

HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐƯỢC HÓA TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thị Hoa*, Trần Thị Kim Phượng
Trường Đại học Y Dược – ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm xác định nồng độ một số chỉ số hóa sinh liên quan đến hội chứng chuyển hóa (HCCH) ở bệnh nhân ung thư sau hóa trị. Bằng phương pháp mô tả, theo dõi dọc 266 bệnh nhân được hóa trị ít nhất 6 chu kỳ (CK) tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Kết quả cho thấy sau hóa trị CK6, một số đặc điểm lâm sàng liên quan đến HCCH gồm cân nặng, chỉ số BMI, huyết áp đều cao hơn so với trước hóa trị ($p>0,05$); nồng độ glucose và một số thành phần lipid huyết tương như cholesterol_{TP}, triglycerid, LDL-C đều cao hơn có ý nghĩa so với trước hóa trị, nồng độ HDL-C huyết tương thấp hơn có ý nghĩa so với trước hóa trị. Tỷ lệ tăng huyết áp là 31,9%, tỷ lệ tiền đái tháo đường là 21,4%, tỷ lệ đái tháo đường là 7,4%, tỷ lệ rối loạn ít nhất một thành phần lipid huyết tương là 64,3%, tỷ lệ HCCH là 22,9%. Có sự tăng một số chỉ số thuộc HCCH ở bệnh nhân sau hóa trị. Tỷ lệ HCCH là 22,9%.

Từ khóa: Lipid; ung thư; hội chứng chuyển hóa; hóa trị, Thái Nguyên.

Ngày nhận bài: 19/02/2020; Ngày hoàn thiện: 11/6/2020; Ngày đăng: 22/6/2020

METABOLIC SYNDROME IN CANCER PATIENTS AFTER CHEMOTHERAPY IN THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Nguyen Thi Hoa*, Tran Thi Kim Phuong
TNU - University of Medicine and Pharmacy

ABSTRACT

Study to determining the levels of plasma some biochemistry test related to metabolic syndrome in levels in cancer patients before and after chemotherapy. By a longitudinal study method of 266 cancer patients were treated at least 6 cycles of chemotherapy in Oncology department in Thai Nguyen National hospital. The results show that after the 6th cycle, some characteristics of metabolic syndrome include weight, BMI and blood pressure were higher than before chemotherapy ($p>0.05$). Fasting levels of plasma glucose, total cholesterol, triglycerides, LDL-C were significantly higher than before chemotherapy, fasting levels of plasma HDL-C was significantly lower than before chemotherapy. The hypertension was 31.9%, the prediabetes was 21.4%, the diabetes was 7.4%, the at least one component of lipid profile disorder was 64.3%, the metabolic syndrome was 22.9%. After chemotherapy statistically significantly increases some component of metabolic syndrome. The metabolic syndrome was 22.9%.

Key word: Lipid profiles; cancer; metabolic syndrome; chemotherapy, Thai Nguyen.

Received: 19/02/2020; Revised: 11/6/2020; Published: 22/6/2020

* Corresponding author. Email: hoanguyenthi74hstn@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Nhờ những tiến bộ trong chẩn đoán sớm và điều trị ung thư nên thời gian sống thêm của bệnh nhân được cải thiện đáng kể. Theo số liệu nghiên cứu gần đây thì thời gian sống thêm sau 5 năm khi đã điều chỉnh theo tuổi khoảng 50% ở tất cả các loại ung thư. Mặc dù thời gian sống thêm của bệnh nhân được gia tăng nhưng bệnh nhân có nguy cơ phải đối mặt với những tác dụng phụ lâu dài của quá trình điều trị như béo phì, giảm khả năng sinh sản, tăng huyết áp, bệnh tim mạch, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn lipid máu cũng như làm suy giảm chức năng của các cơ quan. Một số các biểu hiện trên thuộc hội chứng chuyển hóa (Metabolic Syndrome - HCCH) [1], [2]. Đây là một vấn đề sức khỏe cộng đồng đáng quan tâm vì tỷ lệ ngày càng gia tăng trên toàn thế giới [3]. Hơn nữa, theo kết quả một số nghiên cứu thì HCCH có liên quan đến nguy cơ cao gây ung thư gan, ung thư đại tràng, ung thư bàng quang ở nam và ung thư tụy, đại tràng, buồng trứng cũng như ung thư vú ở phụ nữ [3]. HCCH và các yếu tố liên quan, bao gồm béo phì, lười vận động, tăng acid uric máu, kháng insulin, sinh học viêm tăng cao và adipokine bị thay đổi, cũng có liên quan với tăng nguy cơ ung thư vú và tăng nguy cơ tái phát bệnh [2].

Điều trị hóa chất là tác nhân gây HCCH do gây độc tính với tuyến sinh dục. Hóa trị có thể làm giảm nồng độ estrogen và testosterone, đây là yếu tố gây béo phì trung tâm, rối loạn lipid máu và kháng insulin. Liệu hóa chất trong điều trị ung thư có ảnh hưởng như thế nào đến chuyển hóa các chất ở bệnh nhân hóa trị? Để trả lời câu hỏi trên đề tài này được thực hiện với mục tiêu:

Xác định nồng độ một số chỉ số hóa sinh liên quan đến hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân ung thư sau hóa trị.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 266 BN được điều trị ít nhất 6 chu kỳ hóa chất tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Bệnh nhân ung thư có chỉ định hóa trị. Tất cả đều được xét nghiệm các thành phần lipid và 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 chuyển hóa glucid, lipid trước đó.

Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa theo NCEP ATPIII khi có 3 trong 5 tiêu chuẩn sau:

1. Vòng eo ≥ 102 cm ở nam và ≥ 88 cm ở nữ.
2. Tăng huyết áp: huyết áp tâm thu (HATT) ≥ 130 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) ≥ 85 mmHg và/hoặc điều trị thuốc hạ áp.
3. Giảm HDL-C $< 1,03$ mmol/L.
4. Tăng glucose máu lúc đói $\geq 5,6$ mmol/L hay sử dụng thuốc hạ glucose máu.
5. Tăng triglycerid $\geq 1,7$ mmol/L hay sử dụng thuốc hạ triglycerid. Tăng cholesterolTP $\geq 5,2$ mmol/L. Tăng LDL-C $\geq 3,1$ mmol/L.

* Cách lấy mẫu bệnh phẩm

Bệnh nhân được lấy mẫu tại 2 thời điểm (trước điều trị hóa chất, sau hóa trị chu kỳ 6 (CK6)). 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

Nghiên cứu được thực hiện tại 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

Nghiên cứu sử dụng các phương pháp mô tả, theo dõi dọc và chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

2.5. Thiết bị nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng các máy xét nghiệm sinh hóa tự động OLYMPUS AU.

Hóa chất do hãng BECKMAN COULTER cung cấp.

2.6. Chỉ tiêu nghiên cứu

Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Thông tin chung: tuổi, giới, chỉ số khối cơ thể (BMI), huyết áp.

- 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 và tất cả bệnh nhân nghiên cứu đều được sử dụng các chế phẩm glucocorticoid với mục đích chống shock trong truyền hóa chất [4].

- Định lượng lipid huyết tương gồm TC, TG, HDL-C và LDL-C.

- Định lượng glucose huyết tương.

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, lipid 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: Được tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu.

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Mô tả đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$	n (%)
Tuổi (năm)	56,3 ±11,4	
Giới	Nam	110 (41,4)
	Nữ	156 (58,6)
	20,7 ±2,5	
BMI (kg/m ²)	Thấp cân	48 (18,0)
	Bình thường	174 (65,4)
	Thừa cân	29 (10,9)
	Béo phì	15 (5,6)
	Tổng	266
Giai đoạn	II	156 (58,6)
	III	98 (36,8)
	IV	12 (4,5)
	Tổng	266
Tình trạng kinh nguyệt	Mãn kinh	60 (38,5)
	Chưa mãn kinh	96 (61,5)
	Tổng	156
Hóa chất điều trị	5 fluoracil	98 (36,8)
	Cyclophosphamid	81 (30,5)
	Doxorubicin	86 (32,3)
	Cisplatin	58 (21,8)
	Paclitacel	58 (21,8)
	Oxa liplatin	81 (30,5)

Nhận xét: Kết quả ở bảng 1 cho thấy độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 56,3 ±11,4 (năm), tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn so với bệnh nhân nam, đa số bệnh nhân có chỉ số khối cơ thể bình thường, bệnh nhân ở giai đoạn II là cao nhất chiếm 58,6%. Tỷ lệ bệnh nhân chưa mãn kinh chiếm 61,5%. Một số loại hóa chất thường sử dụng với tỷ lệ dao động từ 21,8% - 36,8%.

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và sau hóa trị

Bảng 2. Mô tả sự thay đổi chỉ số nhân trắc trước và sau điều trị hóa trị

Chỉ số	Nhóm NC		% thay đổi	P (1,2)
	Trước điều trị (1)	Sau 6 CK (2)		
Cân nặng (kg)	51,4±7,6	56,3 ±11,4	5,2±4,6	>0,05
BMI (kg/m ²)	20,7±2,5	21,5±2,9	1,9±1,7	>0,05
HATT (mmHg)	122,7±11,6	128,5±17,3	8,3±3,2	>0,05
HATTr (mmHg)	81,4±9,2	86,3±11,9	4,9±2,7	>0,05
Tăng HA n (%)	0 (0)	85 (31,9)		>0,05

Nhận xét: Bảng 2 cho thấy sau hóa trị CK6, cân nặng, chỉ số khối cơ thể cũng như huyết áp của bệnh nhân đều cao hơn so với trước hóa trị, với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Tỷ lệ thay đổi các chỉ số này khá thấp (<10%). Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp sau hóa trị chiếm 31,9%.

Bảng 3. Mô tả nồng độ một số chỉ số hóa sinh huyết tương trước và sau hóa trị

Chỉ số	Nhóm NC		% thay đổi	P (1,2)
	Trước điều trị (1)	Sau 6 CK (2)		
TC (mmol/L)	4,42 ±0,50	5,09 ±0,63	16,4±22,3	<0,001
TG (mmol/L)	1,32 ±0,27	1,76 ±0,42	37,8±44,0	<0,001
HDL-C (mmol/L)	1,23 ±0,16	1,15 ±0,16	-5,6±15,8	<0,001
LDL-C (mmol/L)	2,50 ±0,43	3,07 ±0,53	25,0±27,1	<0,001
Glucose (mmol/L)	4,96±0,45	5,43±1,11	9,9±23,0	<0,001

Nhận xét: Kết quả bảng 3 cho thấy sau hóa trị, nồng độ cholesterol_{TP}, triglycerid, LDL-C, glucose huyết tương đều cao hơn, HDL-C thấp hơn so với trước hóa trị, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

Bảng 4. Mô tả tỷ lệ rối loạn một số chỉ số hóa sinh huyết tương sau hóa trị

Chỉ số	Thời gian		Sau 6 CK n (%) (2)
	Trước điều trị n (%) (1)		
Hội chứng chuyển hóa	0 (0)		61 (22,9)
Rối loạn từng chỉ số			
TC ≥5,2 mmol/L	0 (0)		109 (41,0)
TG ≥1,7 mmol/L	0 (0)		150 (56,4)
HDL-C ≤0,9 mmol/L	0 (0)		53 (19,9)
LDL-C ≥3,1 mmol/L	0 (0)		114 (42,9)
Tỷ lệ rối loạn 1 thành phần lipid huyết tương	0 (0)		171 (64,3)
Glucose			
5,6-6,9 mmol/L	0 (0)		57 (21,4)
≥7,0 mmol/L	0 (0)		20 (7,4)

Nhận xét: Kết quả bảng 4 cho thấy sau hóa trị, tỷ lệ rối loạn ít nhất một thành phần lipid khá cao chiếm 64,3%, tỷ lệ rối loạn từng chỉ số lipid dao động từ 19,9-56,4%, tỷ lệ tiền đái tháo và đái tháo đường theo nồng độ glucose máu lúc đối tương ứng là 21,4% và 7,4%. Tỷ lệ bệnh nhân có HCCH là 22,9%.

4. Bàn luận

Nghiên cứu về ảnh hưởng hóa trị đến một số chỉ số liên quan đến HCCH ở 266 bệnh nhân ung thư tại Trung tâm Ung bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả cho thấy sau hóa trị CK6, một số chỉ số như cân nặng, BMI, huyết áp

đều cao hơn so với trước hóa trị, song sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp là 31,9%. Nồng độ một số chỉ số glucose và lipid huyết tương tại CK6 đều cao hơn rõ rệt so với trước hóa trị. Sau hóa trị CK6, tỷ lệ tăng cholesterol_{TP}, triglycerid, LDL-C tương ứng là 41%, 56,4%,

42,9%, tỷ lệ giảm HDL-C là 19,9%. Tỷ lệ tiền đái tháo đường và đái tháo đường dựa vào nồng độ glucose tương ứng là 21,4% và 7,4%. Tỷ lệ bệnh nhân mắc HCCH là 22,9%.

Oudin (2011) nghiên cứu về HCCH ở 184 bệnh nhi bị ung thư máu, sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH theo NCEP-ATPIII, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ HCCH là 9,2%, tỷ lệ giảm HDL-C là 31,8%, tỷ lệ tăng triglycerid là 13%, tăng glucose máu là 5,7%, tỷ lệ tăng huyết áp là 25,3%, tỷ lệ tăng vòng eo là 14,5%, có 25,7% rối loạn ít nhất 1 tiêu chuẩn, 19,6% có 2 tiêu chuẩn trở lên [5]. Tỷ lệ rối loạn một số chỉ số thuộc HCCH trong nghiên cứu của nhóm tác giả cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Oudin có thể do đối tượng nghiên cứu của nhóm tác giả là người trưởng thành có độ tuổi trung bình là $56,3 \pm 11,4$ (năm) trong khi đối tượng nghiên cứu của tác giả Oudin là những bệnh nhi nên có sự khác biệt trên.

Tác giả De Haas (2013) nghiên cứu về HCCH ở 173 bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến sau hóa trị với thời gian theo dõi trung bình sau 5 năm, kết quả nghiên cứu cho thấy có 25% bệnh nhân mắc HCCH chung, tỷ lệ tăng cholesterol_{TP} là 24%, số bệnh nhân bị tăng huyết áp chiếm 59%, tỷ lệ bệnh nhân giảm HDL-C huyết tương là 44%, tỷ lệ tăng triglycerid là 14%, tỷ lệ tăng glucose là 14%. HCCH tăng dần theo tuổi, cao nhất ở nhóm 40-60 tuổi, chiếm tỷ lệ 35% [6]. Mặc dù tỷ lệ HCCH chung trong nghiên cứu của nhóm tác giả tương tự như nghiên cứu của tác giả De Haas (22,9% so với 25%) nhưng tỷ lệ rối loạn từng chỉ số lipid máu như cholesterol_{TP}, triglycerid trong nghiên cứu của nhóm tác giả cao hơn, tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp trong nghiên cứu của nhóm tác giả thấp hơn có thể do thời gian theo dõi sau hóa trị trong nghiên cứu của tác giả De Haas lâu hơn (trung bình 5 năm) so với nghiên cứu của nhóm tác giả [6].

Tác giả Dieli Conwright (2016) đã nghiên cứu về HCCH ở 86 bệnh nhân ung thư vú giai

đoạn sớm (giai đoạn I-III) sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán HCCH dựa vào 3 trong 5 tiêu chuẩn của NCEP-ATPIII. Các chỉ số này được đánh giá trước điều trị và sau điều trị bổ trợ 12-18 tuần. Kết quả nghiên cứu cho thấy cả 5 tiêu chí thuộc HCCH ở bệnh nhân ung thư vú sau điều trị đều thay đổi so với trước điều trị, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ [2]. Tỷ lệ thay đổi glucose, cholesterol_{TP}, triglycerid, LDL-C sau hóa trị tương ứng là 20,3%, 8,8%, 18,4%, 10,5%, tỷ lệ giảm HDL-C là 12,6%. So với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả thì tỷ lệ thay đổi triglycerid và LDL-C trong nghiên cứu của Dieli Conwright thấp hơn nhưng tỷ lệ thay đổi glucose và HDL-C huyết tương lại cao hơn [2].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Chueh (2017) cho thấy hóa trị đóng vai trò quan trọng gây ra HCCH nhưng cơ chế chưa rõ ràng, hóa trị ảnh hưởng đến HCCH do làm thiếu hụt các hormon hay các hóa chất như anthracyclines, camptothecins, epipodophyllotoxins thường sử dụng trong điều trị ung thư ở trẻ em gây rối loạn quá trình sao mã và dịch mã của ADN cũng như quá trình tổng hợp protein vì vậy làm phá vỡ sự tái tạo và trưởng thành của tế bào. Hơn nữa, một số thuốc có thể tương tác với các thụ thể hay các chất truyền tin thứ hai gây phá vỡ hoạt động của hormon. Một số thuốc gây kháng insulin, không kiểm soát được nồng độ glucose do ảnh hưởng trực tiếp đến sự nhạy cảm của insulin, tăng sản xuất các nhóm oxy hoạt động gây rối loạn chức năng của ty thể gây thay đổi quá trình chuyển hóa các chất [7]. Điều trị HCCH bao gồm thay đổi lối sống có thể sử dụng thuốc hoặc không sử dụng thuốc, không hút thuốc lá, điều trị giảm cholesterol, triglycerid và LDL-C, can thiệp chế độ ăn, chế độ luyện tập và điều trị hạ áp đạt mục tiêu. Thay đổi lối sống là khuyến nghị đầu tiên trong điều trị HCCH. Thay đổi lối sống sau chẩn đoán và điều trị ung thư đóng vai trò quan trọng trong sự hình thành HCCH [2]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra

rằng có mối tương quan nghịch giữa chế độ luyện tập cao với tỷ lệ HCCH ở cộng đồng [8].

Do cỡ mẫu không đủ lớn, thời gian theo dõi sau hóa trị chưa dài, sử dụng nhiều loại hóa chất cũng như phác đồ trên nhiều loại ung thư khác nhau nên các nhận xét chưa thực sự thuyết phục. Hơn nữa, một số yếu tố ảnh hưởng đến chuyển hóa glucid, lipid như chế độ ăn và luyện tập... chưa được kiểm soát. Tuy nhiên, những thông tin này cũng là những tham khảo quý với các bác sĩ hóa trị ung thư nói chung. Cần có những nghiên cứu theo dõi thời gian dài hơn, số lượng bệnh nhân nhiều hơn. Bệnh nhân cần được tư vấn về chế độ luyện tập để xác định xem chế độ luyện tập thường xuyên có tác động gì đến HCCH ở bệnh nhân ung thư sau hóa trị? Cần có những nghiên cứu để làm sáng tỏ vấn đề trên.

5. Kết luận

Tỷ lệ HCCH là 22,9%. Có sự tăng một số chỉ số thuộc HCCH ở bệnh nhân sau hóa trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/REFERENCES

- [1]. S. Casco, and E. Soto-Vega, "Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review," *Horm Cancer*, vol. 7, no. 5-6, pp. 289-295, 2016.
- [2]. C. M. Dieli-Conwright, L. Wong, and S. Waliany, "An observational study to examine changes in metabolic syndrome components in patients with breast cancer receiving neoadjuvant or adjuvant chemotherapy," *Cancer*, vol. 122, no. 17, pp. 2646-2653, 2016.
- [3]. F. Liang, S. Zhang, and H. Xue, "Risk of second primary cancers in cancer patients treated with cisplatin: a systematic review and meta-analysis of randomized studies," *BMC Cancer*, vol. 17, no. 1, p. 871, 2017.
- [4]. Ministry of Health, *Guidelines for the diagnosis and treatment of cancer at Decision 3338/QĐ-BYT 9th*, September, 2013.
- [5]. C. Oudin, M. C. Simeoni, and N. Sirvent, "Prevalence and risk factors of the metabolic syndrome in adult survivors of childhood leukemia," *Blood*, vol. 117, no. 17, pp. 4442-4448, 2011.
- [6]. E. C. De Haas, R. Altena, and H. M. Boezen, "Early development of the metabolic syndrome after chemotherapy for testicular cancer," *Ann Oncol*, vol. 24, no. 3, pp. 749-755, 2013.
- [7]. H. W. Chueh, and J. H. Yoo, "Metabolic syndrome induced by anticancer treatment in childhood cancer survivors," *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, vol. 22, no. 2, pp. 82-89, 2017.
- [8]. N. L. Westerink, J. Nuver, and J. D. Lefrandt, "Cancer treatment induced metabolic syndrome: Improving outcome with lifestyle," *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 108, pp. 128-136, 2016.