

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DINH DƯỠNG



BÙI THỊ KHÁNH THUẬN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐA HÌNH GEN,
YẾU TỐ DINH DƯỠNG VÀ LỐI SỐNG
LIÊN QUAN ĐẾN RỐI LOẠN LIPID MÁU
Ở NGƯỜI TRUNG NIÊN TẠI HÀ NAM
(2018-2024)**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DINH DƯỠNG

HÀ NỘI – 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

VIỆN DINH DƯỠNG



BÙI THỊ KHÁNH THUẬN

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐA HÌNH GEN,
YẾU TỐ DINH DƯỠNG VÀ LỐI SỐNG
LIÊN QUAN ĐẾN RỐI LOẠN LIPID MÁU
Ở NGƯỜI TRUNG NIÊN TẠI HÀ NAM
(2018-2024)**

Chuyên ngành: Dinh dưỡng

Mã số: 9720401

LUẬN ÁN TIẾN SĨ DINH DƯỠNG

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Quang Bình

2. TS. Dương Tuấn Linh

HÀ NỘI-2025

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Bùi Thị Khánh Thuận, nghiên cứu sinh khóa 14 tại Viện Dinh dưỡng, chuyên ngành dinh dưỡng, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi thực hiện dưới sự hướng dẫn PGS.TS. Trần Quang Bình và TS. Dương Tuấn Linh;

2. Công trình nghiên cứu này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu khác đã được công bố tại Việt Nam;

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu. Tôi đã được chủ nhiệm đề tài cho phép sử dụng một phần số liệu từ “Nghiên cứu thuần tập 5 năm về bệnh đái tháo đường típ 2 và hội chứng chuyển hóa ở người Việt Nam: Vai trò yếu tố di truyền và lối sống” để báo cáo trong luận án của tôi.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Tác giả

Bùi Thị Khánh Thuận

LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, ngoài sự cố gắng hết sức mình của bản thân, tôi đã nhận được sự giúp đỡ và động viên của quý thầy, cô, anh, chị, em đồng nghiệp và người thân.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc, Trung tâm Đào tạo Dinh dưỡng và Thực phẩm, Khoa Dinh dưỡng và Bệnh không lây nhiễm, Khoa Vi sinh vật và Sinh học phân tử, Viện Dinh dưỡng đã luôn tạo điều kiện, giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ sự biết ơn chân thành, sâu sắc nhất tới PGS.TS. Trần Quang Bình và TS. Dương Tuấn Linh luôn tận tâm hướng dẫn, truyền đạt kiến thức, kỹ năng quý báu trong suốt quá trình tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo và các đồng nghiệp Trường Đại học Điều dưỡng Nam Định đã luôn khích lệ, giúp đỡ, tạo điều kiện để tôi học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

Cuối cùng, tôi xin gửi lời cảm ơn tới gia đình, người thân đã luôn bên cạnh, đồng hành, động viên và giúp đỡ tôi để tôi hoàn thành nhiệm vụ học tập và nghiên cứu.

Hà Nội, ngày tháng năm 2025

Nghiên cứu sinh

Bùi Thị Khánh Thuận

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	5
1.1. Tổng quan về lipid	5
1.1.1. Khái niệm lipid và các thành phần của lipid	5
1.1.2. Vai trò và nhu cầu của lipid trong cơ thể	8
1.1.3. Chuyển hóa lipid	10
1.2. Tổng quan rối loạn lipid máu	13
1.2.1. Khái niệm	13
1.2.2. Chẩn đoán rối loạn lipid máu	13
1.2.3. Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu	14
1.2.4. Hậu quả của rối loạn lipid máu	14
1.3. Gen và rối loạn lipid máu.....	15
1.3.1. Một số gen liên quan với rối loạn lipid máu	15
1.3.2. Đa hình đơn nucleotide <i>LPL</i> rs320, <i>LIPC</i> rs2070895, <i>NPC1L1</i> rs2072183 và rối loạn lipid máu	20
1.3.3. Một số nghiên cứu gen và rối loạn lipid máu ở Việt Nam.....	27
1.4. Một số phương pháp phân tích gen.....	29
1.5. Một số yếu tố liên quan với rối loạn lipid máu.....	35
1.5.1. Yếu tố dinh dưỡng	35
1.5.2. Yếu tố lối sống.....	41
1.5.3 Yếu tố tuổi	44
1.6. Sự tương tác giữa gen và rối loạn lipid máu với một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống	45
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	49
2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu	49
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	49
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu	49
2.1.3. Thời gian nghiên cứu.....	50

2.2. Thiết kế nghiên cứu.....	50
2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu.....	50
2.3.1. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	50
2.3.2. Chọn mẫu.....	51
2.4. Vật liệu nghiên cứu	54
2.4.1. Vật liệu nghiên cứu sử dụng trong nghiên cứu cắt ngang.....	54
2.4.2. Hóa chất sử dụng trong phân tích gen.....	54
2.4.3. Trang thiết bị sử dụng trong phân tích gen	55
2.4.4. Các cặp môi sử dụng trong phân tích gen	56
2.5. Phương pháp thu thập số liệu.....	56
2.5.1. Phương pháp thu thập thông tin	56
2.5.2. Phương pháp thu thập và xét nghiệm mẫu máu	58
2.6. Phương pháp xác định kiểu gen	58
2.6.1. Phương pháp RFLP-PCR	58
2.6.2. Phương pháp AS-PCR.....	62
2.6.3. Phương pháp giải trình tự gen.....	65
2.7. Biến số trong nghiên cứu	65
2.8. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu.....	67
2.9. Đạo đức nghiên cứu	68
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	69
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	69
3.2. Mối liên quan giữa các SNP với rối loạn lipid máu.....	70
3.2.1. Tỷ lệ alen và kiểu gen của các SNP nghiên cứu	70
3.2.2. So sánh nồng độ lipid máu theo 3 kiểu gen của mỗi SNP nghiên cứu .	74
3.2.3. Mối liên quan của các SNP với rối loạn lipid máu và rối loạn từng thành phần lipid máu.....	77
3.2.4 Mối liên quan của ba đa hình gen nghiên cứu với rối loạn lipid máu	89
3.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu.....	91
3.3.1. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng với	

rối loạn lipid máu	91
3.3.2. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa một số yếu tố lối sống với rối loạn lipid máu.....	93
3.3.3. Phân tích đa biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu	97
3.4. Mối liên quan giữa gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu	98
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	102
4.1. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide với rối loạn lipid máu	102
4.1.1. Đa hình đơn nucleotide <i>LPL</i> rs320 với rối loạn lipid máu.....	102
4.1.2. Đa hình đơn nucleotide <i>LIPC</i> rs2070895 với rối loạn lipid máu....	103
4.1.3. Đa hình đơn nucleotide <i>NPC1L1</i> rs2072183 với rối loạn lipid máu...	106
4.1.4. Kết hợp 3 đa hình đơn nucleotide <i>LPL</i> rs320, <i>LIPC</i> rs2070895, <i>NPC1L1</i> rs2072183 và mối liên quan với rối loạn lipid máu	107
4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu	109
4.2.1. Yếu tố dinh dưỡng	109
4.2.2. Yếu tố lối sống.....	112
4.3. Mối liên quan giữa gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu.....	117
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	124
KẾT LUẬN	125
KHUYẾN NGHỊ.....	127
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LỆU THAM KHẢO	
DANH MỤC PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC TỪ VIẾT TẮT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ABCA1	ATP Binding Cassette Cubfamily A member 1	
ADN	Axit Deoxyribonucleic	
AIC	Akaike Information Criterion	Tiêu chuẩn thông tin Akaike
APOB	Apolipoprotein B	
APOC1	Apolipoprotein C-1	
AS	Allele Specific Primer	Mồi đặc hiệu alen
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
CETP	Cholesteryl Ester Transfer Protein	
CM	Chylomicron	
FH	Familial Hypercholesterolemia	Tăng cholesterol gia đình
GRS	Genetic Risk Score	Điểm nguy cơ di truyền
GWAS	Genome Wide Association Study	Nghiên cứu liên quan hệ gen
HDL-C	High Density Lipoprotein	Lipoprotein có tỷ trọng cao
HL	Hepatic Lipase	
IDL	Intermediate Density Lipoprotein	Lipoprotein có tỷ trọng trung gian
LCAT	Lecithin Cholesterol Acyltransferase	
LDL	Low Density Lipoprotein	Lipoprotein có tỷ trọng thấp
LDLR	Low Density Lipoprotein Receptor	Thụ thể LDL
LIPC	Lipase C	
LPL	Lipoprotein Lipase	
MCT	Medium Chain Triglyceride	Triglyceride chuỗi trung bình

MUFA	Mono Unsaturated Fatty Axit	Axit béo chưa bão hòa một nối đôi
NCEP	National Cholesterol Education	Chương trình giáo dục
ATPIII	Program Adult Treatment Panel III	Cholesterol quốc gia ATPIII
NPC1L1	Niemann-Pick C1-Like 1	
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi trùng lặp
PON1	Paraoxonase 1	
PUFA	Poly Unsaturated Fatty Axit	Axit béo chưa bão hòa đa
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism	Đa hình chiều dài đoạn giới hạn
RLLM	Dyslipidemia	Rối loạn lipid máu
SCARB1	Scavenger Receptor class B type 1	
SFA	Saturated Fatty Axit	Axit béo bão hòa
SNP	Single Nucleotid Polymorphism	Đa hình đơn nucleotide
TC	Cholesterol Total	Cholesterol toàn phần
TFA	Trans Fatty Axit	Axit đồng phân trans
TG	Triglyceride	
USFA	Unsaturated Fatty Axit	Axit béo chưa bão hòa
VLDL	Very Low Density Lipoprotein	Lipoprotein có tỷ trọng rất thấp
WC	Waist Circumference	Chu vi vòng eo

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại lipoprotein.....	7
Bảng 1.2.	Đánh giá các mức độ rối loạn lipid máu theo NCEP ATPIII.....	13
Bảng 1.3.	Đánh giá các mức độ rối loạn lipid máu theo Hướng dẫn của Bộ Y tế.....	14
Bảng 2.1.	Bảng ước tính cỡ mẫu theo tần số alen và một số yếu tố lối sống..	51
Bảng 2.2.	Vật liệu sử dụng trong nghiên cứu cắt ngang	54
Bảng 2.3.	Hóa chất, sinh phẩm sử dụng trong phân tích gen.....	54
Bảng 2.4.	Trang thiết bị sử dụng trong phân tích gen.....	55
Bảng 2.5.	Trình tự nucleotide của các cặp mồi theo phương pháp RFLP-PCR.....	59
Bảng 2.6.	Thành phần của phản ứng RFLP-PCR	60
Bảng 2.7.	Chu trình nhiệt của phản ứng RFLP-PCR.....	60
Bảng 2.8.	Kích thước sản phẩm điện di phân tích SNP	61
Bảng 2.9.	Thành phần và lượng phản ứng của phản ứng RFLP-PCR.....	61
Bảng 2.10.	Trình tự nhận biết đặc hiệu của enzym giới hạn	61
Bảng 2.11.	Kích thước và sản phẩm phân tích SNP nghiên cứu bằng phản ứng RFLP-PCR.....	62
Bảng 2.12.	Cặp mồi sử dụng cho phản ứng AS - PCR	63
Bảng 2.13.	Thành phần phản ứng cho phản ứng AS – PCR.....	63
Bảng 2.14.	Chu trình nhiệt cho phản ứng AS-PCR	64
Bảng 2.15.	Kích thước sản phẩm sau phản ứng AS-PCR.....	64
Bảng 2.16.	Đọc kết quả của phản ứng AS-PCR	64
Bảng 3.1.	Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu	69
Bảng 3.2.	Phân bố kiểu gen và tỷ lệ alen của SNP <i>LPL</i> rs320	71
Bảng 3.3.	Phân bố kiểu gen và tỷ lệ alen của SNP <i>LIPC</i> rs2070895.....	72

Bảng 3.4.	Phân bố kiểu gen và tỷ lệ alen của SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183 ..	73
Bảng 3.5.	Các chỉ số lipid máu theo kiểu gen của SNP <i>LPL</i> rs320	74
Bảng 3.6.	Các chỉ số lipid máu theo kiểu gen của SNP <i>LIPC</i> rs2070895	75
Bảng 3.7.	Các chỉ số lipid máu theo kiểu gen của SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183	76
Bảng 3.8.	Mối liên quan giữa SNP <i>LPL</i> rs320 với rối loạn lipid máu.....	77
Bảng 3.9.	Mối liên quan giữa SNP <i>LPL</i> rs320 với tăng triglyceride.....	78
Bảng 3.10.	Mối liên quan giữa SNP <i>LPL</i> rs320 với giảm HDL-C	79
Bảng 3.11.	Mối liên quan giữa SNP <i>LPL</i> rs320 với tăng LDL-C.....	80
Bảng 3.12.	Mối liên quan giữa SNP <i>LIPC</i> rs2070895 với rối loạn lipid máu	81
Bảng 3.13.	Mối liên quan giữa SNP <i>LIPC</i> rs2070895 với tăng LDL-C.....	82
Bảng 3.14.	Mối liên quan giữa SNP <i>LIPC</i> rs2070895 với tăng TC	83
Bảng 3.15.	Mối liên quan giữa SNP <i>LIPC</i> rs2070895 với tăng TG	84
Bảng 3.16.	Mối liên quan giữa SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183 với rối loạn lipid máu.....	85
Bảng 3.17.	Mối liên quan giữa SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183 với giảm HDL-C....	86
Bảng 3.18.	Mối liên quan giữa SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183 với tăng LDL-C	87
Bảng 3.19.	Mối liên quan giữa SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183 với tăng TC	88
Bảng 3.20.	Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ với rối loạn lipid máu	90
Bảng 3.21.	Mối liên quan giữa tình trạng ăn mặn với rối loạn từng thành phần lipid máu	91
Bảng 3.22.	Mối liên quan giữa tình trạng béo phì với rối loạn từng thành phần lipid máu	92
Bảng 3.23.	Mối liên quan giữa hút thuốc lá với rối loạn từng thành phần lipid máu	93
Bảng 3.24.	Mối liên quan giữa uống rượu với rối loạn từng thành phần lipid máu.....	94

Bảng 3.25.	Mối liên quan giữa thời gian ngủ với rối loạn từng thành phần lipid máu	95
Bảng 3.26.	Mối liên quan giữa thời gian ngồi với rối loạn từng thành phần lipid máu	96
Bảng 3.27.	Phân tích đa biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu.....	97
Bảng 3.28.	Ảnh hưởng của SNP <i>LPL</i> rs320 với nguy cơ tăng LDL-C	98
Bảng 3.29.	Ảnh hưởng của SNP <i>LIPC</i> rs2070895 với nguy cơ tăng TG ...	99
Bảng 3.30.	Ảnh hưởng của SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183 với nguy cơ giảm HDL-C	99
Bảng 3.31.	Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với rối loạn lipid máu .	100
Bảng 3.32.	Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với tăng LDL-C	100
Bảng 3.33.	Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với tăng TG.....	101
Bảng 3.34.	Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với giảm HDL-C.....	101

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Cấu trúc và phân loại lipoprotein.....	7
Hình 1.2.	Chuyển hóa lipid theo con đường ngoại sinh và nội sinh.....	12
Hình 1.3.	Gen LPL và chuyển hóa lipid	22
Hình 1.4.	Gen LIPC và chuyển hóa lipid	25
Hình 1.5.	Gen NPC1L1 và chuyển hóa lipid	27
Hình 1.6.	Khung nghiên cứu về SNP <i>LPL</i> rs320, <i>LIPC</i> rs2070895, <i>NPC1L1</i> rs2072183 và các yếu tố liên quan với rối loạn lipid máu.....	48
Hình 2.1.	Sơ đồ thiết kế nghiên cứu và thực hiện nghiên cứu.....	53
Hình 2.2.	Một số trang thiết bị sử dụng trong sinh học phân tử.....	55
Hình 3.1.	Phân bố alen và kiểu gen của SNP <i>LPL</i> rs320	71
Hình 3.2.	Phân bố alen và kiểu gen của SNP <i>LIPC</i> rs2070895.....	72
Hình 3.3.	Phân bố kiểu alen và kiểu gen của SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183	73
Hình 3.4.	Sự phân bố tổng số alen nguy cơ ở quần thể nghiên cứu	89

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn lipid máu (RLLM) là một trong những yếu tố quan trọng cho việc hình thành và phát triển các bệnh tim mạch, đặc biệt là tổn thương mạch vành và mạch máu não mà biến chứng nguy hiểm là xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim, đột quỵ não, thậm chí làm cho người bệnh có thể tử vong [1], [2]. Tăng lipoprotein có tỷ trọng thấp (low density lipoprotein, LDL-C) là yếu tố nguy cơ gây tử vong đứng thứ 15 vào năm 1990, tăng lên thứ 11 vào năm 2007 và thứ 8 vào năm 2019 [3].

Trong những năm gần đây, tỷ lệ mắc RLLM đang tăng trên toàn cầu. Tại Việt Nam, tỷ lệ tăng cholesterol toàn phần (TC) ở người trưởng thành từ 30,5% năm 2015 tăng lên đến 44,1% năm 2021 theo Điều tra quốc gia về bệnh không lây nhiễm [4]. Tỷ lệ mắc RLLM ở dân số Trung Quốc từ 18 tuổi trở lên đã tăng từ 18,6% vào năm 2002 lên 40,4% vào năm 2012 [5]. Ở một số vùng nông thôn tỷ lệ mắc RLLM chiếm tỷ lệ khá cao: 53,1% tại Trung Quốc [6]; 56,62% tại Thái Lan [7]; 70,4% tại một số xã nông thôn Miền Bắc Việt Nam [8].

Nguyên nhân gây RLLM được biết đến là do ảnh hưởng của yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Một số yếu tố môi trường có liên quan với RLLM gồm lối sống ít vận động, ăn nhiều chất béo bão hòa, tình trạng thừa cân béo phì, sử dụng đồ uống có cồn và hút thuốc lá [1], [9]. Bên cạnh đó, tuổi trung niên từ 40-65 tuổi là độ tuổi mà con người thường có nhiều thay đổi cả về thể chất và tâm lý, đây là giai đoạn mà cơ thể con người bắt đầu xuất hiện các dấu hiệu lão hóa như suy giảm các cơ quan, gia tăng các bệnh liên quan đến rối loạn chuyển hóa [10].

Kết quả nghiên cứu liên quan hệ gen (genome wide association study, GWAS) cho thấy có 95 vị trí có liên quan đến chỉ số lipid máu ở người trưởng thành trong đó có các vị trí trên gen *CETP*, *LIPC*, *LPL*, *LCAT*, *ABCA1* và

PONI [11]. Bên cạnh đó, nghiên cứu các yếu tố di truyền quyết định tính nhạy cảm đối với bệnh tăng cholesterol máu đã chỉ ra một số gen có liên quan đến RLLM gồm các gen *APOB*, *APOA1*, *APOA4*, *APOA5*, *APOC3*, *LDLR*, *LPL*, *LIPC*, *NPC1L1* [12], [13]. Đặc điểm di truyền chủng tộc, sự khác nhau về yếu tố dinh dưỡng, hoạt động thể lực và yếu tố kinh tế xã hội có ảnh hưởng khác nhau đến mối quan hệ giữa gen và bệnh ở các dân tộc [14].

Dựa trên nghiên cứu về SNP ở các quần thể trên thế giới có liên quan với RLLM; tính phổ biến của alen thiếu số trong quần thể giúp tăng khả năng phát hiện mối liên quan; vị trí SNP nằm trên gen hoặc gần gen có cơ chế hoạt động liên quan với RLLM, nghiên cứu này quan tâm đến 3 gen có chức năng tham gia vào chuyển hóa lipid là gen *LPL*, *LIPC* và *NPC1L1*. Gen *LPL* mã hóa enzym LPL có tác dụng thủy phân triglyceride (TG) của chylomicron và lipoprotein có tỷ trọng rất thấp (very low density lipoprotein, VLDL-C) thành axit béo tự do và glycerol cho sự hấp thu của các tế bào ngoại vi [15]. Gen *LIPC* mã hóa cho enzym hepatic lipase (HL) tham gia trực tiếp vào quá trình chuyển hoá lipid, giúp chuyển đổi VLDL-C và IDL-C thành LDL-C, hỗ trợ vận chuyển lipoprotein có tỷ trọng cao (high density lipoprotein, HDL-C) mang cholesterol và chất béo trung tính từ máu đến gan [16], [17]. Gen *NPC1L1* mã hóa protein Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) là một protein xuyên màng đưa cholesterol tự do vào tế bào thông qua quá trình nội bào và đóng vai trò quan trọng trong việc hấp thụ cholesterol ở ruột [18], [19]. Một số nghiên cứu ở các quần thể khác nhau đã chỉ ra một số đa hình đơn nucleotide (single nucleotide polymorphism, SNP) thuộc gen *LIPC*, *LPL*, *NPC1L1* có liên quan với RLLM [17], [20], [21], [22].

Tại Việt Nam, nghiên cứu tìm hiểu mối liên quan giữa SNP *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 và *LPL* rs320 với RLLM còn rất ít. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm cung cấp thêm các bằng chứng về

mối liên quan giữa gen, một số yếu tố dinh dưỡng và lối sống với RLLM để góp phần tầm soát và điều trị RLLM bằng cách trả lời các câu hỏi nghiên cứu: (1) Sự phân bố của các SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183 ở người Việt Nam như thế nào? (2) Các SNP này liên quan với RLLM ở người trưởng thành trên thế giới có liên quan đến RLLM ở người trung niên Việt Nam hay không? (3) Yếu tố dinh dưỡng, yếu tố lối sống nào liên quan với RLLM? (4) Yếu tố dinh dưỡng, yếu tố lối sống có tác động đến mối liên quan giữa gen và RLLM như thế nào? Để có câu trả lời cho các câu hỏi nghiên cứu, chúng tôi thực hiện đề tài: **“Nghiên cứu một số đa hình gen, yếu tố dinh dưỡng và lối sống liên quan đến rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam (2018-2024)”** với giả thuyết nghiên cứu “SNP *LPL* rs320, SNP *LIPC* rs2070895, SNP *NPC1L1* rs2070895 và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống có liên quan với RLLM ở người trung niên tại Hà Nam”.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

- 1. Xác định tỷ lệ kiểu gen của 3 đa hình đơn nucleotide LPL rs320, LIPC rs2070895 và NPC1L1 rs2072183; phân tích mối liên quan giữa 3 đa hình trên với rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam.*
- 2. Phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam.*
- 3. Phân tích mối liên quan giữa gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam.*

ĐIỂM MỚI CỦA ĐỀ TÀI

Khác với các nghiên cứu chọn mẫu từ bệnh viện, đây là một trong rất ít nghiên cứu chọn mẫu lớn và đại diện từ cộng đồng để phân tích gen và phát hiện mối liên quan giữa gen và rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Việt Nam, đồng thời chỉ ra việc thực hiện xét nghiệm gen nhạy cảm với bệnh RLLM giúp mỗi cá nhân biết nguy cơ cao mắc bệnh với kết quả tin cậy và có thể thiết lập ở các phòng thí nghiệm với chi phí phù hợp.

Nghiên cứu đã cung cấp bộ số liệu về sự phân bố alen và kiểu gen của 3 SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183 ở người từ 40-64 tuổi trong cộng đồng. Tỷ lệ các mang các alen và kiểu gen đồng hợp tử nguy cơ đối với rối loạn lipid máu khá cao trong quần thể: 73% T và 55% TT của SNP *LPL* rs320; 61% G và 38,8% GG của SNP *LIPC* rs2070895; 57% G và 30% GG của SNP *NPC1L1* rs2072183.

Nghiên cứu phát hiện ở quần thể người Việt Nam, người mang kiểu gen dị hợp tử GA của SNP *LIPC* rs2070895 có nguy cơ mắc rối loạn TG cao hơn so với những người mang kiểu gen GG và AA ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình hiệu chỉnh với yếu tố dinh dưỡng gồm tình trạng béo phì, ăn mặn; yếu tố lối sống gồm hút thuốc lá, uống rượu, thời gian ngồi/ngày và thời gian ngủ/ngày.

Nghiên cứu cũng đã đưa ra được các quy trình phân tích kiểu gen của người tại SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 bằng phương pháp mỗi đặc hiệu alen (AS-PCR) và đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (RFLP-PCR). Các quy trình này có tính khả thi cao là cơ sở cho các nghiên cứu phân tích gen với các bệnh khác trong tương lai giúp phát hiện những người có nguy cơ cao mắc bệnh dựa vào phân tích gen, lối sống và dinh dưỡng, từ đó có thể thiết lập các biện pháp dự phòng hiệu quả, góp phần nâng cao sức khỏe nhân dân.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về lipid

1.1.1. Khái niệm lipid và các thành phần của lipid

- Khái niệm

Lipid là những phân tử kỵ nước được tìm thấy trong màng tế bào, duy trì tính nguyên vẹn của tế bào và cho phép tế bào chất chia thành ngăn tạo nên những cơ quan riêng biệt; là tiền thân của một số hormon và axit mật, là chất truyền tín hiệu ngoại bào và nội bào; là nguồn cung cấp năng lượng chính cho cơ thể; là nguồn năng lượng dự trữ lớn nhất trong cơ thể, dạng dự trữ là mỡ trung tính triglyceride tại mô mỡ [23].

- Thành phần của lipid

Các lipid chính có mặt trong máu là axit béo tự do, triglyceride (TG), cholesterol toàn phần (TC) trong đó có cholesterol tự do, cholesterol este (CE) và các phospholipid. Vì lipid không tan trong nước nên chúng được vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với các protein. Các axit béo tự do được vận chuyển chủ yếu dưới dạng albumin còn các lipid khác được lưu hành trong máu dưới dạng các phức hợp lipoprotein [25].

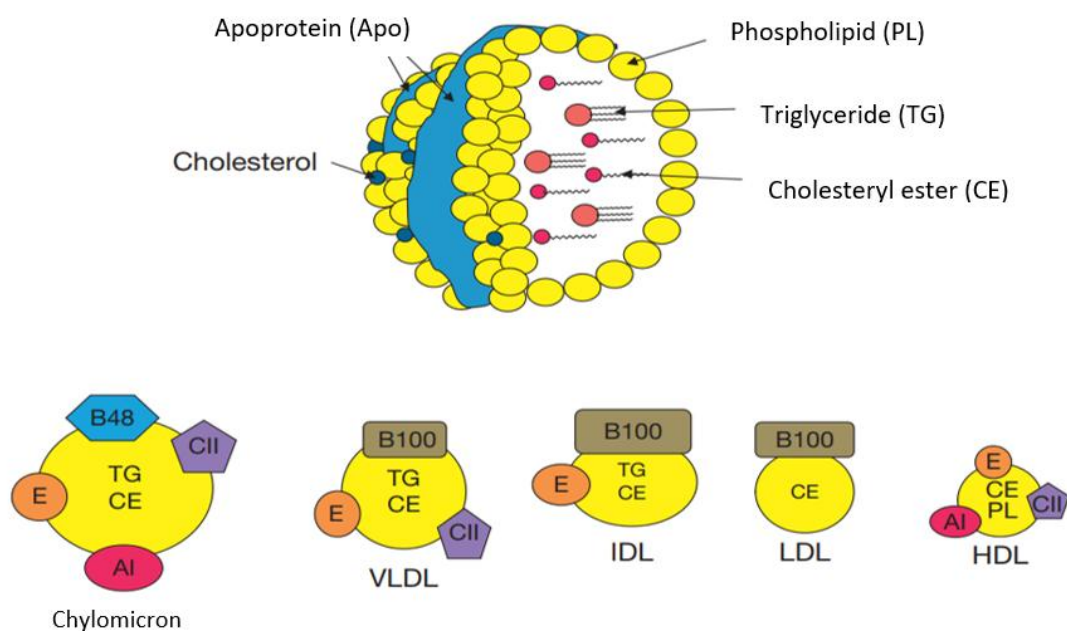
Triglyceride: TG bao gồm một phân tử glycerol và ba phân tử axit béo. TG ngoại sinh (từ chế độ ăn uống) được vận chuyển trong chylomicron có nguồn gốc từ ruột, trong khi TG có nguồn gốc nội sinh lưu thông trong VLDL-C có nguồn gốc từ gan. TG dưới tác dụng của enzyme LPL, thủy phân TG để giải phóng các axit béo tự do được dự trữ tại các mô và cơ [25].

Cholesterol: là một thành phần lipid quan trọng của hầu như tất cả các màng tế bào, cũng như là tiền chất của nhiều loại hormon như hormon sinh dục (estrogen, testosterone và progesterone) và corticosteroid (corticosterone, cortisol, cortisone và aldosterone). Ngoài ra, cholesterol phần lớn được chuyển đổi thành axit mật trong quá trình tổng hợp axit mật. Vì hầu như tất cả

các tế bào trong cơ thể đều cần cung cấp cholesterol liên tục, nên một loạt các cơ chế vận chuyển, sinh tổng hợp và điều hòa phức tạp đã tiến hóa ở người. Hơn nữa, cholesterol thường thu được từ quá trình hấp thụ cholesterol trong chế độ ăn uống, cholesterol mới được tổng hợp từ acetyl CoA trong cơ thể. Tuy nhiên, cholesterol không thể được chuyển hóa thành CO_2 và nước trong cơ thể vì các mô của con người không có các enzym có khả năng phân hủy cấu trúc vòng. Do đó, để ngăn ngừa sự tích tụ cholesterol có khả năng gây nguy hiểm trong cơ thể con người, cholesterol dư thừa phải được chuyển hóa thành các hợp chất khác và/hoặc bài tiết qua phân. Cholesterol phần lớn được bài tiết ra khỏi cơ thể dưới dạng phân tử không thay đổi (tức là ở cả dạng chưa este hóa và dạng este hóa) hoặc sau khi biến đổi sinh hóa thành các sản phẩm sterol khác như axit mật và hormon steroid [26].

Phospholipid: là thành phần chính của màng tế bào, tạo ra một rào cản bảo vệ tế bào và cho phép các quá trình tế bào diễn ra bên trong. Phospholipid có cấu trúc phân tử đặc biệt, bao gồm một phần đầu ưa nước và hai đuôi kỵ nước tham gia vào vận chuyển các chất qua màng tế bào và tham gia vào quá trình truyền tín hiệu giữa các tế bào [27].

Các loại lipoprotein: cholesterol trong cơ thể có được từ hai nguồn gồm tổng hợp tại gan và hấp thụ qua đường ăn uống, từ đó được vận chuyển đi khắp cơ thể. Vì cholesterol không tan trong nước nên không thể vận chuyển tự do trong huyết tương mà phải được vận chuyển trong các phức hợp phân tử gọi là lipoprotein. Cấu trúc tất cả các lipoprotein đều giống nhau, gồm 1 nhân lipid trung tính (là cholesterol ester hoặc triglyceride), một lớp áo ngoài là các lipid có tính phân cực nhiều hơn (cholesterol không ester hóa và phospholipid) và các apolipoprotein. Lớp áo bề mặt của lipoprotein có cấu trúc tương tự như màng của các tế bào huyết tương điển hình, với bề mặt phân cực của lipoprotein giúp cho các dạng lipid không tan trong nước như cholesterol ester và TG vận chuyển được trong huyết tương [28] (Hình 1.1).



Hình 1.1. Cấu trúc và phân loại lipoprotein [29]. Các ApoB48, ApoA1, ApoE và ApoCII trong các lipoprotein tham gia vận chuyển TG, CE và PL.

Dựa vào tỷ trọng, lipoprotein được phân thành 5 loại như sau [23] (Bảng 1.1):

Bảng 1.1. Phân loại lipoprotein [23]

Loại lipoprotein	Nguồn gốc	Tỷ trọng (g/mL)	Vận chuyển chủ yếu
Chylomicron	Ruột non	0,98	Triglyceride
Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL-C)	Gan	< 1,006	Triglyceride
Lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL)	Chuyển hóa của VLDL-C	1,006 - <1,019	
Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C)	Chuyển hóa của LDL-C	1,019 - < 1,063	Cholesterol
Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C)	Gan và ruột non	1,063 - <1,21	Cholesterol và Phospholipid

LDL-C có dạng hình cầu, bên trong là một nhân lipid và bên ngoài là lớp áo bao bọc, trong đó nhân lipid hầu hết là các phân tử cholesterol ester,

lớp áo bao bọc là lớp cholesterol không ester hóa và phospholipid cùng với một loại apoprotein là Apo B-100. LDL-C là loại lipoprotein chuyên chở cholesterol và có thể được loại ra khỏi máu bằng hai đường đó là khi đi qua gan (khoảng 75%) và khi đi đến các mô ngoài gan (khoảng 25%), việc thu nhận này thông qua hai cách: (1) dùng thụ thể LDL-C và (2) không dùng thụ thể LDL-C. Trung bình mỗi ngày có khoảng 30-40% tổng lượng LDL-C được loại ra khỏi hệ tuần hoàn trong đó 80% là thông qua con đường thụ thể LDL-C và đây cũng chính là cơ chế chính giúp loại bỏ LDL-C ra khỏi máu, ảnh hưởng trực tiếp tới nồng độ cholesterol và LDL-C huyết thanh. LDL-C tăng cao trong máu là một trong những nguyên nhân gây mắc các bệnh mạch vành [30].

HDL-C là một hạt lipoprotein với cấu trúc phân tử có thành phần không tan trong nước nằm bên trong (cholesterol ester và TG) và được bao bọc bên ngoài bởi các apolipoprotein ưa nước. HDL-C là phân tử nhỏ nhất trong số các lipoprotein huyết tương. Chúng là những phân tử không đồng nhất, hình dạng không giống nhau. Đa số HDL-C trong huyết tương có hình cầu, một số ít có dạng hình đĩa, đây là dạng mới hình thành của HDL-C, dạng này xuất hiện thoáng qua trước khi chuyển sang dạng hình cầu. HDL-C có thể được chia thành hai loại chính dựa theo tỷ trọng của chúng là HDL2 và HDL3. HDL-C được ghi nhận có tác dụng chống tạo thành xơ vữa động mạch do HDL-C có thể vận chuyển cholesterol ngược. Quá trình này gồm: (1) Các hạt HDL-C nhỏ được tạo ra từ gan và ruột, (2) Thu nhận các thành phần bề mặt từ chylomicron và tàn dư VLDL-C, (3) Thu nhận cholesterol tự do từ gan và thành mạch. Nồng độ HDL-C trong máu thấp là một trong những yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch do xơ vữa mạch máu [31].

1.1.2. Vai trò và nhu cầu của lipid trong cơ thể

1.1.2.1. Vai trò của lipid

Lipid có vai trò dự trữ và chuyển hóa năng lượng: một trong những chức năng chính của lipid là dự trữ năng lượng. Triglyceride được trữ trong

mô mỡ, hoạt động như một kho dự trữ năng lượng có thể được sử dụng trong thời gian nhịn ăn hoặc khi nhu cầu năng lượng tăng cao. Khi cơ thể cần năng lượng, lipase phân hủy TG thành glycerol và axit béo, sau đó được chuyển đổi thành adenosine triphosphate thông qua hô hấp tế bào [32].

Lipid tham gia cấu trúc và chức năng tế bào: lipid đóng vai trò then chốt trong việc duy trì tính toàn vẹn về cấu trúc và chức năng của màng tế bào. Phospholipid tạo nên lớp kép lipid, một cấu trúc động điều hòa sự vận chuyển các chất ra vào tế bào. Lipid tạo nên tính lưu động của màng, tác động đến nhiều quá trình khác nhau của tế bào, bao gồm truyền tín hiệu và vận chuyển chất dinh dưỡng [32].

Lipid tham gia vào tổng hợp hormon: hormon steroid, có nguồn gốc từ cholesterol, là những chất truyền tin quan trọng điều chỉnh nhiều quá trình sinh lý khác nhau. Ví dụ, estrogen và testosterone ảnh hưởng đến chức năng sinh sản, trong khi cortisol và aldosterone tham gia vào cân bằng điện giải. Sự tổng hợp các hormon này nhấn mạnh vai trò quan trọng của lipid trong việc điều phối các con đường truyền tín hiệu hormon [32].

Lipid điều hòa truyền tín hiệu: lipid đóng vai trò là các phân tử truyền tín hiệu quan trọng, tham gia vào các con đường truyền tín hiệu tế bào phức tạp. Eicosanoid có nguồn gốc từ axit béo chưa bão hòa đa, hoạt động như hormon tại chỗ, điều hòa tình trạng viêm, đông máu và đáp ứng miễn dịch. Việc hiểu rõ các con đường truyền tín hiệu qua trung gian lipid này rất quan trọng để làm sáng tỏ sự phức tạp của các quá trình sinh lý và phát triển các biện pháp can thiệp điều trị có mục tiêu [32].

Lipid tham gia vào cấu trúc và chức năng não bộ, thần kinh: não bộ có tỷ lệ đáng kể lipid và phụ thuộc vào các phân tử này để hoạt động bình thường. Phospholipid là thành phần thiết yếu của màng tế bào thần kinh, góp phần vào quá trình truyền tín hiệu và dẫn truyền synap. Axit béo Omega-3, một loại chất béo không bão hòa đa, đặc biệt quan trọng đối với sức khỏe não bộ, đóng vai trò trong chức năng nhận thức và điều hòa tâm trạng [32].

Lipid đóng vai trò là chất mang cho các vitamin tan trong chất béo (A, D, E và K). Các vitamin này thiết yếu cho nhiều chức năng sinh lý, được vận chuyển trong máu dưới dạng liên kết với lipoprotein. Lipid tạo điều kiện thuận lợi cho việc hấp thụ và vận chuyển các vitamin và đảm bảo chúng có sẵn cho các quá trình trao đổi chất [33].

1.1.2.2. Nhu cầu lipid

Nhu cầu lipid cho người trưởng thành Việt Nam được khuyến nghị không quá 25% tổng năng lượng tổng số. Riêng phụ nữ mang thai hoặc cho con bú, nhu cầu lipid được khuyến nghị cao hơn, từ 25% đến 30% năng lượng tổng số. Khuyến nghị về tỷ lệ lipid động vật/lipid tổng số đối với người trưởng thành không nên vượt quá 60% [34].

Đối với axit béo, khuyến nghị quan trọng vẫn là các axit béo bão hòa không được vượt quá 10% năng lượng khẩu phần bằng cách tăng cường sử dụng các loại dầu thực vật và hạn chế tiêu thụ các loại mỡ động vật. Các axit béo chưa bão hòa phải đảm bảo cung cấp từ 11% đến 15% tùy thuộc từng nhóm tuổi và tình trạng sinh lý của mỗi cá thể [34].

1.1.3. Chuyển hóa lipid

Quá trình chuyển hóa lipid trong cơ thể diễn ra qua ba giai đoạn chính: (1) hấp thụ lipid, (2) tổng hợp và dự trữ lipid, cùng với (3) quá trình phân hủy lipid để giải phóng năng lượng. Mỗi giai đoạn đều có vai trò quan trọng và được điều chỉnh bởi nhiều yếu tố sinh hóa và nội tiết [35].

- Hấp thụ lipid: lipid vào cơ thể được phân giải chủ yếu tại ruột non. Dưới tác dụng của muối mật và enzym lipase, lipid được nhũ tương hóa và phân cắt tạo thành các hạt micelle rồi được phân giải thành axit béo tự do và monoglyceride để có thể hấp thụ vào tế bào niêm mạc ruột. Tại mạng lưới nội chất của tế bào niêm mạc ruột xảy ra quá trình tái tổng hợp axit béo tự do và monoglyceride thành TG. TG này kết hợp với cholesterol, phospholipid và lipoprotein tạo thành những hạt chylomicron hình cầu. Chylomicron được vận chuyển đến bộ máy golgi, tiếp tục kết hợp thêm với TG làm cho kích thước

của chylomicron tăng lên nhanh. Các hạt chylomicron khuếch tán ra cạnh của tế bào biểu mô, rồi được vận chuyển vào khoảng kẽ tế bào theo cơ chế xuất bào. Từ khoảng kẽ, các chylomicron đi vào ống bạch huyết trung tâm của nhung mao rồi theo hệ mạch bạch huyết qua ống ngực để vào các tĩnh mạch dưới đòn và được phân phối đi khắp thể theo hệ tuần hoàn [36].

- Chuyển hóa: lipid sau khi hấp thu được đưa vào máu và thực hiện chu trình chuyển hóa phức tạp. Cơ thể chuyển hóa lipid theo hai con đường gồm nội sinh và ngoại sinh (Hình 1.2).

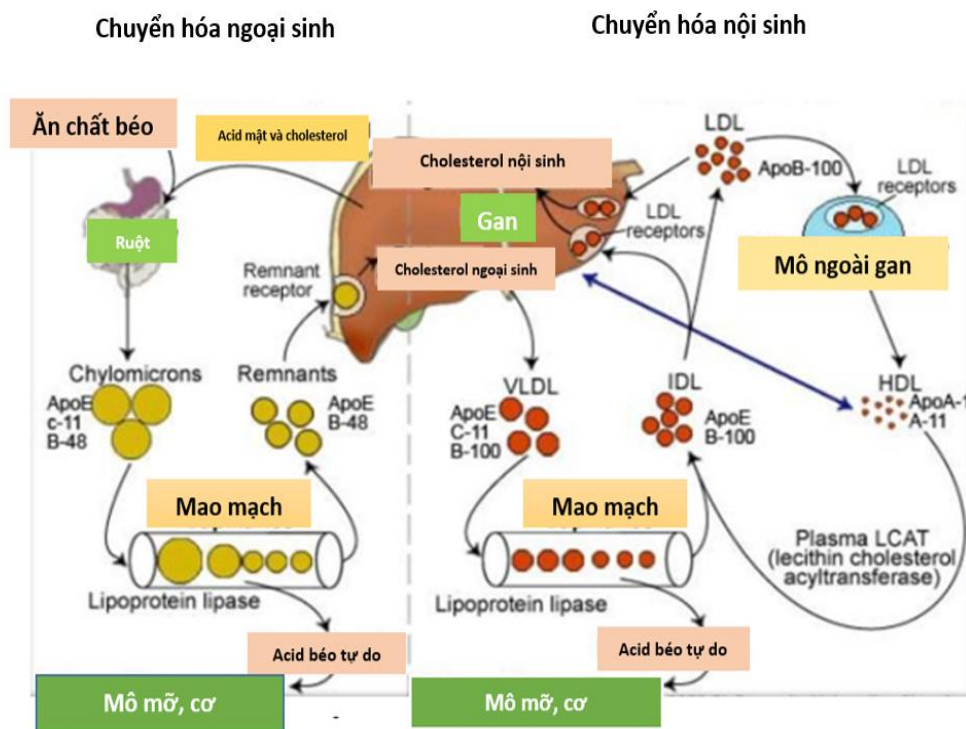
Chuyển hóa lipid ngoại sinh: cholesterol và TG được đưa từ ngoài vào cơ thể theo đường ăn, uống. Chylomicron được hình thành từ ruột non (chứa nhiều TG từ thức ăn) được hấp thu qua niêm mạc ruột vào hệ tuần hoàn. Dưới tác dụng của LPL, có tới 70%-80% TG trong chylomicron bị phân hủy, giải phóng axit béo tự do. Chylomicron còn lại có thành phần cholesterol este hóa cao hơn so với TG được chuyển về gan. Tại gan, cholesterol tham gia vào hình thành axit mật và TG tham gia tạo VLDL-C. VLDL-C từ gan đi vào hệ tuần hoàn để bắt đầu con đường chuyển hóa lipid nội sinh [24].

Chuyển hóa lipid nội sinh: đường nội sinh phức tạp hơn đường ngoại sinh. Đường nội sinh chuyển hóa cả bốn loại lipoprotein gồm VLDL-C, LDL-C, HDL-C, IDL-C theo một trật tự chính xác, TG và cholesterol từ gan đến các mô ngoại biên (VLDL-C, IDL, LDL-C đảm nhiệm) hoặc chuyển lượng cholesterol dư thừa từ mô ngoại biên về để tái chế hoặc để thải tiết (HDL-C đảm nhiệm). Đường nội sinh bắt đầu từ việc tổng hợp VLDL-C ở gan. Nhân của VLDL-C chứa chủ yếu là TG và một lượng vừa phải cholesterol ester. Thành phần TG của VLDL-C chủ yếu là từ nguồn ngoại sinh và một phần nhỏ là do gan tổng hợp. Gan phóng thích VLDL-C vào huyết tương [37].

Trong huyết tương, VLDL-C sẽ chịu tác dụng của lipoprotein lipase ở màng mao mạch. Tương tự như chylomicron, lipoprotein lipase thủy phân hầu hết TG của VLDL-C, giải phóng axit béo cho mô sử dụng. Sự thủy phân này xảy ra từ từ làm VLDL-C sẽ nhỏ dần lại và đặc dần lại. “Phần còn lại” sau

cùng của VLDL-C được gọi là IDL-C, có tỷ trọng nhẹ hơn LDL-C và nặng hơn VLDL-C. Số phận của IDL-C giống như “phần dư” của chylomicron nhưng điểm khác biệt là một nửa lượng IDL-C không bị gan giáng hóa mà trải qua một vài phản ứng để chuyển thành LDL-C. Như vậy, lượng LDL-C trong huyết tương chịu ảnh hưởng trực tiếp bởi lượng VLDL-C được tổng hợp và giáng hóa.

Sự thu nhận IDL-C của gan cần apoprotein E, hiện diện ở bề mặt của VLDL-C khi VLDL-C bắt đầu thủy phân. Mặt khác, khi chuyển thành IDL-C, IDL-C bị lấy đi nhiều TG trong nhân và nhiều protein bề mặt nhận thêm cholesterol ester. Vì vậy, khi LDL-C được hình thành thì nhân của nó chủ yếu là cholesterol ester và apoprotein B (là protein duy nhất còn lại từ các protein bề mặt của VLDL-C).



Hình 1.2. Chuyển hóa lipid theo con đường ngoại sinh và nội sinh [38]

1.2. Tổng quan rối loạn lipid máu

1.2.1. Khái niệm

Rối loạn lipid máu là tình trạng bệnh lý khi có một hoặc nhiều thông số lipid bị rối loạn (tăng TC hoặc tăng TG, hoặc tăng LDL-C, hoặc giảm HDL-C). RLLM thường được phát hiện cùng lúc với một số bệnh lý tim mạch, nội tiết, chuyển hóa, đồng thời RLLM cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh lý này. Nguyên nhân của RLLM có thể do nguyên phát như di truyền hoặc thứ phát do chế độ dinh dưỡng, lối sống không hợp lý. Điều trị RLLM đã được đề cập là thay đổi lối sống gồm tăng cường vận động thể lực, thay đổi chế độ ăn (hạn chế bia rượu, mỡ động vật...) hoặc dùng thuốc giảm lipid máu. Điều trị RLLM góp phần vào điều trị bệnh nguyên của nhiều bệnh tim mạch, nội tiết, chuyển hóa [1].

1.2.2. Chẩn đoán rối loạn lipid máu

Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thành phần lipid máu: TC, TG, HDL-C và LDL-C theo NCEP ATPIII.

Bảng 1.2. Đánh giá các mức độ rối loạn lipid máu theo NCEP ATPIII (2001)

TC		HDL-C	
< 5,17 (< 200 mg/dL)	Bình thường	< 1,03 (< 40 mg/dL)	Thấp
5,17 - 6,18 (200 - 239 mg/dL)	Giới hạn cao	≥ 1,55 (≥ 60 mg/dL)	Cao
≥ 6,20 (≥ 240 mg/dL)	Cao		
LDL-C		TG	
< 2,58 (< 100 mg/dL)	Tối ưu	< 1,695 (< 150 mg/dL)	Bình thường
2,58 - 3,33 (100 mg/dL - 129 mg/dL)	Gần tối ưu	1,695 - 2,249 (150 mg/dL - 199 mg/dL)	Giới hạn cao
3,36 - 4,11 (130 mg/dL - 159 mg/dL)	Giới hạn cao	2,26 - 5,639 (200 mg/dL - 499 mg/dL)	Cao
4,13 - 4,88 (160 mg/dL - 189 mg/dL)	Cao	≥ 5,65 (≥ 500 mg/dL)	Rất cao
≥ 4,91 (≥ 190 mg/dL)	Rất cao		

Bảng 1.3. Đánh giá các mức độ rối loạn lipid máu theo Hướng dẫn của Bộ Y tế

Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm các thông số lipid khi có một hoặc nhiều rối loạn như sau [1]:

Thành phần	Chỉ số xét nghiệm
Cholesterol toàn phần	> 5,2 mmol/L (200mg/dL)
Triglyceride	> 1,7 mmol/L (150mg/dL)
LDL-C	> 2,58 mmol/L (100mg/dL)
HDL-C	< 1,03 mmol/L (40 mmol/L)

1.2.3. Nguyên nhân gây rối loạn lipid máu

1.2.3.1. Rối loạn lipid máu nguyên phát

Rối loạn lipid máu nguyên phát do đột biến gen làm tăng tổng hợp quá mức TC, LDL-C hoặc giảm tổng hợp HDL-C hoặc giảm thanh thải TC, TG, LDL-C hoặc tăng thanh thải HDL-C. RLLM nguyên phát thường xảy ra sớm, gồm:

Tăng triglyceride nguyên phát: đây là bệnh di truyền theo gen lặn, biểu hiện ở người không bị béo phì nhưng có gan, lách to, thiếu máu giảm tiểu cầu, nặng hơn có thể gây viêm tụy cấp [23].

Tăng lipid máu hỗn hợp: là bệnh cảnh di truyền khi trong gia đình có nhiều người cùng mắc bệnh, có thể là do tăng tổng hợp hoặc giảm thoái hóa các lipoprotein [23].

1.2.3.2. Rối loạn lipid máu thứ phát

Rối loạn lipid máu thứ phát do lối sống tĩnh tại, dùng nhiều rượu/bia, sử dụng thức ăn chứa nhiều chất béo bão hòa. Bên cạnh đó, các nguyên nhân thứ phát khác được ghi nhận là do mắc các bệnh như đái tháo đường, bệnh thận mạn tính, suy gan, suy giáp, dùng một số thuốc chẹn beta giao cảm, dùng thuốc chứa estrogen, corticoide [23].

1.2.4. Hậu quả của rối loạn lipid máu

RLLM được biết đến là yếu tố nguy cơ và nguyên nhân gây ra nhiều

bệnh như các bệnh tim mạch (xơ vữa mạch máu, nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não), tăng huyết áp, các bệnh chuyển hóa (đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa), gan nhiễm mỡ.

- Xơ vữa động mạch: là một căn bệnh đặc trưng bởi sự tích tụ lipid, các thành phần xơ và vôi hóa bên trong các động mạch lớn. Xơ vữa động mạch là yếu tố nguy cơ chính gây bệnh tim mạch, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Xơ vữa động mạch bắt đầu bằng hoạt hóa nội mạc và sau đó là sự tích tụ lipid, các thành phần xơ và vôi hóa, kích hoạt sự thu hẹp mạch máu và kích hoạt các con đường gây viêm. Mảng xơ vữa đã hình thành cùng với các quá trình này dẫn đến các biến chứng tim mạch [39].

- Gan nhiễm mỡ: gan đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa lipid. Gan cũng là trung tâm tổng hợp axit béo và luân chuyển lipid thông qua quá trình tổng hợp lipoprotein. Sự tích tụ các giọt lipid trong tế bào gan dẫn đến tình trạng gan nhiễm mỡ, đó là do thay đổi quá trình oxy hóa β , tiết lipoprotein tỷ trọng rất thấp và thay đổi các con đường liên quan đến quá trình tổng hợp axit béo [40].

Viêm tụy cấp: TG tăng cao có thể dẫn đến viêm tụy cấp. Các nghiên cứu theo nhóm chỉ ra rằng viêm tụy cấp có thể xảy ra ở 3% những người có nồng độ TG từ 10 đến 20 mmol/L (885 -1770 mg/dL) và 15% những người có mức > 20 mmol/L (1770 mg/dL) [25].

1.3. Gen và rối loạn lipid máu

1.3.1. Một số gen liên quan với rối loạn lipid máu

Gen là một đoạn phân tử ADN có chức năng di truyền xác định. Nghiên cứu về gen liên quan đến bệnh đã được thực hiện trong các nhiều năm gần đây. Các nghiên cứu di truyền có thể giúp đưa ra cá thể hóa các phương pháp điều trị với sự hiểu biết chính xác về những người có nguy cơ đối với các bệnh, nhất là các bệnh đang có xu hướng gia tăng và để lại những hậu quả

nặng nề cho cá nhân và xã hội như bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, ung thư.... Điều này mang lại phương pháp tiếp cận có hệ thống để chữa bệnh, giúp phát hiện bệnh nhanh ở giai đoạn đầu, xác định chính xác đặc điểm của bệnh và chỉ định các biện pháp phòng ngừa cần thiết. Ngoài ra, việc phát hiện kịp thời và tìm ra sự liên kết của các biến thể di truyền với các bệnh sẽ giúp cá nhân hóa điều trị theo biến thể di truyền, giảm các tác dụng phụ khi dùng thuốc [41], [42].

Đột biến là sự thay đổi trong trình tự ADN của sinh vật. Đột biến có thể là lỗi trong quá trình sao chép ADN giai đoạn phân chia tế bào, tiếp xúc với chất gây đột biến hoặc nhiễm vi-rút. Đột biến dòng mầm (xảy ra ở trứng và tinh trùng) có thể di truyền cho con cái, trong khi đột biến soma (xảy ra ở tế bào cơ thể) không di truyền.

Ngày nay, thế giới đang bước vào kỷ nguyên y học cá nhân hóa, trong đó cấu tạo gen của cá nhân sẽ quyết định cách điều trị, phòng ngừa bệnh, do đó việc hiểu cơ sở di truyền của các bệnh đang trở nên rất quan trọng ví dụ gen nào khiến cá nhân dễ mắc bệnh, tương tác gen nào ảnh hưởng đến nguy cơ mắc bệnh và các biến thể di truyền hiếm góp phần gây bệnh như thế nào [42].

Ngày càng nhiều bằng chứng chỉ ra gen là yếu tố quan trọng liên quan đến RLLM. RLLM di truyền thường gặp nhất là tăng cholesterol máu gia đình do đột biến ở gen mã hóa cho thụ thể của LDL-C. Ở người bình thường có 100% số thụ thể của LDL-C thì các tế bào của người bị RLLM thể dị hợp tử chỉ có khoảng 50%, còn của người đồng hợp tử hầu như không có thụ thể LDL-C. Thụ thể LDL-C có trên bề mặt tế bào của hầu hết các tế bào trong cơ thể, nhờ có thụ thể này mà tế bào có thể thu nhận cholesterol từ LDL-C. Do đó khi thụ thể LDL-C giảm dẫn đến tăng cholesterol trong máu [43].

Nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trên các quần thể khác nhau về mối liên quan giữa gen và RLLM. Các nghiên cứu cho thấy gen có liên quan đến rối loạn lipid máu ở người bao gồm các gen mã hóa apolipoprotein (*APOB*, *APOE*, *APOC1*), gen mã hóa thụ thể lipoprotein và các protein liên quan (*LDLR*, *LPA*, *SCARB1*...), gen mã hóa các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa lipoprotein (*LPL*, *LIPC*, *LCAT*...), gen mã hóa các chất vận chuyển lipid (*NPC1L1*, *CETP*...) [13], [51], [45].

Đa hình đơn nucleotide (SNP): là sự đa dạng biến đổi di truyền phổ biến ở con người khi một nucleotide (A, C, G hoặc T) trong trình tự ADN bị thay thế bằng một nucleotide khác. SNP thường xuất hiện ở ít nhất 1% dân số và tạo ra sự khác biệt di truyền phổ biến nhất giữa các cá nhân ở loài người. Mặc dù nhiều SNP không ảnh hưởng đến sức khỏe, tuy nhiên có một số SNP có thể làm tăng nguy cơ mắc một số bệnh. Một số SNP ảnh hưởng đến cách cơ thể phản ứng với một số loại thuốc đặc biệt [46].

Một số gen liên quan với rối loạn lipid máu gồm các gen sau đây:

Gen *APOB*

Gen *APOB* nằm trên nhiễm sắc thể 2p24.1 mã hóa hai dạng đồng phân của apolipoprotein-B; apoB-48 và apoB-100. ApoB-100 được tổng hợp trong gan và là loại apolipoprotein duy nhất của LDL-C. ApoB-100 duy trì tính toàn vẹn về mặt cấu trúc của hạt LDL-C và cho phép LDL-C liên kết với thụ thể LDL-C. Một số ít đột biến trong gen *APOB* gây ra liên kết khiếm khuyết của LDL-C với thụ thể LDL-C và gây ra tăng cholesterol máu gia đình (Familial hypercholesterolemia, FH). Nhiều SNP liên quan đến các thành phần lipid huyết thanh, thường là mức LDL-C như SNP rs693, rs562338, rs506585, rs515135, rs1367117, rs7575840,... [47], [48].

Gen *APOE*

Apolipoprotein E (ApoE) là apolipoprotein chính của lipoprotein giàu TG như chylomicron và VLDL-C. ApoE làm trung gian cho quá trình

dị hóa các lipoprotein này bằng cách liên kết với các thụ thể của nó ở gan và các mô ngoại vi. Một đột biến ở gen *APOE* (p.Leu167del) gây suy giảm khả năng thanh thải chylomicron và VLDL-C và kéo theo tình trạng tăng cholesterol máu [49], [50].

Gen *LCAT*

Gen *LCAT* nằm trên nhiễm sắc thể 16 (16q22) gồm 6 exon, trải dài 4200 cặp bazơ. Gen này giúp cơ thể sản xuất enzym lecithin cholesterol acyltransferase (*LCAT*), một enzym rất quan trọng cho con đường vận chuyển cholesterol ngược bằng cách chuyển đổi cholesterol thành cholesteryl ester trong máu và mô. Đột biến ở gen *LCAT* dẫn đến thiếu hụt *LCAT*, một rối loạn di truyền hiếm gặp liên quan đến nồng độ HDL-C thấp gây nên các biến chứng nghiêm trọng, bao gồm đục giác mạc, thiếu máu tan máu và các bệnh về thận [51], [52].

Gen *LDLR*

Phần lớn người bệnh mắc FH đều có đột biến ở gen *LDLR* tại vị trí 19p13.2. Năm loại đột biến khác nhau ở gen *LDLR* đã được mô tả theo tác động của đột biến lên chức năng của protein *LDLR* gồm 4 loại đột biến khác nhau gây ra khiếm khuyết ở một trong 4 bước của quá trình hấp thụ và phân hủy LDL-C như (1) vận chuyển, (2) liên kết, (3) chuyển hóa và (4) tái chế, và loại thứ năm tạo ra các alen. Các biến thể này được phân bố khắp gen mà không tập trung ở bất kỳ vùng cụ thể nào hoặc miền nào của gen *LDLR*. Một số SNP đạt đến mức độ liên kết đáng kể trên toàn bộ hệ gen với mức LDL-C huyết tương đã được xác định trong GWA [53], [54].

Gen *LPL*

Gen *LPL* tại vị trí 8p21.3 mã hóa enzym *LPL*. *LPL* xúc tác quá trình thủy phân TG trong các hạt chylomicron và VLDL-C. Vai trò của gen trong quá trình hấp thụ tế bào qua trung gian thụ thể của các phần còn lại của chylomicron và lipoprotein cũng được mô tả. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng các đột biến trên gen *LPL* như D9N và N291S gây ra sự gia tăng mức TC và TG và làm giảm mức HDL-C tạo ra tăng cholesterol máu [17].

Gen *LIPC*

Gen *LIPC* tại vị trí 15q21.3 mã hóa hepatic lipase (HL) gan, một loại enzym xúc tác quá trình thủy phân TG và phospholipid trong các tàn dư chylomicron, IDL-C và HDL-C. Quá trình này chuyển đổi IDL-C thành LDL-C, đồng thời cũng tham gia vào quá trình hấp thu lipoprotein qua trung gian thụ thể bởi các tế bào. Mọi liên quan giữa các mức lipid huyết thanh và các biến thể phổ biến của vùng khởi động gen *LIPC* đã được nghiên cứu sâu rộng trong thập kỷ qua. Các SNP C250A, C514T và C480T của vùng khởi động *LIPC* đã được chứng minh là có liên quan đến mức HDL-C cao hơn ở các quần thể khác nhau. Một số SNP trên gen *LIPC* liên quan đến các thông số lipid huyết thanh, chủ yếu là mức HDL-C có ý nghĩa thống kê trên toàn bộ hệ gen đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu ở các quần thể khác nhau [55].

Gen *NPC1L1*

Gen *NPC1L1* tại vị trí 7p13 mã hóa protein giống Niemann-Pick C1-1, đây là protein xuyên màng liên quan đến quá trình hấp thụ cholesterol trong chế độ ăn uống ở ruột và quá trình hấp thụ cholesterol trong lòng ống mật trở lại tế bào gan. Ức chế gen *NPC1L1* để giảm hấp thu cholesterol ở ruột non vào máu và ở ống mật vào gan đã được sử dụng để sản xuất thuốc Ezetimibe hạ cholesterol máu đã được thương mại hóa [56] [57]. Sự liên kết của các biến thể gen *NPC1L1* với mức TC và LDL-C đã được quan sát thấy trong các nghiên cứu. Các SNP này bao gồm SNP rs2072183, rs17655652, rs41279633, rs217434 và rs3187907 [58], [59].

Gen *CETP*

Gen *CETP* (16q13) mã hóa protein huyết tương, liên quan đến việc chuyển este cholesteryl từ các hạt HDL-C sang các lipoprotein khác như VLDL-C, IDL-C và LDL-C. Quá trình này rất quan trọng trong vận chuyển cholesterol ngược từ các mô ngoại vi đến gan. Mọi liên quan đáng kể giữa *CETP* và tăng TC, tăng LDL-C, giảm HDL-C đã được quan sát thấy ở những cá nhân bị tăng cholesterol máu. Mọi liên quan của các biến thể phổ biến trên gen *CETP* với các đặc điểm lipid huyết thanh, đặc biệt là mức

HDL-C đã được quan sát thấy trong nhiều GWA và phân tích tổng hợp trên các quần thể khác nhau [60].

Như vậy nguyên nhân gây RLLM ngoài các nguyên nhân thứ phát như lối sống, ăn nhiều chất béo bão hòa, mắc các bệnh như đái tháo đường, suy thận mạn, suy giáp, do dùng thuốc còn có nguyên nhân nguyên phát do yếu tố di truyền mang lại. Vì vậy, nếu xác định được các gen nguy cơ đối với bệnh RLLM, có tính đến ảnh hưởng của các yếu tố liên quan sẽ giúp cho cá nhân, cộng đồng dự phòng, điều trị RLLM, đồng thời làm giảm các biến chứng mà căn bệnh này mang lại.

Dựa trên kết quả từ nghiên cứu GWA, các nghiên cứu về gen liên quan với RLLM đã được công bố trên các tạp chí uy tín, tổng quan tài liệu cơ chế hoạt động của gen, thông tin về tỷ lệ alen nhỏ trong quần thể, tính khả thi khi thực hiện thí nghiệm phân tích gen, SNP của 3 gen được lựa chọn vào nghiên cứu gồm SNP rs320 thuộc gen *LPL*, rs2070895 thuộc gen *LIPC* và rs2072183 thuộc gen *NPC1L1*.

1.3.2. Đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 và rối loạn lipid máu

1.3.2.1. Đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320

Gen *LPL* nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 8, bao gồm 10 exon và 9 intron, với chiều dài là 30kb. Gen mã hóa cho protein gồm 475 amino axit là enzym LPL, đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa lipid [61].

Gen *LPL* có trên bề mặt của các tế bào nội mô của mao mạch, được tổng hợp chủ yếu trong mô mỡ và mô cơ sau đó được tiết ra và liên kết với glycosaminoglycan trên tế bào nội mô của mao mạch. Enzym LPL có tác dụng thủy phân triglyceride của chylomicron và VLDL-C thành axit béo tự do và glycerol. Axit béo được đưa tới các tế bào ngoại vi để cung cấp năng lượng. Các sản phẩm trung gian IDL-C, LDL-C được đưa về gan bằng liên kết với các thụ thể tại gan [62].

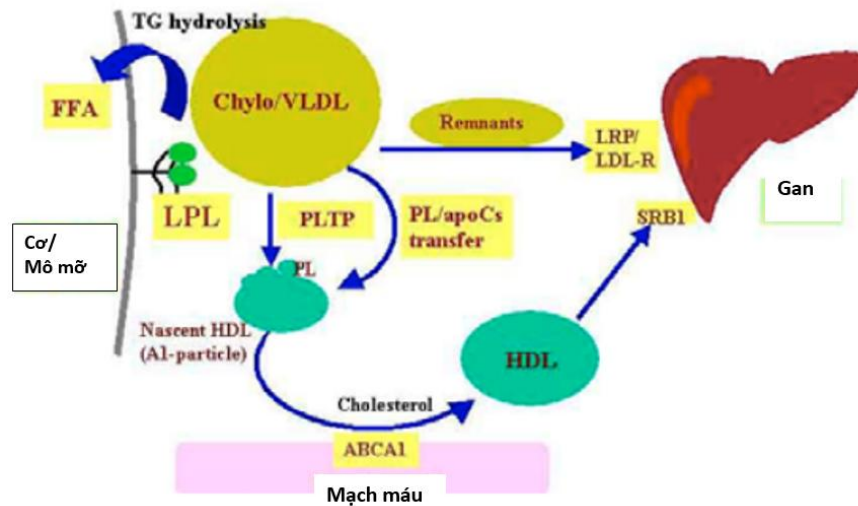
LPL góp phần vào quá trình chuyển hóa TG và HDL-C, dẫn đến giảm TG và tăng HDL-C. TG chủ yếu được vận chuyển trong chylomicron và VLDL, được thủy phân bởi *LPL* có trong nội mô mạch máu của các mô ngoại vi/cơ và mô mỡ. Quá trình phân giải lipid do *LPL* tạo ra các hạt dư thừa thiếu TG, giúp cho việc loại bỏ nhanh chóng các hạt này bởi các thụ thể ở gan như thụ thể LDLR và protein liên quan đến thụ thể LDL (LRP). Quá trình thủy phân TG bởi *LPL* cũng đóng vai trò thiết yếu trong quá trình trưởng thành của HDL-C. HDL-C mới hình thành (apoAI chứa rất ít phospholipid) lấy phần lớn phospholipid từ các hạt dư thừa, các hạt HDL-C này lần lượt có thể loại bỏ phospholipid/cholesterol từ các mô ngoại vi (bởi *ABCA1*) và tạo điều kiện thuận lợi cho việc thanh thải chúng tại gan (bởi *SRB-1*), quá trình này còn được gọi là vận chuyển cholesterol ngược (Hình 1.3).

Gen *LPL* và hormon có liên kết chặt chẽ trong việc điều chỉnh quá trình chuyển hóa lipid. *LPL* là enzym phân hủy triglyceride trong lipoprotein, giải phóng axit béo để tạo năng lượng hoặc dự trữ. Một số hormon: hormon tăng trưởng, insulin và estrogen ảnh hưởng đến hoạt động và biểu hiện của gen *LPL*, tác động đến quá trình dự trữ và sử dụng chất béo [63], [64].

Đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320 nằm ở vị trí 8:19961566 tại intron, trên gen *LPL*, đây là đa hình thường được tìm thấy trong nhiều các nghiên cứu khác nhau trong đó alen gốc là alen T và dạng biến đổi là alen G. Dạng Nghiên cứu của Ezzat (2023) trên những người bệnh đái tháo đường cho thấy những người đái tháo đường có kiểu gen TT của SNP *LPL* rs320 mắc RLLM nhiều hơn so với những người có kiểu gen TG và GG ($p = 0,034$) [65].

SNP *LPL* rs320 có ảnh hưởng lớn đến mức lipid, gây rối loạn lipid máu ở người Ả rập với sự tăng đáng kể số người bị RLLM ở những người có kiểu gen TT so với số người bị RLLM ở người có kiểu gen TG và GG [66]. Mặt khác, đa hình này còn liên quan đến mức HDL-C, một lipoprotein tỷ trọng cao có chức năng quan trọng là vận chuyển cholesterol dư thừa từ các

mô, cơ quan, mạch máu về gan để xử lý, tại gan các cholesterol sẽ được chuyển hóa và thải ra khỏi cơ thể, làm giảm tích tụ cholesterol trong máu và trong các mô.



Hình 1.3. Gen LPL và chuyển hóa lipid [67]

1.3.2.2. Đa hình đơn nucleotide LIPC rs2070895

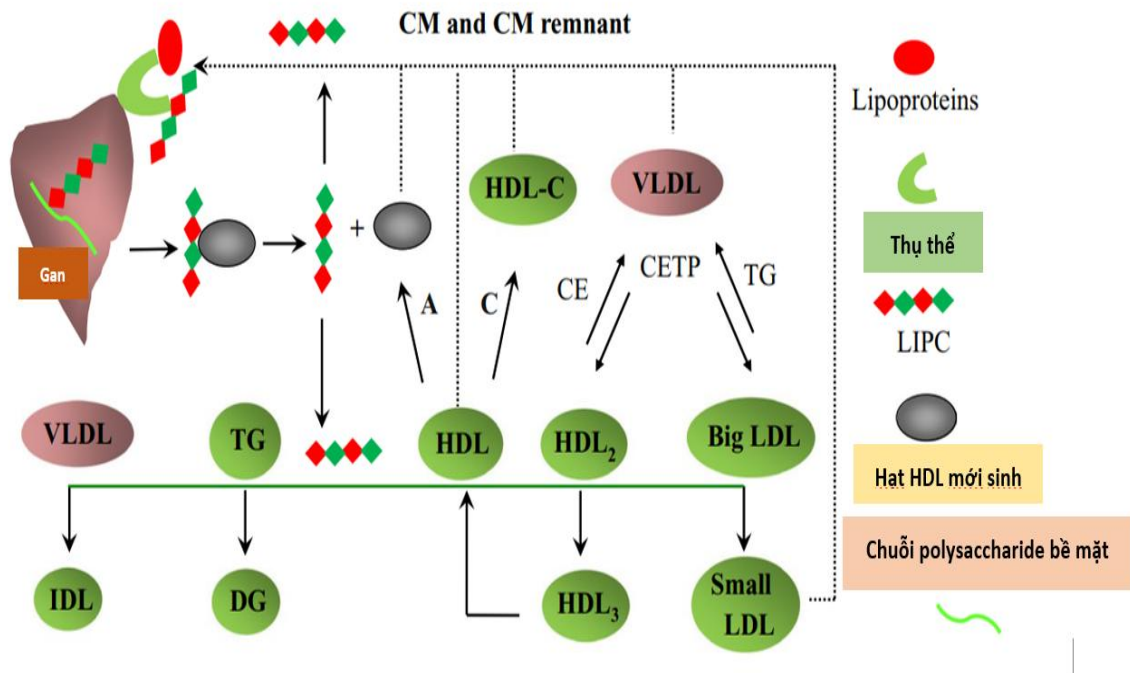
Gen Lipase C (*LIPC*) nằm trên nhiễm sắc thể 15 tại vị trí 15q21.3, gồm 9 exon và 8 intron mã hóa cho enzym hepatic lipaza (HL). Enzym HL tham gia trực tiếp vào quá trình chuyển hoá lipid máu, giúp chuyển đổi VLDL-C và IDL-C thành LDL-C, hỗ trợ vận chuyển HDL-C mang cholesterol và chất béo trung tính từ máu đến gan. LIPC được biểu hiện chủ yếu ở các tế bào nội mô của gan [16].

LIPC là một enzym ngoại bào đóng vai trò quan trọng trong quá trình thủy phân, vận chuyển và hấp thụ lipid huyết tương và lipoprotein thông qua thủy phân triacylglycerol và có chức năng liên kết phối tử. LIPC tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ phần còn lại của lipoprotein và quá trình hấp thụ lipoprotein ở gan. Quá trình hoạt động của LIPC cụ thể như sau: (a) LIPC mới tổng hợp được gắn vào bề mặt mạch máu của tế bào gan và mao mạch xoang của gan dưới dạng không hoạt động thông qua chuỗi polysaccharide sulfat của proteoglycan; (b) HDL-C thay thế chuỗi polysaccharide và đưa LIPC vào

máu; (c) sự phân ly của HDL-C giải phóng LIPC khỏi lipoprotein, dẫn đến hoạt hóa enzym LIPC dẫn tới thủy phân TG và phospholipid. Các phản ứng chính bao gồm (a) thủy phân TG và chuyển đổi IDL-C thành LDL-C; (b) thủy phân TG và phospholipid trong hạt HDL2 lớn hơn và chuyển đổi HDL2 thành HDL3, sau đó thành các hạt HDL nhỏ hơn; (c) thủy phân TG và phospholipid trong LDL-C và HDL-C; (d) thủy phân TG thành diacylglycerol và giải phóng axit béo; (4) là một protein phối tử, LIPC có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc loại bỏ phần còn lại của lipoprotein (chylomicron, phần dư của chylomicron, VLDL, LDL-C và HDL-C) và sự hấp thụ lipoprotein vào các loại tế bào khác nhau và trực tiếp ảnh hưởng đến việc cung cấp lipid của tế bào [68] (Hình 1.5).

LIPC thuộc về một lớp enzym được gọi là hydrolase có chức năng thủy phân TG thành diacylglycerol và carboxylate, các axit béo tự do, chuyển đổi IDL-C thành LDL-C [69]. Những phần còn lại của LDL-C này có thể được đưa trở lại gan và được dự trữ để sử dụng sau hoặc bị phân hủy để giải phóng năng lượng hoặc có thể được gửi đến các tế bào ngoại vi để lấy cholesterol và được sử dụng trong các con đường đồng hóa để xây dựng các phân tử mà tế bào cần như các hormon [70]. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng ở những con chuột thiếu LIPC, nồng độ TC trong huyết tương tăng khoảng 30% so với ở chuột sống trong môi trường hoang dã. Nồng độ phospholipid và HDL-C trong huyết tương cũng tăng lên, nhưng nồng độ TG trong huyết tương không thay đổi. Cùng nhóm này, các nhà nghiên cứu cũng tạo ra sự biểu hiện quá mức LIPC để làm rõ hơn vai trò của LIPC trong quá trình chuyển hóa lipid và lipoprotein trong cơ thể sống, kết quả phát hiện ra rằng ở những con chuột đó, có sự giảm đáng kể nồng độ thành phần lipid trong các phân đoạn IDL-C, LDL-C và HDL-C [17].

Mối liên quan giữa nồng độ lipid máu và các SNP phổ biến trên vùng khởi động gen *LIPC* đã được nghiên cứu. Các SNP C250A (*LIPC* rs2070895), C514T và C480T của vùng khởi động trên gen *LIPC* đã được báo cáo là có liên quan đến mức HDL-C cao hơn ở các quần thể khác nhau [15], [75]. SNP *LIPC* rs2070895 với alen gốc là alen A và dạng biến đổi là alen G, nằm trên vùng khởi động của gen *LIPC* tại vị trí liên kết yếu tố phiên mã Pbx1b, điều này đã giải thích một phần tác động của SNP lên sự giảm hoạt động của *LIPC* ở những người mang alen và lipid huyết tương tăng tương ứng [68]. Sự thay thế alen G bằng alen A ở vị trí -250 có liên quan đến sự gia tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch (OR=2,33 $p \leq 0,008$) và tăng chỉ số lipid máu [71]. Mức HDL-C và tỷ lệ ApoAI trên ApoB ở người Bai Ku Yao thấp hơn ở kiểu gen GG so với kiểu gen GA hoặc AA ($p < 0,05-0,01$). Mức TC, HDL-C, LDL-C và ApoB ở người Hán thấp hơn ở kiểu gen GG so với kiểu gen GA hoặc AA ($P < 0,05-0,01$). Mức HDL-C và tỷ lệ ApoAI trên ApoB ở người Bai Ku Yao, cùng với mức HDL-C, LDL-C và ApoB ở người Hán có liên quan đến kiểu gen và/hoặc alen ($p < 0,05$) [72]. Sau 2 năm can thiệp, chất béo trong chế độ ăn đã điều chỉnh tác động của SNP *LIPC* rs2070895 lên sự thay đổi nồng độ TC, LDL-C và HDL-C. Ở nhóm ăn ít chất béo, so với alen G, alen A có xu hướng liên quan đến sự giảm nồng độ TC và LDL-C và tăng HDL-C [73]. Trong nghiên cứu của Grarup (2008), alen A của SNP *LIPC* rs2070895 có liên quan đến việc tăng 0,057 mmol/L HDL-C, những người mang alen A ở dạng đồng hợp tử có hoạt động thể chất nhiều ghi nhận mức HDL-C tăng 0,30 mmol/L so với những người mang alen G ở dạng đồng hợp tử [74]. Điều này cho thấy tầm quan trọng của SNP *LIPC* rs2070895 trong việc xác định hoạt động của *LIPC*, nồng độ các thành phần lipid máu và giúp định lượng vai trò của gen này trong quá trình chuyển hóa lipid.



Hình 1.4. Gen LIPC và chuyển hóa lipid [75]

1.3.2.3. Đa hình đơn nucleotide *NPC1L1* rs2072183

Gen *NPC1L1* nằm trên nhiễm sắc thể 7p13, bao gồm 20 exon và 19 intron là gen mã hóa protein Niemann-Pick C1-Like 1 (*NPC1L1*) là một protein xuyên màng, có chứa N-terminal Niemann-Pick C1 (*NPC1*) hoạt động như một màng plasma để truyền tín hiệu vận chuyển mạng Golgi trong các protein khác. Protein này đưa cholesterol tự do vào tế bào thông qua quá trình nội bào và đóng vai trò quan trọng trong việc hấp thụ cholesterol ở ruột vào máu và ở ống mật vào gan. Sự ức chế protein này làm giảm sự hấp thu cholesterol trong tế bào ruột và gan do đó làm giảm nồng độ cholesterol trong máu [18], [76].

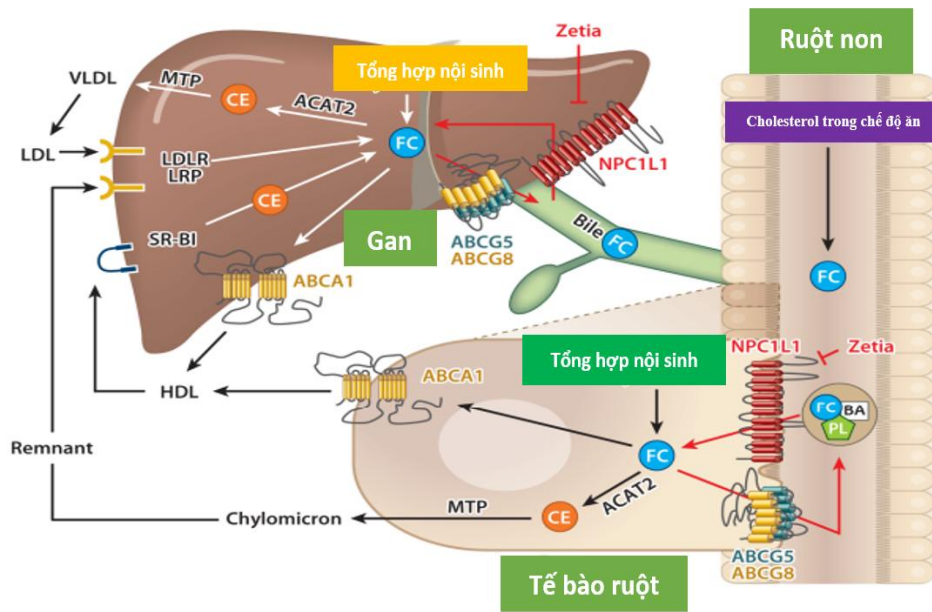
Vai trò của Niemann-Pick C1-Like 1 (*NPC1L1*) trong quá trình vận chuyển cholesterol ở ruột non và gan đã được báo cáo. Trong lòng ruột non, cholesterol tự do chưa este hóa từ lượng thức ăn đưa vào và do bài tiết mật, được hòa tan trong các micelle hỗn hợp chứa axit mật và phospholipid. Quá trình hòa tan này rất quan trọng đối với sự khuếch tán của cholesterol tự do chưa este hóa qua lớp nước để đến màng viền bàn chải ruột, tại đó cholesterol

tự do chưa este hóa được protein NPC1L1 định vị ở đỉnh sau đó hấp thụ vào tế bào ruột [18] (Hình 1.5). Các nghiên cứu cho thấy khi NPC1L1 bị ức chế sẽ giúp làm giảm sự hấp thu cholesterol ở ruột [77], [78]. Bên cạnh đó các kết quả cứu cũng đã chỉ ra rằng khi sử dụng Ezetimibe, một chất có thể gắn vào NPC1L1 ở màng tế bào ruột, sẽ làm bất hoạt chức năng của NPC1L1 do đó làm giảm khả năng vận chuyển cholesterol vào trong tế bào giúp cơ thể giảm hấp thu cholesterol từ ruột dẫn đến giảm TC và giảm LDL-C trong máu [79], [80].

Các biến thể di truyền ở gen *NPC1L1* đã được nghiên cứu trong những năm gần đây và đã được chứng minh là có liên quan đến mức độ LDL-C và TC gồm SNP rs2072183, rs217434, rs217428. SNP rs2072183 với alen gốc là alen C và alen biến đổi là alen G, nằm ở vị trí 7:44539581 tại exon 2 trong vùng mã hóa trên gen *NPC1L1* có ảnh hưởng đến mức lipid và đã được báo cáo trong các nghiên cứu tại Trung Quốc: người Hán mang alen G (kiểu gen GG+GC) có mức LDL-C cao hơn người mang kiểu gen CC, trong khi người Mulao không có đặc điểm trên [81].

Nghiên cứu của Jian G (2015) trên hai nhóm đối tượng nghiên cứu gồm nhóm những người được chẩn đoán bị sỏi mật cholesterol và nhóm những người không bị sỏi mật, khi phân tích SNP rs2072183 của *NPC1L1* cho thấy những người bị sỏi mật có nhiều alen G hơn alen C so với những người không bị sỏi mật. Hơn nữa, những người mang alen G có biểu hiện mRNA NPC1L1 ở gan thấp hơn và nồng độ cholesterol cao hơn những người mang alen C [82].

Nghiên cứu của Liao (2022) trên 444 đối tượng nghiên cứu đã xác định SNP *NPC1L1* rs2072183 có tác động khác biệt đáng kể đến nồng độ LDL-C. Những người mang kiểu gen CC có mức giảm LDL-C cao hơn đáng kể so với những người mang gen GG hoặc GC ($p < 0,01$) trong nhóm sử dụng hyzetimibe [45].



Hình 1.5. Gen NPC1L1 và chuyển hóa lipid [19]

1.3.3. Một số nghiên cứu gen và rối loạn lipid máu ở Việt Nam

Đỗ Thị Thanh Mai (2020) nghiên cứu kiểu gen và kiểu hình của tăng TC máu tiên phát ở trẻ em nhằm phát hiện đột biến các gen gây tăng cholesterol tiên phát, mô tả kiểu hình lâm sàng và các chỉ số sinh hóa của 10 bệnh nhi có tăng cholesterol. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ TC trung bình trong máu là $9,8 \pm 4,6$ mmol/L, nồng độ LDL-C trung bình là $7,0 \pm 3,1$ mmol/L, nồng độ HDL-C trung bình là $1,3 \pm 0,2$ mmol/L và nồng độ TG trung bình là $1,7 \pm 0,7$ mmol/L. Có 7 bệnh nhi có đột biến của gen *LDLR* và 3 bệnh nhi có đột biến của gen *ABCG5* [83].

Nguyễn Minh Hoàng (2022) nghiên cứu đặc điểm rối loạn máu, đột biến gen *LDLR* ở hai phả hệ gia đình người bệnh bị nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm với 65 thành viên trong ba thế hệ của gia đình tại Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh năm 2021-2022 đã cho thấy trong hai phả hệ người bệnh nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm có RLLM có đến 63,1% thành viên có RLLM, các rối loạn chủ yếu ở dạng kết hợp (63,4%). Tổng tỷ lệ đột biến gen *LDLR* chung trong 2 phả hệ là 47,7%; tất cả 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 IVS +10c>G ở intron thứ 7; mức độ rối loạn TC có mối liên quan mang ý nghĩa thống kê với tỷ lệ xuất hiện đột biến gen *LDLR* do $p < 0,05$ [84].

Phạm Công Phi (2024) thực hiện nghiên cứu xác định tỷ lệ kiểu gen và alen của SNP rs1042034 gen *APOB* trên 86 người bệnh RLLM đến khám tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bạc Liêu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa trong tác động giữa SNP rs1042034 của gen *APOB* với tình trạng tăng các thành phần lipid máu ở người bệnh RLLM. Tuy nhiên alen T và kiểu gen TT của SNP rs1042034 có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh tim thiếu máu cục bộ [85].

Cao Đình Hưng (2025) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kiểu gen ở người bệnh tăng cholesterol máu có tính chất gia đình đã chỉ ra tỷ lệ đột biến gen ở người được chẩn đoán có thể hoặc chắc chắn mắc tăng cholesterol máu có tính chất gia đình là 23,88%. Một số đặc điểm giữa nhóm có đột biến và không đột biến gen ở người bệnh tăng cholesterol máu gia đình gồm nhóm người bệnh có đột biến gen gây bệnh có tỷ lệ người < 50 tuổi, xuất hiện vòng giác mạc, nồng độ LDL-C cao hơn nhóm không đột biến gen. Ngoài ra không ghi nhận sự khác biệt các yếu tố khác giữa hai nhóm gồm đặc điểm giới tính, tỷ lệ tăng huyết áp, đái tháo đường hút thuốc lá, tiền căn gia đình và nồng độ TC, HDL-C, đường huyết và HbA1c [86].

Nguyễn Thái Hòa (2024) nghiên cứu đặc điểm SNP *APOB* rs676210 trên 49 người bệnh RLLM. Kết quả cho thấy nồng độ trung bình TC là $6,85 \pm 1,11$ mmol/L, HDL-C là $1,34 \pm 0,31$ mmol/L, LDL-C là $4,43 \pm 0,76$ và triglyceride là $2,55 \pm 1,40$ mmol/L. Tỷ lệ kiểu gen của SNP *APOB* rs676210 bao gồm AA là 42,9%, GA là 46,4% và GG là 10%. Tỷ lệ alen A chiếm ưu thế là 66,1% và alen G là 33,9%. Nồng độ TG có xu hướng cao ở kiểu gen GA hơn AA và GG, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,015$). Nghiên cứu không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kiểu gen với nồng độ TC, LDL-C và HDL-C ($p > 0,05$) [87].

Ngô Hoàng Toàn (2025) nghiên cứu đặc điểm một số SNP gen *MICRONA-146A* và mối liên quan với mức độ nặng lâm sàng của 130 người bệnh nhồi máu cơ tim cấp. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy nhóm bệnh có tỷ lệ kiểu gen TC+CC của SNP rs2431679 cao hơn nhóm chứng với 30% so với 19,2%; tỷ lệ kiểu gen CG+GG của SNP rs2910164 ở nhóm bệnh cũng cao hơn nhóm chứng, 63,8% so với 48,5%. Alen C của SNP rs2431697 (OR = 11,94), alen G của SNP rs2910164 (OR = 5,81) và rối loạn lipid máu (OR = 3,47) là các yếu tố độc lập làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp.

Các bằng chứng trên cho thấy, alen nguy cơ C của SNP rs2431697 và G của SNP rs2910164 trên gen *MICRONA-146A* cùng với RLLM là các yếu tố cần quan tâm vì làm tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim mức độ nặng trên lâm sàng [88].

Như vậy, ở Việt Nam, các nghiên cứu về mối liên quan giữa gen và rối loạn lipid máu đã được thực hiện trong những năm gần đây. Tuy nhiên số lượng các nghiên cứu không nhiều, đối tượng nghiên cứu thường tập trung trong các cơ sở y tế với cỡ mẫu nhỏ, số lượng gen và đa hình đơn nucleotide nghiên cứu còn hạn chế. Do đó nghiên cứu của chúng tôi mặc dù có hạn chế nhất định nhưng đã góp phần thu hẹp khoảng trống trong nghiên cứu về gen liên quan đến bệnh ở Việt Nam và cung cấp thêm bằng chứng cho việc xây dựng dữ liệu về gen tại Việt Nam.

1.4. Một số phương pháp phân tích gen

Tính đến nay, đã hơn 100 năm kể từ khi thuật ngữ “Gen” được sử dụng. Gen là một đơn vị di truyền được tạo thành từ các đoạn trình tự ADN mang thông tin di truyền nhằm xác định chức năng sinh học. Cấu trúc hóa học của bộ gen là ADN mạch kép và đơn vị nhỏ nhất của thông tin di truyền là bazơ (bp). Bộ gen của con người chứa khoảng 3 tỷ bps tạo nên hàng chục ngàn gen nhưng cấu trúc phức tạp của gen chỉ bao gồm bốn phân tử adenine (A),

cytosine (C), guanine (G) và thymine (T). Hầu hết các gen tạo ra một loại protein cụ thể cần thiết cho một số chức năng và tập hợp các protein với các phân tử hữu cơ khác thực hiện các nhiệm vụ cần thiết cho sự sống ví dụ truyền tín hiệu, xây dựng cấu trúc cơ thể và chống lại bệnh tật. Các gen của con người có cấu trúc không liên tục với vùng mã hóa protein, hoặc exon, vùng không mã hóa hoặc intron. Một gen trung bình của con người gồm có chín exon [46], [47].

Sự hoàn thành của Dự án Bản đồ gen người là một sự phát triển khoa học lớn trong lĩnh vực di truyền học người và khoa học y sinh. Những phát hiện đã cho thấy tất cả con người đều giống nhau về mặt di truyền (99,9%) và chỉ có 0,1% biến thể di truyền chịu trách nhiệm cho sự khác biệt về kiểu hình, như đặc điểm ngoại hình (chiều cao, trí thông minh, tóc và màu mắt), khả năng mắc bệnh. Mục tiêu chính của di truyền y học là xác định các gen khi bị thay đổi sẽ dẫn đến bệnh tật ở người, thay đổi trình tự ADN có thể nhận biết được nguyên nhân gây bệnh. Hầu hết các thay đổi hoặc đột biến đều là khác biệt đơn giản chẳng hạn như đa hình chiều dài đoạn giới hạn, đa hình đơn nucleotide (SNP) có thể không làm thay đổi biểu hiện hoặc mã hóa của gen nhưng một số đột biến có thể tạo ra một protein bị lỗi chức năng và có thể gây ra bệnh tật, do đó việc phát hiện ra những biến thể di truyền có liên quan đến bệnh giúp con người hiểu rõ hơn tại sao một số người có phản ứng thuốc khác nhau với cùng một loại thuốc [42].

Hiện nay có nhiều phương pháp để phân tích đa hình đơn nucleotide gồm phương pháp sử dụng phản ứng chuỗi trùng lặp (PCR) sử dụng môi đặc hiệu alen (AS-PCR), đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (RFLP-PCR), phân tích đa hình dạng sợi đơn, SNP array, tổng hợp chuỗi định lượng (Real time PCR) và giải trình tự gen. Một số phương pháp phân tích gen phải sử dụng hệ thống thông lượng cao tự động, sử dụng các thiết bị hiện đại và chi phí đắt đỏ, do đó các phương pháp đơn giản và tiết kiệm chi phí để phân tích gen là sự

lựa chọn phù hợp cho các nghiên cứu. Bên cạnh đó, mỗi phương pháp đều có những ưu điểm và hạn chế nhất định, vì vậy việc lựa chọn phương pháp nào tùy thuộc vào điều kiện, yêu cầu cụ thể của từng nghiên cứu. Trong số các nghiên cứu phân tích, xác định kiểu gen đơn giản thì phương pháp AS-PCR, RFLP-PCR là hai phương pháp được nhiều phòng thí nghiệm thiết lập. Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phương pháp AS-PCR, RFLP-PCR và giải trình tự Sanger để phân tích SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183.

- Phản ứng chuỗi trùng lặp (Polymerase Chain Reaction, PCR)

Phản ứng PCR là một kỹ thuật để khuếch đại một đoạn ADN đích có kích thước nhỏ tạo ra nhiều bản sao ADN. Quá trình này được thực hiện qua 4 bước gồm (1) biến tính là tách đoạn ADN mạch đôi thành mạch đơn, (2) bắt cặp là cho phép mỗi bắt cặp với khuôn mẫu ADN, (3) kéo dài là mạch mới được tổng hợp theo nguyên tắc bổ sung. Sau phản ứng khuếch đại, (4) sử dụng phương pháp điện di trên thạch agarose để kiểm tra sự có mặt và kích thước của đoạn ADN được tạo ra [89].

- Phương pháp AS-PCR

Phương pháp AS-PCR được thực hiện dựa trên hai phản ứng PCR song song và riêng biệt, mỗi phản ứng sử dụng một cặp mồi đặc hiệu tại đầu 3' để nhận biết một alen trên đoạn ADN. Sự xuất hiện của alen được nhận biết bởi sự hiện diện của băng đã biết kích thước trên hình ảnh điện di. Bằng cách sử dụng hai cặp mồi, cặp thứ nhất là cặp mồi xuôi bình thường (Wildtype Forward Primer-Fg) và mồi ngược bình thường (Common Reverse Primer-R), cặp thứ hai là cặp mồi xuôi đột biến (Mutant Forward Primer- Fa) với mồi ngược bình thường (Common Reverse Primer-R). Các đoạn mồi được chọn với độ dài lý tưởng từ 18 đến 20 nucleotide, hàm lượng G và C từ 40% đến 60%. Điều này đảm bảo nhiệt độ nóng chảy của các đoạn mồi khoảng 50°C đến 65°C [76].

Ưu điểm của phương pháp này là chi phí thấp, phát hiện nhanh SNP, cho kết quả tương đối chính xác, không cần các trang thiết bị đắt tiền, các bước thực hiện khá đơn giản do đó phương pháp này được nhiều phòng thí nghiệm sử dụng và thiết lập. Tuy nhiên, khi thực hiện phân tích gen bằng phương pháp AS-PCR cần có hai phản ứng để phát hiện một alen do đó mất nhiều thời gian hơn so với các phương pháp khác. Bên cạnh đó một trong những hạn chế nữa của phương pháp AS-PCR là phần thiết kế môi vì chỉ cần một sai lệch tại nucleotide ở đầu 3' của môi cũng có thể dẫn đến thất bại của phản ứng PCR. Để khắc phục nhược điểm này, phương pháp AS-PCR thường sử dụng hai cặp môi đặc hiệu thực hiện song song trong hai phản ứng PCR riêng biệt nhằm phân biệt alen gốc và alen bị thay đổi. Trong đó, bước thiết kế môi được xem là yếu tố then chốt quyết định độ tin cậy và tính đặc hiệu của toàn bộ quy trình. Nhằm nâng cao hiệu quả phân biệt giữa các alen, ngoài việc đặt nucleotide đặc hiệu tại vị trí 3', các môi còn được bổ sung thêm một nucleotide sai khớp (mismatch) tại vị trí thứ hai tính từ đầu 3'. Thiết kế này giúp tăng cường khả năng phân biệt giữa các alen có trình tự gần giống nhau.

Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã sử dụng phương pháp AS-PCR để phân tích gen. Nghiên cứu của Darawi và cộng sự (2013) đã sử dụng phương pháp AS-PCR để phát hiện các đa hình nucleotide đơn liên quan đến bệnh Alzheimer [91]; nghiên cứu của Tun. K. L (2020) sử dụng phản ứng chuỗi polymerase đặc hiệu alen (AS-PCR) để xác định đột biến JAK2 (V617F) trong khối u tủy sinh tủy ở người [92].

Tại Việt Nam, Mai Phương Thảo (2018) đã xây dựng quy trình và sử dụng phương pháp AS-PCR để xác định SNP rs2231142 trên gen *ABCG2* là gen có vai trò vận chuyển các thuốc hóa trị ung thư, nhiều nhóm thuốc và hợp chất như statin, cimetidine, flavonoid... [93].

- Phương pháp RFLP-PCR

Phương pháp RFLP-PCR là phương pháp nghiên cứu tính đa hình chiều dài của các phân đoạn ADN dựa trên điểm cắt các enzym giới hạn (Restriction Enzyme, RE). Trong phương pháp này nhà nghiên cứu thiết kế cặp mồi gồm mồi xuôi và mồi ngược, thực hiện phản ứng PCR, sau đó sản phẩm của phản ứng PCR được ủ với enzym cắt giới hạn với nhiệt độ ủ thích hợp để tạo ra những đoạn ADN có kích thước khác nhau, sản phẩm sau ủ enzym được điện di trên thạch agarose để xác định các kiểu gen [94], [95].

Ưu điểm của phương pháp này là các kiểu gen đồng hợp tử hoặc dị hợp tử có thể dễ dàng phân biệt với nhau thông qua điện di trên gel agarose một cách chính xác với quy trình thực hiện đơn giản và có thể thiết lập tối thiểu ở các phòng thí nghiệm phân tích gen. Tuy nhiên, đối với một số enzym cắt giới hạn để thực hiện phản ứng RFLP-PCR có giá thành khá cao, nguồn cung cấp không có trong nước, số lượng phản ứng bị hạn chế.

Các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh phương pháp RFLP-PCR sử dụng enzym *TaqI* để phân tích SNP rs2072183 cho kết quả chính xác. [81], [96], [97].

Bogari và cộng sự (2020) khi nghiên cứu mối liên quan giữa biến thể *HindIII* (rs320) trên gen *LPL* với sự xuất hiện của bệnh động mạch vành và đột quy trong dân số Ả rập sử dụng phương pháp nghiên cứu RFLP-PCR với enzym cắt giới hạn *HindIII* đã cho thấy ảnh hưởng của SNP *LPL* rs320 đến nồng độ lipid huyết tương và xem là một yếu tố nguy cơ gây xơ vữa động mạch dẫn đến bệnh mạch vành và đột quy [98].

Mohammed và cộng sự (2020) nghiên cứu mối liên quan giữa biến thể trên gen *LPL* và mức LPL huyết thanh với đột quy do thiếu máu cục bộ ở dân số Iraq sử dụng phương pháp RFLP-PCR với enzym cắt giới hạn *HindIII*, kết quả nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa SNP trên gen *LPL* và đột quy thiếu máu cục bộ cấp tính trong quần thể được nghiên cứu; tần số alen và kiểu gen của SNP được nghiên cứu tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg [99].

Tại Việt Nam, phân tích gen bằng phương pháp RFLP-PCR đã được nhiều nhà nghiên cứu sử dụng. Hoàng Xuân Sứ và cộng sự (2023) đã thiết lập quy trình xác định kiểu gen của SNP *ABCB1* 3435C>T bằng kỹ thuật RFLP-PCR sử dụng enzym cắt giới hạn *MboI* để phân tích ảnh hưởng của đa hình gen đối với liều, nồng độ thuốc tacrolimus ở người bệnh ghép thận. Kết quả nghiên cứu đã lập được quy trình đơn giản, dễ thực hiện cho xác định kiểu gen của SNP *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) và chưa thấy có sự ảnh hưởng của SNP *ABCB1* 3435C>T (rs1045642) đến liều, nồng độ tacrolimus ở người bệnh sau ghép thận [100].

Nguyễn Hữu Tuấn (2024) đã sử dụng phương pháp RFLP-PCR để xây dựng quy trình chẩn đoán SNP rs1800629 trên vùng khởi động của gen *TNF* [101]. Trương Thế Quang (2018) nghiên cứu xác định điểm đột biến C282Y tại vị trí nucleotide 845 trên trình tự gen *HFE* bằng kỹ thuật RFLP-PCR với enzym cắt giới hạn *RsaI* để xét nghiệm chẩn đoán bệnh thừa sắt ở người [102].

- Giải trình tự gen (ADN sequencing):

Giải trình tự là kỹ thuật xác định trình tự các nucleotide của một đoạn ADN mục tiêu với nguyên tắc là thực hiện phản ứng PCR với một môi và sự có mặt của dideoxynucleotide, sản phẩm tạo ra là các đoạn ADN với các kích thước khác nhau từ đó xác định các trình tự mẫu ADN. Giải trình tự Sanger thường được sử dụng, phương pháp này dựa vào sự tổng hợp mạch bổ sung cho trình tự cần xác định nhờ hoạt động của enzym ADN polymerase với sử dụng thêm các dideoxynucleotide [103].

Ưu điểm của phương pháp này là cho kết quả chính xác, các bước thực hiện quy trình đơn giản. Tuy nhiên, trang thiết bị sử dụng để thực hiện giải trình tự khá đắt và khó thiết lập ở các phòng thí nghiệm.

1.5. Một số yếu tố liên quan với rối loạn lipid máu

1.5.1. Yếu tố dinh dưỡng

Dinh dưỡng cá thể hóa được đề cập trong những năm gần đây, các phản ứng với một chất dinh dưỡng nhất định không giống nhau ở mỗi cá nhân, một chất dinh dưỡng có thể gây bất lợi cho cá nhân nhưng không phải cho tất cả những người khác hoặc có lợi cho cá nhân nhưng lại không có lợi cho người khác và các yếu tố di truyền có thể là một nguồn gây ra sự biến đổi này [47].

Một chế độ ăn uống lành mạnh có tác động đến mức lipoprotein, do thành phần của các loại thực phẩm trong chế độ ăn uống này có tác động đến con đường chuyển hóa của lipid và con đường hình thành xơ vữa động mạch. Mỗi chế độ ăn uống đều có những đặc điểm riêng phù hợp với từng cá thể, tuy nhiên chúng có những đặc điểm chung, nhấn mạnh vào những thực phẩm nguyên chất, chưa qua chế biến hoặc chế biến tối thiểu để có nhiều hàm lượng chất xơ trái cây, rau và ngũ cốc nguyên hạt. Những chế độ ăn uống này cũng nhấn mạnh đến việc lựa chọn các nguồn protein lành mạnh từ cá, hải sản, protein thực vật (các loại đậu, các loại hạt..), các loại protein động vật có ít chất béo (thịt gia cầm, sữa, trứng,...) [105].

1.5.1.1. Yếu tố dinh dưỡng làm tăng rối loạn lipid máu

Axit béo bão hòa (Saturated Fatty Acid, SFA)

Axit béo bão hòa là các axit không chứa liên kết đôi trong phân tử. Hầu hết các SFA trong tự nhiên có mạch cấu trúc không nhánh, số lượng nguyên tử cacbon là số chẵn, thường có từ 4 đến 24 nguyên tử cacbon. Công thức chung của chúng là $R-COOH$ (R là nhóm hydrocarbon mạch dài $CH_3(CH_2)_x$ hoặc $C_nH_{2(n+1)}$) [106]. Khả năng chuyển hóa của các SFA rất thấp, giá trị sinh học kém hơn các axit béo chưa bão hòa. SFA có ảnh hưởng xấu tới quá trình chuyển hóa mỡ, chức năng gan và dễ gây nên tắc nghẽn mạch máu, động mạch vành.

Axit này chủ yếu có trong chất béo từ sữa và các dẫn xuất của nó, trong chất béo của hầu hết các loại thịt và trong một số thực phẩm có nguồn gốc thực vật như dừa, dầu dừa và dầu cọ [107].

Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra thành phần chất béo và lượng cholesterol của khẩu phần ăn có tác động tới mức cholesterol máu và làm tăng cholesterol máu, bên cạnh đó còn làm giảm HDL-C. Chế độ ăn nhiều chất béo, axit béo bão hòa và mức cholesterol có liên quan với yếu tố đông máu số VII và fibrinogen, những yếu tố này có vai trò quan trọng trong việc hình thành cục máu đông và được xem là yếu tố nguy cơ của xơ vữa động mạch [35].

Nghiên cứu của Leren (1970) khi phân ngẫu nhiên những người đàn ông dưới 65 tuổi có tiền sử nhồi máu cơ tim vào chế độ ăn ít SFA và cholesterol và nhiều axit béo không bão hòa đa (poly unsaturated fatty acids-PUFA) (n = 206) hoặc chế độ ăn thông thường của họ (n = 206). Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ cholesterol từ 295 mg/dL giảm xuống còn 240 mg/dL ở những đối tượng áp dụng chế độ ăn ít SFA với những thay đổi tối thiểu ở nhóm đối chứng. Sau 5 năm, các biến cố tim mạch lớn và tỷ lệ tử vong do tim mạch đã giảm ở nhóm áp dụng chế độ ăn ít SFA [108].

Nghiên cứu tại Phần Lan thực hiện ở hai bệnh viện trên đối tượng nghiên cứu là nam giới từ 34-64 tuổi và phụ nữ từ 44-64 tuổi, một bệnh viện áp dụng chế độ ăn ít SFA, ít cholesterol và tương đối nhiều PUFA, trong khi bệnh viện còn lại vẫn tiếp tục chế độ ăn thông thường của bệnh viện. Sau 6 năm mức cholesterol huyết thanh trong chế độ ăn thông thường là 268 mg/dL trong khi ở chế độ ăn ít SFA, mức cholesterol huyết thanh là 226 mg/dL. Tỷ lệ mắc tai biến mạch máu não ở những đối tượng ăn ít SFA thấp hơn so với những đối tượng ăn theo chế độ ăn bình thường [109].

Tuy nhiên, những tác động làm tăng cholesterol và LDL-C của SAF có khác nhau tùy theo độ dài chuỗi axit béo của chất béo bão hòa đã được chỉ ra trong các nghiên cứu. MCT đóng vai trò cải thiện hồ sơ lipid trong các trường hợp RLLM bằng cách tăng mức HDL-C và giảm mức TG, TC và LDL-C [110]. Nghiên cứu của Harsha (2022) về dầu MCT bao gồm các axit béo chuỗi trung bình có chiều dài chuỗi từ 6 đến 10 cho thấy dầu MCT không tác động đáng kể đến mức TC, LDL-C hoặc HDL-C. Kết quả nghiên cứu ủng hộ việc sử dụng MCT có chiều dài chuỗi acid béo từ 6 đến 10 như một lựa chọn thay thế lành mạnh hơn cho các SFA có chuỗi acid béo dài hơn [111].

Nghiên cứu của McKenzie (2021) phân tích tổng hợp 6 nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên đã xác định tác động của dầu triglyceride chuỗi trung bình (MCT) đối với lipid máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, lượng dầu MCT hấp thụ không ảnh hưởng đến TC, LDL-C hoặc HDL-C nhưng làm tăng ít lượng TG [112].

Muối

Kang Y J (2016) đã thực hiện đánh giá hệ thống để xác định mối liên quan giữa béo phì và RLLM với lượng natri, chất béo và đường tiêu thụ ở người Hàn Quốc. Tổng cộng có 11 nghiên cứu được đưa vào phân tích trong nghiên cứu. Kết quả phân tích tổng hợp cho thấy lượng natri tiêu thụ cao góp phần làm tăng TG máu, giảm HDL-C và nguy cơ thừa cân. Lượng chất béo tiêu thụ có liên quan đáng kể đến mỡ cơ thể, tăng LDL-C và giảm HDL-C. Nghiên cứu đã cho thấy dinh dưỡng không phù hợp có khả năng gây bất lợi cho con người do có liên quan đến béo phì và rối loạn lipid máu. Tuy nhiên, các nghiên cứu sâu hơn như thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên về mối liên quan giữa natri, chất béo và đường với béo phì và rối loạn lipid máu cần phải được tiếp tục thực hiện để tiến hành các đánh giá hệ thống định lượng và phân tích tổng hợp ở người Hàn Quốc [113].

Nghiên cứu của Choi và cộng sự (2020) trên 16936 đối tượng từ 20 tuổi trở lên cho thấy việc tăng lượng natri hấp thụ có liên quan đến nguy cơ tăng huyết áp cao hơn, TG cao hơn. Kết quả nghiên cứu chỉ ra sự tương tác giữa chế độ ăn nhiều muối và TG cao có thể gây ra những tác động sinh học hiệp đồng lên nguy cơ tăng huyết áp [114].

Béo phì

Béo phì được nhiều nghiên cứu đề cập liên quan với RLLM. Béo phì được định nghĩa là tình trạng tích tụ mỡ bất thường hoặc quá mức, gây nguy cơ cho sức khỏe. Theo WHO, chỉ số khối cơ thể (BMI) trên 25 được coi là thừa cân và trên 30 được coi là béo phì. Thừa cân và béo phì là những yếu tố nguy cơ chính đối với một số bệnh mạn tính bao gồm các bệnh tim mạch và đột quỵ, là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới [115].

Trong hầu hết các trường hợp, béo phì là một căn bệnh đa yếu tố do môi trường gây nên, các yếu tố tâm lý xã hội và các biến thể di truyền. Nguyên nhân của béo phì là sự mất cân bằng giữa lượng calo tiêu thụ và lượng calo tiêu hao, hoạt động thể chất giảm do bản chất thay đổi của nhiều loại công việc, khả năng tiếp cận phương tiện giao thông nhiều hơn và đô thị hóa gia tăng [115].

Năm 2022, có khoảng 2,5 tỷ người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên bị thừa cân, bao gồm hơn 890 triệu người lớn đang sống chung với tình trạng béo phì. Con số này tương ứng với 43% người lớn từ 18 tuổi trở lên (43% nam giới và 44% nữ giới) bị thừa cân, tăng so với năm 1990 khi 25% người lớn từ 18 tuổi trở lên bị thừa cân. Tỷ lệ thừa cân thay đổi tùy theo khu vực, từ 31% ở khu vực Đông Nam Á đến 67% ở khu vực Châu Mỹ. Tỷ lệ béo phì trên toàn thế giới đã tăng gấp đôi trong giai đoạn từ năm 1990 đến năm 2022. Năm 2019, BMI cao hơn mức khuyến nghị đã gây ra khoảng 5 triệu ca tử vong do các bệnh không lây nhiễm như bệnh tim mạch, đái tháo đường, ung thư, rối loạn thần kinh, bệnh hô hấp mạn tính và rối loạn tiêu hóa [115].

1.5.1.2. Yếu tố dinh dưỡng dự phòng rối loạn lipid máu

Axit béo chưa bão hòa (Unsaturated Fatty Acid, USFA)

Axit béo chưa bão hòa có thể làm giảm nguy cơ mắc một số bệnh tim mạch. Cơ chế chính của tác dụng này là do các axit béo chưa bão hòa có nhiều nối kép làm giảm cholesterol và giảm LDL-C, tuy nhiên chưa có tác dụng rõ ràng đối với HDL-C [33], [106].

Axit béo chưa bão hòa có một nối đôi (Mono Unsaturated Fatty Acid, MUFA)

Các axit béo chưa bão hòa có một nối đôi trong phân tử gọi là các axit béo chưa bão hòa đơn, có thể có hai cấu hình cis và trans, tùy theo vị trí tương đối của các nhóm ankyl R. Trong tự nhiên, hầu hết các MUFA có cấu hình cis. Các axit béo có cấu hình trans (trans fatty acid – TFA) không tìm thấy trong tự nhiên mà là sản phẩm sinh ra từ các hoạt động của con người ví dụ quá trình hydro hóa [35].

Axit béo chưa bão hòa có một nối đôi có thể sử dụng linh hoạt trong khi xây dựng chế độ ăn vì có thể dùng thay thế axit béo bão hòa, glucid hoặc cung cấp năng lượng cho cả hai. Hiện nay, axit béo chưa bão hòa có một nối đôi được quan tâm vì chế độ ăn có nhiều axit này sẽ làm giảm TC, LDL-C, TG và hạn chế mức thấp nhất giảm HDL-C [35].

Axit béo chưa bão hòa có nhiều nối đôi (Poly Unsaturated Fatty Acid, PUFA)

Các axit béo chưa bão hòa có hơn một nối đôi trong phân tử gọi là các axit béo chưa bão hòa đa. Các axit béo chưa bão hòa đa có vai trò vô cùng quan trọng đối với sức khỏe con người. Chúng có hoạt tính sinh học cao, chuyển hóa tốt và có tác dụng tốt đối với sức khỏe như điều hòa thành mạch máu, bảo vệ tim mạch, làm giảm lượng cholesterol trong máu, giảm loạn nhịp tim, giảm tỷ lệ mắc bệnh suy động mạch vành và giảm chứng nhồi máu cơ tim [35].

Telle-Hansen và cộng sự (2022) thực hiện nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng ở những người khỏe mạnh từ 18-65 tuổi khi thay thế axit béo bão hòa bằng axit béo chưa bão hòa đa. Kết quả cho thấy việc thay thế

SFA bằng PUFA làm tăng sự phong phú của các nhóm vi khuẩn đường ruột Lachnospiraceae và Bifidobacterium và khi cải thiện chất lượng chất béo trong chế độ ăn uống phát hiện có mối liên quan giữa những thay đổi trong nhóm vi khuẩn đường ruột Lachnospiraceae dẫn đến làm giảm TC [116].

Nghiên cứu của Wang (2012) xác định mối liên quan giữa mức độ axit béo chưa bão hòa đa và thành phần lipid máu ở 253 người khỏe mạnh được chọn ngẫu nhiên gồm 165 nam và 88 nữ. Kết quả nghiên cứu chỉ ra có mối tương quan nghịch mạnh giữa axit béo omega-3 và TG và mối tương quan thuận mạnh giữa axit béo omega-3 và HDL-C, axit béo omega-3 có thể điều chỉnh mức lipid trong máu và làm giảm mức TG [117].

Chất xơ

Chất xơ trong chế độ ăn uống là một chất dinh dưỡng được công nhận rộng rãi đối với sức khỏe con người. Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh chất xơ trong chế độ ăn có ý nghĩa quan trọng đối với đường tiêu hóa bằng cách điều chỉnh hệ vi khuẩn đường ruột. Hơn nữa, nghiên cứu cho thấy các chức năng sinh lý của các chất xơ trong chế độ ăn uống khác nhau phụ thuộc phần lớn vào các đặc điểm lý hóa của chúng, một trong số đó là độ hòa tan. So với chất xơ trong chế độ ăn không hòa tan, chất xơ trong chế độ ăn hòa tan có thể dễ dàng được tiếp cận và chuyển hóa bởi các vi sinh vật phân hủy chất xơ trong ruột và tạo ra một loạt các chất chuyển hóa có lợi [118].

Chất xơ hòa tan: có trong lúa mạch, yến mạch, các loại đậu (đậu đen, đậu xanh, đậu Hà Lan), có khả năng tạo gel trong ruột, ức chế sự hấp thụ glucose và cholesterol [119].

Chất xơ không hòa tan: có nhiều trong thực phẩm như gạo lứt, các loại rau, ngũ cốc nguyên hạt. Do có nhiều trong rau, quả nên khi sử dụng thực phẩm này giúp kích thích nhu động ruột, tránh táo bón [33], [120]. Bên cạnh đó chất xơ không hòa tan còn làm tăng cảm giác no và có thể giúp giảm cân hiệu quả ở những người thừa cân, béo phì, góp phần duy trì mức đường huyết bình thường ở người bệnh đái tháo đường [35].

Kết quả của nghiên cứu phân tích tổng hợp các thử nghiệm có đối chứng ngẫu nhiên về tác dụng của chất xơ đối với mức lipid đã cho thấy tăng chất xơ trong chế độ ăn làm giảm lượng TC, LDL-C và HDL-C, không có thay đổi nào về mức TG [120]. Phân tích tổng hợp các nghiên cứu có đối chứng ngẫu nhiên về thực phẩm ngũ cốc nguyên hạt so với thực phẩm không phải ngũ cốc nguyên hạt cho thấy chế độ ăn ngũ cốc nguyên hạt làm giảm LDL-C (-3,51 mg/dL; $p < 0,01$) và mức TC (-4,68 mg/dL; $p < 0,001$) so với thực phẩm không phải ngũ cốc nguyên hạt [121].

Park S (2020) đã thực hiện nghiên cứu để tìm hiểu mối liên quan giữa chế độ ăn uống và điểm số nguy cơ di truyền (GRS) đối với nguy cơ rối loạn lipid máu ở người trưởng thành tại Hàn Quốc. Trong nghiên cứu, tăng cholesterol máu và tăng TG máu được định nghĩa là tổng cholesterol ≥ 240 mg/dL và triglyceride ≥ 200 mg/dL hoặc sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu. GRS được tính bằng cách cộng các alen nguy cơ của bảy đa hình một nucleotide đã chọn liên quan đến rối loạn lipid máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy tiêu thụ nhiều chế độ ăn “ngũ cốc nguyên hạt và các sản phẩm từ đậu nành” làm giảm nguy cơ tăng TC ($p = 0,0006$) và tăng TG ($p = 0,0344$). Do đó, đối với những người có kiểu gen có thể gây tăng cholesterol máu, việc ăn ngũ cốc nguyên hạt và các sản phẩm từ đậu nành có thể có phản ứng có ý nghĩa, những kết quả này có thể được sử dụng để quản lý dinh dưỡng dựa trên bộ gen [122].

1.5.2. Yếu tố lối sống

Rối loạn lipid máu được biết đến là do ảnh hưởng của yếu môi trường và yếu tố di truyền. Một số yếu tố môi trường đã được báo cáo có liên quan đến RLLM gồm lối sống ít vận động, chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa, tình trạng thừa cân béo phì và sử dụng chất kích thích [2].

Hút thuốc lá

Hút thuốc lá có liên quan đến việc tăng TG, giảm HDL-C và làm trầm trọng tình trạng kháng insulin. Tác động của việc hút thuốc lá nổi bật hơn khi điều chỉnh theo lượng rượu uống kèm, ở những người như vậy, hút thuốc có liên quan đến việc giảm 5 đến 9 mg/dL HDL-C huyết thanh. Những tác động này có thể hồi phục trong vòng một đến hai tháng sau khi đối tượng cai thuốc. Hút thuốc cũng gây ra việc sản xuất các hạt HDL3 bất thường, đặc trưng bởi độ nhạy cảm tăng lên với quá trình glycation và khả năng chống oxy hóa giảm, làm suy yếu chức năng HDL-C bao gồm cả việc loại bỏ cholesterol khỏi tế bào [123]. Hút thuốc là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng gây xơ vữa động mạch. Nghiên cứu của Huang và cộng sự (2021) điều tra tình trạng RLLM và các yếu tố liên quan ở người lớn thành thị từ 35 đến 79 tuổi ở Tây Nam Trung Quốc đã chỉ ra tỷ lệ mắc RLLM có tương quan thuận với hút thuốc lá [124].

Uống rượu

Tiêu thụ rượu ở mức độ vừa phải gây ra sự gia tăng HDL-C và Apo A-I, có thể chống lại quá trình xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, tiêu thụ quá nhiều rượu làm tăng các cytokine gây viêm, làm tăng thêm tình trạng kháng insulin và dẫn đến tăng VLDL-C [123].

Thời gian ngồi/ngày

Vận động thường xuyên có vai trò quan trọng trong điều trị RLLM, giúp kiểm soát cân nặng, giảm béo phì và giảm RLLM. Các nghiên cứu cho thấy tập thể dục có thể làm giảm LDL-C và tăng HDL-C. Nghiên cứu của Phan Kim Mỹ và cộng sự (2024) đã cho thấy lối sống tĩnh tại của 174 đối tượng nghiên cứu được phản ánh một phần qua số giờ trung bình dành cho hoạt động ‘ngồi một chỗ’ là $4,47 \pm 1,39$ giờ và số giờ ‘ngồi một chỗ’ càng tăng, các thành phần lipid máu cũng tăng. Cụ thể, tăng 1 giờ ngồi sẽ làm LDL-C tăng thêm 0,216 mmol/L ($p < 0,001$), TG tăng thêm 0,294 mmol/L ($p = 0,007$), TC tăng thêm 0,272 mmol/L ($p < 0,001$), non-HDL-C tăng thêm 0,271 mmol/L ($p < 0,001$) [125].

Theo nghiên cứu Kodama (2007) lượng tập luyện tối thiểu hàng tuần để tăng nồng độ HDL-C được ước tính là 900 kcal năng lượng tiêu hao mỗi tuần hoặc 120 phút tập luyện mỗi tuần. Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy cứ 10 phút tập luyện kéo dài mỗi buổi tập có liên quan đến sự gia tăng khoảng 1,4 mg/dL (0,036 mmol/dL) nồng độ HDL-C [126].

Thời gian ngủ

Giấc ngủ đóng vai trò quan trọng đối với sức khỏe của con người, ngủ đủ thời gian giúp cơ thể phục hồi, tái tạo năng lượng, hỗ trợ não bộ, tăng cường hệ miễn dịch và cải thiện trí nhớ. Bên cạnh đó, ngủ đủ thời gian còn giúp con người giảm nguy cơ mắc các bệnh mạn tính như đái tháo đường, tim mạch, béo phì và duy trì cân nặng cơ thể hợp lý. Thời gian ngủ có liên quan chặt chẽ với mức lipid huyết thanh và lipoprotein [127].

Nghiên cứu của Kaneita (2008) cho thấy ở phụ nữ, cả thời gian ngủ ngắn và dài đều có liên quan đến mức TG huyết thanh cao hoặc HDL-C thấp. So với phụ nữ ngủ 6 - 7 giờ/ngày, nguy cơ tương đối của mức TG cao ở những phụ nữ ngủ < 5 giờ/ngày là 1,51 và ở những phụ nữ ngủ ≥ 8 giờ/ngày là 1,45; nguy cơ tương đối của mức HDL-C thấp ở những phụ nữ ngủ < 5 giờ/ngày là 5,85 và ở những phụ nữ ngủ ≥ 8 giờ/ngày là 4,27. Mặt khác, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nguy cơ rối loạn LDL-C thấp hơn ở những người đàn ông ngủ ≥ 8 giờ/ngày. Thời gian ngủ thông thường có liên quan chặt chẽ với mức lipid huyết thanh và lipoprotein [128].

Như vậy, RLLM là tình trạng bất thường về mức lipid trong máu, gây ra yếu tố nguy cơ đáng kể đối với các bệnh tim mạch. RLLM do yếu tố di truyền hay yếu tố lối sống đều có thể dẫn đến xơ vữa động mạch và các biến chứng tim mạch khác. Dinh dưỡng và lối sống không hợp lý gồm chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa, ít chất xơ, hạn chế vận động, hút thuốc lá, thừa cân béo phì cùng với yếu tố di truyền đều có thể là nguyên nhân gây RLLM. Do đó, việc phát hiện sớm các gen, các yếu tố dinh dưỡng và lối sống có liên quan với RLLM sẽ góp phần quan trọng để quản lý, phòng bệnh, chữa bệnh

và ngăn ngừa biến chứng do RLLM mang lại nhằm nâng cao sức khỏe cho cá nhân và cộng đồng.

1.5.3 Yếu tố tuổi

Tuổi trung niên từ 40-65 tuổi là độ tuổi mà con người thường có nhiều thay đổi cả về thể chất và tâm lý, đây là giai đoạn mà cơ thể con người bắt đầu xuất hiện các dấu hiệu lão hóa như suy giảm các cơ quan, gia tăng các bệnh liên quan đến rối loạn chuyển hóa [10]. Hơn nữa, việc xác định các yếu tố nguy cơ đối với RLLM và rối loạn chuyển hóa sớm ở giai đoạn tuổi này giúp các can thiệp có hiệu quả hơn so với giai đoạn tuổi cao hơn.

Rối loạn lipid máu được biết đến là nguyên nhân chính dẫn đến các bệnh về tim mạch, mạch máu, viêm tụy cấp. Theo nghiên cứu của He (2005) có 42,8% số ca tử vong ở người trưởng thành từ 40 tuổi trở lên được ước tính là do bệnh tim và đột quỵ trong giai đoạn 1991–2000 tại Trung Quốc [129]. Một nghiên cứu khác cũng ở Trung Quốc (2019) trên người trưởng thành từ 40 tuổi trở lên cho thấy nồng độ TC và LDL-C trong huyết thanh ở nhóm dân số từ 40 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao. Yếu tố tuổi, giới tính, tình trạng chuyển hóa glucose, chỉ số khối cơ thể (BMI) có thể ảnh hưởng đến nồng độ lipid và lipoprotein trong huyết thanh [130].

Khi nghiên cứu về xu hướng mắc bệnh RLLM, Liu và cộng sự (2023) đã thực hiện nghiên cứu trên 2000 đối tượng là người trẻ tuổi cho thấy mức TG, TC và LDL-C có xu hướng tăng dần và tăng mạnh ở những đối tượng nghiên cứu trên 30 tuổi, trong khi HDL-C lại có xu hướng ngược lại. Tỷ lệ rối loạn lipid máu cao nhất ở nhóm tuổi trên 30 chiếm 36,4%, tiếp theo là nhóm tuổi 24–30 chiếm 21,1% và tỷ lệ thấp nhất ở nhóm tuổi 20–22 chiếm 10,5% [131].

Nghiên cứu điều tra tỷ lệ mắc RLLM và các yếu tố liên quan ở 10221 người trưởng thành từ 35 đến 79 tuổi, sống tại thành thị ở khu vực Tây Nam Trung Quốc, từ tháng 9 năm 2013 đến tháng 3 năm 2014 cho thấy tỷ lệ tăng TG ở nam giới cao nhất ở nhóm 45–54 tuổi. Ở nữ giới, tỷ lệ tăng TG, TC cũng được

xác định tăng theo tuổi. Tỷ lệ tăng LDL-C ở nam giới cao nhất ở nhóm 55–64 tuổi, sau đó giảm dần, tỷ lệ này biến động theo tuổi ở nữ giới [132].

RLLM là một vấn đề sức khỏe quan trọng nhưng thường chưa được chú trọng ở các vùng nông thôn do quá trình đô thị hóa ngày càng tăng, tỷ lệ béo phì gia tăng và khả năng tiếp cận dịch vụ chăm sóc sức khỏe ở nông thôn còn hạn chế. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ mắc RLLM ở nông thôn đang chiếm tỷ lệ cao. Nghiên cứu của Phạm Thị Dung (2019) tại vùng nông thôn tỉnh Thái Bình (nay thuộc tỉnh Hưng Yên, Việt Nam) là tỉnh lân cận với tỉnh Hà Nam (nay thuộc tỉnh Ninh Bình) cho thấy tỷ lệ mắc RLLM là 56,1%. Nghiên cứu chỉ ra rằng cần thực hiện các chương trình sàng lọc ở vùng nông thôn để phát hiện sớm RLLM và cần thúc đẩy thói quen ăn uống lành mạnh, tập thể dục thường xuyên, cai thuốc lá trong cộng đồng nông thôn [133]. Nghiên cứu của Kavishe (2019) cho thấy nồng độ HDL-C thấp ảnh hưởng đến 32–45% người trưởng thành ở vùng nông thôn [134].

1.6. Sự tương tác giữa gen và rối loạn lipid máu với một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống

Gần đây, nghiên cứu về tác động của biến dị di truyền lên sự đáp ứng với lượng thức ăn đưa vào đã dần thu hẹp khoảng cách giữa các yếu tố di truyền và chế độ ăn đã góp phần gây ra các bệnh phức tạp, điều này đưa ra lời giải thích về lý do tại sao các nhà nghiên cứu có thể quan sát được các tác động khác nhau giữa những cá nhân có ăn chế độ ăn giống hệt nhau. Điều này đã dẫn đến lời giải thích về sự thay đổi đáp ứng trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với nhiều nhóm dân số khác nhau.

Rối loạn lipid máu là kết quả của sự kết hợp giữa các yếu tố di truyền và môi trường, do đó việc xem xét hai yếu tố này kết hợp với nhau đã được nhiều nhà nghiên cứu thực hiện. Các nghiên cứu đã cho thấy, nhiều vị trí gen liên quan đến rối loạn lipid máu đã được xác định, do đó xác định các tương

tác gen-môi trường có thể làm trầm trọng thêm hoặc cải thiện tác động của biến thể di truyền đối với nguy cơ mắc bệnh là điều cần thiết. Việc tích hợp các yếu tố tiếp xúc với môi trường, đặc biệt là lượng thức ăn đưa vào cơ thể, có thể giúp hiểu rõ hơn về các nguyên nhân phức tạp liên quan đến rối loạn lipid máu. Hơn nữa, một phương pháp tiếp cận có mục tiêu thông qua việc lựa chọn các gen có liên quan đến sinh lý học, liên quan đến các con đường chuyển hóa lipoprotein sẽ mang lại khám phá quan trọng về sinh học đằng sau cách các protein này chuyển hóa chất dinh dưỡng khi có đột biến gen.

Hannon và cộng sự (2020) nghiên cứu các biến thể di truyền trong các con đường chuyển hóa lipid tương tác với chế độ ăn uống để ảnh hưởng đến nồng độ lipid trong máu ở người lớn thừa cân và béo phì đã cho thấy sự tương tác giữa lượng thức ăn tiêu thụ và các gen trong các con đường chuyển hóa lipid được phát hiện có liên quan đến nồng độ lipid trong máu ở người lớn thừa cân và béo phì [135].

Zhang và cộng sự đã nghiên cứu vai trò của SNP rs964184 trên gen *APOA5* trong việc điều hòa nồng độ TC, HDL-C và LDL-C sau thử nghiệm giảm cân, trong đó những người tham gia được phân bổ ngẫu nhiên để tuân theo một trong bốn chế độ ăn có thành phần đa lượng dinh dưỡng khác nhau, kết quả nghiên cứu cho thấy loại và lượng chất béo trong chế độ ăn có liên quan với các biến thể di truyền để ảnh hưởng đến hồ sơ lipid máu [136].

Ayyappa và cộng sự (2017) thực hiện nghiên cứu chế độ ăn nhiều chất béo làm thay đổi mối liên quan giữa SNP trên gen *LPL* với HDL-C trong quần thể người Ấn Độ đã chỉ ra rằng những người mang alen T tại SNP *LPL* rs1121923 có mức HDL-C tăng khi tiêu thụ chế độ ăn nhiều chất béo so với những người đồng hợp tử CC [137].

Ordovas và cộng sự (2002) đã nghiên cứu tác động của SNP rs1088588 ở vùng khởi động của gen *LIPC* và tổng lượng chất béo hấp thụ. Kết quả

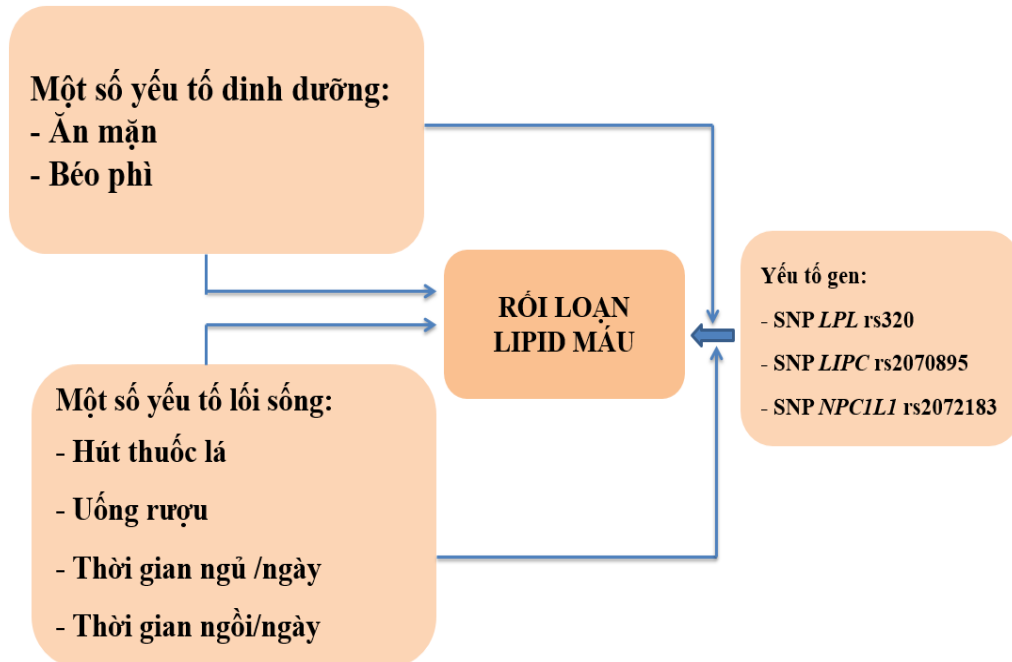
ngiên cứu cho thấy kiểu gen của SNP *LIPC* rs1800588 có liên quan đáng kể đến nồng độ HDL-C và mối liên quan này được củng cố khi xét thêm yếu tố lượng chất béo hấp thụ. Mối liên quan giữa alen nguy cơ và lượng chất béo hấp thụ lớn hơn 30% tổng lượng calo có liên quan đến việc tăng HDL-C trên đối tượng có chế độ ăn nhiều MUFA [138]. Nghiên cứu của Tai và cộng sự (2005) cho thấy tác động của đa hình L162V trên gen *PPARA* lên nồng độ TG huyết tương và apoC-III phụ thuộc vào PUFA trong chế độ ăn uống, với lượng tiêu thụ nhiều PUFA sẽ làm cho mức TG thấp hơn ở những người mang alen 162V [139].

Nghiên cứu của Min xu và cộng sự (2015) đã phân tích kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 ở 743 người thừa cân hoặc béo phì trong độ tuổi từ 30 đến 70 tuổi được chỉ định ăn 4 chế độ ăn khác nhau về chất béo, protein và glucose. Kết quả cho thấy lượng chất béo trong chế độ ăn làm thay đổi tác động của SNP rs2070895 trên gen *LIPC* đối với nồng độ lipid [73].

Mario Senti (2001) khi nghiên cứu hoạt động thể chất có điều chỉnh tác dụng kết hợp của SNP rs320 trên gen *LPL* và hút thuốc lá đối với nồng độ TG và HDL-C trên 520 nam giới cho thấy kiểu gen GG của SNP *LPL* rs320 có tác động có hại đến hồ sơ lipid, đặc biệt là ở người hút thuốc và hoạt động thể chất làm giảm tác động này [140].

Như vậy, việc xác định chính xác mối liên hệ giữa một biến thể trên gen người và nguy cơ mắc bệnh hoặc khả năng đáp ứng với một phương pháp điều trị; hiểu rõ cơ chế di truyền tương tác với môi trường sống và lối sống gây ra bệnh tật là rất quan trọng trong việc nâng cao hiểu biết về sức khỏe cộng đồng, phát triển y học và cá thể hóa trong điều trị cho con người. Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy gen, yếu tố dinh dưỡng, lối sống có liên quan đến RLLM. Tuy nhiên, tại Việt Nam, dữ liệu về bộ gen người, các xét nghiệm di truyền riêng biệt để ứng dụng rộng rãi, phù hợp với các bệnh đang phổ biến tại Việt Nam còn hạn chế, cơ sở biến thể di truyền chưa phong phú. Do đó các nghiên cứu tìm ra các biến thể trên gen liên quan với rối loạn lipid máu, có xét đến yếu tố dinh dưỡng và lối sống sẽ là một trong các

bằng chứng để phát triển các khuyến nghị về dinh dưỡng theo cá thể hóa nhằm phòng ngừa, điều trị và kiểm soát rối loạn lipid máu (Hình 1.6).



Hình 1.6. Khung nghiên cứu về SNP LPL rs320, LIPC rs2070895, NPC1L1 rs2072183 và các yếu tố liên quan với rối loạn lipid máu

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là người trưởng thành từ 40-64 tuổi đang sống tại Hà Nam của nghiên cứu cắt ngang năm 2011 và được chọn cho nghiên cứu này với các tiêu chuẩn sau.

* Tiêu chuẩn chọn nhóm bệnh:

Áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán RLLM của NCEP ATPIII (2001), người được chẩn đoán mắc RLLM khi có 1 trong các rối loạn sau: Cholesterol toàn phần $\geq 5,2$ mmol/L (tăng TC) hoặc Triglyceride $\geq 1,7$ mmol/L (tăng TG) hoặc LDL-C $\geq 3,4$ mmol/L (tăng LDL-C) hoặc HDL-C $< 1,03$ mmol/L (giảm HDL-C) [141].

* Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng: Đối tượng nghiên cứu không bị rối loạn bất cứ thành phần lipid máu nào (TC, TG, LDL-C, HDL-C).

* Tiêu chuẩn loại trừ:

Đối tượng nghiên cứu đang sử dụng thuốc hạ lipid máu; phụ nữ mang thai; mắc bệnh nặng; không đồng ý tham gia vào nghiên cứu; không có khả năng hiểu và trả lời câu hỏi; đối tượng nghiên cứu mắc các bệnh suy giáp, suy thận.

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang thu thập số liệu và lấy mẫu được thực hiện năm 2011 tại tỉnh Hà Nam (nay thuộc tỉnh Ninh Bình), một tỉnh nằm ở phía Tây Nam Đồng bằng Châu thổ Sông Hồng, với dân số khoảng 878 nghìn người. Theo kết quả Tổng điều tra dân số và nhà ở quốc gia năm 2019, có 259210 người trong độ tuổi 40-64 tuổi. Tỉnh Hà Nam tại thời điểm năm 2011 có 6 đơn vị hành chính cấp huyện, 1 thành phố, 2 thị xã và 3 huyện với 98 đơn vị hành chính cấp xã, bao gồm 4 thị trấn, 29 phường và 65 xã.

Nghiên cứu xác định kiểu gen của các SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 do nghiên cứu sinh trực tiếp thực hiện tại phòng thí nghiệm của Khoa Vi sinh vật và Sinh học phân tử, Khoa Dinh dưỡng và Bệnh không lây nhiễm với sự cộng tác của một số nghiên cứu viên của Khoa Dinh dưỡng và Bệnh không lây nhiễm, Viện Dinh dưỡng.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu xác định kiểu gen của các SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183 được thực hiện trong giai đoạn 2018-2024.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu bệnh - chứng. Ca bệnh trong nghiên cứu được xác định là đối tượng nghiên cứu có ít nhất một trong các rối loạn thành phần lipid máu gồm tăng TC, TG, LDL-C, giảm HDL-C. Ca đối chứng trong nghiên cứu được xác định là đối tượng nghiên cứu có thành phần lipid máu gồm TC, TG, LDL-C và HDL-C ở giới hạn bình thường.

2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

2.3.1. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh - chứng được tính theo công thức [142]:

$$n = \frac{(1+r)^2 C}{r(\ln OR)^2 p(1-p)}$$

Trong đó:

n: Là cỡ mẫu cần thiết với độ chính xác 95% với $\alpha = 0,05$, với $\beta = 0,2$ tương ứng với hằng số $C = 7,85$

OR: Tỷ số nguy cơ mong muốn, chọn OR= 1, 90

p: Tỷ lệ alen nguy cơ trong quần thể người Kinh tại Việt Nam được tham khảo từ asia.ensembl.org

r: Tỷ số giữa nhóm bệnh/nhóm chứng. Lấy $r = 1$ (1 bệnh : 1 chứng)

Thay các giá trị vào công thức trên, tính được cỡ mẫu tối thiểu $n = 428$

Để tính cỡ mẫu cho mục tiêu xác định một số yếu tố dinh dưỡng và lối sống liên quan đến RLLM, nghiên cứu áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng và sử dụng các giá trị p tìm được từ các nguồn tham khảo, cỡ mẫu được thể hiện tại Bảng 2.1.

Bảng 2.1. Bảng ước tính cỡ mẫu theo tần số alen và một số yếu tố lối sống

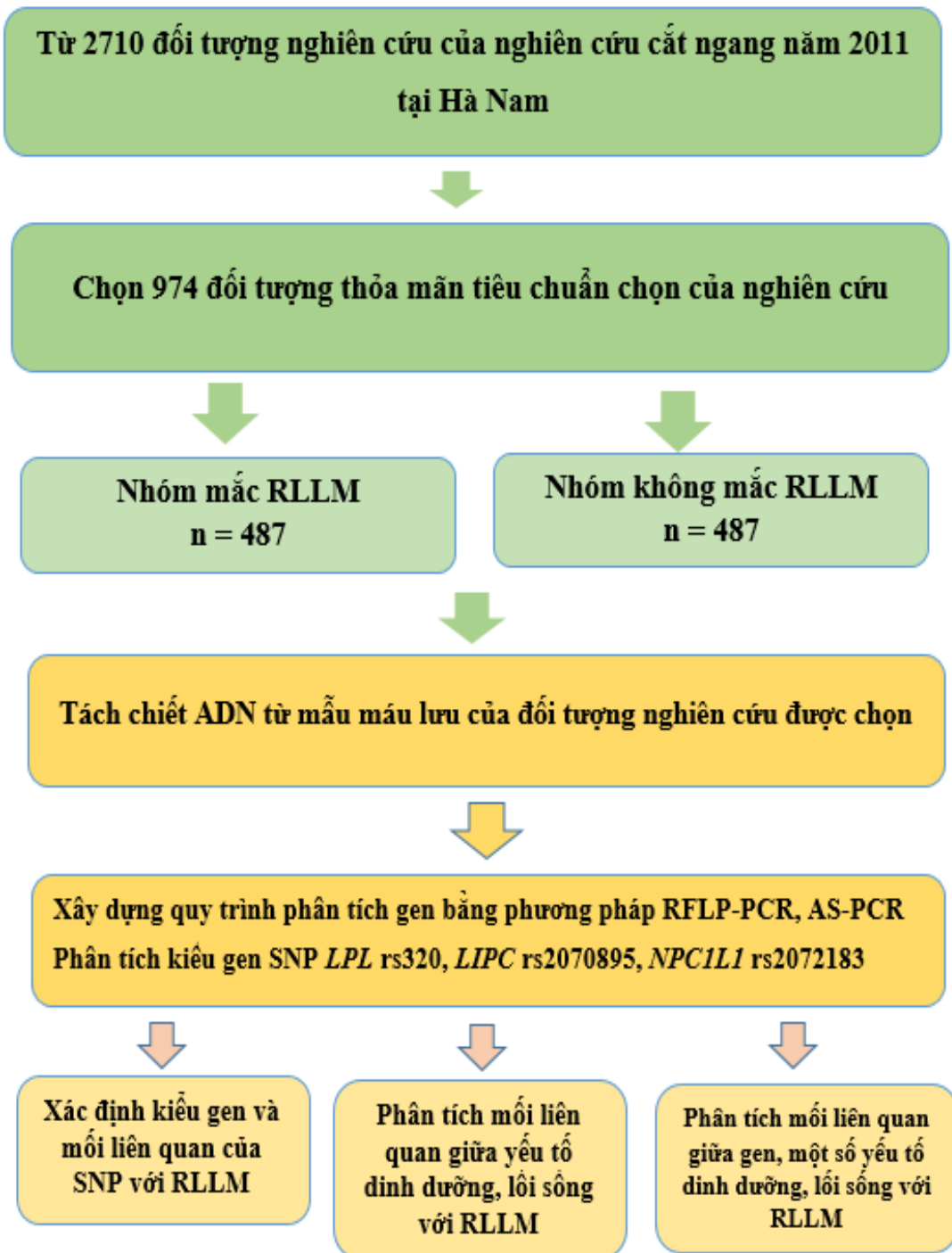
Yếu tố	OR	p	n theo công thức	n nghiên cứu
SNP <i>LPL</i> rs320	1,9	0,768 [143]	428	856
SNP <i>LIPC</i> rs2070895	1,9	0,409 [144]	315	631
SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183	1,9	0,359 [145]	331	622
Uống rượu	1,9	0,681 [146]	351	702
Hút thuốc lá	1,9	0,317 [147]	352	704
Thời gian ngủ/ngày	2,18	0,53 [148]	208	416

Như vậy mẫu nghiên cứu là số tối đa trong Bảng 2.1 với $n=856$ người trong đó 428 ca bệnh và 428 ca chứng. Do nghiên cứu được thực hiện trên mẫu ADN tách từ máu toàn phần của người, để hạn chế sự mất mẫu do quá trình thực hiện thí nghiệm, chúng tôi chọn được nhóm chứng 487 mẫu, nhóm bệnh 487 mẫu để đưa vào phân tích gen.

2.3.2. Chọn mẫu

Giai đoạn 1: Thiết kế nghiên cứu cắt ngang được thực hiện năm 2011 tại Hà Nam. Trong đó, đối tượng nghiên cứu từ 40-64 tuổi đang sống tại tỉnh Hà Nam với phương pháp chọn mẫu hai giai đoạn, chọn mẫu cụm xác suất tỷ lệ theo kích thước dân số để chọn ngẫu nhiên 30 xã/phường trong tổng số 114 xã, phường của tỉnh Hà Nam để tiến hành thu thập 3000 mẫu. Kết quả của nghiên cứu cắt ngang thu thập được 2710 đối tượng [149].

Giai đoạn 2: Từ kết quả của nghiên cứu năm 2011 tại Hà Nam, sử dụng phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên đơn chọn trong số 2710 đối tượng nghiên cứu từ giai đoạn 1 để chọn mẫu và thực tế chọn được 487 đối tượng trên 1574 đối tượng có RLLM và 487 người trên 708 đối tượng không bị RLLM. Sau đó thực hiện quy trình phân tích xác định kiểu gen của 3 SNP nghiên cứu (Hình 2.1).



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu và thực hiện nghiên cứu

2.4. Vật liệu nghiên cứu

2.4.1. Vật liệu nghiên cứu sử dụng trong nghiên cứu cắt ngang

Bảng 2.2. Vật liệu sử dụng trong nghiên cứu cắt ngang

TT	Sinh phẩm, hóa chất	Hãng sản xuất (Nước)
1	Cân điện tử Omron	HBF-214, Nhật Bản
2	Máy đo huyết áp	HEM-620, Nhật Bản
3	Thước gỗ đo chiều cao đứng	Việt Nam
4	Thước dây không co dãn	Việt Nam
5	Cân đo tỷ trọng mỡ cơ thể Omron	HBF-351, Nhật Bản
6	Máy xét nghiệm sinh hóa Screen Master Lab, Hospitex Diagnostic LIHD	Italia

2.4.2. Hóa chất sử dụng trong phân tích gen

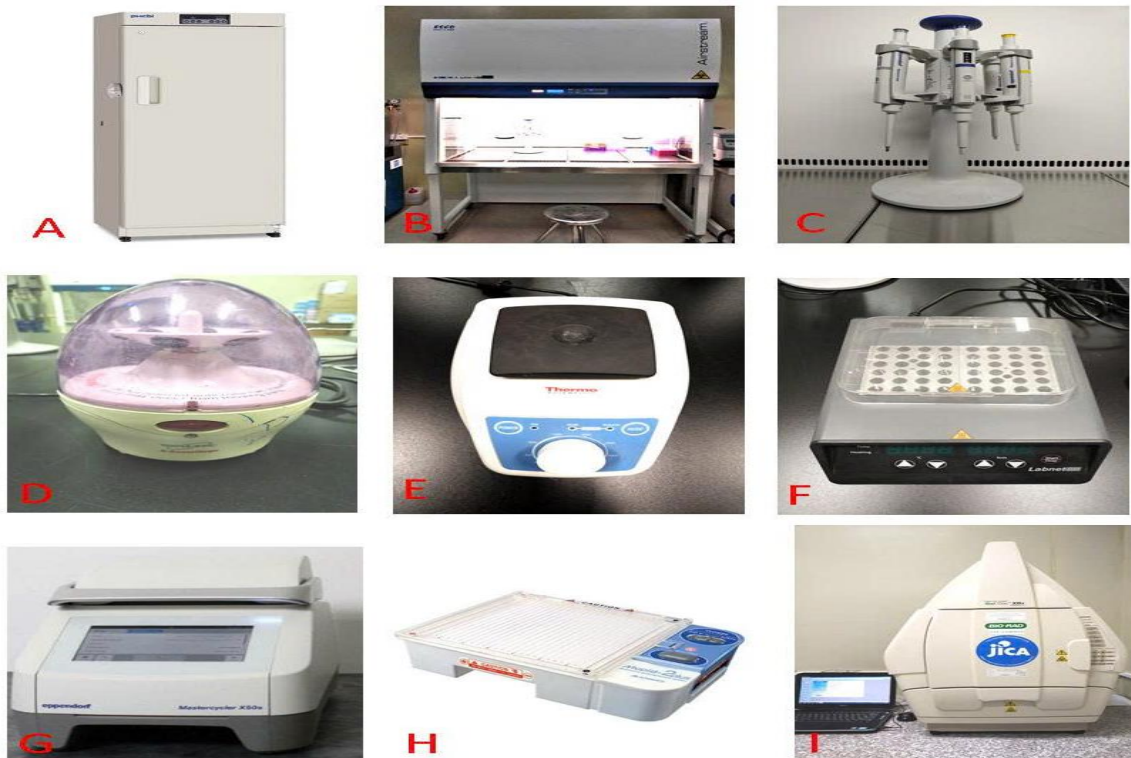
Bảng 2.3. Hóa chất, sinh phẩm sử dụng trong phân tích gen

TT	Sinh phẩm, hóa chất	Hãng sản xuất (Nước)
1	Go Taq Green Master Mix (2X)	Promega (Mỹ)
2	Nước tinh khiết	Invitrogen (Mỹ)
3	Enzym giới hạn: <i>HindIII</i> , <i>DraI</i> , <i>TaqI</i>	NEB (Anh)
4	Thạch agarose	Invitrogen (Mỹ)
5	Đệm TBE	Invitrogen (Mỹ)
6	Thuốc nhuộm ADN: Redsafe TM	Invitrogen (Mỹ)
7	Thang chuẩn AND	Invitrogen (Mỹ)

2.4.3. Trang thiết bị sử dụng trong phân tích gen

Bảng 2.4. Trang thiết bị sử dụng trong phân tích gen

TT	Trang thiết bị	Hãng sản xuất (Nước)
1	Tủ an toàn sinh học	ESCO (Đài Loan)
2	Tủ sạch PCR (PCR cabinet)	ESCO (Đài Loan)
3	Tủ lạnh âm 20 °C	Panasonic (Nhật Bản)
4	Tủ lạnh âm 80 °C	Panasonic (Nhật Bản)
5	Tủ mát	Hitachi (Nhật Bản)
6	Máy luân nhiệt	Eppendorf (Đức)
7	Máy minispin	Wealtec (Mỹ)
8	Máy điện di	Mupid (Nhật Bản)
9	Máy chụp ảnh gel GelDocXR+	Bio-rad (Mỹ)
10	Máy ủ nhiệt	Labnet (Mỹ)
11	Các loại Pipet từ 10-1000 μ L	Eppendorff (Đức)
12	Các loại đầu côn 10-1000 μ L	Thermo (Mỹ)
13	Ống eppendorf	Đức



Hình 2.2. Một số trang thiết bị sử dụng trong sinh học phân tử

A. Tủ âm; B. Tủ sạch; C. Bộ pipet; D. Máy minispin; E. Máy trộn; F. Máy ủ nhiệt khô; G. Máy PCR; H. Máy điện di; I. Máy chụp gel

2.4.4. Các cặp môi sử dụng trong phân tích gen

- Các cặp môi sử dụng trong phản ứng RFLP-PCR

SNP	Môi	Trình tự môi
<i>LPL</i> rs320	rs320F	5'- GATGCTACCTGGATAATCAAAG -3'
	rs320R	5'- CTCAGCTAGACATTGCTAGTGT -3'
<i>LIPC</i> rs2070895	rs2070895F	5'- GGCAAGGGGCATCTTTGCTTC -3'
	rs2070895R	5'- GGTCGATTTACAGAAGTGCTTC - 3'
<i>NPC1L1</i> rs2072183	rs2072183F	5'-GGGATGACAGATAGCACCAA-3'
	rs2072183R	5'-GACATCACCTTCCACCTCTTG-3'

- Các cặp môi sử dụng trong phản ứng AS-PCR

SNP	Tên môi	Trình tự môi
<i>LPL</i> rs320	rs320Ft	5' GATCGCTATAGGATTTAAAGTT 3'
	rs320Fg	5'GATCGCTATAGGATTTAAAGTG 3'
	rs320R	5' TCTGCCTTCAGCTAGACATT 3'
<i>LIPC</i> rs2070895	rs2070895Fg	5' ACACAACACAGTAGCTTTACG 3'
	rs2070895Fa	5' ACACAACACAGTAGCTTTACA 3'
	rs2070895R	5' TCTTGGTAATTTCTGAAGCC 3'
<i>NPC1L1</i> rs2072183	rs2072183Fc	5' CCAGGTAGAAGGTGGAGTTC 3'
	rs2072183Fg	5' CCAGGTAGAAGGTGGAGTTG 3'
	rs2072183R	5' TCAACTTCCAGGGAGACAC 3'

2.5. Phương pháp thu thập số liệu

2.5.1. Phương pháp thu thập thông tin

Nghiên cứu có sử dụng một số thông tin của đối tượng nghiên cứu từ nghiên cứu cắt ngang năm 2011 tại Hà Nam đã được chủ nhiệm đề tài cho phép gồm tuổi, BMI, WC, giới, tình trạng ăn mặn, hút thuốc lá, uống rượu, thời gian ngủ/ngày, thời gian ngồi/ngày, tình trạng dinh dưỡng, đây là số liệu của đề tài “Nghiên cứu thuần tập 5 năm về bệnh đái tháo đường típ 2 và hội chứng chuyển hóa: Vai trò yếu tố lối sống và di truyền”, mã số 106-

YS.01.2015 do Quỹ Phát triển Khoa học và Công nghệ Quốc gia (NAFOSTED) tài trợ. Tất cả các điều tra viên đều được tập huấn và thực hiện theo một quy trình thống nhất.

** Phương pháp phỏng vấn*

Phương pháp phỏng vấn trực tiếp được sử dụng để thu thập các thông tin về tuổi, giới, tình trạng ăn mặn, hút thuốc lá, uống rượu, thời gian ngủ/ngày, thời gian ngồi/ngày.

Các thông tin của đối tượng nghiên cứu được thu thập bằng bộ câu hỏi được thiết kế và thử nghiệm tại cộng đồng trước khi áp dụng vào nghiên cứu.

** Phương pháp đo nhân trắc*

Trong nghiên cứu cắt ngang đã được thực hiện trên đối tượng nghiên cứu từ 40-64 tuổi tại Hà Nam năm 2011, các chỉ số nhân trắc được tiến hành đo hai lần, lấy giá trị trung bình của hai lần đo để phân tích số liệu.

- Chiều cao: sử dụng phương pháp đo đứng. Dụng cụ đo là thước gỗ, có độ chính xác 0,1cm. Đối tượng nghiên cứu được đề nghị bỏ giày, dép, vật trên đầu khi đo; đứng dựa lưng vào thước đảm bảo 5 điểm chạm gồm gót chân, bắp chân, mông, xương, vai và cằm; 2 tay buông thõng; mắt nhìn thẳng. Kết quả đo được lấy tới đơn vị 0,1cm.

- Cân nặng: sử dụng phương pháp cân đứng. Dụng cụ đo là cân Omron (HBF-214 của Nhật Bản). Khi cân đối tượng nghiên cứu được đề nghị bỏ giày, dép, vật mang trên người; mặc quần, áo mỏng; hai chân đứng thẳng, trọng lượng phân bố đều trên hai chân; mắt nhìn thẳng. Kết quả đo được tính đến đơn vị 0,1kg.

- Chu vi vòng eo, vòng mông: sử dụng thước dây không giãn. Khi đo, đối tượng nghiên cứu được đề nghị mặc quần, áo mỏng. Chu vi vòng eo được đo quanh bụng tại điểm giữa 2 vị trí bờ trên mào chậu và bờ dưới xương sườn cuối cùng; chu vi vòng mông là chu vi lớn nhất đi qua mông trên mặt phẳng nằm ngang.

2.5.2. Phương pháp thu thập và xét nghiệm mẫu máu

*** Phương pháp thu thập mẫu máu**

Các đối tượng nghiên cứu được lấy 5 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng sau khi nhịn ăn qua đêm. Máu được đựng trong ống đựng có chất chống đông EDTA. Mẫu máu được ly tâm lấy huyết thanh, bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C - 8°C và chuyển về Phòng xét nghiệm tại Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam trong vòng 6h để xác định hóa sinh máu trong đó có TC, TG, LDL-C, và HDL-C. Sau đó mẫu máu tiếp tục được bảo quản trong tủ lạnh âm 80°C để tách chiết ADN và phân tích gen.

*** Phương pháp xét nghiệm sinh hóa máu**

Các chỉ số sinh hóa máu được xét nghiệm bằng máy phân tích bán tự động (Screen Master Lab, Hospitex Diagnolosis LIHD, Italia) với bộ kit thương mại theo phương pháp so màu.

Các chỉ số xét nghiệm cholesterol (mmol/L), LDL-C (mmol/L), HDL-C (mmol/L) và triglyceride (mmol/L) được phân tích bằng máy xét nghiệm tại Trung tâm Y tế dự phòng tỉnh Hà Nam kết quả được ghi vào phiếu điều tra.

2.6. Phương pháp xác định kiểu gen

Các phương pháp sử dụng trong nghiên cứu để xác định kiểu gen của SNP *LPL* rs320, SNP *LIPC* rs2070895, SNP *NPC1L1* rs2072183 gồm RFLP-PCR, AS-PCR và giải trình tự Sanger. Quy trình phân tích 3 SNP nghiên cứu được trình bày ở Phụ lục 3 đã được ban hành Quy trình chuẩn của Viện dinh dưỡng tại các Quyết định số 1421/QĐ-VDD, 1414/QĐ-VDD, 1423/QĐ-VDD, 1415/QĐ-VDD ngày 23/10/2025 và ngày 09/12/2025.

2.6.1. Phương pháp RFLP-PCR

Phương pháp kỹ thuật đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (Restriction Fragment Length Polymorphisms- RFLP) là kỹ thuật nghiên cứu tính đa hình chiều dài các phân đoạn ADN dựa trên điểm cắt của enzym giới hạn (Restriction Enzyme, RE). Khi ủ ADN với enzym giới hạn ở dung dịch đệm, nhiệt độ thích hợp sẽ tạo ra những phân đoạn ADN với kích thước khác nhau, từ đó sử dụng kỹ thuật điện di trên thạch agarose để xác định được các đa hình đơn gen [94].

Phương pháp RFLP-PCR được sử dụng để phân tích kiểu gen của 3 SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183. Các bước như sau:

Bước 1: Dùng phản ứng PCR để khuếch đại đoạn gen chứa SNP

* Cặp mồi sử dụng:

- Xác định điểm đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183: Sử dụng thông tin từ cơ sở dữ liệu từ Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia-NCBI của Mỹ, lựa chọn GRCh38.p14 (NC_000015.10), từ đó thiết kế các đoạn mồi chứa biến thể.

- Thiết kế mồi cho phản ứng PCR : Các đoạn mồi được chọn có độ dài lý tưởng từ 18 đến 22 nucleotide và hàm lượng G và C từ 40% đến 60%. Điều này đảm bảo nhiệt độ nóng chảy của các đoạn mồi khoảng 50°C đến 65°C. Sử dụng các công cụ trực tuyến Primer3 (<https://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>) và trang web: <http://primer1.soton.ac.uk/primer1.html> để thiết kế mồi xuôi, mồi ngược.

Bảng 2.5. Trình tự nucleotide của các cặp mồi theo phương pháp RFLP-PCR

SNP	Mồi	Trình tự mồi
<i>LPL</i> rs320	rs320F	5'- GATGCTACCTGGATAATCAAAG -3'
	rs320R	5'- CTTCAGCTAGACATTGCTAGTGT -3'
<i>LIPC</i> rs2070895	rs2070895F	5'- GGCAAGGGCATCTTTGCTTC -3'
	rs2070895R	5' - GGTCGATTTACAGAAGTGCTTC - 3'
<i>NPC1L1</i> rs2072183	rs2072183F	5'-GGGATGACAGATAGCACCAA-3'
	rs2072183R	5'-GACATCACCTTCCACCTCTTG-3'

* Thành phần phản ứng

Bảng 2.6. Thành phần của phản ứng RFLP-PCR

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	SNP <i>LPL</i> rs320	SNP <i>LIPC</i> rs2070895	SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183
Nước tinh sạch	2,5 µl	8,5 µl	8,5 µl
Gotaq Green PCR	6,0 µl	7,5 µl	7,5 µl
Master mix (2x)			
Mồi xuôi	0,75 µl	1,0 µl	1,0 µl
Mồi ngược	0,75 µl	1,0 µl	1,0 µl
ADN mẫu	2,0 µl	2,0 µl	2,0 µl
Tổng lượng	12,0 µl	20 µl	20 µl

* Chu trình nhiệt cho các phản ứng

Bảng 2.7. Chu trình nhiệt của phản ứng RFLP-PCR

SNP	Khởi đầu	Biến tính	Gắn mồi	Kéo dài	Số chu kỳ	Kết thúc
<i>LPL</i> rs320	94°C	94°C	57°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút
<i>LIPC</i> rs2070895	94°C	94°C	55°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	30 giây	35 vòng)	8 phút
<i>NPC1L1</i> rs2072183	94°C	94°C	56°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	5 phút	30 giây	30 giây	30 giây	35 vòng)	8 phút

Bước 2: Điện di để kiểm tra sản phẩm PCR

Điện di kiểm tra sản phẩm PCR trên agarose gel 2,0%, 100V trong 40 phút, dùng đệm TBE 0,5X, nhuộm Redsafe, sử dụng thang chuẩn ADN 100 bp, kích thước băng điện di thể hiện trong Bảng 2.10

Bảng 2.8. Kích thước sản phẩm điện di phân tích SNP

SNP	Kích thước sản phẩm
<i>LPL</i> rs320	355 bp
<i>LIPC</i> rs2070895	411 bp
<i>NPC1L1</i> rs2072183	437 bp

Bước 3: Ủ sản phẩm PCR với enzym cắt giới hạn

Bảng 2.9. Thành phần và lượng phản ứng của phản ứng RFLP-PCR

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	SNP <i>LPL</i> rs320	SNP <i>LIPC</i> rs2070895	SNP <i>NPC1L1</i> rs2072183
Nước tinh sạch	12,4 µl	9,0 µl	7,0 µl
CutSmart® NEBuffer 10X	2,4 µl	3,2 µl	3,5 µl
Enzym	0,3 (<i>Hind</i> III)	0,3 µl (<i>Dra</i> I)	0,5 µl (<i>Taq</i> I)
Sản phẩm PCR	5,0 µl	7,2 µl	5,0 µl
Tổng lượng	20 µl	20 µl	16 µl

Bảng 2.10. Trình tự nhận biết đặc hiệu của enzym giới hạn

SNP	Enzym	Vị trí cắt	Nhiệt độ ủ	Thời gian ủ
<i>LPL</i> rs320	<i>Hind</i> III	5'...A↓AGCTT...3' 3'...TTCGA↑A...5'	37°C	20 phút
<i>LIPC</i> rs2070895	<i>Dra</i> I	5'...TTT↓AAA...3' 3'...AAA↑TTT...5'	37°C	20 phút
<i>NPC1L1</i> rs2072183	<i>Taq</i> I	5'...T↓CGA...3' 3'...AGC↑T...5'	65°C	20 phút

Bước 4: Điện di kiểm tra sản phẩm sau khi ủ enzym

Lấy sản phẩm điện di kiểm tra sản phẩm sau ủ với enzym trên thạch agarose 2,0%, dùng đệm TBE 0,5X, nhuộm RedSafe, sử dụng thang chuẩn ADN 100 bp. Kiểm tra sản phẩm sau khi điện di trên máy Geldoc. Đánh giá kết quả kiểu gen bằng kích thước của các băng điện di thu được.

Bước 5: Đọc kết quả

Bảng 2.11. Kích thước và sản phẩm phân tích SNP nghiên cứu bằng phản ứng RFLP-PCR

SNP	Kiểu gen	Kích thước sản phẩm
<i>LPL</i> rs320	GG	355 bp
	TT	217bp và 138 bp
	TG	355 bp, 217 bp và 138 bp
<i>LIPC</i> rs2070895	AA	301 bp và 110 bp
	AG	411 bp, 301 bp và 110 bp
	GG	411 bp
<i>NPC1L1</i> rs2072183	CC	437 bp
	GG	268 bp, 169 bp
	GC	437 bp, 268 bp, 169 bp

2.6.2. Phương pháp AS-PCR

Phương pháp AS-PCR được tiến hành dựa trên hai phản ứng PCR song song và riêng biệt, mỗi phản ứng sử dụng một cặp mồi đặc hiệu tại đầu 3' để nhận biết một alen trên đoạn ADN. Sự xuất hiện của alen được nhận biết bởi sự xuất hiện của băng với kích thước (bp) đã biết bắt màu trên hình ảnh điện di trên thạch sản phẩm PCR [90].

Phương pháp AS-PCR được sử dụng để phân tích kiểu gen của 3 SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183. Các bước như sau:

Bước 1. Thực hiện phản ứng PCR

* Cặp mồi sử dụng:

- Xác định điểm đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183: Sử dụng thông tin từ cơ sở dữ liệu từ Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia-NCBI của Mỹ, lựa chọn GRCh38.p14 (NC_000015.10), từ đó thiết kế các đoạn mồi chứa biến thể.

- Thiết kế mồi cho phản ứng PCR : Các đoạn mồi được chọn có độ dài lý tưởng từ 18 đến 22 nucleotide và hàm lượng G và C từ 40% đến 60%. Điều này đảm bảo nhiệt độ nóng chảy của các đoạn mồi khoảng 50°C đến 65°C. Sử dụng các công cụ trực tuyến Primer3 (<https://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>) và trang web: <http://primer1.soton.ac.uk/primer1.html> để thiết kế hai mồi xuôi, một mồi ngược cho mỗi SNP nghiên cứu.

Bảng 2.12. Cặp mồi sử dụng cho phản ứng AS - PCR

SNP	Tên mồi	Trình tự mồi
<i>LPL</i> rs320	rs320Ft	5' GATCGCTATAGGATTTAAAGTT 3'
	rs320Fg	5' GATCGCTATAGGATTTAAAGTG 3'
	rs320R	5' TCTGCCTTCAGCTAGACATT 3'
<i>LIPC</i> rs2070895	rs2070895Fg	5' ACACAACACAGTAGCTTTACG 3'
	rs2070895Fa	5' ACACAACACAGTAGCTTTACA 3'
	rs2070895R	5' TCTTGGTAATTTCTGAAGCC 3'
<i>NPC1L1</i> rs2072183	rs2072183Fc	5' CCAGGTAGAAGGTGGAGTTC 3'
	rs2072183Fg	5' CCAGGTAGAAGGTGGAGTTG 3'
	rs2072183R	5' TCAACTTCCAGGGAGACAC 3'

* Thành phần phản ứng

Bảng 2.13. Thành phần phản ứng cho phản ứng AS – PCR

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	SNP <i>LPL</i> rs320	SNP <i>LIPC</i> rs2070895	SNP <i>NPC1L1</i> rs2070183
Nước tinh khiết	4,5 µl	4,5 µl	4,5 µl
PCR Master mix	4,0 µl	4,0 µl	5,0 µl
Mồi xuôi 1	0,75 µl	0,75 µl	1,25 µl
Mồi xuôi 2	0,75 µl	0,75 µl	1,25 µl
Mồi ngược	0,75 µl	0,75 µl	1, 25 µl
ADN mẫu	2,0 µl	2,0 µl	3,0 µl
Tổng lượng	12 µl	12 µl	15 µl

* *Chu trình nhiệt của phản ứng*

Bảng 2.14. Chu trình nhiệt cho phản ứng AS-PCR

SNP	Khởi đầu	Biến tính	Gắn môi	Kéo dài	Số chu kỳ	Kết thúc
<i>LPL</i> rs320	95°C	95°C	54°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút
<i>LIPC</i> rs2070895	95°C	95°C	54°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút
<i>NPC1L1</i> rs2072183	95°C	95°C	57°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút

Bước 2. Điện di kiểm tra sản phẩm sau khi thực hiện phản ứng PCR

Điện di kiểm tra sản phẩm PCR trên agarose 2,0%, 100V trong 40 phút, dùng đệm TBE 0,5X, nhuộm Redsafe, sử dụng thang chuẩn ADN 100 bp.

Bảng 2.15. Kích thước sản phẩm sau phản ứng AS-PCR

SNP	Kích thước sản phẩm
<i>LPL</i> rs320	240 bp
<i>LIPC</i> rs2070895	289 bp
<i>NPC1L1</i> rs2072183	228 bp

Bước 3. Đọc kết quả

Bảng 2.16. Đọc kết quả của phản ứng AS-PCR

SNP	Xác định alen 1	Xác định alen 2	Kiểu gen	Kích thước sản phẩm
<i>LPL</i> rs320	Có băng	Không băng	TT	240 bp
	Không băng	Có băng	GG	
	Có băng	Có băng	GT	
<i>LIPC</i> rs2070895	Có băng	Không băng	GG	289 bp
	Không băng	Có băng	AA	
	Có băng	Có băng	GA	
<i>NPC1L1</i> rs2072183	Có băng	Không băng	CC	228 bp

2.6.3. Phương pháp giải trình tự gen

Kiểu gen được xác định bằng phương pháp giải trình tự Sanger. Lựa chọn 3 mẫu ADN có 3 kiểu gen khác nhau của SNP đã được xác định kiểu gen bằng phương pháp RFLP-PCR hoặc AS-PCR để thực hiện giải trình tự theo phương pháp Sanger.

Sử dụng các cặp mồi, thành phần phản ứng và chu trình nhiệt đã được tối ưu hóa ở phương pháp RFLP-PCR tại mục 6.2.1 để dùng cho phương pháp giải trình tự Sanger.

Bước 1: Dùng phản ứng PCR để khuếch đại đoạn gen chứa SNP

Sử dụng cặp mồi, lượng phản ứng, chu trình nhiệt đã được xác định từ phản ứng RFLP-PCR tại mục 6.2.1.

Bước 2: Bảo quản sản phẩm theo quy định sau phản ứng, gửi đi giải trình tự theo phương pháp Sanger tại Viện công nghệ ADN và phân tích di truyền-GENLAB.

Bước 3: Sử dụng phần mềm Bioedit để đọc kết quả giải trình tự xác định kiểu gen. Kết quả giải trình tự đã cho kiểu gen tương đồng với kiểu gen khi phân tích theo phương pháp RFLP-PCR và AS-PCR.

2.7. Biến số trong nghiên cứu

Biến số nghiên cứu đã được xác định và đo lường trong nghiên cứu cắt ngang trên đối tượng người trưởng thành từ 40-64 tuổi năm 2011 gồm:

- Tuổi: là biến định lượng, được tính theo số năm.
- Giới: là biến định tính, được phân loại gồm Nam và Nữ.
- BMI: là biến định lượng, được tính dựa vào cân nặng và chiều cao của đối tượng nghiên cứu theo công thức $BMI = \text{cân nặng} / \text{chiều cao bình phương}$, đơn vị là kg/m^2 .
- Vòng eo: là biến định lượng, chu vi vòng eo, đơn vị là cm.
- Tình trạng ăn mặn: là biến định tính, được phân loại gồm ăn nhạt, ăn bình thường, ăn mặn.

- Tình trạng dinh dưỡng: là biến định tính, được phân loại gồm bình thường, béo phì

- Hút thuốc lá: là biến định tính, được phân loại gồm có hút thuốc, trước hút- hiện không, không hút thuốc.

- Uống rượu: là biến định tính, được phân loại gồm không uống, mức 1, mức 2, mức 3, mức 4. Trong đó mức 1 < 1 đơn vị lần uống/tháng; 1 đơn vị lần uống/tháng \leq mức 2 \leq 4 đơn vị lần uống/tháng; 1 đơn vị lần uống/tuần < mức 3 \leq 3 đơn vị lần uống/tuần; mức 4 \geq 2 đơn vị lần uống/ngày (quy ước 1 chén rượu 50ml hoặc 1 lon bia 330ml tương đương với 1 đơn vị lần uống)

- Thời gian ngồi/ngày: là biến định lượng, là tổng thời gian ngồi/ngày, được phân loại gồm \leq 4h/ngày và $>$ 4h/ngày

- Thời gian ngủ/ngày: là biến định lượng, là thời gian ngủ vào buổi tối/ngày, được phân loại gồm 6-7h/ngày, $<$ 6h/ngày và \geq 8h/ngày.

Biến số nghiên cứu được xác định trong nghiên cứu giai đoạn 2018-2024 của chúng tôi gồm:

- Tăng LDL-C: là biến định tính, được phân loại tăng khi nồng độ LDL-C trong máu \geq 3,4 mmol/L và không tăng khi nồng độ LDL-C trong máu $<$ 3,4 mmol/L (theo NCEP ATP III).

- Giảm HDL-C: là biến định tính, được phân loại giảm khi nồng độ HDL-C trong máu \leq 1,03 mmol/L và không giảm khi nồng độ HDL-C trong máu $>$ 1,03 mmol/L (theo NCEP ATP III).

- Tăng TG: là biến định tính, được phân loại tăng khi nồng độ TG trong máu \geq 1,7 mmol/L và không tăng khi nồng độ TG trong máu $<$ 1,7 mmol/L (theo NCEP ATP III).

- Tăng TC: là biến định tính, được phân loại tăng khi nồng độ TC trong máu \geq 5,2 mmol/L và không tăng khi nồng độ TC trong máu $<$ 5,2 mmol/L (theo NCEP ATP III).

- Kiểu gen SNP *LPL* rs320: là biến định tính, được phân loại gồm kiểu gen GG, TT và TG.
- Kiểu gen SNP *LIPC* rs2070895: là biến định tính, được phân loại gồm kiểu gen GG, AA và GA.
- Kiểu gen SNP *NPC1L1* rs2072183: là biến định tính, được phân loại gồm kiểu gen CC, GC và GG.
- Điểm nguy cơ di truyền (Genetic Risk Scores, GRS): là biến định lượng, phân loại gồm 1-2 alen nguy cơ, 3-4 alen nguy cơ và 5-6 alen nguy cơ.

2.8. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm EpiData và Exel, phân tích trên phần mềm SNPStats và SPSS 16.0.

Các biến định lượng tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, giá trị p nhận được từ kiểm định Student's t-test khi so sánh hai nhóm; các biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng trung vị và khoảng tứ phân vị, giá trị p nhận được từ kiểm định Mann-Whitney-U-test hoặc Kruskal-Wallis H test.

Các biến định tính được biểu diễn bằng tỷ lệ phần trăm giữa hai nhóm nghiên cứu giá trị p nhận được từ phép kiểm χ^2 . Các mô hình di truyền giả định gồm đồng trội, trội, lặn, siêu trội được phân tích và số liệu phù hợp nhất khi giá trị Akaike information criterion (AIC) nhỏ nhất.

Mô hình hồi quy logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để phân tích mối liên quan giữa kiểu gen với nguy cơ mắc rối loạn lipid máu, TC, TG, LDL-C, HDL-C và HDL-C khi chưa hiệu chỉnh và khi hiệu chỉnh với một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống. Các biến được lựa chọn vào mô hình sau khi đánh giá đa cộng tuyến multicollinearity.

- Điểm nguy cơ di truyền được tính từ tổng số alen nguy cơ: alen T của SNP *LPL* rs320, alen G của SNP *LIPC* rs2070895 và alen G của SNP

NPC111 rs2072183.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này được chủ nhiệm đề tài “Nghiên cứu thuần tập 5 năm về bệnh đái tháo đường típ 2 và hội chứng chuyển hóa: Vai trò lối sống và di truyền, mã số 106-YS.01-2015.10 do Quỹ phát triển Khoa học và công nghệ Quốc gia tài trợ (NAFOSTED), “Sự nhạy cảm đối với bệnh đái tháo đường typ 2 ở người Việt Nam: Vai trò và sự tương tác giữa các yếu tố di truyền và lối sống” đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương chấp thuận tại văn bản số 18/HĐĐĐ ngày 24/3/2011, cho phép sử dụng một phần số liệu và mẫu máu lưu của đề tài tại Viện Dinh dưỡng để thực hiện phân tích gen. Nghiên cứu đã được Viện Dinh dưỡng giao cho nghiên cứu sinh thực hiện tại quyết định số 30/QĐ-VDD ngày 08/1/2019.

Tất cả thông tin trong đề tài đều được bảo mật. Các số liệu thu thập cá nhân về kiểu gen, alen và các thông tin khác trong đề tài chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu, không sử dụng cho bất kỳ mục đích nào khác.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm bệnh (n = 487)	Nhóm chứng (n = 487)	p
Giới	Nữ	332 (68,2%)	323 (66,3%)	0,292 ^c
	Nam	155 (31,8%)	164 (33,7%)	
BMI (kg/m ²)		21,61 ± 2,76	20,78 ± 2,55	0,000 ^a
Tuổi (năm)		51,56 (46,00 - 57,00)	50,06 (45,00 - 55,00)	0,000 ^b
Vòng eo (cm)		74,77 (69,00 - 81,00)	72,50 (67,00 - 77,25)	0,000 ^b
TC (mmol/L)		4,65 (4,03 - 5,17)	3,97 (3,93 - 4,33)	0,000 ^b
LDL-C (mmol/L)		3,12 (2,63 - 3,70)	2,46 (2,15 - 2,83)	0,000 ^b
TG (mmol/L)		2,10 (1,17 - 2,62)	1,04 (0,84 - 1,19)	0,000 ^b
HDL-C (mmol/L)		1,33 (0,94 - 1,60)	1,43 (1,18 - 1,60)	0,000 ^b
Tình trạng ăn mặn	Ăn mặn	95 (19,5%)	78 (16,2%)	0,293 ^c
	Ăn nhạt	77 (15,8%)	71 (14,7%)	
	Ăn bình thường	314 (64,6%)	333 (69,1%)	
Tình trạng béo phì	Bình thường (BMI < 25 kg/m ²)	429 (88,5%)	456 (94,2%)	0,001 ^c
	Béo phì (BMI ≥ 25 kg/m ²)	56 (11,5%)	28 (5,8%)	
Hút thuốc lá	Không hút	378 (77,6%)	357 (73,3%)	0,034 ^c
	Hiện đang hút	63 (12,9%)	92 (18,9%)	
	Trước đây hút, hiện không	46 (9,5%)	38 (7,8%)	
Uống rượu	Không uống	328 (67,4%)	320 (65,7%)	0,403 ^c
	< 1lần/tháng	23 (4,7%)	30 (6,2%)	

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 487)	Nhóm chứng (n = 487)	p
1-4 lần/tháng	32 (6,6%)	21 (4,3%)	
1-13 lần/tuần	64 (12,5%)	70 (14,4%)	
≥ 2 lần/ngày	43 (8,8%)	46 (9,4%)	
Thời gian ngủ/ngày			0,132 ^c
6 ≤ thời gian ≤ 7h	296 (62,5%)	299 (62,6%)	
< 6h	75 (15,8%)	57 (11,9%)	
≥ 8h	103 (21,7%)	122 (25,5%)	
Thời gian ngồi/ngày			0,141 ^c
≤ 4h/ngày	325 (66,7%)	308 (63,2%)	
> 4h/ngày	162 (33,3%)	179 (36,8%)	

(a) các biến định lượng tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, giá trị p thu được từ kiểm định Student's-T test; (b) các biến định lượng không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng trung vị và khoảng tứ phân vị, giá trị p nhận được từ kiểm định Mann-Withney-U-test. (c) Các biến định tính được biểu diễn bằng tần số (%), p nhận được từ kiểm định chi-bình phương. HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Kết quả trong Bảng 3.1 đã cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về tuổi, BMI, vòng eo, tình trạng dinh dưỡng, tình trạng hút thuốc lá của đối tượng nghiên cứu ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Trong khi đó không có sự khác biệt về giới, tình trạng uống rượu, thời gian ngồi/ngày, thời gian ngủ buổi tối/ngày, tình trạng ăn mặn giữa hai nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). So sánh các chỉ số lipid máu cũng nhận thấy nhóm bệnh có nồng độ TC, TG, LDL-C cao hơn và nồng độ HDL-C thấp hơn so với nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$.

3.2. Mối liên quan giữa các SNP với rối loạn lipid máu

3.2.1. Tỷ lệ alen và kiểu gen của các SNP nghiên cứu

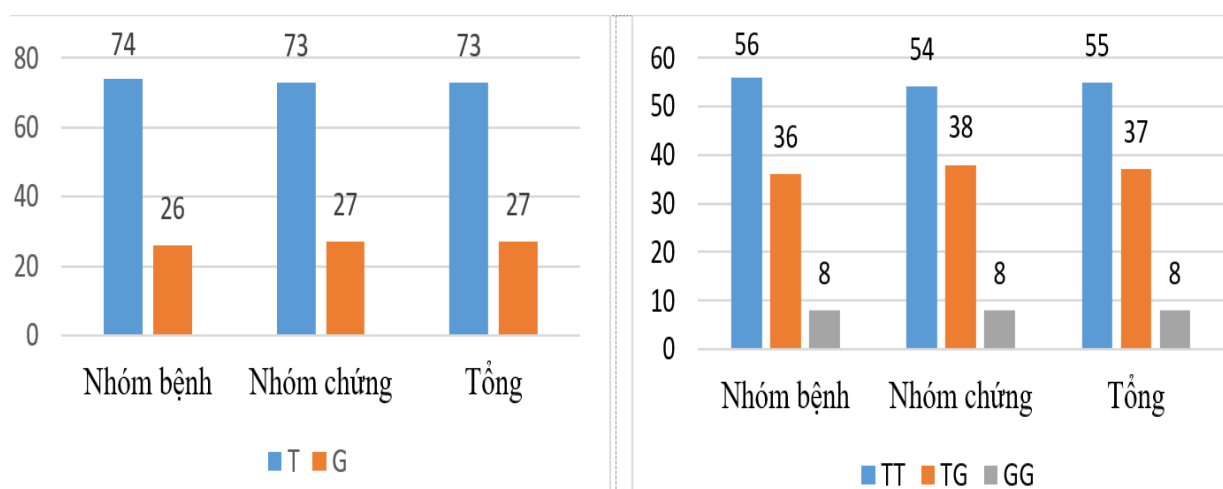
Đối tượng nghiên cứu đã được xác định kiểu gen của SNP *LPL* rs320 SNP *LIPC* rs2070895, SNP *NPC1L1* rs2072183 bằng phương pháp RFLP-PCR, AS-PCR có kết hợp với giải trình tự gen bằng phương pháp Sanger.

Tỷ lệ alen và tỷ lệ kiểu gen của 3 SNP trong nghiên cứu được trình bày trong Bảng 3.2, Bảng 3.3, Bảng 3.4. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ alen và tỷ lệ kiểu gen của các SNP tuân theo quy luật cân bằng Hardy Weinberg.

Bảng 3.2. Phân bố kiểu gen và tỷ lệ alen của SNP LPL rs320

Kiểu gen n* (%)	Nhóm bệnh (n=467)	Nhóm chứng (n=478)	Tổng (n=945)	p
TT	260 (56,0)	257 (54,0)	517 (55,0)	0,710
TG	169 (36,0)	185 (38,0)	354 (37,0)	
GG	38 (8,0)	36 (8,0)	74 (8,0)	
Alen n* (%)				
T	689 (74,0)	699 (73,0)	1388 (73,0)	0,240
G	245 (26,0)	257 (27,0)	502 (27,0)	
Cân bằng Hardy Weinberg	0,190	0,730		

Giá trị p thu được từ phân tích χ^2 test, n* là số người mang kiểu gen, alen trong mẫu nghiên cứu

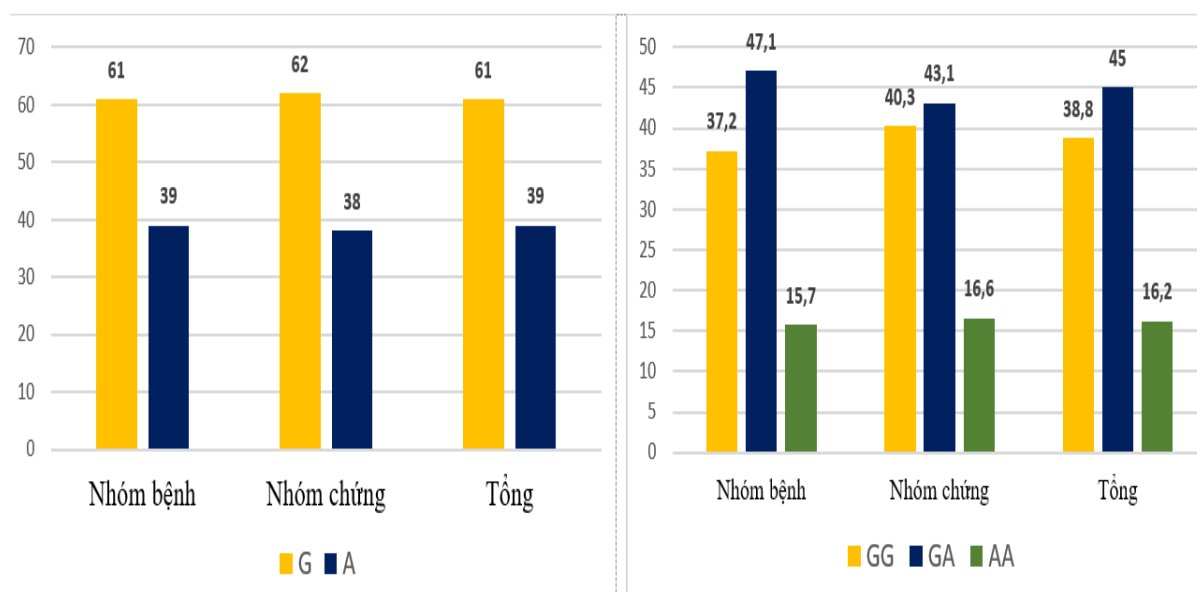
**Hình 3.1. Phân bố alen và kiểu gen của SNP LPL rs320**

Tỷ lệ alen G và alen T của SNP LPL rs320 trong quần thể lần lượt là 27% và 73%. Tỷ lệ người có kiểu gen TT ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng (56% ở nhóm bệnh và 54% ở nhóm chứng). Tỷ lệ kiểu gen TT, TG, GG trong quần thể lần lượt là 55%, 37% và 8% (Bảng 3.2, Hình 3.1).

Bảng 3.3. Phân bố kiểu gen và tỷ lệ alen của SNP LIPC rs2070895

Kiểu gen n* (%)	Nhóm bệnh (n=452)	Nhóm chứng (n=464)	Tổng (n = 916)	p
GG	168 (37,2)	187 (40,3)	355 (38,8)	0,469
GA	213 (47,1)	200 (43,1)	413 (45,0)	
AA	71 (15,7)	77 (16,6)	148 (16,2)	
Alen n* (%)				
G	549 (61,0)	574 (62,0)	1123 (61,0)	0,140
A	355 (39,0)	354 (38,0)	709 (39,0)	
Cân bằng Hardy Weinberg	0,840	0,060		

Giá trị p thu được từ phân tích χ^2 test; n* là số người mang alen, kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

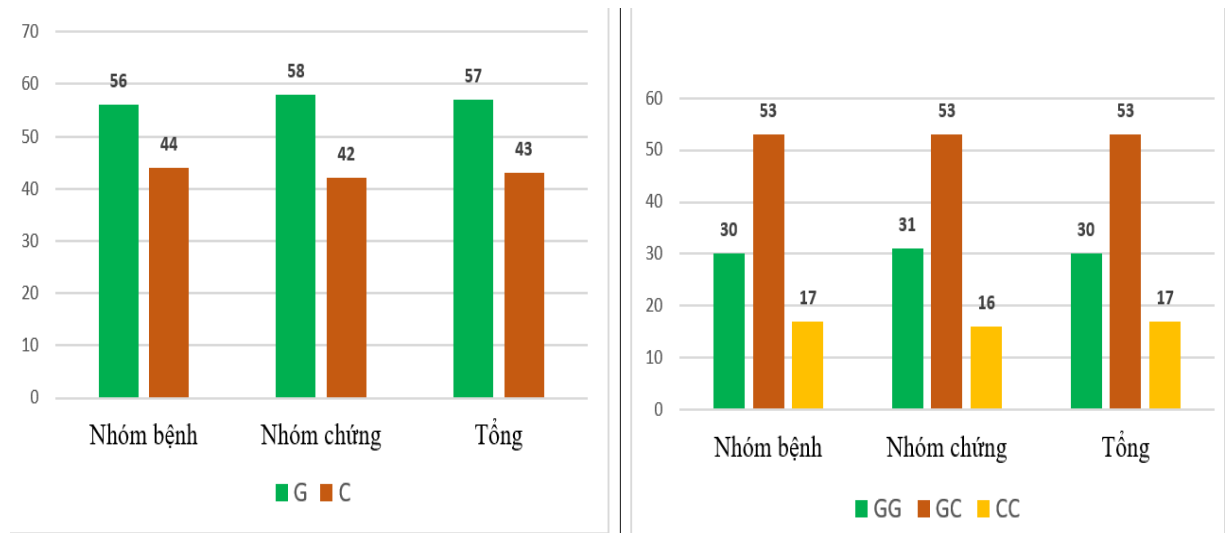
**Hình 3.2. Phân bố alen và kiểu gen của SNP LIPC rs2070895**

Tỷ lệ alen A của SNP LIPC rs2070895 trong quần thể ở nhóm chứng là 39% và ở nhóm bệnh là 38%. Tỷ lệ alen G và alen A lần lượt là 61% và 39%. Tỷ lệ kiểu gen GG, GA và AA lần lượt là 38,8%, 45,0% và 16,2% (Bảng 3.3, Hình 3.2).

Bảng 3.4. Phân bố kiểu gen và tỷ lệ alen của SNP NPC1L1 rs2072183

Kiểu gen n* (%)	Nhóm bệnh (n=458)	Nhóm chứng (n=467)	Tổng (n=925)	p
GG	137 (30,0)	146 (31,0)	283 (30,0)	0,814
GC	241 (53,0)	246(53,0)	487 (53,0)	
CC	80 (17,0)	75 (16,0)	155 (17,0)	
Alen n* (%)				
G	515 (56,0)	538 (58,0)	1053 (57,0)	0,027
C	401 (44,0)	396 (42,0)	797 (43,0)	
Cân bằng Hardy Weinberg	0,160	0,110		

Giá trị p thu được từ phân tích χ^2 test; n* là số người mang kiểu gen, alen trong mẫu nghiên cứu

**Hình 3.3. Phân bố kiểu alen và kiểu gen của SNP NPC1L1 rs2072183**

Tỷ lệ alen C của SNP NPC1L1 rs2072183 trong quần thể ở nhóm chứng là 42% và ở nhóm bệnh là 44%. Tỷ lệ alen G và alen C lần lượt là 57% và 43%. Tỷ lệ kiểu gen 30 % GG, 53% GC và 17% CC trong quần thể (Bảng 3.4, Hình 3.3).

3.2.2. So sánh nồng độ lipid máu theo 3 kiểu gen của mỗi SNP nghiên cứu

Bảng 3.5 trình bày kết quả so sánh nồng độ lipid máu của đối tượng nghiên cứu theo từng kiểu gen của SNP *LPL* rs320 trên từng nhóm mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.5. Các chỉ số lipid máu theo kiểu gen của SNP *LPL* rs320

Chỉ số lipid máu	Kiểu gen			p
	TT (n*=260)	TG (n*=169)	GG (n*=38)	
Nhóm bệnh				
Triglyceride (mmol/L)	2,12 (1,95 - 2,29)	2,02 (1,84 - 2,20)	2,00 (1,49 - 2,51)	0,725
TC (mmol/L)	4,69 (4,57 - 4,80)	4,56 (4,41 - 4,71)	4,80 (4,49 - 5,11)	0,261
LDL-C (mmol/L)	3,06 (2,94 - 3,17)	3,15 (3,01 - 3,29)	3,28 (2,94 - 3,61)	0,318
HDL-C (mmol/L)	1,34 (1,26 - 1,43)	1,31 (1,23 - 1,40)	1,41 (1,19 - 1,64)	0,701
Nhóm chứng				
Triglyceride (mmol/L)	1,02 (0,98 - 1,06)	1,07 (1,02 - 1,12)	1,01 (0,90 - 1,11)	0,309
TC (mmol/L)	3,96 (3,89 - 4,03)	3,97 (3,88 - 4,06)	4,03 (3,88 - 4,18)	0,790
LDL-C (mmol/L)	2,50 (2,44 - 2,56)	2,42 (2,34 - 2,50)	2,42 (2,26 - 2,58)	0,212
HDL-C (mmol/L)	1,43 (1,39 - 1,47)	1,43 (1,37 - 1,48)	1,46 (1,37 - 1,56)	0,839

Các biến không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị, giá trị p thu được bằng kiểm định Kruskal-Wallis H test. HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TC: cholesterol toàn phần; n là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu*

Kết quả phân tích thành phần lipid máu theo kiểu gen tại Bảng 3.5 cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ các chỉ số lipid máu bao gồm TC, triglyceride, HDL-C, LDL-C theo từng kiểu gen trên từng nhóm mẫu nghiên cứu ($p > 0,05$).

Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 trên từng nhóm mẫu nghiên cứu với từng thành phần lipid máu gồm TC, TG, HDL-C, LDL-C được trình bày tại Bảng 3.6.

Bảng 3.6. Các chỉ số lipid máu theo kiểu gen của SNP LIPC rs2070895

Chỉ số lipid máu	Kiểu gen			p
	AA (n [*] =71)	GA (n [*] =213)	GG (n [*] =168)	
Nhóm bệnh				
TG (mmol/L)	2,01 (1,75 - 2,28)	2,07 (1,91 - 2,23)	2,01 (1,83 - 2,19)	0,868
TC (mmol/L)	4,57 (3,31 - 4,84)	4,64 (4,52 - 4,76)	4,69 (4,53 - 4,83)	0,723
LDL-C (mmol/L)	3,13 (2,92 - 3,35)	3,10 (2,98 - 3,23)	3,13 (2,95 - 3,35)	0,946
HDL-C (mmol/L)	1,32 (1,15 - 1,49)	1,33 (1,26 - 1,41)	1,33 (1,15 - 1,49)	0,973
Nhóm chứng				
TG (mmol/L)	1,01 (0,96 - 1,07)	1,07 (1,02 - 1,11)	1,02 (0,97 - 1,07)	0,273
TC (mmol/L)	3,98 (3,87 - 4,10)	3,95 (3,86 - 4,04)	3,98 (3,90 - 4,05)	0,896
LDL-C (mmol/L)	2,44 (2,29 - 2,58)	2,45 (2,38 - 2,52)	2,47 (2,40 - 2,54)	0,824
HDL-C (mmol/L)	1,45 (1,35 - 1,55)	1,44 (1,39 - 1,49)	1,42 (1,37 - 1,46)	0,716

Các biến không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị, giá trị p thu được bằng kiểm định Kruskal-Wallis H test. HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần; n^{*} là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.6 cho thấy nồng độ thành phần lipid máu gồm TG, TC, HDL-C và LDL-C theo từng kiểu gen GG, GA và AA của SNP LIPC rs2070895 trên từng nhóm mẫu nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.7 trình bày kết quả so sánh nồng độ lipid máu gồm TC, TG, HDL-C, LDL-C theo từng kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 trên từng nhóm mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.7. Các chỉ số lipid máu theo kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183

Chỉ số lipid máu	Kiểu gen			p
	CC (n [*] =80)	GC (n [*] =241)	GG (n [*] =137)	
Nhóm bệnh				
TG (mmol/L)	2,07 (1,77-2,38)	2,10 (1,93 - 2,29)	1,99 (1,79 - 2,20)	0,748
TC (mmol/L)	4,46 (4,26 - 4,65)	4,69 (4,57- 4,82)	4,69 (4,53 - 4,85)	0,142
LDL-C (mmol/L)	3,07 (2,81- 3,32)	3,10 (2,99 - 3,22)	3,17 (3,02 - 3,32)	0,709
HDL-C (mmol/L)	1,25 (1,12 - 1,39)	1,39 (1,29 - 1,48)	1,30 (1,21 - 1,39)	0,218
Nhóm chứng				
TG (mmol/L)	1,06 (0,99 - 1,13)	1,03 (0,98 - 1,07)	1,05 (1,00 - 1,10)	0,637
TC (mmol/L)	4,08 (3,95 - 4,20)	3,94 (3,87 - 4,01)	3,96 (3,86 - 4,06)	0,178
LDL-C (mmol/L)	2,47 (2,35 - 2,59)	2,43 (2,36 - 2,49)	2,54 (2,41 - 2,59)	0,366
HDL-C (mmol/L)	1,41 (1,33 - 1,48)	1,42 (2,38 - 1,46)	1,46 (1,40 - 1,43)	0,511

Các biến không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng giá trị trung vị và khoảng tứ phân vị, giá trị p thu được bằng kiểm định Kruskal-Wallis H test. HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần; n^{} là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu*

Bảng 3.7 cho thấy nồng độ thành phần lipid máu gồm TG, TC, HDL-C và LDL-C theo từng kiểu gen GG, GC và CC của SNP *NPC1L1* rs2072183 trên từng nhóm mẫu nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.3. *Mối liên quan của các SNP với rối loạn lipid máu và rối loạn từng thành phần lipid máu*

Nguyên nhân gây RLLM được biết đến là do yếu tố di truyền và yếu tố môi trường. Trong đó yếu tố di truyền có thể ảnh hưởng tới một thành phần hoặc nhiều thành phần của lipid máu. Do đó, nghiên cứu sử dụng các mô hình giả định di truyền để phân tích mối liên quan của từng SNP với rối loạn lipid máu cũng như rối loạn từng thành phần lipid máu.

Các mô hình giả định di truyền được phân loại gồm mô hình đồng trội, mô hình trội, mô hình lặn và mô hình siêu trội dựa trên giả thuyết alen gây bệnh là alen trội hay alen lặn.

Mô hình giả định được lựa chọn để phân tích trong các phần tiếp theo khi đáp ứng các tiêu chuẩn cụ thể như sau: (1) có giá trị AIC thấp; (2) có giá trị p thấp; (3) có khoảng 95%CI nhỏ.

Nghiên cứu sử dụng các mô hình giả định di truyền, phân tích hồi quy logistic để phân tích mối liên quan của SNP *LPL* rs320, SNP *LIPC* rs2070895, SNP *NPC1L1* rs2072183 với rối loạn lipid máu, rối loạn từng thành phần lipid máu.

3.2.3.1. *Phân tích đơn biến mối liên quan của SNP LPL rs320 với rối loạn lipid máu, rối loạn từng thành phần lipid máu.*

Bảng 3.8. *Mối liên quan giữa SNP LPL rs320 với rối loạn lipid máu*

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
T/T	260 (55,7)	257 (53,8)	1		
T/G	169 (36,2)	185 (38,7)	0,90 (0,69 - 1,19)	0,720	1347,0
G/G	38 (8,1)	36 (7,5)	1,04 (0,64 - 1,70)		
Trội					
T/T	260 (55,7)	257 (53,8)	1		
T/G- G/G	207 (44,3)	221 (46,2)	0,93 (0,72 - 1,20)	0,560	1315,4
Lặn					
T/T- T/G	429 (91,9)	442 (92,5)	1		
G/G	38 (8,1)	36 (7,5)	1,09 (0,68 - 1,75)	0,730	1315,6
Siêu trội					
T/T-G/G	298 (63,8)	293 (61,3)	1		
T/G	169 (36,2)	185 (38,7)	0,90 (0,69 - 1,17)	0,430	1315,1
Cộng hợp mỗi alen			0,97 (0,79 - 1,18)	0,760	1315,6

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.9. Mối liên quan giữa SNP LPL rs320 với tăng triglyceride

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
T/T	152 (53,7)	365 (55,1)	1		
T/G	110 (38,9)	244 (36,9)	1,09 (0,81 - 1,46)	0,820	1161,0
G/G	21 (7,4)	53 (8,0)	0,95 (0,56 - 1,63)		
Trội					
T/T	152 (53,7)	365 (55,1)	1		
T/G - G/G	131 (46,3)	297 (44,9)	1,06 (0,80 - 1,40)	0,680	1159,2
Lặn					
T/T-T/G	262 (92,6)	609 (92,0)	1		
G/G	21 (7,4)	53 (8,0)	0,92 (0,54 - 1,56)	0,760	1159,3
Siêu trội					
T/T-G/G	173 (61,1)	418 (63,1)	1		
T/G	110 (38,9)	244 (36,9)	1,09 (0,82 - 1,45)	0,550	1159,0
Cộng hợp mỗi alen			1,02 (0,82 - 1,27)	0,840	1159,4

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa SNP LPL rs320 với giảm HDL-C

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
T/T	114 (55,1)	403 (54,6)	1		
T/G	76 (36,7)	278 (37,7)	0,96 (0,69 - 1,34)	0,950	1001,2
G/G	17 (8,2)	57 (7,7)	1,05 (0,59 - 1,88)		
Trội					
T/T	114 (55,1)	403 (54,6)	1		
T/G - G/G	931 (44,9)	335 (45,4)	0,98 (0,72 - 1,33)	0,890	999,2
Lặn					
T/T-T/G	190 (91,8)	681 (92,3)	1		
G/G	17 (8,2)	57 (7,7)	1,07 (0,61 - 1,88)	0,820	999,2
Siêu trội					
T/T-G/G	131 (63,3)	460 (62,3)	1		
T/G	76 (36,7)	278 (37,7)	0,96 (0,70 - 1,32)	0,790	999,2
Cộng hợp mỗi alen			1,00 (0,78 - 1,27)	0,990	999,3

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa SNP LPL rs320 với tăng LDL-C

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
T/T	94 (52,8)	423 (55,1)	1		
T/G	65 (36,5)	289 (37,7)	1,00 (0,71 - 1,43)	0,320	917,9
G/G	19 (10,7)	55 (7,2)	1,55 (0,88 - 2,73)		
Trội					
T/T	94 (52, 8)	423 (55,1)	1		
T/G + G/G	84 (47,2)	344 (44,9)	1,09 (0,79 - 1,51)	0,600	917,9
Lặn					
T/T+T/G	159 (89,3)	712 (92,8)	1		
G/G	19 (10,7)	55 (7,2)	1,54 (0,89 - 2,68)	0,130	915,9
Siêu trội					
T/T+G/G	131 (63,5)	478 (62,3)	1		
T/G	65 (36,5)	289 (37,7)	0,94 (0,67 - 1,33)	0,740	918,1
Cộng hợp mỗi alen			1,14 (0,89 - 1,47)	0,290	917,1

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Kết quả phân tích ở Bảng 3.8, Bảng 3.9, Bảng 3.10 và Bảng 3.11 cho thấy không có mối liên quan giữa SNP LPL rs320 với rối loạn lipid máu, tăng TG, tăng TC, tăng LDL-C và giảm HDL-C ở các mô hình giả định di truyền ($p > 0,05$). Tuy nhiên, khi phân tích mối liên quan giữa SNP LPL rs320 và nồng độ LDL-C, kết quả cho thấy ở mô hình di truyền lặn có giá trị AIC thấp nhất, giá trị p thấp nhất do đó mô hình di truyền lặn được tiếp tục đưa vào phân tích mối liên quan với RLLM. Nồng độ LDL-C ở những người có kiểu gen GG có xu hướng cao hơn so với những người mang kiểu gen GT/ TT ($p = 0,130$).

3.2.3.2. Phân tích đơn biến mối liên quan của SNP LIPC rs2070895 với rối loạn lipid máu và rối loạn tăng thành phần lipid máu.

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa SNP LIPC rs2070895 với rối loạn lipid máu

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	168 (37,2)	187 (40,3)	1		
G/A	213 (47,1)	200 (43,1)	1,18 (0,89 - 1,57)	0,480	1276,0
A/A	71 (15,7)	77 (16,6)	1,03 (0,70 - 1,51)		
Trội					
G/G	168 (37,2)	187 (40,3)	1		
G/A - A/A	284 (62,8)	277 (59,7)	1,14 (0,87 - 1,49)	0,330	1274,5
Lặn					
G/G - G/A	381 (84,3)	387 (83,4)	1		
AA	71 (15,7)	77 (16,6)	0,94 (0,66 - 1,34)	0,730	1274,3
Siêu trội					
A/A - G/G	239 (52,9)	264 (56,9)	1	0,230	1274,0
GA	213 (47,1)	200 (43,1)	1,17 (0,90 - 1,52)		
Cộng hợp mỗi alen			1,05 (0,87 - 1,26)	0,630	1275,2

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa SNP LIPC rs2070895 với tăng LDL-C

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	62 (35,8)	293 (39,4)	1		
G/A	83 (48)	330 (44,4)	1,20 (0,83-1,72)	0,630	893,1
A/A	28 (16,2)	120 (16,1)	1,09 (0,67-1,79)		
Trội					
G/G	62 (35,8)	293 (39,4)	1		
G/A-A/A	111 (64,2)	450 (60,6)	1,17 (0,83 - 1,65)	0,370	891,2
Lặn					
G/G-G/A	145 (83,8)	623 (83,8)	1		
A/A	28 (16,2)	120 (16,1)	0,99 (0,63 - 1,55)	0,970	892,0
Siêu trội					
G/G-A/A	90 (52,0)	413 (55,6)	1		
G/A	83 (48,0)	330 (44,4)	1,17 (0,84 - 1,62)	0,370	891,2
Cộng hợp mỗi alen			1,07 (0,85 - 1,35)	0,560	891,7

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa SNP LIPC rs2070895 với tăng TC

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	37 (36,6)	318 (39,0)	1		
G/A	50 (49,5)	363 (44,5)	1,18 (0,75 - 1,85)	0,630	641,9
A/A	14 (13,9)	134 (16,4)	0,90 (0,47 - 1,73)		
Trội					
G/G	37 (36,6)	318 (39,0)	1		
G/A-A/A	64 (63,4)	497 (61,0)	1,10 (0,72 - 1,69)	0,650	640,6
Lặn					
G/G-G/A	87 (86,1)	681 (83,6)	1		
A/A	14 (13,9)	134 (16,4)	0,83 (0,46 - 1,50)	0,520	640,4
Siêu trội					
G/G-A/A	51 (50,5)	452 (55,5)	1		
G/A	50 (49,5)	363 (44,5)	1,21 (0,80 - 1,83)	0,370	640,0
Cộng hợp mỗi alen			1,00 (0,74 - 1,34)	0,990	640,8

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa SNP LIPC rs2070895 với tăng TG

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	96 (34,9)	259 (40,4)	1		
G/A	138 (50,2)	275 (42,9)	1,35 (0,99 - 1,84)	0,130	1122,9
A/A	41 (14,9)	107 (16,7)	1,04 (0,68 - 1,59)		
Trội					
G/G	96 (34,9)	259 (40,4)	1		
G/A-A/A	179 (65,1)	382 (59,6)	1,26 (0,94 - 1,69)	0,120	1122,4
Lặn					
G/G-G/A	234 (85,1)	534 (83,3)	1		
A/A	41 (14,9)	107 (16,7)	0,88 (0,59 - 1,30)	0,520	1124,5
Siêu trội					
G/G-A/A	137 (49,8)	366 (57,1)	1		
G/A	138 (50,2)	275 (42,9)	1,34 (1,01-1,77)	0,046	1120,9
Cộng hợp mỗi alen			1,08 (0,88 - 1,32)	0,460	1124,3

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Kết quả phân tích ở Bảng 3.12, Bảng 3.13, Bảng 3.14 và Bảng 3.15 cho thấy không có mối liên quan giữa SNP LIPC rs2070895 với rối loạn lipid máu, tăng LDL-C, tăng TG, tăng TC và giảm HDL-C ở các mô hình giả định di truyền ($p > 0,05$).

Kết quả phân tích tại Bảng 3.15 đã chỉ ra tăng TG có liên quan đến SNP LIPC rs2070895 ở mô hình siêu trội (kiểu gen GA so sánh với nhóm 2 kiểu gen AA/GG) với AIC thấp nhất và $p < 0,05$. Do đó, mô hình siêu trội được tiếp tục sử dụng để đánh giá mối liên quan của SNP LIPC rs2070895 với tăng TG có điều chỉnh theo một số yếu tố dinh dưỡng gồm tình trạng ăn mặn, tình trạng ăn béo phì và một số yếu tố liên quan đến lối sống gồm uống rượu, hút thuốc lá, thời gian ngồi/ngày và thời gian ngủ/ngày.

3.2.3.3. *Mối liên quan giữa SNP NPC1L1 rs2072183 với rối loạn lipid máu, rối loạn từng thành phần lipid máu qua phân tích đơn biến.*

Bảng 3.16. *Mối liên quan giữa SNP NPC1L1 rs2072183 với rối loạn lipid máu*

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	137 (29,9)	146 (31,3)	1		
G/C	241 (52,6)	246 (52,7)	1,05 (0,78 - 1,41)	0,820	1289,7
C/C	80 (17,5)	75 (16,1)	1,13 (0,77 - 1,68)		
Trội					
G/G	137 (29,9)	146 (31,3)	1		
G/C-C/C	321 (70,1)	321 (68,7)	1,07 (0,81 - 1,41)	0,640	1287,8
Lặn					
G/G-G/C	378 (82,5)	392 (83,9)	1		
C/C	80 (17,5)	75 (16,1)	1,10 (0,78 - 1,56)	0,590	1287,8
Siêu trội					
G/G-C/C	217 (47,4)	221 (47,3)	1		
G/C	241 (52,6)	246 (52,7)	1,00 (0,77 - 1,30)	0,980	1288,0
Cộng hợp mỗi alen			1,06 (0,88 - 1,29)	0,540	1287,7

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.*

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa SNP NPC1L1 rs2072183 với giảm HDL-C

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	60 (29,6)	223 (30,9)	1		
G/C	101 (49,8)	386 (53,5)	0,96 (0,67 - 1,38)	0,230	978,3
C/C	42 (20,7)	113 (15,7)	1,39 (0,88 - 2,19)		
Trội					
G/G	60 (29,6)	223 (30,9)	1		
G/C-C/C	143 (70,4)	499 (69,1)	1,06 (0,76 - 1,49)	0,730	979,2
Lặn					
G/G-G/C	161 (79,3)	609 (84,3)	1		
C/C	42 (20,7)	113 (15,7)	1,42 (0,96 - 2,11)	0,087	976,4
Siêu trội					
G/G-C/C	102 (50,2)	336 (46,5)	1	0,320	978,3
G/C	101 (49,8)	386 (53,5)	0,85 (0,62 - 1,17)		
Cộng hợp mỗi alen			1,15 (0,91 - 1,45)	0,230	977,8

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa SNP NPC1L1 rs2072183 với tăng LDL-C

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
G/G	59 (33,3)	224 (29,9)	1		
G/C	86 (48,6)	401 (53,6)	0,80 (0,55 - 1,16)	0,410	907,4
C/C	32 (18,1)	123 (16,4)	1,00 (0,62 - 1,63)		
Trội					
G/G	59 (33,3)	224 (29,9)	1		
G/C-C/C	118 (66,7)	524 (70,0)	0,85 (0,60 - 1,20)	0,350	906,3
Lặn					
G/G-G/C	145 (81,9)	625 (83,6)	1		
C/C	32 (18,1)	123 (16,4)	1,15 (0,75 - 1,77)	0,520	906,8
Siêu trội					
G/G-C/C	91 (51,4)	347 (46,4)	1		
G/C	86 (48,6)	401 (53,6)	0,80 (0,57 - 1,11)	0,180	905,4
Cộng hợp mỗi alen			0,96 (0,76 - 1,23)	0,770	907,1

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 với tăng TC

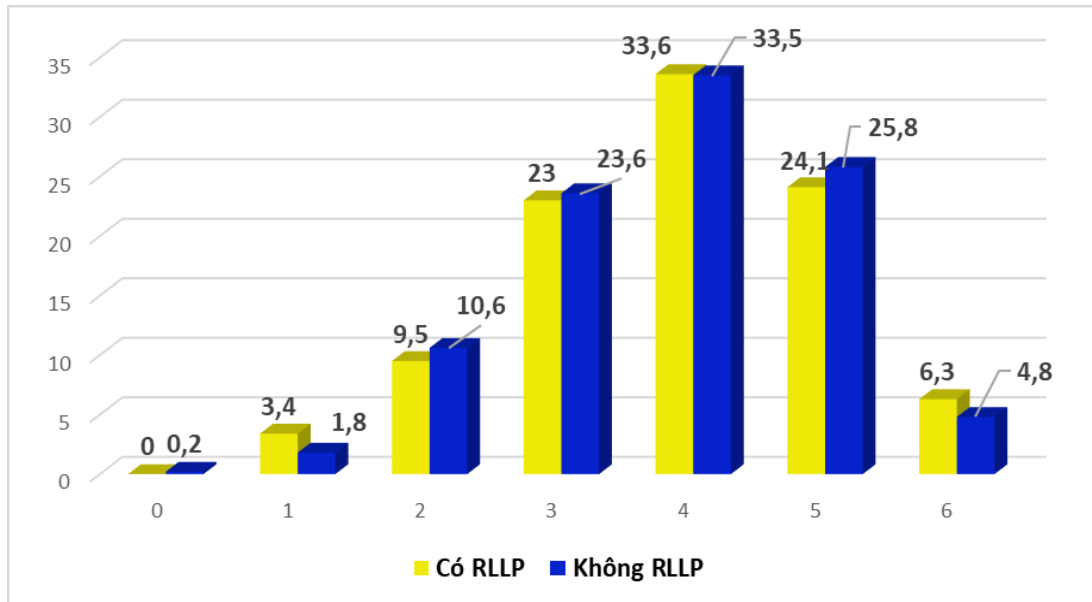
Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
G/G	31 (30,1)	252 (30,7)	1		
G/C	58 (56,3)	429 (52,2)	1,12 (0,70 - 1,78)	0,540	652,4
C/C	14 (13,6)	141 (17,1)	0,80 (0,41 - 1,55)		
Trội					
G/G	31 (30,1)	252 (30,7)	1		
G/C-C/C	72 (69,9)	570 (69,3)	1,04 (0,66 - 1,62)	0,880	651,6
Lặn					
G/G-G/C	89 (86,4)	681 (82,8)	1		
C/C	14 (13,6)	141 (17,1)	0,75 (0,41 - 1,35)	0,320	650,6
Siêu trội					
G/G-C/C	45 (43,7)	393 (47,8)	1		
G/C	58 (56,3)	429 (52,2)	1,20 (0,79 - 1,82)	0,380	650,8
Cộng gộp mỗi alen			0,94 (0,69 - 1,27)	0,660	651,4

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

Kết quả phân tích ở Bảng 3.16, Bảng 3.17, Bảng 3.18 và Bảng 3.19 cho thấy không có mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 với rối loạn lipid máu, tăng TC, tăng LDL-C và giảm HDL-C ở các mô hình giả định di truyền ($p > 0,05$). Theo Bảng 3.17, khi phân tích mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 và giảm HDL-C, kết quả cho thấy ở mô hình di truyền lặn có giá trị AIC thấp nhất, p gần ngưỡng có ý nghĩa thống kê ($p = 0,087$) do đó mô hình di truyền lặn được tiếp tục đưa vào phân tích mối liên quan với RLLM, giảm HDL-C ở những người có kiểu gen CC có xu hướng cao hơn so với những người mang kiểu gen GC và GG ($p = 0,087$).

3.2.4 Môi liên quan của ba đa hình gen nghiên cứu với rối loạn lipid máu

Phương pháp tiếp cận phổ biến nhất để đánh giá tác động tích lũy đồng thời của các đa hình gen bằng cách tính điểm nguy cơ di truyền (Genetic Risk Score - GRS). GRS có thể ước tính xác suất chung hoặc nguy cơ mắc bệnh dựa trên kiểu gen của một cá nhân. Ngoài ra, GRS cho phép đánh giá các yếu tố nguy cơ vào sự phát triển và kết quả của bệnh, có thể chỉ dựa trên dữ liệu di truyền có sẵn hoặc có thể kết hợp thông tin về môi trường, kiểu hình và/hoặc nhân khẩu học. Để đánh giá sự ảnh hưởng của kết hợp của 3 SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 đối với RLLM, nghiên cứu đã tiến hành phân tích tổng hợp môi liên quan của 3 SNP thông qua tính điểm alen nguy cơ cho mỗi đối tượng nghiên cứu. Sự phân bố alen nguy theo RLLM được biểu diễn ở Hình 3.1



Hình 3.4. Sự phân bố tổng số alen nguy cơ ở quần thể nghiên cứu

Hình 3.1 cho thấy tổng số alen nguy cơ của các đối tượng nghiên cứu dao động từ 0-6 alen nguy cơ. Đa số đối tượng nghiên cứu có tổng số alen nguy cơ trong khoảng từ 3-5 alen. Có sự khác biệt về phân bố tổng số alen nguy cơ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Dựa vào sự phân bố alen nguy cơ, nghiên cứu này chia tổng số alen nguy cơ thành 3 nhóm: (1) nhóm 1 có 1-2 alen nguy cơ; (2) nhóm 2 có 3- 4 alen nguy cơ; (3) có 5-6 alen nguy cơ. Môi liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và RLLM cũng như nồng độ từng thành phần lipid máu được thể hiện trong Bảng 3.20.

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ với rối loạn lipid máu

Số alen nguy cơ	Nhóm bệnh n (%)	Nhóm chứng n (%)	OR (95%CI)	p
Rối loạn lipid máu				
1-2	57 (12,9)	56 (12,3)	1	
3-4	251 (56,7)	259 (57,0)	0,95 (0,63-1,43)	0,813
5-6	135 (30,5)	239 (30,6)	0,95 (0,61 - 1,47)	0,954
Theo số alen	-	-	0,98 (0,79 - 1,21)	0,673
Tăng TG				
1-2	33 (12,4)	80 (12,7)	1	
3-4	160 (60,2)	350 (55,5)	1,10 (0,70 - 1,73)	0,625
5-6	73 (27,4)	201 (31,9)	0,88 (0,42 - 1,43)	0,680
Theo số alen	-	-	0,92 (0,71 - 1,13)	0,370
Tăng LDL-C				
1-2	28 (14,2)	85 (12,1)	1	
3-4	113 (57,4)	397 (59,7)	0,88 (0,53 - 1,45)	0,624
5-6	56 (28,4)	218 (31,3)	0,82 (0,48 - 1,42)	0,497
Theo số alen	-	-	0,91 (0,70 - 1,19)	0,513
Tăng TC				
1-2	11 (11,2)	102 (12,8)	1	
3-4	52 (53,1)	458 (57,3)	1,05 (0,53 - 2,08)	0,883
5-6	35 (35,7)	239 (29,9)	1,35 (0,66 - 2,77)	0,402
Theo số alen	-	-	1,20 (0,86 - 1,68)	0,278
Giảm HDL-C				
1-2	24 (14,0)	89 (12,3)	1	
3-4	98 (57,0)	412 (56,8)	1,21 (0,53 - 1,39)	0,864
5-6	50 (29,1)	224 (30,9)	2,42 (0,46 - 1,30)	0,780
Theo số alen	-	-	0,88 (0,69 - 1,13)	0,348

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%); HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.20 cho thấy không tìm thấy sự liên quan giữa tổng số alen nguy cơ của 3 SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183 đối với RLLM, rối loạn từng thành phần lipid máu ($p > 0,05$).

3.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

3.3.1. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng với rối loạn lipid máu

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa tình trạng ăn mặn với rối loạn từng thành phần lipid máu

Lipid máu	Tình trạng ăn mặn	OR (95%CI)	p
Rối loạn lipid máu	Ăn bình thường	1	
	Ăn nhạt	1,29 (0,92 - 1,08)	0,136
	Ăn mặn	1,15 (0,80 - 1,64)	0,443
Tăng TG	Ăn bình thường	1	
	Ăn nhạt	1,31 (0,92 - 1,87)	0,130
	Ăn mặn	0,93 (0,62 - 1,38)	0,727
Tăng LDL-C	Ăn bình thường	1	
	Ăn nhạt	1,12 (0,73 - 1,71)	0,582
	Ăn mặn	1,27 (0,82 - 1,96)	0,277
Tăng TC	Ăn bình thường	1	
	Ăn nhạt	1,14 (0,38 - 1,90)	0,601
	Ăn mặn	0,98 (0,49 - 1,59)	0,688
Giảm HDL-C	Ăn bình thường	1	
	Ăn nhạt	1,40 (0,95 - 2,06)	0,089
	Ăn mặn	1,28 (0,84 - 1,95)	0,235

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa tình trạng béo phì với rối loạn từng thành phần lipid máu

Lipid máu	Béo phì	OR (95%CI)	p
Rối loạn lipid máu	Bình thường	1	
	Béo phì	2,12 (1,32 - 3,41)	0,002
Tăng TG	Bình thường	1	
	Béo phì	2,12 (1,35 - 3,34)	0,001
Tăng LDL-C	Bình thường	1	
	Béo phì	1,53 (0,91 - 2,57)	0,102
Tăng TC	Bình thường	1	
	Béo phì	2,12 (1,23 - 3,88)	0,008
Giảm HDL-C	Bình thường	1	
	Béo phì	1,64 (1,00 - 2,67)	0,043

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%); HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Kết quả phân tích đơn biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng với RLLM được thể hiện ở Bảng 3.21 cho thấy không có mối liên quan giữa tình trạng ăn mặn đối với RLLM. Tuy nhiên, Bảng 3.22 đã chỉ ra có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$, $OR > 1$ giữa tình trạng béo phì ($BMI > 25\text{kg/m}^2$) đối với RLLM, tăng TG và TC.

3.3.2. Phân tích đơn biến mối liên quan giữa một số yếu tố lối sống với rối loạn lipid máu

Bảng 3.23. Mối liên quan giữa hút thuốc lá với rối loạn từng thành phần lipid máu

Lipid máu	Hút thuốc lá	OR (95%CI)	p
Rối loạn lipid máu	Không hút	1	
	Hiện hút	0,64 (0,45 - 1,0)	0,015
	Trước đây hút, hiện nay không	1,14 (0,72 - 1,79)	0,563
Tăng TG	Không hút	1	
	Hiện hút	0,70 (0,47 - 1,05)	0,089
	Trước đây hút, hiện nay không	1,53 (0,98 - 2,43)	0,071
Tăng LDL-C	Không hút	1	
	Hiện hút	0,60 (0,37 - 1,0)	0,047
	Trước đây hút, hiện nay không	0,91 (0,51 - 1,61)	0,747
Tăng TC	Không hút	1	
	Hiện hút	0,95 (0,54 - 1,68)	0,876
	Trước đây hút, hiện nay không	1,80 (0,98 - 3,30)	0,056
Giảm HDL-C	Không hút	1	
	Hiện hút	0,77 (0,50 - 1,20)	0,259
	Trước đây hút, hiện nay không	1,05 (0,62 - 1,79)	0,844

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%); HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa uống rượu với rối loạn từng thành phần lipid máu

Lipid máu	Uống rượu	OR (95%CI)	p
Rối loạn lipid máu	Không uống	1	
	<1lần/tháng	1,09 (0,70 - 1,70)	0,684
	1-4 lần/tháng	0,82 (0,41 - 1,62)	0,570
	1-13 lần/tuần	1,83 (0,81 - 3,24)	0,165
	≥ 2 lần/ngày	0,93 (0,54 - 1,59)	0,932
Tăng TG	Không uống	1	
	<1lần/tháng	1,12 (0,68 - 1,84)	0,635
	1-4 lần/tháng	1,01 (0,47 - 2,15)	0,978
	1-13 lần/tuần	1,01 (0,47 - 2,15)	0,978
	≥ 2 lần/ngày	1,29 (0,71 - 2,33)	0,389
Tăng LDL-C	Không uống	1	1
	<1lần/tháng	0,93(0,53 - 1,62)	0,807
	1-4 lần/tháng	0,60 (0,23 - 1,55)	0,292
	1-13 lần/tuần	1,55 (0,70 - 3,43)	0,272
	≥ 2 lần/ngày	0,88 (0,44 - 1,74)	0,724
Tăng TC	Không uống	1	
	<1lần/tháng	0,71 (0,37 - 1,38)	0,320
	1-4 lần/tháng	0,66 (0,22 - 2,01)	0,474
	1-13 lần/tuần	1,14 (0,43 - 3,00)	0,790
	≥ 2 lần/ngày	1,15 (0,53 - 2,50)	0,713
Giảm HDL-C	Không uống	1	
	<1lần/tháng	0,92 (0,54 - 1,56)	0,771
	1-4 lần/tháng	0,75 (0,32 - 1,75)	0,510
	1-13 lần/tuần	1,96 (0,93 - 4,11)	0,074
	≥ 2 lần/ngày	0,65 (0,33 - 1,27)	0,654

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%); HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Bảng 3.25. Mối liên quan giữa thời gian ngủ với rối loạn từng thành phần lipid máu

Lipid máu	Thời gian ngủ /ngày	OR (95%CI)	p
	$6 \leq \text{thời gian} \leq 7\text{h}$	1	
Rối loạn lipid máu	< 6h	1,32 (0,90 - 1,94)	0,142
	$\geq 8\text{h}$	0,85 (0,62 - 1,16)	0,310
	$6 \leq \text{thời gian} \leq 7\text{h}$	1	
Tăng TG	< 6h	1,20 (0,80 - 1,79)	0,360
	$\geq 8\text{h}$	0,83 (0,59 - 1,17)	0,309
	$6 \leq \text{thời gian} \leq 7\text{h}$	1	
Tăng LDL-C	< 6h	0,81 (0,50 - 1,33)	0,424
	$\geq 8\text{h}$	0,73 (0,49 - 1,11)	0,146
	$6 \leq \text{thời gian} \leq 7\text{h}$	1	
Tăng TC	< 6h	1,21 (0,71 - 2,07)	0,466
	$\geq 8\text{h}$	0,41 (0,22 - 0,71)	0,005
	$6 \leq \text{thời gian} \leq 7\text{h}$	1	
Giảm HDL-C	< 6h	1,31 (0,85 - 2,02)	0,211
	$\geq 8\text{h}$	0,87 (0,60 - 1,28)	0,498

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%); HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Bảng 3.26. Mối liên quan giữa thời gian ngồi với rối loạn từng thành phần lipid máu

Lipid máu	Thời gian ngồi/ngày	OR (95%CI)	p
Rối loạn lipid máu	≤ 4h/ngày	1	
	>4h/ngày	1,16 (0,89 - 1,51)	0,254
Tăng TG	≤ 4h/ngày	1	
	>4h/ngày	1,18 (0,89 - 1,57)	0,242
Tăng LDL-C	≤ 4h/ngày	1	
	>4h/ngày	1,00 (0,72 - 1,40)	0,975
Tăng TC	≤ 4h/ngày	1	
	>4h/ngày	1,02 (0,67 - 1,54)	0,917
Giảm HDL-C	≤ 4h/ngày	1	
	>4h/ngày	1,11 (0,81 - 1,51)	0,516

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%); HDL-C: lipoprotein có tỷ trọng cao; LDL-C: lipoprotein có tỷ trọng thấp; TG: triglyceride; TC: cholesterol toàn phần.

Kết quả Bảng 3.23, Bảng 3.24, Bảng 3.25, Bảng 3.26 không tìm thấy mối liên quan giữa RLLM, rối loạn từng thành phần lipid máu với một số yếu tố lối sống gồm tình trạng uống rượu, tình trạng hút thuốc lá, thời gian ngồi/ngày, thời gian ngủ/ngày.

3.3.3. Phân tích đa biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

Bảng 3.27. Phân tích đa biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

Đặc điểm		OR (95%CI)	p
Tuổi (năm)		1,03 (1,01 - 1,05)	0,001
Vòng eo (cm)		1,03 (1,01 - 1,05)	< 0,001
Tình trạng dinh dưỡng	Bình thường	1	
	Béo phì	2,01 (1,23-3,28)	0,005
Tình trạng ăn mặn	Ăn bình thường	1	
	Ăn nhạt	1,24 (0,88 - 1,76)	0,208
	Ăn mặn	1,10 (0,76 - 1,58)	0,603
Hút thuốc lá	Không hút	1	
	Hiện đang hút	0,57 (0,35 - 0,91)	0,019
	Trước đây hút, hiện không	0,84 (0,48 - 1,48)	0,541
Uống rượu	Không uống	1	
	< 1lần/tháng	0,83 (0,48 - 1,50)	0,545
	1-4 lần/tháng	1,76 (0,93 - 3,32)	0,081
	1-13 lần/tuần	0,94 (0,58 - 1,52)	0,819
	≥ 2 lần/ngày	1,08 (0,61 - 1,93)	0,775
Thời gian ngủ	6 ≤ thời gian ≤ 7h	1	
	< 6h	1,28 (0,88 - 1,01)	0,217
	≥ 8h	0,91 (0,66 - 1,25)	0,452
Thời gian ngồi	≤ 4h/ngày	1	
	>4h/ngày	1,11 (0,84 - 1,48)	0,452

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Kết quả phân tích đa biến mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng và lối sống đối với RLLM và thành phần lipid máu tại Bảng 3.27 cho thấy yếu tố tuổi, vòng eo, tình trạng béo phì, hút thuốc lá có liên quan có ý nghĩa thống kê với RLLM ($p < 0,05$), trong đó tình trạng béo phì có liên quan mạnh đến RLLM (OR=2,01; $p < 0,05$). Kết quả nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố tình trạng ăn mặn, tình trạng uống rượu, thời gian ngủ/ngày và thời gian ngồi/ngày với RLLM ($p > 0,05$).

3.4. Môi liên quan giữa gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

Tác động của nhiều loại chất béo trong chế độ ăn uống đối với hệ tim mạch vẫn đang được tranh luận, một phần là do tính không đồng nhất cao của kết quả sau các thử nghiệm lâm sàng khi điều tra tác động của lượng chất béo bão hòa và chất béo không bão hòa. Sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt về mặt di truyền. Nghiên cứu các biến thể di truyền có liên quan đến quá trình chuyển hóa lipid và lipoprotein có thể làm sáng tỏ các cơ chế mà chế độ ăn uống có thể tương tác với kiểu gen để ảnh hưởng đến các kiểu hình này.

Phân tích gen liên quan với rối loạn lipid máu đã được trình bày ở phần trên, kết quả nghiên cứu phát hiện có môi liên quan giữa SNP rs2070895 trên gen *LIPC* ở người có kiểu gen GA với nồng độ TG. Bên cạnh đó, phân tích môi liên quan giữa 3 SNP nghiên cứu với một số yếu tố dinh dưỡng gồm tình trạng ăn mặn, béo phì và một số yếu tố lối sống gồm hút thuốc lá, uống rượu, thời gian ngủ/ngày, thời gian ngồi/ngày có liên quan với rối loạn lipid máu đã được trình bày ở Phụ lục 5. Để xác định ảnh hưởng đồng thời của gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với RLLM cũng như tác động đến mỗi thành phần của RLLM, nghiên cứu sử dụng phân tích hồi quy logistic đa biến cho kết quả được biểu diễn trong các bảng dưới đây.

Bảng 3.28. Ảnh hưởng của SNP LPL rs320 với nguy cơ tăng LDL-C

Mô hình	OR (95% CI)	p
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	1,54 (0,89 - 2,68)	0,130
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1,58 (0,90 - 2,77)	0,108
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1,68 (0,96 - 2,93)	0,068

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Bảng 3.29. Ảnh hưởng của SNP LIPC rs2070895 với nguy cơ tăng TG

Mô hình	OR (95% CI)	p
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	1,34 (1,01 - 1,77)	0,046
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1,32 (0,99 - 1,76)	0,054
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1,38 (1,02 - 1,83)	0,035

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Bảng 3.30. Ảnh hưởng của SNP NPC1L1 rs2072183 với nguy cơ giảm HDL-C

Mô hình	OR (95% CI)	p
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	1,42 (0,96 - 2,11)	0,087
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1,36 (0,91 - 2,03)	0,131
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1,34 (0,89 - 2,01)	0,155

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Kết quả ở Bảng 3.29 cho thấy SNP LIPC rs2070895 có liên quan đến tăng TG ở mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình khi có hiệu chỉnh đồng thời yếu tố dinh dưỡng gồm béo phì, tình trạng ăn mặn và lối sống gồm thời gian ngồi/ngày, thời gian ngủ/ngày, hút thuốc lá, uống rượu, sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $OR > 1,3$ $p < 0,05$.

Kết quả phân tích tại các Bảng 3.28, Bảng 3.30 cho thấy SNP LPL rs320, SNP NPC1L1 rs2072183 không có mối liên quan với RLLM ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình có hiệu chỉnh với một số yếu tố dinh dưỡng gồm tình trạng béo phì, ăn mặn và yếu tố lối sống gồm tình trạng hút thuốc lá, uống rượu, thời gian ngủ/ngày, thời gian ngồi/ngày.

Bảng 3.31. Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với rối loạn lipid máu

Mô hình	Số alen nguy cơ	OR (95% CI)	p
	1-2	1	
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	3-4	0,95 (0,63-1,43)	0,813
	5-6	0,95 (0,61 - 1,47)	0,954
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1-2	1	
	3-4	0,99 (0,65 - 1,50)	0,982
	5-6	1,01 (0,64 - 1,58)	0,955
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1-2	1	
	3-4	1,08 (0,71 - 1,66)	0,694
	5-6	1,11 (0,70 - 1,75)	0,655

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%).

Bảng 3.32. Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với tăng LDL-C

Mô hình	Số alen nguy cơ	OR (95% CI)	p
	1-2	1	
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	3-4	0,88 (0,53 - 1,45)	0,624
	5-6	0,82 (0,48 - 1,42)	0,497
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1-2	1	
	3-4	0,88 (0,53 - 1,46)	0,628
	5-6	0,84 (0,48 - 1,46)	0,846
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1-2	1	
	3-4	0,95 (0,56 - 1,61))	0,867
	5-6	0,88 (0,50 - 1,56)	0,581

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Bảng 3.33. Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với tăng TG

Mô hình	Số alen nguy cơ	OR (95% CI)	p
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	1-2	1	
	3-4	1,10 (0,70 - 1,73)	0,625
	5-6	0,88 (0,42 - 1,43)	0,680
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1-2	1	
	3-4	1,17 (0,74 - 1,85)	0,478
	5-6	0,93 (0,56 - 1,53)	0,781
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1-2	1	
	3-4	1,25 (0,78 - 2,00)	0,722
	5-6	0,96 (0,58 - 1,60)	0,899

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Bảng 3.34. Ảnh hưởng của tổng số alen nguy cơ với giảm HDL-C

Mô hình	Số alen nguy cơ	OR (95% CI)	p
Mô hình 1: chưa hiệu chỉnh	1-2	1	
	3-4	1,21 (0,53 - 1,39)	0,864
	5-6	2,42 (0,46 - 1,30)	0,780
Mô hình 2: mô hình 1 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố dinh dưỡng	1-2	1	
	3-4	0,91 (0,56 - 1,47)	0,705
	5-6	0,84 (0,49 - 1,42)	0,562
Mô hình 3: mô hình 2 có hiệu chỉnh thêm một số yếu tố lối sống	1-2	1	
	3-4	0,99 (0,60 - 1,64)	0,982
	5-6	0,92 (0,53 - 1,59)	0,785

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%)

Kết quả phân tích mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ của SNP *LPL* rs 320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2070813 với RLLM, tăng LDL-C, tăng TG, tăng TC, giảm HDL-C tại Bảng 3.31, Bảng 3.32, Bảng 3.33 và Bảng 3.34 không tìm thấy mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ của 3 SNP này với RLLM, rối loạn từng thành phần lipid máu ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình hiệu chỉnh bởi một số yếu tố dinh dưỡng gồm tình trạng béo phì, ăn mặn và yếu tố lối sống gồm tình trạng hút thuốc lá, uống rượu, thời gian ngủ/ngày, thời gian ngồi/ngày.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide với rối loạn lipid máu

4.1.1. Đa hình đơn nucleotide *LPL rs320* với rối loạn lipid máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ alen G của SNP *LPL rs320* là 27% cao hơn tỷ lệ alen G ở quần thể người dân tộc Kinh tại Thành phố Hồ Chí Minh (23%) và cũng cao hơn so với tỷ lệ alen G ở người Nhật Bản (22%), Trung Quốc tại Bắc Kinh (19%), Bangladesh (22%) và Pakistan (17%). Tỷ lệ alen G thấp hơn ở các quần thể người Châu phi (31%), Scotland (29%) và Italy (28%) [143].

Tỷ lệ kiểu gen TT, TG và GG của SNP *LPL rs320* trong nghiên cứu này lần lượt là 55%, 37% và 8%; kết quả này tương đối phù hợp với kết quả về dữ liệu kiểu gen của SNP *LPL rs320* cho người dân tộc Kinh tại Thành phố Hồ Chí Minh với tỷ lệ kiểu gen tương ứng 58%, 37%, và 5%. Kết quả tỷ lệ kiểu gen TT của SNP *LPL rs320* trong nghiên cứu này thấp so với người Nhật Bản (64%), người Bắc Kinh Trung Quốc (66%) và Tây Á (61%). Tỷ lệ kiểu gen TT trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với tỷ lệ kiểu gen TT ở người Ả rập [150], Nigeria (52%) và Colombia (51%). Tỷ lệ kiểu gen GG cao hơn ở một số quần thể trên thế giới. Sự khác biệt này phản ánh đặc trưng di truyền quần thể khác nhau về sự phân bố kiểu gen của SNP *LPL rs320* giữa các chủng tộc người theo các vùng, địa lý.

Gen *LPL* nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 8, bao gồm 10 exon và 9 intron, với chiều dài là 30kb. Gen mã hóa cho enzym LPL có vai trò quan trọng trong quá trình thủy phân TG. Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy SNP *LPL rs320* có liên quan đến rối loạn lipid cũng như nồng độ các thành phần lipid máu [66]. Kết quả nghiên cứu của Rebhi (2012) trên 316 đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 60 tuổi cho thấy nồng độ HDL-C

thấp nhất ở người mang kiểu gen TT (0,97 mmol/L), tiếp đến là TG (0,99 mmol/L) và GG (11,1 mmol/L) [151]. Enzym LPL có tác dụng thủy phân triglyceride của chylomicron từ thức ăn và VLDL-C tiết ra từ gan thành axit béo tự do và glycerol [152]. Nghiên cứu trên chuột khi bị loại bỏ gen *LPL* làm thiếu hụt enzym LPL kết quả là tăng triglyceride và giảm HDL-C [153]. So với người mang alen G, người mang alen T của SNP *LPL* rs320 được báo cáo là có liên quan đến nồng độ lipid máu gồm tăng triglyceride, giảm HDL-C. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ triglyceride cao nhất ở người có kiểu gen TT (2,12mmol/L), kết quả này phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của Rebhi (2012) [151], nghiên cứu của Bahrami (2015) trên 211 đối tượng nghiên cứu có độ tuổi dưới 50 tuổi [154] và khác kết quả nghiên cứu của Bogari (2013) trên 520 đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 30 tuổi đến 85 tuổi cho thấy nồng độ triglyceride của người mang kiểu gen TT là thấp nhất [98], sự khác biệt là do khác nhau về độ tuổi của đối tượng nghiên cứu, các bệnh mắc kèm theo, nguồn gốc di truyền chủng tộc tại các vùng địa lý của mỗi cộng đồng nghiên cứu. Nghiên cứu cũng đã chỉ ra nồng độ HDL-C cao nhất ở nhóm bệnh có kiểu gen GG là 1,41 mmol/L, phù hợp với kết quả nghiên cứu của Martin Javorsky (2007) [155]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa SNP *LPL* rs320 với rối loạn lipid máu. Tuy nhiên, ở mô hình lặn (T/T+ G/G so với GG, $p=0,13$) đã cho thấy ở những người mang alen G tại SNP *LPL* rs320 có xu hướng ảnh hưởng đến nồng độ LDL-C. Do đó cần thực hiện thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, trên các quần thể khác, thiết kế nghiên cứu thuần tập để khẳng định mối liên quan giữa SNP *LPL* rs320 với nguy cơ mắc RLLM.

4.1.2. Đa hình đơn nucleotide *LIPC* rs2070895 với rối loạn lipid máu

Kết quả nghiên cứu đối với SNP *LIPC* rs2070895 cho thấy tỷ lệ alen A là 39% và tỷ lệ alen G là 61%. Tỷ lệ alen A trong nghiên cứu của chúng tôi

cao hơn so với tỷ lệ alen A ở các quần thể người tại Đài Loan Trung Quốc (37%), Phần Lan (19%), Anh (23%), Bangladesh (38%), Pakistan (27%), khu vực Tây Á (31%), khu vực Châu Âu (21%). Tuy nhiên tỷ lệ alen A trong nghiên cứu được tìm thấy thấp hơn so với tỷ lệ alen A ở người Nhật Bản (53%), Bắc Kinh Trung Quốc (42%), khu vực Châu Mỹ (43%) và khu vực Châu Phi (56%). Tỷ lệ kiểu gen GG, AG và AA của SNP *LIPC* rs2070895 trong nghiên cứu này tìm thấy lần lượt là 38,8%, 45,0% và 16,2%. Sự phân bố tỷ lệ kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu gen GA chiếm tỷ lệ cao nhất (45%), kiểu gen AA chiếm tỷ lệ thấp nhất (16,2%). Kết quả này phù hợp với sự phân bố các kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 ở quần thể người dân tộc Kinh tại Thành phố Hồ Chí Minh, ở người Bắc Kinh Trung Quốc (GA: 48%; AA: 17%) và người Mỹ (GA: 41%; AA: 20%). Tuy nhiên ở một số quần thể khác, kiểu gen GG chiếm tỷ lệ thấp nhất cụ thể ở người Nigeria (0,20%), Kenya (0,22%), Peru (13%) và chiếm tỷ lệ cao nhất ở người Colombia (47%) và Puerto Rico (49%). Sự khác biệt này phản ánh sự khác biệt về đặc trưng di truyền chủng tộc tại các khu vực sinh sống của mỗi cộng đồng dân cư.

Kết quả phân tích thành phần lipid theo kiểu gen trong nghiên cứu cho thấy, ở nhóm bệnh, nồng độ TC cao nhất ở người có kiểu gen GG là 4,69mmol/L, khác với kết quả nghiên cứu của Shuiping Zhao trên quần thể người Trung Quốc [156]. Nồng độ TG ở người có kiểu gen GA cao hơn ở người có kiểu gen AA và GG. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu tại Đài Loan [157]. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện SNP *LIPC* rs2070895 có liên quan đến nguy cơ tăng TG, người có kiểu gen dị hợp tử GA có nguy cơ tăng TG hơn so với người mang kiểu gen GG và AA ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và có hiệu chỉnh với các yếu tố dinh dưỡng và lối sống với (OR =1,34 (1,01 - 1,77)).

Lipase C (*LIPC*) là một glycoprotein có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa lipoprotein. Phần lớn *LIPC* được tổng hợp và tiết ra bởi gan,

nó xúc tác quá trình thủy phân TG và phospholipid của IDL-C, LDL-C. Mối liên quan giữa SNP *LIPC* rs2070895 và nồng độ lipid đã được nghiên cứu trong những năm gần đây và kết quả cho thấy *LIPC* có liên quan độc lập đến quá trình tái tạo HDL-C và quá trình chuyển hóa LDL-C [158].

Các nghiên cứu về SNP *LIPC* rs2070895 và các rối loạn lipid tập trung tìm hiểu mức ảnh hưởng của SNP này đến nồng độ HDL-C và LDL-C và không nhất quán. Một số nghiên cứu đã báo cáo mối liên quan đáng kể giữa SNP *LIPC* rs2070895 và nồng độ HDL-C [159] trong khi có nghiên cứu thì không tìm thấy mối liên quan nào [160]. Bên cạnh đó, mức ảnh hưởng của SNP *LIPC* rs2070895 đối với nồng độ TG cũng khác nhau trong các nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy những người có kiểu gen GA có liên quan chặt chẽ với nguy cơ tăng TG so với người mang kiểu gen AA+GG. Kết quả nghiên cứu của Pratima Verma (2016) đã báo cáo nồng độ TC, TG cao hơn đáng kể ở kiểu gen GA + AA so với kiểu gen GG, cũng theo kết quả nghiên cứu này khi phân tích ở các mô hình giả định di truyền kết quả nghiên cứu cho thấy tần suất cao hơn của mô hình trội (GA+AA) cũng như alen đột biến A của SNP *LIPC*-250 G/A có liên quan đáng kể đến nguy cơ mắc bệnh động mạch vành và hồ sơ lipid có thể được sử dụng làm yếu tố dự báo bệnh này, tuy nhiên nghiên cứu chỉ phân tích hai mô hình giả định di truyền là đồng trội và lặn [161]. Bên cạnh đó, nghiên cứu của Meng Li (2010) trên người trưởng thành từ 25-75 tuổi đã chỉ ra kiểu gen GA có nồng độ TG thấp hơn kiểu gen AA và GG [72]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả của các nghiên cứu khác, điều này là do mô hình di truyền phân tích khác nhau, tính không đồng nhất về độ tuổi của các quần thể nghiên cứu hoặc có sự hiện diện của đa hình khác xuất hiện trong vùng khởi động cùng với SNP *LIPC* rs2070895 và có liên kết với đa hình này trên cùng 1 gen vì vậy gây ảnh hưởng đến sự chuyển hóa của lipid.

4.1.3. Đa hình đơn nucleotide *NPC1L1* rs2072183 với rối loạn lipid máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về SNP *NPC1L1* rs2072183 cho thấy tỷ lệ 57% alen G và 43% alen C trong quần thể. Phân bố kiểu gen 30% GG, 53% GC và 17% CC trong quần thể. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu ở người Trung Quốc trong các nghiên cứu tỷ lệ 64% alen C và 36% alen G [22]; phân bố kiểu gen 35% CC, 46% GC và 19% GG và khác với tỷ lệ kiểu gen 13,2%, 45,5% CC, 41,3% GC với tỷ lệ alen 64% G và alen 36% C [45]; tỷ lệ alen C và G là 62,7% và 37,3%; tỷ lệ kiểu gen CC, GC, GG lần lượt là 39,3%, 46,88%, 13,82% [81]. Sự khác biệt về tỷ lệ alen và tỷ lệ các kiểu gen có thể là do sự khác nhau về nguồn gốc di truyền chủng tộc, khu vực địa lý của mỗi quần thể nghiên cứu.

NPC1L1 dài khoảng 29 kb trên nhiễm sắc thể 7p13 của người, chứa 20 exon với exon 2 lớn bất thường là 1.526 bp và exon 14 nhỏ là 56 bp. *NPC1L1* có 13 miền xuyên màng, 5 trong số đó tạo nên miền cảm ứng sterol, miền cảm ứng này có trong một số protein xuyên màng đa vị trí liên quan đến quá trình chuyển hóa và điều hòa cholesterol, bao gồm *NPC1*, *HMGCoA reductase*, protein liên kết yếu tố điều hòa sterol và protein tín hiệu. Miền cảm ứng có thể điều chỉnh hành trình nội bào của *NPC1L1* bằng cách cảm nhận hàm lượng cholesterol trong màng [19].

NPC1L1 còn được biết đến có vai trò quan trọng trong quá trình hấp thụ cholesterol ở ruột. Việc loại bỏ *NPC1L1* gây ra sự suy giảm khả năng của các tế bào bắt giữ cholesterol tự do. Hơn nữa, sự ức chế *NPC1L1* dẫn đến tăng mức mRNA và giảm hoạt động của *HMG-CoA*, bước quan trọng liên quan đến tốc độ trong tổng hợp cholesterol; giảm hoạt động của *ACAT*, enzym chính trong quá trình este hóa cholesterol [77].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chưa phát hiện mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 với RLLM. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên

cứu của Chen và cộng sự (2009) khi báo cáo không tìm thấy mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 đối với các chỉ số lipid trên 224 đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 63,3 tuổi đối với nam và 62,9 tuổi đối với nữ [22]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy xu hướng những người mang kiểu gen CC có nguy cơ có mức HDL-C thấp hơn so với người mang kiểu gen GG/GC. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của Mao và cộng sự khi chỉ ra nồng độ HDL-C ở người Hán Trung Quốc có kiểu gen CC cao hơn so với người mang kiểu gen GC và GG. Tuy nhiên ở người Mùao Trung Quốc kết quả lại cho thấy nồng độ HDL-C ở những người có kiểu gen CC cao hơn ở người mang kiểu gen GG và GC theo nghiên cứu của Miao (2012) [81].

Như vậy *NPC1L1* là một gen quan trọng trong việc hấp thu cholesterol và ức chế NPC1L1 có thể ảnh hưởng đến mức TC và HDL-C trong máu. Tuy nhiên sự ảnh hưởng của *NPC1L1* với RLLM còn khác nhau trong các kết quả nghiên cứu, điều này là do sự khác biệt về chủng tộc, đặc điểm của quần thể nghiên cứu, tính chất địa lý và tác động của môi trường sống. Do đó cần thực hiện thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, trên các quần thể khác nhau, sử dụng thiết kế nghiên cứu thuần tập để khẳng định mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 với nguy cơ mắc RLLM để đưa ra được bằng chứng vững chắc.

4.1.4. Kết hợp 3 đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 và mối liên quan với rối loạn lipid máu

Điểm nguy cơ di truyền (GRS) cho phép đánh giá các yếu tố đóng góp vào sự phát triển và kết quả của bệnh, bao gồm nhưng không giới hạn ở khả năng mắc bệnh, tiến triển và đáp ứng với điều trị. GRS có thể chỉ dựa trên dữ liệu di truyền có sẵn hoặc có thể kết hợp thông tin về môi trường, kiểu hình và/hoặc nhân khẩu học. Kết quả GRS có xu hướng khác nhau giữa các nghiên cứu và phụ thuộc vào mẫu dân số được đánh giá. Mục đích của xem xét điểm

rủi ro di truyền nhằm: (1) dự đoán khả năng một cá nhân phát triển bệnh (hoặc một kết quả cụ thể nào đó được quan tâm) dựa trên một số lượng thông tin có sẵn, thường là thông tin di truyền, lâm sàng, nhân khẩu học hoặc kết hợp; và (2) ước tính độ mạnh dự đoán nguy cơ bởi các biến thể liên quan.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở Bảng 3.20 cho thấy không có sự khác biệt về mắc RLLM theo các nhóm tổng số alen nguy cơ ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng.

Nghiên cứu của Wuni và cộng sự (2022) đã nghiên cứu tác động của điểm nguy cơ di truyền và lượng axit béo bão hòa tiêu thụ đối với tình trạng béo phì trên 497 người Ấn Độ gốc Á. Trong đó GRS được xây dựng dựa trên các biến thể di truyền của *CETP* và *LPL*, kết quả cho thấy có sự tương tác đáng kể giữa GRS và lượng tiêu thụ axit béo bão hòa (SFA) đối với WC. Đối tượng nghiên cứu có lượng SFA thấp ($\leq 23,2$ g/ngày), mặc dù mang ≥ 2 alen nguy cơ, có WC nhỏ hơn so với những cá nhân mang < 2 alen nguy cơ. Đối với người mang ≥ 2 alen nguy cơ, lượng SFA cao ($> 23,2$ g/ngày) có liên quan đáng kể đến WC lớn hơn so với lượng SFA thấp ($\leq 23,2$ g/ngày). Nghiên cứu đã chỉ rằng chế độ ăn ít SFA có thể giúp giảm nguy cơ di truyền của bệnh béo phì được xác nhận bởi các biến thể di truyền *CETP* và *LPL*. Ngược lại, chế độ ăn nhiều SFA làm tăng nguy cơ di truyền của bệnh béo phì ở người Ấn Độ [162].

Nghiên cứu của Wuni và cộng sự (2024) về tương tác giữa GRS và lượng chất béo trong chế độ ăn uống đối với các đặc điểm liên quan đến lipid trên 190 người trong độ tuổi 19-24 tuổi tại Brazil cho thấy GRS cao có liên quan đáng kể đến tăng nồng độ triacylglycerol, LDL-C và TC [163]. Mặc dù chưa tìm thấy nghiên cứu nào đánh giá GRS của 3 SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 đối với RLLM do đó chưa so sánh kết quả của nghiên cứu này với các nghiên cứu khác, tuy nhiên với kết quả các nghiên cứu đã báo cáo cho thấy việc xác định GRS có vai trò quan trọng trong việc dự đoán yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh.

4.2. Mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

Bên cạnh yếu tố gen đã được chứng minh có liên quan đến RLLM, các yếu tố dinh dưỡng, lối sống cũng đã được ghi nhận có liên đến RLLM gồm chế độ ăn mặn, tình trạng béo phì, tình trạng uống rượu, hút thuốc lá, thời gian ngồi/ngày, thời gian ngủ/ngày.

4.2.1. Yếu tố dinh dưỡng

Theo Carol F (2023) các biện pháp can thiệp dinh dưỡng giúp giảm mức LDL-C bao gồm giảm các axit béo bão hòa có trong chế độ ăn uống, cũng như tăng lượng axit béo không bão hòa, protein thực vật, chất xơ và giảm tình trạng béo phì ở những bệnh nhân thừa cân hoặc béo phì [164].

Mối liên quan giữa các chất dinh dưỡng trong chế độ ăn uống với lipid máu và huyết áp với 125287 đối tượng nghiên cứu thuộc 18 quốc gia ở Bắc Mỹ, Nam Mỹ, Châu Âu, Châu Phi và Châu Á đã được Mente và cộng sự (2017) chỉ ra lượng chất béo tổng thể và từng loại chất béo tiêu thụ có liên quan đến nồng độ TC và LDL-C, lượng glucid tiêu thụ nhiều có liên quan đến TC, LDL-C, lượng chất béo toàn phần, axit béo bão hòa và glucid cao hơn có liên quan đến tăng huyết áp [165].

Nghiên cứu của Nouri (2023) được thực hiện trên 236 đối tượng nghiên cứu trong độ tuổi từ 20-50 tuổi tại Shiraz, Iran để xác định mối liên quan giữa tiêu thụ chất béo, đường hoặc muối, nhiều calo và nghèo protein, chất xơ, vi chất dinh dưỡng và các hợp chất hoạt tính sinh học khác và lipid ở người Iran. Kết quả cho thấy độ tuổi trung bình và chỉ số khối cơ thể (BMI) của những người tham gia lần lượt là 45,98 tuổi và 28,28 kg/m². Kết quả phân tích hồi quy logistic được sử dụng để đánh giá mối quan hệ giữa lượng thực phẩm tiêu thụ và nồng độ lipid đã cho thấy việc tiêu thụ chất béo, đường hoặc muối, nhiều calo và nghèo protein, chất xơ, vi chất dinh dưỡng có liên quan đến RLLM với OR > 1 và p < 0,05 [166].

RLLM và tăng huyết áp được nhiều nghiên cứu ghi nhận có mối liên quan chặt chẽ với nhau. Haba và cộng sự (2019) đã nghiên cứu mối liên quan giữa lipid máu và huyết áp ở 140 người bệnh tăng huyết áp. Kết quả cho thấy tất cả các chỉ số lipid đều tăng ở những người bệnh có mức độ tăng huyết áp động mạch cao hơn [167]. Nghiên cứu của Nurtya (2023) trên 115 người bệnh nam giới có độ tuổi từ 45-60 tuổi bị tăng huyết áp. Kết quả nghiên cứu cho thấy giai đoạn của tăng huyết áp ở người bệnh có tương quan với TC ($r=0,317$; $p=0,001$) và mức TG ($r=0,217$; $p=0,02$). Như vậy tiêu thụ muối, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu có liên quan với nhau và cần thực hiện thêm các nghiên cứu trong tương lai để có thể khẳng định mối liên quan giữa chúng [168].

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm ra mối liên quan giữa yếu tố ăn mặn và rối loạn lipid máu. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của Thuesen B và cộng sự (2015) khi thực hiện ước tính lượng muối tiêu thụ hàng ngày liên quan đến huyết áp và lipid máu trên 3294 người trong độ tuổi 18-69 tuổi tại Copenhagen, Đan Mạch. Kết quả nghiên cứu cho thấy lượng muối tiêu thụ hàng ngày có liên quan đáng kể đến huyết áp với $p < 0,0001$. Ngoài ra, mối liên hệ giữa lượng muối tiêu thụ hàng ngày và lipid máu cũng bị ảnh hưởng nhiều bởi việc điều chỉnh theo béo phì [169].

Kết quả nghiên cứu của Harsha D. (2004) đánh giá tác động của lượng muối tiêu thụ đối với lipid huyết thanh trong 2 chế độ ăn. Kết quả cho thấy những thay đổi trong lượng muối tiêu thụ trong khoảng từ 50 đến 150 mmol/ngày không ảnh hưởng đến nồng độ lipid trong máu [111]. Sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu của chúng tôi và kết quả nghiên cứu khác có thể là do khác nhau trong quy định về lượng muối tiêu thụ, chủng tộc, thói quen ăn uống, khu vực địa lý, độ tuổi của đối tượng nghiên cứu.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BMI (OR=1,12), tình trạng béo phì (OR=2,02) là những yếu tố nguy cơ gây mắc RLLM. Kết quả nghiên cứu này hoàn toàn phù hợp với kết quả của các nghiên cứu ở các quần thể khác nhau trên thế giới. Nghiên cứu bệnh-chứng của Algayed (2017) thực hiện trên hai nhóm béo phì và nhóm không béo phì đã cho thấy mức TC, LDL-C, TG ở nhóm chứng thấp hơn nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [170]. Chu vi vòng eo cao làm tăng gấp 3,694 và 5,086 lần nguy cơ giảm HDL-C và tăng LDL-C, BMI cao có nguy cơ tăng đáng kể đối với tăng TG và giảm HDL-C [171].

Nghiên cứu trên 2030 người từ 35 tuổi trở lên tại Trung Quốc cho thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu được phát hiện là 39,31%, với tỷ lệ chuẩn hóa theo độ tuổi là 36,51%. Tỷ lệ rối loạn lipid máu cao nhất, 58,79%, được quan sát thấy ở những người bị béo phì hỗn hợp. Sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu, kết quả nghiên cứu chỉ ra nguy cơ rối loạn lipid máu ở những người béo phì trung tâm với OR=2,0 và béo phì hỗn hợp với OR = 2,86 so với nhóm dân số không béo phì. Hơn nữa, có mối liên hệ gần như tuyến tính giữa BMI, WC và nguy cơ rối loạn lipid máu [172].

Kết quả nghiên cứu của Zhu (2022) đã chứng minh béo phì là một yếu tố nguy cơ làm tăng mắc RLLM, so với những người không béo phì, những người béo phì có OR (95% CI) đối với rối loạn lipid máu là 1,79 (1,69–1,91), đồng thời có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa béo phì và mức TC cao, LDL-C cao, HDL-C thấp và TG cao, với OR hiệu chỉnh dao động từ 1,11 đến 2,00 [173].

Nghiên cứu của Alamri và cộng sự (2019) trên 250 người tham gia, được chia thành hai nhóm, nhóm không béo phì bao gồm 100 (40%) người bệnh, nhóm béo phì bao gồm 150 (60%) người bệnh trong độ tuổi 30-65 tuổi. Kết quả cho thấy có sự khác biệt đáng kể (giá trị $p < 0,05$) về TC, LDL-C, HDL-C và TG giữa hai nhóm. Ngoài ra, có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm về các loại rối loạn lipid máu khác nhau [174].

Nghiên cứu của Yudin (2023) cho thấy trong tổng số 99 đối tượng nghiên cứu, 49,5% là nam, trong khi 50,5% là nữ; béo phì dựa trên BMI có nguy cơ giảm HDL-C (OR= 9,814) và tăng TG (OR = 4,61). Trong khi đó, béo phì trung tâm dựa trên WC có nguy cơ tăng LDL-C (OR = 3,10) [175]. Phát hiện trong nghiên cứu này của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu khác khi chỉ ra rằng những người có BMI cao, hoặc bị béo phì đều có nguy cơ mắc rối loạn lipid máu cao hơn do đó cần chú ý và can thiệp hiệu quả hơn vào việc quản lý cân nặng để giảm tỷ lệ mắc rối loạn lipid máu.

4.2.2. Yếu tố lối sống

Những yếu tố lối sống như hút thuốc và uống rượu cũng là yếu tố nguy cơ đối với RLLM và các thành phần lipid máu ($p < 0,001$) [176] [177]. Thuốc lá là một trong các yếu tố nguy cơ làm rối loạn TC và có tác dụng hiệp đồng với các yếu tố nguy cơ khác gây ra bệnh tim mạch vành. Nicotine trong thuốc lá làm giảm HDL-C, tăng LDL-C và tăng VLDL-C, gây nên sự tích tụ lipid trong thành động mạch. Đây chính là nguyên nhân khiến người sử dụng thuốc lá có nguy cơ mắc xơ vữa động mạch cao hơn so với người không sử dụng thuốc lá [9].

Nghiên cứu của Rao và cộng sự (2013) cho thấy nồng độ TC, VLDL-C, LDL-C và TG ở người hút thuốc lá gia tăng đáng kể so với người không hút thuốc lá và nồng độ HDL-C ở người hút thuốc lá giảm đáng kể so với người không hút thuốc lá [9]. Nghiên cứu của Wang và cộng sự (2011) về các yếu tố liên quan đến RLLM đã cho thấy hút thuốc lá có liên quan chặt chẽ với RLLM (OR= 1,23) [175]; nồng độ TG cao hơn đáng kể ở những người hút thuốc nhiều so với những người không hút thuốc, nồng độ HDL-C cao hơn ở người không hút thuốc so với người có hút thuốc [179]; Nồng độ TC, TG, LDL-C rất cao và mức HDL-C thấp hơn đáng kể đã được quan sát thấy ở người hút thuốc so với người không hút thuốc [180].

Nghiên cứu của Moradinazar và cộng sự (2020) trên 7586 người trong độ tuổi từ 35-65 tuổi cho thấy so với những người không hút thuốc lá, những người hiện đang hút thuốc và những người đã từng hút thuốc có HDL-C và TG bất thường. Sau khi cai thuốc, những người hút thuốc nhiều có mức HDL-C và TC bình thường hơn những người có xu hướng hút ít thuốc lá hơn mỗi ngày. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra tỷ lệ rối loạn lipid máu ở người đang hút thuốc (54,9%) cao hơn người đã từng hút thuốc (43,9%) và ngược lại, người đã từng hút thuốc cao hơn người không hút thuốc (38,0%). Người đang hút thuốc có nguy cơ giảm HDL-C cao hơn (OR =2,28) và TG [OR =1,37) so với người không hút thuốc. Không có sự khác biệt đáng kể về TC và LDL-C giữa hai nhóm [181].

Nghiên cứu cắt ngang của Momayyezi (2024) được thực hiện trên 5052 người từ 35-50 tuổi để điều tra mối quan hệ giữa tình trạng phơi nhiễm hút thuốc và hồ sơ lipid đã phát hiện ra rằng những người đang hút thuốc có TG cao hơn và HDL-C thấp hơn, tỷ lệ TG và HDL-C bất thường ở những người đã cai thuốc thấp hơn so với những người đang hút thuốc [182].

Việc tiêu thụ rượu cũng đã được chứng minh có liên quan đến RLLM trong các nghiên cứu trước đây. Tiêu thụ rượu ở mức độ vừa phải gây ra sự gia tăng HDL-C và Apo A-I, có thể chống lại quá trình xơ vữa động mạch. Tuy nhiên, tiêu thụ quá nhiều rượu làm tăng các cytokine gây viêm, làm tăng thêm tình trạng kháng insulin và dẫn đến tăng VLDL-C [123]. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rượu có thể làm tăng HDL-C bằng cách tăng sản xuất ở gan hoặc tăng tốc độ vận chuyển apoA-I, apoA-II và đóng vai trò quan trọng trong việc tái chế HDL-C là một loại lipoprotein được biết đến có vai trò vận chuyển ngược cholesterol có thể làm giảm nguy cơ mắc xơ vữa động mạch [183]. Nghiên cứu của Ye và cộng sự (2023) cho thấy tỷ lệ uống rượu thường xuyên có liên quan đáng kể đến tỷ lệ mắc bất kỳ chứng RLLM nào trên 10

tính của Trung Quốc ($r = 0,42$, $p < 0,0001$) [184]. Nghiên cứu của She và cộng sự (2014) với 482 người trên 18 tuổi cho thấy lượng rượu uống hàng ngày là một yếu tố nguy cơ gây tăng TG máu [185].

Tuy nhiên, khi tổng hợp 29 nghiên cứu về mối liên quan giữa rượu vang đỏ và RLLM, Lucerón-Lucas-Torres và cộng sự (2025) đã cho thấy việc tiêu thụ rượu vang có tác dụng làm giảm LDL-C và không có tác dụng đối với TC, HDL-C, TG [186]. Theo Droste (2013) những thay đổi về lối sống bao gồm chế độ ăn được điều chỉnh và tập thể dục, uống một ly rượu vang đỏ mỗi ngày có thể cải thiện tỷ lệ LDL-C/HDL-C ở những người bệnh bị xơ vữa động mạch mặc dù phần lớn những người này đã dùng liệu pháp điều trị bằng thuốc [187].

Hiện nay, với các tiêu chí đánh giá gồm sản lượng rượu bia, lượng tiêu thụ bình quân đầu người, tỷ lệ người hiện đang uống ở mức nguy hại cho thấy việc tiêu thụ rượu, bia ở Việt Nam đang ở mức cao và đang gây nhiều hậu quả cho sức khỏe và xã hội [188]. Nghiên cứu cắt ngang trên 150 người trưởng thành từ 18 tuổi trở lên của Nguyễn Trường Đông và cộng sự (2023) cho thấy tỷ lệ mắc RLLM có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở những người uống rượu quá mức so với những người uống rượu vừa phải ($p < 0,001$) [189].

Ngủ đủ giấc là điều cần thiết cho sức khỏe thể chất và tinh thần tốt cũng như chất lượng cuộc sống tốt. Thiếu ngủ là một vấn đề phổ biến và nổi cộm trong xã hội hiện đại ngày nay. Thiếu ngủ dẫn đến tình trạng thay đổi hoạt động sinh lý của các hệ thống cơ thể, dẫn đến gia tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch, tăng nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường, béo phì [190]. Rối loạn giấc ngủ được phát hiện là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn lipid máu. Nghiên cứu của Barikani và cộng sự (2019) đã cho thấy người có chất lượng giấc ngủ kém có TC cao hơn so với người có chất lượng giấc ngủ tốt [191]. Kết quả nghiên cứu của Kaneita và cộng sự (2008) cho thấy nồng độ LDL-C

trong huyết thanh trung bình của đối tượng nghiên cứu là nam giới ngủ ≥ 8 giờ/ngày thấp hơn khoảng 9,2mg/dL so với những người ngủ từ 6 đến 7 giờ/ngày [113].

Nghiên cứu cắt ngang trên 178 đối tượng nghiên cứu đã chỉ ra có sự khác biệt có ý nghĩa giữa nồng độ cholesterol và huyết áp $\geq 130/85$ mmHg ở nữ và chất lượng giấc ngủ với $p < 0,05$ [192]. Kinuhata và cộng sự (2014) nghiên cứu trên người Nhật Bản trong độ tuổi 40 - 55 tuổi đã cho thấy thời gian ngủ có liên quan với HDL-C và TG [193]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy thời gian ngủ lớn hơn hoặc đủ 8h/ngày trở lên có tác dụng bảo vệ đối với tăng TC. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế nhất định do chỉ hỏi về thời gian ngủ tối vì vậy cần có thêm nghiên cứu phân tích sâu về các đặc tính, các rối loạn của giấc ngủ và mối liên quan đối với RLLM.

Các yếu tố về môi trường và lối sống tĩnh tại, ít hoạt động là yếu tố nguy cơ của RLLM đã được báo cáo [194]. Dữ liệu cắt ngang của 35150 người trong độ tuổi 18 - 79 tuổi phân tích mối liên quan giữa yếu tố lối sống lành mạnh và mức lipid đã được thực hiện. Kết quả nghiên cứu cho thấy việc không hút thuốc, không uống rượu, tập thể dục thường xuyên, chế độ ăn uống lành mạnh có liên quan đáng kể đến nồng độ TC, TG và LDL-C thấp hơn và nồng độ HDL-C cao hơn ($p < 0,001$). Có mối liên quan định lượng tích cực giữa số lượng các yếu tố lối sống lành mạnh và mức lipid thấp ($p < 0,001$). Những người có 6 yếu tố lối sống lành mạnh (không hút thuốc, không uống rượu, có tập thể dục, có chỉ số BMI bình thường, tỷ lệ vòng eo/vòng hông bình thường và có chế độ ăn phù hợp) có nồng độ TC thấp hơn 0,72 mmol/L, TG thấp hơn 1,02 mmol/L, LDL-C thấp hơn 0,54 mmol/L và HDL-C cao hơn 0,32 mmol/L so với những người có 0-1 yếu tố lối sống lành mạnh [195].

Nghiên cứu của Phan Kim Mỹ và cộng sự (2024) đã cho thấy lối sống tĩnh tại của 174 đối tượng nghiên cứu từ 20-79 tuổi được phản ánh một phần

qua số giờ trung bình dành cho hoạt động ‘ngồi một chỗ’ là $4,47 \pm 1,39$ giờ và số giờ ‘ngồi một chỗ’ càng tăng, các thành phần lipid máu cũng tăng. Cụ thể, tăng 1 giờ ngồi sẽ làm LDL-C tăng thêm 0,216 mmol/L ($p < 0,001$), TG tăng thêm 0,294 mmol/L ($p = 0,007$), TC tăng thêm 0,272 mmol/L ($p < 0,001$), non-HDL-C tăng thêm 0,271 mmol/L ($p < 0,001$) [125].

Kết quả nghiên cứu của Kodama (2007) đã chỉ ra lượng tập luyện tối thiểu hàng tuần để tăng nồng độ HDL-C được ước tính là 900 kcal năng lượng tiêu hao mỗi tuần hoặc 120 phút tập luyện mỗi tuần. Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy cứ 10 phút tập luyện kéo dài mỗi buổi tập có liên quan đến sự gia tăng khoảng 1,4 mg/dL (0,036 mmol/dL) nồng độ HDL-C [126].

Nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt về tình trạng uống rượu, thời gian ngồi/ngày, thời gian ngủ/ngày liên quan đến RLLM ở hai nhóm nghiên cứu, có sự khác biệt giữa tỷ lệ hiện hút thuốc giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Sự khác biệt kết quả nghiên cứu của chúng tôi so với các kết quả nghiên cứu khác là do sự khác biệt về điều kiện kinh tế xã hội, đặc điểm về lối sống, hệ gen, giá trị đo đường các biến số tình trạng uống rượu, tình trạng hút thuốc lá, các tiêu chuẩn áp dụng chẩn đoán RLLM trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác. Mặc dù có tìm thấy sự liên quan giữa tình trạng hiện hút thuốc lá có liên quan đến RLLM nhưng do thiết kế của nghiên cứu là nghiên cứu bệnh chứng, các thông tin về tình trạng hút thuốc là thông tin hồi cứu vì vậy có thể gặp hạn chế nhất định, bên cạnh đó thông tin thu thập từ nghiên cứu cắt ngang năm 2011 chưa cụ thể được số lượng điều thuốc lá hút/ngày, số lượng bao thuốc lá hút/ngày, thời gian hút thuốc lá do đó chúng tôi đề xuất cần nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn, cụ thể giá trị các biến số đo lường yếu tố lối sống gồm hút thuốc lá, thời gian ngủ (cả ngày và tối)/ngày, thời gian ngồi (làm việc và giải trí) /ngày để có kết quả cụ thể và đại diện hơn.

4.3. Mối liên quan giữa gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

Nguyên nhân gây RLLM được biết đến gồm nguyên nhân nguyên phát và thứ phát trong đó RLLM nguyên phát do đột biến gen làm tăng tổng hợp quá mức TC, LDL-C hoặc giảm tổng hợp HDL-C hoặc giảm thanh thải TC, TG, LDL-C hoặc tăng thanh thải HDL-C. RLLM thứ phát do lối sống tĩnh tại, dùng nhiều rượu/bia, sử dụng thức ăn nhiều chất béo bão hòa. Bên cạnh đó, các nguyên nhân thứ phát khác được ghi nhận là do mắc các bệnh như đái tháo đường, bệnh thận mạn tính, suy gan, suy giáp, dùng một số thuốc chẹn beta giao cảm, dùng estrogen, corticoide.

Ngày càng nhiều bằng chứng chỉ ra gen là yếu tố quan trọng liên quan đến RLLM. Các nghiên cứu cho thấy gen có liên quan đến RLLM ở người bao gồm: (1) các gen mã hóa apolipoprotein (*APOB*, *APOE*, *APOC1*), (2) gen mã hóa thụ thể lipoprotein và các protein liên quan (*LDLR*, *LPA*, *SCARB1*...), (3) gen mã hóa các enzym tham gia vào quá trình chuyển hóa lipoprotein (*LPL*, *LIPC*, *LCAT*...) và (4) gen mã hóa các chất vận chuyển lipid (*NPC1L1*, *CETP*...) [44], [13], [45]. Tuy nhiên, các nghiên cứu xác định mối liên quan giữa SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 và RLLM có điều chỉnh bởi yếu tố dinh dưỡng, lối sống còn ít do đó việc bàn luận kết quả của nghiên cứu này với các nghiên cứu khác còn hạn chế.

Nồng độ TG huyết tương tăng cao được coi là một yếu tố nguy cơ gây bệnh mạch vành. Nồng độ TG được điều chỉnh bởi cả quá trình tổng hợp và phân hủy của VLDL và các hạt chylomicron. Sự thanh thải lipoprotein giàu TG được kiểm soát bởi các hoạt động LPL và hepatic lipase gan (HL, LIPC). Trong khi LPL chiếm ưu thế và chịu trách nhiệm thủy phân TG trong chylomicron và VLDL thì LIPC đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa HDL-C và trong quá trình chuyển đổi VLDL thành LDL-C. Thiếu LIPC gây ra do mất hoạt của gen *LIPC* (gặp

khi suy giảm tiết hoặc enzym không hoạt động) dẫn tới tăng LDL-C và tàn dư VLDL. Các SNP trên gen *LIPC* có thể ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng thủy phân TG của LIPC và có thể ảnh hưởng gián tiếp đến LIPC bằng cách tác động đến quá trình chuyển hóa HDL-C và khả năng kiểm soát chức năng của LIPC [57]. Kết quả nghiên cứu của Grarup (2008) cho thấy alen A của SNP *LIPC* rs2070895 liên quan đến mức tăng 0,057 mmol/L nồng độ HDL-C huyết thanh lúc đói; những người mang alen A ở thể đồng hợp tử (AA) và hoạt động thể chất mạnh mẽ có mức tăng HDL-C là 0,30 mmol/L so với những người mang alen G đồng hợp tử (GG) [74].

Nghiên cứu của Marques và cộng sự (2010) nghiên cứu trên người trưởng thành từ 35-75 tuổi đã chỉ ra có mối liên hệ giữa uống rượu, các đa hình đơn nucleotide trên gen *APOA5*, *CETP*, *LIPC* và *LPL* với mức HDL-C. Ngược lại, không có mối liên hệ giữa gen và tình trạng uống rượu đối với mức HDL-C [196].

Nghiên cứu của Min xu và cộng sự (2015) khi phân tích kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 trên 743 người từ 30 đến 70 tuổi bị thừa cân hoặc béo phì. Những người này được áp dụng các chế độ ăn khác nhau liên quan đến chất béo, sau 2 năm, kết quả cho thấy lượng chất béo trong chế độ ăn làm thay đổi tác động của SNP rs2070895 trên gen *LIPC* đối với những thay đổi nồng độ lipid ở người lớn thừa cân hoặc béo phì [73].

NPC1L1 chủ yếu nằm trên màng đỉnh của các tế bào ruột non, làm trung gian cho quá trình hấp thụ cả cholesterol có trong chế độ ăn uống và cholesterol có ở mật vào các tế bào ruột non. Đây là quá trình quan trọng để duy trì cân bằng cholesterol trong cơ thể. NPC1L1 cũng được tìm thấy trên màng ống của tế bào gan và có vai trò trong việc điều chỉnh lượng cholesterol bài tiết vào mật. Chính vì NPC1L1 có liên quan đến hấp thụ cholesterol như vậy, việc điều chế ra ezetimibe, một loại thuốc hạ cholesterol, ức chế đặc hiệu NPC1L1, làm giảm quá trình hấp thụ cholesterol đã được thực hiện và áp dụng trong điều trị RLLM.

Nghiên cứu của Toyoda (2019) trên chuột áp dụng hai chế độ ăn gồm chế độ ăn nhiều chất béo và chế độ ăn có kiểm soát chất béo để đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ do *NPC1L1*. Kết quả chỉ ra rằng *NPC1L1* làm trầm trọng thêm tình trạng gan nhiễm mỡ do chế độ ăn uống, đồng thời làm giảm VLDL, TG ở gan [197].

Hoạt động thể chất đã được xác định là một yếu tố bảo vệ, chống lại sự xuất hiện và tiến triển của bệnh tim mạch. Senti M và cộng sự (2001) đã đánh giá mối liên quan giữa hoạt động thể chất với SNP *LPL* rs320 và hút thuốc lá đối với nồng độ TG và HDL-C trên 520 nam giới ở Gerona, Tây Ban Nha. Kết quả cho thấy kiểu gen GG tác động tiêu cực đến nồng độ lipid khi kèm theo tình trạng hút thuốc lá, tuy nhiên việc tiêu hao hơn 291 kcal/ngày cho hoạt động thể chất làm giảm tác động này [198].

Nghiên cứu của của Pisciotta L (2003) khi đánh giá hoạt động thể chất có điều chỉnh với một số đa hình đơn gen ảnh hưởng đến nguy cơ tim mạch trên 100 nam giới từ 40 tuổi trở lên có đạp xe 120–150 km/tuần và 100 nam giới cùng độ tuổi ít vận động, kết quả cho thấy hoạt động thể chất làm tăng HDL-C ở người mang kiểu gen AA của SNP rs2070895 trên gen *LIPC* [199].

Nghiên cứu của chúng tôi với nguồn lực hạn chế nên mới chỉ phân tích được 3 gen của các SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs 2070895, SNP *NPC1L1* rs2072183 nhằm xác định mối liên quan của 3 SNP này với RLLM có tác động của yếu tố dinh dưỡng, lối sống.

Nghiên cứu sự tương tác của các gen liên quan đến bệnh, liên quan đến yếu tố môi trường rất quan trọng và đã được báo cáo trong các nghiên cứu. Điều này có thể giúp con người hiểu hơn về cơ chế gây bệnh vì có bệnh không phải do một gen gây nên mà có thể là kết quả của sự tương tác phức tạp giữa nhiều gen khác nhau gây nên, từ đó giúp con người xác định được yếu tố nguy cơ, cơ chế sinh bệnh và có phương pháp dự phòng, điều trị bệnh hiệu quả hơn.

Nghiên cứu của Wang (2018) về tương tác giữa các gen liên quan đến vận chuyển cholesterol ngược và phản ứng với các yếu tố môi trường ở những người mắc RLLM máu cho thấy mô hình tương tác gen-gen giữa SNP *APOA1* rs670 - SNP *ABCA1* rs1800976 - SNP *ABCA1* rs4149313 - SNP *LCAT* rs1109166 ($p = 0,0107$) và mô hình tương tác gen-môi trường SNP *ABCA1* rs1800976 – SNP *ABCA1* rs4149313 – *LCAT* rs1109166, béo phì-hút thuốc lá là những yếu tố dự báo RLLM ($p = 0,0107$) và có tương tác với nhau; RLLM chịu ảnh hưởng của *APOA1*, *ABCA1*, *LCAT*, các yếu tố môi trường và sự tương tác của chúng [200].

Miao L (2018) thực hiện nghiên cứu sự tương tác gen-gen và gen-môi trường với RLLM của các SNP trên các gen *BCL3*-*PVRL2*-*TOMM40* cho thấy mô hình với 3 vị trí liên quan đáng kể đến tương tác SNP-SNP, SNP-môi trường, haplotype-haplotype ($p < 0,05-0,001$). Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng những người mang nhiều kiểu gen và haplotype làm giảm nguy cơ RLLM, trong khi những người mang các kiểu gen và haplotype khác làm tăng nguy cơ RLLM. Các SNP trên 3 gen *BCL3*, *PVRL2*, *TOMM40*, tương tác gen-gen và gen-môi trường với RLLM đã được tìm thấy ở quần thể người Trung Quốc [201].

Kết quả phân tích của chúng tôi về mối liên quan giữa 3 SNP nghiên cứu và RLLM có hiệu chỉnh các yếu tố dinh dưỡng và lối sống tại các Bảng 3.28, Bảng 3.29 và Bảng 3.30 cho thấy SNP *LPL* rs320, SNP *NPC1L1* rs2072183 không có mối liên quan với RLLM ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình có hiệu chỉnh với một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống. Khi phân tích từng thành phần RLLM gồm tăng TC, tăng LDL-C, tăng TG và giảm HDL-C, SNP *LIPC* rs2070895 có liên quan đến tăng TG ở mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình khi có hiệu chỉnh đồng thời yếu tố dinh dưỡng và lối sống, sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $OR > 1$, $p < 0,05$. Tăng TG nghiêm trọng (nồng độ TG $\geq 5,6$ mmol/L hoặc 500 mg/dL) là một trong những nguyên nhân

gây nên bệnh viêm tụy cấp, bệnh này có thể dẫn đến tử vong và nhiều biến chứng nghiêm trọng khác. Viêm tụy cấp liên quan đến tăng TG cần được đặc biệt chú ý vì tỷ lệ tử vong cao, tỷ lệ hoại tử tụy cao, nhu cầu chăm sóc tích cực cao và thời gian nằm viện dài hơn so với các nguyên nhân khác [202].

Nghiên cứu trên 716 đối tượng từ 18 tuổi tại Hungarian được thực hiện bởi Mosztbacher (2020) cho thấy tăng TG ($\geq 1,7$ mmol/L) gặp ở 30,6% đối tượng nghiên cứu và có liên quan đến giới và tuổi. Có tới 7,7% trường hợp viêm tụy cấp và tăng TG được coi là yếu tố gây bệnh ($\geq 11,3$ mmol/L). Nồng độ TG tăng trên 11,3 mmol/L có liên quan đến tỷ lệ mắc viêm tụy cấp mức độ trung bình cao hơn và thời gian nằm viện dài hơn, trong khi nồng độ TG trên 22,6 mmol/L có liên quan đáng kể đến viêm tụy cấp nặng. Nghiên cứu đã chỉ ra tăng TG làm trầm trọng thêm mức độ nghiêm trọng và các biến chứng liên quan của viêm tụy cấp do đó việc xác định tăng TG cần được chú trọng hơn bất kể nguyên nhân gây viêm tụy cấp khác [203]. Việc giải quyết nguyên nhân gây tăng TG máu mức độ vừa hoặc nặng, kết hợp với điều chỉnh chế độ ăn uống, tối ưu hóa dùng thuốc và tư vấn giảm/ngừng tiêu thụ rượu, cùng với các phương pháp điều trị khác là rất quan trọng để giảm nồng độ TG và tỷ lệ mắc viêm tụy cấp. Mặc dù cần thực hiện các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, mở rộng độ tuổi nghiên cứu và thiết kế nghiên cứu thuần tập, kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã góp phần dự đoán sớm những đối tượng có thể có nguy cơ tăng TG, đồng thời góp phần trong điều trị tăng TG để làm giảm các biến chứng do tăng TG cho cộng đồng.

Kết quả nghiên cứu ở Bảng 3.20 cho thấy không tìm thấy sự liên quan giữa tổng số alen nguy cơ của SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183 đối với RLLM, rối loạn từng thành phần lipid máu ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với các kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu khác trên thế giới. Sự khác biệt có thể là do khác biệt về chủng

tộc, đối tượng nghiên cứu, độ tuổi, các chỉ số đo lường thành phần lipid máu và yếu tố liên quan trong nghiên cứu. Theo Gabor T (2004), đặc điểm di truyền chủng tộc, sự khác nhau về yếu tố dinh dưỡng, hoạt động thể lực, yếu tố kinh tế xã hội có ảnh hưởng khác nhau đến mối quan hệ giữa gen và bệnh ở các dân tộc khác nhau [14], do đó dẫn tới kết quả khác nhau giữa các nghiên cứu. Vì vậy rất cần thiết tiếp tục thực hiện các nghiên cứu tiếp theo trên cỡ mẫu lớn hơn, ở các quần thể khác nhau, thiết kế nghiên cứu thuần tập, nội dung bao phủ hơn nhằm thiết lập bằng chứng vững chắc về tác động của yếu tố dinh dưỡng, lối sống đến mối liên quan giữa gen và RLLM.

Nghiên cứu của chúng tôi là một trong những ít nghiên cứu ở Việt Nam thực hiện phân tích gen liên quan đến RLLM với đối tượng nghiên cứu ở cộng đồng với cỡ mẫu tương đối lớn, có tính đến tác động của một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống. Trên thực tế, từ năm 2008, Liên minh Dự án 1000 Bộ gen quốc tế đã khởi động Dự án 1000 Bộ gen nhằm phát triển một nguồn tài nguyên công cộng về biến dị di truyền ở người. Nguồn tài nguyên này hỗ trợ các nghiên cứu liên kết toàn bộ bộ gen và các nghiên cứu khác liên quan đến biến dị di truyền, sức khỏe và bệnh tật. Tất cả dữ liệu của Dự án 1000 Bộ gen đều được cung cấp miễn phí cho công chúng thông qua trang web của Dự án 1000 Bộ gen. Dữ liệu về gen của Việt Nam trong dự án này được thu thập và phân tích trên 124 người, là dân tộc Kinh sống tại Thành phố Hồ Chí Minh, do đó chưa đại diện được cho quần thể người Việt Nam và đây là một trong nguyên nhân dẫn tới có sự khác biệt về tỷ lệ alen, kiểu gen của 3 gen nghiên cứu so với dữ liệu đã công bố của Dự án [204].

Theo Nguyễn Thanh Liêm (2019), Việt Nam có rất ít nghiên cứu và dữ liệu về bộ gen người do đó các nhà khoa học thường phải tham chiếu từ bộ gen người nước ngoài. Sự tham chiếu này có nhiều hạn chế do mỗi dân tộc/chủng tộc thường có cấu trúc bộ gen khác nhau. Hơn nữa do gen được biết

đến có mối liên quan chặt chẽ với sức khỏe và bệnh học, có thể góp phần giải đáp các vấn đề về ung thư, chuyển hóa và đáp ứng thuốc, các bệnh di truyền. Vì vậy việc xây dựng một cơ sở dữ liệu biến dị di truyền người Việt Nam là điều cần thiết để diễn giải chính xác các biến dị di truyền của người Việt góp phần phát hiện sớm và ngăn ngừa bệnh tật liên quan đến các vấn đề sức khỏe của người Việt Nam hiện nay [205].

Tại Việt Nam, Lê Sỹ Vinh và cộng sự (2019) đã thực hiện giải trình tự 105 bộ gen hoàn chỉnh và 200 exome hoàn chỉnh của 305 người Kinh Việt Nam (KHV) sống tại thành phố Hồ Chí Minh không có quan hệ huyết thống. Nhóm nghiên cứu đã đưa vào 101 bộ gen KHV đã được công bố trước đó để xây dựng cơ sở dữ liệu biến dị di truyền người Việt Nam của 406 người KHV [206].

Kế thừa sự phát triển mạnh mẽ về nghiên cứu gen trên thế giới, nghiên cứu của chúng tôi đã xác định được tỷ lệ alen, tỷ lệ kiểu gen của 3 SNP gồm SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs 2072183, mối liên quan giữa 3 SNP này với RLLM và sự tương tác của các gen với RLLM có tác động của yếu tố môi trường. Đây là một vấn đề được quan tâm và nghiên cứu nhiều trên thế giới nhưng còn hạn chế ở Việt Nam mặc dù RLLM được cho thấy là đang gia tăng tại Việt Nam. Kết quả nghiên cứu đã góp phần bổ sung bằng chứng khoa học về gen, biến thể di truyền liên quan đến bệnh cho bộ dữ liệu phân tích di truyền và bệnh ở Việt Nam, bên cạnh đó cũng giúp các nhà quản lý, cá nhân có chiến lược, kế hoạch để dự phòng, phát hiện sớm và điều trị hiệu quả bệnh RLLM.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu này là một trong ít nghiên cứu ở Việt Nam phát hiện những người mang kiểu gen GA có nguy cơ tăng TG so với những người mang kiểu gen AA và GG của SNP *LIPC* rs2070895. Tuy nhiên nghiên cứu cũng có những hạn chế nhất định, đối tượng nghiên cứu giới hạn trong độ tuổi trung niên từ 40-64 tuổi, chưa mở rộng được sang các độ tuổi khác để có kết quả tổng thể hơn về RLLM. Bên cạnh đó, khi phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống đối với RLLM, chúng tôi chưa phân tích được đủ rộng tất cả các yếu tố do thông tin được khai thác từ nghiên cứu cắt ngang năm 2011 tại Hà Nam có hạn chế.

Vì vậy trong thời gian tới, kết quả nghiên cứu này là cơ sở cho các nghiên cứu lớn hơn, phân tích nhiều gen liên quan đến RLLM trong đó mở rộng độ tuổi nghiên cứu, nội dung nghiên cứu và thực hiện với thời gian phù hợp để tăng giá trị nghiên cứu, cung cấp các bằng chứng khoa học xác định được yếu tố di truyền, dinh dưỡng và lối sống liên quan đến RLLM.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu một số đa hình gen, yếu tố dinh dưỡng và lối sống liên quan đối với rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam có thể kết luận như sau:

1. Tỷ lệ kiểu gen của SNP *LPL* 320, SNP *LIPC* rs2070895, SNP *NPC1L1* rs20720183 và mối liên quan với rối loạn lipid máu

- Tỷ lệ alen và kiểu gen của SNP *LPL* rs320 trong quần thể: 73% alen T, 27% alen G; 55% kiểu gen TT, 37% kiểu gen TG và 8% kiểu gen GG.

- Tỷ lệ alen và kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 trong quần thể: 61% alen G, 39% alen A; 38,8% kiểu gen GG, 45% kiểu gen GA và 16,2% kiểu gen AA.

- Tỷ lệ alen và kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 trong quần thể: 57% alen G và 43% alen C; 30% kiểu gen GG, 53% kiểu gen GC và 17% kiểu gen CC.

- Những người mang kiểu gen dị hợp tử GA của SNP *LIPC* rs2070895 có nguy cơ tăng TG hơn so với những người mang kiểu gen GG, AA (OR=1,34, 95%CI:1,01-1,77). Chưa phát hiện mối liên quan giữa SNP *LIPC* rs2070895 với rối loạn lipid máu, tăng LDL-C, tăng TC và giảm HDL-C ($p>0,05$).

- Chưa phát hiện mối liên quan của SNP *LPL* rs320 và SNP *NPC1L1* rs2072183 với rối loạn lipid máu, tăng TG, tăng TC, tăng LDL-C và giảm HDL-C ($p>0,05$).

2. Mối liên quan giữa một số yếu tố dinh dưỡng, yếu tố lối sống với rối loạn lipid máu

- Các yếu tố tuổi, BMI, vòng eo, béo phì, hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ đối với RLLM ($p<0,05$), trong đó tình trạng béo phì có liên quan mạnh đến RLLM (OR=2,01; $p < 0,05$).

- Chưa phát hiện mối liên quan giữa các gồm yếu tố tình trạng ăn mặn, tình trạng uống rượu, thời gian ngủ/ngày và thời gian ngồi/ngày với RLLM ($p > 0,05$).

3. Mối liên quan giữa gen và một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống với rối loạn lipid máu

- SNP *LIPC* rs2070895 có liên quan đến tăng TG ở mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình khi có hiệu chỉnh đồng thời yếu tố dinh dưỡng và lối sống, sự liên quan có ý nghĩa thống kê với $OR > 1$, $p < 0,05$.

- Chưa phát hiện mối liên quan giữa các SNP *LPL* rs320, *NPC1L1* rs2072183 với RLLM ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình có hiệu chỉnh với một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống.

- Chưa phát hiện mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ của SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895 và *NPC1L1* rs2072183 với RLLM, rối loạn từng thành phần lipid máu ở cả mô hình chưa hiệu chỉnh và mô hình có hiệu chỉnh với một số yếu tố dinh dưỡng, lối sống.

KHUYẾN NGHỊ

Người trung niên độ tuổi từ 40 - 64 tuổi, sống ở nông thôn có nguy cơ mắc rối loạn lipid máu cao hơn khi bị béo phì do đó cần tăng cường hơn nữa truyền thông về dinh dưỡng, lối sống hợp lý để phòng, điều trị RLLM, hạn chế mắc biến chứng của RLLM nhằm nâng cao sức khỏe cho nhân dân.

Cần tiếp tục thực hiện nghiên cứu phân tích SNP rs320 trên gen *LPL*, SNP rs2070895 trên gen *LIPC*, SNP rs2072183 trên gen *NPC1L1* và mở rộng phân tích nhiều gen và SNP ở các quần thể khác nhau, mở rộng độ tuổi của đối tượng nghiên cứu.

Xem xét việc sử dụng quy trình phân tích gen của nghiên cứu này có thể áp dụng cho các nghiên cứu xác định mối liên quan giữa SNP *LPL* rs320, *LIPC* rs2070895, *NPC1L1* rs2072183 với các bệnh khác để tiết kiệm thời gian và chi phí cho việc tối ưu hóa quy trình phân tích gen.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Bùi Thị Khánh Thuận, Bùi Thị Thúy Nga, Dương Tuấn Linh, Đỗ Thị Thắm, Trần Quang Bình (2024). Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide *LIPC* rs2070895 và nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam, 2018-2024. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 6 (34). tr 89-97
2. Bùi Thị Khánh Thuận, Bùi Thị Thúy Nga, Dương Tuấn Linh, Đỗ Thị Thắm, Trần Quang Bình (2024). Sự phân bố đa hình đơn nucleotide *LPL* rs320 và nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam, 2018-2024. *Tạp chí Y học Dự phòng*. 34 (8). tr 98-107.
3. Bùi Thị Khánh Thuận, Bùi Thị Thúy Nga, Bùi Phương Anh, Trần Quang Bình (2024). Tối ưu quy trình phân tích đa hình đơn nucleotide *LIPC* rs2070895 sử dụng phương pháp mồi đặc hiệu alen, *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*. 20(5). Tr 132-140.
4. Bùi Thị Khánh Thuận, Bùi Thị Thúy Nga, Dương Tuấn Linh, Trần Quang Bình (2024). Tối ưu quy trình phân tích đa hình đơn nucleotide *NPC1L1* rs2072183 bằng phương pháp đa hình chiều dài đoạn giới hạn, *Tạp chí Dinh dưỡng và thực phẩm*. 20(6). Tr 193-200.

TÀI LỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2014). Quyết định số 3879/QĐ-BYT ngày 30/09/2014 Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh rối loạn chuyển hóa, nội tiết.
2. Hội tim mạch học quốc gia Việt Nam (2015). Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu 2015. <www.vnha.org.vn>.
3. Pirillo A., Casula M., Olmastroni E., et al. (2021). Global epidemiology of dyslipidaemias. *Nat Rev Cardiol*, **18(10)**, 689–700.
4. Hoàng Văn Minh (2021). Báo cáo Điều tra quốc gia các yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm tại Việt Nam. WHO.
5. He H., Yu Y., Li Y., et al. (2014). Dyslipidemia awareness, treatment, control and influence factors among adults in the Jilin province in China: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis*, **13**, 122.
6. Opoku S., Gan Y., Fu W., et al. (2019). Prevalence and risk factors for dyslipidemia among adults in rural and urban China: findings from the China National Stroke Screening and prevention project (CNSSPP). *BMC Public Health*, **19(1)**, 1500.
7. Nutjaree e J. (2013). The Prevalence of Dyslipidemia among a Rural Thai Population in the Nakhon Si Thammarat Province. *J Med Assoc Thai*, **8(96)**.
8. Đỗ Đình Xuân (2009). Khảo sát tình trạng rối loạn lipid máu ở nhóm người trên 40 tuổi tại một số tỉnh thuộc Đồng bằng Bắc bộ. *Tạp Chí Y Học Thực Hành*, **5(662)**.
9. Rao Ch. S. and Subash Y. E. (2013). The Effect of Chronic Tobacco Smoking and Chewing on the Lipid Profile. *J Clin Diagn Res JCDR*, **7(1)**, 31–34.

10. Zhang X., SHEN L., WANG Y., et al. (2018). The Influencing Factors of Serum Lipids among Middle-aged Women in Northeast China. *Iran J Public Health*, **47(11)**, 1660–1666.
11. Teslovich T.M., Musunuru K., Smith A.V., et al. (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*, **466(7307)**, 707–713.
12. Yamada Y., Matsuo H., Warita S., et al. (2007). Prediction of genetic risk for dyslipidemia. *Genomics*, **90(5)**, 551–558.
13. Paththinige C., Sirisena N., and Dissanayake V. (2017). Genetic determinants of inherited susceptibility to hypercholesterolemia – a comprehensive literature review. *Lipids Health Dis*, **16(1)**, 103.
14. Marth G.T., Czabarka E., Murvai J., et al. (2004). The Allele Frequency Spectrum in Genome-Wide Human Variation Data Reveals Signals of Differential Demographic History in Three Large World Populations. *Genetics*, **166(1)**, 351–372.
15. Han P., Wei G., Cai K., et al. (2020). Identification and functional characterization of mutations in LPL gene causing severe hypertriglyceridaemia and acute pancreatitis. *J Cell Mol Med*, **24(2)**, 1286–1299.
16. Perret B., Mabile L., Martinez L., et al. (2002). Hepatic lipase: structure/function relationship, synthesis, and regulation. *J Lipid Res*, **43(8)**, 1163–1169.
17. Kobayashi J., Miyashita K., Nakajima K., et al. (2015). Hepatic Lipase: a Comprehensive View of its Role on Plasma Lipid and Lipoprotein Metabolism. *J Atheroscler Thromb*, **22(10)**, 1001–1011.
18. Betters J.L. and Yu L. (2010). NPC1L1 and Cholesterol Transport. *FEBS Lett*, **584(13)**, 2740–2747.

19. Jia L., Betters J.L., and Yu L. (2011). Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Protein in Intestinal and Hepatic Cholesterol Transport. *Annu Rev Physiol*, **73**, 239–259.
20. Andersen R.V., Wittrup H.H., Tybjærg-Hansen A., et al. (2003). Hepatic lipase mutations, elevated high-density lipoprotein cholesterol, and increased risk of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*, **41(11)**, 1972–1982.
21. Corella D., Guillén M., Sáiz C., et al. (2002). Associations of *LPL* and *APOC3* gene polymorphisms on plasma lipids in a Mediterranean population: interaction with tobacco smoking and the *APOE* locus. *J Lipid Res*, **43(3)**, 416–427.
22. Chen C.-W., Hwang J.-J., Tsai C.-T., et al. (2009). The g.-762T>C polymorphism of the *NPC1L1* gene is common in Chinese and contributes to a higher promoter activity and higher serum cholesterol levels. *J Hum Genet*, **54(4)**, 242–247.
23. Trương Quang Bình (2018), *Rối loạn lipid máu trong thực hành lâm sàng*, NXB Y học.
24. Natesan V. and Kim S.-J. (2021). Lipid Metabolism, Disorders and Therapeutic Drugs – Review. *Biomol Ther*, **29(6)**, 596–604.
25. Laufs U., Parhofer K.G., Ginsberg H.N., et al. (2020). Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J*, **41(1)**, 99–109c.
26. Wang H.H., Garruti G., Liu M., et al. (2017). Cholesterol and Lipoprotein Metabolism and Atherosclerosis: Recent Advances in Reverse Cholesterol Transport. *Ann Hepatol*, **16**, S27–S42.
27. Sakuragi T. and Nagata S. (2023). Regulation of phospholipid distribution in the lipid bilayer by flippases and scramblases. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 1–21.

28. Zhang L., Shi Y., Liang B., et al. (2024). An overview of the cholesterol metabolism and its proinflammatory role in the development of MASLD. *Hepatol Commun*, **8(5)**, e0434.
29. Chiang J. (2014). *Liver Physiology: Metabolism and Detoxification*. Elsevier, 1770–1782, 1770–1782.
30. Ferri N., Ruscica M., Fazio S., et al. (2024). Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Lowering Drugs: A Narrative Review. *J Clin Med*, **13(4)**, 943.
31. Eckardstein A., Nordestgaard B.G., Remaley A.T., et al. (2023). High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *Eur Heart J*, **44(16)**, 1394–1407.
32. Eliza K. (2023). Lipids and Their Roles in Physiological Processes. *Am J Physiol Biochem Pharmacol*, **11**, 1–2.
33. Williams L., McNeal C., and Wilson D.P. (2017). The Role of Fat Soluble Vitamins in Clinical Lipidology. *Clin Med Rev Case Rep*, **4(9)**.
34. Lê Danh Tuyên (2016). *Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam*. NXB Y học.
35. Lê Danh Tuyên (2019), *Dinh dưỡng lâm sàng*, NXB Y học.
36. Hussain M.M. (2014). Intestinal Lipid Absorption and Lipoprotein Formation. *Curr Opin Lipidol*, **25(3)**, 200–206.
37. Chandel N.S. (2021). Lipid Metabolism. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, **13(9)**, a040576.
38. Isam Karam (2017). Hyperlipidemia Background and Progress. *SM Atheroscler*, **1(1): 1003**.
39. Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., et al. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*, **23(6)**, 3346.
40. Nguyen P., Leray V., Diez M., et al. (2008). Liver lipid metabolism. *J Anim Physiol Anim Nutr*, **92(3)**, 272–283.

41. Opat K. and Mulder N. (2017). Recent advances in predicting gene–disease associations. *F1000Research*, **6**, 578.
42. Ahmed Z., Zeeshan S., Mendhe D., et al. (2020). Human gene and disease associations for clinical-genomics and precision medicine research. *Clin Transl Med*, **10(1)**, 297–318.
43. Marinetti G.V. (2012), *Disorders of Lipid Metabolism*, Springer Science & Business Media.
44. Nora L Nock (2014). Dyslipidemia: Genetics and Role in the Metabolic Syndrome.
45. Liao J., Yang L., Zhou L., et al. (2022). The *NPC1L1* Gene Exerts a Notable Impact on the Reduction of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Response to Hyzetimibe: A Factorial-Designed Clinical Trial. *Front Pharmacol*, **13**.
46. Brookes A.J. (1999). The essence of SNPs. *Gene*, **234(2)**, 177–186.
47. Kim D.S., Burt A.A., Ranchalis J.E., et al. (2013). Novel gene-by-environment interactions: *APOB* and *NPC1L1* variants affect the relationship between dietary and total plasma cholesterol. *J Lipid Res*, **54(5)**, 1512–1520.
48. Rodríguez-Jiménez C., de la Peña G., Sanguino J., et al. (2023). Identification and Functional Analysis of *APOB* Variants in a Cohort of Hypercholesterolemic Patients. *Int J Mol Sci*, **24(8)**, 7635.
49. Husain M.A., Laurent B., and Plourde M. (2021). *APOE* and Alzheimer’s Disease: From Lipid Transport to Physiopathology and Therapeutics. *Front Neurosci*, **15**.
50. Huang Y. and Mahley R.W. (2014). Apolipoprotein E: Structure and Function in Lipid Metabolism, Neurobiology, and Alzheimer’s Diseases. *Neurobiol Dis*, **72PA**, 3–12.

51. Calabresi L., Ossoli A., and Franceschini G. (2014). Lecithin: Cholesterol Acyltransferase (LCAT) Deficiency: Molecular Genetics. *Encyclopedia of Life Sciences*. 1, Wiley.
52. Mehta R., Elías-López D., Martagón A.J., et al. (2021). LCAT deficiency: a systematic review with the clinical and genetic description of Mexican kindred. *Lipids Health Dis*, **20**(1), 70.
53. Go G. and Mani A. (2012). Low-Density Lipoprotein Receptor (LDLR) Family Orchestrates Cholesterol Homeostasis. *Yale J Biol Med*, **85**(1), 19–28.
54. Zhao H.-L., You Y., Tian Y., et al. (2024). Impact of LDLR polymorphisms on lipid levels and atorvastatin's efficacy in a northern Chinese adult Han cohort with dyslipidemia. *Lipids Health Dis*, **23**(1), 106.
55. Rufibach L.E., Duncan S.A., Battle M., et al. (2006). Transcriptional regulation of the human hepatic lipase (*LIPC*) gene promoter. *J Lipid Res*, **47**(7), 1463–1477.
56. Altmann S.W. (2004). Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science*, **303**.
57. Garcia-Calvo M., Lisnock J., Bull H.G., et al. (2005). The target of ezetimibe is Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1). *Proc Natl Acad Sci U S A*, **102**(23), 8132–8137.
58. Kashiwabara Y., Kobayashi Y., Koba S., et al. (2014). Gene polymorphism and frequencies of the *NPC1L1* Gene (rs2072183, rs217434 and rs217428) in Japanese patients with dyslipidemia. *J Clin Pharm Ther*, **39**(5), 551–554.
59. Cohen J.C., Pertsemlidis A., Fahmi S., et al. (2006). Multiple rare variants in *NPC1L1* associated with reduced sterol absorption and plasma low-density lipoprotein levels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **103**(6), 1810–1815.

60. Ølnes Å.S., Teigen M., Laerdahl J.K., et al. (2023). Variants in the *CETP* gene affect levels of HDL cholesterol by reducing the amount, and not the specific lipid transfer activity, of secreted *CETP*. *PLOS ONE*, **18**(12), e0294764.
61. Silvia Santamarina S. and Dugi K.A. (1994). Structure, function and role of lipoprotein lipase in lipoprotein metabolism: *Curr Opin Lipidol*, **5**(2), 117–125.
62. Merkel M., Eckel R.H., and Goldberg I.J. (2002). Lipoprotein lipase. *J Lipid Res*, **43**(12), 1997–2006.
63. Goodarzi M.O., Guo X., Taylor K.D., et al. (2004). Lipoprotein Lipase Is a Gene for Insulin Resistance in Mexican Americans. *Diabetes*, **53**(1), 214–220.
64. Couget S. (1993). The regulation by growth hormone of lipoprotein lipase gene expression is mediated by c-fos protooncogene. *Endocrinology*, **1**(132).
65. Ezzat D.A., El Abd N.E.E.D., Mahmoud E.M.A., et al. (2023). Study of Lipoprotein Lipase Gene Variants in Dyslipidemic Type-2 Diabetes Mellitus. *Egypt J Hosp Med*, **90**(1), 1102–1108.
66. Daoud M.S., Ataya F.S., Fouad D., et al. (2013). Associations of three lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid profiles and coronary artery disease. *Biomed Rep*, **1**(4), 573–582.
67. Pillarisetti S. (2003). Lipoprotein lipase as a therapeutic target for dyslipidemia. *Front Biosci*, **8**(4), d238-241.
68. Wei W., Hu T., Luo H., et al. (2020). The cross-sectional study of hepatic lipase SNPs and plasma lipid levels. *Food Sci Nutr*, **8**(2), 1162–1172.
69. Chatterjee C. and Sparks D.L. (2011). Hepatic Lipase, High Density Lipoproteins, and Hypertriglyceridemia. *Am J Pathol*, **178**(4), 1429–1433.

70. Sanan D.A., Fan J., Bensadoun A., et al. (1997). Hepatic lipase is abundant on both hepatocyte and endothelial cell surfaces in the liver. *J Lipid Res*, **38(5)**, 1002–1013.
71. Verma P., Verma D.K., Sethi R., et al. (2016). The rs2070895 (-250G/A) Single Nucleotide Polymorphism in Hepatic Lipase (*HL*) Gene and the Risk of Coronary Artery Disease in North Indian Population: A Case-Control Study. *J Clin Diagn Res JCDR*, **10(8)**, GC01–GC06.
72. Meng L., Ruixing Y., Yiyang L., et al. (2010). Association of *LIPC* -250G>A polymorphism and several environmental factors with serum lipid levels in the Guangxi Bai Ku Yao and Han populations. *Lipids Health Dis*, **9(1)**, 28.
73. Min Xu (2015). Dietary Fat Intake Modifies the Effect of a Common Variant in the *LIPC* Gene on Changes in Serum Lipid Concentrations during a Long-Term Weight-Loss Intervention Trial¹. *Nutr Epidemiol*, **145**, 1289–1294.
74. Grarup N., Andreasen C.H., Andersen M.K., et al. (2008). The -250G>A Promoter Variant in Hepatic Lipase Associates with Elevated Fasting Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol Modulated by Interaction with Physical Activity in a Study of 16,156 Danish Subjects. *J Clin Endocrinol Metab*, **93(6)**, 2294–2299.
75. Weissglas-Volkov D. and Pajukanta P. (2010). Genetic causes of high and low serum HDL-cholesterol. *J Lipid Res*, **51(8)**, 2032–2057.
76. Jia L., Betters J.L., and Yu L. (2011). Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) Protein in Intestinal and Hepatic Cholesterol Transport. *Annu Rev Physiol*, **73(1)**, 239–259.
77. Sane A.T., Sinnott D., Delvin E., et al. (2006). Localization and role of NPC1L1 in cholesterol absorption in human intestine. *J Lipid Res*, **47(10)**, 2112–2120.

78. Davies J.P., Scott C., Oishi K., et al. (2005). Inactivation of NPC1L1 Causes Multiple Lipid Transport Defects and Protects against Diet-induced Hypercholesterolemia. *J Biol Chem*, **280**(13), 12710–12720.
79. Xie C., Zhou Z.-S., Li N., et al. (2012). Ezetimibe blocks the internalization of NPC1L1 and cholesterol in mouse small intestine. *J Lipid Res*, **53**(10), 2092–2101.
80. Field F.J., Watt K., and Mathur S.N. (2007). Ezetimibe interferes with cholesterol trafficking from the plasma membrane to the endoplasmic reticulum in CaCo-2 cells. *J Lipid Res*, **48**(8), 1735–1745.
81. Miao L., Yin R.-X., Hu X.-J., et al. (2012). Association of SNP rs2072183 and serum lipid levels in the Mulao and Han populations. *Lipids Health Dis*, **11**, 61.
82. Wu J., Cui W., Cai Q., et al. (2016). The *NPC1L1* Polymorphism 1679C>G Is Associated with Gallstone Disease in Chinese Patients. *PLoS ONE*, **11**(1), e0147562.
83. Đỗ Thị Thanh Mai (2021). Kiểu gen và kiểu hình của tăng cholesterol máu tiên phát ở trẻ em. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*, **2**(138).
84. Nguyễn Minh Hoàng (2022). Nghiên cứu đặc điểm rối loạn máu, đột biến gen *LDLR* ở hai phả hệ gia đình bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp xuất hiện sớm tại Bệnh viện Đa khoa Trà Vinh năm 2021-2022. *Tạp chí Y Học Việt Nam*, **2**, 12–16.
85. Phạm Công Phi (2024). Tỷ lệ kiểu gen và alen của điểm đa hình rs1042034 gen *APOB* ở bệnh nhân rối loạn lipid máu. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, **539**, 184–188.
86. Hưng C.Đ., Danh P.C., and Thư T.V.M. (2025). Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kiểu gen ở bệnh nhân tăng cholesterol máu có tính chất gia đình. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, **548**(2).

87. Hoà N.T., An T.V., Nhung T.T.H., et al. (2025). Đặc điểm đa hình rs676210 gen *APOB* ở bệnh nhân rối loạn lipid máu. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, **546(1)**.
88. Ngô Hoàng Toàn (2025). Nghiên cứu đặc điểm một số biến thể gen *MICRONA-146A* và mối liên quan với mức độ nặng lâm sàng của người bệnh nhồi máu cơ tim cấp. *Tạp chí Nghiên Cứu Y Học*, **2(187)**.
89. Garibyan L. and Avashia N. (2013). Research Techniques Made Simple: Polymerase Chain Reaction (PCR). *J Invest Dermatol*, **133(3)**, e6.
90. Wangkumhang P., Chaichoompu K., Ngamphiw C., et al. (2007). WASP: a Web-based Allele-Specific PCR assay designing tool for detecting SNPs and mutations. *BMC Genomics*, **8(1)**, 275.
91. Darawi M.N., Ai-Vyrn C., Ramasamy K., et al. (2013). Allele-specific polymerase chain reaction for the detection of Alzheimer's disease-related single nucleotide polymorphisms. *BMC Med Genet*, **14(1)**, 27.
92. Tun K.L.P., Latt A.Z., Naing W.P.P., et al. (2020). Identification of JAK2 (V617F) Mutation in Myeloproliferative Neoplasms by Using Allele Specific Polymerase Chain Reaction (AS-PCR). *Am J Mol Biol*, **10(4)**, 273–282.
93. Thảo M.P. and Hoàng L.T.K. (2018). Xây dựng quy trình AS-PCR xác định điểm đa hình rs2231142 trên gen *ABCG2*. *Tạp chí Y Học Tp Hồ Chí Minh*, **22(1)**.
94. Berg H. (2012). Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis - Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting. *Gel Electrophoresis - Principles and Basics*. InTech.
95. Jarcho J. (1994). Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis. *Curr Protoc Hum Genet*, **1(1)**.

96. Maeda T., Honda A., Ishikawa T., et al. (2010). A SNP of *NPC1L1* Affects Cholesterol Absorption in Japanese. *J Atheroscler Thromb*, **17(4)**, 356–360.
97. Zambrano T., Saavedra N., Lanas F., et al. (2015). Efficacy of Ezetimibe Is Not Related to *NPC1L1* Gene Polymorphisms in a Pilot Study of Chilean Hypercholesterolemic Subjects. *Mol Diagn Ther*, **19(1)**, 45–52.
98. Bogari N.M., Aljohani A., Dannoun A., et al. (2020). Association between *HindIII* (rs320) variant in the lipoprotein lipase gene and the presence of coronary artery disease and stroke among the Saudi population. *Saudi J Biol Sci*, **27(8)**, 2018–2024.
99. Mohammed J. (2020). Association of *LPL* Gene Variant and Serum LPL Level with Ischemic Stroke in Iraqi Population. *Medico-Leg Update*, **20(4)**.
100. Sứ H.X. (2023). Thiết lập quy trình xác định kiểu gen của điểm đa hình *ABCBI* 3435C>T bằng kỹ thuật PCR-RFLP và phân tích ảnh hưởng của đa hình gen đối với liều, nồng độ thuốc tacrolimus ở bệnh nhân ghép thận. *Tạp Chí Y Dược Học Lâm Sàng* 108, **18(4)**.
101. Tuấn N.H.N., Thịnh N.H., and Thẩm H.T.H. (2024). Xây dựng quy trình chẩn đoán biến thể đa hình đơn nucleotide rs1800629 trên vùng khởi động của gen *TNF*. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, **535(1B)**.
102. Quang T.T. (2018). Chẩn đoán bệnh thừa sắt bằng kỹ thuật RFLP. *Tạp Chí Khoa Học - Đại Học Văn Lang*, **(12)**, 33–33.
103. Heather J.M. and Chain B. (2016). The sequence of sequencers: The history of sequencing DNA. *Genomics*, **107(1)**, 1.
104. Hesketh J., Wybranska I., Dommels Y., et al. (2006). Nutrient–gene interactions in benefit–risk analysis. *Br J Nutr*, **95(6)**, 1232–1236.
105. Kirkpatrick C.F., Sikand G., Petersen K.S., et al. (2023). Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*, **17(4)**, 428–451.

106. Frota K. de M.G., Matias A.C.G., and Arêas J.A.G. (2010). Influence of food components on lipid metabolism: scenarios and perspective on the control and prevention of dyslipidemias. *Food Sci Technol*, **30**, 7–14.
107. Paula Cintra I.D., Von Der Heyle M.E.D., Cuppari L., et al. (2023). Dietary interventions for dyslipidemia. *Int J Fam Community Med*, **7(3)**, 105–109.
108. Leren P. (1970). The Oslo Diet-Heart Study: Eleven-Year Report. *Circulation*, **42(5)**, 935–942.
109. Miettinen M., Turpeinen O., Karvonen M.J., et al. (1983). Dietary prevention of coronary heart disease in women: The Finnish mental hospital study. *Int J Epidemiol*, **12(1)**, 17–25.
110. Mukarromah T.A., Amandha B.A., and Cempaka A.R. (2023). Literature Review: The Role of Medium Chain-Triglyceride (MCT) in Improving Lipid Profiles in Dyslipidemia: Literature Review: Peran Medium Chain-Triglyceride (MCT) dalam Memperbaiki Profil Lipid pada Kondisi Dislipidemia. *Amerta Nutr*, **7(2)**, 307–316.
111. Harsha D.W., Sacks F.M., Obarzanek E., et al. (2004). Effect of Dietary Sodium Intake on Blood Lipids. *Hypertension*, **43(2)**, 393–398.
112. McKenzie K.M., Lee C.M., Mijatovic J., et al. (2021). Medium-Chain Triglyceride Oil and Blood Lipids: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *J Nutr*, **151(10)**, 2949–2956.
113. Kang Y.J., Wang H.W., Cheon S.Y., et al. (2016). Associations of Obesity and Dyslipidemia with Intake of Sodium, Fat, and Sugar among Koreans: A Qualitative Systematic Review. *Clin Nutr Res*, **5(4)**, 290–304.

114. Choi J.W., Park J.-S., and Lee C.H. (2020). Interactive effect of high sodium intake with increased serum triglycerides on hypertension. *PLOS ONE*, **15**(4), e0231707.
115. WHO (2019). Obesity and overweight. <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>>, accessed: 12/21/2024.
116. Telle-Hansen V.H., Gaundal L., Bastani N., et al. (2022). Replacing saturated fatty acids with polyunsaturated fatty acids increases the abundance of Lachnospiraceae and is associated with reduced total cholesterol levels—a randomized controlled trial in healthy individuals. *Lipids Health Dis*, **21**(1), 92.
117. Wang S.-P., Chen Y.-H., and Li H. (2012). Association between the levels of polyunsaturated fatty acids and blood lipids in healthy individuals. *Exp Ther Med*, **4**(6), 1107–1111.
118. Guan Z.-W., Yu E.-Z., and Feng Q. (2021). Soluble Dietary Fiber, One of the Most Important Nutrients for the Gut Microbiota. *Molecules*, **26**(22), 6802.
119. Danuyanti I.G.A.N., Fahrurrozi Z.S.A., Danuyanti I.G.A.N., et al. (2022). Dietary Fiber and Dyslipidemia. *Dietary Fibers*. IntechOpen.
120. Loveman E., Colquitt J., and Rees K. (2016). Cochrane corner: does increasing intake of dietary fibre help prevent cardiovascular disease? *Heart Br Card Soc*, **102**(20), 1607–1609.
121. Hartley L., May M.D., Loveman E., et al. (2016). Dietary fibre for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*, **2016**(1), CD011472.
122. Park S.-J., Kim M.-S., Choi S.-W., et al. (2020). The Relationship of Dietary Pattern and Genetic Risk Score with the Incidence Dyslipidemia: 14-Year Follow-Up Cohort Study. *Nutrients*, **12**(12), 3840.
123. Yanai H. and Yoshida H. (2021). Secondary dyslipidemia: its treatments and association with atherosclerosis. *Glob Health Med*, **3**(1), 15–23.

124. Huang C., Zhang W.-Q., Tang W.-W., et al. (2021). Prevalence and related factors of dyslipidemia among urban adults aged 35 to 79 years in Southwestern China. *Sci Rep*, **11**(1), 17579.
125. Mỹ P.K., Báu P.V., and Sĩ T.Đ. (2024). Rối loạn lipid máu và mức độ vận động thể lực ở người đến khám sức khỏe tổng quát tại phòng khám đa khoa trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch. *Tap Chí Y Học Việt Nam*, **534**(1B).
126. Kodama S. (2007). Effect of Aerobic Exercise Training on Serum Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Meta-analysis. *Arch Intern Med*, **167**(10), 999.
127. Worley S.L. (2018). The Extraordinary Importance of Sleep. *Pharm Ther*, **43**(12), 758–763.
128. Kaneita Y., Uchiyama M., Yoshiike N., et al. (2008). Associations of Usual Sleep Duration with Serum Lipid and Lipoprotein Levels. *Sleep*, **31**(5), 645–652.
129. He J., Gu D., Wu X., et al. (2005). Major Causes of Death among Men and Women in China. *N Engl J Med*, **353**(11), 1124–1134.
130. Wang M., Hou X., Hu W., et al. (2019). Serum lipid and lipoprotein levels of middle-aged and elderly Chinese men and women in Shandong Province. *Lipids Health Dis*, **18**(1), 58.
131. Liu (2023). Epidemic trends of dyslipidemia in young adults: a real-world study including more than 20,000 samples. *ResearchGate*, **22**(108).
132. Huang C., Zhang W.-Q., Tang W.-W., et al. (2021). Prevalence and related factors of dyslipidemia among urban adults aged 35 to 79 years in Southwestern China. *Sci Rep*, **11**(1), 17579.

133. Dung P.T., Hung N.T., Vuong D.V., et al. (2020). Prevalence of Dyslipidemia and Associated Factors among Adults in Rural Vietnam. *Syst Rev Pharm*, **11(1)**, 185–191.
134. Kavishe B., Vanobberghen F., Katende D., et al. (2019). Dyslipidemias and cardiovascular risk scores in urban and rural populations in north-western Tanzania and southern Uganda. *PLOS ONE*, **14(12)**, e0223189.
135. Hannon B.A., Edwards C.G., Thompson S.V., et al. (2020). Genetic Variants in Lipid Metabolism Pathways Interact with Diet to Influence Blood Lipid Concentrations in Adults with Overweight and Obesity. *Lifestyle Genomics*, **13(6)**, 155–163.
136. Zhang X., Qi Q., Bray G.A., et al. (2012). *APOA5* genotype modulates 2-y changes in lipid profile in response to weight-loss diet intervention: the Pounds Lost Trial. *Am J Clin Nutr*, **96(4)**, 917–922.
137. Ayyappa K.A., Shatwan I., Bodhini D., et al. (2017). High fat diet modifies the association of lipoprotein lipase gene polymorphism with high density lipoprotein cholesterol in an Asian Indian population. *Nutr Metab*, **14**, 8.
138. Ordovas J.M., Corella D., Demissie S., et al. (2002). Dietary fat intake determines the effect of a common polymorphism in the hepatic lipase gene promoter on high-density lipoprotein metabolism: evidence of a strong dose effect in this gene-nutrient interaction in the Framingham Study. *Circulation*, **106(18)**, 2315–2321.
139. Tai E.S., Corella D., Demissie S., et al. (2005). Polyunsaturated fatty acids interact with the *PPARA-L162V* polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr*, **135(3)**, 397–403.

140. Sentí M., Elosua R., Tomás M., et al. (2001). Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol in men. *Hum Genet*, **109**(4), 385–392.
141. NCEP (2001). Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *NIH Publ*, **01–3670**.
142. Nguyễn Văn Tuấn (2008), *Y học thực chứng*, NXB Y học.
143. rs320 (SNP) - Population genetics - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 112. <https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/ accessed: 09/09/2024.
144. rs2070895 (SNP) - Explore this variant - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 112. <https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/ accessed: 09/09/2024.
145. rs2072183 (SNP) - Population genetics - Homo_sapiens - Ensembl genome browser 112. <https://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/ accessed: 09/09/2024.
146. Gebreegziabiher G., Belachew T., Mehari K., et al. (2021). Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adult residents of Mekelle City, Northern Ethiopia. *PLoS ONE*, **16**(2), e0243103.
147. Souza L.J.D., Souto Filho J.T.D., Souza T.F.D., et al. (2003). Prevalence of dyslipidemia and risk factors in Campos dos Goytacazes, in the Brazilian State of Rio de Janeiro. *Arq Bras Cardiol*, **81**(3).
148. Tsiptsios D., Leontidou E., Fountoulakis P.N., et al. (2022). Association between sleep insufficiency and dyslipidemia: a cross-sectional study among Greek adults in the primary care setting. *Sleep Sci*, **15**(Spec 1), 49–58.
149. Quang Binh T., Tran Phuong P., Thi Nhung B., et al. (2012). Prevalence and correlates of hyperglycemia in a rural population, Vietnam: implications from a cross-sectional study. *BMC Public Health*, **12**, 939.

150. AlMuhaidib S., AlBuhairan F., Tamimi W., et al. (2022). Prevalence and factors associated with dyslipidemia among adolescents in Saudi Arabia. *Sci Rep*, **12**(1), 16888.
151. Rebhi L., Kchok K., Omezzine A., et al. (2012). Six lipoprotein lipase gene polymorphisms, lipid profile and coronary stenosis in a Tunisian population. *Mol Biol Rep*, **39**(11), 9893–9901.
152. Mitchell R.J., Earl L., Bray P., et al. (1994). DNA polymorphisms at the lipoprotein lipase gene and their association with quantitative variation in plasma high-density lipoproteins and triacylglycerides. *Hum Biol*, **66**(3), 383–397.
153. Holmes R.S., Vandeberg J.L., and Cox L.A. (2011). Comparative studies of vertebrate lipoprotein lipase: a key enzyme of very low density lipoprotein metabolism. *Comp Biochem Physiol Part D Genomics Proteomics*, **6**(2), 224–234.
154. Bahrami M., Barati H., Jahani M.M., et al. (2015). Lipoprotein lipase gene variants: Association with acute myocardial infarction and lipid profiles. *Egypt J Med Hum Genet*, **16**(4), 327–332.
155. Javorský M., Gasperíková D., Ukropec J., et al. (2007). Lipoprotein lipase *HindIII* polymorphism influences HDL-cholesterol levels in statin-treated patients with coronary artery disease. *Wien Klin Wochenschr*, **119**(15–16), 476–482.
156. Zhao X., Ren Y., Li H., et al. (2018). Association of *LIPC* -250G/A and -514C/T polymorphisms and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*, **17**(1), 238.
157. Ko Y.-L., Hsu L.-A., Hsu K.-H., et al. (2004). The interactive effects of hepatic lipase gene promoter polymorphisms with sex and obesity on high-density-lipoprotein cholesterol levels in Taiwanese-Chinese. *Atherosclerosis*, **172**(1), 135–142.

158. Carr M.C., Ayyobi A.F., Murdoch S.J., et al. (2002). Contribution of hepatic lipase, lipoprotein lipase, and cholesteryl ester transfer protein to LDL and HDL heterogeneity in healthy women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **22(4)**, 667–673.
159. Scherrer D.Z., Zago V.H.S., Vieira I.C., et al. (2014). Effects of lipc variants (rs1800558 and rs2070895) on hdl-c, hdl size and hepatic lipase activity in a representative brazilian population. *Atherosclerosis*, **235(2)**, e181.
160. Shohet R.V., Vega G.L., Anwar A., et al. (1999). Hepatic lipase (*LIPC*) promoter polymorphism in men with coronary artery disease. Allele frequency and effects on hepatic lipase activity and plasma HDL-C concentrations. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, **19(8)**, 1975–1978.
161. Verma P. (2016). The rs2070895 (-250G/A) Single Nucleotide Polymorphism in Hepatic Lipase (*HL*) Gene and the Risk of Coronary Artery Disease in North Indian Population: A Case-Control Study. *J Clin Diagn Res*, **10**.
162. Wuni R., Adela Nathania E., Ayyappa A.K., et al. (2022). Impact of Lipid Genetic Risk Score and Saturated Fatty Acid Intake on Central Obesity in an Asian Indian Population. *Nutrients*, **14(13)**, 2713.
163. Wuni R., Amerah H., Ammache S., et al. (2024). Interaction between genetic risk score and dietary fat intake on lipid-related traits in Brazilian young adults. *Br J Nutr*, **132(5)**, 575–589.
164. Carol F. Kirkpatrick (2023). Nutrition interventions for adults with dyslipidemia: A Clinical Perspective from the National Lipid Association. *J Clin Lipidol*, **17(4)**, 428–451.
165. Mente A., Dehghan M., Rangarajan S., et al. (2017). Association of dietary nutrients with blood lipids and blood pressure in 18 countries: a

- cross-sectional analysis from the PURE study. *Lancet Diabetes Endocrinol*, **5(10)**, 774–787.
166. Nouri M., Eskandarzadeh S., Makhtoomi M., et al. (2023). Association between ultra-processed foods intake with lipid profile: a cross-sectional study. *Sci Rep*, **13(1)**, 7258.
167. Haba C.M.S., Mitu O., Namat R.A., et al. (2019). Relationship between lipid profile and blood pressure in hypertensive patients. *Journal of Hypertension Research*.5(1):35-41.
168. Nurtya A. (2023). Hypertension and lipid profile in middle-age male patients: a study at a tertiary hospital in Surabaya, Indonesia. *Folia Medica Indones*, **9(54)**.
169. Thuesen B.H., Toft U., Buhelt L.P., et al. (2015). Estimated daily salt intake in relation to blood pressure and blood lipids: the role of obesity. *Eur J Prev Cardiol*, **22(12)**, 1567–1574.
170. Algayed H.K., Alharbi F.M., and Almutairi T.S. (2017). Prevalence of Dyslipidemia in Obese Patients in Saudi Arabia. *Egypt J Hosp Med*, **69(8)**, 3054–3057.
171. Mishra S., Murry B., Devi N.K., et al. (2023). Obesity in dyslipidemia and hypertension: A study among young adults of Delhi/NCR. *Clin Epidemiol Glob Health*, **22**, 101335.
172. Zheng C., Liu Y., Xu C., et al. (2024). Association between obesity and the prevalence of dyslipidemia in middle-aged and older people: an observational study. *Sci Rep*, **14(1)**, 11974.
173. Zhu J., Zhang Y., Wu Y., et al. (2022). Obesity and Dyslipidemia in Chinese Adults: A Cross-Sectional Study in Shanghai, China. *Nutrients*, **14(11)**, 2321.
174. Alamri S., Almalki M., Alotaibi W., et al. (2019). The prevalence of dyslipidemia in obese patients. *Int J Med Dev Ctries*, 6–9.

175. Yudin R., Aman A.M., Rasyid H., et al. (2022). Risk of Dyslipidemia in Obese Young Adult Subjects as Measured by Various Obesity Indices. *J Endocrinol Metab*, **12(3)**, 102–106.
176. Xi Y., Niu L., Cao N., et al. (2020). Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among adults aged ≥ 35 years in northern China: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, **20(1)**, 1068.
177. Tabrizi J.S. and Nikinaz L. (2019). Prevalence of Dyslipidemia in Urban and Rural Areas of the Northwest of Iran: The Sociodemographic, Dietary and Psychological Determinants. *Iran J Public Health*, **48(5)**, 925–933.
178. Wang S., Xu L., Jonas J.B., et al. (2011). Prevalence and Associated Factors of Dyslipidemia in the Adult Chinese Population. *PLoS ONE*, **6(3)**, e17326.
179. Wakabayashi I. (2008). Associations of alcohol drinking and cigarette smoking with serum lipid levels in healthy middle-aged men. *Alcohol Alcohol*, **43(3)**, 274–280.
180. Herath P., Wimalasekera S., Amarasekara T., et al. (2022). Effect of cigarette smoking on smoking biomarkers, blood pressure and blood lipid levels among Sri Lankan male smokers. *Postgrad Med J*, **98(1165)**, 848–854.
181. Moradinazar M., Pasdar Y., Najafi F., et al. (2020). Association between dyslipidemia and blood lipids concentration with smoking habits in the Kurdish population of Iran. *BMC Public Health*, **20**, 673.
182. Momayyezi M., Jambarsang S., Fallahzadeh H., et al. (2024). Association between lipid profiles and cigarette smoke among adults in the Persian cohort (Shahedieh) study. *BMC Public Health*, **24(1)**, 1256.

183. Vu K.N., Ballantyne C.M., Hoogeveen R.C., et al. (2016). Causal Role of Alcohol Consumption in an Improved Lipid Profile: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *PLoS ONE*, **11**(2), e0148765.
184. Ye X., Miao C., Zhang W., et al. (2023). Alcohol intake and dyslipidemia in male patients with hypertension and diabetes enrolled in a China multicenter registry. *J Clin Hypertens*, **25**(2), 183–190.
185. Shen Z., Munker S., Wang C., et al. (2014). Association between alcohol intake, overweight, and serum lipid levels and the risk analysis associated with the development of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*, **8**(3), 273–278.
186. Lucerón-Lucas-Torres M., Ruiz-Grao M.C., Caverro-Redondo I., et al. (2025). The effects of wine consumption and lipid profile: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *J Nutr Health Aging*, **29**(6), 100539.
187. Droste D.W., Ilescu C., Vaillant M., et al. (2013). A daily glass of red wine associated with lifestyle changes independently improves blood lipids in patients with carotid arteriosclerosis: results from a randomized controlled trial. *Nutr J*, **12**(1), 147.
188. Trần Quốc Bảo (2024). Thực trạng sử dụng rượu bia và hậu quả đối với sức khỏe, kinh tế, xã hội ở Việt Nam. *Tạp Chí Chính Sách Y Tế*, (32).
189. Nguyễn Trường Đông (2023). Tỷ lệ rối loạn Lipid máu và các yếu tố liên quan ở bệnh nhân điều trị nội trú tại khoa Nội thuộc trung tâm Y tế huyện An Minh. *Tạp Chí Y Học Việt Nam*, **1**(533).
190. Chattu V.K., Manzar Md.D., Kumary S., et al. (2018). The Global Problem of Insufficient Sleep and Its Serious Public Health Implications. *Healthcare*, **7**(1), 1.

191. Barikani A., Javadi M., and Rafiei S. (2019). Sleep Quality and Blood Lipid Composition Among Patients with Diabetes. *Int J Endocrinol Metab*, **17**(3), e81062.
192. Anh N.T., Chi N.T.K., and Huong N.T.T. (2021). Relationship between levels of lipid and sleep quality in the elderly diabetic patients at National geriatric hospital. *Vietnam J Diabetes Endocrinol*, (**48**), 69–74.
193. Kinuhata S., Hayashi T., Sato K.K., et al. (2014). Sleep duration and the risk of future lipid profile abnormalities in middle-aged men: the Kansai Healthcare Study. *Sleep Med*, **15**(11), 1379–1385.
194. Chitra U., Reddy N.K., and Balakrishna N. (2012). Role of lifestyle variables on the lipid profile of selected South Indian subjects. *Indian Heart J*, **64**(1), 28–34.
195. Zhao Y., Liu X., Mao Z., et al. (2020). Relationship between multiple healthy lifestyles and serum lipids among adults in rural China: A population-based cross-sectional study. *Prev Med*, **138**, 106158.
196. Marques P. (2010). No interaction between alcohol consumption and HDL-related genes on HDL cholesterol levels. *Atherosclerosis*, **211**, 551–557.
197. Toyoda Y., Takada T., Yamanashi Y., et al. (2019). Pathophysiological importance of bile cholesterol reabsorption: hepatic NPC1L1-exacerbated steatosis and decreasing VLDL-TG secretion in mice fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis*, **18**(1), 234.
198. Mariano Senti (2001). Physical activity modulates the combined effect of a common variant of the lipoprotein lipase gene and smoking on serum triglyceride levels and high-density lipoprotein cholesterol in men. *Hum Genet*, (**109**), 385–392.

199. Pisciotta L (2003). Physical activity modulates effects of some genetic polymorphisms affecting cardiovascular risk in men aged over 40 years. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, **13**, 202–210.
200. Wang X., Guo H., Li Y., et al. (2018). Interactions among genes involved in reverse cholesterol transport and in the response to environmental factors in dyslipidemia in subjects from the Xinjiang rural area. *PLOS ONE*, **13**(5), e0196042.
201. Miao L., Yin R.-X., Pan S.-L., et al. (2018). *BCL3-PVRL2-TOMM40* SNPs, gene-gene and gene-environment interactions on dyslipidemia. *Sci Rep*, **8**(1), 6189.
202. Subramanian S., Soran H., Kessler A.S., et al. (2025). Prevention and treatment of hypertriglyceridemia-mediated acute pancreatitis: A narrative review. *Eur J Intern Med*, **0**(0).
203. Mosztbacher D., Hanák L., Farkas N., et al. (2020). Hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A prospective, multicenter, international cohort analysis of 716 acute pancreatitis cases. *Pan creatology*.20(4):608-616.
204. Devuyst O. (2015). The 1000 Genomes Project: Welcome to a New World. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*, **35**(7), 676–677.
205. Bộ Y tế (2019). Công bố quy mô về bộ gen của người Việt. <<https://moh.gov.vn/tin-lien-quan/> accessed: 09/09/2025.
206. Le V.S., Tran K.T., Bui H.T.P., et al. (2019). A Vietnamese human genetic variation database. *Hum Mutat*, **40**(10), 1664–1675.

DANH MỤC PHỤ LỤC

Phụ lục 1. Giấy đồng ý cho sử dụng số liệu khoa học

Phụ lục 2. Bộ công cụ thu thập số liệu

Phụ lục 3. Quy trình phân tích kiểu gen

Phụ lục 4. Danh sách đối tượng tham gia nghiên cứu

Phụ lục 5. Các bảng số liệu

Phụ lục 6. Mẫu đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu

PHỤ LỤC 1
CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập- Tự do – Hạnh phúc

GIẤY ĐỒNG Ý CHO SỬ DỤNG SỐ LIỆU KHOA HỌC

Kính gửi: Viện Dinh dưỡng

Tên tôi là: PGS.TS. Trần Quang Bình - Trưởng khoa Dinh dưỡng và Bệnh không lây nhiễm - Viện Dinh dưỡng.

Tôi là chủ nhiệm đề tài và thay mặt cho các thành viên thực hiện đề tài “Nghiên cứu thuần tập 5 năm về bệnh đái tháo đường típ 2 và hội chứng chuyển hóa ở người Việt Nam: Vai trò yếu tố di truyền và lối sống”, tôi đồng ý cho NCS Bùi Thị Khánh Thuận sử dụng các dữ liệu nghiên cứu khoa học và các mẫu máu lưu tại Viện dinh dưỡng cho đề tài luận án tiến sĩ của NCS với tên luận án “Nghiên cứu một số đa hình gen, yếu tố dinh dưỡng và lối sống liên quan đến rối loạn lipid máu ở người trung niên tại Hà Nam, 2018-2024”

Tôi không chịu trách nhiệm cho những mục đích khác không thuộc phạm vi của nghiên cứu trên.

Hà Nội, ngày tháng năm

Người viết

PGS.TS. Trần Quang Bình

PHỤ LỤC 2
BỘ CÔNG CỤ THU THẬP SỐ LIỆU

Mẫu 1. PHIẾU THEO DÕI KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM MÁU

Tên điều tra viên: _____ Ngày xét nghiệm: ____/____/____

Họ và tên người được xét nghiệm: _____ Giới: Nữ Nam

Địa chỉ gửi thư: _____ Xã/Phường: _____

Quận/huyện: _____ Điện thoại: _____

Ngày tháng năm sinh người được xét nghiệm? Theo dương lịch ____/____/____

Theo âm lịch ____/____/____

(Chỉ ghi tuổi dương lịch nếu không nhớ năm sinh ____ tuổi)

STT	CÂU HỎI / XÉT NGHIỆM	TRẢ LỜI	CHUYỂN
C1	Hiện tại ông/bà có bị RLLPM không?	1. Có 2. Không	
C2	Nếu có, nơi chẩn đoán và tháng, năm được chẩn đoán RLLPM là gì ?	Nơi chẩn đoán : _____ Tháng ____ năm ____	
C3	Hiện tại Ông/Bà có dùng các thuốc để điều trị bệnh RLLPM không?	1. Có, tên các thuốc: _____ 2. Không	
C4	Kết quả xét nghiệm các chỉ số liên quan	Kết quả xét nghiệm máu : Triglyceride : LDL-C : HDL-C : Cholesterole :	

Xin cảm ơn Ông/Bà đã trả lời các câu hỏi.

Chú ý : Điều tra viên đánh dấu vào phiếu của đối tượng để xác nhận đã hỏi các thông tin chung và xét nghiệm đường máu cho đối tượng nghiên cứu.

Ngày tháng năm

Giám sát viên ký

Điều tra viên ký

Mẫu 2. PHIẾU THEO DÕI KẾT QUẢ CÂN ĐO

Tên điều tra viên: _____ Ngày cân đo: _____/_____/____

Họ và tên người được cân đo: _____ Giới: Nữ Nam

Địa chỉ gửi thư: _____ Xã/Phường: _____

Quận/huyện: _____ Điện thoại: _____

Ngày tháng năm sinh người được cân đo? Theo dương lịch _____/_____/_____

Theo âm lịch _____/_____/_____

(Chỉ ghi tuổi dương lịch nếu không nhớ năm sinh _____ tuổi)

STT	CÂU HỎI / XÉT NGHIỆM	TRẢ LỜI
C1	Đo Huyết áp	1. HA tối đa/tối thiểu lần 1 : _____ mmHg 2. HA tối đa/tối thiểu lần 2 : _____ mmHg
C2	Đo Chiều cao	1. Chiều cao lần 1 : _____ cm 2. Chiều cao lần 2 : _____ cm
C3	Đo % mỡ	1. Tỷ lệ mỡ % lần 1 : _____ 2. Tỷ lệ mỡ % lần 2 : _____
C4	Cân nặng	1. Cân nặng lần 1 : _____ kg 2. Cân nặng lần 2 : _____ kg

Chú ý : Điều tra viên ghi vào phiếu của đối tượng để xác nhận đã cân đo các chỉ số nhân trắc, huyết áp cho đối tượng nghiên cứu.

Ngày tháng năm

Giám sát viên ký

Điều tra viên ký

Mẫu 3.**Phiếu điều tra dịch tễ học bệnh đái tháo đường
và hội chứng chuyển hóa**

Tên điều tra viên: _____ Ngày điều tra: ____/____/____

Họ và tên người được phỏng vấn: _____ Giới: Nữ Nam

Địa chỉ gửi thư: _____ Xã/Phường: _____

Quận/huyện: _____ Điện thoại: _____

Ngày tháng năm sinh người được phỏng vấn? Theo dương lịch ____/____/____

Theo âm lịch ____/____/____

(Chỉ ghi tuổi dương lịch nếu không nhớ năm sinh ____ tuổi)

(Điều tra viên hỏi và khoanh tròn vào câu trả lời thích hợp hoặc điền thông tin vào chỗ trống)

STT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	CHUYỂN
C1	Anh/chị là người dân tộc gì?	1. Kinh Khác (ghi rõ): _____	
C2	Anh/chị sống ở xã/phường này bao lâu rồi?	Từ tháng _____ năm _____	
C3	Xin cho biết tình trạng hôn nhân hiện nay của anh/chị?	1. Chưa bao giờ kết hôn 2. Đang có gia đình 3. Goá vợ/goá chồng 4. Ly dị 5. Ly thân 6. Sống chung, không kết hôn 7. Khác, ghi rõ: _____	
C4	Anh/chị đã học hết lớp mấy trong chương trình phổ thông?	1. Chưa từng đi học 2. Theo hệ cũ, học hết lớp ____/10 3. Theo hệ mới, học hết lớp ____/12	
	Trình độ học vấn cao nhất mà Anh/chị đã đạt được là gì? (Hoặc anh/chị có học lên nữa không? Và đạt được bằng cấp gì?)	1. Tốt nghiệp cấp III (trung học phổ thông) 2. Trung cấp 3. Cao đẳng/đại học trở lên 4. Khác (ghi rõ): _____	

STT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	CHUYỂN N
C5	Nghề nghiệp <u>chính hiện nay</u> của Anh/chị là nghề gì? (<i>Khoanh tròn vào nghề</i>) Số năm làm việc là bao nhiêu?	1. Nông, lâm, ngư nghiệp _____ năm 2. Công nhân _____ năm 3. Dịch vụ/buôn bán/nội trợ __ năm 4. Viên chức nhà nước _____ năm 5. Bộ đội, công an _____ năm 6. Thủ công nghiệp _____ năm 7. Lao động tự do _____ năm 8. Nghỉ hưu/không có việc làm __ năm 9. Khác (ghi rõ): _____/_____ năm	
C6	Nghề nghiệp trước đây của Anh/chị là gì (nếu có) ? Số năm đã làm nghề đó là bao nhiêu?	1. Không có nghề trước đây Nghề: _____ Số năm _____ Nghề: _____ Số năm _____ Nghề: _____ Số năm _____	
C7	Gia đình Anh/chị có bao nhiêu người? (<i>người cùng hộ: những người ăn cùng mâm ít nhất 6 tháng</i>)	_____ người	
C8	Nhà gia đình Anh/chị đang ở thuộc kiểu nhà gì?	1. Nhà kiểu biệt thự 2. Nhà mái bằng trên đất riêng 3. Nhà ngói 4. Căn hộ tập thể 5. Nhà khác, ghi rõ : _____	
C9	Các khoản thu nhập của <u>cả gia đình</u> một năm là bao nhiêu triệu đồng ? (<i>cần hỏi từng khoản một, thu nhập là phần thu sau khi đã trừ chi phí</i>)	1. Tiền lương : _____ triệu đồng 2. Trồng trọt : _____ triệu đồng 3. Chăn nuôi : _____ triệu đồng 4. Buôn bán : _____ triệu đồng 5. Khác : _____ triệu đồng	
C10	Nguồn nước chính gia đình Anh/chị dùng để nấu ăn và tắm giặt là gì?	1. Nước máy, giếng khoan, nước mưa 2. Nước giếng đào, giếng xây 3. Nước sông, ao, hồ 4. Khác (ghi rõ) _____	
C11	Lúc nặng cân nhất Anh/chị nặng bao nhiêu cân? (<i>Không tính lúc mang thai và cho con bú nếu là nữ</i>)	_____ kg	
C12	Cân nặng sơ sinh của Anh/chị nặng bao nhiêu gram?	_____ gram .Không nhớ	
C13	Hiện tại Anh/chị có bị bệnh đái tháo đường không?	1. Có 2. Không 3. Không biết	2 => C16 9 => C16

STT	CÂU HỎI	TRẢ LỜI	CHUYỂN N
C14	Nếu có, nơi chẩn đoán và tháng, năm được chẩn đoán đái tháo đường là gì ?	Nơi chẩn đoán :____ Tháng_____ năm	
C15	Hiện tại Anh/chị có dùng các thuốc để điều trị bệnh đái tháo đường không?	1. Có, tên các thuốc:_____ 2. Không	
C16	Anh/chị đã được chẩn đoán tăng (cao) huyết áp chưa?	1. Có, chẩn đoán ở đâu?:_____ 2. Không	
C17	Anh/chị đã bao giờ được chẩn đoán mỡ máu cao hoặc cholesterol cao chưa?	1. Có, chẩn đoán ở đâu?:_____ 2. Không	
C18	Ông/bà nội ngoại, bố/mẹ đẻ, anh/chị/em ruột, con đẻ của anh (chị) có ai được chẩn đoán là bị đái tháo đường không? (có thể nhiều lựa chọn)	1. Không ai 2. Ông nội, bà nội, ông ngoại, bà ngoại 3. Bố, mẹ đẻ 4. Anh, chị, em ruột 5. Con đẻ 6. Không biết	

CHỈ HỎI NỮ GIỚI CÁC CÂU HỎI C19 ĐẾN C25			
C19	Bác/chị đã bao nhiêu lần mang thai?	1. Có, số lần?:_____ 2. Không	2 => C24
C20	Khi mang thai, bác/chị có bao giờ được chẩn đoán mắc đái tháo đường không?	1. Có 2. Không	
C21	Hiện bác/chị có mấy người con đẻ?	1. Có con, số con:_____ 2. Chưa có con đẻ	2 => C23
C22	Con nặng cân nhất lúc mới sinh của bác/chị nặng bao nhiêu gram?	_____gram	
C23	Đã bao giờ bác/chị bị sảy thai hoặc thai chết lưu hoặc nạo thai không? Nếu có, số lần?	1. Có, số lần :_____ lần 2. Không	X
C24	Tuổi bắt đầu có kinh của bác/chị là bao nhiêu ?	1. _____tuổi 2. Không nhớ	X
C25	Tình trạng kinh nguyệt hiện tại của bác/chị như thế nào ?	1. Kinh nguyệt đều 2. Kinh nguyệt không đều 3. Đã mãn kinh, số năm_____ 4. Khác, ghi rõ :_____	

HỎI TẤT CẢ MỌI NGƯỜI

C26	Anh/chị có bao giờ uống rượu không?	1. Có 2. Không	2 => C28
C27	Trong năm qua, mức độ uống rượu thế nào, bao nhiêu lâu uống rượu một lần ? Mỗi lần uống bao nhiêu ? (quy ra chén chuẩn 50 ml)	Chỉ ghi kết quả vào một trong các trường hợp sau cho phù hợp : 1. Số chén 50 ml :...../ngày 2. Số chén 50 ml :...../tuần 3. Số chén 50 ml :...../tháng 4. Số chén 50 ml :...../năm	
C28	Anh/chị có bao giờ uống bia không ?	1. Có 2. Không	2 => C30
C29	Trong năm qua, mức độ uống bia thế nào, bao nhiêu lâu uống bia lần ? Mỗi lần uống bao nhiêu cốc/lon? (Quy ra cốc/lon chuẩn 330 ml)	Chỉ ghi kết quả vào một trong các trường hợp sau cho phù hợp : 1. Số cốc/lon 330 ml :...../ngày 2. Số cốc/lon 330 ml :...../tuần 3. Số cốc/lon 330 ml :...../tháng 4. Số cốc/lon 330 ml :...../năm	
C30	Anh/chị có bao giờ uống các loại nước ngọt đóng lon hoặc chai không ? (vd : coka/pepsi)	1. Có 2. Không	2 => C32
C31	Trong năm qua, trung bình anh/chị uống thế nào? Mỗi lần bao nhiêu cốc/lon nước ngọt? (Quy ra lon/cốc chuẩn 330 ml)	Chỉ ghi kết quả vào một trong các trường hợp sau cho phù hợp: 1. Số cốc/lon 330 ml :...../ngày 2. Số cốc/lon 330 ml :...../tuần 3. Số cốc/lon 330 ml :...../tháng 4. Số cốc/lon 330 ml :...../năm	
C32	Hiện tại, Anh/chị có hút thuốc lá, thuốc lào không ?	1. Có 2. Không	X 2 => C34
C33	Nếu có, mỗi ngày anh/chị hút bao nhiêu điếu thuốc ? Anh/chị đã hút bao nhiêu năm ?	Số điếu trung bình_____/ngày Số năm đã hút _____ năm	
C34	Nếu hiện không hút, nhưng trước đây Anh/chị có bao giờ hút thuốc lá, thuốc lào không ?	1. Có 2. Không	X 2 => C36
C35	Nếu trước đây có hút, thông thường mức độ hút thế nào ?	Số điếu trung bình_____/ngày Số năm đã hút _____ năm	

KIẾN THỨC CHUNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG			
C36	Anh/chị hãy hiểu thế nào là bệnh đái tháo đường? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đường máu cao hơn bình thường 2. Đái ra đường 3. Quá nặng cân 4. Ăn quá nhiều 5. Ăn quá nhiều đồ ngọt 6. Không biết 7. Khác (Ghi rõ.....) 	
C37	Bác/chị cho biết các dấu hiệu (triệu chứng) của bệnh đái tháo đường? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Uống nhiều 2. Đái nhiều 3. Sút cân 4. Mất mờ 5. Lâu liền vết thương 6. Người yếu và mệt mỏi 7. Không biết 8. Khác (Ghi rõ.....) 	
C38	Theo anh/chị bệnh ĐTĐ có nguy hiểm không?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Có 2. Không 	2 => C40
C39	Nếu có, thì nguy hiểm như thế nào? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Có thể gây chết người 2. Gây nhiều biến chứng, tàn phế 3. Khác (Ghi rõ.....) 	
C40	Anh/chị cho biết bệnh đái tháo đường có những biến chứng nào? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biến chứng tăng huyết áp 2. Biến chứng thần kinh 3. Biến chứng mắt 4. Biến chứng tim mạch 5. Biến chứng thận 6. Hoại tử chi (chân, tay) 7. Không gây biến chứng nào 8. Khác (Ghi rõ.....) 	

KIẾN THỨC VỀ NGUY CƠ BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG			
C41	<p>Anh/chị hãy cho biết những ai dễ bị mắc bệnh (yếu tố nguy cơ) đái tháo đường?</p> <p>(Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn) (giải thích về yếu tố nguy cơ nếu đối tượng không hiểu)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiền sử gia đình có người ĐTĐ 2. Giới nữ 3. Tuổi trên 45 4. Thừa cân, béo phì 5. Tăng huyết áp 6. Rối loạn chuyển hóa mỡ máu (Lipid) 7. Đã được chẩn đoán tiền ĐTĐ 8. Tiền sử đẻ con to 9. Tiền sử bị ĐTĐ khi mang thai 10. Sang chấn tinh thần (Stress) 11. Ít hoạt động thể lực 12. Ăn quá nhiều 13. Không biết 14. Khác (Ghi rõ.....) 	
C42	<p>Nếu có, Anh/chị hiểu thế nào là tiền đái tháo đường?</p> <p>(Không gọi ý)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đường máu cao hơn bình thường nhưng chưa gây thành bệnh 2. Có khả năng cao tiến triển thành ĐTĐ 3. Không biết 4. Khác (Ghi rõ.....) 	
KIẾN THỨC VỀ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG			
C43	<p>Theo anh/chị bệnh ĐTĐ có thể chữa khỏi được không?</p>	<p>1.Có 2.Không 3.Không biết</p>	
C44	<p>Anh/chị cho biết những phương pháp nào để điều trị người bệnh đái tháo đường?</p> <p>(Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Điều trị bằng thuốc 2. Dinh dưỡng hợp lý 3. Luyện tập thể lực phù hợp 4. Tất cả đáp án đều đúng 5. Khác (Ghi rõ.....) 	<p>1=> C45 2=> C46 3=> C47 4=>C45 -C47 9=> C48</p>
C45	<p>Trong việc điều trị đái tháo đường, anh/chị biết những loại thuốc nào?</p> <p>(Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tiêm insulin 2. Dùng thuốc viên 3. Thuốc đông y 4. Khác (Ghi rõ.....) 	

C46	Chế độ ăn trong điều trị người bị bệnh đái tháo đường là như thế nào? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ăn nhiều thức ăn ít chất béo 2. Ăn nhiều thức ăn nhiều chất xơ 3. Ăn nhiều bữa, chia nhỏ bữa ăn 4. Hạn chế thói quen uống rượu, bia 5. Khác (Ghi rõ.....) 	
C47	Chế độ tập luyện trong điều trị người bị bệnh đái tháo đường là như thế nào? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tích cực hoạt động thể lực 2. Thường xuyên tập thể dục thể thao 3. Luyện tập thể dục, thể thao theo chỉ dẫn của bác sỹ 4. Tránh lối sống tĩnh tại (xem tivi, ngồi quá nhiều) 5. Khác (Ghi rõ.....) 	
C48	Anh/chị biết những cách nào để phòng bệnh đái tháo đường? (Không gọi ý) (Câu hỏi nhiều lựa chọn)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dinh dưỡng hợp lý 2. Luyện tập thể lực hợp lý 3. Khám sức khỏe định kỳ 4. Khác (Ghi rõ.....) 	
THÁI ĐỘ CỦA ĐỐI TƯỢNG ĐỐI VỚI BỆNH ĐTĐ			
Anh/chị đồng ý hay không đồng ý với các ý kiến hoặc tình huống sau:			
C49	Nếu bị chẩn đoán là đái tháo đường, Anh/chị có cảm thấy lo sợ không, hay không sợ?.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đồng ý (Sợ) 2. Không đồng ý (không sợ) 3. Không có ý kiến 	
C50	Có người nói, việc điều trị ĐTĐ và biến chứng của ĐTĐ là không cần thiết. Anh/chị đồng ý hay không đồng ý với người đó?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đồng ý 2. Không đồng ý 3. Không có ý kiến 	
C51	Có người nói, việc điều trị ĐTĐ quan trọng nhất là dùng thuốc. Anh/chị đồng ý hay không đồng ý với người đó?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đồng ý 2. Không đồng ý 3. Không có ý kiến 	
C52	Có người nói, việc thay đổi lối sống và chế độ ăn là không có tác dụng điều trị và phòng chống bệnh ĐTĐ. Anh/chị đồng ý hay không đồng ý với người đó?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đồng ý 2. Không đồng ý 3. Không có ý kiến 	
C53	Có người nói, phòng bệnh ĐTĐ quan trọng nhất là dùng thuốc. Anh/chị đồng ý hay không đồng ý với người đó?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Đồng ý 2. Không đồng ý 3. Không có ý kiến 	
ĐẶC ĐIỂM ĂN UỐNG CỦA ĐỐI TƯỢNG			
C54	Bình thường một ngày Anh/chị ăn bao nhiêu bữa chính? Bao nhiêu bữa phụ ?	Số bữa chính: ... Số bữa phụ: ...	
C55	Trong bữa chính anh/chị ăn mức độ ăn như thế nào? ăn no, ăn vừa đủ hay ăn ít ?	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ăn no 2. Ăn vừa đủ 3. Ăn ít 	

C56	So với mọi người trong gia đình, anh/chị ăn nhanh, chậm hay bình thường?	1. Bình thường 2. Nhanh 3. Chậm	
C57	So với mọi người, Anh/chị ăn mặn, ăn nhạt hay ăn bình thường ?	1. Ăn mặn 2. Ăn nhạt 3. Ăn bình thường	
C58	Anh/chị có thích ăn các món cay (cho ớt) không ?	1. Có 2. Không	
C59	Anh/chị thích kiểu chế biến thức ăn nào nhất trong số các kiểu luộc, rán, chiên, xào, nướng ?	1. Món luộc 2. Món chiên/rán 3. Món xào 4. Món nướng	
C60	Anh/chị thường ăn đúng bữa, đúng giờ hay thường ăn lúc sớm hơn, lúc quá bữa	1. Ăn đúng bữa, đúng giờ 2. Thay đổi thất thường 3. Khác (Ghi rõ.....)	
C61	Anh/chị có thường bỏ bữa sáng không ?	1. Thường bỏ bữa sáng 2. thỉnh thoảng bỏ bữa sáng 3. Thường xuyên ăn sáng 4. Khác (Ghi rõ.....)	
C62	Trong các bữa ăn, Anh/chị ăn nhiều nhất vào bữa nào?	1. Bữa sáng 2. Bữa trưa 3. Bữa tối 4. Khác (Ghi rõ.....)	
CHẾ ĐỘ LUYỆN TẬP			
C63	Khoảng cách từ nhà đến nơi làm việc (ruộng, cơ quan, nhà máy, cửa hàng...) của anh/chị là bao nhiêu km?km Nếu làm việc tại nhà thì ghi 0 km và chuyển câu C65	
C64	Anh/chị chủ yếu đi làm bằng phương tiện gì?	1. Đi bộ 2. Đi xe đạp 3. Đi xe máy 4. Đi ô tô/bus 5. Khác (ghi rõ):.....	

C65	Anh/chị có tập luyện những loại hình thể dục nào dưới đây không? Đi bộ, chạy, làm vườn, chơi thể thao (cầu lông, bóng chuyền, bóng bàn,...), đi xe đạp. (Nếu có luyện tập) Anh/chị tập luyện bao nhiêu phút một ngày với các loại hình trên?	1. Không tập luyện 2. Đi bộ.....phút 3. Chạy.....phút 4. Làm vườn.....phút 5. Chơi thể thao: (cầu lông, bóng chuyền, bóng bàn.....).....phút 6. Đi xe đạp..phút 7. Khác :(Ghi rõ...phút	
C66	Trung bình một ngày Anh/chị ngồi xem tivi bao nhiêu phút?phút/ngày	
C67	Tổng thời gian ngồi khác (ngồi làm việc, bán hàng, ăn, nói chuyện, bế cháu, ngồi chơi, các công việc nhẹ...) trung bình một ngày của Anh/chị là bao nhiêu phút?phút/ngày	
C68	Anh/chị thường ngủ trưa bao nhiêu ngày một tuần? Nếu có, mỗi lần ngủ trưa bao nhiêu phút ?	Số ngày:...../tuần Thời gian ngủ:.....phút/lần	
C69	Anh/chị thường ngủ tối bao nhiêu giờ?	Ngủ tối :....giờ/ngày	

Xin cảm ơn Anh/chị đã trả lời các câu hỏi.

Giám sát viên ký

Ngày tháng năm
Điều tra viên ký

PHỤ LỤC 3
QUY TRÌNH PHÂN TÍCH KIỂU GEN

**QUY TRÌNH PHÂN TÍCH KIỂU GEN CỦA RS320 TRÊN GEN *LPL*,
RS2070895 TRÊN GEN *LIPC*, RS2072183 TRÊN GEN *NPC1L1* Ở
NGƯỜI BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐA HÌNH CHIỀU DÀI ĐOẠN CẮT
GIỚI HẠN (RFLP-PCR)**

I. CHUẨN BỊ NHÂN LỰC, VẬT TƯ, TRANG THIẾT BỊ

1. Nhân lực

- 1 nghiên cứu viên (NCV) đã được đào tạo thành thạo về kỹ thuật.
- 1 người có thẩm quyền giám sát việc tuân thủ quy trình, thẩm định và phê duyệt kết quả.

2. Vật tư, trang thiết bị

2.1. Vật tư cố định

- Khay giữ nhiệt dành cho ống PCR 96 giếng (block lạnh cho ống PCR 0,2 ml): 1 cái
- Giá giữ nhiệt dành cho ống đựng mẫu (block lạnh cho ống effendorf 1,5-2,0 ml): 1 cái
- Tủ pha hóa chất sinh phẩm: 1 tủ
- Máy lắc vortex: 1 máy
- Máy ly tâm effendorf có thể đạt 14.000 vòng/phút: 1 máy
- Máy ủ nhiệt khô hoặc máy ủ nhiệt nước có thể đạt 95⁰C: 1 máy
- Cân điện tử sai số +/-0,01 gr: 1 chiếc
- Pipetman 0,1-2,0 µl : 1 cái
- Pipetman 2-20 µl: 1 cái
- Pipetman 20-200 µl: 1 cái
- Pipetman 1000 µl: 1 cái

- Giá đỡ ống effendorf 96 giếng: 1 cái
- Máy điện di: 1 máy
- Máy minispin: 1 máy
- Máy luân nhiệt (máy Applied Biosystem 2720 Thermocycle hoặc Veriti Veriti™ 96-Well Thermal Cycler hoặc các loại máy luân nhiệt khác): 1 máy
- Máy chụp ảnh GelDocXR Plus ImageLab System: 1 máy
- Tủ mát +4°C: 1 tủ
- Tủ lạnh -20°C: 1 tủ
- Thùng rác đựng đầu côn và hóa chất

2.2. Vật tư tiêu hao

2.2.1. Sử dụng nhiều lần

- Bình xịt chứa cồn ethanol 70% sát khuẩn nhanh: 1 lọ
- Bút viết không xóa được: 1 cái
- Bút bi: 1 cái
- khay chứa đá vụn: 1 cái
- Cồn khử khuẩn (70%): ~50 ml
- Ethanol (96-100%): ~50 ml
- Túi rác đựng rác thải y tế: 1 cái

2.2.2. Sử dụng 1 lần (áp dụng cho 17 mẫu trong quy trình)

- Ống effendorf 1,5 ml: 2 cái
- Ống PCR 0,2 ml : 2 cái
- Đầu côn không lọc thể tích 1000 µl: 1 cái
- Đầu côn không lọc thể tích 200 µl: 2 cái
- Đầu côn không lọc thể tích 10 µl: 4 cái
- Đầu côn có lọc thể tích 200 µl: 1 cái
- Đầu côn có lọc thể tích 20 µl: 3 cái
- Đầu côn có lọc thể tích 10 µl: 7 cái

2.3. Hoá chất, sinh phẩm

- Mẫu ADN đã tách chiết, được pha loãng nồng độ 10 ng/ μ l.
- Mẫu ADN có độ tinh sạch OD 260 nm/OD 280 nm nằm trong khoảng 1.8 – 2,0.
- Chứng dương đã biết kiểu gen bằng kỹ thuật giải trình tự.
- Chứng âm: nước khử ion đã tiệt trùng không có mẫu ADN.
- Nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O).
- Master mix (Gotaq® Green Master Mix, M7123, Promega; hoặc tương đương).
- Môi xuôi và môi ngược

Gen SNP	Môi	Trình tự môi
<i>LPL</i> rs320	rs320F	5' - GATGCTACCTGGATAATCAAAG -3'
	rs320R	5' - CTCAGCTAGACATTGCTAGTGT -3'
<i>LIPC</i>	rs2070895F	5' - GGCAAGGGCATCTTTGCTTC -3'
	rs2070895R	5' - GGTCGATTTACAGAAGTGCTTC - 3'
<i>NPC1L1</i>	rs2072183F	5'-GGGATGACAGATAGCACCAA-3'
	rs2072183R	5'-GACATCACCTTCCACCTCTTG-3'

- Enzym cắt giới hạn *HindIII*, *DraI*, *TaqI*
- Đệm CutSmart® NEB Buffer 10X
- Dung dịch đệm TBE 0,5x hoặc tương đương
- Dung dịch nhuộm Redsafe hoặc tương đương
- Thạch Agarose
- Thanh ADN chuẩn Marker 100bp

2.4. Trang phục y tế

- Bộ quần áo bảo hộ y tế: 1 bộ
- Khẩu trang y tế: 1 cái
- Găng tay y tế: 2 đôi

II. TỔNG QUAN KỸ THUẬT

1. Khuếch đại gen bằng kỹ thuật PCR

Polymerase-Chain-Reaction (PCR) là một kỹ thuật nhanh chóng và hiệu quả được sử dụng để khuếch đại một đoạn ADN mục tiêu có kích thước nhỏ tạo ra hàng triệu bản sao của ADN.

Sự khuếch đại này được thực hiện nhờ các chu trình luân nhiệt (từ 20-40 chu kỳ) gồm 3 bước: (1) Biến tính (Denaturation): tách rời ADN mạch đôi thành mạch đơn bằng nhiệt tại nhiệt độ từ 94-96°C. (2) Bắt cặp (Annealing) cho phép sự bắt cặp giữa mỗi với khuôn mẫu ADN trong khoảng nhiệt từ 40-70°C. (3) Kéo dài (Elongation) mạch mới được tổng hợp theo nguyên tắc bổ sung nhờ ADN polymerase tại 72°C.

Sau khi phản ứng khuếch đại hoàn thành, sử dụng phương pháp điện di trên thạch agarose để kiểm tra sự hiện diện và kích thước của các đoạn ADN được tạo ra.

2. Phân tách gen bằng kỹ thuật RFLP-PCR

Phương pháp kỹ thuật đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (Restriction Fragment Length Polymorphisms- RELP) là kỹ thuật nghiên cứu tính đa hình chiều dài các phân đoạn ADN dựa trên điểm cắt các enzym giới hạn (Restriction Enzyme, RE). Khi ủ ADN với enzym giới hạn ở dung dịch đệm, nhiệt độ thích hợp sẽ tạo ra những phân đoạn ADN với kích thước khác nhau, từ đó sử dụng kỹ thuật điện di trên thạch agarose để xác định được các đa hình đơn gen.

3. Xác định kết quả bằng kỹ thuật điện di trên thạch Agarose

Điện di ngang trên thạch agarose (agarose gel electrophoresis) là kỹ thuật được sử dụng để phân tách ADN dựa trên kích thước và sử dụng thang đo chuẩn để kết luận được kích cỡ của mỗi đoạn ADN khác nhau.

4. Những lưu ý trước khi tiến hành phân tích mẫu

4.1. ADN khuôn mẫu

- Các mẫu ADN cần được đo nồng độ và xác định độ tinh sạch bằng cách dùng pipetman với đầu côn 10 μ l có lọc hút chính xác 2 μ l ADN khuôn mẫu lên máy nanodrop.

- Các mẫu ADN cần được kiểm tra độ tinh sạch bằng tỷ số: OD260 nm/OD280 nm nằm trong khoảng 1,8 – 2.

- Sau khi đo, mẫu ADN phải được pha loãng về cùng một nồng độ tối thiểu 10 ng/ μ L.

- Với các mẫu không đảm bảo nồng độ tối thiểu và độ tinh sạch như trên, kết quả PCR có thể không được như mong muốn vì thế sẽ không được sử dụng để phân tích mẫu.

4.2. Pha loãng môi

- Khi nhận môi từ nhà sản xuất, luôn kèm theo thông tin và thông số của các môi (xuôi và ngược), cần chú ý đến khối lượng bột bên trong ống (Amount of oligo) để pha môi gốc trước khi pha loãng môi thí nghiệm.

- Các dụng cụ dùng trong pha môi phải chiếu UV, nước pha tốt nhất là dùng nước tiệt trùng dH₂O, phải chuẩn bị đá để giữ lạnh ống trong lúc pha môi.

4.3. Nhân viên xét nghiệm

Phải được tập huấn thành thạo kỹ thuật trong phòng thí nghiệm có liên quan đến quy trình; nắm rõ đúng quy trình khử khuẩn trước và sau khi thực hiện quy trình.

III. CÁC BƯỚC THỰC HIỆN THÍ NGHIỆM

1. Thực hiện phản ứng PCR

1.1. Pha dung dịch PCR Master Mix (áp dụng cho 14 mẫu)

1. Lấy hai ống eppendorf 1,5 ml, 1 ống để pha master mix (ghi trên nắp là « MIX »), 1 ống chứa nước để cân bằng khi ly tâm ghi trên nắp là H₂O.

2. Xác định số phản ứng cho mỗi master mix: Số phản ứng =..... mẫu +chứng dương (nếu có) + chứng âm +1. Ví dụ: Có 14 mẫu cần phân tích kiểu gen, sẽ có : 14 mẫu + 1 mẫu chứng dương+1 chứng âm (mẫu không chứa ADN) + 1 = 17 phản ứng.

3. Sử dụng pipetman phù hợp với các thể tích cần hút theo thứ tự các thành phần và tỉ lệ như bảng bên dưới vào ống pha dung dịch master mix.

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	<i>LPL</i> rs 320	<i>LIPC</i> rs2070895	<i>NPC1L1</i> rs 2072183
Nước khử ion đã hấp tiệt trùng (dH ₂ O)	2,5 µl	8,5 µl	8,5 µl
Gotaq Green PCR Master mix (2x)	6,0 µl	7,5 µl	7,5 µl
Mồi xuôi	0,75 µl	1,0 µl	1,0 µl
Mồi ngược	0,75 µl	1,0 µl	1,0 µl
ADN mẫu	2,0 µl	2,0 µl	2,0 µl
Tổng lượng	12,0 µl	20 µl	20 µl

4. Dùng pipetman với đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O) vào ống MIX.

5. Dùng pipetman đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng dung dịch 10x PCR buffer vào ống MIX.

6. Dùng pipetman đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng dung dịch 50 mM MgCl₂ vào ống MIX.

7. Dùng pipetman đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng dung dịch 10 mM dNTP mix vào ống MIX.

8. Dùng pipetman đầu côn 10 µl không lọc hút chính xác lượng Taq ADN Polymerase vào ống MIX.

9. Dùng pipetman đầu côn 200 μ l có lọc hút chính xác lượng môi xuôi vào ống MIX.

10. Dùng pipetman đầu côn 200 μ l có lọc hút chính xác lượng môi ngược vào ống MIX.

11. Đậy nắp ống MIX và lắc nhẹ cho dung dịch đồng nhất bằng máy vortex trong 60 giây.

12. Dùng pipetman với đầu côn 1000 μ l không lọc hút chính xác lượng nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O) vào 1 ống eppendorf khác để cân bằng với ống MIX khi ly tâm.

13. Ly tâm ngắn hỗn hợp vừa pha bằng máy Minispin trong 30 giây.

Lưu ý: Phải luôn bảo quản hỗn hợp phản ứng PCR trên phiến lạnh hoặc khay đá vụn để đưa sang phòng chạy máy luân nhiệt.

1.2. Tra mẫu

1. Xếp các ống chứa ADN mẫu lên giá theo thứ tự ghi trên file kết quả.

2. Lắc nhẹ các ống chứa ADN mẫu bằng tay để đảm bảo mẫu đã già đồng hoàn toàn trong 60 giây.

3. Ly tâm ống chứa ADN mẫu bằng máy ly tâm minispin trong 30 giây.

4. Đặt ống PCR có thể tích 0,2 ml trên đá vụn hoặc phiến lạnh.

5. Đánh số thứ tự lên các ống PCR tương ứng với các mẫu ADN ghi trong file kết quả.

6. Dùng pipetman với đầu côn 200 μ l hút chính xác lượng hỗn hợp master mix từ ống MIX vào các ống PCR đã được đánh số (ở bước 5).

7. Dùng pipetman với đầu côn 10 μ l có lọc hút chính xác 2 μ l ADN mẫu vào ống PCR có chứa master mix (ở bước 6).

8. Lưu ý: với mỗi ADN mẫu phải đi với một số thứ tự riêng ghi trên ống PCR. Đóng nắp ống PCR. Lưu ý: nếu sử dụng dải ống PCR thì sau khi có được tổng thể tích dung dịch của ống PCR, dùng pipetman với đầu côn 200 μ l

không lọc hút chính xác 20 µl nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O) vào 1 dải ống PCR khác có thể tích 0,2 ml để cân bằng khi ly tâm.

9. Ly tâm ống PCR bằng máy minispin trong 30 giây.

10. Kiểm tra nắp ống PCR đã được đóng chặt tránh bay hơi trong quá trình chạy máy.

11. Đưa tới phòng đặt máy PCR.

Lưu ý: Phải luôn bảo quản hỗn hợp phản ứng PCR trên phiên lạnh hoặc khay đá vụn để đưa sang phòng chạy máy luân nhiệt.

1.3. Chu trình nhiệt

1. Khởi động máy luân nhiệt máy Applied Biosystem 2720 Thermocycle hoặc Veriti Veriti™ 96-Well Thermal Cycler.

2. Đặt ống PCR vào trong máy luân nhiệt.

3. Đóng nắp máy luân nhiệt và cài đặt chu trình nhiệt như sau:

SNP	Khởi đầu	Biến tính	Gắn mồi	Kéo dài	Số chu kỳ	Kết thúc
<i>LPL</i> rs320	94°C	94°C	57°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút
<i>LIPC</i> rs2070895	94°C	94°C	55°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	3 phút	30 giây	30 giây	30 giây	35 vòng)	8 phút
<i>NPC1L1</i> rs2072183	94°C	94°C	56°C	72°C	32 (hoặc	72°C
	5 phút	30 giây	30 giây	30 giây	35 vòng)	8 phút

Lưu ý: Chọn số vòng tùy thuộc vào nồng độ ADN của mẫu:

* Chọn 35 vòng cho mẫu ADN có nồng độ 10-15 ng/µl.

* Chọn 32 vòng cho mẫu ADN có nồng độ 16-20 ng/µl.

1.4. Điện di kiểm tra sản phẩm PCR

1. Trong khi đợi máy luân nhiệt, chuẩn bị thạch agarose 1,5%, pha đệm TBE 0,5X, và chuẩn bị máy điện di.

2. Đặt thạch agarose 1,5% vào máy điện di có chứa dung dịch đệm TBE 0,5X.

3. Sau khi hoàn thành chu trình nhiệt, lấy mẫu ra khỏi máy luân nhiệt để điện di kiểm tra sản phẩm PCR.

4. Dùng pipetman với đầu côn 10 µl không lọc hút chính xác 5,0µl sản phẩm PCR lên trên thạch agarose 1,5%.

5. Dùng pipetman với đầu côn 10 µl không lọc hút chính xác 3,0µl thang ADN chuẩn Marker 100bp lên trên thạch agarose 1,5%.

6. Khởi động máy điện di với điện trở 100V trong 30 phút.

7. Sau khi điện di, chụp hình kết quả điện di bằng máy chụp ảnh.

8. Lưu kết quả và lưu mẫu vào tủ mát 4°C để thực hiện các bước tiếp theo.

1.5. Ủ enzym cắt giới hạn với sản phẩm PCR

1.5.1. Pha dung dịch ủ enzym (20 phút)

1. Lấy 1 ống eppendorf có thể tích 1,5 ml để pha hỗn hợp ủ (gọi là ống «Ủ RE»).

2. Xác định số lượng phản ứng theo công thức: Số phản ứng = số mẫu + 1. Ví dụ: Có 12 mẫu cần ủ, sẽ có 16 mẫu + 1 = 17 phản ứng.

3. Pha dung dịch ủ theo thứ tự các thành phần và tỷ lệ như bảng bên dưới vào ống pha dung dịch ủ; riêng RE khi nào dùng mới lấy từ tủ âm sâu và trả ngay vào tủ âm sâu.

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	<i>LPL</i> rs320	<i>LIPC</i> rs2070895	<i>NPC1L1</i> rs2072183
Nước khử ion đã hấp tiệt trùng (dH ₂ O)	12,4 µl	9,0 µl	7,0 µl
CutSmart® NEBuffer 10X	2,4 µl	3,2 µl	3,5 µl
Enzym cắt giới hạn	0,3 (<i>Hind</i> III)	0,3 µl (<i>Dra</i> I)	0,5 µl (<i>Taq</i> I)
Sản phẩm PCR	5,0 µl	7,2 µl	5,0 µl
Tổng lượng	20 µl	20 µl	16 µl

4. Dùng pipetman với đầu côn 200 μ l không lọc hút chính xác lượng nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O) vào ống “Ủ RE”.

5. Dùng pipetman đầu côn 200 μ l không lọc hút chính xác lượng dung dịch CutSmart® NEBuffer 10X vào ống Ủ RE.

6. Dùng pipetman đầu côn 10 μ l có lọc hút chính xác lượng enzym cắt giới hạn vào ống Ủ RE. Sau khi sử dụng xong ống chứa enzym cần bảo quản ngay vào tủ âm sâu (theo quy định của nhà sản xuất) để tránh ảnh hưởng đến chất lượng.

7. Đậy nắp ống Ủ RE và lắc nhẹ cho dung dịch đồng nhất trong 60 giây.

8. Dùng pipetman với đầu côn 200 μ l không lọc hút chính xác lượng nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O) vào 1 ống effendorf khác để cân bằng với ống Ủ RE khi ly tâm.

9. Ly tâm ngắn hỗn hợp vừa pha bằng máy Minispin trong 30 giây.

1.5.2. Tra mẫu Ủ enzym

1. Đánh số thứ tự lên các ống effendorf mới có thể tích 1,5 ml.

2. Dùng pipetman với đầu côn 200 μ l không lọc hút chính xác lượng hỗn hợp vào các ống đã đánh số thứ tự ở bước 1.

3. Lắc nhẹ các ống chứa sản phẩm PCR, sau đó ly tâm bằng máy minispin trong 30 giây.

4. Dùng pipetman với đầu côn 10 μ l có lọc hút chính xác lượng sản phẩm PCR cho vào ống chứa hỗn hợp trên theo thứ tự ghi trên ống.

5. Trộn nhẹ bằng máy voltex cho đến khi dung dịch đồng nhất.

6. Ly tâm ngắn bằng máy Minispin trong 30 giây.

7. Đưa các ống vào máy ổn nhiệt trong 20 phút.

1.5.3. Điện di kiểm tra sản phẩm sau ủ enzym

1. Sau khi hoàn thành bước ủ, dùng pipetman với đầu côn 200 μ l có lọc hút chính xác 10 μ l lên thạch agarose 2,5%, TBE 0,5X, 100 V trong vòng 40 phút.

2. Dùng pipetman đầu côn 10 µl không lọc hút chính xác 3,0µl ADN thang ADN chuẩn. Marker 100bp lên trên thạch agarose 1,5%. Chụp hình kết quả điện di bằng máy chụp ảnh. Lưu ảnh và đọc kết quả.

V. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỰC HIỆN

- Kết quả nhân gen bằng kỹ thuật PCR được chấp nhận khi đảm bảo 2 tiêu chí: Ở giếng có chứa mẫu nước không có băng (band) trên thạch agarose; ở giếng có chứa mẫu chứng dương có băng trên thạch agarose; Ở các giếng có chứa ADN khuôn mẫu phải có băng trên thạch agarose.

- Kết quả ủ sản phẩm PCR bằng enzym cắt giới hạn được chấp nhận khi đảm bảo 2 tiêu chí: Ở giếng có chứa mẫu nước không có băng trên thạch agarose; Ở các giếng có sản phẩm PCR phải có băng sáng, kích thước và số lượng các băng được phân tách rõ ràng.

Gen	SNP	Kích thước sản phẩm
<i>LPL</i>	rs320	355bp
<i>LIPC</i>	rs2070895	411bp
<i>NPC1L1</i>	rs2072183	437bp

- Nhận định kết quả trên thạch agarose
 - + Có 1 băng sáng: kiểu gen đồng hợp tử alen 1
 - + Có 2 băng sáng: kiểu gen đồng hợp tử alen 2
 - + Có 3 băng sáng: kiểu gen dị hợp tử alen 1-alen 2
- Báo cáo kết quả: Ghi chú và nhập kết quả thực hiện thí nghiệm phân tích kiểu gen vào file mẫu
- Cách đọc kiểu gen như sau:

SNP	Kiểu gen	Kích thước sản phẩm
<i>LPL</i> rs320	GG	355 bp
	TT	217 bp và 138 bp
	TG	355 bp, 217 bp và 138 bp
<i>LIPC</i> rs2070895	AA	301 bp và 110 bp
	AG	411 bp, 301 bp và 110 bp
	GG	411 bp
<i>NPC1L1</i> rs2072183	CC	437 bp
	GG	268 bp, 169 bp
	GC	437 bp, 268 bp, 169 bp

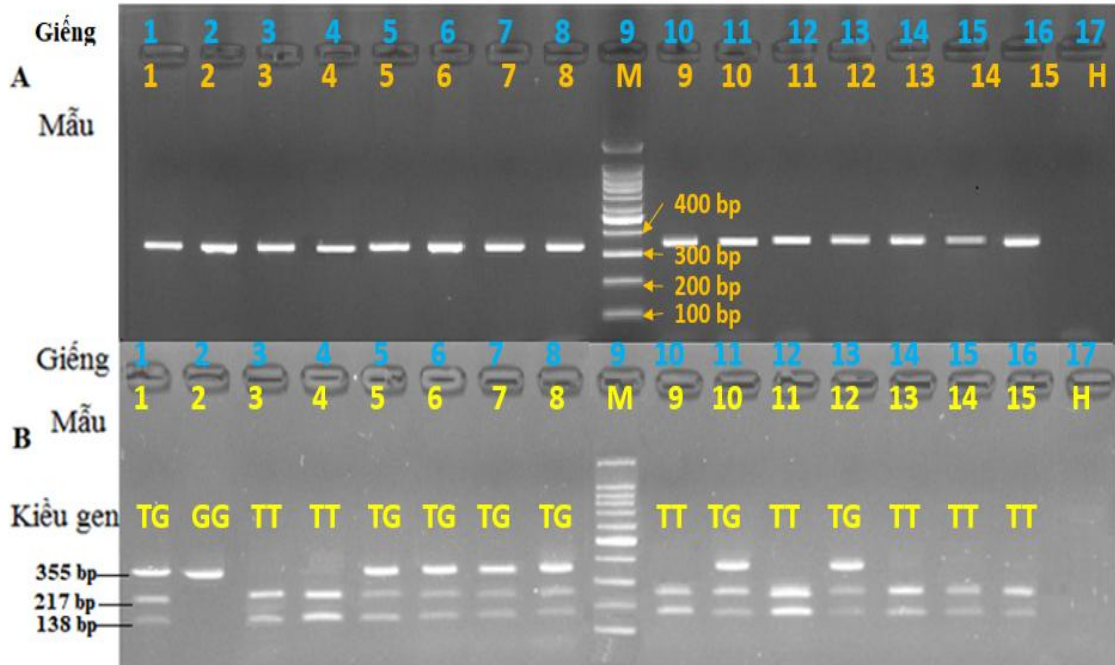
VI. XỬ LÝ RÁC THẢI, HOÁ CHẤT SAU KHI THỰC HIỆN QUY TRÌNH

Xử lý mẫu, dụng cụ, chất thải theo hướng dẫn an toàn sinh học của Viện Dinh dưỡng. Một số việc cần lưu ý gồm:

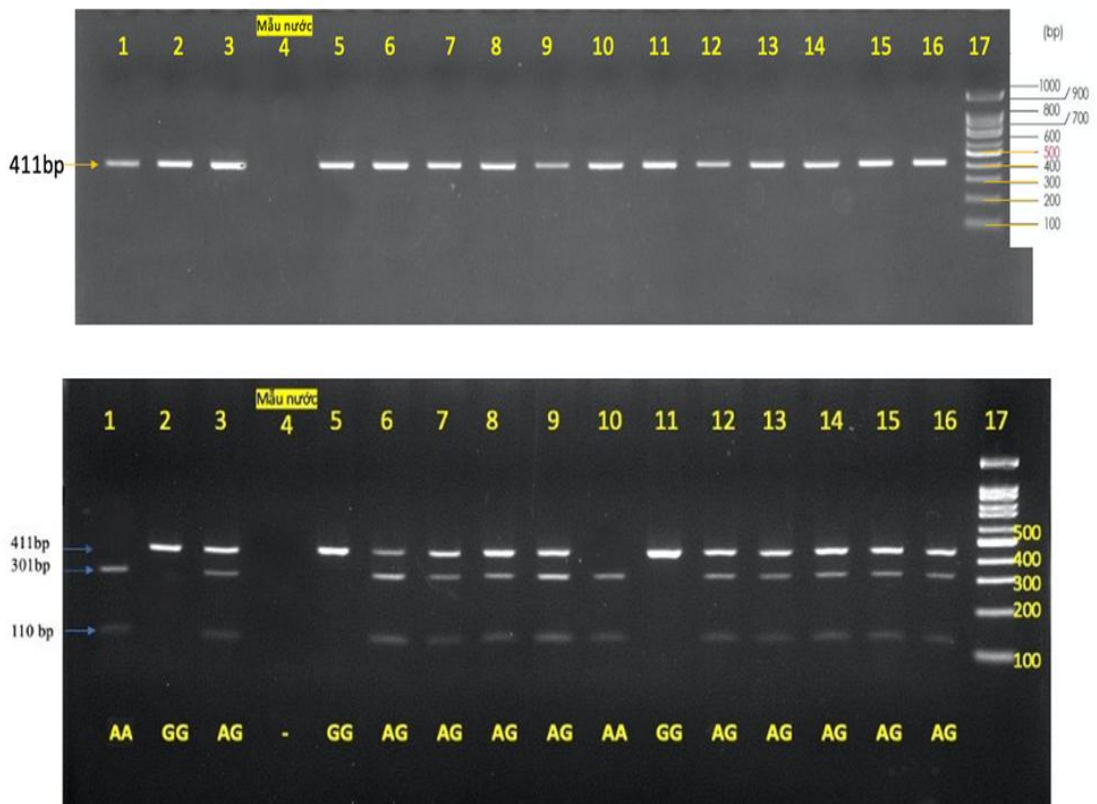
- Thu gọn các dụng cụ, hóa chất cẩn thận, tránh đổ vỡ.
- Xử lý mẫu, dụng cụ, chất thải theo hướng dẫn an toàn sinh học.
- Vệ sinh bàn thí nghiệm, tủ an toàn sinh học bằng Ethanol 70% sau khi làm thí nghiệm.
- Rác thải từ quá trình thí nghiệm, găng tay, đồ tiêu hao cho vào thùng rác màu vàng.
- Nước thải quá trình tách chiết ADN cho vào lọ riêng và đưa đi xử lý theo đúng quy trình.
- Rác thải từ quá trình thí nghiệm, găng tay, đồ tiêu hao cho vào thùng rác màu vàng.

VI. KẾT QUẢ HÌNH ẢNH PHÂN TÍCH GEN

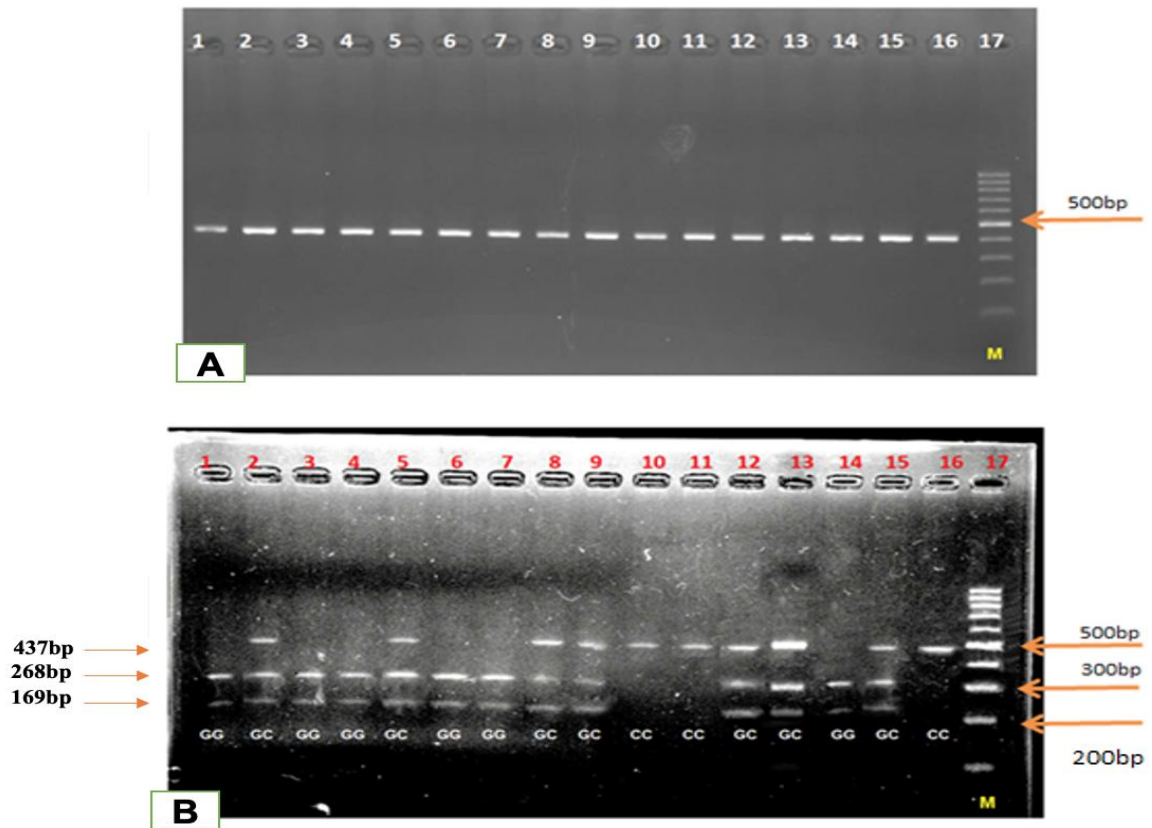
- Hình ảnh phân tích SNP rs320 trên gen *LPL* bằng phương pháp RFLP-PCR



- Hình ảnh phân tích SNP rs2070895 trên gen *LIPC* bằng phương pháp RFLP-PCR



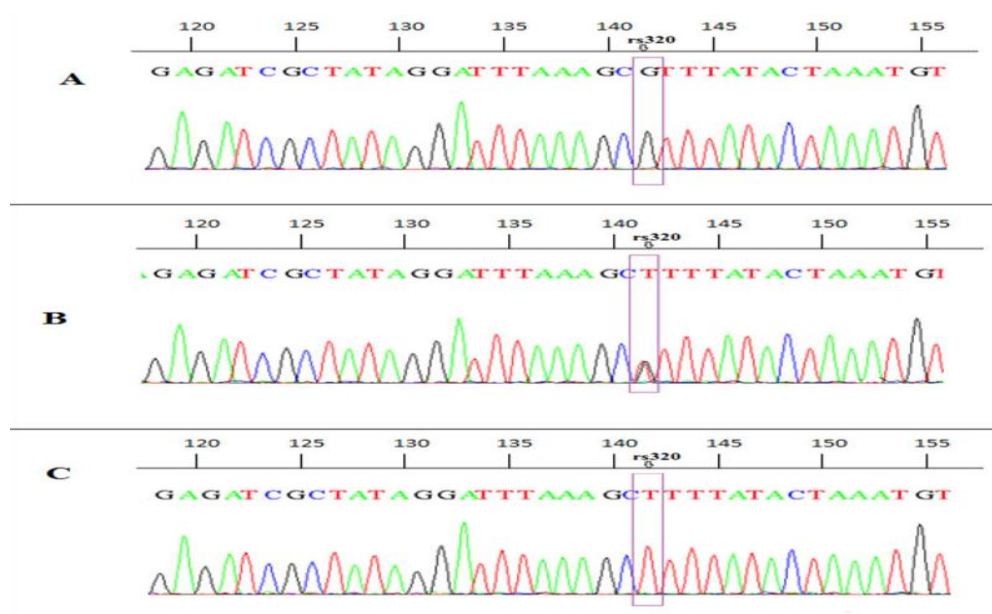
- Hình ảnh phân tích SNP rs2072183 trên gen *NPC1L1* bằng phương pháp RFLP-PCR



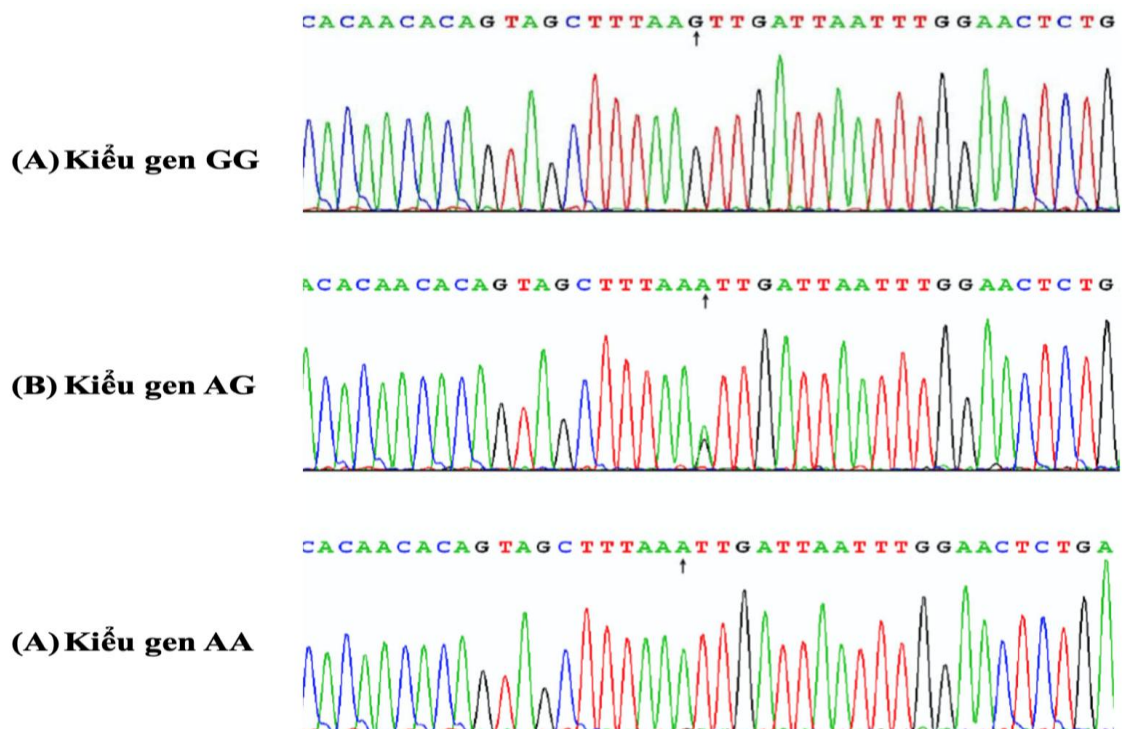
Hình A: Hình ảnh điện di lần 1 sản phẩm phản ứng PCR lần 1;

Hình B: Hình ảnh điện di sau khi ủ với enzyme cắt giới hạn; giếng số 17: thang chỉ chi; 16 giếng tương ứng với 16 mẫu xác định kiểu gen.

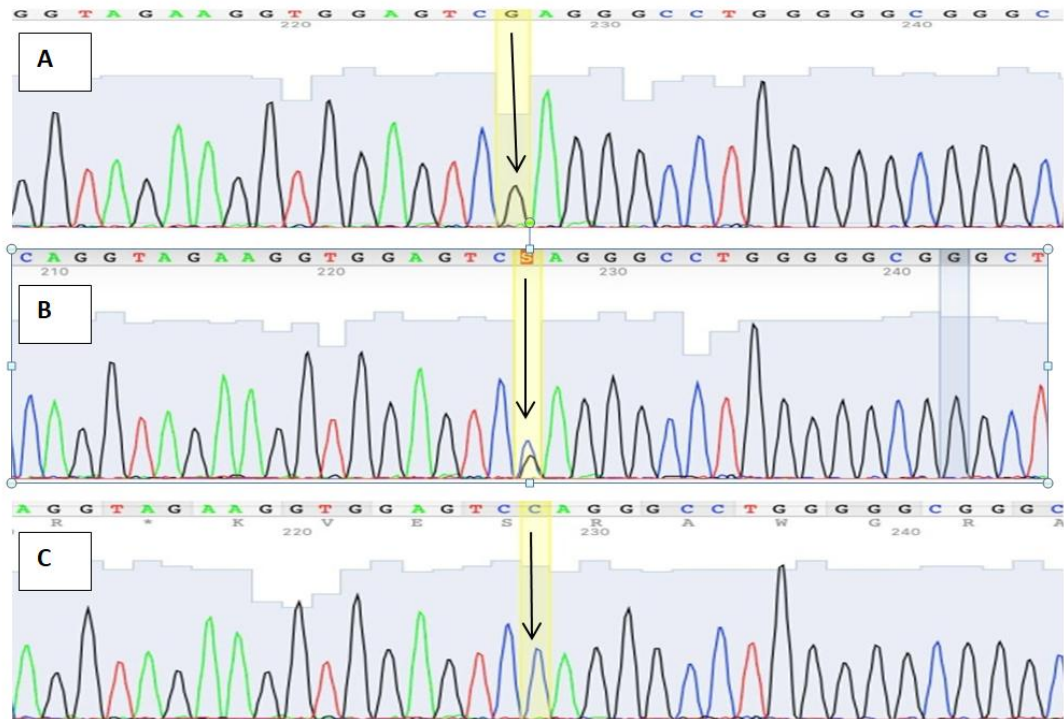
- Kết quả giải trình tự bằng phương pháp Sanger phân tích SNP rs320 trên gen *LPL*



- Kết quả giải trình tự bằng phương pháp Sanger phân tích SNP rs2070895 trên gen *LIPC*



- Kết quả giải trình tự bằng phương pháp Sanger phân tích SNP rs2072183 trên gen *NPC1L1*



QUY TRÌNH PHÂN TÍCH KIỂU GEN CỦA RS320 TRÊN GEN *LPL*, RS2070895 TRÊN GEN *LIPC*, RS2072183 TRÊN GEN *NPC1L1* Ở NGƯỜI BẰNG PHƯƠNG PHÁP MỖI ĐẶC HIỆU ALEN (AS-PCR)

I. CHUẨN BỊ NHÂN LỰC, VẬT TƯ, TRANG THIẾT BỊ

1. Nhân lực

- 1 nghiên cứu viên hoặc kỹ thuật viên có trình độ đại học trở lên, được đào tạo thành thạo quy trình kỹ thuật.

- 1 trưởng khoa hoặc người có thẩm quyền kiểm tra kết quả sau khi nghiên cứu viên hoặc kỹ thuật viên thực hiện quy trình.

2. Vật tư, trang thiết bị

2.1. Vật tư cố định

- Khay giữ nhiệt dành cho ống PCR 96 vị trí (block lạnh cho ống PCR 0.2 ml): 1 cái

- Tủ pha hóa chất sinh phẩm: 1 tủ

- Máy lắc vortex: 1 máy

- Cân điện tử sai số +/-0,01 gr: 1 chiếc

- Pipetman 2-20 μ l: 1 cái

- Pipetman 20-200 μ l: 1 cái

- Giá đỡ ống eppendorf 96 vị trí: 1 cái

- Máy điện di: 1 máy

- Máy minispin: 1 máy

- Máy luân nhiệt: 1 máy

- Máy chụp ảnh thạch: 1 máy Tủ mát +4°C: 1 tủ

- Tủ lạnh -20°C: 1 tủ

- Thùng rác đựng đầu côn và hóa chất

2.2. Vật tư tiêu hao (cho 44 mẫu/1 lần chạy quy trình)

2.2.1. Vật tư sử dụng nhiều lần

- Bình xịt chứa cồn ethanol 70% sát khuẩn nhanh: 1 lọ
- Bút viết không xóa được: 1 cái
- Bút bi: 1 cái
- khay chứa đá vụn: 1 cái
- Cồn khử khuẩn (70%): ~50 ml
- Ethanol (96-100%): ~50 ml

2.2.2. Vật tư sử dụng 1 lần (áp dụng cho 44 mẫu)

- Ống eppendorf 1,5 ml: 2 cái
- Dài 8 ống PCR thể tích 0,2 ml: 12 cái
- Đầu côn vô trùng không lọc thể tích 200 μ l: 8 cái
- Đầu côn vô trùng không lọc thể tích 10 μ l: 96 cái
- Đầu côn vô trùng có lọc thể tích 200 μ l: 4 cái
- Đầu côn vô trùng có lọc thể tích 10 μ l: 100 cái
- Túi rác đựng rác thải y tế: 1 cái

2.3. Hoá chất, sinh phẩm

- Mẫu ADN đã tách chiết đo nồng độ đạt tối thiểu 10 ng/ μ l.
- Mẫu ADN có độ tinh sạch OD_{260nm}/OD_{280nm} trong khoảng 1,8-2,0.
- Chứng dương đã biết kiểu gen bằng kỹ thuật giải trình tự.
- Chứng âm: nước khử ion đã tiệt trùng không có mẫu ADN.
- Nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O).
- Taq polymerase (100 units/1ml/ống): 50 μ l
- dNTPs 100 mM, 1ml/ống: 50 μ l
- Ion (MgCl₂) Mg²⁺ (1ml/ống): 66 μ l
- Đệm ổn định môi trường ADN polymerase 10x (1ml/ống): 88 μ l
- Mồi nhân alen chung (10 pmol): 1 mồi
- Mồi phát hiện alen 1 (10 pmol): 1 mồi

- Môi phát hiện alen 2 (10 pmol): 1 môi
- Dung dịch đệm TBE 0,5x: 1000 ml
- Dung dịch nhuộm ADN: 0,5 ml
- Thạch Agarose: 10gram
- Thanh ADN chuẩn: 1 ống

2.4. Trang phục y tế

- Khẩu trang y tế: 2 cái
- Găng tay y tế: 2 đôi

2.5. Văn phòng phẩm

- Mực in: 1 hộp
- File đựng tài liệu: 1 cái
- Bút bi: 1 cái
- Giấy A4: 1 tờ

II. TỔNG QUAN KỸ THUẬT

1. Những lưu ý trước khi tiến hành phân tích mẫu

1.1. Nhân viên xét nghiệm

- Phải được tập huấn quy trình nhân gen bằng phương pháp môi đặc hiệu alen.
- Phải nắm rõ các nguyên vật liệu cần thiết, hóa chất, vật liệu tiêu hao phục vụ cho việc nhân gen bằng phương pháp môi đặc hiệu alen.
- Luôn mặc áo bảo hộ, găng tay dùng một lần trong phòng thí nghiệm.
- Phải nắm rõ đúng quy trình khử khuẩn trước và sau khi thực hiện quy trình.

1.2. ADN khuôn mẫu

- Các mẫu ADN cần được đo nồng độ và xác định độ tinh sạch bằng cách dùng pipetman với đầu côn 10 μ l có lọc hút chính xác 2 μ l ADN khuôn mẫu lên máy nanodrop.
- Các mẫu ADN cần được kiểm tra độ tinh sạch bằng tỷ số OD 260nm/OD280 nm nằm trong khoảng 1,8 -2,0.

- Sau khi đo, mẫu ADN phải được pha loãng về cùng một nồng độ tối thiểu 10 ng/ μ L.

- Với các mẫu không đảm bảo nồng độ tối thiểu và độ tinh sạch như trên, kết quả PCR có thể không được như mong muốn vì thế sẽ không được sử dụng để phân tích mẫu.

1.3. Chuẩn bị hoá chất

- Khi nhận môi từ nhà sản xuất, luôn kèm theo thông tin và thông số của các môi (xuôi và ngược), cần chú ý đến khối lượng bột bên trong ống (Amount of oligo) để pha môi gốc trước khi pha loãng môi thí nghiệm.

Gen SNP	Tên môi	Trình tự môi
<i>LPL</i> rs320	rs320Ft	5' GATCGCTATAGGATTTAAAGTT 3'
	rs320Fg	5'GATCGCTATAGGATTTAAAGTG 3'
	rs320R	5' TCTGCCTTCAGCTAGACATT 3'
<i>LIPC</i> rs2070895	rs2070895Fg	5' ACACAACACAGTAGCTTTACG 3'
	rs2070895Fa	5' ACACAACACAGTAGCTTTACA 3'
	rs2070895R	5' TCTTGGTAATTTCTGAAGCC 3'
<i>NPC1L1</i> rs2072183	rs2072183Fc	5' CCAGGTAGAAGGTGGAGTTC 3'
	rs2072183Fg	5' CCAGGTAGAAGGTGGAGTTG 3'
	rs2072183R	5' TCAACTTCCAGGGAGACAC 3'

- Các dụng cụ dùng trong pha môi phải chiếu UV, nước pha tốt nhất là dùng nước tiệt trùng dH₂O, phải chuẩn bị đá để giữ lạnh ống trong lúc pha môi. Chuẩn bị hóa chất sinh phẩm cần thiết để tan đông trong tủ lạnh 4°C.

+ Nước khử ion đã hấp tiệt trùng (dH₂O).

+ Cặp môi đã pha loãng nồng độ 10 pmol/ μ L

+ Taq polymerase (100 units/1ml/ống)

+ dNTPs 100 mM, 1ml/ống

+ Ion (MgCl₂) Mg²⁺ (1ml/ống)

+ Đệm ổn định môi trường ADN polymerase 10x (1ml/ống)

- Trộn nhẹ các hóa chất cho đồng nhất bằng máy vortex và ly tâm ngắn bằng máy Minispin, sau đó xếp lên phiến lạnh hoặc đặt vào hộp đá vụn. Thứ tự xếp theo trình tự pha: dH₂O, Gotaq® Green Master Mix, môi xuôi và môi ngược.

1.4. Trang bị xét nghiệm

- Kiểm tra các trang bị, dụng cụ lấy mẫu theo hướng dẫn, trang phục bảo hộ cá nhân.

- Bật tủ pha hóa chất sinh phẩm trước khi làm 15 phút.

- Khử trùng pipet và mặt bàn bằng cồn 70° trước khi làm thí nghiệm.

III. CÁC BƯỚC THỰC HIỆN

* Pha dung dịch phản ứng

1. Pha dung dịch PCR Master Mix (áp dụng cho 44 mẫu): Lấy hai ống eppendorf 1,5 ml để pha master mix (ghi trên nắp ống là: "A1" và "A2"), ống A1 để pha master mix cho PCR 1, ống A2 cho PCR

2. Xác định số phản ứng cho mỗi master mix: Số phản ứng =..... mẫu +chứng dương (nếu có) + chứng âm + 1. Ví dụ: Có 12 mẫu cần phân tích kiểu gen, sẽ có 44 mẫu + 3 mẫu chứng dương đã biết kết quả + 1 chứng âm (mẫu không chứa ADN) + 1 = 49 phản ứng.

3. Sử dụng pipetman phù hợp với các thể tích cần hút theo thứ tự các thành phần và tỉ lệ như bảng bên dưới vào ống pha dung dịch master mix.

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	<i>LPLrs320</i>	<i>LIPCrs2070895</i>	<i>NPCILrs2070183</i>
Nước khử ion đã hấp tiệt trùng (dH ₂ O)	4,5 µl	4,5 µl	4,5 µl
PCR Master mix	4,0 µl	4,0 µl	5,0 µl
Môi xuôi 1	0,75 µl	0,75 µl	1,25 µl
Môi xuôi 2	0,75 µl	0,75 µl	1,25 µl

Thành phần	Lượng cần/phản ứng		
	<i>LPLrs320</i>	<i>LIPCrs2070895</i>	<i>NPC1L1rs2070183</i>
Môi ngược	0,75 µl	0,75 µl	1, 25 µl
ADN mẫu	2,0 µl	2,0 µl	3,0 µl
Tổng lượng	12 µl	12 µl	15 µl

4. Dùng pipetman với đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng nước khử ion đã tiệt trùng (dH₂O) lần lượt vào ống A1 và A2.

5. Dùng pipetman đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng dung dịch đệm PCR 10X vào ống A1 và A2.

6. Dùng pipetman đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng dung dịch 50 mM MgCl₂ vào ống A1 và A2.

7. Dùng pipetman đầu côn 200 µl không lọc hút chính xác lượng dung dịch 10 mM dNTP mix vào ống A1 và A2.

8. Dùng pipetman đầu côn 20 µl không lọc hút chính xác lượng Taq DNA Polymerase vào ống A1 và A2.

9. Dùng pipetman đầu côn 200 µl có lọc hút chính xác lượng môi phát hiện alen 1 vào ống A1 và dùng pipetman đầu côn 200 µl có lọc hút chính xác lượng môi phát hiện alen 2 vào A2.

10. Dùng pipetman đầu côn 200 µl có lọc hút chính xác lượng môi chung lần lượt vào ống A1 và A2.

11. Đậy nắp ống A1 và A2 và lắc nhẹ cho dung dịch đồng nhất.

12. Ly tâm ngắn hỗn hợp vừa pha bằng máy Minispin. Lưu ý: Phải luôn bảo quản hỗn hợp phản ứng PCR trên phiến lạnh hoặc khay đá vụn để đưa sang phòng chạy máy luân nhiệt.

*** Tra mẫu:**

1. Xếp các ống chứa ADN mẫu lên giá theo thứ tự ghi trên file kết quả.

2. Lắc nhẹ các ống chứa ADN mẫu bằng tay để đảm bảo mẫu đã già đồng hoàn toàn.

3. Ly tâm ống chứa ADN mẫu bằng máy ly tâm minispin.
4. Đặt ống PCR có thể tích 0,2 ml trên đá vụn hoặc phiến lạnh.
5. Đánh số thứ tự lên các ống PCR tương ứng với các mẫu ADN ghi trong biểu mẫu, ghi mỗi mẫu 2 ống PCR riêng. Với PCR 1 ghi kí hiệu lên ống là A1, với PCR 2 ghi kí hiệu lên ống là A2. Ghi ngày làm và lần làm trong ngày (nếu trong một ngày làm nhiều lần).
6. Dùng pipetman với đầu côn 200 μ l không lọc hút lần lượt chính xác lượng hỗn hợp master mix 1 vào các ống PCR có ghi kí hiệu A1 và master mix 2 vào 2 ống PCR có ghi kí hiệu A2.
7. Dùng pipetman với đầu côn 10 μ l có lọc hút chính xác 2 μ l ADN mẫu vào 2 ống PCR đã chứa 2 dung dịch master mix. (Chú ý: với mỗi mẫu phải đi với một số thứ tự riêng ghi trên ống PCR và có 2 ống PCR đựng 2 master mix khác nhau cho 1 mẫu.)
8. Đóng nắp ống PCR.
9. Ly tâm ống PCR bằng máy minispin.
10. Kiểm tra tra nắp ống PCR đã được đóng chặt tránh bay hơi trong quá trình chạy máy.
11. Đưa tới phòng đặt máy PCR. Lưu ý: Phải luôn bảo quản hỗn hợp phản ứng PCR trên phiến lạnh hoặc khay đá vụn để đưa sang phòng chạy máy luân nhiệt.

*** Chu trình nhiệt**

1. Khởi động máy luân nhiệt máy Applied Biosystem 2720 Thermocycle hoặc Veriti VeritiTM 96-Well Thermal Cyclers.
2. Đặt ống PCR vào trong máy luân nhiệt.
3. Đóng nắp máy luân nhiệt và cài đặt chu trình nhiệt.

SNP	Khởi đầu	Biến tính	Gắn môi	Kéo dài	Số chu kỳ	Kết thúc
<i>LPL</i> rs320	95 ⁰ C	95 ⁰ C	54 ⁰ C	72 ⁰ C	32 (hoặc	72 ⁰ C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút
<i>LIPC</i> rs2070895	95 ⁰ C	95 ⁰ C	54 ⁰ C	72 ⁰ C	32 (hoặc	72 ⁰ C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút
<i>NPC1L1</i> rs2072183	95 ⁰ C	95 ⁰ C	57 ⁰ C	72 ⁰ C	32 (hoặc	72 ⁰ C
	3 phút	30 giây	30 giây	40 giây	35 vòng)	8 phút

*** Điện di kiểm tra sản phẩm PCR**

1. Trong khi đợi máy luân nhiệt, chuẩn bị thạch agarose 1,5%, pha đệm TBE 0,5X, và chuẩn bị máy điện di.

2. Đặt thạch agarose 1,5% vào máy điện di có chứa dung dịch đệm TBE 0,5X.

3. Sau khi hoàn thành chu trình nhiệt, lấy mẫu ra khỏi máy luân nhiệt để điện di kiểm tra sản phẩm PCR.

4. Dùng pipetman với đầu côn 10 µl không lọc hút chính xác 10 µl sản phẩm PCR lên trên thạch agarose 1,5%. Mỗi mẫu nhỏ sản phẩm PCR1 (A1) và PCR2 (A2) ở các giếng có vị trí tương ứng để dễ đánh giá kết quả kiểu gen.

5. Dùng pipetman với đầu côn 10 µl không lọc hút chính xác 3,0µl thang ADN chuẩn Marker 100bp lên trên thạch agarose 1,5%.

6. Khởi động máy điện di với điện trở 100V trong 20 phút.

7. Sau khi điện di, chụp hình kết quả điện di bằng máy chụp ảnh GelDocXR Plus ImageLab System.

8. Lưu hình ảnh và đọc kết quả.

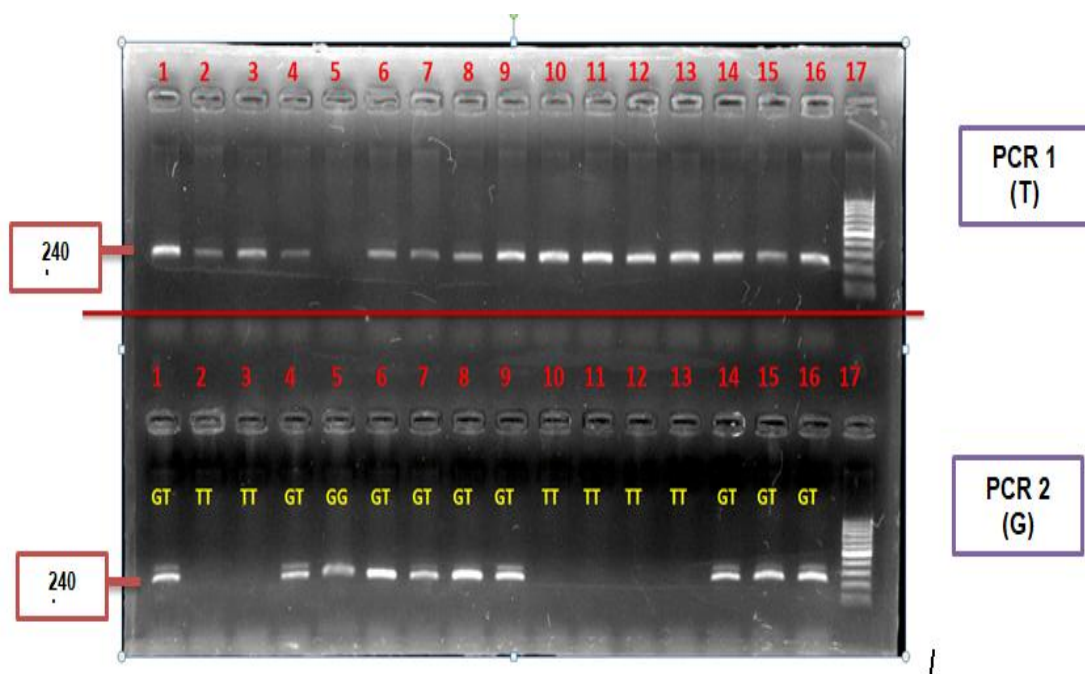
VI. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỰC HIỆN

Kết quả nhân gen bằng kỹ thuật AS-PCR được chấp nhận khi đảm bảo 2 tiêu chí: Ở giếng có chứa mẫu nước không có băng (band) trên thạch agarose; Ở các giếng có chứa ADN khuôn mẫu phải có băng sáng.

SNP	Xác định alen 1	Xác định alen 2	Kiểu gen	Kích thước sản phẩm
<i>LPLrs320</i>	Có băng	Không băng	TT	240bp
	Không băng	Có băng	GG	
	Có băng	Có băng	GT	
<i>LIPC rs2070895</i>	Có băng	Không băng	GG	289bp
	Không băng	Có băng	AA	
	Có băng	Có băng	GA	
<i>NPC1L1 rs2072183</i>	Có băng	Không băng	CC	228bp
	Không băng	Có băng	GG	
	Có băng	Có băng	GC	

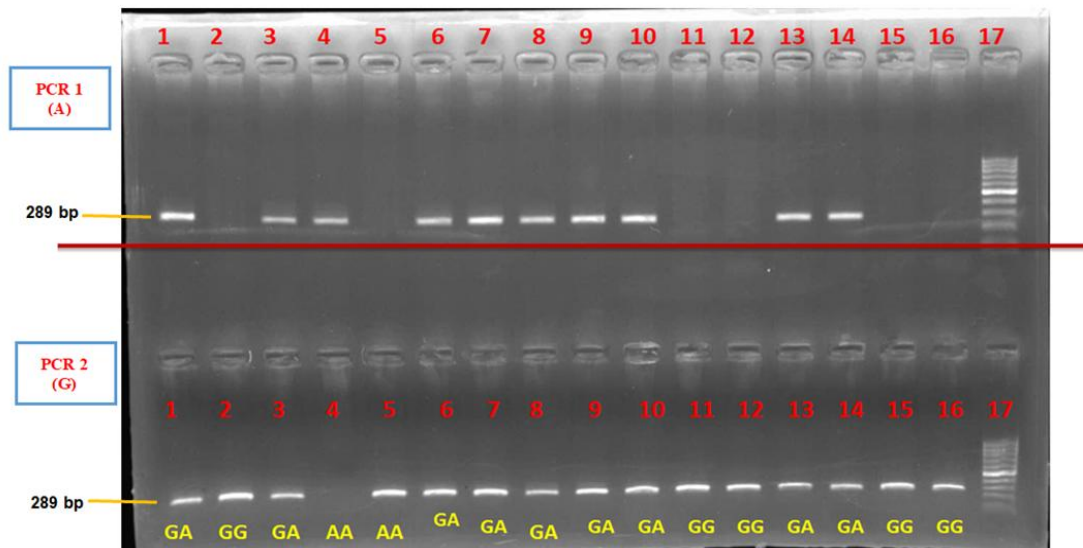
- Báo cáo kết quả: Ghi chú và nhập kết quả thực hiện thí nghiệm phân tích kiểu gen vào file mẫu.

- Hình ảnh xác định kiểu gen của SNP rs 320 bằng phương pháp AS-PCR



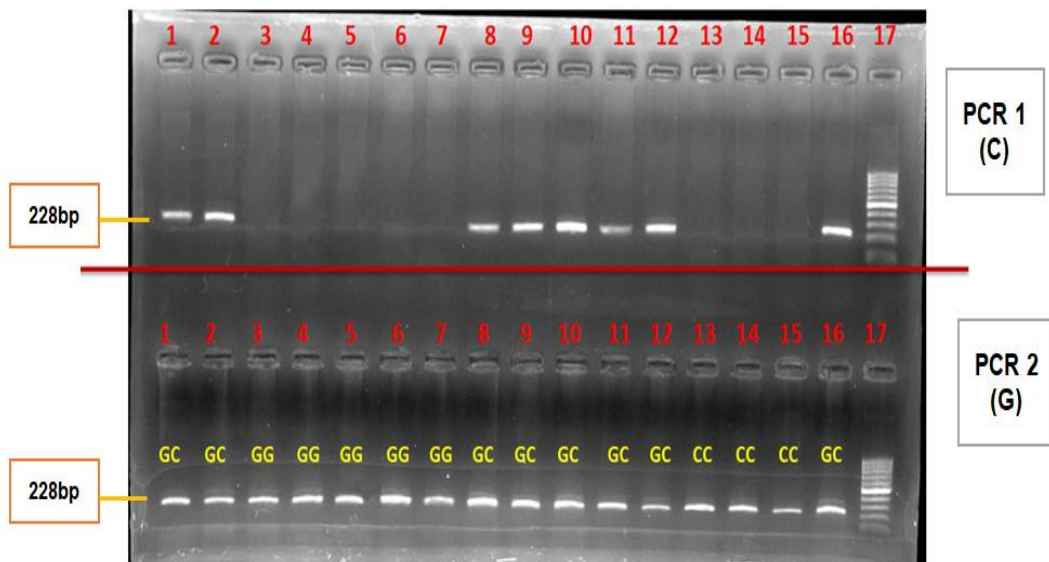
PCR 1 (1) nhận diện alen T, PCR(2) nhận diện allele G. Từ trái sang phải có tất cả 16 mẫu với 16 giếng tương ứng. Giếng 17 là thang chỉ thị.

- Hình ảnh xác định kiểu gen của SNP rs2070895 bằng phương pháp AS-PCR



PCR 1 nhận diện alen A, PCR 2 nhận diện allele G. Từ trái sang phải có tất cả 16 mẫu với 16 giếng tương ứng. Giếng 17 là thang chỉ thị.

- Hình ảnh xác định kiểu gen của SNP rs2072183 bằng phương pháp AS-PCR



PCR 1 nhận diện alen C, PCR 2 nhận diện allele G. Từ trái sang phải có tất cả 16 mẫu với 16 giếng tương ứng. Giếng 17 là thang chỉ thị.

V. XỬ LÝ RÁC THẢI, HOÁ CHẤT SAU KHI THỰC HIỆN QUY TRÌNH

Xử lý mẫu, dụng cụ, chất thải theo hướng dẫn an toàn sinh học của Viện Dinh dưỡng. Một số việc cần lưu ý gồm:

- Thu gọn các dụng cụ, hóa chất cẩn thận, tránh đổ vỡ.
- Xử lý mẫu, dụng cụ, chất thải theo hướng dẫn an toàn sinh học.
- Vệ sinh bàn thí nghiệm, tủ an toàn sinh học bằng Ethanol 70% sau khi làm thí nghiệm.
- Rác thải từ quá trình thí nghiệm, găng tay, đồ tiêu hao cho vào thùng rác màu vàng.
- Nước thải quá trình tách chiết ADN cho vào lọ riêng và đưa đi xử lý theo đúng quy trình.
- Rác thải từ quá trình thí nghiệm, găng tay, đồ tiêu hao cho vào thùng rác màu vàng.

PHỤ LỤC 4

DANH SÁCH ĐỐI TƯỢNG THAM GIA NGHIÊN CỨU

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
1	11001.0	TT	GA	CC
2	11009.0	TG	GA	x
3	11010.0	TG	GA	GG
4	11011.0	GG	GG	CC
5	11012.0	TT	GA	GG
6	11016.0	TG	AA	GG
7	11024.0	TT	GA	GG
8	11025.0	TT	GA	CC
9	11034.0	TT	GA	x
10	11042.0	TG	GG	GG
11	11049.0	TT	GG	x
12	11053.0	TT	GA	GG
13	11056.0	TT	x	x
14	11061.0	TG	GA	GG
15	11064.0	x	x	x
16	11066.0	TT	x	GC
17	11071.0	TT	GA	GC
18	11074.0	TT	GA	GG
19	11081.0	TG	GA	GC
20	11083.0	TG	GG	GC
21	11086.0	TT	GA	GG
22	12002.0	TT	GA	GC
23	12016.0	TT	GG	CC
24	12017.0	TG	GG	GG
25	12025.0	TG	GG	GG
26	12028.0	TT	GA	CC
27	12031.0	x	x	x
28	12035.0	TT	AA	GC
29	12037.0	TG	AA	GG
30	12049.0	TG	GG	GC
31	12051.0	TT	GG	GC
32	12053.0	x	x	x
33	12058.0	TT	AA	x
34	12061.0	GG	GA	GG
35	12065.0	TT	GA	CC
36	12070.0	TT	GA	GC
37	12079.0	TG	GA	GG
38	12083.0	TG	GA	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
39	12086.0	TG	GG	CC
40	12087.0	TG	GG	x
41	12088.0	TG	AA	CC
42	12094.0	GG	GG	GC
43	12095.0	TG	GA	GC
44	12099.0	GG	GG	x
45	13009.0	TT	GG	CC
46	13014.0	GG	GG	GG
47	13015.0	TG	GA	CC
48	13021.0	TG	GA	GG
49	13022.0	TT	GA	GG
50	13023.0	TT	GG	CC
51	13027.0	TT	GG	GC
52	13032.0	TT	GA	GG
53	13033.0	TT	AA	GG
54	13035.0	TT	GA	GC
55	13039.0	TG	GG	GC
56	13041.0	TT	GA	CC
57	13042.0	TT	GA	GC
58	13049.0	GG	GG	GC
59	13051.0	TT	GG	GC
60	13053.0	TT	GA	GG
61	13054.0	TG	GA	CC
62	13055.0	TG	GG	GC
63	13057.0	TT	GG	GG
64	13059.0	TT	GA	GC
65	13063.0	TT	GA	GG
66	13065.0	TG	GG	GC
67	13066.0	TG	GG	GG
68	13078.0	TT	GA	GG
69	13079.0	TG	GG	GG
70	13080.0	TG	AA	GC
71	13085.0	TG	AA	GC
72	13087.0	TT	GA	GG
73	13088.0	TT	GA	CC
74	13089.0	x	x	x
75	13096.0	TT	AA	GG
76	13098.0	TG	GA	CC
77	13099.0	GG	GA	GG
78	14003.0	x	x	x
79	14004.0	GG	GA	GG
80	14011.0	GG	GG	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
81	14022.0	TT	GG	GC
82	14023.0	TG	AA	CC
83	14025.0	TG	GG	GC
84	14027.0	GG	GG	CC
85	14033.0	TG	AA	GC
86	14035.0	TG	GA	GG
87	14039.0	TG	GA	GC
88	14042.0	TT	GA	CC
89	14043.0	TT	GG	GC
90	14044.0	TG	AA	GC
91	14045.0	TT	GA	GC
92	14051.0	TT	GA	GG
93	14055.0	TT	GA	GC
94	14056.0	TT	GA	GG
95	14062.0	TG	x	CC
96	14063.0	TT	GG	GC
97	14064.0	TG	GG	GG
98	14066.0	TG	AA	GC
99	14068.0	TT	GA	GC
100	14071.0	TG	GG	CC
101	14074.0	TT	AA	GC
102	14079.0	TG	GG	GC
103	14081.0	TT	AA	CC
104	14086.0	TG	GG	GG
105	14088.0	TT	GG	GG
106	14089.0	TG	AA	GC
107	14091.0	TT	GG	GC
108	14093.0	TG	x	CC
109	15015.0	x	x	x
110	15019.0	TG	GA	GC
111	15033.0	TG	GG	GG
112	15034.0	GG	GG	GG
113	15041.0	TT	GA	GC
114	15043.0	TT	GA	GG
115	15044.0	x	x	x
116	15058.0	TT	GA	CC
117	15061.0	TT	GA	GC
118	15067.0	TG	AA	GC
119	15079.0	TT	AA	GC
120	15085.0	TG	AA	GG
121	21001.0	TG	GA	GC
122	21004.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
123	21017.0	TG	GA	GG
124	21018.0	TT	GA	GG
125	21028.0	TG	AA	GC
126	21030.0	TT	GA	GC
127	21033.0	x	x	x
128	21034.0	GG	AA	GC
129	21035.0	x	x	x
130	21040.0	GG	GA	GC
131	21050.0	GG	GG	GG
132	21057.0	GG	GG	x
133	21060.0	TT	GA	GC
134	21061.0	TG	AA	CC
135	21067.0	GG	AA	GG
136	21073.0	TG	AA	GG
137	21081.0	TG	GA	GC
138	21086.0	GG	GG	GC
139	21087.0	TT	GA	GC
140	21088.0	TT	GA	GG
141	21089.0	TT	GA	GC
142	21090.0	TT	GG	GC
143	21092.0	TT	GG	GC
144	22001.0	TT	GA	GC
145	22004.0	TT	GG	GG
146	22005.0	TT	GA	GC
147	22006.0	TT	GG	GC
148	22011.0	TG	GA	CC
149	22027.0	GG	GA	GC
150	22032.0	TG	GA	CC
151	22051.0	TG	GA	GC
152	22054.0	TG	AA	GC
153	22064.0	TT	GA	x
154	22069.0	TT	GG	GC
155	22076.0	TT	GA	GG
156	22077.0	TT	GG	GC
157	22079.0	x	x	x
158	22081.0	GG	GA	GC
159	22082.0	TG	GA	GC
160	22084.0	TT	GA	GG
161	22087.0	GG	GA	GC
162	22089.0	GG	GA	GG
163	22090.0	GG	GA	GC
164	22091.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
165	22093.0	TG	AA	GG
166	22097.0	TG	GG	GC
167	22099.0	TT	GA	CC
168	22100.0	GG	GA	GC
169	22104.0	TT	AA	GC
170	22108.0	TT	GA	GC
171	22111.0	TT	GA	GG
172	23005.0	TT	GA	GC
173	23006.0	TT	GG	GG
174	23007.0	TT	AA	GC
175	23013.0	x	x	x
176	23014.0	TT	GG	GC
177	23015.0	TT	GG	GC
178	23017.0	TT	AA	GC
179	23018.0	TG	GG	GG
180	23020.0	TG	GG	GC
181	23021.0	TG	GG	GC
182	23023.0	TT	GG	GG
183	23026.0	GG	x	CC
184	23027.0	TT	GA	GG
185	23029.0	TT	GA	GG
186	23030.0	TT	GG	GG
187	23033.0	TT	AA	CC
188	23035.0	TG	GA	GG
189	23036.0	TG	GA	GC
190	23042.0	TG	GA	x
191	23046.0	TT	GA	GG
192	23047.0	TG	GA	GC
193	23050.0	TG	AA	GG
194	23052.0	TT	GG	GC
195	23053.0	TT	GA	GC
196	23054.0	TT	AA	CC
197	23055.0	x	x	x
198	23058.0	TT	AA	GG
199	23061.0	TT	GA	GG
200	23062.0	TT	GA	CC
201	23064.0	TT	GA	GG
202	23065.0	TT	GA	GG
203	23067.0	TT	GG	GG
204	23068.0	TT	GG	GC
205	23069.0	TT	GG	GC
206	23070.0	TT	AA	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
207	23071.0	TG	GA	GG
208	23073.0	TT	GA	GC
209	23074.0	TT	GA	GG
210	23075.0	TT	GA	GG
211	23079.0	TG	GG	x
212	23085.0	TT	GG	GC
213	23086.0	TG	AA	GG
214	23089.0	TT	AA	GG
215	23090.0	TT	GA	GC
216	23092.0	TT	GA	GG
217	23093.0	TT	GA	GC
218	23096.0	TT	GG	GG
219	23097.0	TT	GA	GG
220	23099.0	GG	AA	CC
221	23100.0	TT	GG	CC
222	23101.0	TG	GA	GG
223	23106.0	TT	GG	CC
224	23108.0	TT	GG	CC
225	23109.0	TT	AA	GG
226	23114.0	TT	GG	GG
227	23115.0	TT	GA	GG
228	24002.0	TT	GG	GC
229	24003.0	x	x	x
230	24005.0	TG	GG	GG
231	24015.0	x	x	x
232	24016.0	x	x	x
233	24020.0	TG	GA	GC
234	24023.0	x	x	x
235	24029.0	x	x	x
236	24033.0	x	x	x
237	24035.0	TT	x	CC
238	24037.0	TT	AA	CC
239	24038.0	TT	GA	CC
240	24039.0	TT	AA	GC
241	24042.0	TT	AA	CC
242	24043.0	TT	GA	CC
243	24044.0	x	x	x
244	24046.0	TG	GA	x
245	24048.0	TG	AA	x
246	24050.0	TG	AA	x
247	24052.0	TG	GA	GG
248	24053.0	TT	GG	CC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
249	24054.0	TG	GA	GG
250	24056.0	TT	x	GC
251	24059.0	TT	GA	CC
252	24061.0	TT	X	CC
253	24063.0	TG	GG	GG
254	24066.0	TG	GA	CC
255	24068.0	x	x	x
256	25010.0	TG	GA	GC
257	25011.0	TT	GA	GG
258	25012.0	TT	GG	GG
259	25015.0	TT	GA	GG
260	25018.0	TG	GG	CC
261	25023.0	TT	GG	GC
262	25024.0	TT	GA	GC
263	25025.0	TT	GG	GC
264	25026.0	TT	GG	GG
265	25031.0	TT	GG	GC
266	25032.0	x	x	x
267	25033.0	TG	AA	GC
268	25035.0	TT	AA	GG
269	25036.0	TT	GA	GG
270	25038.0	TG	GG	GG
271	25039.0	TT	GA	GG
272	25043.0	TG	AA	GC
273	25046.0	TT	GA	GC
274	25047.0	TG	GA	GG
275	25050.0	TT	GA	GG
276	25053.0	TG	GG	GC
277	25056.0	TG	GG	GC
278	25057.0	TT	GA	CC
279	25062.0	TG	GA	GC
280	25065.0	TT	GA	GC
281	25067.0	TG	x	CC
282	25071.0	TG	GA	GC
283	25077.0	TT	GG	GC
284	25080.0	GG	GG	GC
285	25081.0	TG	AA	CC
286	25083.0	GG	GG	GC
287	31001.0	TT	GG	GC
288	31002.0	TT	GA	CC
289	31008.0	TG	GA	GG
290	31010.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
291	31012.0	TG	GA	GG
292	31015.0	TG	AA	GG
293	31019.0	TT	x	x
294	31027.0	TG	AA	CC
295	31028.0	TT	GA	GC
296	31030.0	TT	GA	GC
297	31031.0	TT	GG	GG
298	31032.0	GG	GA	GG
299	31036.0	TT	GG	GG
300	31038.0	TT	GG	GC
301	31039.0	TT	GG	GC
302	31040.0	TT	GA	x
303	31041.0	TT	GG	CC
304	31044.0	TG	GA	CC
305	31045.0	TG	GA	GG
306	31048.0	TT	GG	GC
307	31051.0	TG	GG	GC
308	31052.0	TG	GG	GC
309	31058.0	TT	GA	GG
310	31059.0	TT	GA	GG
311	31060.0	TG	x	GC
312	31063.0	TT	GA	GC
313	31064.0	TT	GG	GC
314	31073.0	TT	GG	GC
315	31074.0	TT	x	GC
316	31079.0	TT	GG	GC
317	31085.0	TT	GG	GC
318	31087.0	TT	GG	GC
319	31088.0	TG	GG	GC
320	31090.0	TG	AA	GC
321	32001.0	TT	GG	GG
322	32002.0	TG	GG	GC
323	32004.0	TG	AA	GG
324	32007.0	TT	GA	CC
325	32009.0	TT	GG	GG
326	32012.0	TG	GA	GG
327	32013.0	TT	GG	GG
328	32014.0	TT	GG	GG
329	32020.0	TT	GA	GG
330	32024.0	TG	GG	GC
331	32028.0	GG	GG	CC
332	32029.0	GG	GG	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
333	32032.0	TT	GA	GC
334	32033.0	TT	GG	GG
335	32035.0	TT	GA	GG
336	32037.0	TG	GA	GC
337	32039.0	TT	GA	GG
338	32042.0	TT	GA	CC
339	32044.0	TT	GG	GG
340	32045.0	TG	GG	GG
341	32053.0	TT	GG	GG
342	32056.0	TT	GG	GG
343	32057.0	TG	GA	CC
344	32058.0	TT	GG	CC
345	32060.0	TT	GA	CC
346	32062.0	TG	GA	GG
347	32066.0	TG	AA	GC
348	32067.0	TT	GG	GC
349	32070.0	TT	GA	CC
350	32071.0	TG	GA	GG
351	32072.0	GG	GG	GC
352	32073.0	GG	GA	CC
353	32074.0	TG	GA	GG
354	32075.0	TG	GG	GC
355	32076.0	TT	GG	GC
356	32080.0	TT	GG	GG
357	32083.0	TT	GA	GC
358	32084.0	TG	GA	CC
359	33001.0	TG	GG	GC
360	33002.0	TT	GG	CC
361	33004.0	TG	GA	GC
362	33011.0	x	x	x
363	33014.0	TT	GA	GG
364	33015.0	TG	GG	CC
365	33016.0	TT	GG	CC
366	33020.0	TT	GG	CC
367	33027.0	TG	GG	GG
368	33029.0	TT	AA	CC
369	33031.0	x	x	x
370	33032.0	x	x	x
371	33035.0	TT	GA	GC
372	33043.0	TG	GA	GC
373	33046.0	TT	GA	GG
374	33049.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
375	33050.0	TG	GG	GC
376	33053.0	TT	GG	CC
377	33056.0	TT	GG	CC
378	33057.0	TG	GA	CC
379	33059.0	GG	GG	GG
380	33060.0	TT	GA	GG
381	33070.0	TT	GA	GC
382	33072.0	TT	GA	GC
383	33074.0	TT	GA	GG
384	33077.0	x	x	x
385	33079.0	TT	GA	GG
386	33084.0	x	x	x
387	33088.0	TT	GG	CC
388	33089.0	TT	GG	CC
389	33093.0	TT	GA	GC
390	33094.0	TT	GA	GC
391	33095.0	TT	GG	GG
392	33097.0	TT	GG	CC
393	33098.0	TG	GA	GG
394	33100.0	TG	GG	CC
395	34001.0	TG	AA	CC
396	34002.0	TG	GG	GC
397	34005.0	TT	AA	GG
398	34006.0	TT	AA	GG
399	34013.0	TG	GG	GC
400	34015.0	TT	GA	CC
401	34017.0	TG	GG	GG
402	34019.0	TG	GG	GC
403	34020.0	TT	GA	CC
404	34021.0	TG	GA	GC
405	34022.0	TG	GA	GC
406	34023.0	TG	GG	GC
407	34024.0	TG	GG	GG
408	34025.0	GG	GG	GC
409	34026.0	TT	GA	GC
410	34027.0	TT	GG	GC
411	34029.0	TT	GG	GG
412	34032.0	TG	GA	GC
413	34033.0	TT	GA	GC
414	34037.0	TT	GA	GC
415	34039.0	TG	GA	GC
416	34040.0	TT	GA	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
417	34042.0	TT	GA	GG
418	34046.0	TT	GG	GC
419	34049.0	TG	GA	GG
420	34050.0	TT	GA	CC
421	34056.0	TG	GG	GC
422	34058.0	TT	GA	GC
423	34059.0	TT	GA	GG
424	34060.0	TT	GG	GC
425	34064.0	TT	GG	GC
426	34069.0	TT	GA	GG
427	34070.0	TT	GG	GC
428	34073.0	TG	GG	CC
429	34076.0	TG	GA	GC
430	34078.0	TT	GG	GG
431	34079.0	TT	GA	GG
432	34080.0	TT	GG	GC
433	34083.0	TT	GG	GG
434	34090.0	TT	GG	GC
435	34091.0	TT	GG	GG
436	35001.0	TT	GA	GC
437	35012.0	TG	GA	GC
438	35013.0	TG	GA	GC
439	35014.0	x	x	x
440	35015.0	TG	AA	CC
441	35016.0	TT	GA	CC
442	35017.0	TG	GA	GC
443	35021.0	TT	GA	GC
444	35022.0	TG	GG	CC
445	35023.0	TG	GG	GC
446	35025.0	TT	GA	GC
447	35027.0	TT	GG	GC
448	35031.0	TT	GG	GC
449	35034.0	TT	GG	GC
450	35035.0	TT	GG	CC
451	35039.0	TT	GG	GG
452	35042.0	TG	GG	GC
453	35050.0	GG	GA	GG
454	35051.0	TG	GA	CC
455	35054.0	TG	GA	GC
456	35055.0	TG	GA	CC
457	35061.0	TT	GA	GC
458	35062.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
459	35067.0	TG	GG	GG
460	35070.0	TT	GA	GG
461	35072.0	TT	GG	GG
462	35077.0	x	x	x
463	35081.0	TG	GA	GC
464	35085.0	TG	GA	GG
465	35088.0	TT	GA	GC
466	35090.0	TT	GA	GG
467	42003.0	TT	GA	GC
468	42010.0	TT	GA	GG
469	42012.0	TT	GG	GC
470	42015.0	TT	GG	GG
471	42017.0	TG	GA	GC
472	42018.0	GG	GA	GG
473	42021.0	TG	GA	GC
474	42022.0	TG	GG	GC
475	42024.0	TT	GG	GC
476	42026.0	TG	GA	GG
477	42027.0	TG	GG	GC
478	42031.0	TT	GA	CC
479	42032.0	TG	GA	GC
480	42034.0	TT	GA	GG
481	42037.0	TG	AA	CC
482	42041.0	TG	GA	GC
483	42049.0	TG	AA	GG
484	42052.0	TG	AA	GC
485	42053.0	TT	GA	GC
486	42059.0	GG	x	GC
487	42061.0	TG	GA	GC
488	42062.0	TT	GG	GC
489	42065.0	TG	GA	GC
490	42067.0	TT	x	CC
491	42068.0	TG	GA	GG
492	42072.0	TT	GG	GC
493	42073.0	TT	GA	GG
494	42074.0	TT	GA	GC
495	42076.0	TG	GA	GG
496	42077.0	TT	GG	CC
497	42080.0	TT	GG	GC
498	42081.0	TT	GG	CC
499	42087.0	TT	GG	GC
500	42088.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
501	42089.0	TT	GG	GC
502	42090.0	TT	GG	GC
503	42091.0	TT	GA	GG
504	42095.0	TG	GA	GC
505	42096.0	TT	GG	GC
506	42098.0	TG	AA	CC
507	42099.0	TG	AA	GC
508	42100.0	TG	GG	GC
509	42101.0	TT	GG	CC
510	43002.0	TG	GA	CC
511	43005.0	TT	GG	CC
512	43009.0	TG	GA	GG
513	43011.0	TT	GA	GG
514	43014.0	TT	AA	GG
515	43017.0	TG	GG	GC
516	43018.0	TT	GA	GC
517	43021.0	TT	GG	GC
518	43022.0	TG	GG	GG
519	43025.0	TG	GA	GG
520	43026.0	TT	AA	GC
521	43027.0	TT	GA	GG
522	43028.0	TT	GA	CC
523	43029.0	TG	GG	CC
524	43030.0	TG	AA	GC
525	43033.0	TT	GA	GG
526	43036.0	TT	GG	x
527	43037.0	TT	GG	GC
528	43043.0	TT	GG	GC
529	43044.0	TT	GG	GC
530	43050.0	TT	GG	GC
531	43051.0	TG	GG	GG
532	43052.0	TT	GA	GG
533	43053.0	TT	GA	CC
534	43057.0	TT	GG	GC
535	43059.0	TG	GG	GC
536	43060.0	TG	AA	GC
537	43065.0	TG	GG	CC
538	43067.0	TG	GG	GC
539	43070.0	TT	GA	CC
540	43071.0	GG	GG	GG
541	43074.0	TT	GA	GG
542	43075.0	TT	GA	CC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
543	43077.0	TG	GA	GC
544	43078.0	TG	GG	GC
545	43080.0	TT	GA	GC
546	43084.0	TG	AA	CC
547	43085.0	TT	GA	GC
548	43087.0	TG	GA	GC
549	44002.0	TT	GG	GG
550	44006.0	TT	GA	GG
551	44007.0	TT	GG	GC
552	44008.0	TT	GG	GC
553	44011.0	TT	GA	GC
554	44013.0	TG	GG	GC
555	44016.0	TT	AA	GG
556	44017.0	TG	AA	GG
557	44019.0	TT	GG	GC
558	44020.0	TG	GG	GC
559	44021.0	TT	GG	GC
560	44025.0	TT	GG	GC
561	44026.0	TT	GG	GC
562	44027.0	TT	GG	GC
563	44028.0	TT	GA	GC
564	44029.0	TG	GG	GG
565	44030.0	TG	GG	GC
566	44039.0	TG	GA	CC
567	44040.0	TT	GA	GG
568	44042.0	TT	GG	GC
569	44044.0	TG	GG	GC
570	44047.0	TT	x	GC
571	44048.0	TT	GA	GC
572	44049.0	TG	GG	GC
573	44050.0	TG	GA	CC
574	44051.0	TT	GG	CC
575	44054.0	TT	GG	GG
576	44055.0	TT	GG	GC
577	44057.0	TT	GA	GC
578	44058.0	TT	AA	CC
579	44059.0	TT	GG	GC
580	44060.0	TG	GA	GC
581	44061.0	TG	GG	CC
582	44062.0	TG	x	GG
583	44063.0	TG	GG	CC
584	44066.0	TT	GG	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
585	44069.0	TT	AA	GC
586	44070.0	TT	x	GC
587	44071.0	TT	x	GC
588	44074.0	TG	AA	CC
589	44076.0	GG	GG	GC
590	44077.0	TT	GG	CC
591	44078.0	TG	GA	GG
592	44079.0	TG	GG	GG
593	44081.0	TT	GA	GC
594	44082.0	TT	GG	GC
595	44085.0	TG	x	GG
596	44086.0	GG	GG	GC
597	44087.0	TG	AA	GC
598	44088.0	TT	GG	GC
599	44092.0	TT	GA	GC
600	44094.0	TT	GG	GC
601	44095.0	GG	GA	GC
602	45002.0	TG	GG	GC
603	45003.0	TG	AA	GC
604	45004.0	TG	GA	GC
605	45005.0	TT	AA	GC
606	45006.0	TT	GG	GG
607	45008.0	TG	AA	GC
608	45009.0	TT	GA	GC
609	45010.0	TT	GA	GC
610	45011.0	TG	AA	GG
611	45012.0	TG	GG	GC
612	45013.0	TG	AA	GC
613	45014.0	TG	x	GC
614	45017.0	TG	GA	GC
615	45018.0	TT	GA	GC
616	45020.0	TG	GG	GC
617	45022.0	TT	GA	GC
618	45024.0	TT	GG	GC
619	45025.0	TG	GG	CC
620	45026.0	TT	x	GC
621	45028.0	TT	GG	GC
622	45030.0	TT	GG	GC
623	45031.0	GG	AA	GC
624	45032.0	TT	AA	GC
625	45034.0	TT	AA	CC
626	45035.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
627	45044.0	TT	GG	CC
628	45045.0	TT	GA	GC
629	45047.0	TT	GG	GC
630	45048.0	TG	GG	GC
631	45051.0	TT	GA	GC
632	45052.0	TT	GA	CC
633	45055.0	TG	GG	GC
634	45056.0	TT	GG	GC
635	45058.0	TT	AA	GC
636	45060.0	TG	GG	CC
637	45062.0	TT	GG	GC
638	45064.0	TT	GA	GC
639	45067.0	TG	GG	CC
640	45070.0	TT	GG	GC
641	45074.0	TG	GA	CC
642	45078.0	GG	AA	GC
643	45079.0	TG	AA	GC
644	45082.0	TG	AA	GC
645	45083.0	GG	GA	GC
646	46001.0	TT	AA	GC
647	46003.0	TG	GA	GC
648	46004.0	TG	AA	GC
649	46010.0	TG	GA	GC
650	46012.0	TG	GA	GC
651	46014.0	TG	GA	GC
652	46015.0	TT	AA	GC
653	46018.0	TT	GA	GC
654	46019.0	TG	GG	GC
655	46021.0	TG	GG	GC
656	46025.0	TG	GG	GC
657	46029.0	TG	GA	GC
658	46030.0	GG	AA	GC
659	46033.0	TT	GG	GC
660	46034.0	TG	GA	GC
661	46035.0	GG	GG	GC
662	46036.0	TT	x	GC
663	46038.0	TT	GG	GC
664	46041.0	TT	GG	GC
665	46044.0	TT	AA	GC
666	46049.0	TT	x	GC
667	46053.0	TT	x	GC
668	46055.0	TT	GG	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
669	46057.0	TT	GA	CC
670	46058.0	TT	AA	GC
671	46062.0	GG	AA	GC
672	46064.0	TG	GA	GC
673	46066.0	TG	GA	GC
674	46068.0	GG	GA	GC
675	46069.0	TT	GA	GC
676	46070.0	TT	GG	GC
677	46073.0	TG	GA	CC
678	46075.0	TT	AA	GC
679	47001.0	TT	AA	GC
680	47009.0	TT	GA	CC
681	47016.0	TT	GA	GC
682	47026.0	GG	GA	GC
683	47031.0	TG	GA	GC
684	47038.0	TT	GA	GC
685	47055.0	TT	GG	GC
686	47068.0	TT	GA	GC
687	47086.0	TG	GA	GG
688	47092.0	TG	GG	GC
689	47093.0	TG	GA	GC
690	47094.0	TG	AA	CC
691	47096.0	GG	GG	GC
692	47099.0	TG	GA	GC
693	47101.0	TT	GG	GC
694	51009.0	TG	GA	GC
695	51012.0	TT	AA	GC
696	51016.0	GG	GA	CC
697	51017.0	TG	GG	GC
698	51020.0	TT	GA	GC
699	51024.0	TT	GA	CC
700	51025.0	TT	x	CC
701	51027.0	TG	GA	GG
702	51028.0	TG	GA	GC
703	51032.0	TG	GG	GC
704	51034.0	TG	GA	GG
705	51038.0	TG	GG	GG
706	51039.0	TG	GG	GC
707	51043.0	TT	GA	GC
708	51046.0	TG	AA	GG
709	51047.0	TG	GA	GC
710	51050.0	TG	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
711	51052.0	TT	GG	GC
712	51055.0	TG	GG	GC
713	51057.0	TG	GA	GG
714	51058.0	TT	AA	GC
715	51060.0	TT	AA	GG
716	51061.0	TT	GG	CC
717	51067.0	GG	GG	CC
718	51069.0	TG	GG	GC
719	51070.0	TG	GA	GC
720	51072.0	TG	GA	GG
721	51073.0	TG	GA	GG
722	51074.0	TT	GG	GG
723	51077.0	GG	GG	GC
724	51081.0	TG	GG	GC
725	51083.0	TG	GG	GC
726	51084.0	TG	AA	GC
727	52006.0	TT	AA	GC
728	52008.0	TT	GA	GC
729	52010.0	TT	GG	GC
730	52012.0	TT	GA	GC
731	52019.0	TT	GA	GC
732	52024.0	TT	AA	GG
733	52036.0	TT	GA	GC
734	52037.0	TT	GG	CC
735	52041.0	GG	AA	GC
736	52042.0	TG	GA	GC
737	52043.0	TG	GA	GC
738	52045.0	TT	GA	GC
739	52046.0	TT	GG	GG
740	52048.0	TG	GA	x
741	52050.0	TG	GG	GC
742	52051.0	TG	GA	GC
743	52058.0	TT	GG	GC
744	52059.0	TT	GG	CC
745	52063.0	TG	GG	GG
746	52069.0	TT	GG	GG
747	53001.0	TT	GG	GC
748	53007.0	TT	x	CC
749	53009.0	TG	GG	GC
750	53014.0	TT	GA	GC
751	53018.0	TG	GA	GC
752	53023.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
753	53027.0	TG	GG	GG
754	53029.0	TT	GG	GC
755	53032.0	TG	GA	GC
756	53033.0	TT	GG	CC
757	53035.0	TT	GA	GC
758	53036.0	TT	GA	GC
759	53037.0	TT	AA	GC
760	53038.0	TG	AA	GC
761	53040.0	TT	AA	GC
762	53041.0	TT	AA	CC
763	53042.0	TG	GA	CC
764	53044.0	TT	GG	GC
765	53046.0	TT	AA	CC
766	53048.0	TT	GA	GC
767	53050.0	TG	GG	GC
768	53051.0	TG	GG	GG
769	53053.0	TG	AA	CC
770	53059.0	x	x	x
771	53060.0	TT	GA	CC
772	53065.0	TT	GG	GC
773	53066.0	TT	GA	GG
774	53068.0	TG	AA	GC
775	53069.0	TT	GA	GC
776	53070.0	TG	AA	GG
777	53071.0	TG	GG	GC
778	53072.0	TG	GA	GG
779	53073.0	TG	GG	GG
780	53074.0	TG	GA	GC
781	53075.0	TG	GG	GC
782	53078.0	TT	GA	GC
783	53082.0	TG	GG	GG
784	53087.0	TT	GA	GG
785	53088.0	TG	GG	GC
786	53090.0	TT	x	GG
787	53091.0	TG	GA	GC
788	53093.0	TT	GA	GC
789	53094.0	TG	GG	GG
790	53096.0	TT	GG	GG
791	53097.0	TT	AA	GG
792	53100.0	TG	GA	GG
793	53101.0	TT	GA	GG
794	53102.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
795	53103.0	TT	AA	GC
796	53104.0	TT	AA	GG
797	53105.0	TG	GA	GC
798	53106.0	TT	GA	GG
799	53112.0	TG	GA	GC
800	53114.0	TG	GG	CC
801	53115.0	TT	GG	CC
802	53116.0	TT	GG	GG
803	53117.0	TT	GG	GC
804	53122.0	TT	GA	GG
805	61002.0	TG	AA	GC
806	61011.0	TT	GG	GC
807	61012.0	TG	AA	GG
808	61020.0	TT	GG	GG
809	61023.0	TT	GA	GG
810	61024.0	TT	GA	CC
811	61027.0	TG	GA	CC
812	61028.0	TG	GG	GC
813	61030.0	TG	GA	GG
814	61033.0	TT	AA	GC
815	61038.0	TT	GG	CC
816	61040.0	TT	GG	GC
817	61046.0	TG	GA	GG
818	61047.0	TT	AA	GC
819	61048.0	TT	GA	GC
820	61050.0	TT	GA	GC
821	61054.0	TG	AA	GC
822	61056.0	TG	GA	GC
823	61058.0	TG	GG	GG
824	61063.0	GG	GG	GC
825	61066.0	TG	GA	x
826	61067.0	TG	GG	GC
827	61070.0	TG	GA	GC
828	61072.0	TT	GG	CC
829	62002.0	TT	GG	GG
830	62004.0	TT	GG	GC
831	62005.0	TT	GA	GC
832	62008.0	TT	GA	GG
833	62012.0	TG	GG	GC
834	62018.0	TT	AA	GC
835	62019.0	TG	AA	GC
836	62023.0	TT	GG	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
837	62026.0	TT	GA	GC
838	62038.0	TT	GA	GG
839	62039.0	TG	GG	CC
840	62040.0	TG	AA	x
841	62042.0	TT	AA	GG
842	62043.0	TG	GA	GG
843	62045.0	TT	AA	GG
844	62046.0	TT	GA	GC
845	62050.0	TG	GA	GG
846	62052.0	TG	AA	GG
847	62053.0	TG	GA	CC
848	62056.0	TG	AA	GC
849	62057.0	TG	GA	GG
850	62058.0	TT	GA	GC
851	62062.0	TT	GA	GG
852	62064.0	TT	GA	GC
853	62066.0	TT	x	GC
854	62068.0	GG	GA	GC
855	62073.0	TG	GA	GC
856	62079.0	TG	GG	GC
857	62080.0	TT	GG	GC
858	62085.0	TT	AA	GC
859	62090.0	TG	GA	GC
860	62091.0	TT	AA	GG
861	62092.0	TT	GA	GC
862	62093.0	TG	AA	GG
863	62095.0	TT	AA	GC
864	62099.0	TT	GA	GC
865	62100.0	TG	GG	GC
866	62101.0	TT	AA	CC
867	62105.0	TT	GG	GG
868	62106.0	TG	GA	GC
869	63002.0	TT	GA	GG
870	63005.0	TT	GA	GC
871	63009.0	TG	GA	GG
872	63011.0	TG	GA	GG
873	63012.0	TT	AA	GG
874	63018.0	TT	GG	GG
875	63019.0	TG	GG	CC
876	63025.0	TT	GA	GG
877	63026.0	TG	GA	CC
878	63028.0	TT	GA	GC

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
879	63034.0	TT	AA	GC
880	63036.0	TG	GA	CC
881	63041.0	TG	GG	GC
882	63044.0	TT	GG	GC
883	63045.0	TG	AA	GC
884	63046.0	TT	GG	CC
885	63048.0	TG	GA	GC
886	63050.0	TT	AA	GC
887	63051.0	TG	GG	CC
888	63054.0	TT	GG	GG
889	63057.0	TT	GG	GG
890	63059.0	TT	GA	GG
891	63062.0	TG	GG	GG
892	63063.0	GG	GG	GC
893	63066.0	TG	GG	GC
894	63070.0	TT	GG	CC
895	63071.0	TG	GG	GG
896	63072.0	TT	AA	GC
897	63073.0	TG	GA	GC
898	63075.0	TT	GG	CC
899	63076.0	TT	AA	CC
900	63077.0	TT	AA	GG
901	63079.0	TG	GG	GG
902	63080.0	TT	GG	GC
903	63082.0	GG	GA	GC
904	63083.0	TT	GA	GC
905	63084.0	TT	GA	GC
906	64007.0	TT	GA	GC
907	64008.0	TT	GA	GG
908	64010.0	TT	GG	GC
909	64011.0	TT	GA	GC
910	64012.0	TG	GG	GG
911	64015.0	TT	GA	GC
912	64017.0	TT	GG	GC
913	64020.0	TT	GA	GG
914	64022.0	TT	GG	GG
915	64024.0	GG	GA	GC
916	64027.0	TG	GA	GC
917	64028.0	TT	GA	GC
918	64032.0	TG	GA	GC
919	64035.0	TG	GG	GC
920	64039.0	TT	AA	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
921	64040.0	TG	GA	GC
922	64047.0	TT	GA	CC
923	64050.0	TT	GG	GC
924	64054.0	TT	GA	GG
925	64056.0	TT	GA	GG
926	64058.0	TT	AA	GG
927	64065.0	TT	AA	GC
928	64067.0	TT	GG	GC
929	64069.0	TT	GA	GG
930	64071.0	TT	GG	GG
931	64078.0	TT	GG	GG
932	64081.0	TT	GG	GC
933	64082.0	TT	GG	GG
934	65003.0	TT	GA	GC
935	65007.0	TT	AA	GC
936	65008.0	TT	AA	GC
937	65014.0	TG	GA	GG
938	65017.0	TG	GA	GC
939	65019.0	TT	GA	GC
940	65020.0	TG	GA	GG
941	65025.0	TT	GA	GG
942	65029.0	TT	x	GC
943	65030.0	TT	GG	GG
944	65034.0	TT	GA	CC
945	65035.0	GG	GA	GC
946	65036.0	TT	GA	GG
947	65037.0	TT	GG	GG
948	65038.0	TG	GG	CC
949	65042.0	GG	AA	GC
950	65044.0	GG	GA	GG
951	65045.0	GG	AA	GG
952	65047.0	GG	GG	GG
953	65050.0	GG	GA	GG
954	65052.0	TT	GA	GC
955	65053.0	TG	GG	GC
956	65054.0	TG	GA	CC
957	65057.0	TG	GG	GG
958	65059.0	TG	GG	GG
959	65060.0	GG	GG	GG
960	65061.0	GG	GG	GG
961	65064.0	GG	GG	GC
962	65066.0	TG	GA	GG

STT	Mã	Kiểu gen rs320	Kiểu gen rs2070895	Kiểu gen rs2072183
963	65067.0	TG	AA	GG
964	65070.0	TG	AA	GC
965	65075.0	TG	GA	GG
966	65078.0	TG	GA	GG
967	65079.0	GG	GG	GG
968	65082.0	GG	GA	GC
969	65083.0	GG	AA	GC
970	65084.0	TG	GA	GG
971	65086.0	GG	GG	GC
972	65089.0	GG	GG	GG
973	65090.0	GG	GG	CC
974	65091.0	TG	GA	GC

PHỤ LỤC 5

CÁC BẢNG SỐ LIỆU

Bảng 1. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LPL* rs320 và tình trạng ăn muối

Kiểu gen	Ăn mặn n=167 (%)	Ăn nhạt n=146 (%)	Ăn bình thường n=627 (%)	p
GG	14 (8,4)	12 (8,3)	46 (7,3)	0,867
TG	60 (35,9)	50 (34,2)	242 (38,6)	
TT	93 (55,7)	84 (57,5)	339 (54,1)	

Bảng 2. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LPL* rs320 và tình trạng béo phì

Kiểu gen	Bình thường n=857 (%)	Béo phì n=83 (%)	p
GG	70 (8,2)	4 (4,8)	0,435
TG	317 (37,0)	35 (42,2)	
TT	470 (54,8)	44 (53,0)	

Bảng 3. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LPL* rs320 và tình trạng hút thuốc lá

Kiểu gen	Không hút n=715 (%)	Hiện hút n=152 (%)	Trước hút, hiện không n=78 (%)	p
GG	58 (8,1)	11 (7,2)	5 (6,4)	0,936
TG	269 (37,6)	58 (38,2)	27 (34,6)	
TT	388 (54,3)	83 (54,6)	46 (59,0)	

Bảng 4. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LPL* rs320 và tình trạng uống rượu

Kiểu gen	Không uống n=629 (%)	< 1 lần/tháng n=52 (%)	1-4 lần/tháng n=51 (%)	1-13 lần/tuần n=127 (%)	≥ 2 lần/ngày n=86 (%)	p
GG	53 (8,4)	2 (3,8)	1 (2,0)	11 (8,7)	7 (8,1)	0,075
TG	221 (35,2)	22 (42,4)	23 (45,1)	61 (48,0)	27 (31,4)	
TT	355 (56,4)	28 (53,8)	27 (52,9)	55 (43,3)	52 (60,5)	

Bảng 5. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LPL* rs320 và tình trạng ngủ/ngày

Kiểu gen	Ngủ ≤ 4h/ngày n=618 (%)	Ngủ > 4h/ngày n=327 (%)	p
GG	47 (7,6)	27 (8,3)	0,850
TG	229 (37,1)	125 (38,2)	
TT	342 (55,3)	175 (53,5)	

Bảng 6. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LPL* rs320 và tình trạng ngủ/ngày

Kiểu gen	6-7h/ngày n=579 (%)	< 6h/ngày n=128 (%)	≥ 8h/ngày n=218 (%)	p
GG	47 (8,1)	7 (5,5)	18 (8,3)	0,446
TG	206 (35,6)	56 (43,8)	84 (38,5)	
TT	326 (56,3)	65 (50,7)	116 (53,2)	

Bảng 7. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 và tình trạng ăn muối

Kiểu gen	Ăn mặn n=162 (%)	Ăn nhạt n=142 (%)	Ăn bình thường n=607 (%)	p
AA	23 (14,2)	29 (20,4)	95 (15,8)	0,367
GA	76 (46,9)	54 (38,0)	281 (46,3)	
GG	83 (38,9)	59 (41,6)	230 (37,9)	

Bảng 8. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 và tình trạng béo phì

Kiểu gen	Bình thường n=830 (%)	Béo phì n=81 (%)	p
AA	135 (16,3)	12 (14,8)	0,721
GA	371 (44,7)	40 (49,4)	
GG	324 (39,0)	29 (35,8)	

Bảng 9. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 và tình trạng hút thuốc lá

Kiểu gen	Không hút n=692 (%)	Hiện hút n=149 (%)	Trước hút, hiện không n=75 (%)	p
AA	112 (16,2)	24 (16,1)	12 (16,0)	0,572
GA	322 (46,5)	60 (40,3)	31 (41,3)	
GG	258 (37,3)	65 (43,6)	32 (42,7)	

Bảng 10. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 và tình trạng uống rượu

Kiểu gen	Không uống n=614 (%)	< 1 lần/ tháng n=49 (%)	1-4 lần/tháng n=49 (%)	1-13 lần/tuần n=123 (%)	≥ 2 lần/ngày n=81 (%)	p
AA	99 (16,1)	6 (12,2)	11 (22,4)	18 (14,8)	14 (17,3)	0,901
GA	279 (45,4)	21 (42,9)	18 (36,7)	58 (47,2)	37 (45,7)	
GG	236 (38,5)	22 (44,9)	20 (40,9)	47 (38,2)	30 (37,0)	

Bảng 11. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 và tình trạng ngồi/ngày

Kiểu gen	Ngồi ≤ 4h/ngày n=597 (%)	Ngồi > 4h/ngày n=319 (%)	p
AA	93 (15,6)	55 (17,2)	0,773
GA	273 (45,7)	140 (43,9)	
GG	231 (38,7)	124 (38,9)	

Bảng 12. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *LIPC* rs2070895 và tình trạng ngủ/ngày

Kiểu gen	6-7h/ngày n=565 (%)	< 6h/ngày n=123 (%)	≥ 8h/ngày n=208 (%)	p
AA	85 (15,0)	23 (18,7)	35 (16,8)	0,817
GA	257 (45,5)	57 (46,3)	93 (44,7)	
GG	223 (39,5)	43 (35,0)	80 (38,5)	

Bảng 13. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 và tình trạng ăn muối

Kiểu gen	Ăn mặn n=163 (%)	Ăn nhạt n=152 (%)	Ăn bình thường n=612 (%)	p
CC	33 (20,2)	25 (17,2)	97 (15,8)	0,424
GC	82 (50,3)	83 (57,2)	320 (52,3)	
GG	48 (29,5)	37 (25,6)	195 (31,9)	

Bảng 14. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 và tình trạng béo phì

Kiểu gen	Bình thường n=840 (%)	Béo phì n=80 (%)	p
CC	142 (16,9)	12 (15,0)	0,868
GC	444 (52,9)	42 (52,5)	
GG	254 (30,2)	26 (32,5)	

Bảng 15. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 và tình trạng hút thuốc lá

Kiểu gen	Không hút n=701 (%)	Hiện hút n=148 (%)	Trước hút, hiện không n=76 (%)	p
CC	118 (16,8)	26 (17,6)	11 (14,5)	0,918
GC	368 (52,5)	80 (54,1)	39 (51,3)	
GG	215 (30,7)	42 (28,3)	26 (34,2)	

Bảng 16. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 và tình trạng uống rượu

Kiểu gen	Không uống n=619 (%)	< 1 lần/ tháng n=49 (%)	1-4 lần/tháng n=51 (%)	1-13 lần/tuần n=120 (%)	≥ 2 lần/ngày n=86 (%)	p
CC	106 (17,1)	7 (14,3)	12 (23,5)	14 (11,7)	18 (18,6)	0,463
GC	333 (53,8)	22 (44,9)	25 (49,0)	65 (54,2)	42 (48,8)	
GG	180 (29,1)	20 (40,8)	14 (27,5)	41 (34,1)	28 (32,6)	

Bảng 17. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 và tình trạng ngồi/ngày

Kiểu gen	Ngồi ≤ 4h/ngày	Ngồi > 4h/ngày	p
	n=608 (%)	n=317 (%)	
CC	104 (17,1)	51 (16,1)	0,870
GC	321 (52,8)	166 (52,4)	
GG	183 (30,1)	100 (31,5)	

Bảng 18. Mối liên quan giữa kiểu gen của SNP *NPC1L1* rs2072183 và tình trạng ngủ/ngày

Kiểu gen	6-7h/ngày	< 6h/ngày	≥ 8h/ngày	p
	n=568 (%)	n=123 (%)	n=214 (%)	
CC	92 (16,2)	28 (22,8)	32 (15,0)	0,053
GC	294 (51,8)	55 (44,7)	128 (59,8)	
GG	182 (32,0)	40 (32,5)	54 (25,2)	

Bảng 19. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và tình trạng ăn mặn

Alen nguy cơ	Ăn mặn	Ăn nhạt	Ăn bình thường	p
	n=158 (%)	n=141 (%)	n=593 (%)	
1-2 alen	23 (14,6)	16 (11,3)	74 (12,5)	0,586
3-4 alen	88 (55,7)	88 (62,4)	330 (55,6)	
5-6 alen	47 (29,7)	37 (26,2)	189 (31,9)	

Bảng 20. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và tình trạng béo phì

Alen nguy cơ	Béo phì	Bình thường	p
	n=79 (%)	n=813 (%)	
1-2 alen	11 (13,9)	101 (12,4)	0,730
3-4 alen	47 (59,5)	462 (58,8)	
5-6 alen	21 (26,8)	250 (30,8)	

Bảng 21. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và tình trạng hút thuốc lá

Alen nguy cơ	Không hút n=679 (%)	Hiện hút n=145 (%)	Trước hút, hiện không n=73 (%)	p
1-2 alen	96 (14,1))	9 (6,2)	8 (11,0)	0,020
3-4 alen	378 (55,7)	96 (66,2)	36 (49,3)	
5-6 alen	205 (30,2)	40 (17,8)	29 (39,7)	

Bảng 22. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và tình trạng uống rượu

Alen nguy cơ	Không uống n=604 (%)	< 1 lần/ tháng n=47 (%)	1-4 lần/tháng n=49 (%)	1-13 lần/tuần n=116 (%)	≥ 2 lần/ngày n=81 (%)	p
1-2 alen	81 (13,4)	3 (6,4)	8 (16,3)	13 (11,2)	8 (9,9)	0,757
3-4 alen	344 (57,0)	25 (53,2)	26 (53,1)	68 (58,6)	47 (58,0)	
5-6 alen	179 (29,6)	19 (40,4)	15 (30,6)	35 (30,2))	26 (32,1)	

Bảng 23. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và tình trạng ngồi/ngày

Alen nguy cơ	Ngồi ≤ 4h/ngày n=588 (%)	Ngồi > 4h/ngày n=309 (%)	p
1-2 alen	73 (12,4)	40 (12,9)	0,928
3-4 alen	337 (57,3)	173 (56,0)	
5-6 alen	178 (30,3)	96 (31,1))	

Bảng 24. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ và tình trạng ngủ/ngày

Alen nguy cơ	6-7h/ngày n=554 (%)	< 6h/ngày n=118 (%)	≥ 8h/ngày n=205 (%)	p
1-2 alen	63 (11,4)	21 (17,8)	26 (12,7)	0,381
3-4 alen	316 (57,0)	66 (55,9)	118 (57,6)	
5-6 alen	175 (31,6)	31 (26,3)	61 (29,8)	

Bảng 25. Mối liên quan giữa SNP *NPC1L1* rs2072183 với tăng TG

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
G/G	75 (27,3)	208 (32,0)	1		
G/C	153 (55,6)	334 (51,4)	1,28 (0,92 - 1,77)	0,330	1131,5
C/C	47 (17,1)	108 (16,6)	1,20 (0,78 - 1,85)		
Trội					
G/G	75 (27,3)	208 (32,0)	1		
G/C-C/C	200 (72,7)	442 (68,0)	1,26 (0,92 - 1,72)	0,150	1129,6
Lặn					
G/G-G/C	228 (82,9)	542 (83,4)	1		
C/C	47 (17,1)	108 (16,6)	1,03 (0,71 - 1,50)	0,880	1131,7
Siêu trội					
G/G-C/C	122 (44,4)	316 (48,6)	1		
G/C	153 (55,6)	334 (51,4)	1,19 (0,90 - 1,59)	0,220	1130,2
Cộng gộp mỗi alen			1,12 (0,91 - 1,38)	0,290	1130,6

Bảng 26. Mối liên quan giữa SNP *LPL* rs320 với tăng CHO

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
T/T	65 (61,3)	452 (53,9)	1		
T/G	32 (30,2)	322 (38,4)	0,69 (0,44 - 1,09)	0,260	667,9
G/G	9 (8,5)	65 (7,8)	0,96 (0,46 - 2,03)		
Trội					
T/T	65 (61,3)	452 (53,9)	1		
T/G- G/G	41 (38,7)	387 (46,1)	0,74 (0,49 - 1,12)	0,150	666,6
Lặn					
T/T- T/G	97 (91, 5)	774 (92,2)	1		
G/G	9 (8,5)	65 (7,8)	1,10 (0,53 - 2,29)	0,790	668,5
Siêu trội					
T/T-G/G	74 (69,8)	517(69,8)	1		
T/G	32 (30,2)	322 (30,2)	0,70 (0,45 - 1,08)	0,100	665,9
Cộng hợp mỗi alen			0,85 (0,61 - 1,17)	0,310	667,6

Bảng 27. Mối liên quan giữa SNP *LIPC* rs2070895 với giảm HDL-C

Mô hình	Nhóm bệnh n* (%)	Nhóm chứng n* (%)	OR (95%CI)	p	AIC
Đồng trội					
G/G	76 (37,8)	279 (39,0)	1		
G/A	87 (43,3)	326 (45,6)	0,98 (0,69 - 1,39)	0,6510	970,2
A/A	38 (18,9)	110 (15,4)	1,26 (0,81 - 1,98)		
Trội					
G/G	76 (37,8)	279 (39,0)	1		
G/A-A/A	125 (62,2)	436 (61,0)	1,05 (0,76 - 1,45)	0,750	969,4
Lặn					
G/G-G/A	163 (81,1)	605 (84,6)	1		
A/A	38 (18,9)	110 (15,4)	1,28 (0,85 - 1,25)	0,250	968,2
Siêu trội					
G/G-A/A	114 (56,7)	398 (54,4)	1		
G/A	87 (43,3)	326 (46,6)	0,91 (0,67 - 1,25)	0,580	969,2
Cộng hợp mỗi alen			1,00 (0,88 - 1,37)	0,410	968,8

Giá trị OR, p thu được từ phân tích hồi quy logistic với 95% CI (Khoảng tin cậy 95%). Akaike information criterion (AIC): chỉ số đánh giá mức độ phù hợp của các mô hình thống kê; n* là số người mang kiểu gen trong mẫu nghiên cứu.

PHỤ LỤC 6

PHIẾU ĐỒNG Ý TỰ NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên :.....Tuổi...

Địa chỉ :.....

Điện thoại :.....

Tôi đã nhận được sự giải thích đầy đủ về chương trình nghiên cứu có tên là “*Nghiên cứu thuần tập 5 năm về bệnh đái tháo đường týp 2 và hội chứng chuyển hóa ở người Việt Nam: Vai trò yếu tố di truyền và lối sống*”. Tôi đã được cung cấp và hiểu các thông tin sau:

- 1) Sự đồng ý tham gia vào nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện và tôi có thể từ chối không tham gia vào bất kỳ lúc nào tôi muốn.
- 2) Mục đích và phương pháp tiến hành nghiên cứu.
- 3) Các thức lấy mẫu, xử lý mẫu trong và sau khi phân tích.
- 4) Những lợi ích và nghĩa vụ khi tham gia nghiên cứu.
- 5) Kết quả nghiên cứu thuộc bản quyền của những người nghiên cứu và không thuộc những người cho máu.

Tôi sẽ kiểm tra những nội dung sau và đánh dấu (✓) để khẳng định sự hiểu biết của mình.

- () Mẫu máu của tôi sẽ được sử dụng để phân tích các chỉ số đường máu, Cholesterol toàn phần (TC), Triglycerid (TG), HDL-C và phân tích gen.
- () Các thông tin cá nhân được bảo mật chặt chẽ, các kết quả sẽ được công bố trong đó tên của các đối tượng được giấu kín.
- () Tôi đã hiểu rõ về những lợi ích và các nguy cơ có thể xuất hiện từ nghiên cứu này.
- () Tôi có thể yêu cầu kết quả phân tích mẫu máu của mình.

Tôi chọn một trong hai khả năng sau:

- () Tôi đồng ý về việc lấy máu của mình để xét nghiệm.
- () Tôi không đồng ý lấy máu của mình để xét nghiệm.

Ngày..... tháng.....năm 2011

Nghiên cứu viên ký tên

Người đồng ý ký

Họ và tên.....

Họ và tên.....