

## KHÁNG INSULIN Ở BỆNH NHÂN SUY TIM

Trần Kim Sơn<sup>1</sup>, Nguyễn Hải Thủy<sup>2</sup>, Huỳnh Văn Minh<sup>2</sup>

(1) Nghiên cứu sinh, Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế

(2) Bộ môn Nội, Trường Đại học Y Dược Huế - Đại học Huế

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Xác định kháng insulin ở bệnh nhân suy tim và khảo sát mối liên quan giữa kháng insulin với mức độ suy tim, phân suất tống máu và nồng độ NTproBNP huyết thanh. **Đối tượng và phương pháp:** 30 bệnh nhân suy tim được khảo sát phân độ suy tim lâm sàng (NYHA), phân suất tống máu (EF), nồng độ NTproBNP, insulin máu, glucose máu, chỉ số HOMA; và QUICKI. **Kết quả:** Nồng độ trung bình của  $I_0$  là  $5,4 \pm 1,24 \mu\text{U/ml}$ , nồng độ  $G_0$  là  $6,1 \pm 5,2 \text{ mmol/l}$ , chỉ số  $I_0/G_0$  là  $1,15 \pm 1,03$ , chỉ số HOMA là  $1,53 \pm 1,3$  và chỉ số QUICKI là  $0,39 \pm 0,07$ . Bệnh nhân suy tim có kháng insulin theo chỉ số HOMA và QUICKI thay đổi lần lượt từ 43% - 100%. Có sự tương quan thuận giữa chỉ số HOMA với NYHA ( $r=0,502$ ,  $p<0,001$ ), nồng độ NT-proBNP ( $r=0,69$ ,  $p<0,001$ ) và EF ( $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ ). Có sự tương quan nghịch giữa chỉ số QUICKI với NYHA ( $r=-0,407$ ,  $p<0,05$ ), NT-proBNP ( $r=-0,7$ ,  $p<0,001$ ) và chỉ số EF ( $r=0,58$ ,  $p<0,001$ ). **Kết luận:** Có sự kháng insulin ở bệnh nhân suy tim, trong đó kháng insulin liên quan đến mức độ suy tim, EF và nồng độ NTproBNP.

**Từ khóa:** Suy tim, kháng insulin

### Abstract

#### INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Tran Kim Son<sup>1</sup>, Nguyen Hai Thuy<sup>2</sup>, Huynh Van Minh<sup>2</sup>

(1) PhD Students of Hue University of Medicine and Pharmacy - Hue University

(2) Dept. of Internal Medicine Hue University of Medicine and Pharmacy

**Objects:** To identify insulin resistance in patients with congestive heart failure and evaluated the association between insulin resistance with NYHA functional classification, EF and serum NTprpBNP level. **Patients and Methods:** 30 patients with congestive heart failure were assessed the NYHA functional classification and measured the concentration of NTproBNP, fasting plasma of insulin and glucose. The HOMA index; QUICKI index and  $I_0/G_0$  were evaluated for insulin resistance. **Results:** The plasma concentration of  $I_0$  was  $5.4 \pm 1.24 \mu\text{U/ml}$ . The values of  $I_0/G_0$  index was  $1.15 \pm 1.03$ , HOMA index was  $1.53 \pm 1.3$  and QUICKI index was  $0.39 \pm 0.07$ . The prevalence of insulin resistance in congestive heart failure patients presented respectively from 43% to 100% basing on HOMA index and QUICKI index. There were significantly correlation between HOMA index and NYHA functional classification ( $r=0.502$ ,  $p<0.001$ ), NT-proBNP concentration ( $r=0.69$ ,  $p<0.001$ ), and EF index ( $r=-0.75$ ,  $p<0.001$ ). There were significantly correlation between QUICKI index with NYHA functional classification ( $r=-0.407$ ,  $p<0.05$ ), NT-proBNP levels ( $r=-0.7$ ,  $p<0.001$ ) and EF index ( $r=0.58$ ,  $p<0.001$ ). **Conclusions:** Insulin-resistance was present high prevalence in patients with congestive heart failure in which there were correlation between insulin resistance with EF and NTproBNP.

**Key words:** Insulin resistance, heart failure

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Suy tim là một gánh nặng lớn của cộng đồng, tỷ lệ suy tim ngày càng gia tăng nhanh chóng, hiện nay trên thế giới có khoảng 23 triệu người suy tim, chất lượng cuộc sống của bệnh nhân suy tim thấp hơn so với bất cứ bệnh mãn tính nào khác. Mặc dù có những tiến bộ về điều trị, suy tim vẫn là một nguyên nhân hàng đầu của bệnh tật và cái chết [18], [25].

Kháng insulin (KI) được xem là tình trạng gia tăng nhu cầu insulin trong bệnh lý đái tháo đường type 2. Lần đầu tiên mô tả sự KI và suy tim được thực hiện vào năm 1881 bởi một bác sĩ người Đức. Đến 1988, Gerald Reaven đã đặt tên là hội chứng X và cho rằng KI là một yếu tố nền trong các bệnh lý tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn dung nạp glucose máu, rối loạn lipide máu. Vào năm 1989, NM Kaplan đã gom béo phì phần thân trên, rối loạn dung nạp glucose, tăng triglycerid máu và tăng huyết áp là tứ chứng chết người. Năm 1923 Kylin cũng đã mô tả dưới sự kết hợp của tăng huyết áp, tăng glucose máu và bệnh gout thành một hội chứng. Hội chứng này cũng đã thay đổi rất nhiều theo thời gian như: hội chứng chuyển hóa, hội chứng KI, hội chứng đa chuyển hóa [10], [26].

Đến nay, mặc dù cơ chế suy tim gây KI chưa được hiểu rõ một cách thật chính xác, tuy nhiên KI và suy tim là vòng xoắn bệnh lý tác động lẫn nhau. Có thể có 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 cytokines.... Nhưng cơ chế chính xác nhất cho thấy suy tim gây KI chủ yếu do cơ chế thần kinh nội tiết, sự giảm cung lượng mãn tính sẽ làm gia tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và hệ R-A-A, gia tăng nồng độ Cathecolamin máu dẫn đến làm giảm sự trao đổi các chất nền và làm tăng nồng độ các acid béo tự do trong máu, từ đó làm giảm tín hiệu insulin, giảm sử dụng glucose. Nếu suy tim không được điều trị sẽ dẫn đến một vòng xoắn bệnh lý giữa rối loạn chức năng tâm thất và KI [22].

Mối liên quan giữa KI và suy tim hiện nay đang là một chủ đề đặt biệt quan tâm, hiện nay trên thế giới rất ít nghiên cứu liên quan đến vấn đề này, phần lớn các nghiên cứu rời rạc với số lượng mẫu rất thấp, kết quả chưa thống nhất với nhau. Ở Việt Nam đã có các công trình nghiên cứu KI ở bệnh nhân tăng huyết áp, tai biến mạch máu não, béo phì, bệnh mạch vành ở nam giới...[5], [7], [2]. Nghiên cứu KI ở bệnh nhân suy tim đến nay chưa được thực hiện ở nước ta. Xuất phát từ bối cảnh thực tế đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu như sau:

1. *Xác định tỷ lệ kháng insulin ở bệnh nhân suy tim bằng hai chỉ số HOMA và QUICKI.*

2. *Khảo sát mối tương quan giữa các chỉ số kháng insulin với mức độ suy tim theo NYHA, nồng độ NT-ProBNP huyết thanh và EF trên siêu âm tim.*

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân được chẩn đoán suy tim nhập viện tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ

Chẩn đoán suy tim theo tiêu chuẩn Châu Âu và Hội Tim mạch Việt Nam [14].

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tình trạng sinh lý và bệnh lý kèm ảnh hưởng đến nghiên cứu sự nhạy cảm của insulin: Tuổi dậy thì, Đang có thai, đang dùng thuốc nội tiết tố như thuốc ngừa thai, corticoid, các cathecolamin, tiền sử đái tháo đường, tiền sử tăng huyết áp, BMI >23, vòng bụng: nam >90cm và nữ > 80cm.

- Không thỏa các tiêu chuẩn chọn

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp mô tả cắt ngang với mẫu thuận tiện n=30.

- Phân giai đoạn suy tim theo NYHA

- Tính phân suất tống máu bằng phương pháp

Simpson qua siêu âm tim

- Phương pháp đánh giá kháng insulin

Đánh giá KI bằng chỉ số HOMA và chỉ số QUICKI [10]

$$\text{HOMA} = \text{IoxGo}/22,55$$

Điểm cắt giới hạn: tứ phân vị cao nhất của nhóm chứng.

Giá trị HOMA bình thường ở người Việt Nam là:  $3,8 \pm 0,08$  [10]

Kháng insulin khi  $\text{HOMA} > 1,34$  [1]

$$\text{QUICKI} = 1/\log(\text{Io} + \text{Go})$$

Còn được gọi là kiểm soát độ nhạy chất lượng insulin

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

Một nghiên cứu ở Việt Nam chỉ số QUICKI ở người bình thường  $0,46 \pm 0,07$  [15].

Kháng insulin khi  $\text{QUICKI} < 0,675$  [1].

- Phương pháp định lượng NT-proBNP huyết thanh

Bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang vi hạt CMIA (chemiluminescent microparticle

immunoassay thực hiện trên máy sinh hóa miễn dịch tự động ARCHITECT i 2000SR (Hãng Abbott, USA) tại phòng xét nghiệm Sinh hóa, khoa Xét nghiệm, Bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ.

### 3. KẾT QUẢ

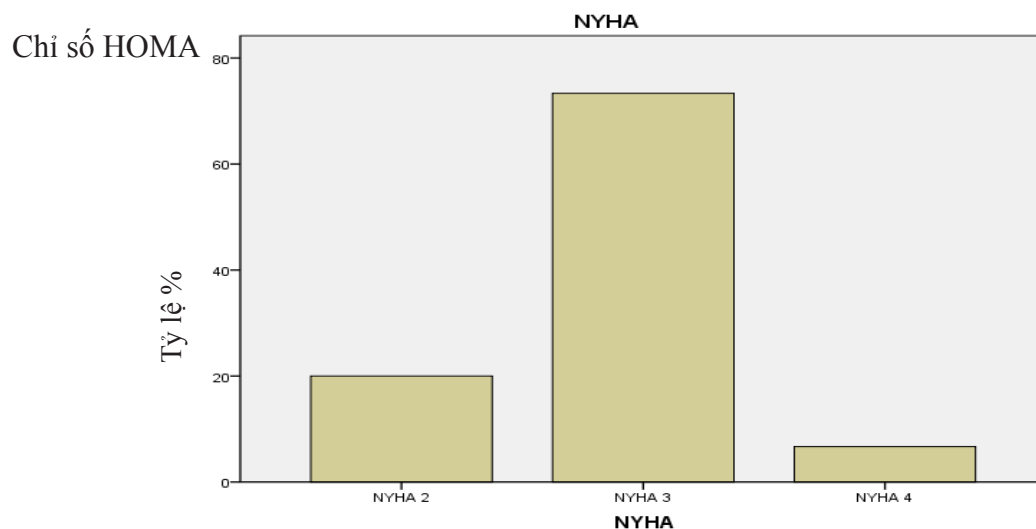
#### 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.1.** Đặc điểm tuổi, giới đối tượng nghiên cứu

|      | Tuổi |       |                 |
|------|------|-------|-----------------|
|      | n    | Tỷ lệ | Trung bình      |
| Nam  | 16   | 53,3% | $64 \pm 13$     |
| Nữ   | 14   | 46,7% | $73,1 \pm 10,2$ |
| Tổng | 30   | 100%  | $68,3 \pm 12,5$ |

16 bệnh nhân nam chiếm tỷ lệ 53,3% và 14 bệnh nhân nữ 46,7%. Tuổi trung bình  $68,3 \pm 12,5$ . Tuổi trung bình nam  $64 \pm 13$  tuổi, tuổi trung bình nữ  $73,1 \pm 10,2$  tuổi.

#### 3.2. Phân độ suy tim theo NYHA



**Biểu đồ 3.1.** Tỷ lệ phân độ suy tim theo NYHA

Suy tim NYHA 3 chiếm tỷ lệ 73,3% và NYHA 4 chiếm tỷ lệ 6,7%. Phần lớn trong nghiên cứu bệnh nhân được chẩn đoán suy tim NYHA 3.

**Bảng 3.2.** Nồng độ NT-proBNP huyết thanh và phân suất tổng máu

|            | NT-proBNP pg/ml    | EF %             |
|------------|--------------------|------------------|
| Trung bình | $8654 \pm 5498,74$ | $36,6 \pm 14,32$ |

Nồng độ NT-proBNP trung bình  $8654 \pm 5498,74$  pg/ml. Chức năng tâm thu thất trái (EF %) trung bình  $36,6 \pm 14,32$ .

### 3.3. Giá trị trung bình và tỷ lệ KI của chỉ số Io, Go, Io/Go, HOMA và QUICKI

**Bảng 3.3.** Giá trị trung bình chỉ số Io, Go, Io/Go, HOMA và QUICKI

|            | Io ( $\mu$ U/ml) | Go mmol/l     | Io/Go           | HOMA           | QUICKI          |
|------------|------------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Trung bình | 5,4 $\pm$ 1,24   | 6,1 $\pm$ 5,2 | 1,15 $\pm$ 1,03 | 1,53 $\pm$ 1,3 | 0,39 $\pm$ 0,07 |

Nồng độ trung bình Io 5,4 $\pm$ 1,24 ( $\mu$ U/ml), Go 6,1 $\pm$ 5,2 (mmol/l), Io/Go 1,15 $\pm$ 1,03.

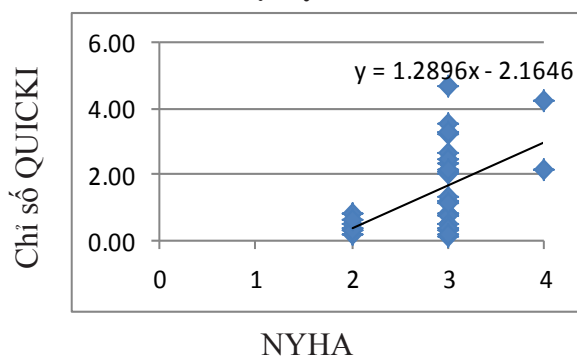
Chỉ số HOMA trung bình 1,53 $\pm$ 1,3, chỉ số QUICKI trung bình 0,39 $\pm$ 0,07.

**Bảng 3.4.** Tỷ lệ kháng insulin ở nhóm nghiên cứu dựa vào HOMA và QUICKI

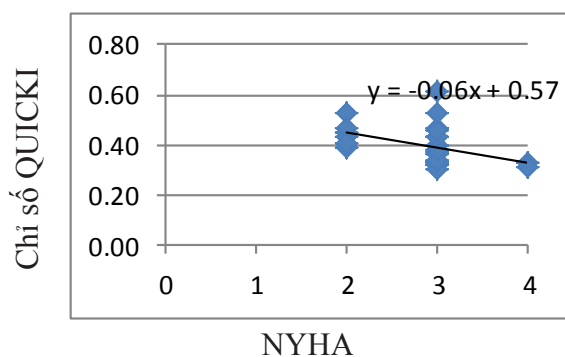
|       | HOMA     | QUICKI    |
|-------|----------|-----------|
| KI    | 13 (43%) | 30 (100%) |
| Không | 17 (57%) | 0 (0%)    |

Tỷ lệ KI dựa vào chỉ số HOMA 43%, QUICKI 100%.

#### a. Tương quan giữa chỉ số HOMA, QUICKI với mức độ suy tim theo NYHA



**Biểu đồ 3.2.** Tương quan giữa chỉ số HOMA với NYHA

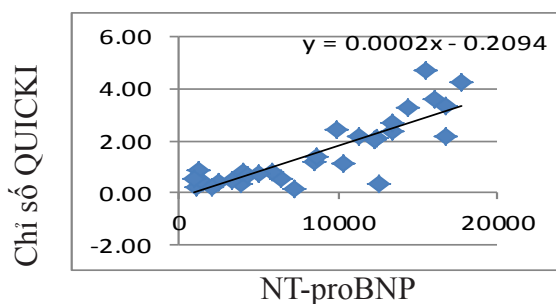


**Biểu đồ 3.3.** Tương quan giữa chỉ số QUICKI với NYHA

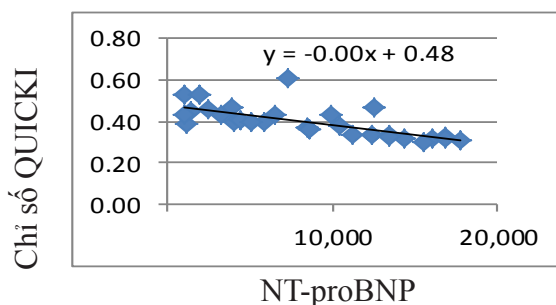
Tương quan thuận giữa HOMA và NYHA với  $r=0,502$ ,  $p<0,001$

Tương quan nghịch giữa QUICKI và NYHA với  $r= - 0,407$ ,  $p<0,05$

#### 3.4. Tương quan giữa chỉ số HOMA, QUICKI với NT-proBNP



**Biểu đồ 3.4.** Tương quan giữa chỉ số HOMA với NT-proBNP

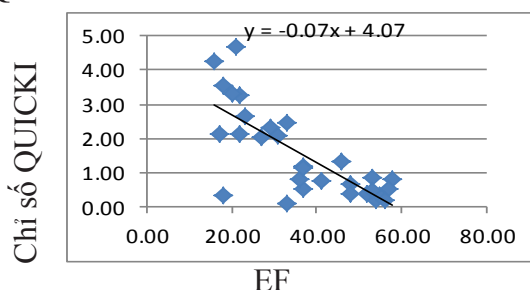


**Biểu đồ 3.5.** Tương quan giữa chỉ số QUICKI với NT-proBNP

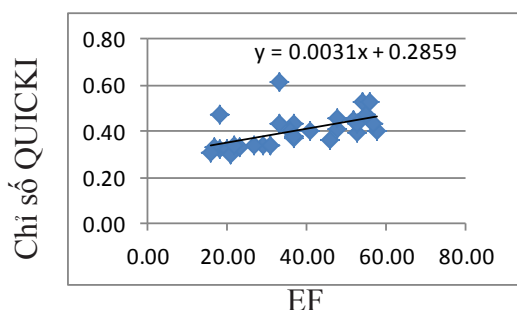
Tương quan thuận giữa HOMA và NT-proBNP với  $r=0,69$ ,  $p<0,001$

Tương quan nghịch giữa QUICKI và NT-proBNP với  $r= - 0,7$ ,  $p<0,001$

#### 3.5. Tương quan giữa chỉ số HOMA, QUICKI với EF



**Biểu đồ 3.6.** Tương quan nghịch giữa chỉ số HOMA với EF



**Biểu đồ 3.7.** Tương quan thuận giữa chỉ số QUICKI với EF

Tương quan nghịch giữa HOMA và EF với  $r = -0,75$ ,  $p < 0,001$ .

Tương quan thuận giữa QUICKI và EF với  $r = 0,58$ ,  $p < 0,001$ .

## 4. BÀN LUẬN

### 4.1. Giá trị trung bình và tỷ lệ KI của chỉ số Io, Go, Io/Go, HOMA và QUICKI

Kết quả nghiên cứu này nồng độ trung bình Io  $5,4 \pm 1,24$   $\mu\text{U/ml}$ , Go  $6,1 \pm 5,2$   $\text{mmol/l}$ , Io/Go  $1,15 \pm 1,03$ . Chỉ số HOMA trung bình  $1,53 \pm 1,3$ , chỉ số QUICKI trung bình  $0,39 \pm 0,07$ . Chỉ số Io, Io/Go, HOMA, QUICKI là các chỉ số đã được sử dụng rộng rãi trong đánh giá tình trạng kháng insulin và đã áp dụng trong nhiều công trình nghiên cứu trong và ngoài nước. Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự như nhiều nghiên cứu khác.

Nghiên cứu của Swan JW và cs (1997) được tiến hành ở London-Anh trên 79 bệnh nhân nam: 38 người được chẩn đoán suy tim, 21 người có bằng chứng thiếu máu cơ tim qua chụp mạch vành mà không suy tim, 20 người khỏe mạnh. Mục tiêu của nghiên cứu này là khảo sát sự nhạy cảm insulin đến mức độ, nguyên nhân và tình trạng nội tiết ở bệnh nhân suy tim. Kết quả: nồng độ Io  $5,47 \pm 0,13$   $\text{mmol/l}$ , Io  $3,00$  (+26, -24)  $\mu\text{mol/ml}$ , cho thấy có sự KI ở bệnh nhân suy tim nhưng không tác động trực tiếp mà thông qua rối loạn chức năng tâm thất và các Cathecholamin [29].

Abigail May Khan và nhóm cộng sự đã nghiên cứu trên 7770 bệnh nhân từ nghiên cứu Framingham, sử dụng chỉ số HOMA, Io, Go để chẩn đoán KI và tìm ra mối liên quan giữa KI với suy tim thông qua chỉ số NT-proBNP huyết thanh. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Io  $5,0 \pm 0,4$  (nam)

và  $4,8 \pm 0,4$  (nữ), Go  $7,9 \pm 5,2$  (nam) và  $7,0 \pm 5,7$  (nữ), HOMA  $1,8 \pm 1,2$  (nam) và  $1,5 \pm 1,3$  (nữ). Qua nghiên cứu này cũng đã cho thấy có sự tương quan giữa KI, béo phì và suy tim và suy tim [15].

Wisniacki và cs nghiên cứu nhằm đánh giá KI và hệ thống viêm ở bệnh nhân suy tim tâm thu và tâm trương được tiến hành trên 52 bệnh nhân không có đái tháo đường (tuổi: 70-90), suy tim nhập viện trong 6 tháng trước đó và 26 người tình nguyện khỏe mạnh. KI được tính bằng chỉ số HOMA, chỉ số HOMA ở nhóm bệnh nhân suy tim tâm thu cao hơn so với nhóm suy tim tâm trương và nhóm khỏe mạnh [21].

Huỳnh Văn Minh (1996) nghiên cứu trên 181 người từ 18 tuổi trở lên chia làm 2 nhóm có hoặc không tăng huyết áp. Bằng phương pháp định lượng Insulin trước và sau nghiệm pháp dung nạp glucose kết hợp với các chỉ số nhân trắc dinh dưỡng, bilan lipid máu và ĐTĐ ở bệnh nhân tăng huyết áp: có sự gia tăng nồng độ Io ở bệnh nhân tăng huyết áp Go  $4,67 \pm 0,95$   $\text{mmol/l}$ , Io  $6,5 \pm 6,9$   $\mu\text{U/l}$  tần suất cường insulin máu và KI ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát là 41,7% trong đó 30,5% phát hiện không cần làm nghiệm pháp dung nạp glucose [7].

Nghiên cứu của Nguyễn Cảnh Toàn và cs (2008) được tiến hành trên 38 bệnh nhân có rối loạn glucose máu lúc đói có đối chứng. Mục tiêu: nghiên cứu KI và tương quan giữa nồng độ insulin với glucose máu lúc đói ở bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn glucose máu lúc đói. Kết quả cho thấy nồng độ insulin và chỉ số KI ở nhóm rối loạn glucose máu lúc đói  $14,6 \pm 5,2$   $\mu\text{mol/ml}$  và  $3,94 \pm 1,4$  cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, có sự tương quan thuận giữa nồng độ insulin với glucose và huyết áp [12].

Nghiên cứu của Hoàng Đăng Mịch (2010) cho thấy có tương quan giữa KI với huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và đường huyết lúc đói lần lượt là 0,44, 0,42, 0,65 [6].

Giá trị của chỉ số HOMA và chỉ số QUICKI trong chẩn đoán KI ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi có hội chứng chuyển hóa được Trần Thị Kim Thanh và cs nghiên cứu trên 52 bệnh nhân bằng cách sử dụng nghiệm pháp kẹp đẳng đường-

cường insulin ( $40\text{mU/m}^2/\text{phút}$ ), tính tốc độ truyền glucose trung bình trong 30 phút cuối của nghiệm pháp (M mg/Kg/phút) kết quả cho thấy: HOMA tương quan nghịch chặt với M, QUICKI không tương quan với M [8].

Qua nghiên cứu trên 110 bệnh nhân ĐTĐ type 2 thấy nồng độ insulin và chỉ số KI cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng đã được Trương Ngọc Dương và cs nghiên cứu [3].

Nghiên cứu mối liên quan giữa KI với béo phì và rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã được Trần Đức Thọ và Nguyễn Văn Quỳnh thực hiện trên 153 người chẩn đoán ĐTĐ type 2 và 30 nhóm chứng cho thấy: tỷ lệ KI ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao hơn nhóm chứng, ĐTĐ type 2 béo phì và có rối loạn Lipid máu có tỷ lệ KI cao hơn [9].

Lê Văn Chi đã nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và vai trò của KI, estradiol và testosterone ở phụ nữ mãn kinh, kết quả cho thấy tỉ lệ KI ở nhóm phụ nữ mãn kinh mắc hội chứng chuyển hóa thay đổi từ 52,1% (đánh giá theo chỉ số QUICKI) đến 52,8% (theo chỉ số HOMA) [1].

Qua nghiên cứu nồng độ insulin máu và glucose máu lúc đói sau 2 giờ áp dụng nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống trên 82 bệnh nhân tai biến mạch máu não và 74 người nhóm chứng thấy có sự KI ở bệnh nhân nhồi máu não, nghiên cứu được thực hiện bởi tác giả Lê Thanh Hải. Kết quả: nồng độ trung bình của  $I_0$  ( $14,50 \pm 9,74 \mu\text{U/ml}$ ) và  $I_2$  ( $97,99 \pm 90,30 \mu\text{U/ml}$ ) trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình của các chỉ số  $I_0/G_0$  ( $3,32 \pm 2,69$ ) và HOMA ( $2,89 \pm 1,83$ ) trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình của chỉ số QUICKI ( $0,83 \pm 0,14$ ) trong nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng ( $p < 0,01$ ) [4].

Kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Cửu Lợi cũng đã nghiên cứu: có sự hiện diện KI ở các bệnh nhân bệnh động mạch vành, có sự tương quan giữa KI với mức độ lan tỏa tổn thương ĐMV qua hình ảnh chụp mạch vành [5].

## 4.2. Tương quan

### 4.2.1. Tương quan giữa chỉ số HOMA, QUICKI với mức độ suy tim theo NYHA

Qua khảo sát trên các bệnh nhân chúng tôi

ghi nhận có sự tương quan thuận, chặt giữa HOMA và NYHA với  $r=0,502$ ,  $p < 0,001$  và tương quan nghịch giữa, vừa QUICKI và NYHA với  $r = -0,407$ ,  $p < 0,05$ .

Nghiên cứu Basyigit F, Temizhan A và cs nhằm tìm hiểu về mối liên quan giữa KI và NYHA, xác định chỉ số KI bằng chỉ số HOMA, đo chức năng tâm thu thất trái bằng kỹ thuật siêu âm Doppler mô. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy chỉ số KI cao ở nhóm NYHA cao ( $p < 0,001$ ). Chỉ số HOMA càng tăng thì NYHA cũng càng tăng được công bố bởi Funda Basyigit và cs nghiên cứu trên 50 bệnh nhân suy tim [17].

Theo nghiên cứu BIPS, thực hiện bởi tác giả Tenenbaum năm 2003 trên 2.616 bệnh nhân suy tim do thiếu máu cục bộ cơ tim không có ĐTĐ từ 45 đến 74 tuổi với  $Io < 7\text{mmol/L}$  và được chia làm 3 nhóm theo NYHA. Tỷ lệ Đái tháo đường mới mắc là 13% trong nhóm bệnh nhân NYHA-I, 15% trong NYHA II, 20% trong NYHA-III. Bệnh nhân trong nhóm NYHA III gấp 2 lần đường huyết lúc đói NYHA-I, trong phân tích đa biến nhóm bệnh nhân NYHA-III có nguy cơ tiến triển thành bệnh ĐTĐ cao hơn 17% so với nhóm NYHA I. Trong số bệnh nhân suy tim do thiếu máu cơ tim, nhóm NYHA-III tăng nguy cơ đáng kể bệnh ĐTĐ trong 6-9 năm tiếp theo [26].

Nhằm đánh giá độ nhạy insulin ở bệnh nhân suy tim mãn, một nghiên cứu trên 10 bệnh nhân nam suy tim nặng có đối chứng. Kết quả cho thấy nồng độ insulin lúc đói ( $p=0,002$ ) và nồng độ C-peptide (0,02) cao ở nhóm bệnh nhân suy tim. Trong khi đó, nồng độ đường huyết ở 2 nhóm tương tự nhau. Điều này chứng tỏ ở bệnh nhân suy tim mãn nặng có sự cường insulin và KI dẫn đến làm gia tăng sự giảm chức năng cơ tim và giảm khả năng gắng sức [24].

Bằng chứng cho sự KI gây ra suy tim có lẽ nhiều hơn là suy tim gây KI. Các cơ chế cơ bản của sự suy tim gây KI chưa được hiểu rõ, nhưng có thể do nhiều yếu tố. Cơ chế kích hoạt giao cảm bất thường, mất khối lượng cơ xương, rối loạn chức năng nội mô, một lối sống ít vận động do sự giảm cung lượng tim ở bệnh nhân suy tim. Mặt khác do sự ảnh hưởng của các cytokin cũng làm

ảnh hưởng đến độ nhạy của insulin ở ngoại vi. Nếu suy tim không được theo dõi điều trị sẽ dẫn tới một vòng xoắn bệnh lý giữa rối loạn chức năng tâm thất và sự KI [22].

#### **4.2.2. Tương quan giữa chỉ số HOMA, QUICKI với NT-proBNP**

Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có sự tương quan thuận, chặt giữa HOMA và NT-proBNP với  $r=0,69$ ,  $p<0,001$  và tương quan nghịch giữa, chặt giữa QUICKI và NT-proBNP với  $r= -0,7$ ,  $p<0,001$ .

Nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu: Abigail May Khan cộng sự đã nghiên cứu trên 7770 bệnh nhân từ nghiên cứu Framingham tìm ra mối liên quan giữa NT-ProBNP với các chỉ số KI, béo phì [15]. Kết quả cho thấy có sự tương quan thuận giữa NT-proBNP với HOMA với  $r = -42$ ,  $p<0,001$ . Có nhiều nghiên cứu cũng đã chứng minh rằng NT-ProBNP có tương quan với một số chỉ số KI, nghiên cứu Juan Ybarra và cs tìm ra mối tương quan giữa NT-proBNP với các chỉ số KI, kết quả cũng cho thấy NT-proBNP tương quan thuận với KI với ( $r = 0,248$ ;  $P = 0,02$ ) [30].

BNP và NT-proBNP được xem là chất có giá trị chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị suy tim, trong suy tim sung huyết chức năng tâm thu thất trái giảm dẫn đến áp lực máu ở cuối thời kỳ tâm trương tăng, từ đó nồng độ NT-proBNP cũng gia tăng, có rất nhiều nghiên cứu đã chứng minh NT-proBNP có mối tương quan nghịch với phân suất tống máu. NT-proBNP càng tăng chứng tỏ suy tim càng nặng và sự KI càng nhiều. Đến nay, mặc dù cơ chế suy tim gây KI chưa được hiểu rõ một cách thật chính xác, tuy nhiên KI và suy tim là vòng xoắn bệnh lý tác động lẫn nhau, phân độ suy tim theo NYHA càng cao thì bệnh nhân hạn chế vận động càng nhiều dẫn đến KI càng gia tăng. Có thể có 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 và ảnh hưởng các cytokines. Nhưng cơ chế chính xác nhất cho thấy suy tim gây KI chủ yếu do cơ chế thần kinh nội tiết, sự giảm cung lượng mẫn tính sẽ làm gia tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và hệ R-A-A, gia tăng

nồng độ Catecholamins máu dẫn đến làm giảm sự trao đổi các chất nền và làm tăng nồng độ các acid béo tự do trong máu, từ đó làm giảm tín hiệu insulin, giảm sử dụng glucose [22].

#### **4.2.3. Tương quan giữa chỉ số HOMA, QUICKI với EF**

Qua nghiên cứu ghi nhận có sự tương quan nghịch, chặt giữa HOMA và EF với  $r= -0,75$ ,  $p<0,001$ , và tương quan thuận, chặt giữa QUICKI và EF với  $r= 0,58$ ,  $p<0,001$ .

Nghiên cứu Wilfried Dinh và cs phân tích trên hồi quy logistic chỉ số HOMA tương quan độc lập với chức năng tâm thu thất trái là 2,1 (95% CL1,3-3,1,  $p=0,001$ ) [31]. Nghiên cứu của Everim Cakir cũng đã chứng minh có sự tương quan giữa EF với tuổi, Io, HOMA,...[16].

Cơ chế tốt nhất để giải thích rõ nhất trong suy tim gây ra KI là kích hoạt hệ thần kinh-nội tiết bất thường. Việc giảm mẫn tính cung lượng tim, gia tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm và hệ thống renin-angiotensin-aldosterone có sự liên quan chặt chẽ với nhau. Sự gia tăng Catecholamin làm suy yếu hiệu quả của việc trao đổi chất độc lập, làm tăng nồng độ lưu hành FFA bằng cách kích thích tiêu lipid ở tế bào mỡ. Sự gia tăng nồng độ FFA làm xấu đi sự nhận tín hiệu của insulin từ đó giảm sử dụng glucose của cơ. Từ bằng chứng của một nghiên cứu ở người đã chứng minh vai trò của FFA trong KI, khi làm giảm nồng độ FFA thì sẽ giảm sự KI [20]. Mặt khác, khi hoạt động giao cảm tăng sẽ ức chế tuyến tụy sản xuất insulin, kích thích sự tân sinh đường và phân hủy glycogen ở gan từ đó làm tăng đường huyết [19], [23], [27], [28], [22]. Nếu suy tim không được điều trị sẽ dẫn đến một vòng xoắn bệnh lý giữa rối loạn chức năng tâm thất và KI [22].

### **5. KẾT LUẬN**

Qua khảo sát 30 bệnh nhân suy tim chúng tôi ghi nhận như sau:

**5.1.** Chỉ số HOMA trung bình là  $1,53\pm1,3$  và chỉ số QUICKI trung bình là  $0,39\pm0,07$ . Tỷ lệ KI dựa vào chỉ số HOMA và QUICKI lần lượt là 43% và 100%. Ngoài ra nồng độ trung bình của

I<sub>0</sub> là 5,4±1,24, Go là 6,1±5,2 và tỷ lệ I<sub>0</sub>/Go là 1,15±1,03.

**5.2.** Có sự tương quan thuận giữa chỉ số HOMA với NT-proBNP với  $r=0,69$ ,  $p<0,001$ , NYHA với

$r=0,502$ ,  $p<0,001$  và EF với  $r=-0,75$ ,  $p<0,001$ . Có sự tương quan nghịch giữa chỉ số QUICKI với NT-proBNP với  $r=-0,7$ ,  $p<0,001$ , NYHA với  $r=-0,407$ ,  $p<0,05$  và chỉ số EF với  $r=0,58$ ,  $p<0,001$ .

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lê Văn Chi (2010), “Nghiên cứu hội chứng chuyển hóa và vai trò của kháng insulin, estradiol và testosterone ở phụ nữ mãn kinh”, *Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế*.
2. Trần Hữu Dàng, Trần Thị Tuấn, Trần Thừa Nguyên (2005), “Hội chứng chuyển hóa và béo phì”, *Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học Đại hội Nội tiết và Đái tháo đường quốc gia Việt Nam lần thứ 3, Y học thực hành*, 507-508: tr. 351-355.
3. Trương Ngọc Dương (2005), “Nghiên cứu nồng độ insulin huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2”, *Y học thực hành*, 6: tr. 13-15.
4. Lê Thanh Hải (2007), “Nghiên cứu kháng insulin, một số yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tai biến mạch máu não”, *Luận án Tiến sĩ Y học- Đại học Huế*.
5. Nguyễn Cửu Lợi (2004), “Nghiên cứu sự kháng Insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh mạch vành ở nam giới”, *Luận án Tiến sĩ y khoa, Huế*.
6. Hoàng Đăng Mịch (2010), “Kháng insulin ở bệnh nhân tăng huyết áp vô căn”, *Y học Việt Nam*, 1: tr. 45-50.
7. Huỳnh Văn Minh (1996), “Nghiên cứu sự kháng Insulin, một yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát”, *Luận án Tiến sĩ khoa học Y Dược, Hà Nội*.
8. Trần Thị Kim Thanh (2010), “Giá trị của chỉ số HOMA và chỉ số QUICKI trong chẩn đoán kháng insulin ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 cao tuổi có hội chứng chuyển hóa”, *TCNCYH*, 69(4): tr. 33-38.
9. Trần Đức Thọ, Nguyễn Văn Quýnh (2007), “Nghiên cứu mối liên quan giữa kháng insulin với béo phì và rối loạn lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2”, 10: tr. 50-54.
10. Nguyễn Hải Thủy (2008), “Đề kháng Insulin”, *Bệnh tim mạch trong rối loạn nội tiết và chuyển hóa, NXB Đại học Huế*, (9-58).
11. Nguyễn Hải Thủy (2009), “Rối loạn chuyển hóa tế bào cơ tim Đái tháo đường”, *Bệnh tim mạch trong đái tháo đường, NXB Đại học Huế*: tr. 9-28.
12. Nguyễn Cảnh Toàn, Ngô Quốc Thái (2008), “Nghiên cứu kháng insulin ở bệnh nhân tăng huyết áp có rối loạn glucose máu lúc đói”, *Tạp chí thông tin Y Dược*, 12: tr. 22-24.
13. Phạm Nguyễn Vinh (2006), “Chẩn đoán và điều trị suy tim”, *Bệnh học tim mạch, NXB Y học*, 2: tr. 558-578.
14. Phạm Nguyễn Vinh, Huỳnh Văn Minh (2011), “Khuyến cáo của Hội Tim Mạch học quốc gia Việt Nam về chẩn đoán và điều trị suy tim: cập nhật năm 2011”.
15. Abigail May Khan and et al (2011), “Cardial Natriuretic peptides, Obesity and Insulin Resistance: Evidence from two community-Based studies”, *J Clin Endocrinol Metab*, 96 (10), pp. 3242-3249.
16. Evrim Cakir and et al (2013), “Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism”, *Atherosclerosis*, 226 (1), pp.291-295.
17. Funda Basyigit and et (2010), “The relationship between insulin resistance and left ventricular systolic and diastolic functions and functional capacity in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome”, *Arch Turk Soc Cardiol*, 38, Issue: 3, pp173-181
18. John J.M, Simon .S. (2000), “Heart Failure”, *Heart*, 83: pp. 596-602.
19. MacDonald MR, Petrie MC, and et al. Hawkins NM (2008), “Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure”, *Eur Heart J*, 29: pp. 1224 –1240.
20. Marangou AG, Alford FP, and et al. Ward G (1988), “Hormonal effects of norepinephrine on acute glucose disposal in humans: a minimal model analysis”, *Metabolism* 37: pp. 885–891.
21. N Wisniacki, W Taylor, et al. (2005), “Insulin resistance and inflammatory activation in older patients with systolic and diastolic heart failure”, *Heart*, 91: pp. 32-37.
22. Patrick M. Heck, David P. Dutka. (2009), “Insulin Resistance and Heart Failure”, *Cardiovascular Medicine, University of Cambridge, United Kingdom*, 6(89-94).
23. Roden M. (2004), “How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle”, *News Physiol Sci*, 19: pp. 92–96.
24. Swan JW, Walton C, et al. (1994), “Insulin

- resistance in chronic heart failure”, *Eur Heart J*, 15: pp. 1528-1532.
25. Tatsumi E, Nakatani T, and etc. Imachi K (2007), “Domestic and foreign trends in the prevalence of heart failure and the necessity of next-generation artificial hearts: a survey by the Working Group on Establishment of Assessment Guidelines for Next-Generation Artificial Heart Systems”, *J Artif Organs*,(10): pp. 187-194.
  26. Tenenbaum A, Motro M, and et al. Fisman EZ (2003), “Functional class in patients with heart failure is associated with the development of diabetes”, *Am J Med*, 114: pp. 271–275.
  27. Tuunanen H, Engblom E , and et al. Naum A (2006), “Free fatty acid depletion acutely decreases cardiac work and efficiency in cardiomyopathic heart failure”, *Circulation* (114): pp. 2130 –2137.
  28. Paolisso G, De Riu S, and et al. Marrazzo G (1991), “Insulin resistance and hyperinsulinemia in patients with chronic congestive heart failure”, *Metabolism*, 40: pp. 972–977.
  29. Jonathan W.S, etc Stefan D.A. (1997), “Insulin Resistance in Chronic Heart Failure: Relation to severity and etiology of heart failure”, *JACC*, 30(2): pp. 527-532.
  30. Ybarra J, Planas F and et al (2008), “Aminoterminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and sleep-disordered breathing in morbidly obese females: a cross-sectional study”, *Diab Vasc Dis Res*,5(1), pp.19-24
  31. Wilfried Dinh and et al (2005), “Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study”, *JACC*, 46, (6) , pp.0374-1097).