

Characteristics of dyslipidemia and *LDLR* gene mutations in two pedigree of early acute myocardial infarction in Tra Vinh Provincial General Hospital in 2021-2022

Nguyen Minh Hoang¹, Nguyen Trung Kien², Nguyen Hong Ha²
 Duong Ngoc Thanh Truc³, Truong Duy Dang², Pham Thi Ngoc Nga²✉

¹Tra Vinh General Hospital

²Can Tho University of Medicine and Pharmacy

³Food Safety Management Authority of Ho Chi Minh City

► Correspondence to

Dr. Pham Thi Ngoc Nga
 Can Tho University
 of Medicine and Pharmacy
 Email: ptnna@ctump.edu.vn

► Received: 20/6/2023

Accepted: 24/7/2023

Published online: 01/8/2023

To cite: Nguyen MH, Nguyen TK, Nguyen HH, et al. *J Vietnam Cardiol* 2023;**106**:65-71

SUMMARY

Background: Familial hypercholesterolemia (FH) is an autosomal dominant disease caused mainly by mutations in the *LDLR* gene.

Objective: To study the characteristics of dyslipidemia, *LDLR* gene mutations in 02 pedigrees of patients with early acute myocardial infarction with dyslipidemia at Tra Vinh General Hospital from 2021 to 2022.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study on a total of 65 members in 2 pedigrees of early acute myocardial infarction patients with dyslipidemia who were diagnosed and treated in the Department of Cardiology and Cardiology, Tra Vinh General Hospital in 2021-2022.

Results: Considering both genealogies: 60% of members were aged from 20 to 59; 58,5% of the members were male; 40% of members were overweight; 7,7% had obesity; history of smoking and cardiovascular disease were also low (7,7%); the prevalence of high blood pressure and diabetes were also not high at 12,3% and 10,8%, respectively. 63,1% of members had dyslipidemia which were mainly in combination form (63.4%). There was 73,8% of members had normal total cholesterolemia. In the first pedigree had 17/35 (48,6%) members carrying mutation c.664T>C; the second pedigree had 14/30 (46,7%) members carrying the IVS7+10 C>G mutation. All mutants were heterozygous. The total mutation rate was 47,7%. Among the characteristics of dyslipidemia, the degree of total cholesterol disorder and the degree of LDL-C elevation were statistically significant with the incidence of *LDLR* gene mutations ($p < 0,05$).

Conclusion: The prevalence of mutations in the two pedigrees was relatively high (47,7%). So screening for FH helps to diagnose and treat patients early, therefore it may be useful to reduce morbidity and mortality from cardiovascular disease in people with familial hyperlipidemia.

Keywords: *Dyslipidemia; FH, LDLR; Pedigree; Early acute myocardial infarction.*

Đặc điểm rối loạn lipid máu và đột biến gen *LDLR* ở 2 phả hệ gia đình của người bệnh mắc sớm nhồi máu cơ tim tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh năm 2021-2022

Nguyễn Minh Hoàng¹, Nguyễn Trung Kiên², Nguyễn Hồng Hà²
Dương Ngọc Thanh Trúc³, Trương Duy Đăng², Phạm Thị Ngọc Nga^{2✉}

¹ Bệnh viện Đa khoa tỉnh Trà Vinh

² Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

³ Ban Quản lý An toàn thực phẩm Thành phố Hồ Chí Minh

► Tác giả liên hệ

TS.BS. Phạm Thị Ngọc Nga
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
Email: ptnna@ctump.edu.vn

► Ngày nhận: 20/6/2023

Ngày chấp nhận: 24/7/2023

Ngày xuất bản online: 01/8/2023

Mẫu trích dẫn: Nguyen MH,
Nguyen TK, Nguyen HH, et al. *J
Vietnam Cardiol* 2023;**106**:65-71

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Tăng cholesterol máu gia đình (FH) là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường, chủ yếu do đột biến gen *LDLR*.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm rối loạn lipid máu, đột biến gen *LDLR* ở 02 phả hệ gia đình bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm tại Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh năm 2021-2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên tổng 65 thành viên trong 2 phả hệ gia đình bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm có rối loạn lipid máu đã được chẩn đoán và đang điều trị tại khoa Nội tim mạch, Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh, năm 2021-2022.

Kết quả: 60% thành viên của 2 phả hệ có độ tuổi 20-59; 58,5% là nam; 40% bị thừa cân; 7,7% mắc bệnh béo phì; Tiền sử hút thuốc lá và tim mạch có tỷ lệ thấp (7,7%); tỷ lệ cao huyết áp và tiểu đường lần lượt là 12,3% và 10,8%. Có đến 63,1% thành viên bị rối loạn lipid máu, chủ yếu ở dạng kết hợp (63,4%); có 73,8% thành viên có chỉ số cholesterol toàn phần ở mức bình thường. Phả hệ 01 có 48,6% thành viên mang đột biến c.664T>C; phả hệ 02 có 46,7% thành viên mang đột biến IVS7+10 C>G. Tất cả đột biến đều ở dạng dị hợp tử. Tổng tỷ lệ đột biến chung trong 2 phả hệ là 47,7%. Mức độ rối loạn cholesterol toàn phần và mức độ tăng LDL-C là có mối liên quan mang ý nghĩa thống kê với tỷ lệ xuất hiện đột biến gen *LDLR* ($p<0,05$).

Kết luận: Tỷ lệ đột biến trong 2 phả hệ tương đối cao (47,7%). Do vậy sàng lọc FH giúp phát hiện và điều trị bệnh sớm giảm sẽ làm tỷ lệ bệnh tật và tử vong do bệnh tim mạch ở những người tăng cholesterol có tính chất gia đình.

Từ khóa: Rối loạn lipid máu; *LDLR*; Phả hệ; Nhồi máu cơ tim cấp sớm.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tăng cholesterol máu gia đình (FH) là một bệnh di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường chủ yếu do đột biến gen đối với thụ thể LDL (*LDLR*)^{2,3,5}. Bệnh nhân FH có đột biến gen *LDLR* biểu hiện mức cholesterol toàn phần và LDL-C trong máu tăng cao dẫn đến lắng đọng cholesterol trong lòng động mạch ở lứa tuổi sớm, gây xơ vữa động mạch và đặc biệt làm tăng nguy cơ mắc nhồi máu cơ tim cấp sớm^{5,6,9}. Do đó, bệnh nhân (BN) nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm và có nồng độ LDL-C tăng cao là nhóm đối tượng có khả năng tăng cholesterol máu gia đình⁴. Vì vậy, việc tầm soát, chẩn đoán sớm để điều trị kịp thời rối loạn lipid máu ở phả hệ gia đình bệnh nhân là hết sức cần thiết để có thể ngăn ngừa hoặc giảm mức độ nặng của bệnh lý mạch vành^{4,6}. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: khảo đặc điểm rối loạn lipid máu, đột biến gen *LDLR* ở 02 phả hệ gia đình bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm có rối loạn lipid máu tại Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh năm 2021-2022.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng

BN được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm (nam <55 tuổi, nữ < 60 tuổi) và tất cả các thành viên trong 3 thế hệ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- BN được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm (nam <55 tuổi, nữ <60 tuổi) theo tiêu chuẩn của Bộ Y Tế 2019¹.

- Có nồng độ LDL-C chưa điều trị tăng cao.

- Nhóm các thành viên trong 3 thế hệ gia đình bệnh nhân: họ hàng bậc 1 (ba, mẹ, anh em, con ruột), họ hàng bậc 2 (ông, bà, dì, cậu, cô, chú, bác) và bậc 3 (anh, chị em họ) của bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm.

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm và các thành viên trong 3 thế hệ gia đình có kèm các bệnh lý nội khoa như: Bệnh thận mạn mức độ nặng; độ lọc cầu thận

<30ml/phút/1,73m², xơ gan, viêm gan thể hoạt động.

- BN tăng lipid máu thứ phát do: Hội chứng thận hư, suy giáp, cường giáp; đang sử dụng thuốc ức chế mạnh CYP3A4 (ketoconazol, clarithromycin, erythromycin, thuốc ức chế HIV protease).

- BN hoặc thành viên trong gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu

2 phả hệ gia đình nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm với tổng số 65 thành viên trong 3 thế hệ.

Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện 02 BN đạt tiêu chuẩn và tất cả các thành viên 3 thế hệ trong gia đình của 2 BN.

Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, bao gồm:

- + Các đặc điểm dân số học: tuổi, giới tính

- + Các yếu tố nguy cơ tim mạch: béo phì, tiền sử hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường, tiền sử nhồi máu cơ tim.

- + Đặc điểm rối loạn lipid máu: tỷ lệ có rối loạn, kiểu rối loạn và mức độ rối loạn cholesterol toàn phần, mức độ tăng LDL-C.

- Đột biến gen *LDLR* trong 2 phả hệ: xây dựng 2 phả hệ, xác định tỷ lệ đột biến trong từng phả hệ, tỷ lệ đột biến chung và các kiểu đột biến. Mối liên quan đột biến gen với đặc điểm rối loạn lipid máu.

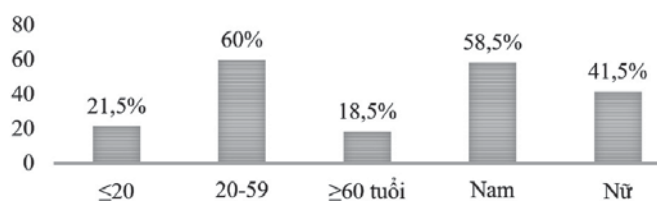
Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Các đặc điểm rối loạn lipid máu được thực hiện bằng phương pháp xét nghiệm sinh hóa. Các đột biến gen *LDLR* được xác định bằng kỹ thuật giải trình tự gen. Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 để tính tỷ lệ (%), sử dụng kiểm định Chi-square để so sánh sự khác biệt tỷ lệ giữa các nhóm (có ý nghĩa thống kê khi p<0,05).

KẾT QUẢ

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm tuổi và giới tính của đối tượng



Biểu đồ 1. Độ tuổi và giới tính của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: 2 phả hệ: 60% thành viên thuộc độ tuổi 20-59; 58,5% các thành viên là nam.

Đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 1. Các yếu tố nguy cơ tim mạch

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)	
Béo phì	Bình thường: BMI <23kg/m ²	34	52,3
	Thừa cân: BMI 23-25kg/m ²	26	40
	Béo phì: BMI ≥25kg/m ²	5	7,7
Tiền sử hút thuốc lá	Có	5	7,7
	Không	60	92,3
Tăng huyết áp	Có ≥140mmHg	8	12,3
	Không	57	87,7
Đái tháo đường	Có glucose ≥7,0mmol/L	7	10,8
	Không	58	89,2
Tiền sử nhồi máu cơ tim	Có	5	7,7
	Không	60	92,3

Nhận xét: 02 phả hệ 65 thành viên có 40% thành viên bị thừa cân; 7,7% mắc bệnh béo phì; Tiền sử hút thuốc lá và tim mạch khá tương đồng và có tỷ lệ thấp (7,7%); tỷ lệ cao huyết áp và tiểu đường cũng không cao lần lượt là 12,3% và 10,8%.

Đặc điểm rối loạn lipid máu

- Tỷ lệ rối loạn lipid máu: trong 2 phả hệ có đến 41/65 (63,1%) thành viên mang rối loạn lipid máu.
- Các dạng rối loạn lipid máu.

Bảng 2. Các dạng rối loạn lipid máu

Các dạng rối loạn lipid máu	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Rối loạn lipid máu đơn thuần	15	36,6
Rối loạn lipid máu kết hợp	26	63,4
Tổng	41	100

Nhận xét: đa số các thành viên trong 2 phả hệ có rối loạn lipid máu chủ yếu ở dạng kết hợp, 63,4%.

Mức độ rối loạn cholesterol toàn phần

Bảng 3. Mức độ rối loạn cholesterol toàn phần

Mức độ rối loạn cholesterol toàn phần	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Bình thường <5,2 mmol/L	48	73,8
Tăng cao giới hạn 5,2-6,2 mmol/L	8	12,3
Tăng cao ≥6,2 mmol/L	9	13,8
Tổng	65	100

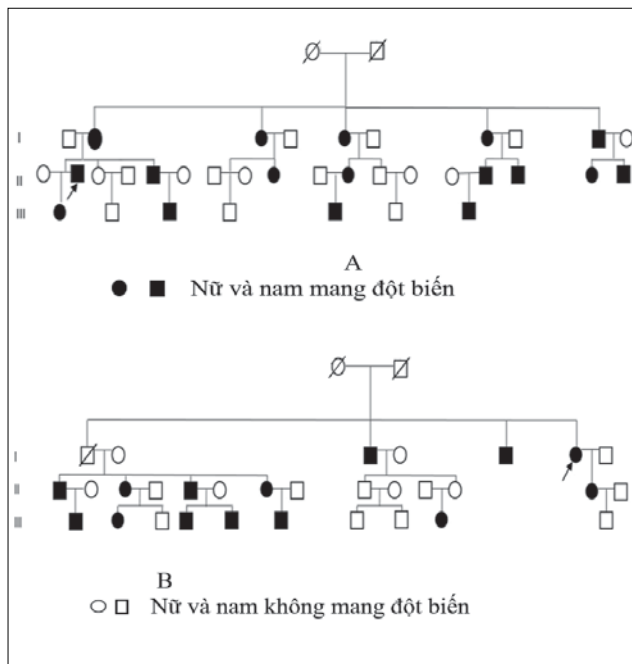
Nhận xét: Đa số các thành viên có chỉ số cholesterol toàn phần ở bình thường.

Mức độ tăng LDL-C

Mức độ tăng LDL-C	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Tối ưu: <2,59mmol/L	30	46,2
Gần mức bình thường: 2,59–3,35mmol/L	19	29,2
Tăng cao giới hạn: 3,36–4,14mmol/L	7	10,8
Tăng cao: 4,15–4,88mmol/L	6	9,2
Tăng rất cao: ≥4,89mmol/L	3	4,6
Tổng	65	100

Nhận xét: Có đến 46,2% thành viên có nồng độ LDL-C ở mức tối ưu; gần mức bình thường chiếm 29,2%, tăng cao giới hạn chiếm 10,8%, tăng cao chiếm 9,2% và tăng rất cao chiếm 4,6%.

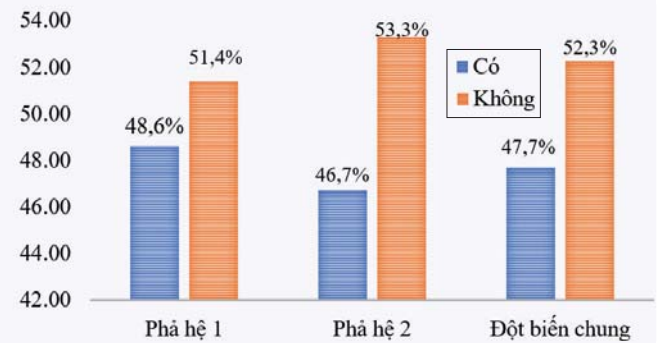
Xây dựng 2 phả hệ theo kết quả đột biến



Hình 1. Sơ đồ phả hệ gia đình số 1 (A) và gia đình số 2 (B) theo kết quả đột biến

Nhận xét: Phả hệ 1 với 35 thành viên, có 17/35 thành viên mang đột biến c.664T>C ở exon 4, phả hệ 2 có 30 thành viên và có 14/30 thành viên mang đột biến IVS7+10 C>G.

Đặc điểm đột biến gen LDLR của 2 phả hệ



Biểu đồ 2. Tỷ lệ đột biến gen LDLR của 02 phả hệ

Nhận xét: Phả hệ 1 có 17/35 (48,6%) thành viên mang đột biến c.664T>C ở exon 4; phả hệ 2 có 14/30 (46,7%) thành viên mang đột biến IVS7+10 C>G ở đoạn intron 7. Tất cả các thành viên mang đột biến đều ở dạng dị hợp tử. Tổng tỷ lệ đột biến chung trong 2 phả hệ là 47,7%.

Liên quan đột biến gen LDLR với các đặc điểm rối loạn lipid máu

Bảng 4. Liên quan đột biến gen LDLR với các đặc điểm rối loạn lipid máu

Đặc điểm rối loạn lipid máu	Có đột biến		Không đột biến		p
	n	%	n	%	
Tỷ lệ rối loạn lipid máu					
Có	21	51,2	20	48,8	0,457
Không	10	41,7	14	58,3	
Các dạng rối loạn lipid máu					
Rối loạn lipid máu kết hợp	17	65,4	9	34,6	0,17
Rối loạn lipid máu thuần	4	26,7	11	73,3	
Mức độ rối loạn cholesterol toàn phần					
Bình thường < 5,2 mmol/L	17	35,4	31	64,6	0,001
Tăng cao 5,1 – 6,2 mmol/L	5	62,5	3	37,5	
Tăng cao ≥ 6,2 mmol/L	9	100,0	0	0,0	
Mức độ tăng LDL-c					
Tối ưu	9	30,0	21	70,0	<0,001
Gần mức bình thường	7	36,8	12	63,2	
Tăng cao giới hạn	6	85,7	1	14,3	
Tăng cao	6	100,0	0	0,0	
Tăng rất cao	3	100,0	0	0,0	

Nhận xét: Chỉ có mức độ rối loạn cholesterol toàn phần và mức độ tăng LDL-C được xác định là có mối liên quan mang ý nghĩa thống kê với tỷ lệ xuất hiện đột biến gen *LDLR* với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Về đặc điểm độ tuổi và giới tính

Khác với các nghiên cứu trước đây như: nghiên cứu của Phạm Thị Minh Huyền (2016) ⁸, Lê Thị Yến (2019) ² đều thực hiện trên 50 bệnh nhân là người lớn hoặc nghiên cứu của Hoàng Thị Yến (2020) ³ trên 26 bệnh nhân nhi. Và do nghiên cứu là phả hệ của 3 thế hệ nên kết quả của chúng tôi có đủ các độ tuổi ở mỗi nhóm, cụ thể: tổng 2 phả hệ có 39/56 (60%) thành viên thuộc độ tuổi 20-59; nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ 21,5% và 18,5% thuộc nhóm tuổi từ 60 trở lên. Xét về giới, tỷ lệ thành viên là nam (58,5%) và nữ (41,5%) không quá chênh lệch trong 2 gia đình này (Biểu đồ 1).

Các yếu tố nguy cơ tim mạch

Căn cứ vào chỉ số BMI được tính dựa vào cân nặng và chiều cao, nghiên cứu ghi nhận: có 26/65 (40%) thành viên bị thừa cân do có BMI từ 23-25kg/m², một tỷ lệ nhỏ (7,7%) thành viên bị béo phì với BMI 25kg/m². Như vậy gần 50% các thành viên nghiên cứu có BMI vượt ngưỡng bình thường. Dựa vào kết quả nghiên cứu bảng 1, khi xét về tiền sử hút thuốc và cao huyết áp, tỷ lệ không hút thuốc và huyết áp bình thường chiếm tỷ lệ cao và khá tương đồng nhau, lần lượt là 92,3% và 87,7%. Tương tự, nghiên cứu cũng ghi nhận một tỷ lệ rất thấp các thành viên trong gia đình mắc bệnh đái tháo đường với glucose $\geq 7,0$ mmol/L (10,8%) và thành viên có tiền sử nhồi máu cơ tim (7,7%).

Đặc điểm rối loạn lipid máu

Tỷ lệ các thành viên có sự tăng bất thường cholesterol và/hoặc triglycerid trong máu, và/hoặc sự giảm nồng độ lipoprotein phân tử lượng cao (HDL-C), hoặc tăng nồng độ lipoprotein phân tử lượng thấp (LDL-C) làm tăng quá trình xơ vữa động mạch hay nói cách khác là tỷ lệ rối loạn lipid máu trong 2 phả hệ khá cao có đến 41/65 (63,1%) thành

viên, chủ yếu ở dạng kết hợp (63,4%). Tuy vậy, kết quả nghiên cứu ghi nhận có đến 73,8% thành viên có chỉ số cholesterol toàn phần ở giới hạn bình thường (Bảng 3).

Đặc điểm đột biến gen *LDLR* của 2 phả hệ

Thực hiện giải trình tự toàn bộ gen *LDLR* để xác định đột biến và từ kết quả các thành viên có mang, không mang đột biến, 2 phả hệ đã được xây dựng (Hình 1). Khi xét về đặc điểm đột biến gen *LDLR*, phả hệ 01 có 17/35 (48,6%) thành viên mang đột biến c.664T>C ở exon 4; phả hệ 02 có 14/30 (46,7%) thành viên mang đột biến IVS7+10 C>G ở đoạn intron 7. Mỗi phả hệ chỉ có 1 kiểu đột biến được xác định. Tất cả các thành viên mang đột biến đều ở dạng dị hợp tử. Trong nghiên cứu của Hoàng Thị Yến (2020) ³ khi xây dựng phả hệ ở bệnh nhân nhi, có 1/3 phả hệ xuất hiện cả 2 loại đột biến dị hợp tử: c.664T>C nằm trên exon 4 và c.1285G>A nằm trên exon 9.

Xét riêng từng kiểu đột biến, c.664T>C, nghiên cứu của Hoàng Thị Yến (2020) ³ có 5/26 bệnh nhân nhi cũng tìm thấy đột biến này. Kết quả của Lê Thị Yến (2019) ² cũng tìm được đột biến này ở dạng dị hợp tử. Trên thế giới trong bài tổng quan của Huang, C.C and Charng, M.J. (2020) ⁶, trong danh sách các đột biến phổ biến ở khu vực Châu Á, cụ thể ở các quốc gia như Đài Loan, Trung Quốc, Nhật Bản, Hàn Quốc, Malaysia, Singapore, Ấn Độ, ..., 2 tác giả không đề cập đến đột biến này. Hay trong nghiên cứu của Huang C.C., Niu D.M., Charng M.J. (2022) ⁷, đột biến này cũng được tìm thấy, được chứng minh gây bệnh tăng mỡ máu có tính chất gia đình nhưng tỷ lệ xuất hiện không cao (0,2%). Khi sàng lọc đột biến gen *LDLR* ở những bệnh nhân có biểu hiện tăng cholesterol máu gia đình ở Đông Nam Brazil, nhóm tác giả Bertolini S (2017) ⁶ đã tìm thấy kiểu thay đổi nucleotid ở intron số 7, IVS7+10 C>G. Biến đổi tại vị trí này là một SNP với ID là rs12710260 được nhóm tác giả ghi nhận xuất hiện với tỷ lệ cao (59%). SNP này được Dedoussis et al mô tả đầu tiên vào năm 2004.

Trong các đặc điểm rối loạn lipid máu chỉ có mức độ rối loạn cholesterol toàn phần ($p=0,001$) và mức độ tăng LDL-C ($p < 0,001$) là có mối liên quan mang ý nghĩa thống kê với tỷ lệ xuất hiện đột biến gen *LDLR*

với giá trị $p < 0,05$. Bệnh tăng cholesterol máu có tính chất gia đình là một bệnh lý diễn biến thầm lặng và triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu, đặc biệt đối với các thể bệnh dị hợp tử, chính vì vậy tỷ lệ BN không được chẩn đoán sớm vẫn còn cao dẫn đến việc điều trị và dự phòng biến chứng cho BN còn hạn chế. Cả hai BN đầu tiên trong 2 phả hệ chỉ được chẩn đoán khi đã xuất hiện các biến chứng nhồi máu cơ tim. Và theo Viện quốc gia về y tế và lâm sàng của Anh (NICE) đã đưa ra khuyến cáo về sàng lọc phân tầng đối với những người thân có quan hệ huyết thống gần với bệnh nhân đã được chẩn đoán lâm sàng FH, giúp giảm tỷ lệ bệnh tật và tử vong do bệnh tim mạch ở những người tăng mỡ máu có tính chất gia đình thông qua chẩn đoán bệnh sớm và quản lý bệnh hiệu quả. Trong nghiên cứu này tổng tỷ lệ đột biến chung trong 2 phả hệ là 47,7% (một tỷ lệ khá cao, gần 50% thành viên trong gia đình mang gen). Điều này càng cho thấy tầm soát những gia đình bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm có rối loạn lipid máu là rất cần thiết.

KẾT LUẬN

Trong 2 phả hệ bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm có rối loạn lipid máu có đến 63,1% thành viên mang rối loạn lipid máu, các rối loạn chủ yếu ở dạng kết hợp (63,4%) và có 73,8% thành viên có chỉ số CT ở bình thường ($< 5,2$ mmol/L). Tổng tỷ lệ đột biến gen *LDLR* chung trong 2 phả hệ là 47,7%, 100% thành viên mang đột biến ở dạng dị hợp tử, 2 kiểu đột biến được xác định là c.664T>C ở exon thứ 4 và IVS7+10 C>G ở đoạn intron thứ 7. Mức độ rối loạn cholesterol toàn phần và mức độ tăng LDL-C được xác định có mối liên quan mang ý nghĩa thống kê với tỷ lệ xuất hiện đột biến gen *LDLR* do $p < 0,05$.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2019), Quyết định số 2187/2019/QĐ-BYT, ngày 03/7/2029, về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp".
2. Lê Thị Yến, Vũ Đức Anh, Phạm Thị Minh Huyền và cộng sự (2019), Xác định đột biến exon 14 gen *LDLR* trên bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính chất gia đình. Tạp chí y học Việt Nam, 482(65), 178-85.
3. Hoàng Thị Yến (2020), Nghiên cứu đột biến gen *LDLR* ở người tăng cholesterol máu có tính chất gia đình, Luận văn tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies (2019), 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk, *Atherosclerosis*, 290,140-205.
5. Molfetta GA, Zanette DL, Santos JE, Silva WA Jr (2017), Mutational screening in the *LDLR* gene among patients presenting familial hypercholesterolemia in the Southeast of Brazil. *Genet Mol Res.* 31;16(3)
6. Huang, C.C and Charng, M.J. (2020), Genetic Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia in Asia, *Front in Genetic*, 11, 1-12.
7. Huang C.C., Niu D.M., Charng M.J. (2022), Genetic Analysis in a Taiwanese Cohort of 750 Index Patients with Clinically Diagnosed Familial Hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb*, 29(5): 639-53.
8. Pham Thi Minh Huyen, Dang Quang Huy, Nguyen Quynh Giao and et al (2016), Identification of Mutations in exon 3 and 4 of the *LDL*-receptor gene in patients with familial hypercholesterolemia. *Medical Research*, 2354(7), 39-46.