

Khảo sát tình trạng bệnh động mạch vành sớm tại Việt Nam và các yếu tố liên quan

Trương Thanh Hương^{1,2*}

(1) Bộ môn Tim mạch, Trường Đại học Y Hà Nội, thành phố Hà Nội

(2) Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai, thành phố Hà Nội

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Hiểu biết về bệnh động mạch vành sớm (BĐMVS) vẫn còn hạn chế tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả đặc điểm tổn thương mạch vành và các yếu tố liên quan đến tình trạng này ở các bệnh nhân BĐMVS. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả (2018-2019), bao gồm 177 bệnh nhân mắc BĐMVS (tuổi ≤ 55 với nam, ≤ 60 với nữ) được chụp động mạch vành qua da. **Kết quả:** Phần lớn bệnh nhân là hội chứng vành cấp (83,1%). Yếu tố nguy cơ tim mạch phổ biến nhất là hút thuốc lá (63,3%). Các tổn thương phức tạp là thường gặp ở bệnh nhân BĐMVS, bao gồm tổn thương đoạn dài (44,6%), tổn thương lan tỏa (18,6%), tắc hoàn toàn mạn tính (12,4%), tổn thương chỗ chia đôi (12,4%), tổn thương lỗ vào (5,6%) và điểm SYNTAX ≥ 22 (27,9%). Phân tích hồi quy logistic đa biến ghi nhận tăng nồng độ LDL-C (low density lipoprotein cholesterol) máu có liên quan độc lập tới tình trạng bệnh động mạch vành vừa-nặng (điểm SYNTAX ≥ 22) với Odds ratio là 1,706. **Kết luận:** Bệnh nhân BĐMVS có tỉ lệ cao xuất hiện các dạng tổn thương phức tạp. Tăng LDL-C máu có liên quan độc lập tới bệnh động mạch vành mức độ vừa-nặng ở nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: xơ vữa, bệnh động mạch vành, bệnh động mạch vành sớm.

Abstract

Status of premature coronary artery disease in Vietnam and its associated risk factors

Trương Thanh Hương^{1,2*}

(1) Department of Cardiology, Hanoi Medical University, Hanoi

(2) Vietnam National Heart Institute, Bach Mai Hospital, Hanoi

Background: Knowledge about premature coronary artery disease (PCAD) is still limited in Vietnam. This study aimed to describe status of coronary artery lesion and its associated risk factors in these patients. **Methods:** A cross sectional study (2018 - 2019) of 177 patients aged ≤ 55 years for men and ≤ 60 for women undergoing coronary angiography was conducted. **Results:** Most of PCAD patients was acute coronary syndrome (83.1%). The most common cardiovascular risk factor was smoking (63.3%). Complex lesions were common in PCAD patients, including long lesion, (44.6%), diffuse lesion (18.6%), chronic total occlusion (12.4%), bifurcation lesion (12.4%), ostial lesion (5.6%) and SYNTAX score ≥ 22 (27.9%). Multivariate logistic regression analysis showed that serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level was independently related to the presence of moderate-severe coronary artery disease (SYNTAX score ≥ 22) with Odds ratio as 1.706. **Conclusions:** PCAD patients had significant rates of complex lesions. Elevated serum LDL-C level was independent risk factor related to moderate-severe coronary artery disease in these patients.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, premature.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những năm gần đây, bệnh động mạch vành đang ngày càng trở nên phổ biến và trở thành gánh nặng sức khỏe hàng đầu tại trên thế giới [1]. Các hiểu biết gần đây về dịch tễ học cho thấy bệnh lý này đang dần trẻ hóa, với tỉ lệ đáng kể người mắc bệnh động mạch vành sớm (BĐMVS) [2]. Điều này

có thể được giải thích là do các thay đổi đáng kể về thói quen ăn uống và lối sống, cùng với sự gia tăng của các yếu tố nguy cơ tim mạch như đái tháo đường, tăng huyết áp, hút thuốc lá. Để làm sáng tỏ vấn đề này, từ đó thiết lập các chiến lược can thiệp dự phòng, cải thiện tỷ lệ sống còn và chất lượng cuộc sống của người bệnh, nhiều nghiên cứu khảo sát về

tỷ lệ hiện mắc, căn nguyên, tiên lượng và cách điều trị BDMVS [3]. Tại Việt Nam, hiểu biết về BDMVS cũng chưa đầy đủ. Trong tình hình này, chúng tôi đã đề xuất nghiên cứu này nhằm mô tả các đặc điểm lâm sàng ở BDMVS và tìm hiểu các yếu tố liên quan đến tình trạng này tại Việt Nam.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chúng tôi tuyển chọn bệnh nhân nội trú, có chẩn đoán xác định mắc bệnh động mạch vành. Tất cả các bệnh nhân thuộc nhóm tuổi là < 55 với nam và < 60 với nữ dựa trên định nghĩa BDMVS của Hội Tim mạch châu Âu, Hội Xơ vữa châu Âu và Hội Tăng huyết áp châu Âu [4].

Tiêu chuẩn loại trừ: Nghiên cứu loại trừ các trường hợp: 1) Không được chụp động mạch vành để đánh giá tình trạng tổn thương động mạch vành; 2) Tuổi trên 55 với nam và trên 60 với nữ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Thời gian nghiên cứu:

Các thông tin thu thập thực hiện cho các trường hợp bệnh nhân điều trị trong thời gian từ tháng 7/2018 đến tháng 8/2019.

Địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu thực hiện tại Viện Tim mạch Quốc gia, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

Chúng tôi sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện, bao gồm toàn bộ bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu.

Biến số và chỉ số nghiên cứu:

Các thông tin lâm sàng của bệnh nhân được thu thập, bao gồm tuổi (năm), giới (nam/nữ), tình trạng thừa cân/béo phì, hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường. Các kết quả lipid máu được thu thập gồm cholesterol toàn phần (total cholesterol, TC), LDL-C (low density lipoprotein cholesterol), HDL-C (high density lipoprotein cholesterol) và triglycerid. Bệnh động mạch vành ở thời điểm nghiên cứu được chia làm hội chứng vành cấp (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định) và bệnh mạch vành mạn (đau thắt ngực ổn định). Mức độ hẹp được tính bằng tỉ lệ phần trăm đường kính lòng mạch vị trí tổn

thương so với đoạn ĐMV bình thường ngay sát chỗ tổn thương. Trên chụp động mạch vành qua da, hẹp có ý nghĩa được định nghĩa khi mức độ hẹp $\geq 70\%$ đường kính động mạch liên thất trước (left anterior descending, LAD), động mạch mũ (left circumflex, LCX) và động mạch vành phải (right coronary artery disease, RCA) hoặc $\geq 50\%$ đường kính thân chung (left main, LM). Các tổn thương quan trọng của động mạch vành cũng được ghi nhận, bao gồm tắc hoàn toàn mạn tính, tổn thương lỗ vào, tổn thương chỗ chia đôi, vôi hóa nặng, tổn thương đoạn dài và tổn thương lan tỏa. Điểm SYNTAX I được sử dụng để đánh giá tổn thương động mạch vành (<http://syntaxscore.org/>), và được chia làm 3 mức độ: tổn thương nhẹ (SYNTAX < 22 điểm), tổn thương vừa (SYNTAX 22-32 điểm), tổn thương nặng (SYNTAX >32 điểm). Bệnh 1 thân, 2 thân, 3 thân động mạch vành được định nghĩa khi có 1, 2, 3 trong số LAD, LCX, RCA hẹp $\geq 70\%$.

2.3. Xử lý số liệu

Các thông số nghiên cứu được thu thập theo bệnh án nghiên cứu và được phân tích dựa trên mục tiêu nghiên cứu, mô tả theo giá trị trung bình (độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95% [KTC95%]), theo giá trị trung bình (trung vị, khoảng tứ phân vị), hoặc dạng số tuyệt đối (number, n) và tỷ lệ phần trăm (%). Các test thống kê được sử dụng gồm kiểm định Student, kiểm định Mann-Whitney U, kiểm định Chi-square, kiểm định Fisher's exact. Phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến sử dụng phương pháp Forward Stepwise được thực hiện với thông số chính là tỉ số chênh (KTC95%) để đánh giá các yếu tố liên quan đến tổn thương động mạch vành mức độ vừa-nặng dựa trên điểm SYNTAX ≥ 22 . Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 23.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Giá trị p hai phía < 0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu bao gồm 177 bệnh nhân BDMVS, trong đó 61 (34,5%) nhồi máu cơ tim ST chênh lên, 30 (16,9%) nhồi máu cơ tim không ST chênh lên, 56 (31,7%) đau thắt ngực không ổn định và 30 (16,9%) đau thắt ngực ổn định. Như vậy, phần lớn bệnh nhân là hội chứng vành cấp (83,1%).

Bảng 1. Các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

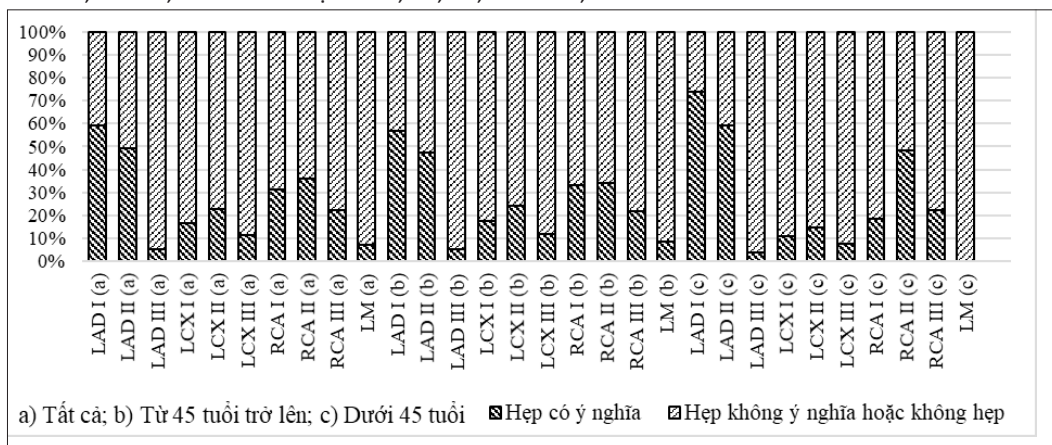
Đặc điểm	Tổng số (N=177)	Hội chứng vành mạn (N=30)	Hội chứng vành cấp (N=147)	p-value	
Tuổi	Trung bình	49,8 (51; 7)	52,5 (53; 4)	0,007	
	Từ 45 tuổi trở lên	150 (84,7)	29 (96,7)	0,051	
	Dưới 45 tuổi	27 (15,3)	1 (3,3)	26 (17,7)	
Giới	Nam	129 (72,9)	19 (63,3)	110 (74,8)	0,197
	Nữ	48 (27,1)	11 (26,7)	37 (25,2)	
Đái tháo đường	Có	35 (19,8)	9 (30)	26 (17,7)	0,123
	Không	142 (80,2)	21 (70)	121 (82,3)	
Tăng huyết áp	Có	86 (48,6)	17 (56,7)	69 (46,9)	0,331
	Không	91 (51,4)	13 (43,3)	78 (53,1)	
Thừa cân hoặc béo phì	Có	44 (24,9)	4 (13,3)	40 (27,2)	0,163
	Không	133 (75,1)	26 (86,7)	107 (72,8)	
Hút thuốc lá	Có	112 (63,3)	13 (43,3)	99 (67,3)	0,013
	Không	65 (36,7)	17 (56,7)	48 (32,7)	
Hồ sơ lipid máu	TC (mmol/L)	4,53 (4,0; 2,54)	4,2 (4,13; 2,4)	4,59 (4,0; 2,79)	0,573
	LDL-C (mmol/L)	2,68 (2,16; 1,74)	2,33 (2,07; 1,68)	2,76 (2,17; 1,88)	0,265
	HDL-C (mmol/L)	1,3 (1,13; 0,67)	1,33 (1,04; 0,71)	1,29 (1,14; 0,67)	0,347
	Triglyceride (mmol/L)	2,61 (2,05; 1,58)	2,74 (1,84; 1,67)	2,58 (2,06; 1,62)	0,712

Số liệu được mô tả dưới dạng trung bình (trung vị, khoảng tứ phân vị) và n (%), sử dụng kiểm định Chi-square, kiểm định Fisher's exact và kiểm định Mann-Whitney U.

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân là nam giới. Các yếu tố nguy cơ tim mạch gồm hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường, thừa cân/béo phì là thường gặp ở bệnh nhân ĐTMVS. Đáng chú ý, tỉ lệ bệnh nhân dưới 45 tuổi chiếm 15,3%. Độ tuổi của nhóm hội chứng vành cấp trẻ hơn nhóm hội chứng vành mạn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,007$, kiểm định Mann-Whitney U.

3.2. Đặc điểm tổn thương động mạch vành

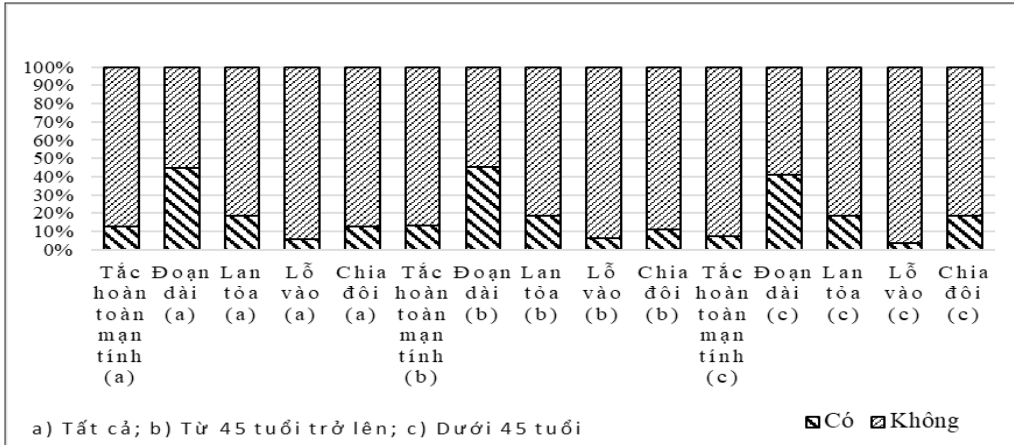
Phần lớn bệnh nhân có tổn thương mạch vành xếp vào dạng bệnh 1, 2, hoặc 3 thân (87%). Cụ thể, tỷ lệ bệnh 1 thân, 2 thân, 3 thân lần lượt là 36,7%, 29,4% và 20,9%.



Hình 1. Phân loại tổn thương theo các vị trí động mạch vành

Nhận xét: Tất cả các vị trí động mạch vành đều ghi nhận tỷ lệ đáng kể có tổn thương có ý nghĩa. Trong đó, thường gặp tổn thương có ý nghĩa nhất là tại LAD I (593%), LAD II (49,2%). Khác biệt không có

ý nghĩa thống kê giữa nhóm dưới 45 tuổi và nhóm từ 45 tuổi trở lên về tỷ lệ hẹp có ý nghĩa theo các vị trí động mạch vành với $p > 0,05$, kiểm định Chi-square hoặc kiểm định Fisher's exact.



Hình 2. Các loại tổn thương động mạch vành phức tạp

Nhận xét: Tổn thương đoạn dài là thường gặp nhất (44,6%), tiếp đến là tổn thương lan tỏa (18,6%), tắc hoàn toàn mạn tính (12,4%), tổn thương chia đôi (12,4%) và tổn thương lỗ vào (5,6%). Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm dưới 45 tuổi và nhóm từ 45 tuổi trở lên về tỷ lệ các tổn thương kể trên, với $p > 0,05$, kiểm định Chi-square hoặc kiểm định Fisher's exact.

Điểm SYNTAX trung bình ở bệnh nhân mắc ĐBMVS là 18,9 (18,0; 168). Tỷ lệ có điểm SYNTAX < 22, 22 - 32 điểm và > 32 điểm lần lượt là 62,1%, 24,1% và 13,8%. Trong đó, điểm SYNTAX nhóm từ 45 tuổi trở lên là 18,5 (18; 16,5) tương đương với nhóm dưới 45 tuổi là 20,5 (18,0; 18,8), khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,666$, kiểm định Mann-Whitney U.

3.3. Yếu tố liên quan đến tình trạng tổn thương động mạch vành

Bảng 2. Các yếu tố liên quan đến tổn thương động mạch vành mức độ vừa-nặng với SYNTAX ≥ 22 ở người mắc bệnh mạch vành sớm dựa trên phân tích hồi quy logistic đơn biến và đa biến

Biến độc lập	Beta	Sai số chuẩn	Giá trị p (thống kê Wald)	Tỉ số chênh (KTC95%)
Hồi quy logistic đơn biến				
Tuổi (năm)	-0,044	0,05	0,381	0,957 (0,867; 1,056)
Giới nam	0,251	0,966	0,795	1,286 (0,194; 8,534)
Tăng huyết áp	-0,758	0,827	0,358	0,469 (0,093; 2,369)
Đái tháo đường	-20,893	23205,422	0,999	-
Hút thuốc lá	0,025	0,857	0,976	1,036 (0,191; 5,507)
Thừa cân/béo phì	-21,203	15191,523	0,999	-
TC (mmol/L)	0,397	0,163	0,015	1,488 (1,08; 2,048)
LDL-C (mmol/L)	0,573	0,233	0,014	1,774 (1,124; 2,798)
HDL-C (mmol/L)	-0,836	0,952	0,379	0,433 (0,067; 2,798)
Triglyceride (mmol/L)	0,645	0,328	0,05	1,906 (1,001; 3,628)
Hồi quy logistic đa biến				
LDL-C (mmol/L)	0,534	0,234	0,022	1,706 (1,079; 2,699)
Constant	-2,567	0,941	0,006	-

Nhận xét: Kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến ghi nhận nguy cơ tổn thương động mạch vành mức độ vừa-nặng (dựa trên điểm SYNTAX ≥ 22) tăng 1.488 lần (KTC95% 1,08, 2,048) mỗi khi tăng thêm 1 mmol/L TC và tăng 1,774 lần (KTC95% 1,124, 2,798) mỗi khi tăng thêm 1 mmol/L LDL-C. Tuy nhiên, sau khi phân tích hồi quy logistic đa biến, chỉ duy nhất LDL-C là yếu tố độc lập dự báo nguy cơ tổn thương động mạch vành vừa-nặng với tỉ số chênh = 1,706 (KTC95% 1,079, 2,699) mỗi khi tăng thêm 1 mmol/L LDL-C.

4. BÀN LUẬN

Hút thuốc lá, tăng huyết áp, đái tháo đường, thừa cân/béo phì, rối loạn lipid máu là các yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng, đặc biệt là trong bệnh động mạch vành. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận các bệnh nhân BDMVS có tỷ lệ cao tồn tại các yếu tố nguy cơ tim mạch này. Kết quả này tương đồng với các báo cáo gần đây tại Thổ Nhĩ Kỳ và Israel [5, 6]. Tình trạng yếu tố nguy cơ tim mạch ở các bệnh nhân BDMVS là rất đáng lưu tâm, khi đây là các bệnh nhân trẻ tuổi với thời gian kì vọng sống và sống khỏe còn dài. Đáng chú ý, hút thuốc lá được ghi nhận ở hầu hết bệnh nhân BDMVS. Trong khi đó, đây là yếu tố nguy cơ nổi bật của bệnh động mạch vành. Mặt khác, người mắc bệnh động mạch vành mà cai thuốc lá sẽ giúp giảm nguy cơ tử vong tương đối tới 36% [7]. Những thông tin này là cơ sở đẩy mạnh việc tầm soát và quản lý các yếu tố nguy cơ tim mạch như hút thuốc lá cho bệnh nhân mắc BDMVS.

Nghiên cứu này ghi nhận đa số bệnh nhân BDMVS xuất hiện hội chứng vành cấp, đặc biệt là nhồi máu cơ tim ST chênh lên. Hơn nữa, các bệnh nhân hội chứng vành cấp có xu hướng trẻ hơn so với nhóm hội chứng vành mạn [6], được giải thích liên quan đến sự phổ biến của hiện tượng mảng xơ vữa không ổn định ở nhóm bệnh nhân mắc BDMVS. Thực tế, trong nghiên cứu gần đây sử dụng siêu âm trong lòng mạch đánh giá tổn thương ở bệnh nhân BDMVS so với nhóm bệnh động mạch vành lớn tuổi cũng ghi nhận mảng xơ vữa ở nhóm bệnh nhân mắc BDMVS có lớp mũ xơ mỏng và ít vôi hóa hơn so với nhóm lớn tuổi [8].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận vị trí mạch vành hay gặp tổn thương nhất là tại LAD, trong khi tổn thương tại LM là ít gặp nhất. Kết quả về sự phân bố tổn thương động mạch vành ở nhóm BDMVS này cũng tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đây của Qu Y. [9]. Mặc dù toàn bộ cây động mạch vành bị phơi nhiễm ở cùng mức độ và thời gian với các yếu tố nguy cơ tim mạch nhưng sự phân bố về tỷ lệ xuất hiện tổn thương là không đồng đều giữa

các nhánh động mạch vành, và có xu hướng thường xảy ra hơn ở một số vị trí, như chỗ chia đôi, gấp khúc hay gốc động mạch. Sự khác biệt về đặc điểm huyết động/giải phẫu giữa động mạch vành phải và động mạch vành trái có thể đóng một vai trò quan trọng trong tạo thuận cho sự hình thành mảng xơ vữa. Về mặt sinh lý, lưu lượng máu trong động mạch vành trái có khoảng dao động trong chu kỳ tim hơn so với các động mạch vành bên phải nên dễ tạo ra các dòng rối, tác động đến lớp nội mạc. Hơn nữa, động mạch vành trái có cấu trúc giải phẫu chia nhiều nhánh và phân nhánh, nên sẽ có nhiều vị trí tạo dòng rối, khiến lớp nội mạc chịu thêm các tác động, từ đó khiến mảng xơ vữa có cơ hội hình thành và phát triển. Bên cạnh đó, bệnh hạ thân nhiệt coi là gánh nặng mạch vành đáng kể, dự báo độc lập nguy cơ tử vong và biến cố tim mạch. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỉ lệ cao của bệnh 3 thân ở BDMVS, tương đồng với nghiên cứu của Mohammad AM. [3]. Điều này được giải thích là do các bệnh nhân BDMVS thường tồn tại nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch khiến động mạch vành tổn thương sớm và nghiêm trọng.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáng kể bệnh nhân BDMVS có tổn thương động mạch vành phức tạp và điểm SYNTAX cao, tương đồng với các nghiên cứu trước đây [6, 9]. Điều này rất quan trọng do các tổn thương phức tạp có thể gây khó khăn cho can thiệp tái thông mạch vành, cùng với đó nguy cơ bệnh tiến triển và biến cố tim mạch trong tương lai nếu việc điều trị không tối ưu. Hơn nữa, nhiều bệnh nhân BDMVS nhưng đã có tình trạng tắc nghẽn mạn tính, gợi ý xơ vữa đã tiến triển trong một thời gian dài nhưng chưa được chẩn đoán và điều trị. Điều này đặt ra yêu cầu cần chú ý tầm soát bệnh động mạch vành cho người trẻ có yếu tố nguy cơ tim mạch. Kết quả phân tích trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tăng LDL-C là yếu tố dự báo độc lập tình trạng phức tạp của bệnh động mạch vành dựa trên điểm SYNTAX ≥ 22 . Thực tế, ở các bệnh nhân bệnh động mạch vành ổn định, sự phát triển và mức độ tổn thương nặng của bệnh động mạch vành đã được xác nhận liên quan chặt chẽ đến tăng LDL-C [10]. Nghiên cứu của chúng tôi củng cố thêm mối quan hệ này. Cần lưu ý, đái tháo đường là yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng của bệnh động mạch vành, trong đó mức độ tổn thương giải phẫu của động mạch vành có xu hướng nghiêm trọng hơn ở người mắc đái tháo đường so với người không mắc. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ tổn thương nặng tổn thương động mạch vành với SYNTAX \geq ở BDMVS có kèm đái tháo đường và không có đái tháo đường. Điều này có thể liên quan đến thời gian mắc đái tháo đường và hiệu quả kiểm

soát đường máu. Thực tế, tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều còn tương đối trẻ với thời gian mắc đái tháo đường dưới 5 năm, và đã được theo dõi điều trị thường xuyên về đái tháo đường tại các cơ sở y tế trước khi nhập viện. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận ảnh hưởng của tăng huyết áp đến mức độ nặng của tổn thương động mạch vành ở bệnh nhân ĐDMVS cũng có tình trạng tương tự như đái tháo đường. Từ đó, chúng

tôi đề nghị nên tập trung khảo sát bệnh động mạch vành ở nhóm người trẻ tuổi có tăng LDL-C.

5. KẾT LUẬN

Bệnh nhân mắc ĐDMVS ở Việt Nam có tỷ lệ đáng kể tổn thương phức tạp như đoạn dài, lan tỏa, tắc hoàn toàn mạn tính. Tăng LDL-C máu là yếu tố dự báo độc lập tình trạng tổn thương vừa-nặng động mạch vành dựa trên điểm SYNTAX ≥ 22 ở nhóm bệnh nhân này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Roth Gregory A, Mensah George A, Johnson Catherine O, Addolorato G, Ammirati E, Baddour Larry M, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
2. Wang X, Gao M, Zhou S, Wang J, Liu F, Tian F, et al. Trend in young coronary artery disease in China from 2010 to 2014: a retrospective study of young patients ≤ 45 . *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017;17(1):18. <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0458-1>.
3. Mohammad AM, Jehangeer HI, Shaikhow SK. Prevalence and risk factors of premature coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography in Kurdistan, Iraq. *BMC cardiovascular disorders*. 2015;15:155-. <https://doi.org/10.1186/s12872-015-0145-7>.
4. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):199-270. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(98\)90209-x](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(98)90209-x).
5. Duran M, Elçik D, Murat S, Öksüz F, Çelik İE. Risk factors for coronary artery disease in young patients with stable angina pectoris. *Turk J Med Sci*. 2019;49(4):993-8. <https://doi.org/10.3906/sag-1905-56>.
6. Hassan A, Jaffe R, Rubinshtein R, Karkabi B, Halon DA, Flugelman MY, et al. Characterization of Coronary Artery Disease in Young Adults and Assessment of Long-term Outcomes. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2018;20(10):613-8.
7. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Jama*. 2003;290(1):86-97. <https://doi.org/10.1001/jama.290.1.86>.
8. Xie J, Qi J, Mao H, Wang N, Ye X, Zhou L, et al. Coronary plaque tissue characterization in patients with premature coronary artery disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2020;36(6):1003-11. <https://doi.org/10.1007/s10554-020-01794-9>.
9. Qu Yn, Yang Je, Zhang F, Li C, Dai Y, Yang H, et al. Gender-Related Differences in Clinical Characteristics and Outcomes of Premature Coronary Artery Disease: Insight from the FOCUS Registry. *J Interv Cardiol*. 2019;2019:6762089-. <https://doi.org/10.1155/2019/6762089>.
10. Lin T, Wang L, Guo J, Liu P, Chen L, Wei M, et al. Association Between Serum LDL-C and ApoB and SYNTAX Score in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2018;69(8):724-9. <https://doi.org/10.1177/0003319717748771>.