

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 HUYẾT THANH VỚI BỀ DÀY LỚP NỘI TRUNG MẠCH ĐỘNG MẠCH CẢNH Ở BỆNH NHÂN NHỒI MÁU NÃO

Lê Văn Tâm¹, Nguyễn Phương Thảo Tiên¹, Nguyễn Đình Toàn¹, Lê Thị Yến², Lê Thị Phương Anh²

(1)Trường Đại học Y Dược Huế; (2)Bệnh viện Trung ương Huế

Tóm tắt

Cơ sở và mục đích: Xơ vữa mạch não là nguyên nhân dẫn đến tắc nghẽn cơ học dòng máu mà biến cố sau cùng là nhồi máu não. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) là một chất chỉ điểm sinh học viêm đặc hiệu đối với mạch máu, là yếu tố quan trọng dự báo mức độ xơ vữa động mạch. Nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang gồm 37 bệnh nhân nhồi máu não điều trị tại Khoa Nội Tim mạch Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Bệnh viện Trung ương Huế. Đánh giá tổn thương động mạch cảnh ngoài sọ qua siêu âm bằng cách đo bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung, xét nghiệm nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh, bilan lipid, glucose máu. **Kết quả:** Bệnh nhân dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh có nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh cao hơn so với nhóm bề dày lớp nội trung mạc bình thường (27,73 IU/ml so với 14,35 IU/ml; $p < 0,05$). Cholesterol toàn phần, cholesterol LDL, triglycerid và Lp-PLA2 là các yếu tố có khả năng dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc ($p < 0,05$). Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ($r = 0,47$; $p < 0,05$). **Kết luận:** Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh cao có mối liên quan ý nghĩa với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân nhồi máu não.

Từ khóa: Đột quỵ, xơ vữa động mạch, viêm, chỉ điểm sinh học.

Abstract

RELATIONSHIP BETWEEN SERUM LIPOPROTEIN-ASSOCIATED PHOSPHOLIPASE A2 AND CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS WITH CEREBRAL INFARCTION

Le Van Tam¹, Nguyen Phuong Thao Tien¹, Nguyen Dinh Toan¹, Le Thi Yen², Le Thi Phuong Anh²

(1)Hue University of Medicine and Pharmacy; (2)Hue Central Hospital

Background and Purpose: Cerebral atherosclerosis is the leading cause of mechanical obstruction of blood flow that final event is cerebral infarction. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) is an inflammatory biomarkers specific for blood vessels, is an important factor predicted extent of atherosclerosis. The study aimed to assess the association between serum Lp-PLA2 concentration with carotid intima-media thickness (IMT). **Materials and Method:** The cross – sectional study, in 37 patients who presented to Department of Cardiology - Hue University Hospital and Hue Central Hospital. Vulnerability assessment of the external carotid artery into the skull through ultrasound by measuring carotid intima-media thickness. Testing serum Lp-PLA2 concentration, lipid profile, blood glucose. **Results:** Group of patients with thickness of carotid IMT levels of serum Lp-PLA2 was 27.73 IU/ml higher than the group with thickness normal carotid IMT was 14.35 IU/ml; $p < 0.05$. Total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerid and Lp-PLA2 are the factors capable of predict the changes in size IMT; ($p < 0.05$). There is moderate correlation between Lp-PLA2 levels and carotid intima-media thickness ($r = 0.47$; $p < 0.05$). **Conclusion:** Higher Lp-PLA2 levels is significantly associated with carotid intima-media thickness in patients who have cerebral infarction.

Key words: Stroke, atherosclerosis, inflammation, biomarker.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tai biến mạch máu não (TBMMN) hay đột quỵ não luôn là vấn đề thời sự của ngành y tế ở tất cả các quốc gia trên toàn thế giới, vì là bệnh có tỷ lệ mắc, tỷ lệ tử vong và tàn tật rất cao, ảnh hưởng không chỉ về kinh tế mà còn tác động rất lớn đến tâm lý người bệnh, gia đình và toàn xã hội. Nhồi máu não chiếm đến 87% của bệnh tai biến mạch máu não mà nguyên nhân chủ yếu là do xơ vữa động mạch gây huyết khối tắc nghẽn dòng chảy mạch máu [1], [2], [6].

Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 (Lp-PLA2) và vai trò của nó được biết đến là một chất chỉ điểm sinh học mới trong bệnh lý xơ vữa động mạch và viêm mạch máu được nghiên cứu trong vài năm gần đây [9], [11], [12].

Siêu âm động mạch cảnh là một xét nghiệm không xâm nhập, an toàn, dễ thực hiện giúp phát hiện và chẩn đoán sớm tổn thương xơ vữa động mạch, góp phần rất lớn trong chẩn đoán căn nguyên bệnh sớm và chính xác [15].

Mục tiêu nghiên cứu đề tài nhằm:

1. *Khảo sát các yếu tố ảnh hưởng đến bề dày nội trung mạc động mạch cảnh ngoài sọ qua siêu âm ở bệnh nhân nhồi máu não.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày nội trung mạc động mạch cảnh.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 37 bệnh nhân được chẩn đoán là nhồi máu não được điều trị tại Khoa Nội tim mạch BV Trường Đại học Y Dược Huế và BVTW Huế.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

Bệnh nhân trên 18 tuổi bị đột quỵ thỏa mãn tiêu chuẩn chẩn đoán lâm sàng của Tổ chức Y tế Thế giới: đột quỵ não là sự xảy ra đột ngột các thiếu sót chức năng thần kinh, thường là khu trú hơn là lan tỏa, tồn tại quá 24 giờ hoặc hoặc dẫn đến tử vong mà không có căn nguyên nào khác ngoài nguyên nhân từ mạch máu [2]. Bệnh nhân được chụp CLVT trong vòng 24 giờ kể từ khi nhập viện với hình ảnh điển hình của nhồi máu não là vùng giảm tỷ trọng khoảng 20 - 30 đơn vị HU phân bố theo sơ đồ cấp máu của động mạch não.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại trừ những bệnh nhân bị xuất huyết não, xuất huyết khoang dưới nhện, tổn thương mạch máu não do chấn thương, các biểu hiện nhiễm

trùng, bệnh miễn dịch, bệnh ác tính hay phụ nữ có thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Khám xét lâm sàng: Hỏi bệnh sử, tiền sử, cách khởi phát bệnh, các dấu hiệu kèm theo, khám toàn diện về thần kinh.

- Cận lâm sàng: Chụp não cắt lớp vi tính, nhồi máu não vùng giảm tỷ trọng (20-30 HU).

+ Định lượng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh: Người bệnh không cần nhịn đói. Sau khi lấy mẫu thì để 30 phút để co cục máu, rồi quay ly tâm 3000 vòng/phút x 10 phút. Tách ngay ra tube và bảo quản ở -20° C. Khi chạy mẫu thì ly tâm lại sau khi làm rã đông. Nồng độ Lp-PLA2 được định lượng theo phương pháp sandwich: hấp phụ miễn dịch gắn enzyme (ELISA: Enzyme-Linked ImmunoSorbent-Assay) trên máy miễn dịch tự động ELISA Evolis Twin Plus của Đức, hóa chất của nhà sản xuất Cusabio thực hiện tại Khoa Sinh hóa Bệnh viện Trung ương Huế.

+ Xét nghiệm Bilan lipid, hs-CRP, Glucose máu.

+ Siêu âm ĐMCA chung: Đánh giá tổn thương động mạch cảnh ngoài sọ bằng cách đo bề dày lớp nội trung mạc (IMT) của động mạch cảnh chung.

Đánh giá bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh theo hướng dẫn của Hội Tăng huyết áp Châu Âu/Hội Tim mạch Châu Âu năm 2007 như sau [10], [15]:

IMT < 0,9 mm	: bình thường
0,9 mm ≤ IMT ≤ 1,49 mm	: dày lớp nội trung mạc
IMT ≥ 1,5 mm	: mảng xơ vữa

2.3. Xử lý số liệu

Bảng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20. Các biến số định lượng được trình bày bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn nếu dữ kiện của biến thuộc phân phối chuẩn, hoặc bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị nếu phân phối của biến không chuẩn. Các biến số định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. So sánh giá trị trung bình bằng kiểm định tham số Independent samples t và giá trị trung vị bằng kiểm định phi tham số Mann-Whitney đối với các biến số định lượng. So sánh tỷ lệ phần trăm cho các biến số định tính bằng kiểm định Chi bình phương.

Tất cả các giá trị xác suất được phân tích bằng kiểm định hai chiều và được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. IMT động mạch cảnh chung và một số yếu tố nguy cơ

Bảng 3.1. Liên quan bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố nguy cơ

Yếu tố	IMT bình thường < 0,9 mm (n = 8)	IMT dày ≥ 0,9 mm (n = 29)	p
Tuổi (năm)	56 (49,25 – 72,00)	66 (58,50 – 76,00)	> 0,05
Huyết áp tâm thu (mmHg)	145 (130,00-182,50)	150 (120,00-175,00)	> 0,05
Hút thuốc lá	7 (87,5%)	14 (48,3%)	> 0,05
Uống rượu	5 (62,5%)	5 (17,2%)	< 0,05
Glucose máu (mmol/l)	5,35 (4,98 – 6,50)	5,80 (5,10 – 7,15)	> 0,05
BMI (kg/m ²)	22,05 (21,09 – 22,70)	21,77 (19,77 – 22,86)	> 0,05
Cholesterol toàn phần (mmol/l)	4,69 (4,03 – 5,29)	5,24 (4,52 – 5,62)	> 0,05
LDL-C (mmol/l)	2,59 (1,85 – 2,69)	3,07 (2,47 – 3,59)	< 0,05
HDL-C (mmol/l)	1,12 (0,71 – 1,49)	1,21 (1,05 – 1,43)	> 0,05
Triglycerid (mmol/l)	2,50 (1,59 – 3,58)	2,35 (1,35 – 2,85)	> 0,05
Lp-PLA2 (IU/ml)	14,35 (9,87 – 20,96)	27,73 (21,55 – 38,09)	< 0,05

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa về tình trạng sử dụng rượu, về giá trị trung vị nồng độ LDL-C và nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh giữa hai nhóm IMT (p < 0,05).

Bảng 3.2. Hồi quy tuyến tính đa biến bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố liên quan

Biến số	Hệ số hồi quy B	Hệ số chuẩn hóa bêta	p	Khoảng tin cậy 95% của B
Hằng số	3,552		0,174	-1,685 – 8,789
Tuổi	0,007	0,075	0,653	-0,026 – 0,041
Huyết áp tâm thu	-0,006	-0,139	0,305	-0,017 – 0,005
Hút thuốc lá	-0,064	-0,026	0,878	-0,913 – 0,785
Uống rượu	-0,737	-0,270	0,110	-1,655 – 0,181
Glucose máu	-0,103	-0,180	0,235	-0,278 – 0,072
BMI	-0,007	-0,011	0,941	-0,192 – 0,179
Cholesterol toàn phần	-1,252	-1,552	0,002	-1,993 – -0,511
LDL-C	0,000	0,000	0,002	-0,329 – 0,328
HDL-C	1,231	1,448	0,998	0,479 – 1,983
Triglycerid	0,468	0,586	0,017	0,091 – 0,846
hs-CRP	0,008	0,097	0,488	-0,015 – 0,031
Lp-PLA2	0,050	0,727	< 0,001	0,030 – 0,071

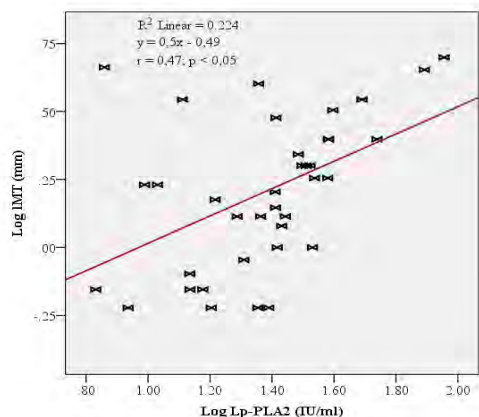
Nhận xét: Nhận thấy cholesterol toàn phần, LDL-C, triglycerid và Lp-PLA2 là các yếu tố có khả năng dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

3.2. Liên quan giữa Lp-PLA2 huyết thanh và IMT động mạch cảnh chung

Bảng 3.3. Liên quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Giá trị IMT (mm)	Lp-PLA2 bình thường ≤ 21,29 IU/ml (n = 13)	Lp-PLA2 tăng > 21,29 IU/ml (n = 24)	p
$\bar{X} \pm SD$	1,49 ± 1,23	2,19 ± 1,18	> 0,05
Logarit hóa	0,07 ± 0,29	0,28 ± 0,25	< 0,05
Trung vị	0,90	2,00	< 0,05
Khoảng tứ phân vị	0,70 – 1,70	1,30 – 2,88	< 0,05

Nhận xét: Giá trị trung bình cũng như trung vị bề dày lớp nội trung mạc ở nhóm có nồng độ Lp-PLA2 tăng là cao hơn so với nhóm nồng độ Lp-PLA2 bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.1. Tương quan nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung (hệ số tương quan $r = 0,47$) và mối tương quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. IMT động mạch cảnh chung và một số yếu tố nguy cơ

Động mạch cảnh chung là động mạch nông với khẩu kính trung bình lớn là nơi diễn ra các bệnh lý xơ vữa động mạch và là nơi để thăm dò và phát hiện các chỉ điểm của xơ vữa động mạch. Vì vậy siêu âm động mạch cảnh ngày nay càng được sử dụng rộng rãi để đánh giá mức độ nặng của tổn thương thành động mạch.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên quan giữa các yếu tố khác nhau của xơ vữa động mạch với bề dày lớp nội trung mạc. Sự gia tăng bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung là thước đo có giá trị lớn trong việc dự phòng bệnh lý mạch vành và mạch não trong tương lai [8], [15].

Bảng 3.1. Chúng tôi thực hiện siêu âm động mạch cảnh trên 37 bệnh nhân nhồi máu não, nhóm có bề dày lớp nội trung mạc dày có độ tuổi trung vị lớn hơn nhóm có bề dày lớp nội trung mạc bình thường (66 tuổi so với 56 tuổi). Chúng tôi ghi nhận kết quả: giá trị trung vị của cholesterol LDL ở nhóm bề dày lớp nội trung mạc dày cao hơn ở nhóm bề dày lớp nội trung mạc bình thường (3,07 mmol/l so với 2,59 mmol/l, khác biệt có ý nghĩa

thống kê; $p < 0,05$). Điều này cho thấy nồng độ cholesterol LDL máu là một trong những yếu tố gây xơ vữa động mạch.

Nghiên cứu của Trầm Lợi Trầm Tiên và cộng sự (2012), khảo sát bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh trên 40 bệnh nhân nhồi máu não có ĐTD và 50 bệnh nhân nhồi máu não không có ĐTD cũng có nhận định bề dày lớp nội trung mạc trung bình của động mạch cảnh ở nhóm nhồi máu não có ĐTD dày hơn nhóm nhồi máu não không ĐTD ($1,05 \pm 0,26$ mm so với $0,81 \pm 0,19$ mm; $p < 0,05$) [3].

Nghiên cứu của Rosvall M. và cs (2005) trên 86 bệnh nhân đột quỵ não (trong đó có 66 bệnh nhân nhồi máu não) thì bề dày lớp nội trung mạc trung bình là 0,814 mm [14]. Theo J. Chlumsky và Charvast J. (2005) trên 45 bệnh nhân nhồi máu não không có rung nhĩ thì bề dày lớp nội trung mạc trung bình là $0,79 \pm 0,10$ mm [4].

Chúng tôi có kết quả bề dày lớp nội trung mạc trung bình cao hơn, vì trong nghiên cứu của chúng tôi đối tượng bị nhồi máu não có độ tuổi trung bình cao hơn và tích hợp nhiều yếu tố nguy cơ như: tăng huyết áp, tăng glucose máu, Lp-PLA2.

Bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh đã chứng minh là một yếu tố dự báo sớm tiến trình xơ vữa động mạch và cũng là yếu tố độc lập dự báo nguy cơ các biến cố tim mạch nói chung và nhồi máu não nói riêng [5], [15].

4.2. Liên quan giữa Lp-PLA2 huyết thanh và IMT động mạch cảnh chung

Bề dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh chung khảo sát trên siêu âm kiểu B là một chỉ số giúp đánh giá tổn thương xơ vữa động mạch giai đoạn sớm. Ngày nay có rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã ghi nhận mối liên quan giữa bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung với chỉ điểm viêm như hs-CRP thông qua mối liên hệ giữa viêm và xơ vữa động mạch, nhưng với Lp-PLA2 chỉ điểm viêm đặc hiệu mạch máu thì nghiên cứu còn ít.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh trung vị ở nhóm bề dày lớp nội trung mạc dày cao hơn nhóm bề dày lớp nội trung mạc bình thường (27,73 IU/ml so với 14,35 IU/ml, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$).

Giá trị trung bình cũng như trung vị bề dày lớp nội trung mạc ở nhóm có nồng độ Lp-PLA2 tăng cao hơn so với nhóm nồng độ Lp-PLA2 bình thường (2,00 mm so với 0,9 mm; $p < 0,05$). Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh chung ($r = 0,47$; $p < 0,05$).

Bảng 3.2. Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh với một số yếu tố liên quan, chúng tôi nhận thấy: cholesterol toàn phần, cholesterol LDL, triglycerid và Lp-PLA2 là các yếu tố có khả năng dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc ($p < 0,05$).

Persson M. và cs (2008) nghiên cứu 6.103 đối tượng (60% là nữ) tuổi từ 46 đến 69 (trung bình 58 tuổi). Tất cả các đối tượng được thực hiện siêu âm động mạch cảnh chung phải kiểu B và định lượng Lp-PLA2. Kết quả bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở hai giới gia tăng có ý nghĩa cùng với sự gia tăng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh [11].

Levi và cs (2007) ghi nhận nồng độ Lp-PLA2 và lyso-PC tương quan với suy chức năng nội mạc, nồng độ Lp-PLA2 cao hơn ở nhóm bệnh nhân xơ vữa mạch vành sớm so với nhóm chứng khỏe mạnh [10].

Jing Liu và cs (2014) nghiên cứu 913 bệnh nhân tuổi từ 45 đến 74, cho kết luận: nồng độ Lp-PLA2 có liên quan với vữa xơ động mạch cảnh. Lp-PLA2 đóng

vai trò quan trọng trong bệnh sinh xơ vữa động mạch và là mục tiêu tiềm năng điều trị để ngăn ngừa sớm bệnh tim mạch [9].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Lp-PLA2 huyết thanh có ý nghĩa giải thích sự thay đổi bề dày lớp nội trung mạc ($p < 0,001$). Như vậy, nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh là yếu tố độc lập thực sự có ý nghĩa trong việc dự báo những thay đổi kích thước bề dày lớp nội trung mạc của động mạch cảnh.

Nhiều nghiên cứu nước ngoài đề nghị sử dụng siêu âm động mạch cảnh và định lượng nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh để phát hiện sớm và điều trị xơ vữa động mạch để ngăn ngừa biến cố đột quỵ não và nhồi máu cơ tim [7], [13], [15].

5. KẾT LUẬN

Nồng độ Lp-PLA2 huyết thanh cao có mối liên quan ý nghĩa với bề dày lớp nội trung mạc động mạch cảnh ở bệnh nhân nhồi máu não. Chỉ điểm sinh học viêm này có thể góp phần trong dự báo xơ vữa động mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Văn Đăng (2006), "Tai biến thiếu máu cục bộ não", Tai biến mạch máu não, NXB Y học, tr.76 - 113.
2. Hoàng Khánh (2013), "Thiếu máu cục bộ não hình thành", Thần kinh học, NXB Đại học Huế, tr. 241 - 254.
3. Trầm Lợi Trầm Tiên (2012), Khảo sát tổn thương động mạch cảnh bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân đái tháo đường bị nhồi máu não, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
4. Chlumsky J, Charvast J (2005), "Endothelium dysfunction, distensibility and Intima-media thickness and etiology of stroke", Journal of International Medical Research, 33, pp. 555 - 561.
5. Epp K.C, Winlensky R.L (2011), "Lp-PLA2- a novel risk factor for high-risk coronary and carotid artery disease", J Intern Med, 269, pp. 94 - 106.
6. Go A.S, Mozaffarian D., Roger V.L, et al (2014), "Heart Disease and Stroke Statistics - (2014) Update.", Circulation, 128, Chapter 13, pp. 138 - 149.
7. Gong H., Du Y.M, Zhong L, et al (2011), "Plasma Lipoprotein-associated Phospholipase A2 in Patients with Metabolic Syndrome and Carotid Atherosclerosis" Lipids in Health and Disease, 10(13), pp. 2 - 8.
8. Heliopoulos I, Papaioakim M, et al (2009), "Common carotid intima media thickness as a marker of clinical severity in patients with symptomatic extracranial carotid artery stenosis", Clinical Neurology and Neurosurgery, 111, pp. 246 - 250.
9. Jing Liu, Wei Wang, Yue Qi, et al, (2014), "Association between the Lipoprotein-associated

- phospholipase A2 Activity and the Progression of Subclinical Atherosclerosis", Journal of Atherosclerosis and thrombosis, 21, pp. 532 - 540.
10. Lavi S, McConnell J.P, et al, (2007), "Local production of lipoprotein-associated phospholipase A2 and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans", Circulation, 115, pp. 2715 - 2721.
11. Persson M (2008), "Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) Impact and role as cardiovascular risk marker", Malmö University Hospital, pp. 1 - 62.
12. Peter P.T, Peter A.M., et al (2010), "Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker", Expert Rev Cardiovasc Ther, 8(3), pp. 425 - 438.
13. Polak J.F, Pencina M.J., et al (2011), "Common Carotid Artery Intima- Media Thickness Progression as a Predictor of Stroke in Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis", Stroke, 42, pp. 3017 - 3021.
14. Rosvall M, Janzon L, Berglund G., et al (2005), "Incidence of stroke is related to carotid IMT even in the absence of plaque", Atherosclerosis, 179, pp. 325 - 331.
15. Stein J.H, Korcarz C.E., et al (2008), "Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Endocardiology Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for vascular Medicine".