

- Rheum Dis, **16(4)**, 494–502.
4. **Fraser J.R.E., Laurent T.C., và Laurent U.B.G. (1997).** Hyaluronan: its nature, distribution, functions and turnover. *Journal of Internal Medicine*, **242(1)**, 27–33.
 5. **"The use of hyalodronic acid in chondral diorders of the knee"** 2014Author: Dr.I.Capparucci, Dr.C.Bartolucci, Prof.A.Federici, Prof.ass Valentini, Dott.V.VitaDepartment of Biological Science, Faculty of Sport Medicine, University of Urbino, Italy.
 6. **N. V. Pho (2007).** Đánh giá hiệu quả của tiêm chất nhầy sodium-hyaluronate (Go-on) vào ổ khớp trong điều trị thoái hóa khớp gối. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II.
 7. **Phạm Thị Bích Ngọc (2019)** Đánh giá tác dụng điều trị của liệu pháp tiêm nội khớp bằng acid hyaluronic (Regenflex Bio-Plus) trong điều trị thoái hóa khớp gối nguyên phát.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIẾN THỂ ADIPOQ rs1501299 VÀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 Ở NGƯỜI VIỆT NAM

Trần Quang Nam¹, Steven Truong², Hoàng Khánh Chi³,
Lê Hoàng Bảo³, Đinh Ngô Tất Thắng³, Trần Việt Thắng¹,
Trần Văn Lương³, Mã Tùng Phát¹, Mai Phương Thảo¹, Đỗ Đức Minh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của bệnh lý đái tháo đường. Trong nghiên cứu này, chúng tôi khảo sát mối liên quan giữa điểm đa hình đơn nucleotide rs1501299 ADIPOQ và bệnh lý đái tháo đường típ 2 ở người Việt Nam. **Đối tượng và phương pháp:** Thiết kế nghiên cứu cắt ngang mô tả, 376 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và 392 đối tượng chứng được khảo sát điểm đa hình đơn rs1501299 bằng phương pháp realtime PCR. **Kết quả:** Điểm đa hình rs1501299 không cho thấy có sự liên quan với tình trạng bệnh đái tháo đường típ 2 ở người Việt Nam trên nhiều mô hình phân tích. Người mang điểm đa hình này không gia tăng nguy cơ mắc đái tháo đường típ 2. **Kết luận:** Điểm đa hình đơn rs1501299 không liên quan với tình trạng đái tháo đường típ 2 ở người Việt Nam.

Từ khóa: đái tháo đường típ 2, điểm đa hình đơn nucleotide, gen ADIPOQ

SUMMARY

THE ASSOCIATION BETWEEN ADIPOQ rs1501299 AND TYPE 2 DIABETES IN VIETNAMESE POPULATION

Background: Genetic factor plays an important role in pathophysiology of type 2 diabetes. In this study, we evaluated the association between ADIPOQ rs1501299 and type 2 diabetes in Vietnamese population. **Objectives and methods:** In this cross sectional study, 376 type 2 diabetic patients and 392 controls were recruited and genotyped for ADIPOQ rs1501299 by real-time PCR. **Results:** ADIPOQ rs1501299 was not statistically associated with type 2

diabetes in Vietnamese population by different statistical models. The rs1501299 carriers do not increase the risk of developing type 2 diabetes. **Conclusion:** ADIPOQ rs1501299 is not associated with type 2 diabetes mellitus in Vietnamese population.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, single nucleotide polymorphism, ADIPOQ gene

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 hiện được xem là một trong những bệnh lý không lây nhiễm phổ biến nhất và là gánh nặng y tế của nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó số lượng bệnh nhân chưa được chẩn đoán chiếm gần một nửa^(1,2). Bên cạnh các yếu tố môi trường, yếu tố di truyền đóng vai trò hết sức quan trọng trong sinh bệnh học của đái tháo đường típ 2. Các nghiên cứu gần đây cho thấy bệnh nhân đái tháo đường típ 2 người châu Á thường có kiểu hình suy giảm chức năng tế bào beta tuy nổi trội hơn là tình trạng đề kháng insulin⁽³⁾.

Adiponectin được mã hóa từ gen ADIPOQ nằm trên nhiễm sắc thể số 3, được xem là một loại hormone chế tiết từ tế bào mỡ tham gia vào quá trình chuyển hoá đường và chất béo trong cơ thể. Các nghiên cứu gần đây cho thấy nồng độ adiponectin thấp có liên quan đến nguy cơ xuất hiện đái tháo đường típ 2 ở cả người da trắng và châu Á^(4,5). Một số biến thể đa hình đơn nucleotide trên gen ADIPOQ cho thấy có thể làm ảnh hưởng đến nồng độ adiponectin của các đối tượng tham gia nghiên cứu mà cụ thể là có liên quan với tình trạng giảm thấp có ý nghĩa thống kê nồng độ adiponectin và do đó có thể liên quan mật thiết với nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường típ 2⁽⁶⁾. Trong số các biến thể gen này, rs1501299 đã được chứng minh có liên quan

¹Đại học Y Dược TPHCM

²Khoa Kỹ thuật Sinh học, Viện Công nghệ Massachusetts

³Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Đức Minh

Email: ducminh@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 23.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 20.8.2021

Ngày duyệt bài: 27.8.2021

chặt chẽ với bệnh lý đái tháo đường típ 2 trên dân số người Châu Á^(7,8). Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm khảo sát mối liên quan giữa biến thể gen ADIPOQ rs1501299 và bệnh lý đái tháo đường típ 2 tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu: Các đối tượng được chọn tham gia vào nghiên cứu ở 2 nhóm là nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và nhóm chứng với các tiêu chuẩn cụ thể như sau:

Nhóm đái tháo đường típ 2:

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường típ 2 theo tiêu chuẩn của Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ 2020⁽⁹⁾

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đái tháo đường típ 1
- Rối loạn chức năng gan
- Sử dụng các thuốc có khả năng làm tăng đường huyết
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

Nhóm chứng:

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Chưa từng được chẩn đoán đái tháo đường
- Đường huyết đo được tại thời điểm hiện tại < 100 mg/dL

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Sử dụng thuốc hoặc có các bệnh lý có thể ảnh hưởng đến đường huyết

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1 Thiết kế nghiên cứu: bệnh chứng

2.2 Cỡ mẫu: 768 đối tượng bao gồm 376 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và 392 đối tượng chứng

2.3 Phương pháp thực hiện. Tất cả các đối tượng tham gia nghiên cứu sẽ được thu thập đầy đủ các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến bệnh lý đái tháo đường típ 2. Mỗi bệnh nhân sẽ được thu thập 2 ml máu ngoại biên để xác định điểm đa hình rs1501299. DNA từ máu ngoại biên sẽ được tách chiết sử dụng bộ kit QiAmp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN, Đức). Điểm đa hình rs1501299 sẽ được xác định bằng kỹ thuật realtime PCR với bộ mồi Tagman (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, Hoa Kỳ) được thiết kế sẵn cho điểm đa hình này. Phản ứng PCR được thực hiện với 5 µL dung dịch có chứa DNA hòa tan trong dung dịch Tris-EDTA pH 8.0, TaqMan Genotyping Master Mix và bộ mồi.

2.4 Phân tích thống kê: T-test và χ^2 test được sử dụng lần lượt cho các biến định lượng và định tính. Phần mềm SNPstats được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa điểm đa hình rs1501299 và tình trạng đái tháo đường típ 2 theo các mô hình di truyền: đồng trội, trội, lặn⁽¹⁰⁾. Khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi trị số $p \leq 0,05$

2.5 Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: Đề tài nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh với quyết định số 350/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 26 tháng 5 năm 2020 và được tài trợ bởi quỹ Nafosted (mã số tài trợ 108.01-2019.319).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của dân số nghiên cứu. Nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và nhóm chứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các trị số như tuổi, chỉ số khối cơ thể (BMI), tỉ lệ vòng eo-hông, đường huyết đói và các thông số lipid máu ($p < 0.05$).

	Đái tháo đường	Chứng	Trị số P
Tổng số	376	392	
Nam/nữ	150/226	159/233	0.908*
Thời gian đái tháo đường (năm)	5.71 ± 6.00	0	
Tuổi (năm)	55.07 ± 11.90	45.56 ± 12.64	<0.0001
BMI (kg/m ²)	24.84 ± 3.59	23.21 ± 3.38	<0.0001
Chỉ số eo-hông	0.92 ± 0.07	0.89 ± 0.07	<0.0001
HbA1c (%)	8.25 ± 2.10	5.69 ± 0.47	<0.0001
Đường huyết đói (mmol/L)	8.59 ± 3.05	5.52 ± 0.90	<0.0001
HA tâm thu (mmHg)	130.77 ± 17.93	126.2 ± 16.3	<0.001
HA tâm trương (mmHg)	78.2 ± 10.7	80.0 ± 11.1	0.188
Triglycerides (mmol/L)	2.48 ± 1.93	2.05 ± 2.05	<0.01
Cholesterol (mmol/L)	4.72 ± 1.44	5.37 ± 1.33	<0.0001
HDL-cholesterol (mmol/L)	1.12 ± 0.28	1.27 ± 0.44	<0.0001
LDL-cholesterol (mmol/L)	2.97 ± 1.06	3.48 ± 0.89	<0.0001
Creatinine (mg/dL)	0.87 ± 0.24	0.88 ± 0.54	0.895

2. Môi liên quan giữa biến thể rs1501299 và đái tháo đường típ 2

Phân bố của biến thể gen rs1501299 tuân theo định luật cân bằng di truyền Hardy-Weinberg ($p > 0.05$). Các mô hình di truyền được phân tích bao gồm đồng trội, trội, lặn. Tỉ số chênh (OR) được tính toán với 95% khoảng tin cậy (KTC). Bên cạnh kết quả OR nguyên bản, chỉ số OR này còn được hiệu chỉnh theo các biến số như tuổi, giới và BMI.

Rs1501299	Kiểu gen	Chứng (n)	Đái tháo đường(n)	OR (95% KTC)	P	OR hiệu chỉnh (95% KTC)	P hiệu chỉnh
Đồng trội	G/G	210	184	1	0,41	1	0,2
	G/T	156	162	1,19 (0,88-1,59)		1,34 (0,97-1,86)	
	T/T	26	30	1,32 (0,75-2,31)		1,05 (0,57-1,93)	
Trội	G/G	210	184	1	0,2	1	0,11
	G/T, T/T	182	192	1,20 (0,91-1,60)		1,29 (0,95-1,76)	
Lặn	G/G, G/T	366	346	1	0,47	1	0,79
	T/T	26	30	1,22 (0,71-2,11)		0,92 (0,51-1,67)	

Có thể thấy trong cả 3 mô hình phân tích, điểm đa hình rs1501299 hoàn toàn không có liên quan với bệnh lý đái tháo đường típ 2 có ý nghĩa thống kê với các chỉ số OR trước và sau hiệu chỉnh dao động quanh giá trị 1.

IV. BÀN LUẬN

Các nghiên cứu trước đây cho thấy mối liên quan giữa các đặc điểm di truyền và tình trạng bệnh lý cũng như đáp ứng thuốc ở người Việt Nam khá tương đồng với các dân số Châu Á lân cận. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi đã phát hiện điểm đa hình ADIPOQ rs1501299 hoàn toàn không có liên quan đến nguy cơ đái tháo đường típ 2 ở người Việt Nam. Kết quả này một lần nữa cho thấy dù có nhiều đặc điểm tương đồng nhưng dân số người Việt Nam vẫn có những đặc điểm di truyền đặc trưng riêng so với các dân số châu Á còn lại.

Một trong những hạn chế của nghiên cứu này là chúng tôi không đo nồng độ adiponectin máu. Việc khảo sát nồng độ adiponectin sẽ giúp xác định rõ hơn có hay không mối liên quan giữa biến thể rs1501299 với tình trạng đái tháo đường thông qua việc giảm nồng độ adiponectin máu. Các bằng chứng này sẽ làm rõ thêm ảnh hưởng của biến thể gen này trong sinh bệnh học của đái tháo đường típ 2 tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Không có mối liên hệ giữa biến thể rs1501299 và tình trạng đái tháo đường típ 2 tại Việt Nam. Cần có các nghiên cứu về mối liên quan giữa các điểm đa hình khác trên gen ADIPOQ với tình trạng đái tháo đường típ 2 tại Việt Nam để chúng ta có thể hiểu biết rõ hơn về vai trò của gen ADIPOQ trong sinh bệnh học của bệnh lý này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ogurtsova K, Fernandes JD da R, Huang Y, et al. **IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040.** *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;128:40-50. doi:10.1016/j.diabetes.2017.03.024

2. Phan HH, Lam HV, Le NT, et al. Prevalence and clinical profile of undiagnosed diabetes mellitus: data from a tertiary hospital. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* October 2020. doi:10.2174/1871530320666201014151408
3. Fukushima M, Usami M, Ikeda M, et al. Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism.* 2004;53(7):831-835. doi:10.1016/j.metabol.2004.02.012
4. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Adiponectin and the Development of Type 2 Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes.* 2004;53(9):2473-2478. doi:10.2337/diabetes.53.9.2473
5. Wang Y, Meng R-W, Kunutsor SK, et al. Plasma adiponectin levels and type 2 diabetes risk: a nested case-control study in a Chinese population and an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2018;8. doi:10.1038/s41598-017-18709-9
6. Ong KL, Li M, Tso AWK, et al. Association of genetic variants in the adiponectin gene with adiponectin level and hypertension in Hong Kong Chinese. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(2):251-257. doi:10.1530/EJE-10-0251
7. Tsai M-K, Wang H-MD, Shiang J-C, et al. Sequence Variants of ADIPOQ and Association with Type 2 Diabetes Mellitus in Taiwan Chinese Han Population. *Sci World J.* 2014;2014:e650393. doi:10.1155/2014/650393
8. Cui M, Gao Y, Zhao Y, et al. Association between Adiponectin Gene Polymorphism and Environmental Risk Factors of Type 2 Diabetes Mellitus among the Chinese Population in Hohhot. *BioMed Res Int.* 2020;2020:e6383906. doi:10.1155/2020/6383906
9. **American Diabetes Association.** 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002
10. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. *Bioinforma Oxf Engl.* 2006;22(15):1928-1929. doi:10.1093/bioinformatics/btl268