# CẬP NHẬT VỀ VAI TRÒ CỦA METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ HỘI CHỨNG BUỒNG TRỨNG ĐA NANG

BSNT. Nguyễn Huỳnh Như Phương, BS. CKII. Nguyễn Thị Ngọc Trúc
Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

## TỔNG QUAN

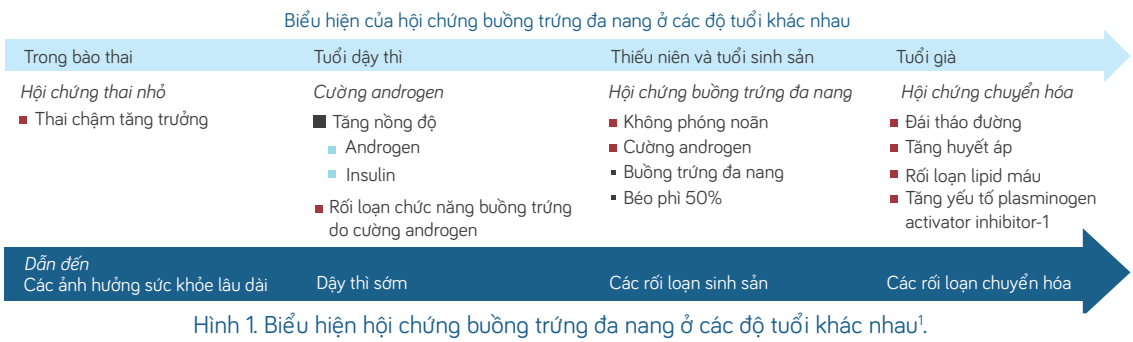
Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một bệnh lý ảnh hưởng gần như suốt quãng đời người phụ nữ từ khi còn trong bào thai, đến tuổi dậy thì (rậm lông, bất thường kinh nguyệt), sau đó tuổi sinh sản (vô sinh, rối loạn dung nạp đường), cuối cùng các vấn đề tim mạch, đái tháo đường khi về già[1,2]. Các rối loạn cụ thể được Norman và cộng sự năm 2004 thể hiện trong hình 1.

Việc điều trị bệnh nhân PCOS tập trung vào vấn đề chủ, thường được chia làm 3 nhóm chính: triệu chứng cường androgen, vô sinh và các rối loạn về chuyển hóa. Bệnh học của PCOS chưa được hiểu rõ, song hơn 20 năm qua, các bằng chứng đều chỉ ra cơ chế trung tâm trong bệnh học của PCOS là sự đề kháng insulin và tăng tiết insulin bù trừ.

Tình trạng đề kháng insulin gặp ở 20 – 30% phụ nữ PCOS không béo phì và 70 – 80% ở phụ nữ PCOS béo phì[3], hay gần 50% bệnh nhân nếu không phân biệt BMI[4]. Do đó, đòi hỏi một chiến lược điều trị phù hợp để quản lý đề kháng insulin. Hầu hết mọi người sẽ bắt đầu với các liệu pháp giảm cân, nhưng hiệu quả rất tùy thuộc vào động lực nội tại của bệnh nhân, từ đó các thuốc hỗ trợ là cần thiết. Các thuốc tăng nhạy cảm insulin đã được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng để điều trị PCOS. Metformin đã được sử dụng từ những năm 1994, không chỉ giúp điều trị các rối loạn về chuyển hóa, mà còn cải thiện tình trạng vô sinh, cường androgen, và giúp bệnh nhân giảm cân[5,6]. Dù được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng, nhưng những lo ngại liệu rằng metformin có thật sự hiệu quả và đối tượng nào sẽ được hưởng lợi nhiều nhất vẫn là những tranh cãi chưa có hồi kết.

## TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Hiện nay, các hiệp hội vẫn chưa ra đồng



Hình 1. Biểu hiện hội chứng buồng trứng đa nang ở các độ tuổi khác nhau[1].

thuận về liều dùng tối ưu của metformin, nhưng liều thường dùng nhất là 1.500 – 2.000 mg mỗi ngày trong 6 tháng để cân bằng giữa lợi ích và tác dụng phụ. Một nghiên cứu của Morgante và cộng sự năm 2020 thực hiện trên 108 phụ nữ PCOS, cho thấy với phụ nữ thừa cân thì liều dùng thậm chí cần đạt 2.500 mg mỗi ngày để đạt chỉ số HOMA index (chỉ số kháng insuline, được tính dựa trên nồng độ Insuline và Glucose máu khi đói) mục tiêu ≤ 2,5[7].

Có đến 30% phụ nữ có PCOS than phiền về các tác dụng phụ của metformin, gồm: triệu chứng dạ dày ruột, đầy bụng, nôn ói, tiêu chảy. Nhưng may mắn, chúng phụ thuộc liều nên có 2 cách giải quyết được đưa ra:

– Sử dụng dạng metformin XR phóng thích kéo dài (7 giờ so với 2 – 3 giờ của dạng phóng thích nhanh), khiến nồng độ metformin đạt đỉnh lúc ngủ sau bữa tối.

– Cải thiện khả năng dung nạp của bệnh nhân bằng việc tăng dần liều từ 500 mg đến 2.000 mg trong 4 tuần đầu[8].

Mặc dù hiếm, toan acid lactic là một biến chứng nguy hiểm, tỷ lệ tử vong lên đến 50%. Toan acid lactic có thể gặp trên người có bệnh nền suy giảm độ lọc lọc cầu thận, bệnh gan, suy tim[8].

Các bác sĩ lâm sàng cũng cần lưu ý nguy cơ thiếu vitamin B12 do giảm hấp thu, biểu hiện lâm sàng thường gặp gồm: tê, dị cảm, thay đổi hành vi, thiếu máu hồng cầu to[3]. Để khắc phục điều này, theo MHRA 2022, ta nên tầm soát tình trạng thiếu vitamin B12 trên các nhóm nguy cơ (như dùng metformin kéo dài, liều cao, hoặc người có tình trạng giảm hấp thu B12 như viêm ruột, ăn chay, hay dùng các thuốc ức chế bơm proton, colchicine), và có thể dùng các chế phẩm B12 dạng uống hay xịt dưới lưỡi để điều trị thiếu vitamin B12[9].

## METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH

Theo một bài phân tích gộp trên Cochrane 2019[10] từ 41 nghiên cứu, người ta nhận thấy:

– So với nhóm giả dược, nhóm sử dụng metformin từ 3 – 6 tháng chứng minh tăng tỷ lệ rụng trứng, tăng tỷ lệ có thai lâm sàng và làm chu kỳ kinh thường xuyên hơn, nhưng các bằng chứng cải thiện tỷ lệ sẩy thai, tỷ lệ trẻ sinh sống lại chưa rõ ràng. Chỉ 1 RCT 2010 trên 171 phụ nữ PCOS có BMI ≥ 32 kg/m$^2$ ghi nhận metformin đơn độc thất bại trong việc chứng minh lợi ích điều trị, nên nhìn chung metformin vẫn có lợi nếu so với nhóm giả dược[11].

– So với clomiphene citrate (CC) đơn độc, ở phụ nữ PCOS béo phì (BMI ≥ 30 kg/m$^2$), metformin kém hiệu quả hơn hẳn CC đơn độc trong việc gây rụng trứng; còn với nhóm không béo phì, tỷ lệ này ngang nhau.

– Nếu so giữa nhóm điều trị metformin và CC có tỷ lệ có thai cao hơn nhóm điều trị CC đơn độc bất kể mức BMI trước đó.

Song nếu xem tỷ lệ trẻ sinh sống là mục tiêu cuối cùng cần đạt, phác đồ metformin đơn độc hoặc phác đồ phối hợp metformin và CC lại chưa chứng minh sự vượt trội khi so sánh với CC đơn độc. Giải thích cho điều này, dù mức độ bằng chứng còn thấp, nhưng 9 nghiên cứu đã ghi nhận phác đồ metformin và CC làm tăng tỷ lệ sẩy thai so với CC đơn độc. Do các phác đồ CC hoặc letrozole đơn độc mang lại hiệu quả vượt trội về rụng trứng, tỷ lệ mang thai, tỷ lệ trẻ sinh sống nên việc dùng meformin đơn độc không được khuyến cáo đầu tay cho mục đích điều trị vô sinh, dù điều trị này có thể mang lại hiệu quả[8,10].

Ở một góc nhìn khác, các điều trị CC đòi hỏi nhiều công sức quản lý hơn so với điều trị metformin như việc theo dõi liều CC, thời gian sử dụng, phải tái khám thường xuyên ở

phòng khám hiếm muộn. Hay CC vốn còn được lo ngại do có thể làm mỏng nội mạc tử cung, khiến phôi khó làm tổ, hay nguy cơ đa thai[12]. Theo nghiên cứu Richare và cộng sự năm 2008 trên 626 phụ nữ PCOS điều trị vô sinh sau 6 tháng, tỷ lệ thai kỳ đa thai là 6% ở nhóm dùng CC, 0% ở nhóm dùng metformin và 3,1% ở nhóm dùng kết hợp 2 thuốc[11].

Hiện vẫn thiếu các nghiên cứu trực tiếp so sánh letrozole và metformin[13].

Hiện nay, có gần 20% số phụ nữ có PCOS vô sinh kháng trị với CC[2]. Định nghĩa kháng CC vẫn chưa thống nhất, đa số mọi người đồng thuận tiêu chuẩn không rụng trứng sau 3 – 6 chu kỳ điều trị CC liều tối đa 150 mg/ngày. Các nghiên cứu để phụ nữ có PCOS kháng CC, sử dụng metformin từ 2 tuần đến 1 tháng, sau đó dùng CC 150 mg/ngày kết hợp chứng minh hiệu quả[11]. Một phương pháp khác cũng áp dụng cho nhóm này là nội soi đốt điểm buồng trứng (Laparoscopic ovarian drilling – LOD), lợi ích vượt trội của LOD so với điều trị kết hợp metformin và CC là giảm được tỷ lệ thai kỳ đa thai[13]. Nhưng nếu lựa chọn LOD, người bệnh sẽ đối mặt với nguy cơ dính vùng chậu và giảm dự trữ trứng sau mổ[14]. Gần đây, bài viết Cochrane 2020 tổng kết từ 38 nghiên cứu RCTs đưa ra kết luận điều trị kết hợp metformin và CC cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống nhiều hơn phương pháp LOD truyền thống, đồng thời không khác biệt về tỷ lệ có thai lâm sàng, sảy thai[15]. Thậm chí, chi phí điều trị thuốc kết hợp còn rẻ hơn nhiều so với LOD. Từ đó, điều trị thuốc kết hợp metformin và CC nên được xem là điều trị đầu tay cho nhóm PCOS kháng CC[13].

## METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ CƯỜNG ANDROGEN VÀ RẬM LÔNG

Đề kháng insuline và tăng tiết insuline bù trừ sẽ kích thích buồng trứng tiết ra androgen, nên về mặt dược lý, việc làm giảm nồng độ insuline máu sẽ làm giảm nồng độ androgen. 6 nghiên cứu RCTs đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả của metformin trong điều trị rậm lông, kết quả thu về đều cho thấy không có khác biệt giữa nhóm điều trị metformin và giả dược, bất kể BMI[16]. Tương tự, 9 thử nghiệm lâm sàng cũng cho thấy metformin không cải thiện điểm số rậm lông so với nhóm chứng[17].

## METFORMIN TRONG ĐIỀU TRỊ CÁC RỐI LOẠN VỀ CHUYỂN HÓA TRÊN PHỤ NỮ PCOS

### Kiểm soát cân nặng

Người ta thấy rằng chỉ cần giảm 5 – 10% cân nặng thì các triệu chứng lâm sàng của PCOS sẽ cải thiện (với nhóm béo phì, con số cần đạt là 25 – 50% để có hiệu quả tương tự)[2]. Nghiên cứu của Velazquez và cộng sự năm 1994 là nghiên cứu quan sát đầu tiên cho thấy metformin giúp phụ nữ PCOS giảm cân[6]. Nhưng các nghiên cứu RCTs sau đó lại đưa ra các dữ kiện không thống nhất về hiệu quả này[8], song các điều trị hiện tại vẫn khuyên phụ nữ PCOS điều trị kết hợp metformin và chế độ ăn giảm cân để giảm 5 – 7% cân nặng sau 6 – 12 tháng điều trị[18].

### Kiểm soát nguy cơ diễn tiến thành đái tháo đường type 2

Có 59% phụ nữ PCOS có rối loạn dung nạp đường được dự báo sẽ diễn tiến thành đái tháo đường type 2 sau 6 năm hay tỷ lệ này là 8,7% mỗi năm[13]. Đây được xem là nhóm đối tượng tiềm năng nhất sẽ hưởng lợi từ metformin nhằm ngăn chặn hoặc làm chậm tiến triển thành đái tháo đường type 2 và làm giảm nguy cơ tim mạch lâu dài[2].

Theo khuyến cáo, tất cả phụ nữ được chẩn đoán PCOS nên được tầm soát bằng

nghiệm pháp OGTT 75 g đường mỗi ít nhất 2 năm hoặc sớm hơn tùy đánh giá lâm sàng, và khoảng cách này sẽ thu lại còn 1 năm nếu đã mắc rối loạn dung nạp đường. Từ những bằng chứng rất đáng tin cậy được công bố bởi Diabetes Prevention Trial, metformin sẽ làm giảm nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường type 2 ở nhóm PCOS có rối loạn dung nạp đường lên tới 30% sau thời gian theo dõi trung bình 43 tháng[19]. Nhưng hiệu quả lâu dài của metformin trong dự phòng đái tháo đường type 2 đang gián tiếp hoặc suy ra từ các nghiên cứu trên nhóm đã mắc rối loạn dung nạp đường trước đó, nên các bằng chứng về hiệu quả dài hạn chưa rõ ràng[13].

## Kiểm soát nguy cơ mắc biến cố tim mạch (Cardiovascular disease – CVD)

Nguy cơ CVD ở phụ nữ PCOS được đánh giá bằng nhiều markers như nồng độ CRP, homocysteine, siêu âm đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh. Tỷ lệ mắc rối loạn chuyển hóa ở phụ nữ PCOS là 43%[20], góp phần đẩy họ thành đối tượng nguy cơ cao mắc CVD sau này. Nhưng các bằng chứng hiện tại lại không chứng minh được PCOS sẽ làm tăng nguy cơ CVD[8]. Do đó, mặc dù sử dụng metformin làm cải thiện chứng năng nội mô mạch máu ở phụ nữ có PCOS sau 6 tháng điều trị, hiện vẫn chưa có nghiên cứu RCTs nào đánh giá hiệu quả metformin và các biến cố CVD trên phụ nữ có PCOS[13].

## Kiểm soát nguy cơ ung thư nội mạc tử cung

Rối loạn không phóng noãn kéo theo thiếu tiếp xúc progesterone ở lớp nội mạc tử cung, kết hợp với tình trạng đề kháng insuline làm tăng nguy cơ gây ung thư nội mạc tử cung ở phụ nữ có PCOS[2]. Về mặt lý thuyết, metformin tác động có lợi trên nội mạc tử cung thông qua 2 cơ chế:

- Kích thích phóng noãn.
- Tăng cường mạch máu và lưu lượng dòng chảy động mạch tử cung[3].

Nhưng hiện điều này chỉ mới được kiểm chứng trên các dữ liệu in vitro, còn thực tế chưa có nghiên cứu đánh giá điều trị metformin và nguy cơ ung thư nội mạc tử cung, nên vẫn khó để đưa ra khuyến cáo lâm sàng sử dụng metformin để dự phòng ung thư nội mạc tử cung vì các rào cản kinh tế và chưa có các bằng chứng khuyết phục[6,8].

### TÀI LIỆU THAM KHẢO


1. Norman R, Wu R, Stankiewicz M. Polycystic ovary syndrome. 2004.
2. Özcan P, Varlı B. Speroff Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite – Speroff – s Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility 9th edition. 2020.
3. Mathur R, Alexander CJ, Yano J, Trivax B, Azziz R. Use of metformin in polycystic ovary syndrome. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;199(6):596 – 609.
4. Nawrocka-Rutkowska J, Ciecwiez S, Marciniak A, et al. Insulin resistance assessment in patients with polycystic ovary syndrome using different diagnostic criteria – Impact of metformin treatment. Annals of Agricultural and Environmental Medicine. 2013;20(3):528 – 532.
5. Barrouq DMS, Unni BR. Metformin effects on Polycystic Ovarian Syndrome. 2023.
6. Lashen H. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. Ther Adv Endocrinol Metab. Jun 2010;1(3):117 – 128.
7. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. Eur Rev Med Pharmacol Sci. Aug 2020;24(15):8136 – 8142.
8. Kojok D, Ghazeeri G, Awwad JT. Role of Insulin – Sensitizing Drugs in PCOS Management. Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts: Springer; 2022:233 – 253.
9. Davies S. Metformin use and vitamin B12 deficiency: New MHRA guidance. Journal of Diabetes Nursing. 2022;26(5).
10. Sharpe A, Morley LC, Tang T, Norman RJ, Balen AH. Metformin for ovulation induction (excluding gonadotrophins) in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. Dec 17 2019;12(12):Cd013505.
11. Penzias A, Bendikson K, Butts S, et al. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. Fertility and sterility. 2017;108(3):426 – 441.
12. Johnson NP. Metformin use in women with polycystic ovary syndrome. Annals of translational medicine. 2014;2(6).
13. Carreau A – M, Battista M – C, Baillargeon J – P. Insulin Resistance and Lipotoxicity in PCOS: Causes and Consequences. In: Pal L, Seifer DB, eds. Polycystic Ovary Syndrome: Current and Emerging Concepts. Cham: Springer International Publishing; 2022:133 – 154.
14. Palomba S, Orio F, Jr., Nardo LG, et al. Metformin Administration Versus Laparoscopic Ovarian Diathermy in Clomiphene Citrate – Resistant Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Prospective Parallel Randomized Double – Blind Placebo – Controlled Trial. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;89(10):4801 – 4809.
15. Bordewijk EM, Ng KYB, Rakic L, et al. Laparoscopic ovarian drilling for ovulation induction in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(2).
16. Tay CT, Joham AE, Moran LJ, Teede H. Better care for women with polycystic ovary syndrome-a proposal for an international evidence based best practice framework to improve care. Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity. 2022;29(6):514 – 520.
17. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, et al. Evaluation and Treatment of Hirsutism in Premenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Apr 1 2018;103(4):1233 – 1257.
18. Gershenson DM, Lentz GM, Lobo RA. Comprehensive gynecology: Elsevier Health Sciences; 2021.
19. Knowler WC, Barrett – Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. Feb 7 2002;346(6):393 – 403.
20. Giri A, Joshi A, Shrestha S, Chaudhary A. Metabolic syndrome among patients with polycystic ovarian syndrome presenting to a tertiary care hospital: a descriptive cross – sectional study. JNMA: Journal of the Nepal Medical Association. 2022;60(246):137.