

VAI TRÒ CỦA NT-proBNP Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trần Hữu Dàng¹, Trần Việt An²

TÓM TẮT

Đã có nhiều nghiên cứu chứng minh vai trò của tăng BNP hoặc NT-proBNP trong chẩn đoán bệnh lý tim mạch, nhất là trong suy tim. Đái tháo đường, đặc biệt typ 2 có liên quan với thương tổn tim mạch. Những kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân đái tháo đường thường bình thường và đôi khi thấp hơn ở đối tượng có béo phì. Giá trị của NT-proBNP tăng ở bệnh nhân đái tháo đường sẽ gợi ý các biến chứng kèm theo như giảm chức năng thận, rối loạn chức năng thất trái, bệnh động mạch vành, vi mạch và dự báo nguy cơ tử vong.

Từ khóa: NT-proBNP, đái tháo đường

ABSTRACT

THE ROLE OF NT-proBNP IN DIABETES

Tran Huu Dang¹, Tran Viet An²

There have been many studies demonstrating the role of BNP or NT-proBNP increase in the diagnosis of cardiovascular diseases, especially in heart failure. Diabetes, especially type 2 diabetes are associated with cardiovascular damage. The study results showed that NT-proBNP levels in patients with diabetes usually normal and sometimes lower in obese subjects. NT-proBNP values increased in patients with diabetes suggests the associated complications such as renal dysfunction, left ventricular dysfunction, coronary artery disease, IC and forecast the risk of death.

Key words: NT-proBNP, diabetes

I. MỞ ĐẦU

Ngày nay, tỷ lệ bệnh đái tháo đường gia tăng ngày càng nhiều và xuất hiện nhiều ở nhóm người trẻ [2], [3]. Một số nghiên cứu cho thấy rằng nồng độ BNP hoặc NT-proBNP tăng ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường typ 2 so với không đái tháo đường [15], mối liên quan này được cho là do bệnh tăng huyết áp kèm theo có hoặc không có bất thường về tim trong nghiên cứu của Andersen và cộng sự [5]. Nghiên cứu khác lại cho là không khác biệt so với nhóm không đái tháo đường hoặc thậm chí là giá trị của peptide thải natri niệu giảm hơn [16], đặc

biệt ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 2 kèm béo phì [4], [28].

Hơn nữa, trong nghiên cứu Framingham ghi nhận tương quan nghịch giữa nồng độ BNP huyết tương với mức đường huyết khi đói, và tình trạng đề kháng insulin cũng liên quan với mức giảm thấp của BNP huyết tương ở cả hai giới (n= 3333) [27]. Nghiên cứu Olsen và cộng sự cũng cho rằng tương quan nghịch giữa nồng độ đường huyết và insulin huyết thanh với nồng độ NT-proBNP ở những người 41-71 tuổi (n= 2070) [19].

Nhìn chung, các bằng chứng khẳng định rằng

1. Trường ĐH Y Dược Huế
2. Trường ĐH Y Dược Cần Thơ

- Ngày nhận bài (Received): 17/1/2018;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/3/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Trần Hữu Dàng
- Email: bsthdang@gmail.com; ĐT: 0913465427

nồng độ BNP và NT-proBNP bình thường hoặc thấp ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 sau khi hiệu chỉnh các yếu tố ảnh hưởng (tuổi, giới, rối loạn chức năng tim, tăng huyết áp, chức năng thận, chủng tộc...).

II. BỆNH THẬN DO ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đái tháo đường là bệnh mạn tính gây ra nhiều biến chứng, trong đó bệnh thận do đái tháo đường dẫn đến bệnh thận giai đoạn cuối [1]. Siebenhofer và cs cho rằng nồng độ NT-proBNP huyết tương tăng ở những bệnh nhân đái tháo đường typ 1 kèm theo bệnh thận [22].

Một lý do rõ ràng là những bệnh nhân đó có tăng huyết áp động mạch và đã sử dụng thuốc hạ huyết áp thường xuyên. Tương tự, nghiên cứu của Yano và cs trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 cho thấy có tương quan thuận giữa nồng độ BNP huyết tương với albumin niệu [30]. Nồng độ NT-proBNP tăng ở nhóm đái tháo đường typ 2 kèm bệnh thận so với nhóm đái tháo đường không có bệnh thận [6].

III. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG THẤT TRÁI

Tầm soát rối loạn chức năng tâm thu thất trái: xác định đúng cả suy tim và rối loạn chức năng tâm thu thất trái là rất quan trọng, bởi vì tiên lượng mà không điều trị là rất nghiêm trọng. Trong khi đó, các quan sát mù đôi đã chứng tỏ được phẩm và điều trị cơ chế có thể làm giảm rõ rệt nguy cơ mắc bệnh và tử vong.

Suy tim là một biến chứng thường gặp và biểu hiện lâm sàng sớm ở bệnh nhân đái tháo đường. Trong số bệnh nhân <75%, tỷ lệ mắc suy tim tăng gấp 3 lần ở bệnh nhân đái tháo đường so với không có đái tháo đường. Hơn nữa, rối loạn chức năng tâm thu thất trái không có triệu chứng cũng gặp đáng kể ở bệnh nhân đái tháo đường [17].

Vai trò của peptide thải natri niệu có lẽ là một dấu hiệu hữu ích để phát hiện tình trạng rối loạn

chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường [23]. Ví dụ, nghiên cứu Epshteyn cho rằng giá trị điểm cắt của BNP <39 pg/ml có giá trị tiên đoán âm cao (91%) đối với rối loạn chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường mà không có triệu chứng gợi ý suy tim sung huyết [9]. Trái ngược với các nghiên cứu trên, độ chính xác của nồng độ peptide thải natri niệu trong việc xác định rối loạn chức năng thất trái ở bệnh nhân đái tháo đường là không tương xứng, đặc biệt là rối loạn tâm trương giai đoạn sớm [10], [14], [25].

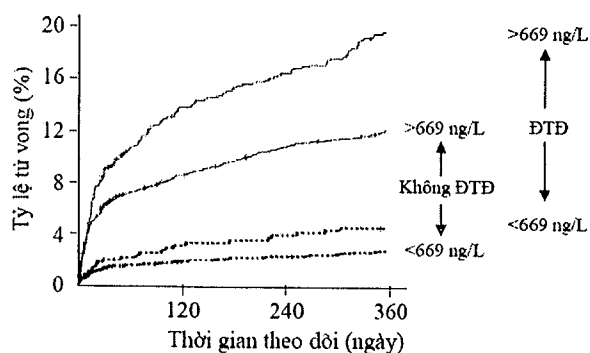
IV. LIÊN QUAN GIỮA ĐÁI THÁO ĐƯỜNG VÀ BỆNH ĐỘNG MẠCH VÀNH

Nồng độ NT-proBNP huyết tương tăng liên quan độc lập với bệnh động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 [6]. Một nghiên cứu đoàn hệ trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 không có tiền sử thiếu máu cục bộ cơ tim, nồng độ BNP huyết tương cao ở nhóm bệnh nhân có trắc nghiệm gắng sức dương tính so với nhóm âm tính. Qua phân tích đa biến, BNP là yếu tố tiên đoán độc lập với kết quả trắc nghiệm gắng sức [21]. Tác giả kết luận rằng BNP có giá trị tiên đoán thiếu máu cơ tim im lặng ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Trong một nghiên cứu đoàn hệ trên 560 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, đái tháo đường (n= 199) được cho là yếu tố liên quan độc lập với mức tăng của nồng độ NT-proBNP. Giá trị trung vị của NT-proBNP huyết tương lúc nhập viện ở nhóm đái tháo đường là 245 pmol/L so với 130 pmol/L ở nhóm không có đái tháo đường (p <0,0001). Hơn nữa, giá trị của NT-proBNP tăng liên quan chặt chẽ với tỷ lệ tử vong tại bệnh viện và sốc tim [26].

Tương tự, thử nghiệm GUSTO-IV nghiên cứu trên những bệnh nhân NMCT cấp không có ST chênh lên cho thấy mức nồng độ NT-proBNP tăng gấp 2 lần ở nhóm đái tháo đường so với nhóm không có đái tháo đường. Sau thời gian theo dõi 1 năm, nồng độ NT-proBNP lúc

nhập viện cũng giúp phân tầng nguy cơ tử vong ở nhóm đái tháo đường so với nhóm không có đái tháo đường (hình 1) [12].



Hình 1. Xác suất tích lũy tử vong 1 năm [12]

V. DỰ BÁO NGUY CƠ TÀN TẬT VÀ TỬ VONG

Nghiên cứu Bhalla và cs khảo sát nồng độ BNP là yếu tố đáng tin cậy dự đoán tử vong tim mạch và tử vong chung trên 482 bệnh nhân đái tháo đường và theo dõi khoảng 840 ngày. Điểm cắt BNP là 120 pg/ml có khả năng tiên đoán tử vong với độ đặc hiệu 91% và giá trị tiên đoán âm 95% [7].

Dawson và cộng sự cho rằng có liên quan giữa nồng độ BNP và nguy cơ bệnh động mạch vành và đột quỵ trong 10 năm trên 231 bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Chúng ta có thể sử dụng mức giá trị của BNP để tính điểm nguy cơ ở bệnh nhân đái tháo đường [8]. Các nghiên cứu khác cũng cho thấy nồng độ NT-proBNP là chất chỉ điểm chính đối với bệnh tim mạch và tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường có hoặc không có bệnh thận do đái tháo đường.

Một số nghiên cứu cho thấy giá trị dự báo rất chặt chẽ của nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân đái tháo đường typ 1 và 2 [11], [24]. Ngay cả trong số bệnh nhân đái tháo đường có hoặc không có albumin niệu vi thể, giá trị dự báo chặt chẽ là giữ vững hoặc

bổ sung cho giá trị tiên lượng của albumin niệu vi thể. Ví dụ: trong quần thể bệnh nhân đái tháo đường được theo dõi dài hạn, tỷ lệ tử vong trong vòng 9 năm ở nhóm bệnh nhân có albumin niệu vi thể (+) và NT-proBNP >trung vị, albumin niệu vi thể (+) và NT-proBNP <trung vị, và không có albumin niệu vi thể lần lượt là 40%, 12%, và 7% [24]. Ở bệnh nhân đái tháo đường có albumin niệu vi thể (+), mức tăng của nồng độ NT-proBNP có khuynh hướng tiên lượng xấu hơn so với mức albumin niệu vi thể [11].

Ở những bệnh nhân đái tháo đường kèm bệnh lý tim mạch, mức nồng độ NT-proBNP tăng tiên đoán tử vong cao và các biến cố khác (chết, suy tim, đột quỵ và nhồi máu cơ tim) trong thời gian theo dõi 1183 ngày. Điểm cắt của giá trị NT-proBNP là 422 pg/ml có khả năng phát hiện biến cố trong tương lai với độ nhạy 89,6% và tiên đoán âm 92,8% [19]. Nghiên cứu trên 145 bệnh nhân đái tháo đường kèm suy tim lâm sàng, chỉ có BNP và creatinin máu là yếu tố tiên lượng độc lập tử vong hoặc suy tim tái diễn trong vòng 6 tháng. Điều này chứng minh, peptide thải natri niệu là yếu tố quan trọng giúp dự báo các biến cố tim mạch chính ở bệnh nhân đái tháo đường.

Liên quan đến biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ ở bệnh nhân đái tháo đường, nghiên cứu của Kumiko Hamano Ikue và cộng sự cho thấy NT-proBNP tăng, gợi ý như một chỉ điểm biến chứng mạch máu ở đái tháo đường [13].

VI. KẾT LUẬN

Nồng độ NT-proBNP ở bệnh nhân đái tháo đường thường bình thường và đôi khi thấp hơn ở đối tượng có béo phì. Giá trị của NT-proBNP tăng ở bệnh nhân đái tháo đường sẽ gợi ý các biến chứng kèm theo như giảm chức năng thận, rối loạn chức năng thất trái, bệnh động mạch vành, vi mạch và dự báo nguy cơ tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Hữu Dàng (2007), Bệnh thận Đái tháo đường, *Y học thực hành*, 568, tr. 250-257.
2. Trần Hữu Dàng, Huỳnh Văn Đôn, Hoàng Xuân Thuận và cs, (2008), Nghiên cứu nồng độ đường máu ở bệnh nhân tăng huyết áp tại Bệnh viện Đa khoa Quảng Ngãi, *Y học thực hành*, 603, tr. 34- 40.
3. Trần Hữu Dàng, Võ Minh Phương (2008), Nghiên cứu nồng độ C - Peptide huyết tương ở

- bệnh nhân Đái tháo đường từ 40 tuổi trở lên, *Y học thực hành*, 616- 617, tr. 78- 85.
4. Trần Thừa Nguyên và Trần Hữu Dàng (2009), Tỷ lệ đái tháo đường thể 2 và tiền đái tháo đường ở người cao tuổi tăng trọng, béo phì có kháng insulin, *Y học thực hành*, 658-659, tr.332-335.
 5. Andersen NH, Poulsen SH, Knudsen ST, et al (2005), NT-proBNP in normoalbuminuric patients with Type 2 diabetes mellitus, *Diabet Med*, 22, pp.188-195.
 6. Beer S, Golay S, Bardy D, et al (2005), Increased plasma levels of N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in type 2 diabetic patients with vascular complications, *Diabetes Metab*, 31, pp. 567- 573.
 7. Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, et al (2004), Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus, *J Am Coll Cardiol*, 44, pp.1047-1052.
 8. Dawson A, Jeyaseelan S, Morris AD and Struthers AD, (2005), B-type natriuretic peptide as an alternative way of assessing total cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus, *Am J Cardiol*, 96, pp.933-934.
 9. Epshteyn V, Morrison K, Krishnaswamy P, et al (2003), Utility of B-type natriuretic peptide (BNP) as a screen for left ventricular dysfunction in patients with diabetes, *Diabetes Care*, 26, pp.2081-2087.
 10. Fang ZY, Schull-Meade R, Leano R, et al (2005), Screening for Heart Disease in Diabetic Subjects, *Am Heart J*, 149, pp.349-354.
 11. Gaede P, Hildebrandt P, Hess G, et al (2005), Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a major risk marker for cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria, *Diabetologia*, 48, pp.156 -163.
 12. James SK, Lindahl B, Timmer JR, et al (2006), Usefulness of biomarkers for predicting long-term mortality in patients with diabetes mellitus and non-ST-elevation acute coronary syndromes (a GUSTO IV substudy), *Am J Cardiol*, 97, pp.167-172.
 13. Kosmala W, Kucharski W, Przewlocka-Kosmala M and Mazurek W, (2004), Comparison of left ventricular function by tissue Doppler imaging in patients with diabetes mellitus without systemic hypertension versus diabetes mellitus with systemic hypertension, *Am J Cardiol*, 94, pp.395-399.
 14. Kumiko Hamano Ikue Nakadaira Jun SuzukiMegumiGonai(2014)N-terminalfragment of probrain natriureticpeptide is associated with diabetes microvascularcomplications in type 2 diabetes. *Dove Press journal:Vascular Health and Risk Management*.
 15. Magnusson M, Melander O, Israelsson B, et al (2004), Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease, *Diabetes Care*, 27, pp.1929-1935.
 16. Muscari A, Berzigotti A, Bianchi G, et al (2006), Noncardiac determinants of NT-proBNP levels in the elderly: Relevance of haematocrit and hepatic steatosis, *Eur J Heart Fail*, 8, pp.468-76.
 17. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al (2004), The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update, *Diabetes Care*, 27, pp.1879 -1884.
 18. O'Donoghue M, Kenney P, Oestreicher E, et al (2007), Usefulness of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide testing for the diagnostic and prognostic evaluation of dyspneic patients with diabetes mellitus seen in the emergency department (from the PRIDE Study), *Am J Cardiol*, 100, pp.1336-1340.
 19. Olsen MH, Hansen TW, Christensen MK, et al (2005), N-terminal pro brain natriuretic peptide is inversely related to metabolic cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome, *Hypertension*, 46, pp.660-666.
 20. Pfister R, Tan D, Thekkanal J, et al (2007), NT-proBNP measured at discharge predicts outcome in multimorbid diabetic inpatients with a broad spectrum of cardiovascular disease, *Acta Diabetol*, 44, pp.91-97.
 21. Rana BS, Davies JI, Band MM, et al (2006), B-type natriuretic peptide can detect silent

- myocardial ischaemia in asymptomatic type 2 diabetes, *Heart*, 92, pp.916-920.
22. Siebenhofer A, Ng LL, Plank J, et al (2003), Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in Type 1 diabetic patients with and without diabetic nephropathy, *Diabet Med*, 20, pp.535-539.
23. Struthers AD and Morris AD (2002), Screening for and treating left-ventricular abnormalities in diabetes mellitus: a new way of reducing cardiac deaths, *Lancet*, 359, pp.1430-1432.
24. Tarnow L, Hildebrandt P, Hansen BV, et al (2005), Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an independent predictor of mortality in diabetic nephropathy, *Diabetologia*, 48, pp.149-155.
25. Valle R, Bagolin E, Canali C, et al (2006), The BNP assay does not identify mild left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic diabetic patients, *Eur J Echocardiogr*, 7, pp.40-44.
26. Vergès B, Zeller M, Desgrès J, et al (2005), High plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide level found in diabetic patients after myocardial infarction is associated with an increased risk of in-hospital mortality and cardiogenic shock, *Eur Heart J*, 26, pp.1734-1741.
27. Wang TJ, Larson MG, Keyes MJ, et al (2007), Association of plasma natriuretic peptide levels with metabolic risk factors in ambulatory individuals, *Circulation*, 115, pp.1345-1353.
28. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al (2004), Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels, *Circulation*, 109, pp.594-600.
29. Wu AH, Omland T, Duc P, et al (2004), The effect of diabetes on B-type natriuretic peptide concentrations in patients with acute dyspnea: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study, *Diabetes Care*, 27, pp.2398-2404.
30. Yano Y, Katsuki A, Gabazza EC, et al (1999), Plasma brain natriuretic peptide levels in normotensive noninsulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria, *J Clin Endocrinol Metab*, 84, pp.2353-2356.