

Nghiên cứu quốc tế: Khảo sát tình trạng xơ vữa động mạch ở người châu Á có các yếu tố nguy cơ tim mạch và chưa điều trị thuốc điều chỉnh rối loạn Lipid máu

Byung-Hee Oh¹, Rinambaan W.M. Kaligis², Yongjun Wang³, Felix Eduardo R. Punzalan⁴,
Nijasri C. Suwanwela⁵, Nguyễn Lâm Việt⁶, Tsong-Hai Lee⁷, Kui-Hian Sim⁸,
Yohji Itoh⁹, Namrata Bahadur¹⁰, Joy Leong¹⁰

¹ Bệnh viện Trường Đại học quốc gia Seoul, Hàn Quốc

² Trung tâm tim mạch quốc gia Harapan Kita, Jakarta, Indonesia

³ Bệnh viện Thiên Tân, Bắc Kinh, Trung Quốc

⁴ Trường Đại học Y khoa Philippines, Manila, Philippines

⁵ Bệnh viện Chulalongkorn Memorial, Trường Đại học Chulalongkorn, Bangkok, Thái Lan

⁶ Viện Tim mạch Việt Nam, Trường Đại học Y Hà Nội, Việt Nam

⁷ Bệnh viện Chang Gung Memorial, Trung tâm y khoa, Đài Loan

⁸ Bệnh viện tim Sarawak, Đại học Sarawak, Kuching, Malaysia

⁹ AstraZeneca, Osaka, Nhật Bản

¹⁰ AstraZeneca, Singapore

TÓM TẮT

Xơ vữa động mạch có liên quan mật thiết với bệnh tim mạch và các biến chứng, như bệnh động mạch vành và đột quỵ. Sự tăng bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh (CIMT) là chỉ điểm của xơ vữa động mạch. Đo CIMT giúp đánh giá xơ vữa động mạch giai đoạn sớm, và đã được sử dụng trong nhiều nghiên cứu lâm sàng. Giá trị bình thường của CIMT có thể khác nhau giữa các chủng tộc, tuy nhiên, ở Châu Á còn rất ít nghiên cứu có hệ thống về chỉ số này. Lần đầu tiên một nghiên cứu đa trung tâm được thực hiện tại 8 quốc gia Châu Á, trong đó có Việt Nam, nhằm đưa ra giá trị CIMT trung bình ở người Châu Á có các yếu tố nguy cơ tim mạch. Bài báo này tóm tắt các kết quả của nghiên cứu trên, đã được đăng trên tạp chí International Journal of Cardiology số 168 năm 2013. Số liệu nghiên cứu trên người Việt

Nam sẽ tiếp tục được công bố trong những số Tạp chí Tim mạch học tiếp theo.

Đặt vấn đề: Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh (CIMT: *Carotid intima media thickness*) là chỉ số quan trọng đánh giá tình trạng xơ vữa động mạch, được sử dụng để xác định nguy cơ xảy ra biến cố tim mạch ở một người không có triệu chứng. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là tìm ra giá trị CIMT trên người châu Á có các yếu tố nguy cơ (YTNC) tim mạch, nhưng chưa được điều trị thuốc chống rối loạn lipid máu. **Đối tượng và phương pháp:** Giá trị CIMT trung bình được đánh giá bằng siêu âm từ 12 vị trí đo tại động mạch cảnh chung, trên 2726 đối tượng ở 8 nước Châu Á. Tất cả những người này đều có ít nhất 2 YTNC tim mạch, và chưa sử dụng thuốc rối loạn lipid máu. Các YTNC tim mạch, thông số lipid máu, đường máu được phân tích trong tương quan với CIMT và hs-CRP. **Kết quả:** Giá trị CIMT trung

binh-trung bình là 0,662 (0,16) mm. Có sự khác biệt rõ rệt về CIMT trung bình-trung bình giữa các quốc gia ($p < 0,0001$). CIMT trung bình-trung bình theo độ tuổi lần lượt là 0,485; 0,527; 0,614; 0,665; 0,715 và 0,797 tương ứng với các nhóm tuổi ≤ 29 , 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 và ≥ 70 tuổi. Phân tích đa biến khẳng định mối tương quan chặt chẽ giữa sự gia tăng CIMT trung bình-trung bình với độ tuổi tăng, giới nam, HDL-C thấp, và đường máu khi đói tăng. Hs-CRP tăng có tương quan chặt chẽ với chu vi vòng bụng tăng, LDL-C tăng, chỉ số khối cơ thể, đường máu tăng, và HDL-C thấp. **Kết luận:** Nghiên cứu đã đưa ra được giá trị CIMT trung bình trên người Châu Á, có từ 2 YTNC tim mạch trở lên, và chưa điều trị các thuốc rối loạn lipid máu, từ đó giúp hướng dẫn sự phân tầng nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân Châu Á chưa có các triệu chứng lâm sàng.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ mắc các bệnh lý tim mạch ở Châu Á đang ngày một gia tăng [1][2]. Xơ vữa động mạch, điều kiện sinh lý bệnh cơ bản của bệnh tật và tử vong tim mạch, là một quá trình gồm nhiều yếu tố phức tạp, đặc trưng bởi tình trạng dày lên khu trú của thành động mạch [3][4]. Độ dày nội trung mạc động mạch cảnh được định nghĩa là độ dày từ viền tăng âm của nội mạc tới ranh giới trung - ngoại mạc, là yếu tố chỉ điểm của xơ vữa động mạch và được chứng minh là một yếu tố dự báo độc lập của nhồi máu cơ tim và đột quỵ [5][6][7][8][9][10]. CIMT tăng theo độ tuổi và bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố khác như tăng huyết áp, đường máu lúc đói và giới tính [11]. Kết quả nghiên cứu ARIC tại Hoa Kỳ cho thấy CIMT tăng 0,19 mm làm tăng 69% nguy cơ bệnh động mạch vành ở phụ nữ và 36% ở nam giới [8].

Nhiều nghiên cứu được tiến hành để đánh giá mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ (YTNC) tim mạch và CIMT, và đã chỉ ra rằng CIMT khác nhau đáng kể giữa các nhóm dân cư khác nhau.

Các tác giả Canada khảo sát xơ vữa động mạch bằng CIMT cho thấy tỷ lệ xơ vữa động mạch rất khác nhau giữa người Nam Á, Trung Quốc và Châu Âu [12]. Sự khác biệt về chủng tộc của giá trị CIMT cũng đã được báo cáo trong một số nghiên cứu khác [13][14]. Các kết quả này chỉ ra sự khác biệt di truyền trong tính nhạy cảm với xơ vữa động mạch, có thể chi phối sự phát triển của bệnh tim mạch và cũng có thể dẫn tới những khác biệt về tần suất bệnh mạch vành theo vùng địa lý trên toàn thế giới [1].

CIMT được chấp nhận như một chỉ số định lượng xơ vữa động mạch và sự phân bố các giá trị CIMT bình thường đã được mô tả theo độ tuổi, giới tính và chủng tộc [15]. Giá trị CIMT ngưỡng của mỗi chủng tộc có vai trò quan trọng để đánh giá chính xác nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân không có triệu chứng [5]. Phát hiện sớm bệnh động mạch vành rất cần thiết để điều trị hiệu quả và góp phần làm giảm tỷ lệ tử vong [4]. Vì vậy, yêu cầu đặt ra là xác định bệnh nhân có nguy cơ cao nhưng không có triệu chứng, những người sẽ là ứng cử viên của chỉ định điều trị dựa vào bằng chứng, bao gồm cả việc sử dụng thuốc hạ huyết áp, kháng tiểu cầu hoặc điều chỉnh rối loạn lipid máu nhằm làm giảm nguy cơ tim mạch [11] [16]. Hiện tại, chưa có nhiều nghiên cứu về giá trị CIMT và mối liên quan với các YTNC tim mạch trên người Châu Á [17]. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu chính là khảo sát sự phân bố của các số đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở người dân Châu Á có ít nhất hai YTNC tim mạch, nhưng hiện không dùng thuốc điều chỉnh rối loạn lipid máu. Mục tiêu phụ là khảo sát mối liên quan giữa CIMT với đặc điểm nhân trắc học, các YTNC tim mạch, bilan lipid máu, hs-CRP. Một mục tiêu nữa là đánh giá sự hiểu biết, thái độ, hành vi của đối tượng nghiên cứu với các YTNC tim mạch và việc điều trị.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu tuyển chọn đối tượng từ 33

trung tâm trong tám nước Châu Á: Trung Quốc, Indonesia, Hàn Quốc, Malaysia, Philippin, Đài Loan, Thái Lan và Việt Nam. Tiêu chuẩn lựa chọn gồm: nam và nữ có độ tuổi từ 30-69 tuổi, kèm theo ít nhất hai YTNC tim mạch, và đã không được điều trị thuốc điều chỉnh rối loạn lipid máu trong vòng 3 tháng trước khi vào nghiên cứu. Khi bắt đầu nghiên cứu, độ tuổi của dân số mục tiêu đã được chuyển từ 20-70 tuổi thành 30 - 69 tuổi. Độ tuổi không được coi là tiêu chuẩn chính trong nghiên cứu này, do đó những đối tượng chỉ vi phạm tiêu chuẩn tuổi được đưa vào PPS (*per-protocol analysis set*). Các YTNC tim mạch gồm: tuổi (nam giới ≥ 45 tuổi và nữ ≥ 55 tuổi), hút thuốc lá (hút thuốc lá trong tháng vừa qua), tăng huyết áp (huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg, hoặc đang điều trị thuốc hạ huyết áp), HDL-C thấp (<40 mg/dl, tương ứng 1,0 mmol/l) nếu có sẵn xét nghiệm trước đây, tiền sử gia đình bị bệnh mạch vành sớm (biểu hiện lâm sàng của bệnh mạch vành hoặc đột tử xảy ra ở bố hoặc những người nam có quan hệ bậc 1 < 55 tuổi; bệnh mạch vành xảy ra ở mẹ hoặc những người nữ có quan hệ bậc 1 < 65 tuổi). HDL-C cao (≥ 60 mg /dl) được tính là yếu tố âm tính. Những đối tượng sau bị loại ra khỏi nghiên cứu: điều trị thuốc rối loạn lipid máu bất kỳ trong vòng 3 tháng trước khi vào nghiên cứu, hoặc có tiền sử bệnh mạch vành, hoặc bất kỳ điều kiện nào ảnh hưởng đến nồng độ hs-CRP, bao gồm cả bệnh ác tính hoặc viêm mạn tính.

Thiết kế nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả cắt ngang, đa trung tâm. Tất cả đối tượng nghiên cứu được được ký phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu, và thực hiện thủ tục nghiên cứu bao gồm: khám lâm sàng và thu thập các dữ liệu nhân trắc học (chiều cao, cân nặng, vòng bụng, huyết áp), xét nghiệm máu lúc đói (phân tích cholesterol toàn phần, triglyceride, HDL-C, LDL-C, đường huyết, và hs-CRP), hoàn thành bảng câu hỏi (về kiến thức, thái độ, hành vi đối với các YTNC tim mạch và vấn đề điều trị).

Sau đó, bệnh nhân được bác sĩ siêu âm đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh phải và trái theo quy trình thống nhất.

Phương pháp đo CIMT

Quy trình đo CIMT được thực hiện dựa trên cơ sở Tuyên bố đồng thuận chung của Hiệp hội siêu âm Hoa Kỳ về độ dày nội trung mạc động mạch cảnh. Thiết bị được sử dụng cho tất cả bệnh nhân là máy siêu âm xách tay kỹ thuật số hiệu Sonosite MicroMaxx[®], có độ phân giải cao, các phụ kiện chuẩn, kèm theo phần mềm SonoCalc để tính tự động các số liệu thu được. Với mỗi bệnh nhân, độ dày nội trung mạc được đo từ phía trước - phía bên - phía sau ở vách gần, và vách xa của động mạch cảnh chung hai bên (tổng cộng 12 phép đo). Phần mềm SonoCalc tính trung bình của CIMT trung bình (CIMT trung bình-trung bình), giá trị nhỏ nhất và lớn nhất của CIMT trung bình; và trung bình của CIMT vùng dày nhất (CIMT tối đa-trung bình), cùng với giá trị nhỏ nhất và lớn nhất của CIMT vùng dày nhất.

Phân tích và xử lý số liệu

PPS được sử dụng để phân tích thống kê, gồm tất cả những đối tượng đáp ứng được tiêu chuẩn lựa chọn (trừ tiêu chuẩn tuổi) và được đo CIMT. Thống kê mô tả của CIMT (gồm giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, trung vị, trị số nhỏ nhất và lớn nhất) sẽ được trình bày cho toàn bộ dân số nghiên cứu và những phân nhóm chia theo các biến số nhân trắc học của từng loại và các YTNC tim mạch. Sử dụng phân tích phương sai (ANOVA) 1 chiều để so sánh giữa các phân nhóm cho từng biến số. Phương trình hồi quy tuyến tính đơn biến được dùng để khảo sát liên quan giữa CIMT và các biến liên tục bao gồm các biến nhân trắc học, trị số lipid và hs-CRP. Phương trình tuyến tính tổng quát được dùng để đánh giá tác dụng của các biến giải được chọn trong tiếp cận đơn biến trên CIMT trước đó bằng cách gộp các biến giải vào cùng 1 phương trình tại cùng thời điểm. Mối liên hệ giữa đặc điểm từng bệnh nhân với các biến số trong bộ câu hỏi sẽ được thăm dò

bằng phương pháp phân tích mô tả. Tất cả các phương pháp phân tích thống kê đều sử dụng SAS (SAS Institute Inc[®], Hoa Kỳ, bản 9.2).

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Các đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Có tổng cộng 2627 đối tượng từ 33 trung tâm ở 8 nước Châu Á tham gia vào nghiên cứu. Trong đó, 2531 người đáp ứng đủ các tiêu chuẩn (ngoại trừ tiêu chuẩn tuổi hiệu chỉnh), được lựa chọn vào trong PPS. Bảng 1 cho thấy các đặc điểm về nhân khẩu học, YTNC tim mạch, các dấu hiệu sinh tồn và thông số hóa sinh cơ bản. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu tại Thái Lan thấp hơn tuổi trung bình chung của bệnh nhân nghiên cứu (48,8 so với 54,6 tuổi). Tỷ lệ nam trong nhóm nghiên cứu tại Indonesia cao hơn tỷ lệ nam giới chung trong nghiên cứu (66,29% so với 57,7%). Có tổng cộng 2393 người (94,55%) chưa từng được điều trị thuốc rối loạn lipid máu. Trong số những đối tượng trước đó đã được điều trị rối loạn lipid máu, statin là thuốc được lựa chọn nhiều nhất, tuy nhiên đã được ngừng ít nhất 3 tháng trước khi vào nghiên cứu.

Bảng 1. Các đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình (năm): $\bar{X} \pm SD$		54,6 ± 9,0	BMI	n (%)
Phân bố tuổi:		n (%)	B/thường (< 25 kg/m ²)	1349 (53,38)
≤ 29 tuổi	44 (1,74)		Thừa cân (25- <30 kg/m ²)	933 (36,92)
30-39 tuổi	102 (4,03)		Béo phì (≥ 30 kg/m ²)	245 (9,70)
40-49 tuổi	514 (20,31)		Yếu tố nguy cơ	n (%)
50-59 tuổi	1099 (43,42)		Lớn tuổi: nam ≥45 nữ ≥55	2079 (82,1)
60-69 tuổi	747 (29,51)		Tăng huyết áp	1903 (75,2)
≥ 70 tuổi	25 (0,99)		Thuốc lá	1001 (39,6)
Phân bố theo nước: Tổng số (n), tuổi TB (SD)			TS gia đình bệnh tim	622 (24,6)
Trung Quốc	350	55,3 (7,1)	Đái tháo đường	202 (8,0)
Indonesia	356	56,0 (7,2)	THA (≥ 130/85 mm Hg)	1774 (70,2)
Hàn Quốc	364	56,3 (8,5)	Béo bụng: nam ≥90 cm, nữ ≥80 cm)	1407 (55,7)
Malaysia	123	55,6 (7,8)	Tăng đường máu khi đói (≥ 100 mg/dL)	473 (20,8)
Philippin	339	52,2 (7,6)		
Đài Loan	330	58,1 (7,5)	Chỉ số sinh hóa và lipid	\bar{X} (SD)
Thái Lan	338	48,8 (12,5)	TC (mg/dl)	209,5 (40,99)
Vietnam	331	55,0 (8,8)	LDL-C (mg/dl)	130,5 (35,23)
Phân bố giới:		n (%)	HDL-C (mg/dl)	49,8 (12,60)
Nam	1462 (57,76)		TG (mg/dl)	165,4(103,61)

Nữ	1069 (42,24)	Đường máu (mg/dl)	104,3 (30,52)
Huyết áp	\bar{X} (SD)	Chỉ số nhân trắc	\bar{X} (SD)
HA tâm thu (mm Hg)	135,9 (18,6)	Chiều cao (cm)	162,2 (8,9)
HA tâm trương (mm Hg)	84,7 (11,5)	Cân nặng (kg)	66,2 (12,4)
		Vòng bụng (cm)	87,1 (9,9)

Giá trị trung bình của CIMT trung bình (CIMT trung bình-trung bình)

Giá trị trung bình tổng thể của CIMT trung bình là $0,662 \pm 0,16$ mm (nhỏ nhất: 0,127 mm, lớn nhất: 1,921 mm), trong đó ở nam giới là 0,669 mm, và ở nữ giới là 0,654 mm (Bảng 2). Trong tổng số 2.531 bệnh nhân nghiên cứu, 729 người (28,80%) có CIMT trung bình-trung bình từ 0,6 tới < 0,7, và 520 người (20,55%) có CIMT trung bình-trung bình từ 0,7 đến < 0,8.

Giá trị trung bình của CIMT vùng dày nhất (CIMT tối đa-trung bình)

Giá trị trung bình của CIMT vùng dày nhất là $0,847 \pm 0,16$ mm (nhỏ nhất: 0,268 mm, lớn nhất: 2,229 mm), ở nam giới là 0,854 mm và 0,838 mm đối với nữ giới (Bảng 2). 692 bệnh nhân nghiên cứu (27,34%) có CIMT tối đa-trung bình từ 0,8 đến < 0,9 và 633 bệnh nhân (25,01%) có CIMT tối đa-trung bình từ 0,7 đến < 0,8 mm.

Mối liên quan giữa CIMT trung bình-trung bình với các chỉ số nhân trắc và yếu tố nguy cơ tim mạch

Kết quả Bảng 3 chỉ ra các giá trị CIMT trung bình-trung bình của 8 quốc gia Châu Á khác nhau, với Đài Loan có giá trị lớn nhất (0,769 mm) và Thái Lan có giá trị nhỏ nhất (0,567 mm) ($p < 0,0001$). Phân tích ANOVA chỉ ra CIMT trung bình-trung bình có mối tương quan với các chỉ số nhân trắc, như giới tính (0,669 mm đối với nam và 0,654 mm đối với nữ; $p = 0,0193$), BMI (<25 kg/m², từ 25 đến < 30 kg/m², ≥ 30 kg/m²; $p = 0,0060$), cũng như các yếu tố khác gồm tiền sử gia đình có

bệnh mạch vành sớm ($p < 0,0001$) và các yếu tố nguy cơ của hội chứng chuyển hóa, bao gồm HDL-C thấp (nam <40 mg/dl và nữ <50 mg/dl; $p < 0,0001$), ngoại trừ béo bụng. Tăng CIMT trung bình-trung bình có mối tương quan chặt chẽ với sự gia tăng số lượng các YTNC tim mạch ($p = 0,00$). Trên hình 2, CIMT trung bình-trung bình tăng tương ứng với độ tuổi ($p < 0,0001$; ANOVA). Giá trị CIMT trung bình-trung bình (mm) theo độ tuổi là: 0,485; 0,527; 0,614; 0,665; 0,715 và 0,797 tương ứng với ≤ 29 , 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 và ≥ 70 tuổi. CIMT có mối tương quan tỷ lệ thuận với tuổi ($r = 0,344$, $p < 0,0001$), huyết áp tâm thu ($r = 0,186$, $p < 0,0001$) và tỷ lệ nghịch với sự gia tăng HDL-C ($r = -0,081$; $p < 0,0001$). Phân tích đa biến sử dụng một mô hình tuyến tính tổng quát cho thấy độ tuổi tăng (hệ số hồi quy = 0,0063; $p < 0,0001$), HDL-C thấp (sự khác biệt = 0,0270; = 0,0019), đường huyết lúc đói tăng (sự khác biệt = 0,0439; $p < 0,0001$) và giới nam (sự khác biệt = 0,0491; $p < 0,0001$) có tương quan với sự gia tăng giá trị CIMT trung bình-trung bình sau khi hiệu chỉnh tác động của các biến số khác (Bảng 4).

Hs-CRP

Có 2513 đối tượng trong nghiên cứu được đo hs-CRP, giá trị trung bình là 0,145 mg/d. Chỉ số này có sự khác biệt khá cao giữa các bệnh nhân, với hệ số biến thiên lên tới 178,35%. Giữa các quốc gia khác nhau cũng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giá trị hs-CRP ($p < 0,0001$). Hs-CRP trung bình ở Malaysia là cao nhất (0,191 mg/dL) còn ở Hàn Quốc là thấp nhất (0,094 mg/dl) (Bảng 3). Hs-

CRP chuyển log có mối tương quan tỷ lệ thuận với cân nặng, BMI, vòng bụng, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, LDL-C, TC, TG, đường máu, và tỷ lệ nghịch với HDL-C. Phân tích đa biến của hs-CRP sử dụng mô hình tuyến tính tổng quát cho thấy hs-CRP tăng tương quan chặt chẽ với chu vi vòng bụng, tăng LDL-C, đường huyết tăng, BMI cao và HDL-C thấp ($p < 0.001$) (Bảng 5).

Bảng câu hỏi đánh giá bệnh nhân

Kết quả thống kê về sự cảnh giác, kiến thức về các YTNC tim mạch, vấn đề kiểm soát điều trị của đối tượng nghiên cứu rất đa dạng, với tỷ lệ trả lời đúng dao động từ 58,4% tới 94,3%. Nguồn cung cấp thông tin phổ biến nhất là từ chuyên gia chăm sóc sức khỏe và tivi/internet/radio/tạp chí. Hầu hết các đối tượng đều hài lòng với những thông tin có sẵn cho họ (73,2%), vấn đề điều trị tăng cholesterol (73,8%) và được khuyến khích hướng tới kiểm soát các YTNC tim mạch phổ biến (88,5%).

Tính an toàn

Đây là một nghiên cứu không can thiệp. Do vậy, không có biến cố bất lợi nào được báo cáo trong quá trình nghiên cứu.

Bảng 2. Giá trị CIMT theo phân bố giới

CIMT (mm)	n	\bar{X}	SD	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	95% CI	
							Thấp hơn	Cao hơn
CIMT trung bình-trung bình	2531	0,662	0,1596	0,660	0,127	1,921	0,656	0,668
Nam	1462	0,669	0,1597	0,664	0,127	1,388		
Nữ	1069	0,654	0,1592	0,654	0,147	1,921		
CIMT tối đa-trung bình	2531	0,847	0,1606	0,835	0,268	2,229	0,841	0,853
Nam	1462	0,854	0,1632	0,839	0,268	1,652		
Nữ	1069	0,838	0,1567	0,825	0,351	2,229		

Bảng 3. Giá trị CIMT trung bình và hs-CRP theo từng nước

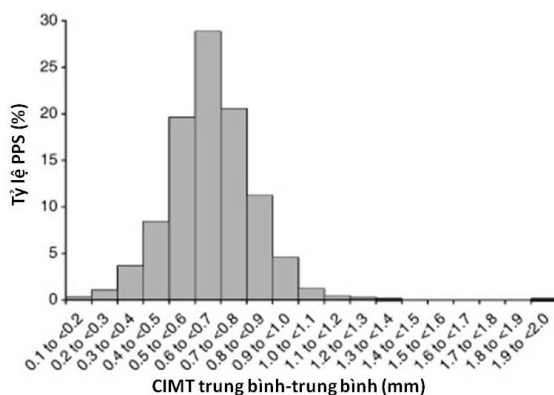
Nước	CIMT trung bình-trung bình (mm)					hs-CRP (mg/dl)	
	\bar{X}	SD	Trung vị	Nhỏ nhất	Lớn nhất	G-mean	CV%
Trung Quốc	0,706	0,1077	0,688	0,444	1,224	0,115	150,63
Indonesia	0,614	0,1885	0,627	0,127	1,388	0,172	179,76
Hàn Quốc	0,734	0,1587	0,712	0,193	1,921	0,094	168,03
Malaysia	0,743	0,1098	0,741	0,482	1,050	0,191	166,86
Philippin	0,583	0,1171	0,574	0,304	1,119	0,180	175,25
Đài Loan	0,769	0,1256	0,767	0,429	1,215	0,132	178,08
Thái Lan	0,567	0,1205	0,564	0,187	1,127	0,181	188,41
Việt Nam	0,631	0,1650	0,629	0,230	1,253	0,158	181,72

Bảng 4. Tương quan giữa CIMT và các YTNC tim mạch

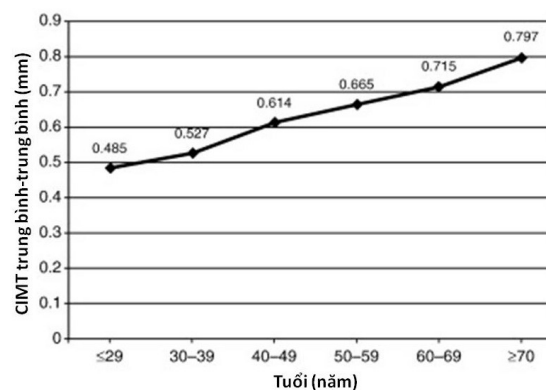
CIMT trung bình-trung bình (mm)						
Số lượng YTNC	n	\bar{X}	SD	Nhỏ nhất	Lớn nhất	P theo ANOVA
2	1883	0,657	0,1531	0,127	1,275	
3	574	0,672	0,1761	0,127	1,921	0.0010
4-5	74	0,720	0,1758	0,359	1,375	
Phân tích đa biến của CIMT trung bình-trung bình						
Biến số	Mô tả	Hệ số hồi quy	95% CI		P	
			Thấp hơn	Cao hơn		
Tuổi	Biến liên tục	0,0063	0,0056	0,0070	< 0,0001	
Giới	Nam >< nữ	0,0492	0,0365	0,0619	< 0,0001	
HDL-C thấp	Có >< Không	0,0270	0,0100	0,0440	0,0019	
Đường máu cao	Có >< Không	0,0439	0,0285	0,0594	< 0,0001	

Bảng 5. Phân tích đa biến của hs-CRP

Biến số	Hệ số hồi quy	95% CI		P
		Thấp hơn	Cao hơn	
Cân nặng (kg)	- 0,0233	- 0,0292	- 0,0173	< 0,0001
BMI (kg/m ²)	0,0750	0,0564	0,0937	< 0,0001
Vòng bụng (cm)	0,0216	0,0150	0,0282	< 0,0001
LDL-C (mg/dl)	0,0032	0,0021	0,0044	< 0,0001
HDL-C (mg/dl)	- 0,0100	- 0,0134	- 0,0067	< 0,0001



Hình 1: Phân phối giá trị CIMT trong quần thể nghiên cứu (PPS)



Hình 2: Mối tương quan giữa CIMT và tuổi trong quần thể nghiên cứu (PPS)

BÀN LUẬN

Xơ vữa động mạch thường không có triệu chứng trong nhiều năm, biểu hiện đầu tiên có thể là đột tử do tim hoặc nhồi máu cơ tim [6]. Vì vậy, sự phát triển và chuẩn hóa những kỹ thuật không xâm lấn để chẩn đoán những thay đổi mạch máu tiềm ẩn ở người có YTNC tim mạch nhưng chưa biểu hiện trên lâm sàng, rất được chú ý quan tâm. Đánh giá độ dày nội trung mạc động mạch cảnh bằng siêu âm đã được sử dụng rộng rãi cho mục đích này trong cả các nghiên cứu can thiệp và thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, có sự khác biệt về CIMT dựa trên vị trí địa lý và đặc điểm chủng tộc [12], [13], [14] và [15].

Đây là một nghiên cứu cắt ngang, đa trung tâm, để điều tra sự phân bố của xơ vữa động mạch trong mối tương quan với các yếu tố nguy cơ tim mạch đã biết, ở người Châu Á. Tổng số 2531 đối tượng của tám nước châu Á đã được khảo sát chỉ số CIMT trung bình-trung bình, CIMT tối đa-trung bình, và đánh giá mối tương quan với đặc điểm nhân trắc học, các yếu tố nguy cơ tim mạch và thông số sinh hóa máu. Giá trị CIMT trung bình-trung bình (SD) trong nghiên cứu là 0,662 (0,16) mm, cũng nằm trong giới hạn CIMT trung bình được báo cáo từ các nghiên cứu khác ở Châu Á. Tại Đài Loan, khảo sát các đối tượng không có triệu chứng trong độ tuổi 18-85, chỉ ra CIMT trung bình (SD) động mạch cảnh chung bên phải là 0,66 (0,12) mm, bên trái là 0,68 (0,12) mm [11]. Còn trong nghiên cứu này, giá trị CIMT trung bình-trung bình của các bệnh nhân ở Đài Loan là 0,769 (0,13) mm. Một nghiên cứu gần đây tại vùng nông thôn Hàn Quốc xác định giá trị CIMT bình thường cho các đối tượng không có YTNC tim mạch theo độ tuổi và giới tính: CIMT trung bình trong quần thể khỏe mạnh ở độ tuổi 40-49, 50-59 và 60-70 lần lượt là 0,55, 0,59 và 0,66 đối với nam và 0,48, 0,55 và 0,63 đối với nữ [18]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra CIMT trung bình-trung bình ở nam giới và phụ nữ Hàn Quốc có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch là 0,737 và 0,731 mm, tương ứng.

Điều tra ảnh hưởng của phương Tây đối với CIMT trong các quần thể người khỏe mạnh ở Nhật Bản và Trung Quốc cũng cho thấy giá trị CIMT trung bình trong quần thể nghiên cứu ở Nhật Bản là 0,98 (0,03) mm, và 0,50 (0,10) mm ở vùng nông thôn Trung Quốc [19], [20]. Trong mỗi trường hợp, CIMT trung bình của quần thể tương đương ở khu vực phương Tây tương đối cao hơn [19] và [20]. Sự khác biệt về giá trị CIMT qua những nghiên cứu chỉ ra mối tương quan rõ ràng với sự hiện diện của các YTNC tim mạch truyền thống, ngoài ra, cũng có sự ảnh hưởng bởi sự khác biệt về di truyền giữa các dân tộc, sự khác biệt trong chế độ ăn uống và lối sống tại các vùng địa lý khác nhau [11], [18] và [19].

Kết quả khảo sát CIMT khác nhau giữa các quốc gia đã có thể giải thích bởi sự tác động của tuổi, là một yếu tố dự báo quan trọng của CIMT [14], [15] và [18]. Tuổi trung bình của các đối tượng ở Thái Lan (48,8 tuổi) thấp hơn so với tuổi trung bình chung trong PPS (54,6 tuổi). Một số nghiên cứu đã chỉ ra CIMT trung bình có mối tương quan tỷ lệ thuận với sự gia tăng tuổi, sau khi đã hiệu chỉnh ảnh hưởng của các YTNC tim mạch khác (ước tính hệ số hồi quy = 0,0063; $P < 0,0001$). Trong nghiên cứu các đối tượng không có triệu chứng tại Đài Loan, IMT trung bình có tương quan với sự gia tăng tuổi, với mức tăng ước tính 0,005 mm/năm [11]. Tuy nhiên, tỷ lệ tăng CIMT theo tuổi là khác nhau giữa các vùng địa lý và theo chủng tộc [20]. Trong một phân tích dựa trên dân số của nghiên cứu ARIC, mức tăng CIMT hàng năm được tính là 0,0115 mm ở người da đen và 0,0095 mm ở người da trắng [15].

Xu hướng tăng CIMT hàng năm theo tuổi không phụ thuộc vào sự có mặt của các YTNC tim mạch truyền thống: kết quả khảo sát CIMT ở người khỏe mạnh không có YTNC tim mạch cho thấy gia tăng của CIMT theo tuổi, với CIMT trung bình ở nam giới < 25 tuổi là 0,5637 mm, và ở nam giới > 64 tuổi là 0,8343 mm [22]. Nghiên cứu

của chúng tôi chỉ ra sự gia tăng của cả CIMT trung bình-trung bình, và CIMT tối đa-trung bình theo tuổi, vì vậy cũng phù hợp với các kết quả trên. Tuy nhiên, giá trị CIMT tối đa-trung bình có độ lặp lại thấp hơn so với CIMT trung bình-trung bình, và do đó ít ý nghĩa hơn khi so sánh CIMT trên các quần thể khác nhau và giữa các nghiên cứu khác nhau [21] [23].

Nhiều biến số phân tích trong nghiên cứu này cho thấy mối tương quan chặt chẽ với CIMT trung bình-trung bình, thông qua các phân tích tương quan, phân tích hồi quy đơn biến và đa biến sử dụng một mô hình tuyến tính tổng quát. Phân tích đa biến chỉ ra độ tuổi, mức độ HDL-C thấp, mức đường huyết lúc đói cao và giới nam có liên quan chặt chẽ với sự gia tăng CIMT trung bình-trung bình. Các nghiên cứu khác ở Châu Á cũng đã xác định độ tuổi, BMI, giới tính, LDL-C cao, huyết áp tâm thu, HbA1c, đường máu, tiền sử tăng huyết áp và đái tháo đường có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với CIMT tăng [11] [18] [25]. hs-CRP, một chỉ số viêm cấp tính không đặc hiệu, có mối tương quan tỷ lệ thuận với sự gia tăng nguy cơ bệnh tim mạch [26] [27]. Kết quả thống kê hs-CRP cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa các nước, với Malaysia có mức hs-CRP trung bình cao nhất, và Hàn Quốc và có giá trị trung bình thấp nhất. Mặc dù hs-CRP trung bình không tương quan trực tiếp với giá trị CIMT trung bình -trung bình, phân tích đa biến của hs-CRP chỉ ra mối tương quan chặt chẽ với nhiều YTNC tim mạch bao gồm tăng chu vi vòng eo, LDL-C cao, tăng đường máu, tăng BMI và HDL-C thấp.

Các kết quả của nghiên cứu này có ý nghĩa quan trọng để sàng lọc bệnh tim mạch, xác định bệnh nhân có nguy cơ cao không triệu chứng và đưa ra chiến lược dự phòng bệnh lý tim mạch. Đo CIMT bằng siêu âm cung cấp một phương pháp không xâm lấn để dự đoán biến cố tim mạch ở những người dường như không triệu chứng nhưng có nguy cơ cao do các yếu tố và/hoặc điều kiện

lâm sàng khác [17]. Sử dụng giá trị của CIMT để xác định những cá nhân có nguy cơ bị biến cố tim mạch đã được chứng minh bằng nhiều nghiên cứu khác nhau [4] [7] [8] [9] [10] [28]. Những nghiên cứu này đã chỉ ra mối liên quan giữa CIMT tăng với bệnh mạch vành chẩn đoán dựa vào chụp động mạch vành cản quang [4] và bệnh mạch vành có triệu chứng lâm sàng [7] [8] [9] [10] [28] [29]. Bổ sung kết quả CIMT để đánh giá các YTNC truyền thống giúp cải thiện dự báo nguy cơ bệnh tim mạch và có giá trị nhất trong nhóm có nguy cơ trung bình (ước tính nguy cơ bệnh tim mạch trong 10 năm là 5-20%, N = 13.145) [28].

KẾT LUẬN

Tương tự như nhiều nghiên cứu khác, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã khẳng định mối liên quan của CIMT với tuổi, giới và nguồn gốc địa lý [11], [12], [13], [14], [15], [18] và [25]. Vì vậy, giá trị CIMT bình thường cần được xác định dựa vào các yếu tố trên, đã được chứng minh là có ảnh hưởng đáng kể tới CIMT. Dữ liệu từ các nghiên cứu CIMT trên người da trắng không nên được ngoại suy để sử dụng trong phân tầng nguy cơ bệnh tim mạch ở người Châu Á. Những phát hiện của nghiên cứu này có thể được sử dụng như một tài liệu tham khảo hữu ích để áp dụng đo CIMT trong đánh giá nguy cơ tim mạch cũng như tìm ra phác đồ điều trị phù hợp nhất nhằm làm giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong tim mạch ở Châu Á.

LỜI CẢM ƠN

Nghiên cứu lâm sàng này được tài trợ bởi AstraZeneca. Hỗ trợ với việc chuẩn bị tài liệu này là Lucy Rutherford đại diện cho MediTech Media™, được AstraZeneca tài trợ. Chúng tôi cũng xin chân thành cảm ơn Zixiao Li và Wang Yilong đã đọc bản thảo. Các tác giả của nghiên cứu xác nhận rằng họ tuân thủ các nguyên tắc của đạo đức xuất bản trong tạp chí International Journal of Cardiology.

SUMMARY

Background: Carotid intima media thickness (CIMT) is a surrogate marker for atherosclerosis, used to identify asymptomatic individuals at increased risk of cardiovascular events. The primary objective of this study was to obtain the distribution of CIMT measurements in Asian individuals with cardiovascular disease (CVD) risk factors who were not receiving lipid-lowering agents. **Methods:** Mean CIMT based on ultrasonographic measurement of 12 sites within the common carotid artery was recorded for 2726 subjects across eight Asian countries who had two or more CVD risk factors but were not receiving lipid-lowering therapy. CVD risk factors and lipid and glucose profiles were analyzed with respect to distribution of CIMT and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) values. **Results:** The overall mean (SD) of mean CIMT (mean-mean CIMT) was 0.662 (0.16) mm. There was a significant variation in mean-mean CIMT across countries ($P < 0.0001$). Mean-mean CIMT values (mm) by age were: 0.485, 0.527, 0.614, 0.665,

0.715 and 0.797 for ≤ 29 , 30-39, 40-49, 50-59, 60-69 and ≥ 70 years, respectively. Multivariate analyses confirmed a significant association between increasing mean-mean CIMT and increasing age, male gender, low high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) levels and elevated fasting blood glucose levels. Analysis of log-transformed hs-CRP levels showed significant association with increasing waist circumference, low-density lipoprotein-cholesterol, body-mass index, high blood glucose levels and low HDL-C. **Conclusions:** Our data show normative mean-mean CIMT data for Asian subjects with two or more CVD risk factors who are not receiving lipid-lowering therapy, which may guide CVD risk-stratification of asymptomatic individuals in Asia.

Lược dịch từ nghiên cứu "Survey of atherosclerotic disease in Asian subjects with cardiovascular disease risk factors who were not receiving lipid-lowering agents" đã đăng trong **tạp chí** International Journal of Cardiology 168 (2013) 2761-2766.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cheung BM. The cardiovascular continuum in Asia - a new paradigm for the metabolic syndrome. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:125-9.
2. World Health Organization. Health Situation in the South-East Asian Region 2001-2007. Available at: http://www.searo.who.int/LinkFiles/Evidence_&_Health_Information_Health_Situations_SEAR_2001-2007.pdf. (accessed February 2012).
3. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407:233-41.
4. Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Przewlocki T, Pieniazek P, Sokolowski A, Konieczynska M. Association of increased carotid intima-media thickness with the extent of coronary artery disease. *Heart* 2004;90:1286-90.
5. Devine PJ, Carlson DW, Taylor AJ. Clinical value of carotid intima-media thickness testing. *J Nucl Cardiol* 2006;13:710-8.
6. Grewal J, Anand S, Islam S, Lonn E. Prevalence and predictors of subclinical atherosclerosis among asymptomatic "low risk" individuals in a multiethnic population. *Atherosclerosis* 2008;197:435-42.
7. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson RA. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health*

- Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
8. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
 9. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
 10. Dijk JM, van der Graaf Y, Bots ML, Grobbee DE, Algra A. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease: the SMART study. *Eur Heart J* 2006;27:1971-8.
 11. Sun Y, Lin CH, Lu CJ, Yip PK, Chen RC. Carotid atherosclerosis, intima media thickness and risk factors—an analysis of 1781 asymptomatic subjects in Taiwan. *Atherosclerosis* 2002;164:89-94.
 12. Anand SS, Yusuf S, Vuksan V, et al. Differences in risk factors, atherosclerosis, and cardiovascular disease between ethnic groups in Canada: the Study of Health Assessment and Risk in Ethnic groups (SHARE). *Lancet* 2000;356:279-84.
 13. D'Agostino Jr RB, Burke G, O'Leary D, et al. Ethnic differences in carotid wall thickness. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Stroke* 1996;27:1744-9.
 14. Urbina EM, Srinivasan SR, Tang R, Bond MG, Kieltyka L, Berenson GS. Impact of multiple coronary risk factors on the intima-media thickness of different segments of carotid artery in healthy young adults (The Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* 2002;90:953-8.
 15. Howard G, Sharrett AR, Heiss G, et al. Carotid artery intimal-medial thickness distribution in general populations as evaluated by B-mode ultrasound. ARIC Investigators. *Stroke* 1993;24:1297-304.
 16. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:93-111.
 17. Dodani S. Atherothrombosis in South Asians: implications of atherosclerotic and inflammatory markers. *Open Cardiovasc Med J* 2010;4:45-50.
 18. Youn YJ, Lee NS, Kim JY, et al. Normative values and correlates of mean common carotid intima-media thickness in the Korean rural middle-aged population: the Atherosclerosis Risk of Rural Areas in Korea General Population (ARIRANG) study. *J Korean Med Sci* 2011;26:365-71.
 19. Woo KS, Chook P, Raitakari OT, McQuillan B, Feng JZ, Celermajer DS. Westernization of Chinese adults and increased subclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:2487-93.
 20. Watanabe H, Yamane K, Fujikawa R, Okubo M, Egusa G, Kohno N. Westernization of lifestyle markedly increases carotid intima-media wall thickness (IMT) in Japanese people. *Atherosclerosis* 2003;166:67-72.
 21. Bots ML, Grobbee DE. Intima media thickness as a surrogate marker for generalized atherosclerosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:341-51.
 22. Jarauta E, Mateo-Gallego R, Bea A, Burillo E, Calmarza P, Civeira F. Carotid intima-media thickness in subjects with no cardiovascular risk factors. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:97-102.
 23. Kanters SD, Algra A, van Leeuwen MS, Banga JD. Reproducibility of in vivo carotid intima-media thickness measurements: a review. *Stroke* 1997;28:665-71.
 24. Fritz HF, Jutzy RV, Bansal R, Houston-Feenstra L. Validation of an automated computerized analyzing

- system for measuring common carotid artery intima-media thickness by brightness mode ultrasound. *J Vasc Ultrasound* 2005;29:21-6.
25. Thomas GN, Chook P, Qiao M, et al. Deleterious impact of “high normal” glucose levels and other metabolic syndrome components on arterial endothelial function and intima-media thickness in apparently healthy Chinese subjects: the CATHAY study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:739-43.
 26. Duprez DA, Somasundaram PE, Sigurdsson G, Hoke L, Florea N, Cohn JN. Relationship between C-reactive protein and arterial stiffness in an asymptomatic population. *J Hum Hypertens* 2005;19:515-9.
 27. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease—a perspective. *Drug Des Devel Ther* 2010;4: 383-413.
 28. Nambi V, Chambless L, Folsom AR, et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55: 1600-7.
 29. Crouse III JR, Craven TE, Hagaman AP, Bond MG. Association of coronary disease with segment-specific intimal-medial thickening of the extracranial carotid artery. *Circulation* 1995;92:1141-7.