

Nghiên cứu đặc điểm nồng độ LDL-C nhỏ đậm đặc (sdLDL-C) trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp tại Bệnh viện Chợ Rẫy

Vũ Thị Hải Yến, Ngô Thị Sa Ly và Huỳnh Thị Thu Thảo*
Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nhồi máu cơ tim cấp là hậu quả của tắc hẹp lòng động mạch vành cấp tính trên nền mảng xơ vữa, trong đó rối loạn chuyển hóa tăng LDL-C là chủ yếu. Tuy nhiên ngày nay nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng LDL-C nhỏ đậm đặc (sdLDL-C) là thủ phạm chính gây nên bệnh cảnh lâm sàng nặng này. **Mục tiêu:** Xác định nồng độ sdLDL-C và mối liên quan giữa sdLDL-C với một số đặc điểm trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu tiến cứu trên 114 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp, nhập viện tại Khoa Nội Tim mạch, Bệnh viện Chợ Rẫy từ tháng 3 đến tháng 12/2023. **Kết quả:** Phân tích 114 đối tượng tham gia nghiên cứu, giá trị trung vị của sdLDL-C là 37.5mg/dl. Tỷ lệ bệnh nhân tăng sd-LDL-C chiếm 72.4%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân số tổng máu thất trái, biến cố tim mạch nội viện giữa hai nhóm có và không có tăng sdLDL-C. Không có sự khác biệt về giới, huyết áp, BMI, eGFR giữa hai nhóm. **Kết luận:** Nồng độ trung vị sdLDL-C 37.5mg/dL, cao hơn các nghiên cứu khác, không phụ thuộc vào tuổi, giới, BMI, huyết áp, nhưng có mối liên quan giữa tỷ lệ tăng sdLDL-C với biến cố tim mạch nội viện.

Từ khóa: nhồi máu cơ tim cấp, sdLDL-C, biến cố tim mạch

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cholesterol là một thành phần chính của lipid máu, có nhiều vai trò sinh lý quan trọng như tiền chất của các hormon, tham gia cấu tạo tế bào, tạo mật..., tuy nhiên các nghiên cứu đã chứng minh khi nồng độ cholesterol tăng cao là nguy cơ chính của bệnh mạch vành. Về mặt sinh bệnh học, cholesterol máu được chuyên chở chủ yếu (70%) trong các hạt low density lipoprotein (LDL), là một nhóm các lipoprotein có tỷ trọng thấp dễ dàng xâm nhập thành mạch và gây xơ vữa [1-4]. LDL được phân tách ra nhiều dưới nhóm tùy theo kỹ thuật xét nghiệm nhưng cơ bản người ta chia thành hai nhóm LDL lớn xốp có tính gây xơ vữa ít hơn nhóm LDL nhỏ đậm đặc (sdLDL). Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sdLDL-C có khả năng gây xơ vữa động mạch rất mạnh vì những đặc điểm riêng biệt của nó, như có các hạt có kích thước nhỏ và chứa nhiều lipid nên dễ dàng xâm nhập thành mạch và gây xơ vữa [5], ngoài ra sdLDL dễ bị oxy hoá và tồn tại trong máu lâu hơn cũng làm tăng nguy cơ gây xơ vữa so với nhóm LDL lớn xốp. Theo kỹ thuật phân tích LDL

được chia làm nhiều nhóm, LDL càng nhỏ càng đậm đặc tính sinh xơ vữa càng tăng. Vai trò gây xơ vữa mạch của sdLDL đã được chứng minh qua nhiều công trình nghiên cứu. Tuy nhiên nồng độ sdLDL-C chưa được nghiên cứu nhiều, vì vậy chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này với mục tiêu:

Xác định nồng độ sdLDL-C và mối liên quan với một số yếu tố trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn vào: đối tượng được chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp nhập viện tại Khoa Tim mạch Bệnh viện Chợ Rẫy

Tiêu chuẩn loại trừ: xơ gan, bệnh nhân đã sử dụng thuốc statin trước đó

Tiêu chuẩn chẩn đoán:

+ **Chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp** theo định nghĩa toàn cầu lần thứ tư (2018) về nhồi máu cơ tim cấp khi có tổn thương cơ tim cấp với bằng chứng lâm

Tác giả liên hệ: Huỳnh Thị Thu Thảo

Email: thaohtt@hiu.vn

sàng của thiếu máu cơ tim cấp và có sự tăng và/hoặc giảm của giá trị hs TnI với ít nhất một giá trị cao hơn bách phân vị thứ 99 (giới hạn tham chiếu trên) và ít nhất một trong các điểm sau đây: các triệu chứng của thiếu máu cơ tim; những thay đổi mới trong ECG do thiếu máu cơ tim; sự hình thành sóng Q bệnh lý; bằng chứng hình ảnh của mất đi cơ tim còn sống mới xuất hiện hoặc bất thường vận động vùng mới xuất hiện phù hợp với nguyên nhân thiếu máu cơ tim [1].

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: mô tả tiến cứu

Thời gian thực hiện: từ tháng 03/2023 đến tháng 12/2023.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội Tim mạch, Tim mạch Can thiệp Bệnh viện Chợ Rẫy.

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu cho mục tiêu xác định tỷ lệ LDL nhỏ đậm đặc cao ở đối tượng bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp:

Công thức:

$$n \geq p(1-p) \left(\frac{1.96}{m} \right)^2 \quad [1]$$

Với:

p: tỷ lệ LDL nhỏ đậm đặc cao ở đối tượng bệnh nhân HCMVC tham khảo.

M: độ lệch dự kiến, chọn 0.1.

Tham khảo nghiên cứu về tỷ lệ LDL có kiểu hình nhỏ đậm đặc ở đối tượng HCMVC người Việt Nam là 47% (*).

Tính được: $n \geq 95.7$

Biến số nghiên cứu:

Thông tin lâm sàng: Tuổi, giới, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, nhịp tim, BMI (Body Mass Index - Chỉ số khối cơ thể). Tăng huyết áp khi huyết

áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg (theo JNC7).

Thông tin cận lâm sàng: nồng độ sdLDL-C, bilan lipid máu, Creatinine, độ lọc cầu thận ước tính eGFR-MDRD (mẫu thực hiện khi bệnh nhân nhịn ăn từ 8 giờ trở lên). Tăng Triglyceride khi ≥ 1.7 mmol/L; tăng Cholesterol khi ≥ 5.2 mmol/L; tăng LDL khi ≥ 2.6 mmol/L và giảm HDL-C khi < 1.0 mmol/L, thang điểm GRACE nội viện.

Theo tác giả AiM và cộng sự, tăng sdLDL-C khi ≥ 30 mg/dl [3].

Ngoài ra trong nghiên cứu này còn theo dõi biến cố tim mạch nội viện trên bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp gồm: suy thất trái, rối loạn nhịp tim, tử vong.

2.3. Phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0 để phân tích. Biến số liên tục, định lượng: trình bày dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, so sánh trung bình hai nhóm (theo EF, Grace nội viện, biến cố tim mạch nội viện: rối loạn nhịp, suy thất trái, tử vong) bằng kiểm định Student *t*-test nếu phân phối chuẩn, độc lập. Trình bày dạng trung vị (khoảng tứ phân vị) và so sánh 2 nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney *U* test nếu phân phối lệch chuẩn. Biến định danh, thứ tự: trình bày dạng tỷ lệ %. So sánh sự khác biệt giữa các nhóm bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2) hoặc Fisher's exact. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0.05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng đối tượng nghiên cứu

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 114 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn, đặc điểm được trình bày ở bảng sau:

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc của các đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng		
Tuổi		60 \pm 10.5
BMI (kg/m ²)		23 \pm 3
Giới	Nam	118 (78.7%)
	Nữ	32 (21.3%)
BMI	Nhẹ cân, Bình thường	84 (56%)
	Thừa cân	48 (32%)
	Béo phì	37 (22%)
Huyết áp tâm thu (mmHg)		126 \pm 15

Đặc điểm lâm sàng		
Nhịp tim (nhịp/phút)		80±18
Đái tháo đường		28%
GRACE nội viện	Thấp	43%
	Trung bình	30%
	Cao	27%
Biến cố tim mạch bất lợi (suy tim, rối loạn nhịp tim)		37(32.4%)

Nhận xét: Tuổi trung bình trong nghiên cứu này là 60, phần lớn bệnh nhân có nhồi máu cơ tim nặng theo thang điểm Grace, trong đó có 37 bệnh nhân có biến cố rối loạn nhịp và suy thất trái chiếm tỷ lệ 24.7%.

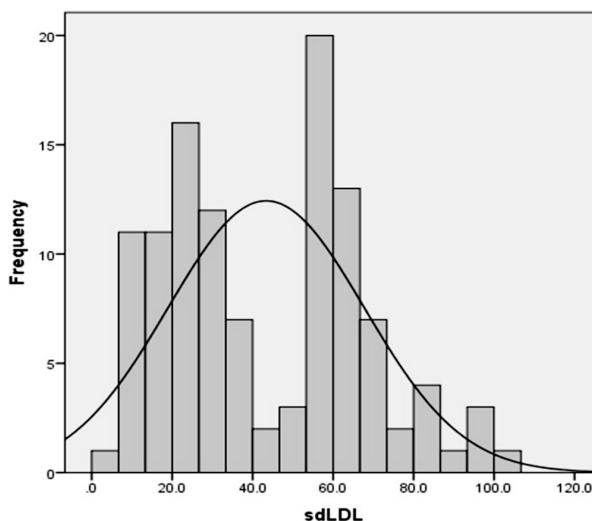
Ngoài ra, chúng tôi cũng khảo sát một số xét nghiệm về chức năng thận, rối loạn chuyển hóa Lipid trên nhóm đối tượng nghiên cứu với kết quả như sau:

Bảng 2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm cận lâm sàng	
Nồng độ Cholesterol (mmol/L)	4.9 ± 1.4
eGFR-CKD-EPI (mL/phút/1.73m ²)	69.6 ± 19.6
Phân suất tống máu EF%	49±12
Nồng độ LDL-C (mmol/L)	3.03 (2.45 - 3.98)
Nồng độ HDL-C (mmol/L)	1.06 (0.86 - 1.26)
Nồng độ Triglyceride (mmol/L)	1.67 (1.13 - 2.32)
Tăng sdLDL-C (%)	72.8%
Tỷ lệ rối loạn lipid máu	155 (92.3%)

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid máu, phân số tống máu thất trái trung bình là 49%, và có đến gần ¾ số bệnh nhân có tăng nồng độ sdLDL-C.

3.2. Đặc điểm nồng độ sdLDL-C



Hình 1. Biểu đồ phân phối nồng độ sdLDL-C

Trong nghiên cứu này nồng độ sdLDL-C có phân phối không chuẩn, với trung vị 37.5 mg/dL, khoảng tứ phân vị: 21.4 – 61.9, với kiểm định Kolmogorov-Smirnov có p < 0.05.

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ sdLDL-C với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 3. Mối liên quan giữa tăng sdLDL-C với một số đặc điểm trên nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Tăng sdLDL-C (≥ 30 mg/dL)		P
	Có (n=83)	Không (n=31)	
eGFR (ml/phút/1,73m ²)	61 ± 12	60 ± 11	> 0.05
BMI (kg/m ²)	21.5 ± 3.3	21.7 ± 3.2	> 0.05
Giảm chức năng cơ bóp (%)	68%	52%	0.027
GRACE nội viện	129.2 ± 35,7	130 ± 36.2	> 0.05
Biến cố tim mạch nội viện (%)	22%	16%	< 0.001

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân tăng sdLDL-C có tỷ lệ xuất hiện biến cố nhiều hơn (suy chức năng thất trái và biến cố tim mạch nội viện: rối loạn nhịp tim, tử vong) nhóm còn lại, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu 114 bệnh nhân hội chứng mạch vành cấp trong khoảng thời gian từ tháng 3 đến tháng 12/2023, nồng độ trung vị sdLDL-C là 37.5mg/dl; trong đó có đến 83 trường hợp tăng sdLDL-C chiếm tỷ lệ 72.8%. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân là những bệnh nhân được bác sĩ chẩn đoán xác định hội chứng mạch vành cấp tại Khoa Nội Tim mạch và Khoa Tim mạch Can thiệp Bệnh viện Chợ Rẫy chưa điều trị thuốc statin, tiền sử không dùng thuốc hạ lipid, chẹn beta, lợi tiểu việc sử dụng thuốc trước điều trị dẫn đến sai số trong khi xét nghiệm sdLDL-C. Ngoài ra bệnh nhân không mắc bệnh cấp tính hay mãn tính trừ đái tháo đường, tiền sử suy tim, bệnh van tim là hai yếu tố nguy cơ chính của bệnh động mạch vành và bệnh kèm theo nặng như: suy gan, bệnh nội tiết, ung thư giai đoạn cuối, hôn mê do đái tháo đường hoặc có sử dụng thuốc điều trị rối loạn lipid máu trước nhập viện 3 tháng ví dụ như các thuốc như statin [6] là những nguyên nhân chính có thể làm sai số kết quả trong nghiên cứu.

Phân bố nồng độ sdLDL-C là phân bố không chuẩn theo phép kiểm kiểm Kolmogorov – Smirnov ($p < 0.05$) với trung vị 37.5 mg/dL. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả trong nghiên cứu của Emadzadeh và cộng sự [7], kết quả nghiên cứu này xác định nồng độ sdLDL-C cao hơn ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim (51mg/dL) và bệnh nhân mắc cơn đau thắt ngực không ổn định (46

mg/dL). Nghiên cứu tại Nhật Bản của Fukushima và cộng sự cho thấy mức sd-LDL cao hơn ở bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp (30 ± 14 mg/dL) gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [8]. Tuy nhiên, sự khác biệt về nồng độ ở các nghiên cứu có thể liên quan đến về chủng tộc, phương pháp xét nghiệm và các điểm cắt khác nhau giữa các nghiên cứu về nồng độ sdLDL-C [8]. Nghiên cứu gần đây của Teruhiko Imamura năm 2023 tại Nhật Bản xác định nồng độ sdLDL-C trên bệnh nhân mắc hội chứng mạch vành cấp xác được nồng độ sdLDL-C trung bình 31.8 (21.4 – 42.2) mg/dL thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi [9].

Trong nghiên cứu này chúng tôi dùng ngưỡng sdLDL-C trên 30mg/dL để chia đối tượng nghiên cứu thành hai nhóm tăng và không tăng nồng độ sdLDL-C. Theo đó có đến 72.4% bệnh nhân có tăng nồng độ của dấu ấn sinh học này. Trong quá trình theo dõi diễn tiến bệnh nhân, tần số xảy ra biến cố gộp nội viện như suy chức năng thất trái, rối loạn nhịp, tử vong ở nhóm tăng sdLDL-C cao hơn nhóm còn lại có ý nghĩa. LDL mang đến 60-70% cholesterol toàn phần của huyết tương và luôn hiện diện cả hai loại hạt nhỏ đậm đặc và lớn xốp. Sự vượt trội của loại hạt LDL nhỏ đậm đặc (kích thước $< 257\text{Å}$) trong máu giúp xác định kiểu hình non-A và có vai trò tiên lượng độc lập BDMV, kiểu hình này có nguy cơ bệnh động mạch vành cao hơn kiểu A 300%. Tỷ lệ của mỗi dưới nhóm quyết định khả năng gây xơ vữa mạch của LDL ở một cá nhân cụ thể. Khả năng gây xơ vữa cao của hạt LDL nhỏ đậm đặc là do:

- Hạt LDL nhỏ xuyên mạch nhanh hơn kiểu LDL lớn đến 40-50%.
- Giảm ái lực với thụ thể LDL, khó bị lọc khỏi tuần

hoàn bởi gan và các tế bào khác, do đó thời gian tồn tại trong tuần hoàn lâu hơn, kích thước nhỏ cũng là điều kiện xâm nhập mạch máu dễ hơn. Khi quá trình xâm nhập thành mạch của LDL vượt quá khả năng thải trừ của các LDL đã biến đổi sẽ có hiện tượng ứ đọng lipid và gây ra xơ vữa cũng như tiến triển của xơ vữa.

- Tăng ái lực với proteoglycan ở nội mô: Bình thường trên phân tử apo B100 có các đoạn tích điện dương có ái lực với phân tử glycosaminoglycans (GAGs) tích điện âm thuộc proteoglycan, các gốc âm điện bao gồm chondroitin sulfate (CS), dermatan sulfate (DS) và có thể có heparan sulfate (HS). Sự kết hợp này giúp cho LDL ở lại trong thành mạch lâu hơn tạo điều kiện cho quá trình thủy phân, oxide hóa và thay đổi cấu trúc diễn ra. LDL bị thủy phân và oxide hóa làm biến đổi cấu trúc không hồi phục trở thành mục tiêu thực bào của

các đại thực bào rồi thành các tế bào bọt khởi đầu hay tiến triển thêm quá trình xơ vữa. Nghiên cứu thấy rằng phân tử LDL nhỏ đậm đặc bộc lộ nhiều đoạn tích điện dương hơn nên tăng ái lực với proteoglycan, khó bị bắt giữ bởi thụ thể LDL và tăng ái lực với tế bào thành mạch có liên quan đến giảm đáng kể số phân tử acid sialic ở kiểu hình B. Cơ chế này cũng góp phần giải thích tính gây xơ vữa ở các đối tượng bị stress oxide hóa hay tổn thương thành mạch.

5. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, nồng độ sdLDL-C có trung vị 37.5mg/dL, tăng cao hơn so với một số nghiên cứu khác trên thế giới; không liên quan đến tuổi giới, chỉ số khối cơ thể. Nhóm bệnh nhân có xuất hiện biến cố tim mạch gộp bao gồm suy chức năng thất trái, rối loạn nhịp, tử vong có tỷ lệ tăng sdLDL-C cao hơn ở nhóm còn lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N Salari, F Morddarvanjoghi, A Abdolmaleki, et al, "The global prevalence of myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis," *BMC Cardiovascular Disorders*, 23(1), p. 206, 2023.
- [2] A. D. Sniderman, "Hypertriglyceridemia and cardiovascular risk: a cautionary note about metabolic confounding," *J Lipid Res*, 59(7), pp. 1266-1275, 2018.
- [3] S. Tsai S, "Metabolic syndrome positively correlates with the risks of atherosclerosis and diabetes in a Chinese populatio," *Eur J Intern Med*, 54, pp. 40-45, 2018.
- [4] R C. Hoogeveen, "Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study," *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 34(5), pp.1069-77, 2014.
- [5] A. Ivanova, "Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases," *Oxid Med Cell Longev*, 1273042, 2017.
- [6] S. Alizadeh-Fanalou, "Small dense low-density lipoprotein-lowering agents," *Biol Chem*, 401(10), pp. 1101-1121, 2020
- [7] M R. Emadzadeh, "Changes in small dense low-density lipoprotein levels following acute coronary syndrome," *Angiology*, 64(3), pp. 216-22, 2013.
- [8] B Enkhmaa, L. Berglund, "Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions," *J Lipid Res*, 57(7), pp. 1111-25, 2016.
- [9] T. Imamura, "Estimation of Small Dense LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome," *Int Heart J*, 64(4), pp. 596-601, 2023.

Characteristics of small dense LDL-C (sdLDL-C) concentration in patients with acute coronary syndrome at Cho Ray Hospital

Vu Thi Hai Yen, Ngo Thi Sa Ly and Huynh Thi Thu Thảo

ABSTRACT

Background: Acute myocardial infarction is a severe clinical form of life-threatening coronary artery disease. There is much evidence indicate that small dense LDL-C is an important cause induces this status.

Objectives: To investigate the level of sdLDL-C and the relationship between this marker and some characteristics in acute coronary syndrome patients. Subjects and methods: The descriptive prospective study of 114 acute coronary syndrome patients hospitalized at the Department of Interventional Cardiology, Cho Ray hospital from March to December 2023. Results: Analyzing 114 subjects participating in the study, the median value of the sdLDL-C was 37.5 mg/dl. Prevalance of patients with elevated concentration of sdLDL-C in people with acute myocardial infarction accounts for 72.8%. There are statistically significant differences in left ejection fraction (EF), cardiac outcomes in hospital between the two groups with and without high sdLDL-C. There were no differences in gender, blood pressure, BMI, age, eGFR between the two groups. Conclusion: Our research showed that the median level of sdLDL-C was 37.5 mg/dL; whereas 72.8 percent of high concentration of this biomarker. sdLDL-C concentration was able to predict cardiac outcomes at the during time in hospital.

Keywords: acute myocardial infarction, sdLDL-C, Cardiac outcomes

Received: 27/03/2024

Revised: 29/04/2024

Accepted for publication: 02/05/2024