

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRẦN THANH TUẤN

**MỐI LIÊN QUAN GIỮA CÁC BIẾN THỂ M235T
TRÊN GEN AGT, I/D TRÊN GEN ACE VÀ
A1166C TRÊN GEN AGTR1 VỚI TĂNG HUYẾT
ÁP NGUYÊN PHÁT**

NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

MÃ SỐ: 67720141

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NĂM 2024

Công trình được hoàn thành tại: Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học: PGS. TS Châu Ngọc Hoa

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường họp tại:

Vào lúc giờ phút, ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh
- Thư viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Tăng huyết áp là bệnh phổ biến trên toàn thế giới và là một trong những yếu tố nguy cơ tim mạch quan trọng. Tại Việt Nam, các chương trình khảo sát cho thấy tần suất tăng huyết áp đang ngày một gia tăng. Khảo sát năm 2019 của chương trình May Measure Month cho thấy tỉ lệ tăng huyết áp tại Việt Nam là 33,8%.

Tăng huyết áp nguyên phát là tình trạng huyết áp tăng lên nhưng không có một nguyên nhân rõ ràng. Các tác giả thống nhất sự xuất hiện của tăng huyết áp là sự tương tác giữa các yếu tố môi trường và yếu tố di truyền, trong đó di truyền có ảnh hưởng từ 30 – 50% sự thay đổi của trị số huyết áp. Nhiều gen đã được đề xuất và đã thực hiện các nghiên cứu mối liên quan giữa những biến đổi của các gen này với Tăng huyết áp. Trong đó các gen của hệ thống Renin – Angiotensinogen được quan tâm và nghiên cứu nhiều nhất. Biến thể M235T trên gen tổng hợp Angiotensinogen (gen AGT), biến thể I/D trên gen tổng hợp men chuyển (gen ACE) và biến thể A1166C trên gen tổng hợp thụ thể Angiotensin II loại I (gen AGTRII) đã được khảo sát về tần suất các kiểu gen và mối liên quan với tăng huyết áp ở các khu vực và địa lý khác nhau. Đây là ba biến thể được ghi nhận có liên quan với tăng huyết áp ở nhiều dân tộc và có liên quan với các bệnh lý tim mạch như phì đại thất trái, bệnh động mạch vành và suy tim.

Tại Việt Nam các biến thể này cũng đã được quan tâm và khảo sát mối liên quan với các bệnh lý như đái tháo đường, tiền sản giật – sản giật, nhồi máu cơ tim. Tuy nhiên cho đến hiện tại vẫn chưa có dữ liệu về tần suất kiểu gen của các biến thể này và mối liên quan với Tăng huyết áp ở người Việt Nam. Chính vì vậy để khảo sát về tần suất

và xác định mối liên quan của các biến thể này với Tăng huyết áp ở người Việt Nam chúng tôi tiến hành nghiên cứu này.

2. Mục tiêu nghiên cứu

i. Xác định tần suất các kiểu gen và alen của các SNP M235T trên gen *AGT*, SNP I/D trên gen *ACE* và SNP A1166C trên gen *AGTR1* ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát và người không tăng huyết áp

ii. Khảo sát mối liên quan giữa các kiểu gen, alen và kiểu gen đơn bội của các SNP M235T trên gen *AGT*, SNP I/D trên gen *ACE* và SNP A1166C trên gen *AGTR1* với tăng huyết áp nguyên phát.

3. Những đóng góp mới của luận án

1. Biến thể M235T, trong nhóm Tăng huyết áp và nhóm không tăng huyết áp, kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là MT và MM. Alen T là alen chiếm ưu thế. Tần suất kiểu gen TT và alen T trong nhóm Tăng huyết áp cao hơn so với nhóm không Tăng huyết áp. Biến thể I/D, trong nhóm Tăng huyết áp và nhóm không tăng huyết áp, kiểu gen II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là ID và DD Alen I là alen chiếm ưu thế. Tần suất kiểu gen II và kiểu gen DD trong nhóm tăng huyết áp cao hơn so với nhóm không Tăng huyết áp. Tần suất alen D ở hai nhóm không có sự khác biệt. Biến thể A1166C, trong nhóm tăng huyết áp và nhóm không tăng huyết áp, kiểu gen AA chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là AC và CC, alen A là alen chiếm ưu thế. Tần suất kiểu gen AC và kiểu gen CC giữa hai nhóm không có sự khác biệt. Tần suất alen C ở hai nhóm không có sự khác biệt.

2. Kiểu gen TT không có nguy cơ tăng huyết áp so với nhóm kiểu gen (MM+MT). Alen T có nguy cơ tăng huyết áp so với alen M. Kiểu gen DD có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen II và nhóm kiểu gen (II+ID), alen D không có nguy cơ tăng huyết áp so với alen I. Nhóm kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu

gen AA. Alen C không có nguy cơ tăng huyết áp so với alen C. Kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen đơn bội (MT+MM)/II và nhóm không có mang kiểu gen đơn bội TT/DD.

4. Bố cục luận án

Luận án dài 118 trang bao gồm các phần: Mở đầu và mục tiêu nghiên cứu (3 trang), Chương 1: Tổng quan tài liệu (31 trang), Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (23 trang), Chương 3: Kết quả nghiên cứu (26 trang), Chương 4: Bàn luận (31 trang), Hạn chế đề tài (1 trang), Kết luận (2 trang), Kiến nghị (1 trang). Luận án có 48 bảng, 2 sơ đồ, 18 hình và 10 biểu đồ. Sử dụng 136 tài liệu tham khảo trong và ngoài nước. 25 tài liệu tham khảo từ năm 2019 cho đến nay.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1 Ảnh hưởng của RAS với tăng huyết áp

Thay đổi sinh lý bệnh sớm nhất trong tăng huyết áp nguyên phát là quá trình tái cấu trúc mạch máu, bao gồm những thay đổi về cấu trúc, chức năng trong các động mạch có kháng lực mạch máu nhỏ với đường kính từ 100 đến 300 μ m dẫn đến giảm kích thước lòng mạch và tăng sức cản mạch ngoại vi.

Angiotensin II kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu và kích thích sự phì đại tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách tăng tổng hợp protein và gia tăng sự dịch chuyển qua màng tế bào các ion và phân tử nước. Các yếu tố viêm cũng góp phần làm thành mạch bị tổn thương. Các bằng chứng cho thấy rằng bệnh mạch máu ở người tăng huyết áp là một quá trình viêm mạch máu mạn tính và đây có thể là nguyên nhân chính của tăng huyết áp.

1.2 Biến thể M235T trên gen AGT và tăng huyết áp

Biến thể M235T là một đột biến điểm, trong đó cytosine (C) thay thế cho thymine (T) tại vị trí nucleotide 230710048, tương ứng codon 235 trên exon 2. Sự thay thế này dẫn đến sự thay thế acid amin từ Methionine trở thành Threonine.

Kiểu gen TT chiếm ưu thế ở người châu Á và châu Phi. Alen T là alen chiếm ưu thế ở người châu Á và châu Phi, trong khi alen M chiếm ưu thế ở người châu Âu.

Sự xuất của alen T trong kiểu gen làm tăng nồng độ Angiotensinogen trong máu. Người có kiểu gen TT và MT có nồng độ Angiotensinogen trong máu cao hơn kiểu gen MM. Chính vì điều này làm tăng nồng độ Angiotensin II và làm tăng trị số huyết áp. Bên cạnh đó kiểu gen của biến thể M235T cũng có đáp ứng với lượng muối ăn vào. Cùng một lượng muối ăn vào người có kiểu gen MT và TT có đáp ứng tăng trị số huyết áp cao hơn so với kiểu gen MM.

1.3 Biến thể I/D trên gen ACE và tăng huyết áp

Biến thể I/D đặc trưng bởi sự thêm (Insertion) hoặc mất (Deletion) một đoạn gồm 287bp, còn được gọi là đoạn Alu, trên intron 16 của gen ACE.

Kiểu gen ID chiếm tỉ lệ cao nhất trong hầu hết các dân số người châu Á, châu Phi và châu Âu. Alen D chiếm ưu thế ở người châu Âu và người Mỹ gốc Phi, alen I lại chiếm ưu thế ở người châu Á.

Sự xuất hiện của alen D trong kiểu gen làm tăng nồng độ ACE trong máu. Người có kiểu gen ID và DD có nồng độ ACE trong hơn người có kiểu gen II. Sự tăng nồng độ ACE dẫn đến sự tăng Ang II và gây nên tăng huyết áp.

1.4 Biến thể A1166C trên gen AGTR1 và tăng huyết áp

Biến thể A1166C là sự thay thế A bằng C tại vị trí 1166, nằm tại đầu tận cùng 5' của vùng không dịch mã 3' của gen *AGTR1*. Kiểu gen AA chiếm tỉ lệ cao nhất trong các dân số. Alen A chiếm ưu thế trong hầu hết các dân số. Alen C chiếm tỉ lệ rất ít.

Trong quá trình điều hòa phiên mã của gen *AGTR1*, micro RNA miR-155 sẽ bám vào trình tự tại khu vực này và làm giảm sự phiên mã gen *ATGR1*. Ở người mang rs5186, vì vị trí 1166 chuyển từ A thành C làm cho miR-155 không bám được lên trình tự này, làm tăng biểu hiện các thụ thể AGTR1, dẫn đến tăng tính co mạch, gia tăng nồng độ aldosterone trong máu gây giữ muối nước và gây tăng huyết áp.

1.5. Các nghiên cứu trong và ngoài nước

1.5.1. Các nghiên cứu trong nước

Năm 2014, nghiên cứu của tác giả Cao Ngọc Thành cho thấy kiểu gen TT chiếm ưu thế ở sản phụ tiền sản giật – sản giật và biến thể M235T không có mối liên quan với tiền sản giật – sản giật.

Năm 2018, nghiên cứu của tác giả Trần Công Duy cho thấy kiểu gen AC có nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp so với kiểu gen AA. Alen C có nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp so với alen A. Biến thể I/D và biến thể M235T không có mối liên quan với nhồi máu cơ tim.

Năm 2021, tác giả Trần Thị Thu Hương cho thấy biến thể M235T không có mối quan với đái tháo đường.

1.5.2. Các nghiên cứu nước ngoài

Biến thể M235T, tác giả Yee How Say (2005) cho thấy kiểu gen TT có nguy cơ tăng huyết áp so với nhóm kiểu gen (MM+MT). Tác giả Shamaa (2013), Kh. Dhanachandra Singh (2014) cho thấy kiểu gen

MT và TT có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen MM. Tác giả Lin Dan Ji (2010), Sandar Khin (2017) và Irma Isordia-Salas (2023) cho thấy kiểu gen TT có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen MM. Alen T có nguy cơ tăng huyết áp so với alen M.

Biến thể I/D, tác giả Qu (2001), Agus Wibowo (2021) và Irma Isordia-Salas (2023) cho thấy kiểu gen DD có nguy cơ tăng huyết áp so với nhóm kiểu gen (II+ID). Tác giả Mithun Das (2018), Li Dan Ji (2010), Kh. Dhanachandra Singh (2014) và Krishna (2015) cho thấy kiểu gen DD có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen II. Alen D có nguy cơ tăng huyết áp so với alen I.

Biến thể A1166C, tác giả Jia-li Wang (2010), Parchwani (2018) cho thấy kiểu gen (AC+CC) có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen AA. Tác giả Chandra (2016) cho thấy kiểu gen CC và kiểu gen AC có nguy cơ tăng huyết áp so với kiểu gen AA. Tác giả Wenquan Niu và Yue Qi (2010) và Parchwani (2018) ghi nhận alen C làm tăng nguy cơ tăng huyết áp so với alen A.

CHƯƠNG 2:

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Cắt ngang mô tả

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân Tăng huyết áp đến phòng khám tim mạch – bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh và những người đến khám sức khỏe tại khoa khám sức khỏe - bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM và được xác định không có Tăng huyết áp

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Nhóm Tăng huyết áp (THA): Bệnh nhân có tăng huyết áp và đang điều trị với thuốc tăng huyết áp hoặc bệnh nhân mới được chẩn đoán THA theo tiêu chuẩn của hội tim mạch Việt Nam khi có huyết áp $\geq 140/90$ mmHg. Có tuổi từ 18, người Kinh và khởi phát Tăng huyết áp trước 60 tuổi

Nhóm không Tăng huyết áp (KTHA): tuổi từ 18, người Kinh được xác định không có THA

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Tăng huyết áp thứ phát

Có bệnh nặng cấp tính trong 6 tháng qua

Có bệnh ác tính

Phụ nữ có thai – cho con bú

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: từ 05/2018 đến 5/2019.

Địa điểm nghiên cứu: Phòng khám tim mạch thuộc khoa khám bệnh và khoa khám sức khỏe - Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

Mục tiêu 1: Công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{Z_{(1-\alpha/2)}^2 P(1-P)}{d^2}$$

Với: Sai lầm loại 1 alpha (α) là 0,05, p là trị số mong muốn của tỉ lệ, Sai số ước đoán (d) là 0,05

Bảng 2.1. Tần suất kiểu gen trong dân số chung trong nghiên cứu của Kh. D Singh

Biến thể	Kiểu gen	Tần suất	N
M235T	TT	52,14%	384
I/D	DD	35,14%	350
A1166C	CC	19,43%	237

Như vậy với mục tiêu 1, cỡ mẫu cần khảo sát là ít nhất 384 người (bao gồm người THA và KTHA) để đánh giá đủ cả 3 biến thể.

Mục tiêu 2: Công thức tính cỡ mẫu

$$p_2 = \frac{p_1 OR}{1 + p_1 (OR - 1)}$$

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

$$n_{case} \geq \frac{n}{4} \left(1 + \sqrt{1 + \frac{2(r+1)}{nr|p_2 - p_1|}} \right)^2$$

Với Sai lầm loại 1 alpha (α) là 0,05, Sai lầm loại 2 beta (β) là 0,2

Áp dụng công thức tính:

Bảng 2.1 Tính cỡ mẫu dựa theo từng biến thể

Nghiên cứu	Biến thể	THA	KTHA	OR	Tỉ lệ n1/n2	N
Kh. D. Singh	M235T (TT)	221 (55,45%)	221 (48,82%)	2,62	1	80
Krishnan	I/D (DD)	208 (38,20%)	220 (20,00%)	3,7	1,05	47
S. Chandra	A1166C (CC)	250 (14,00%)	250 (4,80%)	4,4	1	50

Tính được lần lượt cỡ mẫu là $n = 80, 47$ và 50 . Để cho nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhất và mang tính đại diện ta chọn n cỡ mẫu ít nhất là 80 ở 2 nhóm THA và KTHA.

Như vậy, để đạt được mục tiêu 1 và mục tiêu 2, cần ít nhất 192 người có THA và 192 người KTHA tham gia vào nghiên cứu.

2.5. Các biến số trong nghiên cứu

Tuổi, nhóm tuổi (< 40 tuổi, ≥ 40 tuổi) giới, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, tần số mạch, chiều cao, cân nặng, chỉ số khối cơ thể, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, sử dụng thức uống có cồn, hoạt động thể lực, đái tháo đường, tiền sử tăng huyết áp gia đình.

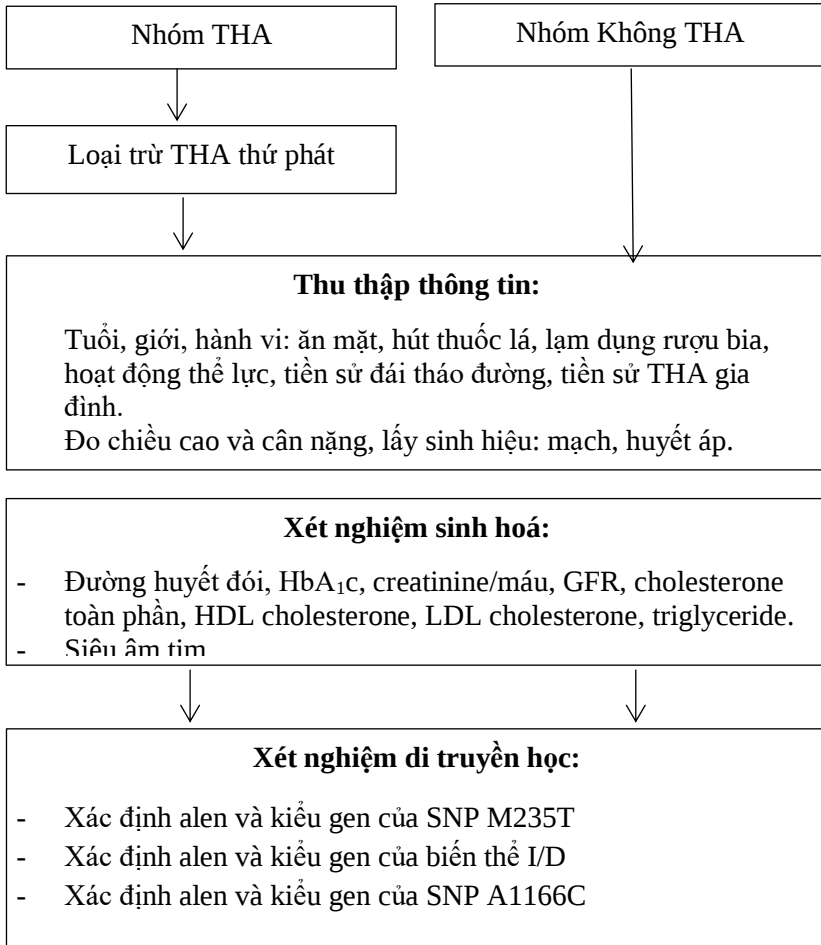
Kiểu gen của biến thể gồm kiểu gen đồng hợp tử AA, đồng hợp tử aa và dị hợp tử Aa. Mô hình đồng trội aa so với (AA+Aa), mô hình đồng lặn (Aa+aa) so với AA. Kiểu gen đơn bội của các biến thể

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Biến thể M235T được xác định bằng phương pháp phản ứng Tetra-primers PCR, biến thể A1166C được xác định bằng phản ứng ASO-

PCR, biến thể I/D được xác định bằng phản ứng PCR. Xác định kiểu gen của các biến thể dựa vào kết quả PCR.

2.7. Quy trình nghiên cứu



2.8. Phương pháp phân tích số liệu

Phân tích thống kê bằng phần mềm Stata/IC 13.0 for Windows.

2.8.1. Thống kê mô tả các đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Các biến liên tục được kiểm tra bằng phép kiểm **Shapiro–Wilk test để xem có phân phối chuẩn hay không**. Các biến có phân bố chuẩn được mô tả bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn. Các biến không có phân bố chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị. Các biến chỉ danh được mô tả bằng tần suất và tỉ lệ % (n%). Tần suất các alen của SNP M235T, biến thể I/D, SNP A1166C được xác định bằng phương pháp đếm gen, được mô tả bằng mô tả bằng tần suất và tỉ lệ % (n%).

2.8.2. Các phép kiểm định thống kê được sử dụng

Phép kiểm t-test và phép kiểm ANOVA so sánh sự khác biệt về biến định lượng có phân bố chuẩn giữa các nhóm. Phép kiểm Kruskal-Wallis rank test hoặc Wilcoxon rank-sum test so sánh sự khác biệt về biến định lượng không có phân bố chuẩn giữa các nhóm.

Phép kiểm Chi bình phương (X^2) hoặc bằng phép kiểm Fisher so sánh sự khác biệt về tần suất các biến định tính, thứ tự giữa các nhóm.

Tỉ số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) được dùng để đánh giá độ mạnh của các mối liên kết giữa các tần suất.

Mô hình hồi qui đa biến để xác định các yếu tố có liên quan độc lập với THA nguyên phát.

Phân tích số liệu thống kê có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh ngày 18/12/2018 theo quyết định số 439/ĐHYD-HĐĐĐ.

CHƯƠNG 3:

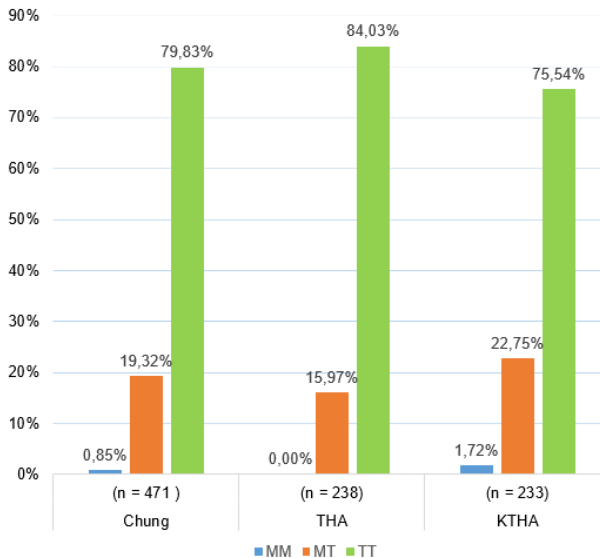
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Nghiên cứu bao gồm 238 người THA và 233 người KTHA có các đặc điểm sau: tuổi trung bình $41,51 \pm 10,54$ tuổi, nam chiếm tỉ lệ 46,92%, thừa cân – béo phì có tỉ lệ là 55,20%; thói quen ăn mặn có tỉ lệ 57,11%, hút thuốc lá có tỉ lệ 14,01%, lạm dụng rượu bia có tỉ lệ (45,44%), ít hoạt động thể lực là 35,03%, tiền căn THA gia đình là 56,26% và đái tháo đường có tỉ lệ 6,16%.

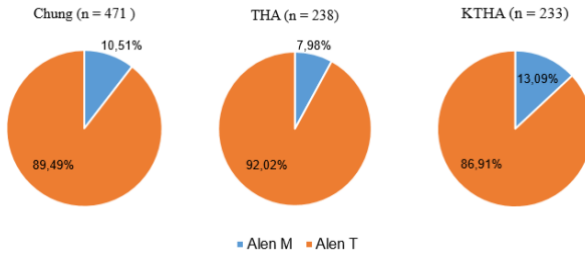
3.2 Tần suất phân bố kiểu gen của các biến thể

3.2.1 Biến thể M235T



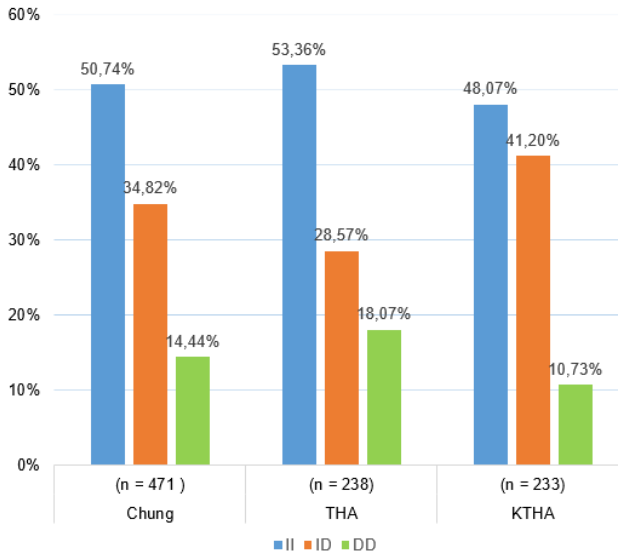
Kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen MT và cuối cùng là MM. Nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen TT là 84,03% cao hơn so với nhóm KTHA có tỉ lệ là 75,54%.

Dân số chung, nhóm THA và KTHA có tần suất phân bố kiểu gen theo cân bằng HWE.



Alen T là alen chiếm ưu thế trong dân số chung, nhóm THA và KTHA. Tần suất alen T trong nhóm THA 92,02% cao hơn so với nhóm KTHA (86,91%)

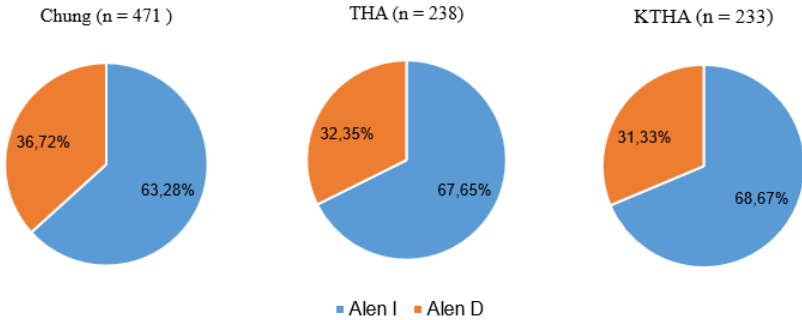
3.2.2 Biến thể I/D



Kiểu gen II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen ID và cuối cùng là DD. Nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen II là 53,36% cao hơn so với nhóm

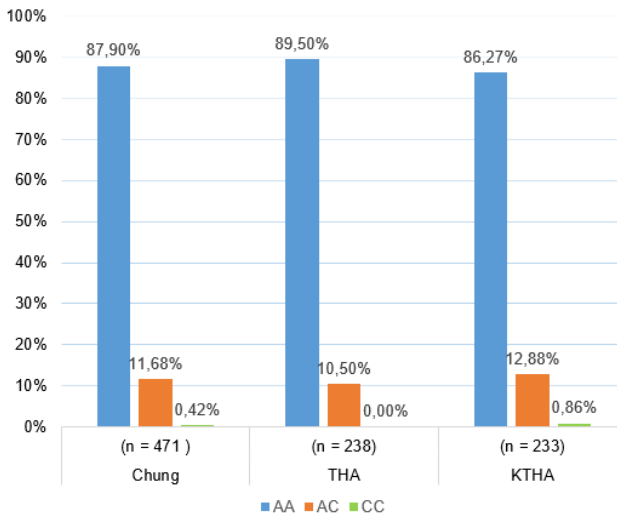
KTHA có tỉ lệ là 48,07%. Nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen DD là 18,07% cao hơn so với nhóm KTHA là 10,73%.

Dân số chung, nhóm THA không có tần suất phân bố kiểu gen I/D theo cân bằng HWE. Trong nhóm KTHA, kiểu gen I/D có tần suất phân bố kiểu gen theo cân bằng HWE.



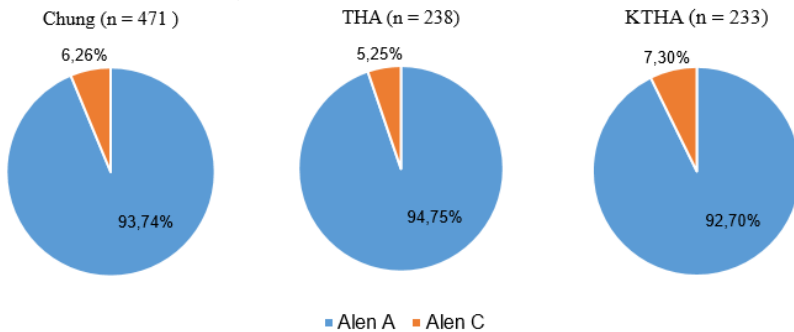
Alen I là alen chiếm ưu thế. Tần suất alen D trong nhóm THA không có sự khác biệt với nhóm KTHA (32,25% so với 31,33%).

3.2.3 Biến thể A1166C



Kiểu gen AA chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen AC và cuối cùng là CC. Nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen AC và CC không có sự khác biệt so với nhóm KTHA

Trong dân số chung, nhóm KTHA có tần suất phân bố kiểu gen theo cân bằng HWE. Nhóm THA không có tần suất phân bố kiểu gen theo cân bằng HWE.



Alen A là alen chiếm ưu thế. Tần suất alen C trong nhóm THA không có sự khác biệt với nhóm KTHA (5,25% so với 7,30%).

3.3 Trị số huyết áp theo kiểu gen

3.3.1 Biến thể M235T

Huyết áp tâm thu trung bình và huyết áp tâm trương trung bình không có sự khác biệt giữa kiểu gen TT và nhóm kiểu gen (MM+MT) trong nhóm THA và nhóm KTHA.

3.3.2 Biến thể I/D

Huyết áp tâm thu trung bình và huyết áp tâm trương trung bình không có sự khác biệt giữa kiểu gen II, kiểu ID và kiểu gen DD trong nhóm THA và nhóm KTHA.

3.3.3 Biến thể A1166C

Huyết áp tâm thu trung bình và huyết áp tâm trương trung bình không có sự khác biệt giữa kiểu gen AA và nhóm kiểu gen (AC+CC) trong nhóm THA và nhóm KTHA.

3.4 Nguy cơ THA

Các yếu tố có nguy cơ THA trong phân tích đơn biến gồm tuổi ≥ 40 , nam giới, thừa cân – béo phì, thói quen ăn mặn, tiền căn THA gia đình, đái tháo đường.

	THA (n=238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
MM+MT	15,9%	24,46%	Chuẩn so sánh		
TT	84,03%	75,53%	1,70	(1,05 - 2,77)	0,02
Alen M	7,98%	13,09%	Chuẩn so sánh		
Alen T	92,02%	86,91%	1,73	(1,11 - 2,73)	0,01
II	53,36%	48,07%	Chuẩn so sánh		
ID	28,57%	41,20%	0,62	(0,41 - 0,95)	0,02
DD	18,07%	10,73%	1,51	(0,87 - 2,64)	0,14
ID+DD	46,63%	51,93%	0,77	(0,52 - 1,12)	0,15
Alen I	67,65%	68,67%	Chuẩn so sánh		
Alen D	32,35%	31,33%	1,04	(0,78 - 1,39)	0,73
II+ID	81,93%	89,27%	Chuẩn so sánh		
DD	18,07%	10,73%	1,83	(1,04 - 3,25)	0,02
AA	89,50%	86,27%	Chuẩn so sánh		
AC+CC	10,50%	13,73%	0,73	(0,40 - 1,33)	0,28
Alen A	94,75%	92,70%	Chuẩn so sánh		
Alen C	5,25%	7,30%	0,68	(0,38 - 1,19)	0,15

Kiểu gen TT có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (MM+MT). Alen T có nguy cơ THA so với alen M. Kiểu gen ID có nguy cơ THA so với kiểu gen II. Kiểu gen DD có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (II+ID).

Trong mô hình phân tích đa biến kết quả cho thấy kiểu gen TT không có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (MM+MT). Kiểu gen ID không có nguy cơ THA so với kiểu gen DD. Kiểu gen DD có nguy cơ THA

so với kiểu gen II với OR là 2,66 (KTC95% 1,05 – 4,04). Kiểu gen DD có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (II+ID) với OR là 2,21 (1,16 – 4,18).

3.5 Tần suất kiểu gen dị bội

Kiểu gen đơn bội TT/II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo kiểu gen đơn bội TT/ID. Nhóm THA có tần suất kiểu gen đơn bội TT/DD là 15,55% cao hơn so với nhóm KTHA là 6,44%.

3.6 Nguy cơ THA của kiểu gen dị bội

Trong phân tích đa biến, kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA so với kiểu gen đơn bội (MM+MT)/II với OR là 3,44 (KTC95% 1,22 – 9,66). Nhóm mang kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD với OR là 3,26 (KTC95% 1,53 – 6,92).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $45,77 \pm 9,49$ tuổi. Chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân có tuổi khởi tăng huyết áp trước 60 tuổi, đây là lứa tuổi mà RAS hoạt động mạnh nhất và gây nên tăng huyết áp.

Trong nhóm THA tỉ lệ bệnh nhân có tuổi < 40 tuổi là 24,37%. Phù hợp với tác giả Trần Kim Sơn ghi nhận tỉ lệ tăng huyết áp < 40 tuổi là 26,3%.

Nhóm THA có tuổi trung bình, tỉ lệ bệnh nhân ≥ 40 tuổi, nam giới, thừa cân – béo phì thói quen ăn mặn, tiền căn tăng huyết áp gia đình, đái tháo đường cao hơn so với nhóm KTHA. Tỉ lệ về lạm dụng rượu bia, hút thuốc lá và ít hoạt động thể lực ở hai nhóm không có sự khác biệt. Do đối tượng khảo sát ở cả hai nhóm đều trong lứa tuổi lao động nên có những thói quen xấu là như nhau.

4.2 Tần suất kiểu gen và alen của các biến thể

4.2.1 Biến thể M235T

Trong nhóm THA, kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen MT và MM không ghi nhận. Tần suất phân bố kiểu gen tuân theo cân bằng HWE. Tần suất phân bố kiểu gen tương tự như các tác giả Takuji Kishimoto (Nhật Bản), Li-Dan Ji (Trung Quốc), Kh. D Singh (Vùng Nam Ấn Độ), M. Shamaa (Ai Cập) và ME. Kooffreh (Nigeria). Tần suất kiểu gen TT là 84,03%, phù hợp với tần suất của kiểu gen TT ở người châu Phi (63,9 - 88%), cao hơn so với các dân tộc khác ở châu Á (21,7% - 76%) và người châu Âu (20% - 35,9%). Alen T là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ là 92%, tỉ lệ nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (75% – 94%) và cao hơn các dân tộc khác người châu Á (31% – 80%) và châu Âu (45% – 67%).

Trong nhóm KTHA, kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen MT và MM chiếm tỉ lệ rất ít. Tần suất phân bố kiểu gen tuân theo cân bằng HWE. Tần suất phân bố kiểu gen tương tự như các tác giả Kishimoto (Nhật Bản), Li-Dan Ji (Trung Quốc), Kh. D Singh (Vùng Nam Ấn Độ) và ME Kooffreh (Nigeria). Tần suất kiểu gen TT là 75,54%, nằm trong khoảng phân bố tần suất của kiểu gen TT ở người châu Phi (8,3%-92%), cao hơn so với các dân tộc khác ở châu Á (9,72% - 53,3%) và người châu Âu (2,7% - 32,1%). Alen T là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ là 87%, tỉ lệ nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (29% – 96%) và cao hơn các dân tộc khác người châu Á (20% – 80%) và châu Âu 64%.

4.2.2 Biến thể I/D

Trong nhóm THA, kiểu gen II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là ID và cuối cùng là DD. Tần suất phân bố kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi không tuân theo cân bằng HWE. Tần suất kiểu gen II cao

hơn so với tần suất kiểu gen II theo cân bằng HWE. Tần suất phân bố kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi khác với các tác giả khác, trong đó kiểu gen ID hoặc DD chiếm ưu thế. Tần suất kiểu gen DD là 18,07%, nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (13,33 – 68,83%), thấp hơn so với Trung Quốc (24,30% – 24,60%), người Ấn Độ (31,50% – 39,34%) và người châu Âu (23,58% - 45,00%). Về alen, alen I là alen chiếm ưu thế. Tỷ lệ alen D trong nghiên cứu của chúng tôi là 33%, thấp hơn các dân tộc khác người châu Á (46% – 60%), châu Âu (48% – 72%) và người châu Phi (40% – 67%).

Trong nhóm KTHA, kiểu gen II chiếm tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là ID và cuối cùng là DD. Tần suất phân bố kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi tuân theo cân bằng HWE. Tần suất phân bố kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các tác giả Kirhnan (Ấn Độ), M. Singh (Ấn Độ) và Amrani (Algeria). Tần suất kiểu gen DD là 10,43%, nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (2,86% – 38,00%), thấp hơn so với Trung Quốc (17,80% – 18,90%), người Ấn Độ (20,00 %– 31,75%) và người châu Âu (23,60% – 42,4%). Về alen, alen I là alen chiếm ưu thế. Tỷ lệ alen D trong nghiên cứu của chúng tôi là 31%, nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (21% – 63%) thấp hơn các dân tộc khác người châu Á (33% – 54%), châu Âu (52% – 53%).

4.2.3 Biến thể A1166C

Trong nhóm THA, kiểu gen AA chiếm ưu thế, tiếp theo là AC, kiểu gen CC không ghi nhận. Tần suất phân bố kiểu gen không tuân theo cân bằng HWE. Tần suất phân bố kiểu gen của chúng tôi tương đồng với tần suất phân bố kiểu gen của các tác giả khác. Tần suất kiểu gen CC là 0,0%, nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (0,00% – 8,40%), các dân tộc khác người châu Á (0,6 – 2%) và thấp

hơn người châu Âu (5,80 – 10,00%). Alen A là alen chiếm ưu thế, tỉ lệ alen C là 5% phù hợp với người châu Phi (1%– 20%), người châu Á (2% – 38%) và thấp hơn người châu Âu (23 – 29%).

Trong nhóm KTHA, kiểu gen AA chiếm ưu thế, tiếp theo kiểu gen AC và cuối cùng là kiểu gen CC. Tần suất phân bố kiểu gen tuân theo cân bằng HWE. Tần suất phân bố kiểu gen của chúng tôi tương đồng với tần suất phân bố kiểu gen của các tác giả khác. Tần suất kiểu gen CC là 0,86% nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (0,00% – 8,40%), các dân tộc khác người châu Á (0,6 – 20,38%) và thấp hơn người châu Âu (5,80 – 10,00%). Alen A là alen chiếm ưu thế, tỉ lệ alen C là 5% nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (1%– 20%), người châu Á (2% – 38%) và thấp hơn người châu Âu (1,2 – 4,00%).

4.3 Kiểu gen của các biến thể với trị số huyết áp

4.3.1 Biến thể M235T

Không có sự khác biệt về huyết áp tâm thu trung bình và tâm trương trung bình ở 2 nhóm kiểu gen TT và nhóm (MM+MT), ở nhóm THA và KTHA. Kết quả tương tự tác giả Trần Thị Thu Hương, Yee-How – Say, Kishimoto

4.3.2 Biến thể I/D

Không có sự khác biệt về huyết áp tâm thu trung bình và tâm trương trung bình ở 3 nhóm kiểu gen II, kiểu gen ID và kiểu gen DD ở nhóm THA và KTHA. Kết quả tương tự tác giả Jeng, Stephen B. Harrap.

4.3.3 Biến thể A1166C

Không có sự khác biệt về huyết áp tâm thu trung bình và tâm trương trung bình ở 2 nhóm kiểu gen AA và nhóm (AC+CC), ở nhóm THA và KTHA. Kết quả tương tự tác giả Sugimoto và Koh ono.

4.4 Nguy cơ tăng huyết áp

Trong phân tích đơn biến ghi nhận kiểu gen TT có nguy cơ THA so với kiểu gen (MM+MT), alen T có nguy cơ THA so với alen M. Kiểu gen ID có nguy cơ THA so với kiểu gen II, alen D không có nguy cơ THA so với alen I. kiểu gen AC+CC không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA. Alen C không có nguy cơ THA so với alen A.

Phân tích hồi qui đa biến ghi nhận kiểu gen TT không có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen MM+MT. Kết quả này tương tự tác giả ME. Kooffreh. Tuy nhiên hầu hết các tác giả khác đều cho thấy biến thể M235T có mối liên quan với THA

Kiểu gen DD có nguy cơ THA so với kiểu gen II và nhóm kiểu gen (II+ID). Kết quả này phù hợp với các tác giả H. Qu, Mathun Das, Krishnan, Lin-Dan Ji và M. Liu. Về OR THA của kiểu gen DD so với kiểu gen II là 2,06 phù hợp với khoảng OR THA ghi nhận được trong các nghiên cứu từ 1,45 – 7,48. OR THA của kiểu gen DD so với nhóm kiểu gen (II+ID) là 2,21 phù hợp với OR THA ghi nhận trong các nghiên cứu trước đó, từ 1,18 – 2,5.

Kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA, tương đồng với tác giả W. Niu, Kh. Dhanachadra Singh.

4.5 Kiểu gen đơn bội và nguy cơ tăng huyết áp

Chúng tôi ghi nhận kiểu gen đơn bội TT/II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là TT/ID. Tần suất kiểu gen TT/II trong nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Kết quả này tương tự tác giả Kh. D Singh. Kiểu gen đơn bội TT/II có nguy cơ THA so với kiểu gen đơn bội (MM+MT)/II và so với nhóm không có kiểu gen đơn bội TT/II trong mô hình phân tích đa biến và đơn biến. Điều này cho thấy sự tương tác giữa các biến thể làm tăng nguy cơ THA.

HẠN CHẾ ĐỀ TÀI

- Đây là nghiên cứu cắt ngang mô tả nên chỉ xác định được nguy cơ THA của các biến thể ở tại thời điểm khảo sát, do đó nghiên cứu không đánh giá được tác động của đa yếu tố bao gồm yếu tố cá nhân, yếu tố môi trường, các biến đổi gen, cũng như sự tương tác của các gen với nguy cơ xuất hiện tăng huyết áp trong tương lai ở những người tại thời điểm khảo sát chưa bị Tăng huyết áp.
- Tần suất các kiểu gen MM của SNP 235T và CC của SNP A1166C còn ít do đó mô hình đánh giá các kiểu gen chưa đầy đủ.
- Nghiên cứu chỉ chọn những đối tượng đến thăm khám tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM nên không đại diện cho dân số.

KẾT LUẬN

1. Tần suất kiểu gen của các biến thể

1.1 Biến thể M235T: nhóm THA có kiểu gen MM, MT và TT lần lượt là 0%; 15,97% và 84,03%. Alen T và Alen M có tỉ lệ lần lượt là 92,02% và 7,98%. Nhóm KTHA có kiểu gen MM, MT và TT lần lượt là 1,72%; 22,75% và 75,54%. Alen T và alen M có tỉ lệ lần lượt là 86,91% và 13,09%. Kiểu gen TT ở nhóm THA có tần suất cao hơn so với nhóm KTHA. Alen T ở nhóm THA có tần suất cao hơn so với nhóm KTHA.

1.2 Biến thể I/D: nhóm THA có kiểu gen II, ID và DD lần lượt là 53,36%; 28,57% và 18,07%. Alen I và alen D có tỉ lệ lần lượt là 67,65% và 32,35%. Nhóm KTHA có kiểu gen II, ID và DD lần lượt là 48,07%; 41,20% và 10,73%. Alen I và alen D có tỉ lệ lần lượt là 68,67% và 31,33%. Kiểu gen DD ở nhóm THA có tần suất cao hơn so với nhóm KTHA. Tần suất alen D ở nhóm THA không khác biệt so với nhóm KTHA.

1.3 Biến thể A1166C: nhóm THA có kiểu gen AA, AC và CC lần lượt là 89,50%, 10,50% và 0,00%. Alen A và alen C có tỉ lệ lần lượt là 94,75% và 5,25%. Nhóm KTHA có kiểu gen AA, AC và CC lần lượt là 86,27%, 12,88% và 0,86%. Alen A và alen C có tỉ lệ lần lượt là 92,70% và 7,30%. Tần suất kiểu gen CC ở nhóm THA không khác biệt so với nhóm KTHA. Tần suất alen C ở nhóm THA không khác biệt so với nhóm KTHA.

2. Mối liên quan giữa các biến thể, kiểu gen đơn bội với THA

2.1 Biến thể M235T: Kiểu gen TT không có nguy cơ THA so với nhóm có kiểu gen (MM+MT). Alen T có nguy cơ THA với OR là 1,73 (KTC95% 1,11 – 2,73) so với alen M.

2.2 Biến thể I/D: Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 2,06 (KTC95% 1,05 – 4,04) so với kiểu gen II. Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 2,21 (KTC 95% 1,16 – 4,18) so với nhóm kiểu gen (II+ID). Alen D không có nguy cơ THA so với alen I.

2.3 Biến thể A1166C: Nhóm mang kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA. Alen C không có nguy cơ THA so với alen A.

2.4 Nhóm THA có tần suất kiểu gen đơn bội TT/DD cao hơn so với nhóm KTHA. Kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA với OR là 3,44 (KTC 95% 1,22- 9,66) so với kiểu gen đơn bội (MM+MT)/II. Kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA với OR là 3,26 (KTC 95% 1,53 – 6,92) so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD.

KIẾN NGHỊ

Thực hiện các nghiên cứu tiền cứu để xác định rõ hơn mối quan hệ nhân quả giữa các biến thể M235T trên gen *AGT*, biến thể I/D trên gen *ACE* và biến thể A1166C trên gen *AGTR1* với THA nguyên phát.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. 1. Trần Thanh Tuấn, Lê Gia Hoàng Linh, Đỗ Đức Minh, Châu Ngọc Hoa, (2020), “*Phân bố các biến thể M235T của gen **AGT**, I/D của gen **ACE** và A1166C của gen **AGTR1** ở người việt nam có tăng huyết áp nguyên phát*”, Y Học TP. Hồ Chí Minh * Phụ Bản Tập 24 (Số 2), tr.219-225
2. Trần Thanh Tuấn, Lê Gia Hoàng Linh, Đỗ Đức Minh, Châu Ngọc Hoa, (2020), “*Khảo sát sự liên quan của biến thể gen **ACE** I/D với khối cơ thất trái ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát*”, Y Học TP. Hồ Chí Minh * Phụ Bản Tập 24 (Số 1), tr.219-225