BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ HỒNG HẠNH

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA GEN VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG VỚI RỐI LOẠN LIPID MÁU Ở TRẺ 6 - 11 TUỔI TẠI HÀ NỘI

Chuyên ngành: Sinh lý học người và động vật
Mã số: 62 42 01 04

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC

Hà Nội - Năm 2016

Công trình được hoàn thành tại:
TRƯỜNG ĐẠI HỌC SƯ PHẠM HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học: ***GS.TS. Lê Thị Hợp***
TS. Bùi Thị Nhung

Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Đỗ Huy - Viện Dinh dưỡng Quốc gia

Phản biện 2: PGS.TS. Lê Ngọc Hưng - Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 3: PGS.TS. Trần Văn Khoa - Học viện Quân Y

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
họp tại Trường Đại học Sư phạm Hà Nội
vào hồi ……giờ …. ngày….. tháng …. năm 2016.

\Có thể tìm hiểu luận án tại thư viện:
Thư viện Quốc gia, Hà Nội hoặc
Thư viện trường Đại học Sư phạm Hà Nội

MỞ ĐẦU

1. Lý do chọn đề tài

Rối loạn chuyển hóa lipid máu (RLLM) là tình trạng tăng cholesterol hoặc triglyceride (TG) huyết tương hoặc tăng hay giảm một hay nhiều lipoprotein, xảy ra do sự tương tác giữa các yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. RLLM là nguy cơ của xơ vữa động mạch, dẫn đến các bệnh động mạch ngoại vi, chứng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, suy tim, tai biến mạch máu não… và có thể dẫn đến đột quỵ. Theo ước tính, RLLM là nguyên nhân gây tử vong cho 4,4 triệu người trên toàn thế giới.

Hiện nay, RLLM đang là một thách thức lớn cho sức khỏe cộng đồng không chỉ ở các nước phát triển mà còn ở các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, năm 2008, kết quả nghiên cứu trên đối tượng 25 - 74 tuổi tại Hà Nội cho thấy tỷ lệ mắc rối loạn ít nhất một thành phần lipid máu là 59,8%; tỷ lệ tăng cholesterol tổng số (TC) là 47,2%; tỷ lệ tăng TG là 38,4% và có 25,9% đối tượng tăng cả TC và TG. Điều đáng báo động là tỉ lệ mắc RLLM ở trẻ em tăng cao trong những năm gần đây, tỉ lệ thuận với tỉ lệ trẻ thừa cân - béo phì. Tỷ lệ mắc RLLM ở trẻ thừa cân - béo phì lên tới 85,3%. RLLM ở trẻ em sẽ tiến triển vào giai đoạn trưởng thành đồng thời gây ra những tổn thương sớm cho trẻ như gan nhiễm mỡ, xơ gan, xơ vữa động mạch… Do đó, việc phát hiện sớm RLLM ở trẻ sẽ giúp ngăn ngừa xuất hiện các biến chứng và cải thiện nguy cơ tim mạch trong tương lai. Tuy nhiên, vấn đề RLLM ở trẻ em ít được đầu tư và quan tâm nghiên cứu.

Nguyên nhân dẫn đến RLLM là do sự tương tác giữa yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Một số yếu tố môi trường đã được báo cáo có liên quan đến RLLM như lối sống ít vận động, chế độ ăn uống quá nhiều chất béo bão hòa, thừa cân - béo phì và lối sống ít vận động. Bên cạnh đó, yếu tố di truyền cũng đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh RLLM đặc biệt là ở trẻ em. Theo nghiên cứu mở rộng hệ gen GWAs (Genome-Wide Association studies), có 95 locus có liên quan đến các chỉ số lipid máu ở người trưởng thành. Một số gen như *CETP, LIPC, LPL, APOA1, APOC3, APOA5, APOE* đã được phát hiện có liên quan đến RLLM ở nhiều chủng tộc khác nhau trên thế giới. Trong số đó, gen *APOE, APOA5* và *APOC3* - lần lượt mã hoá cho apolipopretein (apo) E, apoA-V và apoC-III - là các gen có vai trò quan trọng trong

điều hoà nồng độ lipid và lipoprotein huyết tương. Một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng gen *APOE, APOA5* và *APOC3* có liên quan chặt chẽ đến RLLM ở trẻ em. Tuy nhiên, những nghiên cứu về mối liên quan của các gen này trong việc quyết định hàm lượng các lipoprotein trong huyết tương ở trẻ em và thanh thiếu niên vẫn còn hạn chế.

Bên cạnh đó, 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 liên quan của gen và bệnh ở các dân tộc khác nhau. Cho đến nay, ở Việt Nam chưa có công trình nào phân tích đồng thời mối liên quan của các yếu tố môi trường và gen đối với RLLM ở trẻ em. Do đó, chúng tôi tập trung vào 3 câu hỏi nghiên cứu (1) các yếu tố môi trường nào liên quan đến RLLM ở trẻ em Việt Nam? (2) một số gen có liên quan đến RLLM ở trẻ em ở các nước khác trên thế giới có sự liên quan đến RLLM ở trẻ em Việt Nam không? (3) một số yếu tố môi trường có ảnh hưởng đến mối liên quan giữa gen và RLLM ở trẻ em không?

Để trả lời cho những câu hỏi này, nghiên cứu "**Mối liên quan giữa gen và một số yếu tố môi trường với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội**" được triển khai.

2. Mục tiêu nghiên cứu

Đề tài được thực hiện nhằm đạt được các mục tiêu sau:

Mục tiêu 1: Xác định được mối liên quan của một số đa hình nucleotide đơn (single nucleotide polymorphism, SNP) với RLLM ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội.

Mục tiêu 2: Xác định được mối liên quan của một số yếu tố môi trường với RLLM ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội.

Mục tiêu 3: Phân tích tổng hợp mối liên quan của gen và một số yếu tố môi trường với RLLM của trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội.

3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài

3.1. Ý nghĩa khoa học

- Phương pháp xác định tính đa hình của các SNP được xây dựng từ nghiên cứu này có thể được ứng dụng rộng rãi ở các cơ sở nghiên cứu. Tỉ lệ các alen trong

nghiên cứu này là cơ sở để tính cỡ mẫu cho các nghiên cứu tiếp theo và để ước lượng sự phân bố alen trong quần thể.

- Cung cấp mô hình dự đoán về ảnh hưởng của một số yếu tố môi trường và một số SNP đến RLLM ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội.

3.2. Ý nghĩa kinh tế xã hội

- Các kết quả của nghiên cứu này là cơ sở khoa học cho các nghiên cứu tiếp theo như các nghiên cứu theo dõi dài hạn về vai trò của gen và sự thay đổi lối sống đối với RLLM nhằm xây dựng mô hình tiên đoán RLLM dựa vào phân tích gen và lối sống góp phần dự phòng bệnh tật chủ động, tích cực ngay từ khi chưa có bệnh, nâng cao chất lượng cuộc sống và tuổi thọ cho người Việt Nam.

- Kết quả nghiên cứu này có thể được ứng dụng vào chương trình phòng chống thừa cân béo phì và các bệnh mạn tính không lây quốc gia, chương trình dinh dưỡng học đường.

4. Đóng góp mới của đề tài

- Nghiên cứu đã thực hiện có chọn lọc và tối ưu hoá các kỹ thuật sinh học phân tử để áp dụng trong điều kiện của Việt Nam, đảm bảo số liệu tin cậy. Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên về xác định kiểu gen *APOE* bằng phương pháp đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (Polymerase Chain Reaction - Fragment Length Polymorphism, PCR - RFLP) và điện di trên thạch polyacrylamide ở Việt Nam.

- Đề tài là một trong những nghiên cứu đầu tiên cung cấp bộ số liệu về sự phân bố kiểu gen và mối liên quan của một số yếu tố môi trường và của gen *APOE* (rs429358 và rs7412), *APOA5* (rs662799) và *APOC3* (rs2854116) đến RLLM ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội.

CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Đề tài được thực hiện theo hai giai đoạn:

- Giai đoạn 1 - Nghiên cứu cắt ngang: Nghiên cứu được thực hiện trên 7.750 học sinh thuộc 31 trường tiểu học Hà Nội.

- Giai đoạn 2 - Nghiên cứu bệnh - chứng:

Nhóm chứng (gồm 406 trẻ): là những trẻ không có rối loạn bất cứ chỉ số lipid máu nào.

Nhóm bệnh (gồm 161 trẻ): là những trẻ có RLLM.

Trẻ được xác định có RLLM khi có rối loạn ít nhất một chỉ số lipid máu: TC, LDL-C, HDL-C, TG theo ngưỡng RLLM ở trẻ em xác định theo tiêu chuẩn của NCEP (National Cholesterol Education Program). Trẻ được xác định là tăng TC khi có TC máu ≥ 200 mg/dL (5,2 mmol/L); giảm HDL-C khi có HDL-C máu ≤ 35 mg/dL (0,9 mmol/L); tăng LDL-C khi có LDL-C máu ≥ 130 mg/dL (3,4 mmol/L); tăng TG khi có TG máu ≥ 100 mg/dL (1,13 mmol/L) (với trẻ dưới 9 tuổi) hoặc ≥ 130 mg/dL (1,46 mmol/L) (với trẻ 9 - 11 tuổi).

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: 567 trẻ em tiểu học 6 - 11 tuổi được chọn vào nghiên cứu dựa vào kết quả điều tra sàng lọc trên 7.750 trẻ em tại 31 trường tiểu học của Hà Nội (16 trường ở nội thành Hà Nội thuộc quận Đống Đa, quận Hai Bà Trưng, quận Hoàn Kiếm, quận Hoàng Mai, quận Thanh Xuân, quận Hà Đông; 15 trường ở ngoại thành Hà Nội thuộc các huyện Đông Anh, huyện Từ Liêm, huyện Thanh Trì).

Tiêu chuẩn loại trừ: Trẻ đang mắc các bệnh cấp tính hoặc bệnh mạn tính như lao, nhiễm HIV/AIDS, mắc rối loạn nội tiết (suy giáp, cường insulin) hoặc điều trị RLLM kéo dài, trẻ đã dậy thì. Các đối tượng không thu thập được đủ các thông tin cần thiết về mẫu máu cũng bị loại trừ khỏi nghiên cứu.

2.7. Phương pháp nghiên cứu

2.7.1. Thu thập thông tin: Sử dụng bộ câu hỏi thiết kế sẵn để thu thập số liệu về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu gồm tuổi, giới, nơi sống, chi phí ăn/người/tháng, thu nhập/người/tháng, có hay không là con một, có hay không là con út, đặc điểm háu ăn,

tốc độ ăn, mức độ ăn mỗi bữa, sở thích một số loại thức ăn (thích béo, thích ngọt, thích trứng, thích rau và hoa quả), có hay không ăn thêm bữa phụ, có hay không ăn trước khi ngủ, có hay không được ăn theo ý thích, thời gian ngủ trưa, thời gian xem ti vi và chơi điện tử, có hay không tập thể dục buổi sáng, chiều cao, cân nặng của bố mẹ. Bố, mẹ hoặc người nuôi dưỡng trẻ trực tiếp trả lời phỏng vấn.

2.7.3. Đo các chỉ số nhân trắc: Chiều cao được đo bằng thước gỗ (độ chính xác 0,1cm), kết quả tính bằng cm. Cân nặng được đo bằng cân điện tử SECA (UNICEF) với độ chính xác 100g, kết quả tính bằng kg và lấy 1 chữ số thập phân. Vòng eo, vòng mông được đo bằng thước dây không co dãn, chia chính xác đến 1 mm, kết quả tính bằng cm. Sử dụng tiêu chuẩn WHO 2007 để xác định tình trạng dinh dưỡng của trẻ, sử dụng Z-score BMI theo tuổi và giới. Trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường có ngưỡng từ -2SD đến 1SD, trẻ thiếu cân có ngưỡng < -2SD, trẻ thừa cân có ngưỡng từ 1SD đến < 2SD, trẻ bị béo phì có ngưỡng ≥ 2SD.

2.7.7. Xét nghiệm hóa sinh máu: Trẻ được lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng sau khi nhịn đói ít nhất 8 giờ bởi các nhân viên của Bệnh viện Medlatec theo đúng quy trình để định lượng các chỉ số lipid máu theo phương pháp so màu enzyme bằng máy Architect C8000 (Abbott Ltd., USA).

2.7.8. Phương pháp tách ADN từ máu toàn phần: ADN được tách từ bạch cầu máu ngoại vi bằng bộ kit Winzard ® Genomic DNA Purification (Promega Corporation, USA).

2.7.9. Phương pháp xác định kiểu gen: Tất cả các mẫu nghiên cứu được xác định kiểu gen bằng phương pháp PCR -RFLP (Polymerase Chain Reaction - Fragment Length Polymorphism) gồm 4 bước (1) Nhân đoạn gen chứa SNP nghiên cứu bằng phản ứng PCR; (2) Điện di kiểm tra sản phẩm PCR; (3) Ủ sản phẩm PCR với enzyme cắt giới hạn đặc hiệu cho từng SNP; (4) Điện di, kiểm tra sản phẩm sau khi ủ enzyme và đọc kết quả xác định kiểu gen. Quy trình xác định kiểu gen cụ thể của 4 SNP gồm *APOE* rs429358, *APOE* rs7412, *APOA5* rs662799, *APOC3* rs2854116 được thiết kế bởi nhóm nghiên cứu.

2.7.12. Phương pháp giải trình tự gen: các mẫu đại diện cho từng kiểu gen khác nhau được kiểm chứng bằng phương pháp giải trình tự thực hiện tại Công ty Axil Scientific Pte Ltd., Singapore.

2.8. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm Epidata 3.1 để nhập và quản lý số liệu. Kết quả được phân tích bằng phần mềm Excel 2010, SPSS 16.0 và R 3.0.2 với các test thống kê dùng trong y sinh học. Sự liên kết giữa các SNP gần nhau được tính toán bởi hệ số D' (Lewontin's standardized disequilibrium coefficient) bằng phần mềm SNPStats.

Các biến định lượng được so sánh bằng kiểm định Student T test (so sánh giữa hai nhóm) hoặc phân tích phương sai một yếu tố (ANOVA) (so sánh giữa ≥ 3 nhóm) đối với biến phân phối chuẩn; kiểm định Man-Withney-U test hoặc Kruskall-Walit test đối với các biến phân phối không chuẩn. Các biến định tính được so sánh bằng kiểm định Chi-square test hoặc Fisher Exact test.

Ảnh hưởng của các yếu tố nguy cơ đến RLLM được phân tích bằng phương pháp hồi quy logistic đơn biến và đa biến. Mô hình dự đoán tối ưu đối với RLLM được xác định bằng phương pháp phân tích backward liên tục. Xác định xác xuất các yếu tố nguy cơ được đưa vào các mô hình dự đoán RLLM bằng phân tích Bayesian model average (BMA).

Đường cong ROC được vẽ với trục tung biểu diễn độ nhạy (Se), trục hoành biểu diễn 1 trừ độ đặc hiệu (1-Sp). Đồng thời xác định diện tích dưới đường cong AUC (Area Under the Curve) để đánh giá độ chính xác của một test chẩn đoán và giá trị sử dụng của mô hình dự đoán. Các giá trị có ý nghĩa thống kê khi $P < 0,05$ theo 2 phía.

2.9. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài 01C-08/05-2011-2 đã được Hội đồng Đạo đức Viện Dinh dưỡng Quốc gia thông qua. Các đối tượng tham gia nghiên cứu phải có sự đồng ý của phụ huynh.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Không có sự khác nhau về giới và tuổi giữa hai nhóm nghiên cứu ($P > 0,05$). Trong khi đó, tỷ lệ béo phì, BMI, chu vi vòng eo, chu vi vòng mông và tỷ lệ eo/mông ở nhóm bệnh cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($P < 0,05$). Nhóm bệnh có nồng độ TG, cholesterol và LDL-C cao hơn; nồng độ HDL-C thấp hơn so với nồng độ này ở nhóm chứng với $P < 0,05$.

3.2. Mối liên quan của bốn SNP thuộc gen *APOA5, APOC3* và *APOE* với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

3.2.1. Tỷ lệ kiểu gen và alen ở 4 SNP nghiên cứu

Tỷ lệ kiểu gen và alen của đa hình *APOE* rs429358 và rs7412 đều tuân theo quy luật Hardy-Weinberg ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng với giá trị $P > 0,05$. Ở SNP rs429358, kiểu gen T/T là kiểu gen phổ biến nhất với tỷ lệ ở nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 79,50% và 85,96%. Tần số alen nhỏ (alen C) là 7,51% ở nhóm chứng và 10,87% ở nhóm bệnh. Ngược lại, ở SNP rs7412, kiểu gen C/C chiếm tỷ lệ cao nhất (80,02% ở nhóm chứng và 82,61% ở nhóm bệnh). Tần số alen nhỏ (alen T) ở nhóm chứng và nhóm bệnh lần lượt là 9,73% và 9,32%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen và alen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ở cả 2 SNP với $P > 0,05$.

Ở SNP rs662799 trên gen *APOA5*, tần số alen nhỏ (alen G) ở nhóm bệnh cao hơn hẳn so với nhóm chứng (40,91% so với 32,13%) với $P = 0,01$. Tần số alen và tần số kiểu gen ở nhóm chứng tuân theo quy luật Hardy - Weinberg.

Ở SNP rs2854116 thuộc gen *APOC3*, kiểu gen A/G chiếm tỷ lệ cao nhất (40,15% ở nhóm chứng và 45,96% ở nhóm bệnh). Không có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen và alen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($P > 0,05$). Tần số alen và tần số kiểu gen ở nhóm chứng không tuân theo quy luật Hardy - Weinberg.

3.2.2. Nồng độ các chỉ số lipid máu theo kiểu gen ở từng SNP nghiên cứu

Không có sự khác biệt về các chỉ số lipid máu theo kiểu gen ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng tại đa hình *APOE* rs7412. Tại đa hình *APOE* rs429358, chỉ có sự khác nhau về nồng độ TC ở nhóm bệnh (nồng độ TC cao nhất ở nhóm mang kiểu gen T/C). Tại đa hình *APOA5* rs662799, chỉ có sự khác biệt về nồng độ TG ở nhóm bệnh

(nồng độ TG cao nhất ở nhóm mang kiểu gen G/G). Tại đa hình *APOC3* rs2854116, có sự khác biệt về nồng độ HDL-C ở nhóm chứng và sự khác biệt về nồng độ TC, HDL-C, LDL-C và tỷ lệ TC/HDL-C ở nhóm bệnh.

3.2.3. Mối liên quan của bốn SNP nghiên cứu với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Yếu tố di truyền có thể tác động tới một hoặc đồng thời nhiều chỉ số lipid khác nhau gồm TG, TC, HDL-C. Do đó, chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan của từng SNP nghiên cứu theo các mô hình giả định khác nhau với RLLM cũng như đến rối loạn từng chỉ số thành phần của lipid máu. Việc phân chia thành các mô hình giả định dựa trên giả thuyết alen gây bệnh (alen mang tần số thấp hơn) là alen trội hay alen lặn.

Qua phân tích này, chúng tôi có thể chọn được mô hình tối ưu cho mối liên quan của từng SNP đến RLLM cũng như rối loạn từng chỉ số thành phần của lipid máu dựa vào các tiêu chí (1) có giá trị AIC (Akaike information criterion) và BIC (Bayesian information criterion) thấp nhất; (2) có giá trị *P* thấp nhất.

3.2.3.1. SNP rs429358 thuộc gen APOE

Kết quả phân tích phân tích điều chỉnh theo tuổi và giới cho thấy, không có mối liên quan giữa đa hình *APOE*-rs429358 với RLLM ở tất cả các mô hình giả định ($P > 0,05$).

Kết quả phân tích mối liên quan của đa hình rs429358 với rối loạn từng chỉ số thành phần của lipid máu cho thấy đa hình này không có mối liên quan với rối loạn TG và TC máu nhưng có mối liên quan mạnh mẽ tới rối loạn HDL-C và LDL-C. Kết quả ở Bảng 3.8 cho thấy, đa hình rs429358 có liên quan đến rối loạn HDL-C máu ở cả mô hình đồng trội, mô hình trội và mô hình siêu trội. Trong đó, mô hình siêu trội có giá trị *P*, AIC và BIC nhỏ nhất cả trước và sau khi điều chỉnh. Do đó, mô hình này được sử dụng cho phân tích tiếp theo.

Tương tự, đa hình rs429358 cũng có liên quan mạnh đến rối loạn LDL-C máu. Trong đó, mô hình trội là mô hình tối ưu trong dự đoán mối liên quan của đa hình rs429358 với rối loạn LDL-C.

Nghiên cứu của Yuan và cs (2015) cũng chỉ ra rằng không có sự liên quan của đa hình rs429358 tới nồng độ TC, TG, HDL-C cũng như LDL-C (theo mô hình trội).

Bảng 3.8. Mối liên quan của đa hình *APOE*-rs429358 đến rối loạn HDL-C và LDL-C máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Mô hình	OR (95% CI)	*P*	AIC	BIC
Rối loạn HDL-C máu				
Đồng trội				
T/T	1			
T/C	3,0 (1,2 - 7,8)	**0,021**	190,5	212,2
C/C	-			
Trội				
T/T	1	**0,029**	189,5	206,9
T/C+C/C	2,9 (1,1 - 7,3)			
Siêu trội				
T/T+C/C	1	**0,026**	188,9	206,2
T/C	2,9 (1,1 - 7,3)			
Rối loạn LDL-C máu				
Đồng trội				
T/T	1	**0,024**	135,9	157,6
T/C	3,7 (1,2 - 11,5)			
C/C	-			
Trội				
T/T	1			
T/C-C/C	3,4 (1,1 - 10,6)	**0,033**	134,6	152,0
Siêu trội				
T/T-C/C	1			
T/C	3,7 (1,2 - 11,7)	**0,022**	134,2	151,5

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

3.2.3.2. SNP rs7412 thuộc gen APOE

Đa hình rs7412 không có mối liên quan đến RLLM cũng như rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội ở tất cả các mô hình. Khác với nghiên cứu của chúng tôi, trong nghiên cứu NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey), khi nghiên cứu trên 6.016 người Mỹ từ 17 - 60 tuổi, đa hình rs7412 có liên quan chặt chẽ đến nồng độ LDL-C (β = -22,52; *P* < 0,0001) và nồng độ TC (β = -20,68; *P* < 0,0001) sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới ở quần thể người da đen không có nguồn gốc Tây Ban Nha. Sự khác biệt này có thể là do sự khác nhau về độ tuổi và các đặc điểm di truyền chủng tộc giữa hai nghiên cứu.

3.2.3.3. SNP rs662799 thuộc gen APOA5

Mối liên quan của đa hình rs662799 với RLLM thể hiện ở Bảng 3.11.

Bảng 3.11. Mối liên quan của *APOA5* rs662799 với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Mô hình	OR (95% CI)	*P*	AIC	BIC
Rối loạn chuyển hoá lipid máu				
Đồng trội				
A/A	1			
A/G	1,7 (1,1 - 2,6)	**0,024**	645,8	667,3
G/G	1,7 (1,0 - 2,9)			
Trội				
A/A	1			
A/G+G/G	1,7 (1,2 - 2,5)	**0,0062**	643,8	661
Cộng hợp alen G	1,4 (1,1 - 1,8)	**0,015**	645,4	662,6
Rối loạn triglyceride máu				
Trội				
A/A	1	**0,026**	598,5	615,6
A/G+G/G	1,6 (1,1 - 2,4)			
Cộng hợp alen G	1,3 (1,0 - 1,7)	**0,034**	598,6	615,8

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

Đa hình rs662799 có mối liên quan với RLLM ở mô hình đồng trội, mô hình trội và mô hình cộng hợp sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới. Trong ba mô hình trên, mô hình trội có giá trị AIC và BIC nhỏ nhất. Do đó, mô hình này được sử dụng cho các nghiên cứu tiếp theo.

Phân tích sâu hơn mối liên quan của đa hình rs662799 đến rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu, kết quả chỉ ra rằng đa hình này không liên quan đến rối loạn TC, HDL-C và LDL-C máu nhưng làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TG máu với mô hình trội có giá trị *P*, AIC và BIC nhỏ nhất.

3.2.3.4. SNP rs2854116 thuộc gen APOC3

Không có mối liên quan của đa hình rs2854116 với RLLM, rối loạn TG, HDL-C và LDL-C ở tất cả các mô hình nhưng có mối liên quan với nguy cơ mắc rối loạn TC máu ở hầu hết các mô hình sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới (Bảng 3.14). Trong đó, mô hình cộng hợp là mô hình phù hợp nhất trong dự đoán mối liên quan của đa hình rs2854116 với rối loạn TC máu.

Bảng 3.14. Mối liên quan của đa hình *APOC3*-rs2854116 với rối loạn TC máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Mô hình	OR (95% CI)	*P*	AIC	BIC
Đồng trội				
A/A	1			
A/G	1,7 (0,6 - 5,4)	**0,017**	209,6	231,3
G/G	4,4 (1,5 - 13,0)			
Lặn				
A/A-A/G	1	**0,006**	208,3	225,6
G/G	3,2 (1,4 - 7,2)			
Cộng hợp alen G	2,2 (1,0 - 3,7)	**0,005**	207,9	225,2

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

Tương tự như nghiên cứu này, nghiên cứu của Rocco và cs (2012) cũng chỉ ra rằng đa hình rs2854116 có liên quan với rối loạn TC máu.

3.2.4. Phân tích tổng hợp mối liên quan của gen đến rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Kết quả phân tích riêng mối liên quan của từng SNP trên gen *APOE, APOA5* và *APOC3* đến RLLM và rối loạn từng chỉ số thành phần của lipid máu cho thấy mỗi SNP có mức độ liên quan khác nhau đến kiểu hình khác nhau. Đặc biệt, sự kết hợp của hai SNP rs429358 và rs7412 tạo thành các đa hình apoE khác nhau. Bên cạnh đó, hai SNP này có mối liên kết chặt với nhau (D' = 0,99; *P* = 0,0001). Sự tổ hợp của hai SNP này trên cùng một nhiễm sắc thể sẽ tạo ra các haplotype khác nhau. Haplotype được hiểu là một tập hợp các trình tự nucleotide cụ thể trong một nhóm gen liên kết chặt chẽ ở một nhiễm sắc thể có khả năng di truyền cùng nhau trong quá trình phân ly, và do đó có khả năng được bảo tồn qua nhiều thế hệ.

Vì vậy, chúng tôi trình bày (1) mối liên quan của kết hợp hai SNP rs429358 và rs7412 dưới dạng kết hợp theo kiểu gen và haplotype; (2) mối liên quan của cả 4 SNP nghiên cứu với RLLM và rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu.

3.2.4.1. Mối liên quan kết hợp của hai SNP rs429358 và rs7412

Bảng 3.15. Mối liên quan của gen *APOE* với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

	OR (95% CI)	***P***
Kiểu gen		
Rối loạn HDL-C		
ε3/ε3	1	
ε4 (ε3/ε4, ε4/ε4)	3,1 (1,2 - 8,3)	**0,023**
Rối loạn LDL-C		
ε3/ε3	1	
ε4 (ε3/ε4, ε4/ε4)	3,1 (1,0 - 10,9)	**0,048**
Haplotype		
Rối loạn HDL-C		
T-C	1	
C-C	8,2 (1,9-36,2)	**0,006**

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

Không có sự khác nhau về tỷ lệ kiểu gen, tỷ lệ alen cũng như tỷ lệ haplotype giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Kiểu gen ε3/ε3, alen ε3 và haplotype T-C phổ biến nhất trong quần thể với tỷ lệ ở nhóm chứng lần lượt là 69,0%; 82,8% và 82,8%.

Kết quả nghiên cứu mối liên quan của các đồng dạng *APOE* và haplotype đến RLLM thể hiện ở Bảng 3.15. Alen ε4 làm tăng nguy cơ mắc rối loạn HDL-C và LDL-C. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đồng nhất với nhiều nghiên cứu khác đã được công bố. Kết quả phân tích mối liên quan giữa các haplotype với RLLM cho thấy haplotype C-C xuất hiện với tần số thấp nhất làm tăng nguy cơ rối loạn HDL-C lên 8,2 lần (*P* = 0,006).

3.2.4.1. Mối liên quan của bốn SNP nghiên cứu với rối loạn lipid máu

Tổng số alen nguy cơ là một công cụ hiệu quả trong xây dựng các phép đo nguy cơ đối với bệnh. Do đó, chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan của tổng số alen nguy cơ với RLLM.

Có sự khác biệt về phân bố tổng số alen nguy cơ giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (Hình 3.1). Tỷ lệ trẻ mang từ 3 alen nguy cơ trở xuống ở nhóm chứng cao hơn ở nhóm bệnh trong khi tỷ lệ trẻ mang từ 4 alen nguy cơ trở lên ở nhóm bệnh cao hơn ở nhóm chứng (*P* = 0,015).

Hình 3.1. Tỷ lệ tổng số alen nguy cơ ở nhóm chứng và nhóm bệnh

Tổng số alen nguy cơ có mối liên quan mạnh mẽ đến RLLM, rối loạn TG và rối loạn TC ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới. Tuy nhiên,

trong nghiên cứu này, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa tổng số alen nguy cơ với rối loạn HDL-C và LDL-C (Bảng 3.19).

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa tổng số alen nguy với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Số alen nguy cơ	OR (95% CI)	*P*
Rối loạn chuyển hoá lipid máu		
2-3	1	
4-5	1,8 (1,2 - 2,8)	**0,005**
6-7	2,1 (1,2 - 3,7)	**0,010**
Thêm 1 alen	1,5 (1,2 - 2,0)	**0,002**
Rối loạn triglyceride máu		
2-3	1	
4-5	1,7 (1,1 - 2,7)	**0,018**
6-7	2,2 (1,2 - 3,9)	**0,010**
Thêm 1 alen	1,2 (1,0 - 1,4)	**0,014**
Rối loạn cholesterol tổng số		
2-3	1	
4-5	5,1 (1,7 - 15,9)	**0,005**
6-7	5,1 (1,3 - 19,7)	**0,020**
Thêm 1 alen	1,6 (1,2 - 2,3)	**0,004**

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

3.3. Mối liên quan của một số yếu tố môi trường với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

3.3.1. Đặc điểm kinh tế xã hội

Kết quả phân tích mối liên quan của một số yếu tố kinh tế xã hội đến RLLM chỉ ra rằng, những trẻ là con út có nguy cơ mắc rối loạn TG máu cao hơn những trẻ không phải là con út với OR = 1,6 (*P* = 0,041). Bên cạnh đó, những trẻ sống trong gia đình có chi phí ăn lớn hơn 2 triệu đồng/người/tháng có nguy cơ mắc rối loạn TC cao

hơn so với những trẻ sống trong gia đình có chi phí ăn nhỏ hơn 1 triệu đồng/người/tháng với OR sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới là 3,2 (P = 0,041).

Không có mối liên quan giữa nơi sống, mức thu nhập/người/tháng, chi phí ăn/người/tháng, số người cùng sống trong một hộ gia đình, có hay không là con một, có hay không là con út tới RLLM, rối loạn HDL-C và rối loạn LDL-C máu.

3.3.2. Đặc điểm sơ sinh và bú sữa mẹ

Các đặc điểm như thời gian mang thai, kiểu sinh trẻ (sinh thường, sinh mổ), cân nặng sơ sinh của trẻ, thời gian cai sữa, thời gian bắt đầu ăn bổ sung không liên quan đến nguy cơ mắc RLLM ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội (P > 0,05). Có mối tương quan nghịch giữa đặc điểm khó cho ăn dặm với nguy cơ mắc RLLM, rối loạn TG máu. Trẻ uống thêm sữa bột trong sáu tháng đầu có xu hướng tăng nguy cơ mắc rối loạn HDL-C. Kiểu sinh mổ làm tăng nguy cơ mắc rối loạn LDL-C (Bảng 2.21).

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa đặc điểm sơ sinh với nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở học sinh tiểu học

Đặc điểm	OR (95%CI)	*P*
Rối loạn chuyển hoá lipid máu		
Háu ăn trong giai đoạn ăn dặm	1,6 (1,1-2,3)	**0,025**
Rối loạn triglyceride máu		
Háu ăn trong giai đoạn ăn dặm	1,6 (1,0-2,4)	**0,037**
Rối loạn HDL-C máu		
Có uống sữa bột trong 6 tháng đầu	2,5 (1,0 - 6,6)	0,059
Rối loạn LDL-C máu		
Kiểu sinh sinh mổ (so với sinh thường)	3,4 (1,3-4,9)	**0,049**

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi, giới và nơi sống.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

3.3.3. Đặc điểm thói quen ăn uống

Thói quen háu ăn làm tăng nguy cơ mắc RLLM và rối loạn TG ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội. Trẻ ăn thêm bữa phụ có nguy cơ mắc RLLM và rối loạn TG cao hơn trẻ không ăn thêm bữa phụ. Thích ăn trứng làm tăng nguy cơ mắc RLLM, rối loạn TG, rối loạn LDL-C. Thói quen ăn chậm làm giảm nguy cơ mắc rối loạn TC và và có xu

hướng giảm rối loạn LDL-C. Thói quen ăn nhanh làm tăng nguy cơ mắc RLLM và rối loạn HDL-C. Thích ăn thức ăn béo làm tăng nguy cơ mắc rối loạn HDL-C. Ăn trước khi ngủ làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TC. Thích ăn thức ăn ngọt làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TG (Bảng 3.22).

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa thói quen ăn uống với nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở học sinh tiểu học Hà Nội

Thói quen ăn uống	**OR (95%CI)**	***P***
Rối loạn chuyển hoá lipid máu		
Thói quen háu ăn	2,3 (1,5-3,4)	**<0,0001**
Thói quen ăn nhanh	1,6 (1,1-2,5)	**0,023**
Thói quen ăn nhiều	1,9 (1,2-3,1)	**0,007**
Có ăn bữa phụ	1,7 (1,1-2,5)	**0,011**
Có thích ăn trứng	2,0 (1,2-3,3)	**0,006**
Rối loạn triglyceride máu		
Thói quen háu ăn	2,8 (1,8-4,3)	**<0,0001**
Có ăn bữa phụ	2,0 (1,3-3,1)	**0,001**
Có thích ăn trứng	2,1 (1,2-3,5)	**0,006**
Có thích ăn ngọt	1,5 (1,1-2,3)	**0,027**
Rối loạn cholesterol tổng số		
Có ăn trước khi ngủ	2,4 (1,1-5,3)	**0,037**
Thói quen ăn chậm	0,4 (0,1-0,9)	**0,032**
Có thích ăn rau	0,5 (0,4-1,0)	0,058
Rối loạn HDL-C máu		
Thói quen ăn nhanh	5,2 (1,8-14,4)	**0,004**
Có thích ăn béo	3,3 (1,0-10,1)	**0,041**
Rối loạn LDL-C máu		
Thói quen ăn chậm	0,1 (0,1-1,0)	0,061
Có thích ăn trứng	5,2 (1,7-15,5)	**0,003**

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi, giới và nơi sống.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

3.3.4. Đặc điểm hoạt động thể lực

Kết quả phân tích có điều chỉnh theo tuổi, giới và nơi sống cho thấy, có mối liên quan giữa thời gian ngủ tối ít hơn 8 giờ/ngày với RLLM ở trẻ em 6 - 11 tuổi tại Hà Nội (OR = 2,1; *P* = 0,019) (Bảng 3.21). Thời gian ngủ tối có ý nghĩa quan trọng đối với sức khoẻ, đặc biệt là ở trẻ em. Ở lứa tuổi 6 - 11, thời gian ngủ buổi tối tốt nhất trong khoảng từ 9 giờ tối đến 6 - 7 giờ sáng (tức 9 - 11 giờ/ngày). Thời gian ngủ tối ngắn có thể dẫn đến rối loạn tiết một số hormone như cortisol, GH, leptin, ghrelin, những hormone có liên quan đến RLLM.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa một số đặc điểm hoạt động thể lực với nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở học sinh tiểu học Hà Nội

Đặc điểm	OR (95%CI)	*P*
Thời gian ngủ tối		
≥ 8 giờ/ngày	1	
< 8 giờ/ngày	2,1 (1,1-3,2)	**0,019**

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi, giới và nơi sống.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa một số đặc điểm hoạt động thể lực gồm tập thể dục buổi sáng, cách thức di chuyển đến trường, số thời gian xem tivi và chơi điện tử, số giờ ngủ trưa với nguy cơ mắc RLLM cũng như rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội. Mức độ hoạt động thể lực thường được đánh giá bằng trong thời gian một tuần hoặc một tháng thông qua bộ công cụ IPAQ (International Physical Activity Questionnaires). Tuy nhiên, đối với trẻ em cấp tiểu học, việc áp dụng bộ câu hỏi này còn gặp nhiều khó khăn. Do đó, trong nghiên cứu này, mức độ hoạt động thể lực mới chỉ được đánh giá thông qua một số biến đơn giản và dễ thu thập như thời gian xem tivi và chơi điện tử, có hay không chơi thể thao, cách thức đến trường và thời gian ngủ tối. Các biến này có thể chưa phản ánh được chính xác mức độ hoạt động thể lực của trẻ do đó chưa tìm thấy mối liên quan của các biến này với RLLM ở trẻ em tiểu học Hà Nội. Đây là một trong những hạn chế của nghiên cứu.

3.3.5. Béo phì

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa đặc béo phì với nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở học sinh tiểu học Hà Nội

Đặc điểm	OR (95%CI)	*P*
Rối loạn lipid máu		
Tình trạng béo phì (so với bình thường)	4,0 (2,6-6,1)	**<0,0001**
BMI (thêm 1 kg/m^2)	1,2 (1,1-1,2)	**<0,0001**
Chu vi vòng eo (thêm 1 cm)	1,1 (1,0-1,1)	**<0,0001**
Chu vi vòng mông (thêm 1 cm)	1,1 (1,0-1,1)	**<0,0001**
Tỷ lệ chu vi vòng eo/vòng mông > 0,9 (vs≤0,9)	1,9 (1,2-2,8)	**0,004**
Rối loạn triglyceride máu		
Tình trạng béo phì (so với bình thường)	5,1 (3,2-8,1)	**<0,0001**
BMI (thêm 1 kg/m^2)	1,2 (1,1-1,3)	**<0,0001**
Chu vi vòng eo (thêm 1 cm)	1,1 (1,0-1,1)	**<0,0001**
Chu vi vòng mông (thêm 1 cm)	1,1 (1,0-1,1)	**<0,0001**
Tỷ lệ chu vi vòng eo/vòng mông > 0,9 (vs ≤0,9)	2,6 (1,6-4,0)	**<0,0001**
Rối loạn HDL-C máu		
Bố và mẹ TC, BP (vs Bố và mẹ bình thường)	3,3 (1,0-10,2)	**0,043**
Tình trạng béo phì (so với bình thường)	3,6 (1,3-10,1)	**0,013**
BMI (thêm 1 kg/m^2)	1,1 (1,0-1,3)	**0,022**
Chu vi vòng eo (thêm 1 cm)	1,1 (1,0-1,1)	**0,019**
Chu vi vòng mông (thêm 1 cm)	1,1 (1,0-1,1)	**0,044**
Tỷ lệ chu vi vòng eo/vòng mông > 0,9 (vs ≤0,9)	2,8 (1,0-7,6)	**0,048**

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi, giới và nơi sống.

95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%).

Béo phì và các tính trạng liên quan đến béo phì có mối liên quan mạnh mẽ đến RLLM, rối loạn TG và rối loạn HDL-C ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội (Bảng 3.24).

Trong nghiên cứu này chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa các đặc điểm liên quan đến béo phì với rối loạn TC và LDL-C máu trong khi một nghiên cứu

chỉ ra rằng, trẻ béo phì có nồng độ LDL-C cao hơn gấp 9 lần so với trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường.

Kết quả của nghiên cứu này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới như nghiên cứu của Finn và cs (2015), Korsten-Reck và cs (2008), Sanchez và cs (2006) và Yoshinaga và cs (2005).

3.3.6. Phân tích tổng hợp mối liên quan của các yếu tố môi trường đến nguy cơ mắc rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Trong các tính trạng liên quan đến béo phì và tình trạng dinh dưỡng của trẻ có mối tương quan mạnh với nhau. Do đó, hai chỉ số dễ dàng tính toán nhất và không có mối tương quan chặt với nhau được lựa chọn để đưa vào phân tích tiếp theo là BMI và tỷ lệ chu vi vòng eo/vòng mông (r = 0,5; $P < 0,001$). Trong các đặc điểm thói quen ăn uống, đặc điểm háu ăn, tốc độ ăn và mức độ ăn có mối tương quan với nhau (r = 0,6; $P < 0,001$). Do đó, trong 3 đặc điểm này, đặc điểm "háu ăn" được lựa chọn để đưa vào phân tích đa biến.

Kết hợp kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến theo phương pháp backward liên tục và phân tích BMA, mô hình tối ưu từ các yếu tố môi trường với RLLM và rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu đã được xác định như sau:

Mô hình tối ưu nhất để xác định mối liên quan giữa một số yếu tố môi trường với RLLM ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội gồm yếu tố BMI và đặc điểm thích ăn trứng.

Mô hình tối ưu nhất để xác định mối liên quan giữa một số đặc điểm môi trường với rối loạn TG máu gồm yếu tố BMI, thích ăn trứng và thói quen ăn bữa phụ.

Mô hình tối ưu nhất để xác định mối liên quan giữa một số đặc điểm môi trường với rối loạn TC máu gồm thói quen ăn trước khi ngủ.

Mô hình tối ưu nhất để xác định mối liên quan giữa một số đặc điểm môi trường với rối loạn HDL-C máu gồm thói quen thích ăn thức ăn béo và uống sữa bột trong 6 tháng đầu.

Mô hình tối ưu nhất để xác định mối liên quan giữa một số đặc điểm môi trường với rối loạn LDL-C máu gồm đặc điểm kiểu sinh mổ, thói quen ăn chậm và thích ăn trứng.

3.4. Kết quả phân tích tổng hợp ảnh hưởng của gen và một số yếu tố môi trường đến rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Để xác định ảnh hưởng đồng thời của gen và một số yếu tố môi trường đến RLLM cũng như rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu, phân tích đồng thời mối liên quan của yếu tố di truyền (dựa trên mô hình tốt nhất được lựa chọn từ phân tích điều chỉnh theo tuổi và giới và mô hình phân tích tổng hợp) và yếu tố môi trường (dựa trên mô hình phân tích tổng hợp tối ưu nhất) được tiến hành.

Kết quả phân tích ảnh hưởng kết hợp của gen và một số yếu tố môi trường đến RLLM và rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu cho thấy đa hình *APOA5*-rs662799 có liên quan độc lập với nguy cơ mắc RLLM và rối loạn TG; đa hình *APOE*-rs429358 có liên quan độc lập với nguy cơ mắc rối loạn HDL-C; đa hình *APOC3*-rs2854116 có liên quan độc lập với nguy cơ mắc rối loạn TC sau khi điều chỉnh theo một số yếu tố môi trường. Alen ε4 cũng có liên quan độc lập đến nguy cơ mắc rối loạn HDL-C. Tăng tổng số alen nguy cơ liên quan độc lập đến nguy cơ mắc RLLM, rối loạn TG, rối loạn TC ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội.

Sau khi phân tích đa biến, có thể tóm tắt các yếu tố liên quan độc lập đến RLLM và rối loạn các chỉ số thành phần lipid máu như Hình 3.22.

Hình 3.22. Các yếu tố liên quan độc lập với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Ghi chú: Giá trị ở các mũi tên là giá trị β thu được từ phân tích hồi quy logistic đa biến. Màu sắc của mũi tên tương ứng với màu đặc điểm rối loạn tương ứng. Ô vuông màu đỏ: các yếu yếu tố nguy cơ; ô vuông màu xanh:các yếu tố bảo vệ.

Có thể tóm tắt mô hình dự đoán RLLM, rối loạn TG, rối loạn TC, rối loạn HDL-C, rối loạn LDL-C tốt nhất dựa trên kết quả phân tích BMA kết hợp với kết quả phân tích hồi quy logistic như trong Hình 3.11.

Yếu tố nguy cơ		**RLLM**	**Rối loạn TG**	**Rối loạn TC**	**Rối loạn HDL-C**	**Rối loạn LDL-C**
BMI	Xác suất β	100% 1,14	100% 1,16			
APOA5-rs662799	Xác suất β	92,4% 1,67	53,7% 1,85			
Thích ăn trứng	Xác suất β	54,3% 1,34	67,1% 0,85			95,5% 1,58
Ăn trước khi ngủ	Xác suất β			50,5% 1,09		
APOC3-rs2854116	Xác suất β			17,5% 1,87		
APOE-rs429358	Xác suất β				37,0% 1,23	
Kiểu sinh mổ	Xác suất β					38,2% 1,26
Tổng số yếu tố		7	3	2	1	2

Hình 3.11. Tóm tắt các yếu tố trong các mô hình dự đoán tốt nhất đến rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội theo phân tích BMA và hồi quy logistic

Nghiên cứu này được tiến hành ở trẻ 6 - 11 tuổi, là độ tuổi có các chỉ số lipid máu ở mức tương đối ổn định đồng thời hạn chế được các yếu tố gây nhiễu từ môi trường như sử dụng chất kích thích đặc biệt là sự thay đổi hormone trong giai đoạn dậy thì. Ảnh hưởng của bốn SNP (*APOE*-rs429358, *APOE*-rs7412, *APOA5*-rs662799 và *APOC3*-rs2854116), của một số yếu tố môi trường cũng như ảnh hưởng đồng thời của gen và yếu tố môi trường đến RLLM cũng như rối loạn các chỉ số thành phần của lipid máu đã được phân tích. Bên cạnh việc phân tích mối liên quan của từng SNP, phân tích kết hợp của 2 SNP rs429358 và rs7412 trên gen *APOE* dưới hình thức đồng dạng ε và haplotype; phân tích kết hợp của 4 SNP dưới hình thức tổng số alen nguy cơ với RLLM và rối loạn từng chỉ số thành phần của lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội cũng đã được tiến hành. Đặc biệt, mối liên quan giữa haplotype và RLLM ít được phân tích ở các nghiên cứu đã công bố.

Tuy nhiên, trong phạm vi đề tài luận án, nghiên cứu này vẫn còn một số hạn chế. Cỡ mẫu của nghiên cứu vẫn còn chưa cao. Các biến về thói quen ăn uống và hoạt động thể lực chưa phản ánh được đầy đủ khẩu phần ăn và mức độ hoạt động thể lực của đối tượng nghiên cứu. Bên cạnh đó, số SNP đưa vào phân tích còn nhỏ. Vì vậy, trong tương lai cần tiếp tục có những nghiên cứu mở rộng trên cỡ mẫu lớn hơn, các đối tượng ở nhiều độ tuổi và khu vực địa lý hơn. Đặc biệt, nên thực hiện các nghiên cứu theo chiều dọc để có đánh giá chính xác hơn mức độ ảnh hưởng của gen và yếu tố môi trường đến RLLM cũng như rối loạn các thành phần của lipid máu.

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

1. Kết luận

Từ kết quả của nghiên cứu về mối liên quan của gen và một số yếu tố môi trường đến RLLM trên 567 trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội (406 trẻ có chỉ số lipid máu bình thường, 161 trẻ có RLLM) có thể rút ra 3 kết luận chính như sau:

1. Bốn đa hình thuộc gen APOE, APOA5, APOC3 có liên quan đến RLLM và rối loạn các thành phần của lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội:

- Đa hình *APOE*-rs429358, alen ε4 của gen *APOE* làm tăng nguy cơ mắc rối loạn HDL-C và LDL-C. Những trẻ mang haplotype C-C của 2 SNP rs429358 và rs7412 có nguy cơ mắc rối loạn HDL-C cao hơn so với những trẻ mang haplotype C-T (OR = 8,2; *P* = 0,006).

- Đa hình *APOA5*-rs662799 làm tăng nguy cơ mắc RLLM và rối loạn TG lên lần lượt là 1,7 lần (*P* = 0,0062) và 1,5 lần (*P* = 0,041).

- Đa hình *APOC3*-rs2854116 làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TC 2,1 lần (*P* = 0,005).

- Những trẻ có tổng số alen nguy cơ từ 4 SNP nghiên cứu (*APOE*-rs429358, *APOE*-rs7412, *APOA5*-rs662799, *APOC3*-rs2854116) là 4 - 5 alen và 6 - 7 alen có nguy cơ mắc RLLM, rối loạn TG, rối loạn TC cao hơn những trẻ có 2 - 3 alen nguy cơ lần. Cứ tăng thêm mỗi một alen nguy cơ, trẻ tăng nguy cơ mắc RLLM, rối loạn TG, rối loạn TC lần lượt là 1,5 lần (*P* = 0,002); 1,2 lần (*P* = 0,014); 1,6 lần (*P* = 0,004).

2. Một số yếu tố môi trường có liên quan đến RLLM và rối loạn các thành phần của lipid máu ở trẻ em tiểu học Hà Nội. Kết quả phân tích BMA và hồi quy logistic đa biến về mô hình dự đoán tối ưu cho thấy một số biến sau có liên quan đến RLLM:

- BMI và thói quen thích ăn trứng làm tăng nguy cơ mắc RLLM.

- BMI, thói quen thích ăn trứng, thói quen ăn bữa phụ làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TG máu.

- Thói quen ăn trước khi ngủ làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TC máu.

- Thói quen thích ăn thức ăn béo làm tăng nguy cơ mắc rối loạn HDL-C máu.

- Kiểu sinh mổ, thói quen thích ăn trứng làm tăng nguy cơ mắc rối loạn LDL-C máu và tốc độ ăn chậm làm giảm nguy cơ mắc rối loạn LDL-C máu.

3. Kết quả phân tích đồng thời mối liên quan của gen và một số yếu tố môi trường đến RLLM và rối loạn các thành phần của lipid máu cho thấy:

- Đa hình *APOE*-rs429358, *APOA5*-rs662799, *APOC3*-rs2854116, alen ε4, tổng số alen nguy cơ có liên quan độc lập đến RLLM và rối loạn một số chỉ số thành phần của lipid máu sau khi điều chỉnh theo các yếu tố nguy cơ từ môi trường.

- Mô hình dự đoán RLLM từ gen và một số yếu tố môi trường ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội gồm các yếu tố: đa hình *APOE*-rs429358, *APOA5*-rs662799, *APOC3*-rs2854116, BMI, thói quen thích ăn trứng, kiểu sinh mổ và thói quen ăn trước khi ngủ.

2. Khuyến nghị

- Để duy trì tình trạng dinh dưỡng tốt, phòng chống thừa cân béo phì và RLLM ở lứa tuổi 6 - 11, trẻ cần có chế độ ăn hợp lý, ăn nhiều rau và hoa quả, hạn chế thực phẩm ăn nhanh có nhiều chất béo, ăn trước khi ngủ và ăn quá nhiều trứng.

- Với những trẻ bị thừa cân béo phì và có một số yếu tố nguy cơ từ môi trường, nên cho trẻ xét nghiệm lipid máu định kỳ và xét nghiệm gen để có giải pháp phòng chống RLLM hiệu quả.

- Tiếp tục mở rộng nghiên cứu trên nhiều đối tượng ở những độ tuổi, vùng địa lý khác nhau và nhiều SNP để xây dựng mô hình dự đoán RLLM sớm dựa trên trình tự ADN ngay từ giai đoạn sơ sinh từ đó tư vấn chế độ dinh dưỡng và hoạt động thể lực sớm cho các đối tượng có nguy cơ giúp phòng và điều trị RLLM hiệu quả.

DANH SÁCH CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. Bùi Thị Nhung, Lê Thị Hợp, Trần Quang Bình, **Nguyễn Thị Hồng Hạnh**, Lê Thị Tuyết và cộng sự (2013). Tình trạng dinh dưỡng của học sinh tiểu học tại nội thành Hà Nội năm 2011, *Tạp chí Y học Dự phòng* 1(136), 49-57.

2. **Nguyễn Thị Hồng Hạnh**, Bùi Thị Nhung, Trần Quang Bình, Lê Thị Hợp (2014). So sánh tỷ lệ mắc hội chứng chuyển hóa của học sinh bị béo phì và học sinh có tình trạng dinh dưỡng bình thường ở một số trường tiểu học tại Hà Nội, *Tạp chí Khoa học tự nhiên và công nghệ Đại học Quốc gia Hà Nội* 30(1S), 38-46.

3. **Nguyễn Thị Hồng Hạnh**, Bùi Thị Nhung, Lê Thị Hợp, Trần Quang Bình (2015). Mối liên quan giữa thói quen ăn uống và hoạt động thể lực với tăng triglyceride máu ở trẻ em tiểu học Hà Nội, *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm* 11(2), 63-70.

4. **Nguyễn Thị Hồng Hạnh**, Bùi Thị Nhung, Lê Thị Hợp, Trần Quang Bình (2015). Mối liên quan giữa tình trạng dinh dưỡng, đặc điểm gia đình và đặc điểm sơ sinh với tăng triglyceride máu ở trẻ em tiểu học Hà Nội, *Tạp chí Khoa học tự nhiên và công nghệ Đại học Quốc gia Hà Nội* 31(4S), 94-101.

5. **Nguyen Thi Hong Hanh**, Bui Thi Thanh Duyen, Duong Thi Anh Dao, Bui Thi Nhung and Tran Quang Binh (2015). Optimal protocol for genotyping *APOE* gene using restriction fragment length polymorphism method in a Vietnamese population, *Vietnam Journal of Preventive Medicine* 7(167), 15-22.

6. **Nguyễn Thị Hồng Hạnh**, Bùi Thị Nhung, Trần Quang Bình, Lê Thị Hợp (2016). Xác định mô hình tối ưu về mối liên quan của một số yếu tố môi trường với rối loạn HDL-C ở trẻ em tiểu học Hà Nội, *Hội nghị khoa học Quốc gia lần thứ 2 về nghiên cứu và giảng dạy Sinh học ở Việt Nam, Nhà Xuất bản Đại học Quốc gia Hà Nội*, 295-303.

7. **Nguyen Thi Hong Hanh**, Pham Tran Phuong, Tran Quang Binh (2016). *APOC3* rs2854116 single nucleotide polymorphism in Hanoi primary school children, *The 2nd National Scientific Conference on Biological Research and Teaching in Vietnam, Vietnam National University Publishing House*, 287-294.

8. **Nguyễn Thị Hồng Hạnh,** Phạm Trần Phương, Trần Quang Bình (2016). Tối ưu hoá quy trình xác định kiểu gen của đa hình *APOA5* rs662799 ở trẻ em nam 6 - 11 tuổi tại Hà Nội, *Tạp chí khoa học, Đại học Sư phạm Hà Nội* 61(4), 130-136.