

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

BÙI THỊ THANH HIỀN

NGHIÊN CỨU
NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH
Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

Ngành: Nội Khoa

Mã số: 9720107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2021

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. HOÀNG ANH TIẾN
TS. ĐÌNH HIẾU NHÂN

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế
họp tại

Vào lúc.....giờ.....ngày.....tháng..... năm 2022

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- 1.Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
- 2.Thư viện Quốc gia Việt Nam

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Tính cấp thiết của đề tài

Suy tim là một bệnh lý nặng, tiên lượng tử vong cao. Mặc dù hiện nay có nhiều tiến bộ trong điều trị suy tim, nhưng suy tim vẫn còn tiên lượng xấu khi có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng. Sinh lý bệnh có rất nhiều cơ chế tham gia, từ những đáp ứng của hệ thần kinh – thể dịch cho đến các thay đổi về hình thái và mô học. Quá trình tái cấu trúc không những ảnh hưởng đến cấu trúc, kích thước các buồng tim, cơ chế bệnh sinh mà còn ảnh hưởng đến các yếu tố sinh hóa miễn dịch lên tế bào cơ tim và chất nền thông qua quá trình hoại tử và chết tế bào theo chương trình.

Hiện nay có rất nhiều chỉ điểm sinh học giúp chẩn đoán và tiên lượng suy tim, phổ biến nhất là các peptide lợi niệu BNP (Brain Natriuretic Peptid) hoặc NT-ProBNP, hoặc phối hợp Troponin và BNP hoặc NT-ProBNP và đặc biệt mới đây là galectin-3. Galectin-3 là một chỉ điểm sinh học giúp đánh giá tình trạng xơ hóa và tái cấu trúc tim được chứng minh qua các nghiên cứu thực nghiệm đã mở ra thêm một hướng tiếp cận mới trong cơ chế bệnh sinh, điều trị và tiên lượng của suy tim. Và galectin-3 là một trong những chỉ điểm sinh học tin cậy của suy tim.

Chúng tôi tiến hành đề tài “Nghiên cứu nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim”, với 3 mục tiêu:

1. Đánh giá sự biến đổi nồng độ của galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim. So sánh giá trị nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim.

2. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim và xét nghiệm BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim.

3. Khảo sát giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng các biến cố tim mạch như suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp thất và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện ở bệnh nhân suy tim.

2. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

Nghiên cứu này nhằm xác định giá trị chẩn đoán của galectin-3 huyết thanh trong bệnh cảnh suy tim. Tìm mối liên quan của galectin-3 huyết thanh với các biến cố tim mạch, chỉ số tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim và BNP ở bệnh nhân suy tim. Từ kết quả nghiên cứu, có thể ứng dụng nồng độ galectin-3 huyết thanh trên lâm sàng để ước đoán và dự báo sớm suy tim, tái cấu trúc tim, góp phần tiên lượng và phân tầng bệnh nhân suy tim đặc biệt khi kết hợp với các chỉ số khác ở bệnh nhân suy tim.

3. Đóng góp của luận án

Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam về giá trị chẩn đoán của galectin-3 huyết thanh trong bệnh cảnh suy tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng có giá trị trong tiên lượng biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng liên quan với các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim và tương quan thuận với BNP ở thời điểm nhập viện. Đây là những kết luận có giá trị trong thực hành lâm sàng, giúp các thầy thuốc có thêm công cụ hỗ trợ chẩn đoán suy tim và dự báo tiên lượng cho bệnh nhân suy tim.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. TỔNG QUAN VỀ SUY TIM

1.1.1. Định nghĩa suy tim

Theo khuyến cáo của Hội Tim Châu Âu (ESC) 2016: “suy tim là một hội chứng lâm sàng đặc trưng bởi các triệu chứng điển hình (ví dụ: khó thở, phù chân và mệt mỏi) mà có thể đi kèm với các dấu hiệu thực thể (ví dụ: nhịp tim nhanh, nhịp thở nhanh, tĩnh mạch mạch cổ nổi, ran ở 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 buồng tim cao lúc nghỉ hoặc khi gắng sức/tress.

1.1.2. Tái cấu trúc tim trong suy tim

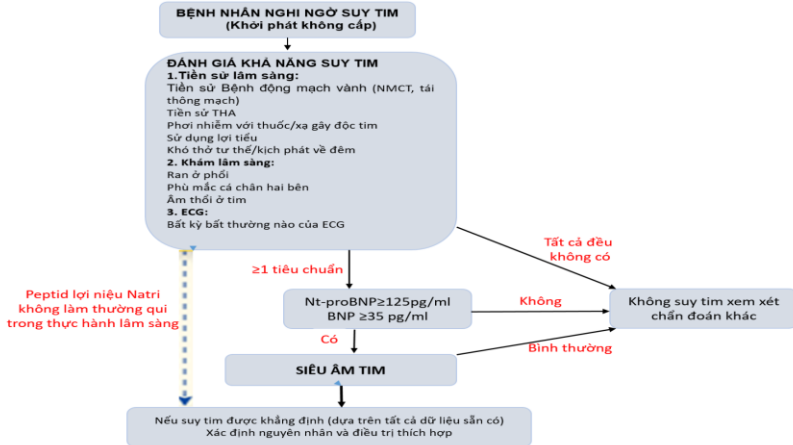
Tái cấu trúc tâm thất trái do một loạt các biến cố phức tạp xảy ra ở mức độ tế bào và phân tử. Những thay đổi này bao gồm: phì đại tế bào cơ tim; thay đổi tính chất cơ của tế bào cơ, mất cơ liên tục do hoại tử, chết tế bào theo chương trình và chết tế bào tự động do thực bào.

Tái cấu trúc thất trái là sự thay đổi thể tích, khối lượng cơ tâm thất trái, hình dạng thất trái và cấu tạo của tim xảy ra sau khi tim bị tổn thương và/hoặc có tình trạng bất thường huyết động. Tái cấu trúc thất trái góp phần làm tiến triển suy tim bởi vì gánh nặng cơ học gây ra do sự thay đổi hình dạng của tâm thất trái bị tái cấu trúc. Thêm vào đó là sự tăng thể tích cuối tâm trương, thành thất trái mỏng xảy ra khi tâm thất trái bắt đầu giãn ra, dẫn đến sự không tương thích hậu tải, có thể góp phần giảm thể tích của một nhát bóp. Giãn tâm thất trái càng nhiều cũng làm cho các dây chằng cột cơ giãn theo và làm hở van 2 lá chức năng dẫn đến quá tải huyết động tâm thất trái nhiều hơn nữa. Kết hợp các cơ chế với nhau, quá tải áp lực do tái cấu trúc thất trái góp phần làm tiến triển suy tim.

Tái cấu trúc tim là một yếu tố quan trọng quyết định kết cục lâm sàng của suy tim, vì nó có liên quan đến tiến triển và tiên lượng xấu của bệnh. Quá trình tái cấu trúc tim và xơ hóa mô kẽ, thúc đẩy sự biến đổi chất nền ngoại bào, là một yếu tố quan trọng có liên quan với biến cố lâm sàng, sự tiến triển của bệnh và tiên lượng xấu ở bệnh nhân suy tim. Biểu hiện lâm sàng của tái cấu trúc tim là sự thay đổi về mặt hình thái và chức năng tim, còn biểu hiện mô học là sự rối loạn các cấu trúc như phì đại tế bào cơ tim, tăng sinh nguyên bào sợi tim, xơ hóa và chết tế bào. Vì vậy, mục tiêu được đặt ra trong điều trị suy tim chính là làm chậm lại hay đảo ngược quá trình tái cấu trúc này.

1.1.3. Chẩn đoán suy tim

Chẩn đoán suy tim theo ESC 2016, theo lưu đồ sau:



Hình 1.2: Lưu đồ chẩn đoán suy tim (khởi phát không cấp) theo ESC 2016

1.2. TỔNG QUAN VỀ SIÊU ÂM TIM TRONG SUY TIM.

Siêu âm tim đánh giá mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương của các buồng thất. Siêu âm tim giúp tìm các nguyên nhân suy tim và đánh giá tình trạng thiếu máu cục bộ cơ tim. Siêu âm tim là phương pháp thông dụng để đánh giá chức năng thất trái qua các thông số như: phân suất co cơ, thể tích cuối tâm thu, thể tích cuối tâm trương, đặc biệt là phân suất tổng máu (EF) thất trái.

1.3. TỔNG QUAN VỀ BNP TRONG SUY TIM.

Peptide natri lợi niệu loại B (BNP) được tiết ra chủ yếu từ tế bào cơ tim và nguồn tiết chủ yếu là từ thất trái trong giai đoạn đầu suy tim: khi bệnh tiến triển thì tâm nhĩ và thất phải cũng tiết nhiều peptide natri

lợi niệu type B. Nồng độ BNP tăng lên khi có gia tăng áp lực trong thất trái hoặc với sự gia tăng thể tích đồ đầy thất trái, do đó BNP phản ánh sự rối loạn chức năng thất trái.

1.4. TỔNG QUAN VỀ GALECTIN-3 HUYẾT THANH TRONG SUY TIM

Cấu trúc galectin-3: Galectin-3 là một thành viên trong họ lectin thuộc loại Chimera có 1 liên kết carbohydrat và 1 liên kết không carbohydrate. Là một protein được mã hóa bởi gene LGALS3, định vị trên nhiễm sắc thể 14 tại vị trí q21-q22 và có trọng lượng phân tử 29-35 kDa. Galectin-3 có một đầu tận C (CRD: carbohydrate recognition Domain) có dạng hình cầu khoảng 130 axit amin. Đầu C tiếp nối bởi một đuôi dài là miền H và kết thúc bởi đầu tận N; Đầu N tận mở rộng được tạo thành từ sự lặp đi lặp lại song song nhau của các chuỗi axit amin (tổng cộng 110-130 axit amin). Đầu C tận chịu trách nhiệm về hoạt động của lectin, đầu N tận là cần thiết cho các hoạt động sinh học đầy đủ của galectin-3.

Chức năng của galectin-3: Galectin-3 là một protein gắn với β -galactose, tan được trong nước và được tiết ra bởi các đại thực bào bị kích hoạt. Cơ chế hoạt động chính là gắn kết và kích hoạt nguyên bào sợi hình thành collagen và mô sẹo, dẫn đến xơ hóa cơ tim tiến triển. Galectin-3 có trong nhân lẫn tế bào chất, và có khả năng di chuyển từ tương bào vào trong nhân qua con đường trực tiếp hay gián tiếp. Galectin-3 có khả năng gắn kết với bề mặt các tế bào và chất nền ngoại bào polysacarit. Galectin-3 tham gia vào nhiều quá trình sinh học như kết dính tế bào-tế bào và tế bào-chất nền ngoại bào; tăng trưởng và biệt hóa tế bào; chu kỳ tế bào; truyền tín hiệu; chết tế bào theo chương trình và tăng sinh mạch máu.

Vai trò của galectin-3 trong tái cấu trúc và xơ hóa tim

Đã có nhiều nghiên cứu thực nghiệm trên động vật cũng như trên người chứng minh galectin-3 có vai trò quan trọng trong quá trình tái cấu trúc và xơ hóa tim. Sự xơ hóa tim qua các cơ chế khác nhau như nguyên bào sợi tim khi tiếp xúc với galectin-3 tái tổ hợp dẫn đến sự tăng sinh, biệt hóa, và tăng sản xuất collagen.

Khi có stress hay tổn thương tim làm tăng tiết galectin-3 gây ra tăng sinh, biệt hóa nguyên bào sợi tim thành nguyên bào sợi cơ tim ở ngoại bào. Galectin-3 tương tác với proteoglycan xuyên màng như syndecan tạo thành procollagen và tăng sản xuất collagen ngoại bào. Cuối cùng các collagen liên kết chéo và lắng đọng trong cơ tim làm

tăng thêm tình trạng xơ hóa cơ tim, tái cấu trúc tim và gây rối loạn chức năng tim. Xơ hóa tim được coi là tổn thương không thể hồi phục trong các bệnh tim mạch khác nhau, một trong những bệnh do xơ hóa tim thường gặp là suy tim. Tuy nhiên, việc chẩn đoán và điều trị sớm xơ tim là hạn chế. Bằng chứng gần đây cho thấy rằng galectin-3 là một chỉ điểm sinh học mới của xơ hóa tim, và có liên quan với sự tăng nguy cơ suy tim và tử vong.

Phân tầng nguy cơ dài hạn của galectin-3 trong suy tim

Galectin-3 huyết thanh đã được Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ cho phép đánh giá tiên lượng bệnh nhân suy tim mạn tính. Sử dụng galectin-3 như một chỉ điểm ngoại bào về tái cấu trúc và tiên lượng dài hạn về tỷ lệ bệnh và tử vong.

Phân tầng nguy cơ ngắn và trung hạn của galectin-3 huyết thanh trong suy tim

Trong hướng dẫn hiện hành về điều trị suy tim của Trường môn Tim và Hội Tim Hoa Kỳ (ACC/AHA) năm 2017 đã đưa việc định lượng nồng độ các chỉ điểm sinh học của tổn thương hay xơ hóa cơ tim trong đó có galectin-3 trong suy tim cấp (nhóm IIb, mức chứng cứ A) và suy tim mạn giai đoạn C, D (nhóm IIb, mức chứng cứ B) nhằm mục đích tiên lượng và phân tầng nguy cơ.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Tim Mạch và khoa Tiêu Hóa - Bệnh viện Trung Vương - thành phố Hồ Chí Minh. Các đối tượng đủ tiêu chuẩn chọn lựa và không có tiêu chuẩn loại trừ được chọn vào nghiên cứu. Chúng tôi tiến hành chọn đối tượng nghiên cứu từ tháng 09/2016 – 06/2020.

2.1.1. Nhóm bệnh: Gồm 111 bệnh nhân suy tim, thỏa các tiêu chuẩn loại trừ.

2.1.2. Nhóm chứng: Gồm 97 bệnh nhân vào viện tại khoa Tim mạch và khoa Tiêu hóa: không có các dấu hiệu và triệu chứng nghi ngờ suy tim, điện tâm đồ và siêu âm tim bình thường.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Phương pháp chọn mẫu

Chúng tôi chọn mẫu ngẫu nhiên.

2.2.1. Cỡ mẫu: Tính cỡ mẫu theo công thức ước tính cỡ mẫu để khảo sát mối tương quan:

$$n = 3 + \frac{C}{0,25(\log(1+r/1-r))^2}$$

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu lâm sàng

Nghiên cứu này được thực hiện theo tiến trình như sau:

- Bệnh nhân vào viện nghi ngờ suy tim: xét nghiệm BNP, CTM và sinh hóa cơ bản, siêu âm tim doppler → chẩn đoán xác định suy tim → Xét nghiệm galectin-3 huyết thanh → Đánh giá và theo dõi trong thời gian nằm viện: suy tim nặng hơn, rối loạn nhịp thất, hội chứng động mạch vành cấp, tử vong do mọi nguyên nhân. Tái cấu trúc tim (dựa trên siêu âm tim) → xét nghiệm BNP, galectin-3 huyết thanh và siêu âm tim trước khi xuất viện.

- Nhóm chứng: Bệnh nhân không suy tim → xét nghiệm galectin-3 huyết thanh và siêu âm tim.

2.2.4. Định lượng galectin-3 huyết thanh

• Lấy và lưu trữ mẫu máu

Lấy mẫu ở đối tượng nghiên cứu: tiến hành rút trên 3 mL máu tĩnh mạch cho vào ống serum (ống đồ có hạt) không có chất chống đông EDTA, để yên khoảng 1 giờ để tự chiết tách huyết thanh được quay ly tâm 3000 vòng/phút trong 15 phút và huyết thanh sang type trắng có nắp đậy. Sau đó mẫu được lưu trữ ở nhiệt độ khoảng -22°C đến -25°C và mỗi đợt các mẫu sẽ được rã đông duy nhất một lần để thực hiện xét nghiệm định lượng galectin-3 tại khoa Sinh Hóa bệnh viện Trung Vương.

• Thực hiện xét nghiệm

Xét nghiệm galectin-3 huyết thanh bằng phương pháp xét nghiệm miễn dịch hai bước sử dụng công nghệ vi hạt hóa phát quang để xác định nồng độ galectin-3 trong huyết thanh người hay huyết tương EDTA trên máy ARCHITECT. Kết quả của phản ứng hóa phát quang được tính bằng đơn vị ánh sáng tương đương (RLU). Sự tương quan trực tiếp giữa lượng galectin-3 và RLU sẽ được bộ phận quang học trong hệ thống máy ARCHITECT phát hiện. Máy xét nghiệm miễn dịch tự động Architect i2000SR của hãng Abbott, Hoa Kỳ tại khoa Sinh Hóa bệnh viện Trung Vương. Bộ kit xét nghiệm galectin-3 của hãng Abbott, Hoa Kỳ.

Trả và đọc kết quả

Kết quả nồng độ galectin-3 được tính bằng đơn vị ng/mL, giá trị phát hiện dao động từ 4,0 ng/mL đến 114,0 ng/mL. Đối với mẫu xét nghiệm có giá trị galectin-3 vượt 114,0 ng/mL sẽ được biểu thị “>114 ng/mL”. Khi đó thực hiện phương pháp pha loãng bằng tay theo tỷ lệ 1:2 bằng cách cho 100 μ L mẫu bệnh phẩm vào 100 μ L dung dịch pha loãng, thực hiện lại quy trình chạy mẫu để xác định nồng độ chính xác galectin-3; giá trị bình thường của galectin-3 huyết thanh $\leq 17,8$ ng/mL.

2.2.5. Xét nghiệm BNP

Được thực hiện tại khoa xét nghiệm Bệnh viện Trung Vương. Lấy bệnh phẩm: dùng huyết thanh, dùng chất chống đông Li-heparin, EDTA. Huyết thanh có thể ổn định: 24 giờ/nhiệt độ 2-25oC; 3 tháng/ nhiệt độ -20oC; Nếu > 3 tháng – 70oC. Chuẩn bị máy phân tích: dụng đường chuẩn, phân tích QC: ở cả 3 level: 1, 2 và 3. Khi QC đạt tiến hành phân tích mẫu.

2.2.6. Siêu âm tim

- Đo phân suất tổng máu thất trái LVEF, LVFS, LVIDd, LVIDs, IVSd, IVSs, LVPWTd, LVPWTs.

- **Tính LVM (Left Ventricular mass): Khối lượng cơ thất trái.**

$$\text{LVM} = 0,8 [1,04(\text{IVDd} + \text{LVIDd} + \text{LVPWTd})^3 - \text{LVIDd}^3] + 0,6\text{g}$$

Phân loại tái cấu trúc thất trái dựa vào chỉ số khối cơ tim (LVMI) và độ dày thành tương đối (RWT)

- **Thất trái bình thường:** khi độ dày thành tương đối $\text{RWT} \leq 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $\text{LVMI} \leq 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

- **Tái cấu trúc thất trái đồng tâm:** khi độ dày thành tương đối $\text{RWT} > 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $\text{LVMI} \leq 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

- **Phi đại thất trái đồng tâm:** khi độ dày thành tương đối $\text{RWT} > 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $\text{LVMI} > 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $> 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

- **Phi đại lệch tâm:** khi độ dày thành tương đối $\text{RWT} \leq 0,42$ và chỉ số khối cơ thất trái $> 95 \text{ g/m}^2$ (nữ) hay $> 115 \text{ g/m}^2$ (nam).

2.2.7. Phương pháp xử lý số liệu: Sử dụng chương trình xử lý số liệu thống kê SPSS 20.0

- Sử dụng tần số (ký hiệu n) và tỷ lệ (ký hiệu %) để mô tả các biến số định tính; giá trị trung bình và độ lệch chuẩn để mô tả các biến số định lượng có phân bố chuẩn; giá trị trung vị, giá trị nhỏ nhất, giá trị

lớn nhất và khoảng phân vị 25 (25 và 75) để mô tả các biến định lượng không có phân phối chuẩn. So sánh tỷ lệ bằng kiểm định Chi bình phương (χ^2) hoặc kiểm định chính xác của Fisher trong trường hợp vi phạm giả định của kiểm định Chi bình phương; so sánh hai giá trị trung bình bằng kiểm định t, kiểm định Mann-Whitney; so sánh ba giá trị trung bình bằng kiểm định One-way ANOVA, kiểm định Kruskal-Wallis. Kiểm định Kolmogorov-Smirnov hoặc Shapiro-Wilk. Sử dụng hồi quy tuyến tính đa biến để tính toán hệ số hồi quy và khoảng tin cậy 95% nhằm tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi nồng độ galectin-3 lúc nhập viện ở nhóm bệnh nhân suy tim. Tương quan giữa các trị số hiển thị bằng hệ số r, kiểm định bằng hệ số p. Khảo sát sự tương quan giữa hai biến số bằng hệ số tương quan theo Pearson (r) (nếu biến số định lượng có phân bố chuẩn) hoặc Spearman (rs hoặc rho hoặc p) (nếu biến số định lượng không có phân bố chuẩn hoặc biến số dạng thứ bậc). Kiểm định giá trị của một xét nghiệm chẩn đoán dựa vào diện tích dưới đường cong AUC của đường cong ROC. Các kiểm định có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.2.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi đã được thông qua hội đồng Y đức của trường Đại Học Y Huế, cơ quan công tác và nghiên cứu là Bệnh Viện Trung Vương - thành phố Hồ Chí Minh. Tất cả các thông tin của đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được bảo mật và chỉ nhằm phục trong mục đích nghiên cứu. Các xét nghiệm trong nghiên cứu không gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Chương 3 **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM SUY TIM VÀ KHÔNG SUY TIM

3.1.1. Đặc điểm nhân trắc học

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân suy tim là $69,66 \pm 13,94$, nhóm không suy tim có tuổi trung bình $44,47 \pm 10,41$. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ ở nhóm suy tim tương đương nhau. Nhóm không suy tim tỷ lệ nữ cao hơn nam. BMI ở nhóm suy tim cao hơn BMI nhóm không suy tim $p > 0,05$.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Triệu chứng ghi nhận lúc nhập viện chủ yếu do huyết áp tăng và khó thở, kể đến là nhịp tim nhanh. tỷ lệ suy tim độ III theo NYHA chiếm đa số, chiếm 81,98%, còn lại là suy tim độ II và độ IV với tỷ lệ lần lượt là 10,81% và 7,21%. Không có suy tim độ I. Bệnh nhân suy tim có tiền sử bệnh tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao nhất 81,98%, kể đến bệnh động mạch vành 76,58%, bệnh đái tháo đường 34,23%, rối loạn lipid máu 61,26%, nhồi máu cơ tim 19,8% và hút thuốc lá 7,20%.

Chúng tôi ghi nhận có 11 trường hợp tử vong chiếm tỷ lệ 9,91%, triệu chứng xấu đi mới xuất hiện có tỷ lệ 5,41%, suy tim nặng hơn có tỷ lệ 4,51%, hội chứng vành cấp có tỷ lệ 5,40%, rối loạn nhịp tim có tỷ lệ 2,70% và biến cố tim mạch chung là 18,01%.

Độ lọc cầu thận ở nhóm chứng chủ yếu là chức năng thận bình thường 61,9% và giảm nhẹ 38,1%. Nhóm suy tim chủ yếu là độ lọc cầu thận giảm nhẹ 42,3%, còn lại phân bố ở độ lọc cầu thận giảm vừa và bình thường. Sự khác biệt về độ lọc cầu thận giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Các thông số siêu âm tim như LVEF thấp hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. LVDd, LVEDV, LVM, LVMI ở nhóm suy tim cao hơn nhóm không suy tim, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Siêu âm tim lần 1: Suy tim EF giảm chiếm tỷ lệ 39,81%, suy tim EF bảo tồn chiếm tỷ lệ 29,63% và suy tim EF giới hạn chiếm tỷ lệ 30,56%. Siêu âm tim lần 2: tỷ lệ suy tim EF bảo tồn cao hơn so với lúc mới vào viện 39,36% so với 29,63%, tỷ lệ suy tim EF giảm và suy tim EF giảm nhẹ giảm hơn so với lần đầu.

Nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện 1100,50 (506,43 - 2093,73) pg/mL cao hơn lúc trước xuất viện 331,19 (117,72 - 852,87) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện và trước xuất viện đều tăng cao ở bệnh nhân suy tim độ IV hơn ở bệnh nhân suy tim độ III và hơn suy tim độ II và có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$ và $p = 0,021$.

3.2. NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SUY TIM. SO SÁNH GIÁ TRỊ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở CÁC PHÂN NHÓM SUY TIM.

3.2.1. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim.

Bảng 3.1. Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim và không suy tim

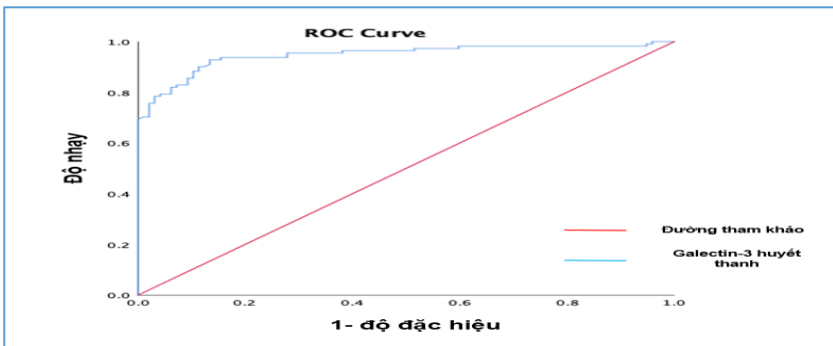
	Có suy tim (n=111)	Không suy tim (n=97)	
	Trung bình (ĐLC)	Trung bình (ĐLC)	
Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện	31,09 (11,65)	14,27 (3,51)	p<0,001*

Ghi chú: * Independent Samples t-test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở nhóm có suy tim cao hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.2. Độ nhạy, độ đặc hiệu của galectin-3 trong chẩn đoán suy tim

	Giá trị	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	AUC	p	95% CI
Galectin-3	17,355	92,8	86,60	0,947	<0,001	0,916 - 0,978



Biểu đồ 3.1. ROC của galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim

Nhận xét: Khi galectin-3 huyết thanh >17,355 ng/ml, có giá trị trong chẩn đoán suy tim với độ nhạy 92,80% và độ đặc hiệu là 86,60%, với diện tích đường cong AUC là 0,947 với 95% CI: 0,916 - 0,978, (p<0,001).

3.2.2. Mối liên quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh với các phân nhóm suy tim theo phân suất tống máu thất trái (EF).

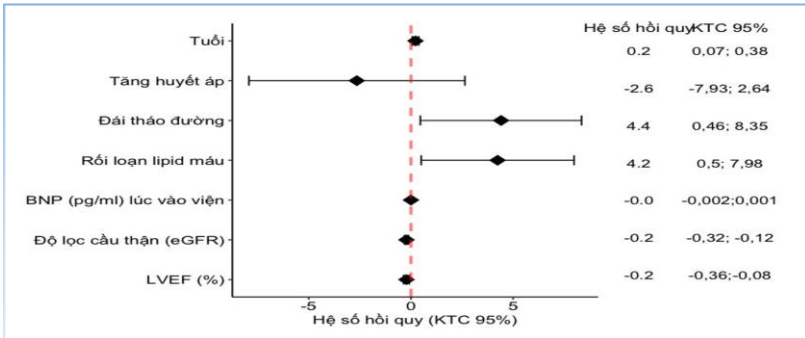
Thời điểm nhập viện, nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ở suy tim EF giảm $32,70 \pm 11,65$ ng/mL, kể đến là suy tim EF giảm nhẹ $31,47 \pm 11,60$ ng/mL và thấp nhất ở suy tim EF bảo tồn $27,58 \pm 10,28$ ng/mL, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p=0,182$. Trước khi xuất viện, chúng tôi thấy suy tim EF giảm nhẹ có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ($25,37 \pm 9,15$) ng/mL, kể đến là suy tim EF giảm ($24,76 \pm 9,65$) ng/mL, suy tim EF bảo tồn có nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ($23,32 \pm 10,12$) ng/mL, tuy nhiên khi kiểm định sự khác biệt giữa 3 nhóm, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,699$.

3.2.3. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 và các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân suy tim

Tuổi càng cao thì nồng độ galectin-3 huyết thanh càng cao và điều này có ý nghĩa thống kê $p=0,018$. Tỷ lệ bệnh nhân suy tim có bệnh kèm rối loạn lipid máu có nồng độ galectin-3 huyết thanh ở mức cao hơn có ý nghĩa thống kê $p=0,044$. Tuy nhiên, bệnh nhân suy tim có bệnh kèm tăng huyết áp, đái tháo đường typ 2, bệnh động mạch vành mạn tính, nhồi máu cơ tim nhưng không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

Bảng 3.3. Một số yếu tố liên quan đến galectin-3 lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim (mô hình tuyến tính đa biến) ($n=107$)

Các yếu tố	Hệ số hồi quy	Khoảng tin cậy 95%		p
		Giới hạn dưới	Giới hạn trên	
Tuổi	0,22	0,07	0,38	0,006
Tăng huyết áp	-2,65	-7,93	2,64	0,323
Đái tháo đường	4,41	0,46	8,35	0,029
Rối loạn lipid máu	4,24	0,5	7,98	0,027
BNP (pg/ml) lúc vào viện	-0,0002	-0,002	0,001	0,841
Độ lọc cầu thận (eGFR)	-0,22	-0,32	-0,12	<0,001
LVEF (%)	-0,22	-0,36	-0,08	0,003



Biểu đồ 3.5. Một số yếu tố liên quan đến galectin-3 lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim (mô hình hồi quy tuyến tính đa biến)

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện:

- Liên quan với tuổi $\beta = 0,22$ ng/ml với (95% CI: 0,07 -0,38) có ý nghĩa thống kê $p = 0,006$.
- Liên quan với đái tháo đường typ 2 $\beta = 4,41$ với (95% CI: 0,46 -8,35) có ý nghĩa thống kê $p=0,029$.
- Liên quan với rối loạn lipid máu $\beta = 4,24$ với (95% CI: 0,5 - 7,98) có ý nghĩa thống kê $p=0,027$.
- Liên quan với độ lọc cầu thận $\beta = -0,22$ với (95% CI: -0,32; - 0,12) có ý nghĩa thống kê $p<0,001$
- Liên quan với LVEF $\beta = -0,22$ với (95% CI: -0,36; -0,08) có ý nghĩa thống kê $p = 0,003$
- Không có liên quan với tăng huyết áp và nồng độ BNP với $p>0,05$.

3.3. MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH VỚI CÁC THÔNG SỐ LIÊN QUAN TÁI CẤU TRÚC CƠ TIM TRÊN SIÊU ÂM TIM VÀ XÉT NGHIỆM BNP.

3.3.1. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 lúc nhập viện và các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trong siêu âm tim.

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa thông số tái cấu trúc thất trái trong siêu âm tim và nồng độ galectin-3 lúc nhập viện

	Bệnh thường (n=5)	Tái cấu trúc đồng tâm (n=13)	Phì đại đồng tâm (n=27)	Phì đại lệch tâm (n=62)	P
Nồng độ galectin-3 Trung bình (Độ lệch chuẩn) (ng/ml)	22,32 (8,97)	25,39 (11,35)	29,62 (11,74)	33,19 (10,86)	0,026*

Ghi chú: *Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện tăng cao nhất ($33,19 \pm 10,86$ ng/ml) ở nhóm suy tim có phì đại thất trái lệch tâm, thấp hơn ($29,62 \pm 11,74$ ng/ml) ở nhóm suy tim có phì đại thất trái đồng tâm, thấp hơn nữa ở nhóm tái cấu trúc thất trái đồng tâm và nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ở nhóm suy tim cấu trúc thất trái bình thường. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,026$.

3.3.2. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim.

Bảng 3.5. Mối tương quan giữa galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim lúc nhập viện ở bệnh nhân suy tim

	Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện		
	n	r	p
LA (mm)	90	-0,061**	0,571
LVEDV	99	0,161	0,110
LVESV	98	0,180	0,076
LVPWTd (mm)	107	-0,218*	0,024
LVPWTs (mm)	107	-0,266*	0,006
LVEF (%)	108	-0,203**	0,035
LVM	107	-0,033	0,733
LVMI (g/m ²)	107	0,023	0,816
RWT	107	-0,193*	0,046

Ghi chú: *Hệ số tương quan Spearman, **Hệ số tương quan Pearson

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, có sự tương quan nghịch giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với độ dày thành sau thất trái tâm trương (LVPWTd), độ dày thành sau thất trái tâm thu (LVPWTs), phân suất tổng máu thất trái (LVEF) và Độ dày thành tương đối (RWT) có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, không có sự tương quan giữa đường kính nhĩ trái (LA) với galectin-3 huyết thanh $p=0,057$. Thể tích thất trái cuối tâm thu (LVEDV), thể tích thất trái cuối tâm trương (LVESV) đều không có tương quan có ý nghĩa thống kê với galectin-3 huyết thanh.

3.3.3. Tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP

Bảng 3.6. *Mối tương quan giữa galectin-3 với BNP ở bệnh nhân suy tim*

	Galectin-3 (ng/ml) lúc vào viện			Galectin-3 (ng/ml) trước xuất viện		
	n	rho*	p	n	rho*	p
BNP (pg/ml) lúc vào viện	110	0,2	0,036	102	0,137	0,17
BNP (pg/ml) trước xuất viện	102	0,143	0,152	101	0,164	0,101

Ghi chú: *Hệ số tương quan Spearman

Nhận xét: Chúng tôi xét nghiệm BNP 110 bệnh nhân lúc vào viện, nhưng chỉ có 102 bệnh nhân xét nghiệm BNP lần 2 vì có 8 bệnh nhân tử vong trong thời gian n Galectin-3 huyết thanh có tương quan thuận với BNP, tuy nhiên chỉ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm nhập viện với hệ số tương quan $r = 0,200$, $p = 0,036$.

3.4. NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH TRONG TIỀN LƯỢNG BIẾN CỐ TIM MẠCH.

3.4.1. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với mức độ suy tim theo NYHA

Bảng 3.7. *Nồng độ galectin-3 huyết thanh với mức độ suy tim theo NYHA*

Phân độ suy tim	Nồng độ Galectin-3 lúc nhập viện				Nồng độ Galectin-3 trước xuất viện			
	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p
Độ II	12	27,43	11,30	0,140*	12	20,12	6,94	0,045**
Độ III	91	30,97	11,58		84	24,12	9,81	
Độ IV	8	37,91	11,42		6	31,44	6,06	

Ghi chú: *One way ANOVA; **Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất ở những bệnh nhân suy tim NYHA độ IV, thấp hơn ở suy tim NYHA III và thấp nhất ở những bệnh nhân suy tim NYHA II. Tuy nhiên, chỉ có ý nghĩa trên phương diện thống kê ở thời điểm trước khi xuất viện với $p = 0,045$, tại thời điểm nhập viện không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,140$.

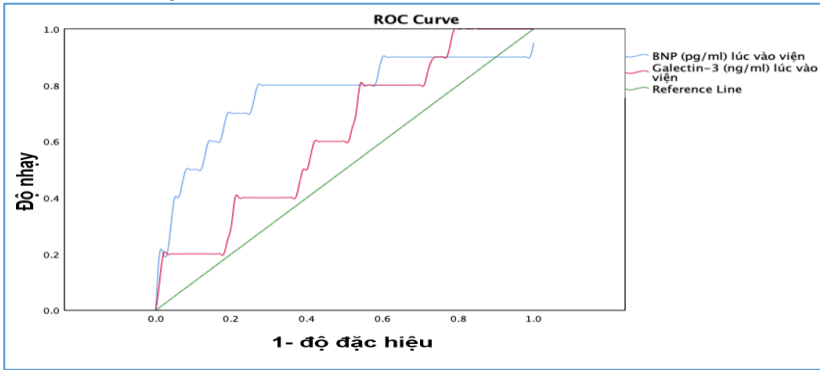
Bảng 3.8. Mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các biến cố tim mạch

	Nồng độ Galectin-3 lúc nhập viện				Nồng độ Galectin-3 trước xuất viện				
	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p*	n	Trung bình	Độ lệch chuẩn	p**	
Triệu chứng xấu đi/ mới xuất hiện	Có	6	31,5	10,8	0,933	3	27,9	4,4	0,328
	Không	105	31,1	11,7		99	24,0	9,7	
Suy tim nặng hơn	Có	5	37,7	13,1	0,194	4	28,9	10,6	0,344
	Không	106	30,8	11,6		98	23,9	9,5	
Hội chứng động mạch vành cấp	Có	6	40,7	19,9	0,266	5	32,7	14,1	0,131
	Không	105	30,5	10,9		97	23,6	9,1	
Rối loạn nhịp	Có	3	37,7	12,1	0,323	2	34,6	3,3	0,106
	Không	108	30,9	11,6		100	23,8	9,5	
Tử vong	Có	11	35,2	14,5	0,221	2	37,6	7,6	0,066
	Không	100	30,6	11,3		100	23,8	9,4	
Biến cố tim mạch chung	Có	20	36,5	15,8	0,085	11	31,2	11,4	0,028
	Không	91	29,9	10,3		99	23,2	9,0	

Ghi chú: * Independent Samples t-Test, ** Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Nhận xét: Nồng độ galectin-3 huyết thanh cao hơn ở tất cả các biến cố tim mạch như triệu chứng xấu đi, suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp tim, tử vong và biến cố tim mạch chung nhưng khi kiểm định thống kê chỉ có ý nghĩa thống kê với biến cố tim mạch chung ở thời điểm trước khi xuất viện $p=0,028$.

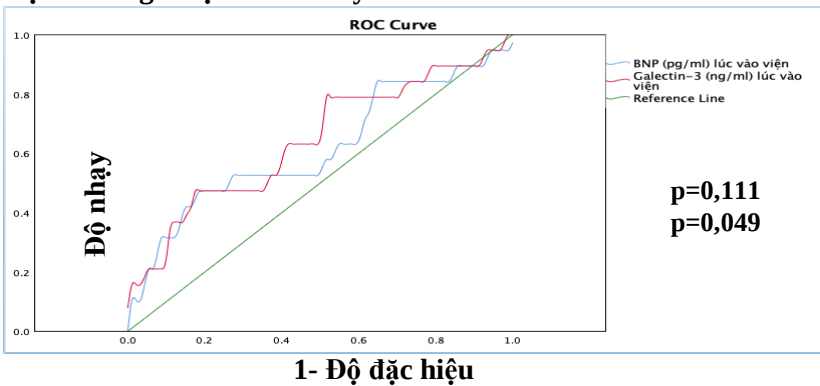
3.4.7. Galectin-3 huyết thanh và BNP trong tiên lượng tử vong ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.6. Đường cong ROC của BNP và galectin-3 trong tiên đoán biến cố tử vong ở nhóm bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tử vong là 27,85 ng/ml; AUC= 0,624 (95% CI: 0,453 - 0,795); Độ nhạy: 80,0% (CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77). Điểm cắt tốt nhất của BNP trong tiên lượng tử vong là 1740 pg/ml; AUC= 0,768 (95% CI: 0,575 - 0,961); Độ nhạy: 80,0% (95% CI: 55,21 - 104,79); Độ đặc hiệu 74,00% (95% CI: 65,40 - 82,60). Diện tích vùng khác biệt là 0,144; ($p=0,183$).

3.2.10. Galectin-3 huyết thanh và BNP trong tiên lượng biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim



Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của BNP và galectin-3 trong tiên đoán biến cố tim mạch chung ở bệnh nhân suy tim

Nhận xét: Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố **tim mạch** là 39,35 ng/ml; AUC= 0,644 (95% CI: 0,496 - 0,792; p=0,049); Độ nhạy: 47,40% (95% CI: 23,20-66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24). Điểm cắt tốt nhất của BNP trong tiên lượng **biến cố tim mạch** là 2179,68 pg/ml; AUC= 0,617 (95% CI: 0,461 - 0,772; p=0,111); Độ nhạy: 47,4.0% (95% CI: 24,92 - 69,82); Độ đặc hiệu 82,40% (95% CI: 73,31 - 89,33). Diện tích vùng khác biệt là 0,027; (p=0,785).

Chương 4 **BÀN LUẬN**

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

4.1.1. Đặc điểm về nhân trắc học

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm suy tim là $69,66 \pm 13,94$, nhóm không suy tim $44,47 \pm 10,41$, tuy nhiên nhóm không suy tim trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu để xác định điểm cắt của galectin-3 trong chẩn đoán suy tim. Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch nói chung và suy tim nói riêng. Tỷ lệ suy tim tăng dần theo tuổi, ngày nay tỷ lệ suy tim ngày càng có độ tuổi trung bình cao hơn, đó là nhờ những tiến bộ của y học, việc điều trị các bệnh nền tốt hơn. Về giới tính, trong nhóm nghiên cứu chúng tôi nam giới có tỷ lệ 54,05% và nữ giới tỷ lệ 45,95% , tỷ lệ nam/nữ = 1,18. So sánh với một số nghiên cứu khác của các tác giả trong và ngoài nước cũng cho thấy nam giới có tỷ lệ cao hơn.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đa số bệnh nhân suy tim có triệu chứng khó thở hoặc huyết áp tăng cao làm bệnh nhân phải nhập viện. Suy tim theo phân độ NYHA III chiếm tỷ lệ cao NYHA II và NYHA IV có tỷ lệ thấp hơn. Bệnh đồng mắc chủ yếu là tăng huyết áp, bệnh động mạch vành mạn tính, rối loạn lipid máu, và đái tháo đường typ 2. Tại Hoa Kỳ, tăng huyết áp là bệnh đồng mắc nhiều nhất của suy tim và là yếu tố nguy cơ cao gây tử vong trong nhiều nghiên cứu. Các nghiên cứu trên thế giới thấy rằng: bệnh nhân vừa có bệnh tăng huyết áp, và bệnh động mạch vành hoặc đái tháo đường typ 2 chiếm tỷ lệ rất cao. Mô hình bệnh tim mạch của nước ta hiện nay cũng gần như các nước.

Biến đổi các xét nghiệm trên hai nhóm suy tim và không suy tim cho thấy không có sự khác biệt về công thức bạch cầu. Chúng tôi thấy

có sự khác biệt về độ lọc cầu thận, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Trong tiêu chuẩn chọn nhóm chứng, chúng tôi chọn bệnh nhân không có suy thận. Nồng độ BNP huyết thanh lúc vào viện cao hơn lúc trước xuất viện có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi điều trị suy tim theo khuyến cáo của ESC 2016 với điều trị cơ bản các thuốc ức chế men chuyển/ức chế thụ thể angiotensin II, kháng adosteron, ức chế beta... Việc điều trị chuẩn, cải thiện tình trạng suy tim trước khi xuất viện, nên nồng độ BNP huyết thanh giảm đi đáng kể.

4.2. SỰ BIẾN ĐỔI NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SUY TIM. SO SÁNH GIÁ TRỊ GALECTIN-3 HUYẾT THANH Ở CÁC PHÂN NHÓM SUY TIM.

4.2.1. Sự biến đổi nồng độ galectin-3 huyết thanh ở đối tượng nghiên cứu

Nồng độ galectin-3 huyết thanh ở nhóm suy tim cao hơn nhóm không suy tim có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả này của chúng tôi đồng nhất với nhiều kết quả nghiên cứu về galectin-3 đã được công bố.

Ngoài ra, trong nghiên cứu chúng tôi còn thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim vào thời điểm lúc nhập viện cao hơn thời điểm trước xuất viện có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Kết quả galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện cũng tương tự như nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Tuy nồng độ galectin-3 huyết thanh ở thời điểm trước xuất viện thấp hơn lúc vào viện nhưng vẫn ở mức cao ($24,08 \pm 9,55$) ng/mL, cao hơn điểm cắt chẩn đoán suy tim và với kết quả tham chiếu của bộ kit đưa ra.

4.2.2. Giá trị chẩn đoán của galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim

Trong chẩn đoán suy tim, nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc nhập viện với điểm cắt là $>17,355$ ng/ml và diện tích dưới đường cong $AUC = 0,947$; 95% CI: 0,916 - 0,978 ($p < 0,001$); có độ nhạy 92,80%, độ đặc hiệu 86,60% ($p < 0,001$). Ở Việt Nam có nghiên cứu của Nguyễn Thúy Nga cho thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim có độ nhạy 85% và độ đặc hiệu là 94% tại điểm cắt là 19,1 ng/ml. Các tác giả nước ngoài như Yu, Chen K, Van Kimmenade cũng cho thấy galectin-3 huyết thanh trong chẩn đoán suy tim dù điểm cắt khác nhau theo tham chiếu của bộ kit đưa ra, nhưng diện tích dưới đường cong AUC đều có giá trị tốt trong chẩn đoán suy tim với độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

4.2.3. Giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim theo phân suất tống máu thất trái (EF).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả siêu âm tim lúc mới vào viện cho thấy suy tim EF giảm có nồng độ galectin-3 huyết thanh cao nhất, kế đến là suy tim EF giảm nhẹ, suy tim EF bảo tồn có nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p=0,182$. Trong nghiên cứu de Boer, Coburn, E kết luận rằng có sự tăng giống nhau về mức độ galectin-3 ở những bệnh nhân suy tim phân suất tống máu bảo tồn có tương quan mạnh với tử vong do mọi nguyên nhân và tái nhập viện do suy tim hơn ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm.

4.2.4. Mối liên quan của nồng độ galectin-3 huyết thanh với các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Trong mô hình tuyến tính đa biến với một số yếu tố tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, BNP, eGFR, LVEF với galectin-3 huyết thanh, mô hình dự đoán rằng: nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng có ý nghĩa thống kê ở những bệnh nhân suy tim có rối loạn lipid máu, bệnh nhân đái tháo đường typ 2, tuổi cao, độ lọc cầu thận giảm và EF giảm. Không thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa galectin-3 lúc nhập viện với tình trạng tăng huyết áp và nồng độ BNP lúc nhập viện.

4.3. KHẢO SÁT MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH VỚI CÁC THÔNG SỐ LIÊN QUAN TÁI CẤU TRÚC CƠ TIM TRÊN SIÊU ÂM TIM VÀ XÉT NGHIỆM BNP HUYẾT THANH Ở BỆNH NHÂN SUY TIM.

4.3.1. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim.

Có mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh thấp nhất ở những bệnh nhân suy tim có tái cấu trúc thất trái bình thường, nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao hơn ở những bệnh nhân tái cấu trúc đồng tâm, galectin-3 huyết thanh tăng cao hơn nữa ở bệnh nhân suy tim có phì đại thất trái đồng tâm và nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao nhất trong suy tim có phì đại thất trái lệch tâm, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Quá trình tái cấu trúc tim có vai trò quan trọng của galectin-3 trong việc kích hoạt và tăng sinh các nguyên bào sợi, làm tăng tổng hợp sợi collagen và kích hoạt phản ứng viêm. Galectin-3 là một chỉ điểm

sinh học của viêm và xơ hóa, có liên quan chặt chẽ với sự tái cấu trúc bất lợi cho cơ tim và làm rối loạn chức năng tâm thu và tâm trương tâm thất.

4.3.2. Mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và BNP

Chúng tôi cũng khảo sát thấy nồng độ galectin-3 huyết thanh có tương quan thuận với BNP, có ý nghĩa thống kê tại thời điểm nhập viện với hệ số tương quan $r=0,200$ và $(p=0,036)$

Trong nghiên cứu chúng tôi, phân tích đường cong ROC trong dự đoán biến cố tử vong trong thời gian nằm viện của nồng độ galectin-3 huyết thanh AUC là 0,624 (95% CI: 0,453 - 0,795), AUC của BNP là 0,768 (95% CI: 0,575 - 0,961). Diện tích khác biệt giữa hai vùng là 0,144 không có ý nghĩa thống kê với $p=0,183$. Các tác giả trên thế giới kết luận sự kết hợp của cả galectin-3 và BNP làm tăng đáng kể AUC trong dự đoán biến cố tử vong hơn một mình BNP. Qua kết quả nghiên cứu của chúng tôi, khả năng tiên lượng của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở mức trung bình và không tốt bằng chỉ điểm sinh học tiêu chuẩn được đưa vào các khuyến cáo trên thế giới là BNP. Có thể do thời gian theo dõi biến cố quá ngắn, galectin-3 là một chỉ điểm sinh học của sự viêm mạn tính và sự xơ hóa cơ tim, không phụ thuộc vào sức căng của cơ tim và sự căng thành tim như BNP.

4.4. KHẢO SÁT GIÁ TRỊ CỦA NỒNG ĐỘ GALECTIN-3 HUYẾT THANH TRONG TIÊN LƯỢNG CÁC BIẾN CỐ TIM MẠCH

4.4.1. Nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng biến cố suy tim nặng hơn

Chúng tôi có kết quả galectin-3 huyết thanh trước khi xuất viện tăng có liên quan với độ nặng của suy tim theo NYHA có ý nghĩa thống kê. Diện tích dưới đường cong của galectin-3 trong tiên lượng suy tim nặng hơn với AUC=0,675 (95% CI: 0,387 - 0,962; $p=0,188$); độ nhạy 60% (95% CI: 17,06 - 102,94); Độ đặc hiệu 87,7% (95% CI: 81,49 - 93,98). Với mức tiên lượng trung bình trong khả năng suy tim xấu hơn, galectin-3 cần có thêm những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi thời gian lâu hơn.

4.4.2. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng hội chứng động mạch vành cấp

Chúng tôi thấy rằng nồng độ galectin-3 huyết thanh lúc vào viện và trước xuất viện tăng cao hơn ở những bệnh nhân suy tim có biến cố hội chứng động mạch vành cấp so với không xảy ra biến cố này.

Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng hội chứng vành động cấp là 31,20 ng/ml; AUC= 0,673 (95% CI: 0,405 - 0,941; $p=0,155$); Độ nhạy: 83,3% (95% CI: 53,51 - 113,15); Độ đặc hiệu 58,1% (95% CI: 48,66 - 67,53). Các nghiên cứu trên thế giới thấy rằng galectin-3 huyết thanh cao ở bệnh nhân hội chứng động mạch vành cấp thì khả năng tái nhồi máu cơ tim và suy tim mới xuất hiện khá cao. Hội chứng động mạch vành cấp sẽ diễn tiến đến tái cấu trúc cơ tim, xơ hóa cơ tim, vì vậy sẽ dẫn đến suy tim và galectin-3 là một phân khúc quan trọng trong quá trình tái cấu trúc cơ tim và suy tim.

4.4.3. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng rối loạn nhịp

Chúng tôi đã tìm ra điểm cắt tốt nhất của galectin-3 huyết thanh trong tiên đoán khả năng rối loạn nhịp tim là 27,85 ng/ml với diện tích dưới đường cong AUC là 0,671 (95% CI: 0,437 - 0,906; $p=3,13$); Độ nhạy 100% (95% CI: 100 - 100); Độ đặc hiệu 45,4% (95% CI: 35,98 - 54,76%). Chúng tôi chỉ phát hiện được 3 trường hợp rối loạn nhịp mới xuất hiện và galectin-3 huyết thanh cao hơn ở nhóm này nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tác giả Baggen thấy sự tương quan có ý nghĩa giữa galectin-3 với chức năng tim, các biến cố tim mạch như tử vong do mọi nguyên nhân, suy tim nặng hơn, rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân tim bẩm sinh.

4.4.4. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân

điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng tử vong là 27,85 ng/ml; AUC= 0,577 (95% CI: 0,398 - 0,756; $p=0,402$); Độ nhạy: 72,7% (95% CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77). Điểm cắt tốt nhất của BNP trong tiên lượng tử vong là 1740 pg/ml với diện tích dưới đường cong AUC là 0,768 (95% CI: 0,575 - 0,961); Độ nhạy 80% (95% CI: 55,21 - 104,79); Độ đặc hiệu 74,00% (95% CI: 65,04 - 82,60). Diện tích khác biệt của hai vùng này là 0,144 và không có ý nghĩa thống kê.

Các nhà nghiên cứu đã quan tâm đến giá trị lặp lại của galectin-3 ở bệnh nhân suy tim. Galectin-3 huyết thanh rất ổn định trong khoảng thời gian 6 tháng. Sau khi hiệu chỉnh các yếu tố nguy cơ suy tim, galectin-3 vẫn có giá trị tiên lượng độc lập mạnh ($p<0,001$) so với $p=0,003$ khi phối hợp galectin-3 với tuổi, giới, BNP và độ lọc cầu thận.

4.4.5. Nồng độ galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung.

Nồng độ galectin-3 huyết thanh tăng cao ở bệnh nhân có biến cố tim mạch chung ở cả 2 thời điểm mới vào viện (36,5 ng/mL so với 29,9 ng/mL) với $p=0,085$ không có ý nghĩa thống kê và trước khi xuất

viện (31,2 ng/mL so với 23,2 ng/mL) có ý nghĩa thống kê với $p=0,028$. Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng biến cố tim mạch chung là 39,35 ng/ml; AUC= 0,617 (95% CI: 0,466 - 0,768; $p=0,103$); Độ nhạy: 45% (95% CI: 23,20 - 66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24).

Nhìn chung, Nhiều nghiên cứu lâm sàng và thực nghiệm đã sử dụng một dữ liệu lớn với những mô hình nghiên cứu khác nhau để phân tích tầm quan trọng của galectin-3 trong xơ hóa và tái cấu trúc tim. Nồng độ galectin-3 huyết thanh có thể được coi là một chỉ điểm sinh học đầy hứa hẹn để đánh giá, phân tầng nguy cơ và dự đoán kết cục của bệnh tim mạch nói chung và suy tim nói riêng.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 208 bệnh nhân (111 bệnh nhân suy tim và 97 bệnh nhân không suy tim), đánh giá bệnh nhân tại thời điểm nhập viện và trước khi bệnh nhân xuất viện, theo dõi các biến cố tim mạch xảy ra trong thời gian nằm viện, chúng tôi rút ra kết luận như sau:

1. Đánh giá sự biến đổi nồng độ của galectin-3 huyết thanh ở bệnh nhân suy tim. So sánh giá trị nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim.

- Trong chẩn đoán suy tim: Điểm cắt tốt nhất của nồng độ galectin-3 huyết thanh là $>17,355$ ng/ml. Độ nhạy 92,80%; độ đặc hiệu 86,60%; AUC = 0,947; 95% CI: 0,916 - 0,978 ($p<0,001$).

- Giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh ở các phân nhóm suy tim theo phân suất tổng máu thất trái (EF):

- + Galectin-3 huyết thanh lúc vào viện tăng cao nhất ở HFrEF, thấp hơn ở HFmrEF và thấp nhất ở HFpEF, $p=0,182$.

- + Nồng độ galectin-3 huyết thanh thời điểm trước xuất viện tương đương nhau ở HFrEF, HFmrEF và HFpEF $p=0,699$.

2. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các thông số liên quan tái cấu trúc cơ tim trên siêu âm tim và xét nghiệm BNP huyết thanh ở bệnh nhân suy tim.

- Có mối tương quan nghịch và không chặt giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh và phân suất tổng máu thất trái (LVEF) ($r=-0,203$, $p=0,035$), độ dày thành sau thất trái tâm trương (LVPWTd) ($r=-0,218$, $p=0,024$), độ dày thành sau thất trái tâm thu (LVPWTs) ($r=-0,266$, $p=0,006$), độ dày thành tương đối (RWT) ($r=-0,193$, $p=0,046$).

- Có mối liên quan giữa nồng độ galectin-3 huyết thanh với các kiểu hình tái cấu trúc thất trái trên siêu âm tim (phì đại thất trái lệch tâm, phì đại thất trái đồng tâm, tái cấu trúc thất trái đồng tâm, và thất trái bình thường), $p=0,026$.

- Có mối tương quan thuận và không chặt giữa galectin-3 huyết thanh lúc vào viện với BNP huyết thanh ($r=0,20$, $p=0,036$).

3. Khảo sát giá trị của nồng độ galectin-3 huyết thanh trong tiên lượng các biến cố tim mạch như suy tim nặng hơn, hội chứng động mạch vành cấp, rối loạn nhịp thất và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian nằm viện ở bệnh nhân suy tim.

- Trong tiên lượng biến cố tim mạch chung: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 39,35 ng/ml. Độ nhạy: 47,40% (95% CI: 23,20-66,80); Độ đặc hiệu 82,4% (95% CI: 74,60 - 90,24). AUC= 0,644 (95% CI: 0,496 - 0,792; $p=0,049$).

- Trong tiên lượng khả năng suy tim nặng hơn: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 43,55 ng/ml. Độ nhạy 60% (95% CI: 17,06 - 102,94); Độ đặc hiệu 87,7% (95% CI: 81,49 - 93,98); AUC=0,675 (95% CI: 0,387 - 0,962; $p=0,188$).

- Trong tiên lượng tử vong do mọi nguyên nhân: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 27,85 ng/ml. Độ nhạy: 72,7% (95% CI: 46,41 - 99,05); Độ đặc hiệu 46,0% (95% CI: 36,23 - 55,77); AUC= 0,577 (95% CI: 0,398 - 0,756; $p=0,402$).

- Trong tiên lượng khả năng hội chứng vành cấp: điểm cắt tốt nhất của galectin-3 là 31,20 ng/ml. Độ nhạy: 83,3% (95% CI: 53,51 - 113,15); Độ đặc hiệu 58,1% (95% CI: 48,66 - 67,53); AUC= 0,673 (95% CI: 0,405 - 0,941; $p=0,155$).

- Điểm cắt tốt nhất của galectin-3 trong tiên lượng khả năng rối loạn nhịp tim là 27,85 ng/ml; Độ nhạy: 100% (95% CI: 100 - 100); Độ đặc hiệu 45,4% (95% CI: 35,98 - 54,76); AUC= 0,671 (95% CI: 0,437 - 0,906; $p=0,313$).

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả nghiên cứu nay, chúng tôi đề xuất một số kiến nghị như sau:

1. Định lượng nồng độ galectin-3 huyết thanh như một chỉ điểm sinh học đơn độc hay phối hợp với BNP trong chẩn đoán, phân tầng và tiên lượng khả năng suy tim.
2. Tiếp tục tiến hành các nghiên cứu lớn hơn (đa trung tâm, số lượng bệnh nhân lớn hơn) và thời gian theo dõi dài hơn về galectin-3 huyết thanh trong các bệnh cảnh lâm sàng khác nhau của suy tim để hiểu rõ hơn về vai trò tiên lượng của chỉ điểm sinh học này.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

1. Đây là nghiên cứu quan sát với cỡ mẫu nhỏ, số liệu của đối tượng tham gia nghiên cứu chỉ được thu thập từ một trung tâm nghiên cứu.
2. Thời gian theo dõi ngắn (trong thời gian nằm viện), có thể chưa đủ để ghi nhận đầy đủ các biến cố tim mạch nặng sau suy tim.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC LIÊN QUAN ĐÃ CÔNG BỐ

1. Bùi Thị Thanh Hiền, Đinh Hiếu Nhân, Hoàng Anh Tiến (2017), Khảo sát nồng độ galectin-3 trên bệnh nhân suy tim, Tạp chí Y Dược học, Tập 7, số 5, tháng 11 – 2017, trang 101 – 106.

2. Bùi Thị Thanh Hiền, Hoàng Anh Tiến, Đinh Hiếu Nhân (2019), Kết quả bước đầu nghiên cứu nồng độ galectin-3 ở bệnh nhân suy tim, Tạp chí Y Dược học, Tập 9, số 6 + 7, tháng 12 – 2019, trang 89 – 94.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

BUI THI THANH HIEN

**STUDY ON GALECTIN-3 IN PATIENTS
WITH HEART FAILURE**

Specialization: Internal Medicine

No: 9720107

MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE – 2022

The work is completed at
University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Academic supervisors:

Assoc.Prof. Hoang Anh Tien, MD, PhD
Dinh Hieu Nhan, MD, PhD

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The dissertation will be defended at Hue University Doctoral

Dissertation Evaluation Committee meeting venue:

Time: Date: Month: Year: 2022

The dissertation can be found at:

1. National Library of Vietnam
2. Library of University of Medicine of Pharmacy, Hue University

INTRODUCTION

1. Rationale for the study

Heart failure is associated with high rates of morbidity and mortality. Despite the advanced progress in its treatment, heart failure remains poor prognosis after the onset of symptomatic heart failure. The pathophysiology has many mechanisms involved, ranging from neuro-humoral responses to morphological and histological changes. The remodeling process not only affects the structure and size of the cardiac chambers, the pathogenesis but also affects the immunohistochemical factors on cardiomyocytes and the substrate through the process of necrosis and programmed cell death.

In recent years, biomarkers are gaining greater attention for their utility in diagnosis and prognostication of heart failure. The most commonly used ones are the B-type natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-ProBNP), the combination of Troponin and BNP or NT-ProBNP and especially galectin-3 – a recent novel biomarker. Numerous experimental studies have demonstrated the important role of Galectin-3 in revealing the pathophysiological characteristics of fibrosis and cardiac remodeling, which open the way for new and promising approaches in the pathogenesis, treatment and prognosis of heart failure.

We conducted the research entitled “Study on galectin-3 in patients with heart failure” with three following objectives:

(1) To evaluate the changes in galectin-3 concentrations in patients with heart failure and to compare galectin-3 levels according to the severity of heart failure.

(2) To examine the correlation between galectin-3 concentration and parameters related to myocardial remodeling on echocardiography and serum BNP test in patients with heart failure.

(3) To investigate the diagnostic value of galectin-3 in predicting cardiovascular events such as worsening heart failure, acute coronary syndrome, ventricular arrhythmias and all-cause in-hospital mortality in patients with heart failure.

2. Scientific contributions and practical implications

This study is to confirm the diagnostic value of serum galectin-3 in heart failure and to examine the association of serum galectin-3 with cardiovascular events, left ventricular remodeling index and BNP in patients with heart failure. Findings from this research indicated the feasibility of utilizing serum galectin-3 concentration in clinical

practice to early diagnosis of heart failure, myocardial remodeling which contribute to the prognosis and risk stratification of patients with heart failure, especially when combined with other indices.

3. Contributions of the dissertation

This is one of the first studies in Vietnam on the diagnostic value of serum galectin-3 in subjects with heart failure. Elevated serum galectin-3 levels are of value in predicting cardiovascular events in patients with heart failure in general. A high galectin-3 levels were associated with an increased risk of left ventricular remodeling and positively correlated with BNP at the time of admission. This discovery has the potential to impact on clinical practice, becoming one of the valuable tools to support physicians in the diagnosis and prognosis for patients with heart failure.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.1. OVERVIEW OF HEART FAILURE

1.1.1. Definition of heart failure

According to the European Society of Cardiology (ESC) 2016 recommendation, “heart failure (HF) is a clinical syndrome characterized by typical symptoms (ie. breathlessness, ankle swelling and fatigue) that may be accompanied by signs (ie. elevated jugular venous pressure, pulmonary crackles and peripheral edema) caused by a structural and/or functional cardiac abnormality, resulting in a reduced cardiac output and/or elevated intracardiac pressures at rest or during exercise/stress”.

1.1.2. Cardiac remodeling in heart failure

Left ventricular (LV) remodeling results from a complex series of events occurring at the cellular and molecular levels. These changes include myocardial cell hypertrophy; changes in the contractile properties of myocytes, progressive loss of cardiomyocytes due to necrosis, apoptosis and autophagic cell death.

LV remodeling refers to changes of left ventricular in volume, mass, and geometry that occurs after cardiac injury and/or abnormal hemodynamic. LV remodeling contributes to the progression of heart failure because of the mechanical burden caused by its reshaping. Moreover, the increase in LV end-diastolic volume, along with LV wall thinning leading to afterload mismatch which may contribute further to a decrease in stroke volume. Increasing LV dilatation also result in tethering of the papillary muscles, leading to functional mitral

regurgitation and further hemodynamic overloading of the ventricle. Taken together, pressure overload due to LV remodeling contributes to the progression of heart failure.

Cardiac remodeling is an important determinant of the clinical outcome of heart failure, as it is associated with disease progression and poor prognosis. Cardiac remodeling and interstitial fibrosis, which promote alteration of the extracellular matrix, an important factor associated with clinical events, disease progression, and poor prognosis in patients with HF. The clinical manifestations of cardiac remodeling are changes in cardiac morphology and function, while histological manifestations are structural disturbances such as myocardial cell hypertrophy, cardiac fibroblast proliferation, and fibrosis and cell death. Therefore, the goal of many HF treatments are to slow or reverse this remodeling process.

1.1.3. Diagnosis of heart failure

Diagnosis of heart failure according to ESC 2016 (Figure 1.1):

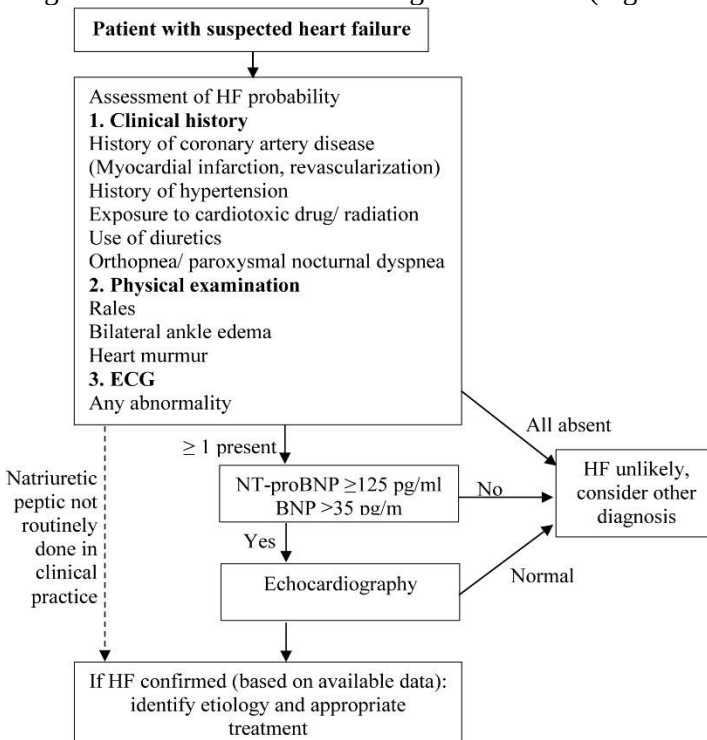


Figure 1.1. Diagnostic algorithm for a diagnosis of heart failure (non acute onset) according to ESC 2016

1.2. OVERVIEW OF ECHOCARDIOGRAPHY IN HEART FAILURE

Echocardiography assesses the severity of systolic and diastolic dysfunction of the ventricular chambers. It helps to find causes of heart failure and evaluate the situation of myocardial ischemia. This is a common method to evaluate LV function through parameters such as fractional shortening, end systolic volume, end diastolic volume, especially LV ejection fraction (EF).

1.3. OVERVIEW OF BNP IN HEART FAILURE

The B-type natriuretic peptide (BNP) is synthesized and released mainly by cardiomyocytes and the major source of secretion is from the left ventricle in the early stages of heart failure: as the disease progresses, the right atrium and right ventricle also secrete more BNP. Its levels are increased with elevated LV pressure or with an increase in LV filling volume, thus BNP reflects LV dysfunction.

1.4. OVERVIEW OF GALECTIN-3 IN HEART FAILURE

Galectin-3 structure

Galectin-3 is a member of Chimera-type lectin family which is characterized by having one carbohydrate-binding and one non-carbohydrate-binding. It is a protein encoded by the LGALS3 gene, located on chromosome 14 at locus q21-q22 and has a molecular weight of 29-35 kDa. Galectin-3 has a C-termini (CRD: carbohydrate recognition domain) of about 130 amino acids. The C-termini is followed by a long tail, the H-domain, and terminated by the N-termini. The extended N-terminal domain consists of a relatively flexible structure of repeating sequences of amino acid (110-130 amino acids in total). The C-termini is responsible for lectin activity, the N-termini is required for the full biological activities of galectin-3.

Function of galectin-3

Galectin-3 is a β -galactose-binding protein, water-soluble, and secreted in macrophages. Its main mechanism is to bind and activate fibroblasts to form collagen and scar tissue, leading to progressive myocardial fibrosis. Galectin-3 is present in both the nuclear and cytoplasmic compartments, and is able to move from the plasma cell into the nucleus by direct or indirect pathways. Galectin-3 has the ability to bind to cell surfaces and extracellular polysaccharide substrates. It is involved in many biological processes such as cell-cell adhesion and cell-extracellular matrix, cell growth and differentiation, cell cycle, signaling, apoptotic cell death and angiogenesis.

Role of galectin-3 in cardiac remodeling and fibrosis

Numerous experimental studies in animals as well as in humans demonstrating that galectin-3 plays a crucial role in cardiac remodeling and fibrosis. Cardiac fibrosis through different mechanisms such as cardiac fibroblasts when exposed to recombinant galectin-3 leads to proliferation, differentiation, and increased collagen production.

Stress or cardiac injury which increases secretion of galectin-3 causes proliferation and differentiation of cardiac fibroblasts into extracellular cardiomyocytes. Galectin-3 interacts with transmembrane proteoglycans such as syndecan to form procollagen and increase extracellular collagen production. Finally, collagen cross-linking and is deposited in the myocardium, further progressing myocardial fibrosis, cardiac remodeling, and cardiac dysfunction. Cardiac fibrosis is considered as irreversible damage in various cardiovascular diseases, and is one of the most common risk factors for developing HF. However, early diagnosis and treatment of myocardial fibrosis is limited. Recent evidence suggests that galectin-3 is a novel biomarker of cardiac fibrosis, and is associated with an increased risk of HF and mortality.

Long-term risk stratification of galectin-3 in heart failure

Serum galectin-3 has been approved by the US Food and Drug Administration for the prognostic evaluation of patients with chronic HF. It is used as an extracellular marker of remodeling and long-term prognosis of morbidity and mortality.

Short and medium-term risk stratification of galectin-3 in heart failure

Current guidelines on the treatment of HF of the American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA) in 2017 has used the quantification of biomarkers of myocardial damage or fibrosis including galectin -3 in acute HF (class IIb, level of evidence A) and chronic HF stages C and D (class IIb, level of evidence B) for prognostic purposes and risk stratification.

CHAPTER 2

STUDY SUBJECTS AND METHODOLOGY

2.1. STUDY SUBJECTS

The study was conducted at Department of Cardiology and Gastroenterology - Trung Vuong Hospital - Ho Chi Minh City. Subjects who met the inclusion criteria and had no exclusion criteria were included in the study. We recruited participants from September 2016 to June 2020.

2.1.2. Study group

Including 111 HF patients that met the exclusion criteria.

Including 111 patients diagnosed with heart failure defined by ESC 2016. Exclusion criteria including those who had liver failure, cirrhosis, malignancy, autoimmune disease, severe infection, pulmonary fibrosis, $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$).

2.1.3. Control group

Including 97 patients admitted to the Department of Cardiology and Gastroenterology with no suspected signs and symptoms of HF, normal ECG and echocardiography.

2.2. RESEARCH METHODOLOGY

2.2.1. Study design

A cross – sectional design with follow – up

2.2.2. Sampling method

We employed convenience sampling to recruit research participants.

2.2.3. Sample size

We used the following formula that estimate the correlation coefficient to calculate the needed sample size:

$$n = 3 + \frac{C}{0,25(\log(1+r/1-r))^2}$$

2.2.4. Data collection

This study was conducted according to the following process:

- Study group: Patients admitted to the hospital with suspected HF: obtained BNP, hematology and basic biochemistry tests, Doppler echocardiography. After having accurate diagnosis of HF, they were tested for galectin-3. Participants were followed up and recorded severe cardiovascular events during hospitalized time, including worsening HF, ventricular arrhythmias, acute coronary syndromes, all-cause mortality. Cardiac remodeling (based on echocardiography) obtained BNP, galectin-3 tests, and echocardiography before discharge.

- Control group: Patients without HF were tested for serum galectin-3 and echocardiography.

2.2.5. Measurement of Galectin-3

Collection and storage of blood samples

Samples collected in research subjects: Drawn over 3 mL of venous blood into a serum tube (red tube with beads) without EDTA anticoagulant, and allowed it to clot for one hour before centrifugation 3000 rpm for 15 minutes and extract the serum into a white tube. The samples were then

stored at a temperature of about -22°C to -25°C and each batch of samples will be thawed only once to perform a galectin-3 quantitative test at the Department of Biochemistry, Trung Vuong Hospital.

Performance characteristics of Galectin-3 assay

The ARCHITECT Galectin-3 assay is a two-step immunoassay using chemiluminescent microparticle technology for the quantification of galectin-3 concentrations in human serum or EDTA plasma. The resulting chemiluminescent reaction is measured as relative light units (RLU). A direct relationship between the amount of galectin-3 in the sample and the RLUs will be detected by the optics of the ARCHITECT system. This study used the Abbott Architect i2000SR automated immunoassay analyzer and its kit from USA for the quantitative determination of Galectin-3 at the Department of Biochemistry, Trung Vuong Hospital.

Test results

The resulting galectin-3 concentration is measured in units of ng/mL, the detection value ranges from 4.0 ng/mL to 114.0 ng/mL. Samples with galectin-3 values exceeding 114.0 ng/mL will be expressed as “>114 ng/mL”. In this case, the performance of a 1:2 dilution is carried out by adding 100 µL of patient sample to 100 µL of diluent, repeat the sample procedure to determine the exact concentration of galectin-3. The normal value of serum galectin-3 is ≤ 17.8 ng/mL.

2.2.6. Measurement of BNP

This was conducted at the laboratory of Trung Vuong Hospital. Collect specimens: use serum, anticoagulant Li-heparin, Ethylene diamine tetra acetic acid (EDTA). BNP has a stability of 24 hours at 2-25°C, 3 months at -20°C or colder, > 3 months at -70°C. Prepared the analyzer: define a standard curve, analyze QC at all three levels: 1, 2 and 3. When QC passes, samples were analyzed.

2.2.7. Echocardiography

- Measure LVEF, LVFS, left ventricular internal diameter diastole (LVIDd), interventricular septum diastole (LVIDs), IVSd, interventricular septum systole (IVSs), left ventricle posterior wall thickness in diastole (LVPWTd), left ventricular posterior wall thickness at end-systole (LVPWTs).

- Calculate left ventricular mass (LVM):

$$LVM = 0.8 [1.04(IVDd + LVIDd + LVPWTd)^3 - LVIDd^3] + 0.6g$$

- Classification of LV remodeling was based on LV mass index (LVMI) and relative wall thickness (RWT):

- Normal left ventricle if $RWT \leq 0.42$ and $LVMI \leq 95 \text{ g/m}^2$ (female) or $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (male).
- Concentric remodeling if $RWT > 0.42$ and $LVMI \leq 95 \text{ g/m}^2$ (women) or $\leq 115 \text{ g/m}^2$ (male).
- Concentric hypertrophy if $RWT > 0.42$ and $LVMI > 95 \text{ g/m}^2$ (women) or $> 115 \text{ g/m}^2$ (male).
- Eccentric hypertrophy if $RWT \leq 0.42$ and $LVMI > 95 \text{ g/m}^2$ (women) or $> 115 \text{ g/m}^2$ (male).

2.2.8. Data analysis

All analyses were employed using statistical software SPSS version 20.0. Qualitative data were described as frequency and percentage; quantitative data were presented as mean, standard deviation if normally distributed; median, Q1, Q3, minimum and maximum if non-normally distributed. To compare the proportions, we employed Chi-square test or Fisher's Exact test in case of violation of Chi-square test's assumption. Independent sample t-test or Mann-Whitney U-test was used to compare two means; One-way ANOVA or Kruskal-Wallis test was performed to compare three means. Kolmogorov-Smirnov or Shapiro-Wilk test was used to examine if a quantitative variable is normally distributed. Multivariable linear regression was performed to identify factors that predict Galectin-3 levels at admission. Linear correlation between two quantitative variables was expressed as Pearson's coefficient (r) (if variables are normally distributed) or Spearman's coefficient (ρ) (if variables are non-normally distributed). The receiver operating characteristic (ROC) curve was generated and the area under the ROC curve (AUC) was measured to evaluate the discriminative ability. A p-value of < 0.05 is considered statistically significant.

2.2.9. Research ethics

The research was approved by Trung Vuong Hospital and the Ethical Committee of Hue University of Medicine and Pharmacy. All participants' information was kept confidential and used for research purposes only. Tests performed in this study did not cause any harms to research participants.

CHAPTER 3

RESULTS

3.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AND WITHOUT HEART FAILURE

3.1.1. Anthropometry characteristics

The mean age of patients with HF was 69.66 ± 13.94 ; of those without HF was 44.47 ± 10.41 . There was no significant difference in age between these groups. In the study group, the proportion of males was lower than that of females. BMI in patients with HF was higher than that of non-HF ($p > 0.05$).

3.1.2. Clinical and pre-clinical features of the study population

Symptoms noted on admission were mainly due to elevated blood pressure and dyspnea, followed by tachycardia. Most patients had HF class III (according to NYHA classification) accounting for 81.98%, others are HF class II and IV with the proportions of 10.81% and 7.21%, respectively. There were no cases with HF class I. HF patients with a history of hypertension accounted for the highest proportion of 81.98%, followed by coronary artery disease 76.58%, diabetes 34.23%, lipid disorders 61.26%, myocardial infarction 19.8% and smoking 7.20%.

We recorded 11 mortality cases, accounting for 9.91%, 5.41% cases with new worsening symptoms, 4.51% with more severe HF, 5.40% with acute coronary syndrome, 2.70% with arrhythmia and proportion of overall cardiovascular events was 18.01%.

In the control group, most patients had normal glomerular filtration rate (GFR) (61.9%) and mildly low GFR (38.1%); whereas patients in HF group mainly had a mildly low GFR (42.3%), the others belong to the groups of moderate and normal GFR. The difference in GFR levels between two groups was statistically significant ($p < 0.001$).

Echocardiographic parameters such as LVEF in HF group were significantly lower than that of group without HF ($p < 0.001$); LVDd, LVEDV, LVM, and LVMI in HF group were significantly higher than that of non-HF group ($p < 0.001$).

Echocardiogram at admission: the proportions of HF patients with reduced EF, preserved EF, restricted EF were 39.81%, 29.63%, and 30.56%, respectively. The proportion of HF patients with preserved EF of the second echocardiogram was 39.36%, higher than that of at admission (29.63%), its proportions of HF participants with reduced and mid-range EF were lower than that at admission time.

BNP concentration at hospital admission was 1100.50 pg/mL (506.43 - 2093.73 pg/mL), significantly higher than before discharge which was 331.19 pg/mL (117.72 - 852.87 pg/mL) ($p<0.001$). Its levels were both significantly highest in HF patients with class IV, followed by those with class III and class II at hospital admission ($p=0.006$) and before discharge ($p=0.021$).

3.2. GALECTIN-3 CONCENTRATION IN HEART FAILURE PATIENTS AND ITS VALUES AMONG SUBGROUPS OF HEART FAILURE PATIENTS

3.2.1. Galectin-3 for the diagnosis of heart failure

Table 3.1. Galectin-3 concentration in patients with and without heart failure

	Heart failure group (n=111)	Control group (n=97)	
Galectin-3 (ng/ml) at admission Mean (SD)	31.09 (11.65)	14.27 (3.51)	$p<0.001^*$

* Independent Samples t-test

Comment: The concentration of Galectin-3 of the HF group was significantly higher than that of the control group.

Table 3.2. Sensitivity and specificity of Galectin-3 in heart failure

	Value (ng/mL)	Sensitivity (%)	Specificity (%)	AUC	p	95%CI
Galectin-3	17.355	92.8	86.60	0.947	<0.001	0.916 – 0.978

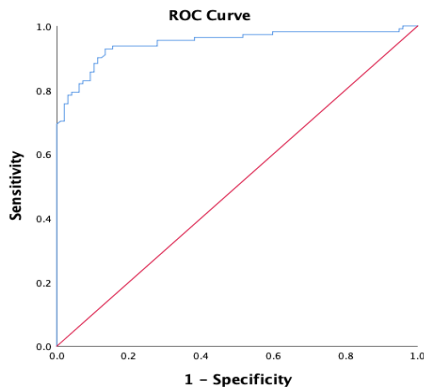


Figure 3.1. Receiver operating characteristic curve for Galectin-3 in diagnosis of heart failure

Comment: The sensitivity, specificity of serum galectin-3 assay at the optimal cut-off (>17.355 ng/mL) for diagnosing HF were 92.80% and a specificity of 86.60%, with an AUC of 0.947 (95% CI: 0.916 - 0.978, $p<0.001$).

3.2.3. Association between galectin-3 and severity of heart failure

At the time of admission, serum galectin-3 concentration was highest in HF patients with reduced EF (32.70 ± 11.65 ng/mL), followed by those with mid-range EF (31.47 ± 11.60 ng/mL) and lowest in those with preserved EF (27.58 ± 10.28 ng/mL), and this difference was not statistically significant ($p=0.182$). Before hospital discharge, we found that galectin-3 level was highest in HF patients with mid-range EF (25.37 ± 9.15 ng/mL), followed by those with reduced EF (24.76 ± 9.65 ng/mL), and lowest in those with preserved EF (23.32 ± 10.12 ng/mL), however, there was no statistically significant difference among these subgroups of HF ($p = 0.699$).

3.2.4. Association between serum Galectin-3 and selected clinical and pre-clinical factors in subjects with heart failure

Galectin-3 was found to be considerably higher in older subjects ($p=0.018$). Its concentration was also significantly higher in HF patients who had dyslipidemia ($p=0.044$). However, it was not statistically significant difference in HF patients with and without comorbidities including hypertension, type 2 diabetes, chronic coronary artery disease, and myocardial infarction ($p>0.05$).

Table 3.3. Factors related to Galectin-3 at admission in patients with heart failure (multivariable linear regression) ($n=107$)

Variables	β -estimate	95% CI		p-value
		Lower level	Upper level	
Age	0.22	0.07	0.38	0.006
Hypertension (Yes vs No)	-2.65	-7.93	2.64	0.323
Diabetes (Yes vs No)	4.41	0.46	8.35	0.029
Dyslipidemia (Yes vs No)	4.24	0.5	7.98	0.027
BNP (pg/mL) at hospital admission	-0.0002	-0.002	0.001	0.841
Glomerular filtration rate (eGFR)	-0.22	-0.32	-0.12	<0.001
LVEF (%)	-0.22	-0.36	-0.08	0.003

Comment: Galectin-3 at hospital admission was significantly correlated with age ($\beta=0.22$; 95%CI: 0.07-0.38, $p=0.006$); and inversely associated with eGFR ($\beta=-0.22$; 95%CI: (-0.32) - (-0.12), $p<0.001$) and LVEF ($\beta=-0.22$; 95%CI: (-0.36) - (-0.08), $p=0.003$). Galectin-3 in patients with diabetes was approximately 4.41 ng/mL higher than those without diabetes (95%CI: 0.46-8.35, $p=0.029$), adjusting for age, hypertension, dyslipidemia, BNP, eGFR and LVEF. Its levels in HF subjects with dyslipidemia was 0.0002 lower than those without lipid disorders (95%CI: 0.5-7.98, $p=0.027$). However, the BNP at admission and hypertension failed to predict changes of Galectin-3 ($p>0.05$).

3.3. CORRELATION BETWEEN SERUM GALECTIN-3 AND PARAMETERS RELATED TO CARDIAC REMODELING AND BNP

3.3.1. Association between galectin-3 concentration at hospital admission and left ventricular remodeling phenotypes in echocardiography

Table 3.4. Association between left ventricular remodeling and galectin-3 concentration at hospital admission

	Normal LV (n=5)	Concentric remodeling (n=13)	Concentric hypertrophy (n=27)	Eccentric hypertrophy (n=62)	p
Galectin-3 (ng/ml) <i>Mean (SD)</i>	22.32 (8.97)	25.39 (11.35)	29.62 (11.74)	33.19 (10.86)	0.026*

**Independent-Samples Kruskal-Wallis Test*

Comment: The concentration of Galectin-3 at admission was highest in the HF group with eccentric LV hypertrophy (33.19 ± 10.86 ng/ml), followed by concentric LV hypertrophy (29.62 ± 11.74 ng/ml), concentric LV remodeling and was lowest in HF patients with normal LV. This difference is statistically significant with $p=0.026$.

3.3.2. Correlation between galectin-3 and echocardiographic parameters related to myocardial remodeling at hospital admission in patients with heart failure

Table 3.5. Correlation between galectin-3 and echocardiographical parameters related to myocardial remodeling at hospital admission in patients with heart failure

	Galectin-3 (ng/ml) at admission		
	n	r	p
LA (mm)	90	-0.061**	0.571
LVEDV	99	0.161	0.110
LVESV	98	0.180	0.076
LVPWTd (mm)	107	-0.218*	0.024
LVPWTs (mm)	107	-0.266*	0.006
LVEF (%)	108	-0.203**	0.035
LVM	107	-0.033	0.733
LVMI (g/m ²)	107	0.023	0.816
RWT	107	-0.193*	0.046

*Spearman correlation coefficient, **Pearson correlation coefficient

Comments: There was a statistical inverse correlation between serum galectin-3 concentration at hospital admission with LVPWTd, LVPWTs, LVEF and RWT. However, there was no correlation between left atrium (LA) diameter and galectin-3 ($p=0.057$). Left ventricular end-systolic volume (LVEDV) and left ventricular end-diastolic volume (LVESV) were not significantly correlated with serum galectin-3.

3.3.7. Correlation between galectin-3 and BNP

Table 3.6. Correlation between galectin-3 and BNP in patients with heart failure

	Galectin-3 (ng/ml) at admission			Galectin-3 (ng/ml) before hospital discharge		
	n	rho*	p	n	rho*	p
BNP (pg/ml) at admission	110	0.2	0.036	102	0.137	0.17
BNP (pg/ml) before hospital discharge	102	0.143	0.152	101	0.164	0.101

*Spearman correlation coefficient

Comment: We tested BNP for 110 patients at admission, and due to eight patients died during hospital stay, only 102 patients obtained

BNP test before discharge. Galectin-3 was positively correlated with BNP, but this correlation was statistically significant only at the time of admission ($\rho=0.2$, $p=0.036$).

3.4. GALECTIN-3 IN PROGNOSIS OF CARDIOVASCULAR EVENTS

3.4.1. The relationship between serum galectin-3 concentration and the severity of heart failure according to NYHA

Table 3.7. Galectin-3 levels and severity of heart failure (NYHA)

NYHA class	Galectin-3 at admission				Galectin-3 before hospital discharge			
	n	Mean	SD	p	n	Mean	SD	p
II	12	27.43	11.30	0.140*	12	20.12	6.94	0.045**
III	91	30.97	11.58		84	24.12	9.81	
IV	8	37.91	11.42		6	31.44	6.06	

*One-way ANOVA; **Independent-Samples Kruskal-Wallis Test

Comment: Serum galectin-3 concentrations were highest in HF patients with NYHA class IV, followed by those with NYHA class III and lowest in HF patients with NYHA class II. However, this difference is only statistical significance at the time before discharge ($p=0.045$) but not at hospital admission ($p=0.14$).

Table 3.8. The relationship between serum galectin-3 levels and cardiovascular events

		Galectin-3 at admission				Galectin-3 before hospital discharge			
		n	Mean	SD	p*	n	Mean	SD	p**
Worsening/new symptoms	Yes	6	31.5	10.8	0.933	3	27.9	4.4	0.328
	No	105	31.1	11.7		99	24.0	9.7	
Worsening heart failure	Yes	5	37.7	13.1	0.194	4	28.9	10.6	0.344
	No	106	30.8	11.6		98	23.9	9.5	
Acute coronary syndrome	Yes	6	40.7	19.9	0.266	5	32.7	14.1	0.131
	No	105	30.5	10.9		97	23.6	9.1	
Arrhythmias	Yes	3	37.7	12.1	0.323	2	34.6	3.3	0.106
	No	108	30.9	11.6		100	23.8	9.5	
Mortality	Yes	11	35.2	14.5	0.221	2	37.6	7.6	0.066
	No	100	30.6	11.3		100	23.8	9.4	
General cardiovascular events	Yes	20	36.5	15.8	0.085	11	31.2	11.4	0.028
	No	91	29.9	10.3		99	23.2	9.0	

*Independent Samples t-Test, **Independent-Samples Mann-Whitney U Test

Comments: Serum galectin-3 concentrations were higher in all cardiovascular events such as worsening symptoms, worsening HF, acute coronary syndromes, arrhythmias, death, and general cardiovascular events. However, there was only statistically significant difference between Galectin-3 before hospital discharge and general cardiovascular events ($p=0.028$).

3.4.7. Diagnostic values of serum galectin-3 and BNP in predicting mortality in patients with heart failure

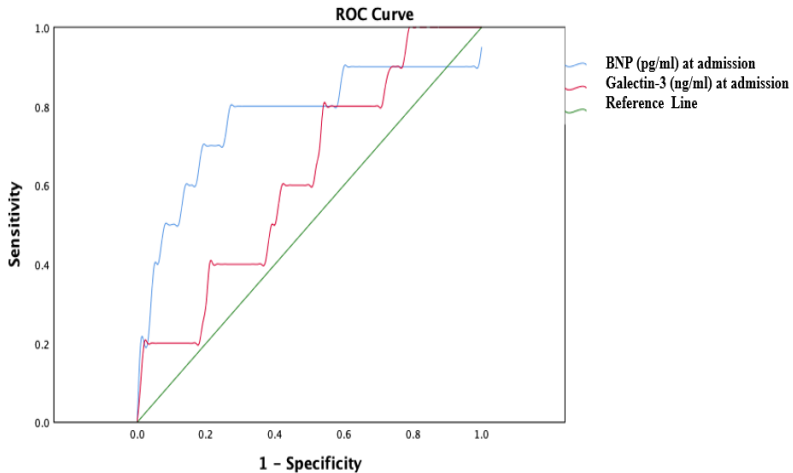


Figure 3.3. Receiver operating characteristic curve for BNP and Galectin-3 in predicting mortality in subjects with heart

Comment: The optimal cut-off point of galectin-3 in mortality was 27.85 ng/ml; AUC=0.624 (95%CI: 0.453 - 0.795); Sensitivity: 80.0% (95%CI: 46.41 - 99.05); Specificity 46.0% (95%CI: 36.23 - 55.77). The optimal cut-off of BNP for mortality was 1740 pg/ml; AUC=0.768 (95%CI: 0.575 - 0.961); Sensitivity: 80.0% (95%CI: 55.21 - 104.79); Specificity 74.00% (95%CI: 65.40 - 82.60). The area differences were 0.144 ($p=0.183$).

3.4.7. Diagnostic values of serum galectin-3 and BNP in predicting cardiovascular events in patients with heart failure

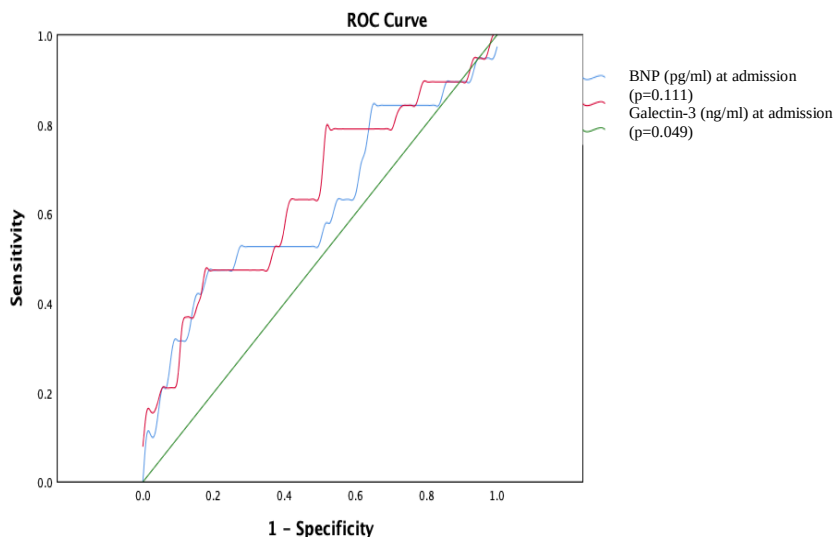


Figure 3.4. Receiver operating characteristic curve for BNP and Galectin-3 in predicting cardiovascular events in subjects with heart failure

Comment: The optimal cut-off point of galectin-3 in predicting cardiovascular events was 39.35 ng/ml; AUC= 0.644 (95% CI: 0.496 - 0.792; p=0.049); Sensitivity: 47.40% (95% CI: 23.20-66.80); Specificity 82.4% (95% CI: 74.60 - 90.24). The optimal cut-off of BNP in predicting cardiovascular events was 2179.68 pg/ml; AUC= 0.617 (95% CI: 0.461 - 0.772; p=0.111); Sensitivity: 47.4.0% (95% CI: 24.92 - 69.82); Specificity was 82.40% (95% CI: 73.31 - 89.33); AUC=0.027 (p=0.785).

CHAPTER 4 DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS OF STUDY POPULATION

4.1.1. Anthropometry characteristics

In this study, mean age of participants was 69.66 ± 13.94 in HF group, and 44.47 ± 10.41 in non-HF group. However, information of non-HF group in our study was mainly used to determine the optimal cut-off point of Galectin-3 in diagnosis of HF. Older age is one of the risk factors for cardiovascular disease in general and HF in particular.

The prevalence of HF significantly increases with ageing. Nowadays, the average age of HF patients is increased due to advances in medicine and better management of underlying diseases. In our study group, the proportions of men and women were 54.05% and 45.95%, respectively; male/female ratio was 1.18. This figure is in line with other domestic and international research.

4.1.2. Pre-clinical and clinical features of the study population

Most patients with HF had symptoms of dyspnea or high blood pressure that require hospitalization. The most prevalent severity of HF was observed in patients with NYHA class III, followed by NYHA class II and class IV. The major comorbidities were hypertension, chronic coronary artery disease, dyslipidemia, and type 2 diabetes. Numerous studies conducted in the United States indicated that hypertension was the most common comorbidity of HF and contributed to high risk of mortality. Studies in other countries have also found that patients with both hypertension and coronary artery disease or type 2 diabetes remained highly prevalent. The current model of cardiovascular diseases in Vietnam is similar to that of other countries.

There was no difference in white blood cell count between group with and without HF. We found a significant difference in GFR between two groups. In the control group, we selected patients without renal failure. The serum BNP concentration at hospital admission was statistically significantly higher than before discharge. We treat HF patients according to the recommendations of ESC 2016 with basic treatment of ACE inhibitors/angiotensin II receptor blockers, aldosterone antagonists, and beta blockers... Due to employing standard treatment and improving the condition of HF before discharge, the serum BNP concentration decreased significantly.

4.2. GALECTIN-3 CONCENTRATION IN HEART FAILURE PATIENTS AND ITS VALUES AMONG SUBGROUPS OF HEART FAILIRE

4.2.1. Changes of Galectin-3 in study population

The serum galectin-3 concentration in HF group was statistically higher than the non-HF group ($p < 0.001$). This finding is consistent with previous published research.

In addition, in our study, we also found that serum galectin-3 concentration in HF patients at hospital admission was statistically higher than before discharge ($p < 0.001$). Similar findings were found in numerous domestic and international studies. Although the mean of galectin-3 concentration before hospital discharge was lower than that at hospital admission, it remained high (24.08 ± 9.55 ng/mL), and higher than the diagnostic cut-off point for HF as well as the reference values of given kit.

4.2.2. The diagnostic value of Galectin-3 in subjects with heart failure

In the diagnosis of HF, a cut-off point of more than 17.375 ng/mL of Galectin-3 at admission has sensitivity of 92.80%, specificity of 86.60%, 60.0%, specificity pf 98.75%; AUC of 0.947 (95% CI: 0.916 - 0.978, $p < 0.001$). In Vietnam, a study by Nguyen Thuy Nga et al. showed that the serum galectin-3 concentration in the diagnosis of HF had a sensitivity of 85% and a specificity of 94% at the cut-off point of 19.1 ng/mL. Studies in other countries conducted by Yu, Chen K, Van Kimmenade also demonstrated that although the cut-off point of Galectin-3 varied depending on the reference values of the kit, AUC was valid in diagnosing heart failure with high sensitivity and specificity.

4.2.3. The value of galectin-3 in subgroups of heart failure defined by left ventricular ejection fraction

In our study, echocardiography at admission showed that serum galectin-3 concentration was highest in HF patients with reduced EF, followed by mid-range EF, and lowest in those with preserved EF. However, this difference was not statistically significant ($p = 0.182$). Study of de Boer, Coburn, E et al. indicated that compared to HF patients with reduced EF, Galectin-3 level in HF group with preserved EF was strongly correlated with all-cause mortality and rehospitalization due to HF.

4.2.4. The association between serum Galectin-3 and cardiovascular risk factors

A multivariable linear model adjusting for several factors including age, hypertension, diabetes, dyslipidemia, BNP, eGFR, LVEF predicted that galectin-3 increased significantly in HF patients with dyslipidemia, type 2 diabetes, older age, decreased GFR and reduced EF. There was no statistically significant association between galectin-3 at admission and hypertension and BNP levels at admission.

4.3. CORRELATION BETWEEN GALECTIN-3 AND ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS RELATED TO MYOCARDIAL REMODELING AND BNP IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

4.3.1. Correlation between serum galectin-3 concentration and echocardiographic parameters related to myocardial remodeling

There is a relationship between serum galectin-3 levels and LV remodeling phenotypes on echocardiography. Galectin-3 concentration was lowest in HF patients with normal LV remodeling, higher in patients with concentric remodeling, concentric hypertrophy, and was highest in HF group with eccentric LV hypertrophy. This difference was statistically significant. Cardiac remodeling has an important role for galectin-3 in activating and proliferating fibroblasts, increasing collagen fiber synthesis and activating inflammatory responses. Galectin-3 is a biomarker of inflammation and fibrosis, strongly associated with adverse myocardial remodeling and impaired ventricular systolic and diastolic function.

4.3.2. Correlation between galectin-3 and BNP

Our study indicated a statistically positive correlation between galectin-3 and BNP at the time of hospital admission ($r=0.2$, $p=0.036$). In this study, analysis of ROC curve in predicting mortality during hospital stay, returned AUC of 0.624 (95% CI: 0.453 - 0.795) for Galectin-3, AUC of 0.768 (95% CI: 0.575 - 0.961) for BNP. Area difference between the two curves was 0.144, and not statistically significant ($p=0.183$). Findings in other countries showed that the combination of galectin-3 and BNP significantly increased the AUC in predicting mortality than BNP alone. Our findings indicated that the prognostic value of galectin-3 was moderate and not as good as the standard biomarker included in the world recommendations, which is BNP. One possible explanation might be due to the short duration of event follow-up, whereas galectin-3 is a biomarker of chronic inflammation and myocardial fibrosis, independent of myocardial stress and wall tension as BNP.

4.4. DIAGNOSTIC VALUE OF GALECTIN-3 IN PREDICTING CARDIOVASCULAR EVENTS

4.4.1. Galectin-3 levels in the prognosis of worsening heart failure

Our study found that serum galectin-3 before discharge was significantly associated with the severity of heart failure defined by

NYHA. AUC of galectin-3 in predicting worsening HF was 0.675 (95% CI: 0.387 - 0.962; $p=0.188$); provided sensitivity of 60% (95% CI: 17.06 - 102.94); specificity of 87.7% (95% CI: 81.49 - 93.98). Given the moderate prognosis for worsening HF, further studies are required with larger sample sizes and longer follow-up.

4.4.2. Galectin-3 in the prognosis of acute coronary syndromes

We found that galectin-3 concentrations at admission and before hospital discharge were higher in HF patients with acute coronary syndrome than those without acute coronary syndrome. The optimal cutoff of galectin-3 in predicting acute coronary syndrome was 31.20 ng/ml; provided AUC of 0.673 (95% CI: 0.405 - 0.941; $p=0.155$), sensitivity of 83.3% (95% CI: 53.51 - 113.15), specificity of 58.1% (95% CI: 48.66 - 67.53). Other international studies also indicate that elevated galectin-3 levels in patients with acute coronary syndromes was associated with increased risk of developing re-infarction and HF relapse. Acute coronary syndrome will progress to myocardial remodeling, myocardial fibrosis, thus leading to HF, and galectin-3 is a crucial segment in the process of myocardial remodeling and HF.

4.4.3. Galectin-3 levels in the prognosis of arrhythmias

Our finding showed that the optimal cut-off point of serum galectin-3 in predicting arrhythmia was 27.85 ng/ml, which gave AUC of 0.671 (95% CI: 0.437 - 0.906; $p=.3.13$); sensitivity of 100% (95% CI: 100 - 100); specificity of 45.4% (95% CI: 35.98 - 54.76). We recorded three new detected cases of arrhythmia and serum galectin-3 was higher in this group but not statistically significant. Baggen et al. found a significant correlation between galectin-3 and cardiac function, cardiovascular events such as all-cause mortality, worsening HF, and arrhythmias in patients with congenital heart disease.

4.4.4. Galectin-3 levels in the prognosis of all-cause mortality

The optimal cut-off point of galectin-3 in predicting mortality was 27.85 ng/ml, which provided AUC of 0.577 (95% CI: 0.398 - 0.756, $p=0.402$), sensitivity of 72.7% (95% CI: 46.41 - 99.05), specificity of 46.0% (95% CI: 36.23 - 55.77). The optimal cut-off value of BNP in mortality was 1740 pg/ml with AUC of 0.768 (95% CI: 0.575 - 0.961), sensitivity of 80% (95% CI: 55.21 - 104.79), specificity of 74.00% (95% CI: 65.04 - 82.60). The area difference of these two curves was 0.144 and not statistically significant.

Researchers have been interested in studying prognostic value of repeated galectin-3 measurements in HF patients. Serum galectin-3

was very stable over a 6-month period. After adjusting for risk factors of HF, galectin-3 remained as a strong independent prognostic biomarker ($p<0.001$) as well as when combined with other factors including age, sex, BNP and GRF ($p=0.003$).

4.4.5. Galectin-3 levels in the prognosis of general cardiovascular events

Compared to those without cardiovascular event, galectin-3 was elevated in patients with cardiovascular event at both hospital admission (36.5 ng/mL vs 29.9 ng/mL) and this difference was not significant ($p=0.085$), but was statistically significant before discharge (31.2 ng/mL vs 23.2 ng/mL, $p=0.028$). The best cut-off point of galectin-3 in the prognosis of cardiovascular events was 39.35 ng/mL, which yielded AUC of 0.617 (95% CI: 0.466 - 0.768; $p=0.103$), sensitivity of 45% (95% CI: 23.20 - 66.80), specificity of 82.4% (95% CI: 74.60 - 90.24).

Overall, numerous clinical and experimental studies have used large data sets with different models to analyze the importance of galectin-3 in cardiac fibrosis and remodeling. Serum galectin-3 levels can be considered as a promising biomarker for the assessment, risk stratification and outcome prediction of cardiovascular disease in general and HF in particular.

CONCLUSIONS

Through a study of 208 patients (111 with HF and 97 without HF), assessment of patients at the time of admission and before hospital discharge, monitoring of in-hospital cardiovascular events, we concluded that:

1. Evaluation of changes in serum galectin-3 concentrations in patients with heart failure and comparison of its concentrations in heart failure subgroups

- The diagnostic cut-off point of galectin-3 for HF was $>17,355$ ng/mL, with a sensitivity of 92.80%, specificity of 86.60% and AUC of 0.947 (95% CI: 0.916 - 0.978, $p<0.001$).

- Values of serum galectin-3 concentrations in heart failure subgroups according to LVEF:

- + Galectin-3 at admission was highest in HF with reduced EF, lower in HF with midrange EF and lowest in HF with preserved EF ($p = 0.182$).

- + Serum galectin-3 concentrations at the time of hospital discharge were similar in HF with reduced EF, midrange EF and preserved EF ($p = 0.699$).

2. Investigation of the correlation between serum galectin-3 concentration and echocardiographic parameters related to myocardial remodeling and serum BNP in patients with heart failure

- There is a significantly inverse correlation between serum galectin-3 concentration and LVEF ($r = -0.203$, $p = 0.035$), LVPWTd ($r = -0.218$, $p = 0.024$), LVPWTs ($r = -0.266$, $p = 0.006$), RWT ($r = -0.193$, $p = 0.046$).

- There was a relationship between serum galectin-3 levels and echocardiographic phenotypes of LV remodeling (eccentric hypertrophy, concentric hypertrophy, concentric remodeling, and normal LV) ($p = 0.026$).

- There was a correlation between serum galectin-3 at admission and serum BNP ($\rho = 0.20$, $p = 0.036$).

3. Investigate the value of serum galectin-3 levels in predicting cardiovascular events including worsening heart failure, acute coronary syndromes, ventricular arrhythmias and all-cause mortality during hospitalization in patients with heart failure

- In the prognosis of general cardiovascular events: the best cut-off point of galectin-3 was 39.35 ng/ml, which provided sensitivity of 47.40% (95% CI: 23.20-66.80), specificity of 82.4% (95% CI: 74.60 - 90.24), AUC of 0.644 (95% CI: 0.496 - 0.792; $p = 0.049$).

- In the prognosis of worsening HF, the optimal cut-off point of galectin-3 was 43.55 ng/ml with sensitivity of 60% (95% CI: 17.06 - 102.94), specificity of 87.7% (95% CI: 81.49 - 93.98), AUC of 0.675 (95% CI: 0.387 - 0.962; $p = 0.188$).

- In the prognosis of all-cause mortality, the best cut-off point of galectin-3 was 27.85 ng/ml, with sensitivity of 72.7% (95% CI: 46.41 - 99.05), specificity of 46.0% (95% CI: 36.23 - 55.77), AUC of 0.577 (95% CI: 0.398 - 0.756; $p = 0.402$).

- In prognostication of the acute coronary syndrome, the best cut-off point of galectin-3 was 31.20 ng/ml, gave sensitivity of 83.3% (95% CI: 53.51 - 113.15), specificity of 58.1% (95% CI: 48.66 - 67.53) and AUC of 0.673 (95% CI: 0.405 - 0.941; $p = 0.155$).

- The best cutoff point of galectin-3 in predicting arrhythmia was 27.85 ng/ml, which provided sensitivity of 100% (95% CI: 100 - 100), specificity of 45.4% (95% CI: 35.98 - 54.76), and AUC of 0.671 (95% CI: 0.437 - 0.906; $p = 0.313$).

RECOMMENDATIONS

Based on the findings of this study, we propose the following recommendations:

1. Quantification of serum galectin-3 levels as a biomarker alone or in combination with BNP in the diagnosis, stratification and prognosis of heart failure.

2. Continue to conduct further larger studies (ie. multicenter, larger sample size) and longer follow-up period on serum galectin-3 in different clinical scenario of HF for better understanding the prognostic role of this biomarker.

STUDY LIMITATIONS

1. This was an observational study with a small sample size. Data were collected from only one research center.

2. The short follow-up period (during hospital stay) may not be sufficient to fully document major cardiovascular events after HF.

LIST OF RELATED SCIENTIFIC WORKS THAT HAD BEEN PUBLISHED

1. Bui Thi Thanh Hien, Dinh Hieu Nhan, Hoang Anh Tien (2017), “Survey of galectin-3 concentrations in heart failure patients”, *Journal of Medicine and Pharmacy*. 7(5), p. 101 – 106.
2. Bui Thi Thanh Hien, Hoang Anh Tien, Dinh Hieu Nhan (2019), “Preliminary findings of study on galectin-3 concentration in heart failure patients”, *Journal of Medicine and Pharmacy*. 9 (6&7), p. 89-94.