

**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**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2017

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC HUẾ- TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. HUỖNH VĂN MINH

Phản biện 1: PGS.TS. NGUYỄN VĂN TRÍ

Phản biện 2: PGS.TS. HOÀNG TRUNG VINH

Phản biện 3: PGS.TS. NGUYỄN TÁ ĐÔNG

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc:.....giờ.....ngàytháng.....năm.....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu- Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

ĐẶT VẤN ĐỀ

I. TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

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. 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. 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. 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. 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”.

II. 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.

III. Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

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 tổng máu bảo tồn và phân suất tổng máu giảm.

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 KI ở bệnh nhân ST mạn.

- **Cấu trúc của luận án:** Gồm 124 trang: Đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 34 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 22 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 36 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 30 bảng, 18 biểu đồ, 2 sơ đồ, 4 hình, 114 tài liệu tham khảo: 10 tài liệu tiếng Việt, 104 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1 TỔNG QUAN

1.1. SUY TIM GÂY KHÁNG INSULIN

Suy tim (ST) gây kháng insulin (KI) hay KI gây ST, đây là mối quan hệ nhân quả khó xác định, một chủ đề gần đây đang được quan tâm.

1.1.1. Cơ chế bệnh sinh

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 TNF α 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. 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. 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.

1.1.2. Cơ chế phân tử của suy tim gây kháng insulin

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.

- Thừa năng lượng.
- Tăng adipokines.
- Kích hoạt các hệ thống SNS và RAA.
- Stress oxy hóa ty thể và stress lưới nội chất.

1.2. CÁC PHẢN ỨNG HỆ THỐNG TRONG SUY TIM MẠN

- **Adrenalin:** 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 do tăng cường hoạt động thần kinh giao cảm. Nồng độ noradrenalin trong huyết tương tăng lên thì dự đoán về nguy cơ tử vong càng cao ở bệnh nhân ST.

- **NT-ProBNP:** là natriuretic peptide riêng biệt của tâm thất. Pro-BNP được hoạt hóa bởi một protease để tạo thành dạng hoạt tính sinh học, BNP và NT-Pro BNP. NT-ProBNP tăng do quá tải về áp lực hoặc thể tích trong ST, có giá trị chẩn đoán và tiên lượng ở bệnh nhân ST.

- **Testosterone:** giảm có thể góp phần phát sinh các bệnh tim mạch bao gồm suy tim. 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 suy tim.

1.3. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

Nghiên cứu của Swan JW cho thấy có sự KI ở bệnh nhân ST. Ở bệnh nhân ST mạn có G_0 trung bình nhưng tăng I_0 so với nhóm chứng (67 so với 29 pmol/l, $p < 0,002$) và độ nhạy insulin 58% (giảm) ($p < 0,0001$). ST là yếu tố dự báo độc lập KI ($R^2 = 0,53$, $p < 0,0001$). Từ một nghiên cứu khác của Swan: 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 ($p = 0,02$) gia tăng đáng kể. Ở bệnh nhân ST có độ nhạy insulin thấp hơn 73%.

Theo nghiên cứu của Nadja Scherbakov 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 $p < 0,001$).

Kết quả nghiên cứu của Wisniacki: chỉ số HOMA-IR ở nhóm bệnh nhân ST tâm thu cao hơn so với nhóm ST tâm trương và nhóm chứng.

Marazz khảo sát tình trạng KI ở bệnh nhân suy tim bằng glucose máu 2h sau khi làm NPDNG và chỉ số HOMA-IR. Kết quả, được so sánh trước và sau dùng biện pháp tăng sức co bóp cơ tim 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 $1,8 \pm 0,8$, $p = 0,002$).

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: bệnh nhân được chẩn đoán ST mạn nhập viện tại bệnh viện Đa khoa Trung Ương Cần Thơ từ 04/2013 đến 05/2016 và tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

Nhóm chứng: người không ST, tất cả đối tượng tham gia nghiên cứu tương đồng về tuổi, giới với nhóm bệnh.

2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân suy tim

Chẩn đoán suy tim mạn theo tiêu chuẩn ESC năm 2012 (cập nhật 2016 không thay đổi chẩn đoán). Theo AHA/ACCF năm 2016: STEFBT khi $EF \geq 50\%$ và STEFG khi $EF \leq 40\%$.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Có tình trạng sinh lý và bệnh lý kèm theo ảnh hưởng đến sự nhạy cảm của insulin.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp mô tả cắt ngang

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước lượng một tỷ lệ tính ra $n=95$. Để tăng độ chính xác chọn nhóm bệnh $n=190$ (gấp đôi) và 95 bệnh nhân tham gia nhóm chứng. Tổng số đối tượng nghiên cứu 285.

Phương pháp chọn nhóm bệnh

Bao gồm 190 bệnh nhân: STEFG và STEFBT.

Phương pháp chọn nhóm chứng

Nhóm chứng 95 người không ST thỏa tiêu chuẩn chọn.

2.3. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

2.3.1. Xác định các thông số EF và LVMI trên siêu âm tim

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

Tính chức năng tâm thu thất trái (EF) bằng phương pháp Simpson cải tiến.

Tính chỉ số khối cơ thất trái (LVMI) dựa vào các chỉ trên thành tim:

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

2.3.2. Các chỉ số xác định kháng insulin và tăng insulin huyết thanh

- Định lượng glucose huyết tương

Được thực hiện bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e tại phòng xét nghiệm sinh hóa khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT. Phương pháp định lượng glucose huyết tương: phương pháp glucose oxidase, đưa vào máy sinh hóa phân tích tự động.

- Định lượng 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.

- Cách thực hiện nghiệm pháp dung nạp Glucose bằng đường uống

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 huyết thanh tại thời điểm 2 giờ sau khi uống 75 g glucose.

- Đánh giá kháng insulin và tăng insulin

+**HOMA-IR** = $I_0 \times G_0 / 22,55$. Chọn tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng trong nghiên cứu này.

+**QUICKI** = $1 / \log(I_0 + G_0)$. Chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng trong nghiên cứu này

+**McAuley** = $\text{Exp} [2,63 - 0,28 \text{Ln}(I_0 \mu\text{U/ml} - 0,31 \text{Ln}(\text{triglycerid mg/dl})]$. Chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng.

+ Đánh giá KI bằng 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.

2.3.3. Một số chỉ số sinh hóa liên quan kháng insulin và suy tim

- **Phương pháp định lượng NT-proBNP**: 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.

- **Định lượng cholesterol toàn phần, HDL-c, LDL-c, Triglycerid huyết thanh**: bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động Cobas e đặt tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTƯCT. Phương pháp đo màu enzym.

- **Phương pháp định lượng Adrenalin huyết thanh**: bằng máy xét nghiệm miễn dịch tự động ARCHITECT Ci 4100 tại Bệnh viện trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Phương pháp xét nghiệm ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) miễn dịch huỳnh quang.

- **Phương pháp định lượng testosterone huyết thanh:** phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang “ECLIA” bằng máy xét nghiệm Cobas e tại khoa xét nghiệm bệnh viện ĐKTU Cần Thơ.

2.4. PHƯƠNG PHÁP THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Lập phiếu nghiên cứu, ghi nhận lại các số liệu đã thu thập được. Xử lý số liệu trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 22.0.

2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này đã được sự đồng ý: Trường Đại học Y Dược Huế, Bệnh viện đa khoa Trung Ương Cần Thơ và đối tượng nghiên cứu. Những thông tin về bệnh nhân được chúng tôi 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.

Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

Nghiên cứu được tiến hành trên 285 đối tượng nhập bệnh viện ĐKTU Cần Thơ từ 4/2013-5/2016 có 114 bệnh nhân được chẩn đoán STEFG (chiếm tỷ lệ 60%) và 76 bệnh nhân STEFBT (chiếm tỷ lệ 40%) và 95 bệnh nhân không ST.

Bảng 3.1. Giá trị trung bình các thông số lipid huyết thanh của nhóm bệnh

Chỉ số	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 ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT ($p < 0,05$).

Bảng 3.2. Giá trị trung bình các chỉ số NT-proBNP, adrenalin, testosterone, EF, LVMI của nhóm bệnh

Chỉ số \ Nhóm	Nhóm bệnh			P
	Loại ST	n	$\bar{X} \pm SD$	
NT-proBNP (pg/mL)	ST	190	9931,49±7746,95	<0,001
	STEFEG	114	11549,69±8702,05	
	STEFBT	76	7504,18±5214,81	
Adrenalin (pg/mL)	ST	190	115,20±91,20	<0,001
	STEFEG	114	135,58±103,33	
	STEFBT	76	84,61±57,39	
Testosterone (ng/mL)	ST	95	3,93±2,62	<0,05
	STEFEG	55	3,29±2,43	
	STEFBT	40	4,79±2,66	
EF (%)	ST	190	42,93±14,42	<0,001
	STEFEG	114	32,25±5,84	
	STEFBT	76	58,95±6,28	
LVMI (g/m ²)	ST	190	118,64±45,87	<0,001
	STEFEG	114	109,04±42,52	
	STEFBT	76	133,04±47,20	

Giá trị trung bình các chỉ số NT-proBNP, adrenalin, testosterone, EF, LVMI ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT ($p < 0,05$).

Bảng 3.3. Tỷ lệ ST nặng dựa vào nồng độ testosterone (nam <3 ng/ml), NT-proBNP (>10000 pg/mL), adrenalin (>100 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%	<0,001
	STEFEG	55	48,2%	
	STEFBT	18	23,7%	
Tăng adrenalin (>100 pg/mL)	ST	79	41,6%	<0,05
	STEFEG	57	50,0%	
	STEFBT	22	28,9%	
Giảm testosterone (<3 ng/mL)	ST	41	43,15%	<0,05
	STEFEG	30	54,54%	
	STEFBT	11	27,5%	

Tỷ lệ ST nặng dựa vào NT-proBNP, adrenalin, testosterone ở STEFG cao hơn STEFBT ($p < 0,05$).

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

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

3.2.1.1. Xác định kháng insulin

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 1999) là 2,53. Chỉ số QUICKI: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng là 0,33. Chỉ số McAuley: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chứng là 5,8. Các chỉ số I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 chọn $\bar{X} + 1SD$ của nhóm chứng: $I_0=14,77$ (9,46+5,31), $I_2=107,95$ (62,24+45,71), $I_0/G_0=3,81$ (2,22+1,59), $I_2/G_2=14,54$ (8,62+5,92).

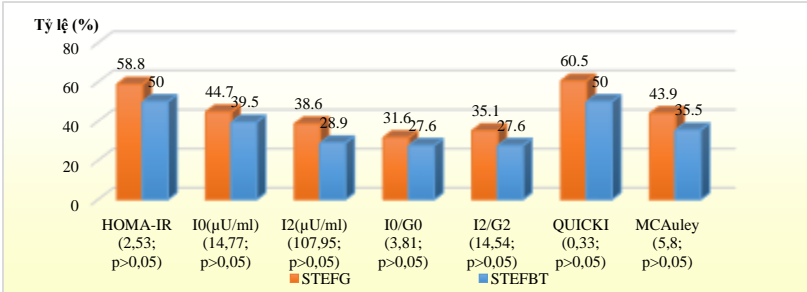
Chẩn đoán tăng insulin huyết thanh lúc đói khi $I_0 > 14,77$.

3.2.1.2. Tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim mạn

Bảng 3.4: So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin huyết thanh ở nhóm ST, STEFG, STEFBT và nhóm chứng

Điểm cắt \ Nhóm	Nhóm bệnh		Nhóm chứng	P
	Loại ST	Tỷ lệ KI (%)	Tỷ lệ KI (%)	
HOMA-IR (2,53)	ST	55,3	26,3	<0,001
	STEFG	58,8		<0,001
	STEFBT	50		<0,001
I_0 (14,77)	ST	42,6	22,1	<0,001
	STEFG	44,7		<0,001
	STEFBT	39,5		<0,05
I_2 (107,95)	ST	34,7	20	<0,05
	STEFG	38,6		<0,05
	STEFBT	28,7		>0,05
I_0/G_0 (3,81)	ST	30	13,7	<0,05
	STEFG	31,6		<0,05
	STEFBT	27,6		<0,05
I_2/G_2 (14,54)	ST	28,9	17,9	<0,05
	STEFG	30,7		>0,05
	STEFBT	26,3		>0,05
QUICKI (0,33)	ST	56,3	30,5	<0,001
	STEFG	60,5		<0,001
	STEFBT	50		<0,05
McAuley (5,8)	ST	40,5	16,9	<0,05
	STEFG	43,9		<0,05
	STEFBT	35,3		<0,05

Tỷ lệ KI và tăng insulin huyết thanh ở nhóm ST, STEFG, STEFBT cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.1. So sánh tỷ lệ KI và tăng insulin giữa STEFG và STEFBT

Tỷ lệ KI và tăng insulin ở nhóm STEFG cao hơn STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

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 3.5. Tỷ số chênh của các chỉ số gián tiếp qua phân tích đơn biến ở nhóm bệnh so với nhóm chứng

Chỉ số \ Nhóm	Loại ST	OR	p
HOMA-IR	ST	3,459	<0,001
	STEFG	3,991	<0,001
	STEFBT	2,800	<0,001
QUICKI	ST	2,934	<0,001
	STEFG	3,490	<0,001
	STEFBT	2,276	<0,05
McAuley	ST	2,261	<0,01
	STEFG	2,592	<0,05
	STEFBT	1,828	>0,05
I ₀	ST	2,619	<0,001
	STEFG	2,853	<0,001
	STEFBT	2,298	<0,05
I ₂	ST	2,129	<0,05
	STEFG	2,514	<0,05
	STEFBT	1,630	>0,05
I ₀ /G ₀	ST	2,703	<0,05
	STEFG	2,911	<0,05
	STEFBT	2,408	<0,05
I ₂ /G ₂	ST	1,869	<0,05
	STEFG	2,033	<0,05
	STEFBT	1,639	>0,05

Nhóm ST, STEFG chỉ số HOMA-IR, QUICKI, I_0 có nguy cơ rất cao $p < 0,001$. Chỉ số McAuley, I_0/G_0 , I_2/G_2 có nguy cơ vừa ($p < 0,05$). Nhóm STEFBT: HOMA-IR có nguy cơ rất cao ($p < 0,001$).

Bảng 3.6. 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
$I_0(\mu\text{U/ml})$	STEFG/STEFBT	1,241	>0,05
$I_2(\mu\text{U/ml})$	STEFG/STEFBT	1,543	>0,05
I_0/G_0	STEFG/STEFBT	1,209	>0,05
I_2/G_2	STEFG/STEFBT	1,241	>0,05

Nguy cơ KI ở nhóm STEFG so với STEFBT khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

Bảng 3.7. Tỷ số chênh của mức độ suy tim nặng (NYHA III-IV, NT-proBNP > 10.000 pg/ml), testosterone < 3 ng/ml, adrenalin > 100 pg/ml, tăng bilan lipid huyết thanh (dựa vào chỉ số HOMA-IR)

YTNC	OR	p
NYHA độ III,IV	12,4	<0,001
NT-proBNP > 10,000 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, NT-proBNP, adrenalin, testosterone càng cao thì nguy cơ KI càng cao (OR=12,4, $p < 0,001$).

Bảng 3.8. 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				
	Hệ số chưa hiệu chỉnh		Hệ số đã hiệu chỉnh	t	p
	B	Sai số chuẩn	β		
Hằng số	561,13	2540,42		0,221	>0,05
HOMA-IR	718,84	169,86	0,35	4,23	<0,001
Testosterone	127,33	220,61	0,04	0,57	>0,05
Adrenalin	46,16	6,03	0,58	7,65	<0,001
Cholesterol tp	-2414,44	2314,43	-0,35	-1,04	>0,05
Triglycerid	358,74	800,23	0,03	0,44	>0,05
HDL-c	1353,39	2816,43	0,05	0,48	>0,05
LDL-c	3393,44	2708,87	0,36	1,25	>0,05

Phương trình hồi quy tuyến tính đa biến:

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

KI (dựa vào HOMA-IR) là yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân suy tim mạn.

3.3.2. Giá trị dự báo KI

Bảng 3.9. 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

Giá trị cut-off của NT-proBNP >7350 pg/ml, EF \leq 33 %, adrenalin >96 pg/mL, testosterone \leq 2,01 ng/mL có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân suy tim mạn.

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 ở bệnh nhân suy tim mạn
Bảng 3.10. 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 EF, LVMI trên siêu âm tim

Chỉ số YTNC	HOMA-IR	QUICKI	McAuley	I₀ (μ U/ml)	I₂ (μ U/ml)	I₀/G₀	I₂/G₂
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

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

Chỉ số HOMA-IR, I₀, I₂, I₀/G₀, I₂/G₂ tương quan thuận với phân độ suy tim theo NYHA, triglycerid, NT-proBNP, adrenalin và tương quan nghịch với testosterone, EF ($p < 0,05$). Chỉ số QUICKI, McAuley tương quan thuận với testosterone, EF và tương quan nghịch với phân độ suy tim theo NYHA, triglycerid, NT-proBNP, adrenalin ($p < 0,05$).

Chương 4 **BÀN LUẬN**

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

4.1.1. Đặc điểm nhóm suy tim

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

4.1.2. Đặc điểm một số yếu tố liên quan trên đối tượng nghiên cứu

4.1.2.1. Đặc điểm rối loạn lipid huyết thanh

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 cholesterol tp là $5,5 \pm 0,2$ mmol/L; tác giả Nadja Scherbakov 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 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 giá trị trung bình của cholesterol tp là $5,13 \pm 0,11$ mmol/L và theo nghiên cứu của tác giả Wisniacki 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.

4.1.2.2. Tăng nồng độ NT-proBNP huyết thanh

Nadja Scherbakov nghiên cứu nồng độ BNP ở nhóm STEFG là 568 pg/mL (224-1939) cao hơn với STEFBT ($p < 0,05$). 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. Nghiên cứu của Kang 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, $p < 0,001$). Theo kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit và cs 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, $p < 0,05$. Harada và cs cho thấy ở nhóm STEFG có nồng độ NT-proBNP cao hơn STEFBT ($p < 0,001$). 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.

4.1.2.3. Tăng nồng độ adrenalin huyết thanh

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 có KI (noradrenalin= $1,2\pm 1,1$ ng/mL, adrenalin= $0,3\pm 0,8$ ng/mL), $p>0,05$. 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. 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. Tình trạng ST càng nặng thì nồng độ adrenalin huyết thanh càng tăng, những kết quả nghiên cứu trên cũng hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.2.4. Giảm nồng độ testosterone huyết thanh

Theo 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 testosterone 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. Nghiên cứu của Anna Florvaag cho thấy nồng độ testosterone giảm ở bệnh nhân nam ST. Tỷ lệ thiếu hụt testosterone trên bệnh nhân ST là 39%. Mức testosterone tương quan nghịch với tuổi ($r=-0,32$, $p=0,001$) và phân độ ST theo NYHA ($r=-0,28$, $p=0,001$). 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.

4.1.2.5. Đặc điểm các thông số LVMI và EF trên siêu âm tim

Dipanjan Banerjee cho thấy: $I_0\leq 9$ UI/L (LVMI: $138\pm 46,4$ g/m²); $I_0: 9-12$ UI/L (LVMI: $144,6\pm 44,6$ g/m²); $I_0: 12-17$ UI/L (LVMI: $152,1\pm 49,2$ g/m²); $I_0\geq 17$ UI/L (LVMI: $159,6\pm 49,51$ g/m²). Theo nghiên cứu của Wisniacki giá trị trung bình các chỉ số siêu âm tim: EF (STEFEG: $30,7\pm 6,7\%$; 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 (STEFEG: $143,2\pm 27,0$ g/m²; STEFBT: $159,4\pm 32,2$ g/m²; nhóm chứng $111,6\pm 28,8$ g/m²), $p<0,001$. Theo kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit và cs thì các chỉ số siêu âm tim: LVMI (STEFEG: $148,4\pm 35,3$ g/m² và STEFBT: $142,1\pm 36,6$ g/m²). Dựa vào các kết quả nghiên cứu của Funda Basyigit 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, Dipanjan Banerjee về các thông số siêu âm tim ở bệnh nhân ST có KI.

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

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

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 với nhóm chúng (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 và tăng insulin như: chỉ số QUICKI và McAuley: chọn tứ phân vị thấp nhất của nhóm chúng 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 chúng: $I_0=14,77$, $I_2=107,95$, $I_0/G_0=3,81$, $I_2/G_2=14,54$. Tỷ lệ KI và tăng insulin 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% ($p < 0,05$). 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%. Theo nghiên cứu của Jonathan W Swan cho thấy tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST là 53%, qua kết quả nghiên cứu của Wolfram Doehner cho thấy tỷ lệ KI ở bệnh nhân ST là 56%, kết quả này gần tương đương với kết quả của chúng tôi tỷ lệ KI là 55,3%. Tỷ lệ KI dựa vào chỉ số HOMA-IR theo nghiên cứu Orly Vardeny thì tỷ lệ KI chiếm 39%, kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.2. Tỷ lệ kháng insulin và tăng insulin trong suy tim phân suất tống máu giảm và phân suất tống máu bảo tồn

Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ KI và tăng insulin ở nhóm STEFG cao hơn so với STEFBT 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, 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 $< 2,7$; $n=31$. 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. 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. 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 và sự phân giải glycogen 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.

4.3. 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

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. Tác giả Wolfram Doehner cho thấy nguy cơ KI ở bệnh nhân ST là 56% (95%, CI:0,35-0,89; $p=0,015$). Tác giả Dipanjan Banerjee đã nghiên cứu trên 1216 bệnh nhân ST, qua theo dõi 12 năm, nguy cơ KI dựa vào chỉ số HOMA-IR ở bệnh nhân ST là $OR=1,10$ (95%, CI:1,05-1,15). Nguy cơ KI dựa vào I_0 ở bệnh nhân ST là $OR=1,10$ (95%, CI: 1,05-1,15). Nghiên cứu của Erik Ingelsson 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). 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, 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. Nghiên cứu của Wisniacki tỷ lệ STEFG là 51% ($n=27$), ở nhóm ST có nguy cơ KI rất cao so với nhóm chứng ($OR=0,88$, 95%, CI:0,70-1,11). 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. 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. Nghiên cứu của Wisniacki với 25 bệnh nhân STEFBT (chiếm 49%) và kết quả nghiên cứu cho thấy ở nhóm STEFBT so với nhóm chứng có nguy cơ KI rất cao dựa vào chỉ số HOMA-IR ($OR:1,66$, 95%, CI:1,35-2,03).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của Wisniacki, ở bệnh nhân STEFBT có nguy cơ KI cao hơn 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 của tâm thu và tiếp tục trong giai đoạn thư giãn đồng thể tích và đổ đầy nhanh. 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. Nguy cơ kháng insulin (dựa vào chỉ số HOMA-IR) theo NYHA, NT-proBNP, Testosterone, Adrenalin và Bilan lipid huyết thanh

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 này rất phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi phân độ ST theo NYHA càng cao thì nguy cơ KI càng cao. Dựa vào kết quả nghiên cứu của Matlooba A, 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). Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Tăng hoạt động thần kinh giao cảm dẫn đến tăng noradrenalin từ khe hở tiếp hợp. Nồng độ noradrenalin trong huyết tương tăng lên thì dự đoán về nguy cơ KI và tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ST càng cao. 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). 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.

4.3.1.4. Tương quan hồi qui đa biến các yếu tố nguy cơ (chỉ số HOMA-IR, adrenalin, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglyceride) của suy tim dựa vào nồng độ NT-proBNP

Hai biến số HOMA-IR và adrenalin là những yếu tố nguy cơ độc lập ở bệnh nhân suy tim 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 trong phân tích hồi qui 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. Nghiên cứu của Tenenbaum A và cs cho thấy 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 suy tim mạn. Dựa vào nghiên cứu của Swan JW và cs cho thấy: ở bệnh nhân ST có nồng độ glucose bình thường so với nhóm chứng nhưng nồng độ insulin ($p=0,002$) và có độ nhạy insulin thấp hơn 58%. Điều này chứng tỏ ở bệnh nhân ST mạn nặng có sự cường insulin và KI là yếu tố nguy cơ độc lập.

4.3.2. Giá trị dự báo kháng insulin

Các chỉ số NT-proBNP, EF, adrenalin, testosterone, triglycerid, có ý nghĩa dự báo KI ở bệnh nhân suy tim mạn lần lượt là: 63,3%, 84,1%, 81%, 81,2%, 75,9%. Theo nghiên cứu Orly Vardeny khi chỉ số HOMA-IR $\geq 2,5$ cũng có ý nghĩa dự báo KI ở bệnh nhân suy tim, 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 và EF $\leq 33\%$ có khả năng dự báo KI. Hai thông số NT-proBNP và EF có giá trị trong chẩn đoán và tiên lượng suy tim, dựa vào điểm cắt trong nghiên cứu này có thể xác định khả năng dự báo KI ở bệnh nhân suy tim mạn với mức độ tin cậy cao. Thông qua giá trị gián tiếp của hormone xác định điểm cut-off của adrenalin >96 pg/mL và testosterone $\leq 2,01$ ng/mL có khả năng dự báo KI ở bệnh nhân suy tim mạn. Nồng độ adrenalin tăng ở bệnh nhân ST do tăng cường hoạt động SNS. Nồng độ adrenalin trong huyết tương tăng lên thì dự đoán khả năng chẩn đoán, tiên lượng bệnh nhân suy tim và dự báo KI. Testosterone là một hormon đóng vai trò rất quan trọng trong khả năng gắng sức của bệnh nhân, đặc biệt là bệnh nhân suy tim.

Testosterone có vai trò làm tăng cung lượng tim ở bệnh nhân nam ST mạn. Căn cứ vào nồng độ adrenalin và testosterone có khả năng xác định mức độ suy tim và tình trạng KI ở bệnh nhân suy tim mạn. Ngoài ra về phương diện rối loạn chuyển hóa có nồng độ triglycerid. Xác định điểm cut-off của triglycerid > 1,2 mm/L có khả năng dự báo KI. 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], $p < 0,01$. Tăng triglycerid và tăng lipoprotein cholesterol là nguyên nhân thường gặp trong kháng insulin.

4.3.3. 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 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, I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 . Theo 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. 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 $p < 0,01$, kết quả nghiên cứu này rất phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Phân độ suy tim 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 cholesterole 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, I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 . Có sự tương quan nghịch giữa nồng độ triglycerid với chỉ số QUICKI và McAuley. Chỉ số HOMA-IR tương quan thuận với nồng độ LDL-c và tương quan nghịch với chỉ số McAuley. Nghiên cứu Swan cho kết quả tương quan nghịch giữa độ nhạy insulin với nồng độ triglycerid huyết thanh với $r = -0,62$, $p < 0,05$. Nghiên cứu của Wolfram Doehner, kết quả cho thấy KI không tương quan với nồng độ cholesterol huyết thanh. 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 mạn mức độ tăng của các axit béo tự do (FFA) và triglycerides 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. Mặt khác, 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. Vì vậy, ở bệnh nhân suy tim 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

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 này phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương quan thuận giữa nồng độ BNP/NT-proBNP và HOMA-IR. 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, I₀. 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 huyết thanh ($r=-0,350$, $p=0,006$) và HOMA-IR ($r=-0,363$, $p=0,004$), trong nghiên cứu này thì cho kết quả ngược lại với nghiên cứu của chúng tôi.

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 tương quan thuận với các chỉ số đánh giá sự KI. Theo nghiên cứu của Wisniacki tìm ra mối tương quan thuận giữa suy tim với noradrenalin ($r=0,25$, $p=0,02$) ở nhóm STEFG và STEFBT. Mặc dù có sự kích hoạt thần kinh giao cảm tiết ra noradrenalin 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 và cho kết quả phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi. Các catecolamin 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.

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. 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. Nelly Pitteloud nghiên cứu trên 60 người nam, kết quả nghiên cứu cho thấy 45% dung nạp glucose bình thường, 20% có rối loạn dung nạp glucose và 35 % có ĐTĐ 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/m². Mối tương quan này đã được điều chỉnh theo tuổi và giới, nồng độ testosterone cũng tương quan thuận với Vo2max ($r=0,43$, $p<0,05$). 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. 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.

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. Trong một nghiên cứu dọc của Sundstrom đã chứng minh phi đại thất trái tương quan nghịch với độ nhạy insulin với $p<0,05$. Nghiên cứu của Wisniacki cho thấy chỉ số HOMA-IR tương quan thuận với một số chỉ số siêu âm tim như LVMI ($r=0,32$, $p <0,005$). 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, LVMI trong tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu.

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, tăng insulin huyết thanh 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

- 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, I₂, I₀/G₀, I₂/G₂ 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 I₀, G₀, I₂, G₂, I₀/G₀, I₂/G₂ 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

TT	Tên bài báo	Tác giả	Tạp chí/Năm
1	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
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	Nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân suy tim phân suất tống máu giảm và suy tim phân suất tống 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”
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 Đặng 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”.

**MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING
HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

TRAN KIM SON

**RESEARCH ON INSULIN RESISTANCE
IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE**

THESIS OF DOCTOR OF MEDICINE

HUE - 2017

The thesis is completed at

**HUE UNIVERSITY - UNIVERSITY OF MEDICINE
AND PHARMACY**

Scientific supervisor:

PROF. DR. HUYNH VAN MINH

Reviewer 1: ASSOC. PROF. DR. NGUYEN VAN TRI

Reviewer 2: ASSOC. PROF. DR. HOANG TRUNG VINH

Reviewer 3: ASSOC. PROF. DR. NGUYEN TA DONG

The thesis was defenced at the council granting the thesis at the Hue
University level

At, day.....month....year.....

The doctoral thesis can be achieved at the following libraries:

- National library of Vietnam
- Learning Resource Center – Hue University
- Library of Hue University of Medicine and Pharmacy
- Library of Can Tho University of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

I. PROBLEM STATEMENT

Insulin resistance and heart failure were first described in 1881 by Leyden after 30 years of having a British doctor's report on metabolic syndrome in patients with heart failure. Insulin resistance and heart failure together create a pathological cycle affecting each other because of several related factors including abnormal sympathetic mechanisms, loss of skeletal muscle mass, decreased mobility due to reduced cardiac output, cytokines' effects, and so on. However, the most accurate mechanism to prove that insulin resistance caused by heart failure is mainly due to endocrine nervous mechanism. The chronic decreased supply will increase the activity of the sympathetic nervous system and the RAA system and increase the concentration of blood catecholamines leading to a decrease in the metabolism and an increase in the concentration of free fatty acids in the blood, thereby decreasing the insulin signaling and reducing the use of glucose. The correlation between insulin resistance and heart failure is currently in a big concern; however, there has been little research on this issue in the world. In Vietnam, there have been studies of insulin resistance in patients with hypertension, cerebrovascular accident, obesity, coronary heart disease in men, and so on, but insulin resistance in patients with chronic heart failure has not been studied yet. For the above reasons, it is urgent to carry out a study on insulin resistance in patients with chronic heart failure.

II. OBJECTS

1. Investigate characteristics and related factors of heart failure in patients with chronic heart failure.

2. Identify current status and prevalence of insulin resistance in patients with chronic heart failure.

3. Evaluate risk, predictive values for insulin resistance and the correlation among insulin resistance indices and heart failure levels by NYHA, blood lipids bilan, NT-proBNP levels, adrenaline, serum testosterone, LVMI, EF on echocardiograms in patients with chronic heart failure.

III. SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEANING

1. Scientific meaning

Explore risk factors in Vietnamese patients with chronic heart failure.

Identify roles and effects of insulin resistance by direct and indirect indices on heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction.

2. Practical meaning

Propose recommendations for preventing insulin resistance in patients with chronic heart failure.

Reduce a burden for the community by reducing the risk and complication of chronic heart failure.

Provide the diagnostic method of insulin resistance in patients with chronic heart failure that is easy to be implemented and not fatal, and can be applied from the grassroots level to the central level in Vietnam.

Help clinicians select an appropriate heart failure treatment (changes in lifestyle and medication use) to reduce the risk of insulin resistance in patients with chronic heart failure.

- **Structure of the thesis:** the thesis consists of 124 pages including 3 pages of introduction, 34 pages of literature review, 22 pages subjects and methods, 26 pages of research results, 36 pages of discussion, 2 pages of conclusions and 1 pages of recommendations. There are 30 tables, 18 charts, 2 diagrams, 4 figures, 114 references with 10 Vietnamese references and 104 English references in the thesis.

Chapter 1 LITERATURE REVIEW

1.1. INSULIN RESISTANCE CAUSED BY HEART FAILURE

Insulin resistance (IR) shows both cause and consequence of heart failure (HF), so it is difficult to determine its causal relationship. Therefore, it is a topic of recent interest.

1.1.1. The pathogenic mechanism

Hypothelial mechanisms include abnormal activation of the SNS, loss of skeletal muscle mass, endothelial dysfunction, sedentary lifestyle due to decreased cardiac output, and effects of increased circulatory cytokine such as effect of TNF α on the sensitivity of peripheral insulin. If HF is untreated, pathological twist between ventricular dysfunction and IR can be created. Perhaps the most well-known mechanism of IR caused by HF is the poorly adapted activation of neurohumor found in HF. Chronically decreased cardiac output leads to an increase in SNS activation and RAA system. An increase of catecholamin reducing cardiac activity is independent of substrate metabolism, but it increases the concentration of FFA circulating by

stimulating lipolysis in lipid-producing cells. This increases the concentration of circulating FFA and the level of sympathetic activity, adversely affects insulin signaling and reduces the use of glucose in skeletal muscle. An increase in adrenaline will suppress insulin secretion of pancreas and stimulate gluconeogenesis and glycolysis in the liver, both of which increase the blood glucose level. Thus, the relationship among IR, myocardial dysfunction and HF is complex.

1.1.2. The molecular mechanism of insulin resistance caused by heart failure

Cardiac IR progression may occur independently of systemic IR, but systemic IR significantly contributes to secondary cardiac IR, increases in nutrient levels, oxidative stress and changes in balance of neurohumor activity and cytokines.

- Excess energy
- Increase Adipokines
- Activate SNS and RAA systems
- Mitochondrial oxidative and endothelium stress

1.2. SYSTEMIC REACTIONS IN CHRONIC HEART FAILURE

- **Adrenaline:** The increased activity of SNS has long been known as a typical characteristic of HF. Adrenaline level is often elevated in patients with HF because of increased sympathetic activity. As level of plasma noradrenaline increases, the higher risk of death is anticipated.

- **NT-proBNP:** It is a separate natriuretic peptide of ventricle. Pro-BNP is activated by a protease to form biologically active BNP and NT-proBNP. NT-proBNP increases due to an overload of pressure or volume in HF, which has diagnostic and prognostic values in patients with HF.

- **Testosterone:** Reduction in testosterone may contribute to the development of cardiovascular diseases including HF. In men, testosterone is an important determinant of anabolic function and physical strength. Moreover, testosterone has vasodilatory and anti-inflammatory effects. In addition, testosterone increases cardiac output in men with HF.

1.3. RESEARCH ON INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH HF

A study of Swan JW showed that there was IR in patients with HF. Patients with chronic HF had similar G₀ level but increased I₀ level (67 vs 29 pmol/liter, p<0.002) and a 58% reduced mean of

insulin sensitivity ($p < 0.0001$) compared with the control group. The presence of HF was an independent predictor of IR ($R^2 = 0.53$, $p < 0.0001$). Another study of Swan presented that patients with HF were more likely to have similar mean fasting plasma glucose concentration but a significantly greater mean fasting plasma insulin concentration ($p = 0.002$) and C-peptide concentration ($p = 0.02$) compared with the control group. In addition, patients with HF had a 73% reduced mean of insulin sensitivity.

The study of Nadja Scherbakov (2015) revealed a more severe IR in the HF_{rEF} group as compared with the HF_{pEF} group in comparison with the control group and values of HOMA-IR were HOMA-IR 1.9, interquartile range 1.5-3.6; HOMA-IR 3.1, interquartile range 1.4-3.7; and HOMA-IR 1.2, IQR 1.8-0.9, respectively; $p < 0.001$).

Results of the study of Wisniacki showed that HOMA-IR index in the group of patients with systolic HF was higher than that of the diastolic HF and control group.

Marazz examined the IR status in patients with HF by blood glucose level two hours after glucose tolerance test and HOMA-IR index. Results, compared before and after cardiopulmonary resuscitation, showed that I_2 and HOMA-IR indices were significantly lower ($I_2: 170.2 \pm 56.2$ vs 146.8 ± 54.8 , $p = 0.002$; HOMA-IR: 2.6 ± 1.4 vs 1.8 ± 0.8 , $p = 0.002$).

Chapter 2

SUBJECTS AND METHODS

2.1. SUBJECTS

2.1.1. Selection criteria

Patients' group: patients diagnosed with HF, hospitalised at Can Tho Central General Hospital from April 2013 to May 2016 and voluntarily participated in the research were recruited.

Control group: people without HF participated in the study and had similar age group and gender with the patients' group.

2.1.1.1. Criteria to select patients with heart failure

Patients diagnosed with HF according to the standards of 2012 European Society of Cardiology (ESC) (diagnosis was not affected by updated version of ESC in 2016). According to AHA/ACCF 2013,

HFpEF was defined by ejection fraction $\geq 50\%$ and HFrEF by ejection fraction $\leq 40\%$.

2.1.2. Exclusion criteria

Patients with physiological and pathological status leading to potential effects on insulin sensitivity were excluded.

2.2. METHODS

A cross-sectional study was applied.

A sample size of 95 participants was recruited based on the formula of the sample size calculation estimating a proportion. To increase the accuracy, the size of the patients' group was doubled (n=190) and 95 patients without HF were selected in the control group. Therefore, there were 285 subjects in the study.

Methods to select patients in the patients' group:

190 patients with HFrEF and HFpEF were selected.

Methods to select patients in the control group:

95 patients without HF who met the selection criteria were recruited.

2.3. METHODS TO COLLECT STUDY VARIABLES

2.3.1. Identifying LVMI, EF on echocardiogram

Echocardiogram was obtained by the SIEMENS ACUSON X500 ultrasound machine at Can Tho Central General Hospital.

Left ventricular systolic function (EF) was assessed by using the improved Simpson method. Left Ventricular Mass Index (LVMI) was measured by using parameters on heart wall:

$$LVM (g) = 0.8 [1.04(LVDd + IVSd + PWLVd)^3 - LVDd^3] - 0.6.$$

2.3.2. Indicators of insulin resistance and hyperinsulinemia

- Measurement of blood glucose

Performed on Cobas e automated immunoassay analyzer at Department of Laboratory, Can Tho Central General Hospital. Measurement of blood glucose: glucose oxidase method by using the automated biochemical machine.

- Measurement of serum insulin

Performed on Cobas e411 automated immunoassay analyzer at Department of Laboratory, Can Tho Central General Hospital. Electrochemiluminescence Immuno Assay (ECLIA).

- Procedure of oral glucose tolerance test

Drink 75 g of glucose in 250 ml of cool boiling water, drink for 5 minutes. Then, continue to rest in bed. Quantify I_2 and G_2 : blood is taken from the same vein to measure glucose and insulin levels at 2 hours after drinking 75 g of glucose.

- **Assessment of insulin resistance and increased serum insulin**
 + **HOMA-IR** = $I_0 \times G_0 / 22.55$. The highest quartile of the control group in this study was selected.

+ **QUICKI** = $1 / \log(I_0 + G_0)$. The lowest quartile of the control group in this study was selected.

+ **McAuley** = $\text{Exp}[2.63 - 0.28 \ln(I_0 \mu\text{U/ml}) - 0.31 \ln(\text{triglyceride mg/dl})]$. The lowest quartile of the control group was selected.

+ **IR** was assessed using $I_0, G_0, I_0/G_0, I_2, G_2, I_2/G_2, \bar{X} + 1\text{SD}$ of the control group in this study was selected.

2.3.3. Some biochemical parameters associated with insulin resistance and heart failure

- **Quantitative measurement of NT-proBNP**: by Cobas e automated immunoassay analyzer at Department of Laboratory, Can Tho Central General Hospital. Electro Chemiluminescence Immuno Assay (ECLIA).

- **Quantitative measurement of total cholesterol, HDL-c, LDL-c, blood triglyceride**: by Cobas e automated immunoassay analyzer at Department of Laboratory, Can Tho Central General Hospital. Enzymatic colorimetric method.

- **Quantitative measurement of serum adrenaline**: by ARCHITECT Ci 4100 automated immunoassay analyzer at Hospital of Can Tho University of Medicine and Pharmacy. Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) immunofluorescence.

- **Quantitative measurement of serum testosterone**: electro-chemiluminescence immunoassay (ECLIA) by Cobas e automated immunoassay analyzer at Department of Laboratory, Can Tho Central General Hospital.

2.4. DATA COLLECTION METHOD

Questionnaire was designed and collected information was recorded.

Data were analyzed by using SPSS 22.0 software.

2.5. ETHICAL CONSIDERATION

The study was accepted by Hue University of Medicine and Pharmacy, Can Tho Central General Hospital and study subjects. Information of study subjects was secured. In the study, all paraclinical costs were sponsored by the research funding and patients did not pay any costs.

Chapter 3 RESULTS

3.1. CHARACTERISTICS AND RELATED FACTORS OF HEART FAILURE ON STUDY SUBJECTS

The study sample comprised 285 patients (114 patients with HFrEF (60%) and 76 patients with HFpEF (40%)), together with a control group of patients without HF (n=95) hospitalised in Can Tho Central General Hospital from April, 2013 to May, 2016.

Table 3.1. Average values of serum lipid parameters in the patients' group

Parameter	The patients' group			P
	Type of HF	n	$\bar{X} \pm SD$	
Cholesterol tp (mmol/L)	HF	190	4.17±1.50	<0.05
	HFrEF	114	4.44±1.66	
	HFpEF	76	3.77±1.13	
Triglyceride (mmol/L)	HF	190	1.57±1.13	<0.05
	HFrEF	114	1.74±1.33	
	HFpEF	76	1.32±0.64	
LDL-c (mmol/L)	HF	190	2.62±0.98	<0.05
	HFrEF	114	2.78±1.04	
	HFpEF	76	2.38±0.82	
HDL-c (mmol/L)	HF	190	1.01±0.30	>0.05
	HFrEF	114	1.04±0.31	
	HFpEF	76	0.97±0.28	

Average cholesterol tp, triglycerid, LDL-c concentrations of the HFrEF group were significantly higher than the HFpEF group ($p < 0.05$).

Table 3.2. Average values of NT-proBNP, adrenaline, testosterone, EF, LVMI in the patients' group

Parameter \ Group	The patients' group			p
	Type of HF	n	$\bar{X} \pm SD$	
NT-proBNP (pg/mL)	HF	190	9931.49±7746.95	<0.001
	HFrEF	114	11549.69±8702.05	
	HFpEF	76	7504.18±5214.81	
Adrenaline (pg/mL)	HF	190	115.20±91.20	<0.001
	HFrEF	114	135.58±103.33	
	HFpEF	76	84.61±57.39	
Testosterone (ng/mL)	HF	95	3.93±2.62	<0.05
	HFrEF	55	3.29±2.43	
	HFpEF	40	4.79±2.66	
EF (%)	HF	190	42.93±14.42	<0.001
	HFrEF	114	32.25±5.84	
	HFpEF	76	58.95±6.28	
LVMI (g/m ²)	HF	190	118.64±45.87	<0.001
	HFrEF	114	109.04±42.52	
	HFpEF	76	133.04±47.20	

Average values of NT-proBNP, adrenaline, testosterone, EF, LVMI of the HFrEF group were significantly higher than the HFpEF group ($p < 0.05$).

Table 3.3. Prevalence of severe HF by testosterone concentration (male <3 ng/ml), NT-proBNP (>10000 pg/mL), adrenaline (>100 pg/mL) in the patients' group

Concentration \ Group	The patients' group			p
	Type of HF	n	%	
Increased NT-proBNP (>10000 pg/mL)	HF	73	38.4%	<0.001
	HFrEF	55	48.2%	
	HFpEF	18	23.7%	
Increased adrenaline (>100 pg/mL)	HF	79	41.6%	<0.05
	HFrEF	57	50.0%	
	HFpEF	22	28.9%	
Decreased testosterone (<3 ng/ml)	HF	41	43.15%	<0.05
	HFrEF	30	54.54%	
	HFpEF	11	27.5%	

Prevalences of severe heart failure by NT-proBNP, adrenaline, testosterone in the HFrEF group were significantly higher than the HFpEF group ($p < 0.05$).

3.2. CURRENT STATUS AND PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

3.2.1. Current status and prevalence of insulin resistance in patients with chronic heart failure

3.2.1.1. Identifying insulin resistance

In this study, IR status was mainly explored by HOMA-IR index and the highest quartile of the control group at 2.53 (according to WHO 1999) was selected. For QUICKI, the lowest quartile of the control group at 0.33 was selected. For McAuley, the lowest quartile of the control group at 5.8 was selected. For I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 indices, $\bar{X} + 1SD$ of the control group was selected and their values were 14.77 (9.46+5.31), 107.95 (62.24+45.71), 3.81(2.22+1.59) and 14.54 (8.62+5.92), respectively.

Increased serum insulin during fasting stage was diagnosed when $I_0 > 14.77$.

3.2.1.2. Prevalence of insulin resistance in patients with chronic heart failure

Table 3.4: IR and increased serum insulin by group

Cut-off value	Group	Patients' groups		Control group	p
		HF	IR (%)	IR (%)	
HOMA-IR (2.53)	HF		55.3	26.3	<0.001
	HFrEF		58.8		<0.001
	HFpEF		50		<0.001
I_0 (14.77)	HF		42.6	22.1	<0.001
	HFrEF		44.7		<0.001
	HFpEF		39.5		<0.05
I_2 (107.95)	HF		34.7	20	<0.05
	HFrEF		38.6		<0.05
	HFpEF		28.7		>0.05
I_0/G_0 (3.81)	HF		30	13.7	<0.05
	HFrEF		31.6		<0.05
	HFpEF		27.6		<0.05
I_2/G_2 (14.54)	HF		28.9	17.9	<0.05
	HFrEF		30.7		>0.05
	HFpEF		26.3		>0.05
QUICKI (0.33)	HF		56.3	30.5	<0.001
	HFrEF		60.5		<0.001
	HFpEF		50		<0.05
McAuley (5.8)	HF		40.5	16.9	<0.05
	HFrEF		43.9		<0.05
	HFpEF		35.3		<0.05

Prevalences of IR and increased serum insulin in the HF group, the HF_rEF group, and the HF_pEF group were significantly higher than the control group ($p < 0,05$).

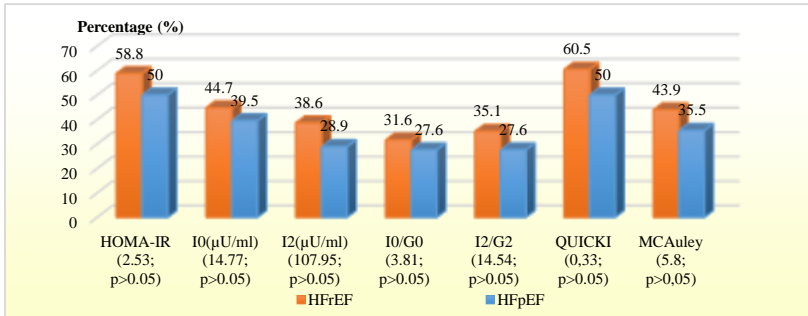


Figure 3.1. Comparison of IR and increased serum insulin between the HF_rEF group and the HF_pEF group

Prevalences of IR and increased serum insulin in the HF_rEF group was higher than in the HF_pEF group, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$).

3.3. RISK FOR INSULIN RESISTANCE, PREDICTIVE VALUES FOR INSULIN RESISTANCE AND THE CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE AND HEART FAILURE LEVELS BY NYHA, LIPIDS BILAN, NT-PROBNP LEVELS, ADRENALINE, SERUM TESTOSTERONE, LVMI, EF ON ECHOCARDIOGRAMS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

3.3.1. Risk for insulin resistance in patients with chronic heart failure

Table 3.5. Odd ratios of indirect indices by univariate analysis in the patients' group compared with the control group

Index \ Group	Type of HF	OR	p
HOMA-IR	HF	3.459	<0.001
	HF _r EF	3.991	<0.001
	HF _p EF	2.800	<0.001
QUICKI	HF	2.934	<0.001
	HF _r EF	3.490	<0.001
	HF _p EF	2.276	<0.05
McAuley	HF	2.261	<0.01
	HF _r EF	2.592	<0.05
	HF _p EF	1.828	>0.05

Group Index	Type of HF	OR	p
I ₀	HF	2.619	< 0.001
	HFrEF	2.853	< 0.001
	HFpEF	2.298	< 0.05
I ₂	HF	2.129	<0.05
	HFrEF	2.514	< 0.05
	HFpEF	1.630	>0.05
I ₀ /G ₀	HF	2.703	< 0.05
	HFrEF	2.911	< 0.05
	HFpEF	2.408	< 0.05
I ₂ /G ₂	HF	1.869	< 0.05
	HFrEF	2.033	< 0.05
	HFpEF	1.639	>0.05

In the group of patients with HF, HOMA-IR index, QUICKI index and I₀ had a very high risk for IR (p<0.001) and McAuley, I₀/G₀, I₂/G₂ had a moderate risk for IR (p<0.05). In the HFrEF group, HOMA-IR index had a very high risk for IR (p<0.001).

Table 3.6. Odd ratios of indirect indices by univariate analysis between the HFrEF group and the HFpEF group

Group Index	Patients' group	OR	p
HOMA-IR	HFrEF/HFpEF	1.426	>0.05
QUICKI	HFrEF/HFpEF	1.533	>0.05
McAuley	HFrEF/HFpEF	1.418	>0.05
I ₀ (μU/ml)	HFrEF/HFpEF	1.241	>0.05
I ₂ (μU/ml)	HFrEF/HFpEF	1.543	>0.05
I ₀ /G ₀	HFrEF/HFpEF	1.209	>0.05
I ₂ /G ₂	HFrEF/HFpEF	1.241	>0.05

No statistical difference in IR risk was observed between the HFrEF group and the HFpEF group (p>0.05).

Table 3.7. Odd ratio of severe heart failure (NYHA III-IV, NT-proBNP>10,000 pg/ml), testosterone<3 ng/ml, adrenaline>100 pg/ml, and increased blood lipids bilan (based on HOMA-IR index)

Factor	OR	p
Class III, IV NYHA	12.4	<0,001
NT-proBNP >10,000 pg/ml	9.7	<0,001
Testosterone <3 ng/ml	6.0	<0,001
Adrenaline >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

Risk of IR was positively correlated with HF by NYHA, NT-proBNP, testosterone, and adrenaline (OR=12.4, p<0.001).

Table 3.8. Multivariate regression of risk factors between NT-proBNP and HOMA-IR index, Adrenaline, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglyceride

Factor	NT-proBNP				
	Unadjusted coefficient		Adjusted coefficient	t	p
	B	Standard error	β		
Constant	561.13	2,540.42		0.221	>0.05
HOMA-IR	718.84	169.86	0.35	4.23	<0.001
Testosterone	127.33	220.61	0.04	0.57	>0.05
Adrenaline	46.16	6.03	0.58	7.65	<0.001
Cholesterol tp	-2,414.44	2,314.43	-0.35	-1.04	>0.05
Triglyceride	358.74	800.23	0.03	0.44	>0.05
HDL-c	1353.39	2816.43	0.05	0.48	>0.05
LDL-c	3393.44	2708.87	0.36	1.25	>0.05

The multivariate regression equation was found as follows:

Y (NT-proBNP) = 561.13 + 718.84 (HOMA-IR) + 46.16 (Adrenaline)

IR (by HOMA-IR) was an independent predictor in patients with chronic HF.

3.3.2. Predictive values for IR

Table 3.9 Determination of cut-off values, area under the ROC (AUC) for predicting IR based on NT-proBNP, adrenaline, testosterone, and EF

Factor	Area (AUC)	Confidence interval 95% (CI%)	Cut-off	Sensitivity (%), (CI)	Specificity (%)	p
NT-proBNP (pg/mL)	84.1%	78.4-89.8	7350	80 (71.1-87.2)	77.65 (67.3-86)	<0.01
Adrenaline (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

Cut-off values of NT-proBNP>7,350 pg/ml, EF≤33 %, adrenaline>96 pg/ml, testosterone≤2.01 ng/ml, triglyceride>1.2 mm/l were significant to predict IR in patients with HF.

3.3.3. Correlation between insulin resistance and heart failure levels by NYHA, lipids bilan, NT-proBNP, adrenaline, serum testosterone and LVMI, EF on echocardiograms in patients with chronic heart failure

Table 3.10. Correlation between indices for measuring insulin resistance and heart failure levels by NYHA, blood lipids bilan, NT-proBNP, adrenaline, serum testosterone and EF, LVMI on echocardiograms

Index Factor	HOMA-IR	QUICKI	McAuley	I ₀ (μU/ml)	I ₂ (μU/ml)	I ₀ /G ₀	I ₂ /G ₂
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
Triglyceride	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**
Adrenaline	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

The HOMA-IR index, I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 were positively correlated with HF by NYHA, triglyceride, NT-proBNP, adrenaline, but negatively correlated with testosterone and EF ($p < 0.05$). QUICKI index and McAuley were positively correlated with testosterone and EF, but negatively correlated with HF by NYHA, triglyceride, NT-proBNP and adrenaline ($p < 0.05$).

Chapter 4 DISCUSSION

4.1. CHARACTERISTICS AND RELATED FACTORS OF HEART FAILURE IN STUDY SUBJECTS

4.1.1. Characteristics of heart failure

The study comprised 190 subjects diagnosed with heart failure, 114 patients diagnosed with HFrEF (60%), 76 patients diagnosed with HFpEF (40%). A study by Wisniacki on IR in HF patients comprised 27 patients with HFrEF (51%), 25 patients with HFpEF (49%) and 26 people without heart failure. Among patients with clinical manifestations of heart failure, prevalence of HFpEF is estimated at 50% (from 40% to 71%). These estimations vary widely because of differences in criteria to select cut-off values of EF and challenges of criteria for diagnosing HFpEF in clinical practice. In this study, the prevalence of HFrEF was higher than HFpEF compared with other studies because HFpEF was diagnosed according to AHA/ACCF 2013 when $EF > 50\%$ in our study, while cut-off values at $EF > 40\%$ or $> 45\%$ were selected in other studies. Moreover, in a general population, HFpEF patients are mainly elderly women with a history of hypertension, obesity, diabetes, etc, but these causes were excluded in this study, so the prevalence of HFpEF was lower than HFrEF.

4.1.2. Characteristics of related factors of heart failure in study subjects

4.1.2.1. Characteristics of serum lipid disorders

Studies on IR in patients with chronic heart failure by foreign authors on average serum lipids bilan concentration such as a study by Jukka Kempainen showed that cholesterol tp concentration was 5.5 ± 0.2

mmol/L; a study by Nadja Scherbakov presented that concentrations of triglycerid, LDL-c, and HDL-c were 1.19 ± 0.65 mmol/L, 3.4 ± 0.93 mmol/L, and 0.7 ± 0.21 mmol/L, respectively; a study by Dipanjan Banerjee revealed that concentrations of cholesterol tp and HDL-c were 5.5 ± 0.99 mmol/L and 1.44 ± 0.4 mmol/L, respectively; a study by Wolfram Doehner presented that cholesterol tp concentration was 5.13 ± 0.11 mmol/L; and a study by Wisniacki showed that concentrations of cholesterol tp, triglyceride, LDL-c, and HDL-c were 5.32 ± 1.24 mmol/L, 1.62 ± 0.48 mmol/L, 3.1 ± 1.0 mmol/L, 1.20 ± 1.00 mmol/L, respectively. Average concentrations of cholesterol tp, triglyceride, LDL-c, and HDL-c in our study were in consistent with other studies.

4.1.2.2 Increased serum NT-proBNP concentration

A study by Nadja Scherbakov revealed that BNP concentration in the HF_rEF group was 568 pg/mL (224–1939) that was higher than that of the HF_pEF group ($p < 0.05$). Recently, there are many studies proving that BNP or NT-proBNP concentration is positively correlated with heart failure severity and is a predictor of heart failure. In 2015, NT-proBNP concentration in the HF_rEF group was significantly higher than the HF_pEF group (2723 vs 5644 ng/L, $p < 0.001$). A study by Funda Basyigit *et al.* showed that NT-proBNP concentrations in the HF_rEF group and the HF_pEF group were $1,556.9\pm 281.5$ pg/mL and 642.6 ± 329.1 pg/mL, respectively, $p < 0.05$. A study by Harada *et al.* presented that NT-proBNP concentration in the HF_rEF group was significantly higher than the HF_pEF group ($p < 0.001$). Compared with the above studies, NT-proBNP concentration in our study is higher because most of the patients hospitalized at Can Tho Central General hospital were severe heart failure (mainly at heart failure level 3 by NYHA) transferred from lower-level hospitals and diagnosed with HF. A study by Funda Basyigit presented that NT-proBNP concentrations in the HF group with EF $<40\%$ and EF $>40\%$ were $1,058.9\pm 2,365.9$ pg/mL and $771.7\pm 1,539.3$ pg/mL, respectively. This study result is in line with our study.

4.1.2.3. Increased serum adrenaline concentration

A study by Matlooba A *et al.* showed that the HF group had noradrenaline concentration of 1.1 ± 0.9 ng/mL, adrenaline concentration

of 0.3 ± 0.8 ng/mL and there was IR in HF (noradrenaline= 1.2 ± 1.1 ng/mL, adrenaline= 0.3 ± 0.8 ng/mL), $p>0.05$. A study by William C. Stanley presented that noradrenaline concentration in the HF group was higher than the control group (5.2 ± 0.2 pmol/mL vs. 1.4 ± 1.3 pmol/mL). A study by James A. Thomas demonstrated that adrenaline level is directly related to the degree of left ventricular dysfunction in patients with congestive heart failure. The left ventricular systolic function is negatively correlated with adrenaline concentration. In patients with HF, increased adrenaline results in increased glucose production in the liver and inhibition of insulin secretion leading to an increase in blood glucose. The worse the HF status, the higher the blood adrenaline level. These results are in line with our findings.

4.1.2.4. Decreased serum testosterone concentration

According to Gholamreza Davoodi, testosterone concentrations in HF patients with EF<35%, EF 35-45%, EF 45-55%, and EF \geq 55% were 5.8 ± 2.7 ng/mL, 6.8 ± 3.7 ng/mL, 7.2 ± 3.4 ng/mL, 6.8 ± 3.2 ng/mL, respectively, but the differences were not statistically significant with $p>0.05$. The study result revealed that testosterone concentration in HF patients with EF<35% was lower than HF patients with EF \geq 35% (5.82 ± 2.73 pg/mL vs. 6.88 ± 3.34 pg/mL, $p<0.05$). Testosterone level is directly related to heart failure status in HF patients with erectile dysfunction.

A study by Anna Florvaag revealed that testosterone concentration decreased in male HF patients. The prevalence of testosterone deficiency in HF patients was 39%. Testosterone level was negatively correlated with age ($r=-0.32$, $p=0.001$) and HF levels by NYHA ($r=-0.28$, $p=0.001$). Heart failure is characterized by a metabolic change in skeletal muscle, which is a result of activation of the endocrine and cytokine causing inflammation and vasodilation. Low level of testosterone contributes to this change which can impair skeletal muscle function and ability of exertion in HF.

4.1.2.5. Characteristics of LVMI and EF parameters on echocardiograms

A study by Dipanjan Banerjee presented that $I_0\leq 9$ UI/L (LVMI: 138 ± 46.4 g/m²); $I_0:9-12$ UI/L (LVMI: 144.6 ± 44.6 g/m²); $I_0:12-17$ UI/L (LVMI: 152.1 ± 49.2 g/m²); $I_0\geq 17$ UI/L (LVMI: 159.6 ± 49.51 g/m²). A

study by Wisniacki showed average values of echocardiographic parameters including EF (HrrEF:30.7±6.7%; HFpEF:59.4±8.0%; control group: 62.0±14.5%), the difference was significant with $p<0.001$; and LVMI (HrrEF:143.2±27.0 g/m²; HFpEF: 159.4±32.2 g/m²; control group: 111.6±28.8 g/m²), $p<0.001$. A study by Funda Basyigit *et al.* presented average value of LVMI parameter (HrrEF:148.4±35.3 g/m² và HFpEF:142.1±36.6 g/m²).

A study by Funda Basyigit showed that LVMI in the HrrEF group was lower than the STEFG group, which is different from our study finding. Echocardiographic parameters in HF patients with IR in our study are in line with studies by Wisniacki and Dipanjan Banerjee.

4.2 STATUS AND PREVALENCE OF INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

4.2.1. Status and prevalence of insulin resistance in patients with chronic heart failure

In this study, IR status was mainly explored by HOMA-IR index and the highest quartile of the control group (according to WHO 1999) at 2.53 was selected. In addition, other indirect indices including QUICKI and McAuley were employed. For QUICKI and McAuley, the lowest quartile of the control group at 0.33 and 5.8, respectively, were selected. For McAuley, the lowest quartile of the control group at 5.8 was selected. For I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 indices, $\bar{X} + 1SD$ of the control group with $I_0=14.77$, $I_2=107.95$, $I_0/G_0=3.81$, $I_2/G_2=14.54$ were selected. Prevalences of IR and hyperinsulinemia in the HF group by HOMA-IR, I_0 , I_2 , I_0/G_0 , QUICKI were 55,3%, 42,1%, 34,7%, 30%, 56,3%, respectively ($p<0,05$). Our study is consistent with a study of Matlooba A *et al.* on 129 patients with HF. This study result showed that IR on 79 patients with HF was 61%.

Prevalences of IR in HF patients according to Jonathan W Swan's study and Wolfram Doehner's study were 53% and 56%, respectively, which are roughly equivalent to our study result with IR prevalence at 55.3%. A study by Orion Vardeny presented that IR prevalence by HOMA-IR index was 39%, which is lower than our finding.

4.2.2. Prevalences of IR and hyperinsulinemia in patients with HF_rEF and HF_pEF

Prevalences of IR and hyperinsulinemia in the HF_rEF group were higher than in the HF_pEF group, but the difference was not statistically significant at $p>0.05$. Based on a study by Funda Basyigit, prevalence of IR in the HF_rEF group was higher than in the HF_pEF group, but the difference was not statistically significant. In this study, patients with IR were defined by HOMA-IR index ≥ 2.7 (n=19) and patients without IR by HOMA-IR index < 2.7 (n=31). This study result is in consistent with our research finding.

In HF_rEF patients, humoral nervous is activated, which results in chronically reduced cardiac output leading to the increase in activation of the sympathetic nervous system and the RAA system. An increase in catecholamine leads to an increase of circulating FFA level by stimulating lipolysis in fat cells. This increases the concentration of circulating FFA and the activities of sympathetic system, but negatively affects insulin signaling and reduces glucose utilization in skeletal muscle. The adverse metabolic effects of sympathetic system activity and adrenaline increases will inhibit insulin secretion in pancreas and stimulate the gluconeogenesis and the glycogenolysis in liver, both of which increase the hyperglycaemia.

4.3. RISK OF INSULIN RESISTANCE, PREDICTIVE VALUE FOR INSULIN RESISTANCE AND CORRELATION BETWEEN INSULIN RESISTANCE INDICES AND HEART FAILURE LEVELS BY NYHA, LIPIDS BILAN, NT-PROBNP, ADRENALINE, SERUM TESTOSTERONE AND LVMI, EF ON ECHOCARDIOGRAMS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

4.3.1. Risk of insulin resistance in patients with chronic heart failure

Based on the results of this study, risk of IR was identified at very high level by indirect HOMA-IR, QUICKI, and I_0 indices in the patients' group compared with the control group. A study by Wolfram Doehner presented that risk of IR in patients with HF was 0.56 (95%, CI:0,35-0,89; $p=0,015$). A study by Dipanjan Banerjee on 1,216 HF patients with follow-up time of 12 years showed that risk of

IR by HOMA-IR and I_0 in patients with HF were OR=1.10 (95%, CI:1.05-1.15) and OR=1.10 (95%, CI:1.05-1.15), respectively. A study by Erik Ingelsson revealed that risk for developing HF based on I_2 and I_0 were OR=1.44 (95%, CI:1.08-1.93) and OR=1.29 (95%: 1.02-1.64), respectively. Based on the result of the study, HOMA-IR index can be used to determine IR risk, which is in line with our finding. IR is a risk factor in chronic HF patients and HOMA-IR index is commonly used to determine IR status.

4.3.1.1. Risk of insulin resistance in HF_rEF

The study result revealed that indirect HOMA index, QUICKI and I_0 determined a very high risk of IR in the HF_rEF group compared to the control group ($p < 0.001$). According to the study of Wisniacki, the prevalence of HF_rEF was 51% ($n=27$). Heart failure patients had a very high risk of IR compared to the control group (OR=0.88, 95% CI:0.70-1.11). IR is a risk factor in patients with chronic HF as it makes symptoms of HF worse and increases the mortality rate. These findings are in line with our study that IR is a risk factor on patients with HF_rEF.

4.3.1.2. Risk of insulin resistance in HF_pEF

The result of the study presented that risk of IR by indirect HOMA index was very high in the HF_pEF group. The study of Wisniacki on 25 patients with HF_pEF (accounting for 49%) showed that the HF_rEF group had a very high risk of IR by indirect HOMA index compared to the control group (OR: 1.66, 95%, CI:1.35-2.03).

The finding of Wisniacki's study is in keeping with our study that IR risk in the HF_pEF group was higher than in the control group. This also shows that patients with HF_pEF are at risk of IR at very early stage although it is very difficult for HF_pEF to be clinically diagnosed. There is a left ventricular relaxation disorder in patients with HF_pEF. Normally, this is a proactive process depending on beginning energy during the systolic ejection and continuing in equal volume relaxation and fast filling phases. An increase in catecholamin leads to a decrease of substrate metabolism and an increase of the blood

FFA concentration, and then reduces insulin signaling and glucose utilization leading to IR risk in patients with HFpEF.

4.3.1.3. Risk of insulin resistance (HOMA-IR) by NYHA, NT-proBNP, testosterone, adrenaline, and lipids bilan

According to a study by Wolfram Doehner on evaluating IR in patients with HF, risk of IR classified by NYHA was RR=1.62 (95%, CI:1.16-2.26), $p=0.006$. In addition, risk of IR by cholesterol was RR=0.87 (95%, CI: 0.66-1.15), $p=0.3$. This study corroborates our study that IR was worse when HF was more severe.

A study by Matlooba A showed that risk of IR as defined by NYHA was very high (OR=3.02; 95% CI:1.19-7.67; $p<0.001$), risk of IR by triglyceride was high (OR= 2.81; 95% CI:1.26-6.26; $p<0.001$), risk of IR by HDL in the patients' group was moderate (OR:0.15; 95%, CI:0.02-0.92; $p<0.05$), and there is no risk of IR by adrenaline level in patients with HF (OR=1.00, 95%, CI:0.99-1.00, $p=0.53$). The results of this study are in line with our research. Enhancing sympathetic nervous system leads to an increase of noradrenaline from the conjugation cleft. When plasma of noradrenaline level increased, the risks of IR and death in HF patients were higher.

A study by Erik Ingelsson *et al.* on determination of IR risk by blood lipids bilan levels revealed that 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, $p>0.05$), and closterone tp (HR:1.12, 95%, CI: 0.99-1.26, $p>0.05$). Our study showed that risk of IR by HOMA-IR index based on blood lipids bilan was not statistically significant, which is consistemt to Erik Ingelsson's study. However, IR risk defined by HDL-c level was statistically significant.

4.3.1.4. Multivariate regression of risk factors (HOMA-IR, adrenaline, testosterone, cholesterol tp, HDL-c, LDL-c, triglyceride) of heart failure by NT-proBNP

HOMA-IR and adrenaline were independent predictors in patients with chronic HF (by NT-proBNP levels). Thus, the multivariate regression equation was found as follows:

Y (NT-proBNP) = 561.13 + 718.84 (HOMA-IR) + 46.16 (adrenaline)

According to A study by Swan JW, in multivariate analyses of all 79 subjects, age ($p=0.0006$), triglycerides ($p=0.0023$), fasting insulin ($p=0.0037$) and the presence of HF ($p=0.018$) were independent predictors of IR.

A study by Tenenbaum A et al. presented that diabetes developed 13% in NYHA class I, 15% in class II, and 20% in class III. In a multivariate analysis, NYHA class III was associated with a 1.7-fold (95%, CI:1.1-2.6) increase in the rate of development of diabetes, but NYHA class II was not (OR=1.0; 95%, CI: 0.8-1.3). Among patients with HF, NYHA class III was associated with a significantly increased risk of developing diabetes during a 6- to 9-year follow-up, and IR and diabetes are independent predictors in patients with chronic HF.

A study by Swan JW *et al.* showed that compared with control subjects, patients with CHF had similar mean fasting glucose but increased insulin levels ($p<0.002$) and a 58% reduced mean insulin sensitivity ($p<0.0001$). Therefore, IR and stimulated hyperinsulinemia are independent predictors in patients with advanced chronic HF.

4.3.2 Predictive value for insulin resistance

Predictive values for IR of NT-proBNP, EF, Adrenaline, testosterone, and triglyceride indices in patients with chronic HF were 63.3%, 84.1%, 81%, 81.2%, and 75.9%, respectively. According to a study by Orly Vardeny, HOMA-IR ≥ 2.5 can be used as a predictor of IR in patients with HF, which is consistent to our finding.

Based on direct myocardial injury, cut-off values of NT-proBNP >7.350 pg/ml and EF $\leq 33\%$ can be used as predictors of IR. NT-proBNP and EF parameters are valuable in the diagnosis and prognosis of HF and their cut-off values in this study can be used to determine the predictive power of IR in chronic HF patients with high reliability. Based on indirect values of hormone, cut-off values of adrenaline >96 pg/ml and testosterone ≤ 2.01 ng/mL can be used as predictors of IR in patients with chronic HF. Adrenaline level in HF patients is increased due to an increase in sympathetic nervous

system activity. An increase in plasma adrenaline level is used to diagnose and predict HF and IR. Testosterone is a hormone that plays a very important role in the patient's exertion, especially in HF patients. Testosterone plays an important role in increasing cardiac output in male patients with chronic HF. It is possible to determine the HF level and IR status by adrenaline and testosterone levels in patients with chronic HF.

In addition, triglyceride level plays a role in metabolic disorder. Cut-off value of triglyceride >1.2 mmol/L can predict IR. A study by Jui-Kun Chiang *et al.* in 812 patients in Taiwan with IR defined by HOMA-IR >2 showed that triglyceride/HDL-C is significant to predict IR with ROC = 0.71 [95%, CI=0.67-0.75], $p<0.01$. Hypertriglyceridemia and elevated lipoprotein cholesterol are common causes of IR.

4.3.3. Correlation between insulin resistance and heart failure levels by NYHA, blood lipids bilan, NT-proBNP, adrenaline, serum testosterone, LVMI, EF on echocardiogram in patients with chronic heart failure

4.3.3.1 Correlation between insulin resistance indices and NYHA

The study result showed that NYHA was positively correlated to HOMA-IR, I_0 , I_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 . According to a study by Wisniacki, increases in IR indices were positively correlated to HF levels by NYHA, but the correlation between HF levels by NYHA and HOMA-IR index was not significant in the HF_rEF group and the HF_pEF group ($r=0.08$, $p=0.45$).

A study by Matlooba A *et al.* on 129 HF patients and 18 healthy people revealed that there was a significantly positive correlation between HOMA-IR and NYHA with $r=0.48$, $p<0.01$. This is in line with our finding that the HF level by NYHA is positively correlated with the IR level.

4.3.3.2 Correlation between insulin resistance indices and serum lipids bilan

In our study, levels of cholesterol tp and HDL-c were not correlated with IR indices. Triglyceride concentration was positively correlated with HOMA-IR, I_0 , I_2 , I_0/G_0 , and I_2/G_2 indices, but negatively correlated with QUICKI and McAuley. HOMA-IR

index was positively correlated with LDL-c concentration, but negatively correlated with McAuley index. A study by Swan presented that there was a negative correlation between insulin sensitivity and serum triglyceride level with $r=-0.62$, $p<0.05$. A study by Wolfram Doehner showed that IR was not correlated with serum cholesterol level.

Our findings are in line with the above studies. IR was correlated with triglyceride level, but not correlated with cholesterol level. In patients with chronic heart failure, increases in free fatty acids (FFAs) and triglycerides are due to peripheral IR or excess of accumulated energy in cardiac muscle cells by an increase in absorption in patients with HF. As a result, increased accumulation of lipid molecules such as diacylglycerol (DAG) and fatty acids contributes to IR via kinase activation leading to an increase in serum phosphorylation of IRS-1. In addition, hyperglycemia induces oxidative stress, thereby activating redoxinized kinase and enhancing the phosphorylation of IRS-1. Hyperglycemia results in the oxidation as well as the activation of PKC and increased regulation of Ang II signal in the heart. Therefore, there is a correlation between KI and triglyceride level in patients with HF.

4.3.3.3. Correlation between insulin resistance indices and serum NT-proBNP

In a study by Yasunori Inoue *et al.* on 840 patients with HF from 2012 to 2014, IR was defined by HOMA-IR. A multivariate analysis of this study revealed that there was an increase in HbA1c level in HF. To find out the reason, the correlation between BNP and IR was explored by Yasunori Inoue *et al.*. The result showed that BNP level was closely positively correlated with HOMA-IR index ($p<0.001$). Our finding confirms this result that BNP/NT-proBNP level was positively correlated with IR level.

However, in a study by Hidetaka Hamasaki on 60 patients diagnosed with HF, IR was identified by indirect indices including HOMA-IR and I_0 . The study subjects with adequate physical exercise training had BNP level that was negatively associated with serum insulin level ($r=-0.350$, $p=0.006$) and HOMA-IR ($r=-$

0.336, $p=0.004$). This study does not appear to corroborate our finding because the study subjects were patients receiving appropriate physical exercise training.

4.3.3.4. Correlation between insulin resistance indices and serum adrenaline

Our study results revealed that Adrenaline level was positively associated with indirect indices for measuring IR. According to a study by Wisniacki, a significantly positive correlation between HF and noradrenaline in the HF_rEF group and the HF_pEF group was found ($r=0.25$, $p=0.02$). Although there was a significantly higher level of noradrenaline secreted by a sympathetic activation in the HF_rEF group compared with the control group, the statistically significant difference between the HF_pEF group and the control group was not detected in this study ($p>0.05$). In a study by Wisniacki, IR was determined using HOMA-IR index and the results were consistent with our findings. Adrenaline and noradrenaline released by catecholamines strongly stimulate alpha and beta-1 receptors in the early stage of HF leading to an increase in heart rate and myocardial contractility. However, when it lasts for a long time, it can make the dried SNS pulp accumulate norAdrenaline, which can reduce the stimulation ability leading to a more severe HF.

4.3.3.5. Correlation between insulin resistance indices and serum testosterone in men

In this study, the testosterone level in men was negatively correlated with indices for measuring IR. Many studies have demonstrated a correlation between a decrease in testosterone level and IR. Erectile dysfunction and IR have a complex two-way interaction between pre-inflammatory adipocytokines and hormones in the hypothalamus controlling pituitary-testes axis. There are many interventions to improve IR status by testosterone supplementation. Biochemical evidence suggests that testosterone is involved in promoting the use of glucose by stimulating glucose uptake, glycolysis, and mitochondrial oxidative phosphorylation.

Testosterone also plays a role in homeostasis of insulin target tissues such as the liver, adipose tissue, and the skeletal muscles.

A study by Nelly Pitteloud on 60 men showed that 45% of subjects had normal glucose tolerance, 20% had impaired glucose tolerance, and 35% had type 2 diabetes. Testosterone levels were positively correlated with insulin sensitivity ($r=0.4$, $p<0.005$). Subjects with hypogonadal testosterone levels ($n=10$) had a BMI >25 kg/m². This relationship held true after adjusting for age and sex. Testosterone levels also correlated with V(O₂max) ($r=0.43$, $p<0.05$).

These studies are well consistent to our study that testosterone levels were negatively associated with IR levels. Low levels of testosterone could be detected in HF and IR was worse when HF was more severe. Testosterone plays an important role in maintaining skeletal muscles, and testosterone depletion can make the intolerance worse and loss of muscle mass in HF. Testosterone supplementation also increases cardiac output in male patients with HF. Therefore, testosterone levels are negatively correlated with IR levels.

4.3.3.6. Correlation between insulin resistance indices and echocardiographic parameters

Based on our study results, EF on echocardiogram was negatively correlated with IR indices. A longitudinal study by Sundstrom showed that left ventricular hypertrophy was negatively associated with insulin sensitivity with $p <0.05$. A study by Wisniacki revealed that HOMA-IR index was positively correlated with some echocardiographic parameters including LVMI ($r=0.32$, $p<0.005$) and LA ($r=0.23$, $p<0.05$). Indirect indices for measuring IR such as HOMA-IR index were not associated with other echocardiographic indices including EF in all study subjects.

CONCLUSIONS

The study comprised 285 subjects including 114 heart failure patients with reduced ejection fraction, 76 heart failure patients with preserved ejection fraction, and 95 people without heart failure in the control group at Can Tho Central General Hospital from April, 2013 to May, 2016. The conclusions of the study are as follows:

1. Characteristics of heart failure and related factors in patients with chronic heart failure

- Heart failure with reduced ejection fraction accounted for 60%.
- In the heart failure group, average values of cholesterol tp, triglyceride, LDL-c, HDL-c, NT-proBNP, adrenaline, and testosterone were 4.17 ± 1.5 mmol/L, 1.57 ± 1.13 mmol/L, 2.62 ± 0.98 mmol/L, 1.01 ± 0.31 mmol/L, $9,931.49 \pm 7,746.95$ pg/mL, 115.2 ± 91.2 pg/mL, and 3.93 ± 2.62 ng/mL, respectively.
- In the patients' group, prevalences of increased NT-proBNP, adrenaline, and decreased serum testosterone were 38.4%, 14.6%, and 43.1%, respectively.

2. Status and prevalence of insulin resistance in patients with chronic heart failure

- There was insulin resistance in patients with chronic heart failure.
- Prevalence of insulin resistance by HOMA-IR in the heart failure group, the heart failure with reduced ejection fraction group, and the heart failure with preserved ejection fraction group were 55.3%, 58.8%, and 50%, respectively and significantly higher than the control group ($p < 0.001$).
- Prevalence of insulin resistance and increased serum insulin determined by I_0 , I_2 , G_0 , I_0/G_0 , I_2/G_2 , QUICKI, and McAuley were from 30% to 56.3%.

3. Risk of insulin resistance, predictive values for insulin resistance and correlation between insulin resistance indices and heart failure levels by NYHA, lipids bilan, NT-proBNP, adrenaline, serum testosterone, LVMI, EF on echocardiograms in patients with chronic heart failure

3.1. Risk of insulin resistance in patients with chronic heart failure

- HOMA-IR index had a very high predictive value in patients' group (OR=3.45, $p<0.001$), the heart failure with reduced ejection fraction group (OR=3.99, $p<0.001$), and the heart failure with preserved ejection fraction group (OR=2.8, $p<0.001$).

- I_2 and I_0/G_0 had very high predictive values in the heart failure group (OR=2.61 and 2.7, respectively, $p<0.001$) and the heart failure with reduced ejection fraction group (OR=2.51 and OR=2.91, respectively, $p<0.001$).

- The multivariate regression analysis showed that insulin resistance (by HOMA-IR) was an independent predictor in patients with chronic heart failure.

3.2. Predictive values for insulin resistance

- AUC curves for predicting insulin resistance by NT-proBNP, EF, adrenaline, testosterone, and triglyceride were 63.3% , 84.1% , 81% , 81.2% , and 75.9% , respectively.

- Cut-off values of NT-proBNP $>7,350$ pg/mL, EF $\leq 33\%$, adrenaline >96 pg/mL, testosterone ≤ 2.01 ng/mL, triglyceride >1.2 mmol/L could be used to predict insulin resistance in patients with chronic heart failure.

- HOMA-IR index was positively correlated with NYHA, triglyceride, LDL-c, NT-proBNP, adrenaline, but negatively correlated with testosterone, EF ($p<0,05$).

3.3 Correlation between insulin resistance indices and heart failure levels by NYHA, lipids bilan, NT-proBNP, adrenaline, serum testosterone, LVMI, EF on echocardiograms

- HOMA-IR, I_2 , I_0/G_0 , and I_2/G_2 were positively correlated with NYHA, triglyceride, LDL-c, NT-proBNP, adrenaline but negatively correlated with testosterone, EF ($p<0.05$).

- QUICKI and McAuley were negatively correlated with NYHA, triglyceride, LDL-c, NT-proBNP, adrenaline, but positively correlated with testosterone and EF ($p<0.05$).

RECOMMENDATIONS AND FURTHER RESEARCH

1. Recommendations

- In addition to indirect HOMA-IR index, other indices such as I_0 , G_0 , I_2 , G_2 , I_0/G_0 , I_2/G_2 can be used to determine insulin resistance in patients with chronic heart failure. These easy-to-implement methods can be applied from the grassroots level to the central level.

- Insulin resistance should be determined in all heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction because there is a presence of insulin resistance in patients with chronic heart failure. Insulin resistance is worse when heart failure is more severe.

2. Recommendations for further research

The limitation of this study is that there is not an intervention of insulin resistance in patients with chronic heart failure. This is an interesting issue in the world today, and currently, there is no research with interventional medicine to reduce insulin resistance in patients with chronic heart failure because current insulin resistance drugs will make heart failure more severe. Therefore, in the future, interventions on insulin resistance in patients with chronic heart failure should be implemented in the world in general and in Vietnam in particular.

LIST OF PUBLISHED ARTICLES

No.	Title of article	Author	Journal/Year
1	Research on insulin resistance in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction	Tran Kim Son, Nguyen Hai Thuy, Huynh Van Minh	Journal of Practical Medicine – Ministry of Health, “No. 1040, April 2017 - ISSN 1859-1363”
2	Research on clinical, paraclinical, and electrocardiographic characteristics in patients with heart failure.	Tran Kim Son, Tran Van Sy, Huynh Van Minh	Journal of Vietnamese Cardiology “No. 72, December 2015”.
3	Insulin resistance in patients with heart failure.	Tran Kim Son, Nguyen Hai Thuy, Huynh Van Minh	Journal of Medicine and Pharmacy “No. 22+23/ 2014”. ISSN 1859-3836
4	Research on clinical and paraclinical characteristics in patients with heart failure hospitalised at Can Tho Central General Hospital.	Tran Dang Dinh Khang Tran Kim Son, Huynh Van Minh	Journal of Vietnamese Cardiology “No. 65, August 2013”.
5	Hyperglycemia in patients with ischemic heart disease.	Nguyen Thi Hien Tran Kim Son, Nguyen Hai Thuy	Journal of Vietnamese Cardiology “No. 65, August 2013”.