

- Outcomes of surgical treatment for patients with distal rectal cancer: A retrospective review from a single university hospital. *Revista de Gastroenterología de México*. 2020;85(2):180-189.
- Phạm Hùng Cường.** Phẫu thuật bảo tồn hậu môn điều trị ung thư trực tràng thấp tại bệnh viện ung bướu TPHCM. *Tạp chí Y học lâm sàng – Bệnh viện Trung ương Huế* số 65-2020, 71-77.
 - Holm T. Abdominoperineal Excision:** Technical Challenges in Optimal Surgical and Oncological Outcomes after Abdominoperineal Excision for Rectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2017;30:357–367.
 - Phạm Văn Bình (2013).** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi cắt cụt trực tràng đường bụng tầng sinh môn điều trị ung thư trực tràng thấp. Luận án tiến sĩ y học, Học viện Quân Y.
 - Mại Đình Diệu (2014).** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
 - Trần Ngọc Dũng, Hà Văn Quyết, Kim Văn Vụ, Chu thị Chi (2014).** Đánh giá kết quả sớm của phương pháp phẫu thuật nội soi trong điều trị ung thư trực tràng. *Y học thực hành* số 2/2014 (905), 35-38.
 - Chung HJ., Kim JG., Kim HJ., Cho HM., Kye BH. (2021).** The Safety and Feasibility of Laparoscopic Surgery for Very Low Rectal Cancer: A Retrospective Analysis Based on a Single Center's Experience. *Biomedicine* 2021, 9, 1720. doi.org/10.3390/biomedicine9111720.
 - Neşşar G, Demirbağ AE, Celep B, Elbir OH, Cüneyt Kayaalp C. (2016).** Extralevator abdominoperineal excision versus conventional surgery for low rectal cancer: a single surgeon experience. *Ulus Cerrahi Derg* 2016; 32: 244-247. DOI: 10.5152/UCD.2016.3251.
 - Davies M., Harries D., Hirst G., Beynon R., Morgan A. R., Carr N. D. and Beynon J. (2008).** Local recurrence after abdomino-perineal resection. *Colorectal Disease*, 11, 39–43 doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01520.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH GEN METHYLENE TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR) C677T VỚI LOÃNG XƯƠNG Ở NAM GIỚI

Nguyễn Thị Hoa¹, Nguyễn Thị Nàn¹, Trần Thị Minh Hoa²
Nguyễn Thị Thanh Hương^{3,4}

TÓM TẮT

Các nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng nồng độ homocystein huyết thanh và đa hình C677T của gen MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase) có liên quan đến loãng xương ở quần thể người phụ nữ mãn kinh châu Á. Các nghiên cứu tiến hành trên nam giới cao tuổi còn ít. Do vậy nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục tiêu tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR tại SNP (Single Nucleotide Polymorphism) C677T với loãng xương ở nam giới cao tuổi. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu bệnh chứng tiến hành trên 400 nam giới 50 tuổi trở lên (200 bệnh và 200 chứng) giá trị MĐX được xác định bằng phương pháp đo hấp phụ tia X năng lượng kép, tại vị trí đốt sống L1-L4, cổ xương đùi (CXĐ) và đầu trên xương đùi. Nhóm bệnh được chẩn đoán loãng xương theo tiêu chuẩn của WHO, nhóm chứng là nhóm có mật độ xương bình thường. Xác định kiểu gen MTHFR C677T bằng phương pháp ARMS – PCR (Amplifications Refractory Mutation System – Polymerase chain reaction - kỹ thuật sử dụng hệ thống khuếch đại đột biến). **Kết quả:** Tần xuất kiểu gen

CC/CT/TT của nhóm nghiên cứu lần lượt là: 62,5%/33,5%/4,0%. Tần xuất alen C và T lần lượt là (79,25%) và (20,75%), phân bố alen C và T tuân theo định luật Hardy-Weinberg. Trong đó kiểu gen CT và TT xuất hiện ở nhóm bệnh (36,5% và 6%) cao hơn nhóm chứng (30,5% và 2%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,036$); người mang kiểu gen CT/TT làm tăng nguy cơ loãng xương gấp 1,54 lần so với người mang kiểu gen CC (95% CI: 1,02-2,31 trong đó vị trí cổ xương đùi là 2,04 lần (95%CI: 1,23-3,38); sau khi kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến với các yếu tố nguy cơ tuổi, chỉ số BMI, tiền sử hút thuốc lá, uống rượu, tiền sử gãy xương, mức độ hoạt động thể lực, nơi sống cho kết quả kiểu gen CT/TT làm tăng nguy cơ loãng xương lên gấp 1,52 lần so với kiểu gen CC, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê trong mô hình kiểm định đa biến. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng đa hình gen C677T của gen MTHFR là yếu tố nguy cơ độc lập ảnh hưởng đến loãng xương ở nam giới.

Từ khóa: MTHFR (Methylenetetrahydrofolate reductase); Đa hình gen; Loãng xương; Mật độ xương; Nam giới

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN METHYL METHYLENE TETRAHYDROFOLATE REDUCTASE (MTHFR) C677T POLYMORPHISM AND OSTEOPOROSIS IN MEN IN MEN

Previous studies have shown that homocysteine level and the C677T polymorphism in the gene encoding Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) may be involved in the development of

¹Bệnh viện Hữu Nghị

²Bệnh viện Bạch Mai

³Trường Đại học Y Hà Nội

⁴Viện nghiên cứu y học Đỉnh Tiên Hoàng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hoa

Email: hoabi80@gmail.com

Ngày nhận bài: 21.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 29.4.2022

Ngày duyệt bài: 13.5.2022

osteoporosis in Asian population. **The aim** of this study was to verify the association of this polymorphism with osteoporosis in older Vietnamese men. A cohort study on 400 men aged 50 years and over (200 osteoporosis and 200 control). BMD at lumbar spine 1-4 and the left proximal femur including the femoral neck and the total hip were measured by dual-energy X-ray absorptionmetry in all subjects. MTHFR C677T genotypes were determined by Amplifications Refractory Mutation System – Polymerase chain reaction (ARMS-PCR). **Results:** The frequency of genotype CC/CT/TT of the study group was: 62.5%/33.5%/4.0%, respectively. The frequencies of C and T alleles are (79.25%) and (20.75%), respectively, the distribution of C and T alleles follows the Hardy-Weinberg law. In which, CT and TT genotypes appeared in the disease group (36.5% and 6%) higher than in the control group (30.5% and 2%) the difference was statistically significant ($p=0.036$); CT/TT genotype carriers have an increased risk of osteoporosis 1.54 times compared with CC genotype carriers (95% CI: 1.02-2.31), in which the femoral neck position is 2.04 times (95% CI: 1.23-3.38); after testing multivariate logistic regression with risk factors ages, BMI, history of smoking, alcohol consumption, history of fracture, physical activity showed that the CT/TT genotype increased the risk of osteoporosis by more than 1,52 times compared with the CC genotype but not statistically significant. **Conclusion:** Our data show that the MTHFR C677T polymorphism is an independent predictor of osteoporosis in men.

Key Words: Methylenetetrahydrofolate reductase; Polymorphism (Genetic); Osteoporosis, Bone Mineral Density; Men

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Loãng xương là bệnh lý đặc trưng bởi mật độ xương (MĐX) thấp và tổn thương vi cấu trúc của xương dẫn đến tăng nguy cơ gãy xương. Loãng xương nam thấp hơn nữ, tuy nhiên tỷ lệ gãy xương do loãng xương ở nam giới khá cao. Đặc biệt là tỷ lệ tử vong do gãy cổ xương đùi trong năm đầu tiên ở nam giới cao gấp 2 lần so với ở nữ giới [5]. Do đó vấn đề loãng xương trên nam giới ngày càng được quan tâm nghiên cứu vì các tác động của nó đến nền kinh tế. MTHFR C677T là đột biến điểm thay thế nucleotid cytosin thành thymine ở vị trí 677, đột biến này dẫn đến thay thế acid amin Alanin thành Valin ở vị trí 222 trên phân tử protein MTHFR. Trong đó kiểu gen CT và TT tạo ra enzym hoạt tính bằng 30% và 65% tương ứng so với kiểu gen CC dẫn tới các đa hình gen ở vị trí C677T gây ra giảm nồng độ MTHFR từ đó làm tăng nồng độ Homocystein huyết thanh, nhiều nghiên cứu đã chứng minh đa hình gen MTHFR C677T làm tăng nguy cơ loãng xương và gãy xương ở cả 2 giới [3,4,7]. Tại Việt Nam một số nghiên cứu thực hiện trên các đối tượng phụ nữ mãn kinh cho thấy có mối

liên quan giữa đa hình gen này với mật độ xương [1,2]. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào tiến hành xác định ảnh hưởng của gen này trên loãng xương ở nam giới. Xuất phát từ thực tế trên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *xác định tính đa hình và tìm hiểu mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR C677T với loãng xương ở nam giới*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu trên 400 nam giới từ 50 tuổi trở lên tại bệnh viện Hữu Nghị thời gian từ tháng 9/2016 đến tháng 6/2021

Nhóm bệnh

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nam có độ tuổi ≥ 50 , được chẩn đoán loãng xương với chỉ số $T \leq -2,5$ ở một trong 3 vị trí: cổ xương đùi (CXĐ), toàn bộ đầu trên xương đùi và cột sống thắt lưng (CSTL) đo từ L1-L4.

Tiêu chuẩn loại trừ: -Đối tượng có tiền sử mắc các bệnh mạn tính như suy gan, suy thận, ung thư, các bệnh nội tiết và các rối loạn liên quan đến chuyển hóa vitamin D, chuyển hóa xương như đái tháo đường, béo phì, hội chứng kém hấp thu, bệnh cường giáp trạng, hội chứng Cushing. Bệnh nhân sử dụng các thuốc liên quan đến chuyển hóa canxi và vitamin D trong 6 tháng qua như: corticoid, hormon thay thế, heparin, biphosphonat. Bệnh nhân bất động từ 1 tháng trở lên. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: Chọn đối tượng là nam giới có độ tuổi ≥ 50 , có MĐX bình thường với chỉ số $T \geq -1$ ở cả 3 vị trí CXĐ, ĐTXĐ và CSTL và đáp ứng đủ các tiêu chuẩn lựa chọn. Ghép cặp với nhóm bệnh về nhóm tuổi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

***Thiết kế nghiên cứu:** bệnh chứng, ghép cặp theo nhóm tuổi

***Quy trình nghiên cứu:** Đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, phỏng vấn theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất; các dữ liệu thu thập: tuổi, nơi sống, trình độ học vấn, đo chiều cao, cân nặng, tính chỉ số BMI, tiền sử hút thuốc, uống rượu, gãy xương; các xét nghiệm công thức máu, máu lắng, chức năng gan, thận, nồng độ canxi.

- Đo MĐX bằng phương pháp hấp thụ tia X năng lượng kép (DXA), thu thập kết quả chỉ số MĐX và Tscore ở các vị trí cột sống thắt lưng, cổ xương đùi và toàn bộ đầu trên xương đùi.

- Đối tượng nghiên cứu thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được lấy 2,0ml máu tĩnh mạch

chống đông bằng EDTA, được tách chiết DNA tại Trường Đại học Y Hà Nội và bảo quản mẫu ở tủ lạnh -80 độ C đến khi tiến hành phân tích gen.

2.3. Kỹ thuật phân tích mẫu nghiên cứu

2.3.1. Tách DNA bằng qui trình Estonia, kiểm tra độ tinh sạch và nồng độ DNA bằng phương pháp đo mật độ quang bằng máy NanoDrop 2000C

2.3.2. Xác định kiểu gen bằng phương pháp ARMS-PCR

*Phương pháp ARMS-PCR: Trong nghiên cứu này chúng tôi thiết kế môi. Cặp môi được sử dụng: Môi xuôi MTHFR C677T (4 μ M): 5'-TGC TGT TGG AAG GTG CAA GAT-3'; Môi ngược MTHFR C677T (4 μ M): 5'-GCG TGA TGA TGA AAT CGG-3' và 5'-GCG TGA TGA TGA AAT CGA-3'.

*Nhận định kiểu gen từ sản phẩm: đọc kiểu gen ở vị trí 226 bp, kiểu gen CC: Hình ảnh điện di lên 1 băng ở giếng Rwt; kiểu gen TT: hình ảnh điện di lên 1 băng ở giếng Rm; kiểu gen CT: Hình ảnh điện di có 2 băng ở giếng Rwt và Rm

*Kiểm tra ngẫu nhiên 03 mẫu với các kiểu gen khác nhau: CC, CT, TT bằng phương pháp giải trình tự gen để kiểm tra độ chính xác của

phương pháp ARMS-PCR. So sánh kết quả xác định các kiểu gen bằng phương pháp giải trình tự gen ở 03 mẫu ngẫu nhiên với kết quả xác định SNP bằng phương pháp ARMS-PCR cho thấy: tất cả các mẫu đều cho kết quả tương đồng ở cả hai phương pháp.

2.5. Xử lý số liệu: Số liệu được nhập trên phần mềm Redcap, xử lý bằng phần mềm Stata 14.2. Các biến định lượng sẽ được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn (SD), biến định tính trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm; kiểm định kết quả phân bố tần suất alen tuân theo định luật Hardy- Weinberg bằng sử dụng thuật toán Chi Square, dùng thuật toán T Student để so sánh giá trị trung bình, phân tích mối liên quan của đa hình gen MTHFR C677T bằng chỉ số OR; phân tích mối tương quan giữa loãng xương và các chỉ số tuổi, chỉ số BMI, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử uống rượu, tiền sử gãy xương, nơi sống, đa hình gen MTHFR C677T bằng mô hình kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến (linear regression).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n=200)	Nhóm chứng (n=200)	P	
Tuổi (năm), trung bình (sd)	74,96(6,73)	74,55 (6,31)	0,49	
Cân nặng (kg) trung bình (sd)	55,64 (8,13)	62,72 (7,92)	<0,001	
Chiều cao (cm), trung bình (sd)	159,02(5,55)	161,70(5,61)	<0,001	
BMI (kg/m ²), trung bình (sd)	21,98(2,85)	23,96 (2,52)	<0,001	
Phân nhóm BMI, n (%)	Bình thường (18,5-22,9)	107 (53,5)	64 (32)	< 0,001
	Nhẹ cân (\leq 18,5)	24 (12)	4 (2)	
	Thừa cân (23-24,9)	43 (21,5)	68 (34)	
	Béo phì (\geq 25)	(13)	64 (32)	
Trình độ học vấn	Cấp 3, n (%)	19 (9,5)	10 (5)	0,20
	Đại học, n (%)	148 (74)	152 (76)	
	Sau đại học, n (%)	33 (16,5)	38 (19)	
Khu vực sinh sống	Nông thôn, n (%)	11 (5,5)	4 (5)	0,065
	Thành thị, n (%)	189 (94,5)	196 (98)	
Hoạt động thể lực	Tĩnh tại, n (%)	14 (7)	3 (1,5)	<0,001
	Ít n (%)	65 (32,5)	52 (26)	
	Trung bình, n (%)	115 (57,5)	117 (58,5)	
	Cao, n (%)	14 (7)	3 (1,5)	
Tiền sử gãy xương	Không, n %	36 (18)	11 (5,5)	<0,001
	Có, n (%)	164 (82)	189 (94,5)	
Tiền sử hút thuốc	Có, n (%)	99 (49,5)	106 (53)	0,48
	Không, n (%)	101 (50,5)	94 (47)	
Tiền sử uống rượu	Có, n (%)	138 (69)	134 (67)	0,67
	Không, n (%)	62 (31)	66 (33)	

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu 400 đối tượng nam giới cho thấy phần lớn đối tượng nghiên cứu sống ở thành phố, trình độ học vấn từ đại học trở lên chiếm tỷ lệ cao. Không có sự khác biệt về nơi sống, trình độ học vấn, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử uống rượu giữa 2 nhóm bệnh và chứng. Có sự

khác biệt về chỉ số chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI, mức độ hoạt động thể lực và tiền sử gãy xương của nhóm bệnh so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$)

Bảng 2. Phân bố tần số alen và kiểu gen của đa hình gen MTHFR C677T

Alen/Kiểu gen		Loãng xương n=200 (%)	Bình thường n=200 (%)	Tổng n=400 (%)	P
Alen	Alen C	303 (75,75)	331 (82,75)	634 (79,25)	0,015
	Alen T	97 (24,25)	69 (17,25)	166 (20,75)	
Kiểu gen	CC	115 (57,5)	135 (67,5)	250 (62,5)	0,036
	CT	73 (36,5)	61 (30,5)	134 (33,5)	
	TT	12 (6)	4 (2)	16 (4)	
p theo HDW		0,927	0,338		

Nhận xét: Tần suất xuất hiện của alen C chiếm tỷ lệ cao (79,25%) hơn nhiều so với tần suất xuất hiện alen T là (20,75%) chung cho cả hai nhóm bệnh và chứng; tương tự kiểu gen CC chiếm ưu thế (62,5%); kiểu gen đồng hợp tử TT chiếm tỷ lệ thấp (4%); sự phân bố của alen và kiểu gen tuân theo định luật Hardy Weinberg.

Alen T có tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh (24,25%) so với nhóm chứng (17,25%), tương tự kiểu gen CT và TT có tỷ lệ cao hơn ở nhóm bệnh (36,5% và 30,5%) so với nhóm chứng (6% và 2%) tương ứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Môi liên quan giữa đa hình gen MTHFR C677T với loãng xương nam giới

Vị trí	MTHFR C677T	OR	(95%CI)	p
Chung	CT+TT > CC	1,54	1,02 – 2,31	0,04
	T > C	1,54	1,08 – 2,18	0,016
Cổ xương đùi	CT+TT > CC	2,04	1,23 – 3,38	0,006
	T > C	1,71	1,34 – 2,57	0,01
Cột sống thắt lưng	CT+TT > CC	1,23	0,81 – 1,87	0,34
	T > C	1,19	0,83 – 1,70	0,35
Đầu trên xương đùi	CT+TT > CC	3,52	1,0 – 12,48	0,05
	T > C	2,66	1,07 – 6,61	0,035

Nhận xét: bảng 4 cho kết quả người mang kiểu gen CT+TT tăng nguy cơ mắc bệnh loãng xương gấp 1,54 lần so với người mang kiểu gen CC (95%); khi kiểm định cho từng vị trí cho thấy người mang kiểu gen CT+TT làm tăng nguy cơ mắc loãng xương ở tất cả các vị trí, trong đó có ý nghĩa thống kê ở vị trí cổ xương đùi (OR: 2,04; 95% CI: 1,23 – 3,38) và đầu trên xương đùi (OR: 3,52; 95% CI: 1,0 – 12,48) với $p < 0,05$.

Bảng 4. Môi liên quan giữa các kiểu gen MTHFR C677T với loãng xương trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến (logistic regression)

Các yếu tố nguy cơ		OR	95% CI	P
MTHFR C677T (CT +TT> CC)		1,52	0,95 – 2,41	0,078
Chỉ số BMI	Thiếu cân > Bình thường	3,57	1,15 – 11,09	0,028*
	Thừa cân > Bình thường	0,4	0,24 – 0,68	0,001*
	Béo phì > Bình thường	0,23	0,13 – 0,41	0,000*
Tiền sử hút thuốc (Có > Không)		1,09	0,64 – 1,63	0,72
Tiền sử uống rượu (Có > Không)		0,81	0,5 – 1,33	0,504
Nơi sống (Nông thôn > Thành thị)		2,33	0,61 – 8,89	0,22
Tiền sử gãy xương (Có > Không)		4,19	1,94 – 9,07	0,000*
Hoạt động thể lực	Thấp > Cao	4,06	1,5 – 10,99	0,006*
	Trung bình > Cao	5,14	1,83 – 14,42	0,002*
	Tĩnh tại > Cao	19,08	3,73 – 97,65	0,000*

Nhận xét: trong mô hình kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến với các yếu tố nguy cơ loãng xương cho kết quả kiểu gen CT +TT của đa hình gen MTHFR C677T làm tăng nguy cơ loãng xương nam giới lên gấp 1,52 so với kiểu gen CC tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Tần suất Alen T và tỷ lệ các kiểu gen của đa hình MTHFR C677T trong quần thể

nghiên cứu. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 400 đối tượng nam giới (200 bệnh, 200 chứng) có độ tuổi trung bình của nhóm bệnh

74,96 ± 6,73, nhóm chứng 74,55 ± 6,31, thấp nhất là 59, cao nhất là 91; lấy mẫu và xử lý số liệu theo kiểu ghép cặp theo nhóm tuổi; kết quả nghiên cứu 400 đối tượng nam giới cho thấy phần lớn đối tượng nghiên cứu sống ở thành phố, trình độ học vấn từ đại học trở lên chiếm tỷ lệ cao. Không có sự khác biệt về nơi sống, trình độ học vấn, tiền sử hút thuốc lá, tiền sử uống rượu giữa 2 nhóm bệnh và chứng. Ở nhóm bệnh có chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI thấp hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Mức độ hoạt động thể lực ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng, tiền sử gãy xương ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (bảng 1). Kết quả xác định kiểu gen MTHFR tại SNP C677T rs1801133 cho thấy

Về tỷ lệ kiểu gen: Kết quả chúng tôi thu được tỷ lệ kiểu gen ở nhóm bệnh CC/CT/TT lần lượt là 57,5%/36,5%/6% so với nhóm chứng là 67,5%/30,5%/2%. Kết quả nghiên cứu này cho thấy có sự khác biệt về tỷ lệ alen và kiểu gen của 2 nhóm, đặc biệt sự xuất hiện của kiểu gen CT và TT nhiều hơn ở nhóm bệnh so với nhóm chứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 2); Kết quả nghiên cứu của chúng tôi trên nam giới cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thanh Tùng [2] trên phụ nữ mãn kinh, tỷ lệ kiểu gen CC/CT/TT ở phụ nữ loãng xương là (63,3%/34,2%/2,5%) và tỷ lệ này ở phụ nữ có mật độ xương bình thường là (80%/19%/1%) tương ứng, cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Trần Thị Thu Huyền trên 566 phụ nữ mãn kinh [1].

Về tỷ lệ alen T: Theo kết quả của chúng tôi (bảng 3) tần suất xuất hiện của alen T ở nhóm bệnh (24,25%) cao hơn so với nhóm chứng (17,25%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$; tần suất alen T trong 400 đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là 20,75%. Các nghiên cứu cho thấy tần suất xuất hiện của alen T là rất khác nhau giữa các quốc gia và thậm chí giữa các vùng trong cùng một nước. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ Alen T tương tự các nghiên cứu ở Ý (18-25% tùy theo từng vùng), thấp hơn Nhật Bản (33%), Trung Quốc (36%) cao hơn so với người da đen (7%) và cao hơn của tác giả Trần Thị Thu Huyền nghiên cứu trên 566 phụ nữ mãn kinh tại miền Bắc Việt Nam (15,19%). Sự khác biệt này có thể lý giải được 1 phần là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi trên nam giới, hơn nữa tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với đối tượng trong nghiên cứu của tác giả Trần Thị Thu

Huyền[1]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra sự phân bố alen T khác nhau giữa các vùng ngay trong một quốc gia: ví dụ như ở Mỹ tần suất xuất hiện alen T trên đối tượng người da trắng California: 12,9%, Washinhton: 12,7%, Oregon 15,0%; tần suất này ở người da đen bang California 11,9%, Georgia: 2,2%, Carolina: 0,0% [6].

4.2. Môi liên quan giữa đa hình gen MTHFR C677T với loãng xương. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR C677T với loãng xương ở cả trên đối tượng người châu Âu và châu Á. Các nghiên cứu trên đối tượng nữ giới mãn kinh được công bố khá nhiều, tuy nhiên các nghiên cứu trên nam giới còn hạn chế hơn đặc biệt kết quả còn không thống nhất giữa các nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi kết quả người mang kiểu gen CT+TT làm tăng nguy cơ loãng xương lên gấp 1,54 lần (95%CI: 1,02-2,31) so với người mang kiểu gen CC, khi kiểm định riêng cho loãng xương từng vị trí cũng cho thấy người mang kiểu gen CT+TT làm tăng nguy cơ loãng xương ở vị trí cổ xương đùi lên gấp 2,04 (95%CI: 1,28-3,38) lần so với người mang kiểu gen CC và sự xuất hiện của alen T làm tăng nguy cơ loãng xương ở cổ xương đùi và đầu trên xương đùi lên 1,71 (95%CI: 1,14-2,57) và 2,66 (95%CI: 1,07-6,61) tương ứng, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (bảng 3). Kết quả tương tự như ở cột sống thắt lưng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê tại vị trí này (95%CI:1,08-2,18). Khi kiểm định hồi quy tuyến tính đa biến với các yếu tố nguy cơ loãng xương như chỉ số BMI, tiền sử hút thuốc, uống rượu, tiền sử gãy xương, mức độ hoạt động thể lực, nơi sống cũng cho kết quả tương tự, kiểu gen CT/TT làm tăng nguy cơ loãng xương so với kiểu gen CC (OR=1,52) tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,078$)(bảng 4).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự một số nghiên cứu trên thế giới cho rằng người mang alen T, kiểu gen TT và CT làm giảm MĐX ở nam giới: Abrahamsen Bo và cộng sự (2006) nghiên cứu 780 nam giới khỏe mạnh ở Đan Mạch tuổi đời từ 20-29 cho kết quả những người mang kiểu gen TT và CT có MĐX thấp hơn 3,9% và 2,1% tương ứng so với người mang kiểu gen CC [3], nghiên cứu phân tích gộp của Wang và cộng sự trên 20 nghiên cứu (3.525 ca và 17.909 chứng) cho kết quả có mối liên quan mật thiết giữa đa hình gen MTHFR C677T với nguy cơ gãy xương và có liên quan yếu hơn với MĐX của cột sống thắt lưng, cổ xương đùi, đầu trên xương đùi, và toàn bộ cơ thể [7].

Các nghiên cứu cho thấy đa hình gen MTHFR C677T có sự thay thế C (Cytosin) biến đổi thành T (Thymin) ở vị trí nucleotid số 677 làm biến đổi valin ở vị trí 222 thành alanin do vậy làm thay đổi hoạt tính của enzym MTHFR. Kiểu gen TT tạo ra enzym hoạt tính bằng 30% và kiểu gen CT tạo enzym hoạt tính bằng 65% so với kiểu gen CC dẫn tới tăng nồng độ homocystein huyết thanh. Nồng độ Homocystein tăng cao là một yếu tố nguy cơ của nhiều bệnh mãn tính, bao gồm bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch, suy thận mạn và ảnh hưởng đến sự phát triển, chất lượng xương và cân bằng nội môi. Do vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen CT+TT và alen T làm tăng nguy cơ loãng xương so với kiểu gen CC và alen C là hoàn toàn phù hợp về mặt cơ chế bệnh sinh và các nghiên cứu trước đó.

V. KẾT LUẬN

Đa hình gen MTHFR C677T rs1801133 là một yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến loãng xương ở nam giới sau khi đã kiểm soát các yếu tố nguy cơ khác như tuổi, chỉ số BMI, tiền sử gãy xương, tiền sử hút thuốc, uống rượu, mức độ hoạt động thể lực.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Thanh Tùng (2017) "Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình gen MTHFR C677T với mật độ xương và nguy cơ gãy xương cột sống ở phụ nữ mãn kinh" luận văn thạc sỹ y học. 2017, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Trần Thị Thu Huyền " Mối liên quan giữa đa hình kiểu gen MTHFR rs1801133 với mật độ xương ở phụ nữ sau mãn kinh", tạp chí Y học Việt Nam tập 493, số đặc tháng 8/2020
3. Abrahamsen, B., et al., A common methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) polymorphism is associated with low bone mineral density and increased fracture incidence after menopause: longitudinal data from the Danish osteoporosis prevention study. J Bone Miner Res, 2003. 18(4): p. 723-9.
4. Botto, L.D. and Q. Yang, 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. Am J Epidemiol, 2000. 151(9): p. 862-77
5. Von Friesendorff, M., et al., Hip fracture in men-survival and subsequent fractures: a cohort study with 22-year follow-up. J Am Geriatr Soc, 2011. 59(5): p. 806-13.
6. Wilcken, B., et al., Geographical and ethnic variation of the 677C>T allele of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR): findings from over 7000 newborns from 16 areas world wide. J Med Genet, 2003. 40(8): p. 619-25.
7. Wang, H. and C. Liu, Association of MTHFR C677T polymorphism with bone mineral density and fracture risk: an updated meta-analysis. Osteoporos Int, 2012. 23(11): p. 2625-34.

ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI SIÊU ÂM TRONG SÀNG LỌC TRƯỚC SINH HỘI CHỨNG EDWARDS TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG TỪ NĂM 2012-2021

Tô Thu Hà¹, Trần Danh Cường^{1,2}, Ngô Toàn Anh²,
Nguyễn Thị Hồng Thịnh³, Vũ Thị Huyền^{1,4}, Đặng Anh Linh²,
Hoàng Thu Thủy⁴, Nguyễn Thị Thu Hương², Nguyễn Thị Khánh²,
Đặng Phương Thủy², Nguyễn Thị Bích Vân^{1,2},
Hoàng Thị Ngọc Lan^{1,2}, Nguyễn Thị Trang^{1,4}

TÓM TẮT

Hội chứng Edwards là nguyên nhân đứng thứ hai trong số nguyên nhân gây ra bất thường số lượng nhiễm sắc thể (NST), là bệnh di truyền hiếm gặp với tỉ lệ tử vong thai nhi cao và tỉ lệ trẻ có thể sống đến

năm 1 tuổi là rất thấp. Việc sàng lọc và chẩn đoán trước sinh đặc biệt quan trọng, giúp giảm tỉ lệ tử vong sớm trước khi sinh, trong khi sinh và sau khi sinh. Trong khi các phương pháp thăm dò chuyên sâu như chọc hút dịch ối, lấy mẫu tinh mạch rốn, sinh thiết gai rau chưa được triển khai rộng rãi thì siêu âm thực sự đơn giản, cần thiết và được áp dụng tại hầu hết cơ sở khám chữa bệnh, cho phép phát hiện được bất thường về mặt hình thái của thai nhi. **Mục tiêu của nghiên cứu:** (1) Mô tả một số đặc điểm hình thái trên siêu âm của thai mang hội chứng Edwards, (2) Đánh giá giá trị các đặc điểm siêu âm trong phát hiện trước sinh thai mang hội chứng Edwards. **Đôi tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến cứu và hồi cứu trên 6946 thai phụ tuổi thai từ 11 - 32 tuần đến khám và siêu âm tại Bệnh viện Phụ sản

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện phụ sản Trung ương

³Bệnh viện đa khoa Bắc Ninh

⁴Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Trang

Email: trangnguyen@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 18.3.2022

Ngày phản biện khoa học: 6.5.2022

Ngày duyệt bài: 13.5.2022