

BỆNH TIM MẠCH DO XƠ VỮA VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ Ở NGƯỜI TĂNG CHOLESTEROL MÁU GIA ĐÌNH

Kim Ngọc Thanh^{1,✉}, Trương Thanh Hương², Đỗ Doãn Lợi¹
Nguyễn Thị Mai Ngọc³, Lê Hồng An³, Lê Thanh Tùng³

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trường Đại học Phenikaa

³Bệnh viện Bạch Mai

Nghiên cứu cắt ngang khảo sát đặc điểm yếu tố nguy cơ tim mạch và ảnh hưởng của các yếu tố này đến bệnh tim mạch (BTM) do xơ vữa với bệnh nhân tăng cholesterol máu gia đình (Familial hypercholesterolemia, FH), dựa trên phân tích dữ liệu 110 bệnh nhân FH tại Việt Nam. Kết quả nghiên cứu ghi nhận bệnh nhân được chẩn đoán FH ở độ tuổi trung bình 51,8 tuổi, với tỉ lệ mắc bệnh mạch vành (BMV) sớm là 35,5%. Tỉ lệ bệnh nhân có hút thuốc lá, thừa cân/béo phì, tăng huyết áp và đái tháo đường tương ứng là 43,6%, 43,6%, 37,3% và 5,5%. Trong đó, hút thuốc lá là yếu tố liên quan đến BMV và BMV sớm, với Odd Ratio tương ứng là 4,1 và 5,4. Tóm lại, nghiên cứu này ghi nhận bệnh nhân FH tại Việt Nam còn được chẩn đoán muộn, nhiều bệnh nhân đã có BTM do xơ vữa và có yếu tố nguy cơ tim mạch làm gia tăng gánh nặng xơ vữa. Điều này gợi ý cần thiết lập chương trình sàng lọc, chẩn đoán và can thiệp sớm FH tại Việt Nam.

Từ khoá: Tăng cholesterol máu gia đình, yếu tố nguy cơ, bệnh tim mạch do xơ vữa.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng cholesterol máu gia đình (Familial hypercholesterolemia, FH) là rối loạn chuyển hóa lipoprotein di truyền phổ biến, với tỷ lệ mắc ước tính 1/250 – 1/311 trong cộng đồng, do đột biến gen thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp (*Low Density Lipoprotein Receptor*, *LDLR*), *Apolipoprotein-B (APOB)* và *Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin type 9 (PCSK9)*, gây tăng cholesterol dạng lipoprotein tỷ trọng thấp (*Low Density Lipoprotein-Cholesterol*, *LDL-C*), tạo thuận lợi cho sự hình thành và tiến triển xơ vữa động mạch.^{1,2} Nếu không được phát hiện và điều trị kịp thời, khoảng 45% nam giới FH và 20% phụ nữ FH mắc BTM trước 50 tuổi.³ Nghiên cứu gần đây phân tích tỷ lệ tử

trong phạm vi hệ lớn mắc FH có hạn chế các yếu tố khác gây sai lệch tác động đến BMV, ghi nhận khoảng 40% họ hàng mắc FH chưa được điều trị đạt tuổi thọ bình thường, trong khi lại có 60% họ hàng mắc FH tử vong sớm.⁴ Điều này gợi ý cần có các nghiên cứu đánh giá mức độ đóng góp và tương tác của các yếu tố nguy cơ tim mạch đối với quá trình hình thành và tiến triển BTM do xơ vữa động ở bệnh nhân FH.

Hiện nay, BTM do xơ vữa đang là nguyên nhân tử vong hàng đầu trên toàn cầu, liên quan chặt chẽ đến tăng cholesterol máu và các yếu tố nguy cơ khác như tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ), thừa cân béo phì, hút thuốc lá, chế độ ăn nhiều calo, và lối sống ít vận động.⁵⁻⁷ Chúng tôi giả thuyết sự tiến triển BTM do xơ vữa ở người mắc FH chịu ảnh hưởng bởi tương tác phức tạp giữa các yếu tố nguy cơ, làm trầm trọng thêm hậu quả của tăng cholesterol máu. Do đó, Nghiên cứu này nhằm mô tả các yếu tố nguy cơ tim mạch liên quan

Tác giả liên hệ: Kim Ngọc Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: kimngocthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 02/12/2024

Ngày được chấp nhận: 13/12/2024

tới BTM do xơ vữa ở những cá nhân mắc FH tại Việt Nam, từ đó cung cấp thông tin cho việc phát triển chính sách chăm sóc sức khỏe phù hợp cho bệnh nhân FH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

Người có kiểu hình FH, được xác định gồm người ≥ 16 tuổi có tổng điểm ≥ 3 theo tiêu chuẩn Dutch Lipid Clinic Network Score và người < 16 tuổi đáp ứng 1 trong 3 tiêu chuẩn chẩn đoán FH cho trẻ em.^{2,8} Chọn hồi cứu bệnh nhân đã phát hiện đột biến gen gây bệnh FH. Chọn tiến cứu khi bệnh nhân đồng ý làm xét nghiệm gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*.

Tiêu chuẩn Dutch Lipid Clinic Network Score có 5 tiêu chí được tính điểm, chẩn đoán dựa trên tổng điểm: FH chắc chắn = Tổng điểm > 8 điểm; FH khả năng cao = Tổng điểm 6 - 8 điểm; FH có khả năng = Tổng điểm 3 - 5 điểm, cụ thể: 1) Tỷ lệ η thể: η thể: = Tổng điểm 3 - 5 điểm (BMV)/bMV) η thể: = Tổng điểm 3 - 5 điểm FH cc chcore có 5 tiêu cho bMV) hàng bậc 1 có mức LDL-C $> 95\%$ bách phân vị theo tuổi và giới - 1 điểm hoặc Hhoc) η thể: = Tổng điểm 3 - 5 điểm FH cc chcore có 5 tiêu cho bMV) hàng bậc 1 có mức LDL-C $> 95\%$ bách phân vị theo tuổi và giới - 1 điểm 2) B) oc) η thể: = Tổng BMV sớm (nam ≤ 55 tuổi, nữ ≤ 60 tu) (na - 2 điam hoặc bệ hoặc điam ≤ 55 tuổi, nữ ≤ -5 điểm FH cc chcore có 5 tiêu cho bMV) hàng bậc 1 có mức LD; 3) Khám lâm sàng có u vàng gân - 6 điểm hoặc có vòng giác m tu i, nữ ≤ -5 điểm FH η thể; 4) LDL-cholesterol (mmol/L) (md/dL) $\geq 8,5$ (330) - 8 điểm, 6,5 - 8,4 (250 - 329) - 5 đim, 5,0 - 6,4 (190 - 249) - 3 điểm, 4,0 - 4,9 (155 - 189) - 1 điểm; 5) Phát hi, 9 (155 - 189) - *LDLR* hoLRh*APOB* hoBRh*PCSK9* - 8 đ, 9.

Tiêu chuẩn chẩn đoán FH ở trẻ em: 1) Sau khi áp dụng chế độ ăn kiêng hạn chế lipid mà trẻ vẫn có mức LDL-C ≥ 5 mmol/L (190 mg/dL)

thì có khả năng cao mắc FH; 2) Ở những trẻ có tiền sử gia đình mắc bệnh mạch vành sớm và/hoặc tăng cholesterol máu, thì mức LDL-C ≥ 4 mmol/L (160 mg/dL) là gợi ý khả năng cao mắc FH; 3) Nếu cha hoặc mẹ đã phát hiện đột biến gen gây FH thì trẻ chỉ cần có mức LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L (130 mg/dL) đã có khả năng rất cao mắc FH.

Tiêu chuẩn loại trừ

Không làm xét nghiệm gen FH, thiếu dữ liệu lipid máu, có tiền sử xơ gan và/hoặc hội chứng thận hư và/hoặc suy thận nặng với mức lọc cầu thận < 30 ml/phút và/hoặc suy giáp chưa điều trị.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai, thực hiện từ 12/2020 đến 12/2023. Các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu này thuộc hai giai đoạn: Hồi cứu các trường hợp có kiểu hình FH được phát hiện trong giai đoạn từ 01/01/2015 - 31/12/2020; Tiến cứu các trường hợp có kiểu hình FH được phát hiện trong giai đoạn từ 01/01/2021 - 31/12/2023.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chúng tôi tham khảo một số nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và kiểu gen ở bệnh nhân kiểu hình FH được công bố gần đây trên thế giới. Nghiên cứu tại Trung Quốc có 105 bệnh nhân kiểu hình FH.⁹ Nghiên cứu tại Argentina có 69 bệnh nhân kiểu hình FH.¹⁰ Nghiên cứu tại Israel có 67 bệnh nhân kiểu hình FH.¹¹ Áp dụng cách chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn tuyển chọn. Thực tế, nghiên cứu này đã thu thập được 110 bệnh nhân.

Nội dung, chỉ số nghiên cứu

- Giới (nam/nữ); Tuổi chẩn đoán FH (năm); Tuổi xuất hiện BMV (năm).

- Yếu tố nguy cơ (có/không): Tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ), hút thuốc lá, thừa cân (Body Mass Index, BMI 23-25 kg/m²), béo phì (BMI ≥ 25 kg/m²).

- Dấu hiệu lâm sàng (có/không): u vàng, vòng giác mạc trước 45 tuổi.

- Tiền sử gia đình (có/không): BTM do xơ vữa, tăng cholesterol máu.

- Tiền sử bản thân BMV.

- Xét nghiệm lipid máu: cholesterol toàn phần (total cholesterol, TC), triglyceride (TG), LDL-C, HDL-C (high density lipoprotein-cholesterol).

- Xét nghiệm đột biến gen gây FH: có/không có đột biến. Trong đó, phân loại không mang đột biến gen gây FH khi kết quả giải trình tự gen thế hệ mới khảo sát toàn bộ exon gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9* không phát hiện đột biến gen.

Định nghĩa biến số

- BTM do xơ vữa định nghĩa khi có tổn thương gây hẹp ≥ 50% (có/không) ở động mạch cảnh, động mạch chi dưới và động mạch thận được đánh giá trên siêu âm; Động mạch vành được đánh giá trên chụp cắt lớp vi tính và/hoặc chụp động mạch vành qua da.

- BTM do xơ vữa sớm định nghĩa khi xuất hiện ở nam ≤ 55 tuổi, nữ ≤ 60 tuổi.

- BMV định nghĩa gồm: 1. Nhồi máu cơ tim cấp; 2. Được can thiệp đặt stent động mạch vành và/hoặc phẫu thuật bắc cầu chủ vành; 3. Hẹp động mạch vành > 30% trên chụp cắt lớp vi tính/chụp động mạch vành qua da; 4. Có triệu chứng đau ngực kèm dấu hiệu tổn thương động mạch vành trên điện tâm đồ và rối loạn vận động vùng trên siêu âm tim.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Phát hiện bệnh nhân có kiểu hình FH và thu thập các thông tin lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa, chẩn đoán hình ảnh theo bệnh án nghiên cứu.

- Bước 2: Xét nghiệm gen gây FH.

+ Quy trình xét nghiệm gen cho bệnh nhân tiền cứu: Sử dụng giải trình tự thế hệ mới phân tích toàn bộ exon của gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*. Thu thập mẫu bệnh phẩm là mẫu máu toàn phần hoặc tế bào niêm mạc miệng, vận chuyển về phòng xét nghiệm gen. Quy trình xét nghiệm gen gồm 3 bước: Bước 1. Tách chiết DNA; Bước 2. Giải trình tự thế hệ mới cho các exon của gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*; Bước 3: Phân tích dữ liệu với các công cụ chuyên dụng.

+ Quy trình xét nghiệm gen cho bệnh nhân hồi cứu: sử dụng kết quả xét nghiệm gen của bệnh nhân (phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới cho gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*, hoặc kỹ thuật Sanger giải trình tự toàn bộ exon của gen *LDLR* và vùng hotspots của gen *APOB* và/hoặc kỹ thuật MLPA (Multiplex Ligation Dependent Probe Amplification) cho exon gen *LDLR* nếu lâm sàng nghi ngờ đột biến mất/lặp đoạn dài).

- Bước 3: Phân tích số liệu và báo cáo kết quả nghiên cứu.

- Xét nghiệm gen thực hiện tại phòng xét nghiệm Gene Solutions, Thành phố Hồ Chí Minh cho gói xét nghiệm GenLDL (sử dụng Bộ hóa chất New England BioLabs, IDT và Illumina, thiết bị là hệ thống giải trình tự thế hệ mới NextSeq, Illumina), có chứng nhận College of American Pathologists (CAP#: 9617604) và ISO 15189:2022.

Phương pháp xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để tạo tập tin, nhập và mã hóa số liệu. Mô tả đặc điểm kiểu hình, chỉ số lipid máu, tình trạng xơ vữa, kiểm định khác biệt giữa các phân nhóm.

- Biến liên tục phân bố chuẩn trình bày theo giá trị trung bình (TB) ± độ lệch chuẩn (ĐLC), khoảng tin cậy 95% (KTC95%).

- Biến liên tục phân bố không chuẩn trình bày theo giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị (25 - 75%).

- Biến định tính, biến phân loại được trình bày theo tần số và %.

- So sánh tỷ lệ hai nhóm bằng Chi-square test hoặc Fisher Exact's Test nếu $\geq 20\%$ giá trị mong đợi trong các ô < 5 .

- So sánh trung bình hai nhóm bằng kiểm định Independent Sample T-test nếu biến phân bố chuẩn.

- Nguy cơ BMV và BMV sớm của các yếu tố dựa trên tính chỉ số Odd Ratio (OR).

- Giá trị $p < 0,05$ được coi là khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Đạo đức của Trường Đại học Y Hà Nội chấp nhận và thông

qua (số: 393/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN, ngày 19 tháng 4 năm 2021).

Đối tượng nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện tham gia. Các thông tin của đối tượng được đảm bảo an toàn bí mật theo quy định.

Với các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, tại thời điểm tuyển vào nghiên cứu nếu chưa có kết quả xét nghiệm gen sẽ được chỉ định làm xét nghiệm gen, toàn bộ chi phí xét nghiệm gen do nhóm nghiên cứu chi trả.

III. KẾT QUẢ

Nghiên cứu có 110 bệnh nhân FH, gồm 62 người không có đột biến gen FH và 48 người có đột biến gen FH.

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và lipid máu bệnh nhân FH

Thông tin lâm sàng và lipid máu	Tổng (n = 110)	Đột biến gen		Giá trị p
		Không có (n = 62)	Có (n = 48)	
Thông tin cơ bản				
Giới nam	63 (57,3%)	29 (46,8%)	34 (70,8%)	0,011*
Tuổi chẩn đoán FH (năm)	51,8 ± 14 (49,1 - 54,4)	57,1 ± 9,4 (54,8 - 59,5)	44,9 ± 16 (40,2 - 49,5)	< 0,001#
Tiền sử gia đình				
Tăng cholesterol máu	45 (41,3%)	19 (31,1%)	26 (54,2%)	0,015*
Bệnh tim mạch do xơ vữa	21 (19,3%)	10 (16,4%)	11 (22,9%)	0,391*
Biểu hiện lâm sàng				
U vàng	22 (20%)	2 (3,2%)	20 (41,7%)	< 0,001**
Vòng giác mạc trước 45 tuổi	13 (11,8%)	1 (1,6%)	12 (25%)	< 0,001**
Mức lipid máu				
TC, mmol/L	9,45 ± 3,31 (8,82 - 10,08)	8,11 ± 1,65 (7,69 - 8,53)	11,14 ± 4,04 (9,97 - 12,31)	< 0,001#
TG, mmol/L	2,72 ± 2,5 (2,24 - 3,19)	2,83 ± 2,2 (2,27 - 3,39)	2,61 ± 2,82 (1,79 - 3,43)	0,652#

Thông tin lâm sàng và lipid máu	Tổng (n = 110)	Đột biến gen		Giá trị p
		Không có (n = 62)	Có (n = 48)	
HDL-C, mmol/L	1,33 ± 0,45 (1,24 - 1,41)	1,35 ± 0,45 (1,23 - 1,46)	1,3 ± 0,46 (1,17 - 1,44)	0,625 [#]
LDL-C, mmol/L	6,94 ± 3,05 (6,36 - 7,52)	5,54 ± 1,05 (5,27 - 5,8)	8,71 ± 3,76 (7,62 - 9,8)	< 0,001 [#]

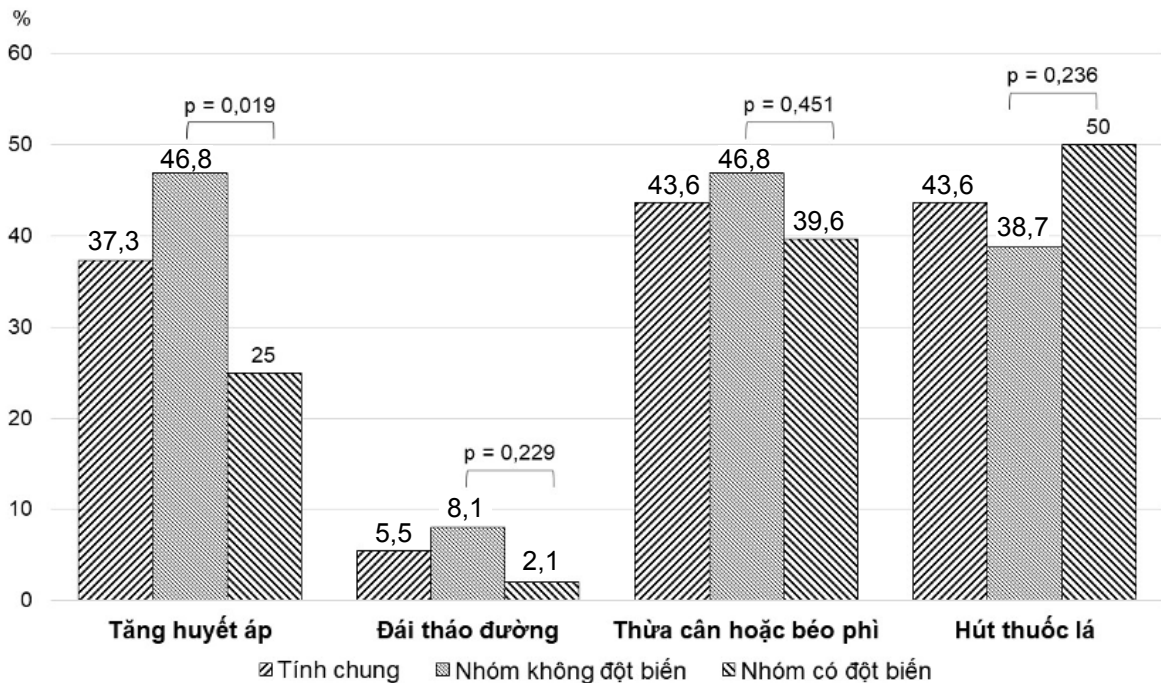
*Chi-square test, **Fisher Exact's Test, #Independent Sample T-test,

FH: Familial Hypercholesterolemia, HDL-C: High Density Lipoprotein-Cholesterol,

LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterol, TC: Total Cholesterol, TG: Triglycerid

Nhóm không có đột biến gen được chẩn đoán FH muộn hơn 12 năm so với nhóm có đột biến gen, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Nhóm có đột biến gen có biểu hiện lâm sàng gợi ý FH (tiền sử gia đình tăng cholesterol máu, u vàng, vòng giác mạc trước 45 tuổi)

thường gặp hơn nhóm không có đột biến gen, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức cholesterol máu (TC, LDL-C) ở nhóm có đột biến gen cũng cao hơn nhóm không có đột biến gen, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).



Biểu đồ 1. Các yếu tố nguy cơ tim mạch đồng mắc ở bệnh nhân FH

THA, thừa cân hoặc béo phì, hút thuốc lá thường gặp ở bệnh nhân FH, ở cả nhóm có đột biến gen và ở nhóm không có đột biến gen.

Bảng 2. Tình trạng xơ vữa động mạch ở bệnh nhân FH

Thông tin	Tổng	Đột biến gen FH		Giá trị p
		Không có	Có	
BMV	48 (43,6%)	24 (38,7%)	24 (50%)	0,236*
BMV sớm	39 (35,5%)	19 (30,6%)	20 (41,7%)	0,231*
Tuổi mắc BMV (năm)	49,4 ± 11,6 (46 - 52,8)	53,8 ± 7,2 (50,8 - 56,9)	44,8 ± 13,5 (38,9 - 50,6)	0,006 [#]
Bệnh tim mạch do xơ vữa có xác nhận trên thăm dò hình ảnh				
Động mạch vành (n = 44)	38 (86,4%)	17 (77,3%)	21 (95,5%)	0,185**
Động mạch cảnh (n = 37)	6 (16,2%)	2 (15,4%)	4 (16,7%)	1,0**
Động mạch chi dưới (n = 25)	4 (16%)	1 (11,1%)	3 (18,8%)	1,0**
Động mạch thận (n = 15)	2 (13,3%)	0	2 (22,2%)	0,486*

*Chi-square test, **Fisher Exact's Test, [#]Independent Sample T-test,
BMV: Bệnh mạch vành; FH: Familial hypercholesterolemia

BMV và BMV sớm có tỉ lệ gặp cao ở người có FH, khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh nhóm có đột biến và không có đột biến ($p > 0,05$). BTM do xơ vữa (động mạch vành, động mạch cảnh, động mạch chi dưới, động mạch thận) có tỉ lệ gặp cao ở bệnh nhân FH và có xu hướng thường gặp hơn ở nhóm có đột biến gen so với nhóm không có đột biến gen, mặc dù khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nhóm có đột biến gen mắc BMV sớm hơn 9 năm so với nhóm không có đột biến gen, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,006$).

Bảng 3. Đặc điểm lipid máu ở người mắc FH có bệnh mạch vành

Thông tin	Bệnh mạch vành		Giá trị p	Bệnh mạch vành sớm		Giá trị p	
	Không có	Có		Không có	Có		
Lipid máu	TC, mmol/L	9,22 ± 2,85 (8,5 - 9,95)	9,71 ± 3,8 (8,61 - 10,81)	0,442 [#]	9,19 ± 2,83 (8,52 - 9,86)	9,88 ± 4,0 (8,58 - 11,17)	0,296
	TG, mmol/L	2,8 ± 3,0 (2,04 - 3,57)	2,64 ± 1,6 (2,18 - 3,11)	0,736 [#]	2,83 ± 2,85 (2,15 - 3,5)	2,56 ± 1,64 (2,03 - 3,09)	0,588
	HDL-C, mmol/L	1,36 ± 0,42 (1,25 - 1,47)	1,28 ± 0,49 (1,14 - 1,43)	0,366 [#]	1,35 ± 0,43 (1,25 - 1,45)	1,28 ± 0,48 (1,12 - 1,44)	0,439
	LDL-C, mmol/L	6,63 ± 2,39 (6,02 - 7,23)	7,3 ± 3,71 (6,22 - 8,38)	0,249 [#]	6,61 ± 2,37 (6,05 - 7,17)	7,48 ± 3,95 (6,21 - 8,76)	0,15

Sử dụng Independent Sample T-test, FH: Familial hypercholesterolemia,
HDL-C: High density lipoprotein-cholesterol, LDL-C: Low density lipoprotein-cholesterol,
TC: Total cholesterol, TG: Triglycerid,

Nhóm có BMV có mức TC và LDL-C có xu hướng cao hơn nhóm không có BMV, mặc dù khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa các yếu tố đồng mắc với bệnh mạch vành trong FH

Thông tin	Bệnh mạch vành			Bệnh mạch vành sớm			
	OR	KTYC95%	Giá trị p	OR	KTC95%	Giá trị p	
Giới	Nữ	1	1,5 - 7,3	0,004	1	2,3 - 15,1	< 0,001
	Nam	3,3			5,9		
THA	Không	1	0,5 - 2,6	0,659	1	0,3 - 1,5	0,297
	Có	1,2			0,6		
ĐTĐ	Không	1	0,1 - 3,6	0,604	1	0 - 3,1	0,343
	Có	0,6			0,3		
Thừa cân béo phì	Không	1	0,5 - 2,5	0,683	1	0,9 - 4,2	0,112
	Có	1,2			1,9		
Hút thuốc lá	Không	1	1,8 - 9,1	< 0,001	1	2,3 - 12,5	< 0,001
	Có	4,1			5,4		

ĐTĐ: Đái tháo đường, KTC95%: Khoảng tin cậy 95%, OR: Odd ratio, THA: Tăng huyết áp.

Nguy cơ xuất hiện BMV và BMV sớm tăng gấp 3,3 lần và 5,9 lần tương ứng ở nhóm bệnh nhân FH nam giới so với nữ giới; trong khi tăng gấp 4,1 lần và 5,4 lần tương ứng ở nhóm bệnh nhân FH có hút thuốc lá so với không hút thuốc lá, khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tại BTM do xơ vữa phổ biến ở bệnh nhân FH, có thể liên quan đến việc chẩn đoán muộn, và gánh nặng của yếu tố nguy cơ tim mạch chính đi kèm như THA, ĐTĐ, thừa cân/béo phì, hút thuốc lá. Tỷ lệ bệnh nhân FH mắc BMV tới 43,6%, trong đó có BMV sớm là 35,5% (**Bảng 2**) phù hợp với dữ liệu toàn cầu về nguy cơ xơ vữa ở bệnh nhân FH.^{1-3,7} Thực trạng chẩn đoán muộn FH khi đã độ tuổi trung niên của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, cũng giống thực trạng chẩn đoán muộn FH trên thế

giới. Trong nghiên cứu số bộ toàn cầu về FH của Hội Xơ vữa động mạch châu Âu năm 2021 với hơn 60 nghìn bệnh nhân, độ tuổi chẩn đoán trung bình trên toàn cầu là 43 tuổi ở nam giới và 46 tuổi ở nữ giới. Dưới một nửa số trường hợp người lớn mắc FH được chẩn đoán trước 40 tuổi và chỉ 2% được chẩn đoán trước 18 tuổi.⁷ Bệnh lý FH có mức LDL-C máu, thành phần chính trong cơ chế bệnh sinh xơ vữa tăng rất cao ngay từ độ tuổi thanh thiếu niên, nếu không được phát hiện và điều trị sớm mà để diễn biến tự nhiên, thì dẫn đến phơi nhiễm kéo dài với LDL-C. Chẩn đoán muộn cũng đồng nghĩa với can thiệp điều trị muộn, từ đó biến cố tim mạch sẽ có gia tăng. Điều này đòi hỏi sự cấp thiết xây dựng và triển khai các chương trình sàng lọc, phát hiện sớm bệnh. Thực tế, các nỗ lực toàn cầu hiện nay đã và đang có xu hướng dựa vào việc tìm ra một trường hợp chỉ số, sàng lọc cơ hội, chú ý đến FH trong các hoạt động

kiểm tra sức khỏe định kỳ với xét nghiệm thấy cholesterol LDL-C cao.² Thực tế, bệnh nhân FH trong nghiên cứu của chúng tôi có nồng độ TC và LDL-C cao, nhất là ở nhóm có đột biến gen. Trong nghiên cứu gần đây về tỉ lệ FH ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim trẻ tuổi tại Việt Nam, mức LDL-C ở bệnh nhân FH có đột biến gen là 217,6 mg/dL, cao gấp hai lần so với bệnh nhân không FH.¹²

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các dấu hiệu lâm sàng như u vàng và vòng giác mạc trước 45 tuổi hay gặp ở bệnh nhân FH, có thể hỗ trợ trong việc phát hiện sớm FH. Nghiên cứu số bộ HELLAS-FH tại Hy Lạp ghi nhận ở bệnh nhân FH, 4,9% có dấu hiệu u vàng, 7,4% có vòng giác mạc trước 45 tuổi.¹³ Tiền sử gia đình tăng cholesterol máu, BTM do xơ vữa sớm cũng là thông tin quan trọng dùng trong sàng lọc, phát hiện sớm bệnh nhân FH, phù hợp với đặc điểm bệnh di truyền trội nhiễm sắc thể thường, chủ yếu liên quan gen *LDLR*, *APOB* và *PCSK9*, phơi nhiễm lâu dài với LDL-C và nguy cơ cao BTM do xơ vữa.^{2,8} Dữ liệu gần đây tại Việt Nam, tính riêng trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim sớm và có đột biến FH cũng ghi nhận hơn 50% có tiền sử gia đình BMV sớm.¹²

Ngoài tác động của tăng cholesterol máu, bệnh nhân FH còn có thể bị ảnh hưởng bởi các yếu tố nguy cơ khác, làm tăng thêm nguy cơ tim mạch của họ.¹⁴ Tỉ lệ THA, thừa cân béo phì, hút thuốc lá ở bệnh nhân FH trong nghiên cứu của chúng tôi đạt gần 40 -50%, có xu hướng cao hơn dân số chung tại Việt Nam, trong khi tỉ lệ bệnh nhân có ĐTD cũng tới 5%.^{15,16} Tỉ lệ phổ biến bệnh nhân FH có kèm các yếu tố nguy cơ tim mạch khác cũng là tình hình trung trên thế giới, là chông chát gánh nặng xơ vữa cho bệnh nhân FH hiện nay.^{7,17} Những cá nhân mắc FH, đặc biệt là những người chưa được chẩn đoán, có khả năng có nguy cơ thực hành các lối sống không có lợi cho sức khỏe vì chưa được tiếp cận tư vấn về nguy cơ tim mạch của bản thân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hút thuốc lá được xác định là yếu tố nguy cơ đáng kể, với nguy cơ BMV và BMV sớm ở nhóm hút thuốc tăng 4 - 5 lần so với nhóm không hút thuốc. Cho đến nay, hút thuốc lá vẫn là một yếu tố nguy cơ rất phổ biến đe dọa sức khỏe tim mạch trên toàn cầu, cũng như tại Việt Nam. Khảo sát GATS Việt Nam 2015 ghi nhận tỉ lệ hút thuốc lá ở Việt Nam là 22,5%.¹⁸ Bằng chứng hiện nay cho thấy lợi ích cai thuốc lá giúp giảm 2,1 lần nguy cơ biến cố BTM do xơ vữa cho bệnh nhân FH.¹⁹ Việc chẩn đoán tình trạng FH sớm hơn rất có thể sẽ đưa ra lời khuyên về lối sống sớm hơn, nghĩa là những lối sống có lợi có nhiều khả năng được áp dụng sớm hơn trong cuộc sống. Như chương trình sàng lọc và quản lý FH tại Hà Lan thực hiện trong 20 năm, các trường hợp mắc FH đã được phát hiện ở độ tuổi trẻ hơn, có tỉ lệ mắc bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch và các yếu tố nguy cơ của nó thấp hơn so với cha mẹ mắc FH của họ.²⁰ Dữ liệu về tỉ lệ phổ biến bệnh nhân FH đồng thời kèm các yếu tố nguy cơ tim mạch chính khác nhấn mạnh rằng khía cạnh chăm sóc y tế tư vấn dự phòng các nguy cơ, hành vi sức khỏe cần được có tính đến tác động đối với nguy cơ tim mạch cho bệnh nhân FH tại Việt Nam. Điều này có thể tạo điều kiện cho nhu cầu về lối sống lành mạnh ngay từ đầu để giảm nguy cơ phát triển các yếu tố nguy cơ tim mạch kèm xuất hiện sau này trong cuộc sống của bệnh nhân FH.

V. KẾT LUẬN

Người có tăng cholesterol máu gia đình tại Việt Nam có tỉ lệ cao xuất hiện bệnh tim mạch do xơ vữa, với nhiều trường hợp có kèm yếu tố nguy cơ khác, đặc biệt là hút thuốc lá làm gia tăng đáng kể nguy cơ bệnh mạch vành và bệnh mạch vành sớm. Dựa trên kết quả nghiên cứu này, khuyến nghị các chương trình chăm sóc người bệnh tăng cholesterol máu gia đình quan tâm tầm soát và quản lý các yếu tố nguy

cơ tim mạch, nhất là hút thuốc lá cho mục tiêu dự phòng xơ vữa.

LỜI CẢM ƠN

Tác giả xin cảm ơn “Ten Countries Study” và “EAS-FHSC” đã hỗ trợ thành lập VINAFH Registry. Tác giả xin cảm ơn Khoa Hóa sinh lâm sàng, Phòng xét nghiệm PathWest Medicine (Âu Úc), Phòng xét nghiệm - Bộ môn Y sinh học và Di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội, Phòng xét nghiệm Sinh học phân tử BIMEDTECH và Phòng xét nghiệm Gene Solutions (Thành phố Hồ Chí Minh) đã thực hiện xét nghiệm di truyền. Nghiên cứu này được tài trợ xét nghiệm di truyền từ Chương trình VINAFH và cam kết không xung đột lợi ích từ kết quả nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hu P, Dharmayat KI, Stevens CAT, et al. Prevalence of Familial Hypercholesterolemia Among the General Population and Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation*. Jun 2 2020; 141(22): 1742-1759. doi:10.1161/circulationaha.119.044795.
2. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *European heart journal*. Dec 2013; 34(45): 3478-90a. doi:10.1093/eurheartj/ehv273.
3. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. *BMJ (Clinical research ed)*. Oct 12 1991; 303(6807): 893-6. doi:10.1136/bmj.303.6807.893.
4. Sijbrands EJ, Westendorp RG, Defesche JC, de Meier PH, Smelt AH, Kastelein JJ. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolemia: family tree mortality study. *BMJ (Clinical research ed)*. Apr 28 2001; 322(7293): 1019-23. doi:10.1136/bmj.322.7293.1019.
5. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *Journal of the American College of Cardiology*. Dec 20 2022; 80(25): 2361-2371. doi:10.1016/j.jacc.2022.11.005.
6. Vlad CE, Foia L, Florea L, et al. Evaluation of cardiovascular risk factors in patients with familial hypercholesterolemia from the North-Eastern area of Romania. *Lipids in health and disease*. Jan 11 2021; 20(1): 4. doi:10.1186/s12944-020-01428-y.
7. Global perspective of familial hypercholesterolemia: a cross-sectional study from the EAS Familial Hypercholesterolemia Studies Collaboration (FHSC). *Lancet (London, England)*. Nov 6 2021; 398(10312): 1713-1725. doi:10.1016/s0140-6736(21)01122-3.
8. Wiegman A, Gidding SS, Watts GF, et al. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *European heart journal*. Sep 21 2015; 36(36):2425-37. doi:10.1093/eurheartj/ehv157
9. Cao YX, Wu NQ, Sun D, et al. Application of expanded genetic analysis in the diagnosis of familial hypercholesterolemia in patients with very early-onset coronary artery disease. *Journal of translational medicine*. Dec 10 2018; 16(1):345. doi:10.1186/s12967-018-1737-7.
10. Corral P, Geller AS, Polisecki EY, et al. Unusual genetic variants associated with hypercholesterolemia in Argentina. *Atherosclerosis*. Oct 2018; 277: 256-261. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.009.

11. Durst R, Ibe UK, Shpitzen S, et al. Molecular genetics of familial hypercholesterolemia in Israel-revisited. *Atherosclerosis*. Feb 2017; 257: 55-63. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.12.021.
12. Nguyen KM, Hoang SV. Prevalence of genetically diagnosed familial hypercholesterolemia in Vietnamese patients with premature acute myocardial infarction. *Medicine*. Sep 27 2024; 103(39): e39939. doi:10.1097/md.0000000000039939.
13. Rizos CV, Elisaf MS, Skoumas I, et al. Characteristics and management of 1093 patients with clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in Greece: Data from the Hellenic Familial Hypercholesterolemia Registry (HELLAS-FH). *Atherosclerosis*. Oct 2018; 277: 308-313. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.017.
14. Watts GF, Gidding SS, Mata P, et al. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. *Nature reviews Cardiology*. Jun 2020; 17(6): 360-377. doi:10.1038/s41569-019-0325-8.
15. Vu THL, Bui TTQ, Tran QB, et al. Comorbidities of diabetes and hypertension in Vietnam: current burden, trends over time, and correlated factors. *BMC public health*. Dec 5 2023; 23(1): 2419. doi:10.1186/s12889-023-17383-z.
16. Pham T, Bui L, Giovannucci E, et al. Prevalence of obesity and abdominal obesity and their association with metabolic-related conditions in Vietnamese adults: an analysis of Vietnam STEPS survey 2009 and 2015. *The Lancet regional health Western Pacific*. Oct 2023; 39: 100859. doi:10.1016/j.lanwpc.2023.100859.
17. Association of BMI, lipid-lowering medication, and age with prevalence of type 2 diabetes in adults with heterozygous familial hypercholesterolaemia: a worldwide cross-sectional study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. Nov 2024; 12(11): 811-823. doi:10.1016/s2213-8587(24)00221-3.
18. Van Minh H, Giang KB, Ngoc NB, et al. Prevalence of tobacco smoking in Vietnam: findings from the Global Adult Tobacco Survey 2015. *International journal of public health*. Feb 2017; 62(Suppl 1): 121-129. doi:10.1007/s00038-017-0955-8.
19. Kramer A, Jansen AC, van Aalst-Cohen ES, Tanck MW, Kastelein JJ, Zwinderman AH. Relative risk for cardiovascular atherosclerotic events after smoking cessation: 6-9 years excess risk in individuals with familial hypercholesterolemia. *BMC public health*. Oct 23 2006; 6:262. doi:10.1186/1471-2458-6-262.
20. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *The New England journal of medicine*. Oct 17 2019; 381(16): 1547-1556. doi:10.1056/NEJMoa1816454.

Summary

ATHEROSCLEROTIC CARDIOVASCULAR DISEASES AND RISK FACTORS IN INDIVIDUALS WITH FAMILIAL HYPERCHOLESTEROLEMIA

This cross-sectional study aimed to characterize cardiovascular risk factors and their relationships on atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) in patients with familial hypercholesterolemia (FH) by analyzing data from 110 FH patients in Vietnam. Results indicated that the average age at FH diagnosis is 51.8 years old, with a prevalence of premature coronary artery disease (CAD) as 35.5%. The prevalence of smoking, overweight/obesity, hypertension, and diabetes among patients was 43.6%, 43.6%, 37.3%, and 5.5%, respectively. Notably, smoking was significantly associated with CAD and premature CAD, with Odds Ratios of 4.1 and 5.4, respectively. In conclusion, this study highlights the late diagnosis of FH in Vietnam, where many patients present with ASCVD and coexisting risk factors that exacerbate atherosclerosis. This underscores the urgent need for early screening, diagnosis, and intervention programs for FH in Vietnam.

Keywords: Familial hypercholesterolemia, risk factor, atherosclerotic cardiovascular disease.