

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**TRẦN KIM SƠN**

**NGHIÊN CỨU KHÁNG INSULIN  
Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2017**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

**TRẦN KIM SƠN**

**NGHIÊN CỨU KHÁNG INSULIN  
Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN**

**Chuyên ngành: NỘI TIM MẠCH**

**Mã số: 62 72 01 41**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

*Người hướng dẫn khoa học*

**GS.TS. HUỖNH VĂN MINH**

**HUẾ - 2017**

# Lời Cảm Ơn

Tôi xin chân thành cảm ơn:

- Ban Giám hiệu trường Đại học Y Dược Huế và Ban Giám hiệu trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

- Bộ môn Nội, phòng Đào tạo Sau Đại học trường Đại học Y Dược Huế, đã tạo điều kiện tốt nhất giúp tôi hoàn thành khóa học và luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc với Gs.Ts. Huỳnh Văn Minh và Gs.Ts. Nguyễn Hải Thủy, quý Thầy đã dành nhiều thời gian, công sức, bảo bọc và luôn hỗ trợ tôi trong công việc cũng như trong nghiên cứu khoa học, góp phần rất lớn để hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin chân thành cảm ơn các Thầy Cô trường Đại học Y Dược Huế đã nhiệt tình chỉ dạy, truyền đạt những kiến thức quý báu cho tôi trong suốt thời gian học tập và nghiên cứu.

Tôi cũng chân thành cảm ơn quý Thầy Cô trong bộ

môn Nội, quý Thầy Cô trong hội đồng chấm học phần, chuyên đề và các Thầy Cô phản biện, tham gia hội đồng chấm luận các cấp đã nhiệt tình đóng góp nhiều ý kiến quý báu cho luận án được hoàn chỉnh hơn.

Cuối cùng tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn đến gia đình, đồng nghiệp, bạn bè luôn bên cạnh động viên, giúp đỡ và hỗ trợ tôi trong suốt quá trình học tập và hoàn thành quyển luận án này.

**Trần Kim Sơn**

## **LỜI CAM ĐOAN**

Tôi xin cam đoan toàn bộ số liệu nghiên cứu trong luận án này là của riêng tôi. Số liệu trung thực chính xác và chưa từng công bố ở bất cứ nơi nào.

**Nghiên cứu sinh**

**Trần Kim Sơn**

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

<b>ACCF</b>	American College of Cardiology Foundation (Trường môn tim Hoa Kỳ)
<b>AHA</b>	American Heart Association (Hội tim Hoa Kỳ)
<b>BNP</b>	Brain natriuretic peptide (Peptide lợi niệu type B)
<b>BMI</b>	Body Mass Index (Chỉ số khối cơ thể)
<b>BTTMCB</b>	Bệnh tim thiếu máu cục bộ
<b>CI</b>	Confidence interval Khoảng tin cậy
<b>ĐKTƯCT</b>	Đa khoa Trung Ương Cần Thơ
<b>ĐTĐ</b>	Đái tháo đường
<b>EF</b>	Ejection Fraction (Phân suất tổng máu)
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology (Hội tim châu Âu)
<b>FFA</b>	Free Fatty Acid (Axit béo tự do)
<b>G<sub>0</sub></b>	Glucose máu lúc đói
<b>G<sub>2</sub></b>	Glucose máu 2 giờ sau làm NPDNG
<b>HATTh</b>	Huyết áp tâm thu
<b>HATTr</b>	Huyết áp tâm trương
<b>HDL-c</b>	High Density Lipoprotein Cholesterol Cholesterol của lipoprotein tỉ trọng cao
<b>HOMA-IR</b>	Homeostasis Model Assessment-insulin resistance Mô hình xác định kháng insulin bằng hằng định nội môi
<b>I<sub>0</sub></b>	Insulin máu lúc đói

<b>I<sub>2</sub></b>	Insulin máu 2 giờ sau làm NPDNG
<b>KI</b>	Kháng insulin
<b>LDL-c</b>	Low Density Lipoprotein Cholesterol Cholesterol của lipoprotein có tỷ trọng thấp
<b>LVMI</b>	Left ventricular mass index Chỉ số khối cơ thất trái
<b>NMCT</b>	Nhồi máu cơ tim
<b>NPDNG</b>	Nghiệm pháp dung nạp Glucose
<b>NYHA</b>	New York Heart Association Hội tim New York
<b>QUICKI</b>	Quantitative Insulin Sensitivity Check Index Chỉ số QUICKI
<b>RAA</b>	Renin–Angiotensin–Aldosteron
<b>SD</b>	Standard deviation Độ lệch chuẩn
<b>SNS</b>	Sympathetic nervous system Hệ thần kinh giao cảm
<b>ST</b>	Suy tim
<b>STEFBT</b>	Suy tim phân suất tổng máu bảo tồn
<b>STFG</b>	Suy tim phân suất tổng máu giảm
<b>THA</b>	Tăng huyết áp
<b>VB</b>	Vòng bụng
<b>VB/VM</b>	Vòng bụng/vòng hông
<b>VM</b>	Vòng hông
<b>WHO</b>	World Health Organization Tổ chức Y tế Thế giới

# MỤC LỤC

*Trang*

Trang phụ bìa	
Lời cảm ơn	
Lời cam đoan	
Mục lục	
Các chữ viết tắt	
Danh mục các bảng	
Danh mục các hình vẽ, biểu đồ, sơ đồ	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ</b> .....	1
1. Tính cấp thiết của đề tài.....	1
2. Mục tiêu nghiên cứu .....	3
3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn .....	3
<b>Chương 1. TỔNG QUAN</b> .....	4
1.1. Suy tim mạn.....	4
1.2. Kháng Insulin.....	14
1.3. Kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn .....	22
1.4. Các công trình nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn....	34
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU</b> .....	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	38
2.2. Phương pháp nghiên cứu .....	40
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU</b> .....	60
3.1. Đặc điểm suy tim và một số yếu tố liên quan trên nhóm nghiên cứu...	60
3.2. Tình trạng và tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.....	68
3.3. Nguy cơ kháng insulin, giá trị dự báo kháng insulin và mối tương quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim ở bệnh nhân suy tim mạn.....	74

<b>Chương 4. BÀN LUẬN</b> .....	86
4.1. Đặc điểm suy tim và một số yếu tố liên quan trên đối tượng nghiên cứu..	86
4.2. Tình trạng và tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.....	97
4.3. Nguy cơ Kháng insulin, giá dự báo kháng insulin và mối tương quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim ở bệnh nhân suy tim mạn.....	107
<b>KẾT LUẬN</b> .....	122
<b>KIẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO</b> .....	124
<b>DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	



## DANH MỤC CÁC BẢNG

	<i>Trang</i>
Bảng 1.1. Đặc điểm STEFG và STEFBT.....	13
Bảng 1.2. Sự khác biệt giữa STEFG và STEFBT bảo tồn .....	14
Bảng 2.1. Đánh giá mức độ rối loạn lipid máu theo NCEPATP III (2001).	46
Bảng 2.2. Bảng phân độ ST theo NYHA .....	52
Bảng 2.3. Phân loại STEFG và STEFBT theo AHA/ACCF 2013 (cập nhật 2016) và ESC 2016 .....	55
Bảng 2.4. Bảng 2x2 qua phần mềm MedCalc để tính các giá trị chẩn đoán.	56
Bảng 3.1. So sánh giá trị trung bình tuổi, VB, BMI, huyết áp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....	61
Bảng 3.2. Giá trị trung bình các thông số lipid huyết thanh của nhóm bệnh.	62
Bảng 3.3. Tỷ lệ rối loạn lipid huyết thanh (theo tiêu chuẩn NCEP-ATPIII 2001) ở nhóm bệnh .....	63
Bảng 3.4. Nồng độ trung bình NT-proBNP ở nhóm bệnh .....	64
Bảng 3.5. Tỷ lệ ST nặng (dựa vào nồng độ NT-proBNP>10000 pg/mL) ở nhóm bệnh.....	64
Bảng 3.6. Nồng độ adrenalin trung bình ở nhóm bệnh .....	65
Bảng 3.7. Tỷ lệ tăng nồng độ adrenalin máu (>100 pg/mL) ở nhóm bệnh..	65
Bảng 3.8. Giá trị trung bình nồng độ testosterone ở nam giới của nhóm bệnh .....	66
Bảng 3.9. Tỷ lệ giảm nồng độ testosterone (<3 ng/mL) ở nam giới của nhóm bệnh.....	66
Bảng 3.10. Giá trị trung bình LVMI và EF trên siêu âm tim ở nhóm bệnh ...	67
Bảng 3.11. So sánh giá trị trung bình I <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> , G <sub>0</sub> và G <sub>2</sub> giữa nhóm bệnh và nhóm chứng .....	68

Bảng 3.12. So sánh giá trị trung bình của các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, $I_0/G_0$ , $I_2/G_2$ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.....	69
Bảng 3.13. So sánh các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, $I_0$ , $G_0$ , $I_2$ , $G_2$ , $I_0/G_0$ , $I_2/G_2$ giữa nhóm STEFG và STEFBT .....	70
Bảng 3.14. Tỷ lệ tăng insulin máu trong nhóm bệnh và nhóm chứng với giá trị $\bar{X} + 1SD$ .....	71
Bảng 3.15. Giá trị chẩn đoán tăng insulin máu dựa vào giá trị $I_0$ .....	71
Bảng 3.16. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm ST so với nhóm chứng.....	74
Bảng 3.17. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm STEFG so với nhóm chứng .....	75
Bảng 3.18. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm STEFBT so với nhóm chứng .....	75
Bảng 3.19. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến STEFG so với STEFBT .....	76
Bảng 3.20. Tỷ số chênh của mức độ suy tim nặng (NYHA III-IV, NT-proBNP >10000 pg/mL), testosterone <3 ng/mL, adrenalin >100 pg/mL, rối loạn bilan lipid huyết thanh (dựa vào chỉ số HOMA-IR).....	76
Bảng 3.21. Phân tích đa biến giữa NT-proBNP với chỉ số HOMA-IR, adrenalin, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglycerid.....	77
Bảng 3.22. Xác định điểm cut-off, diện tích AUC dự báo KI dựa vào NT-proBNP, adrenalin, testosterone và EF.....	78
Bảng 3.23. Tương quan giữa các chỉ số đánh giá KI với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh và LVMI, EF trên siêu âm tim .....	81
Bảng 4.1. Nồng độ $I_0$ và $G_0$ ở nhóm chứng và nhóm ST trong một số nghiên cứu.....	98

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ, HÌNH VẼ, SƠ ĐỒ

*Trang*

### **Biểu đồ**

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ STEFG và STEFBT.....	60
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng .....	62
Biểu đồ 3.3.	So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu giữa STEFG và STEFBT theo các chỉ số HOMA-IR, I <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> , I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub> , QUICKI, McAuley .....	72
Biểu đồ 3.4.	So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, I <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> , I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub> , QUICKI, McAuley giữa nhóm ST và nhóm chứng .....	72
Biểu đồ 3.5.	So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, I <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> , I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub> , QUICKI, McAuley giữa nhóm STEFG và nhóm chứng .....	73
Biểu đồ 3.6.	So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, I <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> , I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub> , I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub> , QUICKI, McAuley giữa nhóm STEFBT và nhóm chứng .....	73
Biểu đồ 3.7.	Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của NT-proBNP với KI (HOMA-IR $\geq 2,53$ ) .....	79
Biểu đồ 3.8.	Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của EF với KI (HOMA-IR $\geq 2,53$ ).....	79
Biểu đồ 3.9.	Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của adrenalin với KI (HOMA $\geq 2,53$ ).....	80
Biểu đồ 3.10.	Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của testosterone với KI (HOMA $\geq 2,53$ ).....	80
Biểu đồ 3.11.	Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR với EF ở nhóm STEFG (n=114) .....	82
Biểu đồ 3.12.	Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR với EF ở nhóm STEFBT (n=76) .....	82
Biểu đồ 3.13.	Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR với mức độ ST theo NYHA..	83
Biểu đồ 3.14.	Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR với triglycerid .....	83

Biểu đồ 3.15. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với LDL-c .....	84
Biểu đồ 3.16. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với NT-proBNP ..	84
Biểu đồ 3.17. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với adrenalin ....	85
Biểu đồ 3.18. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với testosterone huyết thanh ở nam giới .....	85

## **Hình**

Hình 1.1. Sơ đồ tổng hợp insulin và proinsulin.....	15
Hình 1.2. Mối liên quan giữa ST mạn và KI .....	22
Hình 2.1. Cách đo kích thước buồng thất trái.....	53
Hình 2.2. Cách tính EF bằng phương pháp Simpson từ mặt cắt 2 buồng và 4 buồng từ mỏm .....	54

## **Sơ đồ**

Sơ đồ 1.1. Cơ chế phân tử của KI tại tim .....	29
Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu.....	59

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

### **1. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI**

Suy tim là một gánh nặng lớn của cộng đồng, tỷ lệ suy tim ngày càng gia tăng nhanh chóng, hiện nay trên thế giới có khoảng 23 triệu người suy tim, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim thấp hơn so với bất cứ bệnh mãn tính nào khác. Mặc dù có những tiến bộ về điều trị, suy tim vẫn là một nguyên nhân hàng đầu của bệnh tật và tử vong. Năm 2016, tại Hoa Kỳ trong 9 trường hợp tử vong thì có 1 trường hợp liên quan đến suy tim. Ở Việt Nam chưa có con số thống kê chính xác về bệnh nhân suy tim [15], [38], [87].

Kháng insulin được xem là tình trạng gia tăng nhu cầu insulin trong bệnh lý đái tháo đường típ 2. Năm 1923 Kylin E đã mô tả dưới sự kết hợp của tăng huyết áp, tăng glucose máu và bệnh gout thành một hội chứng. Hội chứng này cũng đã thay đổi rất nhiều theo thời gian như: hội chứng chuyển hóa, hội chứng kháng insulin, hội chứng đa chuyển hóa [8], [76]. Năm 1988, Gerald Reaven đã đặt tên là hội chứng X và cho rằng kháng insulin là một yếu tố nền trong các bệnh lý tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose, rối loạn lipid máu. Vào năm 1989, NM Kaplan đã kết hợp béo phì phần thân trên, rối loạn dung nạp glucose, tăng triglycerid máu và tăng huyết áp là tứ chứng chết người [17]. Từ thập niên 90 của thế kỷ thứ XX kháng insulin đã được đề cập đến trong một số nghiên cứu, kháng insulin là một thành tố cơ bản của hội chứng chuyển hóa. Năm 1998, WHO đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa và kháng insulin [21], [76]. Phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu là tiêu chuẩn vàng xác định kháng insulin. Tuy nhiên phương pháp này không được áp dụng ở bệnh nhân suy tim do làm quá tải về thể tích. Các chỉ số gián tiếp như HOMA-IR, QUICKI,... được chứng minh có tương quan chặt với phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu.

Kháng insulin và suy tim lần đầu tiên mô tả vào năm 1881 bởi Leyden, 30 năm sau một báo cáo của một bác sỹ người Anh về hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân suy tim [71]. Kháng insulin và suy tim là vòng xoắn bệnh lý tác động lẫn nhau do một số yếu tố liên quan bao gồm cơ chế hoạt động giao cảm bất thường, mất khối lượng cơ xương, ít vận động do sự giảm cung lượng tim, ảnh hưởng các cytokin... nhưng cơ chế chính xác nhất cho thấy suy tim gây kháng insulin chủ yếu do cơ chế thần kinh nội tiết, sự giảm cung lượng mạn tính sẽ làm gia tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và hệ RAA, gia tăng nồng độ catecholamin máu dẫn đến làm giảm sự trao đổi các chất và làm tăng nồng độ axit béo tự do trong máu, từ đó làm giảm tín hiệu insulin, giảm sử dụng glucose [71]. Mối liên quan giữa kháng insulin và suy tim hiện nay đang là một vấn đề đặc biệt quan tâm, hiện nay trên thế giới rất ít nghiên cứu liên quan đến vấn đề này, phần lớn các nghiên cứu rời rạc, kết quả chưa thống nhất với nhau: Jonathan W. Swan đã chứng minh có mối liên quan giữa kháng insulin với các nguyên nhân và mức độ suy tim [96]. Năm 2005, Wolfram Doehner cho thấy sự kháng insulin là một yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân suy tim mạn, bệnh nhân có độ nhạy insulin thấp thì tỷ lệ tử vong càng cao [34]. Một nghiên cứu ở Ý báo cáo trong 3 năm tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường mới khởi phát ở bệnh nhân suy tim là 28,8% [77], từ một nghiên cứu toàn quốc ở Đan Mạch trên 7958 bệnh nhân suy tim sẽ tiến triển bệnh đái tháo đường 8% sau 1080 ngày theo dõi. [72]. Năm 2015, Nadja Scherbakov cho thấy chỉ số HOMA-IR ở bệnh nhân suy tim cao hơn nhóm chứng [91]. Vì vậy, kháng insulin ở bệnh nhân suy tim là một vấn đề bức thiết cần được nghiên cứu nhiều hơn để tìm ra một yếu tố nguy cơ mới ở bệnh nhân suy tim.

Ở Việt Nam đã có các công trình nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân tăng huyết áp, tai biến mạch máu não, béo phì, bệnh mạch vành ở nam giới..., kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn chưa được đề cập ở nước ta [5], [6].

Xuất phát từ bối cảnh thực tế trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn”.

## **2. MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU**

1. Khảo sát đặc điểm suy tim và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy tim mạn.

2. Xác định tình trạng kháng insulin và tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.

3. Đánh giá nguy cơ, giá trị dự báo kháng insulin và mối tương quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim ở bệnh nhân suy tim mạn.

## **3. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN**

### **3.1. Ý nghĩa khoa học**

- Tìm ra một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân suy tim mạn ở người Việt Nam.
- Xác định vai trò và tác động kháng insulin bằng các chỉ số trực tiếp và gián tiếp lên suy tim có phân suất tống máu bảo tồn và phân suất tống máu giảm.

### **3.2. Ý nghĩa thực tiễn**

- Đề xuất dự phòng kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.
- Giảm gánh nặng lớn cho cộng đồng vì làm giảm nguy cơ và biến chứng suy tim mạn.
- Phương pháp xác định kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn dễ thực hiện và không gây tai biến, có thể áp dụng từ tuyến cơ sở đến trung ương ở nước ta.
- Giúp bác sĩ lâm sàng lựa chọn phương pháp điều trị suy tim (thay đổi lối sống và sử dụng thuốc) phù hợp để giảm nguy cơ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.

# Chương 1

## TỔNG QUAN

### 1.1. SUY TIM MẠN

#### 1.1.1. Dịch tễ học

Tại Hoa Kỳ số người chết do suy tim (ST) trong 1995 là 287.000 người, trong 2013 là 284.000 người, ST là nguyên nhân hàng đầu trong 58.309 các ca tử vong. Theo AHA/ACCF [11] năm 2017 tỷ lệ người suy tim tăng từ 5,8 triệu đến 6,5 triệu người (trên 20 tuổi) và tăng đến 46% đến năm 2030. Khoảng 50% người bị ST chết trong 5 năm đầu chẩn đoán, chi phí điều trị ST rất cao. Theo ESC 2016 thì ở tuổi 55 tỷ lệ nam mắc ST là 33% và nữ là 28%, tỷ lệ ST phân suất tổng máu giảm (STEF<sub>G</sub>) từ 22-73%. Người trên 65 tuổi mắc ST từ 6-10%, ở châu Âu và Bắc Mỹ thì tỷ lệ ST chiếm 1/5 ở những người trên 40 tuổi. Trong những năm gần đây khu vực Châu Á cũng như ở Việt Nam với tốc độ phát triển kinh tế một cách nhanh chóng tần suất bệnh tim mạch cũng đặc biệt gia tăng rất nhanh. Ước tính khoảng 20-30 năm nữa thì tỷ lệ bệnh tim mạch nói chung cũng như ST sẽ tương đương với các nước đang phát triển [15], [38], [64], [87].

#### 1.1.2. Định nghĩa suy tim mạn

Một số định nghĩa ST hiện nay [7], [36], [38], [101]

- ST là một hội chứng lâm sàng phức tạp là hậu quả tổn thương thực thể hay rối loạn chức năng của tim, dẫn đến tâm thất không đủ khả năng tiếp nhận máu (ST tâm trương) hoặc tổng máu (ST tâm thu).

- ST là một hội chứng bệnh lý trong đó tim không đủ khả năng bơm để cung cấp khối lượng máu cho nhu cầu chuyển hóa và sinh lý của cơ thể.

- Định nghĩa ST theo ESC năm 2016: ST là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi các triệu chứng điển hình (khó thở, phù chân và mệt mỏi) mà có



thể đi kèm với các dấu hiệu (tĩnh mạch cổ nổi, ran phổi và phù ngoại vi) gây ra bởi bất thường cấu trúc và/hoặc chức năng tim mạch, dẫn đến cung lượng tim giảm và/hoặc áp lực trong tim cao lúc nghỉ hoặc khi gắng sức/tress” [38].

### **1.1.3. Cơ chế thích ứng trong suy tim**

Bất kể là hình thái quá tải nào của tim đều có một số biện pháp nhất định để đáp ứng lại sự quá tải đó được gọi là cơ chế thích ứng.

#### **1.1.3.1. Cơ chế Frank-Starling**

Cơ chế Frank-Starling là một cơ chế thích ứng rất quan trọng đối với tim, cho phép cải thiện cung lượng tim thông qua việc tăng thể tích máu lưu thông. Giãn tâm thất là cơ chế thích ứng đầu tiên để tránh tăng áp lực cuối tâm trương, khi tâm thất giãn ra sẽ làm kéo dài các sợi cơ tim và tăng sức co bóp cơ tim nếu dự trữ cơ vân còn tốt. Tuy nhiên một khi bệnh nhân vượt qua giới hạn dự trữ tiền gánh sẽ xảy ra ứ huyết tĩnh mạch phổi và hệ thống là những rối loạn có tác dụng xấu vượt quá những lợi ích của việc tăng thêm thể tích cuối tâm trương [7].

#### **1.1.3.2. Phì đại tâm thất**

Lực căng thành tâm thất là một trong những yếu tố chủ yếu tiêu thụ oxy cơ tim và bất kỳ một sự tăng lực căng thành thất nào gây ra bởi sự tăng áp lực cuối tâm thu. Tình trạng quá tải về áp lực mạn tính đáp ứng với kiểu dày đồng tâm. Nếu tim suy bị cạn kiệt năng lượng dẫn đến sự tăng số lượng các sợi cơ do sự hình thành các sợi cơ mới song song với các sợi cơ có sẵn, các ti lạp thể mới cũng được tạo ra nhưng với số lượng ít vì vậy ATP được sản xuất cũng ít hơn bình thường. Các tế bào cơ tim phì đại tạo ra sự bù trừ ban đầu ở bệnh cơ tim, thiếu máu cơ tim, viêm cơ tim dần dần cũng dẫn đến ST nếu tăng gánh quá nặng và kéo dài [7].

### **1.1.4. Các phản ứng hệ thống**

Các catecholamin giải phóng adrenalin và noradrenalin kích thích thụ thể alpha và beta 1 rất mạnh trong giai đoạn đầu của ST làm tăng tần số tim và tăng

sức co bóp cơ tim. Nhưng khi tác dụng kéo dài sẽ làm các đầu mút SNS ở tim đã khô cạn dự trữ noradrenalin từ đó giảm khả năng kích thích gây nên tình trạng ST càng nặng nề hơn. Khi cung lượng tim thấp thì lượng máu qua thận cũng giảm (thường  $\frac{1}{4}$  lượng máu tới thận) khi đó tế bào cạnh cầu thận tiết ra Renin. Renin kích thích tuyến thượng thận tiết ra aldosterol gây giữ muối và giữ nước làm tăng thể tích máu lưu thông, từ đó tăng thể tích máu cuối tâm trương. Vì vậy rất có lợi cho bệnh nhân ST ở giai đoạn đầu vì tạo thêm nhiều cầu nối cho các sợi actin và myosin. BNP (natriuretic peptide) do cơ tim thất tiết ra khi dẫn thể tích tâm thất và quá tải áp lực, BNP làm tăng bài tiết natri và nước do sự tăng lọc qua cầu thận vì vậy tác dụng sinh lý của BNP là: gây lợi tiểu, gây giãn mạch, giảm hoạt động của hệ RAA, giảm hoạt tính hệ thần kinh giao cảm [7].

#### ***1.1.4.1. Phản ứng thần kinh thể dịch***

Ảnh hưởng chủ yếu của các hệ thống thần kinh thể dịch được kích hoạt trong ST là gây ra co mạch, giữ natri và nước, làm tăng trưởng tế bào bất thường. Hai trường hợp ngoại lệ là các natriuretic peptide (chủ yếu tiết ra do ST) và adrenomedullin (tiết ra chủ yếu từ mạch máu). Các quá trình kích hoạt thần kinh thể dịch được trong ST được cho là một trong những phát hiện cực kỳ quan trọng bởi vì chúng có thể giải thích cho rất nhiều phương pháp nghiên cứu điều trị ST hiệu quả bằng thuốc (cũng như cung cấp rất nhiều phương pháp điều trị can thiệp) [7], [64].

#### ***1.1.4.2. Hệ thần kinh giao cảm***

Từ lâu hoạt động gia tăng của SNS đã được biết đến như đặc điểm điển hình của ST. Nồng độ noradrenalin thường tăng ở bệnh nhân ST. Tăng cường hoạt động thần kinh và tăng tiết noradrenalin từ khe hở tiếp hợp. Nồng độ noradrenalin trong máu tăng lên thì dự đoán về nguy cơ tử vong càng cao. Đặc điểm để nhận biết ST cũng dựa trên số lượng noradrenalin của cơ tim giảm, sự dự trữ và mật độ thụ thể  $\beta$  trong cơ tim. Những điều này lần nữa cho thấy sự kích hoạt của hệ adrenergic [64].

Tăng cường hoạt động giao cảm ban đầu sẽ làm tăng nhịp tim và tăng co bóp cơ tim (dẫn đến sự gia tăng cung lượng tim). Kích hoạt giao cảm cũng kích thích renin, giữ natri và co mạch do đó làm tăng tiền tải và kích hoạt cơ chế Frank-Starling. Những phản ứng có khả năng duy trì hiệu quả co bóp của thất và duy trì cung lượng tim trong thời gian giới hạn. Có thể do sự gia tăng hậu tải gây ra co thất động mạch dẫn đến sự giảm thể tích tổng máu. Sự gia tăng quá mức hệ giao cảm có thể làm thay đổi sự chuyên hóa cơ tim, còn catecholamin có thể làm cơ tim nhiễm độc trực tiếp. Hoạt động quá mức của hệ adrenergic (giảm hoạt động phế vị) cũng làm tăng sự bất ổn định hoạt động điện của tim. Cũng như những ảnh hưởng thay đổi và phức tạp lên cơ tim, SNS dẫn đến những thay đổi trong cấu trúc của mạch máu [7], [64].

#### ***1.1.4.3. Hệ Renin-Angiotensin-Aldosteron***

Tăng cường hoạt động của hệ RAA cũng tạo ra ảnh hưởng có hại lên hệ tim mạch (các cơ quan khác và các mô) góp phần vào việc tiên lượng trong ST. Các thành phần trong huyết tương của hệ thống này thường tăng ở bệnh nhân ST và nồng độ natri huyết thanh thấp là một dấu hiệu đặc biệt cho thấy sự kích hoạt của hệ RAA. Sự gia tăng renin qua trung gian do tác động lên các tế bào cạnh cầu thận. Mặc dù SNS cũng kích thích giải phóng renin, nhưng hai hệ thống này hoạt động rất độc lập. Tăng tiết renin dẫn đến sự tăng sản xuất Ang II, gây hại trong ST. Ang II không chỉ gây ra sự co mạch mà còn giữ muối và nước trực tiếp thông qua aldosteron. Hơn nữa, còn là nguyên nhân trung gian gây ra phì đại tế bào cơ tim và xơ hóa (fibrosis) và những ảnh hưởng có thể dẫn đến sự mất dần chức năng cơ tim trong ST [64].

#### ***1.1.4.4. Vasopressin***

Trong ST giai đoạn muộn thùy sau tuyến yên tiết vasopressin làm tái hấp thu nước, sự thẩm thấu dịch của cơ thể, thể tích máu, huyết áp, sự co tế bào, tăng sinh tế bào và tiết adrenocorticotropin. Vasopressin liên kết với 3 thụ thể gắn kết protein G. Hiện được phân loại thành V1-vascular, V2-renal và V3-

pituitary. Tất cả các phân nhóm đều có tính được lý và truyền tin thứ phát nội bào khác biệt, cũng như giảm bài tiết nước trong thận. Vasopressin là một trong những chất làm co mạch mạnh nhất được biết đến, kích thích kết tập tiểu cầu, phóng thích yếu tố làm đông máu và tăng sản sinh tế bào. Tăng vasopressin thường được xác định ở những bệnh nhân ST mạn tính, nhưng không phải lúc nào cũng vậy. Có thể sự phóng thích vasopressin từ tuyến yên ở bệnh nhân ST chủ yếu là không thấm thấu, mặc dù bình thường thì sự tăng thấm thấu huyết thanh là kích thích sinh lý quan trọng đối với việc tiết ra vasopressin [28], [64].

#### ***1.1.4.5. Natriuretic peptide***

ANP (tâm nhĩ) và BNP (não, tâm thất) được phóng thích để đáp ứng sự căng thành tâm thất và tâm nhĩ, để duy trì trạng thái cân bằng natri. Các peptide có ảnh hưởng huyết động học, và sự giãn nở của các mạch máu đặc biệt là tĩnh mạch. Chúng cũng gây ức chế hệ RAA và SNS. Có một số bằng chứng cho thấy các peptide ức chế bài tiết natri niệu arginine vasopressin và phóng thích endothelin 1 và các hoạt động sinh học của các peptide. Do đó, các natriuretic peptide đóng một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ tim, chống lại các hoạt động co mạch khác và các hệ thống thần kinh thể dịch chống sự đào thải natri trong ST. Nồng độ của cả ANP và BNP thường tăng lên cao trong ST. Đây là hậu quả của sự tăng tổng hợp và phóng thích các kích thích tố. BNP chỉ là natriuretic peptide riêng biệt của tâm thất, được mô tả đầu tiên vào năm 1988. Pro-BNP là tiền thân của BNP, được lưu trữ trong các hạt tế bào cơ. Pro-BNP được hoạt hóa bởi một protease để tạo thành dạng hoạt tính sinh học của nó, BNP và NT-ProBNP. Nồng độ BNP thay đổi tùy theo tuổi và giới tính ở các đối tượng khỏe mạnh. Bệnh nhân nữ có nồng độ huyết thanh cao hơn so với bệnh nhân nam mắc bệnh ST. Tuổi cao và suy giảm chức năng thận cũng liên quan đến sự gia tăng nồng độ BNP. Natriuretic peptide loại C (CNP) ban đầu được cho là có nguồn gốc từ màng trong hoặc cũng có thể được sản sinh bởi ST được mô tả đầu tiên vào năm

1990. Natriuretic peptide loại D (dendroaspris) gần đây cũng được mô tả mặc dù nguồn gốc và hoạt động của nó ở người chưa được xác định rõ và cũng được xem là phần thứ tư trong hệ thống natriuretic peptide. Cũng như việc có tác dụng sinh lý quan trọng, các natriuretic peptide loại A và B và các thông tin liên quan khác có thể hỗ trợ chẩn đoán ST và cung cấp thêm thông tin để tiên lượng bệnh, phân loại khó thở cấp tại phòng cấp cứu [64], [78], [107].

#### ***1.1.4.6. Nitric Oxit và endothelin 1***

Nitric Oxit (NO) và endothelin 1 là sản phẩm chính của nội mạc, NO đóng vai trò là trung tâm trong cân bằng bằng nội mô mạch máu. Rối loạn chức năng nội mô, được biết đến như sự giảm sản sinh và hoạt động của NO, xảy ra như là kết quả của sự lão hóa, cũng như trên một số bệnh nhân ST mạn tính, chẳng hạn như tăng cholesterol trong máu, xơ vữa động mạch. Điều này có thể góp phần vào giảm sung huyết đối với các bệnh mạch máu, giảm vận chuyển trong mô và chức năng của cơ bắp. NO có thể rất quan trọng đối với chức năng phổi và sự khó thở do vận động có thể liên quan đến giãn mạch phổi suy giảm do giảm sản sinh NO so với cơ thể của người khỏe mạnh. Rối loạn chức năng nội mô trong ST có thể là một phần kết quả của sự gia tăng stress oxy hóa. Mặc dù sự thiếu NO có liên quan đến tiến triển của rối loạn chức năng nội mô, thì sự sản sinh dư thừa các đồng dạng của NO như iNOS cũng gây hại. Tăng hoạt động iNOS làm tăng sự hình thành gốc tự do và hạn chế hoạt động cơ tim. Tăng hiện diện iNOS có thể là kết quả hoạt động của các cytokin gây viêm. Các endothelin là một sản phẩm quan trọng khác của tế bào nội mô. Endothelin-1 là một trong những chuỗi axit amin làm co mạch mạnh nhất. Nồng độ endothelin-1 trong huyết tương thường tăng lên trong ST do phối hợp giữa ST và bệnh mạch máu [59], [64].

#### ***1.1.4.7. Stress oxy hóa, xanthine oxidase, axit uric***

Oxy hóa gốc tự do có một số hoạt động có khả năng gây hại trong ST. Chúng làm bất hoạt NO, làm suy giảm co bóp cơ tim và có thể gây ra

apoptosis. Một số nguồn của các anion superoxide là NADPH oxidase được hoạt hóa bởi Ang II và aldosterone. Xanthine oxidase có thể là bắt nguồn từ sự tăng tải các oxy hóa gốc tự do trong ST. Thường liên quan đến bước cuối cùng trong việc bẻ vỡ purin sản sinh uric axit. Tăng axit uric máu (Hyperuricaemia) được tìm ra trên bệnh nhân ST, có thể tái suy giảm trao đổi oxy hóa, đây là một trong những yếu tố tiên lượng trong ST. Stress Oxy hóa có thể là một phần của tình trạng viêm nói chung biểu hiện ở bệnh nhân ST [32], [64].

#### **1.1.4.8. Phản ứng viêm**

Viêm cũng là một yếu tố góp phần vào sự phát triển của ST mặc dù vai trò của nó chưa được xác nhận giống như sự kích hoạt thần kinh thể dịch. Tế bào tiết ra các cytokin với mục đích tự thay đổi chức năng (autocrine) hoặc các tế bào lân cận (paracrine). Một số các cytokin cũng đóng vai trò như kích thích tố giúp lưu thông (ví dụ hoạt động nội tiết). Yếu tố hoại tử u (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 và inteleukin-6 được cho là các cytokin gây viêm quan trọng nhất có thể liên quan trong quá trình tiến triển ST. Trong đó, TNF- $\alpha$  đã được nghiên cứu chi tiết nhất. Nó tác động ảnh hưởng thông qua các thụ thể TNF- $\alpha$  (TNFR), có ở hầu hết các tế bào có nhân. Nguồn gốc của sự hoạt hóa cytokin trong ST mạn tính vẫn chưa rõ ràng. Các cytokin gây viêm có thể được tiết ra bởi các tế bào đơn nhân, mô ngoại vi thiếu oxy hoặc cơ tim. Catecholamine có thể tăng cường sản sinh cytokin trong cơ tim. Cũng có giả thuyết cho rằng sự tăng phù nề thành ruột có thể dẫn đến di chuyển của nội độc tố vi khuẩn hoặc lipopolysaccharide từ đường ruột có thể dẫn đến sản sinh ra cytokin gây viêm từ bạch cầu đơn nhân. Nồng độ TNF- $\alpha$  và TNFR tăng lên ở một số bệnh nhân ST, đặc biệt là những bệnh nhân ST nặng, chúng là yếu tố dự báo độc lập xác định những tiên lượng xấu. Mặc dù TNF- $\alpha$  có một số tác dụng tốt đáng tin cậy góp phần trong tiến trình điều trị ST, các nghiên cứu về thuốc đối kháng TNF đến nay vẫn chưa thấy đem đến lợi ích trong việc điều trị [4], [64], [92].

### **1.1.5. Chẩn đoán xác định suy tim mạn**

Hiện nay, trong thực hành lâm sàng thường sử dụng tiêu chuẩn ESC 2012, cập nhật năm 2016 [37], [38].

Tiêu chuẩn chẩn đoán ST:

- Triệu chứng cơ năng: khó thở gắng sức hoặc khi nghỉ ngơi, mệt mỏi, uể oải, phù mắt cá chân.

- Triệu chứng thực thể: nhịp tim nhanh, khó thở nhanh nông, rale ẩm đáy phổi, tràn dịch màng phổi, tĩnh mạch cổ nổi, gan to, phù ngoại biên.

- Dấu chứng bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của tim lúc nghỉ: tim to, gallop T3, âm thổi ở tim, siêu âm tim bất thường, xét nghiệm máu có BNP hoặc NT-proBNP tăng.

### **1.1.6. Các nguyên nhân gây suy tim mạn**

Tại các nước phát triển nguyên nhân chính của ST là bệnh mạch vành và THA.

Tại Việt Nam, bệnh van tim hậu thấp còn cao, do đó nguyên nhân chính của ST ở người trẻ dưới 40 tuổi thường là bệnh van tim; khi tuổi lớn hơn, bệnh động mạch vành và THA sẽ là nguyên nhân chính của ST. Ở bệnh nhân ST tâm trương (ST với phân suất tống máu bảo tồn), nguyên nhân chính cũng thường là bệnh động mạch vành và THA [7], [9].

### **1.1.7. Suy tim phân suất tống máu giảm và suy tim phân suất tống máu bảo tồn**

Triệu chứng cơ năng và thực thể do bất thường chức năng tâm thu dẫn đến tim giảm co bóp tống máu gọi là ST tâm thu hay ST với phân suất tống máu giảm (STEF<sub>G</sub>) hoặc bất thường chức năng tâm trương của cơ tim dẫn đến bất thường về đồ đầy gọi là ST tâm trương hay ST với phân suất tống máu bảo tồn (STEF<sub>BT</sub>). Giảm đồ đầy thất trái do rối loạn chức năng tâm trương gây giảm thể tích nhát bóp và các triệu chứng của cung lượng tim thấp, trong khi tăng áp lực đồ đầy dẫn đến các triệu chứng của ST sung

huyết. Không có dữ liệu chính xác nào về tần suất của rối loạn chức năng tâm trương dẫn đến ST, với các chức năng tâm thu bình thường. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng có đến 40% bệnh nhân trong số các bệnh nhân được chẩn đoán ST có chức năng tâm thu thất trái bảo tồn và nhiều người trong số các bệnh nhân này có bằng chứng của rối loạn chức năng tâm trương, theo một nghiên cứu ở Anh tỷ lệ bệnh nhân STEFBT chiếm tỷ lệ từ 13,8% đến 42,4%, nhiều nghiên cứu khác còn cho thấy tỷ lệ STEFBT có tỷ lệ mắc và tử vong tương đương với STEFBT. Chẩn đoán STEFBT là một thách thức trong chẩn đoán lâm sàng [10], [49].

Chức năng tâm trương bình thường cho phép tâm thất đổ đầy lúc nghỉ và gắng sức mà không gia tăng áp lực tâm trương. Các giai đoạn của tâm trương là thư giãn đồng thể tích và giai đoạn đổ đầy. Giai đoạn đổ đầy bao gồm thời kỳ đổ đầy nhanh sớm, thời kỳ đẳng tâm trương và thời kỳ nhĩ thu. Thời kỳ đổ đầy nhanh sớm góp phần 70% đến 80% đổ đầy tâm thất ở những người bình thường và sự đóng góp này giảm theo tuổi và các tình trạng bệnh khác nhau. Đổ đầy tâm trương sớm xảy ra do chênh áp giữa nhĩ trái và thất trái phụ thuộc vào một phức hợp các yếu tố hỗ tương, thư giãn cơ tim, độ cứng tâm trương thất trái, độ đàn hồi thất trái, tình trạng co bóp của thất trái, áp lực nhĩ trái, tương tác thất, độ co thất màng ngoài tim, độ cứng nhĩ trái, đặc điểm tĩnh mạch phổi và diện tích van hai lá. Đẳng trương là thời kỳ tâm trương mà áp lực nhĩ trái và thất trái hầu như bằng nhau, góp phần dưới 5% đổ đầy thất trái, và giai đoạn này sẽ ngắn khi nhịp tim nhanh. Ở những người bình thường, thời kỳ nhĩ thu góp phần 15% đến 25% đổ đầy tâm trương thất trái mà không làm tăng áp lực nhĩ trái trung bình. Sự đóng góp này phụ thuộc vào khoảng PR, tình trạng co bóp nhĩ, tiền tải nhĩ, hậu tải nhĩ, trương lực thần kinh tự chủ, tăng hoạt động SNS, và nhịp tim. Mặc dù chức năng tâm trương phức tạp nhưng các thành phần quan trọng nhất là thư giãn thất trái và độ cứng tâm trương thất trái [10], [49], [93], [111].



**Bảng 1.1. Đặc điểm STEFG và STEFBT [7], [10]**

<b>Thông số</b>	<b>STEFG</b>	<b>STEFBT</b>
<b>Bệnh sử</b>		
Bệnh mạch vành	++++	+
THA	++	++++
ĐTD	+++	+
Bệnh van tim	++++	±
Khó thở kịch phát	++	+++
<b>Khám thực thể</b>		
Tim lớn	+++	+
Tiếng tim mờ	++++	+
Tiếng ngựa phi T3	+++	+
Tiếng ngựa phi T4	+	+++
THA	++	+++
Hở van hai lá	+++	+
Ran phổi	++	+
Phù	+++	+
Tĩnh mạch cổ nổi	+++	+
<b>X quang ngực</b>		
Bóng tim to	+++	+
Sung huyết phổi	+++	+
Điện tim		
Điện thế thấp	+++	±
Phì đại thất trái	++	++++
Sóng Q	++	+
<b>Siêu âm tim</b>		
Giảm phân suất tổng máu	++++	-
Giãn thất trái	++	±
Phì đại thất trái	++	++++

**Ghi chú:** (+) có, (-) không, (±) có thể có.

**Bảng 1.2. Sự khác biệt giữa STEFG và STEFBT bảo tồn [10]**

Thông số	STEFG	STEFBT
Giới	Nam > nữ	Nữ > nam
Tuổi	50-60	60-70
Bệnh nguyên	NMCT, bệnh cơ tim giãn vô căn	THA±ĐTĐ; rung nhĩ
Tiền triệu lâm sàng	ST dai dẳng	Hay ST từng đợt
Tái cấu trúc thất (Tăng thể tích thất trái)	+++	-
Phì đại thất trái	±	+++
Mất đồng bộ	Hay có	Có thể có nhưng ít gặp
Dòng chảy van hai lá	Giới hạn hoặc giảm	Giảm
Vận tốc tâm thu vòng van hai lá	Giảm nhiều	Giảm vừa
Áp lực nhĩ trái	Tăng	Tăng
Thể tích nhĩ trái	Tăng	Tăng

Thực tế lâm sàng ban đầu bệnh nhân ST với  $EF \leq 40\%$ , trong quá trình điều trị có 25% bệnh nhân có EF tăng  $>40\%$ , gọi là suy tim phân suất tổng máu bảo tồn cải thiện [25].

## 1.2. KHÁNG INSULIN

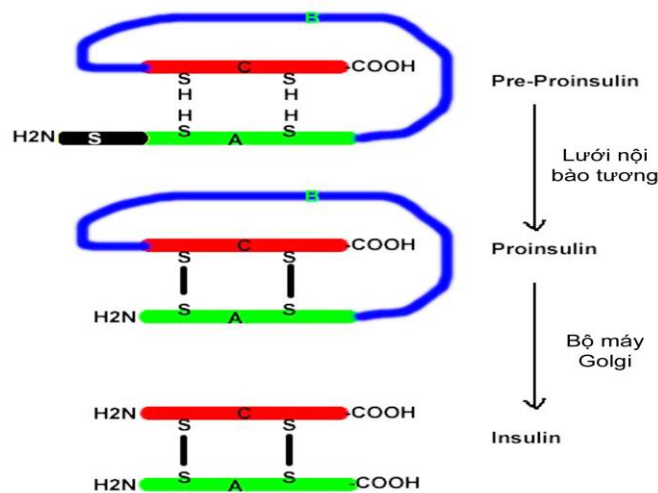
### 1.2.1. Định nghĩa kháng insulin

Kháng insulin (KI) là tình trạng suy giảm tác dụng sinh học của insulin biểu hiện bằng sự gia tăng nồng độ insulin trong máu. Có thể nói cách khác KI xảy ra khi tế bào của tổ chức đích không đáp ứng hoặc bản thân các tế bào của tổ chức đích chống lại sự gia tăng insulin máu [4], [8].

Cường insulin không phải là do sự tăng tiết nguyên phát insulin gây hạ glucose máu mà đó là sự phản ứng với tình trạng KI [8].

### 1.2.2. Cấu tạo insulin và các thành phần liên quan

Gen insulin người nằm ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể thứ 11. Dưới sự điều khiển của DNA/RNA hệ võng mạc nội mô thô tiết ra preproinsulin có trọng lượng phân tử 11,500 Da. Ngay sau khi được thành lập các men ty thể sẽ tách ra thành proinsulin có trọng lượng phân tử khoảng 9000 Da. Proinsulin sẽ được mang đến bộ máy Golgi và dự trữ trong các hạt, khi trưởng thành 1 phân tử Proinsulin sẽ tách ra thành một phân tử insulin và một peptid C có 31 axit amin, trọng lượng phân tử khoảng 3000 Da [8].



**Hình 1.1. Sơ đồ tổng hợp insulin và proinsulin [8]**

Insulin là một protein gồm 51 axit amin phân làm 2 chuỗi peptide, chuỗi A gồm 21 axit amin và chuỗi B gồm 30 axit amin nối với nhau bởi 2 cầu nối S-S. Ngoài ra có cầu nối S-S nối các axit amin ở vị trí số 6 và vị trí số 11 trong chuỗi A. Trọng lượng phân tử của insulin người là 5808 Da [8].

### 1.2.3. Vai trò của insulin lên chuyển hóa tế bào cơ tim

Trên cơ tim insulin có tác dụng thu nhận, oxy hóa glucose và lactate nhiều hơn thông qua cơ chế trực tiếp và gián tiếp.

- Insulin tác dụng trực tiếp trên cơ tim để kích thích sự di chuyển GLUT1 và GLUT4 vào màng bào tương cơ và giúp glucose được vận chuyển vào nội bào nhiều hơn. Insulin còn làm tăng hoạt tính của enzym hexokinase và glycogen synthetase và tăng dự trữ glycogen [2].

- Insulin có tác dụng gián tiếp trên chuyển hóa ở tim qua trung gian sự điều hòa giữa insulin và nồng độ FFA trong huyết tương. Thật vậy, khi FFA có nồng độ thấp trong huyết tương làm cho tế bào cơ tim giảm oxy hóa axit béo và giải phóng sự ức chế axit béo trên PDH, kết quả gây tăng thu nhận oxy hóa glucose và lactate. Ngoài ra insulin ức chế phóng thích axit béo tự do từ tế bào mỡ làm giảm nồng độ axit béo cũng như giảm sự thu nhận và oxy hóa các axit béo ở tế bào cơ tim và ngược lại là tăng thu nhận và oxy hóa glucose [2].

Insulin đã được mô tả rất nhiều tác dụng trên sự thay đổi cơ tim và hệ thống tuần hoàn với khởi đầu là KI, insulin ức chế phân giải lipid và chống kết tập tiểu cầu [41]. Cơ tim có nhu cầu năng lượng rất cao so với bất kỳ cơ quan nào trong cơ thể. Phần lớn (60%-70%) adenosine triphosphate (ATP) thủy phân gây co ngắn cơ và phần còn lại (30-40%) được sử dụng chủ yếu bởi lưới cơ tương  $\text{Ca}^{++}$ -ATPase và bơm ion khác để duy trì sự hằng định nội môi của tế bào. Trong tim người trưởng thành bình thường có đến 60-70% ATP được sản xuất bởi  $\beta$ -oxy hóa của các FFA do sự sinh năng lượng cao cho mỗi gram của sự chuyển hóa chất nền, với 10% đến 40% có nguồn gốc từ sự oxy hóa pyruvate, được sản xuất với số lượng bằng nhau từ sự phân hủy đường và quá trình oxy hóa lactate. Tuy nhiên, khi stress (ví dụ: gây ra bởi thiếu máu cục bộ hoặc ST), cơ tim sẽ cần nhiều ATP hơn từ quá trình oxy hóa glucose [94].

Vấn đề này trong chuyển hóa cơ tim là một vấn đề quan trọng bởi vì số lượng ATP được tạo ra mỗi phân tử từ sự tiêu thụ oxy cho quá trình oxy hóa glucose cao hơn so với các axit béo là chất chuyển hóa chất nền. Do đó, nó giúp bảo vệ khi có trạng thái stress, thường mất cân bằng giữa cung và cầu oxy. Sự oxy hóa glucose là một quá trình oxy hóa hiệu quả vì hai lý do, một là quá trình oxy hóa glucose sẽ sinh ra 13% ATP cho mỗi phân tử oxy tiêu thụ hơn là

quá trình các oxy hóa các axit béo, thứ hai các FFA thúc đẩy sản xuất các protein tách cặp ty lạp thể sẽ lãng phí năng lượng, kết quả là sinh nhiệt trái ngược với ATP. Sự kết hợp từ những cơ chế trên kết quả tạo ra 40% ATP từ một phân tử Oxy so với quá trình oxy hóa FFA. Oxy hóa axit béo tại cơ tim cao hiện diện trong béo phì và ĐTĐ. Insulin có vai trò quan trọng trong cơ chế thích nghi khi stress hoặc ST. Thông qua một loạt các cơ chế khác nhau, insulin trực tiếp kích thích sự thu nhận glucose và quá trình oxy hóa trong cơ tim, trực tiếp ức chế quá trình oxy hóa FFA, làm giảm nồng độ FFA. Những phản ứng thích nghi của cơ tim ức chế stress với sự gia tăng quá trình trao đổi chất FFA được biểu hiện trong giai đoạn đầu của ST và khi ST càng nặng thì khả năng tích tụ FFA trong cơ tim càng cao. Các tác động trực tiếp của sự KI trên sự hấp thu glucose ở cơ tim vẫn còn đang tranh cãi và nguyên nhân chính của sự thu nhận glucose ở cơ tim giảm trong KI có thể thứ phát sự dẫn đến gia tăng nồng độ FFA lưu hành trong máu [2], [44], [69], [82].

Tác động cuối cùng là ngăn chặn cơ tim gia tăng sử dụng glucose khi đáp ứng với stress, dẫn đến rối loạn chức năng tâm thất và tạo thành một vòng xoắn kích hoạt giao cảm làm gia tăng FFA và tiếp tục ức chế quá trình oxy hóa glucose. ST tiến triển dẫn đến giảm sự điều chỉnh đối với quá trình oxy hóa glucose, cơ tim trong tình trạng đói năng lượng tương đối thúc đẩy sự suy giảm hơn nữa trong sự co cơ tim. Mặc dù tác động có hại của KI về chức năng cơ tim có lẽ là ảnh hưởng đến chuyển hóa năng lượng cơ tim đã được nêu trên. Đáng chú ý, insulin đã được chứng minh ức chế tế bào chết theo chương trình (apoptosis) và tại thận kích thích sản xuất axit uric [41], [44].

#### **1.2.4. Biểu chứng tim mạch và kháng insulin**

KI và tăng insulin máu ngày càng phát triển nhanh chóng trong các bệnh lý tim mạch. KI và tăng insulin máu là một yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến quá trình xơ vữa động mạch qua những cơ chế sau [4], [65], [97].

KI và tăng insulin máu tác động trực tiếp lên thành động mạch: kích thích sự tăng sinh tế bào thành động mạch qua trung gian gia tăng sản xuất IGF-1.

Tác động gián tiếp qua trung gian các rối loạn lipid máu: sự gia tăng VLDL (nhất là do tăng sản xuất ở gan), LDL nhỏ đậm đặc, giảm lượng HDL 2.

Rối loạn tế bào nội mạc mạch máu gây giảm sự đàn hồi của mạch máu, thiếu insulin làm giảm sự giãn mạch.

Tác động gián tiếp của insulin qua trung gian THA: ức chế tác dụng của catecholamin lên sự sản xuất prostacyline (tổ chức mỡ) gây gia tăng sức cản ngoại biên, ức chế prostaglandine giãn mạch...

KI gây phì đại khối cơ thất trái, tác dụng này độc lập với BMI, THA.

Tác động sinh huyết khối do giảm quá trình hủy fibrine: do sự gia tăng PAI-1.

### **1.2.5. Các phương pháp xác định kháng insulin**

#### ***1.2.5.1. Phương pháp đánh giá hoạt động nội sinh của insulin***

##### **- Nồng độ insulin máu lúc đói ( $I_0$ )**

Là phương pháp đơn giản và cổ điển nhất được áp dụng rộng rãi để xác định KI [8].

Phương pháp định lượng được sử dụng chủ yếu hiện nay là phương pháp miễn dịch phóng xạ (RIA-Radio Immuno Assay).

Được gọi là cường insulin, KI khi có sự gia tăng bất thường về nồng độ insulin lúc đói  $> \bar{X} + SD$  ( $\bar{X}$  nồng độ trung bình của insulin lúc đói nhóm chứng).

##### **- Định lượng insulin và glucose sau NPDNG**

NPDNG đường uống là một phương pháp được sử dụng phổ biến hiện nay, ít tai biến, bao gồm việc định lượng glucose và insulin lúc đói sau khi uống 75g glucose. Được coi là cường insulin, KI khi có sự gia tăng bất thường nồng độ insulin và glucose đói và 2 giờ sau khi uống đường so với nhóm chứng ( $> \bar{X} + SD$ ) [8].

### **- NPDNG đường tĩnh mạch**

Là phương pháp đánh giá sự tiết insulin sớm và muộn sau khi sau khi truyền nhanh vào tĩnh mạch một lượng glucose. Phương pháp này có ưu điểm kiểm soát được lượng glucose đưa vào cơ thể nhưng bất tiện vì phải lấy máu thật chuẩn và nhiều lần.

#### ***1.2.5.2. Các phương pháp ngoại sinh***

### **- Nghiệm pháp dung nạp insulin**

Tiêm tĩnh mạch insulin sau đó định lượng glucose máu (nghiệm pháp này gần đây ít được sử dụng vì có khả năng gây hạ glucose máu).

### **Nghiệm pháp dung nạp insulin đường tĩnh mạch ngắn**

Nhằm khắc phục nhược điểm phương pháp trên, Bonora đã đưa ra phương pháp này với một vài cải tiến, thời gian kéo dài 15 phút và glucose máu được đo mỗi phút do tránh được tai biến hạ glucose máu. Đây là phương pháp tương đối đơn giản. Tuy vậy, việc đưa vào cơ thể một lượng thuốc là hạn chế của phương pháp này [8].

### **- Phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu**

Đầu tiên do Adres (1996) và De Fronzo (1979), phương pháp này đã được áp dụng rộng rãi để đánh giá sự nhạy cảm insulin, xác định KI và được xem là “tiêu chuẩn vàng”. Phương pháp: truyền insulin và truyền glucose liên tục để ngăn cản hạ glucose máu. Nhạy cảm insulin được đánh giá bằng lượng glucose cần truyền vào để ổn định glucose máu [8].

### **- Nghiệm pháp ức chế insulin**

Bệnh nhân được truyền vào epinephrine và propranolol (về sau thay bằng somatostatine) cùng với insulin và glucose. Phương pháp này không thông dụng vì có nhiều tác dụng phụ.

### 1.2.5.3. Phương pháp gián tiếp

#### - Chỉ số HOMA-IR (Mô hình HOMA 1)

Sử dụng chỉ số HOMA-IR để đánh giá sự KI

$$\text{HOMA-IR} = (I_0 \times G_0) / 22,5$$

Trong đó:

+  $I_0$ : là nồng độ Insulin máu lúc đói ( $\mu\text{U/ml}$ )

+  $G_0$ : là nồng độ glucose máu lúc đói ( $\text{mmol/L}$ )

Chỉ số HOMA-IR bình thường ở người Việt Nam  $3,8 \pm 0,08$  [8]

#### - Mô hình HOMA2

Dựa vào sự hằng định nội môi để nghiên cứu chức năng tế bào beta tuyến tụy và độ nhạy của Insulin [8]

#### - Chỉ số QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index).

+ Chỉ số QUICKI

$$\text{QUICKI} = 1 / \log[I(\mu\text{U/ml}) + G(\text{mg/dl})]$$

+ Đánh giá KI

$$\text{QUICKI index} = 1 / [\log I_0(\mu\text{U/ml}) + \log G_0(\text{mg/dl})]$$

WHO qui định có KI khi  $\text{QUICKI} < \text{Qtb-SD}$  ở nhóm chúng.

Chỉ số QUICKI ở người bình thường trong một vài nghiên cứu:

$0,389 \pm 0,054$  (Nhật),  $0,42 \pm 0,01$  (New Zealand) [8].

#### - Chỉ số McAuley

McAuley đề xuất công thức tính [8]

$$\text{McAuley} = \text{Exp}[2,63 - 0,28 \text{Ln}(I_0 \mu\text{U/ml}) - 0,31 \text{Ln}(\text{triglycerid mg/dL})]$$

Trong đó: Exp là kỳ vọng toán

#### - Chỉ số Bennett

Công thức tính: Chỉ số Bennett =  $1 / [\text{Ln}(I_0 \mu\text{U/ml}) \times \text{Ln}(G_0 \text{mmol/L})]$  [8]



#### 1.2.5.4. Một số chỉ số không đặc hiệu

##### - Chỉ số nhạy insulin (ISI: insulin sensitivity index):

Là tỷ số giữa nồng độ glucose và insulin máu (I/G)

Sử dụng NPDNG để đánh giá đáp ứng tiết insulin thừa sớm trong 30 phút đầu. Tỷ số giữa nồng độ Glucose và insulin lúc đói là hằng số sau đó so với nhóm chứng [8].

##### - Chức năng tế bào beta

Khả năng tiết insulin của beta được tính theo công thức [8]

Chỉ số  $M = (20 \times I_0) / (G_0 - 3,5)$

Trong đó:

+  $I_0$  là nồng độ insulin máu lúc đói

+  $G_0$  là nồng độ glucose máu lúc đói

Chỉ số M bình thường  $257,4 \pm 9,6$ .

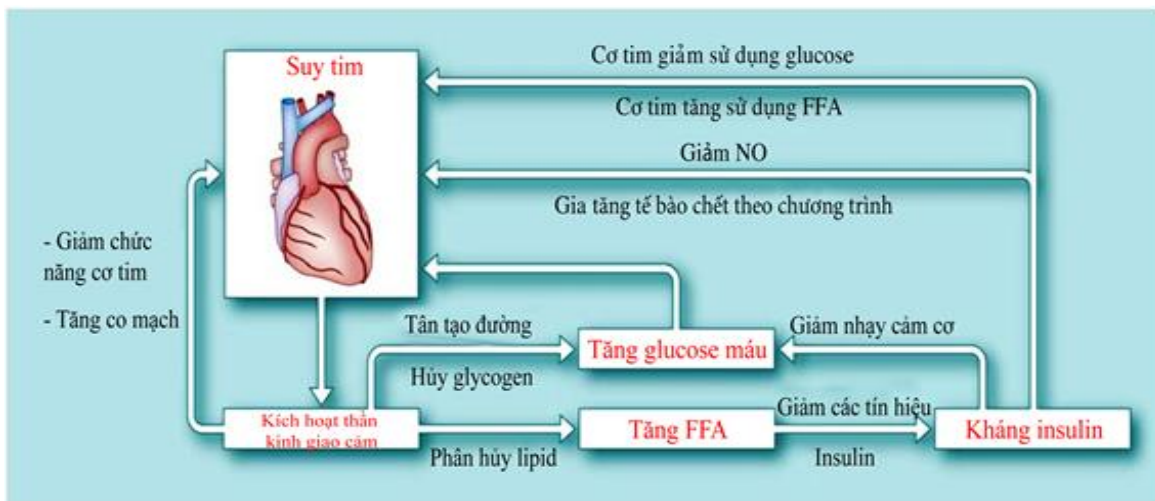
##### - Chỉ số Insulin

Chỉ số insulin =  $(I_2 - I_0) / (G_2 - G_0)$

Nhận xét: hiện nay có nhiều chỉ số gián tiếp được sử dụng để đánh giá tình trạng KI. Trong các chỉ số nêu trên có nghiên cứu cho rằng chỉ số HOMA-IR đáng tin cậy hơn QUICKI và các chỉ số khác. Nhưng một có số nghiên cứu chứng minh sự tương quan giữa QUICKI và nghiệm pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu, một pháp được xem là “tiêu chuẩn vàng” để xác định tình trạng kháng insulin. Vì vậy, ở bệnh nhân suy tim mạn do có sự quá tải về thể tích nên không sử dụng phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu để xác định KI, ở bệnh nhân suy tim nên chọn phương pháp xác định KI dựa vào HOMA, QUICKI trên cơ sở dựa vào nồng độ  $I_0$  và  $G_0$  sẽ tin cậy hơn các chỉ số khác [8].

### 1.3. KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN

ST gây KI hay KI gây ST, đây là mối quan hệ nhân quả khó xác định, một chủ đề gần đây đang được quan tâm. Tuy nhiên, hiện nay người ta tin rằng mối quan hệ trên là hai chiều; ST mạn tính làm gia tăng KI và KI dẫn đến ST, là vòng xoắn bệnh lý tác động lẫn nhau, ST càng nặng thì KI càng cao và ngược lại [71].



**Hình 1.2. Mối liên quan giữa ST mạn và KI [71]**

FFA: axit béo tự do; NO: Nitric Oxit.

#### 1.3.1. Suy tim gây kháng insulin

##### 1.3.1.1. Dịch tễ học

Một số nghiên cứu đã đánh giá ĐTĐ mới mắc trong tình trạng ST. Một nghiên cứu ở Ý báo cáo tỉ lệ trong 3 năm ở bệnh ĐTĐ mới khởi phát là 28,8% ở các đối tượng ST so với tỷ lệ 18,3% ở các đối tượng thuộc nhóm đối chứng tương đồng về tuổi [77]. Nghiên cứu Alexander và cs cho kết quả tương tự với tỷ lệ bệnh ĐTĐ mới khởi phát là 13% qua 7,7 năm ở những người không mắc ST so với tỷ lệ 20% ở những đối tượng mắc ST độ III theo NYHA [100]. Sự hiện diện của ST có thể sử dụng để dự đoán sự tiến triển KI, và nguy cơ ĐTĐ tí 2 trong ST là tăng cao hơn 18% đến 22% mỗi 10 năm so với THA được điều trị. Có 28% bệnh nhân cao tuổi mắc ST phát triển bệnh ĐTĐ trong

khoảng thời gian 3 năm và theo phân tích đa biến, ST sung huyết dự đoán tiên triển ĐTD típ 2. Bệnh nhân ST có thể có KI ở tim và cả hệ thống. KI cũng được nhận thấy sau NMCT, KI tại tim và KI hệ thống sẽ làm tăng nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ST. Nguyên nhân cơ bản của ST ảnh hưởng đến sự tiên triển của KI trong cả hai trường hợp bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ và không do thiếu máu cục bộ [20], [43], [71].

### ***1.3.1.2. Cơ chế bệnh sinh***

Bằng chứng cho sự KI gây ra ST nhiều hơn so với bằng chứng ST gây KI. Các cơ chế tiềm ẩn cho sự gia tăng tình trạng KI trong ST vẫn chưa được hiểu rõ, nhưng có lẽ là đa yếu tố.

Các cơ chế giả thuyết bao gồm sự kích hoạt bất thường của SNS, sự mất khối lượng cơ xương, rối loạn chức năng nội mô, lối sống ít vận động do giảm cung lượng tim, và ảnh hưởng các cytokin tuần hoàn tăng, chẳng hạn như nhân tố gây hoại tử khối u alpha ảnh hưởng lên độ nhạy của insulin ngoại biên [71]. Nếu ST không được điều trị, điều này có thể dẫn đến vòng xoắn bệnh lý giữa rối loạn chức năng tâm thất và KI, chúng tác động lẫn nhau. Có lẽ cơ chế ST gây KI được hiểu rõ nhất là sự hoạt hóa thần kinh thể dịch thích nghi kém được phát hiện trong ST. Cung lượng tim giảm mãn dẫn đến sự gia tăng hoạt hóa SNS và hệ RAA. Sự gia tăng catecholamin làm giảm hoạt động của tim độc lập với sự biến dưỡng cơ chất, nhưng nó cũng làm tăng nồng độ FFA lưu thông bằng cách kích thích sự phân giải lipid trong tế bào tạo mỡ [71]. Điều này làm tăng nồng độ FFA lưu thông và hoạt động hệ giao cảm, ảnh hưởng xấu đến truyền tín hiệu insulin và làm giảm sử dụng glucose ở cơ xương. Sự gia tăng adrenalin sẽ làm ức chế tiết insulin của tụy và kích thích sự tân sinh đường và sự phân giải glycogen ở gan, cả hai đều làm gia tăng tình trạng tăng glucose máu. Như vậy, mối quan hệ giữa KI, rối loạn chức năng cơ tim, và ST là phức tạp [33], [81].

### ***1.3.1.3. Cơ chế phân tử kháng insulin tại tim***

Sự tiến triển KI tại tim có thể xảy ra độc lập với KI hệ thống, nhưng KI hệ thống góp phần đáng kể vào KI tim thứ phát, tăng nồng độ các chất dinh dưỡng, stress oxy hóa và sự thay đổi cân bằng hoạt động thần kinh thể dịch và cytokin [18], [33].

#### **Thừa năng lượng**

Tăng FFA và triglycerid do KI ngoại vi hoặc thừa năng lượng tích tụ trong các tế bào cơ tim gây ra do sự tăng sự hấp thu. Hậu quả là gia tăng sự tích tụ của các phân tử lipid như diacylglycerol (DAG), axit béo góp phần vào KI thông qua hoạt hóa kinase dẫn đến tăng phosphoryl hóa serine của IRS-1. Ngoài ra, tăng glucose máu gây ra stress oxy hóa, từ đó kích hoạt kinase oxy hóa khử và làm tăng phosphoryl hóa của IRS-1. Tăng glucose máu gây ra quá trình oxy hóa cũng gây ra sự hoạt hóa của PKC và điều hòa tăng của tín hiệu Ang II trong tim. Glucose và amino axit dư thừa cũng kích hoạt mTOR/S6K1. Tăng insulin máu đơn độc gây KI và tiếp tục làm tăng KI bởi nồng độ glucose máu cao [24], [45].

#### **Adipokines**

Các đặc điểm chính của béo phì ở bụng có thể ảnh hưởng đến sự tiến triển trong ST. Ngoài việc tăng phóng thích FFA, chức năng tế bào tạo mỡ bị rối loạn điều hòa và kích hoạt đại thực bào, kết quả là gia tăng sự tiết các cytokin như TNF- $\alpha$  và interleukin (IL)-6 và adipokines như resistin, trong khi giảm tiết adiponectin. TNF- $\alpha$  và IL-6 gây KI thông qua kích hoạt MAPK, PKC, mTOR/S6K1 và SOCS-3 qua trung gian phân hủy proteasomal của IRS-1. Resistin gây ra KI và viêm, trong khi adiponectin cải thiện tình trạng KI. Nồng độ leptin và adiponectin được chứng minh tăng ở bệnh nhân ST, STEFG và STEFBT so với nhóm chứng [13], [18], [70], [98].

### **Kích hoạt các hệ thống SNS và RAA**

Sự kích hoạt của hệ thống RAA và SNS được phát hiện không chỉ ở giai đoạn đầu của ST có liên quan đến KI mà còn ở ST mạn tính và NMCT [43]. Ngoài sự tổng hợp aldosterone bởi Ang II, các cơ chế cũng góp phần tạo ra mối liên hệ giữa aldosterone và KI bao gồm kích hoạt sản sinh aldosterone từ tuyến thượng thận bởi cytokin bao gồm TNF và IL-6 và sản sinh lipid từ mô mỡ. Cả hai Aldosterone và Ang II có thể kích hoạt phức hệ enzyme oxy hóa-nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) – gắn với màng tế bào trong tế bào cơ trơn mạch máu và các mô cơ xương và tim, mà kết quả là tạo ra các loại oxy hoạt động (ROS). Sản sinh ROS làm kích hoạt kinase oxy hóa khử nhạy cảm như protein S6K, PKC isoenzymes và MAPKs, gây ra sự phosphoryl hóa serine của IRS-1 dẫn đến sự KI. Các nghiên cứu gần đây giữa RAA và phức hợp mTORC1/S6K1 kích hoạt qua trung gian của thụ thể Ang II và dẫn đến sự hiện diện thích nghi của vòng lặp tín hiệu mTOR-AT2R. Mặc dù sự kích hoạt bất thường của SNS là một bộ phận khác của KI và ST, nó thường có liên quan đến sự hoạt hóa của RAA. Tác động của hệ RAA cũng được chứng minh làm nặng thêm tình trạng rối loạn chức năng tâm thu thất trái [18], [67], [90].

### **Stress oxy hóa ty thể và stress lưới nội chất**

Ty thể là nguồn gốc chính của ROS tế bào và điều này xảy ra (1) sau stress oxy hóa cytosolic bao gồm NADPH oxidase hoặc xanthine oxidase, (2) thông qua rối loạn điều hòa vận chuyển của ty thể, (3) thông qua sự gia tăng của NADPH oxidase 4 (NOX4) ty thể và (4) thông qua thay đổi gia tăng acetyl hóa protein lysine. Stress oxy hóa ty thể đã được chứng minh là gây tổn hại đến tín hiệu insulin thông qua phosphoryl hóa serine của IRS-1. Stress lưới nội chất (ER) góp phần vào stress oxy hóa ty thể và KI. Mặc dù cơ chế của KI do stress lưới nội chất vẫn chưa được biết rõ, có thể do kích hoạt MAPK JNK là một đường dẫn tín hiệu liên kết stress lưới nội chất và KI [18].

### **1.3.2. Kháng insulin gây suy tim**

#### ***1.3.2.1. Dịch tễ học***

Nhiều nghiên cứu dịch tễ học gần đây chứng minh mối liên hệ giữa tình trạng KI và ST. Nghiên cứu Framingham Heart nhấn mạnh KI và ĐTĐ là một yếu tố nguy cơ độc lập đối với sự phát triển của ST, nguy cơ tăng 2,4 lần đối với nam và tăng 5 lần ở nữ [71]. Nghiên cứu UKPDS cho thấy khi tăng 1% HbA1c thì nguy cơ phát triển ST tăng 16% [54]. Cụ thể đối với KI, nghiên cứu trong 9 năm tại Thụy Điển gần 1.200 nam mà không có ST trước đó chứng minh rằng KI dự báo tiên triển trong ST; độc lập với các yếu tố nguy cơ đã được biết khác bao gồm cả ĐTĐ [71]. Do đó, có bằng chứng dịch tễ học cho biết mối liên hệ giữa tình trạng KI và ST. Sự kết hợp này có thể được giải thích bởi tỷ lệ gia tăng của THA, tăng glucose máu với sự phát sinh các gốc tự do có liên quan, rối loạn chức năng vi mạch và BTTMCB được nhận thấy trong tình trạng KI [43].

#### ***1.3.2.2. Cơ chế bệnh sinh***

Insulin có nhiều tác động đã được mô tả chi tiết đối với cơ tim dẫn đến tiên triển KI. Cơ tim có nhu cầu năng lượng cao nhất so với bất kỳ cơ quan nào khác. Phần lớn (60%-70%) năng lượng thủy phân của adenosine triphosphate (ATP), còn lại 30% đến 40% được sử dụng chủ yếu bởi eticulum sarcoplasmic  $Ca^{2+}$ ATPase và các bơm ion khác cần thiết để duy trì cân bằng nội môi trong tế bào. Trong tim người trưởng thành bình thường, 70% đến 90% ATP được sản xuất bởi beta oxy hóa các FFA vì có khả năng tạo năng lượng cao cho mỗi gram chất chuyển hóa, trong đó 10% đến 40% được bắt nguồn từ quá trình oxy hóa pyruvate, được sản xuất với số lượng bằng nhau từ đường phân và oxy hóa lactate. Tuy nhiên, trong điều kiện stress cơ tim nhận nhiều ATP hơn từ quá trình oxy hóa glucose [29], [71], [94].

Sự thay đổi này trong quá trình chuyển hóa cơ tim rất quan trọng vì lượng ATP tạo ra trên một phân tử oxy được tiêu thụ khi oxy hóa glucose là

cao hơn so với khi các axit béo. Do đó, cơ tim luôn trong tình trạng bị áp lực khi không phù hợp giữa cung cấp và nhu cầu oxy. Quá trình oxy hóa glucose là một quá trình hiệu quả hơn vì hai lý do. Đầu tiên, quá trình oxy hóa glucose đạt nhiều hơn 13% ATP trên mỗi phân tử oxy tiêu thụ so với quá trình oxy hóa axit béo. Thứ hai, FFA thúc đẩy việc sản xuất các protein tách cặp ty thể, thường rất lãng phí năng lượng, dẫn đến việc sinh năng lượng trái ngược với ATP. Sự kết hợp của các cơ chế này làm số ATP được tạo ra mỗi phân tử oxy tăng hơn 40% so với quá trình oxy hóa FFA [71].

Insulin tác động với vai trò trung tâm trong cơ chế thích ứng này khi ST. Thông qua yếu tố tác động khác nhau, insulin trực tiếp kích thích sự hấp thu và quá trình oxy hóa glucose trong cơ tim và trực tiếp ức chế quá trình oxy hóa FFA. Insulin ức chế phân giải lipid và làm giảm nồng độ FFA lưu thông. Đối với KI, các phản ứng thích nghi của cơ tim đối với áp lực bị ức chế, với sự gia tăng biến dưỡng FFA xuất hiện vào ST giai đoạn sớm, kèm theo giảm hiệu quả hoạt động của tim và khả năng tích tụ FFA trong cơ tim. Tác động trực tiếp của KI hệ thống đối với sự hấp thu glucose của cơ tim vẫn còn nhiều tranh luận và nguyên nhân chính giảm hấp thu glucose của cơ tim ở các đối tượng KI có thể không quan trọng bằng sự gia tăng nồng độ FFA [29], [50].

Hậu quả cuối cùng là KI ngăn cản cơ tim sử dụng glucose để đáp ứng với áp lực dẫn đến rối loạn chức năng tâm thất tạo vòng xoắn cho sự kích hoạt SNS làm tăng nồng độ FFA và hơn nữa là ức chế quá trình oxy hóa glucose. Khi ST tiến triển, làm giảm điều hòa cơ tim của gen cho các protein cần thiết cho quá trình oxy hóa FFA. Kết hợp với KI dẫn đến giảm điều hòa của các gen cho quá trình oxy hóa glucose, cơ tim trong giai đoạn ST sớm tồn tại trong tình trạng thiếu hụt năng lượng tương ứng làm gia tăng hơn nữa sự suy giảm chức năng co bóp của tim. Sự hiện diện KI đã được chứng minh trong bệnh cơ tim dẫn ở chó do giảm nồng độ ATP cơ tim [68], [88].

Tác động có hại của KI đối với chức năng cơ tim có thể không quan trọng bằng các tác động KI đối với chuyển hóa năng lượng của cơ tim. Insulin

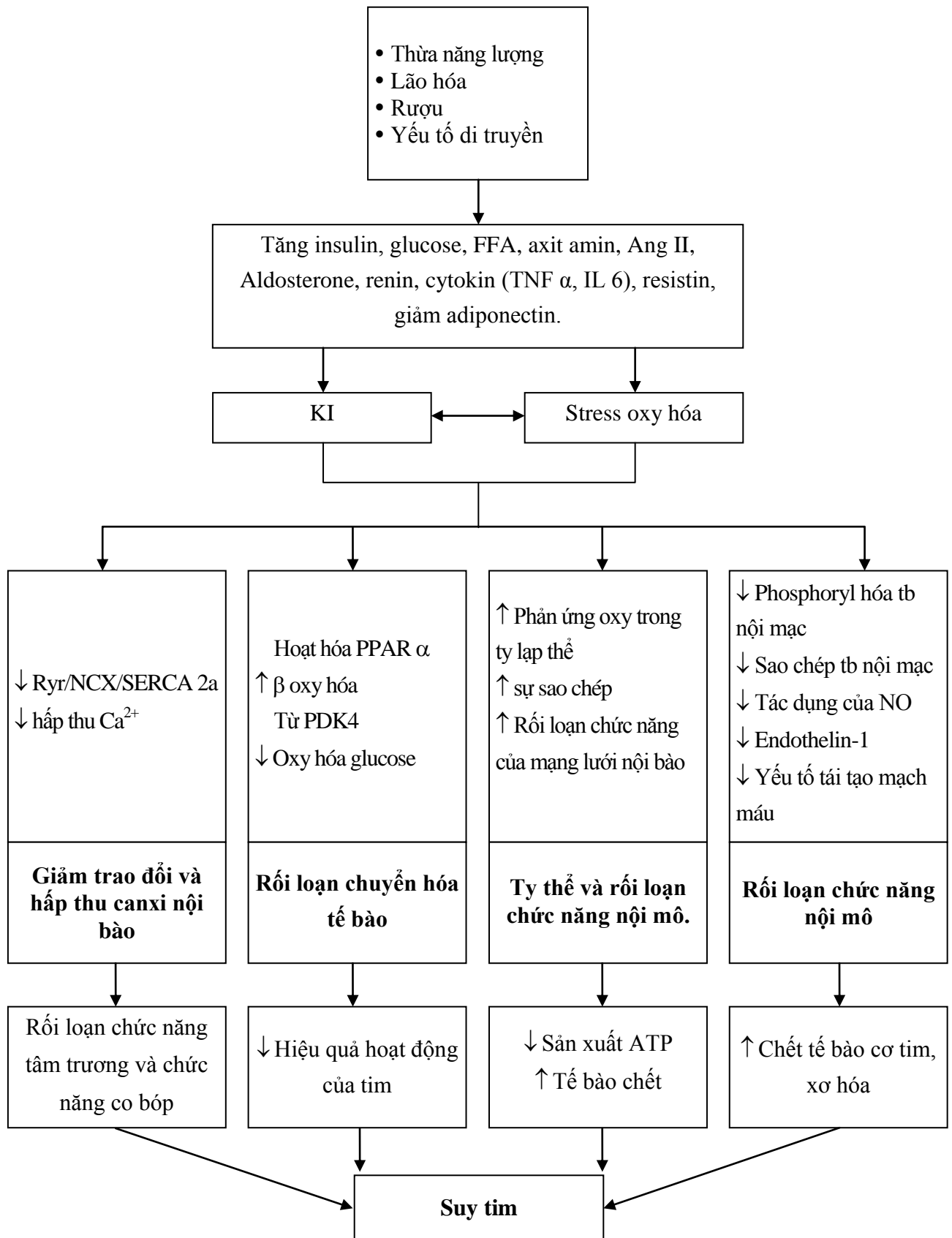
đã được chứng minh là ức chế quá trình tự hủy của tế bào và kích thích sản xuất NO. KI sẽ làm tăng tế bào chết hoặc rối loạn chức năng nội mô, làm tình trạng ST nặng hơn. Nhìn chung, tác động của KI đơn độc có lẽ không thể gây ra ST bởi thực tế là hầu hết các đối tượng KI không hiển nhiên tiến triển ST. Bên cạnh đó, KI làm giảm khả năng của tim để thích ứng với sự tổn thương hoặc áp lực, khi chúng xuất hiện trong tình trạng KI, chức năng cơ tim bị suy yếu. Trong một nghiên cứu gây ra tình trạng KI ở chuột bằng cách cho chúng một chế độ ăn giàu chất béo và sau đó tạo ra sự quá tải về áp lực cho cơ tim. Nghiên cứu cho thấy chỉ có ở những con chuột có tình trạng KI và áp lực quá tải bị rối loạn chức năng thất trái với sự gia tăng tỷ lệ tử vong so với những con chuột không bị KI nhưng có sự quá tải về áp lực. Chuột KI nhưng không có quá tải áp lực sẽ không thay đổi chức năng tim [71].

Sự hiện diện của ST có liên quan với bệnh ĐTD khi không có bệnh mạch vành, THA, béo phì. Vì vậy đặt ra giả thuyết rất được quan trọng về KI đơn độc có tác động tiêu cực đến chức năng tim, KI sẽ tiến triển bệnh cơ tim ĐTD. Mặc dù uống rượu vừa phải được xem là có lợi cho tim mạch, nghiện rượu nặng có liên quan với sự phát triển KI và rối loạn chức năng tim (bệnh cơ tim do rượu). Mọi liên hệ nhân quả giữa KI và rối loạn chức năng tim được nhận thấy trong sự phát triển KI gây ra bởi cả hai yếu tố di truyền và tác động bên ngoài [13], [18], [57], [114].

### ***1.3.2.3. Cơ chế phân tử của suy tim trong kháng insulin***

ST có liên quan đến phì đại tâm thất trái với sự gia tăng độ dày vách và chỉ số khối tâm thất trái, tế bào cơ tim chết, cơ tim giãn nở, xơ hóa tế bào và những bất thường chức năng tâm trương và tâm thu. Sự phát sinh rối loạn chức năng tim là do KI tim cũng như KI ngoại vi và gan. Các yếu tố góp phần vào sự tổn thương là tín hiệu canxi suy giảm, thay đổi trong quá trình chuyển hóa chất, rối loạn chức năng ty thể và stress oxy hóa, lưới nội chất và tương tác cơ tim và rối loạn điều hòa nội mô. Hậu quả là giảm hấp thu canxi và giảm co bóp, giảm ATP cơ tim, chết tế bào cơ tim và xơ hóa tim mạch [18], [20], [71].





Sơ đồ 1.1. Cơ chế phân tử của KI tại tim [18]

*Angiotensin; ATP, triphosphate adenosine; eNOS, nitric oxide synthase nội mô; ER, lưới nội chất; ET, endothelin; IL, interleukin; NCX, trao đổi natri/canxi; NO, nitric oxit; PDK, 3-Phos-phoinositide protein kinase phụ thuộc; PPAR, thụ thể nhân kích hoạt peroxisome proliferator; ROS, loại ôxy phản ứng; Ryr, thụ thể ryanodine; SERCA, lưới nội chất sarcoplasmic  $Ca^{2+}$ -ATPase; SR, lưới sarcoplasmic; TNF, yếu tố hoại tử u [18].*

### **Giảm hấp thu canxi**

Canxi nội bào đóng vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh chức năng tim. Canxi điều hòa co bóp cơ tim thông qua kích hoạt các kênh ion, kích hoạt các thụ thể ryanodine (Ryr) và hoạt động trao đổi natri/canxi (NCX). Thư giãn cơ tim chủ yếu xuất hiện thông qua sự tái lập  $Ca^{2+}$  trong lưới nội sinh nhẵn của cơ bởi hoạt động lưới nội chất của cơ  $Ca^{2+}$ -adenosine triphosphatase 2a (SERCA2a). Chức năng tâm trương rối loạn là biểu hiện rối loạn chức năng tim đầu tiên quan sát thấy trong hội chứng tim-thận và ĐTD típ 2. Sự bất thường trong biểu hiện hoạt động của thụ thể Ryr, SERCA2a và NCX và giảm hấp thu canxi của lưới nội sinh nhẵn của cơ đã được thấy trong hội chứng tim-thận và bệnh cơ tim do ĐTD. Truyền tín hiệu PI3 kinase/Akt đã được chứng minh là nhằm điều chỉnh canxi nội bào thông qua chức năng của kênh canxi type L và tăng biểu hiện, hoạt động của SERCA2a, trong khi KI tim làm giảm tín hiệu PI3 kinase/Akt góp phần làm canxi suy giảm [18], [24], [40], [104].

### **Rối loạn chuyển hóa chất nền và giảm hiệu quả hoạt động của tim**

Rối loạn chuyển hóa sớm trong quá trình chuyển hóa chất nền: Giảm oxy hóa glucose chủ yếu xảy ra như kết quả của việc giảm glucose qua GLUT-4 và sự gia tăng tích tụ axit béo thông qua sự ức chế của glucokinase và pyruvate dehydrogenase. Sự gia tăng dòng chảy của các axit béo vào các tế bào cơ tim gây ra bởi KI hệ thống/mô mỡ và KI liên quan đến sự tái phân

bộ của sự khác biệt phức hợp protein 36 (CD36) đến màng sinh chất làm tăng quá trình oxy hóa axit béo. Trong những điều kiện này, sự biểu hiện của thụ thể  $\alpha$  kích hoạt sản sinh peroxisome (PPAR) tăng lên. Hơn nữa, PPAR được kích hoạt bởi các axit béo. Khi được kích hoạt, PPAR-  $\alpha$  tăng cường phiên mã của các protein kiểm soát sự hấp thu axit béo (lipoprotein lipase, CD36 và protein gắn kết axit béo) và quá trình oxy hóa (acyl coenzyme A [CoA] dehydrogenase và hydroxyl acyl CoA dehydrogenase). Do glucose là một cơ chất hiệu quả, việc chuyển đổi chuyển hóa tim từ sự chuyển hóa glucose sang oxy hóa axit béo làm giảm hiệu quả tim. Quá trình này dẫn đến stress trao đổi chất tiếp diễn dẫn đến ST [18], [29], [104], [106].

Tổn thương cơ tim và KI: một tình huống khác mà ngày càng được công nhận và thách thức trong lâm sàng là KI đi kèm với sự hoạt hóa của RAA, SNS và stress oxy hóa sau khi NMCT hoặc ST mạn tính và BTTMCB [43]. Trong những điều kiện này, sự hiện diện của KI làm mất đi sự thích ứng của cơ tim chuyển đổi sang quá trình oxy hóa glucose cần thiết cho sự sống còn của cơ tim, dẫn đến sự gia tăng chết tế bào ở cơ tim [20], [71], [79], [104].

### **Rối loạn chức năng của ty thể, stress oxy hóa và stress lưới nội chất**

Quá trình sinh tổng hợp ty thể cơ tim tăng và giảm tính năng động của ty thể (phân hạch và nhiệt hạch) đã được quan sát thấy ở người và động vật, cùng với mức giảm của adenosine triphosphate và rối loạn chức năng vận chuyển điện của ty thể. Những phát hiện khác biệt có liên quan đến thời gian ST hoặc các rối loạn tiềm ẩn. Stress oxy hóa ty thể và stress lưới nội chất cũng góp phần vào quá trình tự chết của tế bào cơ tim. Hiện nay vai trò của sự tự tiêu tế bào cơ tim và béo phì gây rối loạn chức năng tim mạch cũng chưa rõ ràng [18],[113].

### **Tín hiệu Nitric Oxide nội mô và tế bào cơ tim suy giảm**

Rối loạn chức năng nội mô là một liên kết quan trọng giữa sự KI và ST. KI ở các tế bào nội mô dẫn đến sự giảm sản sinh NO hoặc sự tách cặp của synthase nitric oxide nội mô. Quá trình này dẫn đến tình trạng thiếu oxy và ức chế sự hình thành mạch máu, dẫn đến tế bào cơ tim chết. KI nội mô cũng dẫn đến gia tăng sản sinh endothelin-1 (ET-1), gây phì đại tim và xơ hóa [29], [40].

### **1.3.3. Testosterone và suy tim**

Nồng độ testosterone thấp có thể góp phần phát sinh các bệnh tim mạch bao gồm ST. Testosterone quan trọng đối với việc duy trì hoạt động các cơ xương, sự suy giảm testosterone có thể làm trầm trọng tình trạng không dung nạp và mất khối cơ bắp (suy mòn) trong ST. ST là một hội chứng đặc trưng bởi sự giảm khả năng khi gắng sức và khó thở. Ở nam giới, testosterone là yếu tố quyết định quan trọng của chức năng đồng hóa và sức mạnh thể chất. Testosterone cũng là có đặc tính chống viêm và giãn mạch. Ngoài ra, testosterone cũng làm tăng cung lượng tim ở bệnh nhân nam ST [108].

Ước tính có khoảng 25-30% bệnh nhân nam ST có bằng chứng của sự thiếu hụt testosterone. Ở nam giới bị ST NYHA độ I-IV, bệnh nhân ST càng nặng tương ứng với phân độ NYHA càng cao thì nồng độ testosterone càng giảm. Nồng độ testosterone liên quan đến khả năng gắng sức và nồng độ hormon đồng hóa (testosterone toàn phần và testosterone tự do, dehydroepiandrosterone sulfate và chất kích thích tăng trưởng giống như insulin). Nó liên quan đến tỷ lệ sống còn 3 năm tốt hơn so với những bệnh nhân có thiếu sót trong một, hai, hoặc ba của hormone này. Một số bằng chứng cho thấy việc bổ sung testosterone cũng có lợi cho bệnh nhân nữ bị ST [42].

Nồng độ testosterone thấp đã được chứng minh là yếu tố của sự suy giảm khả năng gắng sức và triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân bị ST. Trong 4

thử nghiệm lâm sàng được công bố liên quan đến 198 bệnh nhân, liệu pháp testosterone có sự cải thiện đáng kể trong khả năng gắng sức so với giả dược. Các cơ chế cải thiện khả năng gắng sức là phức tạp và có thể do cơ chế ngoại vi. Sự hợp nhất tác động của testosterone trên các kết quả về sự tiêu thụ oxy, ảnh hưởng đến giai đoạn phát triển ban đầu của chất ức chế emzyn làm THA và liệu pháp tái đồng bộ tim. Với những nhu cầu chưa được đáp ứng trên lâm sàng, testosterone xuất hiện là một liệu pháp có triển vọng để cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân ST. ST được đặc trưng bởi sự thay đổi chuyển hóa về phía dị hóa suy yếu trong cơ xương và chức năng, đó là kết quả của sự kích hoạt của thần kinh nội tiết và cytokin gây viêm, dẫn mạch. Nồng độ testosterone thấp đóng một vai trò trong sự thay đổi này, có thể làm suy giảm chức năng cơ xương, khả năng gắng sức trong hội chứng ST. Bổ sung testosterone ở liều thay thế đã được đưa ra là một liệu pháp tiềm năng để tác động lên cơ chế sinh lý bệnh chống lại sự thiếu hụt đồng hóa trong ST và cũng có đặc tính chống viêm và giãn mạch để duy trì sự tiến triển của ST [86], [108].

Nồng độ testosterone ở bệnh nhân ST càng giảm thì phân độ ST theo NYHA càng tăng. Nồng độ testosterone máu và phân độ ST theo NYHA góp phần đánh giá chính xác và khách quan hơn trong tiên lượng và điều trị cho bệnh nhân ST [56]. Nghiên cứu của Anna Florvaag cho thấy nồng độ testosterone giảm ở bệnh nhân nam ST và tác động với tế bào nguyên bào nội mô (EPCs). EPCs là một thụ thể testosterone, để đánh giá tỷ lệ thiếu hụt testosterone ở những bệnh nhân ST và tác động của nó trên các tế bào nguyên bào nội mô lưu hành. Nghiên cứu 137 bệnh nhân nam ST mạn trong độ tuổi 48-74 tuổi. Tỷ lệ thiếu hụt testosterone trên bệnh nhân ST là 39%. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa các bệnh nhân có và không có sự thiếu hụt testosterone liên quan đến mức độ của EPCs. Nồng độ testosterone máu được tương quan nghịch với tuổi ( $r=-0,32$ ,  $p=0,001$ ) và phân độ NYHA ( $r=-0,28$ ,  $p=0,001$ ) [42].

Nồng độ testosterone có mối tương quan nghịch với nồng độ NT-proBNP, có nghĩa là nồng độ testosterone càng giảm thì nồng độ NT-proBNP càng tăng [46]. Nồng độ testosterone giảm trên bệnh nhân ST giảm ức chế hình thành natriuretic peptide, làm natriuretic peptide được phóng thích nhiều hơn dẫn đến nồng độ NT-proBNP tăng. Khi bổ sung testosterone trên bệnh nhân ST sẽ gây giữ muối và nước bằng cách ức chế sự phát sinh natriuretic peptide và làm giảm nồng độ NT-proBNP. Cho thấy rằng testosterone có thể cải thiện chức năng cơ tim, giảm nồng độ NT-proBNP [102].

#### **1.4. CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN**

Nghiên cứu 8 bệnh nhân bị ST mạn và 10 người tuổi khỏe mạnh của tác giả Paolisso (1991), hai thử nghiệm dung nạp glucose và phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu, phương pháp này nhằm nghiên cứu sự khác biệt trong hấp thu glucose qua trung gian insulin. Trong 360 phút insulin được truyền ở ba mức độ khác nhau (25, 50 và 100 mU/kg/h). Trong điều kiện cơ bản, nhóm bệnh so với nhóm chứng có glucose máu tương tự ( $5,2 \pm 0,1$  và  $4,9 \pm 0,2$  mmol/L), nhưng insulin máu cao hơn ( $125,7 \pm 9,2$  và  $35,7 \pm 3,3$  pmol/L,  $p < 0,01$ ), noradrenalin ( $5,39 \pm 0,13$  và  $1,47 \pm 0,22$  nmol/L,  $p < 0,001$ ), và axit béo tự do (FFA) ( $927 \pm 79$  và  $792 \pm 88$  mmol/L,  $p < 0,05$ ). Noradrenalin tương quan thuận với mức độ FFA ( $r = 0,65$ ,  $p < 0,025$ ). Sau khi truyền glucose, mức glucose máu tương và insulin vẫn còn cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân so với nhóm chứng [83].

Nhằm đánh giá độ nhạy insulin ở bệnh nhân ST mạn, một nghiên cứu của Swan (1994) trên 10 bệnh nhân nam ST mạn tính nặng có đối chứng. Phương pháp đánh giá độ nhạy insulin bằng phân tích mô hình hồi quy đa biến. Kết quả cho thấy: ở bệnh nhân ST có nồng độ glucose bình thường so với nhóm chứng nhưng nồng độ insulin ( $p = 0,002$ ) và nồng độ C-peptide

(0,02) gia tăng đáng kể. Ở bệnh nhân ST có độ nhạy insulin thấp hơn 73%. Điều này chứng tỏ ở bệnh nhân ST mạn nặng có sự cường insulin và KI dẫn đến làm gia tăng sự giảm chức năng cơ tim và giảm khả năng gắng sức [97].

Nghiên cứu của Swan JW và cs (1997) trên 79 bệnh nhân nam: 38 người được chẩn đoán ST, 21 người có bằng chứng BTTMCB qua chụp mạch vành mà không ST, 20 người khỏe mạnh. Kết quả cho thấy có sự KI ở bệnh nhân ST nhưng không tác động trực tiếp mà thông qua rối loạn chức năng tâm thất và các catecholamin. Độ nhạy insulin được tính bằng phân tích mô hình hồi quy, sau khi truyền glucose qua đường tĩnh mạch. Ở bệnh nhân ST mạn có  $G_0$  trung bình nhưng tăng  $I_0$  (67 so với 29 pmol/L,  $p < 0,002$ ) và độ nhạy insulin 58% (giảm) ( $p < 0,0001$ ). ( $V_{O2}$ ) ( $r = 0,63$ ), triglyceride (-0,62) và độ tuổi ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,001$ ) dự đoán độ nhạy insulin độc lập. Nồng độ noradrenalin và adrenalin, EF và nguyên nhân gây ST thì không liên quan đến độ nhạy insulin. Trong phân tích đa biến của tất cả 79 đối tượng, độ tuổi ( $p = 0,0006$ ), triglycerid ( $p = 0,0023$ ), insulin lúc đói ( $p = 0,0037$ ) và sự hiện diện của ST ( $p = 0,018$ ) là yếu tố dự báo độc lập về KI ( $R^2 = 0,53$ ,  $p < 0,0001$ ) [96].

Một nghiên cứu ở Ý (1997) do Amato và cs nghiên cứu trên 1339 bệnh nhân ST, có hiện tượng KI và nguy cơ tiến triển thành ĐTD. Sau khi phân tầng theo độ tuổi, đối tượng ST từ 80 đến 84 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong đó có 29,6% bệnh nhân ST có ĐTD. ST tiến triển ĐTD với tỷ lệ 9,5% và 14,7%. Trong phân tích hồi quy, ST liên quan đến ĐTD [OR= 0,2, 95%, CI:1,6-2,5 độc lập với tuổi, giới tính, tiền sử gia đình ĐTD, BMI, tỷ lệ VB/VM và huyết áp tâm trương. Đối với những bệnh nhân không được điều trị ST thì mối liên quan giữa ST và ĐTD còn mạnh hơn [OR=4,0, 95%, CI:3,4-5,8]. Khi nghiên cứu dọc, ST dự đoán ĐTD độc lập với tuổi, giới tính, tiền sử gia đình ĐTD, BMI, VB/VM, HATTh/HATTr và điều trị ST (OR = 1,4, CI 95% = 1,1-1,8) [14].

Theo nghiên cứu BIPS, thực hiện bởi tác giả Tenenbaum năm 2003 trên 2616 bệnh nhân ST do thiếu máu cục bộ cơ tim không có ĐTĐ và được chia làm 3 nhóm theo NYHA. Qua theo dõi có 259 bệnh nhân tiến triển thành ĐTĐ, tỷ lệ ĐTĐ mới mắc là 13% trong nhóm bệnh nhân NYHA- I, 15% trong NYHA-II, 20% trong NYHA-III. Lần thăm khám cuối cùng, nhóm bệnh nhân trong nhóm NYHA-III gấp 2 lần (17% [n= 19]) có nồng độ glucose máu lúc đói  $\geq 7$  mmol/L như những người trong NYHA-I (7,8% [n= 154]) hoặc NYHA-II (8,7% [n = 45]) (p= 0,005). Trong phân tích đa biến ST NYHA-III tăng 1,7 lần (95% [CI]: 1,1-2,6) tiến triển ĐTĐ, nhưng NYHA-II thì không (OR= 1,0; 95% [CI]: 0,8-1,3). Trong số bệnh nhân ST do BTTMCB, nhóm NYHA-III tăng nguy cơ đáng kể mắc ĐTĐ trong 6-9 năm tiếp theo [100].

Wisniacki và cs (2005) nghiên cứu nhằm đánh giá KI và hệ thống viêm ở bệnh nhân ST tâm thu và tâm trương được tiến hành trên 52 bệnh nhân không có ĐTĐ (tuổi: 70-90), ST nhập viện trong 6 tháng trước đó và 26 người tình nguyện khỏe mạnh. KI được tính bằng chỉ số HOMA-IR, chỉ số HOMA-IR ở nhóm bệnh nhân ST tâm thu cao hơn so với nhóm ST tâm trương và nhóm khỏe mạnh. Sau khi điều chỉnh chỉ số khối cơ thể, sử dụng ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể ở nhóm bệnh nhân ST thì tỷ lệ KI cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh. C-peptide, interleukin 6 và TNF- $\alpha$ SRII cao hơn ở nhóm bệnh nhân ST tâm thu và tâm trương so với nhóm người khỏe mạnh. Có sự KI và kích hoạt hệ thống viêm ở bệnh nhân lớn tuổi với ST tâm thu và tâm trương [112].

Nghiên cứu của Banerjee (năm 2013) được thực hiện từ 4425 người tham gia nghiên cứu (60% phụ nữ) không ST, NMCT, ĐTĐ. Thời gian nghiên cứu trung bình 12 năm (tối đa 19 năm) có 1216 người (1103 người không có NMCT) tiến triển ST. Những bệnh nhân ST có nồng độ insulin cao và nguy cơ KI (OR:1,10; CI:95%, 1,05-1,15) [22].



Nadja Scherbakov và cs công bố vào năm 2015 thực hiện trên 18 bệnh nhân STEFG, 22 bệnh nhân STEFBT và 22 người khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự KI ở bệnh nhân STEFG và STEFBT. Bệnh nhân với STEFG sẽ KI cao hơn so với STEFBT có so sánh với nhóm chứng, chỉ số HOMA-IR lần lượt là (HOMA-IR 3,1, tứ phân vị 1,4-3,7 ; HOMA-IR 1,9 tứ phân vị 1,5-3,6 ; HOMA-IR 1,2, tứ phân vị 1,8-0,9, với  $p < 0,001$ ) [91].

Gần đây, cuối tháng 05/2016 trên tạp chí ESC công bố công trình nghiên cứu gồm 524 bệnh nhân chẩn đoán ST. Khảo sát tình trạng KI bằng glucose máu 2 giờ sau khi làm NPDNG và chỉ số HOMA-IR trước và sau dùng biện pháp tăng sức co cơ tim. Kết quả, được so sánh trước và sau dùng biện pháp thì nồng độ  $I_2$  và chỉ số HOMA-IR giảm hơn có ý nghĩa thống kê ( $I_2$ :  $170,2 \pm 56,2$  với  $146,8 \pm 54,8$ ;  $p 0,002$ , HOMA-IR:  $2,6 \pm 1,4$  với  $1,8 \pm 0,8$ ,  $p 0,002$ ) [74].

## Chương 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu được chia làm hai nhóm: nhóm bệnh là những bệnh nhân được chẩn đoán ST mạn nhập viện tại bệnh viện ĐKTƯCT từ 04/2013 đến 05/2016 và những người không suy tim tham gia nhóm chứng.

#### 2.1.1. Nhóm bệnh

##### 2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh

Chẩn đoán suy tim mạn theo tiêu chuẩn ESC năm 2012 (cập nhật 2016 không thay đổi tiêu chuẩn chẩn đoán) [37], [38].

+ Triệu chứng cơ năng: khó thở khi gắng sức hoặc khi nghỉ ngơi, mệt mỏi, uể oải, phù mắt cá chân.

+ Triệu chứng thực thể: nhịp tim nhanh, khó thở nhanh nông, rale ẩm đáy phổi, tràn dịch màng phổi, tĩnh mạch cổ nổi, gan to, phù ngoại biên.

+ Dấu chứng bất thường về cấu trúc hoặc chức năng của tim lúc nghỉ: tim to, đánh trống ngực, âm thổi ở tim, siêu âm tim bất thường, BNP hoặc NT-proBNP tăng.

#### **Chẩn đoán STEFG (đủ 3 tiêu chuẩn)**

- (1) Triệu chứng cơ năng điển hình của ST.
- (2) Triệu chứng thực thể điển hình của ST.
- (3) Phân suất tổng máu (EF) thất trái giảm ( $EF \leq 40\%$ ).

#### **Chẩn đoán STEFBT (đủ 4 tiêu chuẩn)**

- (1) Triệu chứng cơ năng điển hình của ST.
- (2) Triệu chứng thực thể điển hình của ST.

(3) EF bình thường hoặc giảm nhẹ ( $EF \geq 50\%$ ) và thất trái không giãn.

(4) Tổn thương cơ tim thực thể (phì đại thất trái, lớn nhĩ trái) và/hoặc rối loạn chức năng tâm trương thất trái.

#### ***2.1.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh***

- Có tình trạng sinh lý và bệnh lý kèm ảnh hưởng đến nghiên cứu sự nhạy cảm của insulin: tuổi dậy thì, đang có thai, đang dùng thuốc (thuốc ngừa thai, corticoid, các catecholamin, thuốc chẹn beta).

- Tiền sử ĐTD, THA, Cushing.
- Chỉ số BMI  $>25 \text{ kg/m}^2$ , VB (nam  $\geq 90\text{cm}$  và nữ  $\geq 80\text{cm}$ ).
- Suy thận, suy gan.
- Không thỏa các tiêu chuẩn chọn.
- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Phân suất tổng máu từ 41-49%.
- NMCT cấp, ST cấp.

#### **2.1.2. Nhóm chứng**

##### ***2.1.2.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng***

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.
- Tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu tương đồng về tuổi, giới với nhóm bệnh.

##### ***2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ nhóm chứng***

- Được loại trừ ST: thăm khám lâm sàng (không khó thở, không giảm khả năng gắng sức, không phù chi, tĩnh mạch cổ không nổi, không rales ở phổi,...), siêu âm tim và nồng độ NT-proBNP bình thường.

- Tiêu chuẩn loại trừ khác: giống tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang.

### 2.2.2. Cỡ mẫu

$$n = \frac{Z^2 1 - \frac{\alpha}{2} p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- n: số đối tượng nghiên cứu.
- $\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê (0,05).
- $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$ : giá trị Z thu được từ bảng Z ứng với giá trị được chọn.
- ( $\alpha = 0,05$ ) ứng với giá trị  $Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$  tương ứng là 1,96.

- p: tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST mạn (0,53), theo nghiên cứu của Swan JW và cs trên 79 đối tượng: 59 người được chẩn đoán ST và 20 người khỏe mạnh tham gia nhóm chứng [96].

- d: sai số mong muốn 10%  $\rightarrow d = 0,10$ .

Từ công thức trên tính ra  $n = 95$ . Để tăng độ chính xác chọn nhóm bệnh tăng lên gấp đôi,  $n = 190$ .

### 2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

#### 2.2.3.1. Phương pháp chọn nhóm bệnh

Bao gồm 190 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn được chia làm 2 nhóm:

- ST có phân suất tổng máu giảm (STEFEG).
- ST có phân suất tổng máu bảo tồn (STEFBT).

Đối tượng chọn là những bệnh nhân ST mạn được chúng tôi thăm khám lâm sàng và xác định chẩn đoán ST theo ESC năm 2012. Sau đó giải thích cho bệnh nhân biết về nội dung cần nghiên cứu và trình tự các bước trong

ngiên cứu để bệnh nhân hợp tác được tốt hơn. Nếu được sự đồng ý bệnh nhân sẽ ký vào phiếu nghiên cứu do chúng tôi chuẩn bị sẵn.

Các đối tượng nghiên cứu được thăm khám lâm sàng một cách tỉ mỉ, thu thập dữ liệu ghi vào phiếu nghiên cứu riêng của từng bệnh nhân. Chúng tôi tiến hành siêu âm tim, lấy máu xét nghiệm cho bệnh nhân vào các thời điểm lúc đói (ít nhất 8 giờ trở về trước bệnh nhân không ăn uống chất gì có năng lượng), thời điểm 0 giờ, lấy type máu chuyển ngay đến phòng xét nghiệm tiến hành định lượng ( $I_0$ ,  $G_0$ , cholesterol-tp, triglycerid, HDL-c, LDL-c, NT-proBNP, testosterone, adrenalin). Sau khi lấy máu bệnh nhân vào thời điểm lúc đói (0 giờ), chúng tôi tiến hành làm NPDNG, lấy máu trên cùng một tĩnh mạch vào thời điểm 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp và gửi mẫu ngay đến phòng xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT tiến hành định lượng các thông số ( $I_2$ ,  $G_2$ ).

#### ***2.2.3.2. Phương pháp chọn nhóm chứng***

Nhóm chứng 95 người không ST thỏa tiêu chuẩn chọn. Là những người đến khám sức khỏe tại bệnh viện ĐKTƯCT không ST thỏa tiêu chuẩn chọn.

Giới thiệu cho người tham gia nghiên cứu hiểu rõ về đề tài nghiên cứu và ký vào phiếu tham gia nghiên cứu.

Hẹn ngày giờ đến lấy mẫu nghiên cứu. Hướng dẫn người tham gia nghiên cứu không sử dụng thuốc ảnh hưởng đến tình trạng nội tiết và tim mạch, không ăn uống chất có năng lượng ít nhất 8h.

#### **2.2.4. Các biến số nghiên cứu**

##### ***2.2.4.1. Tuổi***

Tuổi: năm điều tra trừ đi năm sinh.

##### ***2.2.4.2. Giới***

Giới: nam, nữ.

##### ***2.2.4.3. Huyết áp động mạch***

Mục đích để loại trừ đối tượng nghiên cứu có THA, so sánh tương đồng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

- Phương tiện: máy đo huyết áp thủy ngân và ống nghe ALPK2 của Nhật đã được chuẩn hóa tại phòng kiểm định đo lường chất lượng thành phố Cần Thơ.

- Chuẩn bị bệnh nhân: không hút thuốc, không uống cà phê trong thời gian ít nhất 8 giờ và được nghỉ ít nhất 15 phút trước khi đo HA.

- Kỹ thuật đo: bệnh nhân được đo ở tư thế ngồi thẳng hoặc nằm ngửa và tư thế đứng, đo HA ở cánh tay, băng quấn phải ôm sát cánh tay, đo ở cả 2 tay trong lần khám đầu và ghi nhận kết quả ở tay có trị số HA cao hơn. Áp suất của băng quấn được bơm lên cao hơn giá trị HATTh 30mmHg (được xác định bằng nhịp đập ở ĐM quay) và được xả hơi giảm dần với tốc độ 2-3mmHg/giây (HATTh: tương ứng với tiếng mạch đập đầu tiên- pha I Korotkoff, HATTr: tương ứng với biến mất tiếng đập của mạch-pha V Kororkoff).

- Đánh giá kết quả: những giá trị HA được lấy chính xác đến 2mmHg, đo 3 lần lần cách nhau tối thiểu 2-5 phút tạm nghỉ sau khi xả hơi băng quấn hoàn toàn. Kết quả cuối cùng được tính là số trung bình của 3 lần đo.

Áp dụng theo JNC 8 (không THA khi HATTh <140 mmHg và HATTr <90 mmHg) [58].

#### **2.2.4.4. Vòng bụng**

Mục đích để loại trừ đối tượng nghiên cứu có béo phì, hội chứng chuyển hóa, so sánh tương đồng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Đo vòng bụng: bệnh nhân đứng thẳng, chân rộng bằng vai. Đặt thước dây ở bờ trên mào chậu ngang mức với rốn, đưa thước dây vòng qua bụng bệnh nhân và lấy kết quả lúc bệnh nhân thở ra nhẹ nhàng. Kết quả tính bằng centimet (cm).

Bình thường VB (nam <90cm và nữ <80cm) theo WHO 2000 [110].

#### 2.2.4.5. *Chỉ số khối cơ thể (BMI)*

Mục đích để loại trừ đối tượng nghiên cứu có béo phì, hội chứng chuyển hóa, so sánh tương đồng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

-Đo chiều cao: đo bệnh nhân ở tư thế đứng hoặc nằm ngửa mắt nhìn lên trần nhà, đỉnh đầu sát với một cạnh của thước đo, chân duỗi thẳng, hai gót chạm sát vào nhau. Đo từ gót chân đến đỉnh đầu. Kết quả tính bằng mét (m).

-Đo cân nặng: bệnh nhân mặc quần áo bệnh viện, đứng lên bàn cân. Nếu không đứng được thì người nhà bế bệnh nhân và đứng lên cân sau đó trừ đi trọng lượng người bế. Kết quả tính bằng kilogam (Kg).

+ Đánh giá tình trạng béo phì: dựa vào chỉ số khối cơ thể (BMI)

BMI được tính theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Trọng lượng cơ thể (Kg)}}{[\text{Chiều cao đứng (m)}]^2}$$

Bình thường chỉ số BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> theo WHO 2000 [110].

#### 2.2.4.6. *Định lượng nồng độ cholesterol toàn phần huyết thanh*

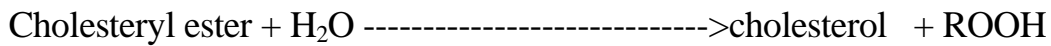
Mục đích: xác định nồng độ trung bình cholesterol tp huyết thanh, tỷ lệ rối loạn lipid, tìm mối tương quan với các chỉ số KI và đánh giá nguy cơ KI.

Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

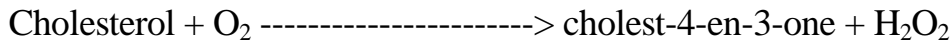
Nguyên lý xét nghiệm: phương pháp đo màu enzym.

+ Cholesterol ester bị phân cắt bởi enzym cholesterol esterase sinh ra cholesterol và FFA. Cholesterol oxidase xúc tác quá trình oxy hóa cholesterol thành cholest-4-en-3-one và hydrogen peroxide. Dưới sự hiện diện peroxidase tạo thành tác động lên sự bắt cặp oxy hóa giữa 4-aminophenazone và phenol sinh ra chất quinone-imine có màu đỏ.

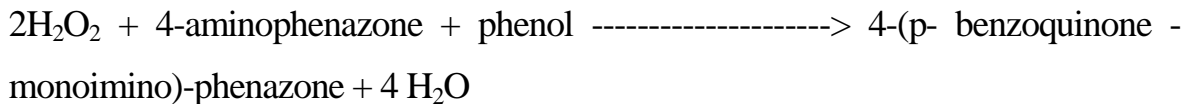
## cholesteryl ester hydrolase



## cholesterol oxidase



## peroxidase



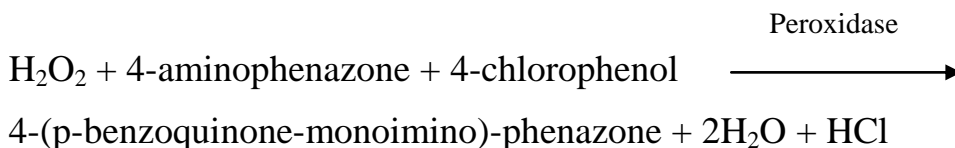
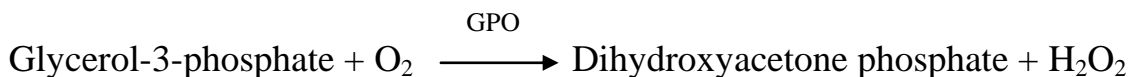
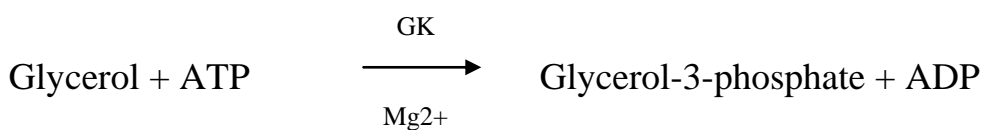
+ Cường độ màu đậm nhạt của chất nhuộm tỷ lệ thuận với nồng độ cholesterol. Chất này được xác định bằng cách đo sự gia tăng của độ hấp thụ ánh sáng.

**2.2.4.7. Định lượng nồng độ triglycerid huyết thanh**

Mục đích: xác định nồng độ trung bình triglycerid huyết thanh, tỷ lệ rối loạn lipid, tìm mối tương quan với các chỉ số KI và đánh giá nguy cơ KI.

Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

Nguyên lý xét nghiệm: xét nghiệm đo màu sử dụng enzym.

**2.2.4.8. Định lượng nồng độ HDL-c huyết thanh**

Mục đích: xác định nồng độ trung bình HDL-c huyết thanh, tỷ lệ rối loạn lipid, tìm mối tương quan với các chỉ số KI và đánh giá nguy cơ KI.



Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

Nguyên lý xét nghiệm: xét nghiệm đo màu enzym.

+ Khi có mặt các ion magie, dextran sulfate tạo ra các phức hợp tan trong nước một cách chọn lọc với LDL, VLDL và chylomicron có tính đề kháng với các enzym biến đổi bằng PEG.

+ Nồng độ cholesterol trong HDL-c được xác định theo phương pháp enzym bởi sự bắt cặp cholesterol esterase và cholesterol oxidase với PEG tạo thành nhóm axit amin (kháng 40%).

+ Các cholesterol ester bị phá vỡ lên kết tạo thành cholesterol và các FFA bởi men cholesterol esterase.



*PEG: polyethylene glycol.*

*HSDA: Sodium N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-3,5-dimethoxyaniline.*

+ Khi có mặt oxy, cholesterol bị oxy hóa bởi cholesterol oxidase tạo thành cholesterol và hydrogen peroxidase.

+ Khi có mặt peroxidase, hydrogen peroxidase tạo ra sẽ phản ứng với 4-amino-antipyrine và HSDA để tạo thành một chất có màu xanh tím. Cường độ màu đậm nhạt của chất màu này tỷ lệ thuận với nồng độ cholesterol và được đo bằng phương pháp đo quang.

#### **2.2.4.9. Định lượng nồng độ LDL-c huyết thanh**

Mục đích: xác định nồng độ trung bình LDL-c huyết thanh, tỷ lệ rối loạn lipid, tìm mối tương quan với các chỉ số KI và đánh giá nguy cơ KI.

Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

Nguyên lý xét nghiệm: xét nghiệm MULTIGENT Direct LDL là một phương pháp đồng nhất để thực hiện đo trực tiếp nồng độ LDL trong huyết thanh hay trong máu mà không cần thực hiện các bước tiền xử lý bên ngoài hay ly tâm.

Phương pháp sử dụng dạng 2 thuốc thử và tùy thuộc vào đặc tính của dung dịch tẩy (detergent) duy nhất. Dung dịch tẩy chỉ hòa tan các hạt không phải là LDL. Cholesterol giải phóng ra được sử dụng bởi cholesterol esterase và cholesterol oxydase trong phản ứng không tạo màu. Dung dịch tẩy hòa tan các hạt còn lại và bộ nối tạo sắc giúp tạo màu. Phản ứng enzym với LDL với sự hiện diện của bộ nối tạo sắc hình thành màu tỉ lệ với lượng cholesterol LDL trong mẫu.

Phương pháp: đo dung dịch tẩy rửa chọn lọc (Liquid Selective Detergent).

**Bảng 2.1. Đánh giá mức độ rối loạn lipid máu theo NCEPATP III (2001) [39]**

<b>Lipoprotein</b>	<b>Rối loạn</b>
Cholesterol tp (mmol/L)	$\geq 5,17$ mmol/l (tăng)
Triglyceride (mmol/L)	$\geq 1,7$ mmol/l (tăng)
LDL-c (mmol/L)	$\geq 2,58$ mmol/L (tăng)
HDL-c (mmol/L)	$< 1,03$ mmol/L (giảm)

#### **2.2.4.10. Định lượng nồng độ NT-proBNP huyết thanh**

Mục đích: chẩn đoán ST, đánh giá mức độ nặng của ST, xác định tương quan với các chỉ số KI, đánh giá nguy cơ KI.

Xét nghiệm nồng độ NT-pro BNP bằng máy miễn dịch tự động Cobas e tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang ECLIA=Electro Chemiluminescence Immuno Assay.

Nguyên lý: bắt cặp, tổng thời gian 18 phút.

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: kháng nguyên trong mẫu thử 15 ( $\mu$ l), kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng đánh dấu Biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng NT-proBNP đánh dấu phức hợp ruthenium tạo thành phức hợp bắt cặp.

+ Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch Procell/Procell M. Cho điện áp vào điện cực phát quang hóa học được đo bằng độ khuếch đại quang tử.

+ Các kết quả được xác định thông qua một số đường chuẩn xét nghiệm trên máy tạo nên bởi xét nghiệm 2-điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

+ Nồng độ NT-proBNP <300 pg/mL không chẩn đoán ST [73].

+ Nồng độ NT-proBNP >900 pg/mL chẩn đoán ST [73].

+ Nồng độ NT-proBNP >10,000 pg/mL tiên lượng ST nặng [27].

#### **2.2.4.11. Định lượng nồng độ testosterone huyết thanh**

Mục đích: xác định giá trị dự báo, tương quan với các chỉ số KI, đánh giá nguy cơ KI ở bệnh nhân nam ST mạn.

Xét nghiệm testosterone bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang “ECLIA” bằng máy xét nghiệm Cobas e tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT, hóa chất xét nghiệm của hãng Roche diagnostics, dựa vào nguyên lý cạnh tranh.

+ Thời kỳ ủ đầu tiên: 20 $\mu$ L mẫu thử được ủ với kháng thể đơn dòng đặc hiệu kháng testosterone đánh dấu biotin. Các vị trí gắn kết trên kháng thể đánh dấu bị chiếm giữ bởi chất phân tích trong mẫu.

+ Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi thêm các vi hạt phủ streptavidin và dẫn xuất testosterone đánh dấu phức hợp ruthenium, phức hợp trở nên gắn kết với pha rắn thông qua sự tương tác giữa biotin và streptavidin.

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo bằng bộ khuếch đại quang tử.

Kết quả xác định thông qua đường chuẩn xét nghiệm qua mã vạch in trên hộp thuốc thử.

+ Giá trị bình thường testosterone ở người nam trưởng thành từ 3-10 ng/ml [80].

+ Nồng độ testosterone ở người nam giảm khi <3 ng/ml [80].

#### **2.2.4.12. Định lượng nồng độ adrenalin huyết thanh**

Mục đích: xác định giá trị dự báo, tương quan với các chỉ số KI, đánh giá nguy cơ KI.

Để bảo đảm xét nghiệm được chính xác, trước khi lấy máu 1 tuần, không được sử dụng các thuốc có thể ảnh hưởng đến catecholamine bằng phương pháp đo huỳnh quang như: tetracycline, ampicillin, erythromycin, các chất này có thể chuyển hoá thành catecholamine như DOPA,  $\alpha$ -methyldopa hoặc chụp chiếu X quang.

Tránh sử dụng các thức ăn và đồ uống có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong 2, 3 ngày trước khi làm xét nghiệm này như cafeine (có trong cà phê, chè, ca cao, sô cô la), các amine (có trong chuối, quả óc chó, bơ, pho mát, bia và rượu vang đỏ), bất kỳ loại thực phẩm nào chứa vani, cam thảo.

Không được hút thuốc lá trước 4 giờ.

Xét nghiệm adrenalin được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động ARCHITECT Ci 4100 (3 Systems) của hãng Abbott Hoa Kỳ tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

Phương pháp xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang (Immuno Fluorescence Assay: IFA).

Nguyên tắc xét nghiệm:

+ Dùng pipet 50  $\mu$ l hút huyết thanh tương ứng vào tất cả các giếng.

+ Lắc 1 phút ở nhiệt độ (20-25°C), cho vào máy quay ly tâm (khoảng 600 vòng/phút).

+ Ủ trong 15- 20 giờ (qua đêm) ở 2-8°C.

- + Loại bỏ các sản phẩm dư thừa.
  - + Ủ 30 phút ở nhiệt độ (20-25°C) đặt vào máy quay ly tâm (khoảng 600 vòng/phút).
  - + Loại bỏ sản phẩm thừa.
  - + Ủ 20-30 phút ở nhiệt độ (20-25°C), đặt lên máy quay ly tâm (khoảng 600 vòng/phút).
- Đọc độ hấp thụ của dung dịch trong các giếng trong vòng 10 phút.
- + Nồng độ adrenalin bình thường <100 pg/ml [89].
  - + Nồng độ adrenalin tăng  $\geq 100$  pg/ml [89].

#### **2.2.4.13. Định lượng nồng độ glucose huyết thanh**

Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

Phương pháp định lượng glucose huyết thanh: phương pháp glucose oxidase, dùng 4-aminophenazol, glucose oxidase, peroxidase để chuyển glucose thành 4-P-benzoquinone-mono-phenazol rồi đưa vào máy sinh hóa phân tích tự động.

Nồng độ glucose huyết thanh bình thường 3,9-5,5 mmol/L [15], [16].

#### **2.2.4.14. Định lượng nồng độ insulin huyết thanh**

Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT.

Phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang ECLIA=Electro Chemiluminescence Immuno Assay.

Nguyên lý bắt cặp

- + Thời kỳ ủ đầu tiên: insulin từ 20  $\mu$ l mẫu thử, kháng thể đơn dòng đặc hiệu KI đánh dấu biotin và kháng thể đơn dòng đặc hiệu KI đánh dấu phức hợp ruthenium tạo thành phức hợp bắt cặp.

+ Thời kỳ ủ thứ hai: sau khi tiêm các vi hạt phủ streptavidin, phức hợp miễn dịch trên trở nên gắn kết trên với pha rắn thông qua sự tương tác giữa giữa biotin và streptavidin.

+ Hỗn hợp phản ứng được chuyển tới buồng đo, ở đó các vi hạt đối từ được bắt giữ trên bề mặt của điện cực. Những thành phần không gắn kết sẽ bị thải ra ngoài buồng đo bởi dung dịch Procell/Procell M. Cho điện áp vào điện cực sẽ tạo nên sự phát quang hóa học được đo bằng đo khuếch đại quang tử.

Các kết quả đo được xác định thông qua một đường chuẩn xét nghiệm trên máy được tạo nên bởi xét nghiệm 2 điểm chuẩn và thông tin đường chuẩn chính qua mã vạch trên hộp thuốc thử.

Bình thường nồng độ insulin máu lúc đói 10  $\mu\text{U/ml}$  [8].

Định lượng  $G_0$  và  $I_0$ : lấy máu tĩnh mạch xét nghiệm glucose máu lúc đói và insulin.

#### **2.2.4.15. Định lượng nồng độ glucose, insulin huyết thanh sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose**

##### **NPDNG bằng đường uống**

- Chuẩn bị bệnh nhân:

+ Bệnh nhân nhịn đói từ 8 giờ đến 12 giờ.

+ Tránh tập thể dục, hút thuốc lá, uống café, stress khi làm nghiệm pháp.

+ Nghiệm pháp được làm vào buổi sáng từ 6 giờ đến 7 giờ, bệnh nhân nằm nghỉ tại giường.

- Cho uống 75 g glucose trong 250 ml nước sôi để nguội, uống trong vòng 5 phút, sau đó tiếp tục nằm nghỉ tại giường.

- Định lượng  $I_2$  và  $G_2$ : lấy máu ở cùng tĩnh mạch để định lượng glucose và insulin máu tại thời điểm 2 giờ sau khi uống 75g glucose.

#### 2.2.4.16. Chỉ số HOMA-IR

- Công thức tính chỉ số HOMA-IR [8].

$$\text{HOMA-IR} = I_0 \times G_0 / 22,55$$

- Xác định KI: WHO qui định KI: chọn điểm cắt tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng trong nghiên cứu này [21].

#### 2.2.4.17. Chỉ số QUICKI

- Công thức tính chỉ số QUICKI [8].

$$\text{QUICKI} = 1 / \log(I_0 + G_0)$$

Còn được gọi là kiểm soát độ nhạy chất lượng insulin.

- Xác định KI dựa vào chỉ số QUICKI: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng trong nghiên cứu này [21].

#### 2.2.4.18. Chỉ số McAuley

- Công thức tính chỉ số McAuley [8].

$$\text{McAuley} = \text{Exp}[2,63 - 0,28 \text{ Ln}(I_0 \mu\text{U/ml}) - 0,31 \text{ Ln}(\text{triglycerid mg/dL})]$$

Exp: Kỳ vọng toán, Ln: Lôgarít Nêpe (Hàm lượng giác).

- Xác định KI khi McAuley chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng trong nghiên cứu này [21].

#### 2.2.4.19. Chỉ số $I_0$ , $G_0$ , $I_0/G_0$ , $I_2$ , $G_2$ , $I_2/G_2$

- Chọn  $\bar{X} + 1SD$  của nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi.
- Xác định tăng insulin máu.
- Được gọi là tăng insulin máu lúc đói: khi có sự gia tăng bất thường về nồng độ insulin lúc đói  $> \bar{X} + SD$  ( $\bar{X}$  nồng độ trung bình của insulin lúc đói nhóm chứng trong nghiên cứu này) [8].

#### 2.2.4.20. Phân độ ST theo NYHA

**Bảng 2.2. Bảng phân độ ST theo NYHA [9], [12].**

<b>NYHA</b>	<b>Triệu chứng</b>
<b>Độ I</b>	Không hạn chế, vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hoặc hồi hộp.
<b>Độ II</b>	Hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi. Vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hoặc đau ngực.
<b>Độ III</b>	Hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi, nhưng chỉ vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
<b>Độ IV</b>	Không vận động thể lực nào mà không gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng của ST xảy ra ngay khi nghỉ ngơi. Chỉ một số vận động thể lực, triệu chứng cơ năng gia tăng.

#### 2.2.4.21. Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI)

Siêu âm tim được thực hiện bằng máy siêu âm SIEMENS ACUSON X500 đặt tại bệnh viện ĐKTƯCT.

- Các chỉ số đánh giá các buồng tim và thành tim:

+ Đường kính nhĩ trái (LA).

+ Đường kính gốc van động mạch chủ (Ao).

+ Đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd).

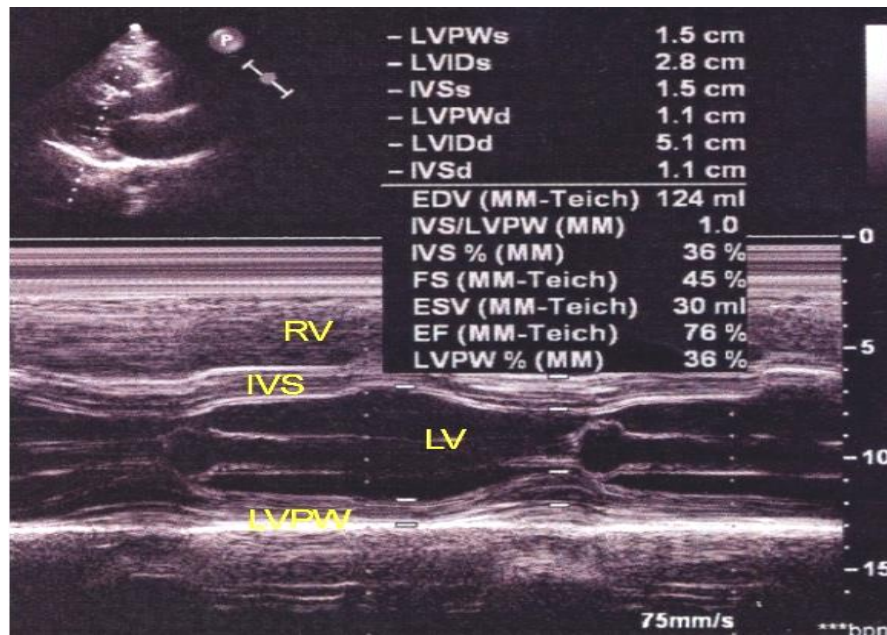
+ Đường kính thất trái cuối tâm thu (LVDS).

+ Bề dày vách liên thất cuối tâm trương và cuối tâm thu (IVSS và IVSd).

+ Bề dày thành sau thất trái cuối tâm trương và cuối tâm thu

(PWd và PWS).





**Hình 2.1.** Cách đo kích thước buồng thất trái [66]

Từ các chỉ số đánh giá thành tim tính khối lượng và chỉ số khối cơ thất trái [10], [35].

+ Khối lượng cơ thất trái.

$$LVM (g) = 0,8 [1,04(LVDd + IVSd + PVLVd)^3 - LVDd^3] - 0,6.$$

+ Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI):

Từ khối lượng cơ thất trái thiết lập chỉ số khối cơ thất trái bằng cách hiệu chỉnh theo chiều cao hoặc diện tích cơ thể, nhưng thường là hiệu chỉnh theo diện tích cơ thể (BSA: body surface area).

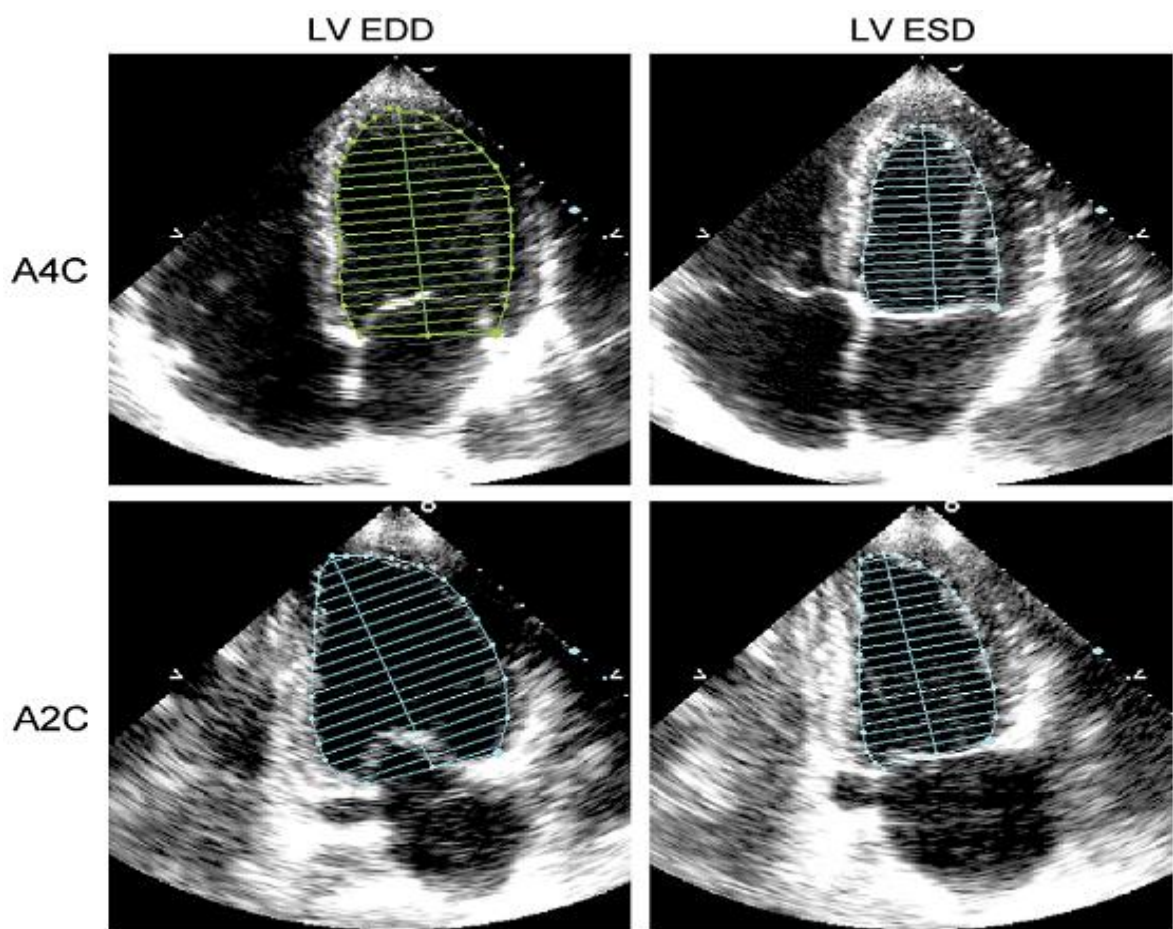
$$LVMI (g/m^2) = LVM (g)/BSA (m^2).$$

#### 2.2.4.22. Tính chức năng tâm thu thất trái (EF)

Tính chức năng tâm thu thất trái bằng phương pháp Simpson cải tiến [10].

Để tính được thể tích và qua đó tính phân suất tổng máu thì cần mặt cắt ở mỏm tim. Có nhiều phương pháp khác nhau được đề nghị, áp dụng phương pháp Simpson có sửa đổi là hay nhất vì nó không bị ảnh hưởng bởi hình dạng thất để tính thể tích, các kết quả nghiên cứu cho thấy tương

quan tốt với thông tim. Thắt trái được cắt thành nhiều nhất từ đáy đến mỏm trên các mặt cắt 2 buồng hoặc 4 buồng. Trên thực tế chỉ cần vẽ đường viền quanh thắt và chiều dài thắt (cả thời kỳ tâm thu và thời kỳ tâm trương) và máy sẽ tự động tính các thông số thể tích tâm thu và tâm trương từ đó tính EF. Tính phân suất tổng máu bằng siêu âm 2D chính xác hơn M-mode nhất là trong trường hợp có kèm BTTMCB là bệnh mất đồng dạng sự co bóp của thắt [10].



**Hình 2.2. Cách tính EF bằng phương pháp Simpson từ mặt cắt 2 buồng và 4 buồng từ mỏm [10]**

Mặt cắt 2 buồng và 4 buồng mỏm dùng để tính EF theo phương pháp Simpson (cần đo chiều dài và diện tích của thắt). Lấy số đo thể tích hai thời kỳ tâm thu và tâm trương từ đó máy tự động tính EF (loại bỏ cơ nhú) [10].

**Bảng 2.3. Phân loại STEFG và STEFBT theo AHA/ACCF 2013 (cập nhật 2016) và ESC 2016 [12], [26], [38]**

Phân loại	EF (%)
STEFG	≤40
STEFBT	≥50

### 2.2.5. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 22.0.
- Số liệu được xử lý bằng phương pháp thống kê Y học theo các bước sau:
  - + Thống kê mô tả tình hình chung của quần thể nghiên cứu.
  - + Các kết quả tính toán được thiết lập dựa trên giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm thể hiện dạng bảng biểu.
  - + Giá trị các chỉ số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (SD).

Cách tính trị số trung bình:  $\bar{X} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$

Trong đó x là trị số của cá thể, n là tổng số các trường hợp.

Độ lệch chuẩn (SD):  $SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$

- + Đánh giá sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình bằng kiểm định t-test.

$$t = \frac{(\bar{X}_a - \bar{X}_b)}{S_p \sqrt{\frac{1}{n_a} + \frac{1}{n_b}}}$$

$\bar{X}$  : trung bình mẫu. S: phương sai.

- + Các chỉ số định tính được trình bày dưới dạng tỉ lệ phần trăm (%).
- Dùng công thức kiểm định Z để so sánh hai tỉ lệ của hai tổng thể.

$$Z = \frac{P_A - P_B}{\sqrt{P_0(1-P_0)\left(\frac{1}{n_A} + \frac{1}{n_B}\right)}}$$

$$P_A = \frac{X_A}{n_A}; \quad P_B = \frac{X_B}{n_B}; \quad P_0 = \frac{X_A + X_B}{n_A + n_B}$$

+ Đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

+ Đánh giá sự tương quan theo hệ số tương quan Pearson (r).

$$r = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}}$$

+  $r > 0$ : tương quan thuận và  $r < 0$ : tương quan nghịch.

+ Dùng tương quan Pearson tính sự tương quan giữa các chỉ số gián tiếp xác định KI và các đặc điểm cận lâm sàng khác bằng hệ số tương quan r.

+ Tương quan của các chỉ số được biểu hiện bằng chỉ số tương quan r:

$|r| < 0,3$  : rất ít tương quan.

$|r| = 0,3 - < 0,5$  : tương quan mức độ vừa.

$|r| = 0,5 - < 0,7$  : tương quan khá chặt chẽ.

$|r| \geq 0,7$  : tương quan rất chặt chẽ.

+ Đánh giá nguy cơ KI bằng tỷ số chênh OR (Odd Ratio).

+ Tính tỉ số chênh OR và các chỉ số độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính, giá trị dự đoán âm tính.

**Bảng 2.4. Bảng 2x2 qua phần mềm MedCalc để tính các giá trị chẩn đoán**

Test đối chiếu Test nghiên cứu	Nhóm bệnh	Nhóm chứng	Tổng
(+)	a (thật)	b (giả)	a + b
(-)	c (giả)	d (thật)	c + d
Tổng	a + c	b + d	a + b + c + d

+ Độ nhạy:  $Se = \frac{a}{a + c} \times 100$

+ Độ đặc hiệu:  $Sp = \frac{d}{d + b} \times 100$

+ Giá trị dự đoán dương tính:  $Vp = \frac{a}{a+b} \times 100$

+ Giá trị dự đoán âm tính:  $Vn = \frac{d}{d+c} \times 100$

+ Odds Ratio:  $OR = \frac{ad}{bc}$

+ Xác định nguy cơ KI bằng  $I_0, G_0, I_0/G_0, I_2, G_2, I_2/G_2$ , chỉ số HOMA-IR và các chỉ số khác.

+ Chọn điểm cắt bằng độ đặc hiệu, độ nhạy, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính. Dựa vào độ lệch chuẩn (SD), tứ phân vị (Quartile) của các chỉ số HOMA-IR, QUICKI.

+ Phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến giữa NT-proBNP với các chỉ số các yếu tố nguy cơ khác. Các yếu tố có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ , được chọn vào mô hình hồi quy đa biến.

+ Xác lập phương trình đường thẳng hồi quy tuyến tính  $y = \beta_0 + \beta_1 x$ .

+ Sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính đa biến để xác định KI là một yếu tố độc lập ở bệnh nhân ST.

+ Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến có dạng:

$$y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + e$$

Trong đó:  $\alpha$  là điểm cắt trên trục tung,  $\beta$  là hệ số hồi quy,  $\varepsilon$  là phần dư,  $y$  là biến phụ thuộc,  $x$  là biến độc lập.

Tính diện tích dưới đường cong AUC để xác định giá trị dự báo KI. Đánh giá diện tích dưới đường cong ROC: 0,5-0,6 (không có ý nghĩa), 0,6-0,7 (yếu), 0,7-0,8 (chấp nhận được), 0,8-0,9 (tốt),  $>0,9$  (rất tốt).

Kết quả có ý nghĩa khi  $p < 0,05$ .

Sử lý số liệu thống kê bằng Excel 2010, MedCalc, SPSS 18.0.

### 2.2.6. Kiểm soát sai số

- Các dụng cụ thu thập số liệu như thước dây, cân, máy đo huyết áp đã được kiểm định tại trung tâm đo lường chất lượng thành phố Cần Thơ.

- Tổ chức tập huấn cho các điều tra viên, điều dưỡng viên và kỹ thuật viên xét nghiệm về cách hỏi bệnh ghi chép, đo các chỉ số nhân trắc, huyết áp, cách lấy máu xét nghiệm theo đúng theo qui trình.

- Siêu âm tim được bác sĩ siêu âm nhiều kinh nghiệm và thực hiện từ đầu đến cuối đề tài.

- Lấy mẫu ngẫu nhiên.

### **2.2.7. Đạo đức nghiên cứu**

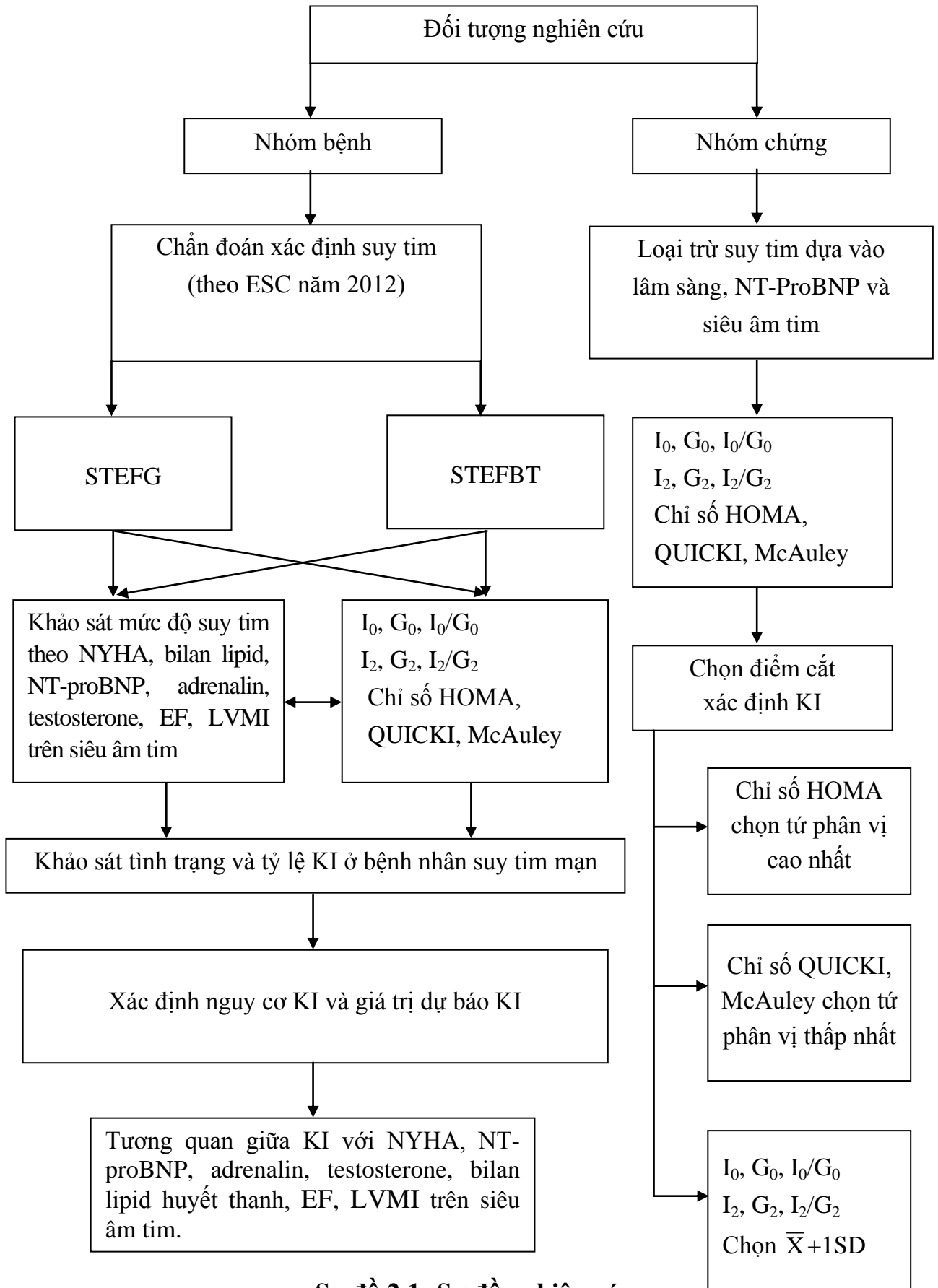
Luận án được thực hiện từ 4/2013, trước khi tiến hành nghiên cứu chúng tôi đã được sự đồng ý:

- Trường Đại học Y Dược Huế và Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

- Bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ.

Nghiên cứu này được thực hiện với sự đồng ý của đối tượng nghiên cứu và chỉ nhằm mục đích bảo vệ, nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không vì bất kỳ mục đích nào khác.

Những thông tin về bệnh nhân được đảm bảo giữ bí mật. Trong nghiên cứu này chúng tôi hoàn toàn chi trả mọi chi phí thực hiện cận lâm sàng. Bệnh nhân không phải đóng bất kỳ chi phí nào khi tham gia nghiên cứu.



**Sơ đồ 2.1: Sơ đồ nghiên cứu**

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

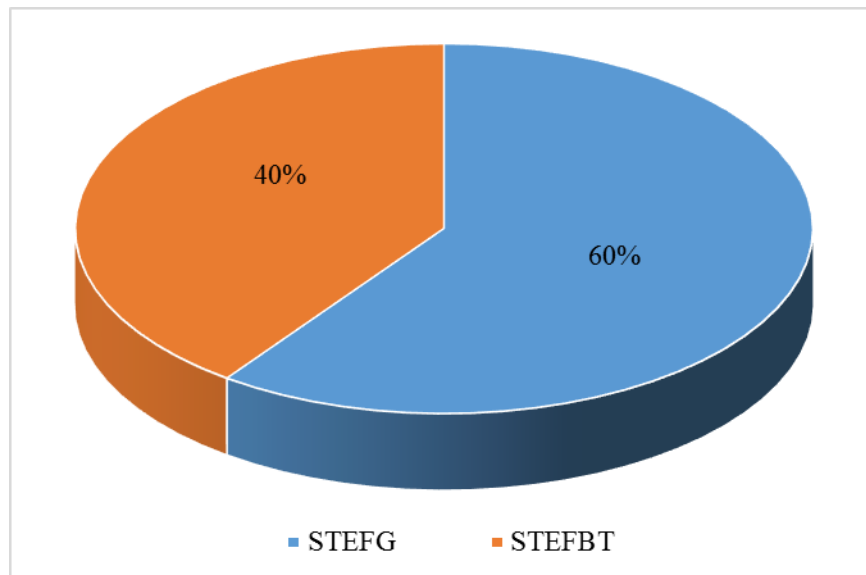
Nghiên cứu được tiến hành trên 285 đối tượng (190 bệnh nhân chẩn đoán ST và 95 người không ST) đến khám, thực hiện các cận lâm sàng và điều trị tại bệnh viện ĐKTƯCT từ 4/2013-5/2016, chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM SUY TIM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN NHÓM NGHIÊN CỨU

#### 3.1.1. Đặc điểm nhóm suy tim và nhóm chứng

Nhóm bệnh: có 190 bệnh nhân được chẩn đoán ST (114 bệnh nhân được chẩn đoán STEFG chiếm tỷ lệ 60% và 76 bệnh nhân STEFBT chiếm tỷ lệ 40%).

Nhóm chứng: có 95 người không ST.



**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ STEFG và STEFBT**

Tỷ lệ STEFG chiếm 60%.

Tỷ lệ STEFBT chiếm 40%.

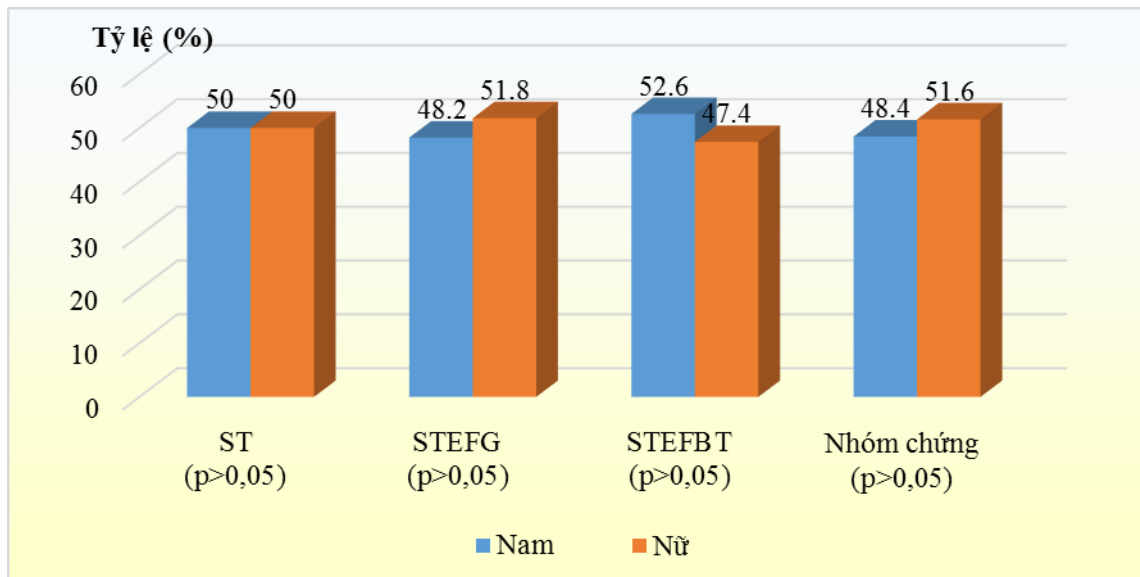


**Bảng 3.1. So sánh giá trị trung bình tuổi, VB, BMI, huyết áp giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nhóm Chỉ số	Nhóm bệnh				Nhóm chứng (n=95)		p
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$	Min- Max	$\bar{X} \pm SD$	Min- Max	
Tuổi (năm)	ST	190	70,11±14,53	24 - 94	66,69±14,74	29-91	>0,05
	STEFGB	114	70,51±13,97	24-91			>0,05
	STEFBT	76	69,50±15,41	26-94			>0,05
VB (cm)	ST	190	74,37±4,35	60-85	74,56±4,30	67-89	>0,05
	STEFGB	114	74,25±4,21	62-85			>0,05
	STEFBT	76	74,56±4,57	60-85			>0,05
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	ST	190	19,66±1,48	15,2-22,9	19,89±2,02	10,8- 23,7	>0,05
	STEFGB	114	19,80±1,37	15,4-22,8			>0,05
	STEFBT	76	19,46±1,62	15,2-22,8			>0,05
HATTh (mmHg)	ST	190	116,49±15,37	80-139	114,29±12,01	90-139	>0,05
	STEFGB	114	117,47±15,81	80-139			>0,05
	STEFBT	76	114,29±12,01	80-139			>0,05
HATTr (mmHg)	ST	190	71,12±10,44	40-89	71,71±9,38	60-89	>0,05
	STEFGB	114	71,26±10,31	40-89			>0,05
	STEFBT	76	70,91±10,69	40-89			>0,05

*\*Min: giá trị nhỏ nhất, Max: giá trị lớn nhất*

Giá trị trung bình tuổi, VB, BMI, HATTh, HATTr giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ về giới giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

Tỷ lệ nam nữ ở nhóm ST (nam=95, nữ=95), STEFG (nam=55, nữ=59), STEFBT (nam=40, nữ=36) và nhóm chứng (nam=46, nữ=49) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2. Đặc điểm một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy tim mạn

#### 3.1.2.1. Đặc điểm thông số lipid huyết thanh của nhóm bệnh

**Bảng 3.2. Giá trị trung bình các thông số lipid huyết thanh của nhóm bệnh**

Lipid	Nhóm	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$		
Cholesterol tp (mmol/L)	ST	190	4,17±1,50	<0,05	
	STEFG	114	4,44±1,66		
	STEFBT	76	3,77±1,13		
Triglycerid (mmol/L)	ST	190	1,57±1,13	<0,05	
	STEFG	114	1,74±1,33		
	STEFBT	76	1,32±0,64		
LDL-c (mmol/L)	ST	190	2,62±0,98	<0,05	
	STEFG	114	2,78±1,04		
	STEFBT	76	2,38±0,82		
HDL-c (mmol/L)	ST	190	1,01±0,30	>0,05	
	STEFG	114	1,04±0,31		
	STEFBT	76	0,97±0,28		

Giá trị trung bình cholesterol tp, triglycerid, LDL-c, HDL-c ở bệnh nhân ST lần lượt là  $4,17 \pm 1,50$ ,  $1,57 \pm 1,13$ ,  $2,62 \pm 0,98$ ,  $1,01 \pm 0,30$  (mmol/L).

Giá trị trung bình các thông số: cholesterol tp, triglycerid, LDL-c ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.3. Tỷ lệ rối loạn lipid huyết thanh  
(theo tiêu chuẩn NCEP-ATPIII 2001) ở nhóm bệnh**

Lipid	Nhóm	Nhóm bệnh			p
		Loại ST	n	Tỷ lệ	
Cholesterol tp (mmol/L) $\geq 5,17$	ST	34	17,9%	<b>&lt;0,05</b>	
	STEFG	28	24,6%		
	STEFBT	6	7,9%		
Triglycerid (mmol/L) $\geq 1,7$	ST	58	30,5%	>0,05	
	STEFG	40	35,1%		
	STEFBT	18	23,7%		
LDL-c (mmol/L) $\geq 2,58$	ST	95	50,0%	<b>&lt;0,05</b>	
	STEFG	64	56,1%		
	STEFBT	31	40,8%		
HDL-c (mmol/L) <1,03	ST	118	62,1%	>0,05	
	STEFG	65	57,0%		
	STEFBT	53	69,7%		

Ở bệnh nhân ST tỷ lệ tăng cholesterol tp là 17,9%, tăng triglycerid là 30,5%, tăng LDL-c là 50% và giảm HDL-c là 62,1%.

Tỷ lệ tăng cholesterol tp và LDL-c ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Tỷ lệ tăng triglycerid, giảm HDL-c ở nhóm STEFG và STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2.2. Đặc điểm nồng độ NT-proBNP ở nhóm bệnh

**Bảng 3.4. Nồng độ trung bình NT-proBNP ở nhóm bệnh**

Nhóm Nồng độ	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$	
NT-proBNP (pg/mL)	ST	190	9931,49±7746,95	<b>&lt;0,001</b>
	STEFEG	114	11549,69±8702,05	
	STEFBT	76	7504,18±5214,81	

Nồng độ trung bình NT-proBNP ở bệnh nhân ST là 9931,49±7746,95 pg/mL.

Nồng độ trung bình NT-proBNP ở nhóm STEFEG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.5. Tỷ lệ ST nặng (dựa vào nồng độ NT-proBNP >10000 pg/mL) ở nhóm bệnh**

Nhóm Nồng độ	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	Tỷ lệ	
Tăng NT-proBNP (>10000 pg/mL)	ST	73	38,4%	<b>&lt;0,001</b>
	STEFEG	55	48,2%	
	STEFBT	18	23,7%	

ST nặng dựa vào tăng NT-proBNP >10000 pg/mL chiếm tỷ lệ 38,4%.

Tỷ lệ tăng NT-proBNP >10000 pg/mL ở nhóm STEFEG là 48,2% và STEFBT là 23,7%.

Tỷ lệ ST nặng dựa vào NT-proBNP >10000 pg/mL ở nhóm STEFEG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.1.2.3. Đặc điểm nồng độ adrenalin ở nhóm bệnh

**Bảng 3.6. Nồng độ adrenalin trung bình ở nhóm bệnh**

Nhóm Nồng độ	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$	
Adrenalin (pg/mL)	ST	190	115,20±91,20	<b>&lt;0,001</b>
	STEFGB	114	135,58±103,33	
	STEFBT	76	84,61±57,39	

Nồng độ trung bình adrenalin ở nhóm ST là 115,20±91,20 pg/mL.

Nồng độ trung bình adrenalin ở nhóm STEFGB cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.7. Tỷ lệ tăng nồng độ adrenalin máu (>100 pg/mL) ở nhóm bệnh**

Nhóm Nồng độ	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	Tỷ lệ	
Tăng adrenalin (>100 pg/mL)	ST	79	41,6%	<b>&lt;0,05</b>
	STEFGB	57	50,0%	
	STEFBT	22	28,9%	

Tỷ lệ tăng adrenalin ở nhóm ST là 41,6%.

Tỷ lệ tăng adrenalin ở nhóm STEFGB là 50% và STEFBT là 28,9%.

Tỷ lệ tăng adrenalin ở nhóm STEFGB cao hơn nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

### 3.1.2.4. Đặc điểm nồng độ testosterone ở nam giới của nhóm bệnh

**Bảng 3.8. Giá trị trung bình nồng độ testosterone ở nam giới của nhóm bệnh**

Nhóm Nồng độ	Nam			p
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$	
Testosterone (ng/mL)	ST	95	3,93±2,62	<b>&lt;0,05</b>
	STEFEG	55	3,29±2,43	
	STEFBT	40	4,79±2,66	

Nồng độ testosterone trung bình ở nam giới ở nhóm ST là 3,93±2,62 ng/mL.

Nồng độ testosterone trung bình ở nam STEFG thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nam nhóm STEFBT ( $p < 0,01$ ).

**Bảng 3.9. Tỷ lệ giảm nồng độ testosterone (<3 ng/mL) ở nam giới của nhóm bệnh**

Nhóm Nồng độ	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	Tỷ lệ (%)	
Giảm testosterone (<3 ng/ml)	ST	41	43,15	<b>&lt;0,05</b>
	STEFEG	30	54,54	
	STEFBT	11	27,5	

Tỷ lệ giảm nồng độ testosterone (<3 ng/ml) ở bệnh nhân nam ST là 43,15%.

Tỷ lệ giảm nồng độ testosterone (<3 ng/ml) ở nam giới nhóm STEFG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**3.1.2.5. Đặc điểm LVMI và EF trên siêu âm tim ở nhóm bệnh**

**Bảng 3.10. Giá trị trung bình LVMI và EF trên siêu âm tim ở nhóm bệnh**

Nhóm Thông số	Nhóm bệnh			p
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$	
EF (%)	ST	190	42,93±14,42	<b>&lt;0,001</b>
	STEFEG	114	32,25±5,84	
	STEFBT	76	58,95±6,28	
LVMI (g/m <sup>2</sup> )	ST	190	118,64±45,87	<b>&lt;0,001</b>
	STEFEG	114	109,04±42,52	
	STEFBT	76	133,04±47,20	

Nhóm STEFG có giá trị EF và LVMI trung bình thấp hơn so với nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

### 3.2. TÌNH TRẠNG VÀ TỶ LỆ KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN

#### 3.2.1. Các chỉ số xác định KI ở nhóm bệnh và nhóm chứng

**Bảng 3.11. So sánh giá trị trung bình  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $G_0$  và  $G_2$  giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nhóm Chỉ số	Nhóm bệnh			p	Nhóm chứng (n=95)
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \pm SD$
$I_0$ ( $\mu\text{U/mL}$ )	ST	190	17,20 $\pm$ 15,46	<0,001	9,46 $\pm$ 5,31
	STFG	114	18,62 $\pm$ 16,43	<0,001	
	STFBT	76	15,06 $\pm$ 13,73	<0,001	
$I_2$ ( $\mu\text{U/mL}$ )	ST	190	117,36 $\pm$ 108,06	<0,001	62,24 $\pm$ 45,71
	STFG	114	124,77 $\pm$ 118,55	<0,001	
	STFBT	76	66,78 $\pm$ 52,33	<0,001	
$G_0$ (mmol/L)	ST	190	5,28 $\pm$ 0,79	<0,001	4,81 $\pm$ 0,81
	STFG	114	5,37 $\pm$ 0,76	<0,001	
	STFBT	76	5,13 $\pm$ 0,82	<0,05	
$G_2$ (mmol/L)	ST	190	8,07 $\pm$ 1,18	<0,001	7,13 $\pm$ 1,73
	STFG	114	7,83 $\pm$ 1,14	<0,001	
	STFBT	76	6,93 $\pm$ 0,93	<0,05	

Nồng độ trung bình  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_2$ ,  $G_2$  ở nhóm ST lần lượt là 17,20 $\pm$ 15,46, 117,36 $\pm$ 108,06, 5,28 $\pm$ 0,79, 8,07 $\pm$ 1,18.

Giá trị trung bình  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_2$ ,  $G_2$  ở nhóm ST, STFG, STFBT cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.12. So sánh giá trị trung bình của các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> giữa nhóm bệnh và nhóm chứng**

Nhóm Chỉ số	Nhóm bệnh			p	Nhóm chứng (n=95)
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$		$\bar{X} \pm SD$
HOMA-IR	ST	190	4,10±3,70	<0,001	1,86±1,01
	STEFEG	114	4,51±3,89	<0,001	
	STEFBT	76	3,49±3,31	<0,001	
I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub>	ST	190	3,31±3,18	<0,05	2,22±1,59
	STEFEG	114	3,55±3,41	<0,001	
	STEFBT	76	2,96±2,81	<0,05	
I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub>	ST	190	14,13±11,18	<0,001	8,62±5,92
	STEFEG	114	15,00±12,02	<0,001	
	STEFBT	76	12,81±9,71	<0,05	
QUICKI	ST	190	0,34±0,06	>0,05	0,47±0,96
	STEFEG	114	0,34±0,07	>0,05	
	STEFBT	76	0,35±0,058	>0,05	
McAuley	ST	190	6,90±2,59	>0,05	6,67±1,53
	STEFEG	114	6,57±2,39	>0,05	
	STEFBT	76	7,41±2,81	<0,05	

Chỉ số HOMA-IR ở nhóm ST là 4,10±3,70, nhóm STEFEG là 4,51±3,89, STEFBT là 3,49±3,31.

Các chỉ số gián tiếp HOMA-IR, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> có giá trị trung bình ở nhóm ST, STEFEG, STEFBT cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

**Bảng 3.13. So sánh các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, I<sub>0</sub>, G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, G<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> giữa nhóm STEFG và STEFBT**

Chỉ số	Thế bệnh		p
	STEFG (n=114)	STEFBT (n=76)	
	$\bar{X} \pm SD$	$\bar{X} \pm SD$	
HOMA-IR	4,51±3,89	3,49±3,31	>0,05
I <sub>0</sub> (μU/mL)	18,62±16,43	15,06±13,73	>0,05
I <sub>2</sub> (μU/mL)	124,77±118,55	66,78±52,33	>0,05
G <sub>0</sub> (mmol/L)	5,37±0,76	5,13±0,82	>0,05
G <sub>2</sub> (mmol/L)	7,83±1,14	6,93±0,93	<b>&lt;0,05</b>
I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub>	3,55±3,41	2,96±2,81	>0,05
I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub>	15,00±12,026	12,81±9,71	>0,05
QUICKI	0,34±0,07	0,35±0,058	>0,05
McAuley	6,57±2,39	7,41±2,81	<b>&lt;0,05</b>

Giá trị trung bình các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, G<sub>0</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> giữa nhóm STEFG và STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê p>0,05.

Giá trị trung bình G<sub>2</sub> và chỉ số McAuley ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê p<0,05.

### 3.2.2. Tình trạng và tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn

#### 3.2.2.1. Xác định kháng insulin và tăng insulin huyết thanh

Trong nghiên cứu này chúng tôi xác định tình trạng KI chủ yếu dựa vào chỉ số HOMA-IR: chọn tứ phân vị cao nhất của nhóm chúng trong nghiên cứu này (theo WHO 1998 [21]) là 2,53. Bên cạnh đó, một số chỉ số gián tiếp khác cũng được sử dụng để xác định tình trạng KI như:

- Chỉ số QUICKI: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chúng là 0,33.
- Chỉ số McAuley: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chúng là 5,8.
- Các chỉ số I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> chọn  $\bar{X} + 1SD$  của nhóm chúng: I<sub>0</sub>=14,77 (9,46+5,31), I<sub>2</sub>=107,95 (62,24+45,71), I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>=3,81(2,22+1,59), I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>=14,54 (8,62+5,92).

- Chẩn đoán tăng insulin huyết thanh lúc đói khi I<sub>0</sub>>14,77.

**Bảng 3.14. Tỷ lệ tăng insulin máu trong nhóm bệnh và nhóm chứng với giá trị  $\bar{X} + 1SD$**

Nhóm $I_0$ ( $\mu\text{U/ml}$ )	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ (%)	
$\bar{X} + 1SD$ ( $>14,77$ )	80	42,1	21	22,1	<b>&lt;0,001</b>

Tỷ lệ tăng insulin ở nhóm bệnh là 42%.

Tỷ lệ tăng insulin ở nhóm chứng 22,1%.

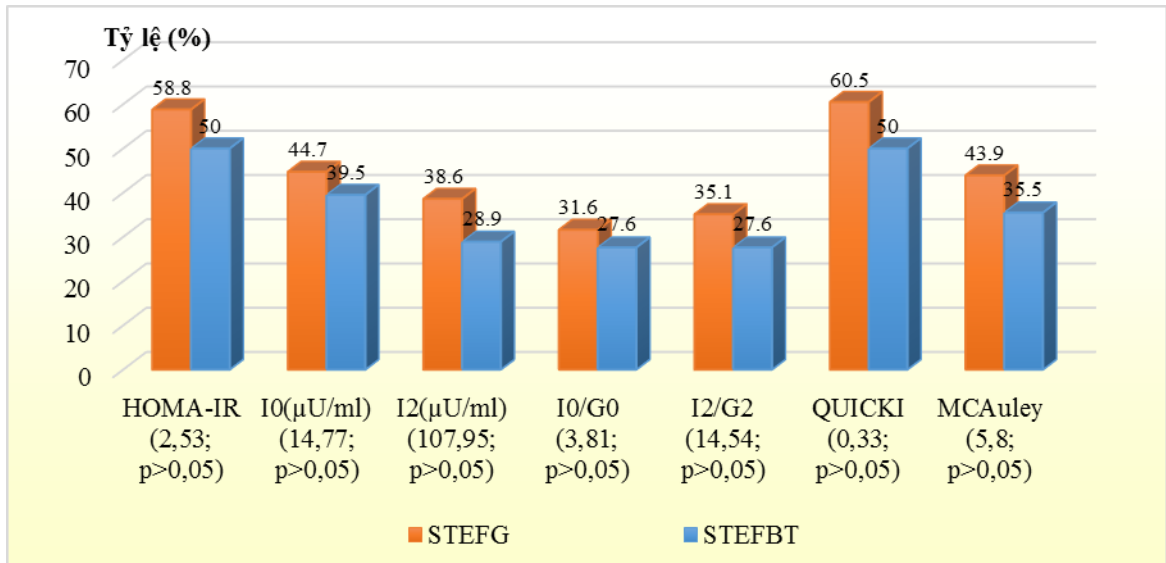
Tỷ lệ tăng insulin máu ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.15: Giá trị chẩn đoán tăng insulin máu dựa vào giá trị  $I_0$**

$I_0$ ( $\mu\text{U/ml}$ )	Độ nhạy %, CI	Độ đặc hiệu (%, CI)	Giá trị dự báo dương tính (%, CI)	Giá trị dự báo âm tính (%, CI)
$\bar{X} + 1SD$	42,11 (34,99-49,47)	77,89 (68,22-85,77)	79,21 (69,99-86,64)	40,22 (33,07-47,68)

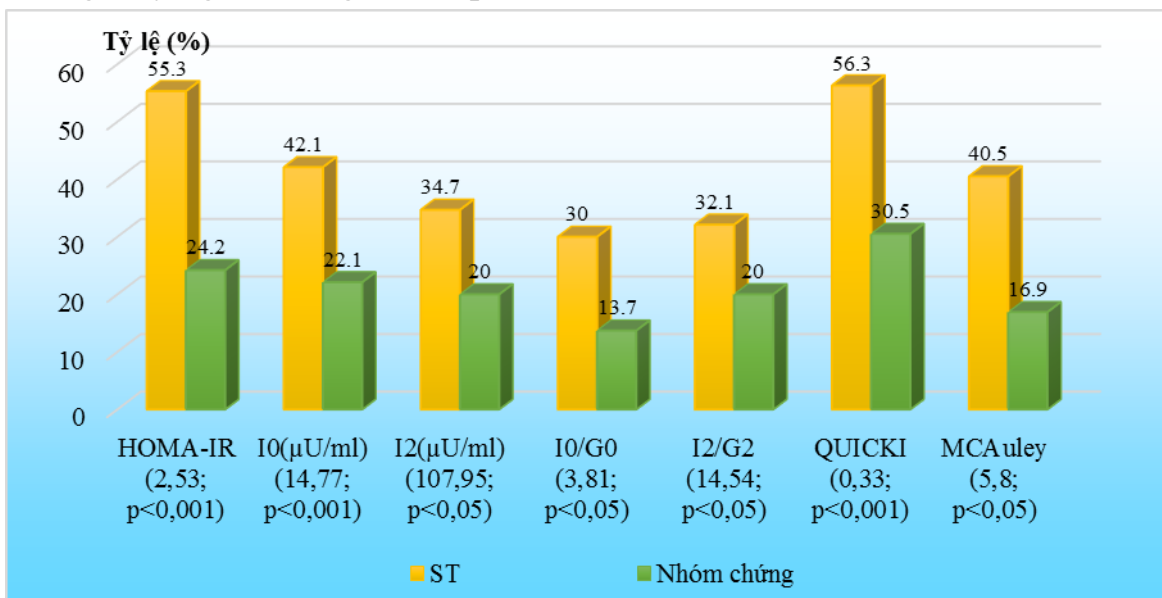
Chọn điểm giá trị  $\bar{X} + 1SD$  của  $I_0$  có độ nhạy 42,1% (CI:34,99-49,47) và độ đặc hiệu 77,89% (CI:68,22-85,77). Giá trị dự báo dương tính 79,21% (CI:69,99-86,64), giá trị dự báo âm tính 40,22% (CI:33,07-47,68).

### 3.2.2.2. Tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn



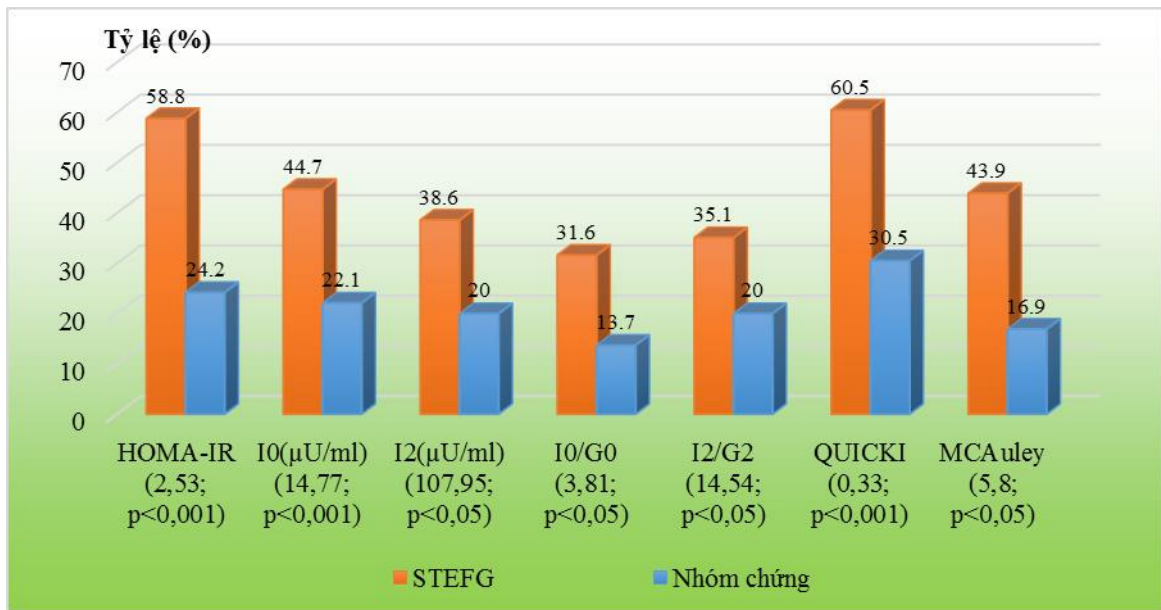
**Biểu đồ 3.3:** So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu giữa STEFG và STEFBT theo các chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, QUICKI, McAuley

Tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> giữa nhóm STEFG và nhóm STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.



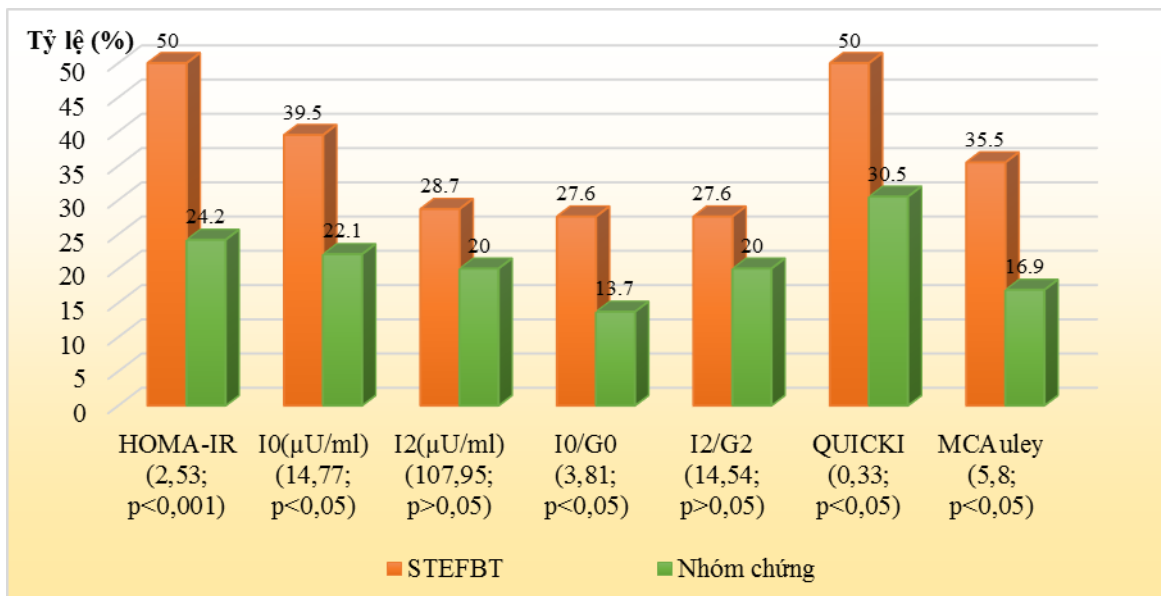
**Biểu đồ 3.4.** So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, QUICKI, McAuley giữa nhóm ST và nhóm chứng

Tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> ở nhóm ST cao hơn nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



**Biểu đồ 3.5. So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, QUICKI, McAuley giữa nhóm STEFG và nhóm chứng**

Tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> ở nhóm STEFG cao hơn nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,05.



**Biểu đồ 3.6. So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin máu theo các chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, QUICKI, McAuley giữa nhóm STEFBT và nhóm chứng**

Tỷ lệ KI và tăng insulin máu ở nhóm STEFBT cao hơn nhóm chứng theo các chỉ số HOMA-IR, QUICKI, McAuley,  $I_0$ ,  $I_0/G_0$  khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

Tỷ lệ KI ở nhóm STEFBT cao hơn nhóm chứng theo các chỉ số  $I_2$ ,  $I_2/G_2$  nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### **3.3. NGUY CƠ KHÁNG INSULIN, GIÁ TRỊ DỰ BÁO KHÁNG INSULIN VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA KHÁNG INSULIN VỚI PHÂN ĐỘ SUY TIM THEO NYHA, BILAN LIPID, NỒNG ĐỘ NT-PROBNP, ADRENALIN, TESTOSTERONE HUYẾT THANH, LVMI, EF TRÊN SIÊU ÂM TIM Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN**

#### **3.3.1. Nguy cơ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn**

**Bảng 3.16. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm ST so với nhóm chứng**

<b>Chỉ số</b>	<b>OR</b>	<b>p</b>
HOMA-IR	3,459	<b>&lt;0,001</b>
QUICKI	2,934	<b>&lt;0,001</b>
McAuley	2,261	<b>&lt;0,01</b>
$I_0(\mu\text{U/ml})$	2,619	<b>&lt;0,001</b>
$I_2(\mu\text{U/ml})$	2,129	<b>&lt;0,05</b>
$I_0/G_0$	2,703	<b>&lt;0,05</b>
$I_2/G_2$	1,869	<b>&lt;0,05</b>

Nhóm ST chỉ số HOMA-IR, QUICKI và  $I_0$  có nguy cơ rất cao với  $p < 0,001$ .

Chỉ số McAuley có nguy cơ cao đối với nhóm ST với  $p < 0,01$ .

Các chỉ số  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  có nguy cơ vừa đối với nhóm ST với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.17. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm STEFG so với nhóm chứng**

Chỉ số	OR	p
HOMA-IR	3,991	<0,001
QUICKI	3,490	<0,001
McAley	2,592	<0,05
I <sub>0</sub> (μU/ml)	2,853	<0,001
I <sub>2</sub> (μU/ml)	2,514	<0,05
I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub>	2,911	<0,05
I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub>	2,033	<0,05

Ở nhóm STEFG chỉ số HOMA-IR, QUICKI và I<sub>0</sub> có nguy cơ rất cao với p<0,001.

Các chỉ số I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, McAuley có nguy cơ vừa với p<0,05.

**Bảng 3.18. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm STEFBT so với nhóm chứng**

Chỉ số	OR	p
HOMA-IR	2,800	<0,001
QUICKI	2,276	<0,05
McAuley	1,828	>0,05
I <sub>0</sub> (μU/ml)	2,298	<0,05
I <sub>2</sub> (μU/ml)	1,630	>0,05
I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub>	2,408	<0,05
I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub>	1,639	>0,05

Ở nhóm STEFBT chỉ số HOMA-IR có nguy cơ rất cao với p<0,001.

Chỉ số QUICKI, I<sub>0</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub> có nguy cơ vừa với p<0,05.

Các chỉ số I<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, McAuley không có nguy cơ với p>0,05.

**Bảng 3.19. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến STEFG so với STEFBT**

Chỉ số \ Nhóm	Nhóm bệnh	OR	p
HOMA-IR	STEFG/STEFBT	1,426	>0,05
QUICKI	STEFG/STEFBT	1,533	>0,05
McAuley	STEFG/STEFBT	1,418	>0,05
I <sub>0</sub> ( $\mu$ U/ml)	STEFG/STEFBT	1,241	>0,05
I <sub>2</sub> ( $\mu$ U/ml)	STEFG/STEFBT	1,543	>0,05
I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub>	STEFG/STEFBT	1,209	>0,05
I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub>	STEFG/STEFBT	1,241	>0,05

Nguy cơ KI dựa vào các chỉ số gián tiếp ở nhóm STEFG so với STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.20. Tỷ số chênh của mức độ suy tim nặng (NYHA III-IV, NT-proBNP >10000 pg/mL), testosterone <3 ng/mL, adrenalin >100 pg/mL, rối loạn bilan lipid huyết thanh (dựa vào chỉ số HOMA-IR)**

Chỉ số \ Nhóm	OR	p
NYHA độ III,IV	12,4	<0,001
NT-proBNP >10000 pg/mL	9,7	<0,001
Testosterone <3 ng/mL	6,0	<0,001
Adrenalin >100 pg/mL	10,7	<0,001
Cholesterol tp $\geq 5,17$ mmol/L	1,19	>0,05
Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/L	1,65	>0,05
HDL-c <1,03 mmol/L	1,68	>0,05
LDL-c $\geq 2,58$ mmol/L	1,46	>0,05



Phân độ ST theo NYHA càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=12,4, p<0,001).

Nồng độ NT-proBNP càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=9,7, p<0,001).

Nồng độ testosterone càng giảm thì nguy cơ KI càng cao (OR=6,0 p<0,001).

Nồng độ adrenalin càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=10,7, p<0,001).

**Bảng 3.21. Phân tích đa biến giữa NT-proBNP với chỉ số HOMA-IR, adrenalin, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglycerid**

Yếu tố	NT-proBNP				t	p
	Hệ số chưa hiệu chỉnh		Hệ số đã hiệu chỉnh	$\beta$		
	B	Sai số chuẩn				
<b>Hằng số</b>	561,13	2540,42		0,221	>0,05	
<b>HOMA-IR</b>	718,84	169,86	0,35	4,23	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Testosterone</b>	127,33	220,61	0,04	0,57	>0,05	
<b>Adrenalin</b>	46,16	6,03	0,58	7,65	<b>&lt;0,001</b>	
<b>Cholesterol tp</b>	-2414,44	2314,43	-0,35	-1,04	>0,05	
<b>Triglycerid</b>	358,74	800,23	0,03	0,44	>0,05	
<b>HDL-c</b>	1353,39	2816,43	0,05	0,48	>0,05	
<b>LDL-c</b>	3393,44	2708,87	0,36	1,25	>0,05	

Qua khảo sát hồi quy đa biến với các biến số có ý nghĩa thống kê ở bảng trên chúng tôi xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính đa biến sau:

$$Y (\text{NT-proBNP}) = 561,13 + 718,84 (\text{HOMA-IR}) + 46,16 (\text{adrenalin}).$$

Kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy KI (dựa vào HOMA-IR) là yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân ST mạn.

### 3.3.2. Giá trị dự báo KI

**Bảng 3.22. Xác định điểm cut-off, diện tích AUC dự báo KI dựa vào NT-proBNP, adrenalin, testosterone và EF**

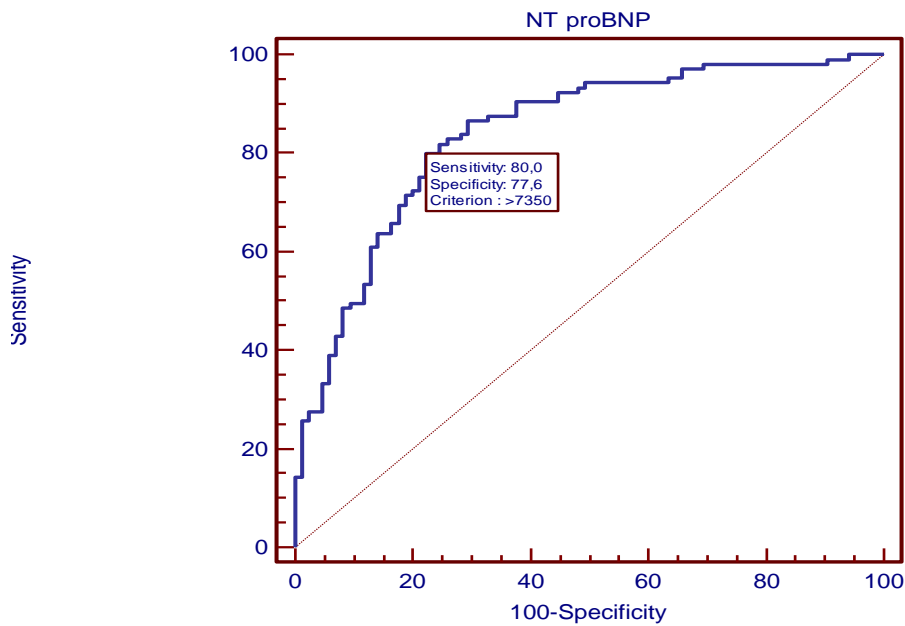
YTNC	Diện tích (AUC)	95% KTC	Cut-off	Độ nhạy (%), (KTC)	Độ đặc hiệu (%)	p
NT-proBNP (pg/mL)	84,1%	78,4-89,8	7350	80 (71,1-87,2)	77,65 (67,3-86)	<0,01
Adrenalin (pg/mL)	81%	74,8-87,1	96	66,67% (56,8-75,6)	85,88% (76,6-92,5)	<0,01
Testosterone (ng/mL)	81,2%	71,8-88,5	2,01	58,33% (43,2-72,4)	95,65% (85,2-99,5)	<0,01
EF (%)	75,9%	66,3-85,4	33	44,76 (35-54,8)	89,41 (80,8-95)	<0,01

Nồng độ NT-proBNP >7350 pg/mL có khả năng dự báo KI với diện tích đường cong là 84,1% (95% KTC: 78,4-89,8) và độ nhạy 80% (KTC: 71,1-87,2) và độ đặc hiệu 77,65% (KTC: 67,3-86) p<0,01.

Nồng độ của adrenalin >96 pg/mL có khả năng dự báo KI với diện tích đường cong là 81,0% (95% KTC: 78,8-87,1) và độ nhạy 66,67% (KTC: 56,8-75,6) và độ đặc hiệu 85,88% (KTC: 76,6-92,5) p<0,01.

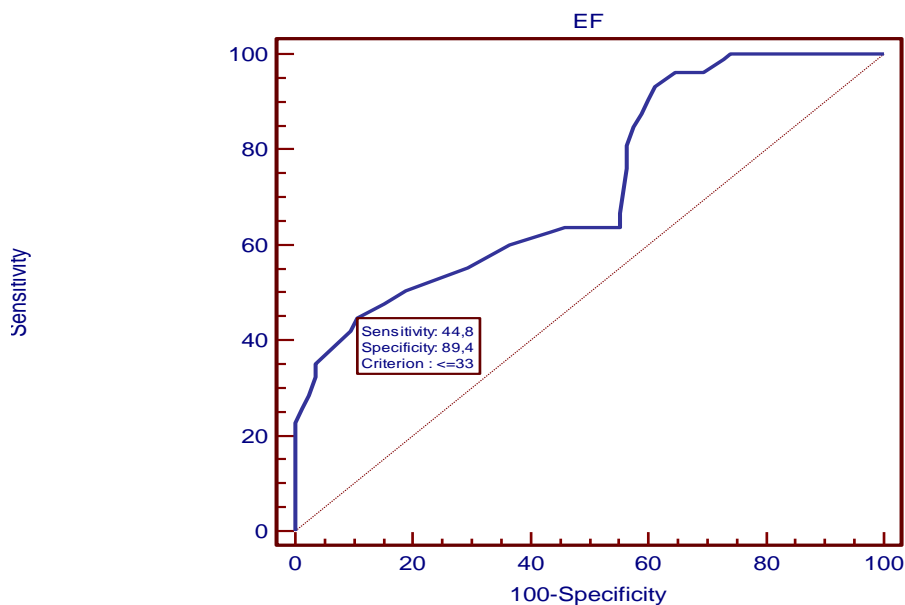
Nồng độ của testosterone  $\leq$ 2,01 ng/mL có khả năng dự báo KI với diện tích đường cong là 81,2% (95% KTC: 71,8-88,5) và độ nhạy 58,33% (KTC: 43,2-72,4) và độ đặc hiệu 95,65% (KTC:85,2-99,5), p<0,01.

Giá trị cut-off của EF  $\leq$ 33% có khả năng dự báo KI với diện tích đường cong là 75,9% (95% KTC: 66,3-85,4) độ nhạy 44,76% (KTC: 35-54,8) và độ đặc hiệu 89,41% (KTC: 80,8-95), p<0,01.



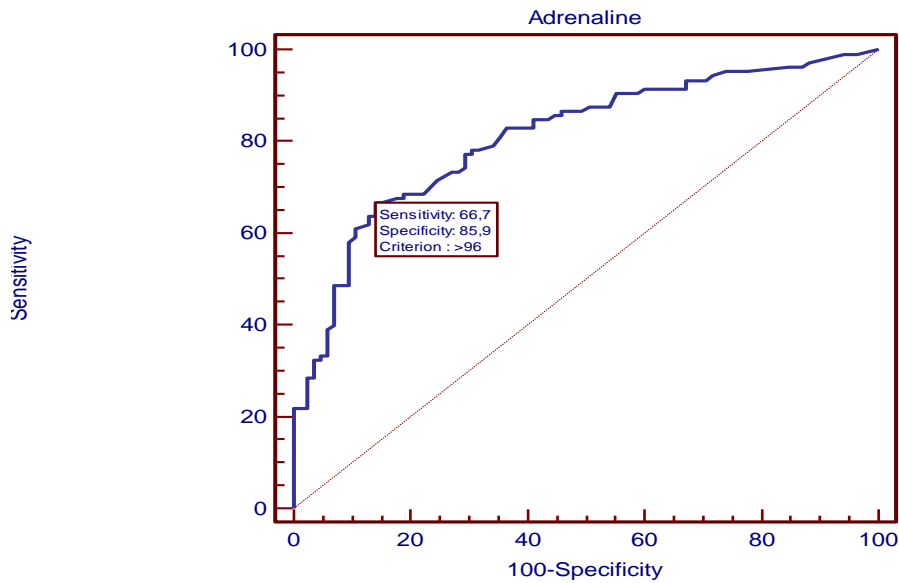
**Biểu đồ 3.7: Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của NT-proBNP với KI (HOMA-IR  $\geq 2,53$ )**

Nồng độ NT-proBNP là  $>7350$  pg/mL (AUC= 84,1%, CI:66,3-85,4;  $p < 0,001$ ) có khả năng dự báo KI.



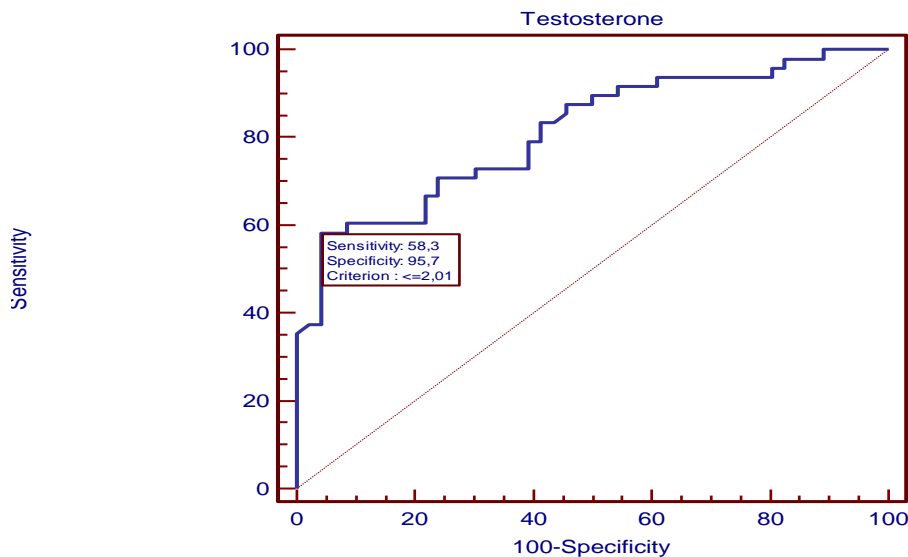
**Biểu đồ 3.8. Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của EF với KI (HOMA-IR  $\geq 2,53$ )**

EF  $\leq 33\%$  (AUC=81%, CI:74,8-87,1;  $p < 0,001$ ) có khả năng dự báo KI.



**Biểu đồ 3.9: Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của adrenalin với KI (HOMA  $\geq 2,53$ )**

Nồng độ adrenalin là  $>96$  pg/mL (AUC=81,2%, CI:71,8-88,5;  $p < 0,001$ ) có khả năng dự báo KI.



**Biểu đồ 3.10: Đường biểu diễn đường cong ROC xác định điểm cắt của testosterone với KI (HOMA  $\geq 2,53$ )**

Nồng độ testosterone là  $\leq 2,01$  ng/ml (AUC=75,9%, CI:66,3-85,4;  $p < 0,001$ ) có khả năng dự báo KI.

### 3.3.3. Môi trường quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim

**Bảng 3.23. Tương quan giữa các chỉ số đánh giá KI với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh và LVMI, EF trên siêu âm tim**

Chỉ số YTNC	HOMA- IR	QUICKI	McAuley	I <sub>0</sub> (μU/ml)	I <sub>2</sub> (μU/ml)	I <sub>0</sub> /G <sub>0</sub>	I <sub>2</sub> /G <sub>2</sub>
NYHA	0,485**	-0,492**	-0,454**	0,465**	0,518**	0,445**	0,504**
Cholesterol-tp	0,130	-0,120	-0,283**	0,104	0,070	0,114	0,095
Triglycerid	0,187**	-0,153*	-0,488**	0,176*	0,144*	0,194**	0,143*
LDL-c	0,147*	-0,117	-0,270**	0,127	0,088	0,133	0,120
HDL-c	-0,040	0,002	0,056	-0,045	-0,014	-0,002	0,013
NT-proBNP	0,686**	-0,482**	-0,486**	0,664**	0,658**	0,630**	0,639**
Adrenalin	0,635**	-0,494**	-0,471**	0,594**	0,678**	0,557**	0,629**
Testosterone	-0,602**	0,498**	0,522**	-0,598**	-0,470**	-0,585**	-0,392**
EF	-0,394**	0,299**	0,358**	-0,371**	-0,353**	-0,344**	-0,356**
LVMI	0,033	-0,055	-0,046	0,065	0,043	0,067	0,019

(\* )  $p < 0,05$ , (\*\* )  $p < 0,001$ .

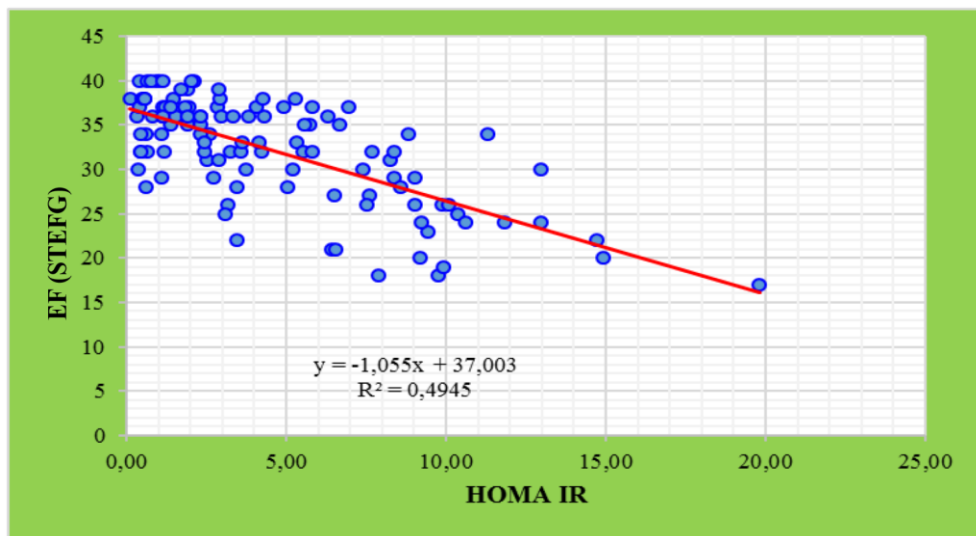
Chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> tương quan thuận với phân độ ST theo NYHA, triglycerid, NT-proBNP, adrenalin ( $p < 0,05$ ).

Chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> tương quan nghịch với testosterone, EF ( $p < 0,05$ )

Chỉ số QUICKI, McAuley tương quan thuận với testosterone, EF ( $p < 0,05$ ).

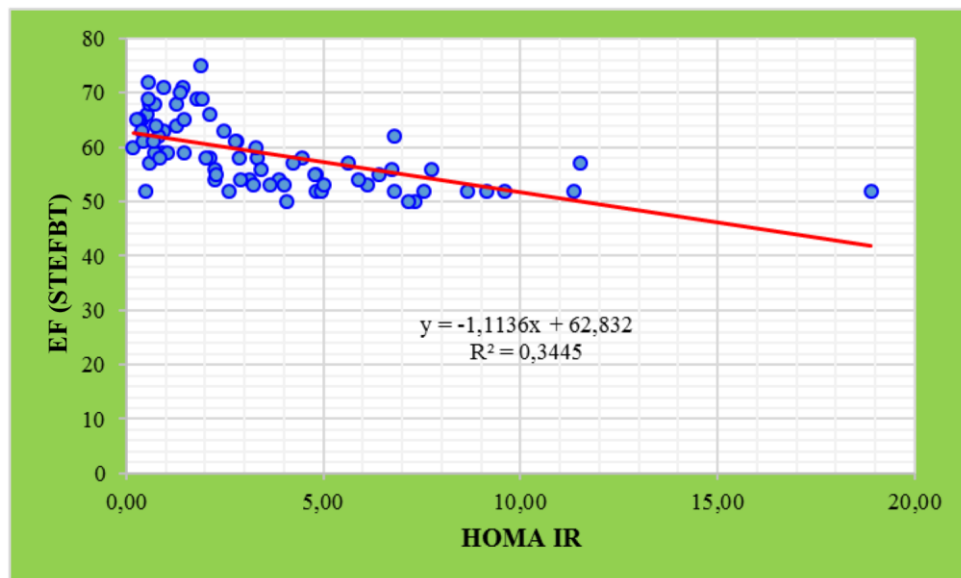
Chỉ số QUICKI, McAuley nhưng tương quan nghịch với phân độ ST theo NYHA, triglycerid, NT-proBNP, adrenalin ( $p < 0,05$ ).

### Các biểu đồ tương quan



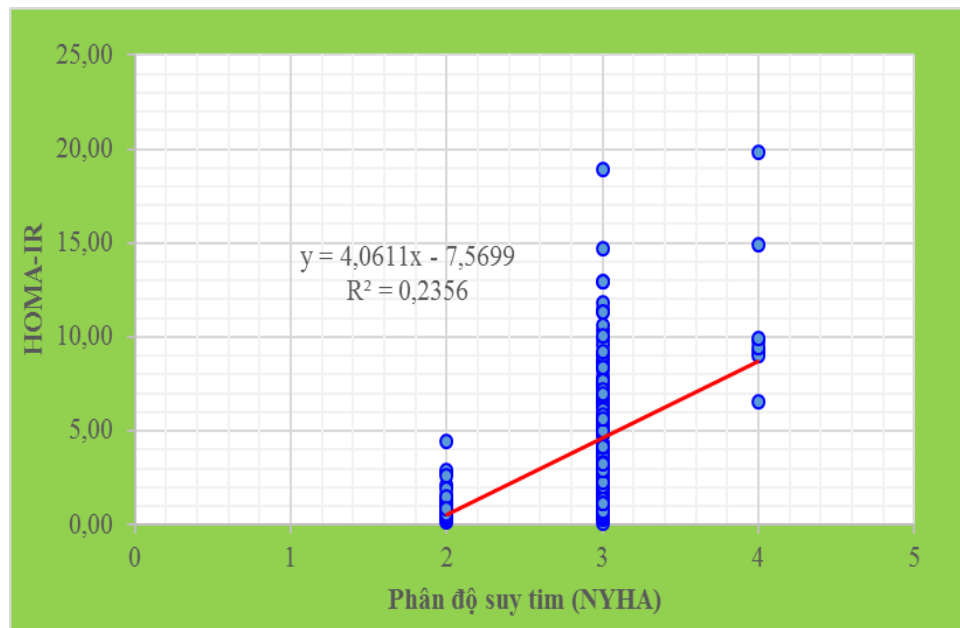
**Biểu đồ 3.11. Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR  
với EF ở nhóm STEFG (n=114)**

Chỉ số HOMA-IR tương quan nghịch chặt chẽ với EF ở nhóm STEFG với hệ số tương quan  $r = -0,703$  ( $p < 0,001$ ,  $y = -1,055x + 37,033$ ).



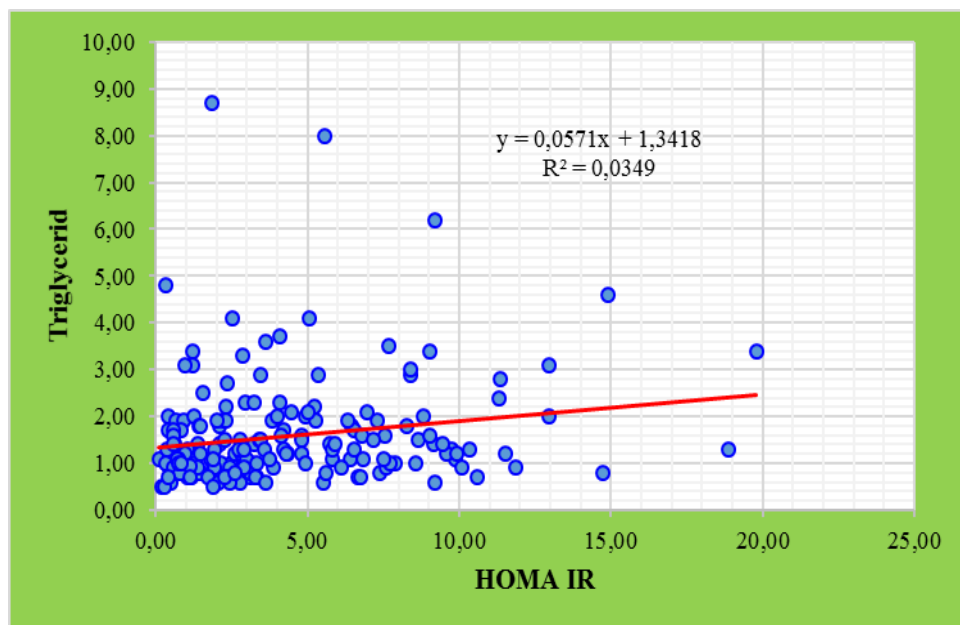
**Biểu đồ 3.12. Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR  
với EF ở nhóm STFBT (n=76)**

Chỉ số HOMA-IR tương quan nghịch vừa với EF ở nhóm STFBT với hệ số tương quan  $r = -0,587$  ( $p < 0,01$ ,  $y = -1,1136x + 62,832$ ).



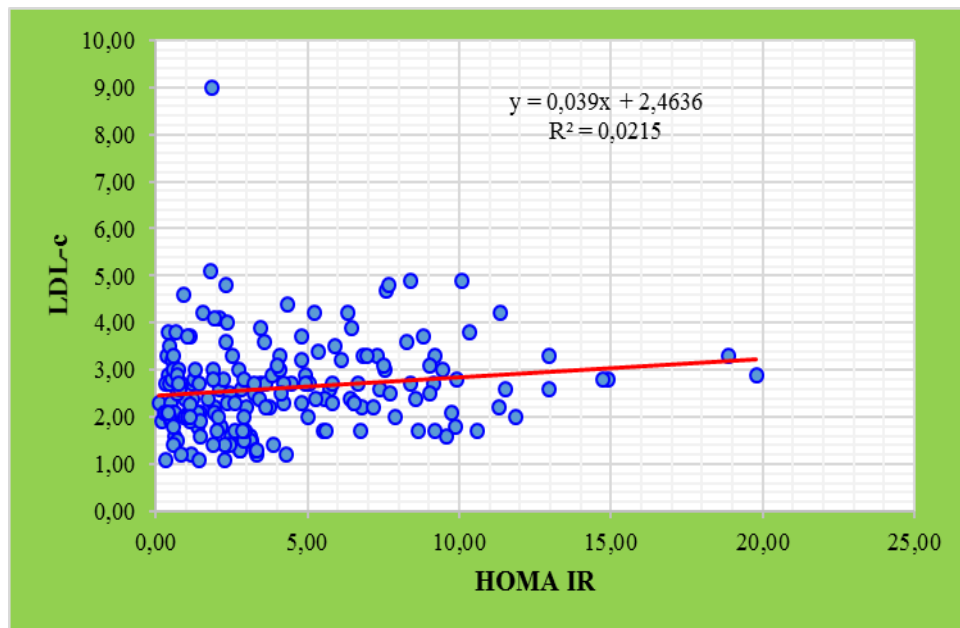
**Biểu đồ 3.13. Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR với mức độ ST theo NYHA**

Chỉ số HOMA-IR tương quan thuận với phân độ ST theo NYHA với hệ số tương quan  $r=0,48$  ( $p<0,001$ ,  $y=4,0611x-7,5699$ ).



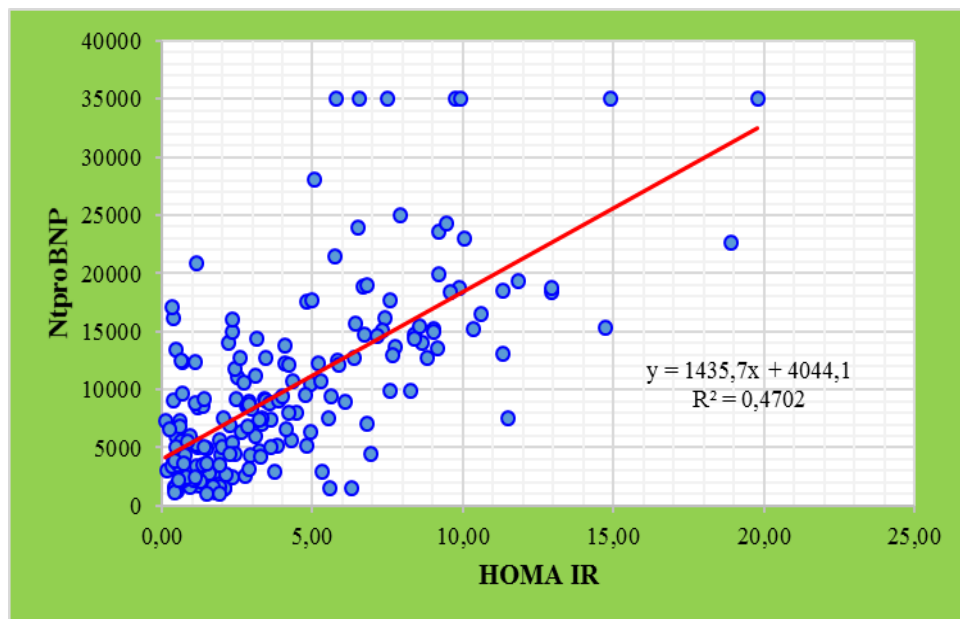
**Biểu đồ 3.14. Tương quan giữa chỉ số HOMA-IR với triglycerid**

Chỉ số gián tiếp HOMA-IR tương quan thuận với triglycerid với hệ số tương quan  $r=0,187$  ( $p<0,001$ ,  $y=0,0571x+1,3418$ ).



**Biểu đồ 3.15. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với LDL-c**

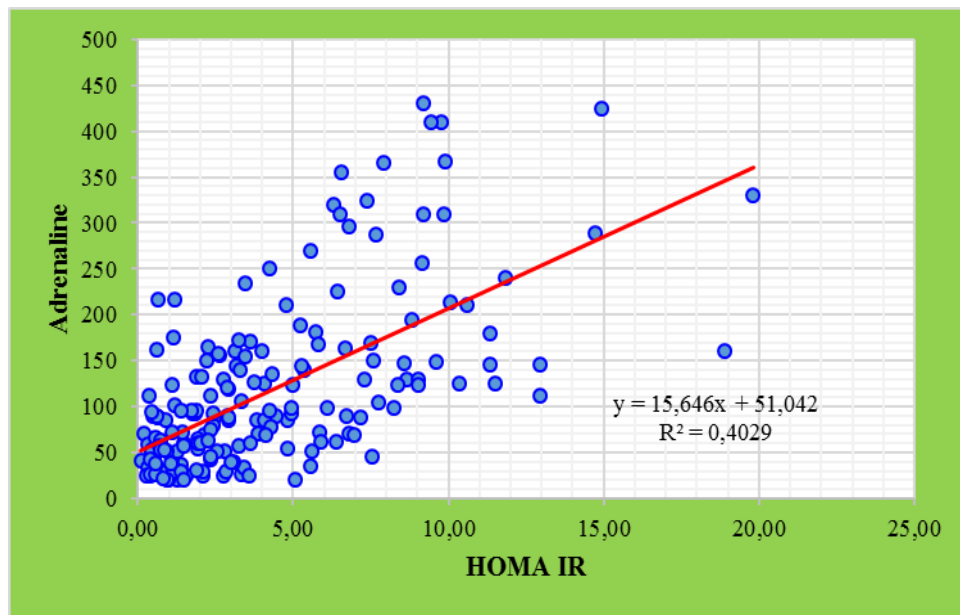
Chỉ số gián tiếp HOMA-IR tương quan thuận với LDL-c với hệ số tương quan  $r=0,147$  ( $p<0,001$ ,  $y=0,039x+2,4636$ ).



**Biểu đồ 3.16. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với NT-proBNP**

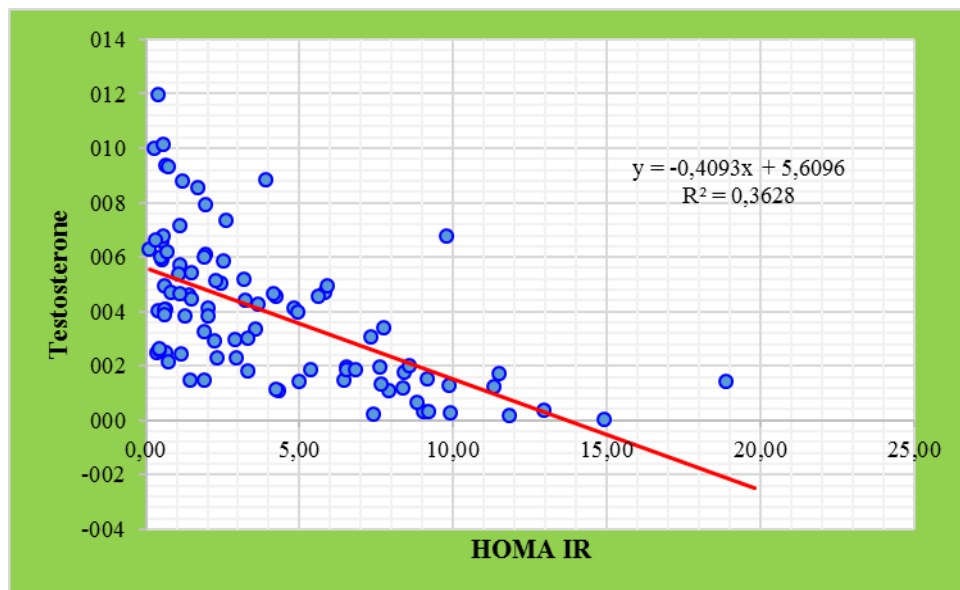
Chỉ số gián tiếp HOMA-IR tương quan thuận với NT-proBNP với hệ số tương quan  $r=0,686$  ( $p<0,001$ ,  $y=1435,7x+4044,1$ ).





**Biểu đồ 3.17. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với adrenalin**

Chỉ số gián tiếp HOMA-IR tương quan thuận với NT-proBNP với hệ số tương quan  $r=0,635$  ( $p<0,001$ ,  $y=15,646x+51,042$ ).



**Biểu đồ 3.18. Tương quan giữa chỉ số gián tiếp HOMA-IR với testosterone huyết thanh ở nam giới**

Chỉ số gián tiếp HOMA-IR tương quan nghịch với nồng độ testosterone huyết thanh ở nam giới với hệ số tương quan  $r= -0,602$  ( $p<0,001$ ,  $y=-0,4093+5,6096$ ).

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM SUY TIM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Chúng tôi thiết kế nghiên cứu theo nghiên cứu mô tả cắt ngang có so sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, là nghiên cứu quan sát phân tích trong đó các đối tượng nghiên cứu được chọn trên cơ sở có hay không có mắc ST, được tiến hành nghiên cứu tại bệnh viện. Qua đó xác định tình trạng có hay không sự KI ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Dựa vào nghiên cứu của Swan [96] (1997) với tỷ lệ KI ở bệnh nhân suy tim là 53%, sở dĩ chọn tỷ lệ KI theo nghiên cứu này để làm cơ sở tính cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi là vì thời điểm chúng tôi nghiên cứu năm 2011 thì trên thế giới rất ít nghiên cứu về KI ở bệnh nhân suy tim, các nghiên cứu khác chủ yếu là khảo sát tiến triển ĐTD ở bệnh nhân suy tim. Vì vậy, chúng tôi chọn tỷ lệ KI ở bệnh nhân suy tim mạn theo Swan [96] từ đó áp dụng công thức tính cỡ mẫu tính ra được  $n=95$ . Tuy nhiên để tăng độ chính xác chúng tôi chọn nhóm bệnh tăng gấp đôi là 190 bệnh nhân và 95 người không ST, vậy tổng số đối tượng trong nghiên cứu này là 285. Với cỡ mẫu này là phù hợp cho nghiên cứu để tính các thuật toán thống kê.

##### **4.1.1. Đặc điểm của nhóm suy tim và nhóm chứng**

Các đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán STEFG và STEFBT theo ESC năm 2012, cập nhật năm 2016 không thay đổi. Chẩn đoán ST dựa vào triệu chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, siêu âm tim và NT-proBNP.

Trong 190 đối tượng nghiên cứu được chẩn đoán ST có 114 bệnh nhân được chẩn đoán STEFG (chiếm 60%), 76 bệnh nhân STEFBT (chiếm 40%).

Theo nghiên cứu của Nadja Scherbakov nghiên cứu KI ở bệnh nhân ST có 18 bệnh nhân STEFG (chiếm 45%), 22 bệnh nhân STEFBT (chiếm 55%) và 20 người tình nguyện không ST [91]. Nghiên cứu của chúng tôi với số lượng mẫu lớn hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới về sự KI ở bệnh nhân STEFG và STEFBT. Theo Wisniacki nghiên cứu KI ở bệnh nhân ST trong đó 27 bệnh nhân STEFG (chiếm 51%), 25 bệnh nhân STEFBT (chiếm 49%) và 26 người không ST [112]. Trong số bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng ST, nhiều nghiên cứu ước tính rằng có khoảng 50% STEFBT (dao động từ 40% đến 71%). Những ước đoán này thay đổi rất nhiều bởi vì sự khác biệt về tiêu chí chọn điểm cắt của EF và những thách thức trong tiêu chuẩn chẩn đoán STEFBT trong thực hành lâm sàng. Trong nghiên cứu này thì tỷ lệ STEFG cao hơn STEFBT so với các nghiên cứu khác là vì chúng tôi chọn STEFBT theo AHA/ACCF 2013 khi  $EF > 50\%$ , trong khi đó nhiều nghiên cứu chọn điểm cắt  $EF > 40\%$  hoặc  $> 45\%$  [12]. Mặt khác, chúng tôi thực hiện nghiên cứu ở bệnh viện ĐKTƯCT, vì vậy thường tiếp nhận bệnh nhân có STEFG sẽ có biểu hiện lâm sàng như khó thở, giảm khả năng gắng sức, đây là những triệu chứng khiến bệnh nhân nhập viện. Những bệnh nhân STEFBT rất khó chẩn đoán hiện nay vì vậy trong thực hành lâm sàng thường dễ bỏ sót vì chưa biểu hiện triệu chứng ST rõ ràng. Hơn thế nữa, trong dân số nói chung, bệnh nhân STEFBT thường phổ biến ở cộng đồng là những phụ nữ lớn tuổi có tiền sử THA, béo phì, ĐTD,... nhưng trong nghiên cứu này chúng tôi loại trừ những nguyên nhân trên không đưa vào nghiên cứu nên tỷ lệ STEFBT sẽ thấp hơn so với STEFG.

Nhóm chứng là những người tình nguyện tham gia nghiên cứu đến khám sức khỏe định kỳ hoặc nhập viện (không ST và thỏa tiêu chuẩn chọn) tương đồng với nhóm bệnh, cùng đến khám tại bệnh viện ĐKTƯCT. Chúng tôi chọn nhóm chứng 95 người là phù hợp với cỡ mẫu nhóm bệnh có thể so sánh trung bình, tỷ lệ với nhóm chứng trong nghiên cứu bệnh chứng.

## **4.1.2. Đặc điểm chung về tuổi giới và các chỉ số VB, BMI của nhóm bệnh và nhóm chứng**

### **4.1.2.1. Đặc điểm về tuổi**

Nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình ở nhóm ST là  $70,11 \pm 14,53$  tuổi, nhóm STEFG là  $70,51 \pm 13,97$  tuổi, nhóm STEFBT là  $69,50 \pm 15,41$  tuổi so với nhóm chứng là  $66,69 \pm 14,74$  tuổi. Sự khác biệt về tuổi giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Các nghiên cứu khác về sự KI ở bệnh nhân ST cũng cho kết quả về tuổi tương tự như nghiên cứu này: nghiên cứu của Nadja Scherbakov tuổi trung bình ở nhóm STEFG là  $70 \pm 5$  tuổi, STEFBT là  $69 \pm 6$  tuổi, nhóm chứng  $66 \pm 10$  tuổi [91]; tuổi trung bình được báo cáo thông qua nghiên cứu Wisniacki ở nhóm STEFG là  $80,4 \pm 4,5$  tuổi, STEFBT là  $79,8 \pm 5,2$  tuổi và nhóm chứng  $76,2 \pm 3,5$  tuổi [112]. Qua nghiên cứu của Wolfram Doehner tuổi trung bình của nhóm ST là  $62 \pm 1$  tuổi, ở nhóm chứng là  $60 \pm 2$  tuổi [34].

### **4.1.2.2. Đặc điểm về giới**

Trong 190 đối tượng nghiên cứu này có 95 nam (chiếm 50%) bằng với nữ là 95 (chiếm 50%). STEFG có 55 nam (chiếm 48,2%) và 59 nữ (chiếm 51,8%). STEFBT có 40 nam (chiếm 52,6%) và 36 nữ (chiếm 47,4%). Trong 95 người tham gia nhóm chứng có 46 nam (chiếm 48,9%) và 49 nữ (chiếm 51,6%). Như vậy, tỷ lệ nam nữ giữa các nhóm ST, STEFG, STEFBT và nhóm chứng là tương đương nhau.

Nghiên cứu này tỷ lệ nam nữ gần tương đương với nghiên cứu của Wisniacki có 14 nam giới ST chiếm 53,8% [112]. Tỷ lệ nữ giới ST cao hơn nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu Dipanjan Banerjee [22] nữ giới chiếm tỷ lệ 60,4%. Nghiên cứu của Nadja Scherbakov nữ giới ST chiếm 70% [91]. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu quan sát phân tích tập trung khảo sát sự KI ở bệnh nhân ST mạn nên tỷ nam nữ gần tương đương nhau là phù hợp.

#### **4.1.2.3. Đặc điểm về các chỉ số nhân trắc của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Các chỉ số nhân trắc qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi: chiều cao, cân nặng, VB, chỉ số BMI giữa nhóm ST, STEFG, STEFBT và nhóm chứng khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Chỉ số VB trong giới hạn bình thường ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $74,37\pm 4,35$  cm,  $74,25\pm 4,21$  cm,  $74,56\pm 4,57$  cm. Chỉ số BMI trong giới hạn bình thường ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $19,66\pm 1,48$  kg/m<sup>2</sup>,  $19,80\pm 1,37$  kg/m<sup>2</sup>,  $19,46\pm 1,62$  kg/m<sup>2</sup>.

Các chỉ số nhân trắc trung bình ở bệnh nhân ST từ các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Swan [96]: chiều cao  $174\pm 0,9$  cm, cân nặng  $82,9\pm 2,0$  kg, BMI  $27,4\pm 0,6$  kg/m<sup>2</sup>. Nghiên cứu của Jukka Kemppainen [63]: cân nặng  $94,0\pm 5,2$  kg  $29,9\pm 1,7$  (kg/m<sup>2</sup>). Nghiên cứu Wisniacki [112]: cân nặng  $65,2$  kg, BMI  $25$  kg/m<sup>2</sup>. Tác giả Wolfram Doehner [34]: cân nặng  $73,8\pm 1,6$  kg, BMI  $24,7\pm 0,4$  kg/m<sup>2</sup>. Nhìn chung đối tượng nghiên cứu trong các nghiên cứu trên là người châu Âu và châu Mỹ nên có chiều cao, cân nặng, BMI cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Đây là nghiên cứu quan sát phân tích nên chủ yếu khảo sát sự KI ở bệnh nhân ST. Các yếu tố khác ảnh hưởng lên sự KI chúng tôi đã loại khỏi tiêu chuẩn chọn như: chỉ số BMI  $>25$ , VB (nam  $\geq 90$  cm và nữ  $\geq 80$  cm). Vì vậy những đối tượng trong nghiên cứu có các chỉ số VB, BMI trong giới hạn bình thường. Phần lớn các nghiên cứu ở nước ngoài có các chỉ số cân nặng và BMI cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do thể trạng, chế độ dinh dưỡng ở các nước phát triển cao hơn và tiêu chuẩn chọn bệnh cũng khác nhau.

#### **4.1.2.4. Đặc điểm về các chỉ số huyết áp của nhóm bệnh và nhóm chứng**

Chỉ số HATTh, HATTr ở nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu này khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). HATTh trung bình ở nhóm

ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $116,49 \pm 15,37$  mmHg,  $117,47 \pm 15,81$  mmHg,  $115,03 \pm 14,67$  mmHg. HATTr trung bình ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $71,12 \pm 10,44$  mmHg,  $71,26 \pm 10,31$  mmHg,  $70,91 \pm 10,69$  mmHg.

So sánh chỉ số HATTh và HATTr qua các nghiên cứu khác. Nghiên cứu Dipanjan Banerjee [22] cho thấy HATTh =  $136,3 \pm 21,5$  mmHg. Kết quả nghiên cứu của tác giả Nadja Scherbakov [91] ở nhóm nghiên cứu có HATTh  $130 \pm 20$  mmHg, HATTr  $76 \pm 11$  mmHg. Nghiên cứu Wisniacki [112] trên đối tượng nghiên cứu có HATTh  $137,34 \pm 17,2$  mmHg, HATTr  $74,53 \pm 7,6$  mmHg. Wolfram Doehner [34] cho thấy kết HATTh  $116 \pm 2,0$  mmHg, HATTr  $72 \pm 1,2$  mmHg. Giá trị trung bình HATTh và HATTr trong nghiên cứu này gần tương đương với các nghiên cứu ngoài nước về KI ở bệnh nhân ST. KI cũng là yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân THA. Tác giả Huỳnh Văn Minh (1996) nghiên cứu trên 181 người từ 18 tuổi trở lên chia làm 2 nhóm có hoặc không THA. Bằng phương pháp định lượng insulin trước và sau NPDNG kết hợp với các chỉ số nhân trắc dinh dưỡng, bilan lipid huyết thanh và điện tim ở bệnh nhân THA: có sự gia tăng nồng độ  $I_0$  ở bệnh nhân THA, tần suất tăng insulin huyết thanh và KI ở bệnh nhân THA nguyên phát là 41,7% trong đó 30,5% phát hiện không cần làm NPDNG. Vì vậy, để tránh yếu tố nhiễu và tập trung vào nghiên cứu KI ở bệnh nhân ST mạn chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân không THA đưa vào nghiên cứu vì có sự KI ở bệnh nhân THA [6], [109].

#### **4.1.3. Đặc điểm một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy tim mạn**

##### **4.1.3.1. Đặc điểm rối loạn lipid huyết thanh**

Giá trị trung bình các thông số lipid huyết thanh qua nghiên cứu này: cholesterol tp, triglycerid, LDL-c ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Giá trị trung bình cholesterol tp, triglycerid, LDL-c, HDL-c ở bệnh nhân ST lần lượt là  $4,17 \pm 1,50$  mmol/L,  $1,57 \pm 1,13$  mmol/L,  $2,62 \pm 0,98$  mmol/L,  $1,01 \pm 0,30$  mmol/L. Ở bệnh nhân ST, dựa vào tiêu chuẩn

NCEP-ATPIII thì tỷ lệ tăng cholesterol tp là 17,9%, tăng triglycerid là 30,5%, tăng LDL-c 50% và giảm HDL-c 62,1%. Tỷ lệ tăng cholesterol tp và LDL-c ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

Các nghiên cứu về KI ở bệnh nhân ST mạn của các tác giả ngoài nước về nồng độ bilan lipid huyết thanh trung bình như nghiên cứu của Jukka Kemppainen [63] cholesterol tp là  $5,5 \pm 0,2$  mmol/L; tác giả Nadja Scherbakov [91] cho thấy triglycerid  $1,19 \pm 0,65$  mmol/L, LDL-c là  $3,4 \pm 0,93$  mmol/L, HDL-c là  $0,7 \pm 0,21$  mmol/L; nghiên cứu của Dipanjan Banerjee [22] cholesterol tp là  $5,5 \pm 0,99$  mmol/L, HDL-c là  $1,44 \pm 0,4$  mmol/L; theo tác giả Wolfram Doehner [34] giá trị trung bình của cholesterol tp là  $5,13 \pm 0,11$  mmol/L và theo nghiên cứu của tác giả Wisniacki [112] nồng độ cholesterol tp là  $5,32 \pm 1,24$  mmol/L, triglycerid là  $1,62 \pm 0,48$  mmol/L, LDL-c là  $3,1 \pm 1$  (mmol/L), HDL-c là  $1,20 \pm 1,00$  mmol/L. Giá trị trung bình cholesterol tp, triglyceride, LDL-c, HDL-c, trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu này có giá trị trung bình các chỉ số cholesterol tp, triglyceride, LDL-c ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Qua kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Wisniacki [112] ở nhóm STEFG sẽ có giá trị trung bình các chỉ số cholesterol tp, triglycerid, LDL-c, HDL-c cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm STEFBT. Nghiên cứu của Nadja Scherbakov [91] ở nhóm STEFG có giá trị trung bình triglycerid cao hơn nhưng nồng độ trung bình LHD-c thấp hơn so với nhóm STEFG có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

#### **4.1.3.2. Tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh**

Natriuretđid peptđđ do cơ tâm thất tiết ra khi dẫn thể tích tâm thất và/hoặc quá tải áp lực. NT-proBNP đđợc nghiên cứu và đđợc sử dụng như trong chẩn đoán ST cũng như tiên lượng tiến triển ST và dự báo nguy cơ tử

vong trong ST [90]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ trung bình NT-proBNP ở bệnh nhân ST là  $9931,49 \pm 7746,95$  pg/mL.

Nồng độ trung bình NT-proBNP ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Nadja Scherbakov [91] nghiên cứu nồng độ BNP ở nhóm STEFG là 568 pg/mL (224–1939) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với STEFBT. Hiện nay có nhiều công trình nghiên cứu chứng minh nồng độ BNP hoặc NT-proBNP gia tăng theo mức độ ST, có giá trị tiên lượng ST. Tác giả Taylor [99] và cộng sự xác định điểm cắt NT-proBNP  $\geq 150$  pg/mL dự báo nguy cơ suy tim tăng gấp 18 lần trong dân số chung và tử vong trong 10 năm là 58%. Nghiên cứu của Antonio [19] và cộng sự nghiên cứu trên 105 bệnh nhân suy tim dựa vào đường cong ROC xác định điểm cắt NT-proBNP là 6000 pg/mL (AUC 75%, độ nhạy 77,3%) khả năng sống còn trong 90 ngày ở bệnh nhân suy tim là 66%. Nghiên cứu của Kang trên 528 đối tượng STEFBT và 1142 đối tượng STEFG, nhằm đánh giá tiên lượng dựa vào NT-proBNP ở bệnh nhân ST, kết quả cho thấy ở nhóm STEFG có nồng độ NT-proBNP cao hơn có ý nghĩa thống kê so với STEFBT (2723 so với 5644 ng/L,  $p < 0,001$ ) [62]. Theo kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit và cs [23] cho thấy nồng độ trung bình NT-proBNP ở nhóm STEFG là  $1556,9 \pm 281,5$  pg/mL và STEFBT là  $642,6 \pm 329,1$  pg/mL, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của Harada và cs cho thấy ở nhóm STEFG có nồng độ NT-proBNP cao hơn STEFBT ( $p < 0,001$ ) [48]. So với những nghiên cứu trên nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ NT-proBNP cao hơn do phần lớn bệnh nhân nhập bệnh viện ĐKTƯCT là những bệnh nhân nặng (ST độ 3 theo NYHA là chủ yếu) được chuyển từ tuyến dưới và có tiền sử chẩn đoán ST. Theo nghiên cứu của Funda Basyigit thì nồng độ NT-proBNP ở nhóm ST với EF < 40% là  $1058,9 \pm 2365,9$  pg/mL và EF > 40% là  $771,7 \pm 1539,3$  kết quả nghiên cứu này gần tương đương với nghiên cứu của chúng tôi [23].



#### **4.1.3.3. Tăng nồng độ adrenalin huyết thanh**

Nồng độ trung bình adrenalin trong nghiên cứu này là  $115,20 \pm 91,20$  (pg/mL). Từ lâu hoạt động gia tăng của SNS đã được biết đến như đặc điểm điển hình của ST. Nồng độ adrenalin thường tăng ở bệnh nhân ST. Tăng hoạt động SNS từ đó tăng adrenalin từ khe hở tiếp hợp. Nồng độ adrenalin trong máu tăng lên thì dự đoán về nguy cơ tử vong càng cao. Đặc điểm để nhận biết ST cũng dựa trên số lượng adrenalin của cơ tim giãn, sự dự trữ và mật độ thụ thể  $\beta$  trong cơ tim [36], [64].

Dựa vào kết quả nghiên cứu của Matlooba A và cs nồng độ ở nhóm ST (noradrenalin= $1,1 \pm 0,9$  ng/mL, adrenalin= $0,3 \pm 0,8$  ng/mL), ST không có KI (noradrenalin= $0,9 \pm 0,7$  ng/mL, adrenalin= $0,2 \pm 0,6$  ng/mL) và ST có KI (noradrenalin= $1,2 \pm 1,1$  ng/mL, adrenalin= $0,3 \pm 0,8$  ng/mL), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$  [75]. Nồng độ noradrenalin ở bệnh nhân ST theo tác giả William C. Stanley là  $5,2 \pm 0,2$  pmol/ml cao hơn so với nhóm chứng là  $1,4 \pm 1,3$  pmol/mL [94].

Nghiên cứu của James A Thomas đã chứng minh rằng nồng độ adrenalin có liên quan trực tiếp đến mức độ rối loạn chức năng thất trái ở bệnh nhân ST sung huyết. Chức năng tâm thu thất trái càng giảm thì nồng độ adrenalin càng tăng. Ở bệnh nhân ST sẽ tăng adrenalin dẫn đến tăng sản xuất glucose ở gan và ức chế bài tiết insulin dẫn đến tăng glucose máu. Tình trạng ST càng nặng thì nồng độ adrenalin máu càng tăng, những kết quả nghiên cứu trên cũng hợp với nghiên cứu của chúng tôi [55], [81].

#### **4.1.3.4. Giảm nồng độ testosterone huyết thanh**

Trong nghiên cứu này nồng độ trung bình testosterone ở nam giới ST là  $3,93 \pm 2,62$  ng/mL. Nồng độ trung bình testosterone nam giới ở nhóm STEFG thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm STEFBT ( $p < 0,01$ ).

Nồng độ testosterone giảm ( $<3$  ng/ml) ở bệnh nhân nam ST là 43,15%. Tỷ lệ giảm nồng độ testosterone ( $<3$  ng/ml) ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các nghiên cứu khác. Testosterone quan trọng đối với việc duy trì các cơ xương, sự suy giảm testosterone có thể làm trầm trọng tình trạng không dung nạp và mất khối cơ bắp trong ST. Ở nam giới, testosterone là yếu tố quyết định quan trọng của chức năng đồng hóa và sức mạnh thể chất. Testosterone cũng có đặc tính chống viêm và giãn mạch. Ngoài ra, testosterone cũng làm tăng cung lượng tim ở bệnh nhân nam ST mạn [86], [108].

Ước tính có khoảng 39% bệnh nhân nam ST có bằng chứng của giảm testosterone. Ở nam giới ST càng nặng tương ứng với phân độ NYHA càng cao và nồng độ testosterone càng giảm. Nồng độ testosterone liên quan đến khả năng gắng sức và nồng độ hormon đồng hóa (testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate và chất kích thích tăng trưởng giống như insulin) [42].

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Gholamreza Davoodi thì nồng độ testosterone ở nhóm ST với EF $<35\%$ , EF từ 35-45%, EF từ 45-55%, EF $\geq 55\%$  lần lượt là:  $5,8 \pm 2,7$  ng/mL,  $6,8 \pm 3,7$  ng/mL,  $7,2 \pm 3,4$  ng/mL,  $6,8 \pm 3,2$  ng/mL, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ . Từ kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ testosteron ở nhóm ST với EF $<35\%$  thì thấp hơn so với nhóm ST với EF $\geq 35\%$  ( $5,82 \pm 2,73$  pg/mL và  $6,88 \pm 3,34$  pg/mL,  $p < 0,05$ ). Nồng độ testosterone liên quan trực tiếp đến tình trạng suy tim ở bệnh nhân ST có rối loạn chức năng cương dương [30].

Nồng độ testosterone giảm đã được chứng minh là yếu tố nguy cơ giảm khả năng gắng sức và triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân bị ST. Trong

4 thử nghiệm lâm sàng có liên quan đến 198 bệnh nhân được công bố, sử dụng liệu pháp testosterone có sự cải thiện đáng kể trong khả năng gắng sức so với giả dược. Các cơ chế cải thiện khả năng gắng sức là phức tạp và có thể do cơ chế ngoại vi. Tác động của testosterone trên các kết quả về sự tiêu thụ oxy làm THA và ảnh hưởng đến liệu pháp tái đồng bộ tim. Bổ sung testosterone là một biện pháp điều trị để cải thiện triệu chứng ở bệnh nhân ST. Trên bệnh nhân nam ST, NT-proBNP là một peptid natri được phóng thích từ tâm thất của tim vào máu khi thành cơ tim bị dẫn ra và liên quan trực tiếp đến mức độ căng dẫn của cơ tim. Nồng độ testosterone thấp trên bệnh nhân ST giảm ức chế hình thành peptide natri, làm peptide natri được phóng thích nhiều hơn dẫn đến nồng độ NT-proBNP tăng. Khi bổ sung testosterone trên bệnh nhân ST sẽ gây giữ muối và nước bằng cách ức chế sự phát sinh peptide natri từ đó làm giảm nồng độ NT-proBNP. Cho thấy rằng testosterone có thể cải thiện chức năng cơ tim, giảm nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân ST mạn [86], [102].

Nghiên cứu của Anna Florvaag cho thấy nồng độ testosterone giảm ở bệnh nhân nam ST và tác động đến tế bào nguyên bào nội mô (EPCs). EPCs là một thụ thể testosterone, để đánh giá tỷ lệ thiếu hụt testosterone ở những bệnh nhân ST và tác động của nó trên các tế bào nguyên bào nội mô. Nghiên cứu 137 bệnh nhân nam ST mạn tính trong độ tuổi 48-74 tuổi. Tỷ lệ thiếu hụt testosterone trên bệnh nhân ST là 39%. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa các bệnh nhân có và không có sự thiếu hụt testosterone liên quan đến mức độ của EPCs. Mức testosterone tương quan nghịch với tuổi ( $r=-0,32$ ,  $p=0,001$ ) và phân độ ST theo NYHA ( $r=-0,28$ ,  $p=0,001$ ). Thiếu hụt testosterone hiện diện thường xuyên ở bệnh nhân nam ST nhưng không thấy tác động lên các EPCs tái sinh [42].

ST được đặc trưng bởi sự thay đổi chuyển hóa trong cơ xương, đó là kết quả của sự kích hoạt của thần kinh nội tiết và cytokin gây viêm, dẫn mạch. Nồng độ testosterone thấp góp phần dẫn đến sự thay đổi này, có thể làm suy giảm chức năng cơ xương, khả năng gắng sức trong ST. Bổ sung testosterone ở liều thay thế đã được đánh giá là một liệu pháp tiềm năng để tác động lên cơ chế bệnh sinh chống lại sự thiếu hụt đồng hóa trong ST và cũng có đặc tính chống viêm và giãn mạch để duy trì sự tiến triển của ST, nhiều nghiên cứu cho thấy liệu pháp bổ sung testosterone ở bệnh nhân ST sẽ cải thiện được triệu chứng, tăng phân suất tổng máu ở bệnh nhân ST. Mặt khác cũng có nhiều nghiên cứu bổ sung quá mức testosterone cũng gây hại và liều lượng bổ sung testosterone ở bệnh nhân suy tim bao nhiêu hiện nay vẫn còn tranh cãi [86], [108].

#### **4.1.3.5. Đặc điểm các thông số LVMI và EF trên siêu âm tim**

Nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm ST giá trị trung bình EF:  $42,93 \pm 14,42$  (%), LVMI:  $118,64 \pm 45,87$  ( $\text{g}/\text{m}^2$ ). Nhóm STEFG có giá trị trung bình EF và LVMI thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm STEFBT (với  $p < 0,05$ ).

Dipanjan Banerjee đã nghiên cứu trên 4425 người tình nguyện tham gia trong đó 60% nữ giới, có 1216 đối tượng được chẩn đoán ST và nghiên cứu kéo dài đến 12 năm. Đối tượng nghiên cứu được phân làm 4 nhóm dựa vào nồng độ  $I_0$ , các đặc điểm trên siêu âm như sau:  $I_0 \leq 9$  UI/L (LVMI:  $138 \pm 46,4$   $\text{g}/\text{m}^2$ );  $I_0: 9-12$  UI/L (LVMI:  $144,6 \pm 44,6$   $\text{g}/\text{m}^2$ );  $I_0: 12-17$  UI/L (LVMI:  $152,1 \pm 49,2$   $\text{g}/\text{m}^2$ );  $I_0 \geq 17$  UI/L (LVMI:  $159,6 \pm 49,51$   $\text{g}/\text{m}^2$ ) [22].

Theo nghiên cứu của Wisniacki giá trị trung bình các chỉ số siêu âm tim: EF (STEFG:  $30,7 \pm 6,7\%$ ; STEFBT:  $59,4 \pm 8,0\%$ ; nhóm chứng  $62,0 \pm 14,5\%$ ) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ ; LVMI (STEFG:  $143,2 \pm 27,0$   $\text{g}/\text{m}^2$ ; STEFBT:  $159,4 \pm 32,2$   $\text{g}/\text{m}^2$ ; nhóm chứng  $111,6 \pm 28,8$   $\text{g}/\text{m}^2$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  [112]. Theo kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit và cs thì các chỉ số siêu âm tim: LVMI (STEFG:  $148,4 \pm 35,3$   $\text{g}/\text{m}^2$  và STEFBT:  $142,1 \pm 36,6$   $\text{g}/\text{m}^2$ ) [23].

Dựa vào các kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit [23] chỉ số LVMI khác với nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm STEFG thấp hơn STEFBT. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu Wisniacki [112], Dipanjan Banerjee [22] về các thông số siêu âm tim ở bệnh nhân ST có KI [23].

## **4.2. TÌNH TRẠNG VÀ TỶ LỆ KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN**

Chúng tôi nghiên cứu tình trạng và tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST mạn. Hiện nay có nhiều phương pháp xác định tình trạng KI, WHO đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa và xác định tình trạng KI [8], phương pháp kẹp đường tăng insulin máu được xem như là “tiêu chuẩn vàng”. Tuy nhiên, phương pháp kẹp đường tăng insulin máu không được áp dụng ở bệnh nhân ST do làm quá tải về thể tích, dễ gây hạ glucose máu. Mặt khác, trong tất cả các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là những bệnh nhân ST nặng (NYHA 3 chiếm tỷ lệ cao nhất). Các chỉ số gián tiếp như HOMA-IR được chứng minh có tương quan chặt với phương pháp kẹp đường tăng insulin máu [8]. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi xác định sự KI chủ yếu dựa vào chỉ số HOMA-IR và các chỉ số gián tiếp khác:  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$ , chỉ số QUICKI và McAuley.

### **4.2.1. Các chỉ số xác định kháng insulin**

#### **4.2.1.1. Nồng độ $I_0$ và $G_0$**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nồng độ  $G_0$  trung bình ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $5,28 \pm 0,79$  mmol/L,  $5,37 \pm 0,76$  mmol/L,  $5,13 \pm 0,82$  mmol/L, cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với nhóm chứng. Nồng độ  $I_0$  trung bình ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $17,20 \pm 15,46$   $\mu$ U/ml,  $18,62 \pm 16,43$   $\mu$ U/ml,  $15,06 \pm 13,73$   $\mu$ U/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$  so với nhóm chứng.

Nồng độ  $I_0$  phụ thuộc vào phương pháp thực hiện. Một số phương pháp được áp dụng: phương pháp miễn dịch phóng xạ (RIA-Radio Immuno Assay), đo lượng phóng xạ miễn dịch học (IRMA=Electro Chemiuminessance Immuno Assay), kỹ thuật miễn dịch enzyme, nhưng phổ biến hiện nay là kỹ thuật điện hóa phát quang (ECLIA=Electro Chemiuminessance Immuno Assay) được áp dụng trong nghiên cứu lâm sàng, nghiên cứu của chúng tôi cũng thực hiện bằng phương pháp này [8].

**Bảng 4.1. Nồng độ  $I_0$  và  $G_0$  ở nhóm chứng và nhóm ST trong một số nghiên cứu**

Nghiên cứu	Năm công bố và số mẫu	$I_0$ ( $\bar{X} + SD$ ) $\mu\text{U/mL}$		$G_0$ ( $\bar{X} + 1SD$ ) mmol/L	
		ST	Nhóm chứng	ST	Nhóm chứng
Wisniacki [112]	2005, n=52	8,10 (4,95-10,35)*	4,90 (3,60-6,70)	4,95 $\pm$ 0,67*	4,94 $\pm$ 0,52
Nadja Scherbakov [91]	2015, n=62	12,4 (5,4-15,2) *	5,2 (4,1-7,1)	5,93 (5,49-6,43)*	5,9 (5,49-6,4)
Dipanjan Banerjee [22]	2013, n=4425			5,88 $\pm$ 1,34	5,8 $\pm$ 1,37
Wilfried Dinh [31]	2010, n=2008	18,5 (15,7-24,0)**	5,0 (3,0-7,0)***	5,55 (5,82-6,54)	5,1 (4,77-5,43)
Wolfram Doehner [34]	2005, n=105	13,0 $\pm$ 0,93	12,0 $\pm$ 1,25	5,77 $\pm$ 0,17	5,14 $\pm$ 0,08
Jukka Kemppainen [63]	2003, n=21	10,2 $\pm$ 1,5	6,9 $\pm$ 1,3	5,9 $\pm$ 0,3	5,3 $\pm$ 0,2
Chúng tôi	2017, n=285	17,20 $\pm$ 15,46	9,46 $\pm$ 5,31	5,28 $\pm$ 0,79	4,81 $\pm$ 0,81

(\*) ST với EF giảm

(\*\*) Rối loạn chức năng tâm trương thất trái có KI.

(\*\*\*) Rối loạn chức năng tâm trương thất trái không KI.

Căn cứ vào bảng nồng độ trung bình  $G_0$  ở nhóm ST và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với các nghiên cứu khác. Cụ thể, nồng độ  $I_0$  trong nghiên cứu này gần tương đương với nghiên cứu Wilfried Dinh [31] ở nhóm ST và nhóm chứng, tuy nhiên cao hơn với các nghiên cứu khác.

Nhằm đánh giá độ nhạy insulin ở bệnh nhân ST mạn tính, nghiên cứu của Swan JW và cs (1997), kết quả cho thấy có sự KI ở bệnh nhân ST nhưng không tác động trực tiếp mà thông qua rối loạn chức năng tâm thất và các catecholamin. Độ nhạy insulin được xác định bằng lượng glucose và insulin, sau khi truyền glucose qua đường tĩnh mạch. Ở bệnh nhân ST mạn có  $G_0$  trung bình nhưng tăng  $I_0$  (67 so với 29 pmol/l,  $p < 0,002$ ) và độ nhạy insulin 58% có nghĩa là giảm ( $p < 0,001$ ), có sự tăng insulin và KI ở bệnh nhân ST [96].

Công trình nghiên cứu do Nadja Scherbakov và cs công bố vào năm 2015 thực hiện trên 18 bệnh nhân STEFG, 22 bệnh nhân STEFBT và 22 người khỏe mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy có nồng độ  $G_0$  trung bình lần lượt ở nhóm STEFG, STEFBT và nhóm chứng lần lượt là 6,8 (5,6-11,6) mmol/L, 6,43 (4,8-5,7) mm/L, 5,9 (5,49-6,4) mmol/L và nồng độ  $I_0$  trung bình lần lượt ở nhóm STEFG, STEFBT và nhóm chứng lần lượt là 12,4 (5,4-15,2)  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , 6,8 (5,6-11,6)  $\mu\text{U}/\text{mL}$ , 5,2 (4,1-7,1)  $\mu\text{U}/\text{mL}$ . Kết quả nghiên cứu này cho thấy có sự KI và tăng Insulin ở nhóm STEFG và STEFBT [91].

Wisniacki và cs nghiên cứu nhằm đánh giá KI và hệ thống viêm ở bệnh nhân ST tâm thu và tâm trương được tiến hành trên 52 bệnh nhân không có ĐTĐ (tuổi: 70-90) ST và 26 người tình nguyện khỏe mạnh tham gia nhóm chứng. Nồng độ  $G_0$  trung bình lần lượt ở nhóm ST tâm thu, ST tâm trương và nhóm chứng là 4,83 (0,57) mmol/L, 4,95 (0,67) mmol/L, 4,94 (0,52) mmol/L.

Nồng độ  $I_0$  trung bình lần lượt ở nhóm ST tâm thu, ST tâm trương và nhóm chứng là 4,70 (3,70–7,90)  $\mu\text{U/ml}$ , 8,10 (4,95–10,35)  $\mu\text{U/ml}$ , 4,90 (3,60–6,70)  $\mu\text{U/ml}$ . Có sự tăng insulin, KI và kích hoạt hệ thống viêm ở bệnh nhân lớn tuổi với ST tâm thu và tâm trương [112].

Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả phù hợp với các nghiên cứu trên, nồng độ  $I_0$  ở nhóm STEFG và STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) nhưng cả hai nhóm STEFG và STEFBT có nồng độ  $I_0$  cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Vì vậy, có sự tăng  $I_0$  ở bệnh nhân ST.

#### **4.2.1.2. Nồng độ insulin và glucose huyết thanh sau 2 giờ làm NPDNG**

Xác định nồng độ insulin và glucose huyết thanh sau 2 giờ làm NPDNG đường uống là một phương pháp được sử dụng phổ biến hiện nay. Phương pháp này ít tai biến, bao gồm việc định lượng glucose và insulin sau khi uống 75g glucose. Chẩn đoán cường insulin, KI khi có sự gia tăng bất thường nồng độ insulin và glucose đói và 2 giờ sau khi uống đường so với nhóm chứng ( $> \bar{X} + \text{SD}$ ) [8].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nồng độ trung bình  $G_2$  ở nhóm ở nhóm ST, STEFG, STEFBT và nhóm chứng lần lượt là  $8,07 \pm 1,18$  mmol/L,  $7,83 \pm 1,14$  mmol/L,  $6,93 \pm 0,93$  mmol/L và  $7,13 \pm 1,73$  mmol/L. Nồng độ trung bình  $I_2$  ở nhóm ở nhóm ST, STEFG, STEFBT và nhóm chứng lần lượt là  $117,36 \pm 108,06$   $\mu\text{U/mL}$ ,  $124,77 \pm 118,55$   $\mu\text{U/mL}$ ,  $66,78 \pm 52,33$   $\mu\text{U/mL}$ ,  $62,24 \pm 45,71$   $\mu\text{U/mL}$ . Nghiên cứu của Marazzi khảo sát tình trạng KI bằng  $I_2$ ,  $G_2$  sau khi làm NPDNG và chỉ số HOMA-IR trước và sau các biện pháp điều trị tăng sức co bóp cơ tim. Kết quả, được so sánh trước và sau dùng biện pháp các biện pháp điều trị tăng sức co bóp cơ tim thì nồng độ  $I_2$  giảm hơn có ý nghĩa thống kê ( $I_2$ :  $170,2 \pm 56,2$  với  $146,8 \pm 54,8$ ;  $p = 0,002$ ) [74]. Nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của Wilfried Dinh [31] nồng độ  $G_2$  ở nhóm ST có



sự KI là 10 (7,65-12,9) mmol/L, sự khác biệt này là do sự khác nhau về độ tuổi, dân tộc trong đối tượng nghiên cứu, hóa chất xét nghiệm ở mỗi phòng xét nghiệm khác nhau. Trong nghiên cứu này sự khác biệt về nồng độ  $G_2$  ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi nồng độ  $I_2$  ở nhóm STEFG là  $124,77 \pm 118,55 \mu\text{U/mL}$  cao hơn so với STEFBT  $66,78 \pm 52,33 \mu\text{U/mL}$  nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Qua kết quả nghiên cứu này nồng độ  $I_2$  và  $G_2$  tăng ở nhóm ST, STEFG và STEFBT chứng tỏ có sự KI ở bệnh nhân ST.

#### **4.2.1.3. Chỉ số HOMA-IR**

Các chỉ số gián tiếp như HOMA-IR được chứng minh có tương quan chặt với phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu. Chỉ số HOMA-IR được áp dụng chủ yếu trong nghiên cứu này để xác định tình KI ở bệnh nhân ST, chỉ số HOMA-IR ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $4,10 \pm 3,70$ ,  $4,51 \pm 3,89$ ,  $3,49 \pm 3,31$  cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là  $1,86 \pm 1,01$  với  $p < 0,05$ . Tuy nhiên chỉ số HOMA-IR ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Đánh giá KI ở bệnh nhân ST tâm thu và tâm trương qua nghiên cứu Wisniacki. KI được tính bằng chỉ số HOMA-IR, chỉ số HOMA-IR ở nhóm bệnh nhân ST tâm thu cao hơn so với nhóm ST tâm trương và nhóm chứng. Sau khi điều chỉnh chỉ số khối cơ thể, sử dụng ức chế men chuyển hoặc chẹn thụ thể Ang II ở nhóm bệnh nhân ST thì tỷ lệ KI cao hơn so với nhóm người khỏe mạnh. Có sự KI và kích hoạt hệ thống viêm ở bệnh nhân ST tâm thu và tâm trương [112]. Công trình nghiên cứu do Nadja Scherbakov cho thấy có sự KI ở bệnh nhân STEFG và STEFBT, KI được xác định bằng nghiệm pháp dung nạp insulin đường tĩnh mạch ngắn tức là tiêm insulin thời gian kéo dài 15 phút và glucose được xét nghiệm mỗi phút do tránh được tai biến hạ glucose máu và chỉ gián tiếp HOMA-IR. Đây là phương pháp tương đối đơn

giảm nhưng rất dễ hạ glucose máu nên hiện nay rất ít ứng dụng trong nghiên cứu lâm sàng. Bệnh nhân với STEFG sẽ KI cao hơn so với STEFBT có so sánh với nhóm chứng, chỉ số HOMA-IR lần lượt là (HOMA 3,1, tứ phân vị 1,4-3,7; HOMA 1,9 tứ phân vị 1,5-3,6; HOMA 1,2, tứ phân vị 1,8-0,9, với  $p < 0,001$ ) [91]. Nghiên cứu trên 524 bệnh nhân chẩn đoán ST của Marazzi nhằm khảo sát tình trạng KI bằng glucose máu 2 giờ sau khi làm NPDNG và chỉ số HOMA-IR trước và sau sử dụng biện pháp các biện pháp điều trị tăng sức có bóp cơ tim. Kết quả, được so sánh trước và sau các biện pháp điều trị tăng sức có bóp cơ tim thì chỉ số HOMA-IR giảm hơn có ý nghĩa thống kê (HOMA-IR:  $2,6 \pm 1,4$  với  $1,8 \pm 0,8$ ,  $p = 0,002$ ) [74].

Nghiên cứu của Erik Ingelsson và cs theo dõi 29 năm 2321 nam trung niên, kết quả cho thấy có 259 người tiến triển ST, chỉ số HOMA-IR ở nhóm chứng, nhóm tiến triển ST và không ST lần lượt là:  $3,0 \pm 2,0$ ,  $2,8 \pm 1,8$ ,  $3,9 \pm 3,3$ ,  $p < 0,001$  [52].

Nghiên cứu của Wilfried Dinh [31] trên 208 bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm trương thất trái với phân suất tống máu bảo tồn, 27% bệnh nhân ĐTĐ típ 2, trong số những bệnh nhân không ĐTĐ thì chỉ số HOMA-IR trung bình là 5,09 ( $3,96 \pm 6,61$ ). Nghiên cứu của chúng tôi có chỉ số HOMA-IR gần tương đương với So với Wilfried Dinh [31] nhưng cao hơn các nghiên cứu của Wisniacki [112], Nadja Scherbakov [91], Marazzi [74], có thể do đối tượng chọn mẫu và phương pháp nghiên cứu cũng như phương pháp xác định KI cũng khác nhau.

#### **4.2.1.4. Chỉ số QUICKI và McAuley**

Ngày nay xác định sự KI bằng cách sử dụng chỉ số QUICKI, McAuley và chỉ số HOMA-IR. Tuy nhiên, chỉ số HOMA-IR đáng tin cậy hơn QUICKI và McAuley. Nhưng cũng một có số nghiên cứu chứng minh sự tương quan giữa QUICKI và nghiệm pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu,

là tiêu chuẩn vàng xác định KI [8]. Vì vậy, ngoài chỉ số HOMA-IR xác định tình trạng KI ở bệnh nhân ST còn có chỉ số QUICKI cũng đáng tin cậy. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ số QUICKI ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $0,34 \pm 0,06$ ,  $0,34 \pm 0,07$ ,  $0,35 \pm 0,058$  thấp hơn so với nhóm chứng là  $0,47 \pm 0,96$  nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Dựa vào chỉ số McAuley ở nhóm ST, STEFG lần lượt là  $6,90 \pm 2,59$  và  $6,57 \pm 2,39$  so với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Nghiên cứu của Wilfried Dinh [31] cho thấy chỉ số QUICKI lần lượt ở nhóm suy có KI và không KI lần lượt là 0,30 (0,29-0,31) và 0,37 (0,35-0,40). Nghiên cứu của Lê Thanh Hải chỉ số McAuley ở nhóm chứng là  $6,95 \pm 1,83$  [3]. Kết quả nghiên cứu này gần tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.2.1.5. Chỉ số $I_0/G_0$ và $I_2/G_2$**

Giá trị trung bình các chỉ số qua kết quả nghiên cứu này cho thấy:  $I_0/G_0$  ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $3,31 \pm 3,18$ ,  $3,55 \pm 3,41$ ,  $2,96 \pm 2,81$  cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng  $2,22 \pm 1,59$  với  $p < 0,05$ . Kết quả này tỷ lệ  $I_0/G_0$  ở nhóm chứng gần tương đương với các nghiên cứu khác như nghiên cứu Lê Thanh Hải [3]  $2,12 \pm 1,01$ , nghiên cứu của Nguyễn Cửu Lợi [5]  $3,54 \pm 1,21$  nhưng cao hơn nghiên cứu của Huỳnh Văn Minh  $0,68 \pm 0,55$  [6].

Giá trị trung bình chỉ số  $I_2/G_2$  trong nghiên cứu này ở nhóm ST, STEFG, STEFBT lần lượt là  $14,13 \pm 11,18$ ,  $15,00 \pm 12,02$ ,  $12,81 \pm 9,71$  cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng  $8,62 \pm 5,92$  với  $p < 0,05$ . Giá trị trung bình chỉ số  $I_2/G_2$  ở nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Cửu Lợi [5]  $8,84 \pm 3,72$  và nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hải [3]  $9,29 \pm 4,62$  nhưng cao hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Huỳnh Văn Minh  $0,14 \pm 0,08$  [6].

Cũng theo nghiên cứu này thì giá trị trung bình chỉ số  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

#### 4.2.2. Tình trạng và tỷ lệ kháng insulin trong suy tim mạn

Trong nghiên cứu này chúng tôi xác định tình trạng và tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST mạn. Hiện nay có nhiều phương pháp xác định tình trạng KI, theo WHO đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng chuyển hóa và xác định tình trạng KI, phương pháp kẹp đường tăng insulin máu được xem như là “tiêu chuẩn vàng” [8], [21]. Tuy nhiên, phương pháp kẹp đường tăng insulin máu thường ít được áp dụng ở bệnh nhân ST do làm quá tải về thể tích, trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn là những bệnh nhân ST nặng. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi xác định sự KI chủ yếu dựa vào các chỉ số gián tiếp bằng phương pháp đánh giá hoạt động nội sinh của insulin và các chỉ số gián tiếp:  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$ , chỉ số HOMA-IR, chỉ số QUICKI và chỉ số McAuley. Trong đó các chỉ số gián tiếp như HOMA-IR, QUICKI được chứng minh có tương quan chặt với phương pháp kẹp đường tăng insulin máu [8].

Năm 1998, WHO [21] đã đưa ra định nghĩa thống nhất về KI: “Được xem là KI khi chỉ số HOMA-IR lớn hơn tứ phân vị cao nhất trong nhóm chứng”. Tăng insulin không phải là do sự tăng tiết nguyên phát insulin gây hạ glucose máu mà đó là sự phản ứng với tình trạng KI [8]. Trong nghiên cứu này chúng tôi xác định tình trạng KI chủ yếu dựa vào chỉ số HOMA-IR: chọn tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng (theo WHO) là 2,53. Bên cạnh đó, một số chỉ số gián tiếp khác cũng được sử dụng để xác định tình trạng KI như: chỉ số QUICKI và McAuley: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng là 0,33 và 5,8. Các chỉ số  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  chọn  $\bar{X} + 1SD$  của nhóm chứng:  $I_0$  ( $9,44 \pm 5,29 = 14,77$ ),  $I_2$  ( $62,24 \pm 45,71 = 107,95$ ),  $I_0/G_0$  ( $2,22 \pm 1,59 = 3,81$ ),  $I_2/G_2$  ( $8,62 \pm 5,92 = 14,54$ ). Theo nghiên cứu của Lê Văn Chi xác định KI dựa vào chỉ số QUICKI chọn tứ phân vị thấp nhất xác định KI là 0,675, dựa vào chỉ số HOMA-IR chọn tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng là 1,34, kết quả này cho thấy chỉ số QUICKI cao hơn và chỉ số HOMA-IR thấp hơn nghiên cứu của

chúng tôi do đối tượng chọn nhóm chứng của tác giả Lê Văn Chi là những phụ nữ mãn kinh [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ KI và tăng insulin máu ở nhóm ST theo các chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ , QUICKI lần lượt là 55,3%, 42,1%, 34,7%, 30%, 56,3% khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ KI dựa vào chỉ số  $I_2/G_2$  ở nhóm ST 32,1% cao hơn nhóm chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

Chúng tôi chẩn đoán tăng insulin máu lúc đói khi  $I_0 > 14,77$  (giá trị  $\bar{X} + 1SD$ , của nhóm chứng). Tỷ lệ tăng insulin máu ở nhóm bệnh 42,1% (CI:34,99-49,47) ( $n=80$ ) cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Chọn điểm cắt giới hạn  $\bar{X} + 1SD$  của  $I_0$  có độ nhạy 42,1% và độ đặc hiệu 77,89%, giá trị dự báo dương tính 79,21%, giá trị dự báo âm tính 40,22%. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu của Matlooba A và cs trên 129 bệnh nhân ST. Kết quả nghiên cứu cho thấy KI ở bệnh nhân ST là 79 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 61% [75].

Theo nghiên cứu của Jonathan W Swan [96], đối tượng nghiên cứu 79 bệnh nhân nam kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST là 53%, Wolfram Doehner [34] nghiên cứu trên 105 nam ST trong đó có 63% ST do BTTMCB, kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST là 56%, kết quả nghiên cứu này gần tương đương với kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ KI là 55,3%. Tỷ lệ KI dựa vào chỉ số HOMA-IR theo nghiên cứu Orly Vardeny trên 12606 người ST không có ĐTĐ tỷ lệ KI chiếm 39%, kết quả nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi do tiêu chuẩn chọn bệnh theo nghiên cứu của Orly Vardeny [105].

Dựa vào nghiên cứu của Nir Uriel và cs được tiến hành trên 96 bệnh nhân ST, phân ra hai nhóm ST có KI và ST không KI. Qua kết quả nghiên cứu tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST là 50% [103].

Tỷ lệ KI và tăng insulin máu trong ST do sự kích hoạt bất thường của hệ giao cảm, sự mất khối lượng cơ xương, rối loạn chức năng nội mô, lối sống ít

vận động do giảm cung lượng tim, và ảnh hưởng các cytokin, TNF $\alpha$  ảnh hưởng lên độ nhạy của insulin ngoại biên. Nếu ST không được điều trị, điều này có thể dẫn đến vòng xoắn bệnh lý giữa rối loạn chức năng tâm thất và KI [71].

#### **4.2.3. Tỷ lệ kháng insulin và tăng insulin trong suy tim phân suất tổng máu giảm và phân suất tổng máu bảo tồn**

Căn cứ vào kết quả nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ KI và tăng insulin máu ở nhóm STEFG theo các chỉ số HOMA-IR, I<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>, I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>, QUICKI, McAuley lần lượt là 58,8% (n=67), 44,7% (n=51), 38,6% (n=44), 31,6% (n=36), 35,1 % (n=40), 60,5% (n=69), 43,9% (n=50), khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với p<0,05.

Theo kết quả nghiên cứu này thì tỷ lệ KI và tăng insulin máu ở nhóm STEFBT theo chỉ số HOMA-IR là 50,0% (n=38), I<sub>0</sub> là 30% (n=30), I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub> là 27,6% (n=21), QUICKI là 50% (n=38), McAuley là 35,5% (n=27) sự khác biệt này so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p<0,05. Tỷ lệ KI và tăng insulin máu ở nhóm STEFBT theo chỉ số I<sub>2</sub> là 28,7% (n=22), I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> là 27,6% (n=21) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ KI và tăng insulin máu ở nhóm STEFG cao hơn so với STEFBT theo các chỉ số gián tiếp HOMA-IR (58,8% và 50%), I<sub>0</sub> (44,7% và 39,5%), I<sub>2</sub> (38,6% và 28,9%), I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub> (31,6% và 27%), I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub> (35,1% và 27,6%), QUICKI (60,5% và 50%), McAuley (43,9% và 35,5%) nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p<0,05.

Căn cứ vào kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit nghiên cứu trên 50 bệnh nhân ST không có ĐTD, đối tượng nghiên cứu được phân độ suy tim NYHA I-III, tuổi trung bình 60 $\pm$ 10 tuổi, xác định KI bằng chỉ số HOMA-IR. Kết quả cho thấy tỷ lệ KI ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, xác định KI bằng chỉ số HOMA-IR  $\geq$ 2,7; n=19, ở nhóm không KI chỉ số HOMA-IR <2,7; n=31 [23]. Kết quả nghiên cứu này rất phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Ở bệnh nhân với STEFG có sự hoạt hóa thần kinh thể dịch dẫn đến cung lượng tim giảm gây nên sự gia tăng hoạt hóa hệ thống SNS và hệ thống RAA. Sự gia tăng catecholamin làm tăng nồng độ FFA lưu thông bằng cách kích thích sự phân giải lipid trong tế bào tạo mỡ [71]. Điều này làm tăng nồng độ FFA và hoạt động hệ giao cảm, ảnh hưởng xấu đến truyền tín hiệu insulin và làm giảm sử dụng glucose ở cơ xương. Các tác động chuyển hóa có hại của việc tăng hoạt động giao cảm, tăng adrenalin sẽ ức chế tiết insulin của tụy và kích thích sự tân sinh đường (gluconeogenesis) và sự phân giải glycogen (glycogenolysis) ở gan, cả hai đều làm gia tăng tình trạng tăng glucose máu. Trong STEFBT cũng có cơ chế hoạt hóa thần kinh thể dịch dẫn đến tăng catecholamin và tăng hoạt động SNS nhưng không bằng STEFG. Mặc dù tỷ lệ KI ở nhóm STEFG cao STEFBT nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [81].

### **4.3. NGUY CƠ KHÁNG INSULIN, GIÁ DỰ BÁO KHÁNG INSULIN VÀ MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA KHÁNG INSULIN VỚI PHÂN ĐỘ SUY TIM THEO NYHA, BILAN LIPID, NỒNG ĐỘ NT-PROBNP, ADRENALIN, TESTOSTERONE HUYẾT THANH, LVMI, EF TRÊN SIÊU ÂM TIM Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN**

#### **4.3.1. Nguy cơ kháng insulin trong suy tim mạn**

Qua kết quả nghiên cứu này đánh giá nguy cơ KI rất cao bằng các chỉ số gián tiếp HOMA-IR, QUICKI,  $I_0$  đối với nhóm ST so với nhóm chứng với  $OR=3,459$ ,  $OR=2,934$ ,  $OR=2,619$  với  $p<0,001$ . Hai chỉ số gián tiếp  $I_2$ ,  $I_0/G_0$  cho thấy có nguy cơ cao KI ở nhóm ST với  $OR=2,129$ ,  $OR=2,703$  với  $p<0,01$ . Chỉ số gián tiếp  $I_2/G_2$  đánh giá nguy cơ KI mức độ vừa ở nhóm ST với  $OR=1,869$  ( $p<0,05$ ).

Qua nghiên cứu của tác giả Wolfram Doehner và cs nghiên cứu trên 105 bệnh nhân nam bị ST, tất cả bệnh nhân trong tình trạng lâm sàng ổn định,

nhằm xác định nguy cơ KI ở bệnh nhân ST mạn. Phương pháp xác định KI chủ yếu dựa vào nghiệm pháp dung nạp insulin đường tĩnh mạch ngắn. Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ KI ở bệnh nhân ST là 56% (95%, CI: 0,35–0,89;  $p=0,015$ ) [34].

Tác giả Dipanjan Banerjee đã nghiên cứu trên 1216 bệnh nhân ST, qua theo dõi 12 năm. Nguy cơ KI dựa vào  $I_0$  ở bệnh nhân ST là  $OR=1,10$  (95%, CI: 1,05-1,15) [22].

Dựa vào công trình nghiên cứu của Erik Ingelsson và cs trên 104 bệnh nhân nam có KI và nguy cơ tiến triển ST trung bình là 8,9 năm (0,01-11,4). Nguy cơ tiến triển ST dựa vào  $I_2$  với  $OR=1,44$  (95%, CI: 1,08-1,93) và dựa vào nồng độ  $I_0$  là  $OR=1,29$  (95%, CI: 1,02-1,64) [51]. Một nghiên cứu khác của Erik Ingelsson và cs theo dõi 29 năm đối với 2321 nam trung niên, kết quả cho thấy có 259 người tiến triển ST, nguy cơ KI dựa vào nồng độ  $I_0$  (HR: 1,14, 95%, CI: 0,95–1,37),  $G_2$  (HR: 0,98, 95%, CI: 0,84–1,14,  $p>0,05$ ),  $I_2$  (HR: 0,96, 95%, CI: 0,84–1,10,  $p>0,05$ ), chỉ số HOMA-IR ( $OR: 1,16$ , 95%, CI: 1,00–1,35),  $p<0,05$ ). Dựa vào kết quả nghiên cứu này chỉ số HOMA-IR có nguy cơ KI mức độ vừa, các chỉ số  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $G_2$  không có ý nghĩa xác định nguy cơ KI [52].

Căn cứ vào các kết quả nghiên cứu trên cho thấy dựa vào chỉ số HOMA-IR có thể xác định được nguy cơ KI, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. KI là một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân ST mạn và chỉ số HOMA-IR thường được sử dụng để xác định tình trạng KI.

#### ***4.3.1.1. Nguy cơ kháng insulin trong suy tim phân suất tống máu giảm***

Dựa vào kết quả nghiên cứu của chúng tôi các chỉ số gián tiếp HOMA-IR, QUICKI,  $I_0$  xác định nguy cơ KI rất cao ở nhóm STEFG so với nhóm chứng với tỷ số chênh lần lượt là  $OR=3,991$ ,  $OR=3,490$ ,  $OR=2,853$



( $p < 0,001$ ). Các chỉ số gián tiếp xác định KI còn lại  $I_2$  và  $I_0/G_0$  đều có nguy cơ cao ở nhóm STEFG với tỷ số chênh lần lượt là  $OR=2,514$ ,  $OR=2,911$  ( $p < 0,05$ ). Chỉ số gián tiếp  $I_2/G_2$  đánh giá nguy cơ KI mức độ vừa ở nhóm STEFG với  $OR=2,033$  ( $p < 0,05$ ).

Qua công trình nghiên cứu của Wisniacki cho thấy tỷ lệ STEFG là 51% ( $n=27$ ). Ngoài ra sau khi điều chỉnh về tuổi, BMI, điều trị bằng ức chế men chuyển ở nhóm ST có nguy cơ KI rất cao so với nhóm chứng ( $OR=0,88$ , 95%,  $CI:0,70 - 1,11$ ) [112].

KI là một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân ST mạn, làm nặng lên các triệu chứng trong ST và góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong. Nhằm so sánh sự khác biệt sự về nguy cơ KI ở nhóm ST, STEFG, STEFBT tác giả Nadja Scherbakov nghiên cứu trên 18 bệnh nhân STEFG, 22 bệnh nhân STEFBT và 20 người khỏe mạnh, tất cả đều không ĐTĐ, những bệnh nhân ST lâm sàng đã ổn định, KI được xác định bằng chỉ số gián tiếp HOMA-IR và nghiệm pháp dung nạp insulin đường tĩnh mạch ngắn (tiêm insulin thời gian kéo dài 15 phút và glucose máu được đo mỗi phút do tránh được tai biến hạ glucose máu, đây là phương pháp tương đối đơn giản nhưng rất dễ hạ glucose máu). Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tương quan nghịch giữa nồng độ  $I_0$  và thời gian làm nghiệm pháp truyền insulin qua đường mạch ngắn ở nhóm STEFG so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $y = 105 - 2x$ ,  $r = -0,88$ ,  $p < 0,001$ ) [91]. Các kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, KI là một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân STEFG.

#### **4.3.1.2. Nguy cơ kháng insulin trong suy tim phân suất tống máu bảo tồn**

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy xác định nguy cơ KI bằng chỉ số gián tiếp HOMA-IR là rất cao đối với nhóm STEFBT (so với nhóm chứng) với  $OR= 2,800$  với  $p < 0,001$ . Hai chỉ số gián tiếp QUICKI,  $I_0$  cho thấy có sự KI ở nhóm STEFBT với  $OR= 2,76$ ,  $OR=2,298$  với  $p < 0,05$ . Chỉ số gián tiếp  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  không đánh giá nguy cơ KI ở nhóm STEFBT.

Qua công trình nghiên cứu của Wisniacki với 25 bệnh nhân STEFBT (chiếm 49%) và kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm STEFBT có nguy cơ KI cao hơn so với nhóm chứng dựa vào chỉ số HOMA-IR (OR:1,66, 95% CI: 1,35-2,03) [112].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của Wisniacki [112] ở bệnh nhân STEFBT có nguy cơ KI so với nhóm chứng. Qua đây cũng cho thấy ở bệnh nhân STEFBT cũng có nguy cơ KI rất sớm mặc dù chẩn đoán STEFBT hiện nay rất khó trong thực hành lâm sàng. Trên bệnh nhân STEFBT thư giãn thất trái rối loạn, bình thường đây là một quá trình chủ động, phụ thuộc năng lượng bắt đầu trong suốt giai đoạn tổng máu (âm thu) và tiếp tục trong giai đoạn thư giãn đồng thể tích và đổ đầy nhanh. Ở tim bình thường, tăng thư giãn do catecholamine lúc gắng sức làm giảm áp lực thất trái trong giai đoạn tâm trương sớm, do đó tăng thư giãn làm tăng chênh áp nhĩ trái- thất trái mà không tăng áp lực nhĩ trái và tăng áp lực đổ đầy lúc gắng sức mà không cần tăng áp lực nhĩ trái. Tăng catecholamin dẫn đến làm giảm sự trao đổi các chất nền và làm tăng nồng độ FFA trong máu, từ đó làm giảm tín hiệu insulin, giảm sử dụng glucose dẫn đến nguy cơ KI ở bệnh nhân STEFBT.

#### ***4.3.1.3. So sánh nguy cơ kháng insulin trong suy tim phân suất tổng máu giảm và phân suất tổng máu bảo tồn***

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nguy cơ KI ở STEFG so với STEFBT dựa vào các chỉ số gián tiếp HOMA-IR, QUICKI,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  với tỷ số chênh lần lượt là OR=1,426, OR=1,533, OR=1,241, OR=1,543, OR=1,209, OR=1,241 nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$ .

Theo kết quả nghiên cứu của Wisniacki cho thấy có 25 bệnh nhân STEFBT chiếm tỷ lệ 49%, 27 bệnh nhân STEFG chiếm tỷ lệ 51%, và 26 người

không ST tham gia vào nhóm chứng. Qua kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số HOMA-IR ở nhóm STEFG cao hơn nhóm STEFBT, nhưng xét về nguy cơ KI ở hai nhóm bệnh này thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (0,88, 95%, CI:0,70-1,11) [112]. Nghiên cứu tác giả Nadja Scherbakov công bố thì không có sự tương quan giữa nồng độ  $I_0$  và thời gian làm nghiệm pháp truyền insulin ở nhóm STEFG so với STEFBT, nguy cơ KI ở hai nhóm STEFG và STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê [91].

Căn cứ vào các kết quả nghiên cứu trên thì rất phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Mặc dù tỷ lệ KI ở nhóm STEFG cao hơn so với STEFBT nhưng đánh giá nguy cơ KI ở hai nhóm này thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Qua nghiên cứu của chúng tôi ở bệnh nhân STEFG và STEFBT có nguy cơ KI. Ở bệnh nhân ST đặc biệt STEFG: thứ nhất, bệnh nhân có giảm cung lượng tim nên rất hạn chế vận động, đây là nguyên nhân chính dẫn đến hiện tượng KI. Vì vậy ở bệnh nhân ST nên có chế độ vận động hợp lý, khi bệnh nhân chưa đáp ứng với điều trị thường mệt và khó thở khi gắng sức nên lối sống bệnh nhân thụ động. Nếu lâm sàng ổn định thì hướng dẫn bệnh nhân vận động hợp lý như: đi bộ, bơi, chạy bộ, tự sinh hoạt cá nhân (vận động phù hợp với khả năng gắng sức của mỗi người)... thứ hai, khuyến khích bệnh nhân tuân thủ điều trị ST, sử dụng thuốc theo sự chỉ dẫn của bác sĩ. Thứ ba, theo dõi cân nặng, huyết áp mỗi ngày và ghi vào sổ nhật ký, theo dõi glucose máu, HbA1C và bilan lipid máu mỗi 3 tháng để điều chỉnh khi có dấu hiệu bất thường. Thứ tư, tránh những thói quen không tốt như uống rượu, bia, hút thuốc lá, ăn nhiều mỡ động vật, cân thẳng quá mức hoặc trầm cảm, tránh sử dụng các loại thuốc làm gia tăng KI như corticoid.

#### ***4.3.1.4. Nguy cơ kháng insulin (dựa vào chỉ số HOMA-IR) theo NYHA, NT-proBNP, testosterone, adrenalin và bilan lipid huyết thanh***

Trong nghiên cứu này chủ yếu xác định sự KI bằng chỉ số HOMA-IR. Vì vậy xác định nguy cơ KI dựa vào chỉ số HOMA-IR theo tình trạng ST

nặng NYHA III-IV, NT-proBNP > 10000 pg/mL, testosterone < 3 ng/mL, adrenalin > 100 pg/mL, cholesterol  $\geq 5,17$  mmol/L, triglyceride  $\geq 1,7$  mmol/L, HDL-c < 1,03 mmol/L, LDL-c  $\geq 2,58$  mmol/L. Kết quả nghiên cứu này cho thấy phân độ ST theo NYHA càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=12,4,  $p < 0,001$ ). Nồng độ NT-proBNP càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=9,7,  $p < 0,001$ ). Nồng độ testosterone càng giảm thì nguy cơ KI càng cao (OR=6,  $p < 0,001$ ). Nồng độ adrenalin càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=10,7,  $p < 0,001$ ). Sự khác biệt về nguy cơ KI dựa vào chỉ số HOMA-IR theo bilan lipid huyết thanh khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Theo tác giả Wolfram Doehner nhằm đánh giá nguy cơ KI ở bệnh nhân ST theo: nguy cơ KI dựa vào phân độ ST theo NYHA với RR=1,62 (95%, CI:1,16–2,26),  $p=0,006$ . Nguy cơ KI dựa vào cholesterol RR=0,87 (95%, CI:0,66–1,15),  $p=0,3$ . Kết quả nghiên cứu này rất phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi phân độ ST theo NYHA càng cao thì nguy cơ KI càng cao, nguy cơ KI dựa vào cholesterol thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê [34].

Dựa vào kết quả nghiên cứu của Matlooba A và cs, với phương pháp mô hình hồi quy phân tích đơn biến trên 11 yếu tố liên quan ở bệnh nhân ST mạn, xác định KI bằng nồng độ  $I_0$ . Kết quả nghiên cứu cho thấy nguy cơ rất cao KI dựa vào phân độ ST theo NYHA (OR=3,02, 95%, CI:1,19-7,67;  $p < 0,001$ ); nguy cơ KI cao dựa vào nồng độ triglycerid (OR: 2,81, 95%, CI: 1,26 -6,26;  $p < 0,01$ ), nguy cơ KI mức độ vừa ở nhóm ST dựa vào HDL (OR: 0,15; 95%, CI:0,02-0,92;  $p < 0,05$ ), dựa vào nồng độ adrenalin không có nguy cơ KI ở bệnh nhân ST (OR=1,00, 95%, CI:0,99-1,00  $p=0,53$ ) [75]. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của chúng

tôi. Thần kinh giao cảm tăng hoạt động dẫn đến tăng noradrenalin. Nồng độ noradrenalin trong máu tăng lên thì dự đoán về nguy cơ KI và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ST càng cao [64].

Xác định nguy cơ KI dựa vào nồng độ bilan lipid huyết thanh qua kết quả nghiên cứu Erik Ingelsson và cs cho thấy: HDL-c (HR:0,86, 95%, CI:0,74-0,99,  $p < 0,05$ ), LDL-c (HR:1,57, 95%, CI: 0,89-2,80,  $p > 0,05$ ), triglyceride (HR:1,07, 95%, CI:0,93-1,22,  $p > 0,05$ ), closterone tp (HR:1,12, 95%, CI: 0,99-1,26,  $p > 0,05$ ) [52]. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi xác định nguy cơ KI dựa vào chỉ số HOMA-IR theo bilan lipid huyết thanh khác biệt không có ý nghĩa thống kê, nghiên cứu của Erik Ingelsson cũng cho kết quả tương tự nhưng dựa vào nồng độ HDL-c xác định nguy cơ KI có ý nghĩa thống kê.

***4.3.1.5. Tương quan hồi quy đa biến các yếu tố nguy cơ (chỉ số HOMA-IR, adrenalin, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglyceride) ở bệnh nhân suy tim mạn dựa vào nồng độ NT-proBNP***

Căn cứ vào kết quả nghiên cứu của chúng tôi, phân tích hồi quy đa biến với các biến số (HOMA-IR, adrenalin, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglyceride), trong đó có hai biến số HOMA-IR và adrenalin là những yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân ST mạn (dựa vào nồng độ NT-proBNP). Từ đó, chúng tôi xây dựng phương trình hồi quy tuyến tính đa biến sau:  $Y$  (NT-proBNP) = 561,13 + 718,84 (HOMA-IR) + 46,16 (adrenalin).

Nghiên cứu của Swan JW và cs (1997) trên 79 bệnh nhân nam: 38 người được chẩn đoán ST, 21 người có bằng chứng BTTMCB qua chụp mạch vành mà không ST, 20 người khỏe mạnh. Trong phân tích hồi quy đa biến của tất cả 79 đối tượng nghiên cứu, độ tuổi ( $p = 0,0006$ ), triglycerid ( $p = 0,0023$ ), insulin lúc đói ( $p = 0,0037$ ) và sự hiện diện của ST ( $p = 0,018$ ) là yếu tố dự báo KI [96].

Nghiên cứu của Tenenbaum A và cs, thực hiện trên 2616 bệnh nhân ST. Qua theo dõi có 259 bệnh nhân tiến triển thành ĐTD, tỷ lệ ĐTD mới mắc là 13% trong nhóm NYHA- I, 15% trong NYHA II, 20% trong NYHA-III. Trong phân tích đa biến ST NYHA III tăng 1,7 lần (95% [CI]: 1,1-2,6) phát triển ĐTD nhưng NYHA II thì không (OR = 1,0; 95%, CI: 0,8-1,3). Trong số bệnh nhân ST, nhóm NYHA-III tăng nguy cơ đáng kể mắc ĐTD trong 6-9 năm tiếp theo, KI và ĐTD là một yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân ST mạn [100].

Dựa vào nghiên cứu của Swan JW và cs trên 10 bệnh nhân nam ST mạn tính nặng có đôi chứng. Xác định KI là yếu tố nguy cơ bằng phân tích mô hình hồi quy đa biến. Kết quả cho thấy: ở bệnh nhân ST có nồng độ glucose bình thường so với nhóm chứng nhưng nồng độ insulin ( $p=0,002$ ). Ở bệnh nhân ST có độ nhạy insulin thấp hơn 58% ( $p<0,001$ ). Điều này chứng tỏ ở bệnh nhân ST mạn nặng có sự cường insulin và KI là yếu tố nguy cơ độc lập [97].

#### **4.3.2. Giá trị dự báo kháng insulin**

Trong nghiên cứu này xác định giá trị dự báo KI dựa vào diện tích dưới đường cong (AUC), dự báo KI (khi HOMA-IR  $\geq 2,53$ ). Các chỉ số NT-proBNP, EF, adrenalin, testosterone có ý nghĩa dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn lần lượt là: 63,3% (CI:78,4-89,8;  $p<0,05$ ), 84,1% (CI: 66,3-85,4;  $p<0,001$ ), 81% (CI: 74,8-87,1;  $p<0,001$ ), 81,2% (CI: 71,8-88,5;  $p<0,001$ ), 75,9% (CI: 55,2-71,1;  $p<0,001$ ). Theo nghiên cứu Orly Vardeny [105] khi chỉ số HOMA-IR  $\geq 2,5$  cũng có ý nghĩa dự báo KI ở bệnh nhân ST, kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Dựa vào tổn thương trực tiếp của cơ tim chủ yếu qua giá trị cut-off của NT-proBNP  $>7350$  pg/mL có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn độ nhạy 80% (CI: 71,1-87,2), độ đặc hiệu 77,65% (CI:67,3-86). EF  $\leq 33$  % có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn độ nhạy 44,76% (CI: 35-54,8), độ đặc

hiệu 89,41% (CI:80,8-95). Hai thông số NT-proBNP và EF có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng ST, dựa vào điểm cắt trong nghiên cứu này có thể xác định khả năng dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn với mức độ tin cậy cao [90]. Ở bệnh nhân ST khi nồng độ NT-proBNP càng cao thì khả năng dự báo càng KI càng cao.

Dựa vào giá trị gián tiếp của hormone xác định điểm cut-off của adrenalin  $>96$  pg/mL có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn độ nhạy 66,67% (CI: 56,8-75,6), độ đặc hiệu 85,88% (CI:76,6-92,5). Xác định điểm cut-off của testosterone  $\leq 2,01$  ng/mL có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn độ nhạy 58,33% (CI: 43,2-72,4), độ đặc hiệu 95,65% (CI:85,2-99,5). Nồng độ adrenalin tăng ở bệnh nhân ST do tăng cường hoạt động SNS. Nồng độ adrenalin trong huyết thanh tăng lên thì dự đoán khả năng chẩn đoán, tiên lượng bệnh nhân ST và dự báo KI [36]. Testosterone là một hormon đóng vai trò rất quan trọng trong khả năng gắng sức của bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân ST. Vì vậy, testosterone có vai trò làm tăng cung lượng tim ở bệnh nhân nam ST mạn [86], [108]. Căn cứ vào nồng độ adrenalin và testosterone có khả năng xác định mức độ ST và tình trạng KI ở bệnh nhân ST mạn.

Ngoài ra về phương diện rối loạn chuyển hóa có nồng độ triglycerid. Xác định điểm cut-off của triglycerid  $>1,2$  mmol/l có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân ST mạn với độ nhạy 59% (CI:49-68), độ đặc hiệu 64,71% (CI:53,6-74,8). Dựa vào nghiên cứu của tác giả Jui-Kun Chiang và cộng sự thực hiện trên 812 bệnh nhân, KI được xác định bằng HOMA-IR  $>2$ , kết quả nghiên cứu cho thấy dựa vào nồng độ triglycerid/HDL-c có ý nghĩa dự báo KI với AUC=0,71 [95% CI= 0,67-0,75],  $p<0,01$  [60]. Tăng triglycerid và tăng lipoprotein cholesterol là nguyên nhân thường gặp trong kháng insulin.

### **4.3.3. Môi trường quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim ở bệnh nhân suy tim mạn**

#### ***4.3.3.1 Tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với NYHA***

Theo kết quả nghiên cứu này có sự tương quan thuận giữa NYHA với các chỉ số: HOMA-IR ( $r=0,485$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0$  ( $r=0,465$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2$  ( $r=0,518$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0/G_0$  ( $r=0,445$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2/G_2$  ( $r=0,504$ ,  $p<0,001$ ), các chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  càng cao thì mức độ ST theo NYHA càng cao. Có sự tương quan nghịch giữa NYHA với chỉ số QUICKI ( $r=-0,492$ ,  $p<0,001$ ) và McAuley ( $r=-0,454$ ,  $p<0,001$ ), phân độ ST theo NYHA càng cao thì chỉ số QUICKI và McAuley càng giảm.

Theo nghiên cứu của Wisniacki mặc dù phân độ ST theo NYHA càng cao thì chỉ số đánh giá KI càng tăng, nhưng không có sự tương quan giữa phân độ ST theo NYHA với chỉ số HOMA-IR ( $r=0,08$ ,  $p=0,45$ ) ở nhóm STEFG và STEFBT [112].

Dựa vào kết quả nghiên cứu của Matlooba A và cs nghiên cứu trên 129 bệnh nhân ST và 18 người khỏe mạnh tham gia nhóm chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tương quan thuận giữa chỉ số HOMA-IR và NYHA với  $r=0,48$ , có ý nghĩa thống kê với  $p<0,01$  [75], kết quả nghiên cứu này rất phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Phân độ ST theo NYHA càng cao thì mức độ KI càng nặng.

#### ***4.3.3.2. Tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với bilan lipid huyết thanh***

Qua nghiên cứu của chúng tôi nồng độ cholesterol tp và HDL-c không tương quan đến các chỉ số đánh giá KI. Nồng độ triglycerid tương quan thuận với các chỉ số: HOMA-IR ( $r=0,187$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0$  ( $r=0,176$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2$  ( $r=0,144$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0/G_0$  ( $r=0,194$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2/G_2$  ( $r=0,143$ ,  $p<0,001$ ), các



chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  càng cao thì nồng độ triglycerid càng cao. Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ triglycerid với chỉ số QUICKI ( $r=-0,153$ ,  $p<0,001$ ) và McAuley ( $r=-0,488$ ,  $p<0,001$ ). Nồng độ triglycerid càng cao thì chỉ số QUICKI và McAuley càng giảm. Chỉ số HOMA-IR tương quan thuận với nồng độ LDL-c ( $r=0,147$ ,  $p<0,05$ ) và tương quan nghịch với chỉ số McAuley ( $r=-0,27$ ,  $p<0,001$ ). Các chỉ số đánh giá KI khác như QUICKI,  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_2$ ,  $G_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  không tương quan với nồng độ LDL-c.

Nhằm đánh giá mức độ tương quan giữa độ nhạy insulin ở bệnh nhân ST mạn tính với bilan lipid huyết thanh, nghiên cứu của Swan JW và cs (1997). Kết quả cho thấy có sự tương quan nghịch giữa độ nhạy insulin với nồng độ triglycerid huyết thanh với  $r=-0,62$ ,  $p<0,05$  [96]. Nghiên cứu của Wolfram Doehner và cs được thực hiện trên 105 bệnh nhân nam, kết quả cho thấy KI không tương quan với nồng độ cholesterol huyết thanh [34].

Qua các kết quả nghiên cứu trên thì rất phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. KI không tương quan với nồng độ cholestrol tp nhưng tương quan với nồng độ triglycerid. Ở bệnh nhân suy tim tăng các axit béo tự do và triglycerid do KI ngoại vi hoặc thừa năng lượng tích tụ trong các tế bào cơ tim bởi tăng sự hấp thu. Hậu quả là gia tăng sự tích tụ của các phân tử lipid như diacylglycerol (DAG), axit béo góp phần vào KI thông qua hoạt hóa kinase dẫn đến tăng phosphoryl hóa serine của IRS-1. Ngoài ra, tăng glucose máu gây ra stress oxy hóa, từ đó kích hoạt kinase oxi hóa khử và làm tăng phosphoryl hóa của IRS-1. Tăng glucose máu gây ra quá trình oxy hóa cũng gây ra sự hoạt hóa của PKC và điều hòa tăng của tín hiệu Ang II trong tim. Glucose và amino axit dư thừa cũng kích hoạt mTOR/S6K1. Vì vậy, ở bệnh nhân ST có sự tương quan giữa KI và nồng độ triglycerid.

#### ***4.3.3.3. Tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với NT-ProBNP huyết thanh***

Dựa vào kết quả nghiên cứu này thấy có sự tương quan thuận giữa NT-proBNP với các chỉ số đánh giá tình trạng KI: HOMA-IR ( $r=0,686$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0$  ( $r=0,664$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2$  ( $r=0,658$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0/G_0$  ( $r=0,630$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2/G_2$  ( $r=0,639$ ,  $p<0,001$ ), các chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  càng cao thì nồng độ NT-proBNP càng tăng. Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ NT-proBNP với chỉ số QUICKI ( $r=-0,482$ ,  $p<0,001$ ) và McAuley ( $r=-0,486$ ,  $p<0,001$ ), nồng độ NT-proBNP càng tăng thì chỉ số QUICKI và McAuley càng giảm.

Theo kết quả nghiên cứu của tác giả Yasunori Inoue và cs nghiên cứu trên 840 bệnh nhân ST từ 2012-2014, xác định KI bằng chỉ số gián tiếp HOMA-IR. Một phân tích đa biến từ nghiên cứu này cho thấy nồng độ HbA1c tăng cao trong ST, nhằm tìm ra nguyên nhân tác giả Yasunori Inoue tiến hành nghiên cứu mối tương quan giữa BNP và KI. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ BNP máu tương quan thuận chặt chẽ với chỉ số HOMA-IR ( $p<0,001$ ) [53]. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương quan thuận giữa nồng độ BNP/NT-proBNP và KI.

Tuy nhiên, tác giả Hidetaka Hamasaki nghiên cứu trên 60 bệnh nhân đã được chẩn đoán ST, phương pháp xác định KI dựa chỉ số gián tiếp HOMA-IR,  $I_0$ . Đối tượng nghiên cứu được huấn luyện vận động thể lực phù hợp thì nồng độ BNP có tương quan nghịch với nồng độ insulin máu ( $r=-0,350$ ,  $p=0,006$ ) và HOMA-IR ( $r=-0,363$ ,  $p=0,004$ ) [47]. Nghiên cứu này cho kết quả ngược lại do đối tượng nghiên cứu là những bệnh nhân đang được huấn luyện hoạt động thể lực phù hợp.

#### ***4.3.3.4. Tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với adrenalin huyết thanh***

Với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì nồng độ adrenalin huyết thanh tương quan thuận với các chỉ số đánh giá KI: HOMA-IR ( $r=0,635$ ,  $p<0,001$ ),

$I_0$  ( $r=0,594$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2$  ( $r=0,678$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0/G_0$  ( $r=0,557$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2/G_2$  ( $r=0,629$ ,  $p<0,001$ ), các chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  càng cao thì nồng độ adrenalin càng cao. Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ adrenalin với chỉ số QUICKI ( $r=-0,494$ ,  $p<0,001$ ) và chỉ số McAuley ( $r=-0,471$ ,  $p<0,001$ ), nồng độ adrenalin càng tăng thì chỉ số QUICKI và McAuley càng giảm.

Theo nghiên cứu của Wisniacki tìm ra mối tương quan thuận giữa ST với noradrenalin ( $r = 0,25$ ,  $p=0,02$ ) ở nhóm STEFG và STEFBT. Mặc dù có sự kích hoạt hệ thần kinh giao cảm tiết ra adrenalin cao hơn đáng kể ở nhóm STEFG so nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa ( $p>0,05$ ) ở nhóm STEFBT so với nhóm chứng. Trong nghiên cứu của Wisniacki thì xác định sự KI bằng chỉ số HOMA-IR cho kết quả phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi [112]. Các catecholamin giải phóng adrenalin và noradrenalin kích thích thụ thể alpha và beta 1 rất mạnh trong giai đoạn đầu của ST làm tăng tần số tim và tăng sức co bóp cơ tim. Nhưng khi tác dụng kéo dài sẽ làm các đầu mút SNS ở tim đã khô cạn dự trữ noradrenalin từ đó giảm khả năng kích thích gây nên tình trạng ST càng nặng nề hơn [7].

#### ***4.3.3.5. Tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với testosterone huyết thanh ở nam giới***

Nồng độ testosterone ở nam giới trong nghiên cứu này tương quan nghịch với các chỉ số đánh giá sự KI: HOMA-IR ( $r=-0,602$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0$  ( $r=-0,598$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2$  ( $r=-0,470$ ,  $p<0,001$ ),  $I_0/G_0$  ( $r=-0,585$ ,  $p<0,001$ ),  $I_2/G_2$  ( $r=-0,392$ ,  $p<0,001$ ), các chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  càng cao thì nồng độ testosterone càng giảm. Có sự tương quan thuận giữa nồng độ testosterone với chỉ số QUICKI ( $r=0,498$ ,  $p<0,001$ ) và McAuley ( $r=0,522$ ,  $p<0,001$ ), nồng độ testosterone càng tăng thì chỉ số QUICKI và McAuley càng tăng.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa sự giảm nồng độ testosterone và sự KI. Thiếu năng sinh dục và KI có sự tác động phức tạp hai chiều giữa adipocytokin tiền viêm và kích thích tố ở vùng dưới đồi kiểm soát các trục tuyến yên-tinh hoàn. Nhiều nghiên cứu can thiệp đã bổ sung testosterone cải thiện được tình trạng KI. Bằng chứng sinh hóa cho thấy rằng testosterone có liên quan trong việc thúc đẩy sử dụng glucose bằng cách kích thích sự hấp thu glucose, đường phân và oxy hóa phosphoryl ti thể. Testosterone cũng tham gia vào sự cân bằng nội môi trong mô đích insulin, chẳng hạn như gan, mô mỡ và cơ xương [85], [86].

Dựa vào kết quả nghiên cứu của Nelly Pitteloud và cs trên 60 người nam từ 39-69 tuổi, phương pháp xác định đánh giá tình trạng KI là phương pháp kẹp đẳng đường tăng insulin máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy 45% dung nạp glucose bình thường, 20% có rối loạn dung nạp glucose và 35 % có ĐTD típ 2. Nồng độ testosterone tương quan thuận với độ nhạy insulin ( $r=0,4$ ,  $p<0,005$ ), những đối tượng nghiên cứu có nồng độ testosterone giảm thì có chỉ số BMI $>25$  kg/m<sup>2</sup>. Mối tương quan này đã được điều chỉnh theo tuổi và giới, nồng độ testosterone cũng tương quan thuận với Vo2max ( $r = 0,43$ ,  $p <0,05$ ) [84].

Những nghiên cứu trên cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương quan nghịch giữa nồng độ testosterone và mức độ KI. Nồng độ testosterone thấp có thể thấy trong ST, ST càng nặng thì hiện tượng KI càng tăng [61]. Testosterone quan trọng đối với việc duy trì các cơ xương, sự suy giảm testosterone có thể làm trầm trọng tình trạng không dung nạp và mất khối cơ bắp hiện diện trong ST. Bổ sung testosterone cũng làm tăng cung lượng tim ở bệnh nhân nam ST. Vì vậy nồng độ testosterone tương quan nghịch với KI [108].

#### ***4.3.3.6. Tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với các chỉ số siêu âm tim***

Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi EF trên siêu âm tim tương quan nghịch với các chỉ số KI như: HOMA-IR ( $r = -0,602$ ,  $p < 0,001$ ),  $I_0$  ( $r = -0,598$ ,  $p < 0,001$ ),  $I_2$  ( $r = -0,470$ ,  $p < 0,001$ ),  $I_0/G_0$  ( $r = -0,585$ ,  $p < 0,001$ ),  $I_2/G_2$  ( $r = -0,392$ ,  $p < 0,001$ ), các chỉ số HOMA-IR,  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  càng cao thì EF càng giảm. Có sự tương quan thuận giữa EF với chỉ số QUICKI ( $r = 0,498$ ,  $p < 0,001$ ) và McAuley ( $r = 0,358$ ,  $p < 0,001$ ), EF càng tăng thì chỉ số QUICKI và McAuley càng tăng. Các chỉ số LVMI, LA, DT trên siêu âm tim không tương quan với các chỉ số KI.

Trong một nghiên cứu dọc của Sundstrom J, đối tượng nghiên cứu là những người nam trên 70 tuổi nhằm đánh giá phì đại thất trái trên siêu âm tim và sự KI. Kết quả nghiên cứu đã chứng minh phì đại thất trái tương quan nghịch với độ nhạy insulin với  $p < 0,05$  [95].

Dựa vào nghiên cứu của Wisniacki trong một phân tích hồi quy đa biến cho tất cả những đối tượng tham gia nghiên cứu ( $n = 79$ ), chỉ số HOMA-IR tương quan thuận với một số chỉ số siêu âm tim như LVMI ( $r = 0,32$ ,  $p < 0,005$ ) và LA ( $r = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ). Chỉ số gián tiếp xác định sự KI như chỉ số HOMA-IR không tương quan với các chỉ số siêu âm tim khác như: EF, E/A, DT trong tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu [112].

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 285 đối tượng bao gồm 114 bệnh nhân ST phân suất tổng máu giảm, 76 bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu bảo tồn và 95 người không suy tim tham gia nhóm chứng tại Bệnh viện đa khoa Trung Ương Cần Thơ từ 04/2013 đến 05/2016, chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

### **1. Đặc điểm suy tim và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân suy tim mạn**

- Suy tim phân suất tổng máu giảm chiếm tỷ lệ 60%.
- Ở nhóm suy tim giá trị trung bình cholesterol tp là  $4,17 \pm 1,5$  mmol/L, triglycerid là  $1,57 \pm 1,13$  mmol/L, LDL-c là  $2,62 \pm 0,98$  mmol/L, HDL-c là  $1,01 \pm 0,31$  mmol/L, NT-proBNP là  $9931,49 \pm 7746,95$  pg/mL, adrenalin là  $115,2 \pm 91,2$  pg/mL và testosterone là  $3,93 \pm 2,62$  ng/mL.

- Tỷ lệ tăng NT-proBNP, adrenalin và giảm testosterone huyết thanh ở nhóm bệnh lần lượt là chiếm tỷ lệ 38,4%, 14,6%, 43,1%.

### **2. Tình trạng và tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn**

- Có sự hiện diện kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.
- Tỷ lệ kháng insulin theo HOMA-IR: nhóm suy tim, suy tim phân suất tổng máu giảm, suy tim phân suất tổng máu bảo tồn lần lượt là: 55,3%, 58,8%, 50% cao hơn so với nhóm chứng ( $p < 0,001$ ).

- Tỷ lệ kháng insulin và tăng insulin máu dựa vào các chỉ số  $I_0$ ,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$ , QUICKI, McAuley ở nhóm bệnh từ 30% đến 56,3%.

### **3. Nguy cơ kháng insulin, giá trị dự báo kháng insulin và mối tương quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim ở bệnh nhân suy tim mạn**

#### **3.1. Nguy cơ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn**

- Chỉ số HOMA-IR, QUICKI,  $I_0$  có ý nghĩa dự báo nguy cơ kháng insulin cao ở nhóm suy tim ( $OR = 3,45, 2,93, 2,61, p < 0,001$ ), suy tim phân suất

tổng máu giảm (OR=3,99, 3,49, 2,85,  $p<0,001$ ), suy tim phân suất tổng máu bảo tồn (OR=2,8, 2,76, 2,29  $p<0,01$ ).

- Hai chỉ số  $I_2$ ,  $I_0/G_0$  đều có ý nghĩa dự báo nguy cơ cao ở nhóm suy lần lượt là OR=2,61 và OR=2,7 ( $p<0,001$ ), suy tim phân suất tổng máu giảm lần lượt là OR=2,51 và OR=2,91 ( $p<0,001$ ).

- Qua phân tích hồi quy đa biến cho thấy kháng insulin (dựa vào HOMA-IR) là yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân suy tim mạn.

### **3.2. Giá trị dự báo kháng insulin**

- Diện tích dưới đường cong AUC dự báo kháng insulin theo NT-proBNP, EF, adrenalin, testosterone, triglycerid lần lượt: 63,3%, 84,1%, 81%, 81,2% , 75,9%.

- Các điểm cut-off NT-proBNP>7350 pg/mL, EF≤33 %, adrenalin>96 pg/mL, testosterone≤2,01 ng/mL, triglycerid>1,2 mmol/L có khả năng dự báo kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.

### **3.3. Mối tương quan giữa kháng insulin với phân độ suy tim theo NYHA, bilan lipid, nồng độ NT-proBNP, adrenalin, testosterone huyết thanh, LVMI, EF trên siêu âm tim**

- Chỉ số HOMA-IR,  $I_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  tương quan thuận với NYHA, triglycerid, LDL-c, NT-proBNP, adrenalin nhưng tương quan nghịch với testosterone, EF ( $p<0,05$ ).

- Chỉ số QUICKI, McAuley tương quan nghịch với NYHA, triglycerid, LDL-c, NT-proBNP, adrenalin nhưng tương quan thuận với testosterone, EF ( $p<0,05$ ).

## **KIẾN NGHỊ VÀ HƯỚNG NGHIÊN CỨU TIẾP THEO**

### **1. Kiến nghị**

- Ngoài sử dụng chỉ số gián tiếp HOMA-IR còn có thể sử dụng các chỉ số khác như QUICKI, McAuley,  $I_0$ ,  $G_0$ ,  $I_2$ ,  $G_2$ ,  $I_0/G_0$ ,  $I_2/G_2$  để xác định kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn. Các phương pháp này dễ thực hiện có thể áp dụng từ tuyến cơ sở đến trung ương.

- Nên xác định tình trạng kháng insulin ở tất cả bệnh nhân suy tim bao gồm suy tim phân suất tống máu giảm và suy tim phân suất tống máu bảo tồn vì có sự hiện diện kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn. Bệnh nhân suy tim càng nặng thì tình trạng kháng insulin càng tăng.

### **2. Hướng nghiên cứu tiếp theo**

Mặt hạn chế của đề tài này là chưa nghiên cứu can thiệp được tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn. Đây là một vấn đề hiện nay trên thế giới đặc biệt quan tâm và đến nay chưa có nghiên cứu nào sử dụng thuốc can thiệp nhằm giảm sự kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn vì các loại thuốc điều trị kháng insulin hiện nay sẽ ảnh hưởng xấu đến tình trạng suy tim. Vì vậy, trong tương lai chúng tôi mong muốn rằng trên thế giới nói chung và ở Việt Nam nói riêng sẽ có những công trình nghiên cứu can thiệp về tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn.



## DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

<b>TT</b>	<b>Tên bài báo</b>	<b>Tác giả</b>	<b>Tạp chí/Năm</b>
1	Nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân suy tim phân suất tổng máu giảm và suy tim phân suất tổng máu bảo tồn.	Trần Kim Sơn, Nguyễn Hải Thủy Huỳnh Văn Minh	Tạp chí Y học thực hành- Bộ Y Tế, “số 1040, tháng 04 năm 2017-ISSN 1859-1363”
2	Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điện tâm đồ ở bệnh nhân suy tim.	Trần Kim Sơn Trần Văn Sỹ Huỳnh Văn Minh	Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam “số 72, tháng 12 năm 2015”.
3	Kháng insulin ở bệnh nhân suy tim.	Trần Kim Sơn, Nguyễn Hải Thủy Huỳnh Văn Minh	Y Dược Học “số 22+23/ 2014”. ISSN 1859-3836
4	Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân đợt cấp suy tim mạn điều trị tại bệnh viện đa khoa Trung Ương Cần Thơ.	Trần Đăng Đình Khang Trần Kim Sơn Huỳnh Văn Minh	Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam “số 65, tháng 8 năm 2013”.
5	Tăng đường huyết ở bệnh nhân bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ.	Nguyễn Thị Hiền Trần Kim Sơn, Nguyễn Hải Thủy	Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam “số 65, tháng 8 năm 2013”.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### TIẾNG VIỆT

1. Lê Văn Chi (2010), *Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và vai trò của kháng insulin, estradiol và testosterone ở phụ nữ mãn kinh*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
2. Trần Hữu Dàng, Nguyễn Hải Thủy (2009), *Rối loạn chuyển hóa tế bào cơ tim Đái tháo đường, Bệnh tim mạch trong đái tháo đường*, NXB Đại học Huế, tr. 9-28.
3. Lê Thanh Hải (2007), *Nghiên cứu kháng insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tai biến mạch máu não*, Luận án Tiến sĩ Y học- Đại học Huế.
4. Nguyễn Thy Khuê, Mai Thế Trạch (2007), *Hội chứng chuyển hóa, Nội tiết học đại cương*, NXB Y học, tr. 503-507.
5. Nguyễn Cửu Lợi (2004), *Nghiên cứu sự kháng insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh mạch vành ở nam giới*, Luận án Tiến sĩ y khoa, Huế.
6. Huỳnh Văn Minh (1996), *Nghiên cứu sự kháng insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát*, Luận án Tiến sĩ khoa học Y Dược, Hà Nội.
7. Huỳnh Văn Minh, Nguyễn Anh Vũ (2014), *Suy tim, Tim mạch học*, NXB Đại học Huế, tr. 106-140.
8. Nguyễn Hải Thủy (2008), *Đề kháng insulin, Bệnh tim mạch trong rối loạn Nội tiết và chuyển hóa*, NXB Đại học Huế, tr. 9-58.
9. Phạm Nguyễn Vinh, Phan Gia Khải, Huỳnh Văn Minh (2015), *Khuyến cáo của Hội Tim Mạch Quốc Gia Việt Nam về chẩn đoán và điều trị suy tim: cập nhật 2015*.
10. Nguyễn Anh Vũ (2014), *Siêu âm tim, cập nhật chẩn đoán*, Nhà xuất bản Đại học Huế, tr. 190-210.

## TIẾNG ANH

11. ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure (2017 ), A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America, *Circulation*, pp. 1-129.
12. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure (2013), A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, *Circulation*, 128, pp. e240-e327.
13. Alpert, N Katta (2017), Obesity and Cardiac Failure: Pathophysiology, Epidemiology, Clinical Manifestations, and Management, *Elsevier*, pp. 1-10.
14. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F, et al (1997), Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. The Osservatorio Geri-atrico Regione Campania Group, *Diabetes Metab*, 23, pp. 213-218.
15. American Diabetes Assciation (2016), Standards of medical care in diabetes—2016, *Diabetes care*, 39 (1), pp. S1-S106.
16. American Diabetes Association (2017), Standards of medical care in diabetes—2017, *Diabetes care*, pp. S1-S128.
17. Andrew J. S Coats, Stefan Anker (2001), Insulin resistance in chronic heart failure, *J Cardiovasc Pharmacol*, (35), pp. 38:490.
18. Annayya R.A, Mandavia Chirag H., Sowers Ames R. (2012), Insulin Resistance and Heart Failure: Molecular Mechanisms, *Heart Failure*, 8, pp. 609–617.
19. Antonio Carlos Pereira-Barretto, Mucio Tavares de Oliveira Junior, Célia Cassaro Strunz (2006), Serum NT-proBNP Levels are a Prognostic Predictor in Patients with Advanced Heart Failure, *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, 87(2), pp. 103-107.

20. Ashrafian Houman, MP Frenneaux, H Ashrafian, et al (2007), Metabolic mechanisms in heart failure, *Circulation*, 116, pp. 434–448.
21. Balkau B, Charles M.A (1999), Comment on the provisional report from the WHO consultation: European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), *Diabet Med*, 16, pp. 442–443.
22. Banerjee Dipanjan, Biggs Mary L., Mercer Laina, et al (2013), *Insulin Resistance and Risk of Incident Heart Failure, Cardiovascular Health Study*, *Circ Heart Fail*, 6, pp. 364-370.
23. Basyigit Funda, Temizhan Ahmet, Malcok Ozgul, et al (2010), The relationship between insulin resistance and left ventricular systolic and diastolic functions and functional capacity in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome, *Arch Turk Soc Cardiol*, 38(3), pp. 173-181.
24. Bertrand Luc, Horman Sandrine, Beauloye Christophe, et al (2004), Insulin signaling in the heart, *Cardiovasc Res*, 79(2), pp. 238–248.
25. Canadian Cardiovascular Society (2016), The Canadian Cardiovascular Society Heart Failure Companion: Bridging Guidelines to Your Practice, *Canadian Journal Cardiology*, 32, pp. 296-310.
26. Clyde W. Yancy, Jessup Mariell (2016), 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological, Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA, Guideline for the Management of Heart Failure, *Circulation*, 134.
27. Codognotto Marta, Piccoli Antonio, Zaninotto Martina, et al (2010), Effect of a dialysis session on the prognostic values of NT-proBNP, troponins, endothelial damage and inflammation biomarkers, *Nephrol*, 04(23), pp. 465-471.
28. Craig R Lee, Watkins Michael L., Patterson Herbert, et al (2003), Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure, *Am Heart J*, 146, pp. 9–18.

29. Dale Abel E, O'Shea Karen M, Ramasamy and Ravichandran (2012), Insulin Resistance: Metabolic Mechanisms and Consequences in the Heart, *American Heart Association*, 32, pp. 2068-2076.
30. Davoodi Gholamreza, Amirzadegan Alireza, Boroumand Mohammad Ali, et al (2010), Association between Androgenic Hormone Levels and Ventricular Ejection Fraction, *Tehran Heart Center*, 5(3), pp. 141–145.
31. Dinh Wilfried, Lankisch Mark, Nickl Werner, et al (2010), Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study, *Cardiovascular Diabetology*, pp. 9:63.
32. Doehner Wolfram, Anker and Stefan D. (2005), Uric acid in chronic heart failure, *Semin Nephrol*, 25, pp. 61–66.
33. Doehner Wolfram, Frenneaux Michael, Anker and Stefan D. (2014), Metabolic Impairment in Heart Failure, *JACC*, 64(13), pp. 1388-4000.
34. Doehner Wolfram, Rauchhaus Mathias, Ponikowski Piotr, et al (2005), Impaired Insulin Sensitivity as an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Stable Chronic Heart Failure, *JACC*, 46(6).
35. Echocardiography American Society of (2015), Echocardiography in the Management of Patients with Left Ventricular Assist Devices: Recommendations from the American Society of Echocardiography, *J Am Soc Echocardiogr*, 28, pp. 853-909.
36. Erdmann E (1998), Pathophysiology of heart failure, *J.B Lippincott*, 3, pp. 378-387 and 483-509.
37. ESC Guidelines (2012), The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, *European Heart Journal*, 33, pp. 1787–1847.

38. ESC Guidelines (2016), ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, *European Heart Journal*, 37, pp. 2129–2200.
39. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III) (2001), Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults, *JAMA*, 285(19), pp. 2486-2497.
40. Falcao-Pires Ines, Leite-Moreira and Adelino F. (2012), Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment, *Heart Fail Rev*, 37(3), pp. 325–344.
41. Ferrannini E, AQ Galvan, A Gastaldelli, et al (1999), Insulin:new roles for an ancient hormone, *Eur J Clin Invest*, (29), pp. 842–852.
42. Florvaag Anna, Oberle Volker, Fritzenwanger Michael, et al (2012), Testosterone deficiency in male heart failure patients and its effect on endothelial progenitor cells, *The aging male*, pp. 180-186.
43. Fu Feng, Zhao Kun, Li Jia (2017), Direct Evidence that Myocardial Insulin Resistance following Myocardial Ischemia Contributes to Post-Ischemic Heart Failure, *Nature*, pp. 1-9.
44. Fukushima Arata, Lopaschuk Gary D. (2016), Cardiac fatty acid oxidation in heart failure associated with obesity and diabetes, *Elsevier*, pp. 10;4c.
45. Gray Susan, Kim and Jason K. (2011), New insights into insulin resistance in the diabetic heart, *Trends Endocrinol Metab*, 22, pp. 394–403.
46. Hai Yun Wu, Wang Xiao Fei (2011), Testosterone level and mortality in elderly men with systolic chronic heart failure, *Asian journal of Andrology*, 13, pp. 759-763.

47. Hamasaki Hidetaka, Yanai Hidekatsu, Kakei Masafumi, et al (2015), The association between daily physical activity and plasma B-type natriuretic peptide in patients with glucose intolerance: a cross-sectional study, *BMJ*, 5, pp. e0062-0076.
48. Harada E1, Mizuno Y, Kugimiya F, et al (2017), B-Type Natriuretic Peptide in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Relevance to Age-Related Left Ventricular Modeling in Japanese, *Circ J*, pp. 1-8.
49. Hitesh C Patel, Hayward Carl, Mario Carlo di, et al (2014), Heart failure with preserved ejection fraction: the impact of stricter definitions, *European Journal of Heart Failure*, 16, pp. 767–771.
50. How Ole-Jakob, Aasum Ellen, Severson David L., et al (2006), Increased myocardial oxygen consumption reduces cardiac efficiency in diabetic mice, *Diabetes care*, 55, pp. 466 – 473.
51. Ingelsson E, J Sundstrom, J Arnlov, et al (2005), Insulin resistance and risk of congestive heart failure, *JAMA*, 294, pp. 334 –341.
52. Ingelsson Erik, A Johan, Sundström Johan, et al (2005), Novel Metabolic Risk Factors for Heart Failure, *JACC*, 46(11), pp. 2054-2060.
53. Inoue, Kawai, Minai, et al (2016), The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure, *Metabolism*, 65(3), pp. 38-47.
54. Irene M Stratton, Adler Amanda I, AndrewWNeil H, et al (2000), Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study, *BMJ*, pp. 405–412.
55. James A Thomas, Marks Bernard H (1978), Plasma norepinephrine in congestive heart failure, *Elsevier*, 41(2), pp. 233-243.

56. Jankowska EA, Biel B, Majda J, et al (2006), Anabolic deficiency in men with chronic heart failure: prevalence and detrimental impact on survival, *Circulation*, pp. 1829–37.
57. Jia Guanghong, DeMarco Vincent G, Sowers James R (2016), Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy, *Nature. Rev. Endocrinol*, 12, pp. 144-153.
58. JNC 8 (2014), Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee, *JAMA*, pp. E5-E13.
59. John D Parker, Thiessen Jake J. (2004), Increased endothelin-1 production in patients with chronic heart failure, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 286, pp. H1141–H1145.
60. Jui-Kun Chiang, Ning-Sheng Lai, Jiunn-Kae Chang (2011), Predicting insulin resistance using the triglyceride-to-high-density lipoprotein cholesterol ratio in Taiwanese adults, *Cardiovasc Diabetol*, pp. 2-6.
61. Kalicin Elz bieta, Wojtas Katarzyna, Majda Jacek, et al (2013), Anabolic deficiencies in men with systolic heart failure: do comorbidities and therapies really contribute significantly, *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, *Epub*, 16(3), pp. 123-131.
62. Kang Si-Hyuck , Park Jin Joo, Choi Dong-Ju, et al (2015), Prognostic value of NT-proBNP in heart failure with preserved versus reduced EF, *Heart*, 101(23), pp. 1881-1888.
63. Kemppainen Jukka, Tsuchida Hiroki, Stolen Kira, et al (2003), Insulin signalling and resistance in patients with chronic heart failure, *J Physiol*, 550(1), pp. 305–315.



64. Komajda Michel, McMurray John, Anker Stefan, et al (2006), Chapter 23: Heart failure: epidemiology, pathophysiology and diagnosis, *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, pp. 586-717.
65. Laakso Markku, Kuusisto and Johanna (2014), Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development, *Nature. Rev. Endocrinol*, 10, pp. 293–302.
66. Lang R.MM , Bierig, Devereux R.B, et al (2006), Recommendations for chamber quantification, *Eur J Echocardiography*, 7(2), pp. 79-108.
67. Lastra Guido, Dhuper Sonal, Johnson and Megan S. (2010), Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system, *Nat Rev Cardiol*, 7, pp. 577–584.
68. Lazaros A Nikolaidisa, Sturzua Anthony, Stolarskia Carol, et al (2004), The development of myocardial insulin resistance in conscious dogs with advanced dilated cardiomyopathy, *Cardiovasc Res*, (61), pp. 297–306.
69. Lin De, Chun Tae-Hwa, Kang Li (2016), Adipose extracellular matrix remodelling in obesity and insulin resistance, *Elsevier Inc*, pp. 1-8.
70. Ljung Faxén Ulrika, Hage Camilla, Andreasson Anna, et al (2017), HFpEF and HFrEF exhibit different phenotypes as assessed by leptin and adiponectin, *International Journal of Cardiology*, 228, pp. 709-716.
71. M Heck Patrick, Dutka and David P (2009), Insulin Resistance and Heart Failure, *Cardiovascular Medicine, University of Cambridge, United Kingdom*, 6, pp. 89-94.
72. Malene N. Demant, Gislason Gunnar H., Køber Lars, et al (2014), Heart failure severity associated with risk of diabetes, *Diabetologia*, 57(8), pp. 1595-1600.
73. Mangla Ashvarya (2014), *Brain-Type Natriuretic Peptide (BNP): Reference Range, Interpretation, Collection and Panels*, *Emedicine*, pp. 1-8.

74. Marazz Giuseppe, Massaro R, Tulli A, et al (2016), Effect of cardiac rehabilitation on glucose metabolism in patients with ischaemic heart failure, *European Journal of Heart Failure, European Society of Cardiology*, 8, pp. 116.
75. Matlooba ALZadjali, Godfrey Valerie, Khan Faisel, et al (2009), Insulin Resistance Is Highly Prevalent and Is Associated With Reduced Exercise Tolerance in Nondiabetic Patients With Heart Failure, *Journal of the American College of Cardiology*, 53(9), pp. 747-753.
76. Meigs J.B (2004), Metabolic syndrome: in search of a clinical role, *Diabetes care*, 27(11), pp. 2761-2763.
77. Michael R. MacDonald, Petrie Mark C., Hawkins Nathaniel M. (2008), Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure, *European Heart Journal*, 29, pp. 1224–1240.
78. Mueller Christian, Scholer André, Laule-Kilian Kirsten, et al (2004), Use of B type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea, *N. Engl J Med*, 350, pp. 647 -654.
79. Nagoshi Tomohisa, Yoshimura Michihiro, Rosano and Giuseppe M. C. (2011), Optimization of cardiac metabolism in heart failure, *Curr Pharm Des*, 17, pp. 3846–3853.
80. Nathaniel Mc Conaghy (1993), Sexual Behavior, *Springer Science*, pp. 1-192.
81. Nonogaki K (2000), New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism, *Diabetologia*, pp. 533–549.
82. Opie LH (2004), The metabolic vicious cycle in heart failure, *Lancet*, 364, pp. 1733 –1734.
83. Paolisso G, Riu S De, Marrazzo G, et al (1991), Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure, *Metabolism*, 40, pp. 972-977.

84. Pitteloud Nelly, Mootha Vamsi K., Dwyer and Andrew A. (2005), Relationship Between Testosterone Levels, Insulin Sensitivity, and Mitochondrial Function in Men, *Diabetes Care*, 28(7), pp. 1636-1642.
85. Preethi M Rao, Kelly Daniel M., Jones and T. Hugh (2013), Testosterone and insulin resistance in the metabolic syndrome and T2DM in men, *Nature. Rev. Endocrinol*, 9, pp. 479–493.
86. Pugh P.J, Jones R.D, West J.N, et al (2004), Testosterone treatment for men with chronic heart failure, *Heart*, 90, pp. 446-447.
87. Ramachandran S Vasan, Colucci Wilson S, Yeon Susan B (2016), Epidemiology and causes of heart failure, *UpToDate*, pp. 1-16.
88. Ravi Shah, Venkatesh Murthy, Pacold Michael (2017), Extracellular RNAs Are Associated With Insulin Resistance and Metabolic Phenotypes, *Diabetes Care*, 4, pp. 546-553.
89. Richard IG Holt, Hanley and Neil A (2012), Endocrinology and Diabetes, *Essential*, pp. 53-119.
90. Rossi Francesco, Mascolo Annamaria, Mollace Vincenzo, et al (2017), The pathophysiological role of natriuretic peptide-RAAS cross talk in heart failure, *International Journal of Cardiology*, 226, pp. 121-125.
91. Scherbakov Nadja, Bauer Maximiliane, Sandek Anja, et al (2015), Insulin resistance in heart failure: differences between patients with reduced and preserved, left ventricular ejection fraction, *European Journal of Heart Failure*, pp. 1-7.
92. Sell Henrike, Habich Christiane, Eckel Juergen (2012), Adaptive immunity in obesity and insulin resistance, *Nature. Rev. Endocrinol*, 8, pp. 709–716.
93. Sharma Kavita, Kass and David A. (2014), Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, Mechanisms, Clinical Features, and Therapies, *Circulation*, 115, pp. 79-96.

94. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD (2005), Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart, *Physiol Rev*, (85), pp. 1093–1129.
95. Sundström Johan (2001), Left ventricular hypertrophy and the insulin resistance syndrome. Acta Universitatis Upsaliensis, *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine*, 992, pp. 68.
96. Swan JW, Anker SD, Walton C (1997), Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure, *J Am Coll Cardiol*, 30, pp. 527-532.
97. Swan JW, Walton C., Godsland I. F., et al (1994), Insulin resistance in chronic heart failure, *European Heart Journal*, 15, pp. 1528-1532.
98. Szabo .T, Scherbakov N., Sandek A., et al (2014), Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: Catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis, *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*, *Elsevier*, 24, pp. 50-56.
99. Taylor CJ, A K Roalfe, R Iles, et al (2014), The potential role of NT-proBNP in screening for and predicting prognosis in heart failure: a survival analysis, *BMJ Open*, 4(e004675), pp. 1-8.
100. Tenenbaum Alexander, Motro Michael, Fisman Enrique Z., et al (2003), Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes, *Am J Med*, 114, pp. 271–275.
101. Tijssen A.J, Pinto Y.M, Creemers E.E (2017), The Clinical Potential of Heart Failure–Related miRNAs, *Elsevier*, pp. 283-328.
102. Toma Mustafa, McAlister Finlay A., Coglianese Erin E., et al (2012), Testosterone supplementation in heart failure: a meta-analysis, *Circ Heart Fail*, 5(3), pp. 315-321.

103. Uriel Nir, Gonzalez-Costello Jose, Mignatti Andrea, et al (2013), Adrenergic Activation, Fuel Substrate Availability, and Insulin Resistance in Patients With Congestive Heart Failure, *Elsevier*, 4(4), pp. 331-337.
104. Van deWeijer Tineke, Schrauwen-Hinderling Vera B., Schrauwen Patrick (2011), Lipotoxicity in type 2 diabetic cardio- myopathy, *Cardiovasc Res*, 92, pp. 10–18.
105. Vardeny Orly, Gupta Deepak K., Claggett Brian, et al (2013), Insulin Resistance and Incident Heart Failure, *Elsevier*, 1(6), pp. 531–536.
106. Vazquez-Carrera Manuel (2016), Unraveling the Effects of PPAR $\beta/\delta$  on Insulin Resistance and CardiovascularDisease, *Endocrinology & Metabolism*, 27(5), pp. 319-334.
107. Vijaya K. Munagala, Burnett John C., Redfiel and Margaret M. (2004), The natriuretic peptides in cardiovascular medicine, *Curr Probl Cardiol*, 29, pp. 707–769.
108. Volterrani Maurizio, Rosano Giuseppe, Iellamo and Ferdinando (2012), Testosterone and heart failure, *Endocrine*, 42(2), pp. 272–7.
109. Wang Feng, LiliHan, DayiHu (2017), Fasting insulin, insulin resistance and risk of hypertension in the general population: A meta-analysis, *Clinica Chimica Acta*, 464, pp. 57-63.
110. WHO/IASO/IOTF (2000), The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment, *Health Communications Australia: Melbourne*.
111. Willemien L, Verloop, Martine, et al (2015), A Systematic Review Concerning the Relation between the Sympathetic Nervous System and Heart Failure with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction, *PLoS ONE*, 10(2), pp. 1-14.

112. Wisniacki N, Taylor W, Lye M (2005), Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure, *Heart*, 37, pp. 32-37.
113. Xu Xihui, Ren Jun (2012), Unmasking the janus faces of autophagy in obesity-associated insulin resistance and cardiac dysfunction, *Pharmacol Physiol*, 39, pp. 200–208.
114. Zhang Yingmei, Ren and Jun (2011), ALDH2 in alcoholic heart diseases: molecular mechanism and clinical implications, *Pharmacol Ther*, 132, pp. 86–95.

# PHỤ LỤC

## Phụ lục 1

ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Số thứ tự: .....

Số nhập viện: .....

Số hồ sơ lưu trữ: .....

Ngày vào viện: .....

### PHIẾU NGHIÊN CỨU

#### “NGHIÊN CỨU KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM MẠN”

#### I. HÀNH CHÁNH:

1. Họ và tên: .....

2. Tuổi:.....Giới:.....Nghề nghiệp:.....

3. Địa chỉ:.....

4. Họ và tên người thân: .....

Điện thoại: .....

#### II. LÂM SÀNG (Vào lúc.....giờ....., ngày.....tháng.....năm.....)

1. Chiều cao (cm):.....Cân nặng (kg):.....BMI (kg/m<sup>2</sup>):.....

2. VB (cm):..... VM (cm):.....Tỉ lệ VB/VM: .....

3. Huyết áp tâm thu (mmHg):..... Huyết áp tâm trương (mmHg):.....

#### 4. Tiền sử suy tim

- Triệu chứng cơ năng: .....

- Được chẩn đoán lần đầu khi nào:.....

#### 5. Tiền sử các bệnh khác

- BTTMCB

- Bệnh van tim

- Rối loạn lipid máu

- Khác: .....



## 6. Chẩn đoán suy tim

- Suy tim EF giảm
- Suy tim EF bảo tồn

7. Phân độ NYHA: 1  2  3  4

## III. CẬN LÂM SÀNG:

**Siêu âm tim** (ngày.....tháng.....năm.....)

LVMI ( $\text{g}/\text{m}^2$ ):.....  
EF (%): .....

**Các chỉ số sinh hóa:** (ngày.....tháng.....năm.....)

- NT-proBNP (pg/ml):.....
- Bilan lipid máu:  
Cholesterol TP (mmol/L):.....Triglyceride (mmol/l): .....
- HDL-c (mmol/L):.....LDL-c (mmol/L):.....
- Testosterol (ng/ml):.....
- Adrenalin (pg/ml):.....

**Các chỉ số gián tiếp đánh giá KI** (ngày.....tháng.....năm.....)

- $G_0$  (mmol/L):..... $I_0$  ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ):.....  $I_0/G_0$ : .....
- $I_2$  ( $\mu\text{U}/\text{ml}$ ):..... $G_2$  (mmol/L):..... $I_2/G_2$ : .....
- HOMA:.....QUICKI: .....
- McAuley: .....

**Người lập phiếu**

**Phụ lục 2**

**PHƯƠNG TIỆN NGHIÊN CỨU**



**Máy xét nghiệm Cobas hãng HITACHI, đặt tại khoa xét nghiệm  
bệnh viện ĐKTƯCT**



**Máy xét nghiệm sinh hóa ARCHITECT i 2000SR  
(hãng Abbott, Hoa Kỳ) đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT**



**Máy siêu âm SIEMENS ACUSON X500 đặt tại bệnh viện ĐKTƯCT**

### Phụ lục 3

## TÓM TẮT BỆNH ÁN MINH HỌA

### PHẦN HÀNH CHÁNH:

- **Họ và tên:** NGUYỄN THỊ Đ. **Năm sinh:** 1965
- **Nghề nghiệp:** Nội trợ
- **Địa chỉ:** Thị Trấn Ngã Năm, huyện Ngã Năm, tỉnh Sóc Trăng
- **Vào viện:** lúc 21h30 ngày 20 tháng 12 năm 2013
- **Số nhập viện:** 13354574

### PHẦN CHUYÊN MÔN:

- **Lý do vào viện:** khó thở
- **Bệnh sử:** cách nhập viện 01 ngày sau khi đi lại nhiều trong nhà (do nhà có tiệc) bệnh nhân cảm thấy mệt khó thở khi nằm kèm ho khan, ngồi dậy thì dễ thở hơn. Tình trạng khó thở càng tăng nên nhập viện ĐKTƯCT.

- **Tình trạng lúc nhập viện:** bệnh nhân tỉnh, khó thở nhẹ. Mạch 95 lần/phút, huyết áp 120/80 mmHg, nhiệt độ 37<sup>0</sup>C, nhịp thở 22 lần/phút.

- **Tiền sử:** được chẩn đoán suy tim/hở van tim 2 lá, BTTMCB tại bệnh viện ĐKTƯCT từ tháng 05/2008.

- **Khám lâm sàng:** lúc 7h, ngày 21 tháng 12 năm 2013

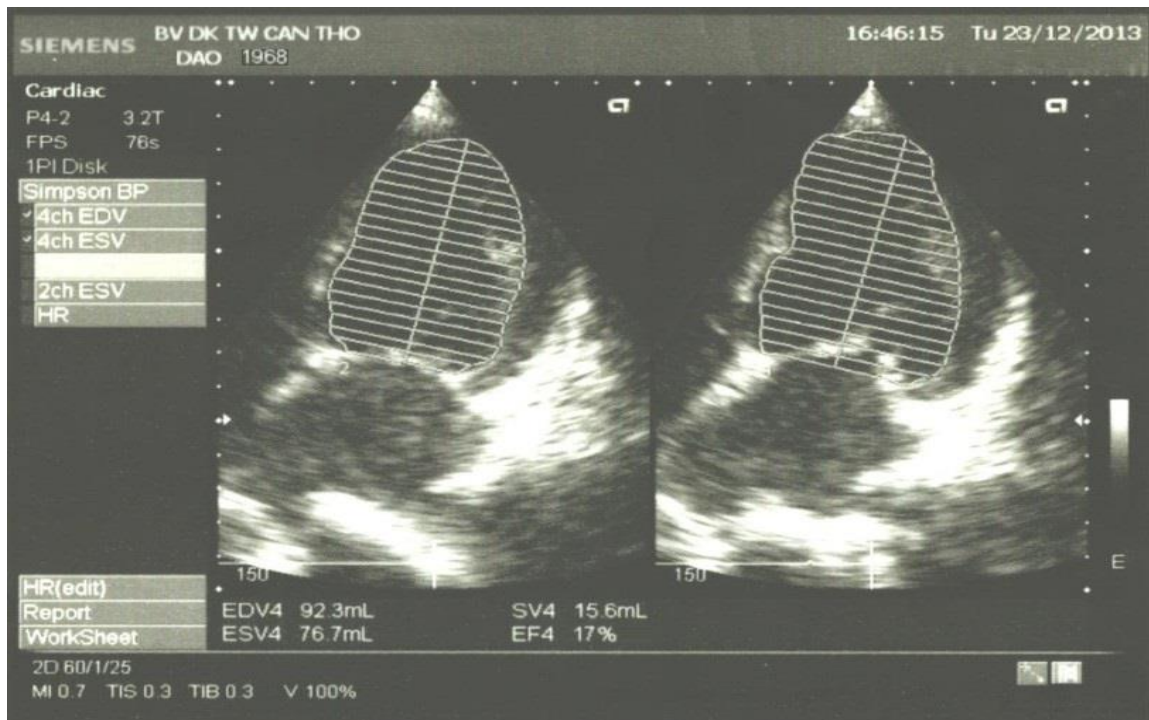
Bệnh nhân tỉnh, tiếp xúc tốt, da niêm hồng, tĩnh mạch cổ nổi tư thế nằm đầu cao 45<sup>0</sup>, phù hai chi dưới.

Nhìn lồng ngực cân đối, diện đập mỏm tim liên sườn VI đường nách trước, không rung miu, Hazzet (-). Nghe tim: loạn nhịp hoàn toàn 85 lần/phút, âm thổi toàn thì tâm thu ở mỏm tim lan ra nách, cường độ 3/6. Phổi có ít rale ẩm ở hai đáy, gan mềm dưới bờ sườn phải 2-3 cm, gõ xác định chiều cao gan # 14 cm, lách sờ không chạm.

- Cận lâm sàng đã có:

**ECG:** Rung nhĩ đáp ứng thất trung bình.

**Siêu âm tim:** ngày 23/12/2013 lúc 16h46



Kết luận: giảm động toàn bộ vách liên thất, hở van 2 lá 2/4 do sa lá trước, EF (Simpson) 17%, LA: 42 mm, LVMI: 169 g/m<sup>2</sup>.

- **Kết quả sinh hóa máu:** ngày 23/12/2013

Adrenalin: 330 pg/ml, NT-proBNP: 35000

Cholesterol tp: 4,6 mmol/L, Triglyceride: 3,4 mmol/L

LDL-c: 2,9 mmol/L, HDL-c 2,9 mmol/L

G<sub>0</sub>: 5,8 mmol/L, I<sub>0</sub>: 76,8 μU/L

G<sub>2</sub>: 10 mmol/L, I<sub>2</sub>: 423 μU/L

I<sub>2</sub>/G<sub>2</sub>: 42,3, I<sub>0</sub>/G<sub>0</sub>: 13,28

HOMA-IR: 19,8, QUICKI: 0,26.

- **Chẩn đoán:** Suy tim NYHA 4 do hở van 2 lá/rung nhĩ đáp ứng trung bình/Bệnh tim thiếu máu cục bộ.

- **Thuốc điều trị:** Captopril 25 mg ¼ v x 2 lần/ngày, Furosemide 40 mg: 1/2 viên uống/sáng, Trimetazidine 35 mg: 1vx 2 lần/ngày, Plavix 75 mg 1 viên/ngày. Atorvastatin 10 mg 1vx1 lần uống/tối.

## DANH SÁCH NHÓM BỆNH

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Số bệnh án	Số lưu trữ
1	Mai Văn Th.	1968	Nam	Hậu Giang	13085406	13012898
2	Trần Thị M.	1950	Nữ	Hậu Giang	13095651	13014327
3	Nguyễn Văn Gh.	1961	Nam	Cần Thơ	13105601	13014808
4	Lê Văn Qu.	1952	Nam	Hậu Giang	13114321	13016124
5	Nguyễn Thị Ph.	1944	Nữ	Hậu Giang	13115178	13016141
6	Trương Minh Th.	1937	Nam	Hậu Giang	13117188	13018327
7	Lý Văn Ph.	1942	Nam	Hậu Giang	13118029	13017446
8	Nguyễn Thị T.	1923	Nữ	Hậu Giang	13118572	13016754
9	Nguyễn Văn Th.	1969	Nam	Hậu Giang	13121156	13017243
10	Lê Thị V.	1937	Nữ	Cần Thơ	13121201	13016749
11	Phạm Văn T.	1930	Nam	Hậu Giang	13127081	13018176
12	Nguyễn Văn Đ.	1953	Nam	Hậu Giang	13127470	13018186
13	Lê Văn P.	1943	Nam	Hậu Giang	13133563	13019448
14	Phan Thị N.	1949	Nữ	Hậu Giang	13136554	13019269
15	Nguyễn Thị A.	1938	Nữ	Sóc Trăng	13137878	13019263
16	Nguyễn Thị B.	1932	Nữ	Sóc Trăng	13138844	13018868
17	Nguyễn Văn Ph.	1964	Nam	Cần Thơ	13139150	13019266
18	Trần Văn V.	1919	Nam	Cần Thơ	13140916	13020190
19	Lê Văn T.	1924	Nam	Cần Thơ	13150249	13022638
20	Nguyễn Thị M.	1948	Nữ	Cần Thơ	13152793	13021189
21	Dương Thị D.	1925	Nữ	Hậu Giang	13157726	13022639
22	Trương Văn Ch.	1937	Nam	Cần Thơ	13159894	13021838
23	Lê Thị Tr.	1928	Nữ	Hậu Giang	13161722	13022222
24	Nguyễn Thị Th.	1935	Nữ	Cần Thơ	13199022	13032074
25	Nguyễn Văn S.	1930	Nam	Vĩnh Long	13210711	13028916
26	Phan Thị Đ.	1979	Nữ	Hậu Giang	13228959	13041697
27	Phan Thị S.	1941	Nữ	Cần Thơ	13230283	13031795

28	Nguyễn Thị	S.	1935	Nữ	Cần Thơ	13235704	13032048
29	Nguyễn Thị	Ch.	1950	Nữ	Cần Thơ	13237039	13032075
30	Đặng Văn	H.	1943	Nam	Vĩnh Long	13239070	13032295
31	Trần Thị Xuân	Đ.	1942	Nữ	Cần Thơ	13240323	13032871
32	Hồ Thị	H.	1957	Nữ	Hậu Giang	13240348	13034302
33	Nguyễn Thị	Ch.	1958	Nữ	Cà Mau	13240688	13032078
34	Nguyễn Hữu	Th.	1961	Nam	Cần Thơ	13242309	13032336
35	Trần Văn	H.	1934	Nam	Cần Thơ	13296354	13040330
36	Trần Bé	Ch.	1955	Nam	Vĩnh Long	13246922	13033072
37	Võ Văn	H.	1935	Nam	Cần Thơ	13247033	13033376
38	Trương Thị	Th.	1955	Nữ	Hậu Giang	13247154	13033073
39	Trần Văn	B.	1947	Nam	Hậu Giang	13251119	13033782
40	Nguyễn Thị	Ng.	1943	Nữ	Sóc Trăng	13251424	13034492
41	Huỳnh Thị	Ch.	1947	Nữ	Hậu Giang	13251467	13036070
42	Nguyễn Văn	Nh.	1929	Nam	Vĩnh Long	13255665	13034761
43	Huỳnh Thị	T.	1933	Nữ	Cần Thơ	13260765	13036184
44	Huỳnh	D.	1926	Nam	Cần Thơ	13261817	13035106
45	Phạm Văn	T.	1930	Nam	Cần Thơ	13267097	13037393
46	Võ Thị	T.	1930	Nữ	Sóc Trăng	13268566	13035950
47	Nguyễn Văn	Ngh.	1926	Nam	Hậu Giang	13273965	13036956
48	Tôn Thị Ngọc	Th.	1934	Nữ	Sóc Trăng	13274121	13037818
49	Nguyễn Thị	H.	1928	Nữ	Cần Thơ	13283308	13038167
50	Phạm Văn	L.	1934	Nam	Vĩnh Long	13285502	13038158
51	Đông Văn	Tr.	1929	Nam	Sóc Trăng	13287358	13038042
52	Phùng Văn	D.	1937	Nam	Vĩnh Long	13290973	13039723
53	Võ Công	B.	1956	Nam	Cần Thơ	13291217	13038265
54	Nguyễn Thị	H.	1932	Nữ	Hậu Giang	13291483	13039255
55	Nguyễn Thị	H.	1927	Nữ	Cần Thơ	13292880	13041159
56	Nguyễn Văn	Ph.	1964	Nam	Cần Thơ	13293433	13039858
57	Võ Hồng	L.	1956	Nữ	Kiên Giang	13293445	13038838

58	Châu Thị	T.	1959	Nữ	Kiên Giang	13298379	13040055
59	Mai Thị	T.	1932	Nữ	Cần Thơ	13298722	13039734
60	Võ Văn	B.	1951	Nam	Cần Thơ	13298760	13040041
61	Nguyễn Thanh	Ph.	1970	Nam	Trà Vinh	13299959	14000218
62	Huỳnh Thị Kim	Ch.	1968	Nữ	Cần Thơ	13305739	13041696
63	Đinh Thị Thu	Ph.	1957	Nữ	Sóc Trăng	13308375	13042071
64	Đỗ Văn	H.	1951	Nam	Hậu Giang	13310095	13041770
65	Võ Thị	Th.	1953	Nữ	Hậu Giang	13311256	13042015
66	Trần Thị	H.	1938	Nữ	Vĩnh Long	13311293	13042770
67	Phạm Hồng	V.	1952	Nam	Bạc Liêu	13311770	13040926
68	Trương Thị	H.	1934	Nữ	Kiên Giang	13312674	13042077
69	Nguyễn Văn	Th.	1929	Nam	Cần Thơ	13314538	13042503
70	Phạm Văn	S.	1947	Nữ	Hậu Giang	13315133	13042044
71	Nguyễn Thị	S.	1922	Nữ	Sóc Trăng	13315816	13042043
72	Lê Thị Mỹ	D.	1955	Nữ	Hậu Giang	13316664	13042712
73	Võ Văn	Đ.	1964	Nam	Sóc Trăng	13323280	13043035
74	Phạm Ngọc	N.	1955	Nam	Hậu Giang	13325270	13043639
75	Trần Văn	V.	1942	Nam	Vĩnh Long	13325994	13043441
76	Phạm Thị	T.	1932	Nữ	Sóc Trăng	13326277	13044186
77	Đặng Thị	H.	1938	Nữ	Vĩnh Long	13327132	13043441
78	Trần Văn	Ng.	1928	Nam	Cần Thơ	13333247	13044827
79	Nguyễn Viết	T.	1929	Nam	Cần Thơ	13334498	13044506
80	Ngô Văn	K.	1943	Nam	Vĩnh Long	13336243	13046732
81	Đinh Công	T.	1944	Nam	Cần Thơ	13339862	13046263
82	Nguyễn Thị Mỹ	A.	1988	Nữ	Cần Thơ	13339942	13044839
83	Mai Thị	U.	1923	Nữ	Hậu Giang	13341245	13044671
84	Lê Văn	T.	1951	Nam	Vĩnh Long	13348285	13046916
85	Trần Văn	D.	1954	Nam	Cần Thơ	13348584	13047093
86	Trần Thị	Ch.	1925	Nữ	Hậu Giang	13350205	13046576
87	Đào Văn	B.	1945	Nam	Vĩnh Long	13351748	14000803



88	Lê Văn	H.	1938	Nam	Cần Thơ	13353124	14000149
89	Nguyễn Thị	Đ.	1965	Nữ	Sóc Trăng	13354574	14000091
90	Nguyễn Thị	T.	1928	Nữ	Cần Thơ	13355149	14000655
91	Trần Thị	Gi.	1936	Nữ	Hậu Giang	13355171	14000803
92	Tô Thị	B.	1925	Nữ	Hậu Giang	13355205	14000263
93	Nguyễn Văn	H.	1948	Nam	Hậu Giang	13355317	14000708
94	Nguyễn Thị	L.	1949	Nữ	Hậu Giang	13356381	13209526
95	Bùi Thị	T.	1952	Nữ	Hậu Giang	13357982	14000221
96	Lê Văn	Đ.	1950	Nam	Hậu Giang	13361318	14002323
97	Nguyễn Văn	B.	1934	Nam	Sóc Trăng	14001805	14001304
98	Mai Xuân	Th.	1935	Nam	Cần Thơ	14003402	14011751
99	Đặng Thị	X.	1936	Nữ	Vĩnh Long	14003614	14001504
100	Mã Văn	X.	1943	Nam	Sóc Trăng	14003813	14003187
101	Ngũ Thị	M.	1938	Nữ	Cần Thơ	14003825	14011781
102	Văn Thị	Kh.	1930	Nữ	Hậu Giang	14004215	14001549
103	Nguyễn Văn	Tr.	1978	Nam	Sóc Trăng	13250820	14001510
104	Trần Văn	H.	1945	Nam	Hậu Giang	14006819	14003285
105	Trần Văn	H.	1975	Nam	Hậu Giang	14007048	14002680
106	Lê Văn	M.	1937	Nam	Hậu Giang	14008093	14002527
107	Ngô Hữu	N.	1944	Nam	Hậu Giang	14010722	14003131
108	Nguyễn Thị	N.	1929	Nữ	Cần Thơ	14011363	14003127
109	Trương Hữu	Ng.	1946	Nam	Cần Thơ	14012480	14002031
110	Huỳnh Thị	H.	1936	Nữ	Vĩnh Long	14039863	14010144
111	Bùi Thị	L.	1949	Nữ	Cần Thơ	14051569	14008079
112	Nguyễn Thị	Th.	1937	Nữ	Vĩnh Long	14052214	14008513
113	Trần Thị	T.	1930	Nữ	Cần Thơ	14053094	14008516
114	Huỳnh Thị	B.	1932	Nữ	Cần Thơ	14053382	14008071
115	Nguyễn Thị	M.	1934	Nữ	Cần Thơ	14054312	14012327
116	Đặng Văn	N.	1945	Nam	Vĩnh Long	14054323	14008335
117	Nguyễn Thị	Ng.	1958	Nữ	Hậu Giang	14054656	14007894

118	Nguyễn Nguyệt	H.	1941	Nữ	Cần Thơ	14054963	14007914
119	Nguyễn Văn	R.	1926	Nam	Hậu Giang	14055171	14009401
120	Phan Văn	L.	1958	Nam	Hậu Giang	14058957	14009216
121	Nguyễn Thị	N.	1940	Nữ	Hậu Giang	14059935	14009391
122	Lê Thị	Th.	1937	Nữ	Hậu Giang	14061230	14010354
123	Lê Thị	C.	1939	Nữ	Hậu Giang	14061651	14010333
124	Trần Thanh	Th.	1990	Nam	Vĩnh Long	14062176	14010785
125	Phan Thị	T.	1929	Nữ	Vĩnh Long	14062236	14009866
126	Nguyễn Thị	Ch.	1928	Nữ	Sóc Trăng	14068836	14010442
127	Lê Thị	U.	1926	Nữ	Hậu Giang	14069762	14010934
128	Nguyễn Thị	Đ.	1933	Nữ	Cần Thơ	14072569	14011559
129	Phạm Thị	H.	1922	Nữ	Cần Thơ	14073749	14010264
130	Bùi Thị	Ch.	1942	Nữ	Hậu Giang	14074567	14010787
131	Lê	H.	1931	Nam	Vĩnh Long	14074692	14011197
132	Lê Văn	Tr.	1928	Nam	Hậu Giang	14119542	14020164
133	Võ Văn	N.	1935	Nam	Cần Thơ	14126006	14020189
134	Hà Thị	Đ.	1942	Nữ	Cần Thơ	14126357	14018151
135	Phan Văn	D.	1972	Nam	An Giang	14129040	14018320
136	Huỳnh Th Nguyệt	M.	1962	Nữ	Sóc Trăng	14131214	14018984
137	Nguyễn Văn	Th.	1951	Nam	Hậu Giang	14135702	14021141
138	Lê Thị	T.	1953	Nữ	Cần Thơ	14141169	14020564
139	Trương Hồng	T.	1947	Nam	Cần Thơ	14144184	14020559
140	Lê Văn	T.	1932	Nam	Cần Thơ	14145138	14020891
141	Bùi Hoa	Nh.	1947	Nữ	Hậu Giang	14146717	14020418
142	Nguyễn Thị	T.	1948	Nữ	Hậu Giang	14147838	14020893
143	Đình Thành	Ph.	1931	Nam	Sóc Trăng	14197914	14021006
144	Phan Thị	Tr.	1929	Nữ	Vĩnh Long	15120432	15017875
145	Nguyễn Thành	Ch.	1948	Nam	Hậu Giang	15124241	15019592
146	Tô Thị	H.	1932	Nữ	Hậu Giang	15129704	15022393
147	Nguyễn Văn	Kh.	1957	Nam	Hậu Giang	15130230	15018727

148	Đặng Kim	Tr.	1965	Nữ	Hậu Giang	15130757	15019062
149	Trần Văn	Th.	1959	Nam	Hậu Giang	15130872	15018316
150	Nguyễn Việt	O.	1989	Nam	Cần Thơ	15131083	15017944
151	Trần Văn	H.	1951	Nam	Cần Thơ	15132407	15019048
152	Trần Văn	Đ.	1950	Nam	Hậu Giang	15133752	15019442
153	Huỳnh Thị	V.	1932	nữ	Hậu Giang	15135247	15012043
154	Trần Văn	U.	1975	Nam	Sóc Trăng	15135924	15019452
155	Phan Thị	Đ.	1934	Nữ	Cần Thơ	15136049	15019055
156	Nguyễn Trúc	L.	1978	Nam	Cần Thơ	15142730	15020308
157	Son	Ch.	1936	Nam	Vĩnh Long	15147665	15021829
158	Nguyễn Thị	Đ.	1947	Nữ	Cần Thơ	15156055	15020999
159	Lê Thị N.		1940	Nữ	Sóc Trăng	15158877	15023099
160	Hoàng Thị Mỹ	L.	1942	Nữ	Cần Thơ	15159094	15022807
161	Nguyễn Văn	M.	1953	Nam	Hậu Giang	15159118	15022845
162	Nguyễn Thị	N.	1949	Nữ	Sóc Trăng	15161645	15023034
163	Nguyễn Thành	L.	1931	Nam	Vĩnh Long	15163472	15023058
164	Phạm Văn	K.	1951	Nam	Cần Thơ	15166045	15023069
165	Nguyễn Thị	B.	1931	Nữ	Cần Thơ	15168691	15023517
166	Trần Văn	B.	1952	Nam	Hậu Giang	15169303	15023289
167	Nguyễn Thị	Ng.	1968	Nữ	Hậu Giang	15173750	15024447
168	Huỳnh Thanh	H.	1940	Nam	Cần Thơ	15173764	15023557
169	Lê Văn	T.	1962	Nam	Cần Thơ	15174336	15023769
170	Võ Văn	Q.	1929	Nam	Sóc Trăng	15175603	15024847
171	Nguyễn Văn	Nh.	1940	Nam	Hậu Giang	15179135	15026384
172	Nguyễn Văn	T.	1930	Nam	Cà Mau	15180452	15025628
173	Nguyễn Văn	D.	1939	Nam	Hậu Giang	15185972	15023753
174	Huỳnh Thị	H.	1924	Nữ	Hậu Giang	15187306	15026146
175	Nguyễn Văn	Ph.	1965	Nam	Hậu Giang	15188088	15026834
176	Nguyễn Văn	Nh.	1954	Nam	Hậu Giang	15191137	15028325
177	Phạm Thị	K.	1940	Nữ	Hậu Giang	15192267	15026347

178	Đặng Văn	Đ.	1924	Nam	Vĩnh Long	15192502	15026412
179	Công Hữu	B.	1924	Nam	Cần Thơ	15193067	15026341
180	Đặng Thị	E.	1930	Nữ	Sóc Trăng	15195108	15026387
181	Huỳnh Thị	Nh.	1935	Nữ	Cần Thơ	15195549	15026343
182	Lê Thị	B.	1937	Nữ	Hậu Giang	15195685	15026826
183	Nguyễn Thanh	Ph.	1934	Nam	Cần Thơ	15198409	15029284
184	Nguyễn Tấn	L.	1955	Nam	Hậu Giang	15202735	15027942
185	Đoàn Thị	D.	1948	Nữ	Trà Vinh	15203237	15028781
186	Trần Thị Bé	Nh.	1967	Nữ	Cần Thơ	15204534	15027681
187	Phan Văn	Th.	1957	Nam	Cần Thơ	15205116	15028109
188	Nguyễn Văn	H.	1934	Nam	Vĩnh Long	15214414	15029757
189	Trần Xuân	T.	1934	Nam	Cần Thơ	15215312	15029765
190	Nguyễn Thị	Tr.	1930	Nữ	Hậu Giang	15218458	15030540

Danh sách 190 bệnh nhân được khám, thực hiện cận lâm sàng và điều trị tại Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ. Bệnh viện cho phép nghiên cứu sinh sử dụng dữ liệu của 190 bệnh nhân trong danh sách tham gia nhóm bệnh làm cơ sở của luận án nghiên cứu sinh.

**Xác nhận của Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ**

## DANH SÁCH NHÓM CHÚNG

STT	Họ và tên	Tuổi	Giới	Địa chỉ	Số bệnh án	Số lưu trữ
1	Mai Văn M.	1977	Nam	Sóc Trăng	15186467	15025489
2	Trương Thị Th.	1940	Nữ	Sóc Trăng	15195496	15026958
3	Lê Thị M.	1955	Nữ	Vĩnh Long	15201378	15027156
4	Khúc Văn B.	1952	Nam	Vĩnh Long	15174322	15023913
5	Phan Kế H.	1934	Nam	Hậu Giang	15205084	15027678
6	Phạm Thị S.	1929	Nữ	Bạc Liêu	15175420	15025664
7	Trịnh Thị Nh.	1938	Nữ	Vĩnh Long	15207000	15027863
8	Võ Thị Th.	1935	Nữ	Cần Thơ	15227563	15030975
9	Nguyễn Thị Ng.	1959	Nữ	Cần Thơ	15227951	15031578
10	Lê Thị X.	1925	Nữ	Bạc Liêu	15226183	15030854
11	Lâm Thị Kiều O.	1963	Nữ	Vĩnh Long	15221629	15031381
12	Lê Văn U.	1971	Nam	Vĩnh Long	15201153	15026803
13	Võ Văn Ng.	1970	Nam	Cần Thơ	15188249	15025779
14	Huỳnh Nhựt Tr.	1986	Nam	Cần Thơ	15187422	15025794
15	Huỳnh Tuấn Th.	1958	Nam	Sóc Trăng	15224815	15030746
16	Huỳnh Thanh H.	1940	Nam	Cần Thơ	15173764	15023557
17	Trần Thị S.	1960	Nữ	Bạc Liêu	15235710	15031667
18	Đoàn Thị Ch.	1931	Nữ	Kiên Giang	15228701	15031561
19	Đặng Thị H.	1937	Nữ	Cần Thơ	15232684	15031553
20	Phan Thị D.	1930	Nữ	Cần Thơ	15223885	15031394
21	Trương Thị Ph.	1953	Nữ	Hậu Giang	15228496	15031396
22	Nguyễn Thị Th.	1951	Nữ	Cần Thơ	15218397	15032081
23	Lê Ngọc L.	1960	Nam	Cần Thơ	15231403	15031133
24	Nguyễn Công N.	1951	Nữ	Cần Thơ	15230588	15033007
25	Nguyễn Văn Ng.	1924	Nam	Hậu Giang	15234058	15032523
26	Nguyễn Thị N.	1925	Nữ	Kiên Giang	15225612	15032335

27	Dương Ngọc	L.	1946	Nữ	Sóc Trăng	15234403	15032084
28	Nguyễn Văn	Ch.	1936	Nam	Cần Thơ	16131388	16017714
29	Lê Văn	T.	1957	Nam	Hậu Giang	15232826	15031903
30	Tăng Ngọc	Gi.	1978	Nam	Cần Thơ	15233294	15032082
31	Phạm Thành	L.	1979	Nam	Vĩnh Long	16059051	16008839
32	Nguyễn Thị	V.	1942	Nữ	Cần Thơ	16021064	16003404
33	Phan Thị	H.	1937	Nữ	An Giang	16034846	16008042
34	Nguyễn Thị	M.	1948	Nữ	Kiên Giang	16037369	16008419
35	Trần Thanh	D.	1958	Nam	Hậu Giang	16040884	16008210
36	Nguyễn Thị	Đ.	1932	Nữ	Vĩnh Long	16051360	16008340
37	Ngô Ngọc	T.	1949	Nữ	Hậu Giang	16047455	16008209
38	Huỳnh Thị	H.	1934	Nữ	Vĩnh Long	16048772	16007877
39	Nguyễn Khương	B.	1956	Nam	Cần Thơ	16049761	16007028
40	Trương Thị	S.	1935	Nữ	Cần Thơ	16050372	16008416
41	Trà Văn	T.	1950	Nam	Sóc Trăng	16049919	16009163
42	Hồ Văn	Th.	1974	Nam	Sóc Trăng	16051667	16007874
43	Triệu	Qu.	1947	Nam	Sóc Trăng	16052390	16008105
44	Nguyễn Thị	B.	1940	Nữ	Hậu Giang	16053107	16008673
45	Dương Tấn	K.	1956	Nam	Cần Thơ	16053415	16008673
46	Nguyễn Văn	T.	1964	Nam	Cần Thơ	16053635	16008047
47	Liêu Thu	A.	1949	Nữ	Cần Thơ	16053647	16008188
48	Trương Thị	C.	1934	Nữ	Hậu Giang	16053828	16008504
49	Trần Văn	H.	1948	Nam	Sóc Trăng	16053676	16008726
50	Lê Văn	Ch.	1944	Nam	Cần Thơ	16055764	16009077
51	Lê Thị	X.	1935	Nữ	Vĩnh Long	16056003	16008721
52	Huỳnh Văn	Gi.	1937	Nam	Hậu Giang	16056331	16009381
53	Nguyễn Thị	L.	1968	Nữ	Hậu Giang	16056614	16008514
54	Nguyễn Văn	M.	1940	Nam	Hậu Giang	16056134	16008319
55	Nguyễn Văn	Qu.	1969	Nam	Sóc Trăng	16055856	16008310

56	Lê Minh	Ph.	1929	Nam	Hậu Giang	16056201	16010106
57	Lý Công	Ch.	1950	Nam	Sóc Trăng	16057648	16009092
58	Nguyễn Thanh	S.	1935	Nam	Hậu Giang	16057315	16009010
59	Nguyễn Văn	T.	1965	Nam	Hậu Giang	16057378	16009005
60	Nguyễn Thị	T.	1939	Nữ	Cần Thơ	16056191	16007962
61	Lư Thị Thu	S.	1976	Nữ	Cần Thơ	16057291	16008194
62	Phạm Việt	B.	1956	Nam	Cần Thơ	16059236	16007990
63	Trần Thị	H.	1959	Nữ	Hậu Giang	16058449	16008498
64	Nguyễn Thị	S.	1956	Nữ	Hậu Giang	16058526	16009006
65	Đào Ngọc	U.	1930	Nam	Hậu Giang	16059062	16008515
66	Hồ Thị	B.	1946	Nữ	An Giang	16059060	16008508
67	Ung Thị	B.	1935	Nữ	Cần Thơ	16059757	16008506
68	Đinh Thị	M.	1947	Nữ	Đồng Tháp	16060378	16008668
69	Nguyễn Thị	Nh.	1932	Nữ	Hậu Giang	16061287	16008671
70	Nguyễn Thanh	L.	1958	Nam	Vĩnh Long	16061225	16008685
71	Huỳnh Việt	K.	1951	Nam	Bạc Liêu	16061373	16009356
72	Trần Văn	Kh.	1955	Nam	Vĩnh Long	16061495	16009072
73	Nguyễn Ngọc	Ph.	1938	Nữ	Cần Thơ	16063176	16008707
74	Trần Thị	H.	1939	Nữ	Cần Thơ	16062597	16009694
75	Đinh Quốc	Th.	1944	Nam	Cần Thơ	16062304	16008720
76	Phạm Thị	S.	1955	Nữ	Vĩnh Long	16063587	16008669
77	Trần Văn	T.	1940	Nam	Hậu Giang	16064469	16010019
78	Nguyễn Thị	T.	1961	Nữ	Cần Thơ	16065686	16009424
79	Nguyễn Văn	L.	1952	Nam	Sóc Trăng	16067634	16010171
80	Huỳnh Văn	B.	1965	Nam	Vĩnh Long	16067644	16009547
81	Lê Thị Thu	H.	1949	Nữ	Hậu Giang	16067654	16009553
82	Mai Thị	R.	1930	Nữ	Cần Thơ	16071102	16011748
83	Nguyễn Thị	T.	1938	Nữ	Hậu Giang	16075873	16011951
84	Thạch Thị Si	N.	1975	Nữ	Sóc Trăng	16077638	16012413

85	Dương Thị	T.	1932	Nữ	Vĩnh Long	16078921	16011336
86	Lê Văn	H.	1963	Nam	Cần Thơ	16079978	16011501
87	Bùi Văn	N.	1960	Nam	Hậu Giang	16082797	16011518
88	Nguyễn Thị	T.	1939	Nữ	Cần Thơ	16082168	16011327
89	Trương Văn	Đ.	1974	Nam	Cần Thơ	16083279	16011446
90	Bùi Thị	H.	1953	Nữ	Trà Vinh	16085108	16012113
91	Đặng Thị	S.	1953	Nữ	Sóc Trăng	16085112	16011761
92	Võ Thị	H.	1941	Nữ	Hậu Giang	16084202	16011953
93	Trần Văn	T.	1972	Nam	Vĩnh Long	16128033	16017337
94	Dương Kỳ	N.	1930	Nam	Sóc Trăng	16129532	16018137
95	Nguyễn Văn	C.	1955	Nam	Cần Thơ	16125800	16017527

Danh sách 95 bệnh nhân được khám, thực hiện cận lâm sàng và điều trị tại Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ. Bệnh viện cho phép nghiên cứu sinh sử dụng dữ liệu của 95 bệnh nhân trong danh sách tham gia nhóm chứng làm cơ sở của luận án nghiên cứu sinh.

**Xác nhận của Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ**