

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN TĂNG NỒNG ĐỘ GLUCOSE HUYẾT TƯƠNG Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ SAU HÓA TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thị Hoa^{1*}, Lê Thị Hương Lan², Trần Thị Kim Phụng¹

¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên,

²Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm phân tích một số yếu tố liên quan đến tăng nồng độ glucose huyết tương ở các bệnh nhân ung thư sau hóa trị tại Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Bằng phương pháp mô tả, theo dõi dọc 266 bệnh nhân (BN) ung thư (UT) được hóa trị ít nhất 3 chu kỳ hóa chất trở lên. Kết quả cho thấy trước hóa trị, sau hóa trị chu kỳ 3 (CK3), nồng độ glucose tương ứng là $4,97 \pm 0,45$ mmol/L, $5,33 \pm 0,99$ mmol/L, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Sau CK3, tỷ lệ tăng glucose huyết tương ở nhóm BN UT đại tràng; nhóm BN UT điều trị bằng 5 fluoracil (5FU); nhóm BN UT điều trị bằng phác đồ FOLFOX cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN UT vú; nhóm BN UT điều trị bằng cyclophosphamid; nhóm BN UT điều trị bằng phác đồ AC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tương ứng (OR: 2,31; 95% CI: 1,39-3,87; $p < 0,01$); (OR: 2,15; 95% CI: 1,28-3,61; $p < 0,01$); (OR: 2,06; 95% CI: 1,21-3,48; $p < 0,01$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tăng glucose huyết tương theo giai đoạn UT cũng như theo chỉ số khối cơ thể. Kết quả nghiên cứu cho thấy có tăng nồng độ glucose huyết tương sau hóa trị; nồng độ glucose huyết tương thay đổi sau hóa trị khác nhau theo loại UT, loại hóa chất cũng như theo phác đồ điều trị.

Từ khóa: Glucose; ung thư; hóa trị; yếu tố liên quan; bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Ngày nhận bài: 26/5/2020; Ngày hoàn thiện: 08/7/2020; Ngày đăng: 10/7/2020

SOME FACTORS RELATED TO HYPERGLYCEMIA IN CANCER PATIENTS IN THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Nguyen Thi Hoa^{1*}, Le Thi Huong Lan², Tran Thi Kim Phuong¹

¹TNU - University of Medicine and Pharmacy,

²Thai Nguyen National Hospital

ABSTRACT

This study aims to analyze some factor related to hyperglycemia in cancer patients in Thai Nguyen National Hospital. By a longitudinal study method of 266 cancer patients were treated at least 3 cycles of chemotherapy. The results show that prechemotherapy, after the 3rd cycle, the mean concentration of plasma glucose levels respectively were 4.97 ± 0.45 mmol/L, 5.33 ± 0.99 mmol/L, with statistically significant differences. After the 3rd cycle, the prevalence of hyperglycemia in patients with colon cancer, in patients treated with 5FU, in patients treated with FOLFOX regimen were higher than in patients with breast cancer, in patients treated with cyclophosphamid, in patients treated with AC regimen, with respectively statistically significant differences (OR: 2.31; 95% CI: 1.39-3.87; $p < 0.01$); (OR: 2.15; 95% CI: 1.28-3.61; $p < 0.01$); (OR: 2.06; 95% CI: 1.21-3.48; $p < 0.01$). Increased plasma glucose levels after chemotherapy. Plasma glucose levels changed differently by tumor types chemotherapeutic agents and regimens. After the 3rd cycle, the prediabetes, diabetes were 19.9% and 3.4%.

Keywords: Glucose; cancer; chemotherapy; related factor; Thai Nguyen National Hospital

Received: 26/5/2020; Revised: 8/7/2020; Published: 10/7/2020

* Corresponding author. Email: hoanguyenthi74hstn@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Hóa trị liệu là một trong những chỉ định thường gặp ở các bệnh nhân UT với nhiều mục đích điều trị khác nhau. Ngoài việc kiểm soát vi di căn, giảm sự tái phát, kéo dài thời gian sống thêm cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống, những độc tính do hóa trị gây ra cho bệnh nhân UT khá nhiều do đây là liệu pháp toàn thân, trong đó có những rối loạn về glucose máu.

Tăng glucose máu rất thường gặp ở các bệnh nhân UT, đặc biệt ở những bệnh nhân UT được điều trị hóa chất. Hóa trị ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu và đây là một trong những độc tính của điều trị hóa chất. Tăng nồng độ glucose máu làm giảm đáp ứng với hóa trị, gây ảnh hưởng trực tiếp đến sự phát triển của tế bào và gây kháng thuốc của tế bào UT. Hơn nữa, tăng nồng độ glucose máu trong quá trình điều trị hóa chất là yếu tố nguy cơ độc lập làm tăng khả năng tái phát và tử vong ở bệnh nhân UT [1].

Nồng độ glucose máu ở bệnh nhân UT bị ảnh hưởng bởi các loại hóa chất, các phác đồ điều trị cũng như loại UT. Glucocorticoid là loại thuốc ức chế miễn dịch thường được sử dụng trong điều trị ở bệnh nhân UT. Việc sử dụng steroid có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose, đặc biệt là tăng glucose sau ăn [2], một số loại thuốc khác được sử dụng ở bệnh nhân UT như methotrexate, cyclophosphamide, paclitaxel có thể là nguyên nhân gây đái tháo đường [1]. Tăng glucose máu có ảnh hưởng đến tiên lượng ở bệnh nhân UT [2]. Theo nghiên cứu của tác giả Monzavi-Karbassi cho thấy, ở nhóm bệnh nhân UT vú có nồng độ glucose huyết ngẫu nhiên tăng thì thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival-OS) và thời gian tái phát khối u (Time to Tumor Recurrence -TTR) ngắn hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân nồng độ glucose bình thường. Nồng độ glucose cao thường kèm theo với tăng nồng độ insulin gây kích thích tế bào UT phát triển và tăng sinh tế bào. Nồng độ insulin tăng có liên quan đến thời gian tái

phát nhanh và thời gian sống thêm ngắn hơn [3]. Để tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến tăng glucose huyết tương sau hóa trị, bài báo này được thực hiện với mục tiêu:

Phân tích một số yếu tố liên quan đến tăng nồng độ glucose huyết tương ở các bệnh nhân ung thư sau hóa trị tại Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 266 BN UT được điều trị ít nhất 3 chu kỳ hóa chất tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Tất cả bệnh nhân UT có chỉ định hóa trị và đồng ý tham gia nghiên cứu. Tất cả đều được xét nghiệm định lượng glucose huyết tương trước điều trị hóa chất và không có rối loạn. Hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có tiền sử rối loạn dung nạp glucose hoặc đái tháo đường.

+ Tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn glucose huyết tương theo tiêu chuẩn của ADA năm 2010, trong nghiên cứu này chúng tôi dựa vào tiêu chí sau:

+ Chẩn đoán đái tháo đường:

- Nồng độ glucose huyết tương lúc đói $\geq 7,0$ mmol/L.

+ Chẩn đoán tiền đái tháo đường:

- Nồng độ glucose huyết tương lúc đói: từ 5,6 mmol/L - 6,9 mmol/L.

* *Cách lấy mẫu bệnh phẩm*

- Cách lấy mẫu bệnh phẩm: Bệnh nhân được lấy mẫu tại 2 thời điểm (trước điều trị hóa chất, sau chu kỳ điều trị hóa chất 3 (CK3)). Lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, lúc đói. Mẫu máu được ly tâm lấy huyết tương và làm xét nghiệm ngay.

2.2. Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 12 năm 2017 đến tháng 6 năm 2019.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Khoa Sinh hóa, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Trường Đại học Y khoa Thái Nguyên.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả, theo dõi dọc. Chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

2.5. Thiết bị nghiên cứu

Các máy xét nghiệm sinh hóa tự động OLYMPUS AU.

Hóa chất do hãng BECKMAN COULTER cung cấp.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Thông tin chung: tuổi, giới, loại ung thư.
- Thông tin về hóa trị: phác đồ điều trị (loại thuốc, số đợt điều trị) theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại quyết định 3338/QĐ-BYT ngày 09/9/2013 [4].
- Định lượng glucose huyết tương để đánh giá rối loạn chuyển hóa glucid.

2.7. Kỹ thuật thu thập số liệu

Thu thập số liệu các thông tin chung và chỉ tiêu lâm sàng, thông tin về hóa trị theo mẫu phiếu điều tra.

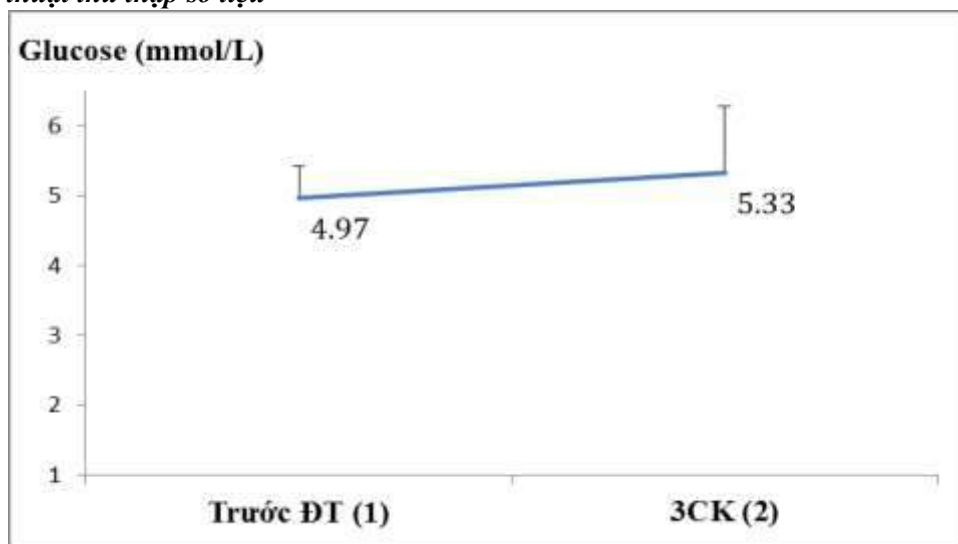
Định lượng glucose huyết tương theo quy trình chuẩn trên máy AU.

2.8. Phương pháp xử lý số liệu: Theo phương pháp thống kê y học.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu.

3. Kết quả nghiên cứu

Trong số 266 bệnh nhân UT thì UT vú chiếm tỷ lệ cao nhất (36,5%), UT đại tràng (ĐT) chiếm 27,8%, UT phổi chiếm 12,4%, UT trực tràng (TTr) 8,3% và UT dạ dày (DD) 6,8%. Một số loại UT chiếm tỷ lệ thấp (<1%) là UT hạch, tuyến tiền liệt và bàng quang.



Hình 1. Nồng độ glucose huyết tương ở bệnh nhân UT trước và sau hóa trị

Kết quả Hình 1 cho thấy, nồng độ glucose huyết tương ở nhóm bệnh nhân UT trước điều trị hóa chất là $4,97 \pm 0,45$ mmol/L, nồng độ glucose huyết tương sau CK3 là $5,33 \pm 0,99$; tỷ lệ tiền đái tháo đường; đái tháo đường sau CK3 19,9%; 3,4%. Sau điều trị hóa chất nồng độ glucose huyết tương cao hơn có ý nghĩa so với trước điều trị hóa chất, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Bảng 1. Mô tả mối liên quan giữa loại ung thư với tăng glucose huyết tương

Loại UT	Glucose		Bình thường		Tăng	
	n	%	n	%	n	%
ĐT (SL=74)	44	59,5	30	31,5		
Vú (SL=97)	80	82,5	17	17,5		
OR				2,31		
95% CI				1,39-3,87		
p				<0,01		

Kết quả bảng 1 cho thấy, ở nhóm BN ung thư đại tràng có nguy cơ tăng nồng độ glucose huyết tương cao hơn 2,31 lần so với nhóm BN ung thư vú, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (CI: 1,39-3,87, $p < 0,01$).

Bảng 2. Mô tả mối liên quan giữa giai đoạn bệnh với tăng glucose huyết tương

Giai đoạn	Glucose		Bình thường		Tăng	
	n	%	n	%		
III (SL=143)	104	72,7			39	27,3
II (SL=111)	89	80,9			21	19,1
OR				1,43		
95% CI				0,89-2,28		
p				>0,05		

Kết quả bảng 2 cho thấy, ở nhóm BN ung thư giai đoạn III có nguy cơ tăng nồng độ glucose huyết tương cao hơn 1,43 lần so với nhóm BN ung thư giai đoạn II, với sự khác biệt có ý nghĩa không có ý nghĩa thống kê (CI: 0,89-2,28, $p > 0,05$).

Bảng 3. Mô tả mối liên quan giữa chỉ số BMI với tăng glucose huyết tương

BMI	Glucose		Bình thường		Tăng	
	n	%	n	%		
TC-BP (SL=44)	30	68,2			14	31,8
BT (SL=174)	126	73,0			48	27,0
OR				1,15		
95% CI				0,7-1,89		
p				>0,05		

Kết quả bảng 3 cho thấy, ở nhóm BN ung thư có thừa cân, béo phì có nguy cơ rối loạn glucose huyết tương cao hơn 1,15 lần so với nhóm BN ung thư không thừa cân, béo phì, với sự khác biệt có ý nghĩa không có ý nghĩa thống kê (CI: 0,70-1,89, $p > 0,05$).

Bảng 4. Mô tả mối liên quan giữa loại hóa chất ĐT với tăng glucose HT

Hóa chất	Glucose		Bình thường		Tăng	
	n	%	n	%		
5 fluoracil (SL=98)	59	60,2			39	39,8
Cyclophosphamid (SL=81)	66	81,5			15	18,5
OR				2,15		
95% CI				1,28-3,61		
p				<0,01		

Kết quả bảng 4 cho thấy, ở nhóm BN ung thư điều trị bằng hóa chất 5 fluoracil có nguy cơ tăng nồng độ huyết tương cao hơn 2,15 lần so với nhóm BN ung thư điều trị bằng cyclophosphamid, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (CI: 1,28-3,61, $p < 0,01$).

Bảng 5. Mô tả mối liên quan giữa phác đồ điều trị với tăng glucose huyết tương

Phác đồ	Glucose		Bình thường		Tăng	
	n	%	n	%		
FOLFOX (SL=71)	41	57,7			30	42,3
AC (SL=73)	58	79,5			15	20,5
OR				2,06		
95% CI				1,21-3,48		
p				<0,01		

Kết quả bảng 5 cho thấy, ở nhóm BN ung thư điều trị bằng phác đồ FOLFOX có nguy cơ tăng nồng độ glucose huyết tương cao hơn 2,06 lần so với nhóm BN ung thư điều trị bằng phác đồ AC, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (CI: 2,06-3,48, $p < 0,01$).

4. Bàn luận

Nghiên cứu về ảnh hưởng hóa trị trong điều trị UT đến chuyển hóa glucid ở 266 bệnh nhân UT tại Trung tâm Ung bướu bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, sau CK 3, nồng độ glucose huyết tương đều cao hơn có ý nghĩa so với trước điều trị hóa chất (biểu đồ 1). Tỷ lệ bệnh nhân tiền đái tháo đường, đái tháo đường tương ứng sau CK 3 tương ứng là 19,9% và 3,4%.

Ji (2013) nghiên cứu về tỷ lệ đái tháo đường và tiền đái tháo đường sử dụng nghiệm pháp tăng đường huyết lúc đói ở 119 bệnh nhân UT đã được điều trị phẫu thuật hoặc hóa trị với thời gian ít nhất sau 3 tháng (trung bình là 18 tháng), kết quả nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ đái tháo đường, tiền đái tháo đường tương ứng là 21,8% và 43,7%. Tỷ lệ này cao hơn so với người bình thường ở Trung Quốc tương ứng là 8,7% và 14,8 % [2].

Tác giả Weiser (2004) đã nghiên cứu về tỷ lệ tăng glucose huyết ở 278 trường hợp bệnh bạch cầu cấp dòng lympho đang điều trị hóa chất tấn công. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ tăng glucose là 103 bệnh nhân (37%), những bệnh nhân này có thời gian lui bệnh hoàn toàn (complete remission duration-CRD) và thời gian sống thêm ngắn hơn so với nhóm bệnh nhân không tăng nồng độ glucose huyết (24 tháng so với 52 tháng với $p < 0,001$; 29 tháng so với 88 tháng với $p < 0,001$). Hơn nữa, những bệnh nhân này dễ bị nhiễm trùng hơn so với nhóm bệnh nhân không tăng glucose huyết (16,5% so với 8,0% với $p < 0,03$) [5].

Tác giả Mohammed (2016) đã nghiên cứu về chuyển hóa glucose ở 383 bệnh nhân UT

được hóa trị, kết quả nghiên cứu cho thấy có 291 bệnh nhân (76,0%) nồng độ glucose ở mức bình thường và 92 bệnh nhân (24,0%) tiến triển thành đái tháo đường. Những bệnh nhân UT bạch cầu cấp dòng lympho điều trị bằng L-Asparaginase và steroid liều cao; bệnh nhân có chỉ số BMI cao hơn mức bình thường có nguy cơ cao tiến triển thành đái tháo đường [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, ở nhóm bệnh nhân UT đại tràng, nhóm BN điều trị bằng hóa chất 5FU, nhóm bệnh nhân điều trị bằng phác đồ FOLFOX, tỷ lệ tăng nồng độ glucose huyết tương cao hơn so với nhóm bệnh nhân UT vú, nhóm bệnh nhân điều trị bằng cyclosporin cũng như nhóm bệnh nhân điều trị bằng phác đồ AC, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$.

Sheriff (2016), nghiên cứu về nồng độ glucose ở 38 bệnh nhân UT vú không mắc đái tháo đường kèm theo được điều trị fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamid (FEC) và 8mg dexamethasone... Nồng độ glucose huyết tương được xác định ở 6 chu kỳ hóa chất tại các thời điểm: trước chu kỳ hóa chất, ngay sau uống dexamethasone, sau khi kết thúc chu kỳ hóa chất và sau kết thúc chu kỳ hóa chất 10 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ glucose trước chu kỳ hóa chất không có sự khác biệt giữa các chu kỳ; nồng độ glucose ngay sau uống dexamethasone, sau khi kết thúc chu kỳ hóa chất tăng dần theo các chu kỳ hóa chất cao nhất ở chu kỳ 6, ở chu kỳ 5 và 6 nồng độ glucose cao hơn có ý nghĩa so với chu kỳ 1 ở nhóm bệnh nhân sử dụng dexamethasone và docetaxel [7].

Tác giả Yang (2016) đã nghiên cứu ở 2029 bệnh nhân UT để phân tích nồng độ glucose huyết tương trong thời gian bệnh nhân điều trị hóa chất, kết quả nghiên cứu cho thấy có 331 bệnh nhân (16,3%) có tăng glucose huyết tương, trong đó số bệnh nhân nam chiếm 62,8%, nữ chiếm 37,2%. Nồng độ glucose huyết tương thay đổi từ khoảng 3,89-6,1

mmol/L (trước điều trị hóa chất) lên $7,4 \pm 1,3$ mmol/L (sau điều trị hóa chất). Nồng độ glucose huyết tương cao hơn ở những bệnh nhân UT đại tràng, vú, dạ dày và phổi. Loại hóa chất và phác đồ điều trị hóa chất cũng ảnh hưởng khác nhau đến nồng độ glucose, với hóa chất là 5FU, irinotecan và phác đồ điều trị cisplatin+tegafur có nồng độ glucose huyết tương cao hơn so với các loại hóa chất và các phác đồ điều trị khác [1]. Giải thích nồng độ glucose huyết tương tăng ở bệnh nhân sau điều trị hóa chất, tác giả cho rằng nhiều loại hóa chất gây tổn thương tế bào β của đảo tụy dẫn đến ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp và bài tiết insulin làm gián đoạn quá trình kiểm soát glucose và có thể gây đái tháo đường. Hơn nữa, một số hóa chất chống UT còn gây tổn thương gan, vì vậy cũng ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid [1].

Nồng độ glucose huyết tương ở bệnh nhân UT được hóa trị không chỉ ảnh hưởng bởi các loại hóa chất, các phác đồ điều trị mà một số yếu tố khác như chế độ ăn uống (đặc biệt những sản phẩm có đường), chế độ luyện tập cũng góp phần thay đổi nồng độ glucose huyết tương. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chưa kiểm soát được chế độ ăn, chế độ luyện tập của người bệnh, đây chính là những hạn chế của nghiên cứu.

5. Kết luận

Có sự tăng nồng độ glucose huyết tương sau hóa trị. Nồng độ glucose huyết tương thay đổi sau hóa trị khác nhau theo loại UT, loại hóa

chất cũng như theo phác đồ điều trị. Sau hóa trị CK3, tỷ lệ tiền đái tháo đường, đái tháo đường là 19,9%, 3,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1]. J. Yang, B. Jia, Y. Qiao, W. Chen, and X. Qi, "Variations of blood glucose in cancer patients during chemotherapy," *Nigerian Journal of Clinical Practice*, vol. 19, no. 6, pp. 704-708, 2016.
- [2]. G. Y. Ji, L. B. Jin, and R. J. Wang, "Incidences of diabetes and prediabetes among female adult breast cancer patients after systemic treatment," *Med Oncol*, vol. 30, pp. 687-690, 2013.
- [3]. Monzavi-Karbassi et al, "Pre-diagnosis blood glucose and prognosis in women with breast cancer," *Cancer & Metabolism*, vol. 4, no. 7, pp. 1-6, 2016.
- [4]. Ministry of Health, *Guidelines for the diagnosis and treatment of cancer at Decision 3338/QĐ-BYT*, September, 2013.
- [5]. M. A. Weiser, M. E. Cabanillas, and M. Konopleva, "Relation between the duration of remission and hyperglycemia during induction chemotherapy for acute lymphocytic leukemia with a hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone/methotrexate-cytarabine regimen," *Cancer*, vol. 100, pp. 1179-1185, 2004.
- [6]. R. Mohammed, and R. J. Kumar, "Interrelationship of BMI and steroids on glycaemic levels in patient on chemotherapy," *International Journal of Research in Medical Sciences*, vol. 4, no. 2, pp. 491-494, 2016.
- [7]. D. S. Sheriff, "Glucose Intolerance During Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer," *J Cancer Prev Curr Res*, vol. 6, no. 1, pp. 102-103, 2016.