

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG
VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

LƯƠNG THỊ HƯƠNG LOAN

**NGHIÊN CỨU ĐỘ DÀY NỘI TRUNG MẠC
ĐỘNG MẠCH ĐÙI VÀ GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN
DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNҺ TAY
Ở PHỤ NỮ MÃN KINH BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI –2020

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

VIỆN NGHIÊN CỨU KHOA HỌC Y DƯỢC LÂM SÀNG 108

LƯƠNG THỊ HƯƠNG LOAN

**NGHIÊN CỨU ĐỘ DÀY NỘI TRUNG MẠC
ĐỘNG MẠCH ĐÙI VÀ GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN
DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNҺ TAY
Ở PHỤ NỮ MÃN KINH BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER**

Chuyên ngành: Nội tim mạch

Mã số: 62722025

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Văn Quýnh

2. PGS.TS. Nguyễn Đức Hải

HÀ NỘI – 2020

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nghiên cứu được trình bày trong luận án là trung thực và chưa từng được công bố trong bất kỳ công trình nào khác.

Hà Nội, năm 2020

Tác giả luận án

Lương Thị Hương Loan

LỜI CẢM ƠN

Để có được kết quả như ngày hôm nay, tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Sau đại học, các Phòng, Khoa, Bộ môn và đặc biệt là các thầy giáo, cô giáo trong Bộ môn Nội Tim mạch, Viện Nghiên cứu Khoa học Y Dược lâm sàng 108 đã trang bị cho tôi kiến thức, tạo mọi điều kiện giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Với lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc, tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới PGS.TS. Nguyễn Văn Quỳnh và PGS.TS. Nguyễn Đức Hải, những người thầy đã dành nhiều thời gian hướng dẫn, tận tình chỉ bảo và định hướng cho tôi trong suốt quá trình nghiên cứu để hoàn thành luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, các Phòng Ban Bộ môn và cán bộ giảng viên Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, các bác sĩ, nhân viên khoa Nội, khoa Thăm dò chức năng đã tạo điều kiện thuận lợi, giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu tại địa phương để có được kết quả nghiên cứu trong luận án.

Tôi xin chân thành cảm ơn gia đình, đồng nghiệp, những người bạn thân thiết đã luôn giúp đỡ, động viên, khích lệ, chia sẻ khó khăn trong thời gian tôi học tập để hoàn thành khóa học.

Xin trân trọng cảm ơn!

Hà Nội, năm 2020

Tác giả luận án

Lương Thị Hương Loan

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

BMI	: Body Mass Index
CNNM	: Chức năng NM
CT	: Cholesterol toàn phần
DHEA	: Dehydroepiandrosteron
DHEAS	: Dehydroepiandrosteron sulfat
ĐMC	: Động mạch cảnh
ĐMCT	: Động mạch cánh tay
ĐMĐ	: Động mạch đùi
ĐTĐ	: Đái tháo đường
ET	: Endothelin
E2	: Estradiol
FMD	: Flow Mediated Dilation
HATTh	: Huyết áp tâm thu
HATTr	: Huyết áp tâm trương
HCCH	: Hội chứng chuyển hóa
HDL-C	: High Density Lipoprotein - Cholesterol
LDL-C	: Low Density Lipoprotein - Cholesterol
LP	: Lipoprotein
NO	: Nitric oxide
IMT	: Intima-media thickness
PNCMK	: Phụ nữ chưa mãn kinh
PNMK	: Phụ nữ mãn kinh
RLĐHLĐ	: Rối loạn đường huyết lúc đói
SHBG	: Sex hormone binding globulin ((Globulin gắn hormone sinh dục)
TCYTTG	: Tổ chức y tế thế giới
TG	: Triglyceride
THA	: Tăng huyết áp

VB	: Vòng bụng
VB/VM	: Vòng bụng/vòng hông
VM	: Vòng hông
VXĐM	: Vừa xơ động mạch

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ.....	1
Chương 1.TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. MÃN KINH, RỐI LOẠN NỘI TIẾT TRONG THỜI KỲ MÃN KINH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH	3
1.1.1. Mãn kinh.....	3
1.1.2. Rối loạn nội tiết trong thời kỳ mãn kinh.....	5
1.2. NỘI MẠC MẠCH MÁU VÀ MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP KHẢO SÁT MẠCH MÁU	15
1.2.1. Chức năng của tế bào nội mạc mạch máu.....	15
1.2.2. Rối loạn chức năng nội mạc và tiến trình xơ động mạch.....	16
1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC BIẾN ĐỔI ĐỘNG MẠCH VÀ GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY CÁNH TAY Ở TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER	34
1.3.1. Các nghiên cứu nước ngoài	34
1.3.2. Các nghiên cứu ở trong nước.....	36
Chương 2.ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	39
2.2.2. Cỡ mẫu	39
2.2.3. Địa điểm nghiên cứu.....	39
2.2.4. Thời gian nghiên cứu.....	39
2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	39
2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	40
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU	54
2.4. KHÔNG CHẾ SAI SỐ	55

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU.....	55
2.6. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU.....	56
Chương 3.KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU	57
3.2. KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI VÀ ĐÁP ỨNG GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNH TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH VÀ CHƯA MÃN KINH.....	64
3.2.1. Khảo sát đặc điểm độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	64
3.2.2. Đặc điểm về đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.....	75
3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI CHUNG VÀ ĐÁP ỨNG GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNH TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH.....	80
3.3.1. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch và tình trạng mãn kinh với nội-trung mạc động mạch đùi chung ở phụ nữ mãn kinh	80
3.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch và tình trạng mãn kinh, với đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh.....	83
3.3.3. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh	86
3.3.4. Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch	88
3.3.5. Tương quan hồi quy đa biến giữa nội-trung mạc động mạch đùi và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch.....	90
Chương 4. BÀN LUẬN	92
4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU	92
4.1.1. Đặc điểm tuổi, chỉ số nhân trắc và huyết áp của hai nhóm.....	92
4.1.2. Đặc điểm các chỉ số sinh hóa của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	93

4.2. KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM VỀ ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI VÀ ĐÁP ỨNG GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNH TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH VÀ CHƯA MÃN KINH.....	97
4.2.1. Đặc điểm về độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh	97
4.2.2. Đặc điểm về đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.....	106
4.2.3. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.....	113
4.3. TÌM MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI CHUNG VÀ GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNH TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH.....	114
4.3.1. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung ở phụ nữ mãn kinh với các yếu tố nguy cơ tim mạch	114
4.3.2. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh	118
4.3.3. Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch.....	123
4.3.4. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh	123
KẾT LUẬN.....	130
KIẾN NGHỊ.....	131
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ	132
TÀI LIỆU THAM KHẢO	133
PHIẾU NGHIÊN CỨU SIÊU ÂM ĐỘNG MẠCH ĐÙI.....	156
XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN	158

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1. Hormone sinh dục và tăng huyết áp ở phụ nữ mãn kinh	11
Sơ đồ 2. Thiết kế nghiên cứu	56

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Sự tích lũy và biến đổi của lipoprotein tỷ trọng thấp	17
Hình 1.2. Sự hình thành vết mỡ trong vữa xơ động mạch.....	19
Hình 1.3. Sự hình thành một tổn thương vữa xơ và biến chứng	19
Hình 1.4. Mảng vữa xơ không ổn định trong vữa xơ động mạch.....	20
Hình 1.5. Ảnh hưởng của estrogen lên mạch máu.....	22
Hình 1.6. Hình ảnh siêu âm động mạch cánh tay và cách đo đường kính động mạch trên siêu âm TM	26
Hình 1.7. Đo đường kính động mạch cánh tay bằng siêu âm TM.....	27
Hình 1.8. Động mạch đùi	27
Hình 1.9. Cấu tạo 3 lớp của động mạch.....	29
Hình 1.10. Cách đo nội-trung mạc động mạch đùi trên siêu âm 2D.....	32
Hình 1.11. Vị trí đo nội-trung mạc động mạch đùi trên siêu âm 2D	32
Hình 2.1. Máy xét nghiệm sinh hóa	43
Hình 2.2. Giải thích và chuẩn bị bệnh nhân trước siêu âm động mạch đùi Lê thị K..	46
Hình 2.3. Cắt ngang và cắt dọc động tĩnh mạch đùi	47
Hình 2.4. Vị trí đặt đầu dò siêu âm động mạch đùi nông	48
Hình 2.5. Vị trí đo nội-trung mạc động mạch đùi bệnh nhân Lê Thị K.....	49
Hình 2.6. Phóng to màn hình để đo nội-trung mạc động mạch đùi.....	49
Hình 2.7. Giải thích và chuẩn bị bệnh nhân trước khi làm nghiệm pháp giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay (bệnh nhân Hoàng Thị V)	50
Hình 2.8. Quấn băng huyết áp ở cẳng tay để thực hiện nghiệm pháp giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay.....	51
Hình 2.9. Đo đường kính động mạch cánh tay trước khi làm nghiệm pháp.....	52
Hình 2.10. Đo đường kính động mạch cánh tay sau khi làm nghiệm pháp của bệnh nhân Hoàng Thị V.	53

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, chỉ số nhân trắc và huyết áp của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	57
Bảng 3.2. Kết quả xét nghiệm lipid máu của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	58
Bảng 3.3. Kết quả xét nghiệm insulin, glucose, hs-CRP, estradiol, testosterone máu của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.....	59
Bảng 3.4. Chỉ số kháng insulin của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.....	60
Bảng 3.5. Tỷ lệ kháng insulin của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	60
Bảng 3.6. Giá trị hs-CRP ở nhóm chứng theo các mức của tứ phân vị.....	61
Bảng 3.7. Giá trị estradiol ở nhóm chứng theo các mức của tứ phân vị	62
Bảng 3.8. Giá trị testosterone ở nhóm chứng theo các mức của tứ phân vị	63
Bảng 3.9. Đặc điểm hình thái động mạch đùi của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh theo vị trí.....	64
Bảng 3.10. Nội-trung mạc động mạch đùi theo các tứ phân vị ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	65
Bảng 3.11. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	66
Bảng 3.12. Tỷ lệ dày nội- trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo tuổi mãn kinh.....	67
Bảng 3.13. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo thời gian mãn kinh	68
Bảng 3.14. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo huyết áp .	69
Bảng 3.15. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo rối loạn lipid máu	70
Bảng 3.16. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo glucose máu lúc đói.....	71
Bảng 3.17. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo hs-CRP ..	72
Bảng 3.18. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo estradiol .	73

Bảng 3.19. Tỷ lệ dày nội-trung mạc động mạch đùi và mảng vữa xơ động mạch đùi theo testosterone	74
Bảng 3.20. Kết quả khảo sát đường kính động mạch cánh tay của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	75
Bảng 3.21. Chỉ số đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	75
Bảng 3.22. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.....	76
Bảng 3.23. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo nhóm tuổi.....	77
Bảng 3.24. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo thời gian mãn kinh.....	78
Bảng 3.25. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo thời gian mãn kinh.....	79
Bảng 3.26. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung với tuổi, thời gian mãn kinh, vòng bụng, BMI	80
Bảng 3.27. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung với huyết áp, lipid, glucose, và hs-CRP ở phụ nữ mãn kinh	81
Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung với estradiol, testosterone ở phụ nữ mãn kinh	82
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tuổi, thời gian mãn kinh, vòng bụng, BMI.....	83
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với huyết áp, lipid máu, glucose và hs-CRP	84
Bảng 3.31. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với estradiol, testosterone.....	85
Bảng 3.32. Tương quan hồi quy đơn biến giữa nội-trung mạc động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch	88

Bảng 3.33. Tương quan hồi quy đơn biến giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch.....	89
Bảng 3.34. Tương quan hồi quy đa biến giữa nội-trung mạc với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh	90
Bảng 3.35. Tương quan hồi quy đa biến giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh.....	91

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Giá trị hs-CRP trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và phụ nữ chưa mãn kinh	61
Biểu đồ 3.2. Giá trị estradiol trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và phụ nữ chưa mãn kinh	62
Biểu đồ 3.3. Giá trị testosterone trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và phụ nữ chưa mãn kinh	63
Biểu đồ 3.4. Giá trị IMT trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	65
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ giảm FMD ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh	76
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ giảm FMD ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo nhóm tuổi.....	77
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ giảm FMD ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo năm mãn kinh	78
Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh	86
Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ chưa mãn kinh	87

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vữa xơ động mạch là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế. Vai trò của vữa xơ động mạch đã được xác định trong các bệnh lý về tim mạch, bệnh đột quỵ não và bệnh động mạch ngoại vi... Năm 2013 thống kê toàn cầu, số ca tử vong do nhồi máu cơ tim là 8,56 triệu người, 10,3 triệu người là số ca mắc mới về đột quỵ[107]. Tỷ lệ tử vong do tim mạch khác nhau giữa nam và nữ, nữ giới có tỷ lệ tử vong do tim mạch cao hơn so với nam giới, đặc biệt là ở phụ nữ sau khi mãn kinh[53],[64],[103],[158]. Sự khác biệt giữa tỷ lệ tử vong giữa nam giới và nữ giới được giải thích, ngoài những nguyên nhân truyền thống gây vữa xơ động mạch cho cả nữ giới và nam giới như béo phì, tăng huyết áp, tăng glucose máu, rối loạn lipid máu... ở nữ giới sự thiếu hụt estrogen trong thời kỳ mãn kinh làm cho các rối loạn này diễn ra nặng nề hơn [36], [69],[97],[104]. Mặt khác, tuổi thọ trung bình của phụ nữ cao hơn so với nam giới (trung bình 84 tuổi ở nữ giới và 79 tuổi ở nam giới)[146], và tuổi mãn kinh trung bình của phụ nữ ở các Châu lục tương đối khác nhau, nhưng xoay quanh tuổi 50[27], [113]. Điều này có nghĩa là thời gian sống của phụ nữ trong thời gian mãn kinh khoảng 30 năm. Estrogen được hiểu như là một yếu tố bảo vệ mạch máu, giảm estrogen trong một thời gian dài làm mất đi yếu tố bảo vệ nó[82],[95], [98], đồng thời nguy cơ mắc các yếu tố nguy cơ tim mạch của phụ nữ sau mãn kinh cao hơn so với thời gian trước mãn kinh[48],[104],[115], [120]. Chính vì vậy tổn thương động mạch tiềm ẩn sẵn có ở giai đoạn này. Vữa xơ động mạch khi đã lộ rõ trên lâm sàng thường để lại hậu quả nặng nề rất khó khắc phục. Do vậy việc khảo sát rối loạn chức năng nội mạc, hay vữa xơ động mạch ở giai đoạn tiền lâm sàng đang rất được quan tâm vì những lợi ích to lớn của nó.

Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu có vai trò quan trọng trong bệnh sinh vữa xơ động mạch và là biểu hiện sớm nhất của tiến trình này[135],[156]. Rối loạn chức năng nội mạc liên quan với nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch và là yếu tố dự báo các biến chứng tim mạch[139], [156]. Có nhiều phương pháp đánh giá rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, trong đó giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay bằng siêu âm với kích thích gây tăng dòng chảy là phương pháp tin cậy và

được sử dụng nhiều hiện nay[135],[139]. Đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay giúp phát hiện sớm thay đổi về chức năng mạch máu trong tiến trình xơ động mạch. Khi có phản ứng dãn nội trung mạc động mạch chủ, động mạch vành, động mạch cảnh và động mạch đùi... có thể khảo sát tổn thương ở các động mạch này bằng siêu âm với đầu dò $\geq 7,5\text{MHz}$ và đo được các lớp của thành động mạch và độ dày mảng xơ[24].

Nghiên cứu của nhiều tác giả đã đề cập đến độ dày nội trung mạc động mạch cảnh và giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, bệnh nhân tăng huyết áp, bệnh mạch vành, bệnh nhân suy thận...[6], [9], [21], [24], [26], [28], [29].

Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào khảo sát trên đối tượng là phụ nữ mãn kinh để tìm hiểu tổn thương nội trung mạc động mạch đùi và giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch đùi, giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với một số các yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp ở giai đoạn mãn kinh của phụ nữ.

Xuất phát từ thực tiễn trên, chúng tôi đã tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu độ dày nội trung mạc động mạch đùi và giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh bằng siêu âm Doppler”** với hai mục tiêu:

- 1. Khảo sát độ dày nội trung mạc động mạch đùi và giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh bằng siêu âm Doppler.**
- 2. Tìm hiểu mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch đùi chung, giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh.**

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. MÃN KINH, RỐI LOẠN NỘI TIẾT TRONG THỜI KỲ MÃN KINH VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH

1.1.1. Mãn kinh

1.1.1.1. *Khái niệm mãn kinh*

Phụ nữ ở lứa tuổi 40 đến 50, buồng trứng kém đáp ứng với kích thích của tuyến yên, dẫn đến tình trạng giảm chức năng buồng trứng, chu kỳ kinh nguyệt và sự phóng noãn dần trở nên không đều. Sau vài tháng đến vài năm các chu kỳ sinh dục ngừng, người phụ nữ hết kinh, không có hiện tượng phóng noãn, nồng độ các hormon sinh dục giảm đến mức hầu như bằng không. Hiện tượng sinh lý này được gọi là mãn kinh[8], [58], [145].

Mãn kinh hay giai đoạn kết thúc vĩnh viễn của chu kỳ kinh và sinh sản là một quá trình sinh học tự nhiên không phải là một trạng thái bệnh lý. Thời kỳ này bắt đầu mở ra một giai đoạn mới trong cuộc đời của mọi người phụ nữ. Tuổi mãn kinh của phụ nữ trung bình ở tuổi 51. Tuy nhiên, mãn kinh là một quá trình, có thể đã bắt đầu từ tuổi 40 hoặc sớm hơn tùy từng người và sự suy giảm bài tiết hormon sinh dục nữ cũng đã đo được từ khoảng tuổi 30[8],[27], [58],[145].

1.1.1.2. *Chẩn đoán mãn kinh*

Mãn kinh được chẩn đoán chủ yếu trên lâm sàng, khi một phụ nữ từ trước vẫn có kinh đều mỗi tháng lại tự nhiên ngừng, không có kinh trong 12 chu kỳ liên tiếp[58],[145].

Khi một phụ nữ còn trẻ dưới 40 tuổi mất kinh liên tiếp 12 tháng, muốn chẩn đoán mãn kinh cần làm thêm các xét nghiệm định lượng nội tiết tố buồng trứng và tuyến yên, nếu $FSH \geq 40mIU/ml$, estradiol $< 50pg/ml$ thì có thể xem người phụ nữ đó đã mãn kinh[27], [58].

1.1.1.3. *Các giai đoạn của mãn kinh*

❖ *Tiền mãn kinh*

Bắt đầu khá sớm, khi xuất hiện các triệu chứng đầu tiên của rối loạn quanh

mãn kinh, thường vào khoảng 40 tuổi và kết thúc bởi chu kỳ kinh sinh lý cuối cùng[58],[145].

❖ *Quanh mãn kinh*

Quanh mãn kinh là khoảng thời gian từ lúc xuất hiện các triệu chứng đầu tiên của rối loạn mãn kinh cho đến 12 tháng sau của chu kỳ kinh sinh lý cuối cùng[27],[58].

❖ *Hậu mãn kinh*

Hậu mãn kinh được định nghĩa là thời kỳ diễn ra sau mãn kinh[58],[145].

1.1.1.4. Các loại mãn kinh

Mãn kinh tự nhiên là xảy ra sau 12 tháng liên tục mất kinh mà không có nguyên nhân bệnh lý rõ ràng. Thời điểm bắt đầu mãn kinh chỉ được xác định bằng cách hồi cứu ít nhất một năm sau chu kỳ cuối[58],[145].

Mãn kinh nhân tạo là sự chấm dứt hành kinh do phẫu thuật cắt bỏ cả hai buồng trứng có thể kèm theo cắt tử cung hoặc mất chức năng buồng trứng do hóa trị hoặc xạ trị. Trong nghiên cứu này của chúng tôi chỉ đề cập đến những phụ nữ có mãn kinh tự nhiên[58].

1.1.1.5. Tuổi mãn kinh

Tuổi mãn kinh của phụ nữ ở các châu lục tương đối khác nhau: ở Châu Âu tuổi mãn kinh trung bình của phụ nữ là 53 tuổi, ở Bắc Mỹ 51 tuổi, Mỹ Latin 53 tuổi, Châu Á 50 tuổi. Phụ nữ Châu Á có tuổi mãn kinh trung bình thấp hơn so với các châu lục khác từ 2-4 tuổi[113].

Tại Việt Nam, theo các tài liệu cổ điển, tuổi mãn kinh trung bình của phụ nữ là 45-50 tuổi. Theo tài liệu điều tra dân số ở Việt Nam, tuổi mãn kinh trung bình là 48,7 tuổi, xê dịch từ 47-52 tuổi. Có một điều người ta nhận thấy rất rõ là trong khi tuổi dậy thì sớm hơn so với trước ở tất cả các nước kể cả ở Việt Nam thì tuổi mãn kinh vẫn không thay đổi[1],[11],[27].

Mặc dù tuổi mãn kinh đã được lập trình sẵn theo di truyền cho từng người, nhưng cũng có một số yếu tố làm thay đổi tuổi mãn kinh: tình trạng kinh tế xã hội thấp có thể làm mãn kinh sớm hơn, suy dinh dưỡng và chế độ ăn chay trường thường đưa đến mãn kinh sớm, chỉ số khối cơ thể cao sẽ làm chậm mãn kinh, sinh

nhieu con lại làm mãn kinh chậm hơn, hút thuốc lá làm tuổi mãn kinh sớm hơn 2-3 năm, sống trên vùng cao có thể mãn kinh sớm, người ta thấy phụ nữ các bộ tộc sống trên đỉnh Himalaya hay Andes mãn kinh sớm hơn 1-5 năm, phụ nữ đã bị cắt tử cung với hai buồng trứng được bảo tồn sẽ mãn kinh sớm hơn 3,7 năm so với tuổi mãn kinh trung bình. Nói chung, đến 58 tuổi thì khoảng 97% phụ nữ đã bước qua tuổi mãn kinh[27],[58].

1.1.2. Rối loạn nội tiết trong thời kỳ mãn kinh

1.1.2.1. Sinh tổng hợp estradiol và testosterone

Trong chu kỳ kinh nguyệt, sự sản xuất estradiol thay đổi một cách có chu kỳ, nồng độ estradiol huyết thanh cao nhất vào giữa chu kỳ kinh nguyệt và thấp nhất vào thời điểm trước hành kinh[8], [96].

Estradiol là một trong ba loại estrogen chính, ngoài ra còn có estron và estriol. Cả ba loại này đều là các hợp chất steroid. Tác dụng của estrogen làm tăng nhẹ tốc độ chuyển hóa, tăng tổng hợp protein, tăng lắng đọng mỡ dưới da, giảm nồng độ cholesterol toàn phần, làm tăng nhẹ Na^+ và nước. Và một loạt các tác dụng khác lên các cơ quan bộ phận trong cơ thể nữ giới để duy trì được các đặc tính sinh dục nữ[96],[98].

Ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, estradiol được tạo ra chủ yếu từ buồng trứng, ở giữa chu kỳ kinh nguyệt nồng độ estradiol khoảng 294 - 725pmol/l, ngoài ra estradiol được tạo ra từ nhiều vị trí khác nhau như từ các mô ngoại biên da và mô mỡ dưới da[96],[114]. Các mô này là nguồn tạo ra estradiol đặc biệt quan trọng ở phụ nữ tiền mãn kinh không rụng trứng và ở phụ nữ sau mãn kinh. Mặc dù mỗi một nguyên bào sợi da và mỡ chỉ tạo một lượng nhỏ estradiol nhưng lượng estradiol do các mô này tạo ra cũng chiếm một phần đáng kể trong tổng số estradiol lưu hành trong máu do tế bào mỡ và da chiếm một lượng lớn, đặc biệt ở phụ nữ béo phì.

Testosterone ở phụ nữ độ tuổi sinh sản được tạo ra từ hai nguồn: do buồng trứng và chuyển tiền chất androstenedion thành testosterone ở mô ngoại biên. Dehydroepiandrosteron và dehydroepiandrosteron sulfat từ tuyến thượng thận và dehydroepiandrosteron từ buồng trứng góp phần gián tiếp vào sự tạo thành testosterone bằng cách chuyển thành androstenedion và sau đó thành testosterone.

Tốc độ chuyển androstenedion lưu hành thành testosterone ở các mô ngoài buồng trứng chỉ chiếm lượng nhỏ testosterone toàn thể[41], [96],[114], [150], .

Trong giai đoạn sinh sản của phụ nữ, testosterone giúp cân bằng khối lượng cơ bắp và phân bố chất béo, duy trì khả năng sinh sản, giảm nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch, giảm nguy cơ mắc ung thư vú...[44],[46], [96].

1.1.2.2. Thay đổi nội tiết ở thời kỳ quanh mãn kinh và mãn kinh

❖ Thay đổi nội tiết quanh mãn kinh

Khoảng thời gian quanh mãn kinh được chia làm 2 giai đoạn: sớm và muộn, tùy theo chu kỳ còn đều hay không. Các thay đổi lâm sàng có thể diễn ra hàng năm trời, trong khi đó, buồng trứng nhanh chóng cạn dần dự trữ, và estrogen trong huyết thanh giảm.

Buồng trứng thay đổi rất nhiều từ sơ sinh đến mãn kinh. Số lượng noãn sơ cấp cao nhất là của thai nhi, vào khoảng tuần lễ thứ 20 của thai kỳ (khoảng 6-7 triệu nang noãn nguyên thủy). Sau đó, số noãn giảm dần đến khi sinh, và đến tuổi dậy thì chỉ còn lại khoảng 300.000 – 400.000 nang. Trong suốt thời kỳ sinh sản của người phụ nữ (khoảng 30 năm) chỉ còn khoảng 400 nang noãn phát triển tới chín và phóng noãn hàng tháng. Đặc biệt từ năm 35 tuổi trở đi, số noãn giảm nhanh, đến lúc mãn kinh, chỉ còn khoảng 1000 noãn đang trong quá trình teo đi. Như vậy, từ nhiều năm trước mãn kinh đã có sự thay đổi, sự sinh sản khó khăn hơn vì dự trữ buồng trứng kém, chất lượng cũng không tốt dù cho người phụ nữ vẫn còn hành kinh đều mỗi tháng[27],[58].

Về nội tiết, từ những năm trên 35 tuổi, inhibin trong pha tăng trưởng nang noãn đã giảm, làm cho FSH tăng dần. Tổng hợp estrogen giảm muộn hơn, vào khoảng 6 tháng trước khi mãn kinh. Androgen cũng giảm, nhưng chậm hơn. Tế bào hạt nang noãn còn tiết ra activin để kích thích thụ thể FSH hoạt động. FSH tăng thì activin cũng tăng, kích thích nang phát triển to hơn, nhưng chỉ là phần chứa dịch nang, còn noãn lại teo đi làm giảm chất lượng của các nang noãn còn lại. Tóm lại, những thay đổi về nội tiết quanh mãn kinh bao gồm: Inhibin giảm, FSH tăng, activin tăng, estrogen nhất là estradiol giảm (nguồn gốc từ tế bào hạt nang noãn), androgen giảm nhưng chậm hơn estrogen, nang noãn tại buồng trứng không phát triển[27],[45],[58].

❖ *Thay đổi nội tiết thời kỳ mãn kinh*

Vào thời điểm mãn kinh, ở buồng trứng số nang nguyên thủy còn rất ít. Việc đáp ứng của buồng trứng với sự kích thích của FSH và LH giảm đi dẫn đến sự thay đổi nội tiết lớn nhất ở giai đoạn mãn kinh là sự giảm nồng độ và tốc độ sản xuất estradiol[45], [96]. Nồng độ estradiol trong máu trung bình là 35pg/mL và hàm lượng estradiol trong huyết thanh có thể xuống thấp dưới 15pg/mL và hàm lượng estron còn khoảng 30mg/mL[58], [96].

Khoảng 90% phụ nữ, buồng trứng không còn tiết estradiol và estron trở thành chất estrogen tuần hoàn chính yếu. Nguồn gốc estron đều từ quá trình thom hóa androstenedion, chất này được bài tiết ra 95% từ tuyến thượng thận và 5% từ buồng trứng. Sau đó sự chuyển estron ở mô ngoại vi là nguồn gốc chính của estradiol trong thời kỳ mãn kinh.

Tỷ lệ estradiol/estron ở tuổi sinh sản lớn hơn 1 sẽ bị đảo ngược lại ở giai đoạn mãn kinh. Ngoài sự biến đổi theo tuổi, thời gian mãn kinh, cơ địa, nồng độ estrogen còn phụ thuộc vào một số yếu tố khác. Đó là sự tương quan giữa hoạt động thể lực và nồng độ estron. Ở phụ nữ có BMI cao thì nồng độ estradiol và estron cao hơn so với phụ nữ gầy, BMI thấp[13],[58].

Nồng độ androgen cũng thay đổi ở thời kỳ mãn kinh. Nồng độ testosterone giảm khoảng 20% và androstenedion giảm khoảng 50%[44]. Bên cạnh đó có một sự thay đổi rất lớn trong tỷ số hormone sinh dục nam/estrogen do sự giảm nồng độ estradiol và giảm nhẹ testosterone[58].

Buồng trứng sau mãn kinh tiết ra 2 steroid chính là androstenedion và testosterone. Tốc độ sản xuất androstenedion trung bình ở giai đoạn tiền mãn kinh là 3mg/ngày và giảm 1,5mg/ngày ở giai đoạn mãn kinh. Sự giảm sút này chủ yếu do sự giảm mạnh sản xuất androstenedion từ buồng trứng[27], [44], [58].

Ở giai đoạn mãn kinh, tuyến thượng thận chịu trách nhiệm chính trong việc sản xuất androstenedion. Cả dehydroepiandrosteron và dehydroepiandrosteron chủ yếu được tạo ra từ tuyến thượng thận và sự sản xuất 2 hormon này sẽ giảm dần theo tuổi và không liên quan đến mãn kinh. Nồng độ dehydroepiandrosteron và dehydroepiandrosteron huyết thanh ở phụ nữ mãn kinh chỉ bằng 1/4 so với nồng độ

ở phụ nữ trẻ. Sự sản xuất testosterone giảm còn 1/3 sau mãn kinh. Lượng testosterone toàn thể là tổng của lượng testosterone từ buồng trứng tạo ra và lượng testosterone được tạo thành ở ngoại biên từ androstenedion[8], [27], [150].

1.1.2.3. Mãn kinh và bệnh lý tim mạch

Năm 1980, WHO đã triệu tập một nhóm các nhà khoa học để bàn về mãn kinh và định hướng nghiên cứu, thực hành lâm sàng trong tương lai. Nhận định chung cho thấy đã có nhiều vấn đề về mãn kinh được quan tâm như tuổi mãn kinh, các biến đổi trong thời kỳ tiền mãn kinh, gãy xương do loãng xương và đặc biệt các bệnh lý tim mạch ở giai đoạn mãn kinh được đặc biệt quan tâm. Cuộc họp tiếp theo của WHO được tổ chức 14-17/6/1994 và những cuộc họp sau đó đã ghi nhận những tiến bộ trong nghiên cứu và đã làm sáng tỏ được một số vấn đề ở PNMK, trong đó những nghiên cứu về biến cố tim mạch của phụ nữ ở các nước đang phát triển đã được nêu ra ở đây.

Phụ nữ mãn kinh có nguy cơ mắc phải bệnh lý tim mạch với một tần suất ngày càng gia tăng. Bệnh lý tim mạch là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở PNMK[48], [95].

Các bệnh tim mạch tăng từ 4-8 lần ở PNMK. Nguyên nhân thường gặp nhất gây nên bệnh lý tim mạch của độ tuổi này là tình trạng xơ vữa mạch máu, nếu xảy ra trên thành động mạch sẽ gây nên VXĐM. Một số yếu tố làm tăng nguy cơ của bệnh tim mạch là: béo phì, CT trong máu cao, THA, ĐTĐ, và thiếu hụt estrogen do mãn kinh... Trong đó CT máu cao là yếu tố nguy cơ chủ yếu của bệnh mạch vành. Những yếu tố này kết hợp với sự suy giảm estrogen ở phụ nữ tiền mãn kinh, mãn kinh làm tăng đáng kể nguy cơ bệnh tim[82],[95].

Trong giai đoạn tiền mãn kinh, khi lượng estrogen bắt đầu suy giảm thì nguy cơ bệnh tim mạch ở người phụ nữ cũng gia tăng. Tuy nhiên ở tuổi dưới 40, nam giới có nguy cơ bị bệnh tim mạch gấp 2 lần nữ giới. Sự cách biệt này giảm đi với tuổi tác, nhất là sau mãn kinh[82],[95].

Nồng độ estrogen cao trong giai đoạn hoạt động sinh dục có vai trò bảo vệ trong các biểu hiện sớm của bệnh tim mạch thông qua một cơ chế duy trì nồng độ

HDL cao và LDL thấp. Sự thiếu hụt estrogen nội sinh khi mãn kinh làm cho tỷ lệ này thay đổi theo hướng ngược lại, tạo điều kiện cho sự hình thành các tổn thương xơ vữa. Khi các mảng xơ vữa to lên, nó sẽ không bám chắc vào thành mạch, có thể rời ra, di chuyển, gây biến chứng tắc nghẽn động mạch xung yếu như ở não, ở phổi và gây tai biến nghiêm trọng. PNMK có nhiều nguy cơ bị bệnh lý tim mạch do tỷ lệ béo phì tăng, tỷ lệ ĐTĐ tăng và bệnh thường không được chú ý phát hiện sớm [77], [95].

Kết quả nghiên cứu của một số tác giả cũng cho thấy liệu pháp estrogen/progesteron có tác dụng dự phòng bệnh tim mạch ở những PNMK chưa bị bệnh mạch vành lúc bắt đầu dùng thuốc [95].

1.1.3. Các yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp ở phụ nữ mãn kinh

1.1.3.1. Rối loạn lipid

Trong thời kỳ mãn kinh do giảm nồng độ estradiol dẫn tới sự gia tăng nồng độ cholesterol toàn phần (CT), LDL-Cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG) và giảm DL-Cholesterol (HDL-C) trong máu[56], [120]. Những thay đổi này làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch và bắt đầu xảy ra khoảng hai năm trước khi mãn kinh. Ở PNMK, CT tăng theo tuổi, tuy nhiên với phụ nữ trên 50 tuổi mức tăng này trở nên đột biến[56], [120]. Các nghiên cứu cho thấy LDL tăng rất nhanh trong khi HDL giảm từ từ và loại LDL lưu hành chủ yếu là loại nhỏ, đặc chiếm tỷ lệ 10-13% ở PNTMK nhưng tăng 30 đến 49% ở PNMK và loại LDL nhỏ, đậm đặc này có liên quan với tăng nguy cơ VXĐM và nhồi máu cơ tim[56].

Theo nghiên cứu của Reddy Kilim (2013) giảm HDL-C và tăng nồng độ CT, LDL-C, TG, lipoprotein ở PNMK tăng cao hơn so với PNTMK[120]. Một số nghiên cứu khác ở trong nước trên PNMK cũng cho thấy rối loạn lipid gặp với tỉ lệ cao, đặc biệt ở PNMK có kèm HCCH[3], [26].

Mohammad M (2017) và cộng sự cho thấy nồng độ TG, HDL-C, LDL-C tăng cao ở PNMK hơn PNTMK ($p < 0,05$) riêng đối với CT không thấy sự khác biệt về nồng độ giữa hai nhóm và PNMK có tăng TG, LDL-C, giảm HDL-C là yếu tố nguy cơ dự báo tim mạch[16],[100]. Điều này được khẳng định thêm bởi nghiên cứu của Phạm Hùng Lực ở Cần Thơ tăng TG, LDL-C, giảm HDL-C ở PNMK cao hơn nhiều so với PNCMK[16].

Một số nghiên cứu nước ngoài đã chứng minh sự thay đổi nồng độ HDL trong mãn kinh là sự thay đổi HDL chức năng chuyển hóa, phức tạp hơn là sự thay đổi chức năng HDL-C toàn phần, vì nồng độ HDL có chức năng chống VXĐM. Có tương quan nghịch giữa HDL-C và béo bụng[56], [120].

Rối loạn lipid ở PNMK liên quan một phần với sự suy giảm estrogen[120] và nhiều nghiên cứu ở PNMK ghi nhận việc sử dụng liệu pháp estrogen thay thế đã làm giảm CT, LDL-C, TG trong huyết thanh và làm tăng HDL-C[56],[120].

1.1.3.2. Rối loạn sự phân bố mỡ

Ở PNMK do sự giảm nồng độ estrogen dẫn đến sự thay đổi về phân bố mỡ trong cơ thể: tăng tích tụ mỡ ở bụng và mỡ nội tạng, vòng bụng lớn, CT, LDL-C và apo B, huyết áp và glucose máu lúc đói cao hơn so với phụ nữ trẻ[32], [69], [70]. Tuy nhiên ngay cả trong trường hợp không có tăng trọng lượng, cơ thể ở tuổi mãn kinh vẫn có sự thay đổi phân bố mỡ. Ho S (2010) và He X (2018) đã chỉ ra rằng mãn kinh là một quá trình chuyển đổi làm tăng tích tụ mỡ ở bụng, làm tăng tỷ lệ vòng bụng (VB) và vòng hông (VM) [69], [70].

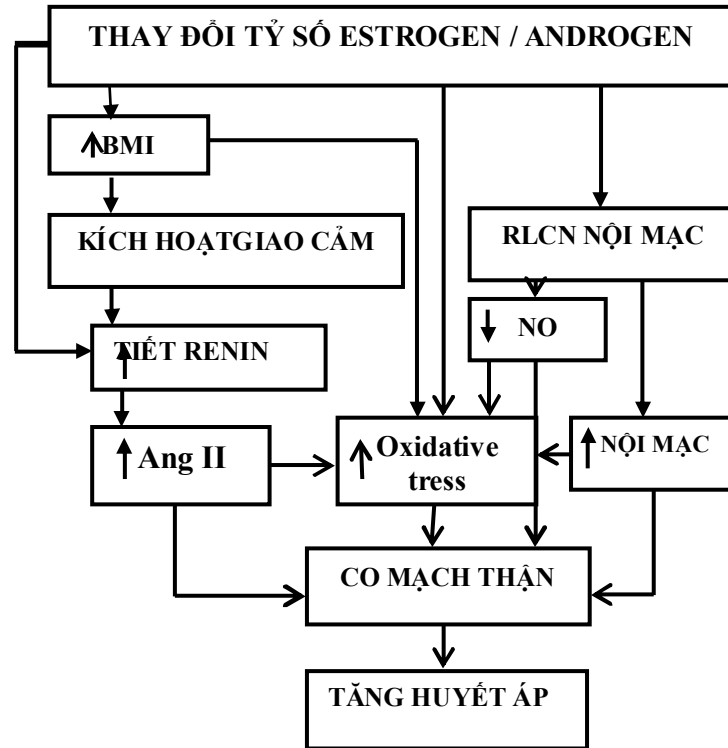
Bên cạnh đó, béo phì dạng nam gây kháng insulin nội bào dẫn đến gia tăng nồng độ insulin. Ở nữ giới, béo phì dạng nam làm tăng tiết androgen. Gia tăng nồng độ androgen có thể đóng vai trò sinh bệnh trong hội chứng đề kháng insulin. Béo phì dạng nam thường dẫn đến các biến chứng về chuyển hóa ĐTĐ typ 2, bệnh gout, bệnh tim, THA, bệnh túi mật và ung thư vú[48],[70].

1.1.3.3. Tăng huyết áp

Ở PNMK do suy giảm hoạt động của buồng trứng làm buồng trứng giảm khả năng đáp ứng với kích thích của LH và FSH dẫn đến giảm lượng estrogen là tác nhân thay đổi về tinh thần, thể lực, dinh dưỡng, tuần hoàn, vận động... Từ đó tăng nguy cơ cao của loãng xương, thay đổi tâm lý, rối loạn vận mạch, rối loạn lipid máu...nhất là THA[31], [71]. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng PNMK có nguy cơ THA cao hơn rất nhiều so với phụ nữ chưa đến tuổi mãn kinh [16],[18], [97].

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ THA ở PNMK là cao: chiếm 60% nữ giới sau mãn kinh, ở Mỹ 75% phụ nữ trên 60 tuổi, và 25% phụ nữ trên toàn thế giới[89], [132]. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Phạm Hùng Lực tỷ lệ THA ở PNMK là 50% [16].

Tăng huyết áp ở PNMK có liên quan đến sự thay đổi nội tiết tố, Megan C đã đưa ra sơ đồ giải thích như sau:



Sơ đồ 1. Hormone sinh dục và tăng huyết áp ở phụ nữ mãn kinh
(nguồn Megan C 2008 [97])

Phụ nữ ở giai đoạn mãn kinh có sự thay đổi nồng độ hormone sinh dục, giảm tỷ lệ estrogen/androgen gây ra rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, bên cạnh đó gây tăng trọng lượng cơ thể (BMI), tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm, tăng tiết renin và angiotensin II. Tất cả các rối loạn này thường xuyên xuất hiện ở PNMK và là nguyên nhân dẫn đến THA ở đối tượng này[97].

Warsy A (2012) cho thấy có mối liên quan giữa mãn kinh và THA ở PNMK và PNTMK: ở PNMK có THA tâm thu và tâm trương cao hơn so PNTMK tương ứng (37,5% so với 4,3%) và (28,13% so với 7,4%)[141].

1.1.3.4. Kháng insulin

Sinh lý bệnh của kháng insulin phức tạp. Kháng insulin làm tăng sản xuất axit béo tự do từ mô mỡ dẫn đến giảm hấp thu glucose ngoại vi, tăng sự hình thành glucose trong gan, giảm tác dụng của insulin tại gan. Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu

chứng minh rối loạn phân bố mỡ do giảm estrogen ở PNMK là nguyên nhân gây kháng insulin[70], [115]. Kết hợp cả hai cơ chế này dẫn đến PNMK có tỷ lệ kháng insulin là rất cao.

Đề kháng insulin cũng xảy ra từ rất sớm ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 trước khi các biểu hiện rối loạn glucose máu. Rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh có sự tồn tại song song của đề kháng insulin và rối loạn chức năng nội mạc. Chính vì vậy, rối loạn chức năng nội mạc có thể xảy ra sớm ở người ĐTĐ, thậm chí trước khi có các biểu hiện lâm sàng của bệnh[138].

Trong nghiên cứu Kinmen cho thấy 16% (390/2423) PNTMK có kháng insulin, tác giả ghi nhận kháng insulin và tình trạng mãn kinh của người phụ nữ là điều kiện thuận lợi để xuất hiện hội chứng chuyển hóa[90].

Một nghiên cứu thực hiện với quy mô lớn trên 82,069 phụ nữ có tuổi từ 50-79 được theo dõi trong 6 năm cho kết quả PNMK có chỉ số kháng insulin cao và chỉ số đánh giá chức năng tế bào beta thấp sẽ có nguy cơ mắc ĐTĐ týp 2 cao hơn[130].

Nghiên cứu của Guthrie J (2001), với số mẫu khiêm tốn hơn 265 phụ nữ có độ tuổi từ 46 đến 57 được theo dõi suốt 5 năm ghi nhận rằng 16% tăng glucose máu lúc đói ($\geq 6.1\text{mmol/l}$). Những phụ nữ này có tăng đáng kể lượng mỡ cơ thể, rối loạn lipid máu so với những phụ nữ không có tăng glucose máu lúc đói. Sự chuyển đổi mãn kinh không có ảnh hưởng đến glucose máu lúc đói, nhưng tăng cân trong thời gian này có liên quan đến sự gia tăng nồng độ insulin[66].

DeNino (2001), nghiên cứu 178 phụ nữ có độ tuổi từ 20 đến 78 được chia thành 4 nhóm tuổi: nhóm 1 (28 ± 4), nhóm 2 (46 ± 2), nhóm 3 (53 ± 2), nhóm 4 (67 ± 6), tác giả ghi nhận rằng: giảm độ nhạy cảm insulin chỉ xuất hiện ở nhóm 4 có độ tuổi ≥ 60 , khi đã tích lũy được lớp mỡ nội tạng xấp xỉ bằng nam giới. Khả năng ảnh hưởng của béo bụng gây ra đề kháng insulin phụ thuộc vào mức độ béo bụng[55].

Phụ nữ mãn kinh có tứ phân vị estradiol toàn phần cao nhất, hiện tượng kháng insulin theo chỉ số HOMA-IR tăng gấp 4 lần so với nhóm có tứ phân vị thấp nhất, và nếu tính theo estradiol có hoạt tính sinh học thì nguy cơ kháng insulin tăng gấp 6.1 lần. Tuy nhiên khi hiệu chỉnh theo BMI và tỉ VB/VM thì chỉ có estradiol có hoạt

tính sinh học có liên quan với kháng insulin, tác giả cho rằng estradiol có một vai trò nhất định trong kháng insulin ở phụ nữ[73].

Nghiên cứu của Trần Hữu Dàng và Trần Thừa Nguyên (2008), “Nghiên cứu kháng insulin ở phụ nữ mãn kinh” ghi nhận: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chỉ số nhân trắc, HOMA-IR, nồng độ glucose, và insulin máu giữa hai nhóm phụ nữ mãn kinh có và không có kháng insulin[5].

Pedersen (2018), nghiên cứu khối lượng mỡ kết hợp với kháng insulin ở phụ nữ từ 45 đến 60 tuổi kết luận: kháng insulin liên quan đến khối lượng mỡ trong cơ thể người PNMK, cứ tăng 10% tổng lượng mỡ trong cơ thể thì nguy cơ kháng insulin 7,3% (CI 95%:-10,4% - 1%), ở PNTMK không tìm thấy sự liên quan này [115].

1.1.3.5. Rối loạn glucose máu lúc đói

Ở PNMK nguy cơ bị ĐTĐ týp 2 có thể do ảnh hưởng của tuổi mãn kinh (mãn kinh càng sớm thì nguy cơ ĐTĐ týp 2 càng cao). Các nhà khoa học của Trường Đại học Y khoa Rotterdam, Hà Lan đã tiến hành nghiên cứu về độ tuổi mãn kinh tự nhiên của phụ nữ và ảnh hưởng của nó đến nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ týp 2 trên 3,639 phụ nữ sau mãn kinh, phân ra thành 4 nhóm: mãn kinh rất sớm (< 40 tuổi), sớm (40-44 tuổi), bình thường (45-55 tuổi) và mãn kinh muộn(> 55 tuổi), theo dõi 9,2 năm. Kết quả ghi nhận: ở PNMK rất sớm nguy cơ mắc ĐTĐ týp 2 gấp 3,7 lần so với PNMK muộn (CI 95%: 1,8 – 7,5), nhóm PNMK sớm nguy cơ gấp 2,4 lần (CI 96%: 1.0 – 2,8)[104].

Phụ nữ sau mãn kinh, tỷ lệ mắc ĐTĐ týp 2 tương đối cao. Theo nghiên cứu của Trần Quang Bình 71,3%PNMK có tăng đường máu[2], nghiên cứu của Nguyễn Văn Hương 30,25% PNMK có ĐTĐ týp 2[15]. Ngay ở thời kỳ tiền mãn kinh đã có 21,4% phụ nữ có rối loạn glucose huyết lúc đói theo nghiên cứu của Trương Văn Đạt và cộng sự [7].

PNMK có tuổi mãn kinh bình thường (45-55 tuổi) được sử dụng hormone thay thế thì không có nguy cơ ĐTĐ týp 2. Nhưng ở PNMK rất sớm và sớm dù được sử dụng hormone thay thế vẫn có nguy cơ bị ĐTĐ týp 2 cao hơn so với phụ nữ mãn kinh muộn tương ứng là 3,0(CI 95%: 1,44 – 6,25) và 2,03(CI 95% :1,09 – 3,79)[104].

Rối loạn chức năng nội mạc xảy ra sớm ở PNMK có ĐTĐ, một nguyên nhân quan trọng gây biến chứng mạch máu. Như vậy việc phát hiện sớm rối loạn chức năng nội mạc sẽ góp phần quan trọng hạn chế các biến chứng mạch máu ở PNMK có ĐTĐ.

Rối loạn đáp ứng giãn mạch và các dấu ấn sinh học của tổn thương tế bào nội mạc đã được phát hiện ở người có ĐTĐ týp 2. Đáp ứng giãn mạch với acetylcholine bị suy giảm ở người có glucose máu bình thường thuộc thể hệ thứ nhất của người bị ĐTĐ. Ở người bị suy giảm dung nạp glucose và ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2, không có biến chứng mạch máu, mức endothelin-1 tăng cao có ý nghĩa so với nhóm người khỏe mạnh.

1.1.3.6. Các yếu tố viêm

C-reactive protein (CRP), là protein phản ứng quan trọng nhất của con người trong pha cấp của quá trình viêm, thuộc thành phần nhóm pentraxin. CRP được coi như là một dấu ấn viêm liên quan đến VXĐM và các bệnh tim mạch[154]. Năm 2003, hiệp hội tim mạch Hoa Kỳ (AHA) cùng với trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh (CDC) đã khuyến cáo về nồng độ CRP tăng cao trong máu liên quan chặt chẽ với mức độ rủi ro mắc các bệnh tim mạch. Nếu nồng độ CRP trong máu trên 10 mg/l thì gần như đây là hậu quả của bệnh nhiễm trùng hay là một bệnh lý nào khác, như vậy nó không có lợi ích trong đánh giá nguy cơ tim mạch.

Các yếu tố PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1), TPA (Tissue plasminogen activator) và CRP có vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh tim mạch. Ở PNMK, nồng độ PAI-1 và TPA cao hơn phụ nữ tiền mãn kinh. Điều này có nghĩa thiếu hụt estrogen, tăng béo phì trung tâm có liên quan tăng hình thành rối loạn đông máu. Người ta cho rằng PAI-1 có tương quan thuận với hàm lượng mỡ bụng và TG huyết tương, mức PAI-1 cao ở PNMK có thể là một dấu hiệu chỉ điểm có nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch.

Yu RH (2010), tìm hiểu mối liên quan giữa CRP và mảng vữa xơ tiền lâm sàng ở PNMK có và không có hội chứng chuyển hóa, cho thấy: CRP có liên quan chặt chẽ đến hội chứng chuyển hóa và các thành phần của hội chứng chuyển hóa, phụ nữ có nồng độ CRP ít nhất 1,0 -3,0mg/L tần xuất xuất hiện mảng vữa xơ cao hơn so với phụ nữ có nồng độ CRP nhỏ hơn 0,5mg/L[154].

Võ Bảo Dũng và cộng sự năm 2013, “Nghiên cứu sự liên quan giữa hs-CRP, đề kháng insulin với đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2” nhận thấy: bệnh nhân ĐTĐ týp 2 ngay từ khi mới phát hiện bệnh đã có suy giảm chức năng nội mạc so với người khỏe mạnh. Rối loạn chức năng nội mạc có liên quan đến viêm mức độ thấp[10].

Yếu tố viêm là có vai trò quan trọng trong bệnh sinh VXĐM. Mối liên quan giữa viêm và rối loạn chức năng nội mạc góp phần chứng minh giả thuyết “Đáp ứng tổn thương” mà ở đó viêm làm tổn thương nội mạc, gây rối loạn chức năng nội mạc và khởi đầu cho tiến trình VXĐM[10],[154].

1.2. NỘI MẠC MẠCH MÁU VÀ MỘT SỐ PHƯƠNG PHÁP KHẢO SÁT MẠCH MÁU

Nội mạc mạch máu là một lớp đơn bào mỏng bao phủ bề mặt bên trong của toàn bộ hệ thống mạch máu, nội mạc có thể được đánh giá thông qua số lượng tế bào ($1 \text{ đến } 6 \times 10^{13}$ tế bào), khối lượng xấp xỉ 1kg, hoặc diện tích bề mặt 1000m^2 , ngăn cách giữa các tế bào máu lưu thông trong lòng mạch và các tế bào cơ trơn của mạch máu. Các tế bào này liên quan đến các chức năng sinh lý khác nhau, bao gồm chuyển hóa, tạo mạch, cầm máu, viêm, tổng hợp và thoái hóa. Nội mạc đáp ứng với các kích thích bên ngoài thông qua các thụ thể phức tạp trên màng tế bào và các cơ chế dẫn truyền tín hiệu, dẫn tới tổng hợp và giải phóng các chất vận mạch, các yếu tố điều hòa đông máu và các yếu tố tăng trưởng[30],[77].

1.2.1. Chức năng của tế bào nội mạc mạch máu

Trong những năm gần đây nhờ những thành tựu khoa học trong nghiên cứu VXĐM người ta càng hiểu rõ cấu trúc, chức năng của lớp nội mạc mạch máu.

Nội mạc mạch máu sản xuất ra các yếu tố giãn mạch và co mạch, yếu tố tiền đông và chống đông, yếu tố viêm và chống viêm, yếu tố tiêu và chống tiêu sợi huyết, yếu tố oxy hóa và chống oxy hóa, và nhiều chất khác nữa[30],[77]. Các yếu tố giãn mạch được nội bào tiết ra bao gồm: nitric oxit, prostacyclin, bradykinin và yếu tố tăng phân cực. Các yếu tố gây co mạch bao gồm: endothelium, thromboxan, và chất hoạt mạch angiotensin II. Chất giãn mạch nhất vẫn là NO, gây giãn mạch thông qua cơ

chế tăng GMPc trong tế bào cơ trơn, chống tăng sinh tế bào cơ trơn máu[30],[77], [140].

Nội mạc mạch máu có vai trò quan trọng trong hằng định nội môi của cơ thể. Một đáp ứng mất kiểm soát của tế bào nội mạc mạch máu liên quan đến rất nhiều tiến trình bệnh lý, bao gồm VXĐM, THA, nhiễm khuẩn và các hội chứng viêm. Những bệnh lý này có liên quan đến tổn thương nội mạc mạch máu, rối loạn chức năng và hoạt tính nội mạc mạch máu[30],[77], [140].

1.2.2. Rối loạn chức năng nội mạc và tiến trình vữa xơ động mạch

Rối loạn chức năng nội mạc là một thay đổi bệnh lý mạch máu toàn thân. Rối loạn chức năng nội mạc xảy ra khi nội mạc mất khả năng duy trì sự cân bằng giữa các chất có tác dụng đối lập.

Một số yếu tố có thể làm mất đi sự cân bằng của nội mạc, làm cho nội mạc có các đặc tính tiền vữa xơ như suy giảm giãn mạch nội tạng phụ thuộc nội mạc, thay đổi tính thấm thành mạch, tăng kết dính và ngưng tập tiểu cầu, bạch cầu, kích thích tăng sinh cơ trơn, có đặc tính tiền đông, tiền viêm và oxy hóa[30],[32], [77].

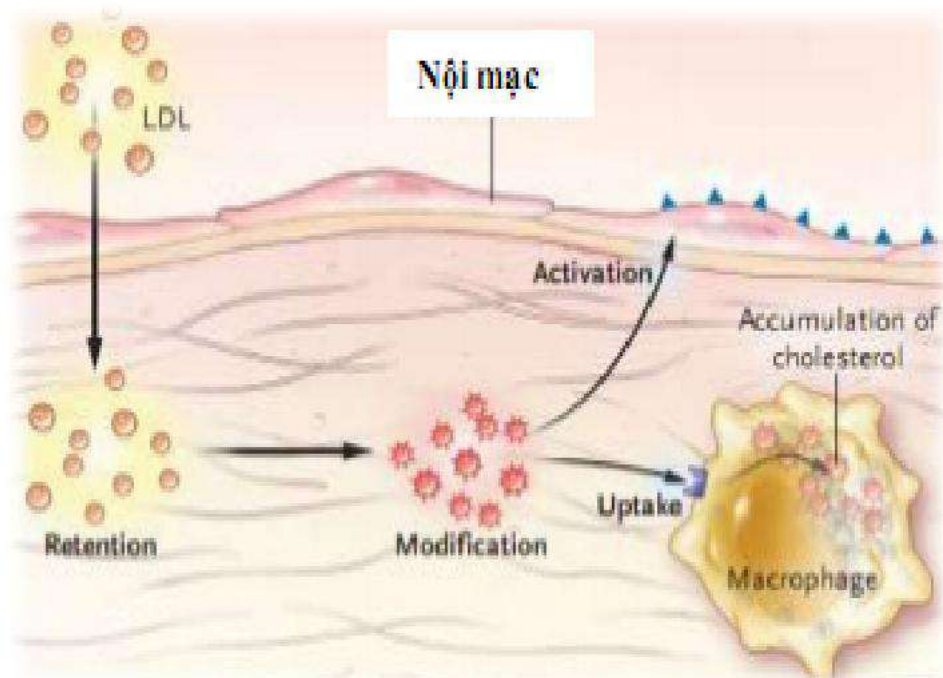
Rối loạn chức năng nội mạc với đặc trưng giãn mạch phụ thuộc NO. Sản xuất NO giảm làm cho sự co mạch và sự kết dính tiểu cầu sẽ tăng cao, sau khi kết dính tiểu cầu sẽ tiết ra yếu tố tăng trưởng (Platelet – derived growth factor PDGF), đồng thời các bạch cầu đơn nhân sẽ dễ dàng bám vào nội mạc và xâm nhập vào lớp nội mạc của thành mạch máu và chuyển thành đại thực bào, cùng với tế bào cơ trơn ở lớp trung mạc di chuyển ra lớp nội mạc và tăng sinh ở đó. Khi có sự hiện diện của LDL-C đã bị oxy hóa, các đại thực bào này và tế bào cơ trơn do không có khả năng tự điều chỉnh mức hấp thu cholesterol sẽ chuyển thành tế bào bọt tích đầy cholesterol-este, khi quá tải thì vỡ đổ cholesterol ra xung quanh. Lớp nội mạc dày lên, tổ chức liên kết phát triển, xâm nhập, cuối cùng tạo nên vạch lipid rồi hình thành mảng vữa xơ[30].

Mặt khác giãn mạch phụ thuộc NO có thể xảy ra cùng lúc với tăng hoạt tính endothelin (ET) trong các trạng thái bệnh lý bao gồm VXĐM. Các lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) oxy hóa làm tăng tiết ET-1 ở tế bào nội mạc. ET-1 làm gia tăng kết dính tiểu cầu và bạch cầu trung tính[30],[77]. Kết hợp với vai trò sinh lý bệnh của nội

mạc đã được mô tả, kết quả này gợi ý rằng rối loạn chức năng nội mạc là sợi dây gắn kết về cơ chế giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch và sự phát triển của VXĐM. Cụ thể tiến trình của VXĐM gồm:

❖ Sự tích lũy và biến đổi của lipoprotein tỷ trọng thấp: tổng hợp các kết quả thử nghiệm trên động vật và các nghiên cứu VXĐM ở người cho thấy vệt mỡ là tổn thương khởi đầu của VXĐM. Dạng tổn thương sớm này có lẽ là do gia tăng sự di trú các LDL ở các vùng dưới nội mạc mạch máu. Sự tích lũy của các phân tử LDL không chỉ đơn thuần do tăng tính thấm, hoặc tạo kẽ hở giữa lớp nội mạc mạch máu bao phủ mà chủ yếu là do các lipoprotein này có thể tập trung ở thành động mạch[30],[32], [144].

Có nhiều bằng chứng về vai trò của các sản phẩm lipoprotein oxy hóa trong bệnh sinh VXĐM. Các lipoprotein bị cô lập khỏi các chất chống oxy hóa ở huyết tương vào khoảng ngoại bào nội mạc trở nên đặc biệt nhạy cảm với sự biến đổi oxy hóa, làm phát sinh các chất trung gian tế bào, và các sản phẩm thoái giáng aldehydic của acid béo và phospholipids[30],[32], [101].



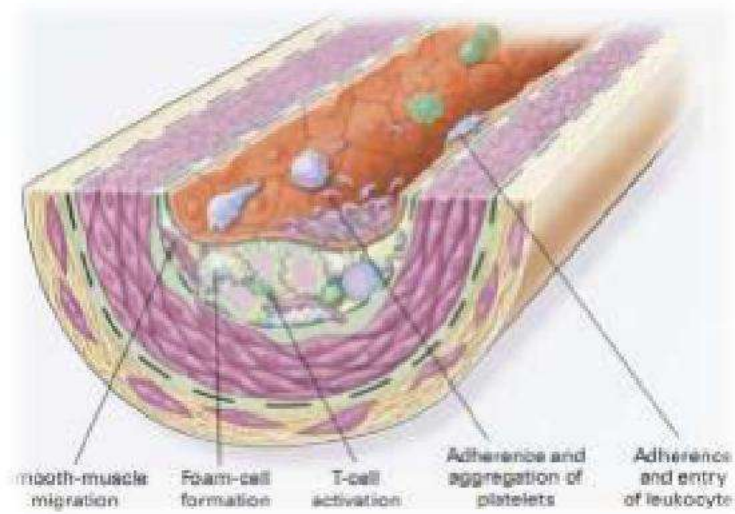
Hình 1.1. Sự tích lũy và biến đổi của lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở dưới nội mạc mạch máu ((nguồn: Yukihiro, 2016 [101])

❖ Sự bắt giữ của bạch cầu: tích lũy bạch cầu là đặc trưng của sự hình thành các tổn thương vữa xơ sớm. Như vậy từ bước khởi đầu, VXDM đã bao gồm các yếu tố của viêm, một tiến trình mà cho đến nay đã được chứng minh trong bệnh sinh của bệnh này. Các loại tế bào viêm điển hình tìm thấy trong các cục vữa gồm đại thực bào nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và các tế bào lympho. Một số phân tử kết dính hoặc các thụ thể của bạch cầu trình diện trên bề mặt của tế bào nội mạc động mạch tham dự vào sự bắt giữ của bạch cầu đối với các u vữa mới hình thành[30], [32].

Các thành phần của LDL đã được biến đổi oxy hóa có thể làm tăng trình diện các phân tử kết dính bạch cầu. Điều này giải thích vì sao sự tích lũy lipoprotein ở nội mạc động mạch có thể liên kết về mặt cơ chế với sự bắt giữ của bạch cầu, một sự kiện chìa khóa cho việc hình thành tổn thương. Lực cơ học tác động vào lòng mạch cũng có thể làm tăng sự trình diện của các phân tử kết dính bạch cầu. Giải thích vì sao hay có tổn thương vữa xơ ở những vị trí chia nhánh, vì ở đây thường có rối loạn về dòng chảy[30], [101].

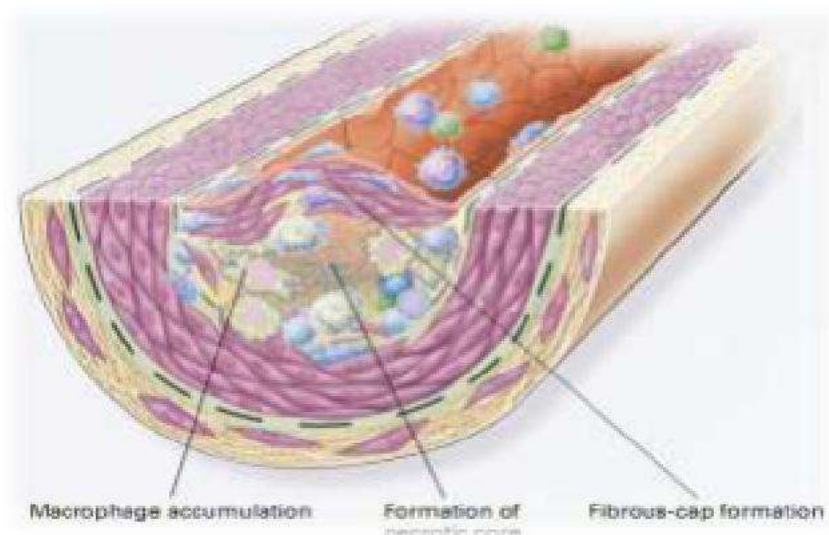
Ở mạch máu bình thường, lực đè ép lên lòng mạch làm tăng sản xuất NO bởi tế bào nội mạc mạch máu. Phân tử này ngoài đặc tính gây giãn mạch, với nồng độ ở mức thấp (được sản xuất chủ yếu bởi nội mạc mạch máu) có thể tác dụng như là một nội tiết tố có tác dụng kháng viêm tại chỗ, ví dụ hạn chế sự trình diện các phân tử kết dính tại chỗ. Điều này giải thích vì sao các lực huyết động có thể ảnh hưởng lên các biến đổi của tế bào làm nền tảng cho khởi đầu tổn thương vữa xơ, và giải thích cho vị trí ưu thế của tổn thương vữa xơ ở nơi có rối loạn lực đè ép lòng mạch. Một khi được gắn lên bề mặt của tế bào nội mạc bởi các thụ thể kết dính, các bạch cầu đơn nhân và bạch cầu lympho xâm nhập vào lớp nội mạc và cư trú ở đó[30],[32],[77], [101].

❖ Sự hình thành tế bào bọt: một khi đã cư trú trong nội mạc, các bạch cầu đơn nhân phát triển thành các đại thực bào và trở thành các tế bào bọt chứa đầy lipid. Các bạch cầu đơn nhân gắn với nội mạc mạch máu, di trú vào lớp nội mạc và biến thành các đại thực bào, khởi động cho sự hình thành các vết mỡ, một tiền tố của một mảng vữa xơ hình thành đầy đủ[101].



Hình 1.2. Sự hình thành vệt mỡ trong vữa xơ động mạch
(nguồn: Yukihiro, 2016 [101])

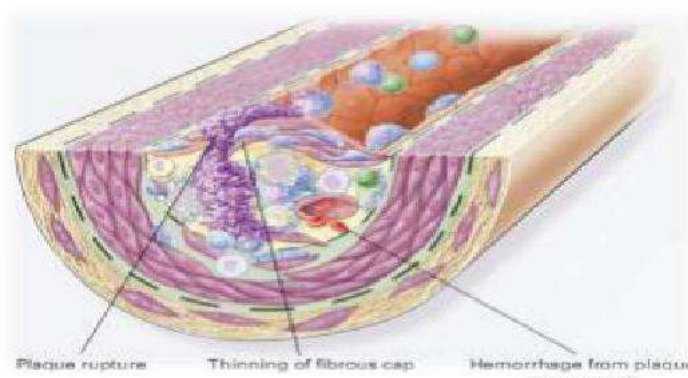
Sự phát triển của mảng vữa xơ và biến chứng: mặc dù vệt mỡ thường thúc đẩy sự hình thành các mảng vữa xơ tiến triển nhưng không phải tất cả vệt mỡ đều tạo thành mảng vữa xơ hoàn chỉnh. Bằng cách tiêu thụ lipid từ khoang ngoại bào, các bạch cầu đơn nhân có thể loại bỏ các lipoprotein ra khỏi các tổn thương đang phát triển. Một số đại thực bào giàu lipid có thể rời khỏi vách động mạch trong tiến trình này. Vì thế sự hình thành mảng vữa xơ chỉ xảy ra khi lượng lipid đi vào thành động mạch vượt quá khả năng thải loại của các bạch cầu đơn nhân[101].



Hình 1.3. Sự hình thành một tổn thương vữa xơ và biến chứng
(nguồn: Yukihiro, 2016 [101])

Một số tế bào bọt có thể chết do hiện tượng chết tế bào chương trình (còn gọi là apoptosis), kết quả là hình thành nên những ổ khu trú giàu lipid gọi là lõi hoại tử nằm trong mảng xơ đã được hình thành. Trong khi sự tích lũy của các đại thực bào giàu lipid là đặc trưng của vệt mỡ thì việc xây dựng các mô xơ hình thành bởi lưới ngoại bào là điển hình của tổn thương xơ tiến triển. Một số yếu tố tăng trưởng hoặc các cytokine được phóng thích bởi các bạch cầu đơn nhân có thể kích thích sự tăng sinh và hình thành tế bào cơ trơn ở lưới ngoại bào. Các cytokine tìm thấy ở mảng xơ bao gồm IL1, TNF- α có thể thúc đẩy sự sản xuất tại chỗ các yếu tố tăng trưởng, các yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ (fibroblast), và những yếu tố khác có thể quy định sự tiến triển và biến chứng của mảng xơ[30],[32], [101].

❖ Sự phát triển của mảng xơ: mặc dù nghiên cứu VXDM đã tập trung nhiều sự chú ý vào sự tăng sinh của tế bào cơ trơn, như trong trường hợp các đại thực bào, các tế bào cơ trơn cũng trải qua quá trình chết tế bào chương trình trong các mảng xơ. Trong thời gian phát triển của mảng xơ, một sự cân bằng phức tạp giữa thu nhận và thải trừ các lipoprotein và bạch cầu, tăng sinh tế bào và chết tế bào, sự sản xuất của lưới ngoại bào và sự tái cấu trúc cũng như can xi hóa và tân sinh mạch quy định nên hình dạng của tổn thương. Ngoài ra, sự gắn kết giữa các yếu tố nguy cơ xơ,viêm, sự thay đổi hành vi của các chính tế bào thành mạch máu và sự thâm nhiễm các bạch cầu là cơ sở bệnh sinh phức tạp của các tổn thương này. Mảng xơ có thể vỡ gây biến chứng, hoặc tiến triển thành tổn thương lành sẹo ở thành mạch[101].



Hình 1.4.Mảng xơ không ổn định trong xơ động mạch
((nguồn: Yukihiro, 2016 [101])

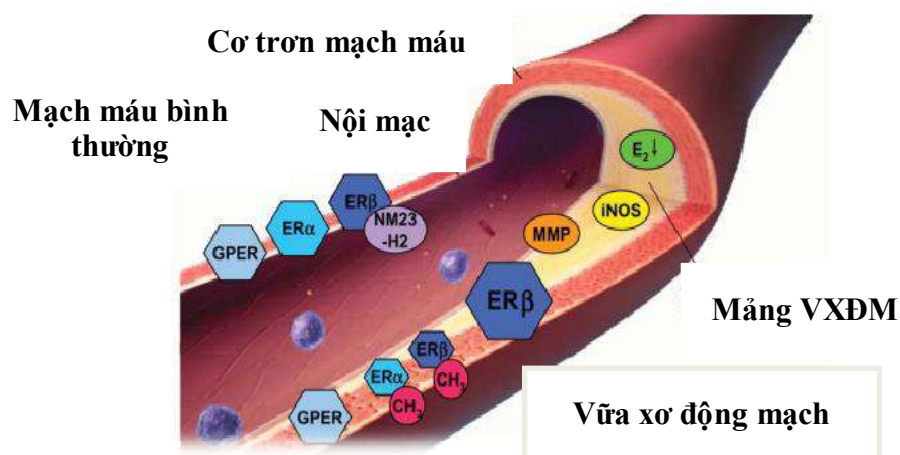
1.2.3. Biến đổi mạch máu ở phụ nữ mãn kinh

Nguy cơ mắc bệnh tim mạch tăng theo tuổi, về giới thì nữ thấp hơn nam. Tỷ lệ VXĐM trước 40 tuổi rất thấp ở phụ nữ so với nam giới. Vào độ tuổi 45-55, nguy cơ mắc bệnh của nam cao hơn nữ, sau tuổi 60 sự khác biệt này giảm đi, tỷ lệ tử vong do tim mạch ở nữ giới tăng nhanh. Mãn kinh với sự giảm estrogen là thời điểm rút ngắn khoảng cách nguy cơ giữa hai giới[37],[45]. Trong khoảng từ 45-65, cứ 9 phụ nữ thì có một người mắc bệnh tim mạch. Sau tuổi 65, tỷ lệ này 3:1 và tần suất bệnh đạt đỉnh điểm vào độ tuổi 75-79. Tử vong do bệnh tim mạch trở thành nguyên nhân hay gặp ở PNMK. Phụ nữ mãn kinh có nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao gấp hai lần phụ nữ tuổi sinh sản. Những người cắt bỏ buồng trứng có nguy cơ cao hơn người bình thường. Phụ nữ mãn kinh có sử dụng liệu pháp hormone thay thế thì nguy cơ mắc bệnh sẽ giảm xuống bằng phụ nữ trước mãn kinh[37].

Hệ mạch được xem như là một trong những mô đích quan trọng của estrogen. Tác dụng của estrogen chống lại sự thành lập và phát triển của mảng xơ thông qua hai cơ chế:

Thứ nhất là estrogen có tác dụng làm phát triển các tế bào nội mạc mạch máu nhưng lại ức chế tân sinh tế bào cơ trơn mạch máu, điều hòa canxi nội bào. Các thụ thể của estradiol có mặt ở nội mạc và cơ trơn mạch máu, estradiol sẽ làm kết dính, di chuyển và tăng sinh nội mạc trong trường hợp nội mạc bị tổn thương do các sang chấn như tăng huyết áp, stress cơ học, các chất sinh ra trong máu[82].

Thứ hai là estrogen tác động trực tiếp lên thành mạch làm gia tăng sản xuất NO trong vài phút và cảm ứng nitric oxide synthase làm gia tăng sản xuất prostacyclin chậm hơn. Tất cả các tác dụng trên gây ra giãn mạch[82], [98].



Hình 1.5. Ảnh hưởng của estrogen lên mạch máu

(nguồn: Meyer 2009 [98])

Khi đến tuổi mãn kinh thì nồng độ estrogen trong máu thấp trầm trọng. Sự thiếu hụt estrogen trầm trọng làm thay đổi cấu trúc của thụ thể estrogen dẫn đến mất chức năng đáp ứng đối với tác động của estrogen, khả năng chống XVĐM của estrogen ở PNMK không còn hiệu quả như trước nên tỷ lệ bệnh mạch vành và mạch não của phụ nữ trở nên ngang bằng với nam giới ở thời mãn kinh. Khi nghiên cứu động mạch chủ của những phụ nữ có tổn thương VXĐM mức độ nặng tác giả nhận định: số lượng các estrogen anpha và estrogen beta trong tế bào cơ trơn mạch máu có thể liên quan đến sự thay đổi tình trạng VXĐM[98].

Bên cạnh đó estrogen bảo vệ mạch máu bằng những ảnh hưởng có lợi của nó lên lipid máu. Hiệu quả giảm CT toàn phần, LDL-C, tăng HDL-C và ngăn cản oxy hóa LDL-C. Khi mãn kinh lượng estrogen giảm, phụ nữ có nguy cơ rối loạn chuyển hóa lipid xảy ra, đã tác động xấu lên mạch máu. Nghiên cứu của Reddy Kilim và Chandala đã chứng minh khi so sánh các thành phần của chuyển hóa lipid giữa hai nhóm phụ nữ mãn kinh và tiền mãn kinh cho thấy rằng, ở nhóm phụ nữ mãn kinh có giảm HDL-C, tăng CT toàn phần, TG, LDL-C cao hơn so với phụ nữ tiền mãn kinh[120]. Tương tự, nghiên cứu của Carr MC (2003) và cộng sự chứng minh rằng nồng độ TG tăng trong giai đoạn chuyển đổi mãn kinh và sau mãn kinh, TG tăng, HDL-C giảm và LDL-C tăng cao làm thay đổi mạch máu ở phụ nữ thời kỳ mãn kinh[48]. Phân tích sâu hơn cho thấy HDL-C giảm ở thời kỳ mãn kinh là sự thay đổi

HDL chức năng chuyển hóa, phức tạp hơn là sự thay đổi chức năng HDL-C toàn phần, vì nồng độ HDL₂ có chức năng chống xơ động mạch giảm 25%[56].

Dùng estrogen thay thế sẽ cải thiện được chức năng nội mô, có hiện tượng dày lớp áo trong, tăng sinh và xâm lấn của các tế bào cơ trơn mạch máu do vậy có thể ngăn chặn và ức chế hình thành xơ vữa. Kết quả nghiên cứu của một số tác giả cho thấy sử dụng hormone thay thế có tác dụng dự phòng bệnh mạch vành ở những PNMK chưa bị bệnh mạch vành lúc bắt đầu dùng thuốc[85], [95].

Phụ nữ mãn kinh, những người có tiền sử gia đình có bệnh mạch vành, THA, ĐTĐ, tăng CT máu...đều có liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc, là điều kiện thuận lợi dẫn tới tổn thương nội mạc xảy ra từ rất sớm[95]. Tổn thương động mạch xuất hiện đồng thời cả trên hệ thống mạch máu lớn và nhỏ. Trong đó, tổn thương động mạch lớn là do biến đổi lớp IMT gây VXĐM bao gồm sự tích tụ tại chỗ các lipid, phức hợp glucid, máu và các sản phẩm từ máu, các phản ứng viêm, phát triển các tổ chức xơ và lắng đọng calci. Phụ nữ mãn kinh nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa lại cao hơn rất nhiều so với người phụ nữ chưa bước vào giai đoạn này nên tổn thương nội mạc là điều khó tránh khỏi[48].

1.2.4. Một số phương pháp khảo sát mạch máu

Rối loạn chức năng nội mạc xảy ra ở những người có yếu tố nguy cơ tim mạch dù họ chưa có biểu hiện lâm sàng của VXĐM, hay nói cách khác đây là dấu hiệu thay đổi sớm nhất của tiến trình VXĐM. Có một số phương pháp để khảo sát chức năng nội mạc mạch máu.

1.2.4.1. Khảo sát chức năng nội mạc động mạch vành bằng phương pháp chụp và siêu âm nội mạch

❖ *Chụp cản quang động mạch vành*: được thực hiện khi chụp động mạch vành với thuốc cản quang. Người ta truyền acetylcholin với liều tăng dần vào động mạch vành cần khảo sát. So sánh sự thay đổi của đường kính động mạch vành trên phim chụp cản quang vào các thời điểm trước và sau truyền acetylcholin ta có chỉ số chức năng nội mạc động mạch vành[34].

Ludmer P và cộng sự (1986) đã nghiên cứu chức năng nội mạc động mạch vành bằng phương pháp can thiệp xâm lấn thông tim và chụp mạch vành, tác giả

cũng chứng minh vai trò quan trọng của nội mạc trong việc điều chỉnh đáp ứng cơ trơn mạch máu với acetylcholine [91]. Động mạch vành là vị trí quan trọng nhất của VXĐM, nên các nghiên cứu đầu tiên về nội mạc được thực hiện ở đó và một thời gian dài được xem là tiêu chuẩn vàng để đánh giá chức năng nội mạc mạch máu.

❖ *Khảo sát tổn thương mạch vành bằng siêu âm nội mạch (IVUS)*

IVUS là một kỹ thuật thăm dò sử dụng một đầu dò siêu âm kích thước đủ nhỏ gắn vào phần đầu của một ống thông mềm khảo sát lòng và thành mạch từ bên trong. IVUS giúp đánh giá mức độ lan tỏa của tái định dạng mạch máu, hình thái học mảng xơ vữa hay những bất thường. IVUS cũng được dùng để đánh giá tổn thương mạch vành trên từng nhánh mạch nuôi, từng vùng cơ tim tương ứng.

1.2.4.2. Khảo sát chức năng nội mạc động mạch vành bằng phương pháp đo NO

Người ta không đánh giá được trực tiếp NO mà chỉ gián tiếp thông qua định lượng nồng độ các sản phẩm chuyển hóa của NO như NO_2 và NO_3 trong máu tĩnh mạch vì sau khi được giải phóng nó nhanh chóng chuyển thành những chất này. Phương pháp này chịu ảnh hưởng bởi chế độ ăn nên không ứng dụng rộng rãi [137].

1.2.4.3. Đánh giá chức năng nội mạc ở mạch máu ngoại vi

Rất nhiều nghiên cứu sau này đã chứng minh rối loạn chức năng nội mạc là một biểu hiện toàn thân. Điều này làm nảy sinh các nghiên cứu chức năng nội mạc của mạch máu ngoại biên. Khi mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch vành và mạch máu ngoại biên đã được khẳng định, các phương pháp đánh giá chức năng nội mạc ở mạch máu ngoại biên ngày càng phát triển, vì thuận lợi hơn rất nhiều so với khảo sát trực tiếp ở động mạch vành.

Năm 2002, nhóm hành động quốc tế về đo phản ứng động mạch cánh tay (International Brachial Artery Reactivity Task Force) đã đưa ra hướng dẫn cách đo FMD chuẩn ở động mạch cánh tay và được Trường môn Tim mạch Mỹ (American College Cardiology Foundation) khuyến cáo áp dụng [52].

❖ *Giải phẫu động mạch cánh tay (ĐMCT)*

○ Nguyên ủy, tận cùng: ĐMCT là phần tiếp theo của động mạch nách, bắt đầu từ bờ dưới cơ ngực to tới dưới nếp gấp khuỷu khoảng 3cm thì chia thành hai nhánh cùng là động mạch quay và động mạch trụ.

○ Đường đi, định mức và phân đoạn liên quan: động mạch cánh tay tiếp theo hướng đi của động mạch nách và nằm trên một đường định mức vạch từ giữa xương đòn tới giữa nếp khuỷu. Động mạch đi qua hai đoạn là đoạn cánh tay và đoạn khuỷu.

○ Đoạn cánh tay: động mạch đi từ bờ dưới cơ ngực to đến trên nếp gấp khuỷu 3cm. Động mạch chạy dọc theo bờ trong cơ nhị đầu cánh tay là cơ tùy hành của động mạch và cùng với các thành phần khác (tĩnh mạch và thần kinh) nằm trong một ống giới hạn giữa các cơ - mạc, gọi là ống cánh tay.

○ Đoạn khuỷu: giới hạn ở trên và dưới nếp gấp khuỷu khoảng 3cm. Động mạch nằm trong rãnh nhị đầu trong cùng với dây thần kinh giữa, tới dưới nếp khuỷu khoảng 2 – 3cm thì chia thành 2 ngành cùng là động mạch quay và động mạch trụ[23].

❖ **Phương pháp siêu âm ĐMCT dựa trên cơ sở:** yếu tố kích thích sự bài tiết NO là những đối cực cơ học của nội mạc mà chủ yếu là những tác động trực tiếp vào thành mạch do sự gia tăng của dòng máu. Khi chúng ta gây ra một tình trạng thiếu máu tại chỗ bằng cách garo chẹn ĐMCT trong vài phút rồi tháo garo sẽ có hiện tượng xung huyết (tăng tưới máu phản ứng). Lưu lượng máu tăng lên tới tăng áp lực lên thành mạch, nội mạc sẽ đáp ứng tăng sản xuất NO, gây giãn mạch làm đường kính ĐMCT tăng lên. Đó là sự giãn mạch do tăng lưu lượng. Mức độ giãn của ĐMCT khi có tăng lưu lượng máu gọi là đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy (Flow – Mediated Dilatation FMD), đáp ứng này phụ thuộc vào khả năng tiết NO của nội mạc, do đó đáp ứng giãn mạch này phản ánh chức năng nội mạc của ĐMCT. Khi có rối loạn chức năng nội mạc đáp ứng giãn mạch này giảm. Chúng ta có thể dựa vào đáp ứng này để đánh giá chức năng nội mạc của ĐMCT[52].

❖ Đánh giá đáp ứng giãn mạch dựa vào công thức:

$$FMD = (D2 - D1) / D1 * 100\%$$

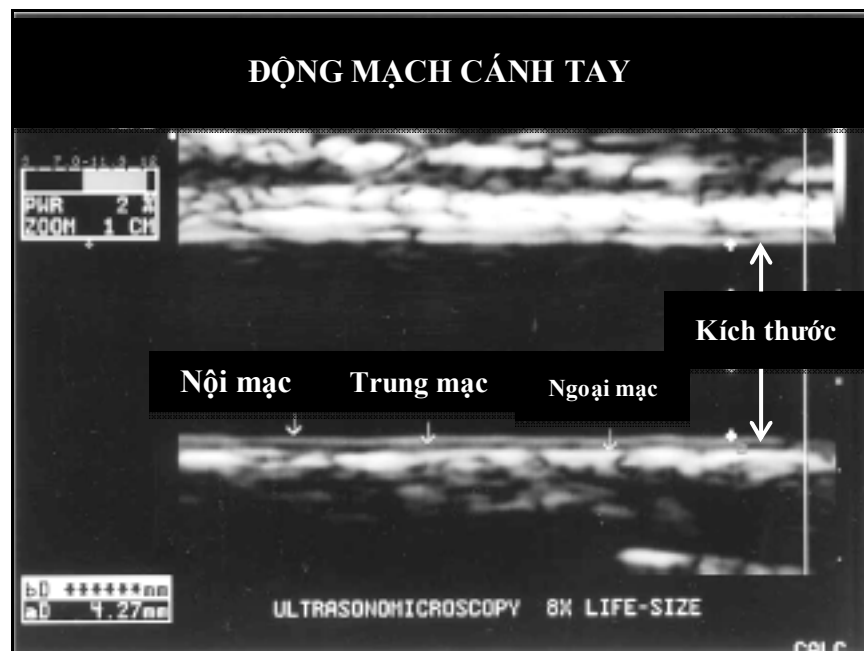
Đo FMD là phương pháp không xâm nhập, khá đơn giản và có thể thực hiện trên một số lượng lớn đối tượng. Điều này rất thuận lợi cho các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhằm đánh giá hiệu quả của các can thiệp lên chức năng nội mạc.

Năm 1992, để đo FMD động mạch cánh tay Celermajer sử dụng siêu âm 2 chiều đầu dò thẳng, tần số 7,5MHz. Đường kính ĐMCT cơ sở được đo sau khi nằm

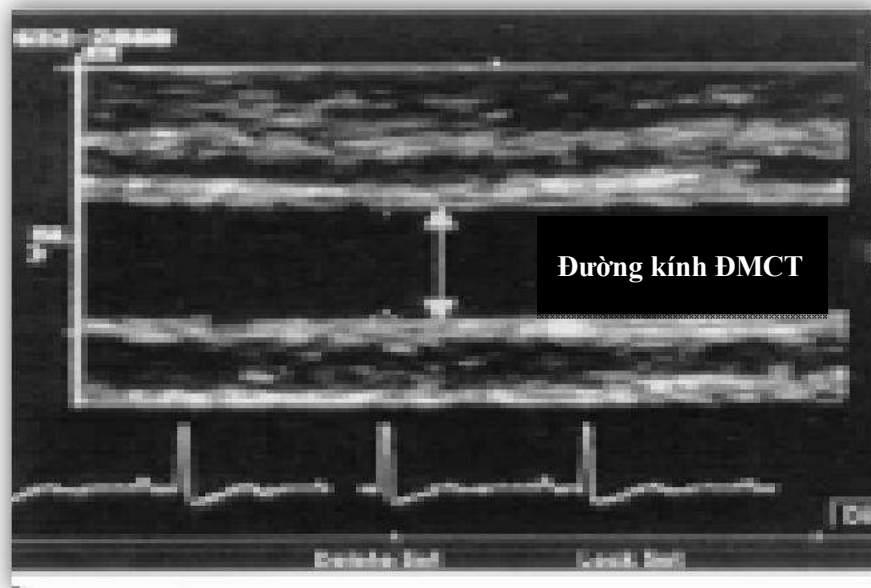
ngủ 10 phút, tiếp đó quấn băng đo huyết áp bơm lên 250mmHg để chặn ĐMCT, giữ trong 4,5 phút rồi xả hơi. Đo đường kính ĐMCT sau xả hơi tại vị trí 10cm trên nếp khuỷu. Đáp ứng giãn mạch lớn nhất là vào giây 45-60 sau xả hơi[49].

Nghiên cứu đã chỉ ra sự thay đổi đường kính động mạch nhỏ tới 0,1mm được đo một cách chính xác và tin cậy bằng siêu âm. Khi đánh giá độ lặp lại của phép đo, các nghiên cứu này cũng cho thấy là có hệ số biến thiên thấp. Do đó đây là phương pháp khả thi dùng để đánh giá những biểu hiện tổn thương sớm của động mạch.

Để phương pháp đo đạt kết quả tối ưu, các kỹ thuật của phép đo như thời gian garo, vị trí garo, thời điểm đo sau xả hơi cũng được tìm hiểu.



Hình 1.6. Hình ảnh siêu âm động mạch cánh tay và cách đo đường kính động mạch trên siêu âm TM (nguồn Corretti 2002 [52])



Hình 1.7. Đo đường kính động mạch cánh tay bằng siêu âm TM
(nguồn Corretti 2002 [52])

1.2.4.4. Độ dày lớp nội trung mạc động mạch đùi

❖ Đặc điểm giải phẫu hệ động mạch đùi

Hệ động mạch đùi (ĐMĐ) nối tiếp động mạch chậu ngoài từ cung đùi và kết thúc ở vòng cơ khép thứ ba trong ống Hunter, nơi xuất phát của động mạch khoeo.



Hình 1.8. Động mạch đùi
(nguồn: Nguyễn Phước Bảo Quân 2013[23])

Động mạch đùi chung

Tiếp theo động mạch chậu ngoài ở dưới cung đùi, ĐMĐ chung có chiều dài thay đổi tùy người từ 4-5cm, đường kính 12-13mm và chia thành ĐMĐ nông và ĐMĐ sâu (thường chỗ phân chia ở 4cm dưới cung đùi)[23].

Động mạch đùi nông

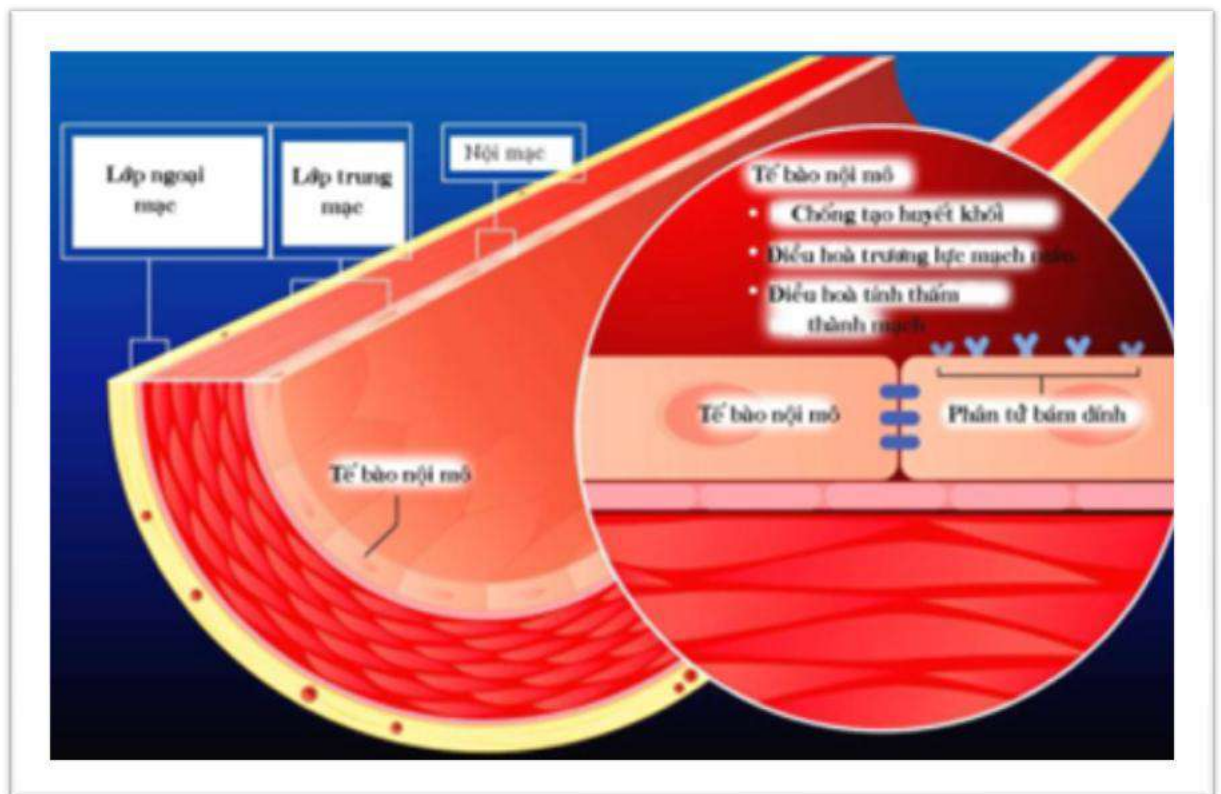
Có đường kính khoảng 7,5-11mm, chạy tiếp theo của ĐMĐ chung. Động mạch này ở khá nông, trừ ở đoạn 1/3 giữa nó chạy sâu hơn và bắt chéo cơ may. Vì vậy, có thể sờ và nghe tương đối dễ động mạch này theo đường nối điểm giữa cung đùi với bờ sau trên của lồi cầu trong xương đùi. ĐMĐ nông về thực chất là động mạch của cẳng chân và bàn chân (nó đi ngang qua đùi và chia một vài nhánh bên ở đoạn này). Động mạch này sẽ tận hết ở vòng cơ khép thứ ba (trong ống Hunter) nơi đổi tên thành động mạch khoeo (động mạch khoeo cao) và cho một nhánh lớn (nhánh nối lớn). Đây là đường tuần hoàn phụ quan trọng[23].

Động mạch đùi sâu

Là động mạch nuôi dưỡng đùi, bắt đầu từ nơi phân chia của ĐMĐ chung, thường đi phía sau hoặc sau ngoài. Đây là một đường tuần hoàn phụ rất tốt trong trường hợp tắc động mạch đùi nông. Động mạch này xuất phát khá cao và chỉ đi một đoạn ngắn trong tam giác Scarpa cùng với động mạch đùi nông, sau đó chạy dọc trong cơ khép và chia thành nhiều nhánh xuyên. Các nhánh này nối với các nhánh của động mạch ngồi (thuộc động mạch hạ vị). Khi ở tam giác Scarpa, động mạch đùi sâu cũng có các nhánh bên quan trọng về phương diện tuần hoàn phụ, các động mạch mũ trước và sau tạo thành vòng nối quanh khớp háng. Các động mạch này có thể tạo thành một thân chung và nối với động mạch ngồi. Trong trường hợp tắc động mạch đoạn đùi khoeo, các động mạch cơ tứ đầu đùi giãn to và có thể sờ thấy ở 1/3 giữa ngoài của đùi[23].

❖ Cấu tạo của mạch máu động mạch đùi

Thành động mạch cảnh có 3 lớp: nội mạc, trung mạc, ngoại mạc.



Hình 1.9. Cấu tạo 3 lớp của động mạch

(nguồn: Nguyễn Phước Bảo Quân 2013[23])

○ Lớp nội mạc: là lớp trong cùng của động mạch tiếp xúc trực tiếp với các tế bào máu bao gồm tế bào nội mạc, nguyên bào sợi và mô liên kết. Đây là vị trí thường xảy ra bệnh lý của động mạch.

○ Lớp trung mạc: là lớp dày nhất, bao gồm nhiều lớp cơ trơn hình xoắn ốc. Rải rác trong lớp cơ trơn là các sợi đàn hồi, collagen type III và proteoglycan.

○ Lớp ngoại mạc: là lớp ngoài cùng, gồm nhiều nguyên bào sợi, các tế bào mỡ, các sợi collagen và các muco-polysaccharid. Chức năng của màng là làm nền để chống đỡ và bảo vệ mạch máu[23].

❖ Một số kỹ thuật khảo sát động mạch đùi

○ Chụp cộng hưởng từ động mạch đùi đối quang

Phương pháp này cũng dùng kích thích tăng dòng chảy bằng cách làm tắc phần xa của ĐMĐ trong 5 phút, thay vì đo đường kính ĐMĐ bằng siêu âm, người ta dùng máy cộng hưởng từ 1,5 Tesla để chụp ĐMĐ trước và sau kích thích. Phương pháp này đắt và khó có thể thực hiện trên một mẫu nghiên cứu lớn.

○ **Chụp động mạch**

Đây là phương pháp chẩn đoán xâm lấn giúp nhìn rõ lòng mạch nhờ bơm trực tiếp thuốc cản quang vào lòng mạch. Dưới màn tăng sáng, lòng mạch sẽ hiện rõ giúp bác sĩ đánh giá chi tiết từng vị trí mạch. Đồng thời bằng kỹ thuật ép vào động mạch bên đối diện để ngăn không cho máu đi xuống chi bên kia và khi đó sẽ thấy rõ hơn tuần hoàn bàng hệ. Qua đó giúp đánh giá toàn diện hơn về tổn thương mạch và sự cấp máu bù qua tuần hoàn bàng hệ.

Chụp động mạch cản quang tuy là một phương pháp chẩn đoán chảy máu, nhưng với những ưu điểm vượt trội, phương pháp này được coi là tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán bệnh lý động mạch chi dưới. Thêm vào đó, chụp động mạch còn cung cấp những thông số cần thiết để quyết định bệnh nhân có thể được điều trị bằng can thiệp mạch hay mổ bắc cầu nối động mạch ngoại biên hay không.

Phương pháp này đắt và khó có thể thực hiện trên một mẫu nghiên cứu lớn.

○ **Phương pháp xạ hình động mạch**

Là phương pháp tiêm một lượng nhỏ các chất có hoạt tính phóng xạ như Iot131, Xenon133, Krypton85, ... vào mạch máu. Sau đó xem xét sự tập trung và phân bố đồng vị phóng xạ bằng các thiết bị nhấp nháy đồ từ bên ngoài. Vì vậy có thể chẩn đoán sớm tổn thương động mạch. Nhưng bất lợi của phương pháp này là có chất phóng xạ, hệ thống in hình ảnh phức tạp và không cơ động, đòi hỏi chỉ làm được ở những cơ sở y học hạt nhân. Hiện nay phương pháp này không còn được sử dụng ở Việt Nam và trên thế giới.

Có nhiều kỹ thuật dùng để khảo sát, đánh giá tổn thương ĐMĐ. Mỗi một kỹ thuật đều có giá trị khác nhau nhưng mục tiêu cuối cùng là phục vụ cho công tác phòng và điều trị VXĐM có hoặc không có triệu chứng. Nhưng một số phương pháp giá thành quá đắt hoặc là phương pháp xâm lấn, không thể tiến hành nghiên cứu trên một cỡ mẫu lớn.

❖ **Siêu âm Doppler động mạch đùi**

Siêu âm Duplex là dạng siêu âm phối hợp giữa hình ảnh siêu âm kiểu B với đo lường Doppler xung.

- Siêu âm kiểu B có ưu điểm cho phép xác định vị trí, hình dạng, kích thước của các tổn thương. Nó cũng cho phép phân biệt cấu trúc mạch với cấu trúc ngoài mạch khác. Nhược điểm của siêu âm kiểu B là đánh giá không chính xác mức độ hẹp, khó đánh giá các tổn thương có đậm độ âm giảm (huyết khối, mảng vữa xơ mới, tổ chức mỡ) và một số tổn thương tăng âm khác như mảng vữa xơ can xi hóa cần phân biệt với nhiều kỹ thuật. Siêu âm có độ phân giải cao khó đánh giá được các tổn thương ở sâu (do độ xuyên của chùm siêu âm chỉ là 2-3cm)[23].

- Doppler xung (pulsed wave Doppler), phát sóng dạng xung với đầu dò có một tinh thể vừa có chức năng phát và nhận sóng phản hồi. Sóng âm được phát đi theo từng chuỗi xung dọc theo đường quét của đầu dò, song chỉ những xung phát hồi tại vị trí lấy mẫu là được ghi nhận và xử lý. Kích thước và độ sâu vùng lấy mẫu có thể thay đổi, nhờ đó phân biệt được tín hiệu Doppler tại các độ sâu khác nhau. Doppler xung có thể nhận biết được vị trí của dòng chảy, song lại có một nhược điểm là bị hạn chế trong việc đo các dòng máu có vận tốc cao do xuất hiện hiện tượng gập phỏ. Sự kết hợp hình ảnh siêu âm kiểu B và Doppler xung được gọi là Duplex sonography. Một trong những đặc tính nổi bật của siêu âm là độ phân giải thời gian tốt, có thể tạo được hình ảnh mới mỗi giây, do đó có thể khảo sát được sự chuyển động chi tiết của các cấu trúc như tim và mạch máu. Kỹ thuật siêu âm Doppler còn cho phép quan sát được kiểu dòng chảy và mối liên quan của dòng chảy với giải phẫu mạch máu[23].

- Quy trình kỹ thuật ghi siêu âm - Doppler động mạch

Tư thế: bệnh nhân nằm, người khám ngồi bên phải bệnh nhân.

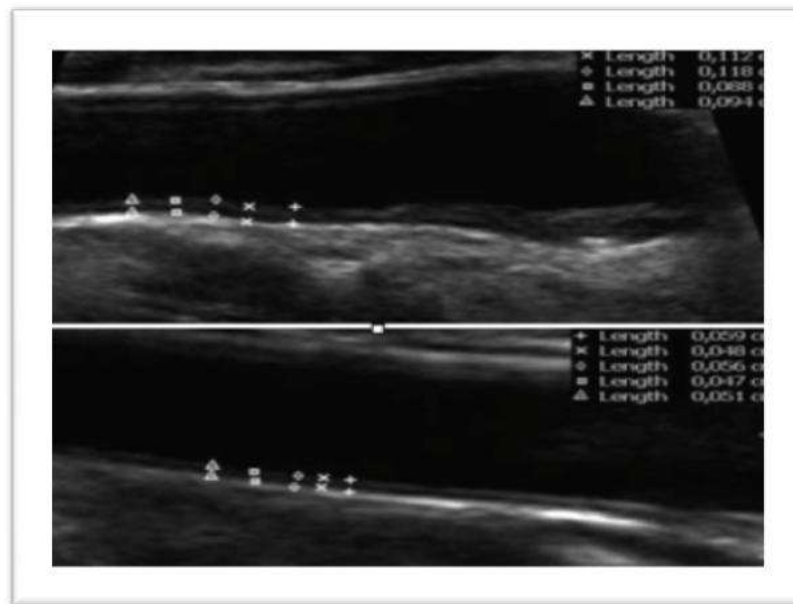
Thiết bị: máy siêu âm, phần mềm mạch máu cài sẵn và hình ảnh 2D, màu và phỏ Doppler.

Vị trí thăm khám ĐMĐ: khám lần lượt các động mạch chi dưới: đùi chung, đùi nông, đùi sâu. Sau đó, đưa đầu dò theo chiều dài của ĐMĐ nông đến nơi tiếp giáp động mạch khoeo cao để hoàn tất thăm khám. Bằng kỹ thuật này, ba lớp áo của động mạch trên siêu âm (nội, trung, ngoại mạc và lớp rìa ngoại mạc) được trông rõ nhất[23].

- Cách đo các thông số về hình thái động mạch đùi

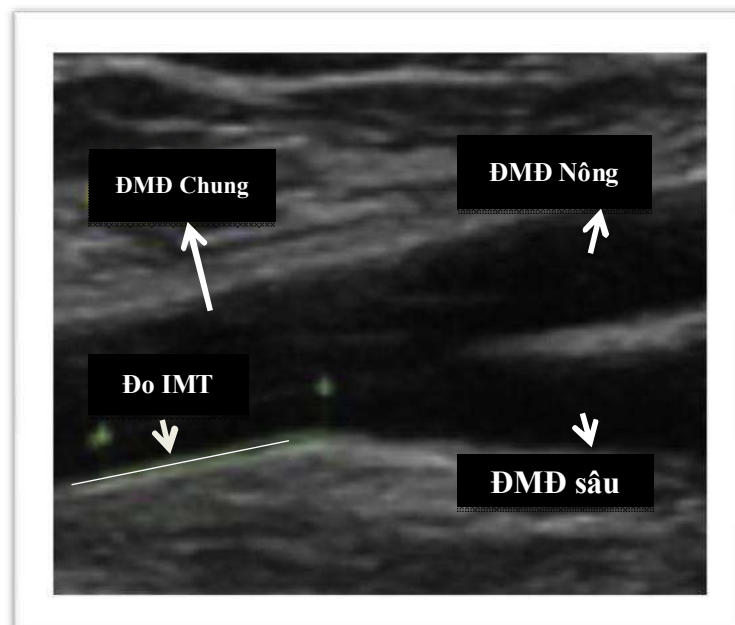
Xác định trên siêu âm cắt lớp (kiểu B)

Độ dày nội-trung mạc động mạch (IMT):Việc xác định và đo đạc được khuyến cáo sử dụng chương trình vẽ và tính tự động IMT.



Hình1.10. Cách đo nội-trung mạc động mạch đùi trên siêu âm 2D
(nguồn: Wassel, C. L.[142])

Vị trí đo động mạch đùi: ngay chỗ trước chia nhánh động mạch đùi sâu và thành sau của động mạch được chọn để đo.



Hình1.11. Vị trí đo nội-trung mạc động mạch đùi trên siêu âm 2D
(nguồn: Wassel, C. L.[142])

Độ dày IMT động mạch là khoảng cách giữa hai rìa trên đường ranh giới lòng mạch - lớp nội mạc thành xa động mạch cho đến rìa trên đường ranh giới trung mạc - ngoại mạc.

Đường kính trong động mạch (d , mm) bằng khoảng cách giữa bờ ngoài của đường phân cách nội mạc - lòng mạch của thành phần gần và rìa trong đường phân cách nội mạc - lòng mạch của thành xa động mạch.

Đường kính ngoài của động mạch (D , mm) được đo từ bờ trên của đường ranh giới trung - ngoại mạc thành gần của động mạch cho đến bờ trên của đường ranh giới trung - ngoại mạc thành xa[23].

○ Xác định mảng vữa xơ động mạch

Một đồng thuận về định nghĩa, ý nghĩa lâm sàng cũng như cách xác định độ dày IMT của động mạch được đưa ra tại hội nghị về đột quỵ Châu Âu lần thứ 13 tổ chức tại Mannheim (Đức) năm 2004 và được bổ sung sau đó ở hội nghị lần thứ 14 tại Brussels (Bi) năm 2006[136]. Theo đó, nhiều tiêu chuẩn đã được xác lập để phân định giữa một bên là dày IMT với một bên là mảng vữa xơ thực thụ: mảng vữa xơ được xác định như dày khu trú lồi vào lòng động mạch một khoảng tối thiểu là 0,5mm hoặc 50% giá trị bề dày lớp trung-nội mạc hoặc dày trên 1,5mm tính từ mặt phân cách trung-nội mạc đến mặt phân cách lòng mạch[136].

Tính chất mảng vữa xơ: đồng nhất hoặc không đồng nhất. Dựa vào tính chất cản âm của mảng xơ vữa, ta có thể đánh giá cấu trúc của mảng vữa xơ theo các mức độ như sau:

Mảng vữa xơ mới: có đậm độ âm thấp (hoặc không âm) do chứa nhiều lipid. Độ âm của mảng này giống độ âm tổ chức (cơ đùi) xung quanh.

Mảng vữa xơ: có đậm độ âm trung bình, tức là đậm độ âm cao hơn tổ chức cơ xung quanh nhưng thấp hơn ngoại mạc động mạch. Thành phần mảng vữa xơ chủ yếu là sợi collagen

Mảng vữa xơ calci hóa: có đậm độ âm cao với bóng cản âm.

Mảng vữa xơ biến chứng: là mảng vữa xơ có loét trong mảng hay tạo huyết khối gây bít tắc hoàn toàn trong lòng mạch. Đánh giá mảng vữa xơ biến chứng chủ yếu dựa trên bề mặt mảng vữa xơ. Hình ảnh loét là hình ảnh khuyết trên bề mặt

mảng vừa xơ, bờ sắc, có dòng màu trong lỗ khuyết, cả trên hai bình diện cắt dọc và cắt ngang, đánh giá bằng siêu âm màu[23].

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU CÁC BIẾN ĐỔI ĐỘNG MẠCH VÀ GIẢN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY CÁNH TAY Ở TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER

Nghiên cứu về hình thái và chức năng động mạch bằng siêu âm Doppler đã được nhiều nhà nghiên cứu quan tâm trong thập kỷ qua và ngày càng phát triển mạnh mẽ trong vài năm trở lại đây theo sự tiến bộ dần của siêu âm Doppler. Các động mạch được quan tâm như: động mạch cảnh, động mạch đùi, động mạch chủ bụng...trong đó tần suất nghiên cứu về động mạch cảnh là nhiều hơn cả (vì đây là động mạch rất thuận tiện cho việc khảo sát và nghiên cứu). Tùy vào mức độ tổn thương động mạch ngoại vi giúp dự báo nguy cơ tim mạch. Trong nghiên cứu này chúng tôi tiến hành khảo sát trên ĐMĐ, cũng là động mạch lớn của cơ thể để đóng góp thêm tư liệu về bệnh lý ĐMĐ (động mạch chưa nhận được nhiều sự quan tâm của các tác giả trong nước và nước ngoài), và giúp dự báo nguy cơ tim mạch rất tốt cũng như thông qua đánh giá chỉ số FMD để khảo sát rối loạn chức năng nội mạc của động mạch ngay từ khi chưa có tạo thành VXĐM là rất có ý nghĩa trên lâm sàng để hạn chế các biến cố về tim mạch.

1.3.1. Các nghiên cứu nước ngoài

Nghiên cứu của PaivansaloMJ và cộng sự (2000), trên 502 phụ nữ tuổi từ 40 – 60 tuổi có THA và nhóm không THA thấy rằng đường kính động mạch chủ bụng, động mạch chậu, ĐMĐ cũng như tỷ lệ có mảng vừa xơ xác định bằng siêu âm có liên quan chặt chẽ với huyết áp, tuổi và một số yếu tố nguy cơ tim mạch khác như BMI[112].

Trong báo cáo về sự tương quan của độ dày IMT động mạch đùi và mức độ nặng của bệnh động mạch vành của tác giả Kirhmajer MV (2011) đã ghi nhận: dày IMT động mạch đùi là một yếu tố dự báo độc lập về nguy cơ bệnh mạch vành cho các đối tượng lớn tuổi[81].

Năm 2013, Lambrinoudaki I và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu 120 PNMK khỏe mạnh, tuổi 41 đến 60 ghi nhận VXĐM không triệu chứng có liên quan đến tuổi, năm mãn kinh, chỉ số HOMA-IR và THA. Nghiên cứu cũng cho rằng VXĐM

không triệu chứng có liên quan chặt chẽ với PNMK ngay cả khi những người phụ nữ đó không có các yếu tố nguy cơ về tim mạch[84].

Đề nghiên cứu “Tần suất và các yếu tố nguy cơ liên quan đến vữa xơ động mạch đùi ở những phụ nữ lớn tuổi ở Anh” Leng GC và cộng sự (2000) đã tiến hành khảo sát trên 367 PNMK tuổi (56-77) ghi nhận: 2/3 số phụ nữ tham gia vào nghiên cứu có mảng VXĐM đùi. Những phụ nữ có mảng VXĐM đùi thì tăng nguy cơ bị thiếu máu cục bộ ở tim, kèm theo có đau thắt ngực[88].

Một nghiên cứu khác của tác giả Crispo S và cộng sự năm 2010 về “Mãn kinh làm tăng nguy cơ vữa xơ động mạch cảnh ở người tăng huyết áp” trên 399 PNMK và 564 PNTMK. Tác giả nhận định ở PNTMK tăng IMT (34%), có mảng vữa xơ (28%), ở phụ nữ mãn kinh IMT tăng cao hơn 37%, tỷ lệ có mảng vữa xơ nhiều hơn PNTMK chiếm 48%, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [54].

Sutton Tyrrell nghiên cứu trên 292 PNTMK và 294 PNMK theo dõi dọc 5-8 năm ghi nhận: IMT trung bình 0,69 mm, có mảng vữa xơ 25% ở PNTMK, IMT trung bình 0,77 mm, có mảng vữa xơ 54% ở PNMK, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$) [131].

Yu (2009), nghiên cứu 518 PNMK trong độ tuổi 50 - 64 về “Vữa xơ động mạch và các yếu tố nguy cơ ở phụ nữ mãn kinh Trung Quốc” nhận thấy: có 21,8% có mảng vữa xơ, gặp nhiều nhất ở khu vực chia 2 của ĐMC, huyết áp tâm thu tương quan với IMT có ý nghĩa thống kê; TG, LDL-C, tỷ lệ VB/VM cũng tương quan thuận với IMT và VXĐM cảnh[153].

Nghiên cứu “Vai trò của giãn mạch qua trung gian dòng chảy và các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ sau mãn kinh” của Rossi R trên 2.264 PNMK tuổi trung bình (54 ± 6), thời gian theo dõi kéo dài (45 ± 13) tháng. Kết quả sau khi điều chỉnh tuổi và các nguy cơ truyền thống, nguy cơ tương đối của biến cố tim mạch gia tăng ở nhóm có mức tam phân vị FMD thấp ($RR = 1,0; 1,3$ và $4,42; p < 0,001$ tương ứng cho các mức $FMD \geq 8,1\%; 4,6$ đến 8% và $\leq 4,5\%$). Ở nhóm có mức $FMD \leq 4,5\%$ thì có nguy cơ biến cố tim mạch gấp 4 lần so với nhóm có mức $FMD \geq 8,1\%$ [122].

Kết quả nghiên cứu của Yeboah J., đo FMD ở 2792 người tuổi từ 72-89 và theo dõi 5 năm. Giảm FMD được xác định là một yếu tố dự báo các biến cố tim

mạch như nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tái tạo mạch vành, đột quy, ngừng tim và tử vong do bệnh mạch vành[152].

Nghiên cứu của Shechter trên 46 bệnh nhân bệnh mạch vành và 64 người khỏe mạnh. Kết quả FMD ở nhóm có bệnh mạch vành thấp hơn so với nhóm chứng khỏe mạnh ($9,5 \pm 8\%$ so với $13,5 \pm 8\%$; $p = 0,012$). Có tương quan nghịch giữa FMD với số lượng các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng. Theo dõi trong 15 tháng thì nhóm FMD $< 6\%$ có tỷ lệ bắt cầu động mạch vành cao hơn so với nhóm có FMD $> 6\%$. Như vậy FMD là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với các biến cố mạch vành[127].

1.3.2. Các nghiên cứu ở trong nước

Cho đến nay, tại Việt Nam có nhiều nghiên cứu về hệ động mạch và FMD bằng siêu âm Doppler trên các đối tượng khác nhau, và đặc biệt trong một vài năm gần đây thì siêu âm đã trở thành phương pháp thăm dò hỗ trợ không thể thiếu đối với các bác sĩ lâm sàng.

Nghiên cứu của tác giả Ngô Minh Tuấn khi “Khảo sát một số đặc điểm hình thái động mạch cảnh đoạn ngoài sọ bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân tăng huyết áp có tiền đái tháo đường”, đã phát hiện bệnh nhân THA có tiền ĐTĐ có lớp IMT dày hơn so với bệnh nhân THA không có tiền ĐTĐ ($p < 0,05$). Ở nhóm THA có tiền ĐTĐ, tỷ lệ có mảng vữa xơ 95,7%, tỷ lệ có hẹp động mạch chủ 10,1%[20].

Khi tìm hiểu mối liên quan giữa IMT động mạch đùi và THA, Trần Hồng Nhị đã thu được kết quả là 50,5% bệnh nhân THA có dày IMT động mạch đùi, nhiều hơn và rõ rệt hơn so với nhóm không THA ($p < 0,001$). Độ dày IMT động mạch đùi tăng dần theo tuổi và dày IMT động mạch đùi có liên quan đến VXĐM ($p < 0,001$)[21].

Qua phân tích kết quả nghiên cứu biến đổi hình thái và chức năng động mạch cảnh ngoài sọ bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân nhồi máu não, Trần Văn Trung và cộng sự thấy có sự tăng khá cao độ dày IMT, tỷ lệ tăng độ dày IMT và chỉ số kháng insulin ở bệnh nhân đột quy nhồi máu não cao hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$)[28].

Lương Hải Đăng và cộng sự (2013), nghiên cứu mối liên quan giữa độ dày IMT động mạch cảnh gốc với tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2

ghi nhận: độ dày IMT động mạch cảnh gốc có mối tương quan mức độ vừa với tổn thương động mạch vành và là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa thống kê với điểm SYNTAX ở bệnh nhân ĐTD típ 2[4].

Huỳnh Kim Phụng và cộng sự khi tìm hiểu giá trị độ dày lớp IMT động mạch cảnh chung đối với chẩn đoán bệnh động mạch vành trong hội chứng mạch vành cấp, tác giả đã ghi nhận: bề dày IMT động mạch cảnh chung (1,22mm) có giá trị chẩn đoán bệnh động mạch vành trong hội chứng vành cấp với độ nhạy 78,6% và độ đặc hiệu 73,4%[22].

Nguyễn Quốc Việt, khi phân tích tương quan giữa bề dày IMT động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân bệnh động mạch vành đã cho thấy: có tương quan thuận giữa độ dày IMT động mạch đùi với tuổi ($r = 0,319$ và $p < 0,001$), huyết áp tối đa ($r = 0,351$ và $p < 0,05$), glucose máu lúc đói ($r = 0,404$ và $p < 0,001$)[29].

Nghiên cứu giãn mạch qua trung gian dòng chảy ở động mạch cánh tay bằng siêu âm trên bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa của Nguyễn Hải Thủy cho kết quả: THA, nồng độ TG và glucose máu liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc, giá trị FMD của nhóm hội chứng chuyển hóa thấp hơn so với nhóm chứng ($5,00 \pm 3,16\%$ so với $11,89 \pm 3,86\%$) với ($p < 0,001$)[26].

Võ Bảo Dũng nghiên cứu ở 102 bệnh nhân ĐTD típ 2 mới phát hiện đã kết luận: tỷ lệ giảm FMD ở bệnh nhân ĐTD típ 2 cao hơn so với nhóm chứng (59,8% so với 24%; $p < 0,01$). Nhóm ĐTD típ 2 có nguy cơ giảm FMD cao gấp 4,7 lần so với nhóm chứng. Nhóm giảm FMD có nguy cơ dày IMT gấp 3,3 lần so với nhóm không giảm FMD [9].

Nguyễn Thu Hiền và cộng sự (2017), tìm hiểu mối liên quan của FMD với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ĐTD típ 2 có rối loạn lipid đã rút ra nhận xét: FMD ở bệnh nhân ĐTD típ 2 có rối loạn lipid thấp hơn so với bệnh nhân ĐTD típ 2 không có rối loạn lipid máu và nhóm chứng khỏe mạnh. FMD ở bệnh nhân ĐTD típ 2 phát hiện lần đầu rối loạn lipid máu có tương quan nghịch với vòng eo, huyết áp tâm trương[12].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên phụ nữ trong đó có 232 phụ nữ mãn kinh và 58 phụ nữ chưa mãn kinh.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Tiêu chuẩn chọn phụ nữ mãn kinh

Theo kết quả một số nghiên cứu, tuổi mãn kinh trung bình của phụ nữ Việt Nam nằm trong khoảng 47 ± 4 đến $49,3 \pm 3,1$ tuổi[1],[11]. Chúng tôi lấy tuổi mãn kinh trung bình thấp nhất của phụ nữ Việt Nam là 47 để lựa chọn phụ nữ tham gia vào trong nghiên cứu. Trong quá trình phỏng vấn, chúng tôi chỉ đưa vào nghiên cứu những phụ nữ có độ tuổi từ 47 đến 60 tuổi và thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

- Là những PNMK đã dừng kinh liên tục ≥ 12 tháng mà không do một nguyên nhân bệnh lý nào khác gây ra (sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán mãn kinh của tổ chức y tế thế giới[145]).

- Tuổi không quá 60 tuổi.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chọn phụ nữ chưa mãn kinh

- Phụ nữ có kinh nguyệt đều tuổi từ 47 đến 57 tuổi.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Phụ nữ mãn kinh

- Phụ nữ đang điều trị liệu pháp hormone thay thế.
- Phụ nữ cắt bỏ buồng trứng, tử cung.
- Phụ nữ bị gù vẹo hay cong cột sống.
- Phụ nữ bệnh nặng, ác tính kèm theo.
- Phụ nữ đang điều trị thuốc suy giảm miễn dịch.
- Phụ nữ được chẩn đoán ĐTĐ và đang được điều trị ĐTĐ, biến chứng của ĐTĐ.
- Phụ nữ đang điều trị THA nguyên phát, thứ phát và biến chứng của THA.

- Phụ nữ được chẩn đoán rối loạn lipid và có tiền sử điều trị rối loạn lipid máu hoặc đang điều trị rối loạn lipid.
- Bệnh tim mạch khác kèm theo như: bệnh tim bẩm sinh, bệnh van tim, bệnh cơ tim, bệnh màng trong và màng ngoài tim.
- Cửa sổ siêu âm không đạt kỹ thuật.
- Phụ nữ có đường kính động mạch cánh tay < 3mm trước khi làm nghiệm pháp gây tăng dòng chảy.
- Phụ nữ có bệnh động mạch ngoại vi và suy tĩnh mạch chi dưới.

Phụ nữ chưa mãn kinh

- Mắc các bệnh cấp tính đang điều trị.
- Phụ nữ mắc bệnh ĐTĐ và THA.
- Phụ nữ có bệnh tim mạch, động mạch ngoại vi và suy tĩnh mạch chi dưới.
- Phụ nữ có đường kính động mạch cánh tay < 3mm trước khi làm nghiệm pháp gây tăng dòng chảy.
- Cửa sổ siêu âm không đạt kỹ thuật.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Tiến cứu, cắt ngang, có so sánh đối chứng.

2.2.2. Cỡ mẫu

Lấy mẫu thuận tiện.

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu

Tại khoa khám bệnh theo yêu cầu và khoa khám bệnh ngoại trú của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

2.2.4. Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 04/2014 đến tháng 05/2015.

2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu

Tiến hành thu thập dữ liệu từ phụ nữ tham gia nghiên cứu.

Chúng tôi trực tiếp hỏi bệnh sử, tiền sử và khám lâm sàng tất cả phụ nữ đến khám bệnh.

Hỏi bệnh: phụ nữ tham gia nghiên cứu được hỏi bệnh theo mẫu bệnh án riêng (xem phụ lục 1), chú ý tiền sử bản thân và gia đình về các yếu tố nguy cơ như: THA, ĐTĐ, bệnh động mạch vành, tai biến mạch máu não, bệnh mạch máu ngoại vi, RL lipid máu.

Khám lâm sàng:

Thu thập số liệu theo bệnh án mẫu, nhằm đánh giá tình trạng chung, dấu hiệu sinh tồn, tình trạng bệnh tim mạch, khám mạch ngoại vi.

Xét nghiệm cận lâm sàng:

Bệnh nhân được làm các xét nghiệm như: glucose máu lúc đói, insulin máu, các thành phần lipid, estradiol, testosterone máu, và hs-CRP.

Khảo sát mạch máu bằng siêu âm:

Đo độ dày IMT động mạch đùi và đo đường kính động mạch cánh tay trước và sau khi làm nghiệm pháp giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay.

2.2.6. Các chỉ tiêu nghiên cứu

❖ Các chỉ tiêu lâm sàng

- **Tuổi:** là biến định lượng liên tục, được tính từ năm sinh cho đến thời điểm bệnh nhân được lấy vào nghiên cứu.

- **Vòng bụng (cm):** sử dụng thước vải pha nilong của thợ may có đối chiếu với thước kim loại. Đối tượng nghiên cứu đứng thẳng, hai chân rộng bằng vai, thở đều, nới rộng quần áo.

Vòng bụng được đo ở cuối thì thở ra, vị trí đo ngang qua rốn. Đơn vị tính bằng cm, sai số không quá 0.5cm. Đo hai lần và có thể đo lần thứ ba nếu kết quả của hai lần đo trước sai biệt nhau $> 5\%$ (± 1 cm).

Lấy trung bình cộng của hai lần đo gần nhau nhất.

Đo vòng bụng chính xác đến 0,5cm.

Đơn vị biểu thị cm.

- **Vòng hông (cm):**

Dụng cụ: thước vải pha nylon của thợ may để đo vòng bụng.

Tiến hành đo: đo ngang qua bờ trên mấu chuyển lớn hai bên xương đùi, đơn vị tính bằng cm. Đo vòng hông chính xác đến 0,5cm.

Đơn vị biểu thị: cm.

○ **Tỷ lệ vòng bụng/vòng hông (cm)**

Bình thường: tỷ vòng bụng/vòng hông < 0,85 ở nữ

○ **Chỉ số khối lượng cơ thể (BMI kg/m²):**

Dụng cụ: cân bàn hiệu SMIC sản xuất tại Trung Quốc. Đơn vị đo cân nặng là kg và số đo được tính chính xác đến 0,1 kg.

Đo chiều cao: bệnh nhân đứng thẳng theo tư thế đứng nghiêm, bốn điểm phía sau là chẩm, lưng, hông và gót chân sát thước đo. Từ từ hạ thanh ngang của thước đo xuống. Khi thanh ngang của thước đo chạm điểm cao nhất của đỉnh đầu thì dừng lại và đọc kết quả. Đơn vị chiều cao được tính bằng mét và số đo được tính chính xác đến 0,5 cm.

Đo cân nặng: bệnh nhân được đo cân nặng đồng thời với chiều cao trên bàn cân SMIC.

Tính chỉ số khối lượng cơ thể (BMI)

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \text{cân nặng (kg) / [chiều cao (m)]}^2$$

Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán béo phì của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2004 dành cho người trưởng thành Châu Á [143].

BMI (kg/m ²)	Phân độ
<18,5	Gầy
18,5 – 22,9	Bình thường
23 – 27,4	Thừa cân
27,5 – 32,4	Béo phì độ I
32,5 – 37,4	Béo phì độ II
≥ 37,5	Béo phì độ III

BMI trong nghiên cứu được chia thành hai nhóm: BMI < 23 và BMI ≥ 23.

○ **Đo huyết áp**

Dụng cụ: máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALPK 2 và ống nghe (Nhật Bản sản xuất).

Chuẩn bị đo huyết áp:

Đo huyết áp được tiến hành vào buổi sáng. Trước khi đo 30 phút cho bệnh nhân nghỉ ngơi, thư giãn, nhịn ăn sáng.

Tiến hành:

Bệnh nhân được đo ở tư thế ngồi dựa lưng vào ghế, hai cánh tay để trần đặt trên bàn ngang tim. Mỗi bệnh nhân được đo 2 lần, mỗi lần cách nhau 1 -2 phút. Bao hơi rộng ít nhất 12cm và dài ít nhất 26cm, bờ dưới của bao hơi đặt trên nếp khuỷu tay 3cm. Lấy kết quả trung bình của hai lần đo, nếu giữa hai lần đo đầu tiên trị số huyết áp chênh lệch nhiều $> 5\text{mmHg}$ thì đo thêm nhiều lần nữa.

Xác định con số huyết áp:

- Huyết áp tâm thu (HATTh) pha I Korotkoff
- Huyết áp tâm trương (HATTr) pha V Korotkoff
- Huyết áp trung bình = $\text{HATTr} + (\text{HATTh} - \text{HATTr})/3$

Đánh giá kết quả:

Tăng huyết áp (THA) được xác định khi huyết áp tâm thu (HATTh) ≥ 140 mmHg và/ hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg.

Phân loại THA theo hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam 2014 [14].

Bảng 2.2. Phân loại huyết áp theo Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam cập nhật 2014

Phân loại huyết áp	HATTh(mmHg)	HATTr(mmHg)
Tối ưu	<120	<80
Bình thường	120-129	80-84
Bình thường cao	130-139	85-89
Độ 1: THA	140-159	90-99
Độ 2: THA	160-179	100-109
Độ 3: THA	≥ 180	≥ 110
THA TTh đơn độc	≥ 140	< 90
Tiền tăng huyết áp: kết hợp huyết áp bình thường và bình thường cao, nghĩa là HATT từ 120-139mmHg và HATTr từ 80-89mmHg.		

(Nguồn: Hội tim mạch học Quốc gia Việt Nam: khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị và dự phòng tăng huyết áp, 2014)

Khi HATT và HATTr nằm hai mức độ khác nhau, chọn mức độ cao hơn để phân loại. THA tâm thu đơn độc cũng được đánh giá theo mức độ 1, độ 2 hay độ 3 theo giá trị của HATT nếu HATTr < 90mmHg.

Huyết áp động mạch trung bình = (2 huyết áp tâm trương + huyết áp tâm thu)/3.

❖ **Các chỉ tiêu cận lâm sàng**



Hình 2.1. Máy xét nghiệm sinh hóa

○ **Định lượng glucose máu (mmol/L):**

Phương pháp tiến hành: đối tượng nhịn đói qua đêm tối thiểu 10 giờ, mẫu máu được lấy sáng hôm sau trước khi ăn sáng.

Định lượng glucose máu trên máy sinh hóa tự động Cobas e 411 (hãng Hitachi Nhật) tại khoa sinh hóa Bệnh viện đa khoa Trung ương Thái Nguyên theo phương pháp GOP –PAP. Sử dụng bộ kit chế sẵn của hãng Beckman Coulter Đức.

Đơn vị tính là mmol/l, độ nhạy đạt tới 0,04mmol/L.

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền ĐTĐ típ 2: dựa theo tiêu chuẩn của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2014[35].

Tiền ĐTĐ típ 2 được chẩn đoán khi thỏa mãn 1 trong 3 điều kiện sau đây và phải có ít nhất hai lần xét nghiệm ở hai thời điểm khác nhau:

Rối loạn đường máu lúc đói, đường máu lúc đói từ 5,6mmol/L đến 6,9mmol/L (100 – 125mg/dL), hoặc:

Rối loạn dung nạp glucose, glucose máu 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp dung nạp đường từ 7,8mmol/L đến 11mmol/L (140 – 199mg/dL), hoặc:

HbA1c từ 5,7 đến 6,4%.

❖ Định lượng nồng độ estradiol, testosterone, insulin và tính chỉ số HOMA-IR

Định lượng estradiol, testosterone, insulin huyết tương lúc đói theo phương pháp điện hóa phát quang miễn dịch trên máy miễn dịch tự động Cobas e 411.

Hóa chất sử dụng bộ kit chế sẵn của hãng Roche Pháp. Đơn vị tính của estradiol: pg/ml, testosterone: ng/ml, insulin: μ UI/ml.

Đánh giá estradiol và testosterone:

Nồng độ estradiol và testosterone nhỏ hơn 25% tứ phân vị của nhóm chứng được coi là giảm, $\geq 25\%$ tứ phân vị của nhóm chứng được coi là bình thường.

Chỉ số HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment – Insulin Resistant) là chỉ số kháng insulin.

Công thức tính $HOMA-IR = G_0 \times I_0 / 22,5$.

Trong đó G_0 : là nồng độ glucose máu lúc đói.

I_0 : nồng độ insulin máu lúc đói.

Chọn giá trị HOMA-IR ở mức 75% tứ phân vị của nhóm chứng làm điểm cắt giới hạn để xác định tỉ lệ kháng insulin của nhóm bệnh.

Trong nghiên cứu này chúng tôi xác định được giá trị tứ phân vị cao nhất của chỉ số HOMA-IR ở nhóm PNCKM là 1,33. Do vậy, chỉ số HOMA-IR lớn hơn tứ phân vị cao nhất (1,33) của nhóm chứng được coi là kháng insulin.

❖ Định lượng hs-CRP (high-sensitivity C-reactive protein)

Định lượng hs-CRP theo phương pháp miễn dịch đo độ đục, trên máy sinh hóa tự động Cobas e 411 và thuốc thử của hãng Randox (Anh). Nồng độ hs-CRP được tính bằng đơn vị mg/L, độ nhạy kỹ thuật là 0,1 mg/L và tuyến tính đến 4mg/L, quá giới hạn này mẫu sẽ được pha loãng tự động và kết quả nhân với hệ số pha loãng.

Nếu mức độ hs-CRP là bình thường theo chuẩn khoa sinh hóa Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên $\leq 3\text{mg/L}$.

Giới hạn phát hiện thấp nhất của xét nghiệm này là $< 0,10\text{mg/L}$.

Nguyên tắc: hs-CRP trong huyết thanh sẽ kết hợp với kháng thể hs-CRP có sẵn trong dung dịch của thuốc thử. Phức hợp kháng nguyên – kháng thể CRP có sẵn trong dung dịch thử trở nên đục, độ đục này thay đổi tùy theo nồng độ hs-CRP có trong mẫu huyết thanh. Đo độ đục bằng máy phổ quang và quy đổi ra giá trị mg/L .

Loại bỏ khỏi nghiên cứu các trường hợp hs-CRP $> 24\text{mg/L}$ (có khả năng bị nhiễm khuẩn cấp).

Đánh giá: hs-CRP ở mức nguy cơ khi giá trị hs-CRP lớn hơn 75% tứ phân vị của nhóm chứng.

❖ Định lượng các thành phần lipid

Cholesterol toàn phần: định lượng theo phương pháp so màu enzym, kỹ thuật CHOP-PAP (test quang phổ men) với kit Cholesterol FS* (DiaSys).

TG: định lượng theo phương pháp so màu enzym với kit Triglycerid GPO-PAP.

HDL-C: định lượng bằng phương pháp Burstein và Lopes-Virella với kỹ thuật CHOP- PAP. Nồng độ HDL- C bình thường của người Việt Nam là $0,9 - 2 \text{ mmol/l}$.

LDL-C: tính gián tiếp theo công thức FRIEDEWALD

$$\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{TC} - (\text{TG}/5 + \text{HDL-C})$$

Công thức này chỉ có giá trị trong trường hợp $\text{TG} < 4\text{g/L} (< 4,57\text{mmol/l})$.

Rối loạn lipid máu được đánh giá chủ yếu bằng định lượng các thành phần lipid máu. Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán và điều trị rối loạn Lipid máu năm 2014[13].

Khi kết quả xét nghiệm có bất thường một trong những thành phần lipid:

- Triglycerid tăng $> 1,7\text{mmol/l}$ và, hoặc
- Cholesterol tăng $> 5,2\text{mmol/l}$ và, hoặc
- HDL-Cholesterol giảm $< 1\text{mmol/l}$ và, hoặc
- LDL-Cholesterol tăng $> 3,4\text{mmol/l}$

Chúng tôi phân các lipid thành các nhóm như sau trong nghiên cứu:

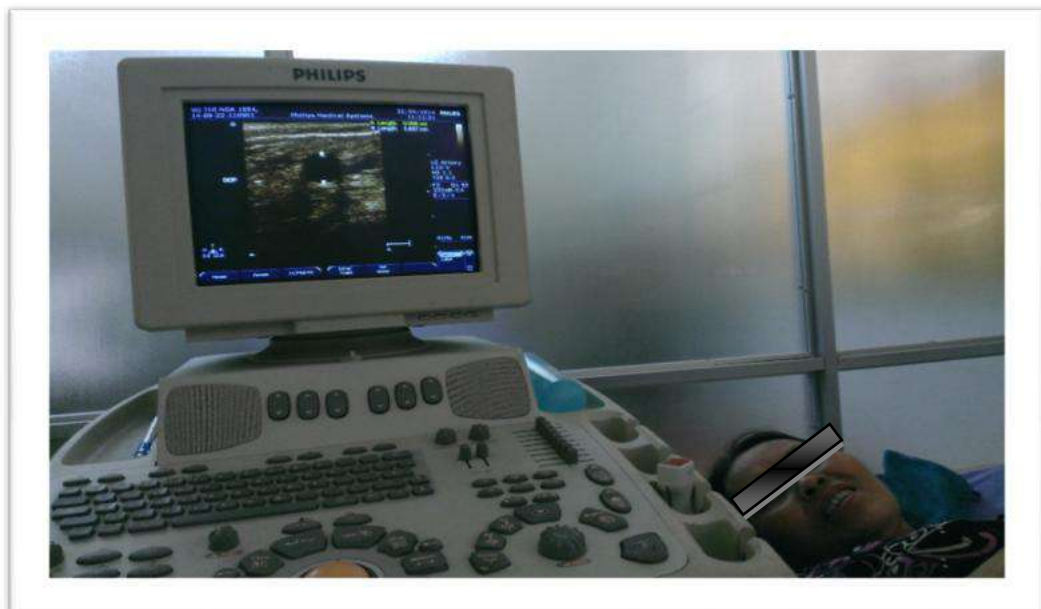
Các thông số	Phân nhóm	
CT	< 5,2mmol/l	≥ 5,2mmol/l
TG	< 1,7mmol/l	≥ 1,7mmol/l
HDL-C	< 1mmol/l	≥ 1mmol/l
LDL-C	< 3,4mmol/l	≥ 3,4mmol/l
Non-HDL-C	< 3,4mmol/l	≥ 3,4mmol/l

Tính Non-HDL-C = CT – HDL-C

❖ Khảo sát mạch máu

Siêu âm động mạch đùi

- Chuẩn bị bệnh nhân: giải thích bệnh nhân trước khi thực hiện kỹ thuật, bộc lộ vùng bệnh để có thể khảo sát được ĐMĐ thuận lợi (bệnh nhân đã được bác sĩ giải thích và đặt lịch hẹn từ lần khám trước).
- Tư thế: bệnh nhân nằm, người khám ngồi bên phải bệnh nhân đảm bảo vừa quan sát được vị trí động mạch khảo sát vừa thấy được màn hình siêu âm để điều chỉnh cho hình ảnh tối ưu nhất.



Hình 2.2. Giải thích và chuẩn bị bệnh nhân trước siêu âm động mạch đùi Lê thị K

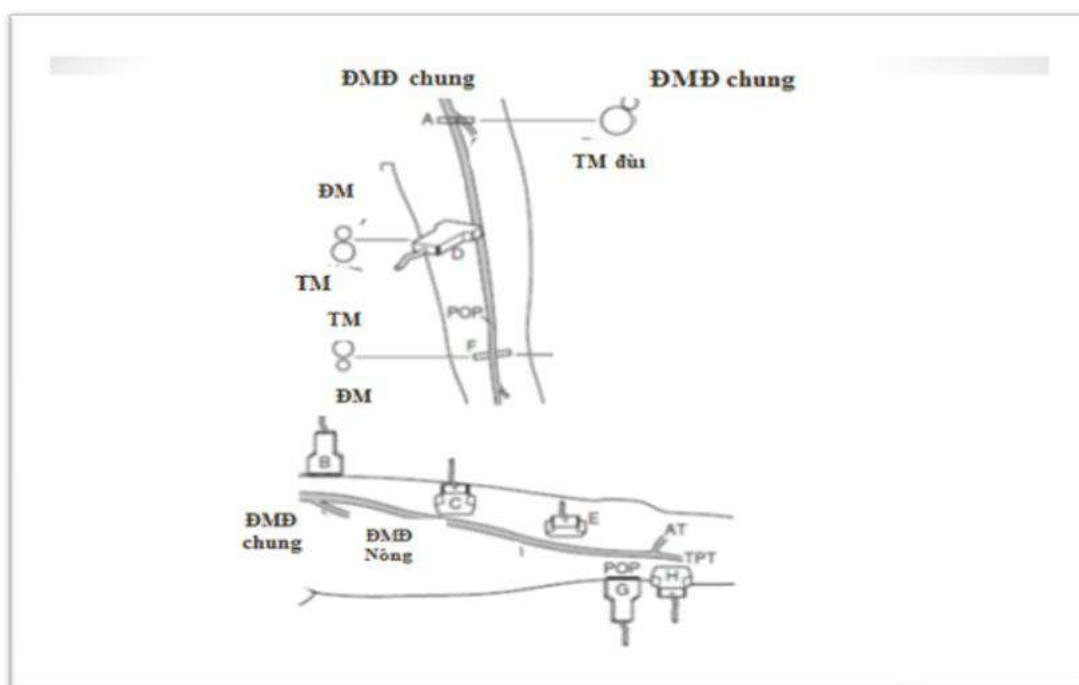
Thiết bị: máy siêu âm Doppler màu Philips HD 11XE với đầu dò Linear 7,5 MHz, phần mềm mạch máu cài sẵn và hình ảnh 2D, màu và phổ Doppler.

○ Vị trí thăm khám động mạch đùi: khám lâm lượt các động mạch chi dưới: đùi chung, đùi nông, đùi sâu. Sau đó, đưa đầu dò theo chiều dài của động mạch đùi nông đến nơi tiếp giáp động mạch khoeo cao để hoàn tất thăm khám. Bằng kỹ thuật này, ba lớp áo của động mạch trên siêu âm (nội-trung mạc, ngoại mạc và lớp rìa ngoại mạc) được trông rõ nhất[23].

❖ Các bước khảo sát động mạch đùi:

○ Bước 1: để thuận tiện cho việc lần theo đường đi của ĐMĐ, chúng tôi tiến hành kẻ đường nối từ điểm giữa nếp bẹn cho đến mắt trong lồi cầu trong xương đùi tương ứng là đường đi của cơ may và của động mạch đùi nông. Dịch chuyển đầu dò chậm rãi và luôn giữ hình ảnh của động mạch đang khảo sát ở trung tâm màn hình. Bước này giúp định hướng được đường đi của mạch máu, khái quát tình trạng xơ vữa trên thành mạch và mối tương quan với các cấu trúc giải phẫu xung quanh. Trên mặt cắt ngang ta đo được đường kính của động mạch.

Các đường kính có được trên mặt cắt ngang:



Hình 2.3.Cắt ngang và cắt dọc động tĩnh mạch đùi

(nguồn: Nguyễn Phước Bảo Quân[23])

- Đường kính trong động mạch (d , mm) bằng khoảng cách giữa bờ ngoài của đường phân cách nội mạc - lòng mạch của thành phần gần và rìa trong đường phân cách nội mạc - lòng mạch của thành xa động mạch.

- Đường kính ngoài của động mạch (D , mm) được đo từ bờ trên của đường ranh giới trung - ngoại mạc thành gần của động mạch cho đến bờ trên của đường ranh giới trung - ngoại mạc thành xa.

○ Bước 2: khảo sát nội-trung mạc mạch máu trên mặt cắt dọc ở cả 3 hướng khảo sát (trước, ngoài và sau ngoài), chú ý đặc biệt đến vị trí thành trước và thành xa của ĐMĐ chung, ĐMĐ nông và sâu. Phối hợp với mặt cắt ngang để khảo sát toàn diện IMT.



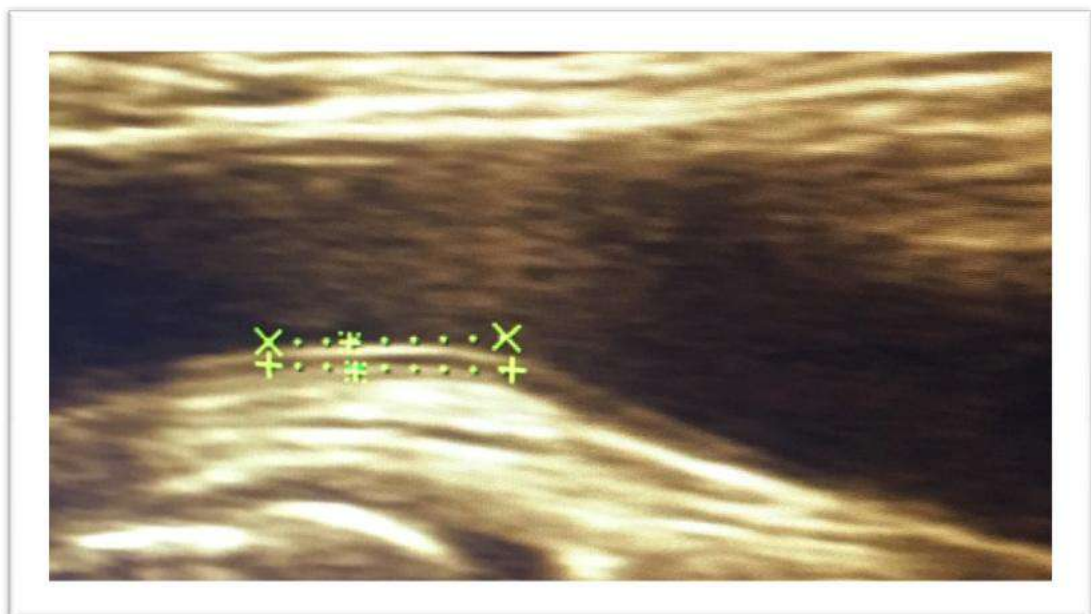
Hình 2.4. Vị trí đặt đầu dò siêu âm động mạch đùi nông

○ Bước 3: ghi hình và đo độ dày IMT động mạch là khoảng cách giữa hai rìa trên đường ranh giới lòng mạch - lớp nội mạc thành xa động mạch cho đến rìa trên đường ranh giới trung mạc - ngoại mạc. Tiến hành đo trên một đoạn dài 1- 1,5cm ngay trước chỗ chia nhánh động mạch đùi sâu và thành sau của động mạch được chọn để đo (đối với động mạch đùi chung), đối với động mạch đùi nông và sâu, xác

định được đoạn động mạch để đo cách vị trí phân chia động mạch 1 -1,5cm[23]. Việc đo đạt được khuyến cáo sử dụng chương trình vẽ và tính tự động IMT.



Hình 2.5. Vị trí đo nội-trung mạc động mạch đùi bệnh nhân Lê Thị K



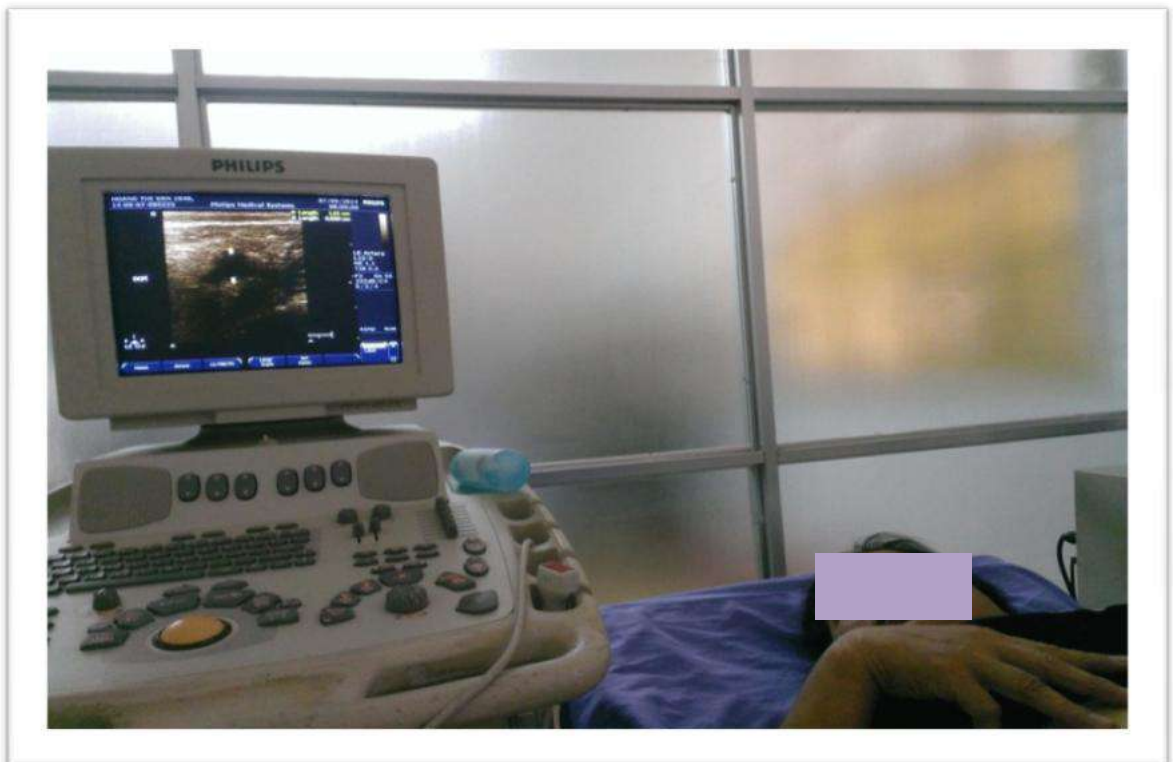
Hình 2.6. Phóng to màn hình để đo nội-trung mạc động mạch đùi (bệnh nhân Lê Thị K)

Đánh giá IMT động mạch đùi

Theo hiệp hội tim mạch Châu Âu, dày IMT động mạch đùi được xác định khi giá trị đo lớn hơn 75% tứ phân vị của nhóm chứng[134]. Trong nghiên cứu của chúng tôi mức cao nhất trong tứ phân vị của nhóm PNCKM có IMT là 1mm. Chính vì vậy giá trị $IMT > 1mm$ được đánh giá là dày IMT động mạch đùi.

Một đồng thuận về định nghĩa, ý nghĩa lâm sàng cũng như cách xác định độ dày IMT của động mạch được đưa ra tại hội nghị về đột quỵ Châu Âu lần thứ 13 tổ chức tại Mannheim (Đức) năm 2004 và được bổ sung sau đó ở hội nghị lần thứ 14 tại Brussels (Bi) năm 2006[136]. Theo đó, nhiều tiêu chuẩn đã được xác lập để phân định giữa một bên là dày IMT với một bên là mảng vữa xơ thực thụ: mảng vữa xơ được xác định như dày khu trú lồi vào lòng động mạch một khoảng tối thiểu là 0,5mm hoặc 50% giá trị bề dày lớp trung-nội mạc hoặc dày trên 1,5mm tính từ mặt phân cách trung-nội mạc đến mặt phân cách lòng mạch.

Đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay



Hình 2.7. Giải thích và chuẩn bị bệnh nhân trước khi làm nghiệm pháp giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay (bệnh nhân Hoàng Thị V)

- Phương pháp tiến hành: dựa theo hướng dẫn của Trường môn Tim mạch Mỹ (American College Foundation) năm 2002[52].

- Thiết bị: máy siêu âm Doppler màu PhilipsHD 11XE với đầu dò Linear 7,5 MHz, phần mềm mạch máu cài sẵn và hình ảnh 2D, màu và phổ Doppler.

- Máy đo huyết áp đồng hồ hiệu ALRK 2 và ống nghe (Nhật Bản sản xuất) để gây tắc dòng chảy động mạch, tạo phản ứng tăng dòng chảy sau tắc.

- Chuẩn bị đối tượng:

Giải thích bệnh nhân trước khi thực hiện kỹ thuật. Thời điểm đo là sau khi ngủ dậy, không hoạt động gắng sức, không sử dụng các chất kích thích như cà phê, trà, rượu, bia, trước ăn sáng và trước khi sử dụng tất cả các loại thuốc của ngày hôm đó.

- Nơi tiến hành phòng siêu âm yên tĩnh và có điều hòa nhiệt độ với nhiệt độ phòng từ 22-24°C.

- Xác định ĐMCT bằng cách di chuyển đầu dò dọc theo đường đi của ĐMCT bên phải. Vị trí đo thích hợp là ở mặt trong cánh tay bên phải khoảng 10cm trên nếp khuỷu.



Hình 2.8. Quấn băng huyết áp ở cẳng tay để thực hiện nghiệm pháp giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay

- Đường kính của động mạch cánh tay được đo trên mặt cắt dọc động mạch, điều chỉnh sao cho hình ảnh rõ nét nhất. Trên màn hình siêu âm, 3 lớp cấu trúc của thành động mạch xuất hiện. Lớp nội mạc và ngoại mạc tạo ra hai đường bất chéo song song, chen giữa là lớp trung mạc không bất chéo. Đường kính đo được từ hình ảnh này phản ánh đúng đường kính thực của động mạch.

Đường kính động mạch là đường vuông góc, được xác định là khoảng cách từ ranh giới giữa trung mạc và ngoại mạc thành trước đến ranh giới giữa trung mạc và ngoại mạc thành sau. Đường kính ĐMCT trước kính thích được gọi là D1 (lấy trung bình cộng từ 3 đường kính của 3 đoạn gần nhau). Cách đo này được áp dụng cho tất cả các lần đo sau [52].



Hình 2.9. Đo đường kính động mạch cánh tay trước khi làm nghiệm pháp
(bệnh nhân Hoàng Thị V)

- Đánh dấu vị trí ĐMCT ở ngoài da, vị trí được sử dụng cho tất cả các lần đo sau.
- Quần băng đo của máy đo huyết áp ở cẳng tay sát nếp khuỷu, bơm lên tới 250mmHg và giữ nguyên áp lực đó trong 4 phút 30 giây rồi xả hết hơi thật nhanh.

- Làm siêu âm TM - mode và đo đường kính ĐMCT (D2) tại thời điểm 60 giây sau xả băng của máy huyết áp (đường kính động mạch cánh tay sau xả cũng được lấy trung bình cộng từ 3 đường kính của 3 đoạn gần nhau). Thời điểm 60 giây sau xả là thời điểm giãn mạch tối đa.



Hình 2.10. Đo đường kính động mạch cánh tay sau khi làm nghiệm pháp của bệnh nhân Hoàng Thị V.

Các thông số thu được:

- Đường kính ĐMCT trước khi làm nghiệm pháp gây giãn mạch (D1, mm).
- Đường kính ĐMCT sau khi làm nghiệm pháp gây giãn mạch xung huyết (D2, mm).
- Đánh giá đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy tại ĐMCT (hay còn gọi là đáp ứng giãn mạch phụ thuộc vào NM (FMD %):

$$\text{FMD}\% = [(D2 - D1)/D1] \times 100$$

- Đánh giá giảm FMD khi giá trị FMD nhỏ hơn 25% tứ phân vị của nhóm chứng. Trong nghiên cứu của chúng tôi mức thấp nhất trong tứ phân vị của nhóm PNCMK có FMD là 7,8%. Chính vì vậy giá trị FMD < 7,8% được đánh giá là giảm FMD.

2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- ❖ Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS25.0.
- ❖ Giá trị của các chỉ số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình (TB) $\pm$ độ lệch chuẩn (ĐLC). Giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.
- ❖ Tỷ lệ được trình bày dưới dạng phần trăm (%).
- ❖ Đánh giá sự khác biệt giữa 2 tỷ lệ bằng kiểm định test Z.
- ❖ Đánh giá sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình bằng kiểm định Test Student Fischer (t-test).
- ❖ Đánh giá nguy cơ bằng tỷ số chênh OR (Odds Ratio).
- ❖ Đánh giá sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.
- ❖ Đánh giá tương quan theo hệ số tương quan Pearson (r):
 - Xác định tương quan có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0.05$
 - r (+) 0 tương quan thuận
 - r (-) tương quan nghịch
 - r < 0,3 rất ít tương quan
 - r = 0,3 - 0,5 liên quan mức độ vừa
 - r = 0,5 - 0,7 liên quan khá chặt chẽ
 - r > 0,7 liên quan rất chặt chẽ
- Trong phân tích tương quan hồi quy tuyến tính đơn giữa IMT động mạch đùi với một số yếu tố nguy cơ:
 - IMT động mạch đùi là biến phụ thuộc.
 - Biến độc lập gồm tuổi, năm mãn kinh, BMI, vòng bụng, tỷ vòng bụng/vòng hông, huyết áp, CT, TG, HDL-C, LDL-C, HOMA-IR, hs-CRP, insulin, estradol, testosterone, và glucose máu.
- Trong phân tích tương quan hồi quy tuyến tính đơn giữa FMD với một số yếu tố nguy cơ:
 - FMD là biến phụ thuộc.
 - Biến độc lập gồm tuổi, năm mãn kinh, BMI, vòng bụng, tỷ vòng bụng/vòng hông, huyết áp, CT, TG, HDL-C, LDL-C, HOMA-IR, hs-CRP, insulin, estradol, testosterone, và glucose máu.

- Phân tích hồi quy đa biến gồm:

-Bước 1: đưa vào mô hình phân tích hồi quy đa biến:

Biến phụ thuộc là IMT động mạch đùi và FMD

Các biến độc lập gồm các yếu tố có tương quan đơn biến với IMT và FMD tiến hành khảo sát tương quan hồi quy đa biến giữa IMT, FMD với các yếu tố này.

- Bước 2: tiến hành loại dần ra khỏi mô hình từng biến độc lập không phù hợp cho đến khi đạt được mô hình hồi quy tối ưu có ý nghĩa về thống kê. Các biến có tương quan với giá trị β hiệu chỉnh càng lớn và giá trị p càng nhỏ thì mức độ ảnh hưởng lên IMT và FMD càng cao.

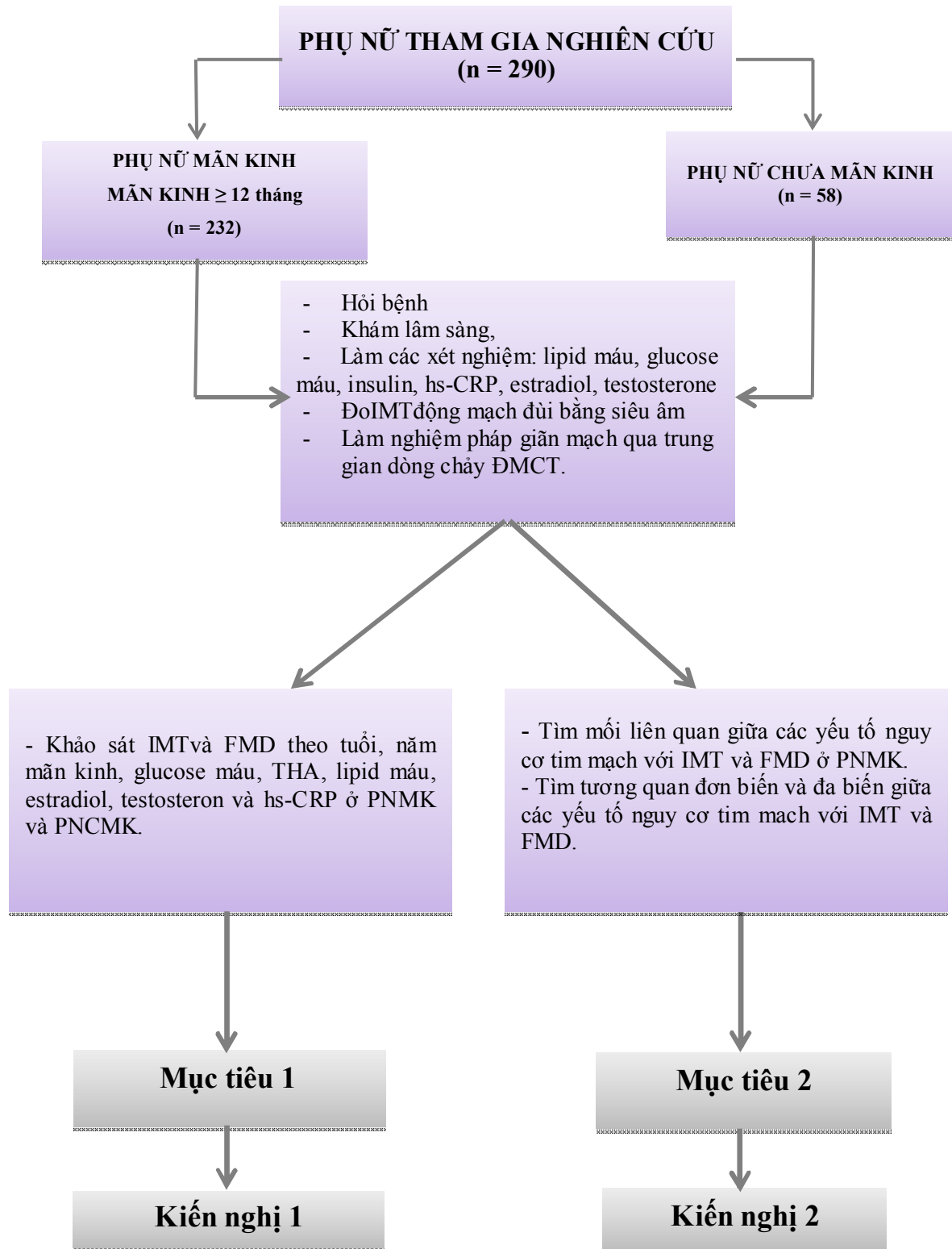
2.4.KHÔNG CHẾ SAI SỐ

- Bộ công cụ được thiết kế và làm thử trước.
- Các xét nghiệm được làm tại một phòng xét nghiệm.
- Người làm siêu âm ĐMĐ và FMD thực hiện từ lúc bắt đầu lấy số liệu cho đến kết thúc lấy số liệu.
- Cửa sổ siêu âm được phóng to để nhìn thấy rõ các lớp cấu tạo của động mạch và đo được lớp IMT, đường kính ĐMCT chính xác nhất.

2.5. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Đề tài luận án được tiến hành sau khi: được sự đồng ý của Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên và được sự đồng ý của đối tượng nghiên cứu. Thông tin được đảm bảo giữ bí mật.

2.6. THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU



Sơ đồ 2. Thiết kế nghiên cứu

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm tuổi, chỉ số nhân trắc và huyết áp của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Nhóm Các thông số		PNMK n = 232		PNCMK n = 58		p
		n	%	n	%	
Tuổi (năm)	Thấp nhất	47		47		>0,05
	Cao nhất	60		57		
	Trung bình	54,6 ± 6,8		53,8 ± 5,9		
BMI (kg/m ²)	18,5 - 22,9	77	33,2	40	69,0	< 0,001
	23 – 27,4	147	63,4	18	31,0	
	≥ 27,5	8	3,4	0	0,0	
	Trung bình	23,8 ± 2,1		22,4 ± 1,8		
Vòng bụng (cm)	< 80	96	41,4	35	60,3	<0,001
	≥ 80	136	58,6	23	39,7	
	Trung bình	83,0 ± 6,2		79,7 ± 3,9		
Vòng hông (cm)	Trung bình	92,6 ± 4,9		90,7 ± 3,9		< 0,01
Chỉ số Bụng/Mông	< 0,85	47	20,3	13	22,4	< 0,05
	≥ 0,85	185	79,7	45	77,6	
	Trung bình	0,9 ± 0,06		0,9 ± 0,04		
Huyết áp (mmHg)	Không tăng	155	66,8	58	100,0	
	Tăng	77	33,2	0	0,0	
	Tâm thu Trung bình	127,6 ± 14,9		113,1 ± 16,2		< 0,001
	Tâm trương Trung bình	79,0 ± 10,0		71,2 ± 10,4		< 0,001

Nhận xét:

Khảo sát giá trị trung bình của tuổi, BMI, VB, VM, chỉ số bụng/mông, và huyết áp ở nhóm PNMK đều cao hơn so với nhóm PNCMK, ($p < 0,05$).

Tuổi thấp nhất của PNMK là 47, tuổi cao nhất là 60. Ở nhóm PNCMK, tuổi thấp nhất 47, tuổi cao nhất là 57. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tuổi trung bình của hai nhóm phụ nữ, $p > 0,05$.

Bảng 3.2. Kết quả xét nghiệm lipid máu của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Chỉ số sinh hóa		Nhóm	PNMK (n = 232)		PNCMK (n = 58)		p
			n	%	n	%	
CT (mmol/L)	< 5,2	137	59,1	42	72,4	< 0,05	
	≥ 5,2	95	40,9	16	27,6		
	Trung bình	5,1 ± 1,0		4,8 ± 0,8			
HDL-C (mmol/L)	≥ 1	191	82,3	52	89,7	> 0,05	
	< 1	41	17,7	6	10,3		
	Trung bình	1,2 ± 0,3		1,3 ± 0,3			
Non-HDL-C (mmol/L)	< 3,4	84	36,2	28	48,3	< 0,05	
	≥ 3,4	148	63,8	30	51,7		
	Trung bình	3,8 ± 1,0		3,6 ± 0,8			
TG (mmol/L)	< 1,7	95	40,9	41	70,7	< 0,01	
	≥ 1,7	137	59,1	17	29,3		
	Trung bình	2,4 ± 1,6		1,7 ± 1,3			
LDL-C (mmol/L)	< 3,4	144	62,1	44	75,9	< 0,05	
	≥ 3,4	88	37,9	14	24,1		
	Trung bình	3,1 ± 0,8		3,0 ± 0,7			

Nhận xét:

Khảo sát giá trị trung bình của CT, Non-HDL-C, TG ở nhóm PNMK cao hơn so với nhóm PNCMK, ($p < 0,05$).

Giá trị trung bình của HDL-C ở nhóm PNMK thấp hơn so với nhóm PNCMK, ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Kết quả xét nghiệm insulin, glucose, hs-CRP, estradiol, testosterone máu của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh.

Nhóm		PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
Chỉ số sinh hóa				
Insulin máu lúc đói (μ U/ml)	Trung bình	12,6 $\pm$ 12,7	4,6 $\pm$ 3,1	< 0,001
Glucose máu lúc đói (mmol/L)	Trung bình	5,7 $\pm$ 0,7	4,7 $\pm$ 0,8	< 0,001
hs-CRP (mg/l)	Trung bình	2,0 $\pm$ 2,7	1,3 $\pm$ 2,0	< 0,05
Estradiol (pg/ml)	Trung bình	30,5 $\pm$ 15,8	132,4 $\pm$ 89,2	< 0,001
Testosterone (ng/dl)	Trung bình	24,0 $\pm$ 12,2	65,7 $\pm$ 38,2	< 0,001

Nhận xét:

Khảo sát giá trị trung bình của insulin, glucose máu lúc đói và hs-CRP ở nhóm PNMK cao hơn so với nhóm PNCMK, ($p < 0,05$).

Giá trị trung bình của estradiol và testosterone ở nhóm PNMK thấp hơn so với nhóm PNCMK, ($p < 0,001$).

Bảng 3.4. Chỉ số kháng insulin của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Nhóm		PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
Thông số				
HOMA - IR		4,0 ± 5,5	1,0 ± 0,6	< 0,001
Tứ phân vị	25%	1,14	0,53	
	50%	2,23	0,78	
	75%	4,47	1,33	

Nhận xét:

Mức thấp nhất trong tứ phân vị của HOMA – IR ở nhóm chứng là 0,53, mức thứ hai là 0,78 và mức cao nhất là 1,33. Do vậy, chỉ số HOMA – IR lớn hơn tứ phân vị cao nhất (1,33) của nhóm chứng được coi là kháng insulin.

Bảng 3.5. Tỷ lệ kháng insulin của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Nhóm		PNMK (n = 232)		PNCMK (n = 58)		p
Thông số		n	%	n	%	
> 1,33		165	71,1	15	25,9	< 0,001
≤ 1,33		67	28,9	43	74,1	

Nhận xét:

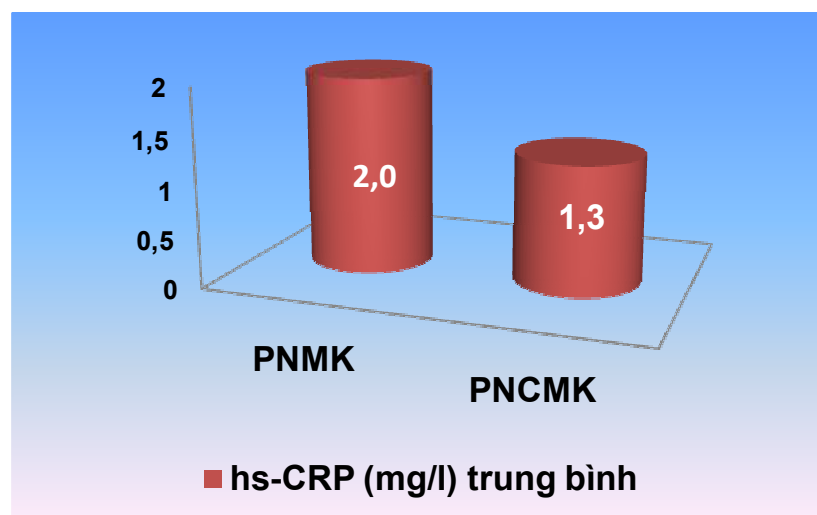
Tỷ lệ kháng insulin ở nhóm PNMK (71,1%) cao hơn so với nhóm PNCMK (25,9%), (p < 0,001).

Bảng 3.6. Giá trị hs-CRP ở nhóm chứng theo các mức của tứ phân vị

Nhóm		PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
Thông số				
hs-CRP (mg/l)		2,0 ± 2,7	1,3 ± 2,0	< 0,05
Tứ phân vị	25%	0,6	0,2	
	50%	1,2	0,9	
	75%	2,4	1,8	

Nhận xét:

Mức thấp nhất trong tứ vị của hs-CRP ở nhóm chứng là 0,2 mức thứ hai là 0,9 và mức cao nhất là 1,8. Do vậy, chỉ số hs-CRP lớn hơn tứ phân vị cao nhất 1,8 của nhóm chứng được coi là mức có nguy cơ và các giá trị hs-CRP $\leq 1,8$ được xem là bình thường.

**Biểu đồ 3.1.** Giá trị hs-CRP trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và phụ nữ chưa mãn kinh

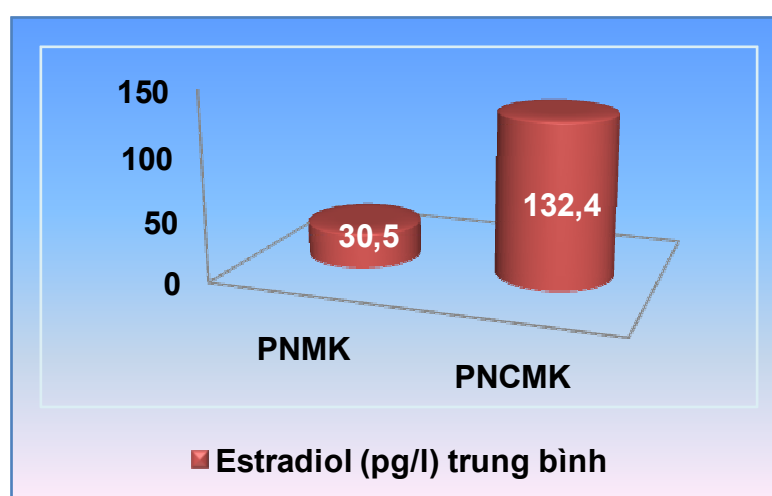
Phụ nữ mãn kinh có nồng độ hs-CRP trung bình ($2,0 \pm 2,7\text{mg/l}$) cao hơn so với nhóm PNCMK ($1,3 \pm 2,0\text{mg/l}$), với $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Giá trị estradiol ở nhóm chứng theo các mức của tứ phân vị

Nhóm		PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
Estradiol				
Estradiol (pg/ml)		30,5 ± 15,8	132,4 ± 89,2	< 0,001
Tứ phân vị	25%	17,1	50	
	50%	19,3	141,0	
	75%	45,1	190,8	

Nhận xét:

Mức thấp nhất trong tứ vị của estradiol ở nhóm chứng là 50 pg/ml mức thứ hai là 141,0pg/ml và mức cao nhất là 190,8pg/ml. Do vậy, chỉ số estradiol nhỏ hơn tứ phân vị thấp nhất 50pg/ml của nhóm chứng được coi là giảm và các giá trị estradiol ≥ 50 pg/ml được xem là bình thường.

**Biểu đồ 3.2.** Giá trị estradiol trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và phụ nữ chưa mãn kinh**Nhận xét:**

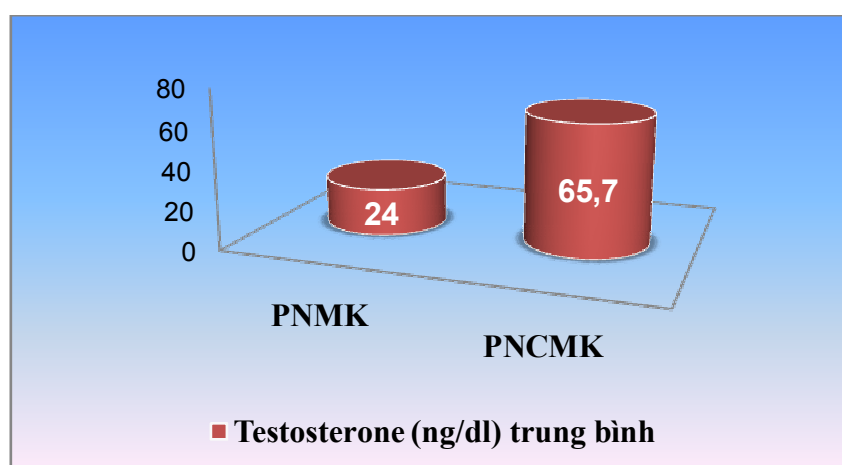
Phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol trung bình ($30,5 \pm 15,8$ pg/l) cao hơn so với nhóm PNCMK ($132,4 \pm 89,2$ pg/l), với $p < 0,001$.

Bảng 3.8. Giá trị testosterone ở nhóm chứng theo các mức của tứ phân vị

Nhóm Testosterone		PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
Testosterone(ng/dl)		24,0 ± 12,2	65,7 ± 38,2	< 0,001
Tứ phân vị	25%	18,7	40	
	50%	20,4	58,7	
	75%	25,5	81,1	

Nhận xét:

Mức thấp nhất trong tứ vị của testosterone ở nhóm chứng là 30ng/dl mức thứ hai là 58,7ng/dl và mức cao nhất là 81,1ng/dl. Do vậy, chỉ số testosterone nhỏ hơn tứ phân vị thấp nhất 40ng/dl của nhóm chứng được coi là giảm và các giá trị testosterone ≥ 40 ng/dl được xem là bình thường.

**Biểu đồ 3.3.** Giá trị testosterone trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và phụ nữ chưa mãn kinh**Nhận xét:**

Nồng độ testosterone trung bình ở nhóm PNMK ($24,0 \pm 12,2$ ng/dl) cao hơn so với nhóm PNCMK ($65,7 \pm 38,2$ ng/dl), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI VÀ ĐÁP ỨNG GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNҺ TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH VÀ CHƯA MÃN KINH

3.2.1. Khảo sát đặc điểm độ dày nội-trung mạc động mạch đùì ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Bảng 3.9. Đặc điểm hình thái động mạch đùì của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh theo vị trí

Nhóm Vị trí ĐM		PNMK (n= 232)	PNCMK (n = 58)	p
		(TB ± ĐLC)	(TB ± ĐLC)	
Đùì chung	IMT (mm)	1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2	< 0,001
	D (mm)	9,4 ± 1,0	9,0 ± 1,3	> 0,05
	d (mm)	7,5 ± 0,9	7,3 ± 1,1	> 0,05
Đùì nông	IMT (mm)	0,8 ± 0,4	0,6 ± 0,1	< 0,01
	D (mm)	6,9 ± 2,5	6,5 ± 0,8	> 0,05
	d (mm)	5,1 ± 0,7	4,9 ± 0,8	< 0,05
Đùì sâu	IMT (mm)	0,7 ± 0,3	0,6 ± 0,1	< 0,01
	D (mm)	6,5 ± 0,8	6,3 ± 0,9	> 0,05
	d (mm)	4,7 ± 0,8	4,6 ± 0,8	> 0,05

D: đường kính ngoài động mạch

d: đường kính trong động mạch

Nhận xét:

Độ dày IMT các ĐMĐ ở nhóm PNMK cao hơn so với nhóm PNCMK, ($p < 0,05$).

Đường kính trong và ngoài của các ĐMĐ của PNMK lớn hơn so với PNCMK, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, ngoại trừ đường kính trong của ĐMĐ nông, ($p < 0,05$).

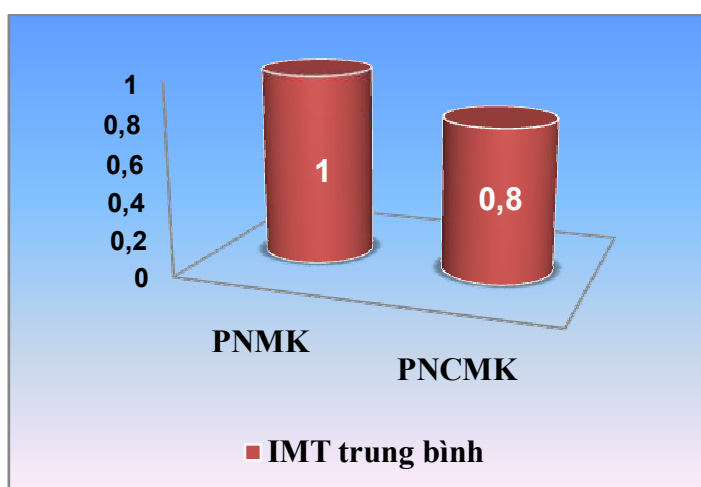
Bảng 3.10. Nội-trung mạc động mạch đùi theo các tứ phân vị ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Thông số \ Nhóm		PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
IMT chung (mm)		1,0 ± 0,3	0,8 ± 0,2	<0,001
Tứ phân vị IMT	25%	0,83	0,66	
	50%	0,92	0,74	
	75%	1,03	1,00	

Đánh giá IMT động mạch đùi

- Theo hiệp hội tim mạch Châu Âu, dày IMT động mạch đùi được xác định khi giá trị đo lớn hơn 75% tứ phân vị của nhóm chứng [134].

- Trong nghiên cứu của chúng tôi mức cao nhất trong tứ phân vị của nhóm PNCMK có IMT là 1mm. Chính vì vậy giá trị IMT > 1mm được đánh giá là dày IMT động mạch đùi.



Biểu đồ 3.4. Giá trị IMT trung bình ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có độ dày IMT động mạch đùi ($1,0 \pm 0,3\text{mm}$) cao hơn so với nhóm PNCMK ($0,8 \pm 0,2\text{mm}$), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.11. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Nhóm IMT, MVX		PNMK (n= 232)		PNCMK (n = 58)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	162	69,8	48	82,8	< 0,05
	Dày IMT (>1mm)	70	30,2	10	17,2	
	MVX (>1,5mm)	14	6,0	0	0,0	-
Đùi nông	ĐM bình thường	227	97,8	58	100,0	-
	Dày IMT(>1mm)	5	2,2	0	0,0	
	MVX (>1,5mm)	2	0,9	0	0,0	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	223	96,1	58	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	9	3,9	0	0,0	
	MVX (> 1,5mm)	3	1,3	0	0,0	-

Nhận xét:

Tỷ lệ dày IMT động mạch đùi chủ yếu gặp ở động mạch đùi chung 30,2%, cao hơn so với động mạch đùi nông 2,2% và đùi sâu 3,9%.

Tỷ lệ dày IMT của cả ba ĐMĐ ở nhóm PNMK cao hơn so với nhóm PNCMK. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê chỉ xảy ra ở động mạch đùi chung, ($p < 0,05$).

Phụ nữ mãn kinh có tỷ lệ MVX ở các ĐMĐ cao hơn so với nhóm PNCMK.

Bảng 3.12. Tỷ lệ dày nội- trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo tuổi mãn kinh (n = 232)

Nhóm tuổi		40 - < 50 (n = 74)		50 – 60 (n = 158)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	72	97,3	90	57,0	< 0,001
	Dày IMT (>1mm)	2	2,7	68	43,0	
	MVX (> 1,5mm)	0	0,0	14	8,9	-
Đùi nông	ĐM bình thường	73	98,7	154	97,5	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	1	1,3	4	2,5	
	MVX (> 1,5mm)	0	0,0	2	1,3	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	73	98,7	150	94,9	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	1	1,3	8	5,1	
	MVX (> 1,5mm)	0	0,0	3	1,9	-

Nhận xét:

Tỷ lệ dày IMT động mạch đùi tăng theo tuổi mãn kinh ở tất cả các ĐMĐ. Dày IMT động mạch đùi chủ yếu gặp ở ĐMĐ chung. Sự khác nhau giữa tỷ lệ dày IMT động mạch đùi theo nhóm tuổi là có ý nghĩa thống kê với ĐMĐ chung, ($p < 0,001$).

Phụ nữ từ 50 - 60 tuổi tỷ lệ MVX ở các ĐMĐ cao hơn so với nhóm phụ nữ tuổi từ 40 - < 50.

Bảng 3.13. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo thời gian mãn kinh (n = 232)

Thời gian mãn kinh IMT, MVX		≤ 5 năm (n = 136)		> 5 năm (n = 96)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	123	90,4	39	40,6	$< 0,001$
	Dày IMT ($> 1\text{mm}$)	13	9,6	57	59,4	
	MVX ($> 1,5\text{mm}$)	0	0,0	14	14,6	-
Đùi nông	ĐM bình thường	135	99,3	92	95,8	$> 0,05$
	Dày IMT ($> 1\text{mm}$)	1	0,7	4	4,2	
	MVX ($> 1,5\text{mm}$)	0	0,0	2	2,1	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	133	97,8	90	93,8	$> 0,05$
	Dày IMT ($> 1\text{mm}$)	3	2,2	6	6,2	
	MVX ($> 1,5\text{mm}$)	1	0,7	2	2,1	$> 0,05$

Nhận xét:

Phụ nữ có thời gian mãn kinh càng kéo dài thì có tỷ lệ dày IMT động mạch đùi càng cao. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ dày IMT ở ĐMĐ chung theo thời gian mãn kinh, ($p < 0,001$).

Phụ nữ mãn kinh có thời gian mãn kinh > 5 năm nguy cơ bị MVX ở các ĐMĐ cao hơn so với nhóm PNMK có thời gian mãn kinh < 5 năm.

Bảng 3.14. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo huyết áp(n = 232)

Huyết áp		Tăng HA (n = 77)		Không tăng HA (n = 155)		p
		n	%	n	%	
IMT, MVX						
Đùi chung	ĐM bình thường	36	46,8	126	81,2	< 0,001
	Dày IMT(>1mm)	41	53,3	29	18,7	
	MVX (>1,5mm)	14	18,2	0	0,0	-
Đùi nông	ĐM bình thường	73	94,8	154	99,4	< 0,05
	Dày IMT (>1mm)	4	5,2	1	0,6	
	MVX (> 1,5mm)	1	1,3	1	0,6	> 0,05
Đùi sâu	ĐM bình thường	70	90,9	153	98,7	< 0,01
	Dày IMT (>1mm)	7	9,1	2	1,3	
	MVX (> 1,5mm)	1	1,3	2	1,3	> 0,05

Nhận xét:

Tỷ lệ dày IMT động mạch đùi ở nhóm PNMK có THA cao hơn so với nhóm PNMK không có THA ở tất cả các vị trí của ĐMĐ, ($p < 0,05$).

Tỷ lệ MVX động mạch đùi ở nhóm PNMK có THA cao hơn so với nhóm PNMK không THA ở tất cả các vị trí của ĐMĐ, $p > 0,05$.

Bảng 3.15. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo rối loạn lipid máu (n = 232)

Lipid máu		RL Lipid (n = 195)		Không RL Lipid máu (n = 37)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	130	66,7	32	86,5	< 0,05
	Dày IMT (>1mm)	65	33,3	5	13,5	
	MVX (> 1,5mm)	14	7,2	0	0,0	-
Đùi nông	ĐM bình thường	190	97,4	37	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	5	2,6	0	0,0	
	MVX (>1,5mm)	2	1,0	0	0,0	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	187	95,9	36	97,3	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	8	4,1	1	2,7	
	MVX (> 1,5mm)	3	1,5	0	0,0	-

Nhận xét:

Tỷ lệ dày IMT động mạch đùi ở nhóm PNMK có RLCHL cao hơn so với nhóm PNMK không có RLCHL gặp ở ĐMĐ chung, ($p < 0,05$).

Phụ nữ mãn kinh có RL lipid, tỷ lệ MVX ở tất cả các ĐMĐ cao hơn so với nhóm PNMK không có RL lipid.

Bảng 3.16. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo glucose máu lúc đói(n = 232)

Glucose máu		Tiền ĐTĐ (n = 135)		Bình thường (n = 97)		p
IMT, MVX		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	78	57,8	84	86,6	< 0,001
	Dày IMT (>1mm)	57	42,2	13	13,4	
	MVX (> 1,5mm)	14	10,4	0	0,0	-
Đùi nông	ĐM bình thường	130	96,3	97	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	5	3,7	0	0,0	
	MVX (>1,5mm)	2	1,5	0	0,0	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	127	94,1	96	99,0	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	8	5,9	1	1,0	
	MVX (> 1,5mm)	2	1,5	1	1,0	> 0,05

Nhận xét:

Tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi ở PNMK có tiền ĐTĐ cao hơn so với nhóm PNMK có glucose máu bình thường ở tất cả ĐMĐ, nhưng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ gặp ở ĐMĐ chung, (p < 0,001).

Bảng 3.17. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo hs-CRP (n = 232)

Hs-CRP		Nhóm tăng hs-CRP (n = 81)		Nhóm hs-CRP bình thường (n = 151)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	52	64,2	110	72,8	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	29	35,8	41	27,2	
	MVX (> 1,5mm)	9	11,1	5	3,3	<0,05
Đùi nông	ĐM bình thường	79	97,5	148	98,0	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	2	2,5	3	2,0	
	MVX (> 1,5mm)	0	0,0	2	1,3	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	78	96,3	145	96,0	> 0,05
	Dày IMT (>1mm)	3	3,7	6	4,0	
	MVX (> 1,5mm)	0	0,0	3	2,0	-

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh ở nhóm tăng hs-CRP có nguy cơ bị dày IMT ở tất cả các động mạch đùi cao hơn so với nhóm có hs-CRP bình thường, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.

Bảng 3.18. Tỷ lệ dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo estradiol (n = 232)

Estradiol		Nhóm giảm estradiol (n = 194)		Nhóm estradiol bình thường (n = 38)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	130	67,0	32	84,2	<0,05
	Dày IMT (>1mm)	64	33,0	6	15,8	
	MVX (> 1,5mm)	14	7,2	0	0,0	-
Đùi nông	ĐM bình thường	189	97,4	38	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	5	2,6	0	0,0	
	MVX (> 1,5mm)	2	1,0	0	0,0	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	185	95,4	38	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	9	4,6	0	0,0	
	MVX (> 1,5mm)	3	1,5	0	0,0	-

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh ở nhóm giảm estradiol, tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi cao hơn so với nhóm có estradiol bình thường, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê trừ tỷ lệ dày IMT ở ĐMĐ chung và nông, ($p < 0.05$).

Bảng 3.19. Tỷ lệ dày nội-trung mạc động mạch đùi và mảng vữa xơ động mạch đùi theo testosterone (n = 232)

Testosterone		Nhóm giảm testosterone (n = 225)		Nhóm testosterone bình thường(n = 7)		p
		n	%	n	%	
Đùi chung	ĐM bình thường	155	68,9	7	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	70	31,1	0	0,0	
	MVX (> 1,5mm)	14	6,2	0	0,0	-
Đùi nông	ĐM bình thường	220	97,8	7	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	5	2,2	0	0,0	
	MVX (> 1,5mm)	2	0,9	0	0,0	-
Đùi sâu	ĐM bình thường	216	96,0	7	100,0	-
	Dày IMT (>1mm)	9	4,0	0	0,0	
	MVX (> 1,5mm)	3	1,3	0	0,0	-

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh ở nhóm giảm testosterone, có tỷ lệ dày IMT, MVX cao hơn so với nhóm testosterone bình thường.

3.2.2. Đặc điểm về đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Bảng 3.20. Kết quả khảo sát đường kính động mạch cánh tay của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Thông số	Nhóm	PNMK (n = 232) (TB ± ĐLC)	PNCMK (n = 58) (TB ± ĐLC)	p
Đường kính ĐM cánh tay (D1)		3,9 ± 0,5	3,7 ± 0,5	> 0,05
Đáp ứng giãn mạch phụ thuộc NM (D2 – D1)		0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	< 0,01

Nhận xét:

Đường kính ĐMCT trước kích và sau kích thích gây tăng dòng chảy (D1) có sự khác biệt giữa nhóm PNMK và PNCMK, ($p > 0,05$).

Độ giãn tuyệt đối của đường kính ĐMCT sau kích thích gây tăng dòng chảy ở nhóm PNCMK lớn hơn nhóm PNMK, ($p < 0,01$).

Bảng 3.21 Chỉ số đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

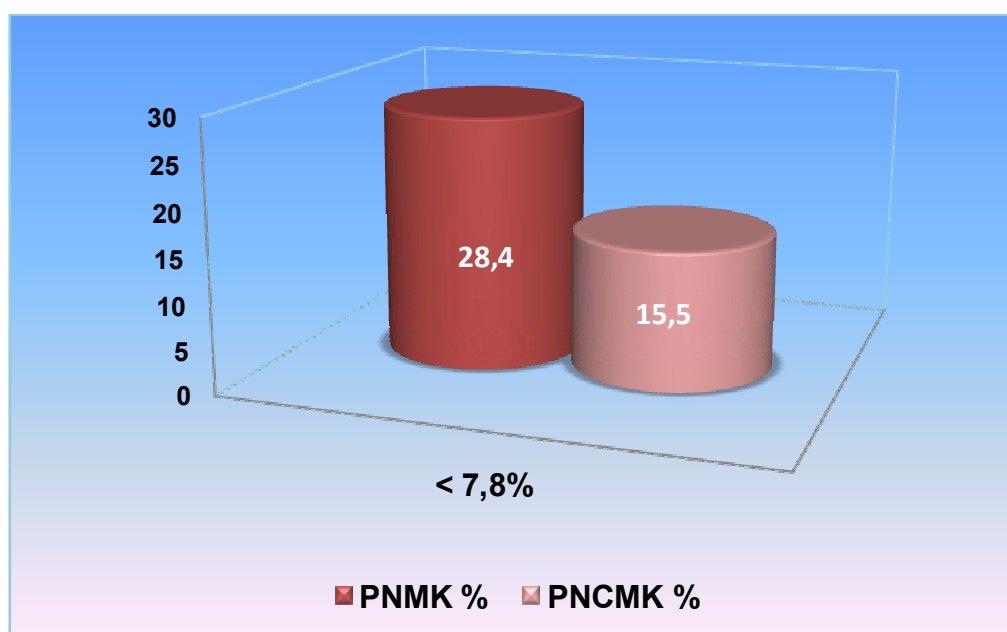
Thông số		Nhóm	PNMK (n = 232)	PNCMK (n = 58)	p
FMD (%) Trung bình			9,6 ± 2,9	10,6 ± 2,4	< 0,05
Tứ phân vị	25%		7,70	7,8	
	50%		9,94	11,24	
	75%		10,90	12,70	

Nhận xét:

Giá trị trung bình FMD ở nhóm PNMK thấp hơn so với nhóm PNCMK ($p < 0,05$). Mức thấp nhất trong tứ phân vị của FMD ở nhóm PNCMK là 7,8%, mức thứ hai là 11,24% và mức cao nhất là 12,70%. Chính vì vậy các giá trị FMD < 7,8% được đánh giá là giảm FMD, và ngược lại các giá trị > 7,8% được xem là bình thường.

Bảng 3.22. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

FMD	Nhóm	PNMK		PNCMK		p
		n	%	n	%	
$\geq 7,8\%$		166	71,6	49	84,5	$< 0,05$
$< 7,8\%$		66	28,4	9	15,5	



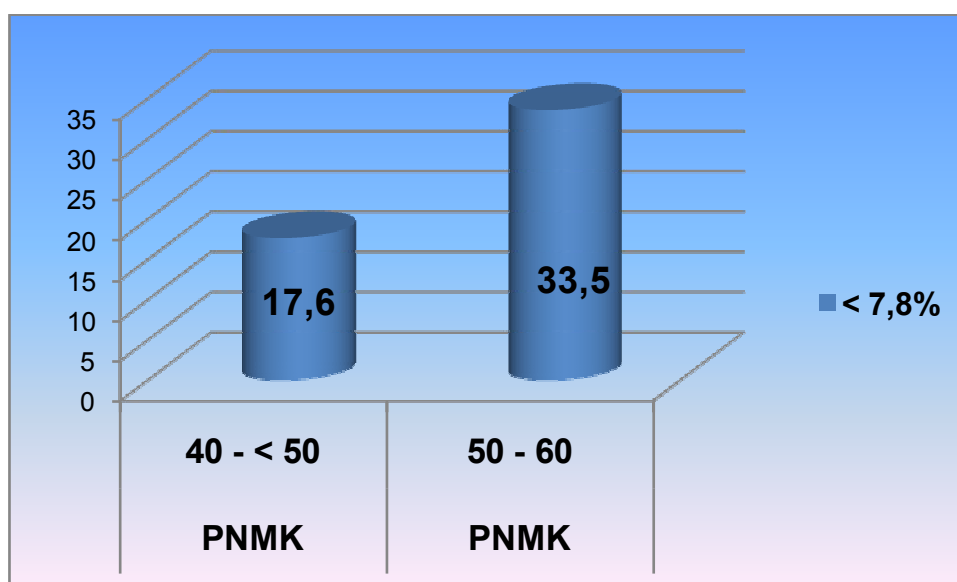
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ giảm FMD ở nhóm phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có tỷ lệ giảm FMD cao hơn so với nhóm PNCMK (28,4% so với 15,5%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$).

Bảng 3.23. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo nhóm tuổi (n = 232)

FMD	Nhóm tuổi	40 -< 50 (n = 74)		50 – 60 (n = 158)		p
		n	%	n	%	
	≥ 7,8%	61	82,4	105	66,5	< 0,001
	< 7,8%	13	17,6	53	33,5	



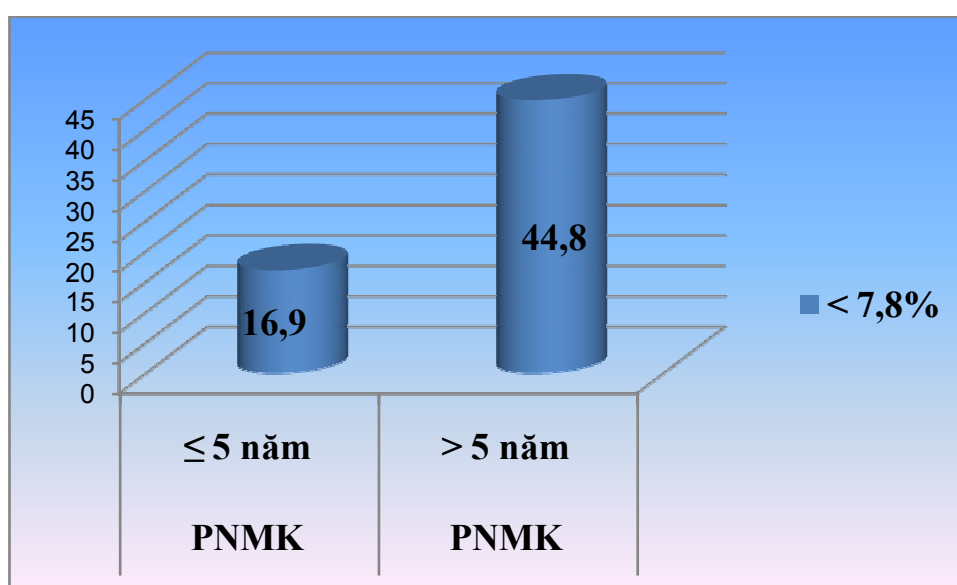
Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ giảm FMD ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo nhóm tuổi

Nhận xét:

PNMK ở nhóm tuổi từ 50 đến 60 tỷ lệ giảm FMD tăng cao hơn so với phụ nữ ở nhóm từ 40 đến < 50 tuổi (33,5% so với 17,6%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, ($p < 0,001$).

Bảng 3.24. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo thời gian mãn kinh (n = 232)

Thời gian mãn kinh FMD	≤ 5 năm (n = 136)		> 5 năm (n = 96)		p
	n	%	n	%	
$\geq 7,8\%$	113	83,1	53	55,2	$< 0,001$
$< 7,8\%$	23	16,9	43	44,8	



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ giảm FMD ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo năm mãn kinh

Nhận xét:

Phụ nữ có thời gian mãn kinh > 5 năm có tỷ lệ giảm FMD cao hơn so với nhóm phụ nữ có thời gian mãn kinh ≤ 5 năm (59,8% so với 28,1%), ($p < 0,001$).

Bảng 3.25. Tỷ lệ giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở nhóm phụ nữ mãn kinh theo thời gian mãn kinh (n = 232)

FMD Biến số		FMD $\geq 7,8\%$		FMD $< 7,8\%$		p
		n	%	n	%	
Huyết áp	Không Tăng	133	85,8	22	14,2	< 0,001
	Tăng	33	42,9	44	57,1	
Lipid	Không rối loạn	32	86,5	5	13,5	<0,05
	Rối loạn	134	68,7	61	31,3	
Glucose	Bình thường	85	87,6	12	12,4	< 0,001
	Tiền ĐTĐ	81	60,0	54	40,0	
Hs-CRP	Bình thường	114	75,5	37	24,5	> 0,05
	Tăng	52	64,2	29	35,8	
Estradiol	Bình thường	33	86,8	5	13,2	<0,05
	Giảm	133	68,6	61	31,4	
Testosterone	Bình thường	7	100,0	0	0	-
	Giảm	159	70,7	66	29,3	

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có THA tỷ lệ giảm FMD cao hơn so với nhóm PNMK không THA (57,1 so với 14,2%), ($p < 0,001$).

Rối loạn lipid ở PNMK có tỷ lệ giảm FMD cao hơn so với nhóm PNMK không RL lipid (31,3% so với 13,5%), ($p < 0,05$).

Tỷ lệ giảm FMD ở PNMK có tiền ĐTĐ tít 2 cao hơn so với nhóm PNMK có glucose máu bình thường (40,0% so với 12,4%), ($p < 0,001$).

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh tỷ lệ dày găm FMD ở nhóm có nồng độ hs-CRP tăng với nhóm có nồng độ hs-CRP bình thường (35,8% và 24,5%).

Phụ nữ mãn kinh ở nhóm nồng độ estradiol giảm, tỷ lệ giảm FMD cao hơn so với nhóm có nồng độ estradiol bình thường, ($p < 0,05$).

3.3. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI CHUNG VÀ ĐÁP ỨNG GIẢN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNҺ TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

3.3.1. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch và tình trạng mãn kinh với nội-trung mạc động mạch đùi chung ở phụ nữ mãn kinh

Sau khi khảo sát IMT động mạch đùi ở PNMK, chúng tôi nhận thấy: tổn thương IMT chủ yếu gặp động mạch đùi chung, tỷ lệ dày IMT ở đùi nông và đùi sâu gặp một tỷ lệ không đáng kể. Chính vì vậy để tìm mối liên quan giữa IMT động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch, chúng tôi chỉ tiến hành khảo sát với động mạch đùi chung.

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung với tuổi, thời gian mãn kinh, vòng bụng, BMI

Biến số		PNMK (n = 232)				
		Tổng	Đày IMT		OR (95%CI)	p
			n	%		
Tuổi (năm)	< 50	74	2	2,7	1	-
	≥ 50	158	68	43,0	10,2 (6,4 - 24,8)	< 0,001
Năm mãn kinh (năm)	≤ 5	136	13	9,6	1	-
	> 5	96	57	59,4	13,8 (6,9 - 27,9)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	< 23	77	15	19,5	1	
	≥ 23	155	55	35,5	2,3 (1,1-4,7)	< 0,05
Vòng bụng (cm)	< 80	96	23	24,0	1	-
	≥ 80	136	47	34,6	1,7 (0,9 - 3,2)	> 0,05

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có tuổi mãn kinh ≥ 50 và có thời gian mãn kinh > 5 năm có nguy cơ dày IMT động mạch đùi chung cao hơn so với nhóm PNMK tuổi < 50 và thời gian mãn kinh ≤ 5 năm tương ứng (OR = 10,2; CI 95%: 6,4 – 24,8 và OR = 13,8; CI 95%: 6,9 – 27,9), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê < 0,001. Phụ nữ có vòng bụng ≥ 23, có nguy cơ bị dày IMT động mạch đùi chung cao gấp 1,5 lần so với PNMK có BMI < 23 (OR = 2,3; CI 95%: 1,1 – 4,7), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

Bảng 3.27. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung với huyết áp, lipid, glucose, và hs-CRP ở phụ nữ mãn kinh

Biến số		IMT	PNMK (n = 232)			
		Tổng	Dày IMT		OR (95%CI)	p
			n	%		
Huyết áp	Không tăng	155	29	18,7	1	-
	Tăng	77	41	53,3	5,0 (2,6-9,5)	< 0,001
Lipid máu	Không RL lipid	37	5	13,5	1	-
	RL lipid	195	65	33,3	3,2 (1,2-11,0)	< 0,05
Glucose máu	Bình thường	97	13	13,4	1	-
	Tiền ĐTĐ	135	57	42,2	4,7 (2,3-10,1)	< 0,001
Hs-CRP	Bình thường	151	41	27,2	1	-
	Tăng hs-CRP	81	29	35,8	1,5 (0,8-2,8)	> 0,05

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có THA nguy cơ dày IMT động mạch đùi chung cao gấp nhiều lần so với nhóm PNMK không có THA (OR = 5,0; CI 95%: 2,6 – 9,5), $p < 0,001$.

Rối loạn lipid máu ở PNMK có nguy cơ làm dày IMT gấp 3,2 lần so với phụ nữ không có RL lipid máu (OR = 3,2; CI 95%: 1,2 – 11,0), $p < 0,05$.

Phụ nữ mãn kinh có tiền ĐTĐ nguy cơ dày IMT cao gấp nhiều lần so với nhóm PNMK có glucose máu bình thường (OR = 4,7; CI 95%: 2,3 – 10,1), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Không tìm thấy mối liên quan giữa dày IMT động mạch đùi chung với hs-CRP.

Bảng 3.28. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung với estradiol, testosterone ở phụ nữ mãn kinh

IMT		PNMK (n = 232)				
		Tổng	Dày IMT		OR (95%CI)	p
			n	%		
Estradiol (pg/ml)	Bình thường	38	6	15,8	1	-
	Giảm	194	64	33,0	2,6 (1,0 – 7,9)	< 0,05
Testosterone (ng/dl)	Bình thường	7	0	0,0	1	-
	Giảm	225	70	31,1	-	-

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol giảm có nguy cơ bị dày IMT gấp 1,4 lần so với PNMK có nồng độ estradiol bình thường (OR = 2,6; CI95%:1,0 – 7,9), $p < 0,05$.

Không tìm thấy mối liên quan giữa dày IMT và giảm testosterone.

3.3.2. Mối liên quan giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch và tình trạng mãn kinh, với đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tuổi, thời gian mãn kinh, vòng bụng, BMI

Biến số		FMD	PNMK (n = 232)			
		Tổng	Giảm FMD		OR (95%CI)	p
			n	%		
Tuổi (năm)	< 50	74	13	17,6	1	-
	≥ 50	158	53	33,5	2,4 (1,2- 5,1)	< 0,05
Năm mãn kinh (năm)	≤ 5	136	23	16,9	1	-
	> 5	96	43	44,8	4,0 (2,1 - 7,6)	< 0,001
BMI (kg/m ²)	< 23	77	21	27,3	1	-
	≥ 23	155	45	29,0	1,1 (0,6 - 2,0)	> 0,05
Vòng bụng (cm)	< 80	96	24	25,0	1	-
	≥ 80	136	42	30,9	1,3 (0,7 - 2,4)	> 0,05

Nhận xét:

Phụ nữ có tuổi mãn kinh ≥ 50 và thời gian mãn kinh > 5 năm, nguy cơ giảm FMD cao hơn nhiều lần so với phụ nữ có tuổi < 50 và năm mãn kinh ≥ 5 năm, tương ứng (OR = 2,3; CI 95%: 1,2 – 5,1 và OR = 4,0; CI 95%: 2,1 – 7,6), $p < 0,05$.

Không tìm thấy mối liên quan giữa giảm FMD với BMI và vòng bụng.

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với huyết áp, lipid máu, glucose và hs-CRP

Biến số		FMD	PNMK (n = 232)			
		Tổng	Giảm FMD		OR (95%CI)	p
			n	%		
Huyết áp	Không tăng	155	22	14,2	1	-
	Tăng	77	44	57,1	8,1 (4,1 – 16,1)	< 0,001
Lipid máu	Không RL	37	5	13,5	1	-
	RL lipid	195	61	31,3	2,9 (1,1– 10,0)	< 0,05
Glucose máu	Bình thường	97	12	12,4	1	-
	Tiền ĐTĐ	135	54	40,0	4,7 (2,3–10,4)	< 0,001
Hs-CRP	Bình thường	151	37	24,5	1	-
	Tăng hs-CRP	81	29	35,8	1,7 (0,9 – 3,2)	> 0,05

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có THA nguy cơ giảm FMD cao gấp 8,1 lần so với PNMK không THA (OR = 8,1; CI 95%: 4,1 – 16,1), $p < 0,001$.

Ở phụ nữ có tiền ĐTĐ tốp 2 nguy cơ giảm FMD gấp nhiều lần so với phụ nữ có glucose máu bình thường (OR = 4,7; CI 95%: 2,3 – 10,4), $p < 0,001$.

Phụ nữ mãn kinh có RL lipid, nguy cơ bị giảm FMD gấp 2,9 lần so với phụ nữ không có RL lipid (OR = 2,9; CI 95%; 1,1 – 10,0), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Không tìm thấy mối liên quan giữa giảm FMD với hs-CRP.

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với estradiol, testosterone

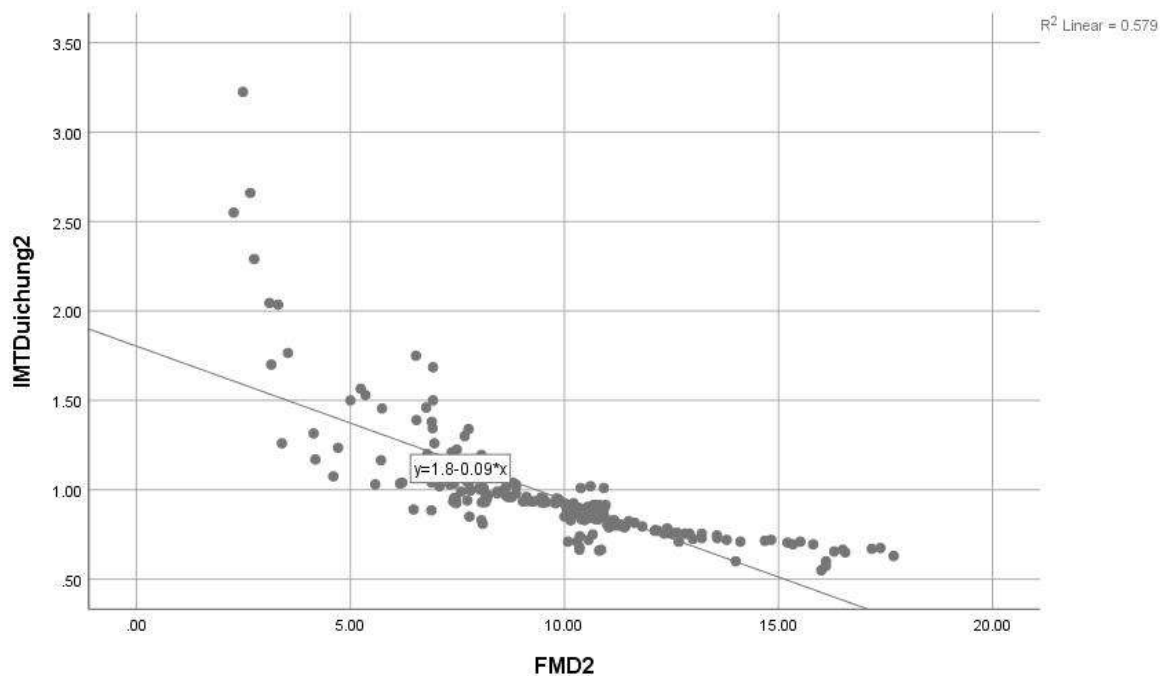
Chỉ số sinh hóa		FMD	PNMK (n = 232)			
		Tổng	Giảm FMD		OR (95%CI)	p
			n	%		
Estradiol (pg/ml)	Bình thường	38	5	13,2	1	-
	Giảm	194	61	31,4	3,0 (1,1–10,4)	< 0,05
Testosterone (ng/dl)	Bình thường	7	0	0,0	1	-
	Giảm	225	66	29,3	-	-

Nhận xét:

Phụ nữ mãn kinh có nồng độ estradiol giảm có nguy cơ bị giảm FMD gấp 3,0 lần so với nhóm có nồng độ estradiol bình thường (OR = 3,0; CI 95%: 1,1 – 10,4), p < 0,05.

Không tìm thấy mối liên quan giữa giảm FMD với testosterone.

3.3.3. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh



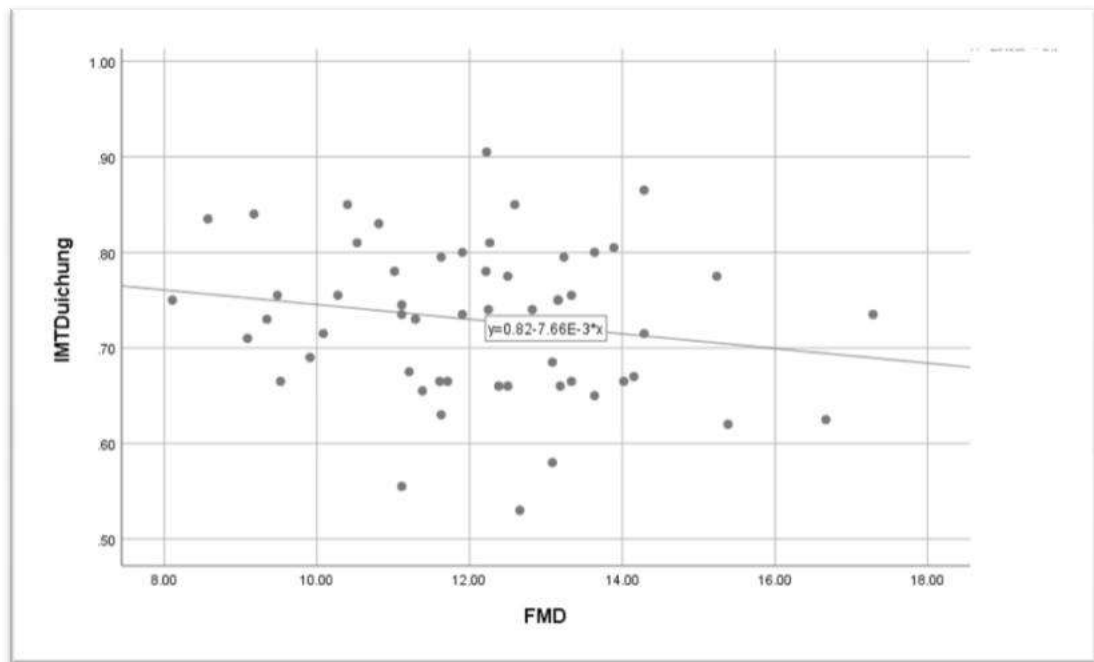
Biểu đồ 3.8. Mối tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh

Nhận xét:

Có mối tương quan nghịch giữa giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với độ dày nội-trung mạc ĐMĐ:

$r = -0,761$; $p < 0,001$.

Phương trình: $y = 1,8 - 0,09 \cdot x$



Biểu đồ 3.9. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ chưa mãn kinh

Nhận xét:

Không tìm thấy mối tương quan giữa giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với độ dày nội-trung mạc ĐMĐ:

$$r = -0,185; p = 0,165$$

$$\text{Phương trình: } y = 0,82 - 7,66 * 10^{(-3)} * x$$

3.3.4. Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 3.32. Tương quan hồi quy đơn biến giữa nội-trung mạc động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Các yếu tố	IMT	
	r	p
Tuổi (năm)	0,677	< 0,001
Năm mãn kinh (năm)	0,617	< 0,001
BMI (kg/m ²)	0,076	> 0,05
Vòng bụng	0,140	< 0,05
Tỷ VB/VM	0,179	< 0,01
Huyết áp tối đa	0,680	< 0,001
Huyết áp tối thiểu	0,612	< 0,001
CT (mmol/L)	0,182	< 0,01
HDL-C (mmol/L)	- 0,022	> 0,05
Non - HDL-C (mmol/L)	0,192	< 0,01
TG (mmol/L)	< 0,001	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	0,396	< 0,001
HOMA -IR	0,149	< 0,05
Hs-CRP (mg/L)	0,133	< 0,05
Insulin (μUI/ml)	0,129	0,05
Estradiol (pg/ml)	- 0,306	< 0,001
Testosterone (ng/ml)	-0,153	< 0,05
Glucose (mmol/l)	0,649	< 0,001

Nhận xét:

Kết quả phân tích tương quan hồi quy đơn biến cho thấy IMT động mạch đùi có tương quan với tuổi, năm mãn kinh, vòng bụng, tỷ VB/VM, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, CT, Non-HDL-C, LDL-C, HOMA-IR, hs-CRP, glucose máu và tương quan nghịch với estradiol, testosterone. IMT động mạch đùi không tương quan với BMI, HDL-C, TG và insulin máu.

Bảng 3.33. Tương quan hồi quy đơn biến giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Các yếu tố	FMD	
	r	p
Tuổi (năm)	- 0,778	< 0,001
Năm mãn kinh (năm)	- 0,681	< 0,001
BMI (kg/m ²)	- 0,095	> 0,05
Vòng bụng	- 0,069	> 0,05
Tỷ lệ vòng bụng/vòng hông	- 0,134	< 0,05
Huyết áp tối đa	- 0,716	< 0,001
Huyết áp tối thiểu	- 0,615	< 0,001
CT (mmol/L)	- 0,025	> 0,05
HDL-C (mmol/L)	0,105	> 0,05
Non - HDL-C (mmol/L)	- 0,062	> 0,05
TG (mmol/L)	- 0,058	> 0,05
LDL-C (mmol/L)	- 0,290	< 0,001
HOMA -IR	- 0,164	< 0,05
Hs-CRP (mg/L)	- 0,116	> 0,05
Insulin (μUI/ml)	- 0,151	< 0,05
Estradiol (pg/ml)	0,286	< 0,001
Testosterone (ng/ml)	0,194	< 0,05
Glucose (mmol/l)	- 0,773	< 0,001

Nhận xét:

Kết quả phân tích tương quan hồi quy đơn biến cho thấy FMD có tương quan nghịch với tuổi, năm mãn kinh, tỷ vòng bụng/vòng hông, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, LDL-C, HOMA-IR, insulin, glucose máu và tương quan thuận với estradiol, testosterone.

FMD không tương quan với BMI, vòng bụng, CT, Non-HDL-C, HDL-C, TG và hs-CRP.

3.3.5. Tương quan hồi quy đa biến giữa nội-trung mạc động mạch đùi và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 3.34. Tương quan hồi quy đa biến giữa nội-trung mạc với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh

Yếu tố	B	β	t	p	CI 95%
Constant	- 1,300				
Tuổi (năm)	0,013	0,268	2,878	< 0,05	(0,004: 0,022)
Năm mãn kinh (năm)	0,004	0,092	1,119	> 0,05	(- 0,003: 0,011)
Vòng bụng	- 0,001	- 0,018	- 0,288	> 0,05	(- 0,007: 0,005)
Tỷ vòng bụng/vòng hông	0,396	0,069	1,114	> 0,05	(- 0,304: 1,096)
Huyết áp tối đa	0,004	0,200	2,442	< 0,05	(0,001: 0,008)
Huyết áp tối thiểu	0,005	0,142	2,017	< 0,05	(< 0,001: 0,009)
CT (mmol/L)	0,040	0,122	0,971	> 0,05	(- 0,041: 0,121)
Non - HDL-C (mmol/L)	- 0,031	- 0,095	- 0,734	> 0,05	(- 0,116: 0,053)
LDL-C (mmol/L)	0,066	0,161	2,719	< 0,01	(0,018: 0,114)
HOMA -IR	- 0,001	- 0,016	- 0,364	> 0,05	(- 0,006: 0,004)
Hs-CRP (mg/L)	0,001	0,011	0,243	> 0,05	(- 0,009: 0,012)
Estradiol (pg/ml)	- 0,003	- 0,145	- 3,170	< 0,01	(- 0,005: - 0,001)
Testosterone (ng/ml)	< 0,001	0,007	0,164	> 0,05	(- 0,002: 0,003)
Glucose (mmol/l)	0,027	0,159	1,787	< 0,05	(0,001: 0,095)

Nhận xét:

Qua khảo sát tương quan hồi quy đơn biến, xác định yếu tố nào có liên quan đến IMT, tiến hành khảo sát tương quan hồi quy đa biến giữa IMT với các yếu tố này, chúng tôi nhận thấy IMT chỉ tương quan có ý nghĩa thống kê với một số yếu tố nguy cơ: tương quan nghịch với estradiol, tương quan thuận với LDL-C, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tuổi, và glucose máu.

Từ giá trị tuyệt đối của hệ số β , xét các yếu tố nguy cơ có mức ảnh hưởng làm tăng IMT nhiều nhất theo thứ tự: estradiol, LDL-C, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, tuổi và glucose máu.

Phương trình tương quan hồi quy đa biến giữa IMT với các yếu tố nguy cơ mạch máu trên được biểu diễn như sau:

$$Y = 0,013 \times (\text{tuổi}) + 0,004 \times (\text{HATT}) + 0,005 \times (\text{HATTr}) + 0,066 \times (\text{LDL-C}) - 0,003 (\text{estradiol}) + 0,027 \times (\text{glucose}) - 1,300$$

Bảng 3.35. Tương quan hồi quy đa biến giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh

Yếu tố	B	β	t	p	CI 95%
Constant	3,030				
Tuổi (năm)	- 0,166	- 0,389	- 4,906	< 0,001	(- 0,232: -0,099)
Năm mãn kinh (năm)	- 0,006	- 0,015	- 0,214	> 0,05	(- 0,056: 0,045)
Tỷ VB/VM	0,084	0,002	0,044	> 0,05	(- 3,658: 3,862)
Huyết áp tối đa	- 0,026	- 0,137	- 1,960	< 0,05	(- 0,053: - 0,001)
Huyết áp tối thiểu	- 0,023	- 0,079	- 1,318	> 0,05	(- 0,057: 0,011)
LDL-C (mmol/L)	- 0,098	- 0,027	- 0,710	> 0,05	(- 0,369: 0,173)
HOMA -IR	0,053	0,102	1,105	> 0,05	(- 0,042: 0,149)
Insulin (μ UI/ml)	- 0,023	- 1,00	- 1,092	> 0,05	(- 0,063: 0,018)
Estradiol (pg/ml)	0,016	0,089	2,278	< 0,05	(0,002: 0,030)
Testosterone (ng/ml)	0,005	0,020	0,523	> 0,05	(- 0,013: 0,022)
Glucose (mmol/l)	- 1,191	- 0,290	- 4,601	< 0,001	(- 1,701: - 0,681)

Nhận xét:

Qua khảo sát tương quan hồi quy đơn biến, xác định yếu tố nào có liên quan đến FMD, tiến hành khảo sát tương quan hồi quy đa biến giữa FMD với các yếu tố này, chúng tôi nhận thấy FMD chỉ tương quan có ý nghĩa thống kê với một số yếu tố nguy cơ: tương quan nghịch với glucose máu, tuổi, năm mãn kinh, huyết áp tối đa, tương quan thuận với estradiol.

Từ giá trị tuyệt đối của hệ số β , xét các yếu tố nguy cơ có mức ảnh hưởng làm giảm FMD nhiều nhất theo thứ tự: tuổi, năm mãn kinh, glucose máu, huyết áp tối đa và estradiol.

Phương trình tương quan hồi quy đa biến giữa FMD với các yếu tố nguy cơ mạch máu trên được biểu diễn như sau:

$$Y = 0,016 \times (\text{estradiol}) - 1,191 \times (\text{glucose}) - 0,026 \times (\text{HATT}) - 0,006 \times (\text{năm mãn kinh}) - 0,166 (\text{tuổi}) + 3,030$$

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA NHÓM NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi gồm 290 phụ nữ: 232PNMK và 58PNCMK. Qua khảo sát IMT động mạch đùi và đo FMD của phụ nữ tham gia trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy:

4.1.1. Đặc điểm tuổi, chỉ số nhân trắc và huyết áp của hai nhóm

Tuổi, BMI, vòng bụng (VB), vòng mông (VM), tỷ lệ vòng bụng/vòng mông (VB/VM), huyết áp của nhóm PNMK cao hơn so với nhóm PNCMK.

Tuổi trung bình của PNMK ($54,6 \pm 6,8$) và của PNCMK ($53,8 \pm 5,9$). So sánh với kết quả nghiên cứu của Lê Văn Chi, PNMK tuổi trung bình ($57,9 \pm 4,5$)[3], nghiên cứu của Trần Đình Đạt, tuổi trung bình ($57,51 \pm 4,64$)[6]. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của Lê Văn Chi và Trần Đình Đạt cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi vì chúng tôi nghiên cứu trên phụ nữ có tuổi cao nhất là 60, Lê Văn Chi nghiên cứu trên phụ nữ có tuổi cao nhất 65, Trần Đình Đạt nghiên cứu trên phụ nữ có tuổi cao nhất là 70.

Chỉ số BMI trung bình của PNMK trong nghiên cứu của chúng tôi: $23,8 \pm 2,1 \text{ kg/m}^2$, VB: $83,0 \pm 6,2 \text{ cm}$, tỷ lệ VB/VM $0,9 \pm 0,06$. Nghiên cứu của Trần Đình Đạt [6] (trung bình BMI: $24,53 \pm 2,85 \text{ kg/m}^2$, VB: $89,7 \pm 8,96 \text{ cm}$, tỷ lệ VB/VM $0,95 \pm 0,06$), của Lê Văn Chi [3] (trung bình BMI: $23,6 \pm 2,8 \text{ kg/m}^2$, VB: $86,1 \pm 5,8 \text{ cm}$, tỷ lệ VB/VM $0,92 \pm 0,04$) và của Trần Hữu Dàng và CS [5] (trung bình BMI: $24,52 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$, VB: $87,07 \pm 8,96 \text{ cm}$, tỷ lệ VB/VM $0,95 \pm 0,07$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với các kết quả nghiên cứu trên.

Nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài: MacGregor M[92] và Mababir S[93], BMI có giá trị cao hơn (từ $26,2 - 27,8 \text{ kg/m}^2$) so với nghiên cứu của chúng tôi do đối tượng tham gia nghiên cứu lớn tuổi $60,2 - 68,6$ và các nghiên cứu được làm ở Châu Âu, Châu Úc nên chiều cao và cân nặng cũng lớn hơn so với người Châu Á. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn không đáng kể so với kết quả nghiên cứu

được làm ở Trung Quốc Ruby H [99] (BMI: $23,58 \pm 3,67\text{kg/m}^2$, VB: $81,03 \pm 9,54\text{cm}$, tỷ VB/VM: $0,83 \pm 0,06$).

Khi tìm hiểu THA ở PNMK, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ THA trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tới 33,2%, HATTh trung bình: $127,6 \pm 14,9\text{mmHg}$, HATTr: $79,0 \pm 10,0\text{mmHg}$, ở nhóm PNCMK trung bình HATTh: $113,1 \pm 16,2\text{mmHg}$, HATTr: $71,2 \pm 10,4\text{mmHg}$. So sánh với kết quả nghiên cứu của Phạm Hùng Lực tỷ lệ THA ở nhóm PNMK chiếm 50%, HATTh $136,1 \pm 25,0\text{mmHg}$, HATTr $82,0 \pm 13,5\text{mmHg}$, ở nhóm PNCMK: trung bình HATTh $114,5 \pm 12,9\text{mmHg}$, HATTr: $73,0 \pm 8,9\text{mmHg}$ [16]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Phạm Hùng Lực, vì PNMK và PNCMK trong nghiên cứu của chúng tôi có lứa tuổi thấp hơn.

Nghiên cứu được thực hiện tại Nigeria của Achie L trên PNMK cho thấy: HATTh trung bình là ($125,11 \pm 1,62\text{mmHg}$), HATTr trung bình là ($80,46 \pm 1,0\text{mmHg}$), ở PNCMK HATTh trung bình ($109,44 \pm 1,82\text{mmHg}$), HATTr trung bình là ($73,62 \pm 1,24\text{mmHg}$) [32]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chênh lệch không đáng kể với nghiên cứu của Achie L ở cả hai nhóm phụ nữ.

Zhou Y và cộng sự (2015) nghiên cứu 2616 PNCMK và 3708 PNMK, tỷ lệ THA ở PNMK: 62,4%, PNCMK: 29,7% và PNMK có HATTh, HATTr trung bình lớn hơn so với PNCMK ($146,9 \pm 25,0\text{mmHg}$ và $81,8 \pm 11,9\text{mmHg}$ so với $130,9 \pm 19,1\text{mmHg}$ và $78,9 \pm 10,9\text{mmHg}$) [157]. Tỷ lệ THA, HATTh và HATTr trung bình ở cả PNMK và PNCMK đều tăng hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ do chênh nhau quá lớn về số lượng đối tượng nghiên cứu (6324 so với 232 phụ nữ).

Ở Mỹ tỷ lệ PNMK trên 60 tuổi có THA 75% [148] và theo thống kê mới nhất được công bố năm 2017, số phụ nữ của 80 quốc gia tham gia vào nghiên cứu sàng lọc bệnh THA chiếm tỷ lệ 54,6% [40].

Qua trên nhận thấy tỷ lệ THA ở PNMK là cao đối với các nghiên cứu trong nước và nước ngoài, nguyên nhân do thay đổi hormone sinh dục trong giai đoạn này vì tỷ lệ cao gặp ở phụ nữ sau mãn kinh.

4.1.2. Đặc điểm các chỉ số sinh hóa của phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Lipid máu

Đối với các thành phần của chuyển hóa lipid, ngoài TG, HDL-C và LDL kích thước nhỏ đậm đặc được biết đến với khả năng gây xơ vữa thì Non- HDL-C lại được biết đến là yếu tố tiên đoán nguy cơ mắc bệnh mạch vành tốt hơn LDL-C. Theo Ramjee, để đánh giá chính xác tất cả các lipoprotein có tính sinh vữa xơ người ta có thể định lượng Apo - B hoặc tính thành phần Non-HDL-C. Trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng Non-HDL-C [118].

Nồng độ các thông số lipid máu của hai nhóm PNMK và PNCMK, có thể nhận thấy, nồng độ trung bình của CT, TG, HDL-C, Non-HDL-C, LDL-C ở nhóm PNMK là cao hơn so với nhóm PNCMK, ngoại trừ HDL-C ($1,2 \pm 0,3\text{mmol/L}$ so với $1,3 \pm 0,3\text{mmol/L}$). Khi mãn kinh xảy ra, các thành phần của HDL-C (như HDL₂ và HDL₃) thay đổi có ý nghĩa quan trọng hơn HDL-C. HDL-C gần như không thay đổi trong khi đó HDL₂ là thành phần chống vữa xơ lại giảm 25%, HDL₃ tăng khi phụ nữ ở giai đoạn mãn kinh[48]. Trong phạm vi của nghiên cứu này chúng tôi chưa làm được các xét nghiệm về thành phần của HDL.

Để đánh giá tỷ lệ tăng TG, CT và LDL-C chúng tôi dựa vào tiêu chí của Hội Tim mạch học Việt Nam 2014[13]. Tỷ lệ tăng TG là khá cao (59,1%), tiếp đến LDL-C (37,9%) và CT (40,9%) ở nhóm PNMK, ở nhóm PNCMK tỷ lệ tăng TG (29,3%), LDL-C (24,1%), CT (27,6%) và giảm HDL-C (17,7%).

Theo Woodard và cộng sự, nghiên cứu trên 244 PNMK (2011) nhận thấy tỷ lệ tăng TG 82,16%, LDL-C 36,5% và giảm HDL-C 16,45%. Tỷ lệ tăng TG cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (82,16% so với 59,1%) trong khi đó tỷ lệ giảm HDL-C máu và tăng LDL-C lại thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (16,4% so với 17,7%) và (36,5% so với 37,9%)[144].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi và của Woodard cho thấy có rối loạn lipid máu xảy ra khi người phụ nữ sống trong thời gian mãn kinh, PNMK có rối loạn lipid máu rõ hơn so với PNCMK. Kiểm soát được lipid máu của người phụ nữ trong giai đoạn này có ý nghĩa quan trọng trong phòng các biến cố tim mạch.

Insulin máu lúc đói

Nồng độ insulin máu lúc đói ở nhóm PNMK ($12,6 \pm 12,7 \mu\text{U/ml}$) cao hơn so với nồng độ insulin máu lúc đói ở nhóm PNCMK ($4,6 \pm 3,1 \mu\text{U/ml}$), tỷ lệ kháng insulin của nhóm PNMK là 71,1%.

Khi nghiên cứu độ nhạy của insulin ở những phụ nữ có tuổi từ 20 đến 78 DeNinova cộng sự cho rằng phụ nữ lớn tuổi thì giảm độ nhạy cảm của insulin, đặc biệt là những phụ nữ trên 60 tuổi[55]. So với nghiên cứu của Trần Hữu Dàng, nồng độ insulin máu của chúng tôi thấp hơn ($12,6 \mu\text{U/ml}$ và $15,75 \mu\text{U/ml}$)[5], do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trẻ tuổi hơn (tuổi trung bình: $54,6 \pm 6,8$ so với $62,92 \pm 7,62$) và điều này phù hợp với luận điểm nghiên cứu của DeNino. Tỷ lệ kháng insulin trong nghiên cứu của chúng tôi là 71,1% thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Kim Lương (73,8%)[17]. Nguyễn Kim Lương nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ, kháng insulin xảy ra từ rất sớm ngay từ khi bệnh nhân chưa có ĐTĐ.

HOMA-IR

Để xác định kháng insulin chúng tôi sử dụng chỉ số HOMA-IR. Chỉ số này đã được các nhà nghiên cứu chứng minh là đủ để đánh giá kháng insulin trên lâm sàng hoặc trong các nghiên cứu dịch tễ học vì chỉ số này giúp đánh giá chính xác nhất sự nhạy cảm insulin ở người[65].

Chỉ số HOMA-IR của nhóm PNMK ($4,0 \pm 5,5$), tăng hơn so với nhóm PNCMK ($1,0 \pm 0,6$).

Trần Hữu Dàng khi nghiên cứu về kháng insulin ở PNMK đã nhận thấy giá trị HOMA-IR ở nhóm PNMK là $4,57 \pm 1,29$, ở nhóm PNCMK là $1,07 \pm 0,4$ [5]. Kết quả nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi khi khảo sát ở cả hai nhóm.

Nghiên cứu của Hoàng Mạnh và cộng sự về kháng insulin (dựa vào chỉ số HOMA-IR với giá trị cắt là $2,16 \pm 1,24$) trên đối tượng là phụ nữ khỏe mạnh ≥ 60 tuổi[19]. Kết quả này thấp hơn đáng kể so với đối tượng PNMK của chúng tôi ($4,0 \pm 5,5$). Nhưng so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo chỉ số HOMA-IR lại tăng rất cao vì Nguyễn Thị Thu Thảo nghiên cứu ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 ($10,97 \pm 7,06$)[25].

Glucose máu lúc đói

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán tăng glucose máu lúc đói theo tiêu chuẩn của của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2014[35], nghiên cứu của chúng tôi đã thu được kết quả: nồng độ glucose máu lúc đói trung bình ở hai nhóm lần lượt là $(5,7 \pm 0,7\text{mmol/l})$ và $(4,7 \pm 0,8\text{mmol/l})$, với $p < 0,001$.

Theo Võ Bảo Dũng [9] nồng độ glucose máu lúc đói trung bình $(10,80 \pm 3,65\text{mmol/l})$ cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu của chúng tôi $(5,7 \pm 0,7\text{mmol/l})$. Sự khác biệt này do chúng tôi nghiên cứu trên phụ nữ chỉ có rối loạn glucose máu lúc đói, còn Võ Bảo Dũng nghiên cứu trên bệnh nhân được chẩn đoán là ĐTĐ týp 2.

Nghiên cứu của Lê Văn Chi nồng độ glucose máu lúc đói trung bình là $(5,28 \pm 1,24\text{mmol/L})$ ở nhóm PNMK có hội chứng chuyển hóa, thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi là $(5,7 \pm 0,7\text{mmol/L})$ ở nhóm PNMK. Sở dĩ có sự chênh lệch này là do cỡ mẫu nghiên cứu cả Lê Văn Chi và của chúng tôi có sự chênh nhau, 171 của Lê Văn Chi [3] và 232 trong nghiên cứu của chúng tôi.

hs-CRP

Nồng độ hs-CRP ở nhóm PNMK $(2,0 \pm 2,7\text{mg/l})$, ở PNCMK $(1,3 \pm 2,0\text{mg/l})$. Khi so sánh nồng độ hs-CRP ở nhóm PNMK với một số nghiên cứu khác chúng tôi nhận thấy có một vài điểm khác biệt như sau:

Nồng độ hs-CRP trong nghiên cứu của Trần Đình Đạt trên PNMK $(2,42 \pm 2,46\text{mg/l})$ [6], có kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Võ Bảo Dũng $(3,60 \pm 4,68\text{mg/l})$ [9] cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, vì đối tượng nghiên cứu của tác giả là bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Hs- CRP ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 luôn cao hơn bình thường.

So với một số nghiên cứu nước ngoài như của Chen P (2008) nghiên cứu trên 354 phụ nữ tuổi ≥ 39 , nồng độ hs-CRP $1,3\text{mg/L}$ [50], của Yu R (2010) trên 518 PNMK tuổi từ 50-64, nồng độ hs-CRP $1,85\text{mg/L}$ [154]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ hs-CRP tăng cao hơn $(2,0\text{mg/L})$, sự khác biệt về nồng độ hs-CRP so với hai nghiên cứu trên có thể được giải thích, nghiên cứu của Chen P và của Yu R đều thực hiện trên những đối tượng trẻ tuổi hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Estradiol và testosterone

Nồng độ trung bình estradiol huyết thanh ở nhóm PNMK ($30,5 \pm 15,8\text{pg/ml}$) cao hơn nhóm PNCMK ($132,4 \pm 89,2\text{pg/ml}$).

Nghiên cứu của Lê Văn Chi trên PNMK, nồng độ estradiol trung bình ở nhóm PNMK < 5 năm ($29,22 \pm 25,11\text{pg/ml}$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn không đáng kể ($30,5 \pm 15,8\text{pg/ml}$). Có sự tương đồng này là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có lứa tuổi xấp xỉ nhau. Theo Goodman và cộng sự (2011), nồng độ estradiol huyết thanh giảm nhanh theo năm mãn kinh: giảm 79% khi mãn kinh < 1 năm, và sau 10 năm nồng độ estradiol giảm 83% [63]. Đây là lý do giải thích tại sao ở PNMK có nhóm tuổi gần tương đương nhau thì nồng độ estradiol sẽ chênh nhau không đáng kể.

Nồng độ trung bình testosterone ở nhóm PNMK ($0,24 \pm 0,12\text{ng/l}$) thấp hơn nhóm PNCMK ($0,66 \pm 0,38\text{ng/l}$).

Nghiên cứu của Trần Đình Đạt khi so sánh nồng độ testosterone của nhóm PNMK có hội chứng chuyển hóa ($0,172 \pm 0,20\text{ng/ml}$) và nhóm PNMK không có hội chứng chuyển hóa ($0,17 \pm 0,196\text{ng/ml}$) [6], nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm này. Tương tự kết quả nghiên cứu của Lê Văn Chi PNMK có hội chứng chuyển hóa ($0,152 \pm 0,080\text{ng/ml}$) và PNMK không có hội chứng chuyển hóa ($0,152 \pm 0,081\text{ng/ml}$) [3]. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt giữa hai nhóm vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là trên PNMK và PNCMK.

Nghiên cứu của Golden S trên 1956 PNMK nhận thấy nồng độ testosterone ở người da trắng và người Trung Quốc ($0,24\text{ng/l}$) [62]. Nồng độ testosterone là không khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi ($0,24\text{ng/l}$).

4.2. KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM VỀ ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠCH ĐỘNG MẠCH ĐÙI VÀ ĐÁP ỨNG GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNҺ TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH VÀ CHƯA MÃN KINH

4.2.1. Đặc điểm về độ dày nội-trung mạch động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh

Chúng tôi sử dụng độ dày IMT động mạch đùi là một tiêu chí để đánh giá các biến đổi của ĐMĐ trên đối tượng chúng tôi nghiên cứu. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra độ dày IMT động mạch đùi là một chỉ điểm của VXĐM giai đoạn sớm, có liên quan

đến các yếu tố nguy cơ tim mạch [61],[68],[81],[142]. Đặc biệt nghiên cứu của chúng tôi còn đề cập đến ảnh hưởng của sự thay đổi tuổi mãn kinh, năm mãn kinh, hormone và các rối loạn trong giai đoạn mãn kinh của phụ nữ có ảnh hưởng đến sự biến đổi IMT động mạch đùi ở nhóm PNMK. Bên cạnh đó chúng tôi khảo sát ở nhóm PNCMK, để từ đó thấy được sự thay đổi rõ ràng IMT động mạch đùi so với nhóm PNMK và điều này có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong dự báo các biến cố tim mạch.

Theo hiệp hội tim mạch Châu Âu, dày IMT động mạch đùi được xác định khi giá trị đo lớn hơn 75% tứ phân vị của nhóm chứng [134]. Trong nghiên cứu của chúng tôi mức cao nhất trong tứ phân vị của nhóm PNCMK có IMT là 1mm. Chính vì vậy giá trị $IMT > 1mm$ được đánh giá là dày IMT động mạch đùi.

Mảng vữa xơ được xác định như dày khu trú lồi vào lòng động mạch một khoảng tối thiểu là 0,5mm hoặc 50% giá trị bề dày lớp trung-nội mạc hoặc dày trên 1,5mm tính từ mặt phân cách trung-nội mạc đến mặt phân cách lòng mạch[136].

Ở nước ta tính đến thời điểm này có ít các nghiên cứu khảo sát tổn thương ĐMĐ. Nếu có thì được thực hiện trên các đối tượng nghiên cứu khác nhau. Nguyễn Văn Quỳnh (1993), nghiên cứu khảo sát những thông số Doppler liên tục của ĐMĐ ở người bình thường[24], Trần Hồng Nghi (2003), nghiên cứu những biến đổi hình thái và vận tốc dòng chảy của ĐMĐ ở bệnh nhân THA[21]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng đưa ra được những thông số về độ dày IMT động mạch đùi ở PNMK.

Tương tự như vậy các nghiên cứu ở nước ngoài được thực hiện trên ĐMĐ cũng không nhiều và cũng được thực hiện trên các đối tượng khác nhau.

Bảng 4.1. So sánh kết quả độ dày nội-trung mạc động mạch đùi với một số tác giả

Tác giả	Năm	Cỡ mẫu (n)	Đối tượng	IMT
Trần Hồng Nghi[21]	2005	96	Tăng huyết áp	$0,95 \pm 0,21$
Lekakis J[87]	2005	202	Bệnh ĐMV	$1,3 \pm 0,66$
GiannoukasA[61]	2009	83	Bình thường	$0.80 \pm 0,19$
KirhmajerM[81]	2011	180	Bệnh ĐMV nặng	$1,52 \pm 0,35$
Chúng tôi	2015	232	Phụ nữ mãn kinh	$1,0 \pm 0,3$

Khi so sánh trung bình IMT động mạch đùi chung giữa các nghiên cứu chúng tôi thấy có sự khác nhau tương đối rõ ràng. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của Lekakis J và Kirhmajer M có lẽ do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những PNMK, còn đối tượng nghiên cứu của Lekakis J và Kirhmajer M là những bệnh nhân có bệnh mạch vành đã được chẩn đoán rõ[81],[87]. So sánh với các nghiên cứu của Trần Hồng Nghị và của Giannoukas A[61], trung bình độ dày IMT động mạch đùi chung trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Nguyên nhân của sự khác biệt, do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi vượt trội hẳn 232 người, của Trần Hồng Nghị 96 người[21], của Giannoukas A.D là 83 người[61].

Đường kính động mạch đùi

Qua phân tích số liệu cho thấy có sự khác nhau khi so sánh đường kính các ĐMĐ hai nhóm PNMK và PNCMK, ($p > 0,05$).

Đường kính các ĐMĐ trong nghiên cứu của Trần Hồng Nghị là tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi ở cả ba ĐMĐ chung, nông và sâu[21].

Theo Paivansalo M nghiên cứu trên 502 phụ nữ có tuổi từ 40-60 tuổi, giá trị trung bình đường kính ĐMĐ chung là $(9,7 \pm 0,9)$ cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi $(9,4 \pm 1,0)$ [112]. Paivansalo M nhận thấy đường kính của ĐMĐ tăng theo tuổi. Theo tác giả phụ nữ có tuổi càng cao thì đường kính động mạch cũng tăng theo tuổi. Phụ nữ trong nghiên cứu của chúng tôi từ 46-60 tuổi, cùng độ tuổi với phụ nữ trong nghiên cứu của tác giả nên đường kính động mạch đùi là tương đối giống nhau [112].

Dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ dày IMT động mạch đùi chủ yếu gặp ở ĐMĐ chung ở cả PNMK và PNCMK tương ứng (30,2% và 17,2%), tiếp đến ĐMĐ nông chiếm (2,2% và 0,0%), và sau cùng ĐMĐ sâu (3,9% và 0,0%), không có sự khác biệt khi so sánh tỷ lệ dày IMT động mạch đùi giữa nhóm PNMK và PNCMK, trừ động mạch đùi chung ($p < 0,05$). Tương tự, chúng tôi chủ yếu gặp MVX ở ĐMĐ chung (6,0%), ĐMĐ nông và sâu gặp một tỷ lệ rất nhỏ và chỉ thấy xuất hiện MVX ở nhóm PNMK. Ở nhóm PNCMK, chúng tôi không gặp trường hợp

nào. Kết luận này của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Trần Hồng Nghi, tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi chủ yếu gặp ở ĐMĐ chung[21]. Dày IMT và MVX ở ĐMĐ chung cao hơn so với đùi nông và đùi sâu, điều này cũng là hết sức hợp lý có lẽ đây là hiện tượng tự nhiên để thích ứng với dòng chảy lớn hơn so với động mạch đã bị phân nhánh.

Sandgren T đã khảo sát kích thước và các tổn thương của ĐMĐ ở những người khỏe mạnh, nhận thấy ĐMĐ chung là nơi xảy ra các bệnh lý mạch máu chiếm từ (44%) đến (56%) cao hơn so với các vị trí khác[124]. Kết quả của Sandgren cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Dày nội-trung mạc và mảng xơ động mạch đùi theo nhóm tuổi

Tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi tăng dần theo tuổi mãn kinh ở tất cả các ĐMĐ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy ở PNMK nhóm tuổi 50 - 60 tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi tăng cao hơn so với nhóm tuổi từ 40 - < 50 và có ý nghĩa thống kê gặp ở ĐMĐ chung, $p < 0,01$.

Hamilton George khảo sát IMT động mạch đùi ở phụ nữ có tuổi mãn kinh trung bình ($58,5 \pm 10,9\text{mm}$) và rút ra kết luận: IMT động mạch đùi mỗi năm tăng khoảng 0,0031mm và sau mỗi 10 năm thì IMT động mạch đùi tăng lên đáng kể từ 0,04 đến 0,06mm[68].

Sự dày lên của IMT động mạch đùi còn phụ thuộc vào đối tượng nghiên cứu có kết hợp với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác hay không. Đối tượng nghiên cứu càng có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch thì độ dày IMT động mạch đùi càng tăng nhanh. Đây là lý do giải thích tại sao PNMK trong nghiên cứu của Ebrahim S có tuổi từ 56 - 77 (trung bình 66 tuổi), tỷ lệ tăng IMT động mạch ở PNMK < 60 tuổi là (39%), nhưng tỷ lệ này tăng lên rất cao (75%) ở phụ nữ có tuổi > 70. So với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ dày IMT động mạch của Ebrahim S cao hơn và tăng nhanh hơn rất nhiều sau 10 năm. Sự khác biệt này có lẽ do đối tượng nghiên cứu của Ebrahim S ngoài yếu tố nguy cơ về tuổi thì IMT động mạch trong nghiên cứu của Ebrahim S còn liên quan chặt chẽ đến các yếu tố nguy cơ tim mạch khác như hút thuốc lá, huyết áp, tăng CT máu, HDL-C, fibrinogen và hematocrit[57].

Nghiên cứu của Poredos P khẳng định thêm một lần nữa sự dày IMT các động mạch theo tuổi khi tác giả khảo sát trên cả hai động mạch lớn là ĐMC và ĐMĐ. Theo tác giả mỗi 10 năm IMT động mạch tăng 0,04mm. Ngoài yếu tố nguy cơ về tuổi, thì IMT ở ĐMC và ĐMĐ liên quan chặt chẽ hút thuốc lá, glucose máu, huyết áp, CT, kháng insulin máu, và các lipoprotein[116].

Dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi theo thời gian mãn kinh

Thời gian mãn kinh càng dài thì tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi càng tăng cao. PNMK có thời gian mãn kinh ≤ 5 năm thì tỷ lệ dày IMT là 9,6% ở ĐMĐ chung, 0,7% ở đùi nông, 2,2% ở đùi sâu. Thời gian mãn kinh > 5 năm thì nguy cơ dày IMT ở ĐMĐ chung 59,4%, đùi nông 4,2%, đùi sâu 6,2%. MVX chủ yếu gặp ở PNMK có thời gian > 5 năm, PNMK có thời gian mãn kinh ≤ 5 năm, tỷ lệ MVX gặp không đáng kể. Trong ba ĐMĐ khảo sát thì tỷ lệ dày IMT và MVX ở ĐMĐ chung là cao nhất và hay gặp nhất so với các động mạch còn lại. Al-Nimervà Husein (2009) khi nghiên cứu tỷ lệ dày IMT ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 cũng kết luận, dày IMT chủ yếu xảy ra ở các động mạch lớn[33].

Phụ nữ nào có tuổi mãn kinh sớm thì phụ nữ đó có thời gian mãn kinh dài hơn, có nguy cơ dày IMT cao hơn và là cơ sở làm xuất hiện MVX nhiều hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi PNMK ≤ 5 năm tỷ lệ MVX động mạch đùi chung 0,0%, mãn kinh > 5 năm tỷ lệ MVX động mạch đùi chung 14,6%. Nghiên cứu của Trần Đình Đạt cũng có kết luận tương tự khi khảo sát MVX động mạch cảnh ở PNMK[6].

Mayer M và Barton M (2009) đã nghiên cứu ảnh hưởng của estrogen đến VXĐM cho rằng sự thiếu hụt estrogen trong giai đoạn mãn kinh dẫn đến số lượng estrogen α và β sẽ bị giảm đáng kể, cụ thể là số lượng estrogen α và β ở những phụ nữ có tổn thương động mạch chủ mức độ nhẹ là cao hơn so với những phụ nữ có tổn thương động mạch chủ mức độ nặng. Số lượng thụ thể các estrogen α và β trong tế bào cơ trơn mạch máu có thể liên quan đến sự thay đổi tình trạng VXĐM. Đây cũng gợi ý phần nào tại sao ở đối tượng PNMK tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch tăng theo thời gian mãn kinh[98].

Dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh có tăng huyết áp

Phụ nữ mãn kinh có THA tỷ lệ dày IMT ở các ĐMĐ tăng cao hơn so với nhóm PNMK không có THA tương ứng: ĐMĐ chung (53,3% so với 18,7%), đùi nông (5,2% so với 0,6%), và đùi sâu (9,1 so với 1,3%), với $p < 0,05$. Tương tự, PNMK có THA và không THA tỷ lệ MVX tương ứng: ĐMĐ chung (18,2% so với 0,0%), đùi nông (1,3% so với 0,6%), đùi sâu (1,3% và 1,3%). Từ kết quả trên cho thấy dày IMT và MVX động mạch đùi hay gặp nhất ở ĐMĐ chung.

Trần Hồng Nghị khi khảo sát IMT và MVX động mạch đùi chung, nông và sâu trên bệnh nhân THA đã kết luận: tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi ở bệnh nhân có THA là cao hơn nhiều so với nhóm chứng và chủ yếu gặp ở ĐMĐ chung 15,3%, đùi nông 4%, đùi sâu 5,9%[21]. Kết quả nghiên cứu của Trần Hồng Nghị có chung một nhận xét với kết quả của chúng tôi.

Tăng huyết áp động mạch là một bệnh của hệ thống tim mạch, trong đó biến chứng nguy hiểm gây tàn phế và tử vong đa phần đều là các biến chứng động mạch lớn. Vì vậy, những thay đổi về hình thái của các động mạch lớn trên bệnh nhân THA là mối quan tâm hàng đầu của các bác sĩ tim mạch. Phụ nữ mãn kinh có nguy cơ THA tương đối cao, điều này đã được nhận định trong các nghiên cứu dịch tễ học gần đây và đang trở thành vấn đề thời sự cho chăm sóc sức khỏe người phụ nữ giai đoạn mãn kinh[157]. Nội-trung mạc động mạch ở PNMK chịu tác động bởi hai yếu tố THA và sự suy giảm nội tiết trong giai đoạn này là nguyên nhân chính dẫn đến tăng tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch ở nhóm PNMK có THA cao hơn so với nhóm PNMK không có THA.

Crispo S nghiên cứu trên 399 PNMK có THA và 564 PNCMK có THA kết luận rằng PNMK có THA tỷ lệ dày IMT tăng cao hơn so với nhóm PNCMK có THA (37% so với 34%)[54]. Nghiên cứu của chúng tôi và của Crispo S có cùng một luận điểm nếu phụ nữ vừa có THA và mãn kinh thì nguy cơ dày IMT động mạch là cao hơn so với những phụ nữ chỉ có THA hoặc mãn kinh.

Dày nội trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh có rối loạn lipid máu

Tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi ở PNMK có RL lipid máu là cao hơn so với nhóm PNMK không có RL lipid máu chủ yếu gặp ĐMĐ chung, ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của Trần Đình Đạt khảo sát IMT động mạch cảnh ở PNMK cũng nhận định tỷ lệ dày IMT động mạch cảnh ở PNMK có tăng TG và giảm HDL-C là cao hơn so với nhóm PNMK không có tăng TG và giảm HDL-C (36,7% - 30,67%) với ($p > 0,05$) và (63,89 - 72,24) với ($p < 0,05$)[6]. Tương tự, kết quả nghiên cứu của Trần Đình Đạt, Trần Hồng Nghị ghi nhận: tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi ở bệnh nhân có RL lipid cao hơn so với bệnh nhân không có RL lipid, ($p < 0,001$)[6],[21]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có cùng nhận định nghiên cứu so với hai tác giả trên. Nhưng sự khác biệt có thể có hoặc không có ý nghĩa thống kê có lẽ do chúng tôi sử dụng các mốc khác nhau trong đánh giá dày IMT động mạch. Trần Hồng Nghị xác định dày IMT động mạch ($1\text{mm} \leq \text{IMT} \leq 2\text{mm}$), chúng tôi sử dụng mốc ($1\text{mm} < \text{IMT} \leq 1,5\text{mm}$), Trần Đình Đạt ($\geq 0,9\text{mm}$).

Derby C nghiên cứu sự thay đổi các thành phần lipid trong suốt thời gian chuyển tiếp mãn kinh và mãn kinh trên 2659 phụ nữ có tuổi từ 42-52 tuổi đã cho kết quả: các thành phần lipid bắt đầu tăng cao khi phụ nữ bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, và các rối loạn đó tiếp tục xảy ra trong thời kỳ mãn kinh[56]. Đây là nguyên nhân dẫn đến các tổn thương mạch máu và các biến cố tim mạch ở phụ nữ sau khi mãn kinh.

Năm 2013, Saha KG nghiên cứu trên 59 PNMK và 118 PNCMK một lần nữa khẳng định, PNMK có RL lipid sẽ góp phần làm tăng nguy cơ phát triển thành các bệnh lý tim mạch hơn là phụ nữ khỏe mạnh[123].

Mohammad (2017), nghiên cứu RL lipid trên 210 PNCMK và 200 PNMK ghi nhận: PNMK có TG, CT, LDL-C, tăng cao và giảm HDL-C hơn so với PNCMK. RL lipid ở phụ nữ trong thời kỳ mãn kinh làm tăng nguy cơ tổn thương mạch máu và làm gia tăng các bệnh lý tim mạch cho phụ nữ trong giai đoạn này [100].

Dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh theo glucose máu lúc đói

Ở PNMK tiền ĐTĐ có nguy cơ bị dày IMT và MVX cao hơn so với nhóm PNMK có glucose máu bình thường và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê gặp ở ĐMĐ chung, ($p < 0,001$).

Trần Đình Đạt khi nghiên cứu tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch cảnh ở PNMK nhận thấy: PNMK có glucose máu lúc đói $\geq 5,6\text{mmol/l}$ tỷ lệ dày IMT không tăng cao hơn so với nhóm PNMK có glucose máu $< 5,6\text{mmol/l}$, ($p > 0,05$). Trần Hồng Nghị nghiên cứu tỷ lệ dày IMT và MVX động mạch đùi chung trên bệnh nhân THA có ĐTĐ và THA không có ĐTĐ cũng cho kết quả tương tự với nghiên cứu của Trần Đình Đạt, ($p > 0,05$).

Một nghiên cứu khác Effoe V (2017), khảo sát IMT động mạch cảnh trên 13.590 người được phân ra làm 3 nhóm: nhóm glucose máu bình thường (7.591 người), nhóm rối loạn dung nạp glucose (4.569 người), và nhóm ĐTĐ (1.430 người) ghi nhận rằng: IMT động mạch tăng rõ ở bệnh nhân ĐTĐ ($0,79 \pm 0,20\text{mm}$), tiếp đến là nhóm bệnh nhân rối loạn dung nạp glucose ($0,75 \pm 0,19\text{mm}$), và nhóm glucose máu bình thường ($0,70 \pm 0,17\text{mm}$)[59].

Dày IMT và MVX ở đối tượng nghiên cứu có rối loạn glucose lúc đói còn những ý kiến trái chiều nhau có lẽ là cách chọn đối tượng tham gia vào nghiên cứu còn khác nhau hoặc là tùy thuộc đối tượng được chọn vào khảo sát động mạch có một nguy cơ đơn thuần hoặc phối hợp nhiều yếu tố nguy cơ và động mạch được khảo sát là động mạch gì. Khảo sát IMT động mạch cảnh ở bệnh nhân ĐTĐ đã được đề cập đến trong nhiều nghiên cứu, còn đối với ĐMĐ thì còn rất ít, đặc biệt trên đối tượng PNMK thì chưa có nghiên cứu nào được thực hiện, chính vì vậy nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần chứng minh rằng tổn thương IMT và MVX ở ĐMĐ xảy ra khi có rối loạn đường máu lúc đói, và tăng cao rõ rệt so với người có glucose máu bình thường.

Dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh theo hs-CRP

Qua phân tích kết quả nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy ở nhóm PNMK có tăng hs-CRP tỷ lệ dày IMT và MVX cao hơn so với nhóm có hs-CRP bình thường, ($p > 0,05$), trừ MVX ở ĐMĐ chung, ($p < 0,05$).

Viêm đã được thừa nhận là có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của VXĐM. Điều này cũng được thể hiện trong nghiên cứu của Prael và cộng sự (2010), nghiên cứu trên 635 phụ nữ có tuổi trung bình 64 tuổi, chia làm hai nhóm có hs-CRP $\geq 2\text{mg/L}$ và nhóm có hs-CRP $< 2\text{mg/L}$, tất cả phụ nữ của cả hai nhóm được khảo sát động mạch cảnh. Tác giả ghi nhận: IMT và MVX động mạch tăng cao ở người có hs-CRP $\geq 2\text{mg/L}$ [117].

Nghiên cứu của Yu RH và cộng sự (2010), tìm hiểu mối liên quan giữa hs-CRP và MVX tiền lâm sàng ở PNMK nhận thấy: phụ nữ có nồng độ hs-CRP ít nhất $1,0 - 3,0\text{mg/L}$ tần xuất xuất hiện MVX cao hơn so với phụ nữ có nồng độ hs-CRP $< 0,5\text{mg/L}$ [154].

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Prael và Yu RH có thể nói tăng hs-CRP làm tăng IMT và MVX, nếu xét ở góc độ chỉ có hs-CRP tác động đến IMT và MVX.

Dày nội-trung mạc và mảng vữa xơ động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh theo estradiol và testosterone

Dày IMT và MVX chủ yếu gặp ở nhóm PNMK có giảm estradiol và testosterone, ($p < 0,05$). Theo một số tác giả nước ngoài đều cho thấy có sự liên quan giữa hormone sinh dục với độ dày IMT và MVX ở động mạch lớn:

Baron Y và cộng sự nghiên cứu ảnh hưởng của estrogen lên các lớp mạch máu của ĐMC trên PNMK được chia làm ba nhóm: nhóm PNMK được uống hormone bổ sung (46 phụ nữ), nhóm PNMK cấy estradiol dưới da (32 phụ nữ) và nhóm PNMK không được hormone bổ sung (51 phụ nữ). Kết quả: lớp NM ở nhóm phụ nữ không được uống hormone bổ sung dày hơn ($0,29 \pm 0,1\text{mm}$) so với nhóm được uống hormone bổ sung ($0,25 \pm 0,9\text{mm}$), tương tự lớp trung mạc ở nhóm phụ nữ không được uống hormone bổ sung dày hơn ($1,17 \pm 0,05\text{mm}$) so với cả hai nhóm còn lại: nhóm uống hormone bổ sung ($0,92 \pm 0,04\text{mm}$) và nhóm được cấy estradiol

dưới da ($0,94 \pm 0,03\text{mm}$). Tác giả kết luận hormone ảnh hưởng đến sự dày lên của các lớp nội mạc, trung mạc của mạch máu[39].

Angerer và cộng sự nghiên cứu ảnh hưởng của uống hormone thay thế lên sự tiến triển của MVX ở 264 PNMK khỏe mạnh và được chia thành 3 nhóm, nhóm không sử dụng nội tiết tố bổ sung (93), nhóm sử dụng liều nội tiết tố bổ sung theo liều chuẩn (86), và nhóm cuối cùng sử dụng nội tiết tố bổ sung với liều thấp (85), ghi nhận: IMT động mạch ở những PNMK không sử dụng nội tiết tố bổ sung là tăng cao nhất ($0,26 \pm 1,20\text{mm}$), so với hai nhóm còn lại tương ứng là ($0,22 \pm 0,74\text{ mm}$ và $0,21 \pm 0,66\text{mm}$). PNMK sử dụng một năm hormone thay thì VXĐM tiền lâm sàng phát triển rất chậm[37].

Nghiên cứu của Yasui (2012) về testosterone ở PNMK nhận thấy: tăng nồng độ testosterone trong máu làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch và giảm chất lượng cuộc sống của người phụ nữ trong giai đoạn mãn kinh[150]. Một tác giả khác cũng nghiên cứu về ảnh hưởng của testosterone lên lớp IMT và MVX động mạch cảnh ở PNMK lại cho kết quả trái chiều với kết luận của Yassui: nồng độ testosterone bình thường trong máu ở những phụ nữ sau khi mãn kinh là yếu tố có lợi cho lớp IMT động mạch[41].

Các nghiên cứu có chung một đồng thuận Estradiol ảnh hưởng đến lớp IMT động mạch. Còn đối với testosterone còn có nhiều ý kiến ngược chiều nhau về ảnh hưởng của testosterone lên lớp IMT mạch máu[44]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khi testosterone giảm sẽ ảnh hưởng đến IMT và MVX động mạch đùi.

4.2.2. Đặc điểm về đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Đặc điểm đường kính ĐMCT của người Việt Nam đã được Võ Bảo Dũng nghiên cứu, khi tác giả đo đường kính ĐMCT trước khi làm nghiệm pháp gây xung huyết cho 96 người bình thường, kết quả đường kính trung bình của ĐMCT ở nhóm chứng khỏe mạnh là ($3,74 \pm 0,45\text{mm}$)[9]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu trên ($3,9 \pm 0,5\text{mm}$).

Năm 2000, Schroeder S. và cộng sự đã tìm hiểu kích thước của ĐMCT của 122 đối tượng, kết quả là đường kính ĐMCT dao động từ 2,48 - 6,33mm[125].

Nghiên cứu của Nigram A. trên 10 người khỏe mạnh, 12 đối tượng có yếu tố nguy cơ và 10 bệnh nhân bị bệnh động mạch vành cho thấy đường kính ĐMCT của cả 3 nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($3,87 \pm 0,46\text{mm}$; $4,38 \pm 0,63\text{mm}$; và $3,87 \pm 0,48\text{mm}$)[108].

Nghiên cứu của chúng tôi, PNMK có đường kính ĐMCT ($3,9 \pm 0,5\text{mm}$) tương tự kết quả của Nigram A và Schroeder S.

Có nhiều nghiên cứu đề cập đến đường kính ĐMCT, nhưng có rất ít nghiên cứu tìm hiểu về mối liên quan giữa đường kính ĐMCT với một số yếu tố nguy cơ tim mạch. Theo chúng tôi thì chưa có một cơ chế nào giải thích rõ ràng về mối liên quan này, nên các nghiên cứu đa phần chỉ sử dụng đường kính ĐMCT như là một thông số để tính giá trị của đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) và bàn luận về giá trị FMD với các yếu tố nguy cơ tim mạch.

Chỉ số đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Chúng tôi sử dụng phương pháp đo FMD trên đối tượng là PNMK và PNCMK kết quả thu được như sau: giá trị trung bình của FMD ở nhóm PNMK ($9,6 \pm 2,9$) và nhóm PNCMK ($10,6 \pm 2,4$). So sánh với các tác giả khác trong nước và nước ngoài được thống kê trong bảng sau:

Bảng 4.2. So sánh giá trị đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay trung bình với một số tác giả

Thông số Tác giả		Cỡ mẫu	Tuổi	FMD(%)	p
Nguyễn Hải Thủy[26]	Bệnh	123	$68,0 \pm 11,0$	$5,00 \pm 3,16$	< 0,05
	Chứng	31	$64,0 \pm 9,0$	$11,89 \pm 3,86$	
Nguyễn Thu Hiền[12]	Bệnh	267	66,98	$7,17 \pm 2,32$	< 0,05
	Chứng	56	59,10	$9,98 \pm 2,94$	
Võ Bảo Dũng [9]	Bệnh	102	$56,10 \pm 6,67$	$6,04 \pm 4,27$	< 0,05
	Chứng	96	$55,74 \pm 6,12$	$9,93 \pm 5,37$	
Noveanu[109]		74	45 - 55	$11,78 \pm 4,06$	
Naidu [106]	Bệnh	30	48.76 ± 6.57	$9,42 \pm 7,20$	< 0,001
	Chứng	30	47.70 ± 6.79	$21,11 \pm 9,16$	
Chúng tôi	Bệnh	232	$60,1 \pm 6,1$	$9,6 \pm 2,9$	< 0,05
	Chứng	58	$53,1 \pm 2,8$	$10,6 \pm 2,4$	

Sự khác nhau về giá trị trung bình FMD khi so sánh giữa các nhóm bệnh có lẽ là do độ tuổi trung bình khác nhau, đối tượng nghiên cứu khác nhau, hoặc đối tượng nghiên cứu có một hay nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch và có cỡ mẫu nghiên cứu cũng khác nhau. Đối tượng nghiên cứu của Võ Bảo Dũng và Nguyễn Thu Hiền là bệnh nhân ĐTĐ, của Nguyễn Hải Thủy là bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa, Noveanu bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch thấp, còn của Naidu đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân có bệnh mạch vành rõ. Nhìn vào bảng thống kê trên cho thấy FMD ở nhóm bệnh dao động từ (5,00 -9,42%), nhóm chứng (9,93 -21,11%). Như vậy, các nghiên cứu đều chứng tỏ ở những bệnh nhân bị bệnh cụ thể, đánh giá FMD thấy được chức năng nội mạc mạch máu có tổn thương rõ rệt. Còn giá trị trung bình FMD ở người khỏe mạnh dao động từ 9% đến 21%, nó vẫn nằm trong khoảng dao động cho phép theo hướng dẫn của hiệp hội tim mạch Châu Âu[43].

Giá trị đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng FMD thấp nhất trong tứ phân vị của nhóm chứng (mức 25%) để xác định là có giảm FMD bất thường (<7,8%). Với mức (<7,8 %) có 28,4% PNMK và 15,5% PNCMK có FMD giảm. Giảm FMD ở nhóm PNMK cao hơn so với nhóm PNCMK ($p < 0,05$).

Có nhiều nghiên cứu sử dụng FMD để đánh giá rối loạn CNNM của động mạch vành, cũng như là một dấu ấn để phát hiện sớm của quá trình VXĐM[106], [109], [152]. Nhưng ở mỗi nghiên cứu các tác giả sử dụng một chuẩn để xác định giảm FMD khác nhau:

Bảng 4.3. Chuẩn đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay theo các tác giả

Tác giả	Đối tượng nghiên cứu	Chuẩn FMD
Shimbo [128]	Tăng huyết áp	< 6,5%
Shechter [127]	Bệnh mạch vành	< 6%
Naidu [106]	Hội chứng chuyển hóa	< 11%
Noveanu[109]	Bệnh mạch vành	<11%
Nguyễn Hải Thủy [26]	Hội chứng chuyển hóa	< 6%
Nguyễn Thu Hiền[12]	ĐTĐ týp 2 có rối loạn lipid	< 8,45%
Võ Bảo Dũng[9]	Đái tháo đường	< 6%
Chúng tôi	Phụ nữ mãn kinh	<7,8%

Nhìn vào bảng kết quả đã thống kê cho thấy hiện nay vẫn chưa thống nhất mức chuẩn của FMD để xác định có rối loạn CNNM. Giá trị FMD thay đổi tùy thuộc vào đối tượng nghiên cứu, và xác định giá trị FMD bất thường còn tùy thuộc vào mục tiêu của từng nghiên cứu của mỗi tác giả, phụ thuộc vào yếu tố bệnh lý và yếu tố nguy cơ. Các yếu tố này có thể ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp đến FMD như: THA, ĐTĐ, bệnh mạch vành, hội chứng chuyển hóa... Theo hướng dẫn của hiệp hội tim mạch Châu Âu, nghiên cứu FMD ở bệnh nhân ĐTĐ dao động từ (0,75 -12%), ở bệnh nhân tim mạch dao động từ (1,3 - 14%). Nhưng chưa có thống kê về giá trị trung bình FMD ở PNMK[43].

Giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay theo nhóm tuổi, theo thời gian mãn kinh, estradiol và testosterone

Phụ nữ mãn kinh có tuổi từ 40-< 50 tỷ lệ giảm FMD 17,6%, và tuổi 50 – 60 giảm FMD 33,5%, ($p < 0,001$). Tương tự, thời gian mãn kinh của phụ nữ càng dài thì FMD càng giảm. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phụ nữ có thời gian mãn kinh trên > 5 năm tỷ lệ giảm FMD 44,8%, PNMK có thời gian từ ≤ 5 năm tỷ lệ giảm FMD là 16,9%, ($p < 0,001$).

Phụ nữ mãn kinh có giảm estradiol và testosterone trong máu có nguy cơ giảm FMD cao hơn so với nhóm có nội tiết tố bình thường, ($p < 0,05$).

Nghiên cứu của Viridis về “Rối loạn chức năng nội mạc và các bệnh lý mạch máu ở người cao tuổi” năm 2010, tác giả ghi nhận: càng lớn tuổi thì nguy cơ tổn thương IMT và mắc các bệnh lý tim mạch càng rõ[139]. Đến năm 2012, tác giả khẳng định lại một lần nữa ảnh hưởng của tuổi đến rối loạn CNNM trong nghiên cứu “Rối loạn chức năng NM liên quan đến tuổi và giới”, ghi nhận: rối loạn CNNM xảy ra rõ trên những người phụ nữ có thời gian mãn kinh kéo dài[140].

Moreau (2014) cũng nghiên cứu trên đối tượng là PNMK nhận định: phụ nữ có chu kỳ kinh nguyệt đều không làm giảm CNNM, nhưng sau khi mãn kinh, tuổi, nội tiết liên quan đến rối loạn CNNM rất rõ ràng[103].

Việc đánh giá mức độ rối loạn CNNM bằng phương pháp đo trên siêu âm đã cho chúng ta một lời giải đáp để giải thích một trong những nguyên nhân chính gây tử vong do tim mạch gặp ở PNMK là do những thay đổi nội mạc xảy ra từ rất sớm ở

giai đoạn tiền mãn kinh, và càng ngày càng trầm trọng ở phụ nữ có thời gian mãn kinh càng dài[108]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng có chung một ghi nhận với các tác giả.

Giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh có tăng huyết áp

Phụ nữ mãn kinh có THA, CNNM bị giảm nhiều, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ giảm FMD ở PNMK có THA (57,1%) tăng cao hơn so với PNMK không có THA (14,2%), ($p < 0,001$).

Trải qua nhiều thập kỷ, trên thế giới đã có nhiều công trình nghiên cứu quy mô quan tâm đến bệnh lý mạch máu của bệnh nhân THA và tìm ra nhiều biến đổi quan trọng trên toàn hệ thống động mạch, và biểu hiện sớm nhất đó là rối loạn CNNM. Rối loạn CNNM có vai trò quan trọng trong bệnh sinh VXĐM và liên quan chặt chẽ với nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch và là yếu tố dự báo các biến chứng tim mạch. Vào thập kỷ 90 Kimura Y, đã sử dụng máy siêu âm để đánh giá FMD ở những bệnh nhân lớn tuổi có THA, kết luận ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi có THA, FMD giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân lớn tuổi khỏe mạnh ($6,7 \pm 3,3\%$ so với $13,3 \pm 3,8\%$, $p < 0,05$)[80]. Đến thập kỷ sau này, Shimbo D và cộng sự tiến hành nghiên cứu cắt ngang tìm sự liên quan giữa huyết áp và FMD trên 3500 người tham gia vào nghiên cứu VXĐM đa chủng tộc. Qua phân tích số liệu cho thấy, huyết áp càng cao thì FMD càng thấp ($p < 0,001$)[128]. Kết quả này đã góp phần chứng minh THA là yếu tố làm rối loạn CNNM, gây giảm FMD[80], [128]. PNMK là đối tượng có tỷ lệ mắc THA từ 41 - 75%[89]. Điều này giải thích tại sao tỷ lệ giảm FMD ở PNMK có THA trong nghiên cứu của chúng tôi lại tăng cao hơn so với những PNMK không có THA (63,6 so với 11,0%).

Giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh có rối loạn lipid máu

Kết quả của chúng tôi ghi nhận giảm FMD ở những PNMK có RL lipid 31,3% cao hơn so với PNMK không có RL lipid 13,5%, ($p < 0,05$).

Nồng độ lipid máu ảnh hưởng nhất định đến FMD. Theo Nguyễn Thu Hiền và cộng sự (2017), nghiên cứu FMD bằng siêu âm ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có RL

lipid ghi nhận: FMD ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có RL lipid thấp hơn so với bệnh nhân ĐTĐ týp 2 không có RL lipid với ($p < 0,001$)[12].

Võ Bảo Dũng (2012), khảo sát FMD và các thành phần lipid của bệnh nhân ĐTĐ mới mắc thấy có sự giảm FMD ở bệnh nhân có RL lipid máu hơn là bệnh nhân không có RL lipid, nhưng sự khác biệt rõ ràng nhất và có ý nghĩa thống kê là giảm FMD ở những bệnh nhân có tăng TG, và giảm HDL-C[9].

Moreau RL (2012), nghiên cứu giảm FMD qua các giai đoạn chuyển tiếp ở PNMK khỏe mạnh và các thành phần chuyển hóa lipid tác giả cho rằng: giảm dần FMD ở những phụ nữ có RL lipid ngay từ khi ở giai đoạn tiền mãn kinh sớm đến giai đoạn mãn kinh muộn, đặc biệt giảm FMD rất rõ đối với phụ nữ có tăng CT và LDL-C ($p < 0,001$)[102]. Bảy tư người tuổi 45-55 có yếu tố nguy cơ tim mạch thấp đã được Noveanu và cộng sự nghiên cứu cũng cho kết quả: giảm FMD ở những bệnh nhân có rối loạn lipid máu [109].

Như vậy, qua các kết quả nghiên cứu cho thấy, không chỉ ở PNMK có tỷ lệ giảm FMD trên bệnh nhân có RL lipid, mà ở các đối tượng nghiên cứu khác nhau chúng ta cũng nhận thấy có sự giảm FMD ở những bệnh nhân có RL lipid. RL lipid là một yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống. Giảm FMD và rối loạn các thành phần lipid liên quan với nhau, điều này góp phần dự báo các biến cố tim mạch trên đối tượng nghiên cứu.

Giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh có rối loạn glucose máu lúc đói

Đề kháng insulin xảy ra từ rất sớm, trước khi có các biểu hiện rối loạn glucose máu. Kết quả nghiên cứu của Caballero A và cộng sự đã chứng minh rối loạn CNM hiện diện sớm ở những người có nguy cơ phát triển bệnh ĐTĐ, thậm chí ở giai đoạn dung nạp glucose còn bình thường[47].

Võ Bảo Dũng khảo sát FMD ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 mới phát hiện đã cho kết quả: tỷ lệ giảm FMD ở bệnh nhân ĐTĐ (59,8%) cao hơn so với nhóm chứng (41%) ($p < 0,001$)[9].

Ravikumar R nghiên cứu FMD ở bệnh nhân có ĐTĐ và không có ĐTĐ kết luận: bệnh nhân ĐTĐ có FMD giảm có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không có ĐTĐ ($2,1 \pm 2,95\%$ so với $6,64 \pm 4,38\%$, $p < 0,0001$)[119].

Lee SJ, nghiên cứu “Ảnh hưởng của estrogen lên rối loạn chức năng nội mạc ở phụ nữ mãn kinh có đái tháo đường”, đã rút ra nhận xét: CNNM mạch máu giảm ở PNMK có ĐTĐ so với PNMK khỏe mạnh ($8,0 \pm 3,9\%$ với $13,7 \pm 6,2\%$, $p < 0,05$). Nhưng nếu PNMK được điều trị bằng hormone thay thế thì không chỉ PNMK có ĐTĐ cải thiện CNNM (từ $8,0 \pm 3,9\%$ tới $15,1 \pm 4,0\%$, $p < 0,05$), mà PNMK khỏe mạnh cũng được cải thiện CNNM một cách rõ ràng ($13,7 \pm 6,2\%$ tới $20,1 \pm 4,7\%$, $p < 0,05$)[85].

Năm 2012, Moreau KL nghiên cứu về rối loạn CNNM được thể hiện qua các giai đoạn của mãn kinh, đã kết luận: glucose máu lúc đói của PNCMK tăng cao dần cho đến tuổi mãn kinh muộn, kèm theo CNNM cũng giảm dần và điều này thể hiện rõ nhất ở PNMK so với PCMK với $p < 0,001$ [102].

Nghiên cứu của Lee SJ và Moreau KL thấy được vai trò của nội tiết tố của phụ nữ đến CNNM. Nội tiết tố suy giảm dẫn đến CNNM giảm. Bên cạnh sự suy giảm nội tiết ở thời kỳ mãn kinh, PNMK có kèm theo rối loạn glucose máu lúc đói hoặc ĐTĐ, nguy cơ giảm FMD sẽ càng nặng nề hơn. Nghiên cứu của chúng tôi nhận định rằng, PNMK có rối loạn glucose máu lúc đói tỷ lệ giảm FMD 40,0% và giảm FMD gấp cả ở phụ nữ có glucose máu bình thường 12,4%. Kết quả của chúng tôi hoàn toàn phù hợp với quan điểm của các tác giả trong, ngoài nước và các luận điểm ở trên.

Giảm đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh có tăng hs-CRP

Phụ nữ mãn kinh nhóm có tăng hs-CRP tỷ lệ giảm FMD (35,8%) cao hơn so với nhóm có hs-CRP bình thường (24,5%), $p < 0,05$.

Ở PNMK, đánh giá hs-CRP ở mức có nguy cơ khi giá trị hs-CRP cao hơn mức 75% tứ phân vị của nhóm chứng, $hs-CRP > 1,8\text{mg/L}$.

Võ Bảo Dũng và cộng sự nghiên cứu sự liên quan giữa hs-CRP với FMD ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 ghi nhận: nhóm có tăng hs-CRP có giá trị FMD trung bình thấp hơn so với nhóm có hs-CRP thấp ($5,18 \pm 4,15\%$ so với $7,22 \pm 4,19\%$), $p < 0,05$ [10]

Nystrom và cộng sự nghiên cứu FMD và hs-CRP ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim có và không có ĐTĐ týp 2. Kết quả FMD và nồng độ hs-CRP ở nhóm ĐTĐ týp 2 cao hơn so với nhóm không ĐTĐ ở thời điểm ban đầu và sau 60 ngày theo dõi [110].

Giảm FMD ở nhiều đối tượng khác nhau, nhưng tất cả đều có tăng hs-CRP. Như vậy, tăng hs-CRP đã phản ánh sự tồn tại song hành giữa viêm và rối loạn chức năng nội mạc.

4.2.3. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với độ dày nội-trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Kết quả phân tích tương quan đơn biến trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PNMK có tương quan nghịch giữa FMD với IMT động mạch đùi với ($r = -0,761$; $p < 0,0001$).

Theo Võ Bảo Dũng, có tương quan nghịch khi phân tích tương quan đơn biến FMD động mạch cánh và IMT động mạch cánh ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 ($r = -0,40$; $p < 0,001$)[9].

Nghiên cứu của Ravikumar R (2002) về “So sánh nội trung mạc động mạch cánh, xơ cứng động mạch, và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở bệnh nhân đái tháo đường và không đái tháo đường”, nhận xét: FMD có liên quan đến tăng IMT động mạch cánh ở cả hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ và không có ĐTĐ. FMD càng giảm thì IMT động mạch cánh càng tăng[119].

Khảo sát FMD và IMT động mạch cánh ở những người có độ tuổi 45-66 có yếu tố nguy cơ tim mạch trung bình hoặc thấp, và theo dõi dọc 6,2 $\pm$ 0,4 năm. Kết quả FMD có liên quan đến sự tiến triển IMT hàng năm[67].

Oz và cộng sự (2012), cũng tìm thấy mối tương quan nghịch giữa FMD và IMT động mạch cánh khi phân tích số liệu trên bệnh nhân có bệnh động mạch vành ($r = -0.211$, $p < 0,05$)[111].

Các nghiên cứu đều cho thấy có mối tương quan nghịch giữa FMD với IMT động mạch cảnh. Động mạch cảnh và động mạch đùi là hai động mạch lớn trong cơ thể, và đều là hai động mạch được các nhà nghiên cứu sử dụng nhiều để dự báo các biến cố tim mạch trong tương lai, có một số nghiên cứu cho rằng ĐMĐ dự báo các biến cố tim mạch tốt hơn ĐMC[61],[68],[81]. Nhưng các nghiên cứu tìm mối tương quan giữa FMD và IMT đều làm trên ĐMC, nghiên cứu của chúng tôi góp phần vào giải thích có mối tương quan nghịch giữa FMD và IMT động mạch đùi, khi nghiên cứu được tiến hành trên ĐMĐ thay vì đó là ĐMC. Mối tương quan nghịch giữa FMD và IMT động mạch được tìm thấy khi tiến hành nghiên cứu trên 232 PNMK, trong đó PNMK có THA là 33,2% và kháng insulin máu là 71,1%. Chính vì vậy mà chúng tôi cũng tìm thấy mối tương quan này.

Nhóm PNCMK hoàn toàn khỏe mạnh, khi tìm hiểu mối tương quan giữa FMD và IMT động mạch đùi, chúng tôi không tìm thấy mối tương quan ($r = -0,185$; $p = 0,165$), giống như một số nghiên cứu khác khi khảo sát trên đối tượng khỏe mạnh:

Nghiên cứu của Yan R và Yeboah, khi khảo sát FMD và IMT động mạch cảnh lần lượt ở 1578 và 2338 người khỏe mạnh đều không tìm thấy mối tương quan giữa FMD và IMT động mạch cảnh tương ứng ($r = -0,006$, $p = 0,82$) và ($r = -0,006$, $p = 0,470$) [147], [151].

Nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa cũng cho thấy, trên đối tượng khỏe mạnh không thấy được mối liên quan giữa FMD với IMT động mạch.

4.3. TÌM MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐỘ DÀY NỘI-TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI CHUNG VÀ GIẢN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH CÁNH TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH

4.3.1. Mối liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung ở phụ nữ mãn kinh với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung và BMI

Những thay đổi hormone giới tính trong giai đoạn mãn kinh được cho là có tác động quan trọng đến việc tăng cân[32]. Bên cạnh đó càng lớn tuổi phụ nữ càng có xu hướng tăng cân, tỷ lệ béo phì gặp ở PNMK chiếm 73,86%[32],[81]. Cả hai yếu

tổ nguy cơ này kết hợp với nhau trên cùng một cơ thể người phụ nữ kiến IMT có xu hướng thay đổi theo, cụ thể nhóm PNMK có BMI ≥ 23 thì có nguy cơ bị dày IMT gấp 2,3 lần hơn so với nhóm PNMK có BMI < 23 (OR = 2,3; CI 95%: 1,1– 4,7). Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi tương tự như một số nghiên cứu của các tác giả:

Leite và cộng sự (2012), tìm thấy mối liên quan chặt chẽ giữa thừa cân và dày IMT động mạch cảnh ở những người trẻ tuổi và kết luận: ngay từ khi còn rất trẻ, nếu cơ thể thừa cân hoặc béo phì thì sẽ là yếu tố thuận lợi dẫn đến tổn thương động mạch[86].

Nghiên cứu AXA, một lần nữa khẳng định có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa IMT động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch, trong đó có BMI[68].

Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận có dày IMT động mạch đùi ở người có BMI ≥ 23 kg/m².

Liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung và tăng huyết áp

Khi tìm hiểu các nghiên cứu trong nước và ngoài nước chúng tôi nhận thấy đa số các tác giả tập trung nghiên về dày IMT động mạch cảnh hơn là ĐMĐ. Nhận xét này của chúng tôi cũng giống như Jeremiás và cộng sự[72]. Chỉ có một số ít các tác giả quan tâm đến bề dày IMT động mạch đùi và coi nó là chỉ điểm có độ nhạy cao cho giai đoạn sớm nhất của VXĐM[61], [68], [81]. Nhưng dù là ĐMC hay ĐMĐ xét về cấu trúc mô học, IMT trên siêu âm bao gồm nội mạc và trung mạc. Đây là phần biến đổi sớm nhất, nhiều nhất của thành động mạch trong tiến trình VXĐM. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá độ dày IMT động mạch đùi, kết quả thu được ở nhóm PNMK có THA thì nguy cơ bị dày IMT cao gấp nhiều lần so với nhóm không có THA (OR = 5,8; CI 95%: 2,6– 9,5), $p < 0,001$.

Nếu chưa tính đến các yếu tố nguy cơ đi kèm trên PNMK thì bệnh THA là yếu tố nguy cơ hàng đầu ảnh hưởng tới độ dày IMT động mạch. Trên phụ nữ vừa có THA vừa có thêm các yếu tố nguy cơ như giảm nội tiết tố, béo trung tâm thì tổn thương động mạch là điều không thể tránh khỏi.

Crispo S (2010), khảo sát “Mãn kinh làm tăng yếu tố nguy cơ gây vữa xơ động mạch ở những bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát” trên 399 PNMK và 564 PNTMK ghi nhận: ở PNTMK tỷ lệ tăng IMT động mạch cảnh 34%, tăng lên 37% ở

PNMK ($p < 0,001$). Tác giả cũng kết luận PNMK có THA làm tăng nguy cơ VXĐM[54].

Ebrahim tìm thấy mối liên quan giữa huyết áp tâm thu và IMT động mạch khi tiến hành nghiên cứu trên 375 PNMK có tuổi trung bình 66. PNMK có THA nguy cơ bị dày IMT động mạch tăng gấp 2,3 lần so với người không THA ($OR = 2,3$; $CI\ 95\%: 1,4 - 3,7$) [57].

Một nghiên cứu được Kawamoto R khảo sát năm 2007 trên 918 người, đã đưa ra giả thiết khác với các nghiên cứu trên: tác giả cho rằng khi IMT động mạch cảnh $\geq 1\text{mm}$ thì nguy cơ bị THA chiếm (80,6%) cao hơn so với nhóm có $IMT < 1\text{mm}$, nguy cơ bị THA chỉ còn (63,3%), ($p < 0,001$)[74].

Tăng huyết áp dù là nguyên nhân hay hậu quả của sự dày IMT động mạch thì hậu quả cuối cùng vẫn là tổn thương động mạch. Nghiên cứu của chúng tôi cũng làm rõ thêm vấn đề này. Đặc biệt ở PNMK có THA thì ảnh hưởng lên độ dày IMT lại càng rõ ràng hơn.

Liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung và rối loạn lipid

Phụ nữ mãn kinh có RL lipid có nguy cơ bị dày IMT động mạch đùi gấp 1,8 lần so với PNMK không có RL lipid ($OR = 3,2$; $CI\ 95\%: 1,2 - 11,0$), $p < 0,05$.

Jeremias và cộng sự (2018), nghiên cứu “Dày nội trung mạc động mạch đùi, các yếu tố nguy cơ và các dấu ấn viêm trong bệnh lý tim mạch” ở phụ nữ có tuổi ($71,08 \pm 9,78$) với mục tiêu tìm xem có mối liên quan giữa RL lipid với IMT động mạch đùi, kết luận: có sự liên quan giữa CT máu với IMT động mạch đùi[72].

Nghiên cứu của Ebrahim phân tích trên 375 PNMK, để xem xét các yếu tố nguy cơ tim mạch có ảnh hưởng gì đến dày IMT động mạch hay không đã nhận định: tìm thấy mối liên quan giữa CT máu với dày IMT động mạch cảnh chung. Phụ nữ có tăng CT máu có nguy cơ bị dày IMT gấp 1,92 lần so với người không có tăng CT ($OR = 1,92$; $CI\ 95\%: 1,1 - 3,3$) [57].

Crispo nghiên cứu trên 963 PNMK từ tháng 10 năm 1998 đến tháng 7 năm 2007 để xem mãn kinh và tăng CT máu có làm tăng độ dày ĐMC hay không. Kết quả cho thấy tăng CT máu tăng nguy cơ dày IMT lên gấp 2,3 lần so với người không có tăng CT máu ($OR = 2,3$; $CI\ 95\%: 1,03 - 5,17$) [54].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nhận định của các nghiên cứu trên.

Liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung và rối loạn dung nạp glucose máu

Để khảo sát glucose máu ở PNMK, chúng tôi chia thành hai nhóm, nhóm có glucose máu bình thường và nhóm rối loạn dung nạp glucose. Ở nhóm rối loạn dung nạp glucose chúng tôi tìm thấy nguy cơ bị dày IMT động mạch đùi gấp nhiều lần so với nhóm không có rối loạn dung nạp glucose (OR = 4,7; CI 95%: 2,3 – 10,1), $p < 0,001$.

Đái tháo đường làm tổn thương mạch máu gây ra nhiều biến cố trên lâm sàng [59], [74]. Nhưng rối loạn dung nạp glucose có ảnh hưởng đến IMT động mạch hay không, qua phân tích các nghiên cứu chúng tôi thấy như sau:

Brohall G trong nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa rối loạn glucose máu lúc đói với VXĐM ở phụ nữ có tuổi trung bình 64 và phân tích tổng hợp 12 nghiên cứu khác nhau chỉ ra rằng rối loạn glucose máu lúc đói có liên quan dày IMT động mạch cảnh [46].

Năm 2005 Kawamoto nghiên cứu trên 760 bệnh nhân không có bất kỳ dấu hiệu tim mạch gì, tuổi trung bình (64 ± 16), phát hiện thấy có mối liên quan giữa rối loạn dung nạp glucose với mảng vữa xơ ĐMC, cụ thể bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose nguy cơ bị vữa xơ ĐMC tăng gấp 1,41 lần so với bệnh nhân không có rối loạn dung nạp glucose (OR = 1,41; CI 95%: 1,03 – 1,94) [75].

Đến năm 2007 một lần nữa Kawamoto lại chứng minh rằng có mối liên quan giữa rối loạn dung nạp glucose với VXĐM khi thực hiện trên 918 bệnh nhân. Bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose, nguy cơ bị dày IMT gấp 1,36 lần so với người không có rối loạn dung nạp glucose (OR = 1,36; CI 95%: 1,04 – 1,80) [74].

Từ phân tích các nghiên cứu trên cho thấy, bệnh nhân có rối loạn dung nạp glucose đã tiềm ẩn thêm nguy cơ tổn thương mạch máu, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự.

Liên quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi chung và estradiol và testosterone

Ở nhóm PNMK có giảm estradiol nguy cơ bị dày IMT động mạch đùi gấp 2,6 lần so với nhóm PNMK có estradiol bình thường (OR = 2,6; CI 95%: 1,0 – 7,9). So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số nghiên cứu:

Naessen T (2012), khi đi tìm câu trả lời cho nghiên cứu của mình liệu nồng độ cao của estrogen trong máu có chống lại được sự phát triển của mảng xơ động mạch hay không ở những người 70 tuổi đã rút ra kết luận: androgen và estradiol liên quan có ý nghĩa thống đến dày IMT động mạch [105].

Nghiên cứu của Kazushi (2015), “Hormone giới và xơ động mạch cảnh ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa”, một lần nữa ghi nhận: Estrogen có thể liên quan đến các biến chứng mạch máu ở PNMK [76].

Các nghiên cứu đều cho thấy có mối liên quan giữa estradiol với độ dày IMT động mạch. Sự thay đổi nội tiết tố của phụ nữ trong giai đoạn mãn kinh theo xu hướng sụt giảm đã ảnh hưởng đến toàn bộ hoạt động sống của phụ nữ, nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch cao hơn, dẫn đến tần suất tử vong do tim mạch cũng nhiều hơn.

Đối với testosterone có lẽ do nồng độ testosterone mà chúng tôi thu được đang ở mức mà chưa ảnh hưởng đến bề dày IMT động mạch đùi. Chính vì vậy mà chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa IMT động mạch đùi với testosterone.

4.3.2. Mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh

Liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và tuổi, năm mãn kinh

Chúng tôi tìm thấy mối liên quan giữa giảm FMD với tuổi và năm mãn kinh ở phụ nữ có tuổi mãn kinh ≥ 50 tuổi và thời gian mãn kinh > 5 năm lần lượt là (OR = 2,4; CI 95%: 1,2 – 5,1) và (OR = 4,0; CI 95%: 2,1 – 7,6).

Thời gian mãn kinh ảnh hưởng đến CNNM mạch máu của phụ nữ[80], [122]. Theo nghiên cứu của Moreau K (2012), trên 132 phụ nữ về “Chức năng nội mạc giảm qua các giai đoạn của mãn kinh ở phụ nữ khỏe mạnh”, được chia thành nhiều nhóm khác nhau: nhóm chưa mãn kinh, mãn kinh sớm, mãn kinh muộn. Ở nhóm mãn kinh sớm và nhóm mãn kinh muộn, đã nhận định rằng: FMD giảm dần theo tuổi, ở những PNMK nhiều năm thì FMD giảm rõ rệt: phụ nữ chưa mãn kinh FMD% ($9,9 \pm 2,1$), PNMK muộn ($4,7 \pm 1,7$), ($p < 0,001$) [102].

Nghiên cứu mang tên EU-RISC, khảo sát “Các nhân tố ảnh hưởng tới chức năng nội mạc ở phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh khỏe mạnh” một lần nữa cũng ghi nhận giảm FMD liên quan đến tuổi mãn kinh[83].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PNMK có nguy cơ giảm FMD ở cả phụ nữ ≥ 50 tuổi và thời gian mãn kinh > 5 năm.

Liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và tăng huyết áp

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp bằng chứng THA ở PNMK liên quan đến giảm FMD. Nhóm có THA khả năng bị giảm FMD cao gấp 8,1 lần so với nhóm không có THA (OR = 8,1; CI 95%: 4,1 – 16,1), $p < 0,001$.

Tăng huyết áp gây rối loạn CNNM được thể hiện trong nghiên cứu của Tsuchiya K khi tìm thấy mối liên quan giữa FMD và HATTh. Tác giả cho rằng THA đóng vai trò quan trọng về mặt sinh lý bệnh trong phát triển rối loạn CNNM[138]. Năm 2008, Rossi R khi phân tích kết quả đo FMD với các yếu tố nguy cơ tim mạch trên 2,264 PNMK, có tuổi trung bình (54 ± 6), và theo dõi dọc từ 6 - 65 tháng, tác giả ghi nhận ở nhóm có mức tam phân vị FMD càng thấp thì có tỷ lệ THA càng cao [122]. Đến năm 2011, Naidu chứng minh được giảm FMD ở bệnh nhân THA khi khảo sát trên 60 bệnh nhân và tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa THA tâm thu và FMD. Bệnh nhân có THA tâm thu nguy cơ giảm FMD thấp hơn so với nhóm không có THA tâm thu (OR = 1,12; CI 95%: 1,053 – 1,196, $p < 0,01$) [106].

Từ các kết quả nghiên cứu trên cho thấy FMD giảm ở người có THA.

Liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và rối loạn lipid

Rối loạn lipid máu gây rối loạn CNNM mạch máu bằng nhiều cách khác nhau, hai biểu hiện làm biến đổi lipoprotein có thể xảy ra là quá trình oxy hóa và glycat hóa.

Tự oxy hóa glucose và glycat hóa protein dẫn đến sản sinh gốc oxy tự do, thúc đẩy peroxit hóa lipid. Hậu quả kích thích kết dính đơn bào vào nội mạc, kích thích sự hóa ứng động của đơn bào, tạo thành tế bào bọt, điều hòa yếu tố tăng trưởng, bộc lộ các cytokin và ức chế giãn mạch qua trung gian thông qua yếu tố giãn mạch từ nội

mạch máu[52]. Từ lập luận trên, chúng tôi thu được kết quả có giảm FMD động mạch cánh tay ở PNMK có RL lipid gấp 2,9 lần so với PNMK không có RL lipid (OR = 2,9; CI 95%; 1,1 – 10,0). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các kết quả nghiên cứu sau:

Maruhashi nghiên cứu 5314 người Nhật Bản từ tháng 4/2010 đến tháng 8/2012, để tìm mối liên quan giữa FMD và các yếu tố nguy cơ tim mạch trên quần thể lớn, tác giả nhận định: giá trị trung bình các thành phần của lipid máu tăng dần khi mức tứ phân vị của FMD giảm dần, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trừ CT máu[94].

Rosi nghiên cứu trên 2,264 PNMK với mục tiêu tìm mối liên quan giữa FMD và các yếu tố nguy cơ tim mạch, đã phát hiện ra CT máu tăng dần khi FMD nhỏ dần với ($p < 0,0001$) [122].

Các kết quả trên đều cho thấy có mối liên quan giữa FMD và RL lipid, mặc dù đối tượng nghiên cứu đều là những người khỏe mạnh, có lẽ vì RL lipid trong bệnh sinh VXDM đã được khẳng định và được biết đến từ lâu.

Liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và rối loạn glucose máu lúc đói

Các nghiên cứu đã chứng minh tổn thương nội mạc sớm trên cơ sở đặc điểm sinh bệnh học của ĐTĐ týp 2 là loại tổn thương hay gặp. Tổn thương động mạch xuất hiện ở cả mạch máu lớn và nhỏ, trong đó tổn thương động mạch lớn là do biến đổi lớp IMT gây VXDM.

Nhóm nghiên cứu của chúng tôi ở những PNMK có rối loạn glucose máu lúc đói, nguy cơ bị giảm FMD cao hơn 4,7 lần so với nhóm không có rối loạn glucose máu lúc đói (OR = 4,7; CI 95%: 2,3 – 10,4). Ở PNCKM, không tìm thấy mối liên quan giữa giảm FMD và glucose máu lúc đói.

Bhargava K đánh giá FMD ở 198 bệnh nhân gồm 4 nhóm: nhóm 1 gồm những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ nhưng không bị ĐTĐ và bệnh động mạch vành, nhóm 2 gồm những bệnh nhân bị ĐTĐ nhưng không bị bệnh mạch vành, nhóm 3 gồm những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành nhưng không ĐTĐ, nhóm 4 bệnh nhân

vừa ĐTĐ vừa bị động mạch vành. Kết quả là giảm FMD của nhóm 1 ($7,03 \pm 2,87$) cao hơn cả 3 nhóm còn lại: nhóm 2 ($5,51 \pm 2,12\%$), nhóm 3 ($4,56 \pm 2,7\%$) và nhóm 4 ($4,26 \pm 1,93$) [42].

Nghiên cứu của Skaug E (2014), tìm hiểu các yếu tố nguy cơ tim mạch tác động đến rối loạn CNNM ở 2,528 phụ nữ ghi nhận: nguy cơ bị giảm FMD ở nhóm có glucose máu cao tăng gấp 4,5 lần so với người có glucose máu bình thường (OR = 4,5; CI 95%: 1,64 – 7,15) [129].

Từ các nghiên cứu trên, FMD giảm nguyên nhân có thể do ĐTĐ, bệnh mạch vành, PNMK... Nhưng cũng có nghiên cứu chứng minh điều ngược lại như nghiên cứu của Rossi R (2005) lại cho rằng rối loạn CNNM có thể gây ra ĐTĐ ở PNMK khi tác giả theo dõi ($3,9 \pm 0,7$) năm 840 PNMK có tuổi trung bình (53 ± 6). Cứ mỗi một đơn vị giảm FMD kết hợp với nguy cơ xuất hiện ĐTĐ có ý nghĩa thống kê 32% (22%-48%)[121]. Dù rối loạn CNNM là nguyên nhân hay hậu quả của ĐTĐ chúng ta đều nhận thấy có giảm FMD. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên.

Liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và estradiol, testosterone

Khi mãn kinh nồng độ estrogen trong máu thấp làm suy giảm CNNM trầm trọng. Bổ xung estradiol cho phụ nữ có thể cải thiện CNNM từ 50-55% [102].

Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là PNMK, qua phân tích số liệu thấy được nguy cơ giảm FMD ở phụ nữ có giảm estradiol cao gấp 3,0 lần so với PNMK không giảm nội tiết tố là điều hoàn toàn phù hợp với quan điểm trên (OR = 3,0; CI 95%; 1,1 – 10,4).

Lee S (2001), nghiên cứu ảnh hưởng của estrogen lên CNNM ở PNMK với ĐTĐ kết luận: phản ứng mạch máu phụ thuộc nội mạc giảm có ý nghĩa thống kê ở PNMK với ĐTĐ so với PNMK có glucosse máu bình thường ($8,0 \pm 3,9\%$ so với $13,7 \pm 6,2\%$, $p < 0,05$). Khi dùng estrogen bổ sung làm tăng đáp ứng giãn mạch ở cả PNMK có ĐTĐ (từ $8,0 \pm 3,9\%$ đến $15,1 \pm 4,0\%$, $p < 0,05$) và không có ĐTĐ (từ $13,7 \pm 6,2\%$ đến $20,1 \pm 4,7\%$, $p < 0,05$)[85].

Mặt khác mãn kinh kéo dài làm xuất hiện hiện tượng methyl hóa ADN tại vùng hoạt hóa của các thụ thể estrogen α và β do đó làm thay đổi cấu trúc của thụ thể estrogen dẫn đến mất chức năng đáp ứng đối với tác động của estrogen, khả năng chống VXĐM của estrogen ở PNMK không còn hiệu quả. Nghiên cứu của Gavin K đã làm sáng tỏ vấn đề này, phụ nữ mãn kinh estrogen α liên quan chặt chẽ đến giãn nở nội mạc[60]. Hay nghiên cứu của Christian R muốn làm sáng tỏ mối liên quan giữa estrogen và bệnh lý tim mạch cụ thể là estrogen α và β ở động mạch vành của phụ nữ trước và sau mãn kinh ảnh hưởng như thế nào đến diện tích MVX, diện tích canxi hóa của mảng vữa xơ, và tỷ lệ canxi hóa và mảng vữa xơ, tác giả kết luận: estrogen α và β có mặt ở tất cả các lớp của thành động mạch, nhưng chủ yếu ở trung mạc ($p = 0,001$) và cơ trơn của mạch máu. Estrogen β xuất hiện nhiều hơn so với estrogen α ($p < 0,001$) và chiếm ưu thế ở động mạch vành. Estrogen β tương quan với vôi hóa mạch vành, một dấu hiệu của VXĐM nghiêm trọng [51]. Hay Mayer M khi nghiên cứu về estrogen α và β của tế bào cơ trơn động mạch chủ ở phụ nữ có VXĐM cũng ghi nhận: số lượng estrogen α và β trong tế bào cơ trơn mạch máu có liên quan đến tình trạng VXĐM[98].

Các nghiên cứu trên đều nhấn mạnh vào vai trò của nội tiết tố người phụ nữ trong thời gian mãn kinh, đặc biệt sự giảm estrogen làm cho tình trạng giãn mạch của mạch máu xấu đi. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rõ được điều này, biểu hiện FMD trong nghiên cứu của chúng tôi giảm rõ ở phụ nữ có estrogen giảm.

Chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa testosterone và FMD ở nhóm PNMK. Theo nghiên cứu Baber R do sự sản xuất các hormon sinh dục nam ở PNMK vẫn được bảo tồn nên khi mãn kinh xảy ra phụ nữ thường không có biểu hiện thiếu hormon này [38]. Trong thời gian qua vai trò của testosterone lên rối loạn CNNM vẫn còn nhiều tranh cãi [140], vì vậy các kết quả nghiên cứu đưa ra nhiều ý kiến trái chiều. Khatibi A (2007), tiến hành một nghiên cứu cắt ngang trên 6440 phụ nữ tuổi từ 50-59 ghi nhận: phụ nữ mắc bệnh tim mạch có nồng độ testosterone trong huyết thanh thấp hơn, ngay cả khi được kiểm soát lipid và các yếu tố nguy cơ tiềm ẩn khác [79]. Serock M (2008), phân tích ảnh hưởng của testosterone lên mạch máu

của PNMK khỏe mạnh nhận thấy khi nồng độ testosterone trong huyết thanh thấp có liên quan đến FMD[126].

4.3.3. Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Khi phân tích đa biến giữa IMT động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ như: tuổi, năm mãn kinh, VB, tỷ VB/VM, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, CT, Non – HDL-C, LDL-C, HOMA-IR, hs-CRP, estradiol, testosterone và glucose máu. Kết quả phân tích cho thấy huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, LDL-C, estradiol và glucose máu có tương quan ở mức độ có ý nghĩa với IMT động mạch đùi, ($p < 0,05$). Như vậy ở nhóm PNMK tình trạng THA, tăng glucose máu kéo dài, tăng LDL-C và giảm nội tiết tố estradiol trong thời kỳ mãn kinh ảnh hưởng quan trọng đến độ dày IMT động mạch đùi.

Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi với tuổi

Chúng tôi tìm thấy mối tương quan giữa IMT và tuổi ($r = 0,677$, $p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi có chung kết quả với các nghiên cứu sau:

Jeremias và cộng sự khảo sát độ dài IMT động mạch đùi với các yếu tố nguy cơ tim mạch trên bệnh nhân có bệnh về tim mạch ghi nhận: IMT động mạch đùi tương quan với tuổi ($r = 0,408$, $p = 0,0042$) [72].

Poredos (2004), tìm hiểu độ dày IMT động mạch đùi và cảnh với các yếu tố nguy cơ tim mạch ghi nhận: độ dày IMT động mạch đùi và cảnh tăng có ý nghĩa thống kê với tuổi [116].

Tương tự nghiên cứu của Poredos, Hamilton thực hiện khảo sát IMT động mạch cảnh và động mạch đùi ở bệnh nhân có bệnh mạch máu ngoại vi và yếu tố nguy cơ tim mạch cho thấy: IMT động mạch đùi liên quan đến tuổi và tăng theo tuổi, mỗi năm IMT động mạch đùi ở phụ nữ sẽ tăng 0,0012mm [68].

Các nghiên cứu đều cho thấy IMT động mạch đùi bị ảnh hưởng bởi tuổi, nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự.

Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi với tăng huyết áp

Theo Lima, ở giai đoạn chưa mãn kinh huyết áp của phụ nữ là đặc biệt thấp so với nam giới, tuy nhiên đến giai đoạn mãn kinh tần suất THA lại cao hơn so với

nam giới[89]. Còn so với PNCKM, nguy cơ bị THA ở PNCKM cao hơn[157]. THA làm tăng nguy cơ tổn thương động mạch. Quan Phân tích kết quả nghiên cứu ở nhóm PNCKM, chúng tôi phát hiện thấy IMT động mạch đùi tương quan với THA tâm thu($r = 0,680$; $p < 0,001$), tâm trương ($r = 0,612$, $p < 0,001$). Trong khi đó ở PNCKM chúng tôi không tìm thấy mối tương quan này. Mieczkowska khi đi tìm các yếu tố nguy cơ tim mạch ở PNCKM có tuổi trung bình ($53,4 \pm 3,7$) với dày IMT động mạch, kết luận: tìm thấy mối tương quan giữa IMT với THA[99]. Hay Trần Đình Đạt, nghiên cứu tổn thương động mạch cảnh ở PNCKM có hội chứng chuyển hóa, kết luận: có tương quan thuận giữa IMT và huyết áp tâm thu ($r = 0,313$; $p < 0,001$)[6].

Từ các kết quả trên cho thấy IMT động mạch tổn thương rõ ở PNCKM.

Tương quan giữa IMT động mạch đùi với glucose máu lúc đói

Tổn thương nội mạc hiện diện sớm ở người nguy cơ phát triển thành bệnh ĐTĐ típ 2, thậm chí ở giai đoạn dung nạp glucose còn bình thường [47]. Phân tích kết quả phát hiện ở nhóm PNCKM, IMT động mạch đùi tương quan thuận với glucose máu lúc đói ($r = 0,649$; $p < 0,001$).

Trong nghiên cứu cắt ngang, Hamilton và cộng sự đã đánh giá mối liên quan giữa IMT động mạch cảnh và đùi theo nồng độ glucose máu lúc đói, ghi nhận: IMT động mạch thay đổi theo hướng dày lên khi nồng độ glucose máu bệnh nhân tăng dần: glucose máu bình thường, IMT đo được 0,82mm; rối loạn dung nạp glucose máu, IMT: 0,822mm; ĐTĐ típ 2 mới phát hiện, IMT: 0,831mm; ĐTĐ típ 2, IMT: 0,896mm [68].

Jeremiás khi tìm mối tương quan giữa các yếu tố nguy cơ tim mạch với IMT động mạch đùi ở bệnh nhân có bệnh tim, kết luận: khi IMT động mạch đùi $> 0,75\text{mm}$ có mối tương quan thuận giữa với glucose máu lúc đói ($r = 0,40$; $p = 0,03$)[72].

Hamilton và Jeremiás và chúng tôi đều tìm thấy tổn thương ĐMĐ khi bệnh nhân có rối loạn dung nạp đường.

Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi với rối loạn lipid máu

Ở PNCKM có những thay đổi trong chuyển hóa lipid, kiểu rối loạn này làm tăng béo phì trung tâm, đặc trưng của thời kỳ mãn kinh, gây ra nguy cơ tim mạch do tổn thương

mạch máu. Nghiên cứu của chúng tôi tìm thấy tổn thương IMT động mạch đùi ở PNMK có tương quan thuận với CT ($r = 0,182$; $p < 0,01$), Non-HDL-C ($r = 0,192$, $p < 0,01$) và LDL-C ($r = 0,369$, $p < 0,001$). Tương tự nghiên cứu của Giannoukas khi khảo sát lipid máu người lớn không có tiền sử tim mạch, cũng tìm thấy mối tương quan giữa IMT động mạch đùi và CT ($r = 0,43$, $p < 0,005$)[61]. Jeremiás nghiên cứu độ dày IMT động mạch đùi ở bệnh nhân bệnh tim mạch tìm thấy mối tương quan giữa IMT và CT ($r = 0,429$, $p = 0,02$)[72]. Hay Hamilton khi khảo sát IMT động mạch đùi với lipid máu cũng tìm thấy mối tương quan thuận giữa IMT với CT ($r = 0,47$, $p < 0,001$) và với LDL-C ($r = 0,33$, $p < 0,01$)[68]. Tóm lại, tổn thương động mạch do RL lipid là điều kiện thuận lợi cho sự hình thành và phát triển mảng xơ động mạch.

Tương quan giữa nội-trung mạc động mạch đùi với estradiol

Chúng tôi tìm thấy mối tương quan giữa IMT động mạch đùi và estradiol ($r = -0,306$, $p < 0,001$).

Crispo (2010), khảo sát tổn thương IMT và MVX động mạch cảnh ở 399 PNMK và 564 PNTMK cho kết quả: ở giai đoạn tiền mãn kinh, khi nồng độ estradiol giảm, dày IMT 34% và MVX 28%, tỷ lệ IMT và MVX tăng cao hơn khi phụ nữ bước sang giai đoạn mãn kinh thực sự: IMT 37% và MVX 48%, $p < 0,001$ [54].

Leng GC và cộng sự (2000), nghiên cứu “Tần suất và các yếu tố nguy cơ liên quan đến xơ động mạch đùi ở những phụ nữ lớn tuổi ở Anh” đã tiến hành khảo sát trên 367 PNMK tuổi (56-77) ghi nhận: 2/3 số phụ nữ tham gia vào nghiên cứu có mảng VXĐM đùi [88].

Sutton Tyrrell nghiên cứu trên 292 PNTMK và 294 PNMK theo dõi dọc 5-8 năm ghi nhận: IMT trung bình 0,69mm, có MVX 25% ở phụ nữ tiền mãn kinh, IMT trung bình 0,77mm, có MVX 54% ở PNMK, ($p < 0,001$) [131].

Các nghiên cứu đều cho thấy có tăng tỷ lệ dày IMT và MVX khi phụ nữ bước sang giai đoạn mãn kinh, điều đó có thể được giải thích khi phụ nữ sống trong giai đoạn mãn kinh, estradiol trong máu giảm là một trong những nguyên nhân làm mất

đi một trong những yếu tố bảo vệ mạch máu dẫn đến dày IMT và MVX xuất hiện tăng trong giai đoạn này.

4.3.4. Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh

Khi phân tích đa biến giữa FMD với các yếu tố nguy cơ như: tuổi, năm mãn kinh, VB, tỷ VB/VM, huyết áp tối đa, huyết áp tối thiểu, LDL-C, HOMA-IR, insulin, estradiol, testosterone và glucose máu, kết quả phân tích cho thấy tuổi, năm mãn kinh, huyết áp tối đa, estradiol và glucose máu có tương quan ở mức độ có ý nghĩa với giảm FMD, ($p < 0,05$). Như vậy ở nhóm PNMK tuổi, năm mãn kinh, tình trạng THA, tăng glucose máu kéo dài, tăng LDL-C và giảm nội tiết tố estradiol trong thời kỳ mãn kinh ảnh hưởng quan trọng đến giảm FMD.

Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tuổi và năm mãn kinh

Tuổi và năm mãn kinh ảnh hưởng đến chức năng nội mạc mạch máu, cụ thể FMD tương quan nghịch với tuổi ($r = -0,778$, $p < 0,001$) và năm mãn kinh ($r = -0,618$, $p < 0,001$).

Một số nghiên cứu khảo sát FMD ở các đối tượng khác nhau đều tìm thấy mối tương quan giữa FMD với tuổi:

Kimura khảo khảo sát FMD ở hai nhóm: nhóm THA và nhóm chứng khỏe mạnh có tuổi trung bình 69,9, ghi nhận FMD có tương quan nghịch với tuổi ở cả hai nhóm, nhóm THA ($r = -0,41$, $p = 0,04$), nhóm chứng khỏe mạnh ($r = -0,60$, $p = 0,03$)[80].

Zafar phát hiện được giảm FMD tương quan đến tuổi ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa có tuổi trung bình $53,36 \pm 10,71$ ($r = 0,560$, $p < 0,001$) [155].

Virdis và Taddei, khảo sát ảnh hưởng của tuổi đến rối loạn CNNM ở PNMK trong hai nghiên cứu: nghiên cứu “Mãn kinh liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc” và “Rối loạn chức năng nội mạc liên quan đến tuổi và giới”, ghi nhận: rối loạn CNNM xảy ra rõ trên những người phụ nữ có thời gian mãn kinh kéo dài[133],[140]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy, có mối tương quan nghịch giữa FMD và năm mãn kinh.

Như vậy dù nghiên cứu trên các đối tượng khác nhau, nhưng các tác giả đều tìm thấy mối tương quan giữa FMD và tuổi, có lẽ do các đối tượng nghiên cứu đều có tuổi tương đồng nhau.

Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với tăng huyết áp

Kết quả của chúng tôi cho thấy có tương quan nghịch giữa FMD với THA tâm thu ($r = -0,716$, $p < 0,001$), tâm trương ($r = -0,615$, $p < 0,001$) ở PNMK.

Tương quan giữa FMD với huyết áp được phát hiện trong nghiên cứu của Zafar trên 45 bệnh nhân, có độ tuổi ($54,36 \pm 10,71$). Kết quả FMD có tương quan với huyết áp tâm thu ($r = 0,338$, $p < 0,05$) [155]. Tương tự như vậy, Yang và cộng sự (2014), nghiên cứu FMD ở 620 phụ nữ Trung Quốc khỏe mạnh, có tuổi trung bình ($46,86 \pm 9,52$). Kết quả FMD có tương quan nghịch với huyết áp tâm thu ($r = -0,462$, $p < 0,001$) và tâm trương ($r = -0,320$, $p < 0,001$) [149]. Nghiên cứu của Maruhashi (2013), khi tìm mối liên quan giữa FMD với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở 5,314 người Nhật Bản khỏe mạnh có tuổi trung bình (46 ± 13), cho kết quả FMD có tương quan nghịch với cả huyết áp tâm thu ($r = -0,18$, $p < 0,001$) và tâm trương ($r = -0,13$, $p < 0,001$) [94].

Như vậy, các nghiên cứu đều chứng minh có sự tương quan giữa FMD và huyết áp, ngay cả khi đối tượng được lựa chọn là những người khỏe mạnh. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 232 PNMK, cũng tìm thấy mối tương quan này.

Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với glucose máu lúc đói

Phân tích kết quả chúng tôi thu được mối tương quan nghịch giữa FMD và glucose máu lúc đói ở PNMK ($r = -0,773$, $p < 0,001$).

Zafa và cộng sự đo FMD ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa cũng cho thấy FMD có tương quan với glucose máu lúc đói ($r = 0,488$; $p = 0,002$) [155].

Khác với tác giả trên, Maruhashi khảo sát FMD trên 5,314 người Nhật Bản khỏe mạnh tìm thấy mối tương quan nghịch giữa FMD và glucose máu lúc đói ($r = -0,18$; $p < 0,001$) [94].

Khi phân tích kết quả khảo sát FMD với các yếu tố nguy cơ tim mạch của 2,511 người Trung Quốc khỏe mạnh, Yang và cộng sự cũng tìm thấy mối tương quan nghịch giữa FMD và glucose máu lúc đói ($r = -0,160$; $p < 0,001$) [149].

Một nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 của Keymel để đo FMD, cũng tìm thấy mối tương quan nghịch với glucose máu lúc đói ($r = -0,321$; $p = 0,032$) [78].

FMD giảm ở bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa và ĐTĐ týp 2 được biết đến trong nhiều nghiên cứu, nhưng FMD giảm ở người khỏe mạnh và PNMK điều đó có thể hiểu, rối loạn glucose máu lúc đói kéo dài đã ảnh hưởng đến chức năng nội mạc.

Tương quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với estradiol

Phân tích kết quả thu được từ FMD và estradiol chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận giữa FMD và estradiol ($r = 0,286$, $p < 0,001$).

Taddei đánh giá tác dụng của estrogen nội sinh đối với chức năng nội mạc mạch máu thông qua nghiên cứu “Mãn kinh liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc” ở 37 phụ nữ khỏe mạnh, có kinh nguyệt đều và 37 phụ nữ mãn kinh, tác giả ghi nhận: estrogen nội sinh có tác dụng bảo vệ nội mạc mạch máu, ở phụ nữ mãn kinh chức năng nội mạc giảm rõ so với phụ nữ có kinh nguyệt đều [133].

Trải qua các giai đoạn của mãn kinh, nội tiết tố của người phụ nữ suy giảm, dẫn tới chức năng bảo vệ của nội tiết tố nên mạch máu cũng giảm dần, điều này được thể hiện trong nghiên cứu của Moreau khi tác giả tiến hành đo FMD qua các giai đoạn mãn kinh của 132 phụ nữ khỏe mạnh. FMD giảm dần theo các giai đoạn của mãn kinh: PNTMK (tiền mãn kinh rất sớm $8,2 \pm 2,5\%$ và tiền mãn kinh muộn $6,5 \pm 1,9\%$); PNMK (mãn kinh sớm $5,5 \pm 1,9\%$ và mãn kinh muộn $4,7 \pm 1,7\%$) [102].

Nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thêm bằng chứng khi nội tiết tố của phụ nữ giảm (estradiol giảm), FMD của phụ nữ cũng giảm theo.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nội-trung mạc động mạch đùi và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở 232 phụ nữ mãn kinh và 58 phụ nữ chưa mãn kinh tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, chúng tôi rút ra được một số kết luận như sau:

1. Đặc điểm nội-trung mạc động mạch đùi và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở phụ nữ mãn kinh và chưa mãn kinh

Độ dày IMT động mạch đùi ở PNMK dày hơn PNCMK gấp ở cả ba động mạch đùi, $p < 0,01$.

Tỷ lệ dày IMT ở PNMK cao hơn PNCMK, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê chỉ gặp ở ĐMĐ chung (30,2% so với 17,2%), $p < 0,05$.

Tỷ lệ dày IMT và MVX thay đổi theo năm mãn kinh, PNMK có thời gian mãn kinh (> 5 năm) tỷ lệ dày IMT, MVX động mạch đùi lớn hơn nhóm PNMK có thời gian mãn kinh ≤ 5 năm, chủ yếu gặp ở động mạch đùi chung, ($p < 0,001$).

Tỷ lệ dày IMT và MVX thay đổi theo tuổi mãn kinh, PNMK từ 50 – 60 tuổi tỷ lệ dày IMT và MVX cao hơn nhóm phụ nữ tuổi từ 40 - < 50 , chủ yếu gặp ở ĐMĐ chung, ($p < 0,001$).

FMD ở PNMK thấp hơn PNCMK ($9,6\% \pm 2,9\%$ so với $10,6\% \pm 2,4\%$), $p < 0,05$.

Tỷ lệ giảm FMD gặp ở nhóm PNMK có thời gian mãn kinh (> 5 năm) cao hơn nhóm PNMK có thời gian mãn kinh ≤ 5 năm (44,8% và 16,9%) ($p < 0,001$).

Tỷ lệ giảm FMD ở phụ nữ có tuổi từ 50 – 60 cao hơn PNMK tuổi từ 40 - < 50 (33,5% và 17,6%), ($p < 0,001$).

2. Mối liên quan giữa độ dày nội-trung mạc động mạch đùi chung và đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch

Tìm thấy mối liên quan giữa IMT động mạch đùi với tuổi (OR = 10,2; CI 95% 6,4 – 24,8), năm mãn kinh (OR = 13,8; CI 95%: 6,9 – 27,9), BMI (OR = 2,3; CI

95%: 1,1 – 4,7), huyết áp (OR = 5,0; CI 95%: 2,6 – 9,5), glucose máu (OR = 4,7; CI 95%: 2,3 – 10,1), lipid máu (OR = 3,2; CI 95%: 1,2 – 11,0) và estradiol (OR = 2,6; CI 95%: 1,0 – 7,9), với $p < 0,05$.

Phụ nữ mãn kinh có giảm FMD liên quan đến tuổi (OR = 2,4; CI 95%: 1,2 – 5,1), năm mãn kinh (OR = 4,0; CI 95%: 2,1 – 7,6), huyết áp (OR = 8,1; CI 95%: 4,1 – 16,1), lipid máu (OR = 2,9; CI 95%: 1,1 – 10,0), glucose (OR = 4,7; CI 95%: 2,3 – 10,4) và estradiol (OR = 3,0; CI 95%: 1,1 – 10,4), với $p < 0,05$.

Nội-trung mạc động mạch đùi bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi huyết áp tối đa ($p < 0,01$), LDL-C ($p < 0,01$), estradiol ($p < 0,01$), tiếp đến là glucose máu ($p < 0,05$), tuổi ($p < 0,05$) và huyết áp tâm trương ($p < 0,05$).

Các yếu tố nguy cơ ảnh hưởng quan trọng đến giảm FMD, đứng hàng đầu là tuổi và năm mãn kinh ($p < 0,001$) và glucose máu ($p < 0,001$), tiếp đến huyết áp tối đa ($p < 0,05$) và estradiol ($p < 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Phụ nữ tuổi ≥ 50 và có thời gian mãn kinh > 5 năm nên đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội-trung mạc động mạch đùi chung nhằm phát hiện sớm tổn thương mạch máu để có hướng điều trị hạn chế quá trình vữa xơ động mạch.

2. Nên khảo sát huyết áp, glucose, LDL-C, và estradiol ở phụ nữ mãn kinh để can thiệp thay đổi lối sống và điều chỉnh các rối loạn kịp thời, giảm tác động của các yếu tố nguy cơ gây tổn thương mạch máu.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ**

1. Lương Thị Hương Loan, Nguyễn Đức Hải (2015), “Nghiên cứu đặc điểm độ dày lớp nội trung mạc động mạch đùi ở phụ nữ mãn kinh có hội chứng chuyển hóa bằng siêu âm Doppler”, *Tạp chí Y Dược Lâm Sàng* 108, tr. 14-20.
2. Lương Thị Hương Loan, Nguyễn Văn Quỳnh (2015), “Tìm hiểu mối liên quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch đùi chung với một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh bằng siêu âm Doppler”, *Tạp chí Hội Nội Khoa Việt Nam*, Số đặc biệt, tr. 343-348.
3. Lương Thị Hương Loan, Nguyễn Đức Hải (2020), “Tìm hiểu mối liên quan giữa đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay với các yếu tố nguy cơ tim mạch ở phụ nữ mãn kinh bằng siêu âm Doppler”, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, tr. 212-215.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Nguyễn Huy Bình (2004)**, *Nghiên cứu mãn kinh và một số đặc điểm hình thái - chức năng của phụ nữ mãn kinh thành phố Hà Nội*, Luận án Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Trần Quang Bình (2016)**, "Hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ sau mãn kinh", *Tạp chí Y học dự phòng*, 26 (1), tr. 154-155.
3. **Lê Văn Chi (2009)**, *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, Đại học Huế.
4. **Lương Hải Đăng, Phạm Nguyên Sơn và Lê Thu Hà (2013)**, "Nghiên cứu mối liên quan giữa bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh gốc với tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 3 (17), tr. 392-396.
5. **Trần Hữu Dàng và Trần Thừa Nguyên (2015)**, "Nghiên cứu kháng Insulin ở phụ nữ mãn kinh", *Tạp chí Y học thực hành*, 616-617 tr. 68-693.
6. **Trần Đình Đạt (2012)**, *Nghiên cứu tổn thương động mạch cảnh qua siêu âm Doppler ở phụ nữ mãn kinh có hội chứng chuyển hóa*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.
7. **Trương Văn Đạt, Trần Thị Bạch Như và Nguyễn Thị Lụa (2015)**, "Khảo sát hội chứng chuyển hóa ở phụ nữ tiền mãn kinh khám tại Bệnh viện Đa khoa thành phố Cà Mau", *Tạp chí Y học thực hành*, 1, tr. 1-5.
8. **Phạm Thị Minh Đức (2004)**, *Nghiên cứu thực trạng sức khỏe sinh sản của phụ nữ Việt Nam mãn kinh và đề xuất các giải pháp can thiệp nhằm nâng cao chất lượng cuộc sống của phụ nữ lứa tuổi này*, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Nhà nước.
9. **Võ Bảo Dũng (2012)**, *Nghiên cứu giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay và độ dày nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh*

nhân đái tháo đường type 2 mới phát hiện, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế.

10. **Võ Bảo Dũng, Nguyễn Hải Thủy và Hoàng Minh Lợi (2013)**, "Nghiên cứu sự liên quan giữa hs-CRP, đề kháng insulin với đáp ứng giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 17 (Phụ bản của Số 3), tr. 44-49.
11. **Nguyễn Thị Hiền (2003)**, *Nghiên cứu tuổi mãn kinh và một số đặc điểm hình thái, chức năng ở thời kỳ mãn kinh ở phụ nữ 2 xã ven biển Thái Bình*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
12. **Nguyễn Thu Hiền, Hoàng Trung Vinh và Nguyễn Vinh Quang (2017)**, "Tìm hiểu mối liên quan của giãn mạch qua trung gian dòng chảy với một số đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ĐTD týp 2 có rối loạn lipid", *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 5 tr. 57-62.
13. **Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2014)**, *Khuyến cáo 2014 của Hội Tim mạch học Việt Nam về: Rối loạn lipid máu*, Tim mạch học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
14. **Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam (2015)**, *Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp*.
15. **Nguyễn Văn Hương (2014)**, "Một số đặc điểm lâm sàng và sinh hóa của phụ nữ tiền mãn kinh và mãn kinh sống ở miền Trung khám định kỳ tại bệnh viện đa khoa tỉnh Hà Tĩnh", *Tạp chí Y học dự phòng*, 24 (1), tr. 1-2.
16. **Phạm Hùng Lực (2008)**, "Chỉ số huyết áp, lipid máu trên phụ nữ mãn kinh ở Cần Thơ, năm 2006", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 12 (Phụ bản Số 4), tr. 148-151.
17. **Nguyễn Kim Lương (2011)**, "Đánh giá hiệu quả điều trị Simvastatin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 có kháng insulin", *Tạp chí Khoa học & Công nghệ, Đại học Thái Nguyên*, 77 (1), tr. 123-130.

18. **Trương Tuyết Mai và Nguyễn Thị Lâm (2014)**, "Tình trạng kháng insulin và hội chứng chuyển hóa ở người trưởng thành 40-59 tuổi thừa cân béo phì tại một phường nội thành Hà Nội", *Tạp chí Y tế công cộng*, 9 (33), tr. 42-48.
19. **Hoàng Mạnh, Hồ Thượng Dũng và Nguyễn Đức Công (2012)**, "Nghiên cứu tình trạng kháng insulin và chức năng tế bào beta ở người cao tuổi", *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, tr. 190-194.
20. **Ngô Tuấn Minh, Nguyễn Xuân Khái, Nguyễn Duy Toàn và cộng sự. (2016)**, "Khảo sát một số đặc điểm hình thái động mạch cảnh đoạn ngoài sọ bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân tăng huyết áp có tiền đái tháo đường ", *Tạp chí Y - Dược học quân sự*, 2016 (6), tr. 119-123.
21. **Trần Hồng Nghị (2005)**, *Nghiên cứu những biến đổi hình thái và vận tốc dòng chảy của động mạch đùi ở bệnh nhân tăng huyết áp bằng siêu âm Doppler mạch*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
22. **Huỳnh Kim Phụng và Nguyễn Hoàng Tài My (2017)**, "Giá trị độ dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung đối với chẩn đoán bệnh động mạch vành trong hội chứng mạch vành cấp", *Tạp chí Tim mạch học*, tr.1-8.
23. **Nguyễn Phước Bảo Quân (2013)**, *Siêu âm Doppler mạch máu*, Nhà xuất bản Đại học Huế.
24. **Nguyễn Văn Quýnh (1993)**, *Góp phần nghiên cứu giá trị của phương pháp siêu âm Doppler liên tục có định hướng trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị tắc nghẽn động mạch chi dưới*, Luận án Phó Tiến sĩ khoa học Y Dược, Học viện Quân Y, Hà Nội.
25. **Nguyễn Thị Thu Thảo (2012)**, *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 mới được chẩn đoán*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y, Hà Nội.
26. **Nguyễn Hải Thủy và Nguyễn Thị Ngọc Tỷ (2015)**, "Nghiên cứu giãn mạch qua trung gian dòng chảy ở động mạch cánh tay bằng siêu âm

trên bệnh nhân có hội chứng chuyển hóa", *Hội Nội tiết và đái tháo đường Thừa thiên Huế*, tr. 1-11.

27. **Nguyễn Viết Tiến (2015)**, *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
28. **Trần Văn Trung và Nguyễn Đức Công (2012)**, "Nghiên cứu biến đổi hình thái và chức năng động mạch cảnh ngoài sọ bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân nhồi máu não", *Tạp chí Tim mạch học*, tr. 1-9.
29. **Nguyễn Quốc Việt (2014)**, "Tương quan giữa độ dày nội trung mạc động mạch đùi với tổn thương động mạch vành trên bệnh nhân bệnh động mạch vành", *Hội nghị Tim mạch toàn quốc lần thứ 14*, tr. 1-23.

TIẾNG ANH

30. **Abay Shihata Waled, Danielle L. Michell, Karen L. Andrews, et al. (2016)**, "Caveolae: A Role in Endothelial Inflammation and Mechanotransduction?", *Frontiers in Physiology*, 7 (628).
31. **Abdi F., Mobedi H., and Roozbeh N. (2016)**, "Hops for Menopausal Vasomotor Symptoms: Mechanisms of Action", *J Menopausal Med*, 22 (2), pp. 62-64.
32. **Achie L., Kolawole Olorunshola, Toryila Joseph, et al. (2012)**, "The Body Mass Index, Waist Circumference and Blood Pressure of Postmenopausal Women in Zaria, Northern Nigeria", *Current Research Journal of Biological Sciences*, 4.
33. **Al-Nimer Marwan S. M. and Hussein Ismail I. (2009)**, "Increased mean carotid intima media thickness in type 2 diabetes mellitus patients with non-blood pressure component metabolic syndrome: A preliminary report", *International journal of diabetes in developing countries*, 29 (1), pp. 19-22.

34. **AlBadri A., Wei J., Mehta P. K., et al. (2017),** "Acetylcholine versus cold pressor testing for evaluation of coronary endothelial function", *PLoS One*, 12 (2), pp. e0172538.
35. **American Diabetes Association (2014),**"2. Classification and Diagnosis of Diabetes",38 (Supplement 1), pp. S8-S16.
36. **Anagnostis P., Stevenson J. C., Crook D., et al. (2016),** "Effects of gender, age and menopausal status on serum apolipoprotein concentrations", *Clin Endocrinol (Oxf)*, 85 (5), pp. 733-740.
37. **Angerer P., Stork S., Kothny W., et al. (2001),** "Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis : a randomized, controlled trial", *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21 (2), pp. 262-268.
38. **Baber R. J., Panay N., and Fenton A. (2016),** "2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy", *Climacteric*, 19 (2), pp. 109-150.
39. **Baron Y. M., Galea R., and Brincat M. (1998),** "Carotid artery wall changes in estrogen-treated and -untreated postmenopausal women", *Obstet Gynecol*, 91 (6), pp. 982-986.
40. **Beaney T., Schutte A. E., Tomaszewski M., et al. (2018),** "May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide", *Lancet Glob Health*, 6 (7), pp. e736-e743.
41. **Bernini G. P., Moretti A., Sgro M., et al. (2001),** "Influence of endogenous androgens on carotid wall in postmenopausal women", *Menopause*, 8 (1), pp. 43-50.
42. **Bhargava K., Hansa G., Bansal M., et al. (2003),** "Endothelium-dependent brachial artery flow mediated vasodilatation in patients with diabetes mellitus with and without coronary artery disease", *J Assoc Physicians India*, 51 pp. 355-358.

43. **Bots M. L., Westerink J., Rabelink T. J., et al. (2005),** "Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response", *Eur Heart J*, 26 (4), pp. 363-368.
44. **Brand J. S. and van der Schouw Y. T. (2010),** "Testosterone, SHBG and cardiovascular health in postmenopausal women", *Int J Impot Res*, 22 (2), pp. 91-104.
45. **Broekmans F. J., Soules M. R. (2009),** "Ovarian aging: mechanisms and clinical consequences", *Endocr Rev*, 30 (5), pp. 465-93.
46. **Brohall G., Schmidt C., Behre C. J., et al. (2009),** "Association between impaired glucose tolerance and carotid atherosclerosis: a study in 64-year-old women and a meta-analysis", *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 19 (5), pp. 327-33.
47. **Caballero A. E., Arora S., Saouaf R., et al. (1999),** "Microvascular and macrovascular reactivity is reduced in subjects at risk for type 2 diabetes", *Diabetes*, 48 (9), pp. 1856-1862.
48. **Carr M. C. (2003),** "The emergence of the metabolic syndrome with menopause", *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (6), pp. 2404-2411.
49. **Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M., et al. (1992),** "Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis", *Lancet*, 340 (8828), pp. 1111-1115.
50. **Chen P. C., Chien K. L., Hsu H. C., et al. (2008),** "C-reactive protein and the metabolic syndrome correlate differently with carotid atherosclerosis between men and women in a Taiwanese community", *Metabolism*, 57 (8), pp. 1023-1028.
51. **Christian R. C., Liu P. Y., Harrington S., et al. (2006),** "Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with

coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women", *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (7), pp. 2713-2720.

52. **Corretti M. C., Anderson T. J., Benjamin E. J., et al. (2002)**, "Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force", *J Am Coll Cardiol*, 39 (2), pp. 257-265.
53. **Crimmins Eileen M., Shim Hyunju. (2019)**, "Differences between Men and Women in Mortality and the Health Dimensions of the Morbidity Process", *Clinical chemistry*, 65 (1), pp. 135-145.
54. **Crispo S, Gennaro Stefano De, Buono Francesco, et al. (2010)**, "Menopause Increases the Risk of Carotid Atherosclerosis in Essential Hypertension", *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention*, Vol 17 (1), pp. 31-36.
55. **DeNino W. F., Tchernof A., Dionne I. J., et al. (2001)**, "Contribution of abdominal adiposity to age-related differences in insulin sensitivity and plasma lipids in healthy nonobese women", *Diabetes Care*, 24 (5), pp. 925-932.
56. **Derby C. A., Crawford S. L., Pasternak R. C., et al. (2009)**, "Lipid changes during the menopause transition in relation to age and weight: the Study of Women's Health Across the Nation", *Am J Epidemiol*, 169 (11), pp. 1352-1361.
57. **Ebrahim S., Papacosta O., Whincup P., et al. (1999)**, "Carotid plaque, intima media thickness, cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women: the British Regional Heart Study", *Stroke*, 30 (4), pp. 841-850.

58. **Edwards Hannaford, Duchesne Annie, April S. Au, et al. (2019),** "The many menopause: searching the cognitive research literature for menopause types", *Menopause (New York, N.Y.)*, 26 (1), pp. 45-65.
59. **Effoe V. S., McClendon E. E., Rodriguez C. J., et al. (2017),** "Diabetes status modifies the association between carotid intima-media thickness and incident heart failure: The Atherosclerosis Risk in Communities study", *Diabetes Res Clin Pract*, 128 pp. 58-66.
60. **Gavin K. M., Seals D. R., Silver A. E., et al. (2009),** "Vascular endothelial estrogen receptor alpha is modulated by estrogen status and related to endothelial function and endothelial nitric oxide synthase in healthy women", *J Clin Endocrinol Metab*, 94 (9), pp. 3513-3520.
61. **Giannoukas A. D., Antoniou G. A., Salepsis V., et al. (2009),** "Common femoral artery intima-media thickness as marker for cardiovascular disease in asymptomatic adults", *Vasa*, 38 (2), pp. 14-154.
62. **Golden S. H., Dobs A. S., Vaidya D., et al. (2007),** "Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women", *J Clin Endocrinol Metab*, 92 (4), pp. 1289-1295.
63. **Goodman N. F., Cobin R. H., Ginzburg S. B., et al. (2011),** "American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of menopause", *Endocr Pract*, 17 Suppl 6 pp. 1-25.
64. **Green D. J., Hopkins N. D., Jones H., et al. (2016),** "Sex differences in vascular endothelial function and health in humans: impacts of exercise", *Exp Physiol*, 101 (2), pp. 230-42.
65. **Gutch Manish, Kumar Sukriti, Razi Syed Mohd, et al. (2015),** "Assessment of insulin sensitivity/resistance", *Indian journal of endocrinology and metabolism*, 19 (1), pp. 160-164.

66. **Guthrie J. R., Ball M., Dudley E. C., et al. (2001)**, "Impaired fasting glycaemia in middle-aged women: a prospective study", *Int J Obes Relat Metab Disord*, 25 (5), pp. 646-651.
67. **Halcox J. P., Donald A. E., Ellins E., et al. (2009)**, "Endothelial function predicts progression of carotid intima-media thickness", *Circulation*, 119 (7), pp. 1005-1012.
68. **Hamilton George, Cheng Koon-Sung, Alexander M. Seifalian, et al. (2002)**, "A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors", *Cardiovascular Research*, 54, pp.51-538.
69. **He X., Li Z., Tang X., et al. (2018)**, "Age- and sex-related differences in body composition in healthy subjects aged 18 to 82 years", *Medicine (Baltimore)*, 97 (25), pp. e11152.
70. **Ho S. C., Wu S. (2010)**, "Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women", *International Journal Of Obesity*, 34 pp. 1265.
71. **Huang C. H., Li C. L., et al. (2018)**, "Menopausal symptoms and risk of coronary heart disease in middle-aged women: A nationwide population-based cohort study", *PLoS One*, 13 (10), pp. e0206036.
72. **Jeremiás Zsuzsanna, Mako Katalin, Bogdan Anca, et al. (2018)**, "Femoral Intima-media Thickness, Risk Factors, and Markers of Inflammation in Cardiovascular Disease", *Journal of Interdisciplinary Medicine*, 3 pp. 141-151.
73. **Kalish G. M., Barrett-Connor E., Laughlin G. A., et al. (2003)**, "Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial", *J Clin Endocrinol Metab*, 88 (4), pp. 1646-1652.

74. **Kawamoto R., Tomita H. (2007)**, "Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness", *J Atheroscler Thromb*, 14 (2), pp. 78-85.
75. **Kawamoto R., Tomita H., Oka Y., et al. (2005)**, "Metabolic syndrome amplifies the LDL-cholesterol associated increases in carotid atherosclerosis", *Intern Med*, 44 (12), pp. 1232-1238.
76. **Kazushi (2015)**, *Sex Hormones and Carotid Atherosclerosis in the Metabolic Syndrome*, Vol. 36, 2528, p. 2528.
77. **Ketonen J. (2010)**, *Vascular dysfunction in diet induced hypertension and obesity in mice*, ed. P.D.H. Tüunen, University of Eastern Finland 116, p. 116.
78. **Keymel S., Heinen Y., Balzer J., et al. (2011)**, "Characterization of macro-and microvascular function and structure in patients with type 2 diabetes mellitus", *Am J Cardiovasc Dis*, 1 (1), pp. 68-75.
79. **Khatibi A., Agardh C. D., Shakir Y. A., et al. (2007)**, "Could androgens protect middle-aged women from cardiovascular events? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study", *Climacteric*, 10 (5), pp. 386-392.
80. **Kimura Y., Matsumoto M., Den Y. B., et al. (1999)**, "Impaired endothelial function in hypertensive elderly patients evaluated by high resolution ultrasonography", *Can J Cardiol*, 15 (5), pp. 563-568.
81. **Kirhmajer M. V., Banfić L., Vojkovic M., et al. (2011)**, "Correlation of femoral intima-media thickness and the severity of coronary artery disease", *Angiology*, 62 (2), pp. 134-139.
82. **Knowlton A. A. and Korzick D. H. (2014)**, "Estrogen and the female heart", *Molecular and cellular endocrinology*, 389 (1-2), pp. 31-39.

83. **Konrad T., Bar F., Schneider F., et al. (2011)**, "Factors influencing endothelial function in healthy pre- and post-menopausal women of the EU-RISC study", *Diab Vasc Dis Res*, 8 (3), pp. 229-236.
84. **Lambrinoudaki I., Armeni E., Georgiopoulos G., et al. (2013)**, "Subclinical atherosclerosis in menopausal women with low to medium calculated cardiovascular risk", *Int J Cardiol*, 164 (1), pp. 70-76.
85. **Lee S. J., Lee D. W., Kim K. S., et al. (2001)**, "Effect of estrogen on endothelial dysfunction in postmenopausal women with diabetes", *Diabetes Res Clin Pract*, 54 Suppl 2 pp. S81-92.
86. **Leite A., Santos A., Monteiro M., et al. (2012)**, "Impact of overweight and obesity in carotid intima-media thickness of portuguese adolescents", *Acta Paediatr*, 101 (3), pp. e115-21.
87. **Lekakis J. P., Papamichael C., Papaioannou T. G., et al. (2005)**, "Intima-media thickness score from carotid and femoral arteries predicts the extent of coronary artery disease: intima-media thickness and CAD", *Int J Cardiovasc Imaging*, 21 (5), pp. 495-501.
88. **Leng G. C., Papacosta O., Whincup P., et al. (2000)**, "Femoral atherosclerosis in an older British population: prevalence and risk factors", *Atherosclerosis*, 152 (1), pp. 167-174.
89. **Lima Roberta, Wofford Marion, and Reckelhoff Jane F. (2012)**, "Hypertension in postmenopausal women", *Current hypertension reports*, 14 (3), pp. 254-260.
90. **Lin K. C., Tsai S. T., Kuo S. C., et al. (2007)**, "Interrelationship between insulin resistance and menopause on the metabolic syndrome and its individual component among nondiabetic women in the kinmen study", *Am J Med Sci*, 333 (4), pp. 208-214.
91. **Ludmer Paul L., Selwyn Andrew P., Shook Thomas L., et al. (1986)**, "Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in

Atherosclerotic Coronary Arteries", *New England Journal of Medicine*, 315 (17), pp. 1046-1051.

92. **MacGregor, van Gils Carla H., van der Schouw Yvonne T., et al. (2008)**, "Lifetime cumulative number of menstrual cycles and serum sex hormone levels in postmenopausal women", *Breast cancer research and treatment*, 108 (1), pp. 101-112.
93. **Mahabir S, Baer David, Johnson Laura L, et al. (2007)**, "Body Mass Index, percent body fat, and regional body fat distribution in relation to leptin concentrations in healthy, non-smoking postmenopausal women in a feeding study", *Nutrition Journal* (6:3 doi:10.1186/1475-2891-6-3).
94. **Maruhashi T., Soga J., Fujimura N., et al. (2013)**, "Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study", *Heart*, 99 (24), pp. 1837-1842.
95. **Maturana M. A., Irigoyen M. C., and Spritzer P. M. (2007)**, "Menopause, estrogens, and endothelial dysfunction: current concepts", *Clinics (Sao Paulo)*, 62 (1), pp. 77-86.
96. **McLafferty E., Johnstone C., Hendry C., et al. (2014)**, "Male and female reproductive systems and associated conditions", *Nurs Stand*, 28 (36), pp. 37-44.
97. **Megan C. (2008)**, "Menopause and hypertension", *Hypertension*, 51 pp. 952-959.
98. **Meyer M. R. and Barton M. (2009)**, "ERalpha, ERbeta, and gpER: novel aspects of oestrogen receptor signalling in atherosclerosis", *Cardiovasc Res*, 83 (4), pp. 605-610.
99. **Mieczkowska Jolanta, Terlecki Piotr, et al. (2009)**, "Cardiovascular risk factors in menopausal women and the intima-media thickness", *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*, 3 (1), pp. 61-63.

100. **Mohammad M.(2017)**,*Comparative Study to Evaluate the Serum Lipid Profile in Pre and Postmenopausal Woman in Sulaymaniyah City _ Iraq*, Vol. 1.
101. **Momiyama Yukihiro, Adachi Hisashi, Fairweather DeLisa, et al. (2016)**, "Inflammation, Atherosclerosis and Coronary Artery Disease", *Clinical Medicine Insights. Cardiology*, 8 (Suppl 3), pp. 67-70.
102. **Moreau K. L., Hildreth K. L., Meditz A. L., et al. (2012)**, "Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women", *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (12), pp. 4692-4700.
103. **Moreau Kerrie L. and Hildreth Kerry L. (2014)**, "Vascular Aging across the Menopause Transition in Healthy Women", *Advances in vascular medicine*, 2014 pp. 204390.
104. **Muka T., Asllanaj E., Avazverdi N., et al. (2017)**, "Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study", *Diabetologia*, 60 (10), pp. 1951-1960.
105. **Naessen T., Bergquist J., Lind L., et al. (2012)**, "Higher endogenous estrogen levels in 70-year-old women and men: an endogenous response to counteract developing atherosclerosis?", *Menopause*, 19 (12), pp. 1322-1328.
106. **Naidu O. A., Rajasekhar D., and Latheef S. A. (2011)**, "Assessment of endothelial function by brachial artery flow mediated dilatation in microvascular disease", *Cardiovasc Ultrasound*, 9 pp. 40.
107. **Ndrepepa Gjin (2017)**, "Atherosclerosis & ischaemic heart disease: Here to stay or gone tomorrow", *The Indian journal of medical research*, 146 (3), pp. 293-297.
108. **Nigam A., Mitchell G. F., Lambert J., et al. (2003)**, "Relation between conduit vessel stiffness (assessed by tonometry) and

endothelial function (assessed by flow-mediated dilatation) in patients with and without coronary heart disease", *Am J Cardiol*, 92 (4), pp. 395-399.

109. **Noveanu Lavinia, Ovidiu Fira-Mladinescu, Serban Maria-Corina, et al. (2019)**, *Relationship between brachial artery flow mediated dilation and carotid artery intima - media thickness in the middle-aged subjects with low cardiovascular risk*.
110. **Nystrom T., Nygren A., and Sjöholm A. (2005)**, "Persistent endothelial dysfunction is related to elevated C-reactive protein (CRP) levels in Type II diabetic patients after acute myocardial infarction", *Clin Sci (Lond)*, 108 (2), pp. 121-128.
111. **Oz Fahrettin, Elitok Ali, et al. (2012)**, "Relationship Between Brachial Artery Flow-Mediated Dilation, Carotid Artery Intima-Media Thickness and Coronary Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease", *Cardiology research*, 3 (5), pp. 214-221.
112. **Paivansalo M. J., Merikanto J., Jerkkola T., et al. (2000)**, ""Effect of hypertension and risk factors on diameters of abdominal aorta and common iliac and femoral arteries in middle-aged hypertensive and control subjects: a cross-sectional systematic study with duplex ultrasound"", *Atherosclerosis*, 153 (1), pp. 99-106.
113. **Palacios S., Henderson V. W., Siseles N., et al. (2010)**, "Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region", *Climacteric*, 13 (5), pp. 419-428.
114. **Palmeri Ricco and Grimaudo Sal (2013)**, *Estradiol: Synthesis, Health Effects and Drug Interactions*, Endocrinology Research and Clinical Developments, Nova Biomedical, Waltham, USA.
115. **Pedersen Bente Klarlund, Dorph Emma, Abildgaard Julie, et al. (2018)**, "Ectopic Lipid Deposition Is Associated With Insulin

Resistance in Postmenopausal Women", *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103 (9), pp. 3394-3404.

116. **Poredo P. s (2004)**, "Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis", *Vasc Med*, 9 (1), pp. 46-54.
117. **Prahl Ulrica, Bergström Göran, Behre Carl, et al. (2010)**, "Slightly Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) Concentrations Are Associated With Carotid Atherosclerosis in Women With Varying Degrees of Glucose Tolerance", *Angiology*, 61 pp. 793-801.
118. **Ramjee V., Sperling L. S., and Jacobson T. A. (2011)**, "Non-high-density lipoprotein cholesterol versus apolipoprotein B in cardiovascular risk stratification: do the math", *J Am Coll Cardiol*, 58 (5), pp. 457-463.
119. **Ravikumar R., Deepa R., Shanthirani C., et al. (2002)**, "Comparison of carotid intima-media thickness, arterial stiffness, and brachial artery flow mediated dilatation in diabetic and nondiabetic subjects (The Chennai Urban Population Study [CUPS-9])", *Am J Cardiol*, 90 (7), pp. 702-707.
120. **Reddy Kilim S. and Chandala S. R. (2013)**, "A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women", *J Clin Diagn Res*, 7 (8), pp. 1596-1598.
121. **Rossi R., Cioni E., Nuzzo A., et al. (2005)**, "Endothelial-dependent vasodilation and incidence of type 2 diabetes in a population of healthy postmenopausal women", *Diabetes Care*, 28 (3), pp. 702-707.
122. **Rossi R., Nuzzo A., Origliani G., et al. (2008)**, "Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women", *J Am Coll Cardiol*, 51 (10), pp. 997-1002.
123. **Saha K. R., Rahman M. M. (2013)**, "Changes in lipid profile of postmenopausal women", *Mymensingh Med J*, 22 (4), pp. 706-711.

124. **Sandgren T., Sonesson B., Ahlgren R., et al. (1999),** ""The diameter of the common femoral artery in healthy human: influence of sex, age, and body size"", *J Vasc Surg*, 29 (3), pp. 503-510.
125. **Schroeder S., Enderle M. D., Baumbach A., et al. (2000),** "Influence of vessel size, age and body mass index on the flow-mediated dilatation (FMD%) of the brachial artery", *Int J Cardiol*, 76 (2-3), pp. 219-25.
126. **Serock M. R., Wells A. K., and Khalil R. A. (2008),** "Modulators of vascular sex hormone receptors and their effects in estrogen-deficiency states associated with menopause", *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov*, 3 (3), pp. 165-186.
127. **Shechter M., Mentarai S. (2007),** "The association of endothelial dysfunction and cardiovascular events in healthy subjects and patients with cardiovascular disease", *Irs Med Assoc J*, Vol 9 (4), pp. 271-276.
128. **Shimbo D., Muntner P., Mann D., et al. (2010),** "Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis", *Hypertension*, 55 (5), pp. 1210-1216.
129. **Skaug E. A., Madssen E., Aspenes S. T., et al. (2014),** "Cardiovascular risk factors have larger impact on endothelial function in self-reported healthy women than men in the HUNT3 Fitness study", *PLoS One*, 9 (7), pp. e101371.
130. **Song Y., Manson J. E., Tinker L., et al. (2007),** "Insulin sensitivity and insulin secretion determined by homeostasis model assessment and risk of diabetes in a multiethnic cohort of women: the Women's Health Initiative Observational Study", *Diabetes Care*, 30 (7), pp. 1747-1752.
131. **Sutton-Tyrrell K., Lassila H. C., Meilahn E., et al. (1998),** "Carotid atherosclerosis in premenopausal and postmenopausal women and its association with risk factors measured after menopause", *Stroke*, 29 (6), pp. 1116-1121.

132. **Taddei S. (2009)**, "Blood pressure through aging and menopause", *Climacteric*, 12 Suppl 1 pp. 36-40.
133. **Taddei S., Virdis A. (1996)**, "Menopause is associated with endothelial dysfunction in women", *Hypertension*, 28 (4), pp. 576-582.
134. **The European Society of Cardiology (2015)**, "Intima-media thickness: Appropriate evaluation and proper measurement, described", *the e-journal of the ESC Council for Cardiology Practice*, 13, pp. 1-14.
135. **Thijssen D. H., Black M. A., et al. (2011)**, "Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline", *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 300, pp. 2-12.
136. **Touboul P. J., Hennerici M. G., Meairs S., et al. (2007)**, "Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004-2006). An update on behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006", *Cerebrovasc Dis*, 23 (1), pp. 75-80.
137. **Trinity J. D., Wray D. W., Witman M. A., et al. (2013)**, "Contribution of nitric oxide to brachial artery vasodilation during progressive handgrip exercise in the elderly", *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 305 (8), pp. R893-899.
138. **Tsuchiya K., Nakayama C., et al. (2007)**, "Advanced endothelial dysfunction in diabetic patients with multiple risk factors; importance of insulin resistance", *J Atheroscler Thromb*, 14 (6), pp. 303-309.
139. **Virdis A., Ghiadoni L., et al. (2010)**, "Endothelial dysfunction and vascular disease in later life", *Maturitas*, 67 (1), pp. 20-24.
140. **Virdis A. and Taddei S. (2012)**, "Endothelial aging and gender", *Maturitas*, 71 (4), pp. 326-330.

141. **Warsy Arjumand, Othman Nashwa, Habib Zaineb, et al. (2012)**, *Menopause Related Blood Pressure Increase and its Relation to Anthropometric Measurements in Saudi Females*, Vol. 9, 217-222, p. 217-222.
142. **Wassel C. L., Ellis A. M., Suder N. C., et al. (2017)**, "Femoral Artery Atherosclerosis Is Associated With Physical Function Across the Spectrum of the Ankle-Brachial Index: The San Diego Population Study", *J Am Heart Assoc*, 6 (7).
143. **WHO Expert Consultation (2004)**, "Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies", *Lancet*, 363 (9403), pp. 157-163.
144. **Woodard G. A., Brooks M. M., Barinas, et al. (2011)**, "Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women", *Menopause*, 18 (4), pp. 376-384.
145. **World Health Organization (1996)**, "Research on the menopause in the 1990s. Report of a WHO Scientific Group", *World Health Organ Tech Rep Ser*, 866 pp. 1-107.
146. **Worldometer (2019)**, "Life Expectancy of the World Population", <https://www.worldometers.info/demographics/life-expectancy/>.
147. **Yan R. T., Anderson T. J., Charbonneau F., et al. (2005)**, "Relationship between carotid artery intima-media thickness and brachial artery flow-mediated dilation in middle-aged healthy men", *J Am Coll Cardiol*, 45 (12), pp. 1980-1986.
148. **Yanes Licy L. and Reckelhoff Jane F. (2011)**, "Postmenopausal hypertension", *American journal of hypertension*, 24 (7), pp. 740-749.
149. **Yang Ping-Ting, Yuan Hong, Wang Ya-Qin, et al. (2014)**, "Correlations between brachial endothelial function and cardiovascular

risk factors: a survey of 2,511 Chinese subjects", *Journal of thoracic disease*, 6 (10), pp. 1441-1451.

150. **Yasui T., Matsui S., Tani A., et al. (2012)**, "Androgen in postmenopausal women", *J Med Invest*, 59 (1-2), pp. 12-27.
151. **Yeboah Joseph, Burke Gregory L., Crouse John R., et al. (2008)**, "Relationship between brachial flow-mediated dilation and carotid intima-media thickness in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study", *Atherosclerosis*, 197 (2), pp. 840-845.
152. **Yeboah Joseph, Crouse John R, Hsu Fang-Chi, et al. (2007)**, *Brachial Flow-Mediated Dilation Predicts Incident Cardiovascular Events in Older Adults: The Cardiovascular Health Study*, Vol. 115, 2390-2397, p. 2390-2397.
153. **Yu R. H., Ho S. C., Ho S. S., et al. (2009)**, "Carotid atherosclerosis and the risk factors in early postmenopausal Chinese women", *Maturitas*, 63 (3), pp. 233-9.
154. **Yu R. H., Ho S. C., Lam C. W., et al. (2010)**, "Distribution of C-reactive protein and its association with subclinical atherosclerosis in asymptomatic postmenopausal Chinese women", *Metabolism*, 59 (11), pp. 1672-1679.
155. **Zafar S. and Verma S (2014)**, "Endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome: a prospective study in a rural institute in India", *International Journal of Research in Medical Sciences*, pp. 1612 -1619.
156. **Zeynep B. Gungor, Nurver Sipahioglu, Huseyin Sonmez, et al. (2017)**, "Endothelial Dysfunction Markers in Low Cardiovascular Risk Individuals: Comparison of Males and Females", *Journal of Medical Biochemistry*, 36 (1), pp. 62-72.

157. **Zhou Y., Zhou X., Guo X., et al. (2015)**, "Prevalence and risk factors of hypertension among pre- and post-menopausal women: a cross-sectional study in a rural area of northeast China", *Maturitas*, 80 (3), pp. 282-287.
158. **Zhu D., Chung H. F., Dobson A. J., et al. (2019)**, "Age at natural menopause and risk of incident cardiovascular disease: a pooled analysis of individual patient data", *Lancet Public Health*, 4 (11), pp. e553-e564.

HỒ SƠ NGHIÊN CỨU
NGHIÊN CỨU ĐỘ DÀY NỘI TRUNG MẠC ĐỘNG MẠCH ĐÙI
VÀ GIÃN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY ĐỘNG MẠCH
CÁNH TAY Ở PHỤ NỮ MÃN KINH BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER
Số.....

1. Họ và tên:..... Tuổi.....
2. Địa chỉ:
3. Ngày khám:.....
4. Ngày nhập viện:.....
5. Số lưu trữ:..... Mã bệnh nhân.....
6. Khoa điều trị: Bệnh viện.....
7. Nghề nghiệp:
- 8. Chẩn đoán:**.....
9. Tiền sử kinh nguyệt:
 - Có kinh năm:..... Tuổi
 - Hết kinh năm..... Tuổi
 - Chu kỳ kinh:..... Ngày
 - Thời gian mãn kinh..... Năm
 - Tuổi lập gia đình:..... Năm
10. Tiền sử thai nghén:
 - Số con:
 - Con lớn nhất:.....
 - Con nhỏ nhất:.....
11. Đời sống tinh thần hiện tại:
 - Bệnh nhân thoải mái: ☐ Có ☐ Không
 - Bệnh nhân bị stress: ☐ Có ☐ Không
12. Tiền sử bản thân (tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh động mạch chi dưới...).
 - Phát hiện năm nào:

.....

.....

- Điều trị thuốc gì.....

- Hiện tại có điều trị không.....

13. Tiền sử gia đình:

- Có cha mắc phải bệnh:

☐ ĐTĐ

☐ RLLP

☐ Béo phì

☐ THA

☐ Suy vành

☐ TBMMN

☐ Cơn đau thắt ngực không điển hình

☐ Không mắc bệnh

Bệnh khác nếu có:.....

- Có mẹ mắc phải bệnh:

☐ ĐTĐ

☐ RLLP

☐ Béo phì

☐ THA

☐ Suy vành

☐ TBMMN

☐ Cơn đau thắt ngực không điển hình

☐ Không mắc bệnh

Bệnh khác nếu có:.....

14. Chỉ số nhân trắc:

- Chiều cao (cm):

- Cân nặng (kg):.....

- Vòng bụng (cm):.....

- Vòng mông (cm):.....

- BMI (Kg/m^2):.....

15. Huyết áp:

- Huyết áp tâm thu (mmHg):

- Huyết áp tâm trương (mmHg):

CÁC XÉT NGHIỆM SINH HÓA

Chỉ số	Kết quả	Ghi chú
Glucose máu tĩnh mạch lúc đói (mmol/l)		
Insilin huyết tương lúc đói (μ UI/ml)		
Cholesterol toàn phần (mmol/l)		
Triglycerid (mmol/l)		
HDL-C (mmol/l)		
LDL-C (mmol/l)		
Non-HDL-C		
Estradiol (pg/ml)		
Testosterone (ng/ml)		
hsCRP (mg/l)		

PHIẾU NGHIÊN CỨU SIÊU ÂM ĐỘNG MẠCH ĐÙI

Số siêu âm:

Ngày siêu âm:

Động mạch đùi	Nội dung	ĐMĐC	ĐMĐN	ĐMĐS	
Động mạch đùi phải	Đường kính ngoài đm(mm)				
	Đường kính trong đm(mm)				
	IMT (mm)				
	MVX	S%:	S%:	S%:	
	Tính chất MVX	MVX mới			
		MVX sợi			
		MVX Calxi hóa			
		MVX biến chứng			
Động mạch đùi trái	D đường kính ngoài đm(mm)				
	d đường kính trong đm (mm)				
	IMT (mm)				
	MVX	S%:	S%:	S%:	
	Tính chất của MVX	MVX mới			
		MVX sợi			
		MVX Calxi hóa			
		MVX biến chứng			

ĐO GIẢN MẠCH QUA TRUNG GIAN DÒNG CHẢY CÁNH TAY

1. Đường kính động mạch cánh tay trước khi làm nghiệm pháp làm tắc dòng chảy

D1:..... mm

2. Đường kính động mạch cánh tay sau nghiệm pháp làm tắc dòng chảy

D2:..... mm

$D_2 - D_1 =$

FMD =

Ngàytháng.....năm 201....

Người lập phiếu

**BỆNH VIỆN ĐA KHOA
TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP**

XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN

Người yêu cầu xác nhận: BS Lương Thị Hương Loan

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
1	272	ĐTĐ39	Ngô Thị Lan	1963
2	273	ĐTĐ261	Hoàng Thị T	1963
3	274	ĐTĐ219	Ngô Thị Sự	1960
4	275	ĐTĐ203	Nguyễn Thị Y	1959
5	276	ĐTĐ076	Nguyễn Thị Đ	1959
6	277	THA577	Vũ Thị B	1962
7	278	ĐTĐ331	Lê Kim Th	1956
8	279	THA479	Nông Thị T	1955
9	280	ĐTĐ65	Nguyễn Thị Trung T	1961
10	281	THA399	Vũ Thị Kim O	1960
11	282	ĐTĐ399	Nguyễn Thị B	1955
12	283	ĐTĐ209	Nguyễn Thị Ng	1965
13	284	ĐTĐ31	Nguyễn Thị B	1958
14	285	ĐTĐ119	Đỗ Thị L	1958
15	286	ĐTĐ290	Dương Thị Ng	1956
16	287	THA501	Hà Thị Th	1959
17	288	THA376	Trần Thị V	1959
18	289	THA251	Vũ Thị O	1961
19	290	ĐTĐ242	Lê thị Th	1957
20	291	ĐTĐ80	Trần Thị Đ	1957
21	292	THA207	Vũ Thị Bích Ng	1963
22	293	THA182	Lê Thị V	1960
23	294	THA375	Trần Thị H	1956
24	295	THA258	Trần Thị Đ	1967
25	296	80004495	Nguyễn Thị Ánh T	1960
26	297	ĐTĐ386	Vũ Thị Th	1962

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
27	298	THA283	Nguyễn Thị T	1958
28	299	ĐTĐ278	Nguyễn Thị B	1965
29	300	ĐTĐ279	Nguyễn Thị H	1965
30	301	ĐTĐ104	Nguyễn Thị Q	1957
31	302	80004458	Vũ Thị L	1957
32	307	80004482	Nguyễn Thanh L	1962
33	310	80004485	Lê Thị Việt H	1957
34	312	THA42	Lê Thị L	1962
35	315	THA66	Phạm Thị Thùy D	1963
36	316	THA79	Ngô Thủy Ng	1959
37	317	THA57	Nguyễn Linh Đ	1959
38	319	THA208	Dương Thị T	1962
39	320	ĐTĐ21	Trần Thị Th	1956
40	321	ĐTĐ300	Đặng Thị M	1957
41	323	ĐTĐ147	Lê Thị L	1961
42	324	ĐTĐ372	Phạm Thị H	1961
43	326	80004479	Hoàng Thị H	1958
44	327	80004477	Phạm Ái T	1960
45	328	80005380	Nguyễn Kim Ch	1958
46	330	THA30	Hà Thị T	1965
47	332	ĐTĐ112	Vũ Thị B	1965
48	334	ĐTĐ89	Vũ Thị O	1959
49	335	ĐTĐ349	Phạm Thị O	1963
50	336	THA568	Trần Thị V	1957
51	337	ĐTĐ81	Trần Thị Th	1957
52	341	ĐTĐ316	Nguyễn Bích H	1956
53	342	ĐTĐ390	Nguyễn Thị V	1962
54	343	THA212	Lưu Thị S	1958
55	344	ĐTĐ20	Nguyễn Thị H	1955
56	345	ĐTĐ307	Nguyễn Thị T	1957
57	346	THA333	Đặng Thị Bình	1957
58	347	80016968	Phạm Thị H	1959
59	348	ĐTĐ265	Vi Thị M	1964

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
60	349	THA290	Nguyễn Thị T	1955
61	350	ĐTĐ351	Đặng Thị L	1960
62	351	ĐTĐ253	Nguyễn Thị T	1965
63	352	THA444	Đào Thị H	1955
64	353	ĐTĐ347	Trần Thị T	1967
65	354	ĐTĐ10	Vũ Thị Kim P	1967
66	355	ĐTĐ369	Nguyễn Thị L	1962
67	356	ĐTĐ306	Ngô Thị N	1964
68	357	ĐTĐ328	Dương Thị L	1966
69	358	ĐTĐ301	Nguyễn Thị Đ	1959
70	359	80006565	Trần Thị H	1960
71	360	THA03	Đỗ Thị T	1962
72	361	ĐTĐ408	Nguyễn Thị Thanh B	1965
73	362	ĐTĐ115	Mai Th	1962
74	37	0664823	Nguyễn Thị Ngh	1962
75	38	0527642	Hoàng Thị V	1964
76	59	0853964	Ma Thị C	1965
77	60	13012222	Nguyễn Thị T	1956
78	62	0675159	Nguyễn Thị Ph	1960
79	125	07217758	Nguyễn Thị Nh	1959
80	126	0475103	Vũ Thị Ng	1958
81	127	04021555	Lê Thị Th	1957
82	131	1019576	Trần Thị K	1960
83	132	1118623	Nguyễn Thị Th	1966
84	133	048194	Nguyễn Thị Ch	1965
85	135	06092388	Nguyễn Thị T	1965
86	137	4024198	Vũ Thị L	1964
87	138	0662376	Nguyễn Thị M	1966
88	140	1227703	Trần Thị Hồng Ph	1965
89	141	09425631	Nguyễn Thị T	1965
90	142	0429630	Ma Thị Ngọc M	1958
91	144	04042470	Phạm Thị Ph	1958
92	145	06083992	Phạm Thị T	1959

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
93	147	0434642	Nguyễn Thị M	1955
94	152	1441036	Từ Thị H	1959
95	153	12007810	Phùng Thị L	1955
96	154	05037873	Hoàng Thị L	1959
97	156	0512947	Nguyễn Thị L	1955
98	157	047082	Trần Thị H	1962
99	158	123870	Nguyễn Thị L	1967
100	159	0527654	Nguyễn Thị Th	1960
101	161	041840	Trần Thị M	1965
102	162	147693	Vi Thị T	1960
103	163	11114101	Nguyễn Thị D	1960
104	165	05292579	Nguyễn Thị Hồng C	1965
105	167	04138718	Lương Thị B	1959
106	168	07205483	Mai Thị L	1956
107	170	04014168	Nguyễn Thị L	1955
108	172	08120758	Nguyễn Thị P	1965
109	173	0512762	Lê Thị Minh Ch	1967
110	176	07217101	Hà Thị Th	1965
111	177	11107952	Nguyễn Thị Dung	1964
112	180	1165200	Nguyễn Thị M	1965
113	182	045282	Nguyễn Thị Q	1962
114	183	06139631	Nguyễn Thị L	1965
115	184	11114430	Vũ Thị D	1964
116	187	0827703	Ngô Thị N	1964
117	190	149780	Lê Thị V	1959
118	191	07255332	Bùi Thị L	1965
119	195	0416728	Nguyễn Thị S	1959
120	198	0479225	Dương Thị N	1960
121	199	10226546	Dương Thị Kh	1959
122	200	07157113	Vũ Thị T	1966
123	205	0455672	Nguyễn Thị B	1964
124	207	06100936	Hoàng Thị H	1965
125	208	09114414	Trần Thị H	1964

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
126	210	0638612	Nguyễn Thị H	1965
127	215	11104264	Nguyễn Thị Hoa L	1964
128	220	09136240	Đặng Thị T	1962
129	223	099329	Khúc Thị X	1963
130	224	0518760	Trần Thị M	1958
131	225	10206616	Phan Thị V	1959
132	226	072062224	Đặng Thị Th	1959
133	227	0665333	Đặng Thị L	1955
134	229	033213	Nguyễn Thị Ch	1962
135	230	04127258	Trịnh Thị Thảo	19563
136	231	12181888	Đồng Thị I	1960
137	232	1115660	Vũ Thị T	1960
138	235	06101053	Nguyễn Thị L	1962
139	237	05012188	Lê Thị B	1961
140	238	11127232	Trần Thị D	1955
141	241	0434396	Nguyễn Thị Q	1960
142	247	0499876	Dương Thị B	1959
143	249	043492	Tổng Thị M	1958
144	250	05163299	Nguyễn Thị M	1958
145	251	1431226	Dương Thị T	1959
146	252	033336	Nguyễn Thị T	1959
147	254	09117293	Lê Thị M	1958
148	255	09180925	Lê Thị T	1962
149	258	0845250	Hồ Thị L	1959
150	260	12854789	Vũ Thị C	1962
151	261	04080308	Hoàng Thị D	1966
152	262	033275	Cù Thúy Ng	1964
153	263	04019485	Nguyễn Thị X	1963
154	264	139613	Nguyễn Thị H	1961
155	265	06133278	Hà Thị A	1962
156	266	10135844	Đặng Thị Kim Th	1963
157	267	0457266	Vũ Thị H	1965
158	268	05030481	Ngô Thị H	1966

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
159	269	0496220	Lê Thị K	1964
160	270	07273	Nguyễn Thị B	1960
161	271	132661	Hoàng Thị L	1958
162	01	80001499	Phạm Thị D	1960
163	02	80001500	Lê Thị Ch	1957
164	04	05005986	Nguyễn Thị H	1960
165	05	04036669	Lương Thị Th	1961
166	06	06116037	Trần Thanh Th	1962
167	09	14045145	Đỗ Thị T	1958
168	10	14045146	Nguyễn Thị H	1958
169	11	80001749	Hoàng Thị L	1959
170	15	80001503	Đinh Thị T	1961
171	17	06123353	Dương Thị B	1959
172	20	14055214	Nguyễn Thị Thu L	1959
173	21	14125556	Nguyễn Thị M	1956
174	22	14366569	Nguyễn Thị H	1962
175	23	14033214	Nguyễn Thị L	1959
176	26	80001423	Phạm Thị L	1959
177	27	80001434	Nguyễn Thị H	1961
178	28	80001433	Nông Thị Hải Y	1963
179	29	80001435	Nguyễn Thị L	1961
180	30	80001438	Nguyễn Thị Thu H	1963
181	31	80001436	Đặng Thị Quỳnh Ng	1962
182	32	80001493	Nguyễn Thị Th	1955
183	33	80001492	Nguyễn Thị T	1957
184	34	80001498	Trương Thị T	1959
185	35	80001491	Nguyễn Thị Ph	1957
186	36	80001490	Nguyễn Thị Ph	1956
187	37	80001497	Nguyễn Thị L	1958
188	38	80001603	Đoàn Thị H	1960
189	39	80001605	Bùi Thị N	1960
190	40	80001604	Trần Thị G	1962
191	41	80001598	Nguyễn Thị Hồng	1958

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
192	42	80001607	Đinh Bích H	1960
193	43	80001731	Nguyễn Kim D	1957
194	44	80001742	Tô Thị H	1957
195	45	80001741	Nguyễn Thị Kim Th	1958
196	47	80001748	Lê Thị T	1955
197	48	80002424	Lê thị Kim L	1955
198	49	80002724	Nguyễn Thị Thu H	1964
199	50	80002723	Nguyễn Thị Thu H	1965
200	51	80002727	Trần Thị Nh	1962
201	52	80002725	Nguyễn Thị Kim Th	1961
202	53	80002669	Nguyễn Thị Y	1960
203	54	80002919	Hoàng Thị B	1959
204	55	80002917	Trần Thị T	1958
205	56	80002918	Hoàng Thị M	1956
206	57	80002920	Nguyễn Thị T	1960
207	58	80002913	Phùng Thị O	1957
208	59	80002914	Hà Thị H	1966
209	60	80004305	Đặng Thị Th	1965
210	61	80003043	Đỗ Thị H	1955
211	62	80003059	Đồng Thị H	1955
212	63	80003060	Dương Thị A	1965
213	64	80003076	Dương Thị Liên	1958
214	65	80003044	Dương Thị Nh	1964
215	66	80004302	Dương Thị Th	1960
216	67	80003051	Hà Thị Q	1955
217	68	80004303	Lê Thị H	1958
218	69	80003049	Nguyễn Thị A	1958
219	70	80003046	Nguyễn Thị B	1957
220	71	80004300	Phạm Thị Ngh	1965
221	72	80003053	Trần Thị Nh	1955
222	73	80003058	Chu Thị Nh	1965
223	74	80004301	Nguyễn Thị Ph	1960
224	75	80004304	Đỗ Thị H	1965

Số TT	Số NL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
225	76	80005365	Lê Thị T	1963
226	77	80005367	Lê thị Ng	1956
227	78	80004547	Trần Thị L	1959
228	79	80005378	Nguyễn Thị H	1960
229	80	80005379	Công Thị H	1956
230	81	80004549	Nguyễn Thị S	1960
231	82	80004484	Lê Thị Ng	1961
232	83	80004490	Vũ Thị T	1964

Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019

**XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN
TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN**

NGƯỜI LẬP DANH SÁCH

BỆNH VIỆN ĐA KHOA
TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN
PHÒNG KẾ HOẠCH TỔNG HỢP

XÁC NHẬN DANH SÁCH BỆNH NHÂN

Người yêu cầu xác nhận: BS Lương Thị Hương Loan

STT	SNL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
1	01	80000001	Nguyễn Thu H	1960
2	05	05295732	Lục Thị Minh T	1962
3	13	04031724	Lục Thị Ngọc T	1963
4	21	14889651	Lê Thị A	1960
5	22	114555221	Đoàn Thị Kim X	1961
6	23	14032169	Lê Thị Kim O	1960
7	24	14995423	Đỗ Tô N	1960
8	25	14224456	Trần Thị Thu T	1961
9	26	80001424	Nguyễn Thị T	1960
10	27	80001437	Vũ Thị Anh Đ	1960
11	28	80001495	Nguyễn Thị H	1962
12	29	80001489	Ngô Thị X	1960
13	30	80001602	Nguyễn Thị Kim H	1961
14	31	80001610	Trần Mai L	1962
15	32	80001606	Tổng Thanh B	1961
16	33	80001600	Hoàng Thị B	1961
17	34	80001599	Nguyễn Thị Thu H	1960
18	35	80001610	Nguyễn Thị K	1962
19	36	80001730	Nguyễn Thị X	1962
20	37	80002423	Nguyễn Thị H	1960
21	38	80002726	Lê Thị Hồng P	1961
22	39	80002729	Nguyễn Thị T	1960

STT	SNL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
23	40	80002722	Nguyễn Hồng M	1963
24	41	80002986	Nguyễn Thùy L	1962
25	42	80002911	Nguyễn Thị H	1960
26	43	80002915	Nguyễn Thị M	1961
27	44	80002916	Đặng Thị Hồng O	1960
28	45	80001747	Phạm Thị Thu T	1960
29	46	80003056	An Thị N	1961
30	47	80003074	Đặng Thị D	1960
31	48	80003050	Dương Thị Đ	1960
32	49	80003048	Dương Thị X	1963
33	50	80003052	Hoàng Thị L	1960
34	51	80003075	Dương Thị T	1962
35	52	80003077	Trần Thị H	1961
36	53	80003045	Dương Thị T	1966
37	54	80003047	Nguyễn Thị Q	1960
38	55	80004299	Nông Hương L	1961
39	56	80003055	Ma Thị P	1966
40	57	80003057	Văn Thị K	1963
41	58	80003073	Dương Thị D	1961
42	59	80003054	Đào Thị H	1960
43	60	80004444	Nguyễn Thị Hồng N	1963
44	61	80004453	Nguyễn Thị M	1963
45	62	80004479	Vũ Thị N	1960
46	63	80004546	Trần Thị Y	1962
47	64	80004543	Nguyễn Thị Thu H	1963
48	65	80004544	Nguyễn Thị T	1962
49	66	80005490	Đào Thị T	1962
50	67	80005374	Đặng Thị L	1962

STT	SNL	Mã bệnh nhân	Họ và tên	Năm sinh
51	68	80005375	Phạm Thị Hồng P	1963
52	69	80005373	Phạm Thị M	1958
53	70	80004479	Vũ Thị N	1963
54	71	80004545	Hoàng Thị L	1962
55	72	80018414	Nguyễn Thị T	1960
56	73	80017361	Vũ Thị H	1958
57	74	80017359	Nguyễn Thị H	1963
58	75	80017358	Hứa Thị B	1958

\

Thái Nguyên, ngày tháng năm 2019

**XÁC NHẬN CỦA BỆNH VIỆN
TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN**

NGƯỜI LẬP DANH SÁCH