buồng trứng ở những bệnh nhân PCOS tạo ra nhiều testosterone, progesterone, và 17-hydroprogesterone hơn người bình thường. Việc tăng androgen máu không gây ra IR; ngược lại, insulin ảnh hưởng đến biểu hiện của androgen. Tình trạng tăng insulin máu ức chế sản xuất sex-hormone binding globulin (SHBG), làm cho nồng độ androgen tự do có hoạt tính tăng lên, gây ảnh hưởng trực tiếp lên trục hạ đồi tuyến yên. Hogeveen và cộng sự đã phát hiện ra những biến đổi gen tổng hợp nên SHBG hiếm gặp làm ảnh hưởng đến sự sản xuất SHBG tại gan. Những phụ nữ có biến đổi gen này sẽ có triệu chứng cường androgen trong PCOS (Hogeveen KN và cs, 2002) (Sơ đồ 1).

Tình trạng béo phì cũng làm tăng đề kháng insulin, tăng insulin máu, từ đó làm tăng tạo và giảm ly giải lipid. Tình trạng béo phì cũng làm những tế bào vỏ nhạy cảm hơn với kích thích của LH, làm khuếch đại tình trạng cường androgen nội tại buồng trứng.



VIÊN NỘI TIẾT TRÁNH THAI TỔNG HỢP (OCPS) VÀ IR

Phụ nữ có PCOS chịu tác động ngắn hạn cũng như lâu dài của IR và tăng insulin máu, bao gồm đái tháo đường thai kỳ, rối loạn dung nạp glucose và đái tháo đường type 2, ngoài ra còn có thể làm tăng nguy cơ đột quỵ và bệnh tim mạch. PCOS thường được kiểm soát bằng thuốc viên uống tránh thai (OCPS), tuy nhiên người ta thấy rằng OCPS có thể làm tăng tình trạng đề kháng insulin, mặc dù không phải trên mọi trường hợp. Những bằng chứng này tuy còn tùy thuộc vào liều OCPS sử dụng, nhưng việc dùng OCPS trên bệnh nhân PCOS nên được cân trọng, và cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá chính xác tình trạng này (Gabor T. Kovacs và Robert Norman, 2007).

METFORMIN – THUỐC LÀM TĂNG NHẠY CẢM VỚI INSULIN

Để cải thiện IR, một số thuốc làm tăng nhạy cảm insulin như metformin đã được nghiên cứu. Hiệu quả của metformin trên bệnh nhân PCOS liên quan đến rối loạn phóng noãn, điều hòa chu kỳ kinh nguyệt, tỷ lệ thai, tỷ lệ trẻ sinh sống, cường androgen đều cho kết quả hứa hẹn. Metformin đã bắt đầu được sử dụng để điều trị đái tháo đường từ năm 1957 và rất có hiệu quả trong việc điều chỉnh IR và giảm insulin máu. Liều metformin đường uống để điều trị đái tháo đường type 2 là 30 – 50 mg/kg cân nặng, thuốc được hấp thu qua ruột non. Với liều dùng trên, nồng độ thuốc trong máu đạt đỉnh khoảng 10 – 40 μM sau 1 – 2 giờ. Thời gian bán thải của thuốc trong máu vào khoảng 1 - 6 giờ, thuốc không bị chuyển hóa mà đào thải trực tiếp qua nước tiểu sau khoảng 12 giờ. Một số nghiên cứu cho rằng metformin được vận chuyển qua màng tế bào một cách thụ động, tuy nhiên số khác cho rằng metformin được vận chuyển xuyên màng bằng các cation vận chuyển (Organic Cation Transporter 1: OCT1, OCT2, và MATE1) (Gong L và cs, 2012). Sự đa dạng về kiểu hình của gen quy định các cation vận chuyển này có thể làm thay đổi sự phân bố của metformin trong mô và thay đổi cả dược tính của metformin. Cơ chế là tác động của metformin trực tiếp vào con đường nội bào của insulin, làm giảm

tân tạo glucose từ gan, làm tăng chuyển hóa glucose, tăng sử dụng glucose.

Tác dụng của metformin lên điều hòa chu kỳ kinh nguyệt và phòng ngừa ung thư nội mạc tử cung

Bệnh nhân PCOS thường có rối loạn phóng noãn, dẫn đến rối loạn chu kỳ kinh nguyệt. Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt làm cho nội mạc tử cung tiếp xúc quá lâu với estrogen mà không có progesterone đối kháng sẽ làm tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung. Theo phân tích gộp thực hiện bởi Barry JA năm 2014, phụ nữ bị PCOS tăng nguy cơ bị ung thư nội mạc tử cung hơn hẳn so với dân số chung (odds ratio (OR) 2,79). Việc sử dụng metformin trên đa số bệnh nhân PCOS có thể giúp cho tình trạng rối loạn phóng noãn trở về bình thường, từ đó điều hòa được chu kỳ kinh nguyệt và có thể làm giảm nguy cơ ung thư nội mạc tử cung trên bệnh nhân PCOS. Tuy nhiên, bằng chứng lại không ủng hộ suy đoán. Năm 2012, Stevens và cộng sự thực hiện một phân tích gộp, đưa ra kết quả không ủng hộ về việc metformin làm giảm nguy cơ ung thư. Một năm sau đó, điều này lại được khẳng định bằng một nghiên cứu bệnh chứng của Becker C và cộng sự với cỡ mẫu 2.554 ở nhóm bệnh và 15.324 ở nhóm chứng, cho thấy rằng việc sử dụng metformin không làm thay đổi nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Tác dụng của metformin lên vô sinh do tình trạng rối loạn phóng noãn

Tác dụng của metformin trên tình trạng rối loạn phóng noãn đã được nghiên cứu và thử nghiệm trên bệnh nhân vô sinh do rối loạn phóng noãn với hiệu quả rất khả quan. Metformin có thể được sử dụng đơn độc hay phối hợp cùng với clomiphene citrate, gonadotropin và điều trị thụ tinh ống nghiệm. Theo Lord và cộng sự năm 2013, metformin có thể được dùng như là thuốc điều trị đầu tay cho tình trạng rối loạn phóng noãn trên bệnh nhân PCOS, đặc biệt metformin không gây ra những biến chứng nguy hiểm như quá kích buồng trứng và đa thai. Năm 2015, Tso LO và cộng sự đã thực hiện một phân tích gộp phân tích 9 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên tổng số 816 bệnh nhân PCOS, cho thấy

rằng metformin giúp làm tăng tỷ lệ thai lâm sàng và giảm nguy cơ quá kích buồng trứng.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Palomba và cộng sự năm 2005 so sánh hiệu quả của clomiphene citrate (CC) và metformin lên tỷ lệ có thai trên bệnh nhân PCOS. Tỷ lệ chu kỳ có phóng noãn cộng dồn là tương đương (67%). Tỷ lệ có thai trên mỗi chu kỳ có rụng trứng là khoảng 15% trên nhóm dùng metformin và 7% trên nhóm dùng CC ($p < 0,009$). Tỷ lệ sẩy thai là 10% ở nhóm metformin và 37% ở nhóm dùng CC ($p < 0,05$). Tỷ lệ sinh sống là 84% trên nhóm dùng metformin và 56% ở nhóm dùng CC ($p = 0,07$) (Palomba S và cs, 2005).

Tuy nhiên, dùng metformin đơn độc hay là dùng phối hợp với clomiphene citrate, hay là dùng clomiphene citrate đơn độc trên bệnh nhân rối loạn phóng noãn để có kết quả tốt nhất là vẫn để còn gây tranh cãi. Yu và cộng sự năm 2017 đã thực hiện một phân tích gộp, so sánh hiệu quả có 9 phương pháp gây phóng noãn trên những bệnh nhân PCOS kháng clomiphene citrate. Kết quả cho thấy, khi dùng kết hợp metformin và letrozole thì tỷ lệ phóng noãn cao hơn hẳn các phương pháp khác (metformin đơn độc, letrozole đơn độc, metformin kết hợp clomiphene citrate, FSH, nội soi đốt điểm buồng trứng).

Tác dụng của metformin lên kết cục thai kỳ

Khi bệnh nhân PCOS đã có thai thì có cần tiếp tục dùng metformin nữa hay không là một vấn đề gây tranh cãi. Một phân tích gộp gồm 11 nghiên cứu, đánh giá ảnh hưởng của việc tiếp tục sử dụng metformin trong khi mang thai ở những bệnh nhân PCOS đã được thực hiện bởi Tan X và cộng sự năm 2016 cho thấy những bệnh nhân PCOS được dùng metformin có tỷ lệ sẩy thai và sinh non thấp hơn đáng kể so với nhóm không được dùng. Tuy nhiên, bất thường thai lúc sinh và cân nặng lúc sinh của nhóm được điều trị và không được điều trị metformin là tương đương nhau. Điều thú vị là vào năm 2018, Zhao và cộng sự thực hiện một phân tích gộp khác gồm 6 nghiên cứu trong đó có 3 nghiên cứu RCTs trên tổng cộng 643 bệnh nhân, lại cho thấy metformin không có tác dụng rõ rệt lên việc giảm tỷ lệ sẩy thai, tỷ lệ sinh non, tử vong chu sinh

trên những thai phụ có PCOS. Về hiệu quả lên đài tháo đường thai kỳ ở những bệnh nhân PCOS cũng gây ra rất nhiều tranh cãi giữa 2 phân tích của Tan và cộng sự năm 2016 so với Zhao và cộng sự năm 2018. Nhóm của Tan X cho rằng việc tiếp tục điều trị metformin không giúp thay đổi tỷ suất mới mắc đài tháo đường thai kỳ, ngược lại, nhóm của Zhao cho rằng tỷ suất mới mắc đài tháo đường thai kỳ của nhóm được tiếp tục dùng metformin có giảm đáng kể (log OR -1,27; KTC 95%, -2,24 - -0,30) (Tan X và cs, 2016; Zhao J và cs, 2018).

Tác dụng của metformin lên tình trạng cường androgen ở bệnh nhân PCOS

Cường androgen là một tình trạng đáng quan tâm trên phụ nữ có PCOS. Người ta cho rằng metformin làm giảm androgen thông qua cơ chế làm cải thiện tình trạng đề kháng insulin. Cho đến nay người ta thấy rằng nồng độ testosterone có giảm khi bệnh nhân sử dụng metformin, mặc dù kết quả rất thay đổi. Lý do là những nghiên cứu không đủ độ mạnh, và những thử nghiệm còn ngắn hạn. Trong 4 nghiên cứu bệnh chứng ở bệnh nhân PCOS từ 23 - 32 bệnh nhân PCOS trong khoảng thời gian từ 6 tuần đến 6 tháng, người ta thấy rằng nồng độ testosterone giảm hẳn ở nhóm bệnh nhân dùng metformin so với nhóm dùng giả dược. Pasquali và cộng sự năm 2000 cũng đã thực hiện nghiên cứu bệnh chứng trên 20 bệnh nhân PCOS béo phì, cho thấy metformin và thay đổi lối sống có tác dụng giảm nồng độ androgen. Costello M và cộng sự năm 2007 khi so sánh metformin và thuốc viên nội tiết tránh thai cho kết quả rằng metformin ít hiệu quả hơn trong việc làm giảm nồng độ androgen trong máu (testosterone tự do, free testosterone index).

Những nghiên cứu trên khảo sát tình trạng cường androgen trên dấu chỉ sinh hóa, nhưng cường androgen sinh hóa không phải luôn liên quan đến cường androgen lâm sàng. Một số nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng cũng đã chứng minh hiệu quả của metformin lên tình trạng nam hóa. Tuy nhiên lại có nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng khác trên 32 phụ nữ PCOS dùng metformin trong 6 tháng, kết quả có giảm nồng độ testosterone máu nhưng không hề cải thiện tình trạng nam hóa.

Vào năm 2017, Luque-Ramírez M và cộng sự cũng đưa ra khuyến cáo rằng thuốc viên nội tiết tránh thai và thuốc anti-androgen hiệu quả hơn metformin trong việc cải thiện những triệu chứng của cường androgen (Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF, 2017). Một nghiên cứu RCT với cỡ mẫu nhỏ được thực hiện vào năm 2017 bởi Alpañés M và cộng sự cho kết quả rằng, so với metformin thì khi sử dụng thuốc viên nội tiết tránh thai kết hợp với spiro lactone làm giảm chỉ số nam hóa nhiều hơn, làm giảm tổng số testosterone, giảm testosterone tự do, giảm androstenedione và dehydroepiandrosterone sulfate (Alpañés M và cs, 2017).

Hiệu quả của metformin lên việc giảm cân

Chỉ số khối cơ thể BMI > 27 kg/m² có liên quan đến IR trên chủng tộc da trắng (Gabor T. Kovacs và Robert Norman, 2007). Ở một số chủng tộc khác, thì người ta đề xuất rằng BMI > 23 kg/m² liên quan đến kháng insulin. Nghiên cứu năm 2002 của Fleming và cộng sự trên 94 phụ nữ béo phì dùng metformin trong 14 tuần đã cho thấy metformin giúp giảm cân nặng rõ rệt từ 35,2 xuống còn 34,6 kg/m² với p = 0,03 (Fleming R và cs, 2002). Wang FF và cộng sự năm 2016, thông qua một phân tích tổng hợp đã chỉ ra rằng metformin và orlistat làm giảm rõ rệt BMI/cân nặng trên bệnh nhân PCOS thừa cân/béo phì (Wang FF và cs, 2018).

Tác dụng phụ khi sử dụng metformin

Khi sử dụng metformin, bệnh nhân thường bị buồn nôn và tiêu chảy trong thời gian đầu sử dụng. Những triệu chứng này liên quan đến liều dùng và thường mức độ sẽ nhẹ hơn nếu như khởi đầu với liều thấp và tăng liều dần dần. Metformin hiện đã sử dụng được trên 50 năm, và người ta không phát hiện tác dụng phụ nào khi sử dụng thuốc dài ngày. Năm 2013, Domecq và cộng sự thực hiện một phân tích gộp trên 22 nghiên cứu trong đó có 20 nghiên cứu ngẫu nhiên, qua đó, không có tác dụng phụ nặng nề nào được ghi nhận. Chứng cứ về việc sử dụng metformin và nhiễm toan lactic trên bệnh nhân PCOS chưa rõ ràng, tuy nhiên, trên dân số chung thì metformin không làm tăng nguy cơ nhiễm toan

lactic. Theo phân tích gộp của Tan và cộng sự năm 2016, thì việc dùng metformin trong khi mang thai ở những bệnh nhân PCOS không có ảnh hưởng đến bất thường bẩm sinh và cân nặng của trẻ lúc sinh (Tan X và cs, 2016).

MỘT SỐ KHUYẾN CÁO VỀ SỬ DỤNG METFORMIN

Theo khuyến cáo của RCOG 2017, thì hiện nay chưa có đồng thuận nào về liều sử dụng metformin; nhưng liều thường dùng nhất là 500 mg x 3 lần/ngày hoặc 850 mg x 2 lần/ngày (Morley LC và cs, 2017)

Theo Khuyến cáo lâm sàng dựa trên bằng chứng trong đánh giá và quản lý hội chứng buồng trứng đa nang 2018 (Anon, 2018), khi chỉ định metformin cần lưu ý các vấn đề sau:

- Tác dụng phụ, bao gồm tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, thường xảy ra phụ thuộc liều sử dụng và tự giới hạn.
- Bắt đầu bằng liều thấp với 500 mg, tăng liều mỗi 1 – 2 tuần, dạng thuốc phóng thích chậm có ít tác dụng phụ hơn.
- Sử dụng metformin an toàn với thời gian sử dụng dài, dựa trên dân số chung, tuy nhiên cần phải có thêm nhiều nghiên cứu đánh giá nguy cơ thiếu vitamin B12 ở bệnh nhân sử dụng metformin lâu dài.
- Đây là thuốc chỉ định ngoài khuyến cáo, nhân viên y tế cần phải thông tin và thảo luận với bệnh nhân về các bằng chứng hiện có, các mối nguy cơ có thể gặp và tác dụng phụ của thuốc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, Luque-Ramírez M, Escobar-Morreale HF, 2017. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol*.
2. Anon., 2018. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Melbourne Australia: Copyright Monash University.
3. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N, 2002. Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*.
4. Gabor T. Kovacs, Robert Norman, 2007. Polycystic Ovary Syndrome, 2nd Edition. Cambridge University Press.
5. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE, 2012. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Chemosphere*.
6. Hogeeven KN, Cousin P, Pugeat M, Dewailly D, Soudan B, Hammond GL, 2002. Human sex hormone-binding globulin variants associated with hyperandrogenism and ovarian dysfunction. *J. Clin. Invest.*
7. Luque-Ramírez M, Nattero-Chávez L, Ortiz Flores AE, Escobar-Morreale HF, 2017. Combined oral contraceptives and/or antiandrogens versus insulin sensitizers for polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*.
8. Morley LC, Tang TMH, Balen AH on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologist, 2017. Metformin Therapy for the Management of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *BJOG*.
9. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, Manguso F, Russo T, Cascella T, Tolino A, Carrmina E, Colao A, Zullo F, 2005. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol*.
10. Tan X, Li S, Chang Y, Fang C, Liu H, Zhang X, Wang Y, 2016. Effect of metformin treatment during pregnancy on women with PCOS: a systematic review and meta-analysis. *Clin Invest Med*.
11. Wang FF, Wu Y, Zhu YH, Ding T, Batterham RL, Qu F, Hardiman PJ, 2018. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev*.
12. Zhao J, Liu X, Zhang W, 2018. The Effect of Metformin Therapy for Preventing Gestational Diabetes Mellitus in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Meta-Analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*.