

Cập nhật y học bằng chứng về hiệu quả của metformin và inositol trong điều trị hội chứng buồng trứng đa nang

Lê Viết Nguyễn Sa^{1,2}, Lê Minh Tâm³, Cao Ngọc Thành³

(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế;

(2) Khoa Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Trung ương Huế

(3) Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh Huecrei, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở các phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Vì đề kháng Insulin và cường Androgen được xem là chìa khóa trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng này, các chất tăng nhạy cảm với Insuline, bao gồm Metformin và Inositol, được sử dụng càng ngày càng rộng rãi. Mục đích của nghiên cứu tổng hợp này là phân tích các bằng chứng hiện có về hiệu quả của các liệu pháp trên trong việc quản lý HCBTĐN.

Từ khoá: hội chứng buồng trứng đa nang, insulin, androgen

Summary

An updated evidence-based review on Metformin and Inositol treatment in women with Polycystic Ovary Syndrome

Le Viet Nguyen Sa^{1,2}, Le Minh Tam³, Cao Ngọc Thành³

(1) PhD Student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University;

(2) Department of Reproductive Support, Hue Central Hospital

(3) Center of Reproductive Endocrine and Infertility Huecrei, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder among women of reproductive age. Since Insulin resistance and hyperandrogenism appear to be a key mechanism in the pathogenesis of this syndrome, Insulin-sensitizers, including Metformin and Inositol, have been used widely in women with PCOS. The aim of this review is to examine the existing evidence for the effectiveness of these therapies in the management of PCOS.

Keywords: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), Insulin, hyperandrogenism

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS) là một trong những rối loạn nội tiết phổ biến nhất ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, chiếm từ 6-15% theo tiêu chuẩn chẩn đoán của NIH và lên đến 21% theo tiêu chuẩn chẩn đoán Rotterdam [1], [2]. Bệnh nhân PCOS tăng nguy cơ kinh thưa hoặc vòng kinh không phóng noãn, rậm lông, đa nang buồng trứng, vô sinh và những rối loạn trong thai kỳ [1],[3],[4]. Phụ nữ PCOS tăng tỉ lệ rối loạn chuyển hoá như béo phì với béo bụng trung tâm, cường insulin, đề kháng insulin, rối loạn dung nạp đường và rối loạn lipid máu một cách rõ rệt [5],[6] dẫn đến nguy cơ cao đái tháo đường type II (type 2 diabetes – T2D), đái tháo đường thai kỳ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD) và bệnh tim mạch.

Bởi vì có sự liên quan giữa cơ chế sinh bệnh học giữa đề kháng Insulin và hội chứng buồng trứng đa nang, các chất tăng nhạy cảm Insulin đã được sử dụng để làm giảm các triệu chứng lâm sàng và các dấu hiệu chuyển hóa ở trên. Metformin- một biguanide- là chất tăng nhạy cảm Insulin chọn lọc ở

gan, thường được sử dụng nhất. Metformin được sử dụng hơn 50 năm qua để điều trị đái tháo đường type 2 ở nhiều quốc gia, đồng thời cũng là thuốc sử dụng ngoài nhãn ở những phụ nữ PCOS không đái đường [7]. Các bằng chứng sẵn có chứng minh rằng Metformin mang lại các lợi ích về giảm cân nặng, giảm lipid máu và điều hòa chức năng nội mạc [8]. Metformin cũng được cho là cải thiện chức năng buồng trứng ở những phụ nữ đề kháng Insuline. Bên cạnh đó, hiệu quả của Metformin trong việc làm giảm nồng độ Androgen và cải thiện phóng noãn cũng như phục hồi sự đều đặn và bình thường của các chu kỳ kinh nguyệt cũng đã được báo cáo [9]. Mặc dù Metformin không làm giảm đường máu hay cường Insuline máu, việc sử dụng Metformin bị giới hạn bởi các tác dụng phụ thường gặp như là buồn nôn, nôn mửa, rối loạn tiêu hóa [10]. Do nhiều bệnh nhân ít tuân thủ điều trị vì các tác dụng phụ này, các nhà lâm sàng trên thế giới nỗ lực tìm kiếm các phương pháp tiếp cận khác để điều trị HCBTĐN.

Myo- và D-chiro- Inositol là các hợp chất tự nhiên có tác dụng nhạy cảm với Insulin đã được nghiên

cứu trong hơn hai thập kỷ qua, có vai trò trong việc bắt giữ glucose và sự sinh noãn. Trong quá trình bắt giữ glucose, MI và DCI kết hợp lại thành inositol phosphoglycan đóng vai trò là tín hiệu thứ hai của Insulin. Sự thiếu hụt Inositol có thể làm giảm hoạt động của Phosphatidylinositol-3 (PI3) kinase từ đó dẫn tới sự kém bắt giữ glycose máu [11]. Tại buồng trứng, Myo-Inositol điều hòa chuyển hóa Calci ảnh hưởng đến sự hoạt hóa và sự hoàn tất giảm phân, giải phóng các hạt vô noãn và ức chế sự đa thụ tinh. Myo-Inositol được chuyển thành DCI bởi enzyme epimerase phụ thuộc vào sự cân bằng chuyển hóa. Ở các bệnh nhân đề kháng Insulin, hoạt động của men epimerase bị sụt giảm kéo theo tỉ lệ MI/DCI giảm thấp. Tuy nhiên, trong các buồng trứng ở bệnh nhân HCBTĐN, tỉ lệ MI/DCI giảm khi hoạt động epimerase tăng [11]. Dựa vào các cơ chế trên, có thể tin rằng các bệnh nhân có đề kháng Insuline có thể có nhiều lợi ích từ việc sử dụng MI và DCI. Trong nhiều năm qua, nhiều nghiên cứu lâm sàng đã được thực hiện để đánh giá hiệu quả và độ an toàn của MI và DCI ở những bệnh nhân có HCBTĐN.

Theo hiểu biết của chúng tôi, các dữ liệu về so sánh giữa MI và Metformin về cải thiện các rối loạn kinh nguyệt, bệnh cảnh lâm sàng, đường máu, hội chứng chuyển hóa, tỉ lệ có thai tự nhiên ở các bệnh nhân HCBTĐN còn rất hạn chế. Do đó, mục tiêu của tổng quan này là cập nhật y học bằng chứng về hiệu quả điều trị của MI và Metformin trên các bệnh nhân HCBTĐN.

2. CƠ CHẾ BỆNH SINH CỦA HCBTĐN

Cơ chế bệnh sinh của HCBTĐN hiện nay vẫn chưa được biết rõ, mặc dù có một vài yếu tố căn nguyên khác nhau được cho là có liên quan. Trong một thập kỷ qua, sự gia tăng các bằng chứng ủng hộ vai trò trung tâm của kháng Insuline và/hoặc tăng Insuline máu bù trừ trong cơ chế bệnh sinh của HCBTĐN [12]. Sự liên quan giữa HCBTĐN và cường Insulin máu được báo cáo vào những năm 1980 và sau đó được khẳng định lại qua nhiều nghiên cứu trên cả bệnh nhân HCBTĐN béo phì và không béo phì [13]. Thật vậy, tăng Insuline máu thứ phát sau cường Insulin rất phổ biến ở các bệnh nhân HCBTĐN, xảy ra ở khoảng 80% các phụ nữ HCBTĐN có béo phì trung tâm, và ở 30-40% các phụ nữ HCBTĐN có thể trạng gầy [12]. Cơ chế tế bào của kháng Insuline ở bệnh nhân HCBTĐN đã được nghiên cứu trong các tế bào mỡ (mỡ đích của Insulin). Người ta quan sát thấy có sự khiếm khuyết về vận chuyển và chống ly giải tế bào mỡ ở bước đầu tiên của sự truyền tín hiệu Insulin tại các tế bào mỡ. Trong một tập hợp các phụ nữ HCBTĐN, có bằng chứng về sự phosphoryl hóa

serine quá mức của các thụ thể insulin trong nguyên bào sợi và cơ xương. Phosphoryl hóa huyết thanh có thể ức chế tín hiệu thụ thể Insulin trong thực nghiệm và được kích hoạt bởi các yếu tố bên ngoài thụ thể Insulin. Vì vậy, một yếu tố phosphorin hóa serine giả định, như là serine-threonine kinsase, được cho là liên quan đến cơ chế sinh bệnh học của HCBTĐN. Phosphoryl hóa bất thường thụ thể Insulin cũng có thể phản ánh một sự khiếm khuyết về di truyền của nhóm phụ nữ HCBTĐN này [13].

Cường Insulin có thể dẫn đến cường Androgen thông qua một số các cơ chế đã được gợi ý. Các nghiên cứu in vitro cho thấy Insulin kích thích sự tổng hợp androgen và gia tăng sự sản xuất Androgen kích thích bởi LH từ tế bào vỏ buồng trứng ở những phụ nữ cường Androgen [13]. Insulin Kháng Insulin và tăng Insulin máu đóng góp cả trực tiếp và gián tiếp vào sự phát triển cường Androgen. Insulin kích thích trực tiếp vào các tế bào vỏ buồng trứng để sản xuất lượng androgen lớn hơn và ức chế sự tổng hợp SHBG từ gan, do đó gián tiếp làm gia tăng nồng độ Androgen tự do lưu hành. Hơn nữa, các tế bào vỏ buồng trứng ở bệnh nhân HCBTĐN có độ nhạy cao hơn với hoạt động của Insulin lên sự chế tiết Androgen [12], [13]. Đáng chú ý, tình trạng kháng Insulin quan sát thấy ở các bệnh nhân HCBTĐN có xu hướng phát triển thành ĐTĐ type 2, đặc biệt ở những bệnh nhân có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, và ở những bệnh nhân béo phì [12]. Tầm quan trọng của đề kháng Insulin ở những bệnh nhân mắc HCBTĐN càng được nhấn mạnh bởi thực tế là, các hợp chất nhạy cảm với Insulin như là Metformin, Pioglitazone và Troglitazone đã được đề nghị sử dụng như một liệu pháp điều trị cho HCBTĐN có cường Insulin máu [12]. Hơn nữa, Metformin được chứng minh có thể làm giảm một vài các dấu hiệu cường androgen, bằng cách làm giảm nồng độ Testosterone toàn phần và tự do. Tuy nhiên, các loại thuốc gây nhạy cảm với Insulin thường được sử dụng thường gây ra các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa, từ đó có khả năng làm giảm sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân nên không thể được sử dụng thường quy trong thực hành lâm sàng [12].

3. HIỆU QUẢ CỦA METFORMIN VÀ INOSITOL TRONG ĐIỀU TRỊ HCBTĐN

3.1. Metformin trong điều trị PCOS

Cơ chế tác động

Lợi ích của việc sử dụng Metformin - một thuốc làm giảm insulin máu - trong hội chứng buồng trứng đa nang gia tăng kể từ khi phát hiện ra rằng đề kháng Insulin đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của rối loạn này trong hội chứng buồng trứng

đa nang. Metformin là phác đồ điều trị đầu tay đối với bệnh nhân đái tháo đường type 2, và thường không được chấp nhận để điều trị tiền đái tháo đường hoặc PCOS, mặc dù Metformin thường được sử dụng để điều trị phối hợp các bệnh lý này [14].

Metformin hoạt động bằng cách cải thiện sự nhạy cảm của các mô ngoại vi với Insuline, từ đó làm giảm nồng độ insulin tuần hoàn. Metformin ức chế sự tân tổng hợp glucose tại gan và đồng thời gia tăng sự hấp thu glucose ở các mô ngoại vi và giảm sự oxy hóa các acid béo. Metforin cũng gây tác động có lợi lên nội mạc tử cung và mô mỡ. Các tác động này là độc lập với hoạt động của nó lên Insulin và nồng độ Glucose máu [15].

Cập nhật bằng chứng lâm sàng

Những thử nghiệm lâm sàng ban đầu trên phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang đã chỉ ra một vài lợi ích nhỏ trên việc giảm cân nặng, giảm nồng độ androgen huyết thanh (nhưng không cải thiện chứng rụng lông), và cải thiện chu kỳ kinh nguyệt trên xấp xỉ 50% bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang có kinh thưa (mặc dù không phải lúc nào cũng có xảy ra phóng noãn), Các dữ liệu trước đó cũng gợi ý rằng Metformin có hiệu quả trên kích thích phóng noãn ở những bệnh nhân không phóng noãn có hội chứng buồng trứng đa nang. Kết quả là, Metformin được sử dụng “ngoài nhãn” cho một số chỉ định này[14].

Về mặt nguyên tắc, thuốc làm tăng nhạy cảm Insulin hoạt động trên hội chứng Buồng trứng đa nang bằng cách làm giảm nồng độ insuline tuần hoàn [16]. Tuy nhiên, cũng có một số bằng chứng trái ngược nhau về việc liệu Metformin có ảnh hưởng trực tiếp lên sự tổng hợp steroid buồng trứng hay không (Mansfield và cộng sự 2003, Arlt và cộng sự 2001)[17],[18]. Một vài tác động liên quan đến Metformin trên hội chứng buồng trứng đa nang đã được báo cáo, bao gồm cải thiện khả năng phóng noãn, giảm cân nặng, giảm nồng độ androgen lưu hành, giảm nguy cơ sảy thai và giảm nguy cơ đái tháo đường thai nghén. Một số nghiên cứu khác báo cáo rằng việc bổ sung Metformin vào chế độ kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm làm gia tăng tỉ lệ có thai [15].

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp gần đây nhất (2017) thực hiện trên 48 thử nghiệm lâm sàng liên quan đến thuốc tăng nhạy cảm với Insuline, trong đó có 42 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng liên quan đến Metformin, 18 trong số đó bao gồm thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng gồm nhóm Metformin và nhóm không điều trị hoặc giả dược. Nghiên cứu này đã kết luận rằng Metformin có thể có lợi ích trong việc gia tăng tỉ lệ trẻ sinh ra

sống so với không điều trị hoặc điều trị bằng giả dược trên nhóm bệnh nhân có HCBTĐN⁽¹⁹⁾. Lợi ích của Metformin trong điều trị các vấn đề liên quan đến cân nặng, nội tiết, chuyển hóa đến nay đã đủ bằng chứng để các chuyên gia về hội chứng buồng trứng đa nang đưa Metformin vào khuyến cáo điều trị hội chứng này. Đầu năm 2018, 37 tổ chức của 71 quốc gia về hội chứng buồng trứng đa nang hợp tác làm việc trong 15 tháng đã đưa ra bằng khuyến cáo lâm sàng dựa trên bằng chứng trong đánh giá và quản lý hội chứng buồng trứng đa nang. Các chuyên gia đã thống nhất khuyến cáo liên quan đến Metformin rằng Metformin kết hợp với thay đổi lối sống có thể được khuyến cáo trên nhóm đối tượng phụ nữ trưởng thành có hội chứng buồng trứng đa nang để điều trị vấn đề liên quan cân nặng, nội tiết, chuyển hóa (khuyến cáo có đủ bằng chứng) [20].

3.2. Inositol và hội chứng buồng trứng đa nang Cơ chế tác động

Trong hai thập kỷ qua, một vài nghiên cứu đã báo cáo hiệu quả của Inositol, đặc biệt là hai dẫn xuất Myo-inositol (myo-Ins) và D-chiro-inositol (D-chiro-ins) trong việc cải thiện các điều kiện bệnh học liên quan đến PCOS. Thật vậy, Myo-Ins và D-chiro-Ins) được chứng minh đóng nhiều vai trò khác nhau trong sinh lý học và điều trị của hội chứng buồng trứng đa nang. Trên buồng trứng, D-chiro-Ins ảnh hưởng đến sự tổng hợp androgen qua trung gian insulin, trong khi Myo-Ins điều chỉnh sự thu nhận glucose và tín hiệu FSH [12],[21]. Ở buồng trứng người, 99% lượng Inositol nội bào tạo nên bởi myo-Ins và phần còn lại tạo nên bởi D-chiro-Ins. Sự mất cân bằng nồng độ Myo-Ins và D-chiro Ins ở buồng trứng, giống như sự thiếu hụt Myo-Ins, có thể làm suy giảm tín hiệu FSH, như trong trường hợp của hội chứng buồng trứng đa nang. D-chiro-Ins được tổng hợp từ Myo-Ins thông qua enzym epimerase, do đó được kích thích bởi Insulin. Hoạt động của epimerase là gia tăng tế bào vô, gây nên sự thiếu hụt Myo-Ins và điều này dường như là một yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của PCOS. Sự sụt giảm nồng độ Myo-Ins trong buồng trứng có thể ảnh hưởng xấu đến sự hấp thụ glucose và chuyển hóa của cả tế bào trứng và tế bào nang noãn[12], [22]. Vì những trứng đặc trưng bởi sự tiêu thụ Glucose cao có thể ảnh hưởng đến chất lượng trứng [22].

Cập nhật bằng chứng lâm sàng

Lợi ích của bổ sung Myo-Ins trong hội chứng buồng trứng đa nang đã được một vài nghiên cứu chứng minh. Bổ sung Myo-inositol phối hợp với acid folic 2 gam 2 lần một ngày trong 6 tháng ở những bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang cho thấy sự xuất hiện của hoạt động rụng trứng bình

thường trên 72% trường hợp, với tỉ lệ đơn thai đạt 40% trong suốt giai đoạn 6 tháng được quan sát [23]. Tương tự, các hiệu quả có lợi lên chức năng buồng trứng được ghi nhận bởi Artini và cộng sự. Trong các thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng trên 50 bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang thừa cân, các bệnh nhân này được chia làm 2 nhóm: nhóm A được cung cấp 2 g Myo với 200 mg acid folic mỗi ngày trong 12 tuần và nhóm B chỉ được cung cấp bởi 200 mg acid folic mỗi ngày. Nhóm nghiên cứu đã nhận thấy các thông số hormon và chu kỳ kinh nguyệt ở nhóm bệnh nhân vô kinh và kinh thưa được cải thiện trong nhóm A, trong khi ở nhóm B không có sự thay đổi nào được ghi nhận, từ đó gợi ý vai trò của Myo trong cải thiện trực sinh sản ở những bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang [24].

Điều trị bằng myo-inositol cho thấy làm giảm nồng độ androgen, phục hồi chức năng rụng trứng, làm giảm huyết áp máu và giảm nồng độ triglycerid máu. Trong nghiên cứu của mình, Genazzani và cộng sự khẳng định lại các nghiên cứu trước đó rằng bổ sung myo-inositol cải thiện thông số nội tiết và độ nhạy cảm với insulin, nhiều hơn ở những phụ nữ có nồng độ insuline đói cao, được định nghĩa bởi nồng độ insulin đói lớn hơn 12 $\mu\text{U}/\text{mL}$ [25].

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp của Morley như đã đề cập ở trên ngoài các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến Metformin còn phân tích 2 thử nghiệm lâm sàng so sánh giữa D-chiro Ins so với giả dược hoặc không điều trị. Tác giả ghi nhận rằng Inositol có thể cải thiện tỉ lệ rụng trứng (OR 3,57; 95% CI 1,72-7,45; 2 nghiên cứu, 327 phụ nữ, I²=81%). Tuy nhiên nghiên cứu phân tích gộp này chỉ bao gồm 2 nghiên cứu về Inositol và kết quả tương ứng cho thấy khoảng tin cậy CI rất rộng. Phân tích dưới nhóm và phân tích độ nhạy cũng không thực hiện được do không đủ số lượng nghiên cứu [19]. Pundir và cộng sự [26] thực hiện một nghiên cứu phân tích gộp khác về Inositol xuất bản năm 2017 bao gồm 10 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên trên tổng cộng 601 bệnh nhân, 8 trong số đó so sánh hiệu quả của Myo-Inositol hoặc dichiro-Inositol với giả dược, 1 nghiên cứu so sánh myo-inositol phối hợp với di-chiroinositol với giả dược, và một nghiên cứu so sánh Myo-Inositol với Metformin. Inositol được cho là liên quan đến sự cải thiện phóng noãn (RR 2,3; 95% CI 1,1 - 4,7; I² =75%), điều hòa chu kỳ kinh nguyệt (RR 6,8; 95% CI 2,8-6,6; I²=0%) khi so sánh với giả dược. Một nghiên cứu báo cáo tỉ lệ thai lâm sàng của Inositol so với giả dược (RR 3,3; 95% CI 0,4-27,1) và một nghiên cứu so sánh tỉ lệ thai lâm sàng với Metformin (RR 1,5 95% CI 0,7-3,1). Không có một nghiên cứu nào báo cáo về tỉ lệ trẻ sinh ra

sống hay tỉ lệ sẩy thai trong kết cục nghiên cứu. Phân tích gộp này cũng ghi nhận sự sụt giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ androgen, testosterone toàn phần, testosterone tự do và nồng độ DHEA huyết thanh so với giả dược. Các chỉ số về đường huyết cũng cải thiện khi sử dụng Inositol với giả dược. Giới hạn của phân tích gộp này là chỉ có duy nhất một nghiên cứu có dữ liệu phân tích về tỉ lệ có thai lâm sàng, không một nghiên cứu nào đánh giá về tỉ lệ trẻ sinh ra sống và tỉ lệ có thai, thiếu dữ liệu về các kết cục dài hạn.

Liên quan đến sử dụng Inositol với IVF, sử dụng Inositol ít nhất 2 tháng trước các chu kỳ IVF cũng được chứng minh cải thiện chất lượng trứng, tỉ lệ thụ tinh và tỉ lệ phôi tốt ở các bệnh nhân có HCBTĐN [27],[28]. Nghiên cứu tổng hợp của Showell và cộng sự (2018) bao gồm 13 thử nghiệm lâm sàng liên quan đến 1472 phụ nữ hiếm muộn có HCBTĐN, trong đó có 11 thử nghiệm lâm sàng bao gồm các phụ nữ sử dụng Myo-Inositol điều trị trước TTON [29]. Các nghiên cứu này so sánh Myo-Ins với giả dược, không điều trị, melatonin, Metformin, Clomiphene Citrate hoặc DCI. Các bằng chứng trong các nghiên cứu này ở mức độ thấp hoặc rất thấp. Các hạn chế chính của nghiên cứu tổng hợp này bao gồm nguy cơ cao của sai lệch do báo cáo kém về các phương pháp nghiên cứu, tính thiếu nhất quán và thiếu các báo cáo lâm sàng liên quan đến các kết cục đầu ra như là tỉ lệ trẻ sinh ra sống và các tác dụng phụ. Do mức độ bằng chứng của các nghiên cứu hiện có là rất thấp, nhóm tác giả không chắc chắn liệu Myo Inositol có cải thiện tỉ lệ trẻ sinh ra sống hay tỉ lệ có thai lâm sàng cũng như tỉ lệ sẩy thai, tỉ lệ đa thai ở những bệnh nhân HCBTĐN điều trị Myo-Inositol ngắn hạn trước chu kỳ TTON khi so sánh với các phương pháp điều trị chuẩn. Các tác giả cũng kết luận không có bằng chứng tổng hợp nào sẵn có sử dụng Myo-Inositol so sánh với giả dược, các chất chống oxy hóa khác, các chất tăng nhạy cảm với Insulin, các tác nhân kích thích phóng noãn hay các loại Inositol khác sử dụng cho phụ nữ HCBTĐN trước các chu kỳ TTON. Tương tự, hiện không có các bằng chứng tổng hợp nào có sẵn về việc sử dụng Myo Inositol ở những phụ nữ HCBTĐN có chỉ định kích thích phóng noãn.

3.3. So sánh về hiệu quả điều trị HCBTĐN giữa Metformin và Inositol

Hiện nay trên y văn mới chỉ có một vài thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng chủ yếu xuất bản trong ba năm trở lại đây và chỉ có duy nhất một phân tích gộp so sánh hiệu quả điều trị, tuy nhiên không hề so sánh về tỉ lệ có thai lâm sàng giữa Metformin và Inositol. Các nghiên cứu nếu có kích cỡ mẫu còn nhỏ và đối tượng nghiên cứu chưa đồng nhất, thời gian

theo dõi còn ngắn. Bước đầu, các nghiên cứu này ghi nhận Inositol có hiệu quả ít nhất là tương đương với Metformin trong gây phóng noãn tự nhiên, cải thiện các triệu chứng của HCBTĐN, cải thiện chỉ số đường huyết, mỡ máu [30], cải thiện chỉ số sinh trắc học [31] giảm nồng độ Testosterone huyết thanh, giảm chỉ số mFG [32] nhưng Inositol ít tác dụng phụ hơn nhiều so với Metformin [30].

Shorpour và cộng sự (2019) thực hiện một thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả của myo-inositol và Metformin lên kiểm soát đường máu, bilan lipid máu và biểu hiện gen liên quan đến Insulin và chuyển hóa lipid ở phụ nữ HCBTĐN, kết luận rằng nhìn chung, sử dụng Myo-Inositol trong vòng 12 tuần, so với metformin có các tác động có lợi lên kiểm soát đường huyết, triglycerides và nồng độ VLDL-cholesterol cũng như biểu hiện gen PPAR- γ . Tuy nhiên hạn chế lớn của nghiên cứu này cỡ mẫu rất nhỏ (53 bệnh nhân cho cả 2 nhóm) và thời gian can thiệp ngắn (12 tuần) [33].

Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng gần đây nhất với cỡ mẫu khá lớn (200 bệnh nhân HCBTĐN) của Thalamati và cộng sự (2019) [34] nhằm so sánh hiệu quả của việc bổ sung đồng thời Myo-Inositol và D-chiro-Inositol so với Metformin trong quản lý phụ nữ HCBTĐN vô sinh có béo phì, kết cục đầu ra bao gồm sự điều hòa chu kỳ kinh nguyệt, mFG, đường huyết, nồng độ Insulin, nồng độ DHEA, Testosterone và chỉ số LH/FSH đầu chu kỳ kinh nguyệt. Thalamati kết luận rằng các chỉ số kể trên đều cải thiện ở cả 2 nhóm, tuy nhiên nhóm sử dụng phối hợp Myo- Ins và D-chir-Ins cải thiện tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm Metformin.

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mù đơn có đề cập đến tỉ lệ có thai gần đây nhất của Pourghasem và cộng sự (2019) thực hiện trên 150 bệnh nhân vô sinh có mắc HCBTĐN đánh giá hiệu quả của Inositol và Metformin lên các bệnh nhân HCBTĐN đề kháng với Letrozole [35]. Tất cả các bệnh nhân này được kê đơn 7,5 mg Letrozole mỗi ngày trong 5 ngày từ ngày 3 chu kỳ kinh nguyệt. Các bệnh nhân không có phóng noãn sẽ được chia làm 3 nhóm: nhóm 1 (nhóm chứng) được sử dụng 200 μ cg acid folic (nhóm chứng), nhóm 2 sử dụng 1500 mg Metformin hàng ngày kết hợp với 200 μ cg acid folic, và nhóm 3 sử dụng Inositol 2g/ngày kết hợp với 200 μ cg acid folic trong vòng 3 tháng. Vào chu kỳ cuối của điều trị, 7,5 mg Letrozole được kê để kích thích phóng noãn. Kết cục chính gồm cải thiện chức năng buồng trứng và có thai. Kết quả của nghiên cứu cho thấy bổ sung Inositol và Metformin trong điều trị bệnh nhân vô sinh mắc HCBTĐN đề kháng với Letrozole cải thiện chức năng buồng trứng, nhưng không có ý

nghĩa thống kê. Điều đáng chú ý là trong nghiên cứu này, Inositol dường như có hiệu quả hơn Metformin ở những bệnh nhân có BMI bình thường. Liên quan đến tỉ lệ có thai, nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ có thai thấp hơn ở nhóm Letrozole + acid folic + inositol hơn những nhóm khác, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Duy nhất một nghiên cứu phân tích gộp thực hiện bởi Facchinetti và cộng sự, xuất bản năm 2019, nghiên cứu hiệu quả ngắn hạn giữa Metformin và Inositol trên phụ nữ có HCBTĐN [36]. Trong phân tích gộp này có 6 thử nghiệm lâm sàng với 355 bệnh nhân được đưa vào phân tích, kết luận vào cuối thời điểm điều trị, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào giữa Metformin và Inositol khi so sánh về nồng độ Insulin máu, chỉ số HOMA, Testosterone, nồng độ SHBG, và chỉ số khối cơ thể. Tuy nhiên, có bằng chứng có đủ độ mạnh về gia tăng các tác dụng phụ khi sử dụng Metformin so sánh với nhóm bệnh nhân dùng Inositol. Đây là nghiên cứu phân tích gộp đầu tiên so sánh hiệu quả giữa Metformin và Inositol lên sự thay đổi nội tiết của HCBTĐN, các đối tượng nghiên cứu từ các chủng tộc khác nhau cho phép các phát hiện trong phân tích gộp này có khả năng chuyển giao rộng rãi. Đồng thời chỉ có các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên mới được đưa vào phân tích nhằm tối thiểu các sai lệch. Tuy nhiên điểm yếu của nghiên cứu là không có một thử nghiệm lâm sàng mù đôi nào được đưa vào phân tích gộp, các kết cục đầu ra không phải luôn được báo cáo trong tất cả các nghiên cứu, các kết quả lựa chọn phân tích đôi khi không phải là kết cục chính của một vài nghiên cứu. Liều và thời gian sử dụng các chế phẩm Metformin và Inositol cũng không đồng nhất giữa các nghiên cứu.

4. KẾT LUẬN

Các dữ liệu và bằng chứng từ trong y văn đã chứng minh được Metformin có khả năng làm giảm đề kháng Insulin, đồng thời cải thiện các thông số nội tiết, lipid, rối loạn kinh nguyệt, cải thiện chức năng buồng trứng và gia tăng tỉ lệ có thai tự nhiên ở những phụ nữ có HCBTĐN. Mặc dù cơ chế tác động và các nghiên cứu gần đây cho thấy Inositol có hiệu quả trong việc cải thiện các triệu chứng và dấu hiệu của HCBTĐN, rối loạn chuyển hóa và các thông số nội tiết đồng thời dễ dung nạp và rất ít tác dụng phụ, các nghiên cứu này còn dừng lại ở số lượng, cỡ mẫu, thời gian điều trị, theo dõi và các kết cục nghiên cứu có độ mạnh nghiên cứu còn thấp. Y văn hiện nay vẫn còn thiếu các nghiên cứu có độ tin cậy cao so sánh hiệu quả giữa Inositol so với các chất tăng nhạy cảm với Metformin khác, đặc biệt về tỉ lệ có thai và tỉ lệ trẻ sinh ra sống.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fauser BC *et al.*, Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 97, 28-38 e25 (2012).
2. Lizneva D *et al.*, Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2016; 106, 6-15.
3. Azziz R *et al.*, Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2, 16057.
4. Dumesic DA *et al.*, Scientific Statement on the Diagnostic Criteria, Epidemiology, Pathophysiology, and Molecular Genetics of Polycystic Ovary Syndrome. *Endocr Rev* 2015; 36, 487-525.
5. Diamanti-Kandarakis E, *et al.*, Pathophysiology and types of dyslipidemia in PCOS. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18, 280-285.
6. Vrbikova J *et al.*, Insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89, 2942-2945.
7. Wang YW, He SJ, Feng X, Cheng J, Kui YT, Tian L, Huang Q. Metformin: a review of its potential indications. *Drug Des Devel Ther* 2019; 11: 2421-2429.
8. Awalekar J, Awalekar C, Jadhav V, Chivate CG, Pawardhan MH. Effect of Metformin and Myoinositol and lifestyle modification in patients of polycystic ovarian disease (PCOD). *IJBR* 2015; 6(09): 698-704.
9. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in bese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* Jun 2010; 162(6): 1093-9.
10. Nagaria T *et al.* Effect of Myoinositol and Metformin in combination on clinical and hormonal profile in patients of polycystic ovarian syndrome. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2019; 8(2):702-709.
11. Parth Shah. Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol as a therapeutic consideration for Polycystic Ovarian Syndrome. *EC Endocrinology and Metabolic Research* 2019: 103-106.
12. Bizzarri M, Carlomagno G. Inositol: history of an effective therapy for Polycystic Ovarian Syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014; 18: 1896-1903.
13. Awartani KA, Cheung A. Metformin and Polycystic Ovary Syndrome: a literature review. *J Obstet Gynaecol Can* 2002; 24 (5): 393-401.
14. Robert L Barbieri, Davud A Ehrmann. Metformin for treatment of the polycystic ovary syndrome. *Uptodate* 2017.
15. Hany Lashen. Role of metformin in the management of polycystic ovary syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2010 Jun; 1 (3): 117-128.
16. Moran LJ, R. Pasquali, H. J. Teede, K. M. Hoeger, R. J. Norman, Treatment of obesity in polycystic ovary syndrome: a position statement of the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society. *Fertil Steril* 92, 1966-1982 (2009).
17. Arlt W, R. *et al.*, Thiazolidinediones but not metformin directly inhibit the steroidogenic enzymes P450c17 and 3beta -hydroxysteroid dehydrogenase. *JBC* 2001 276, 16767.
18. Mansfield R, Galea R, Brincat M, Hole D, Mason H. Metformin has direct effects on human ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 2003; 79 (4): 956-62.
19. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 11. Art. No.: CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
20. Teed HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, Piltonen T, Norman RJ, International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2018 Sep; 89(3):251-268.
21. Kalra B, Kalra S, Sharma JB. The inositols and polycystic ovarian syndrome. *Indian J Endocr Metab* 2016; 20: 720-4.
22. Vittorio Unfer, John E. Nestler *et al.* Effects of Inositol(s) in women with PCOS: a systematic review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology, 2016.*
23. Maria A. Sortino, Salvatore Salomone, Michele O. Carruba and Filippo Drago. Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols. *Front Pharmacol* 2017; 8:341.
24. Deepika Garg and Reshef Tal. Inositol Treatment and ART outcomes in Women with PCOS. *Int J Endocrinol* 2016.
25. Setareh Tais. Myo-Inositol in Polycystic Ovarian Syndrome, Supplement acts as a natural insulin sensitizer in PCOS patients. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(12):969-973.
26. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, Coomarasamy A, Khan K, Thangaratinam S. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* 2018 Feb;125(3):299-308. doi: 10.1111/1471-0528.14754. Epub 2017 Jul 14.
27. Lesoine B, Regidor P-A. Prospective Randomized Study on the Influence of Myoinositol in PCOS Women Undergoing IVF in the Improvement of Oocyte Quality, Fertilization Rate, and Embryo Quality. *Int J Endocrinol.* 2016;2016:4378507. doi: 10.1155/2016/4378507
28. Regidor P-A, Schindler AE, Lesoine B, Druckman R. Management of women with PCOS using myo-inositol and

folic acid. New clinical data and review of the literature. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Mar 2;34(2).

29. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hodgson R, Farquhar C. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012378.pub2>.

30. Nehra J, Kaushal J, Singhal SR, Ghalaut VS. A comparative study of myo inositol versus metformin on biochemical profile in polycystic ovarian syndrome in women. *IJPSR* 2017, 8(4): 1664-1670.

31. Nehra J, Kaushal J, Singhal SR, Ghalaut VS. Comparison of myo-inositol versus metformin on anthropometric parameters in polycystic ovarian syndrome in women. *IJPSR* 2017, 9 (4): 144-148.

32. Jamilian M, Farhat P, Foroozanfard F, Afshar Ebrahimi F, Aghadavod E, Bahmani F, Badehnoosh B, Jamilian H, Asemi Z. Comparison of myo-inositol and metformin on clinical, metabolic and genetic parameters in polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Aug;87(2):194-200. doi: 10.1111/cen.13366.

33. Shorkpour M, Foroozanfard F, Ebrahimi FA et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540570.

34. Thalamati S.A comparative study of combination of Myo-Inositol and D-chiro-inositol versus Metformin in the management of polycystic ovary syndrome in obese women with infertility. *JRCOG* 2019; 8(3). DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20190498>.

35. Pourghasem S, Bazarganipour F, Taghavi SA, Kutenae MA. The effectiveness of inositol and metformin on infertile polycystic ovary syndrome women with resistant to letrozole. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(4):1193-1199. Doi: 10.1007/s00404-019-05064-5. Epub 2019 Feb 5.

36. Facchinetti F, Orru B, Grandi G, Unfer V. Short-term effects of metformin and myo-inositol in women with polycystic ovarian syndrome (PCOS): a meta-analysis of randomized clinical trials. *Gynecol Endocrinol*. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540578.