

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH



LÊ HOÀNG BẢO

BIẾN THỂ GEN *ADIPOQ* VÀ NỒNG ĐỘ ADIPONECTIN MÁU
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2
NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2026

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

LÊ HOÀNG BẢO

BIẾN THỂ GEN *ADIPOQ* VÀ NỒNG ĐỘ ADIPONECTIN MÁU
Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2
NHỒI MÁU CƠ TIM CẤP

NGÀNH: NỘI KHOA

MÃ SỐ: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

TS. TRẦN QUANG KHÁNH

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2026

LỜI CẢM ƠN

Luận án “**Biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 nhồi máu cơ tim cấp**” đã được hoàn thành nhờ sự giúp đỡ, hỗ trợ tận tình của nhiều cá nhân và tổ chức. Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành đến tất cả những người đã đồng hành, hỗ trợ tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Trước hết, tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu và Ban lãnh đạo Trường Y của Đại học Y Dược TP.HCM, cùng với quý Thầy Cô trong Bộ môn Nội Tổng quát đã tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt thời gian thực hiện và chỉnh sửa đề tài.

Tôi đặc biệt cảm ơn Thầy TS. Trần Quang Khánh, người hướng dẫn khoa học, đã tận tình chỉ dẫn, truyền đạt kiến thức chuyên môn sâu rộng cũng như động viên tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu. Những góp ý quý báu của Thầy đã giúp tôi cải thiện luận án cả về chất lượng khoa học lẫn kỹ năng trình bày.

Xin gửi lời cảm ơn đến Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, Trung tâm Y Sinh học Phân tử (Đại học Y Dược TP.HCM) và Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi tiếp cận và thu thập dữ liệu lâm sàng cũng như hỗ trợ trong quá trình tiến hành nghiên cứu. Tôi cũng xin cảm ơn các đồng nghiệp tại đây đã giúp đỡ trong việc thu thập mẫu và thực hiện các xét nghiệm cần thiết cho nghiên cứu này.

Tôi xin gửi lời tri ân đến gia đình và bạn bè, những người đã luôn động viên, hỗ trợ tinh thần và đồng hành cùng tôi trong suốt hành trình nghiên cứu và học tập. Sự động viên và thấu hiểu của mọi người là động lực to lớn giúp tôi vượt qua những khó khăn trong quá trình thực hiện luận án.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến các bệnh nhân đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu, những người đã không ngần ngại chia sẻ thông tin và hỗ trợ quá trình thu thập dữ liệu. Sự hợp tác của họ là yếu tố không thể thiếu để tôi hoàn thành công trình này.

Xin chân thành cảm ơn!

TP. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 04 năm 2026

NCS. LÊ HOÀNG BẢO

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Lê Hoàng Bảo, là Nghiên cứu sinh ngành Nội khoa, chuyên ngành Nội tiết, khóa 2021 – 2025, xin cam đoan:

(1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của Thầy TS. BS. Trần Quang Khánh;

(2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;

(3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 28 tháng 04 năm 2026

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

TS. TRẦN QUANG KHÁNH

NCS. LÊ HOÀNG BẢO

MỤC LỤC

Lời cảm ơn	i
Lời cam đoan.....	ii
Danh mục từ viết tắt và thuật ngữ Anh – Việt	v
Danh mục bảng	x
Danh mục hình	xii
Danh mục sơ đồ.....	xiii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	3
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1. Tổng quan về nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2	4
1.2. Adiponectin và mối liên quan với nhồi máu cơ tim cấp.....	7
1.3. Biến thể gen <i>ADIPOQ</i> và mối liên quan với nhồi máu cơ tim cấp	22
1.4. Tổng kết và khoảng trống dữ liệu tại Việt Nam	38
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.1. Thiết kế nghiên cứu	40
2.2. Đối tượng nghiên cứu	40
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	41
2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu	42
2.5. Định nghĩa và phân loại biến số.....	44
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	50
2.7. Quy trình nghiên cứu	61
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu	62
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu.....	66
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ.....	67
3.1. Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu.....	68

3.2. Tần suất biến thể gen <i>ADIPOQ</i> và mối liên quan với nguy cơ NMCTC	72
3.3. Nồng độ adiponectin máu và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	82
3.4. Mối liên quan giữa biến thể gen <i>ADIPOQ</i> và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	86
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	88
4.1. Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu.....	88
4.2. Tần suất biến thể gen <i>ADIPOQ</i> và mối liên quan với nguy cơ NMCTC	89
4.3. Nồng độ adiponectin máu và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	121
4.4. Mối liên quan giữa biến thể gen <i>ADIPOQ</i> và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	124
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI	128
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	131
DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH – VIỆT

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
ACC	American College of Cardiology	Trường môn Tim Hoa Kỳ
ACDC	Adipocyte C1q and collagen domain-containing	Gen chứa miền C1q và collagen trong tế bào mỡ
AdipoR	Adiponectin Receptor	Thụ thể adiponectin
AHA	American Heart Association	Hội Tim Hoa Kỳ
AMPK	Adenosine monophosphate kinase	
APM1	Adipose most abundant gene transcript 1	Gen bản sao phổ biến nhất trong mô mỡ
Apo-A1	Apolipoprotein-A1	
APPL1	Adaptor protein, phosphotyrosine interacting with PH domain and leucine zipper 1	Protein chuyển đổi, phosphotyrosine tương tác với miền PH và leucine zipper 1
ARL15	Adenosine diphosphate-ribosylation factor-like 15	Yếu tố giống ribosyl hóa adenosine diphosphate 15
BMI	Body Mass Index	Chỉ số khối cơ thể
BMV		Bệnh mạch vành
CAMKK	Calcium/calmodulin dependent protein kinase kinase	Protein kinase kinase phụ thuộc calci/calmodulin

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Bệnh tật
CRP	C-reactive protein	Protein phản ứng C
DPP-4	Dipeptidyl peptidase 4	
ĐLC		Độ lệch chuẩn
ĐTĐ		Đái tháo đường
EBP	Enhancer binding protein	Protein liên kết tăng cường
ECG	Electrocardiogram	Điện tâm đồ
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	Độ lọc cầu thận ước tính
EPC	Endothelial progenitor cells	Tế bào tiền thân nội mô
ESE	Exonic-splicing-enhancer	Chất tăng cường ghép nối exonic chức năng
ESC	European Society of Cardiology	Hội Tim châu Âu
FOURIER	Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk	Nghiên cứu thêm về các kết cục Tim mạch vớiỨc chế PCSK9 ở các Đối tượng có Nguy cơ cao
G6Pase	Glucose 6-phosphatase	
GLP-1	Glucagon-like peptide-1	Peptide giống glucagon 1
GLUT-4	Glucose transporter-4	Chất vận chuyển glucose 4
GWAS	Genome-wide association studies	Nghiên cứu liên kết toàn bộ gen

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
HDLc	High Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao
HL	Hepatic lipase	Lipase gan
HOMA-IR	Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance	Đánh giá mô hình cân bằng nội môi về tình trạng đề kháng insulin
HWE	Hardy-Weinberg equilibrium	Cân bằng Hardy-Weinberg
IDF	International Diabetes Federation	Liên đoàn ĐTD Quốc tế
IL	Interleukin	
IRS-1	Insulin receptor substrate-1	Cơ chất thụ thể insulin-1
kDa	kiloDalton	
KTC		Khoảng tin cậy
KTV		Khoảng tứ phân vị
LD	Linkage disequilibrium	Liên kết không cân bằng
LDLc	Low Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp
LKB1	Liver kinase B1	Kinase B1 gan
LPL	Lipoprotein lipase	
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	Protein kinase hoạt hóa bởi mitogen
mRNA	Messenger Ribonucleic Acid	RNA thông tin
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
NCBI	National Center for Biotechnology Information	Trung tâm Thông tin Công nghệ sinh học Quốc gia
NF- κ B	Nuclear factor kappa-light- chain-enhancer of activated B	Yếu tố hạt nhân tăng cường chuỗi nhẹ kappa của các tế bào B hoạt động
NMCTC		Nhồi máu cơ tim cấp
NOV/CCN3	Nephroblastoma OVerexpressed/Cellular Communi-cation Network factor 3	U nguyên bào thận biểu hiện quá mức yếu tố mạng lưới thông tin tế bào 3
NT-proBNP	N-terminal-pro-brain natriuretic peptide	
OR	Odds Ratio	Tỷ số chênh
PCSK9	Proprotein convertase subtilisin/kexin 9	
PEPCK	Phosphoenolpyruvate carboxykinase	
PPAR	Peroxisome proliferator- activated receptor	Thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome
RNA	Ribonucleic acid	
RR	Relative Risk	Nguy cơ tương đối
S1P	Sphingosine 1-phosphate	
SD	Standard deviation	Độ lệch chuẩn
SIRT1	Sirtuin 1	

VIẾT TẮT	TIẾNG ANH	TIẾNG VIỆT
SNP	Single nucleotide polymorphisms	Điểm đa hình nucleotide đơn
SGLT-2i	Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors	Ức chế kênh đồng vận chuyển natri – glucose 2
SREBP	Sterol regulatory element-binding protein	Protein liên kết với yếu tố điều hòa sterol
TB		Trung bình
TNF	Tumor necrosis factor	Yếu tố hoại tử khối u
TV		Trung vị
TZD	Thiazolidinediones	
VCAM-1	Vascular cell adhesion protein-1	Protein bám dính tế bào mạch máu-1
VLDLc	Very Low Density Lipoprotein Cholesterol	Cholesterol lipoprotein tỷ trọng rất thấp
WHF	World Heart Federation	Liên đoàn Tim Thế giới

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1: Một số SNP phổ biến của gen <i>ADIPOQ</i>	24
Bảng 1.2: Nghiên cứu về mối liên quan giữa biến thể gen <i>ADIPOQ</i> và NMCTC ...	33
Bảng 2.1: Định nghĩa biến số	44
Bảng 2.2: Thông tin bộ môi dùng cho phản ứng PCR.....	54
Bảng 2.3: Thành phần cơ bản của phản ứng PCR	54
Bảng 2.4: Chu trình luân nhiệt phản ứng PCR	55
Bảng 2.5: Thành phần phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR.....	56
Bảng 2.6: Thành phần phản ứng chạy cycle sequencing cho gen <i>ADIPOQ</i>	56
Bảng 2.7: Sai lệch chọn lựa.....	65
Bảng 2.8: Sai lệch thông tin	66
Bảng 3.1: Đặc điểm về lâm sàng của dân số tham gia nghiên cứu	68
Bảng 3.2: Đặc điểm về cận lâm sàng của dân số tham gia nghiên cứu	69
Bảng 3.3: Đặc điểm về sử dụng thuốc của dân số tham gia nghiên cứu.....	70
Bảng 3.4: Đặc điểm tổn thương do NMCTC	71
Bảng 3.5: Tần suất kiểu gen của rs266729 và cân bằng Hardy-Weinberg	72
Bảng 3.6: Tần suất kiểu gen của rs2241766 và cân bằng Hardy-Weinberg	74
Bảng 3.7: Tần suất của rs2241766 theo các mô hình phân tích di truyền	75
Bảng 3.8: Tần suất kiểu gen của rs1501299 và cân bằng Hardy-Weinberg	76
Bảng 3.9: Tần suất của rs1501299 theo các mô hình phân tích di truyền	76
Bảng 3.10: Tương tác kiểu gen với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	79
Bảng 3.11: Tương tác alen với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	80
Bảng 3.12: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	81
Bảng 3.13: Tương quan giữa nồng độ Adiponectin máu và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng định lượng	82

Bảng 3.14: So sánh nồng độ Adiponectin máu theo các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng phân nhóm.....	83
Bảng 3.15: Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với rs266729.....	86
Bảng 3.16: Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với rs2241766.....	86
Bảng 3.17: Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với rs1501299.....	87
Bảng 4.1: Tần suất kiểu gen và alen của rs266729 ở nhóm NMCTC.....	90
Bảng 4.2: Tần suất kiểu gen và alen của rs266729 ở nhóm không NMCTC.....	91
Bảng 4.3: Tần suất kiểu gen và alen của rs2241766 ở nhóm NMCTC.....	93
Bảng 4.4: Tần suất kiểu gen và alen của rs2241766 ở nhóm không NMCTC.....	95
Bảng 4.5: Tần suất kiểu gen và alen của rs1501299 ở nhóm NMCTC.....	98
Bảng 4.6: Tần suất kiểu gen và alen của rs1501299 ở nhóm không NMCTC.....	99
Bảng 4.7: Nguy cơ NMCTC của kiểu gen và alen rs266729.....	104
Bảng 4.8: Nguy cơ NMCTC của kiểu gen và alen rs2241766.....	107
Bảng 4.9: Nguy cơ NMCTC của kiểu gen và alen rs1501299.....	111
Bảng 4.10: Mô hình phân tích tương tác kiểu gen với nguy cơ NMCTC.....	115
Bảng 4.11: Nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân có và không có NMCTC.....	121

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Cấu trúc chuỗi đơn của phân tử adiponectin.....	8
Hình 1.2: Ba dạng cấu trúc của adiponectin	8
Hình 1.3: Con đường truyền tín hiệu của thụ thể adiponectin	10
Hình 1.4: Cơ chế cải thiện chuyển hóa glucose của adiponectin.....	12
Hình 1.5: Cơ chế chống xơ vữa động mạch của adiponectin	14
Hình 1.6: Tổ chức gen <i>ADIPOQ</i> và biểu đồ khối liên kết không cân bằng.....	23
Hình 1.7: Vùng nhiễm sắc thể có tín hiệu liên kết với adiponectin.....	27
Hình 2.1: Thang DNA 1kb plus (Thermo Fisher Scientific)	52
Hình 2.2: Kết quả điện di sản phẩm PCR với cặp mồi đặc hiệu ADIPO-729F và ADIPO-729R cho SNP rs266729 của gen <i>ADIPOQ</i>	58
Hình 2.3: Kết quả điện di sản phẩm PCR với cặp mồi đặc hiệu ADIPO-766F và ADIPO-299R cho hai SNP rs1501299, rs2241766 của gen <i>ADIPOQ</i>	59
Hình 2.4: Kết quả phân tích sự thay đổi của SNP rs2241766 theo các kiểu gen T/T, T/G và G/G trên gen <i>ADIPOQ</i>	60
Hình 2.5: Kết quả phân tích sự thay đổi của SNP rs1501299 theo các kiểu gen G/G, G/T và T/T trên gen <i>ADIPOQ</i>	60
Hình 2.6: Kết quả phân tích sự thay đổi của SNP rs266729 theo các kiểu gen C/C, G/G và C/G trên gen <i>ADIPOQ</i>	61
Hình 3.1: Cân bằng liên kết giữa các cặp SNP	78
Hình 4.1: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2	120

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1: Quy trình tiến hành nghiên cứu	62
Sơ đồ 3.1: Sơ đồ tuyển chọn dân số nghiên cứu	67

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 là một bệnh mạn tính không lây đang gia tăng với tốc độ đại dịch trên phạm vi toàn cầu [1]. Theo nghiên cứu Framingham, đái tháo đường làm tăng 2 – 3 lần nguy cơ xơ vữa động mạch, trong đó nhồi máu cơ tim là kết cục xấu nhất [2]. Bên cạnh đó, nghiên cứu East – West thực hiện ở Phần Lan đã chứng minh rằng nguy cơ nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tương tự như bệnh nhân không đái tháo đường típ 2 có tiền căn nhồi máu cơ tim, điều này phản ánh mối liên hệ chặt chẽ giữa đái tháo đường típ 2 và nhồi máu cơ tim [3]. Mặc dù tiến bộ trong kiểm soát các yếu tố nguy cơ kinh điển như đường huyết, huyết áp, lipid máu và lối sống đã làm giảm đáng kể tỷ lệ nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2, nhưng tỷ lệ mắc và tử vong do nhồi máu cơ tim ở nhóm bệnh nhân này vẫn còn cao so với dân số chung [4]. Trong bối cảnh đó, các yếu tố di truyền ngày càng được quan tâm như những yếu tố tiềm tàng làm gia tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim [5, 6], song vai trò của chúng vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Vì vậy, nghiên cứu yếu tố di truyền có thể mở ra những cơ hội quan trọng trong sàng lọc nguy cơ, tiên lượng và cá thể hóa điều trị [6].

Adiponectin là một protein có nguồn gốc từ mô mỡ trong cơ thể, với đặc tính chống xơ vữa, chống viêm và tăng nhạy cảm với insulin [5, 7, 8]. Gen *ADIPOQ*, mã hóa cho adiponectin, nằm trên nhiễm sắc thể 3q27 – vùng được xác lập là có liên quan đến nguy cơ đái tháo đường típ 2 và các bệnh lý tim mạch [7]. Điều này cho thấy gen *ADIPOQ* có tiềm năng góp phần vào cơ sở di truyền của nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Trên cơ sở đó, một số biến thể trong gen *ADIPOQ* đã được nghiên cứu, trong đó, được quan tâm nhiều nhất là rs266729 (c.-11377 C/G), rs2241766 (c.45 T/G) và rs1501299 (c.214+62 G/T).

Đối với rs266729 (c.-11377 C/G), Stenvinkel [9] phát hiện có giảm nguy cơ bệnh mạch vành; nhưng Zhang [10], Cheong [11] và Chiodini [12] lại nhận thấy rằng không có mối liên kết đáng kể nào với bệnh tim mạch. Đối với rs2241766 (c.45 T/G), Pischon [13] và Jung [14] không xác định được mối liên kết nào giữa SNP này với

nguy cơ bệnh mạch vành; ngược lại Du [15], Oliveira [16] và Mofarrah [17] ghi nhận rằng rs2241766 làm tăng đáng kể nguy cơ bệnh mạch vành; còn Chang [18] lại kết luận biến thể này liên quan đến giảm nguy cơ bệnh mạch vành. Đối với rs1501299 (c.214+62 G/T), Bacci [6] và Esteghamati [19] phát hiện giảm nguy cơ bệnh mạch vành; tuy nhiên Mohammadzadeh [20] lại báo cáo gây tăng nguy cơ bệnh mạch vành; ngược lại Foucan [21] phát hiện ra rằng không có mối liên kết đáng kể nào giữa rs1501299 và bệnh mạch vành ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Những khác biệt này có thể do ảnh hưởng của yếu tố chủng tộc, địa lý, phương pháp nghiên cứu và cỡ mẫu. Điều đó cho thấy sự cần thiết phải tiếp tục nghiên cứu ở những quần thể khác nhau nhằm làm sáng tỏ vai trò thực sự của các biến thể gen *ADIPOQ* đối với nhồi máu cơ tim.

Bên cạnh các yếu tố di truyền, nồng độ adiponectin máu – với đặc tính chống viêm và chống xơ vữa mạnh mẽ – được kỳ vọng là một dấu ấn sinh học tiềm năng để đánh giá nguy cơ và mức độ nặng của biến cố tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Tuy nhiên, các bằng chứng y văn hiện nay về mối liên quan giữa nồng độ adiponectin và nhồi máu cơ tim cấp vẫn còn nhiều mâu thuẫn. Đáng chú ý là sự xuất hiện của hiện tượng “nghịch lý adiponectin”, khi nồng độ chất này tăng cao bất thường trong giai đoạn cấp của nhồi máu cơ tim [22, 23], được lý giải như phản ứng bù trừ của cơ thể trước tình trạng stress tim mạch nặng hoặc do sụt giảm độ thanh thải khi có tổn thương gan, thận đi kèm [24].

Đặc biệt, lĩnh vực này vẫn chưa được nghiên cứu ở quần thể người Việt Nam với đặc điểm sinh học và di truyền riêng biệt. Chính vì vậy, việc thực hiện nghiên cứu nhằm xác định tần suất các biến thể gen *ADIPOQ*, đo lường nồng độ adiponectin máu và khảo sát mối liên quan của chúng với nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 là cần thiết và cấp bách. Kết quả nghiên cứu được kỳ vọng sẽ đóng góp thêm bằng chứng khoa học mới cho y văn, phù hợp với xu hướng ứng dụng y học chính xác trong tiên đoán, dự phòng và điều trị nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 Việt Nam.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

1. Xác định tần suất của biến thể gen *ADIPOQ* và khảo sát mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* với nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2.
2. Xác định nồng độ adiponectin máu và khảo sát mối liên quan của nồng độ adiponectin với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có và không có nhồi máu cơ tim cấp.
3. Khảo sát mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có và không có nhồi máu cơ tim cấp.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tổng quan về nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

1.1.1. Dịch tễ học

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là một yếu tố nguy cơ của nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC), gây ra tỷ lệ tử vong và bệnh tật cao hơn đáng kể so với người có đường huyết bình thường. Tình trạng tăng đường huyết mạn tính và kháng insulin là các yếu tố chính thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch và làm tổn thương mạch máu. Điều này làm gia tăng nguy cơ hình thành mảng xơ vữa và dẫn đến việc hình thành huyết khối gây tắc nghẽn động mạch vành [25].

Nghiên cứu Framingham chỉ ra rằng ĐTĐ làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch lên 2 – 3 lần [2]. Đáng chú ý, bệnh nhân ĐTĐ típ 2 chưa có tiền sử bệnh mạch vành có nguy cơ biến cố mạch vành nghiêm trọng, bao gồm hơn 20% nguy cơ NMCTC lần đầu trong 10 năm kể từ khi mắc ĐTĐ típ 2, tương tự như bệnh nhân không ĐTĐ típ 2 đã có bệnh mạch vành [3, 25].

1.1.2. Đặc điểm lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng của NMCTC thường bao gồm đau dữ dội, cảm giác thắt chặt hoặc nặng ở ngực, đau lan tỏa đến vai trái và cánh tay trái, cổ hoặc hàm, kéo dài trên 30 phút [26]. Một số bệnh nhân có thể cảm thấy khó thở, mệt mỏi, đổ mồ hôi, buồn nôn hoặc chóng mặt. Khoảng 64% các trường hợp NMCTC có thể không xuất hiện cơn đau ngực rõ ràng, đặc biệt là ở người già hoặc những người có bệnh lý ĐTĐ, được gọi là NMCTC "im lặng" [27, 28].

1.1.3. Tiên lượng và diễn tiến

Ngoài việc làm tăng nguy cơ xảy ra NMCTC, ĐTĐ típ 2 còn ảnh hưởng tiêu cực đến quá trình hồi phục sau NMCTC. Bệnh nhân mắc ĐTĐ típ 2 có xu hướng tăng tỷ lệ tử vong trong giai đoạn cấp của NMCTC cũng như sau khi xuất viện [29]. Ngoài ra, suy tim cấp hoặc sốc tim gây ra hơn 80% tỷ lệ tử vong trong bệnh viện, còn rối loạn nhịp và dẫn truyền chiếm gần 20% tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ [25].

Nghiên cứu của Yusuf và cộng sự [30] từ dữ liệu của nghiên cứu INTERHEART, với sự tham gia của hơn 52 quốc gia, cho thấy ĐTD cấp 2 là một yếu tố nguy cơ mạnh nhất đối với NMCTC trên toàn cầu. Nghiên cứu này đã khẳng định rằng bệnh nhân ĐTD cấp 2 có nguy cơ phát triển NMCTC cao gấp ba lần và tử vong cao hơn đáng kể ngay cả khi được can thiệp bằng các phương pháp điều trị tiên tiến như đặt stent hoặc sử dụng thuốc chống kết tập tiểu cầu.

Nghiên cứu của Marenzi [29] (2019) phân tích dữ liệu từ 93.569 bệnh nhân NMCTC tại Mỹ và phát hiện rằng, sau khi điều chỉnh các yếu tố gây nhiễu, bệnh nhân ĐTD cấp 2 vẫn có nguy cơ tử vong cao hơn đáng kể so với những người không mắc bệnh. Điều này cho thấy, mặc dù có sự tiến bộ trong điều trị NMCTC, bệnh nhân ĐTD cấp 2 vẫn đối diện với nguy cơ tử vong và biến chứng cao hơn.

1.1.4. Mối liên quan giữa đái tháo đường cấp 2 và nhồi máu cơ tim cấp

Tình trạng tăng đường huyết cấp tính trong NMCTC có liên quan độc lập với tỷ lệ dòng chảy Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) cấp 3 thấp hơn trước can thiệp mạch vành qua da (PCI) thì đầu, suy giảm dòng chảy thượng tâm mạc sau đặt stent, và hiện tượng "không tái tưới máu". Ngoài ra, tăng đường huyết còn có thể gây tăng sản xuất các gốc tự do từ oxy và kích hoạt các yếu tố tiền viêm, cũng như liên quan đến nguy cơ tổn thương thận cấp. Bên cạnh đó, tăng đường huyết cũng liên quan đến suy giảm chức năng thất trái, kích thích nhồi máu lớn hơn và nguy cơ suy tim cấp, sốc tim [25].

Ngược lại, trong giai đoạn NMCTC, các hormone đối kháng insulin (như catecholamine, hormone tăng trưởng, glucagon và cortisol) được giải phóng, gây tăng đường huyết và tăng acid béo tự do. Điều này dẫn đến tăng tân tạo đường ở gan và giảm hấp thu glucose qua trung gian insulin ở ngoại vi, làm trầm trọng thêm tình trạng kháng insulin, và tạo ra những thách thức trong việc kiểm soát đường huyết trong và sau giai đoạn cấp [25].

1.1.5. Yếu tố nguy cơ của nhồi máu cơ tim

1.1.5.1. Yếu tố nguy cơ không thể thay đổi được

Tuổi: Nguy cơ NMCTC tăng theo tuổi. Nam giới từ 40 tuổi trở lên có nguy cơ xuất hiện bệnh động mạch vành là 49%, trong khi nữ giới là 32% [31].

Giới tính: Nam giới có nguy cơ NMCTC cao hơn nữ giới, đặc biệt ở độ tuổi dưới 65. Sự khác biệt này giảm dần sau mãn kinh do thay đổi hormone [31].

Tiền sử gia đình: Tiền sử bệnh động mạch vành hoặc NMCTC trong gia đình, đặc biệt là người thân bậc một (cha mẹ, anh chị em) mắc bệnh sớm (nam trước 55 tuổi, nữ trước 65 tuổi) [31].

Yếu tố di truyền: Các biến thể gen, đặc biệt là tương tác đa gen có thể giải thích 40–60% tính di truyền của bệnh NMCTC [32].

1.1.5.2. Yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được

Tăng huyết áp: Tăng huyết áp là một yếu tố nguy cơ chính gây NMCTC, đặc biệt khi huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg [31].

Rối loạn lipid máu: LDLc cao, HDLc thấp, và tỷ lệ ApoB/ApoA1 cao là những yếu tố nguy cơ chính cho NMCTC [31].

Đái tháo đường: Đái tháo đường làm tăng nguy cơ NMCTC gấp 2–4 lần và thường đi kèm với tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và béo phì [31].

Hút thuốc lá: Hút thuốc làm tăng nguy cơ NMCTC gấp 3 lần ở nam giới và 6 lần ở nữ giới so với người không hút. Ngừng hút thuốc trong vòng 1–2 năm có thể giảm nguy cơ [31].

Lối sống ít vận động: Là yếu tố nguy cơ quan trọng và có thể điều chỉnh được. Việc tập thể dục thường xuyên làm giảm đáng kể nguy cơ NMCTC [31].

Béo phì: Béo phì, đặc biệt là béo bụng, có liên quan đến tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và ĐTĐ, tất cả đều làm tăng nguy cơ NMCTC [31].

Chế độ ăn uống không lành mạnh: Chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa, cholesterol cao, và ít trái cây, rau củ làm tăng nguy cơ NMCTC [31].

Căng thẳng tâm lý: Stress kéo dài, đặc biệt khi kết hợp với các yếu tố nguy cơ khác, làm tăng nguy cơ NMCTC [31].

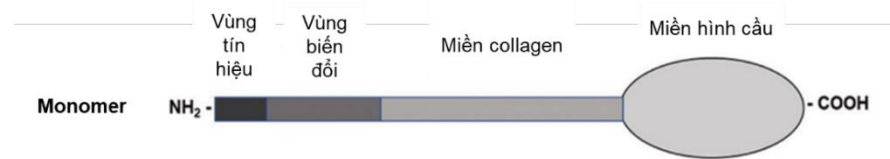
Cần nhấn mạnh rằng, trong phổ các yếu tố nguy cơ của NMCTC, ĐTĐ típ 2 không chỉ đơn thuần là một yếu tố riêng lẻ mà giữ một vị trí trung tâm đặc biệt. Nó vừa là một yếu tố nguy cơ độc lập, có khả năng tự thân thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch thông qua các rối loạn chuyển hóa, tình trạng viêm hệ thống mạn tính và rối loạn chức năng nội mạc, ngay cả khi các yếu tố nguy cơ khác được kiểm soát. Quan trọng hơn, ĐTĐ típ 2 còn có tác động cộng hưởng, đóng vai trò như một yếu tố khuếch đại mạnh mẽ ảnh hưởng bất lợi của các yếu tố nguy cơ đồng mắc. Chính vai trò kép này đã đặt bệnh nhân ĐTĐ típ 2 vào một trạng thái nguy cơ tim mạch thường trực và nặng nề, biến họ thành một thực thể lâm sàng đặc biệt, đòi hỏi những chiến lược tiên đoán và dự phòng chuyên biệt.

1.2. Adiponectin và mối liên quan với nhồi máu cơ tim cấp

1.2.1. Cấu trúc của adiponectin

Adiponectin được xác định lần đầu tiên vào năm 1995, bởi Scherer PE và cộng sự tại Đại học Rockefeller (Hoa Kỳ) [33]. Đây là một protein có khối lượng 30-kDa, cấu tạo gồm 244 acid amin, được sản xuất chủ yếu bởi tế bào mỡ ở mô mỡ trắng, ngoài ra còn được tạo ra từ tế bào nội mô, cơ vân, cơ tim và tủy xương [34, 35]. Adiponectin chiếm khoảng 0,01% tổng lượng protein huyết tương, với nồng độ bình thường khoảng 5-10 $\mu\text{g/mL}$ [35-38], cao hơn 3 đến 6 lần so với leptin, insulin và các interleukins khác [39]. Adiponectin được đào thải chủ yếu qua gan và một phần qua thận, với thời gian bán hủy khoảng 75 phút [24].

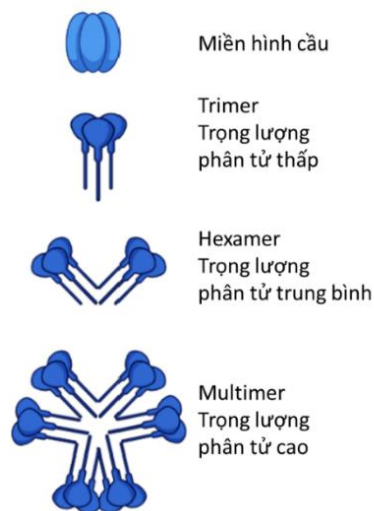
Về mặt cấu trúc, adiponectin được tạo thành từ các chuỗi đơn (monomer), bao gồm 4 phần chính: vùng tín hiệu ở đầu tận NH_2 , vùng biến đổi đặc hiệu theo từng chủng loài, miền collagen và miền hình cầu ở đầu tận COOH , tương đồng với bỏ thể miễn dịch C1q [40] (**Hình 1.1**). Ba miền hình cầu từ Pro104 đến Asn244, được định vị bởi các đầu tận N và C (hai monomer liền kề nhau), được kết nối bằng bản lề Pro104-Tyr109, đóng vai trò là liên kết giữa hai monomer. Chuỗi đơn trimer này được bao phủ bởi một cấu trúc hình chuông và mỗi phần hình cầu chứa khoảng 10 dây xoắn. Cấu trúc này giống với cấu trúc màng của các protein thuộc gia đình C1q và cấu trúc ba chiều của các protein thuộc gia đình yếu tố hoại tử khối u (TNF) [36].



Hình 1.1: Cấu trúc chuỗi đơn của phân tử adiponectin

Nguồn: Nguyen (2020)[40]

Adiponectin có thể tồn tại trong huyết tương ở dạng mảnh hình cầu, nhưng đa số ở dạng hoàn chỉnh [41], bao gồm trimer (trọng lượng phân tử thấp, khoảng 90 kDa), hexamer (trọng lượng phân tử trung bình, khoảng 180 kDa), hoặc multimer (trọng lượng phân tử cao, 360 – 540 kDa) (**Hình 1.2**). Dữ liệu gần đây cho thấy dạng trọng lượng phân tử cao có tác dụng chủ yếu trong các mô trao đổi chất, là một dấu ấn sinh học nổi bật chống lại hội chứng chuyển hóa, vì đây là dạng mạnh nhất trong việc kích hoạt AMPK (Adenosine monophosphate kinase) [38, 42].



Hình 1.2: Ba dạng cấu trúc của adiponectin

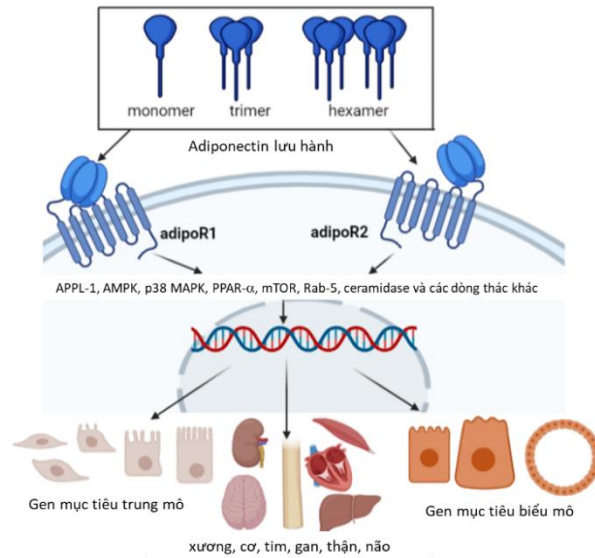
Nguồn: Khoramipour (2021)[36]

Adiponectin có hai thụ thể chính là AdipoR1 và AdipoR2 [43]. Cả hai đều là protein với 7 miền xuyên màng, với đầu tận N nội bào và đầu tận C ngoại bào (**Hình 1.3**), có cấu trúc phân tử tương tự nhau. AdipoR1 có ái lực cao đối với adiponectin hình cầu, và có ái lực thấp đối với adiponectin toàn phần. Ngược lại, AdipoR2 có ái lực cao đối với dạng adiponectin trọng lượng phân tử cao toàn phần [39, 44].

Adiponectin liên kết với các thụ thể AdipoR1 và AdipoR2 để kiểm soát năng lượng, phản ứng viêm, độ nhạy cảm với insulin và quá trình đốt cháy chất béo trong cơ thể [45, 46]. Các nghiên cứu can thiệp sử dụng RNA kích thước nhỏ xác nhận sự hiện diện của AdipoR1 và AdipoR2 là cần thiết cho sự gắn kết của adiponectin vào bề mặt màng tế bào trong các tế bào nuôi cấy. Sự mất gắn kết và tác dụng của chúng được thể hiện ở chuột mất thụ thể AdipoR1/AdipoR2, chứng minh rằng AdipoR1 và AdipoR2 đại diện cho các thụ thể adiponectin thiết yếu trong cơ thể.

Về mặt di truyền, mỗi thụ thể AdipoR1 và AdipoR2 được mã hóa bởi các gen riêng biệt. Ở người, gen mã hóa cho AdipoR1 nằm trên nhiễm sắc thể số 1, vị trí 1p36.13-q41, trong khi gen mã hóa cho AdipoR2 nằm trên nhiễm sắc thể số 12, vị trí 12p13.31 [40]. Adiponectin liên kết với đầu tận C ngoại bào của thụ thể adiponectin, trong khi đầu N của thụ thể gắn với một protein thích nghi (protein chuyển đổi, phosphotyrosine tương tác với miền PH và leucine zipper 1, gọi tắt là APPL1) (**Hình 1.3**). AdipoR1 được biểu lộ rộng rãi ở cơ vân, nguyên bào sợi hoạt dịch, tế bào nội mô và tế bào tâm nhĩ, có vai trò kích thích protein kinase hoạt hóa adenosin mono phosphate (AMPK) [41]. Ngược lại, AdipoR2 được biểu hiện chủ yếu ở gan, có vai trò hoạt hóa các thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome loại alpha (PPAR- α), nhờ đó làm tăng độ nhạy cảm với insulin [41]. Mặt khác, nồng độ insulin trong máu có thể điều hòa biểu lộ các thụ thể adiponectin [47].

Bằng các kỹ thuật nhân bản tiên tiến, Hug và cộng sự (2004) đã phân lập một thụ thể adiponectin thứ ba, được biểu lộ trong các tế bào nội mô mạch máu và cơ trơn. Điều thú vị là thụ thể này giống hệt với phân tử cadherin đơn độc, T-cadherin; đã được biết là có tương quan với sự tiến triển của quá trình xơ vữa động mạch. T-cadherin là một thụ thể đặc biệt vì nó thiếu các miền nội bào và xuyên màng [39, 48]. Gần đây, protein T-cadherin còn được tìm thấy ở động mạch chủ, tim, cơ vân, trong vi mạch của võng mạc và thận [39]. Cơ chế chính xác mà T-cadherin ảnh hưởng đến tín hiệu nội bào vẫn chưa rõ ràng, nhưng có lẽ thụ thể này cần tương tác với các protein xuyên màng trong một vài chức năng sinh lý [49].



Hình 1.3: Con đường truyền tín hiệu của thụ thể adiponectin

Nguồn: Khoramipour (2021)[36]

1.2.2. Chức năng của adiponectin

1.2.2.1. Chuyển hóa glucose

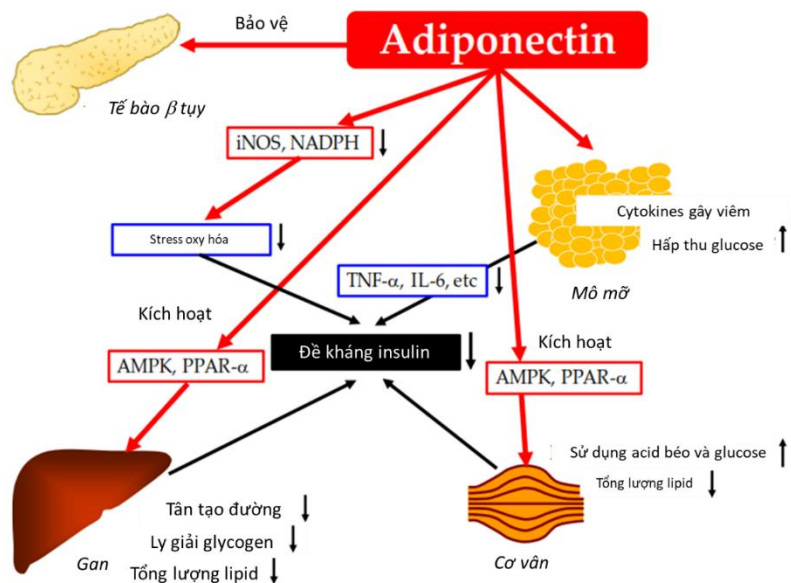
Cải thiện đề kháng insulin thông qua giảm viêm và stress oxy hóa: Đặc tính kháng viêm của adiponectin có thể là cơ chế chính tạo nên tác dụng giảm đề kháng insulin và các bệnh lý mạch máu. Adiponectin đã được báo cáo là làm giảm mRNA và protein của CRP và ức chế tín hiệu nhân yếu tố κB (NF- κB) và sự tiết $\text{TNF}\alpha$ từ đại thực bào [38]. Adiponectin ngăn chặn sự kết dính của bạch cầu đơn nhân với các tế bào nội mô động mạch chủ và sự biểu hiện của một số phân tử bám dính [38]. Sự kích thích IL-10 và đối kháng thụ thể IL-1 có liên quan đến tác dụng chống viêm của adiponectin trong bạch cầu đơn nhân, đại thực bào và tế bào đuôi gai [50]. Adiponectin ngăn chặn stress oxy hóa và nitrat hóa bằng cách ức chế enzyme tổng hợp oxyt cảm ứng và ngăn chặn sự biểu lộ của tiểu đơn vị oxydase nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), giúp cải thiện tình trạng đề kháng insulin. Hơn nữa, adiponectin cải thiện tình trạng kháng insulin ở gan và cơ vân thông qua hoạt hóa AMPK và $\text{PPAR}\alpha$ [38].

Bảo vệ tế bào β tụy: Adiponectin ngăn ngừa quá trình chết tế bào theo chương trình do cytokine gây viêm trong tế bào nuôi cấy, duy trì khối lượng tế bào và cân bằng nội môi glucose ở chuột thực nghiệm mắc ĐTĐ típ 1 [51]. Chuột thiếu adiponectin dễ bị chết tế bào β theo chương trình [52]. Thông qua các thụ thể AdipoR1 và AdipoR2, adiponectin kích thích quá trình khử acyl của ceramide, tạo ra sphingosine sau khi chuyển đổi thành sphingosine 1-phosphate (S1P) nhờ sphingosine kinase, kết quả là thúc đẩy sự tồn tại của khối tế bào β chức năng [53].

Tăng tiêu thụ glucose và oxy hóa acid béo tại cơ vân: Adiponectin có thể cải thiện việc tiêu thụ glucose và quá trình oxy hóa acid béo trong tế bào cơ vân [38]. Adiponectin còn làm tăng chuyển vị glucose transporter-4 (GLUT-4) và hấp thu glucose vào tế bào cơ vân chuột [54]. Những tác dụng này chủ yếu thông qua việc kích hoạt AMPK trong cơ vân. Ngoài ra, người ta còn cho rằng adiponectin làm giảm tình trạng đề kháng insulin bằng cách giảm tổng lượng lipid trong cơ ở đối tượng béo phì [38].

Giảm sản xuất glucose tại gan: Adiponectin cải thiện tình trạng kháng insulin tại gan và toàn thân thông qua việc kích hoạt các con đường AMPK và PPAR α [55]. Adiponectin ngăn chặn cả quá trình ly giải glycogen và tân tạo glucose bằng cách giảm các enzyme kiểm soát việc sản xuất glucose ở gan, chẳng hạn như glucose-6-phosphatase (G6Pase) và phosphoenolpyruvate carboxy kinase (PEPCK) [38]. Bên cạnh đó, adiponectin ức chế sản xuất glucose bằng cách làm giảm sự sẵn có của các cơ chất tạo nên glucose [56]. Adiponectin còn kích thích quá trình oxy hóa acid béo, làm giảm khả năng tạo glucose tại gan [38], giảm triglycerides trong gan và cơ, cuối cùng làm tăng độ nhạy insulin [57].

Tăng hấp thu glucose vào tế bào mỡ: Adiponectin kích hoạt AMPK trong tế bào mỡ, từ đó giúp tăng cường hấp thu glucose [38]. Adiponectin nhắm trực tiếp vào cơ chất thụ thể insulin-1 (insulin receptor substrate-1, IRS-1). IRS-1 đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa insulin để hấp thu glucose ở tế bào mỡ, nồng độ IRS-1 giảm có liên quan đáng kể đến tình trạng đề kháng insulin và ĐTĐ típ 2 [38].



Hình 1.4: Cơ chế cải thiện chuyển hóa glucose của adiponectin

Nguồn: Yanai (2019)[38]

1.2.2.2. Chuyển hóa lipid

Tăng cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDLc): Hầu như tất cả các nghiên cứu trước đây đều báo cáo rằng adiponectin huyết thanh, đặc biệt là adiponectin trọng lượng phân tử cao, có mối tương quan thuận với mức HDLc [38]. Adiponectin đã được chứng minh là làm tăng HDLc thông qua việc tăng sản xuất apo-A1 ở gan, là apolipoprotein chính của HDL [58]. Sự gia tăng HDLc do adiponectin gây ra liên quan đến việc điều chỉnh giảm hoạt động của lipase tại gan (hepatic lipase, HL), cũng như kích hoạt lipoprotein lipase (LPL) và/hoặc cải thiện tình trạng kháng insulin [38].

Giảm triglycerides: Adiponectin huyết thanh đã được báo cáo là có mối tương quan thuận với nồng độ và hoạt động lipoprotein lipase (LPL) ở trạng thái đói, có thể do adiponectin giảm apo-CIII huyết thanh, một chất có vai trò ức chế LPL [38]. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng LPL được chuyển đến bề mặt tế bào nội mô của mạch máu ở tim, cơ và mô mỡ, thủy phân triglycerides trong các lipoprotein giàu triglycerides bao gồm chylomicron và VLDL [59]. Ngoài ra, adiponectin còn liên quan đến việc tăng biểu hiện thụ thể VLDL (VLDL-R) trong cơ vân, dẫn đến tăng dị hóa VLDL [60].

Ảnh hưởng đối với cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDLc) và các lipid sinh xơ vữa khác: Phần lớn các nghiên cứu cho thấy không có mối liên hệ nào giữa adiponectin tuần hoàn và LDLc [38]. LDLc nhỏ đậm đặc được xem là yếu tố nguy cơ quan trọng đối với các bệnh tim mạch, nồng độ chất này được báo cáo là có liên quan đến mức triglycerides tăng và mức HDLc thấp, tạo thành đặc điểm chung của rối loạn lipid máu ở ĐTĐ típ 2 và hội chứng chuyển hóa [61]. Sự cải thiện triglycerides và HDLc qua trung gian adiponectin có thể làm giảm LDLc nhỏ đậm đặc gây xơ vữa. Các lipoprotein tàn dư còn lại có nguồn gốc từ VLDL và chylomicron, rất giàu triglycerides, có thể tăng cường nguy cơ xơ vữa động mạch [62]. Trong bối cảnh đó, thông qua việc giảm triglycerides, adiponectin có thể chống lại các lipoprotein tàn dư này, góp phần vào tác dụng chống xơ vữa động mạch [38].

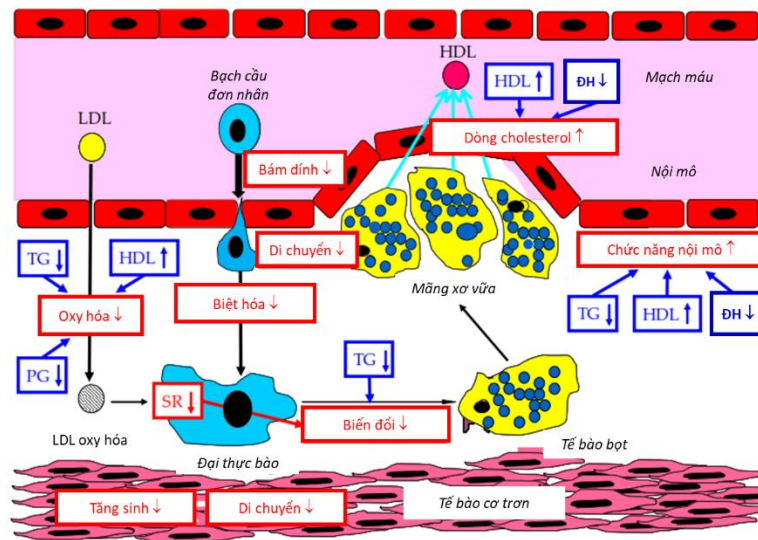
1.2.2.3. Viêm và xơ vữa động mạch

Cải thiện chức năng nội mô: Adiponectin ức chế sự tương tác giữa bạch cầu và tế bào nội mô bằng cách giảm E-selectin và phân tử bám dính tế bào mạch máu do TNF- α , resistin và IL-8 gây ra, cũng như tăng nitric oxide nội mô, dẫn đến suy giảm sự gắn kết của bạch cầu đơn nhân vào tế bào nội mô [34]. Người ta đã chứng minh rằng sự gia tăng triglycerides và giảm HDLc làm giảm hoạt động và biểu hiện của men nitric oxide synthase nội mô và phá vỡ tính toàn vẹn của nội mô mạch máu do stress oxy hóa [63]. Do đó, adiponectin làm giảm triglycerides, tăng HDLc và cải thiện chuyển hóa glucose có thể cải thiện chức năng nội mô [38].

Ức chế tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu: Sự tăng sinh và di chuyển nhanh chóng của các tế bào cơ trơn mạch máu về phía nội mạc góp phần làm dày nội mạc động mạch và phát triển xơ vữa động mạch. Bằng cách ức chế một số yếu tố tăng trưởng xơ vữa, bao gồm yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi cơ bản và yếu tố tăng trưởng biểu bì gắn với heparin, adiponectin ngăn chặn sự tăng sinh và di chuyển của tế bào cơ trơn mạch máu [38].

Ức chế hình thành tế bào bọt: Adiponectin đã được báo cáo là có tác dụng điều chỉnh tăng sự biểu hiện của thụ thể màng trong đại thực bào ở người và tăng cường dòng cholesterol ngược thoát ra từ các tế bào bọt, từ đó tạo ra HDLc. Adiponectin ức

chế rõ rệt sự hình thành tế bào bọt trong các đại thực bào bị oxy hóa ở bệnh nhân ĐTĐ, nguyên nhân chủ yếu là do sự tăng thải cholesterol [64]. Trong thực nghiệm, việc khử AdipoR1 trong đại thực bào ở bệnh nhân ĐTĐ sẽ đẩy nhanh quá trình hình thành tế bào bọt do LDLc bị oxy hóa [64].



Hình 1.5: Cơ chế chống xơ vữa động mạch của adiponectin

Nguồn: Yanai (2019)[38]

1.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ adiponectin

1.2.3.1. Các yếu tố không thay đổi được

Nồng độ adiponectin dao động khoảng 20% trong 24 giờ, giảm nhẹ trong đêm cho đến mức tối thiểu vào sáng sớm [65]. Có sự khác biệt về nồng độ adiponectin tùy theo sắc tộc và giới tính; giá trị ở người da trắng cao hơn ở người gốc Ấn-Á [66] và ở phụ nữ cao hơn nam giới, có khả năng do tác động của estrogen đối với mô mỡ [36, 38, 67]. Bên cạnh đó, nồng độ adiponectin máu cũng có xu hướng tăng theo tuổi đối với cả hai giới [24, 34].

1.2.3.2. Các yếu tố thay đổi được

Mặc dù được sản xuất bởi các tế bào mỡ nhưng nồng độ adiponectin máu lại có mối tương quan nghịch với tổng khối mỡ trong cơ thể, đặc biệt là mỡ nội tạng [39]. Một số yếu tố liên quan đến hiện tượng viêm mô mỡ ở người béo phì, bao gồm

yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) và các gốc oxy phản ứng, đã được báo cáo là làm giảm nồng độ mRNA của adiponectin và ngăn chặn việc sản xuất adiponectin trong tế bào mỡ [39]. Ngược lại, trong số các yếu tố phiên mã, thụ thể kích hoạt tăng sinh peroxisome (PPAR)- γ được xác định là yếu tố điều hòa dương tính mạnh nhất đối với adiponectin [39].

a. Cân nặng

Nồng độ adiponectin huyết tương giảm đáng kể ở những bệnh nhân béo phì, đặc biệt là những người béo phì trung tâm, phụ nữ tiền mãn kinh, hậu mãn kinh, người già và người ĐTĐ [42]. Mối liên quan giữa béo phì và nồng độ adiponectin thấp gợi ý khả năng adiponectin đóng vai trò là dấu ấn sinh học cho hội chứng chuyển hóa. Các tổng quan hệ thống và phân tích gộp cho thấy nồng độ adiponectin máu gia tăng đáng kể theo sau phẫu thuật béo phì [68], sử dụng sibutramine (một loại thuốc chống béo phì) [69] và áp dụng chế độ ăn ít calo [70].

b. Vận động

Vận động có thể góp phần làm tăng nồng độ adiponectin máu. Trong một nghiên cứu, 25 bệnh nhân (BMI trung bình: 24,6 kg/m²; tuổi trung bình: 39; cholesterol toàn phần trung bình: 226 mg/dL; triglycerides trung bình: 149 mg/dL) không có hội chứng chuyển hóa, ĐTĐ và tăng huyết áp, thực hiện một chương trình tập thể dục kéo dài 16 tuần có giám sát (60 phút/ngày, 2 – 3 lần/tuần) với cường độ tập luyện trung bình. Kết quả cho thấy nồng độ adiponectin tăng đến 51% ở tuần thứ 16 [71]. Một số phân tích gộp khác cũng khẳng định tập thể dục làm tăng đáng kể adiponectin huyết thanh [72-74].

c. Dinh dưỡng

Chế độ ăn Địa Trung Hải, với hàm lượng ngũ cốc nguyên hạt cao, carbohydrate có chỉ số đường huyết thấp, chất xơ, chất béo không bão hòa, rau và trái cây, lượng vừa phải sữa và cá, giảm thịt đỏ, bánh kẹo và chất béo bão hòa, cho thấy làm tăng nồng độ adiponectin máu [36].

Trong một phân tích gộp 20 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên ($n = 1270$ bệnh nhân ĐTĐ típ 2), nhóm được bổ sung vitamin D không có khác biệt về nồng độ adiponectin so với nhóm chứng [75].

Một phân tích gộp khác đánh giá tác động của việc bổ sung vitamin K đối với mô hình cân bằng nội môi về tình trạng kháng insulin (HOMA-IR), nồng độ glucose và insulin huyết tương đói, CRP, adiponectin, leptin hoặc IL-6. Tổng cộng có 8 thử nghiệm với 1077 người tham gia đáp ứng tiêu chí thu nhận. Việc bổ sung vitamin K không ảnh hưởng đến độ nhạy insulin khi được đo bằng HOMA-IR, nồng độ glucose và insulin huyết tương lúc đói, CRP, adiponectin, leptin và IL-6 [76].

Resveratrol là một polyphenol không chứa flavonoid tồn tại trong tự nhiên dưới dạng phytoalexin. Vỏ và thân của *Vitis vinifera* L. (Vitaceae) là nguồn giàu hợp chất này nhất. Một phân tích gộp các thử nghiệm khảo sát vai trò của việc bổ sung resveratrol đối với adipokine, cho thấy sự cải thiện đáng kể nồng độ adiponectin trong huyết thanh sau khi bổ sung resveratrol [77].

Astaxanthin là một carotenoid có sắc tố đỏ tự nhiên được phân loại là xanthophyll, được tìm thấy trong vi tảo, cá hồi, và tôm. Trong một nghiên cứu trên 61 người, tuổi trung bình 25 – 60, triglycerides máu khi đói 120 – 200 mg/dL, không béo phì, không mắc ĐTĐ và tăng huyết áp, sử dụng astaxanthin có đối chứng giả được ở các liều 0, 6, 12, 18 mg/ngày trong 12 tuần gây tăng nồng độ adiponectin trong huyết thanh và tương quan tích cực với những thay đổi của HDLc, không phụ thuộc vào tuổi và BMI [78]. Canas và cộng sự [79] so sánh tác dụng của việc bổ sung hỗn hợp carotenoid (chứa β -carotene, α -carotene, lutein, zeaxanthin, lycopene, astaxanthin và γ -tocopherol) với giả dược trong 6 tháng ở 20 trẻ béo phì (6 nam và 14 nữ), tuổi trung bình $10,5 \pm 0,4$. Kết quả cho thấy hỗn hợp carotenoid làm tăng tổng lượng adiponectin và adiponectin trọng lượng phân tử cao so với giả dược.

Trong phân tích gộp gồm 14 nghiên cứu ở người trưởng thành mắc ĐTĐ và tiền ĐTĐ ($n = 685$), bổ sung acid béo omega-3 làm tăng adiponectin lên $0,48 \mu\text{g/mL}$ [80]. Một phân tích gộp khác ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 ($n = 335$), omega-3 làm tăng adiponectin lên $0,57 \mu\text{g/mL}$ [81].

d. Thuốc

Một tổng quan hệ thống tóm tắt bằng chứng về tác dụng của TZD (thiazolidinediones) (bao gồm pioglitazone và rosiglitazone) đối với nồng độ adiponectin lưu hành, chứng minh rằng có sự gia tăng adiponectin đáng kể (80-178%) sau khi điều trị bằng TZD [82]. Hơn nữa, việc ngừng sử dụng pioglitazone có liên quan đến sự sụt giảm adiponectin sau đó [83]. Người ta cho rằng hiệu quả chống đề kháng insulin của TZD phần nào liên quan đến adiponectin [42].

Trong một phân tích gộp 18 nghiên cứu đoàn hệ ở người ĐTĐ típ 2 châu Á và da trắng từ năm 2004 đến 2013 [84], nồng độ adiponectin trong huyết thanh sau điều trị metformin cao hơn mức trước điều trị.

Migliitol, một trong những chất ức chế α -glycosidase, đã được báo cáo là làm tăng nồng độ adiponectin trong huyết thanh [85], độc lập với tuổi, giới, sự thay đổi về HbA1c và BMI, cũng như nồng độ adiponectin ban đầu. Một chất ức chế α -glycosidase khác, acarbose, cũng đã được báo cáo là làm tăng đáng kể nồng độ adiponectin [86].

Phân tích gộp gồm 10 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên (n=1495 bệnh nhân ĐTĐ típ 2) cho thấy thuốc ức chế DPP-4 (sitagliptin và vildagliptin) làm tăng đáng kể nồng độ adiponectin thêm 0,74 $\mu\text{g/mL}$ [87].

Vai trò của đồng vận thụ thể GLP-1 trên adiponectin không đồng nhất qua các nghiên cứu. Liệu pháp liraglutide kéo dài 8 tuần có liên quan đến sự gia tăng nồng độ adiponectin ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 [88]. Tuy nhiên, liraglutide làm giảm nồng độ adiponectin huyết thanh ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 Nhật Bản [89]. Trong khi đó, exenatide làm tăng đáng kể nồng độ adiponectin máu bệnh nhân ĐTĐ típ 2 béo phì [90] và ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 kiểm soát kém [91].

Các thuốc ức chế SGLT-2 như dapagliflozin, ipragliflozin, và canagliflozin đều làm gia tăng đáng kể nồng độ adiponectin, có lẽ qua trung gian của hiệu quả giảm cân [38].

Các sulfonylureas dường như ít có khả năng làm tăng adiponectin như các thuốc điều trị ĐTĐ khác. Để khảo sát ảnh hưởng của glimepiride đối với nồng độ

adiponectin máu, 56 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 đang được kiểm soát kém với insulin đã được phân ngẫu nhiên vào nhóm bổ sung glimepiride (n = 29) hoặc nhóm tăng liều insulin (n = 27) [92]. Kết quả cho thấy nồng độ adiponectin trọng lượng phân tử cao trong huyết thanh tăng đáng kể ở nhóm điều trị bằng glimepiride so với nhóm tăng liều insulin.

Trong một phân tích gộp 43 nghiên cứu, nồng độ adiponectin huyết tương tăng đáng kể sau khi điều trị bằng statin [93]. Trong phân tích dưới nhóm, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin, pravastatin và pitavastatin làm thay đổi nồng độ adiponectin huyết tương trung bình là 0,70 $\mu\text{g/mL}$, 0,50 $\mu\text{g/mL}$, -0,70 $\mu\text{g/mL}$, 0,62 $\mu\text{g/mL}$ và 0,51 $\mu\text{g/mL}$. Ngược lại, phân tích gộp 23 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên không cho thấy ảnh hưởng khi thêm ezetimibe vào liệu pháp statin đối với nồng độ adiponectin huyết tương [94].

Một phân tích gộp 9 thử nghiệm lâm sàng phân nhóm ngẫu nhiên (gồm 800 bệnh nhân) cho thấy liệu pháp fibrate có tiềm năng làm tăng nồng độ adiponectin [95]. Cơ chế của hiện tượng này có thể một phần thông qua kích thích PPAR α [96]. Adiponectin máu cũng có xu hướng tăng sau khi điều trị với niacin và omega-3 [97]. Hiện chưa có dữ liệu về mối liên quan giữa adiponectin với colesevelam và thuốc ức chế proprotein convertase subtilisin/kexin 9 (PCSK9) [97].

Thuốc ức chế men chuyển và chẹn thụ thể angiotensin II làm tăng đáng kể nồng độ adiponectin và cải thiện độ nhạy insulin mà không ảnh hưởng đến tổng lượng mỡ trong cơ thể [98]. Một cơ chế tiềm năng khiến các thuốc này ảnh hưởng đến nồng độ adiponectin là thúc đẩy quá trình biệt hóa tế bào mỡ thông qua hoạt động PPAR γ [99]. Ramipril, quinapril, losartan, telmisartan, irbesartan và candesartan đều cho thấy kết quả đầy hứa hẹn trong các thử nghiệm lâm sàng [35]. Trong một phân tích gộp 11 thử nghiệm (1088 bệnh nhân), nồng độ adiponectin tăng có ý nghĩa thống kê 15,74% khi so sánh telmisartan với các liệu pháp chẹn thụ thể angiotensin II khác [100]. Tương tự, ở một phân tích gộp khác gồm 8 thử nghiệm với 763 bệnh nhân tăng huyết áp kèm đề kháng insulin hoặc ĐTĐ, telmisartan vượt trội hơn các chẹn thụ thể angiotensin II khác khác trong việc gia tăng nồng độ adiponectin [101].

1.2.4. Mối liên quan giữa adiponectin và nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp

Vai trò của adiponectin đối với bệnh tim mạch không được rõ ràng như các bệnh chuyển hóa. Nhiều phân tích gộp trước đây báo cáo các kết quả thiếu nhất quán về mối liên hệ giữa adiponectin và BMV.

Từ lâu, người ta đã nhận thấy nồng độ adiponectin huyết thanh ở người mắc BMV thấp hơn so với những người không có BMV, sau khi bắt cặp về độ tuổi và BMI, cũng như những người có nồng độ adiponectin $< 4 \mu\text{g/mL}$ sẽ có nhiều yếu tố của hội chứng chuyển hóa hơn, và nguy cơ mắc BMV cao hơn [41]. Ngược lại, khi theo dõi nam giới chưa có BMV trong vòng 6 năm, những người có nồng độ adiponectin huyết tương cao sẽ có nguy cơ NMCTC thấp hơn so với những người còn lại [102]. Nồng độ adiponectin cũng giảm ở những người bị tăng huyết áp, bất kể có tình trạng kháng insulin hay không [103], liên quan đến tình trạng cơ mạch phụ thuộc vào nội mạc.

Nghiên cứu tiến cứu của Liberale tại Italy, trên 269 bệnh nhân hẹp động mạch cảnh mức độ nặng ($> 70\%$), nồng độ adiponectin máu $\leq 2,56 \mu\text{g/mL}$ có giá trị tiên đoán hội chứng mạch vành cấp khi theo dõi 12 tháng, với độ nhạy 83,3% và độ đặc hiệu 9,5% [104].

Trong nghiên cứu cắt ngang của tác giả Mohammadzadeh [105] tại Iran, nồng độ adiponectin huyết thanh ở bệnh nhân BMV thấp hơn rõ rệt so với bệnh nhân chứng.

Một nghiên cứu cắt ngang của tác giả Saleh và cộng sự [106] tại Ai Cập thực hiện trên 220 người, được chia thành hai nhóm: nhóm 1 bao gồm 120 bệnh nhân bị NMCTC (dựa trên tiêu chuẩn lâm sàng, điện tâm đồ và men tim) và nhóm 2 là 100 người tham gia khỏe mạnh (bắt cặp về tuổi và giới, không mắc ĐTD, tăng huyết áp, không có bệnh hệ thống, không có tiền căn bản thân và gia đình mắc BMV). Nồng độ adiponectin trong huyết thanh được xác định bằng kỹ thuật ELISA. Các bệnh nhân thuộc nhóm NMCTC có nồng độ adiponectin huyết thanh thấp hơn so với nhóm chứng.

Tác giả Otsuka và cộng sự [107] định lượng nồng độ adiponectin huyết tương ở 207 bệnh nhân nam Nhật Bản (152 có BMV ổn định và 55 trường hợp hội chứng

vành cấp). Sang thương mạch vành được phân loại là đơn giản hoặc phức tạp. Sang thương đơn giản được định nghĩa là hẹp với bờ nhẵn và đều đặn, không có ổ khuyết lấp đầy lòng mạch, trong khi sang thương phức tạp bao gồm hẹp với bờ không đều, thô ráp; loét có hoặc không có ổ khuyết lấp đầy lòng mạch, gợi ý hình thành huyết khối; và các tổn thương xơ vữa động mạch dài với mức độ hẹp nghiêm trọng nối tiếp. Kết quả cho thấy bệnh nhân hội chứng vành cấp có nồng độ adiponectin máu thấp hơn bệnh nhân BMV ổn định, và bệnh nhân với sang thương mạch vành phức tạp có nồng độ adiponectin máu thấp hơn những người có sang thương đơn giản.

Một nghiên cứu tiền cứu thực hiện trên 18225 nam giới từ 40 đến 75 tuổi, chưa có bệnh tim mạch. Trong 6 năm theo dõi, 266 người xảy ra NMCTC không tử vong hoặc bệnh tim mạch vành gây tử vong. Sử dụng phương pháp bắt cặp theo độ tuổi và tình trạng hút thuốc, thực hiện nghiên cứu bệnh:chứng theo tỷ lệ 1:2, chọn ra nhóm chứng gồm 532 người. Sau khi điều chỉnh các biến số phù hợp, những người ban đầu có mức adiponectin cao nhất so với nhóm thấp nhất đã giảm đáng kể nguy cơ mắc NMCTC [102].

Tuy nhiên, các nghiên cứu khác không tìm ra mối liên hệ giữa nồng độ adiponectin và tình trạng bệnh tim mạch. Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin huyết tương và nguy cơ BMV không được chứng minh trong ba nghiên cứu tiền cứu lớn: (i) Nghiên cứu Strong Heart, nồng độ adiponectin huyết tương không tương quan tốt với tỷ lệ mới mắc BMV [108]; (ii) mặc dù có mối tương quan chặt chẽ giữa nồng độ adiponectin với mô mỡ trong Nghiên cứu Sức khỏe Tim mạch ở Phụ nữ Anh, nồng độ adiponectin không dự đoán được BMV [109] và (iii) trong một nghiên cứu lớn ở nam giới Anh mắc BMV kết hợp với phân tích tổng hợp các nghiên cứu tiền cứu đã công bố trước đây, mối liên quan giữa nồng độ adiponectin và nguy cơ BMV là yếu [110].

Trong một nghiên cứu tiền cứu bao gồm 6502 người, 51,9% nữ, tuổi 30-60, ban đầu không có bệnh tim mạch, thời gian theo dõi trung bình 11,4 năm, tương đương 74123 người-năm theo dõi, adiponectin không dự đoán tỷ lệ mắc BMV và tiêu chí

tổng hợp của BMV gây tử vong, không gây tử vong và đột quỵ trong phân tích đa biến [111].

Do đó, vai trò của adiponectin trong sự xuất hiện của BMV còn nhiều tranh cãi, dường như nồng độ adiponectin thấp sẽ không phải là một dấu hiệu đáng tin cậy cho BMV.

Trong một nghiên cứu thực hiện trên các bệnh nhân NMCTC ST chênh lên được can thiệp mạch vành qua da tiên phát, nồng độ adiponectin lúc nhập viện cao hơn có liên quan đến việc tăng tỷ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong do mọi nguyên nhân trong thời gian theo dõi 5 năm, tuy nhiên mối liên quan này sẽ không còn khi loại bỏ các yếu tố gây nhiễu bao gồm peptide lợi niệu tiền nhĩ, tình trạng thiếu cơ và sụt cân [22].

Trong nghiên cứu quan sát trên dân số chung thực hiện tại Copenhagen [112], tổng cộng có 28783 người, với 2301 trường hợp bị NMCTC. Các tác giả nhận thấy có mối liên quan hình chữ U giữa nồng độ adiponectin máu và tình trạng NMCTC, đặc biệt ở những bệnh nhân tăng N-terminal-pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) thường cũng gia tăng nồng độ adiponectin máu. Cụ thể, NT-proBNP tăng gấp đôi có liên quan đến nồng độ adiponectin tăng 11,4% [113].

Như vậy, đôi khi nồng độ adiponectin cao vẫn có thể liên quan đến tăng tỷ lệ biến cố và tử vong. Điều này được gọi là “tác dụng nghịch lý của adiponectin”. Có hai giả thuyết lý giải cho hiện tượng này. Đầu tiên, về mặt chuyển hóa, adiponectin được đào thải qua gan và thận. Ở các bệnh nhân có bệnh lý gan mạn và bệnh thận mạn, giảm độ thanh thải adiponectin dẫn đến tăng nồng độ chất này trong máu [24]. Phù hợp với giả thuyết này, “tác dụng nghịch lý của adiponectin” thường xuyên xảy ra ở những bệnh nhân đồng thời mắc bệnh tim mạch và các rối loạn chuyển hóa khác, chẳng hạn như bệnh gan hoặc thận [24]. Thứ hai, sự hiện diện của nồng độ adiponectin cao ở những người mắc bệnh tim mạch nặng có thể chỉ là một nỗ lực bù trừ để khôi phục chức năng tim; thay vì phản ánh vai trò bất lợi trong việc đẩy nhanh sự tiến triển của bệnh [24, 112, 113].

Tóm lại, các bằng chứng hiện tại ủng hộ quan điểm cho rằng ở dân số khỏe mạnh, nồng độ adiponectin cao có liên quan đến nguy cơ mắc BMV thấp hơn. Trong khi đó, sự gia tăng chất này ở bệnh nhân mắc bệnh tim mạch nặng có thể phản ánh sự điều chỉnh bù trừ [114].

1.3. Biến thể gen *ADIPOQ* và mối liên quan với nhồi máu cơ tim cấp

1.3.1. Lịch sử về gen *ADIPOQ*

Một thời gian ngắn sau khi tìm ra adiponectin, gen mã hóa cho nó được xác định khi khảo sát hệ thống các gen hoạt động trong mô mỡ bằng cách sử dụng phương pháp giải trình tự ADN phù hợp. Ban đầu, nó được gọi là “adipose most abundant gene transcript 1 – APM1” (gen bản sao phổ biến nhất trong mô mỡ).

Năm 2004, gen này được đổi tên thành “adipocyte C1q and collagen domain-containing – ACDC” (gen chứa miền C1q và collagen trong tế bào mỡ) (OMIM 605441). Sau đó, Tổ chức Gen Học của Người (Human Genome Organization) chính thức đặt tên cho nó là *ADIPOQ* [115, 116].

Năm 2009, một nghiên cứu liên kết toàn bộ gen (GWAS) đã chỉ ra rằng nồng độ adiponectin trong huyết thanh có mối liên hệ với các SNP của gen *ADIPOQ* [117].

Năm 2010, nghiên cứu đầu tiên phát hiện mối liên quan giữa nguy cơ NMCTC và các điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen *ADIPOQ*, bao gồm rs17300539, rs266729, rs2241766 và rs1501299 ở bệnh nhân ĐTD típ 2 [12].

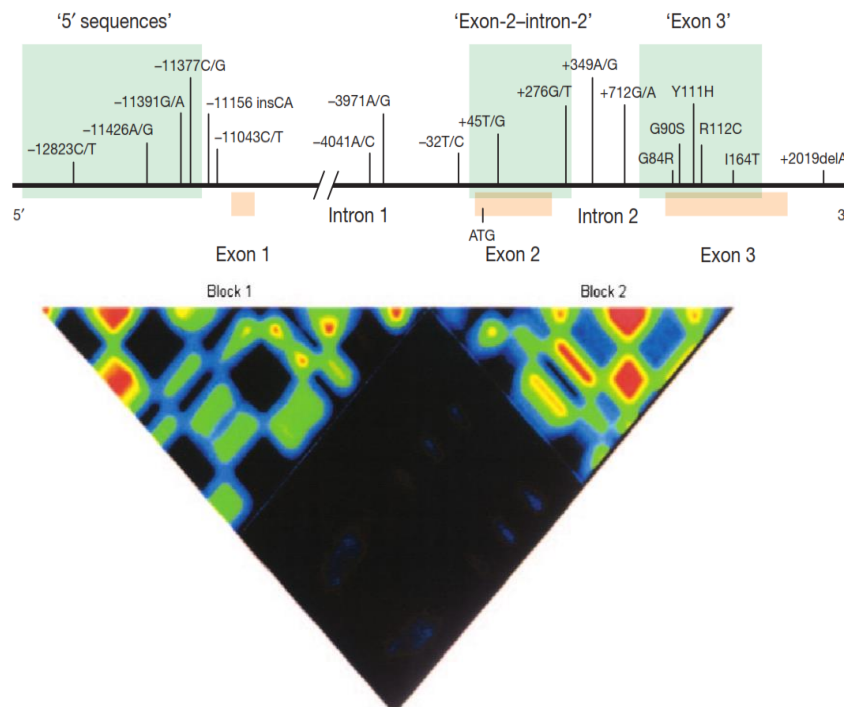
1.3.2. Vị trí và cấu trúc của gen *ADIPOQ*

Gen *ADIPOQ* (ID Gen ENTREZ: 9370) bao gồm 3 exon và 2 intron, bao phủ một khu vực 17 kb nằm trên nhiễm sắc thể 3q27 [118], một vị trí được xem là nhạy cảm đối với béo phì, ĐTD típ 2, hội chứng chuyển hóa và bệnh lý tim mạch [17]. Vùng kích hoạt (promoter) của gen adiponectin bao gồm các chuỗi sợi lên (up-strand), vùng 5'-không dịch mã (5'-untranslated region – 5'UTR) và các motif trình tự quan trọng trong intron 1. Mang ít nhất hai trong số đó, protein liên kết điều hòa sterol (sterol regulatory binding protein, SREBP) và CCAAT/protein liên kết tăng cường (CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP), vùng kéo dài từ -676 đến +41 dường như thích hợp cho hoạt động phiên mã cơ bản của vùng kích hoạt [5].

Các exon 1 và 2 có kích thước lần lượt là 76 và 222 bp, xen kẽ với intron 1 có kích thước 10,3 kb. Exon 3 có kích thước khoảng 4,28 kb. Quá trình dịch mã bắt đầu tại exon 2 và kết thúc tại exon 3, để lại exon 1 và một phần của exon 3 không được dịch mã [119].

1.3.3. Các biến thể gen ADIPOQ phổ biến

Theo cơ sở dữ liệu HapMap (http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgi-perl/gbrowse/hapmap27_B36), có hơn 100 SNPs nằm trong vùng gen của adiponectin. Các nghiên cứu phân tích gen cho thấy vùng gen này được tổ chức thành hai khối liên kết không cân bằng (Linkage disequilibrium, LD) được phân chia bởi một khu vực LD lỏng lẻo nằm ở giữa intron đầu tiên (**Hình 1.6**) [120]. Những điểm đa hình này bao gồm các biến thể hiếm gặp với tần suất alen lặn < 5%, biểu thị bằng 21 SNPs gắn thẻ (khối mất cân bằng liên kết với $r^2 > 0,8$) [12]. Dựa trên cơ sở dữ liệu NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/snp_ref.cgi?locusId=9370), có 29 SNPs nằm trong vùng mã hóa, trong đó 20 SNPs là đột biến sai [5].



Hình 1.6: Tổ chức gen ADIPOQ và biểu đồ khối liên kết không cân bằng

Nguồn: Vasseur (2006)[116], Menzaghi (2007)[120]

Các biến thể di truyền ảnh hưởng đến nồng độ adiponectin lưu hành có khả năng kết hợp với các kiểu hình chuyển hóa khác nhau. Thật vậy, các nghiên cứu liên kết bộ gen người đã chứng minh rằng tính đa hình trong gen *ADIPOQ* ảnh hưởng đến sự đề kháng insulin, béo phì và ĐTĐ. Những tác động này dường như bị ảnh hưởng mạnh mẽ bởi nền tảng chủng tộc, có thể được giải thích bởi các yếu tố môi trường và di truyền phức tạp khác nhau giữa các quần thể riêng biệt. Tuy nhiên, đáng chú ý là các biến thể di truyền trong gen *ADIPOQ* dường như dẫn đến những thay đổi về nồng độ adiponectin và phần lớn các tác động này có thể được nhân rộng trong các quần thể nghiên cứu độc lập. Điều này cung cấp bằng chứng thuyết phục rằng những thay đổi nhỏ trong mã di truyền có thể tạo ra những thay đổi về mức adiponectin đủ lớn để ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe của con người [5].

Bảng 1.1: Một số SNP phổ biến của gen *ADIPOQ*

SNP	Dân số	Nồng độ Adiponectin	Béo phì	ĐTĐ típ 2	Bệnh tim mạch
c.-11426A/G	Thụy Điển, Pháp		+	+	
-12823 G/A	Pima	+			
c.-11391G/A	Pháp	+	+	+	
c.-11377 C/G	Pháp, Nhật, Thụy Điển	+	+	+	
c.45 T/G	Pháp, Đức, Thụy Điển, Hy Lạp, Canada, Đài Loan, Nhật	+	+	+	+
c.214+62 G/T	Pháp, Hy Lạp, Thụy Điển, Mỹ, Canada, Nhật	+	+	+	+
c.214+1894delA	Pháp	+			
c.491T>C	Nhật	+	+		+

Nguồn: Gable (2006)[121]

1.3.4. Tác động của biến thể gen *ADIPOQ* lên nồng độ adiponectin

1.3.4.1. Cơ chế di truyền điều hòa nồng độ adiponectin

Mặc dù nồng độ adiponectin máu chịu sự kiểm soát mạnh mẽ của di truyền (ước tính khoảng 30–70%), cơ chế phân tử chính xác mà các biến thể gen tác động lên sự biểu hiện của protein này vẫn đang được làm sáng tỏ qua nhiều nghiên cứu di truyền học phân tử [122, 123]. Các biến thể nucleotide đơn (SNP) của gen ảnh hưởng đến nồng độ protein thông qua ba nhóm cơ chế chính sau:

a. Tác động lên vùng khởi động (Promoter): Vùng khởi động của gen *ADIPOQ* chứa các vị trí gắn kết cho nhiều yếu tố phiên mã quan trọng như Sp1, SREBP, AP1 và C/EBP, đóng vai trò quyết định trong việc kích hoạt quá trình sao chép mã di truyền [6, 124]. Các SNP tại vùng này có khả năng làm thay đổi cấu trúc hoặc phá hủy các motif trình tự nhận diện của các yếu tố phiên mã [6]. Điển hình là biến thể rs266729, nơi sự xuất hiện của alen G làm phá hủy vị trí gắn kết của protein kích thích phiên mã Sp1, dẫn đến giảm hiệu suất phiên mã cơ bản và cảm ứng [124, 125]. Kết quả là làm sụt giảm nồng độ mRNA và protein adiponectin tương ứng trong máu, giải thích tại sao alen này thường liên quan đến nồng độ protein thấp và nguy cơ tim mạch cao trên lâm sàng [124].

b. Thay đổi quá trình xử lý mRNA và hiệu suất dịch mã: Ngay cả các biến thể nằm trong vùng mã hóa (Exon) nhưng không làm thay đổi acid amin (đột biến đồng nghĩa) vẫn có thể gây ra những biến đổi chức năng quan trọng thông qua cấu trúc bậc hai của mRNA. Cơ chế cắt nối: Các SNP nằm gần ranh giới exon-intron như rs2241766 (+45 T/G) có thể ảnh hưởng đến bộ máy cắt nối mRNA hoặc tác động lên yếu tố tăng cường cắt nối exon (ESE) [126]. Cơ chế ổn định mRNA: Biến thể có thể làm thay đổi độ bền của bản sao mRNA, dẫn đến sự phân hủy nhanh hơn hoặc làm giảm tốc độ dịch mã tại ribosome [127]. Bằng chứng thực nghiệm cho thấy các kiểu gen mang alen G của rs2241766 có mức mRNA *ADIPOQ* thấp hơn đáng kể so với kiểu gen T/T, từ đó làm suy giảm nồng độ protein bảo vệ mạch máu [106, 128].

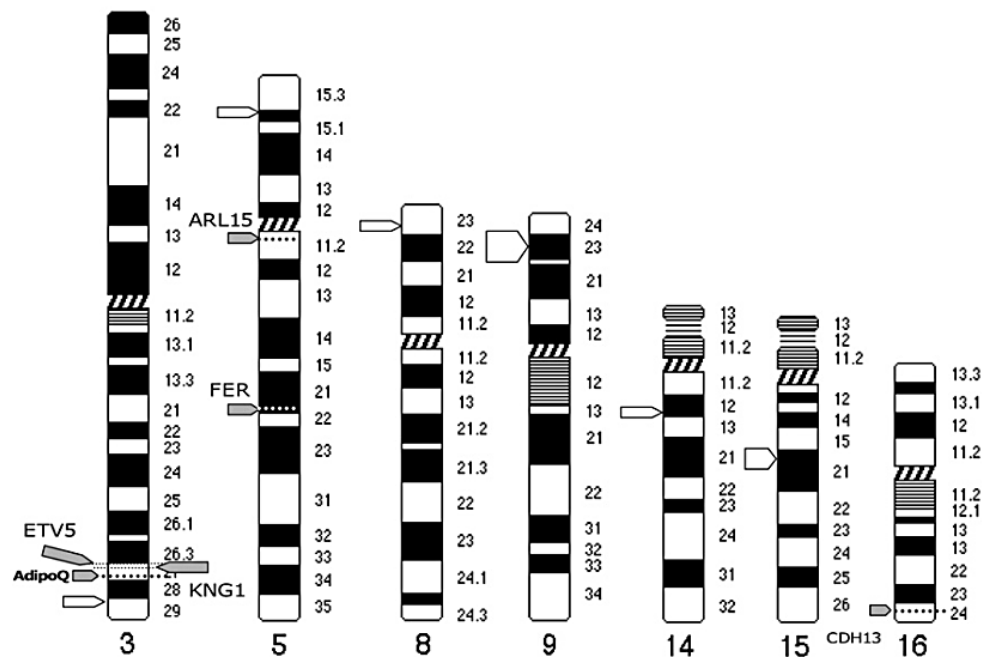
c. Tác động gián tiếp thông qua liên kết không cân bằng (Linkage Disequilibrium - LD): Nhiều biến thể nằm trong vùng không mã hóa như Intron hoặc

vùng 3'UTR thường không thể hiện chức năng sinh học trực tiếp rõ rệt [6]. Các SNP này (ví dụ: rs1501299) đóng vai trò là những chỉ dấu di truyền nằm trong cùng một khối liên kết chặt chẽ với các biến thể chức năng thực sự khác chưa được khảo sát hết [6]. Sự hiện diện của một alen tại vị trí này sẽ đi kèm với sự hiện diện của một biến thể "nguy hiểm" tại vị trí chức năng khác (có thể nằm ở vùng 3'UTR gây tăng tốc độ phân hủy mRNA), qua đó gián tiếp lý giải sự thay đổi nồng độ adiponectin quan sát được [127]. Cấu trúc khối LD này có sự khác biệt rất lớn giữa các chủng tộc, góp phần giải thích hiện tượng alen T của rs1501299 thể hiện vai trò bảo vệ ở người da trắng nhưng lại là yếu tố nguy cơ ở một số quần thể Á Đông [129].

1.3.4.2. Nghiên cứu lâm sàng

Nhiều bằng chứng cho thấy sự thay đổi của nồng độ adiponectin tuần hoàn bình thường có thể được giải thích bằng sự biến đổi di truyền. Thực tế, một số nghiên cứu liên kết và liên kết toàn bộ gen (GWAS) đối với adiponectin đã được tiến hành trong vài thập kỷ qua. Những nghiên cứu này ủng hộ mạnh mẽ quan điểm cho rằng một số SNPs *ADIPOQ* quyết định sự thay đổi nồng độ adiponectin huyết tương và gợi ý đây là gen ứng cử viên hợp lý đối với ĐTĐ típ 2. Mặc dù thiếu sự nhân rộng giữa các nhóm chủng tộc khác nhau được quan sát trong một số nghiên cứu, nhưng các mối liên hệ ban đầu có vẻ mạnh mẽ khi chúng được duy trì ngay cả sau khi hiệu chỉnh qua nhiều thử nghiệm.

Vào năm 2000-2001, một SNP nhạy cảm đối với hội chứng chuyển hóa, ĐTĐ típ 2 và bệnh tim mạch được nhận diện trên nhiễm sắc thể 3q27 chứa gen *ADIPOQ*. Tuy nhiên, một số nghiên cứu khác còn nhận thấy mối liên kết nằm trên nhiễm sắc thể số 5, 9, 14, 15 (**Hình 1.7**).



Hình 1.7: Vùng nhiễm sắc thể có tín hiệu liên kết với adiponectin

Nguồn: Breitfeld (2012)[5]

Việc lập bản đồ tiếp theo của vùng 3q27 xác định rằng sự biến đổi trình tự trong gen *ADIPOQ* dường như là yếu tố quyết định chính của mức adiponectin. Từ những kết quả này, các SNPs đặc biệt trong gen đã được công nhận là đại diện cho những yếu tố có liên quan đến độ nhạy insulin và các đặc điểm khác của hội chứng chuyển hóa [5].

Những ưu điểm của nghiên cứu liên kết toàn bộ gen (Genome-wide association studies, GWAS) trong việc phân tích các yếu tố quyết định di truyền như nồng độ adiponectin, khiến cho các phân tích liên kết gần đây được thay bằng GWAS. Phân tích gộp của Richards và cộng sự bao gồm 14733 người xác định rằng biến thể *ADIPOQ* có liên quan đến nồng độ adiponectin lưu hành. Ngoài ra, biến thể rs4311394 trong locus *ARL15* (ADP-ribosylation factor-like 15) gây giảm nồng độ adiponectin và tăng nguy cơ bệnh tim mạch cũng như ĐTĐ típ 2 [117].

Điều thú vị là các SNP của *ADIPOQ* không hiển thị như là tín hiệu liên kết mạnh nhất trong hai GWAS ở dân cư châu Á (người Hàn Quốc, người Philippines).

Thay vào đó, những nghiên cứu này phát hiện mối liên kết đáng kể của rs3865188 trong vùng khởi động CDH13 với adiponectin huyết tương. CDH13 (cadherin13), một thụ thể của adiponectin hexamer và trọng lượng phân tử cao, được biểu hiện nhiều trong các tế bào nội mô và cơ trơn, nơi nó tương tác với adiponectin và có thể bảo vệ các tế bào nội mô mạch máu khỏi sự chết theo chương trình [5].

1.3.5. Vai trò của biến thể gen *ADIPOQ* đối với nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp

Ở người, adiponectin được mã hóa bởi các phần của exon 2 và 3 trong ba exon của gen *ADIPOQ* [124]. Các biến thể của gen *ADIPOQ*, hay các điểm đa hình của gen này tại các vị trí chuyên biệt, có thể ảnh hưởng đến nồng độ adiponectin, đồng thời liên quan đến nhiều kiểu hình bệnh lý, trong đó có bệnh lý tim mạch [130]. Khoảng 30 – 70% sự thay đổi nồng độ adiponectin máu nằm dưới sự kiểm soát của các yếu tố di truyền [120].

Các biến thể di truyền của gen *ADIPOQ* có thể dẫn đến sự thay đổi trong biểu hiện gen, hoặc thay đổi cấu trúc protein adiponectin, từ đó gây ảnh hưởng đến các chức năng sinh học của adiponectin và cuối cùng làm tăng nguy cơ BMV. Mặt khác, các SNP của gen *ADIPOQ* có thể liên kết với nhau, hoặc thậm chí liên kết với các gen không xác định khác, làm mạch vành dễ bị tổn thương [131].

Vì adiponectin có chức năng kháng viêm, chống xơ vữa và bảo vệ mạch máu, nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng protein này có thể hạn chế tình trạng hẹp, tắc mạch vành bằng cách bảo vệ niêm mạc mạch máu bị tổn thương sau can thiệp mạch vành qua da, ức chế phản ứng viêm nội mạc mạch máu, và ức chế sự phát triển của tế bào cơ trơn mạch máu [130].

Mặc dù gen *ADIPOQ* có nhiều SNP khác nhau [121] (**Bảng 1.1**), ba SNP rs1501299 (c.214+62 G/T), rs2241766 (c.45 T/G), và rs266729 (c.-11377 C/G) được lựa chọn trong đề tài luận án này vì các lý do sau đây:

Thứ nhất, có mối liên quan mạnh mẽ đến các bệnh lý mục tiêu, bao gồm béo phì, ĐTĐ típ 2 và bệnh tim mạch.

Thứ hai, có mối liên quan đến thay đổi nồng độ adiponectin máu, yếu tố sinh học chính liên quan đến các cơ chế bệnh lý của ĐTĐ típ 2 và NMCT cấp.

Thứ ba, đã được nghiên cứu trong nhiều dân số khác nhau, bao gồm cả các nhóm dân số châu Á (Nhật, Đài Loan), điều này gợi ý về khả năng tính ổn định và giá trị ngoại suy cho các nghiên cứu tại Việt Nam.

Như vậy, các SNP này có thể góp phần giải thích tính đa dạng về di truyền trong bệnh lý ĐTĐ típ 2 và bệnh tim mạch tại Việt Nam, từ đó mang lại ứng dụng lâm sàng hoặc cung cấp cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo.

1.3.5.1. SNP rs266729 (c.-11377 C/G)

SNP rs266729 (c.-11377 C/G) nằm trong vùng promoter (vùng điều hòa) của gen *ADIPOQ* trên nhiễm sắc thể 3q27 [125]. Vùng promoter đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa biểu hiện gen [124]. Sự thay thế alen từ C sang G ở vị trí rs266729 đã được chứng minh là làm thay đổi hoạt động gắn kết DNA của vùng promoter gen adiponectin trong tế bào mỡ [124]. Sự thay đổi này dẫn đến giảm hoạt động promoter cơ bản và cảm ứng [124]. Cụ thể, alen G biến thể của rs266729 có thể phá hủy vị trí gắn kết của protein kích thích phiên mã, Sp1 [125]. Sự gián đoạn trong việc gắn kết Sp1 này có thể làm giảm quá trình phiên mã của gen adiponectin, dẫn đến mức biểu hiện và lượng protein adiponectin thấp hơn [125].

Mức adiponectin giảm do hoạt động promoter bị thay đổi, có thể dẫn đến môi trường ít được bảo vệ hơn chống lại tình trạng kháng insulin và xơ vữa động mạch [132]. Hoạt động chống xơ vữa và chống viêm suy yếu này có thể góp phần làm tăng nguy cơ mắc bệnh động mạch vành, bao gồm nhồi máu cơ tim, và làm tăng mức độ nghiêm trọng của bệnh [124].

1.3.5.2. SNP rs2241766 (c.45 T/G)

SNP rs2241766 (c.45 T/G), nằm trong exon 2 của gen *ADIPOQ* [126], tác động lên nguy cơ NMCTC thông qua cơ chế ảnh hưởng đến biểu hiện gen và chức năng của protein adiponectin. Mặc dù rs2241766 là một đột biến đồng nghĩa (synonymous change), tức là không làm thay đổi trình tự acid amin (Gly15Gly) [126], nó vẫn có thể có tác động chức năng ở cấp độ phân tử. Cơ chế chính được đề xuất là

biến thể G (G alen) của rs2241766 có thể dẫn đến giảm mức độ mRNA của adiponectin [106].

Cơ chế phân tử chi tiết bao gồm

- Ảnh hưởng đến quá trình cắt nối mRNA (mRNA splicing): Vị trí của SNP này gần ranh giới exon-intron, điều này có thể ảnh hưởng đến bộ máy cắt nối (splicing machinery) của mRNA. Sự thay đổi trong cắt nối có thể làm giảm mức độ RNA [126].

- Thay đổi hoạt động enhancer (enhancer activity): Biến thể này có thể ảnh hưởng đến một trình tự gắn kết được nhận biết bởi yếu tố tăng cường cắt nối exon (exonic-splicing-enhancer - ESE) [126].

- Liên kết không cân bằng (linkage disequilibrium - LD) với các biến thể chức năng khác: SNP này có thể là một chỉ dấu trong LD với các biến thể khác, bao gồm các biến thể trong vùng 3' UTR (untranslated region) của gen. Những biến thể này có thể làm tăng tốc độ phân hủy mRNA, dẫn đến giảm mức protein adiponectin [127]. Bằng chứng trực tiếp cho thấy các kiểu gen mang alen G (T/G và G/G) có mức mRNA *ADIPOQ* thấp hơn đáng kể so với kiểu gen T/T [106].

Sự giảm sút trong biểu hiện mRNA adiponectin dẫn đến giảm sản xuất và nồng độ adiponectin lưu hành [127]. Adiponectin là một adipokine có vai trò bảo vệ tim mạch quan trọng, với các đặc tính chống xơ vữa động mạch, chống viêm, cải thiện độ nhạy insulin [126, 132]. Do đó, nồng độ adiponectin thấp hơn (do biến thể G của rs2241766) sẽ làm suy yếu các cơ chế bảo vệ này, tạo ra môi trường thuận lợi hơn cho sự phát triển và tiến triển của xơ vữa động mạch [106]. Điều này góp phần làm tăng nguy cơ xuất hiện và tiến triển của NMCTC, do khả năng chống viêm và chống xơ vữa của cơ thể bị suy giảm. Mặc dù một số nghiên cứu không tìm thấy mối liên hệ trực tiếp giữa SNP này và mức adiponectin lưu hành [21, 133], bằng chứng về ảnh hưởng cấp độ mRNA và cơ chế phân tử đã củng cố vai trò tiềm năng của nó trong bệnh sinh của NMCTC [106, 126, 127].

1.3.5.3. SNP rs1501299 (c.214+62 G/T)

SNP rs1501299 (c.214+62 G/T) nằm ở vùng intron 2 (không mã hóa) [128] và "không có chức năng sinh học rõ ràng" trực tiếp [6], nó được cho là một dấu hiệu di

truyền nằm trong tình trạng mất cân bằng liên kết (linkage disequilibrium - LD) với các biến thể trình tự khác có tác động chức năng sinh học thực sự [6]. SNP này có thể ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện của gen thông qua "một số cơ chế chưa rõ ràng" [12]. Có ý kiến cho rằng nó có thể tác động đến quá trình cắt nối (splicing) mRNA hoặc là một dấu hiệu liên kết với các SNP khác ảnh hưởng đến sự phân hủy tiền chất mRNA, từ đó làm thay đổi lượng mRNA và protein adiponectin được sản xuất [130, 134].

Các nghiên cứu đã chỉ ra mối liên hệ giữa biến thể G/T của rs1501299 với sự thay đổi nồng độ adiponectin lưu hành. Tuy nhiên, các báo cáo về hướng tác động cụ thể có sự không nhất quán, một số nghiên cứu cho thấy alen T liên quan đến mức adiponectin thấp hơn [114, 134], trong khi những nghiên cứu khác lại chỉ ra mối liên hệ với mức adiponectin cao hơn [13, 135]. Sự khác biệt này có thể do yếu tố dân tộc hoặc các biến thể chức năng khác trong tình trạng LD [6, 12, 17]. Do đó, bất kỳ sự thay đổi nào về nồng độ adiponectin lưu hành do biến thể rs1501299 (dù tăng hay giảm tùy thuộc vào tương tác di truyền và môi trường) đều có thể làm suy yếu hoặc tăng cường các cơ chế bảo vệ chống lại quá trình xơ vữa động mạch. Nồng độ adiponectin giảm sẽ tạo ra một môi trường ít được bảo vệ hơn chống lại tình trạng kháng insulin và xơ vữa động mạch, từ đó góp phần làm tăng nguy cơ xuất hiện và tiến triển của NMCTC [134].

Tóm lại, sự xuất hiện của BMV nói chung và NMCTC nói riêng là hậu quả kết hợp của yếu tố di truyền và yếu tố môi trường. Nền tảng di truyền đa dạng của các nhóm chủng tộc riêng biệt, tầm quan trọng của các SNP khác nhau, cùng với sự ảnh hưởng qua lại giữa nhiều vị trí SNP có thể đưa đến kết quả không đồng nhất qua các nghiên cứu [130]. Vì vậy, cần có thêm nhiều nghiên cứu mới để làm sáng tỏ các cơ chế liên quan đến nguy cơ NMCTC của các điểm đa hình gen *ADIPOQ*.

1.3.6. Nghiên cứu về biến thể gen *ADIPOQ* và nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* với nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân ĐTD típ 2. Tuy nhiên, đã có

một số nghiên cứu thực hiện nhằm khảo sát mối liên quan giữa các biến thể của gen này với nguy cơ ĐTD típ 2 hoặc hội chứng chuyển hóa.

Nghiên cứu của Steven Truong và cộng sự [136] điều tra mối liên quan giữa các SNPs của gen *ADIPOQ* với bệnh ĐTD típ 2 và hội chứng chuyển hóa ở dân số người Kinh Việt Nam. Tổng cộng có 768 đối tượng được chọn ngẫu nhiên, trong đó có 376 bệnh nhân mắc ĐTD típ 2 và 239 đối tượng mắc hội chứng chuyển hóa. Bốn SNPs của gen *ADIPOQ* (rs266729, rs1501299, rs3774261, rs822393) được phân tích thông qua phương pháp TaqMan SNP genotyping assay từ mẫu DNA của các đối tượng. Các mô hình di truyền khác nhau (đồng trội, trội, lặn, cộng gộp theo log) được áp dụng để đánh giá sự liên quan giữa các SNP với ĐTD típ 2 và hội chứng chuyển hóa. Kết quả: SNP rs266729 được phát hiện có mối liên quan đáng kể với nguy cơ mắc ĐTD típ 2 theo các mô hình di truyền đồng trội, lặn, và cộng gộp theo log. SNP rs1501299, rs3774261, và rs822393 không có mối liên quan thống kê với nguy cơ mắc ĐTD típ 2. SNP rs3774261 được phát hiện có liên quan đến hội chứng chuyển hóa theo mô hình lặn.

Nghiên cứu của Trần Quang Thuyên và cộng sự [137] nhằm mục tiêu đánh giá ảnh hưởng của SNP rs1501299 trên gen *ADIPOQ* đến nguy cơ phát triển hội chứng chuyển hóa ở người trung niên Việt Nam. Thiết kế nghiên cứu đoàn hệ, theo dõi sau 5 năm sự phát triển hội chứng chuyển hóa ở 1132 người từ 40 – 64 tuổi tại tỉnh Hà Nam. Các đối tượng được thu thập thông tin về các chỉ số về nhân trắc, lối sống, điều kiện kinh tế - xã hội và tiền sử gia đình mắc bệnh ĐTD. Kiểu gen của rs1501299 được xác định bằng phương pháp PCR đa môi. Mô hình hồi quy Cox đơn biến và đa biến được dùng để đánh giá ảnh hưởng của đa hình này đến nguy cơ mới mắc hội chứng chuyển hóa. Kiểu gen G/G, G/T, T/T tuân theo quy luật Hardy – Weinberg ở 2 nhóm mới mắc và không mắc hội chứng chuyển hóa, lần lượt là 58,8%, 35,0 %, 6,2%, và 53,1%, 39,4%, 7,5%. So với kiểu gen T/T và G/T, người mang kiểu gen G/G có nguy cơ mới mắc hội chứng chuyển hóa với HR (95% KTC) trước và sau khi hiệu chỉnh lần lượt là: 1,20 (0,95 - 1,53) và 1,13 (0,88 - 1,44). Như vậy, nghiên cứu không tìm

thấy sự ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê của rs1501299 đến khả năng hình thành hội chứng chuyển hóa ở người trung niên Việt Nam sau 5 năm theo dõi.

Đã có nhiều nghiên cứu khác nhau trên thế giới khảo sát mối liên quan giữa các SNP của gen *ADIPOQ* với nguy cơ BMV và NMCTC, ở dân số chung và ĐTĐ típ 2. **Bảng 1.2** nêu các nghiên cứu cho thấy xu hướng từng SNP ảnh hưởng như thế nào lên nguy cơ NMCTC nói riêng và bệnh mạch vành nói chung, và ảnh hưởng của SNP đối với nồng độ adiponectin máu ở dân số nghiên cứu.

Bảng 1.2: Nghiên cứu về mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* và NMCTC

SNP	Hướng tác động	Nghiên cứu tiêu biểu Tác giả (năm)	Tác động lên nồng độ adiponectin
rs266729 (c.-11377 C/G)	Tăng nguy cơ	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Oguri [138] (2009), Zhong [139] (2010), Smetnev [125] (2019)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Giảm nồng độ: Tong [124] (2013), Smetnev [125] (2019)
	Không liên quan	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Lacquemant [126] (2004), Chiodini [12] (2010)	
		<i>Nghiên cứu đoàn hệ</i> Lu Qi [130] (2005), Lu Qi [123] (2006), Cheung [114] (2014)	
rs2241766 (c.45 T/G)	Tăng nguy cơ (Alen G/Kiểu gen T/G)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Lacquemant [126] (2004), Foucan [133] (2010), Al-Daghri [140] (2011), Rizk [127] (2013), Ghazouani [129] (2018), Ji [141] (2018), Zhang [142] (2018), Saleh [106] (2020)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Giảm nồng độ: Rizk [127] (2013), Saleh [106] (2020)

SNP	Hướng tác động	Nghiên cứu tiêu biểu Tác giả (năm)	Tác động lên nồng độ adiponectin
	Không liên quan	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Bacci [6] (2004), Chiodini [12] (2010), Esteghamati [19] (2012), Antonopoulos [143] (2013), Mohammadzadeh [20] (2016), Smetnev [125] (2019)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Không liên quan: Bacci [6] (2004), Foucan [21] (2014), Antonopoulos [143] (2013)
		<i>Nghiên cứu đoàn hệ</i> Lu Qi [130] (2005), Lu Qi [123] (2006)	
rs1501299 (c.214+62 G/T)	Giảm nguy cơ (Alen T/Kiểu gen T/T)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Bacci [6] (2004), Chiodini [12] (2010), Esteghamati [19] (2012), Ghazouani [129] (2018), Zhang [142] (2018)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Tăng nồng độ: Tong [124] (2013)
		<i>Nghiên cứu đoàn hệ</i> Lu Qi [135] (2005)	<i>Nghiên cứu đoàn hệ</i> Tăng nồng độ: Lu Qi [135] (2005), Pischon [13] (2007)
	Tăng nguy cơ	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Filippi [134] (2005), Gui [144] (2012), Antonopoulos [143] (2013), Mohammadzadeh [20] (2016), Li [145] (2018)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Giảm nồng độ: Filippi [134] (2005), Antonopoulos [143] (2013)
<i>Nghiên cứu đoàn hệ</i> Katakami [146] (2012), Cheung [114] (2014)			

SNP	Hướng tác động	Nghiên cứu tiêu biểu Tác giả (năm)	Tác động lên nồng độ adiponectin
	Không liên quan	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Lacquemant [126] (2004), Al-Daghri [140] (2011), Rizk [127] (2013), Foucan [21] (2014), Ambroziak [147] (2018)	<i>Nghiên cứu cắt ngang</i> Không liên quan: Lacquemant [126] (2004), Bacci [6] (2004), Rizk [127] (2013), Foucan [21] (2014)
		<i>Nghiên cứu đoàn hệ</i> Pischon [13] (2007)	

Các nghiên cứu trên đã đánh giá mối liên quan giữa các biến thể gen *ADIPOQ* và nguy cơ NMCTC hoặc BMV, nhưng cho thấy kết quả không nhất quán. Để hiểu rõ hơn về sự mâu thuẫn này, cần phân tích điểm mạnh và điểm yếu của từng nghiên cứu.

1.3.6.1. Điểm mạnh

Thiết kế đoàn hệ tiến cứu là loại thiết kế giúp thiết lập mối quan hệ nhân quả và giảm thiểu sai lệch chọn mẫu. Chẳng hạn nghiên cứu của Lu Qi [123, 135] (2005, 2006): Thực hiện trên các nhóm nam và nữ mắc ĐTĐ, thiết kế đoàn hệ tiến cứu cho phép theo dõi sự phát triển của bệnh tim mạch theo thời gian, cung cấp bằng chứng mạnh mẽ hơn so với nghiên cứu cắt ngang hoặc bệnh-chứng. Hegener [128] (2006): Nghiên cứu lồng ghép bệnh-chứng trong một đoàn hệ tiến cứu gồm 14916 nam giới người da trắng khỏe mạnh ban đầu, giúp giảm thiểu các yếu tố gây nhiễu, đồng thời cho phép đánh giá nguy cơ biến cố tim mạch (NMCTC hoặc đột quỵ thiếu máu cục bộ) trong tương lai. Cheung [114] (2014): Nghiên cứu này là một nghiên cứu dọc kéo dài 16 năm trên một quần thể người Hoa ở HongKong khỏe mạnh, thời gian theo dõi dài cho phép quan sát các biến cố tim mạch mới phát sinh, cung cấp cái nhìn toàn diện về tác động dài hạn của biến thể gen.

Cỡ mẫu lớn làm tăng sức mạnh thống kê của nghiên cứu, giúp phát hiện các mối liên quan có ý nghĩa sinh học dù tác động nhỏ. Ví dụ: Katakami [146] (2012) thực hiện nghiên cứu bao gồm một đoàn hệ gồm 2637 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người

Nhật Bản, cỡ mẫu này cho phép phát hiện mối liên quan giữa SNP và bệnh tim mạch, đồng thời tác giả cũng nhận định rằng các nghiên cứu nhỏ hơn có thể không đủ sức mạnh để phát hiện mối liên quan. Chiodini [12] (2010) đã thực hiện một nghiên cứu liên kết di truyền bệnh-chứng quy mô lớn trên 2008 người Ý. Zhang [142] (2018): Nghiên cứu này bao gồm 717 bệnh nhân NMCTC và 612 bệnh nhân chứng, cung cấp đủ sức mạnh để tìm ra mối liên quan giữa các biến thể gen *ADIPOQ* và nguy cơ NMCTC.

Quần thể đồng nhất: Tập trung vào một quần thể cụ thể có thể giúp kiểm soát sự biến thiên về mặt di truyền do nguồn gốc dân tộc, mặc dù điều này hạn chế khả năng khái quát hóa kết quả cho các nhóm dân tộc hoặc giới tính khác. Ví dụ: Katakami [146] (2012) chỉ tập trung nghiên cứu bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Nhật Bản. Tong [124] (2013): Nghiên cứu tập trung vào quần thể người Trung Quốc. Hegener [128] (2006): Nghiên cứu chỉ bao gồm nam giới người da trắng.

1.3.6.2. Điểm yếu

Thiết kế bệnh-chứng: Mặc dù phổ biến, thiết kế này không thể xác định mối quan hệ nhân quả và dễ bị ảnh hưởng bởi sai lệch chọn mẫu hoặc các yếu tố nhiễu chưa được biết, chẳng hạn các nghiên cứu của Bacci [6] (2004), Oguri [138] (2009), Zhang [142] (2018).

Cỡ mẫu nhỏ và không đủ sức mạnh thống kê. Chẳng hạn nghiên cứu của Zhong [139] (2010) chỉ bao gồm 198 bệnh nhân BMV người Trung Quốc và 237 chứng, tác giả Tong [124] (2013) đã chỉ ra rằng nghiên cứu của Zhong [139] có hạn chế chính là số lượng bệnh nhân. Katakami [146] (2012) cũng lưu ý rằng các nghiên cứu trước đây không tìm thấy mối liên quan có thể là do cỡ mẫu quá nhỏ để chứng minh mối liên quan có thể có.

Đặc điểm quần thể khác biệt: Trong khi tính đồng nhất quần thể là một điểm mạnh trong một nghiên cứu riêng lẻ, sự đa dạng về đặc điểm quần thể giữa các nghiên cứu lại là một điểm yếu khi tổng hợp kết quả. Hegener [128] (2006) chỉ rõ "quần thể mẫu của chúng tôi chỉ bao gồm nam giới người da trắng, vì vậy dữ liệu không thể

khái quát hóa cho các nhóm dân tộc hoặc phụ nữ khác". Sự khác biệt về sắc tộc và giới tính có thể ảnh hưởng đến tần số alen và tác động của chúng.

Khả năng nhiễu do các yếu tố môi trường chưa được kiểm soát: Mặc dù nhiều nghiên cứu đã điều chỉnh các yếu tố nguy cơ phổ biến như BMI, hút thuốc, tình trạng ĐTĐ, nhưng sự tương tác phức tạp giữa gen và các yếu tố môi trường/lối sống có thể chưa được kiểm soát hoàn toàn [126, 148, 149].

1.3.6.3. Giả thuyết giải thích sự mâu thuẫn về các kết quả

Sự đa dạng di truyền giữa các chủng tộc: Tần số của các alen và kiểu gen của các biến thể *ADIPOQ* có thể khác nhau đáng kể giữa các quần thể dân tộc, và tác động sinh học của cùng một biến thể gen cũng có thể khác nhau do sự khác biệt trong cấu trúc di truyền tổng thể hoặc liên kết bất cân bằng với các biến thể chức năng khác. Một ví dụ là SNP rs1501299 (c.214+62 G/T). Ở người Ý, Bacci [6] (2004) và Chiodini [12] (2010) cho thấy kiểu gen T/T giảm nguy cơ BMV/NMCTC. Ngược lại, Filippi [134] (2005) lại tìm thấy alen T tăng nguy cơ ở bệnh nhân trẻ tuổi. Ở người Nhật Bản, Katakami [146] (2012) báo cáo alen G hoặc kiểu gen G/G tăng nguy cơ BMV. Ở người Trung Quốc, Gui [144] (2012) tìm thấy alen T tăng nguy cơ BMV, trong khi Zhang [142] (2018) lại nhận thấy alen T giảm nguy cơ NMCTC hay Li [130] (2019) cho thấy G/G và alen G tăng nguy cơ tái hẹp trong stent.

Sự khác biệt trong tương tác gen-môi trường: Tác động của một biến thể gen lên nguy cơ bệnh có thể không đơn lẻ mà bị thay đổi bởi các yếu tố môi trường hoặc các đặc điểm sinh lý khác của cá thể (ví dụ: béo phì, đái tháo đường, lối sống). Ví dụ: Katakami [146] (2012) cho thấy một sự tương tác rõ rệt giữa SNP c.214+62 G/T và tình trạng béo phì trong việc ảnh hưởng đến nguy cơ BMV ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Nhật Bản, cụ thể, nguy cơ tim mạch tăng cao hơn ở người mang kiểu gen G/G khi họ cũng mắc béo phì.

Sự khác biệt trong thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu (ví dụ: Hegener [128] 2006, Lu Qi [123, 135] 2005 - 2006, Cheung [114] 2014) thường được xem là có chất lượng bằng chứng cao hơn vì chúng thiết lập mối quan hệ thời gian

giữa phơi nhiễm (biến thể gen) và kết quả (bệnh), và ít bị sai lệch nhớ lại hơn so với nghiên cứu bệnh-chứng (ví dụ: Bacci [6] 2004, Oguri [138] 2009, Zhang [142] 2018).

Cỡ mẫu và sức mạnh thống kê: Các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ (ví dụ: Zhong [139] 2010, Diah [132] 2020) có thể không đủ sức mạnh thống kê để phát hiện các mối liên quan thực sự, dẫn đến kết quả không có ý nghĩa thống kê hoặc kết quả không nhất quán.

Tiêu chí chẩn đoán và quần thể nghiên cứu: Sự khác biệt trong định nghĩa về BMV/NMCTC, tiêu chí lựa chọn bệnh nhân (ví dụ: ĐTĐ típ 2 so với quần thể khỏe mạnh ban đầu, hoặc bệnh nhân hội chứng vành cấp so với BMV ổn định), cũng như các yếu tố nhiễu được kiểm soát có thể ảnh hưởng đến kết quả [13].

Những giả thuyết này nhấn mạnh rằng bệnh tim mạch là một bệnh lý đa yếu tố, và vai trò của các biến thể gen *ADIPOQ* cần được xem xét trong bối cảnh phức tạp của di truyền, môi trường và đặc điểm quần thể.

1.4. Tổng kết và khoảng trống dữ liệu tại Việt Nam

1.4.1. Tổng kết

Từ tổng quan y văn được trình bày ở trên, có thể tổng kết thành ba điểm chính.

Thứ nhất, NMCTC trên nền ĐTĐ típ 2 không chỉ là sự cộng gộp đơn thuần hai bệnh lý, mà là một thực thể lâm sàng đặc biệt với những đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cơ chế bệnh sinh và tiên lượng nặng nề hơn.

Thứ hai, trong nỗ lực tìm kiếm các yếu tố nguy cơ mới ngoài các yếu tố kinh điển, biến thể gen *ADIPOQ* và protein adiponectin cho thấy tiềm năng hợp lý thông qua vai trò quan trọng trong chuyển hóa glucose, lipid và quá trình viêm.

Thứ ba, dù có nhiều nghiên cứu trên thế giới, bằng chứng về vai trò của các biến thể gen *ADIPOQ* cụ thể đối với nguy cơ NMCTC vẫn còn nhiều mâu thuẫn và chưa rõ ràng, cho thấy sự khác biệt đáng kể giữa các chủng tộc và các quần thể khác nhau.

1.4.2. Khoảng trống dữ liệu tại Việt Nam

Sự thiếu thống nhất trong y văn quốc tế đã làm nổi bật một khoảng trống dữ liệu đáng kể, đặc biệt là tại Việt Nam.

Về mặt di truyền: Cho đến nay, chưa có một nghiên cứu nào được công bố tại Việt Nam tiến hành đánh giá một cách đồng thời cả ba biến thể gen *ADIPOQ* (rs266729, rs2241766, rs1501299) và mối liên quan của chúng với nguy cơ NMCTC trên một quần thể đồng nhất là bệnh nhân ĐTD típ 2. Các dữ liệu về tần suất alen, kiểu gen và vai trò của chúng trên người Việt vẫn còn là một ẩn số.

Về mặt sinh học: Sâu hơn nữa, mối liên kết từ genotyp (các biến thể gen) đến phenotyp (nồng độ adiponectin máu) trong bối cảnh bệnh lý tim mạch trên người Việt là một lĩnh vực gần như chưa được khám phá. Đặc biệt, hiện tượng "nghịch lý adiponectin" – nồng độ adiponectin tăng cao trong giai đoạn NMCT cấp – vẫn chưa được khảo sát và lý giải một cách hệ thống trong quần thể bệnh nhân ĐTD típ 2 tại Việt Nam.

Chính những "khoảng trống" rõ ràng này đã tạo ra một tiền đề khoa học cấp thiết cho việc thực hiện luận án. Đề tài được tiến hành với kỳ vọng sẽ cung cấp những dữ liệu đặc thù cho quần thể người Việt, từ đó không chỉ làm phong phú thêm y văn thế giới mà còn góp phần làm sáng tỏ bức tranh phức tạp của bệnh lý tim mạch trên bệnh nhân ĐTD típ 2, mở đường cho những định hướng nghiên cứu và ứng dụng trong tương lai.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh – chứng.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Dân số mục tiêu

Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

2.2.2. Dân số chọn mẫu

- Nhóm bệnh: Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 nhập viện vì NMCTC, điều trị tại khoa Tim mạch can thiệp, và tái khám tại phòng khám Tim mạch, bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.
- Nhóm chứng: Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 không bị NMCTC, theo dõi và điều trị ngoại trú tại phòng khám Nội tiết, bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

2.2.3. Tiêu chuẩn chọn mẫu

2.2.3.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Đái tháo đường típ 2: Bệnh nhân nam hoặc nữ ≥ 18 tuổi, đã được chẩn đoán và đang điều trị ĐTĐ típ 2 hoặc mới phát hiện ĐTĐ típ 2 theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2022 [150] như sau:
 - Đường huyết đói (nhịn ăn ít nhất 08 giờ) ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L).
 - Đường huyết 2 giờ sau làm nghiệm pháp dung nạp 75 gram glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).
 - HbA1c $\geq 6,5\%$.
 - Đường huyết ngẫu nhiên ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) kèm theo triệu chứng tăng đường huyết (tiểu nhiều, uống nhiều, ăn nhiều, sụt cân nhiều).
 - Nếu không có triệu chứng tăng đường huyết rõ, cần có 2 xét nghiệm bất thường trong cùng 1 mẫu máu hoặc 2 mẫu máu khác nhau.

- Nhồi máu cơ tim (Nhóm bệnh): Bệnh nhân nam hoặc nữ > 18 tuổi, được chẩn đoán xác định NMCTC lần đầu tiên theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 4 của ESC/ACC/AHA/WHF [151] (2018): Tăng và/hoặc giảm giá trị của Troponin tim với ít nhất một giá trị trên bách phân vị thứ 99 của giới hạn trên khoảng tham chiếu và ít nhất một trong các yếu tố sau: (1) Triệu chứng thiếu máu cục bộ cơ tim; (2) Thay đổi ECG của thiếu máu cục bộ cơ tim mới (thay đổi ST-T hoặc block nhánh trái mới xuất hiện); (3) Xuất hiện sóng Q bệnh lý mới trên ECG; (4) Chứng cứ hình ảnh rối loạn vận động vùng mới xuất hiện trên siêu âm tim; (5) Xác định huyết khối trong lòng động mạch vành bằng chụp động mạch vành cản quang.
- Không nhồi máu cơ tim (Nhóm chứng): Bệnh nhân nam hoặc nữ \geq 18 tuổi, không có tiền căn NMCTC, hiện không có triệu chứng lâm sàng, ECG không có dấu hiệu gợi ý NMCT cũ (không có sóng Q bệnh lý, sóng R bình thường, ST không chênh, sóng T không dẹt/đảo), siêu âm tim không rối loạn vận động vùng.
- Nhóm bệnh và nhóm chứng được bắt cặp theo các thông số tuổi, giới, hút thuốc lá và thời gian mắc đái tháo đường.

2.2.3.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Phụ nữ có thai.
- Không phải dân tộc Kinh (do nghiên cứu gen có liên quan chủng tộc).
- Nhiễm trùng cấp tính (do có thể ảnh hưởng nồng độ adiponectin).
- Đã chẩn đoán NMCTC trước đây.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.3.1. Thời gian nghiên cứu

Tháng 03/2023 – Tháng 04/2024: Thu thập số liệu.

Tháng 05/2024 – Tháng 01/2026: Phân tích, viết và hoàn thiện luận án.

2.3.2. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu

2.4.1. Mục tiêu 1

2.4.1.1. So sánh tần suất của biến thể gen ADIPOQ giữa hai nhóm

Cỡ mẫu được tính toán nhằm so sánh hai tỷ lệ trong nghiên cứu bệnh – chứng, sử dụng công thức:

$$n = \frac{Z_{\alpha/2}^2 \times [p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2)]}{d^2}$$

Trong đó:

- $Z_{\alpha/2}$: Giá trị Z ở mức tin cậy 95% là 1,96.
- p_1 và p_2 : là tỷ lệ xuất hiện biến thể gen của 2 nhóm
- d : Sự khác biệt mong muốn giữa tỷ lệ biến thể gen trong 2 nhóm, được chọn là 0,08

Tham khảo tỷ lệ xuất hiện biến thể gen từ nghiên cứu của Chiodini [12], cỡ mẫu cho từng SNP được tính toán như sau:

- rs266729: $p_1=0,246$, $p_2=0,202 \Rightarrow$ Cỡ mẫu: Bệnh 208, chứng 208.
- rs2241766: $p_1=0,188$, $p_2=0,148 \Rightarrow$ Cỡ mẫu: Bệnh 167, chứng 167.
- rs1501299: $p_1=0,267$, $p_2=0,308 \Rightarrow$ Cỡ mẫu: Bệnh 245, chứng 245.

Như vậy cỡ mẫu tối thiểu cho mục tiêu này là 450 người (mỗi nhóm 245 người).

2.4.1.2. Khảo sát mối liên quan giữa biến thể gen ADIPOQ với nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Cỡ mẫu được tính dựa trên trang web của S. Purcell và P. Sham [152] về nghiên cứu bệnh chứng liên quan đến các tính trạng di truyền riêng lẻ, bao gồm các thông số:

- A: Tần suất alen nguy cơ cao (0 – 1).
- K: Tần suất bệnh trong dân số nghiên cứu (0,0001 – 0,9999).
- Yếu tố nguy cơ tương đối của kiểu gen 'Aa' và 'AA' so với nguy cơ của kiểu gen 'aa' cơ bản (> 1).

- Cỡ mẫu cần thiết được đưa ra tùy thuộc các mức alpha khác nhau.

Cụ thể:

- K : Tần suất NMCTC ở bệnh nhân đái tháo đường = 0,20, theo một nghiên cứu dịch tễ với 473.399 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 [153].
- Yếu tố nguy cơ tương đối của kiểu gen 'Aa' và 'AA' so với nguy cơ của kiểu gen 'aa' lần lượt là 2 và 3.
- D – prime = 1
- Sai lầm loại 1 (α) = 0,05
- Sai lầm loại 2 (β) = 0,20
- Tần suất alen nguy cơ cao tùy thuộc SNP được khảo sát, trích từ nghiên cứu của Chiodini [12]:
rs1501299 (alen T): A = 0,27 \Rightarrow Cỡ mẫu: Bệnh 187, chứng 187.
rs2241766 (alen G): A = 0,19 \Rightarrow Cỡ mẫu: Bệnh 275, chứng 275.
rs266729 (alen G): A = 0,25 \Rightarrow Cỡ mẫu: Bệnh 202, chứng 202.

2.4.2. Mục tiêu 2

Nhằm so sánh nồng độ adiponectin trung bình giữa hai nhóm bệnh nhân có và không có nhồi máu cơ tim, sử dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{2(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \times (SD_1^2 + SD_2^2)}{(d_1 - d_2)^2}$$

Trong đó:

- $Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị Z tại $1-\alpha/2$ (với mức α ý nghĩa, thường là 0,05)
- $Z_{1-\beta}$: Giá trị Z tại $1-\beta$ (với β là sức mạnh thống kê, thường là 0,20)
- SD_1 và SD_2 là độ lệch chuẩn của 2 nhóm.
- d_1 và d_2 là giá trị trung bình mong đợi của 2 nhóm

Cụ thể:

- Mức độ tin cậy và sức mạnh thống kê: Mức độ tin cậy thường chọn là 95% ($\alpha = 0,05$) và sức mạnh thống kê nên được chọn là 80% hoặc cao hơn ($\beta = 0,20$), tương ứng với giá trị Z là 1,96 và 0,84.

- Độ lệch chuẩn: Độ phân tán của dữ liệu nồng độ adiponectin trong mỗi nhóm, từ nghiên cứu trước đó của Saleh và cộng sự [106]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng giá trị 1,0 cho cả hai nhóm.
- Ước lượng hiệu ứng mong muốn: Sự khác biệt về nồng độ adiponectin giữa hai nhóm cần phải đủ lớn để có thể phát hiện bằng phân tích thống kê. Giả sử độ lớn hiệu ứng mong đợi (được đo bằng Cohen's) là 0,5, điều này có nghĩa là sự khác biệt trung bình giữa hai nhóm là nửa độ lệch chuẩn. Đây là một hiệu ứng vừa phải theo các tiêu chuẩn thông thường.
- Cỡ mẫu được tính toán như sau:

$$n = \frac{2(1,96 + 0,84)^2 \times (1^2 + 1^2)}{0,5^2} = 125,44$$

Cỡ mẫu tối thiểu cho mục tiêu này là 126 người, trong đó mỗi nhóm cần 63 người.

Như vậy, cỡ mẫu tối thiểu trong toàn bộ nghiên cứu là **550 người**, trong đó mỗi nhóm bệnh và chứng cần có 275 người.

2.5. Định nghĩa và phân loại biến số

Bảng 2.1: Định nghĩa biến số

Biến số	Phân loại	Định nghĩa/Kỹ thuật đo	Giá trị tham chiếu (đơn vị)
Biến số nhân trắc			
Tuổi	Định lượng	Năm lấy mẫu – năm sinh	- (năm)
Giới	Định tính (Nhị giá)	-	Nam/Nữ
Chiều cao	Định lượng	Thước đo chiều cao cố định trên tường, người đứng thẳng, gáy, lưng, mông, gót chân chạm vào tường	- (cm)

Biến số	Phân loại	Định nghĩa/Kỹ thuật đo	Giá trị tham chiếu (đơn vị)
Cân nặng	Định lượng	Cân sức khỏe, không mang mũ, áo khoác, giày, dép	- (kg)
BMI	Định lượng	Công thức: BMI = Cân nặng (kg)/Chiều cao (m) ²	- (kg/m ²)
Vòng eo	Định lượng	Thước dây, đo chu vi qua trung điểm giữa xương sườn 12 và phần cao nhất của mào chậu	- (cm)
Vòng hông	Định lượng	Thước dây, đo chu vi lớn nhất qua vùng mông	- (cm)
Biến số lâm sàng			
Huyết áp	Định lượng	Máy đo huyết áp OMRON điện tử tự động	< 140/90 (mmHg)
Tăng huyết áp	Định tính (Nhị giá)	Dựa trên chỉ số huyết áp và việc sử dụng thuốc hạ áp, theo “Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp” của Phân hội Tăng huyết áp Việt Nam [154] (2021)	Có/Không
Rối loạn lipid máu	Định tính (Nhị giá)	Dựa trên trị số cholesterol, triglycerides, HDL-c, LDL-c, theo “Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu” của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam [155] (2015) và	Có/Không

Biển số	Phân loại	Định nghĩa/Kỹ thuật đo	Giá trị tham chiếu (đơn vị)
		“Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2” của Bộ Y tế [156] (2020)	
Thời gian chẩn đoán đái tháo đường	Định lượng	Tính từ lúc chẩn đoán đến thời điểm lấy mẫu	- (năm)
Tiền căn đái tháo đường trong gia đình	Định tính (Nhị giá)	Người thân thế hệ thứ nhất (cha ruột, mẹ ruột, anh chị em ruột, con ruột) mắc bệnh ĐTĐ	Có/Không
Hút thuốc lá	Định tính (Nhị giá)	Theo CDC (2023) [157]: <i>Không hút thuốc lá:</i> Người chưa bao giờ hút, hoặc chỉ từng thử với tổng số điều hút dưới 100 điều trong suốt cuộc đời và không có thói quen hút thuốc thường xuyên. <i>Đã từng hút thuốc lá:</i> Người trước đây có hút thuốc lá thường xuyên hoặc tổng số điều đã hút ≥ 100 điều trong đời, nhưng đã ngừng hút hoàn toàn trong vòng 06 tháng tại thời điểm khảo sát. <i>Đang hút thuốc:</i> Người vẫn còn hút thuốc lá tại thời điểm khảo sát, bao gồm cả những người	Không hút/Đã từng hút/ Đang hút

Biến số	Phân loại	Định nghĩa/Kỹ thuật đo	Giá trị tham chiếu (đơn vị)
		hút thuốc mỗi ngày và những người hút không đều (thỉnh thoảng hút).	
Uống rượu bia	Định tính (Nhị giá)	Theo WHO (2018) [158]: <i>Có uống rượu bia</i> : Bệnh nhân tiêu thụ ≥ 10 gram cồn/ngày hoặc ≥ 70 gram cồn/tuần tính đến thời điểm khảo sát. <i>Không uống rượu bia</i> : Bệnh nhân chưa từng uống rượu bia, hoặc có uống nhưng với tổng lượng < 10 gram/ngày hoặc < 70 gram/tuần.	Có/Không
Hoạt động thể lực	Định tính (Nhị giá)	Vận động ≥ 30 phút/ngày và ≥ 5 ngày/tuần, theo khuyến cáo năm 2022 của ADA [159]	Có/Không
Biến số cận lâm sàng			
Đường huyết đói	Định lượng	Phương pháp enzym hexokinase, thực hiện trên hệ thống máy phân tích sinh hóa tự động AU, hãng Beckman Coulter	3,9 – 5,5 mmol/L
HbA1c	Định lượng	Sắc ký lỏng hiệu năng cao	$< 6,5\%$
Cholesterol toàn phần	Định lượng	Phương pháp enzym so màu, thực hiện trên hệ thống máy	$< 5,2$ mmol/L

Biến số	Phân loại	Định nghĩa/Kỹ thuật đo	Giá trị tham chiếu (đơn vị)
HDL cholesterol	Định lượng	phân tích sinh hóa tự động AU-Beckman Coulter	Nam: > 1,0 mmol/L, Nữ: > 1,3 mmol/L
LDL cholesterol	Định lượng		< 3,4 mmol/L
Triglycerides	Định lượng		< 1,7 mmol/L
Creatinine	Định lượng	Phương pháp Alkaline picrate (Jaffe), máy sinh hóa tự động Olympus AU2700, Cobas 6000	0,6 – 1,2 mg/dL
Adiponectin	Định lượng	Phương pháp LETIA (Latex Enhanced Immunoturbidimetric)	BMI < 25: Nam 4-26, nữ 5-37 µg/mL BMI 25-30: Nam 4-20, nữ 5-28 µg/mL BMI > 30: Nam 2-20, nữ 4-22 µg/mL
Biến thể gen <i>ADIPOQ</i>	Định tính	Phân tích PCR, giải trình tự Sanger	C/C, C/G, G/G (rs266729), T/T, T/G, G/G (rs2241766), G/G, G/T, T/T (rs1501299)

Biến số	Phân loại	Định nghĩa/Kỹ thuật đo	Giá trị tham chiếu (đơn vị)
Biến số liên quan nhồi máu cơ tim			
Phân loại nhồi máu cơ tim	Định tính (Nhị giá)	-	ST chênh lên/ST không chênh lên
Vùng nhồi máu cơ tim	Định tính	Dựa vào điện tâm đồ	Trước vách, trước mỏm, trước bên, trước rộng, bên cao, sau dưới, sau thực, thất phải
Số nhánh mạch vành hẹp có ý nghĩa	Định tính (Nhị giá)	Theo ACCF/AHA/ SCAI năm 2011, mạch vành được xem là hẹp có ý nghĩa khi hẹp $\geq 50\%$ đối với động mạch vành trái hoặc $\geq 70\%$ đối với các nhánh còn lại [160]	Có/Không
Biến chứng của nhồi máu cơ tim	Định tính	-	Hở van 2 lá, vỡ vách liên thất, vỡ thành tự do, suy tim (Killip), rung nhĩ, rung thất, block nhĩ – thất
Phương pháp điều trị nhồi máu cơ tim	Định tính	-	Can thiệp mạch vành qua da, mổ bắc cầu, nội khoa

Nguồn của các giá trị tham chiếu:

- Đường huyết và HbA1c: Theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2022 [161].
- Bộ lipid máu: Theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam 2015 [155].
- Creatinine/eGFR: Theo quy chuẩn của phòng xét nghiệm tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.
- Adiponectin: Trích dẫn từ hướng dẫn của nhà sản xuất bộ kit xét nghiệm (Diazyme, Hoa Kỳ) và các nghiên cứu tham chiếu về BMI tương ứng đã nêu trong luận án.

Trong mô hình nghiên cứu này, phơi nhiễm chính được xác định là kiểu gen và alen của các biến thể rs266729, rs2241766, rs1501299. Biến số kết cục được xác định là tình trạng NMCT cấp.

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

2.6.1. Phương pháp xác định nồng độ adiponectin máu

2.6.1.1. Phương pháp xét nghiệm

Phương pháp LETIA (Latex Enhanced Immunoturbidimetric: Đo độ đục miễn dịch tăng cường latex) của Diazyme được sử dụng để xác định nồng độ adiponectin toàn phần trong mẫu huyết thanh, thực hiện tại Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic TPHCM.

Nguyên lý: Adiponectin trong mẫu sẽ liên kết với các kháng thể đặc hiệu chống adiponectin được phủ lên các hạt latex, gây ra hiện tượng ngưng kết. Mức độ đục do ngưng kết được đo quang học và tỷ lệ thuận với lượng adiponectin có trong mẫu. Máy phân tích sẽ tính toán nồng độ adiponectin thông qua đường chuẩn 6 điểm.

Thuốc thử: Phương pháp này sử dụng hai loại thuốc thử: (1) Dung dịch đệm TRIS và (2) Huyền phù các kháng thể đơn dòng chống adiponectin phủ trên các hạt latex.

Yêu cầu mẫu: Sử dụng mẫu huyết thanh, tách ra từ máu toàn phần ngay sau khi thu thập, lưu trữ ở nhiệt độ -20°C tại khoa Xét nghiệm trước khi gửi sang phân tích tại Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic TPHCM.

Hiệu chuẩn: Phương pháp này cần sử dụng Bộ hiệu chuẩn Adiponectin của Diazyme, bao gồm 5 mức hiệu chuẩn dùng cho đường chuẩn 6 điểm.

Bộ kiểm soát: Sử dụng Bộ kiểm soát Adiponectin của Diazyme, bao gồm 2 mức kiểm soát để đảm bảo độ chính xác và độ tin cậy của xét nghiệm.

Bảo quản: Các thuốc thử, bộ hiệu chuẩn và bộ kiểm soát phải được bảo quản ở nhiệt độ $2-8^{\circ}\text{C}$. Các dung dịch sau khi hoàn nguyên ổn định trong 05 ngày nếu được bảo quản đúng cách.

Độ lặp lại: Đánh giá theo hướng dẫn CLSI EP5-A2, dao động từ 3,6% đến 8,5% tùy vào mức nồng độ adiponectin trong mẫu. Độ chính xác: Hệ số tương quan rất cao ($r = 0,9593$), với độ dốc là 0,9902 và điểm giao cắt $-0,4449$ khi so với các xét nghiệm adiponectin thương mại khác. Phạm vi tuyến tính: 1,12 đến $40 \mu\text{g/mL}$, giới hạn phát hiện là $0,27 \mu\text{g/mL}$ và giới hạn định lượng là $1,12 \mu\text{g/mL}$.

2.6.1.2. Thời điểm xét nghiệm

Xét nghiệm adiponectin được thực hiện buổi sáng, khi đói, ngay trong 24–48 giờ đầu tiên sau khi nhập viện, vì phản ánh sự thay đổi nồng độ adiponectin trong giai đoạn cấp tính của NMCTC, khi mức độ viêm và các phản ứng sinh học trong cơ thể đang mạnh mẽ.

2.6.2. Phương pháp phân tích biến thể gen *ADIPOQ*

2.6.2.1. Thiết bị – Dụng cụ

Thiết bị: Máy NanoDrop2000, máy điện di (Takara, Nhật Bản), máy ly tâm thường (Eppendorf Centrifuge 5424), máy giải trình tự ABI 3500 Genetic Analyzer, máy luân nhiệt Eppendorf Mastercycler, hệ thống phân tích và lưu kết quả điện di GelDoc-It® Imager của hãng UVP.

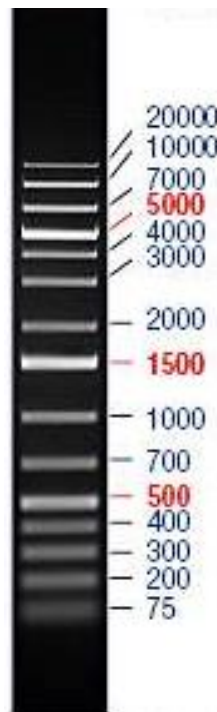
Dụng cụ: Pipette các loại và đầu côn pipette tương ứng (0.1-1000ul) (Eppendorf); khay giá đỡ, găng tay cao su, cùn 70°C; khẩu trang; khăn giấy; ống PCR 0,2ml chống bám dính; ống Eppendorf 1,5ml.

2.6.2.2. Hóa chất

Hóa chất tách chiết DNA bộ gen (gDNA) từ máu: GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit (Thermo Fisher) gồm proteinase K, dung dịch ly giải (Lysis Solution), dung dịch rửa (Wash Buffer WB I và Wash Buffer WB II), dung dịch thu nhận DNA (Elution Buffer) và Ethanol 100%.

Hóa chất PCR: Takara Taq™ Hot Start Polymerase (Takara Bio). Mỗi PCR cho rs1501299, rs2241766, rs266729 của gen *ADIPOQ* với trình tự môi xuôi và môi ngược.

Hóa chất dùng trong điện di trên gel agarose: Agarose dạng bột (Promega). Dung dịch TBE 0,5X. Ethidium bromide 10mg/ml (Sigma). Dung dịch Loading dye (Sigma). Thang DNA 1kb plus (0,1 µg/µl) (Thermo Fisher Scientific).



Hình 2.1: Thang DNA 1kb plus (Thermo Fisher Scientific)

Hóa chất dùng cho phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR: ExoSAP-IT® PCR Product Cleanup (Thermo Fisher Scientific) gồm Exonuclease I và Shrimp Alkaline Phosphatase (SAP).

Hóa chất dùng cho phản ứng PCR Cycle sequencing: BigDye® Terminators V3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems). Sequencing buffer 5X. Mỗi xuôi (hoặc mỗi ngược).

Hóa chất dùng cho quá trình rửa sản phẩm PCR Cycle sequencing: EDTA-Ethylendiaminetetraacetic Acid 0,5M, pH 8,0 (Promega), Ethanol 70%, Ethanol 100%, Hi-Di formamide

2.6.2.3. Phương pháp

Giải trình tự Sanger

Thu nhận vật liệu nghiên cứu: Thu 2 ml máu ngoại biên chứa trong ống có chất chống đông EDTA 1,5 mg/ml và giữ mát 4°C không quá 24 giờ và sau đó lưu trữ trong tủ lạnh sâu -80°C.

Tách chiết DNA từ mẫu máu: DNA từ tế bào máu được tách chiết bằng GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit của hãng Thermo Fisher. Các bước thực hiện tách chiết theo quy trình hướng dẫn của nhà sản xuất, thu được 200 µl dung dịch chứa gDNA. Nồng độ và độ tinh sạch của DNA được kiểm tra bằng máy NanoDrop2000 sử dụng nuclease-free water làm mẫu trắng. Độ tinh sạch được xác định thông qua tỷ số hấp thụ quang học A260/A280, mẫu đạt chuẩn khi tỷ số này nằm trong khoảng 1,8 – 2,0. Dung dịch gDNA sau khi tách chiết được bảo quản và lưu trữ ở -20°C.

Thiết kế cặp mồi cho giải trình tự Sanger: Các cặp mồi cho giải trình tự Sanger được thiết kế phù hợp với vùng gen có chứa điểm đột biến cần khảo sát, dựa vào các trình tự chuẩn của các gen này trên Genbank của NCBI (Mã số NG_021140.1). Phần mềm CLC Main Workbench v5.5 được dùng để thiết kế cặp mồi đặc hiệu cho các SNP rs1501299, rs2241766, rs266729 của gen *ADIPOQ*. Đây là phần mềm chuyên dụng cho phép thiết kế mồi của phản ứng PCR từ trình tự gen có sẵn. Các phần mềm 61 Oligo Analyzer 3.1 (<https://sg.idtdna.com/analyzer/Applications/OligoAnalyzer>) được

sử dụng để kiểm tra các thông số vật lý của môi. Cặp môi được thiết kế có nhiệt độ gắn môi xấp xỉ nhau đồng thời đạt các thông số lý thuyết yêu cầu. Sau khi kiểm tra các thông số và độ đặc hiệu của môi, môi sẽ được tổng hợp tại công ty IDT (Intergrated DNA Technologies, Mỹ). Thông tin trình tự bộ môi khuếch đại các vị trí bất thường gen được thể hiện trong **Bảng 2.2**.

Bảng 2.2: Thông tin bộ môi dùng cho phản ứng PCR

Tên môi	Trình tự (5'-3')	Sản phẩm PCR (bp)
ADIPO-766F	TCCTTTGTAGGTCCCAACTG	494
ADIPO-299R	CCAAAGTCTTGGTTATAGAG	
ADIPO-729F	TCTTGTTGAAGTTGGTGCTG	170
ADIPO-729R	GAAAGTTTAGGCTTGAAGTG	

Thực hiện phản ứng PCR: PCR khuếch đại gen mục tiêu với các thành phần như **Bảng 2.3**. Phản ứng PCR luôn được kèm theo chứng âm (không chứa DNA) để kiểm soát tình trạng ngoại nhiễm.

Bảng 2.3: Thành phần cơ bản của phản ứng PCR

Thành phần phản ứng	Thể tích
10x PCR Buffer	2,5 µl
2,5 µM dNTP	2,5 µl
Primer F (10 µM)	1,25 µl
Primer R (10 µM)	1,25 µl
Takara HS Taq	0,15 µl
Nước cất khử ion	Vừa đủ 25 µl
gDNA 25ng/ µl	50ng/ µl
Tổng	25 µl

Thành phần phản ứng PCR áp dụng đồng nhất cho việc khuếch đại các vùng gen chứa 3 SNP (rs266729, rs2241766, rs1501299).

Chu trình luân nhiệt của phản ứng PCR cơ bản được thực hiện như **Bảng 2.4** với các giá trị T_m phụ thuộc vào cấu trúc và thành phần mỗi đoạn mồi được thiết kế.

Bảng 2.4: Chu trình luân nhiệt phản ứng PCR

	Biến tính ban đầu	Biến tính	Gắn mồi	Kéo dài	Kéo dài sau cùng	Giữ lạnh
Nhiệt độ (°C)	98	98	58	72	72	4
Thời gian (giây)	120	10	20	60	120	∞
Chu kỳ	1	40			1	1

Chu trình luân nhiệt phản ứng PCR áp dụng chung cho các cặp mồi trong nghiên cứu.

Điện di – Chuẩn bị gel agarose 2%: Kiểm tra kết quả PCR phù hợp trên thạch agarose: dựa trên nguyên tắc điện di là hiện tượng dịch chuyển của các phân tử tích điện dưới tác động của điện trường. Các bước tiến hành:

- Cân 1 g bột agarose cho vào bình erlen, bổ sung 55 – 60 ml dung dịch TBE 0,5X. Khuấy đều và để yên 1 phút ở nhiệt độ phòng, làm nóng chảy bột, không tạo bọt (bằng lò vi sóng) đến khi bột tan hoàn toàn.

- Làm nguội dung dịch đến 50 – 55°C, cho dung dịch vào khuôn và lấp lược. Sau 30 phút, gel đông hoàn toàn, tháo lược, cho vào bồn điện di.

- Bổ sung dung dịch điện di sao cho đệm cao hơn mặt gel khoảng 2-5mm. Trộn 2µl sản phẩm PCR và 2µl dung dịch gel red, trộn đều.

- Nạp mẫu và thang chuẩn vào giếng.

- Điện di ở hiệu điện thế 100V trong vòng 30 phút. Chuyển gel lên máy soi gel, đối chiếu thang chuẩn với băng sản phẩm, xác định kích thước.

Tinh sạch sản phẩm PCR: Sản phẩm PCR được tinh sạch bằng kit ExoSAP-IT® PCR Product Cleanup của Thermo Scientific. Thành phần các chất cho phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR được thể hiện trong **Bảng 2.5**.

Bảng 2.5: Thành phần phản ứng tinh sạch sản phẩm PCR

Thành phần phản ứng	Thể tích (μl)
Exonuclease I SAP	1,0
Sản phẩm PCR	1,0
H ₂ O	2
Tổng	4

Sau khi trộn hỗn hợp theo các thể tích ở Bảng 3.23, các tube được ủ ở 37°C – 15 phút và 80°C – 15 phút. Kết thúc quá trình ủ, thêm 20 μl nước vào mỗi tube.

Chạy cycle sequencing: Sản phẩm PCR đã được tinh sạch sẽ được thực hiện phản ứng cycle sequencing với BigDye® Terminators V3.1 kit của Applied Biosystems theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Chỉ sử dụng một loại môi (môi xuôi hoặc môi ngược) cho phản ứng cycle sequencing. Thông tin thành phần phản ứng được thể hiện trong **Bảng 2.6**.

Bảng 2.6: Thành phần phản ứng chạy cycle sequencing cho gen *ADIPOQ*

Thành phần phản ứng	Thể tích (μl)
BigDye® Terminator V3.1 2,5X	0,5
Sequencing buffer 5X	1,5
Môi giải trình tự (1,6 μM)	2
Sản phẩm tinh sạch	1
H ₂ O	4,5
Tổng	9,5

Sau khi trộn hỗn hợp theo các thể tích ở Bảng 2.6, mẫu được đặt vào máy luân nhiệt với chương trình nhiệt: Biến tính ở 96⁰C trong 1 phút, tiếp theo là 30 chu kỳ gồm 96⁰C trong 10 giây; 50⁰C trong 5 giây; 60⁰C trong 4 phút.

Tủa sản phẩm cycle sequencing PCR: Sản phẩm sau cycle sequencing được kết tủa bằng ethanol để loại bỏ các dNTP, môi, các thành phần của dung dịch đệm, các sản phẩm không đặc hiệu, muối, đồng thời có tác dụng làm cô đặc sản phẩm.

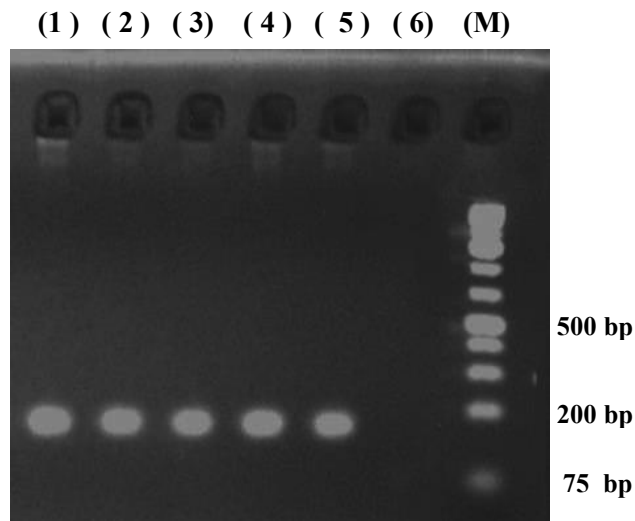
Quy trình tiến hành:

- Chuẩn bị tube 1,5 ml – ghi ký hiệu mẫu.
- Pha hỗn hợp muối EDTA-Ethylendiaminetetraacetic Acid 1,25 mM: 2,5 µl/mẫu và ethanol 100%: 30 µl/mẫu. Vortex trộn đều.
- Cho 32,5 µl hỗn hợp trên vào mỗi tube 1,5 ml đã chuẩn bị
- Cho toàn bộ sản phẩm cycle sequencing PCR vào tube, vortex kỹ (lưu ý kích thước sản phẩm PCR > 700 bp nên bung nhẹ để tránh làm đứt gãy mẫu).
- Ly tâm 13000 vòng/phút ở 4⁰C trong 25 phút.
- Loại bỏ dịch nổi, thêm 200 µl ethanol 70% vào tube.
- Ly tâm 13000 vòng/phút ở 4⁰C trong 15 phút.
- Dùng pipette hút sạch dịch nổi, thu tủa.
- Ủ tube ở 48⁰C (đến khi còn bay hơi hết).
- Cho 17 µL Hi-Di formamide vào tube, vortex kỹ, ly tâm nhanh.
- Ủ ở 96⁰C, 2 phút.
- Giữ lạnh -30⁰C trong 5 phút rồi nạp vào giếng giải trình tự (đĩa 96 giếng).

Giải trình tự và phân tích kết quả: Trình tự nucleotide của đoạn gen cần phân tích được xác định bằng máy giải trình tự tự động ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem, Mỹ). Kết quả được phân tích bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5. Chương trình sẽ sắp giống cột các trình tự exon trong mẫu với trình tự gen mục tiêu trên NCBI từ đó phát hiện các đột biến trên gen nếu có.

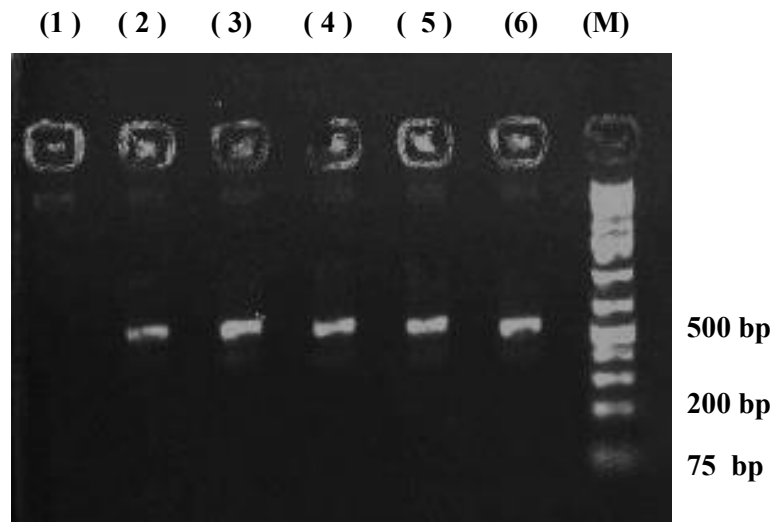
Kết quả PCR

Sau khi khảo sát về nhiệt độ bắt cặp, chọn các môi bắt cặp cho sản phẩm PCR đạt yêu cầu, chúng tôi sử dụng các cặp môi này để khuếch đại toàn bộ mẫu trong nghiên cứu. Kết quả điện di (Hình 2.2 và 2.3) mô tả đại diện các mẫu đã được khuếch đại đúng với vị trí thiết kế 2 cặp môi ban đầu lần lượt là 170 bp và 494 bp.



Hình 2.2: Kết quả điện di sản phẩm PCR với cặp môi đặc hiệu ADIPO-729F và ADIPO-729R cho SNP rs266729 của gen *ADIPOQ*

Chú thích: Các giếng [1, 5]: mẫu bệnh nhân, giếng [6]: chứng âm (H_2O), giếng M: Thang 1 kb plus.



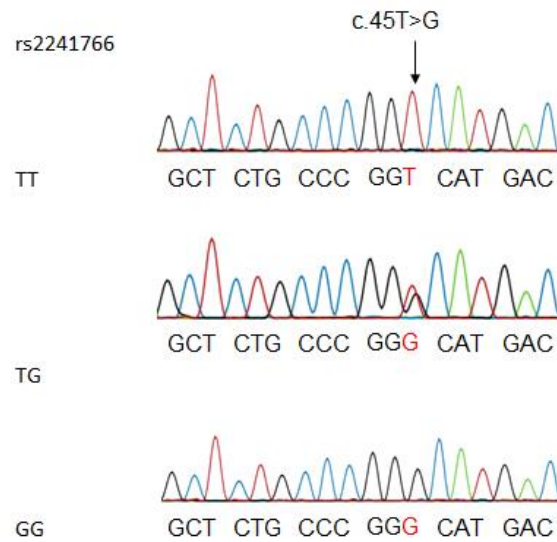
Hình 2.3: Kết quả điện di sản phẩm PCR với cặp mồi đặc hiệu ADIPO-766F và ADIPO-299R cho hai SNP rs1501299, rs2241766 của gen *ADIPOQ*

Chú thích: Các giếng [2, 6]: mẫu bệnh nhân, giếng [1]: chứng âm (H_2O), giếng M: Thang 1 kb plus.

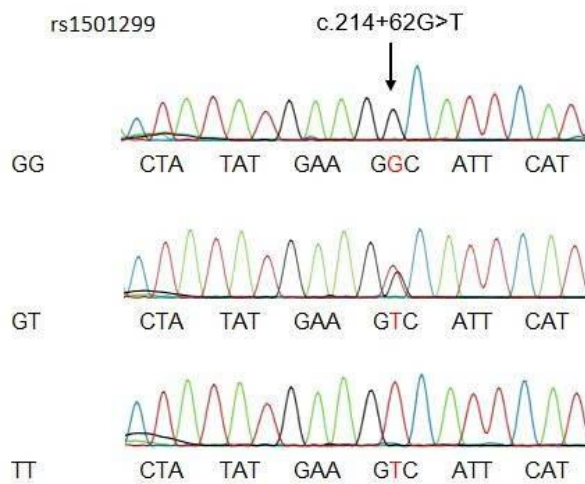
Kết quả giải trình tự theo phương pháp Sanger

Sau phản ứng PCR, mồi sử dụng trong phản ứng giải trình tự được thiết kế, dựa theo kích thước dài/ngắn của sản phẩm PCR, số lượng mồi giải trình tự khác nhau sao cho các đoạn sản phẩm giải trình tự phủ toàn bộ vùng mục tiêu.

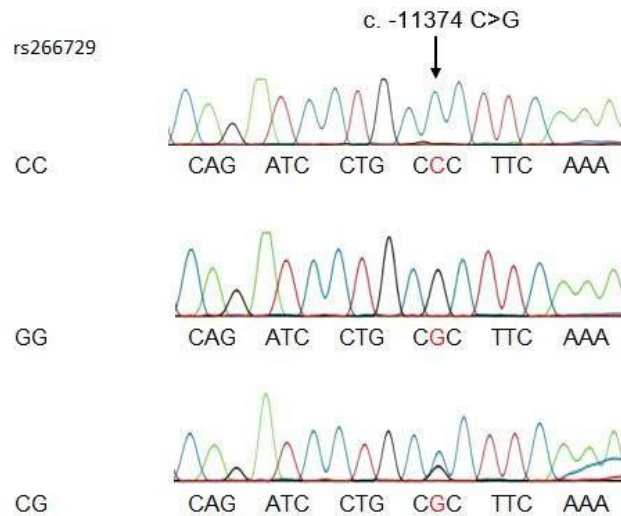
Phản ứng giải trình tự theo phương pháp Sanger được sử dụng để khảo sát đột biến, thực hiện điện di mao quản trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer. Phân tích kết quả với phần mềm CLC Main Workbench v5.5, cho phép đánh giá chất lượng giải trình tự qua độ phủ, tín hiệu của các nucleotide được giải, phần mềm cho phép thao tác sắp giống cột giữa trình tự giải và trình tự tham khảo H19 (human genome 19 reference) từ cơ sở dữ liệu NCBI. Kết quả phân tích sự thay đổi kiểu gen của các SNP rs2241766, rs1501299, và rs266729 trên gen *ADIPOQ* (NG_021140) được thể hiện ở các **Hình 2.4, 2.5, 2.6**.



Hình 2.4: Kết quả phân tích sự thay đổi của SNP rs2241766 theo các kiểu gen T/T, T/G và G/G trên gen *ADIPOQ*



Hình 2.5: Kết quả phân tích sự thay đổi của SNP rs1501299 theo các kiểu gen G/G, G/T và T/T trên gen *ADIPOQ*



Hình 2.6: Kết quả phân tích sự thay đổi của SNP rs266729 theo các kiểu gen C/C, G/G và C/G trên gen *ADIPOQ*

2.6.3. Kỹ thuật lấy mẫu

Phương pháp lấy mẫu thuận tiện.

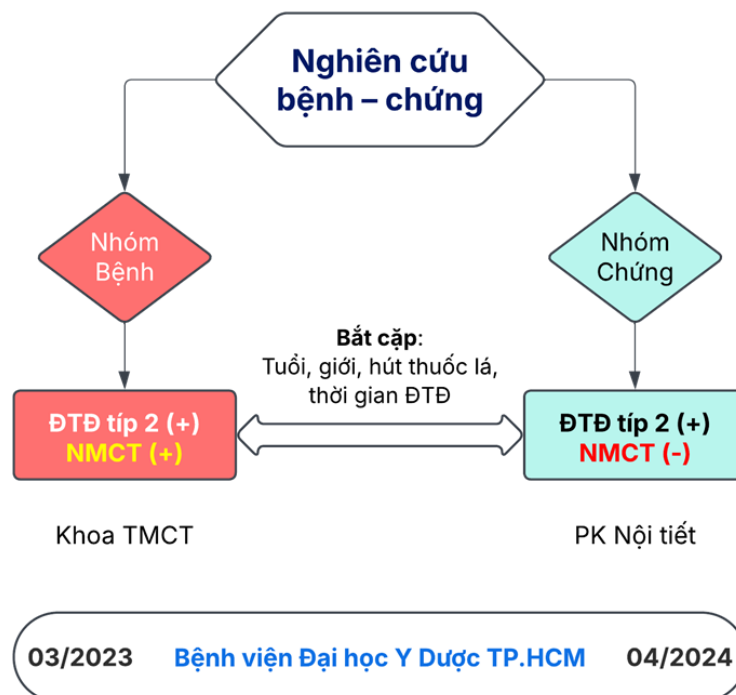
2.7. Quy trình nghiên cứu

2.7.1. Nhóm bệnh

- Bước 1: Phổ biến các bước cần thiết trong quy trình thu thập số liệu tại khoa Tim mạch can thiệp, bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, giải thích cách phỏng vấn và giải đáp thắc mắc (nếu có) cho đối tượng tham gia nghiên cứu.
- Bước 2: Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu ký bản đồng thuận.
- Bước 3: Lấy mẫu tại khoa Tim mạch can thiệp. Bao gồm các thông tin lâm sàng, xét nghiệm máu định lượng nồng độ adiponectin và DNA máu ngoại biên. Mẫu máu được bảo quản ở nhiệt độ -20°C , trước khi chuyển sang Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo và Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược TP.HCM để phân tích.

2.7.2. Nhóm chứng

- Bước 1: Phổ biến các bước cần thiết trong quy trình thu thập số liệu tại phòng khám Nội tiết, bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, giải thích cách phỏng vấn và giải đáp thắc mắc (nếu có) cho đối tượng tham gia nghiên cứu.
- Bước 2: Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu ký bản đồng thuận.
- Bước 3: Lấy mẫu tại phòng khám. Bao gồm các thông tin lâm sàng, xét nghiệm máu định lượng nồng độ adiponectin và DNA máu ngoại biên. Mẫu máu được bảo quản ở nhiệt độ -20°C , trước khi chuyển sang Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Hòa Hảo và Trung tâm Y Sinh học Phân tử, Đại học Y Dược TP.HCM để phân tích.



Sơ đồ 2.1: Quy trình tiến hành nghiên cứu

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

2.8.1. Nguyên lý chung

- Nhập và lưu trữ số liệu bằng phần mềm Microsoft Excel 2016.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 17.0.

- Biến số định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm.
- Biến định lượng có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn.
- Biến định lượng không có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị và khoảng tứ phân vị.
- Phép kiểm Chi bình phương để so sánh các tỷ lệ giữa các nhóm, phép kiểm t-test (nếu phân phối chuẩn) để so sánh kết quả trung bình giữa các nhóm, phép kiểm Mann – Whitney đối với 2 nhóm và phép kiểm Kruskal – Wallis đối với 3 nhóm (nếu phân phối không chuẩn) để so sánh kết quả trung bình giữa các nhóm khi đánh giá đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm bệnh và nhóm chứng.
- Xác định mối liên quan giữa các biến thể gen và nguy cơ NMCTC bằng tỷ số chênh (Odds Ratio – OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%).
- Đánh giá mức độ tương quan giữa nồng độ adiponectin máu với các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng định lượng bằng hệ số tương quan Spearman (r).
- Sự khác biệt được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.8.2. So sánh tần suất phân bố các kiểu gen của các biến thể theo cân bằng Hardy – Weinberg (HWE)

- Tính tỷ lệ % phân bố kiểu gen theo cân bằng HWE
 - o Tỷ lệ của alen lặn: $b =$ Căn bậc hai của tỷ lệ gen đồng hợp tử lặn
 - o Tỷ lệ của alen trội: $a = 1 - b$
 - o Tỷ lệ kiểu gen đồng hợp tử lặn theo HWE: b^2
 - o Tỷ lệ kiểu gen dị hợp tử theo HWE: $2ab$
 - o Tỷ lệ kiểu gen đồng hợp tử trội theo HWE: a^2
- So sánh tần suất phân bố kiểu gen theo kết quả nghiên cứu và theo cân bằng HWE bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2) hoặc bằng phép kiểm Fisher.

2.8.3. Mô hình phân tích di truyền

Trong nghiên cứu mối liên hệ giữa đa hình đơn nucleotide (SNP) và nguy cơ bệnh, các mô hình di truyền được áp dụng để kiểm định các giả thuyết về tác động

của các alen đến kiểu hình [162]. Với quy ước alen trội ký hiệu là “a” và alen lặn là “b”, ba kiểu gen có thể có là aa (đồng hợp tử trội), ab (dị hợp tử), và bb (đồng hợp tử lặn). Các mô hình di truyền chính được áp dụng trong nghiên cứu này bao gồm:

Mô hình đồng trội (Codominant model): Giả định rằng mỗi kiểu gen có thể có một mức độ ảnh hưởng riêng biệt và độc lập lên biến kết cục, mà không cần giả định sự tồn tại của mối quan hệ tuyến tính hoặc quy luật trội – lặn giữa các alen. Trong mô hình này, ba kiểu gen aa, ab, và bb được xem là ba nhóm riêng biệt. Phân tích được thực hiện bằng cách xây dựng hai biến đại diện cho ab và bb, trong đó aa được sử dụng làm nhóm tham chiếu. Điều này cho phép mô hình hồi quy ước lượng riêng biệt hiệu ứng của kiểu gen dị hợp và kiểu gen đồng hợp tử lặn so với nhóm gốc. Mô hình này có khả năng phát hiện cả tác động gradient (nếu có) cũng như hiệu ứng đặc biệt của dị hợp tử (over-dominance). Mặc dù mô hình đồng trội cung cấp thông tin đầy đủ và chi tiết nhất về ảnh hưởng của kiểu gen, song nó yêu cầu cỡ mẫu đủ lớn để đảm bảo độ chính xác thống kê do số bậc tự do cao hơn so với các mô hình đơn giản hơn.

Mô hình trội (Dominant model): Mô hình trội giả định rằng chỉ cần sự hiện diện của một bản sao alen b là đủ để làm thay đổi nguy cơ mắc bệnh hoặc biểu hiện kiểu hình. Do đó, kiểu gen ab và bb được gộp lại thành một nhóm đại diện cho kiểu hình "mang ít nhất một alen b", và so sánh với nhóm aa – không mang alen b. Trong mô hình hồi quy logistic hoặc tuyến tính, một biến giả nhị phân được tạo với giá trị 1 khi kiểu gen là ab hoặc bb, và giá trị 0 khi là aa. Cách tiếp cận này cho phép đánh giá nhanh chóng hiệu ứng tổng hợp của alen b mà không phân biệt giữa dị hợp tử và đồng hợp tử lặn. Mô hình trội có ưu thế trong các tình huống mà tác động của alen nguy cơ mạnh mẽ ngay cả khi chỉ hiện diện ở một bản sao, và thường được sử dụng như mô hình tham khảo ban đầu để xác định xu hướng ảnh hưởng của SNP đến kết cục.

Mô hình lặn (Recessive model): Trái ngược với mô hình trội, mô hình này giả định rằng ảnh hưởng của alen b chỉ xuất hiện khi cá thể mang hai bản sao alen đó. Theo đó, kiểu gen bb (đồng hợp tử lặn) được so sánh với nhóm gộp aa và ab. Một biến giả được xây dựng có giá trị 1 nếu kiểu gen là bb, và giá trị 0 nếu là aa hoặc ab.

Mô hình này phù hợp để phát hiện ảnh hưởng lẫn của alen b, đặc biệt khi dạng dị hợp tử không biểu hiện kiểu hình bệnh lý.

Mô hình alen: Mô hình phân tích alen được sử dụng nhằm đánh giá ảnh hưởng riêng biệt của từng alen (trội và lặn) đến nguy cơ bệnh. Phân tích này xem xét trực tiếp mối liên hệ giữa sự hiện diện của một alen cụ thể và khả năng mắc bệnh, thay vì phân tích dựa trên kiểu gen. Mô hình giả định rằng ảnh hưởng của alen là cộng gộp theo số lượng bản sao (mô hình log-additive), tức là mỗi alen a bổ sung thêm một mức ảnh hưởng tuyến tính đến nguy cơ bệnh hoặc giá trị định lượng của đặc điểm nghiên cứu.

Tất cả các mô hình trên được thực hiện bằng hồi quy logistic (cho biến kết cục nhị phân) hoặc hồi quy tuyến tính (cho biến kết cục liên tục), và được hiệu chỉnh theo các biến đồng nhiễu như tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, yếu tố môi trường hoặc các yếu tố can thiệp. Các hệ số hồi quy được chuyển đổi thành tỷ số odds (odds ratio – OR) trong hồi quy logistic, hoặc chênh lệch trung bình (mean difference) trong hồi quy tuyến tính, kèm theo khoảng tin cậy 95%.

2.8.4. Sai lệch – kiểm soát sai lệch

2.8.4.1. Sai lệch chọn lựa

Bảng 2.7: Sai lệch chọn lựa

Sai lệch	Ảnh hưởng	Cách khắc phục
Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu	Sai lệch đặc điểm bệnh nhân trong dân số chọn mẫu	Giải thích rõ mục tiêu và ý nghĩa của nghiên cứu cho bệnh nhân

2.8.4.2. Sai lệch thông tin

Bảng 2.8: Sai lệch thông tin

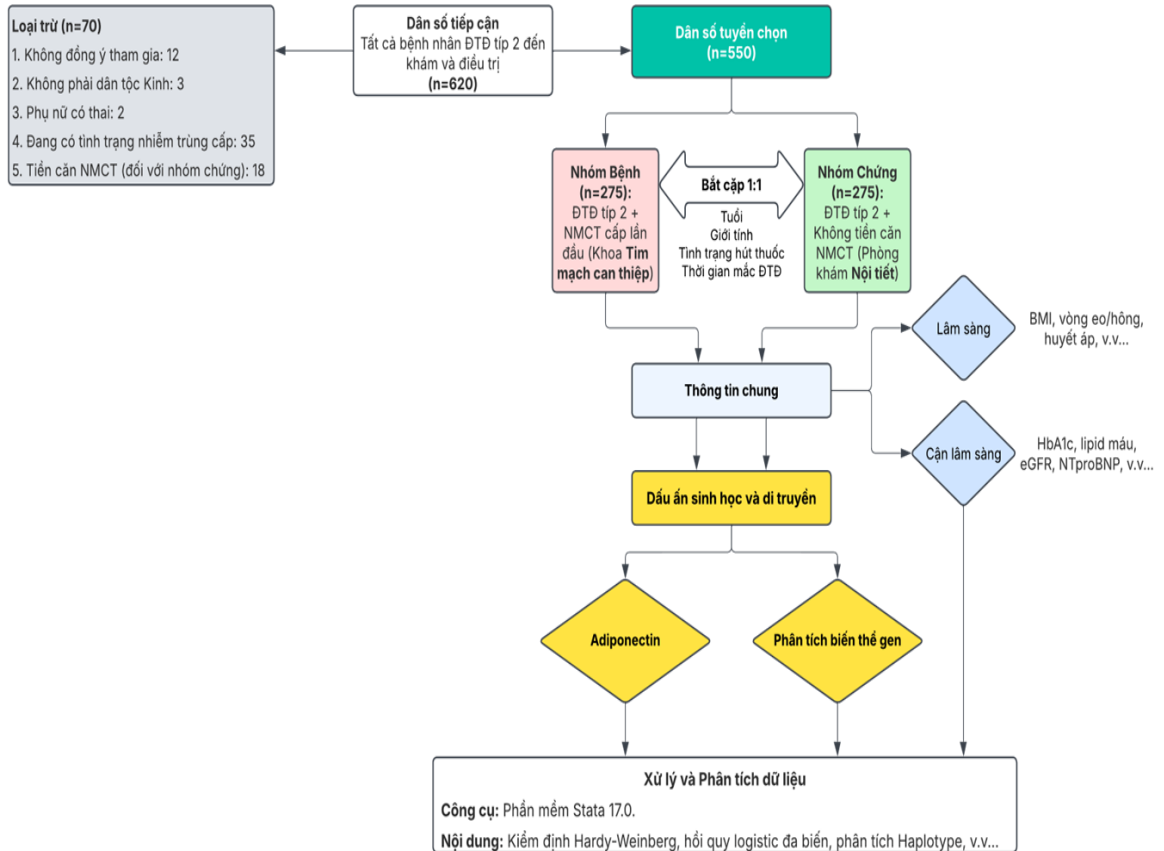
Sai lệch	Ảnh hưởng	Cách khắc phục
Sai lệch của người phỏng vấn	Sai lệch các đặc điểm quan sát trong dân số chọn mẫu	Chỉ có duy nhất nghiên cứu viên thực hiện thu thập số liệu Các biến số được định nghĩa rõ ràng và cụ thể
Sai lệch của phòng xét nghiệm	Sai lệch các dữ liệu xét nghiệm trong dân số chọn mẫu	Tất cả xét nghiệm cận lâm sàng trong nghiên cứu chỉ được thực hiện tại bệnh viện, Trung tâm Sinh học Phân tử Đại học Y Dược TP.HCM và Trung tâm Medic

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

- Đây là nghiên cứu quan sát, thực hiện bằng cách hỏi bệnh, khám bệnh và thực hiện cận lâm sàng cho đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu viên giải thích cho đối tượng tham gia hiểu về mục tiêu và ý nghĩa của nghiên cứu, cũng như tôn trọng quyền tham gia hoặc không tham gia của đối tượng nghiên cứu.
- Xét nghiệm máu được thực hiện với thể tích 5 mL máu ngoại biên.
- Kinh phí xét nghiệm biến thể gen *ADIPOQ* và adiponectin: Do nghiên cứu viên chi trả cho bệnh nhân.
- Nghiên cứu được thực hiện không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân.
- Tất cả thông tin của bệnh nhân liên quan đến quy trình thực hiện nghiên cứu đều được bảo mật.
- Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP.HCM thông qua theo *Quyết định số 183/HĐĐĐ-DHYD* ngày 16/02/2023.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Trong thời gian 01/03/2023 – 30/04/2024, nghiên cứu đã tuyển chọn được 550 bệnh nhân, bao gồm 275 bệnh nhân nhóm bệnh (đái tháo đường típ 2 có nhồi máu cơ tim) tại khoa Tim mạch can thiệp và 275 bệnh nhân nhóm chứng (đái tháo đường típ 2 không nhồi máu cơ tim) tại phòng khám Nội tiết của Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.



Sơ đồ 3.1: Sơ đồ tuyển chọn dân số nghiên cứu

Sau đây là các kết quả chúng tôi phân tích được:

3.1. Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm về lâm sàng của dân số tham gia nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm về lâm sàng của dân số tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm			P
	Tổng (n=550)	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	
Tuổi (năm)	67,2 ± 11,4	67,3 ± 11,3	67,2 ± 11,5	0,905
Giới nam	306 (55,6%)	153 (55,6%)	153 (55,6%)	0,999
Thời gian đái tháo đường (năm)*	6,0 (2,0 - 15,0)	6,0 (1,0 - 15,0)	6,0 (2,0 - 14,0)	0,340
Tiền căn đái tháo đường gia đình	255 (46,4%)	129 (46,9%)	126 (45,8%)	0,864
Tăng huyết áp	477 (86,7%)	251 (91,3%)	226 (82,2%)	0,002
Rối loạn lipid máu	534 (97,1%)	267 (97,1%)	267 (97,1%)	0,999
Tiền căn đột quỵ	38 (6,9%)	37 (13,5%)	1 (0,4%)	<0,001
Tiền căn bệnh động mạch ngoại biên	47 (8,5%)	43 (15,6%)	4 (1,5%)	<0,001
Tiền căn bệnh võng mạc	22 (4,0%)	6 (2,2%)	16 (5,8%)	<0,001
Hút thuốc lá	188 (34,2%)	94 (34,2%)	94 (34,2%)	0,999
Uống rượu bia	129 (23,5%)	65 (23,6%)	64 (23,3%)	0,015
Hoạt động thể lực	306 (55,6%)	157 (57,1%)	149 (54,2%)	0,492
BMI (kg/m ²)	23,7 ± 3,2	23,8 ± 3,4	23,7 ± 2,9	0,522
Vòng eo (cm)	92,4 ± 9,7	92,6 ± 9,9	92,2 ± 9,4	0,662
Vòng hông (cm)	96,2 ± 9,6	94,9 ± 9,6	97,6 ± 9,4	0,001
Chỉ số eo / hông	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,9 ± 0,1	<0,001
Huyết áp tâm thu (mmHg)	127,8 ± 19,9	122,3 ± 20,0	133,3 ± 18,3	<0,001
Huyết áp tâm trương (mmHg)	75,5 ± 11,5	72,8 ± 11,8	78,3 ± 10,5	<0,001

* Kết quả trình bày ở dạng trung vị và khoảng tứ phân vị.

Kết quả ghi nhận sự tương đồng giữa nhóm bệnh và nhóm chứng về các yếu tố nhân khẩu học nền tảng như tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc lá và thời gian mắc đái tháo đường, cho thấy hiệu quả của phương pháp bắt cặp trong thiết kế nghiên cứu.

Tuy nhiên, hồ sơ bệnh lý của hai nhóm lại cho thấy sự khác biệt rõ rệt. Nhóm NMCTC có gánh nặng bệnh tim mạch đi kèm cao hơn đáng kể, thể hiện qua tỷ lệ tăng huyết áp và tiền căn các biến cố mạch máu lớn (đột quỵ, bệnh động mạch ngoại

biên) vượt trội so với nhóm chứng. Sự khác biệt này cũng được phản ánh qua các chỉ số nhân trắc học liên quan đến béo phì trung tâm (chỉ số eo/hông) và huyết áp đo được tại thời điểm nghiên cứu.

3.1.2. Đặc điểm về cận lâm sàng của dân số tham gia nghiên cứu

Bảng 3.2: Đặc điểm về cận lâm sàng của dân số tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm			p
	Tổng (n=550)	Bệnh (n=275) TB ± DLC	Chứng (n=275) TB ± DLC	
Glucose	167,8 ± 68,1	188,6 ± 76,9	147,1 ± 50,2	<0,001
HbA1c	8,1 ± 1,9	8,4 ± 1,9	7,8 ± 1,8	<0,001
Cholesterol TP	168,7 ± 54,1	175,9 ± 57,7	159,8 ± 48,0	0,001
HDLc	41,2 ± 11,0	40,1 ± 10,6	42,6 ± 11,5	0,010
LDLc	104,5 ± 40,0	115,1 ± 41,5	94,0 ± 35,7	<0,001
Triglycerid*	154,0 (114,0 - 227,0)	159,5 (119,0 - 242,5)	152,0 (111,0 - 213,0)	0,042
Creatinine	1,2 ± 1,0	1,4 ± 1,3	1,0 ± 0,5	<0,001
eGFR	71,9 ± 26,0	65,5 ± 26,3	78,3 ± 24,1	<0,001
Phân suất tổng máu	57,4 ± 14,3	50,0 ± 14,9	66,0 ± 6,9	<0,001

* Kết quả trình bày ở dạng trung vị và khoảng tứ phân vị.

Kết quả tại **Bảng 3.2** ghi nhận nhóm bệnh nhân NMCTC có nồng độ glucose, HbA1c, cholesterol toàn phần, LDL-cholesterol, triglycerid và creatinine trung bình cao hơn so với nhóm chứng. Ngược lại, nồng độ HDL-cholesterol, chỉ số eGFR và phân suất tổng máu ở nhóm bệnh thấp hơn so với nhóm chứng. Sự khác biệt của tất cả các chỉ số cận lâm sàng nêu trên giữa hai nhóm đều có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3.1.3. Đặc điểm về sử dụng thuốc của dân số tham gia nghiên cứu

Chúng tôi đánh giá toa thuốc nội trú trước xuất viện của nhóm NMCTC và toa thuốc ngoại trú của nhóm không NMCTC. Kết quả trình bày trong **Bảng 3.3**.

Bảng 3.3: Đặc điểm về sử dụng thuốc của dân số tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm			p
	Tổng (n=550)	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	
Thuốc hạ đường huyết				
Sulfonylurea	126 (22,9%)	24 (8,7%)	102 (37,1%)	<0,001
Metformin	249 (45,3%)	50 (18,2%)	199 (72,4%)	<0,001
Ức chế men DPP-4	249 (45,3%)	59 (21,5%)	190 (69,1%)	<0,001
Ức chế kênh SGLT-2	265 (48,2%)	183 (66,5%)	82 (29,8%)	<0,001
Đồng vận thụ thể GLP1	4 (0,7%)	0 (0%)	4 (1,5%)	0,124
Insulin	211 (38,4%)	120 (43,6%)	91 (33,1%)	0,011
Thuốc hạ huyết áp	452 (82,2%)	261 (94,9%)	191 (69,5%)	<0,001
Loại thuốc hạ huyết áp				
Chẹn thụ thể (n = 549)	328 (59,7%)	183 (66,8%)	145 (52,7%)	0,001
Ức chế men chuyển	67 (12,2%)	57 (20,7%)	10 (3,6%)	<0,001
Chẹn kênh calci	165 (30,0%)	66 (24,0%)	99 (36,0%)	0,002
Chẹn beta	217 (39,5%)	156 (56,7%)	61 (22,2%)	<0,001
Lợi tiểu	193 (35,1%)	163 (59,3%)	30 (10,9%)	<0,001
Kháng kết tập tiểu cầu	304 (55,3%)	272 (98,9%)	32 (11,6%)	<0,001
Fibrate	29 (5,3%)	7 (2,5%)	22 (8,0%)	0,004
Statin	484 (88,0%)	270 (98,2%)	214 (77,8%)	<0,001

Ghi chú: Tỷ lệ phần trăm tính trên tổng số bệnh nhân của mỗi nhóm; một bệnh nhân có thể sử dụng đồng thời nhiều loại thuốc trong bảng.

Mô hình sử dụng thuốc ở cả hai nhóm phản ánh tình trạng đa thuốc đặc trưng của bệnh nhân đái tháo đường típ 2 lâu năm. Đáng lưu ý, hầu như bệnh nhân ở cả hai nhóm đều sử dụng phác đồ phối hợp từ 2 loại thuốc hạ đường huyết hoặc hạ huyết áp trở lên. Nhóm NMCTC có tần suất sử dụng các thuốc điều trị tích cực cho bệnh tim mạch và dự phòng thứ phát cao hơn hẳn, bao gồm các thuốc kháng kết tập tiểu cầu, statin, các nhóm thuốc hạ áp chuyên sâu như chẹn beta, thuốc tác động trên hệ RAA và insulin. Ngược lại, nhóm chứng có xu hướng sử dụng các thuốc điều trị đái tháo đường đường uống cơ bản (sulfonylurea, metformin, ức chế DPP-4) nhiều hơn. Một

điểm đáng lưu ý là việc sử dụng các thuốc hạ đường huyết thế hệ mới có lợi ích tim mạch (ức chế SGLT-2) chiếm ưu thế ở nhóm bệnh, phù hợp với các khuyến cáo điều trị hiện hành cho bệnh nhân có nguy cơ tim mạch rất cao.

3.1.4. Đặc điểm tổn thương do NMCTC ở nhóm bệnh

Bảng 3.4: Đặc điểm tổn thương do NMCTC

Đặc điểm (n=275)	Tần số	Tỉ lệ (%)
Loại NMCTC		
Không ST chênh lên	178	64,7
ST chênh lên	97	35,3
Vùng nhồi máu		
Vùng trước vách	18	3,3
Vùng trước mỏm	8	1,5
Vùng trước bên	0	0
Vùng trước rộng	29	5,3
Vùng bên cao	1	0,2
Vùng sau dưới	41	7,5
Vùng sau thực	9	1,6
Vùng thất phải	8	1,5
Biến chứng cơ học		
Có	22	8,0
Không	253	92,0
Killip		
1	210	76,4
2	27	9,8
3	28	10,2
4	10	3,6
Rối loạn nhịp		
Có	12	4,4
Không	263	95,6

Đặc điểm (n=275)	Tần số	Tỉ lệ (%)
Điều trị		
PCI	229	83,3
CABG	6	2,2
Nội khoa	40	14,5

Dữ liệu tại **Bảng 3.4** cho thấy thể NMCTC không ST chênh lên chiếm ưu thế. Mặc dù có nhiều vị trí tổn thương khác nhau, tổn thương thành sau dưới và trước rộng là các dạng phổ biến nhất. Đa số bệnh nhân có tiên lượng tốt trong giai đoạn cấp, thể hiện qua tỷ lệ phân độ Killip I cao và tỷ lệ biến chứng cơ học hay rối loạn nhịp thấp. Về mặt can thiệp, phương pháp tái tưới máu qua da (PCI) là chiến lược điều trị chủ đạo, phù hợp với thực hành lâm sàng hiện đại tại một trung tâm tim mạch can thiệp.

3.2. Tần suất biến thể gen *ADIPOQ* và mối liên quan với nguy cơ NMCTC

3.2.1. rs266729 (c.-11377 C/G)

Bảng 3.5: Tần suất kiểu gen của rs266729 và cân bằng Hardy-Weinberg

Nhóm		C/C n (%)	C/G n (%)	G/G n (%)	P
Tổng (n=550)	Nghiên cứu	290 (52,7%)	217 (39,5%)	43 (7,8%)	0,83
	HWE	(51,9%)	(40,3%)	(7,8%)	
Bệnh (n=275)	Nghiên cứu	150 (54,5%)	111 (40,4%)	14 (5,1%)	0,34
	HWE	(60%)	(34,9%)	(5,1%)	
Chứng (n=275)	Nghiên cứu	140 (50,9%)	106 (38,5%)	29 (10,5%)	0,2
	HWE	(45,7%)	(43,8%)	(10,5%)	

Kết quả phân tích cho thấy sự phân bố kiểu gen của SNP rs266729 ở cả ba nhóm (tổng, bệnh, chứng) đều tuân theo quy luật cân bằng Hardy-Weinberg (HWE).

Sự tuân thủ nguyên lý HWE này là một chỉ báo quan trọng, cho thấy quần thể nghiên cứu có tính ổn định về mặt di truyền tại locus này và không có dấu hiệu của các yếu tố có thể gây sai lệch như chọn lọc giao phối, di biến hoặc lỗi hệ thống trong quá trình xác định kiểu gen. Điều này củng cố độ tin cậy và giá trị của các phân tích mối liên quan di truyền được thực hiện ở các phần sau.

Bảng 3.6: Tần suất của rs266729 theo các mô hình phân tích di truyền

Đặc điểm	Nhóm		Thô		Hiệu chỉnh*	
	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Đồng trội						
C/C	150 (54,5)	140 (50,9)	1		1	
C/G	111 (40,4)	106 (38,5)	0,98 (0,69 - 1,39)	0,899	1,04 (0,72 - 1,50)	0,826
G/G	14 (5,1)	29 (10,5)	0,45 (0,23 - 0,89)	0,021	0,48 (0,24 - 0,96)	0,039
Trội						
C/C	150 (54,5)	140 (50,9)	1		1	
C/G, G/G	125 (45,5)	135 (49,1)	0,86 (0,62 - 1,21)	0,393	0,92 (0,65 - 1,30)	0,647
Lặn						
G/G	14 (5,1)	29 (10,5)	1		1	
C/C, C/G	261 (94,9)	246 (89,5)	2,20 (1,13 - 4,26)	0,020	2,13 (1,07 - 4,24)	0,030
Alen						
C	411 (74,7)	386 (70,2)	1			
G	139 (25,3)	164 (29,8)	0,80 (0,61 - 1,04)	0,092	0,84 (0,64 - 1,10)	0,197

* Hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMI, chỉ số eo – hông, hút thuốc lá, thời gian ĐTĐ

Về mặt phân bố, kiểu gen đồng hợp tử C/C là phổ biến nhất trong cả hai nhóm, theo sau là kiểu gen dị hợp tử C/G. Tương ứng, alen C cũng chiếm ưu thế rõ rệt so với alen G trong toàn bộ quần thể nghiên cứu.

Về mối liên quan với bệnh, phân tích cho thấy một sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tần suất của kiểu gen đồng hợp tử G/G ở nhóm bệnh (5,1%) thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng (10,5%). Mối liên quan này được xác nhận qua mô hình đồng trội và mô hình lặn, vẫn duy trì ý nghĩa thống kê sau khi đã hiệu chỉnh cho các yếu tố gây nhiễu tiềm tàng ($p < 0,05$).

3.2.2. rs2241766 (c.45 T/G)

Bảng 3.6: Tần suất kiểu gen của rs2241766 và cân bằng Hardy-Weinberg

Nhóm		T/T n (%)	T/G n (%)	G/G n (%)	P
Tổng (n=550)	Nghiên cứu	289 (52,5%)	205 (37,3%)	56 (10,2%)	0,037
	HWE	(46,4%)	(43,4%)	(10,2%)	
Bệnh (n=275)	Nghiên cứu	123 (44,7%)	124 (45,1%)	28 (10,2%)	0,78
	HWE	(46,4%)	(43,4%)	(10,2%)	
Chứng (n=275)	Nghiên cứu	166 (60,4%)	81 (29,5%)	28 (10,2%)	0,00063
	HWE	(46,4%)	(43,4%)	(10,2%)	

Kết quả phân tích cân bằng Hardy-Weinberg cho SNP rs2241766 cho thấy một đặc điểm đáng lưu ý. Trong khi nhóm bệnh duy trì được trạng thái cân bằng di truyền ($p > 0,05$), thì nhóm chứng và quần thể chung lại có sự chệch khỏi nguyên lý HWE ($p < 0,05$).

Bảng 3.7: Tần suất của rs2241766 theo các mô hình phân tích di truyền

Đặc điểm	Nhóm		Thô		Hiệu chỉnh*	
	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Đồng trội						
T/T	123 (44,7)	166 (60,4)	1		1	
T/G	124 (45,1)	81 (29,5)	2,07 (1,44 - 2,97)	<0,001	1,95 (1,33 - 2,86)	0,001
G/G	28 (10,2)	28 (10,2)	1,35 (0,76 - 2,39)	0,305	1,32 (0,73 - 2,39)	0,364
Trội						
T/T	123 (44,7)	166 (60,4)	1		1	
T/G, G/G	152 (55,3)	109 (39,6)	1,88 (1,34 - 2,64)	<0,001	1,79 (1,25 - 2,54)	0,001
Lặn						
G/G	28 (10,2)	28 (10,2)	1		1	
T/T, T/G	247 (89,8)	247 (89,8)	1,00 (1,00 - 1,00)	0,999	0,99 (0,56 - 1,77)	0,984
Alen						
T	370 (67,3)	413 (75,1)	1			
G	180 (32,7)	137 (24,9)	1,47 (1,13 - 1,91)	0,004	1,41 (1,08 - 1,86)	0,013

* Hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMI, chỉ số eo – hông, hút thuốc lá, thời gian ĐTĐ

Về mặt phân bố, kiểu gen T/T và alen T chiếm ưu thế trong nhóm chứng. Tuy nhiên, sự phân bố này có sự đảo ngược ở nhóm bệnh, nơi kiểu gen dị hợp tử T/G trở nên phổ biến nhất và tần suất alen G cũng cao hơn một cách đáng kể.

Về mối liên quan, phân tích cho thấy một mối liên kết mạnh và có ý nghĩa thống kê giữa SNP rs2241766 và nguy cơ NMCTC. Cụ thể, việc mang kiểu gen T/G (trong mô hình đồng trội) và việc mang ít nhất một alen G (trong mô hình trội và mô hình alen) đều liên quan đến nguy cơ NMCTC cao hơn. Mối liên quan này vẫn rất có ý nghĩa thống kê sau khi đã hiệu chỉnh cho các yếu tố gây nhiễu.

3.2.3. rs1501299 (c.214+62 G/T)

Bảng 3.8: Tần suất kiểu gen của rs1501299 và cân bằng Hardy-Weinberg

Nhóm		G/G n (%)	G/T n (%)	T/T n (%)	P
Tổng (n=550)	Nghiên cứu	313 (56,9%)	198 (36,0%)	39 (7,1%)	0,31
	HWE	(53,9%)	(39,0%)	(7,1%)	
Bệnh (n=275)	Nghiên cứu	165 (60,0%)	97 (35,3%)	13 (4,7%)	0,86
	HWE	(61,3%)	(34%)	(4,7%)	
Chứng (n=275)	Nghiên cứu	148 (53,8%)	101 (36,7%)	26 (9,5%)	0,18
	HWE	(47,9%)	(42,6%)	(9,5%)	

Tương tự SNP rs266729, sự phân bố kiểu gen của SNP rs1501299 ở cả ba nhóm (tổng, bệnh, chứng) đều tuân theo quy luật cân bằng Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

Bảng 3.9: Tần suất của rs1501299 theo các mô hình phân tích di truyền

Đặc điểm	Nhóm		Thô		Hiệu chỉnh*	
	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Đồng trội						
G/G	165 (60,0)	148 (53,8)	1		1	
G/T	97 (35,3)	101 (36,7)	0,86 (0,60 - 1,23)	0,412	0,82 (0,56 - 1,19)	0,290
T/T	13 (4,7)	26 (9,5)	0,45 (0,22 - 0,90)	0,025	0,47 (0,23 - 0,96)	0,039

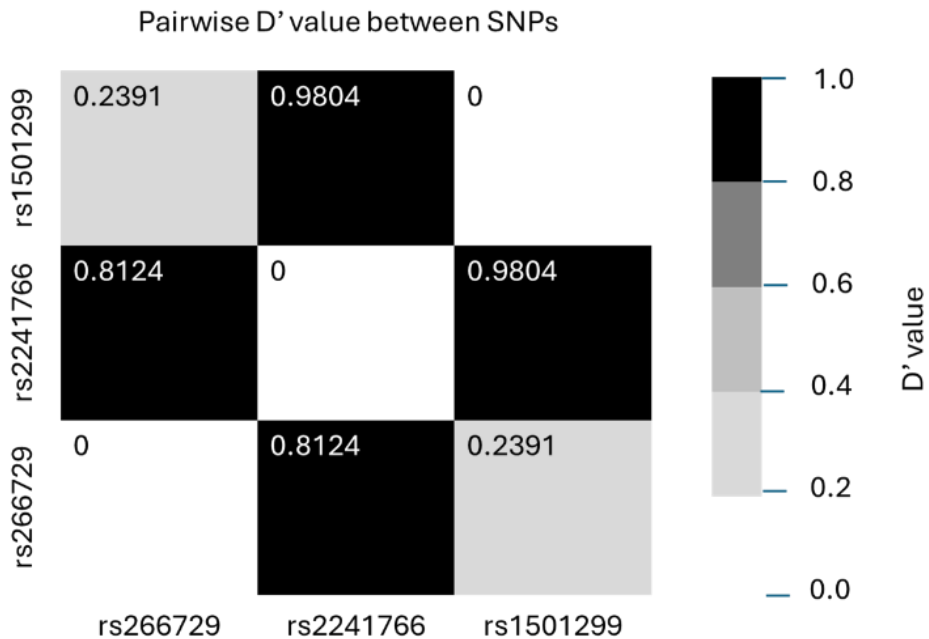
Đặc điểm	Nhóm		Thô		Hiệu chỉnh*	
	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Trội						
G/G	165 (60,0)	148 (53,8)	1		1	
G/T, T/T	110 (40,0)	127 (46,2)	0,78 (0,55 - 1,09)	0,144	0,75 (0,53 - 1,06)	0,104
Lặn						
T/T	13 (4,7)	26 (9,5)	1		1	
G/G, G/T	262 (95,3)	249 (90,5)	2,10 (1,06 - 4,19)	0,034	1,97 (0,98 - 3,99)	0,058
Alen						
G	427 (77,6)	397 (72,2)	1		1	
T	123 (22,4)	153 (27,8)	0,75 (0,57 - 0,98)	0,037	0,74 (0,55 - 0,98)	0,034

* Hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMI, chỉ số eo – hông, hút thuốc lá, thời gian ĐTĐ

Trong quần thể nghiên cứu, kiểu gen G/G và alen G là dạng phổ biến nhất ở cả hai nhóm. Phân tích mối liên quan chỉ ra rằng kiểu gen đồng hợp tử T/T có tần suất thấp hơn ở nhóm bệnh (4,7%) so với nhóm chứng (9,5%). Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê trong mô hình đồng trội và alen, cho thấy kiểu gen T/T và alen T có liên quan đến nguy cơ NMCTC thấp hơn.

3.2.4. Cân bằng liên kết giữa các cặp SNP

Để khảo sát cấu trúc di truyền và mức độ di truyền đồng thời của các biến thể gen *ADIPOQ* trong quần thể nghiên cứu, chúng tôi thực hiện phân tích cân bằng liên kết (Linkage Disequilibrium – LD). Mức độ liên kết giữa từng cặp SNP, được định lượng bằng chỉ số D' (D-prime), được trình bày tại **Hình 3.1**. Chỉ số D' có giá trị từ 0 (liên kết hoàn toàn ngẫu nhiên) đến 1 (liên kết tuyệt đối). Để trực quan hóa các giá trị D' , biểu đồ sử dụng một thang màu. Theo quy ước chung: Các ô có màu đậm (các sắc độ từ xám đậm đến đen) tương ứng với giá trị D' cao, biểu thị liên kết mạnh. Các ô có màu nhạt (trắng hoặc xám rất nhạt) tương ứng với giá trị D' thấp, biểu thị liên kết yếu.



Hình 3.1: Cân bằng liên kết giữa các cặp SNP

Kết quả phân tích thể hiện trên biểu đồ ma trận khẳng định gen *ADIPOQ* có cấu trúc được phân chia thành các vùng riêng biệt: Mỗi liên kết giữa rs2241766 và rs1501299 rất chặt chẽ, với giá trị $D' = 0,9804$. Mỗi liên kết giữa rs266729 và rs2241766 ở mức độ mạnh, với giá trị $D' = 0,8124$. Mỗi liên kết giữa rs266729 và rs1501299 rất yếu, với giá trị $D' = 0,2391$. Như vậy, tồn tại một khối liên kết (haplotype block) rất mạnh giữa rs2241766 và rs1501299, cho thấy hai biến thể này có xu hướng được di truyền đồng thời. Ngược lại, SNP rs266729 được di truyền tương

đôi độc lập với khối này, đặc biệt là với rs1501299, gợi ý sự tồn tại của một điểm nóng tái tổ hợp (recombination hotspot) nằm giữa chúng, là nơi thường xuyên xảy ra sự trao đổi chéo, phá vỡ sự liên kết.

3.2.5. Mô hình phân tích tương tác kiểu gen với nguy cơ nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

3.2.5.1. Mối liên quan giữa tương tác kiểu gen với nguy cơ nhồi máu cơ tim

Bảng 3.10: Tương tác kiểu gen với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTD típ 2

Đặc điểm	Nhóm		Thô		Hiệu chỉnh*	
	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Tương tác kiểu gen[#]						
CC-TG-GG	60 (21,8)	34 (12,4)	1		1	
CG-TT-GT	31 (11,3)	32 (11,6)	0,55 (0,29 - 1,05)	0,070	0,56 (0,29 - 1,10)	0,091
CC-TT-GT	27 (9,8)	27 (9,8)	0,57 (0,29 - 1,12)	0,101	0,53 (0,26 - 1,07)	0,077
CG-TT-GG	27 (9,8)	27 (9,8)	0,57 (0,29 - 1,12)	0,101	0,65 (0,32 - 1,31)	0,231
CC-GG-GG	25 (9,1)	23 (8,4)	0,62 (0,30 - 1,25)	0,178	0,59 (0,28 - 1,24)	0,165
CC-TT-GG	16 (5,8)	32 (11,6)	0,28 (0,14 - 0,59)	0,001	0,28 (0,13 - 0,60)	0,001
CG-TG-GG	29 (10,5)	18 (6,5)	0,91 (0,44 - 1,88)	0,805	0,89 (0,42 - 1,88)	0,769
CC-TG-GT	18 (6,5)	17 (6,2)	0,60 (0,27 - 1,32)	0,202	0,54 (0,24 - 1,22)	0,137
CG-TG-GT	16 (5,8)	11 (4,0)	0,82 (0,34 - 1,98)	0,665	0,81 (0,32 - 2,00)	0,640
GG-TT-GT	4 (1,5)	14 (5,1)	0,16 (0,05 - 0,53)	0,003	0,15 (0,04 - 0,54)	0,004
CG-TT-TT	5 (1,8)	13 (4,7)	0,22 (0,07 - 0,66)	0,007	0,22 (0,07 - 0,69)	0,009
GG-TT-GG	5 (1,8)	8 (2,9)	0,35 (0,11 - 1,17)	0,088	0,39 (0,12 - 1,34)	0,137
CC-TT-TT	4 (1,5)	7 (2,5)	0,32 (0,09 - 1,19)	0,089	0,40 (0,11 - 1,51)	0,177
GG-TT-TT	4 (1,5)	6 (2,2)	0,38 (0,10 - 1,43)	0,152	0,37 (0,09 - 1,46)	0,156
Khác	4 (1,5)	6 (2,2)	0,38 (0,10 - 1,43)	0,152	0,47 (0,12 - 1,83)	0,277

[#] Kiểu gen của rs266729 (c.-11377 C/G) - rs2241766 (c.45 T/G) - rs1501299 (c.214+62 G/T)

* Hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMI, chỉ số eo – hông, hút thuốc lá, thời gian ĐTD

Phân tích tương tác giữa ba SNP cho thấy việc kết hợp các kiểu gen mang lại một góc nhìn sâu sắc hơn so với phân tích đơn lẻ. Đáng chú ý, một số tổ hợp kiểu gen cụ thể như CC-TT-GG, GG-TT-GT, và CG-TT-TT thể hiện mối liên quan đến việc làm giảm đáng kể nguy cơ NMCTC so với tổ hợp tham chiếu (CC-TG-GG). Phát hiện này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) và gợi ý sự tồn tại của hiệu ứng tương tác bảo vệ giữa các biến thể di truyền này.

3.2.5.2. Mối liên quan giữa tương tác alen với nguy cơ nhồi máu cơ tim

Bảng 3.11: Tương tác alen với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTD típ 2

Đặc điểm	Nhóm		Thô		Hiệu chỉnh*	
	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (KTC 95%)	p	OR (KTC 95%)	p
Tương tác alen[#]						
C-T-G	240 (43,6)	230 (41,8)	1		1	
C-G-G	113 (20,5)	85 (15,5)	1,27 (0,91 - 1,78)	0,156	1,26 (0,89 - 1,79)	0,184
G-T-T	48 (8,7)	71 (12,9)	0,65 (0,43 - 0,97)	0,037	0,66 (0,43 - 1,01)	0,054
G-T-G	42 (7,6)	58 (10,5)	0,69 (0,45 - 1,07)	0,101	0,77 (0,49 - 1,21)	0,263
C-T-T	40 (7,3)	54 (9,8)	0,71 (0,45 - 1,11)	0,133	0,72 (0,45 - 1,14)	0,157
G-G-G	32 (5,8)	24 (4,4)	1,28 (0,73 - 2,24)	0,390	1,27 (0,71 - 2,25)	0,420
C-G-T	18 (3,3)	17 (3,1)	1,01 (0,51 - 2,02)	0,967	0,90 (0,44 - 1,85)	0,778
G-G-T	17 (3,1)	11 (2,0)	1,48 (0,68 - 3,23)	0,323	1,47 (0,66 - 3,30)	0,343

[#] Alen của rs266729 (c.-11377 C/G) - rs2241766 (c.45 T/G) - rs1501299 (c.214+62 G/T)

* Hiệu chỉnh theo tuổi, giới, BMI, chỉ số eo – hông, hút thuốc lá, thời gian ĐTD

Khi phân tích ở cấp độ tổ hợp alen (haplotype), kết quả cho thấy haplotype G-T-T có xu hướng liên quan đến việc làm giảm nguy cơ NMCTC. Mặc dù mối liên quan này có ý nghĩa thống kê trong phân tích thô ($p=0,037$), nhưng sau khi hiệu chỉnh cho các yếu tố nhiễu, kết quả chỉ tiệm cận mức ý nghĩa thống kê ($p=0,054$). Các tổ hợp alen khác không cho thấy mối liên quan rõ ràng với nguy cơ NMCTC trong quần thể nghiên cứu.

3.2.6. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ nhồi máu cơ tim ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Bảng 3.12: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

Đặc điểm	OR	KTC 95%	p
Tăng huyết áp (Có)	2,29	1,20 - 4,37	0,012
Đột quỵ (Có)	38,73	5,01 - 299,29	<0,001
Chỉ số eo/hông (nam >0,9, nữ > 0,85)	1,52	0,73 - 3,16	0,261
HbA1c	1,13	1,01 - 1,26	0,039
HDL-C ^a	0,18	0,07 - 0,50	0,001
LDL-C ^a	2,72	1,97 - 3,75	<0,001
Triglycerid ^a	0,92	0,85 - 0,99	0,034
eGFR ^b	0,86	0,79 - 0,94	0,001
rs266729			
C/C	1		
C/G	1,42	0,91 - 2,21	0,123
G/G	0,71	0,29 - 1,70	0,435
rs2241766			
T/T	1		
T/G	1,64	1,02 - 2,65	0,041
G/G	1,96	0,92 - 4,20	0,082
rs1501299			
G/G	1		
G/T	0,99	0,62 - 1,58	0,969
T/T	0,65	0,25 - 1,66	0,367
Giá trị mô hình	AUC = 0,78 (KTC 95% 0,74 – 0,82)		

a OR tương ứng với mỗi mức tăng 50 đơn vị

b OR tương ứng với mỗi mức tăng 10 đơn vị

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến tại **Bảng 3.12** xác lập các yếu tố bao gồm tăng huyết áp, tiền căn đột quỵ, HbA1c, các chỉ số lipid máu (HDL-C, LDL-C,

Triglycerid) và chức năng thận (eGFR) có mối liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC. Về phương diện di truyền, sau khi hiệu chỉnh đồng thời với các biến số lâm sàng và cận lâm sàng có sự khác biệt giữa hai nhóm, chỉ có kiểu gen dị hợp tử của rs2241766 duy trì được mối liên quan độc lập có ý nghĩa thống kê với biến cố NMCTC. Chỉ số diện tích dưới đường cong (AUC) khẳng định mô hình có độ tin cậy và khả năng dự báo tốt đối với kết cục nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

3.3. Nồng độ adiponectin máu và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

3.3.1. Nồng độ adiponectin máu

Nồng độ adiponectin ở nhóm bệnh tại thời điểm nhập viện: 8,9 (5,7 – 13,3) $\mu\text{g/mL}$ cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng: 4,6 (2,2 – 9,3) $\mu\text{g/mL}$.

3.3.2. Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của dân số nghiên cứu

Bảng 3.13: Tương quan giữa nồng độ Adiponectin máu và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng định lượng

Đặc điểm	Bệnh (n=275)		Chứng (n=275)	
	r	p	r	p
Tuổi (năm)	0,40	<0,001	0,18	0,003
Thời gian ĐTĐ (năm)	0,25	<0,001	0,09	0,147
BMI (kg/m^2)	-0,19	0,002	-0,27	<0,001
Chỉ số eo/hông	-0,06	0,312	-0,08	0,182
Huyết áp tâm thu (mmHg)	0,10	0,105	0,05	0,377
Huyết áp tâm trương (mmHg)	-0,01	0,886	-0,01	0,891
HbA1c	-0,09	0,121	-0,04	0,519

Đặc điểm	Bệnh (n=275)		Chứng (n=275)	
	r	p	r	p
Glucose	-0,12	0,048	0,01	0,881
Cholesterol TP	-0,19	0,001	0,08	0,216
HDLc	-0,05	0,428	0,19	0,006
LDLc	-0,18	0,002	0,02	0,771
Triglycerid	-0,36	<0,001	-0,18	0,003
eGFR	-0,32	<0,001	-0,05	0,431
NT-proBNP	0,50	<0,001	//	//
Phân suất tổng máu	-0,24	<0,001	0,01	0,883

Ghi chú: r là hệ số tương quan Spearman; p < 0,05 là có ý nghĩa thống kê

Kết quả tại **Bảng 3.13** ghi nhận nồng độ Adiponectin máu có mối tương quan thuận rõ rệt với tuổi ($r=0,40$), NT-proBNP ($r=0,50$) và thời gian mắc ĐTDĐ ($r=0,25$) ở nhóm bệnh nhân NMCTC. Ngược lại, nồng độ chất này thể hiện mối tương quan nghịch với chỉ số BMI, nồng độ glucose, các chỉ số lipid máu (Cholesterol TP, LDLc, Triglycerid) và chức năng tim - thận (LVEF, eGFR). Tất cả các mối tương quan nêu trên đều đạt ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.14: So sánh nồng độ Adiponectin máu theo các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng phân nhóm

Đặc điểm	Bệnh (n=275)			Chứng (n=275)		
	TV	KTV	p	TV	KTV	p
Giới						
Nữ	10,1	7,5 - 14,4	0,065	7,3	3,4 - 10,7	<0,001
Nam	7,2	4,5 - 12,2		3,7	1,6 - 7,6	
Thời gian đái tháo đường (năm)						
<10	7,9	4,8 - 11,6	0,003	4,3	1,9 - 8,4	0,081
≥10	10,2	7,0 - 15,7		5,4	2,7 - 10,0	
Hút thuốc lá						
Không	9,2	6,0 - 12,9	0,897	5,3	2,5 - 9,6	0,476
Có	8,2	4,2 - 13,8		4,0	1,6 - 7,9	

Đặc điểm	Bệnh (n=275)			Chứng (n=275)		
	TV	KTV	p	TV	KTV	p
Uống rượu bia						
Không	9,4	6,3 - 13,8	0,035	5,4	2,5 - 9,8	0,036
Có	7,0	4,4 - 12,6		3,8	1,6 - 6,2	
Không biết	7,8	5,2 - 11,0		5,0	2,1 - 7,6	
Hoạt động thể lực						
Không	9,8	6,5 - 14,8	0,237	5,2	1,9 - 9,7	0,274
Có	8,4	5,3 - 12,1		4,6	2,3 - 8,9	
BMI (kg/m²)						
<18,5	11,7	9,8 - 35,3	0,006	15,5	9,3 - 19,9	<0,001
18,5-22,9	9,4	6,5 - 15,8		6,7	2,8 - 9,4	
23-24,9	8,2	5,8 - 11,7		3,7	2,3 - 9,7	
≥25	7,9	5,1 - 11,6		3,8	1,5 - 6,8	
Chỉ số eo / hông						
≤0,9 (nam), 0,85 (nữ)	7,3	4,5 - 10,0	0,002	4,7	1,4 - 9,2	0,881
>0,9 (nam), 0,85 (nữ)	9,0	5,7 - 13,7		4,6	2,3 - 9,3	
Huyết áp tâm thu (mmHg)						
<140	8,4	5,4 - 12,4	0,025	4,6	2,1 - 9,6	0,494
≥140	10,1	6,7 - 15,0		5,1	2,3 - 8,8	
Huyết áp tâm trương (mmHg)						
<90	8,9	5,7 - 13,7	0,021	4,8	2,3 - 9,3	0,136
≥90	8,2	5,5 - 11,8		4,1	2,2 - 7,5	
HbA1c (n = 274)						
<7%	9,4	6,1 - 15,8	0,016	5,0	2,2 - 9,8	0,284
≥7%	8,8	5,4 - 12,3		4,6	2,2 - 9,1	
Glucose						
<130	10,9	6,6 - 15,7	0,013	4,5	2,2 - 9,2	0,650
≥130	8,3	5,6 - 12,1		4,9	2,3 - 9,3	
Cholesterol TP (n = 272)						
<200	9,2	5,9 - 14,4	0,059	4,8	2,4 - 8,7	0,171
≥200	7,5	5,2 - 11,0		6,2	2,2 - 10,5	

Đặc điểm	Bệnh (n=275)			Chứng (n=275)		
	TV	KTV	p	TV	KTV	p
HDLc						
≥40 (nam), 50 (nữ)	8,4	5,4 - 11,0	0,152	4,9	2,5 - 9,8	0,373
<40 (nam), 50 (nữ)	9,1	5,7 - 14,4		5,0	2,3 - 8,7	
LDLc (n = 272)						
<100	9,9	6,5 - 14,7	0,078	4,5	2,3 - 8,7	0,869
≥100	7,8	5,4 - 11,8		5,1	2,2 - 9,6	
Triglycerid (n = 272)						
<150	10,1	7,8 - 15,3	<0,001	5,5	2,6 - 10,7	0,009
≥150	6,9	4,5 - 11,6		4,2	1,8 - 8,3	
eGFR						
≥60	7,6	4,9 - 11,6	<0,001	4,5	2,2 - 9,2	0,049
45-59	9,2	6,0 - 13,8		6,8	4,2 - 8,8	
30-44	11,0	8,1 - 14,6		3,5	1,8 - 6,8	
15-29	15,0	9,1 - 21,5		8,7	1,9 - 12,3	
<15	15,6	11,6 - 26,2		17,0	16,8 - 17,2	
NT-proBNP (n = 273)						
<125	6,1	4,6 - 7,6	0,019	//	//	//
≥125	9,1	5,8 - 13,7		//	//	

Ghi chú: Giá trị p được xác định bằng phép kiểm Mann-Whitney (cho 2 nhóm) hoặc Kruskal-Wallis (cho 3 nhóm); p < 0,05 là có ý nghĩa thống kê

Phân tích tại **Bảng 3.14** cho thấy nồng độ Adiponectin trung vị cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nữ giới, bệnh nhân có thời gian mắc ĐTD ≥ 10 năm và nhóm có NT-proBNP ≥ 125 pg/mL. Đặc biệt, ở nhóm NMCTC, nồng độ Adiponectin cao hơn rõ rệt ở bệnh nhân có tăng huyết áp (p < 0,05). Ngược lại, nồng độ này ghi nhận ở mức thấp hơn ở những bệnh nhân có thói quen uống rượu bia và những người có chỉ số BMI cao.

3.4. Mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

Bảng 3.15: Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với rs266729

rs266729	Bệnh (n=275)				Chứng (n=275)			
	C/C	C/G	G/G	p	C/C	C/G	G/G	p
Adiponectin TV (KTV)	8,7 (5,8 - 12,4)	9,4 (5,7 - 13,8)	7,4 (3,4 - 13,6)	0,458	4,6 (2,3 - 9,5)	4,8 (2,2 - 9,0)	4,4 (1,8 - 8,7)	0,897
Cao (n,%)	5 (3,3)	11 (9,9)	0 (0)	0,034	2 (1,4)	2 (1,9)	1 (3,4)	0,784
Bình thường (n,%)	126 (84,0)	83 (74,8)	9 (64,3)		73 (52,1)	56 (52,8)	13 (44,8)	
Thấp (n,%)	19 (12,7)	17 (15,3)	5 (35,7)		65 (46,4)	48 (45,3)	15 (51,7)	

Trong nhóm Bệnh, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,034$). Cụ thể, kiểu gen G/G có tỷ lệ bệnh nhân với nồng độ adiponectin Thấp cao vượt trội (35,7%) so với hai kiểu gen còn lại (C/C là 12,7% và C/G là 15,3%). Trong nhóm Chứng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.16: Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với rs2241766

rs2241766	Bệnh (n=275)				Chứng (n=275)			
	T/T	T/G	G/G	p	T/T	T/G	G/G	p
Adiponectin TV (KTV)	7,8 (4,7 - 12,5)	9,3 (5,9 - 14,0)	8,3 (6,8 - 12,0)	0,061	4,6 (1,9 - 9,7)	4,9 (2,5 - 8,3)	5,5 (2,6 - 8,8)	0,987
Cao (n,%)	6 (4,9)	10 (8,1)	0 (0)	0,003	4 (2,4)	1 (1,2)	0 (0)	0,944
Bình thường (n,%)	88 (71,5)	105 (84,7)	25 (89,3)		83 (50,0)	44 (54,3)	15 (53,6)	
Thấp (n,%)	29 (23,6)	9 (7,3)	3 (10,7)		79 (47,6)	36 (44,4)	13 (46,4)	

Trong nhóm Bệnh, có sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê về phân bố nồng độ adiponectin theo kiểu gen ($p = 0,003$). Cụ thể: Những người mang kiểu gen T/T (kiểu gen được xem là ít nguy cơ hơn trong phân tích trước) có tỷ lệ nồng độ adiponectin ở mức Cao chỉ là 4,9%. Ngược lại, những người mang kiểu gen T/G (kiểu gen nguy cơ) và G/G có tỷ lệ nồng độ adiponectin ở mức Bình thường và Cao chiếm đa số (tổng cộng > 90%). Trong nhóm Chứng, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ adiponectin giữa các kiểu gen ($p > 0,05$).

Bảng 3.17: Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu với rs1501299

rs1501299	Bệnh (n=275)				Chứng (n=275)			
	G/G	G/T	T/T	p	G/G	G/T	T/T	p
Adiponectin TV (KTV)	8,9 (5,8 - 13,8)	8,6 (5,6 - 12,2)	10,5 (6,1 - 12,5)	0,918	5,0 (2,5 - 9,7)	4,6 (2,1 - 8,6)	3,7 (1,6 - 7,4)	0,442
Cao (n,%)	9 (5,5)	7 (7,2)	0 (0)	0,793	3 (2,0)	1 (1,0)	1 (3,8)	0,634
Bình thường (n,%)	131 (79,4)	77 (79,4)	10 (76,9)		78 (52,7)	53 (52,5)	11 (42,3)	
Thấp (n,%)	25 (15,2)	13 (13,4)	3 (23,1)		67 (45,3)	47 (46,5)	14 (53,8)	

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen của SNP này và nồng độ adiponectin ở cả nhóm Bệnh và nhóm Chứng ($p > 0,05$).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Dựa vào các kết quả đã phân tích, chúng tôi có một số bàn luận như sau.

4.1. Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu

Sự tương đồng giữa hai nhóm bệnh và chứng về các yếu tố nhân khẩu học nền tảng như tuổi, giới tính, thời gian mắc đái tháo đường và tình trạng hút thuốc lá là một dấu ấn quan trọng của thiết kế nghiên cứu. Điều này khẳng định hiệu quả của phương pháp bắt cặp, giúp giảm thiểu tác động của các yếu tố gây nhiễu kinh điển, từ đó cho phép kết luận khác biệt về nguy cơ NMCTC xuất phát từ các yếu tố chính (biến thể gen và nồng độ adiponectin) chứ không phải do sự chênh lệch về các đặc điểm nền tảng. Hơn nữa, việc tập trung vào một quần thể đồng nhất 100% bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Kinh đã loại bỏ được các biến thiên gây ra bởi chủng tộc và tình trạng ĐTĐ, giúp làm nổi bật vai trò của các yếu tố nguy cơ đối với riêng biến cố NMCTC.

Song song đó, những khác biệt ban đầu giữa hai nhóm không chỉ phù hợp với dự đoán lâm sàng mà còn phác họa nên một bức tranh toàn cảnh về gánh nặng bệnh tật. Sự vượt trội có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và các bệnh lý đồng mắc ở nhóm bệnh cho thấy biến cố NMCTC không phải là một sự kiện đơn độc, mà nằm trong một quá trình tổn thương mạch máu toàn thân, kéo dài, bao gồm cả vi mạch (võng mạc, thận) và mạch máu lớn (não, ngoại biên).

Tuy nhiên, điều quan trọng cần nhấn mạnh là các khác biệt về lâm sàng và cận lâm sàng này cần được xem là hệ quả của quá trình bệnh lý kéo dài chứ không phải là nguyên nhân gây ra sự khác biệt về mặt di truyền. Trọng tâm của nghiên cứu là các biến thể gen, vốn là yếu tố bất biến từ lúc sinh ra. Do đó, dù các đặc điểm này là những yếu tố gây nhiễu quan trọng, sự tồn tại của chúng không làm suy yếu luận điểm cốt lõi của việc khảo sát mối liên quan giữa yếu tố di truyền và nguy cơ NMCTC.

Quần thể nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại những đặc thù quan trọng, mà việc phân tích chúng sẽ định hình cách diễn giải kết quả cuối cùng:

Thứ nhất, tuyến bệnh tại một trung tâm tim mạch can thiệp chuyên sâu. Khi biến cố cấp xảy ra, họ được tiếp cận với can thiệp tái tưới máu sớm và hiệu quả (83,3% được can thiệp mạch vành qua da). Điều này có thể lý giải một quan sát có vẻ nghịch lý: Một quần thể nguy cơ cao (100% ĐTD) lại có các biểu hiện lâm sàng của biến cố NMCT cấp có phần nhẹ hơn (ví dụ tỷ lệ Killip III/IV, biến chứng cơ học) so với một số y văn trong nước.

Thứ hai, đặc thù về sử dụng thuốc và ảnh hưởng trực tiếp lên nồng độ adiponectin. Đây là một trong những yếu tố gây nhiều tiềm tàng lớn nhất. Nhóm bệnh có tỷ lệ sử dụng các thuốc có khả năng làm tăng nồng độ adiponectin cao hơn hẳn nhóm chứng, bao gồm ức chế SGLT-2, statin, và các thuốc tác động hệ RAA.

Như vậy, quần thể bệnh nhân NMCTC trong nghiên cứu của chúng tôi được định hình bởi hai đặc điểm chính: một mặt là gánh nặng của bệnh lý chuyển hóa và tim mạch mạn tính, mặt khác là được hưởng lợi từ một hệ thống can thiệp y tế hiện đại. Việc làm rõ bối cảnh đặc thù này là rất quan trọng để có thể diễn giải một cách chính xác các mối liên quan giữa biến thể gen, nồng độ adiponectin và nguy cơ NMCTC sẽ được trình bày ở các phần tiếp theo của luận án.

Các nghiên cứu trong tương lai cần được mở rộng về cỡ mẫu và thực hiện tại nhiều trung tâm khác nhau, để đảm bảo tính đại diện và khái quát hóa kết quả cho toàn bộ dân số Việt Nam. Ngoài ra, cần phân tích sâu hơn về vai trò của các yếu tố di truyền, môi trường, và lối sống, như đã được nhấn mạnh trong nghiên cứu của Trần Công Duy [163] (2018). Việc tích hợp các công cụ tiên lượng nguy cơ như thang điểm GRACE và TIMI, như trong nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Toàn [164] (2018), sẽ giúp dự báo nguy cơ và cải thiện chất lượng điều trị cho bệnh nhân ĐTD cấp 2.

4.2. Tần suất biến thể gen *ADIPOQ* và mối liên quan với nguy cơ NMCTC

4.2.1. Tần suất kiểu gen và alen của các SNP

4.2.1.1. *rs266729 (c.-11377 C/G)*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất kiểu gen của *rs266729* trong toàn bộ dân số, trong nhóm bệnh và nhóm chứng đều tuân theo cân bằng di truyền quần thể

Hardy–Weinberg. Như vậy, quần thể đạt cân bằng về cấu trúc di truyền và không có tác động của các yếu tố tiến hóa.

Bảng 4.1 và **4.2** tổng hợp tần suất kiểu gen (C/C, C/G, G/G) và alen (C, G) của rs266729 (c.-11377 C/G) ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có và không có NMCTC từ nghiên cứu tại Việt Nam so với các nghiên cứu quốc tế.

Bảng 4.1: Tần suất kiểu gen và alen của rs266729 ở nhóm NMCTC

Tác giả n (năm)	C/C	C/G	G/G	C	G
<i>Châu Mỹ</i>					
Hegener[128] (Hoa Kỳ) n=341 (2006)	57,9%	36,1%	6,0%	76,0%	24,0%
<i>Châu Âu</i>					
Lacquemant[126] (Pháp, Thụy Sĩ) n=162 (2004)	55,0%	41,0%	4,0%	75,5%	24,5%
Gable[165] (Anh) n=530 (2007)	52,5%	40,9%	6,6%	73,0%	27,0%
Chiodini[12] (Italia) n=499 (2010)	57,7%	35,3%	7,0%	75,4%	24,6%
<i>Châu Á</i>					
Oguri[138] (Nhật) n=773 (2009)	51,3%	43,5%	5,2%	73,1%	26,9%
Zhong[139] (Trung Quốc) n=198 (2010)	55,6%	36,4%	8,1%	73,7%	26,3%
Cheung[114] (Hong Kông) n=184 (2014)	60,3%	35,3%	4,4%	78,0%	22,0%

Tác giả n (năm)	C/C	C/G	G/G	C	G
Zhang[142] (Trung Quốc) n=717 (2018)	48,1%	42,7%	9,2%	69,5%	30,5%
Chúng tôi (Việt Nam) n=275 (2024)	54,5%	40,4%	5,1%	74,7%	25,3%

Bảng 4.2: Tần suất kiểu gen và alen của rs266729 ở nhóm không NMCTC

Tác giả n (năm)	C/C	C/G	G/G	C	G
<i>Châu Mỹ</i>					
Hegener[128] (Hoa Kỳ) n=341 (2006)	55,1%	39,2%	5,7%	75,0%	25,0%
<i>Châu Âu</i>					
Lacquemant[126] (Pháp, Thụy Sĩ) n=315 (2004)	55,0%	38,0%	7,0%	74,0%	26,0%
Gable[165] (Anh) n=564 (2007)	58,3%	35,0%	6,7%	75,8%	24,2%
Chiodini[12] (Italia) n=503 (2010)	64,0%	31,6%	4,4%	79,8%	20,2%
<i>Châu Á</i>					
Oguri[138] (Nhật) n=1114 (2009)	60,6%	34,0%	5,4%	77,6%	22,4%
Zhong[139] (Trung Quốc) n=237 (2010)	61,6%	32,1%	6,3%	77,6%	22,4%

Tác giả n (năm)	C/C	C/G	G/G	C	G
Cheung[114] (HongKong) n=2007 (2014)	57,2%	36,3%	6,5%	75,4%	24,6%
Zhang[142] (Trung Quốc) n=612 (2018)	49,2%	41,3%	9,5%	69,8%	30,2%
Chúng tôi (Việt Nam) n=275 (2024)	50,9%	38,5%	10,5%	70,2%	29,8%

Tần suất kiểu gen và alen của biến thể rs266729 trong nghiên cứu chúng tôi cho thấy sự nhất quán cao so với khu vực Đông Á. Kiểu gen đồng hợp tử C/C chiếm ưu thế tuyệt đối ở cả hai nhóm (50,9% – 54,5%), tương đương với các báo cáo tại Nhật Bản và Trung Quốc. Một đặc điểm di truyền riêng biệt là tỷ lệ kiểu gen G/G ở nhóm chứng người Việt (10,5%) ghi nhận mức cao hơn đáng kể so với các quần thể châu Âu như Ý (4,4%) hay Anh (6,7%). Sự khác biệt này gợi ý rằng mặc dù cấu trúc di truyền vùng promoter gen *ADIPOQ* ở người Kinh có nét tương đồng với khu vực, nhưng vẫn sở hữu những đặc thù riêng biệt so với người da trắng, có thể ảnh hưởng đến ngưỡng điều hòa adiponectin nền tảng của quần thể.

4.2.1.2. rs2241766 (c.45 T/G)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất kiểu gen của rs2241766 trong nhóm bệnh (NMCTC) tuân theo cân bằng di truyền quần thể Hardy–Weinberg. Tuy nhiên, trong toàn bộ dân số và trong nhóm chứng (không NMCTC) lại không tuân theo cân bằng di truyền quần thể Hardy–Weinberg. Có 2 giả thuyết giải thích về hiện tượng này:

Giả thuyết thứ nhất là sự phân tầng quần thể: Mặc dù nghiên cứu đã nỗ lực tuyển chọn bệnh nhân là người Kinh, nhưng quần thể người Kinh tại Việt Nam vốn dĩ không hoàn toàn đồng nhất về mặt di truyền. Rất có thể trong quá trình tuyển mẫu,

đã có một sự khác biệt ngẫu nhiên về nguồn gốc vùng miền giữa nhóm bệnh và nhóm chứng. Nếu nhóm chứng tình cờ có một tỷ lệ lớn hơn các cá nhân đến từ một tiểu quần thể có tần suất allele khác biệt, điều này sẽ dẫn đến sự lệch khỏi Hardy–Weinberg khi chúng ta phân tích họ như một nhóm đồng nhất.

Giả thuyết thứ hai là sai lệch chọn lựa ở nhóm chứng: Nhóm chứng được định nghĩa là "bệnh nhân ĐTĐ típ 2 không có NMCT", được tuyển chọn từ phòng khám Nội tiết. Một số nghiên cứu của Ji [141] (2018), Foucan [21] (2014) và Ranjith [122] (2011) chứng minh rằng chính kiểu gen T/T (kiểu gen tham chiếu) của SNP này có thể là một yếu tố bảo vệ không chỉ trước NMCT mà còn trước nhiều biến chứng khác của ĐTĐ típ 2, giúp cho những bệnh nhân này có một tình trạng sức khỏe chung ổn định hơn, và do đó, họ có nhiều khả năng được thăm khám và tuyển chọn tại phòng khám Nội tiết. Nếu giả thuyết này đúng, nó sẽ dẫn đến một sự tăng tần suất bất thường của kiểu gen T/T trong nhóm chứng, và đây chính là nguyên nhân gây lệch khỏi Hardy–Weinberg.

Bảng 4.3 và **4.4** tổng hợp tần suất kiểu gen (T/T, T/G, G/G) và alen (T, G) của rs2241766 (c.45 T/G) ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có và không có NMCTC từ nghiên cứu tại Việt Nam so với các nghiên cứu quốc tế.

Bảng 4.3: Tần suất kiểu gen và alen của rs2241766 ở nhóm NMCTC

Tác giả n (năm)	T/T	T/G	G/G	T	G
<i>Châu Mỹ</i>					
Lu Qi[135] (Hoa Kỳ) n=239 nam (2005)	77,6%	22,4%			
Lu Qi[123] (Hoa Kỳ) n=266 nữ (2006)	76,7%	23,3%			
Hegener[128] (Hoa Kỳ) n=341 (2006)	70,7%	27,8%	1,5%	85,0%	15,0%

Tác giả n (năm)	T/T	T/G	G/G	T	G
<i>Châu Âu</i>					
Bacci[6] (Italia) n=130 (2004)	69,9%	26,3%	3,8%	83,1%	16,9%
Lacquemant[126] (Pháp, Thụy Sĩ) n=162 (2004)	68,0%	29,0%	3,0%	82,5%	17,5%
Gable[165] (Anh) n=526 (2007)	68,4%	29,2%	2,3%	83,0%	17,0%
Chiodini[12] (Italia) n=499 (2010)	64,3%	33,7%	2,0%	81,2%	18,8%
Antonopoulos[143] (Hy Lạp) n=462 (2013)	77,7%	21,0%	1,3%	88,2%	11,8%
<i>Châu Phi</i>					
Foucan[133] (Carribe gốc Phi) n=57 (2010)				82,0%	18,0%
Shaker[166] (Ai Cập) n=60 (2014)	73,3%	20,0%	6,7%	83,3%	16,7%
Saleh[106] (Ai Cập) n=120 (2020)	47,5%	40,8%	11,7%	67,9%	32,1%
<i>Châu Á</i>					
Esteghamati[19] (Iran) n=114 (2012)	42,1%	36,0%	21,9%	60,1%	39,1%
Rizk[127] (Qatar) n=142 (2013)	43,7%	29,6%	26,7%	58,5%	41,5%

Tác giả n (năm)	T/T	T/G	G/G	T	G
Cheung[114] (Hong Kông) n=184 (2014)	48,4%	45,1%	6,5%	71,0%	29,0%
Eissa[118] (Saudi Arabia) n=664 (2016)				79,0%	21,0%
Ji[141] (Hàn Quốc) n=101 (2018)	39,6%	60,4%			
Zhang[142] (Trung Quốc) n=717 (2018)	69,7%	25,7%	4,6%	82,6%	17,4%
Chúng tôi (Việt Nam) n=275 (2024)	44,7%	45,1%	10,2%	67,3%	32,7%

Bảng 4.4: Tần suất kiểu gen và alen của rs2241766 ở nhóm không NMCTC

Tác giả n (năm)	T/T	T/G	G/G	T	G
<i>Châu Mỹ</i>					
Lu Qi[135] (Hoa Kỳ) n=640 nam (2005)	73,5%	26,5%			
Lu Qi[123] (Hoa Kỳ) n=672 nữ (2006)	78,7%	21,3%			
Hegener[128] (Hoa Kỳ) n=341 (2006)	74,0%	23,4%	2,6%	86,0%	14,0%
<i>Châu Âu</i>					
Bacci[6] (Italia) n=220 (2004)	68,5%	26,6%	5,0%	81,8%	18,2%

Tác giả n (năm)	T/T	T/G	G/G	T	G
Lacquemant[126] (Pháp, Thụy Sĩ) n=315 (2004)	80,0%	18,0%	2,0%	89,0%	11,0%
Gable[165] (Anh) n=563 (2007)	68,2%	29,8%	2,0%	83,1%	16,9%
Chiodini[12] (Italia) n=503 (2010)	73,5%	23,3%	3,2%	85,2%	14,8%
Antonopoulos[143] (Hy Lạp) n=132 (2013)	75,0%	22,0%	3,0%	86,1%	13,9%
<i>Châu Phi</i>					
Foucan[133] (Carribe gốc Phi) n=159 (2010)				92,0%	8,0%
Shaker[166] (Ai Cập) n=60 (2014)	93,3%	6,7%	0,0%	96,7%	3,3%
Saleh[106] (Ai Cập) n=100 (2020)	74,0%	22,0%	4,0%	85,0%	15,0%
<i>Châu Á</i>					
Esteghamati[19] (Iran) n=127 (2012)	53,5%	36,2%	10,2%	71,6%	28,4%
Rizk[127] (Qatar) n=122 (2013)	45,9%	40,2%	13,9%	66,0%	34,0%
Cheung[114] (Hồng Kông) n=2012 (2014)	50,0%	40,9%	9,1%	70,5%	29,5%

Tác giả n (năm)	T/T	T/G	G/G	T	G
Eissa[118] (Saudi Arabia) n=194 (2016)				83,0%	17,0%
Ji[141] (Hàn Quốc) n=657 (2018)	56,3%	43,7%			
Zhang[142] (Trung Quốc) n=612 (2018)	74,5%	24,4%	1,1%	86,7%	13,3%
Chúng tôi (Việt Nam) n=275 (2024)	60,4%	29,5%	10,2%	75,1%	24,9%

Biến thể rs2241766 thể hiện tính đa hình chủng tộc rõ nét khi so sánh đa quần thể. Tần suất alen G trong nghiên cứu (24,9% – 32,7%) cao vượt trội so với các quần thể da trắng tại Mỹ và Ý, vốn thường ghi nhận tỷ lệ này dưới mức 20%. Đặc điểm phân bố di truyền của người Việt tại locus này có sự tương đồng gần gũi hơn với các quần thể Hàn Quốc và Trung Đông (như Ả Rập Saudi, Qatar) hơn là các quần thể phương Tây. Việc ghi nhận sự dịch chuyển tần suất kiểu gen từ nhóm chứng sang nhóm bệnh nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xác lập dữ liệu nền tảng riêng cho người Việt Nam, thay vì ngoại suy trực tiếp từ y văn Âu-Mỹ vốn có cấu trúc di truyền khác biệt.

4.2.1.3. rs1501299 (c.214+62 G/T)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất kiểu gen của rs1501299 trong toàn bộ dân số, trong nhóm bệnh và nhóm chứng đều tuân theo cân bằng di truyền quần thể Hardy–Weinberg. Như vậy, quần thể đạt cân bằng về cấu trúc di truyền và không có tác động của các yếu tố tiến hóa. **Bảng 4.5** và **4.6** tổng hợp tần suất kiểu gen (G/G, G/T, T/T) và alen (G, T) của rs1501299 (c.214+62 G/T) ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường típ 2 có và không có NMCTC từ nghiên cứu tại Việt Nam so với các nghiên cứu quốc tế.

Bảng 4.5: Tần suất kiểu gen và alen của rs1501299 ở nhóm NMCTC

Tác giả n (năm)	G/G	G/T	T/T	G	T
<i>Châu Mỹ</i>					
Lu Qi[135] (Hoa Kỳ) n=239 nam (2005)	46,0%	48,7%	5,3%	70,4%	29,6%
Lu Qi[123] (Hoa Kỳ) n=280 nữ (2006)	56,8%	37,1%	6,1%	75,4%	24,6%
Hegener[128] (Hoa Kỳ) n=341 (2006)	53,7%	39,3%	7,0%	73,0%	27,0%
<i>Châu Âu</i>					
Bacci[6] (Italia) n=130 (2004)	49,3%	45,8%	4,9%	72,2%	27,8%
Lacquemant[126] (Pháp, Thụy Sĩ) n=162 (2004)	51,0%	41,0%	8,0%	71,5%	28,5%
Gable[165] (Anh) n=564 (2007)	50,8%	41,2%	8,0%	71,4%	28,6%
Chiodini[12] (Italia) n=499 (2010)	54,3%	37,9%	7,8%	73,3%	26,7%
Antonopoulos[143] (Hy Lạp) n=462 (2013)	47,6%	45,9%	6,5%	70,6%	29,4%
Ambroziak[147] (Ba Lan) n=158 (2017)	50,0%	43,2%	6,8%	71,6%	28,4%
<i>Châu Á</i>					
Katakami[146] (Nhật) n=213 (2012)	60,6%	33,3%	6,1%	77,2%	22,8%

Tác giả n (năm)	G/G	G/T	T/T	G	T
Esteghamati[19] (Iran) n=114 (2012)	66,7%	26,3%	7,0%	79,9%	20,1%
Rizk[127] (Qatar) n=142 (2013)	40,9%	45,1%	14,0%	63,5%	36,5%
Cheung[114] (Hồng Kông) n=182 (2014)	48,4%	41,2%	10,4%	69,0%	31,0%
Zhang[142] (Trung Quốc) n=717 (2018)	81,3%	17,6%	1,1%	90,1%	9,9%
Chúng tôi (Việt Nam) n=275 (2024)	60,0%	35,3%	4,7%	77,6%	22,4%

Bảng 4.6: Tần suất kiểu gen và alen của rs1501299 ở nhóm không NMCTC

Tác giả n (năm)	G/G	G/T	T/T	G	T
<i>Châu Mỹ</i>					
Lu Qi[135] (Hoa Kỳ) n=640 nam (2005)	49,3%	41,9%	8,8%	70,3%	29,7%
Lu Qi[123] (Hoa Kỳ) n=684 nữ (2006)	54,7%	37,7%	7,6%	73,6%	26,4%
Hegener[128] (Hoa Kỳ) n=341 (2006)	53,1%	41,9%	5,0%	74,0%	26,0%
<i>Châu Âu</i>					
Bacci[6] (Italia) n=220 (2004)	50,4%	37,6%	12,0%	69,2%	30,8%

Tác giả n (năm)	G/G	G/T	T/T	G	T
Lacquemant[126] (Pháp, Thụy Sĩ) n=315 (2004)	55,0%	37,0%	8,0%	73,5%	26,5%
Gable[165] (Anh) n=557 (2007)	52,0%	40,4%	7,6%	72,2%	27,8%
Chiodini[12] (Italia) n=503 (2010)	48,7%	41,0%	10,3%	69,2%	30,8%
Antonopoulos[143] (Hy Lạp) n=132 (2013)	50,0%	37,9%	12,1%	69,0%	31,0%
Ambroziak[147] (Ba Lan) n=155 (2017)	54,9%	38,6%	6,5%	74,2%	25,8%
<i>Châu Á</i>					
Katakami[146] (Nhật) n=2424 (2012)	50,7%	40,2%	9,0%	70,9%	29,9%
Esteghamati[19] (Iran) n=127 (2012)	49,6%	37,0%	13,4%	68,1%	31,9%
Rizk[127] (Qatar) n=122 (2013)	38,0%	48,8%	13,2%	62,4%	37,6%
Cheung[114] (Hồng Kông) n=2010 (2014)	54,9%	37,8%	7,3%	73,8%	26,2%
Zhang[142] (Trung Quốc) n=612 (2018)	77,0%	21,4%	1,6%	87,7%	12,3%
Chúng tôi (Việt Nam) n=275 (2024)	53,8%	36,7%	9,5%	72,2%	27,8%

Trái ngược với hai biến thể trên, rs1501299 phá vỡ một bức tranh di truyền mang tính nhất quán toàn cầu nhưng vẫn giữ sắc thái khu vực. Cụ thể, tần suất alen T (22,4% – 27,8%) nằm hoàn toàn trong khoảng biến thiên phổ biến (20% – 34%) được ghi nhận tại nhiều quốc gia từ Ý, Hoa Kỳ đến Hy Lạp và Ba Lan. Tuy nhiên, kết quả này khác biệt rõ rệt với xu hướng alen T thấp (khoảng 10%) trong một số báo cáo tại Trung Quốc đại lục. Đáng chú ý, tỷ lệ kiểu gen G/G ở nhóm bệnh nhân Việt Nam (60,0%) có sự tương đồng gần như tuyệt đối với dữ liệu của Katakami trên người Nhật Bản (60,6%). Sự ổn định này khẳng định cấu trúc di truyền của rs1501299 ở người Việt có tính đại diện cao, vừa phản ánh nguồn gốc Đông Á chung, vừa duy trì tính tương đồng với các quần thể da trắng trong cơ chế điều hòa protein này.

4.2.1.4. Sự tương đồng và khác biệt về tần suất kiểu gen và alen của các SNP

Sự khác biệt và tương đồng trong phân bố tần suất kiểu gen và alen của các SNP *ADIPOQ* giữa các nghiên cứu có thể được giải thích bằng một số yếu tố cốt lõi sau:

A. Nguồn gốc dân tộc và vị trí địa lý:

Đây là yếu tố quan trọng nhất. Mỗi quần thể người trên thế giới có lịch sử di cư, hôn phối và phân lập riêng, dẫn đến sự khác biệt về cấu trúc di truyền và tần suất alen. Do đó, các alen có thể phổ biến hơn ở một số nhóm dân tộc so với các nhóm khác [106, 139]. Ví dụ, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng tần suất alen của rs2241766 có sự khác biệt đáng kể giữa các quần thể gốc Kavkaz và châu Á [106], điều này có thể giải thích cho việc tần suất alen G của SNP này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với một số nghiên cứu khác. Ngược lại, sự nhất quán về tần suất alen T của rs1501299 trên nhiều quần thể đa dạng cho thấy SNP này có thể có tần suất ổn định hơn trên quy mô toàn cầu, ngoại trừ một số quần thể cụ thể có thể có lịch sử di truyền đặc biệt.

B. Mất cân bằng liên kết (*Linkage Disequilibrium - LD*):

Nhiều SNP được nghiên cứu, bao gồm rs1501299 nằm trong vùng intron [6], có thể không phải là biến thể chức năng trực tiếp gây bệnh, mà là các dấu hiệu có mối

liên kết di truyền với các biến thể chức năng khác nằm gần đó trên cùng một nhiễm sắc thể [6, 128]. Các kiểu hình mất cân bằng liên kết có thể khác nhau giữa các quần thể [12]. Điều này có nghĩa là một SNP có thể liên kết với một biến thể chức năng ở quần thể này nhưng không ở quần thể khác. Do đó, tần suất của một SNP trong một nghiên cứu có thể phản ánh tần suất của một biến thể chức năng tiềm ẩn ở quần thể đó, và sự khác biệt về LD giữa các quần thể có thể dẫn đến sự khác biệt trong tần suất được quan sát. Ví dụ, mối liên kết mạnh giữa rs266729, rs1501299 và rs2241766 đã được ghi nhận [19, 123].

C. Thiết kế nghiên cứu và đặc điểm mẫu:

Mặc dù tần suất alen là đặc điểm nội tại của một quần thể, tần suất quan sát được trong một nghiên cứu cụ thể có thể bị ảnh hưởng bởi cách chọn mẫu. Tiêu chí lựa chọn và loại trừ bệnh nhân (ví dụ: tuổi, bệnh đồng mắc, định nghĩa bệnh cụ thể) có thể dẫn đến việc tuyển chọn một phân nhóm dân số không hoàn toàn phản ánh tần suất alen của toàn bộ dân số chung [6]. Các nghiên cứu tập trung vào các nhóm bệnh nhân cụ thể (ví dụ: bệnh nhân đái tháo đường, bệnh nhân nhồi máu cơ tim sớm) có thể có tần suất alen khác biệt so với các nhóm chứng khỏe mạnh hoặc dân số chung, đặc biệt nếu có mối liên quan di truyền giữa SNP và bệnh lý được chọn [147]. Một số nghiên cứu cũng đã thừa nhận khả năng sai lệch chọn mẫu ngẫu nhiên do kích thước mẫu nhỏ [126].

D. Trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg:

Việc kiểm tra HWE là cần thiết để đảm bảo tính đại diện của mẫu và loại trừ lỗi kiểu gen hoặc pha trộn quần thể. Hầu hết các nghiên cứu được trích dẫn đều báo cáo các kiểu gen tuân thủ HWE [21, 130, 142]. Tuy nhiên, việc một số nghiên cứu ghi nhận sự sai lệch khỏi HWE đối với một số SNP (ví dụ: rs2241766 trong một nghiên cứu ở Hàn Quốc [141], hoặc rs17300539 trong một nghiên cứu ở người Carribe gốc Phi [21]) có thể ảnh hưởng đến độ tin cậy của tần suất kiểu gen và alen được báo cáo trong nghiên cứu đó.

Tóm lại, sự tương đồng và khác biệt về tần suất kiểu gen và alen của các SNP adiponectin giữa nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu quốc tế là một minh chứng rõ ràng cho tính đa dạng di truyền của con người. Việc thiếu dữ liệu cụ thể về quần thể Việt Nam có thể dẫn đến việc áp dụng không chính xác các kết quả từ các quần thể khác, từ đó làm giảm hiệu quả trong việc xác định nhóm đối tượng có nguy cơ cao, thiết kế các chiến lược can thiệp sớm và cá thể hóa điều trị. Các nghiên cứu quốc tế cũng đã thừa nhận sự cần thiết phải xác nhận kết quả trên các quần thể khác nhau do tính không nhất quán của các phát hiện [126, 130, 141, 146]. Vì thế, mặc dù tần suất kiểu gen và alen của các SNP *ADIPOQ* như rs266729 (c.-11377 C/G), rs2241766 (c.45 T/G) và rs1501299 (c.214+62 G/T) đã được nghiên cứu rộng rãi trên nhiều quần thể khác nhau trên thế giới, việc thực hiện nghiên cứu xác định các tần suất này ở quần thể người Việt Nam là vô cùng quan trọng và cấp thiết.

4.2.2. Mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTD típ 2

4.2.2.1. rs266729 (c.-11377 C/G)

rs266729 (c.-11377 C/G) nằm trong vùng promoter của gen *ADIPOQ*, vùng điều hòa hoạt động biểu hiện của gen [118]. Mặc dù chức năng trực tiếp của biến thể rs266729 trong việc ảnh hưởng đến hoạt động phiên mã của gen vẫn còn cần được làm rõ thêm [128], một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng biến thể này, hoặc trong thành phần của một haplotype, có thể ảnh hưởng đến nồng độ adiponectin trong huyết tương và góp phần vào nguy cơ mắc ĐTD típ 2. Do vai trò bảo vệ của adiponectin đối với hệ tim mạch, những thay đổi về nồng độ hoặc chức năng adiponectin do biến thể rs266729 có thể ảnh hưởng đến nguy cơ NMCTC, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân ĐTD típ 2 vốn đã có nguy cơ cao về bệnh lý tim mạch [149]. **Bảng 4.7** tổng hợp thông tin về nguy cơ NMCTC liên quan đến các kiểu gen và alen của rs266729 (c.-11377 C/G) từ các nghiên cứu khác nhau.

Bảng 4.7: Nguy cơ NMCTC của kiểu gen và alen rs266729

Tác giả (năm)	Dân số	C/G so với C/C	G/G so với C/C	G so với C
Lacquemant[126] (2004)	Da trắng (Pháp và Thụy Sĩ), N=477 (100% ĐTĐ típ 2)	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể
Lu Qi[135] (2005)	Nam giới (Hoa Kỳ), N=879 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 0,90 (KTC 95% 0,63–1,29), p = 0,58 (đã hiệu chỉnh)	OR 0,55 (KTC 95% 0,24–1,22), p = 0,14 (đã hiệu chỉnh)	Không có mối liên quan đáng kể
Lu Qi[123] (2006)	Nữ giới (Hoa Kỳ), N=989 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 0,76 (KTC 95% 0,55–1,04), p = 0,09 (đã hiệu chỉnh)	OR 0,93 (KTC 95% 0,50–1,72), p = 0,81 (đã hiệu chỉnh)	Không có mối liên quan đáng kể
Oguri[138] (2009)	Nhật Bản (hội chứng chuyển hóa), N=1887 (60,5% bệnh nhân NMCTC và 24,8% nhóm chứng mắc ĐTĐ)	OR 1,43 (KTC 95% 1,15–1,79), p = 0,0015 (mô hình cộng gộp 1, đã hiệu chỉnh)	p = 0,4436	OR 1,43 (KTC 95% 1,15–1,79), p=0,0015, tăng nguy cơ NMCTC
Chiodini[12] (2010)	Ý, N=2008 (bao gồm bệnh nhân NMCTC, ĐTĐ típ 2, NMCTC+ĐTĐ típ 2 và nhóm chứng khỏe mạnh)	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể

Tác giả (năm)	Dân số	C/G so với C/C	G/G so với C/C	G so với C
Zhong[139] (2010)	Trung Quốc, N=435 (21,2% bệnh nhân NMCTC và 12,2% nhóm chứng mắc ĐTĐ típ 2)	OR 1,26 (KTC 95% 0,84–1,89)	OR 1,42 (KTC 95% 0,67–2,99)	OR 1,24 (KTC 95% 0,91–1,69), p = 0,20. Ở nữ giới: OR 1,30 (KTC 95% 1,09–2,64), p = 0,02 (tăng nguy cơ NMCTC)
Cheung[114] (2014)	HongKong, N=2196 (24,5% bệnh nhân NMCTC và 7,1% nhóm chứng mắc ĐTĐ)	Không có dữ liệu riêng lẻ	Không có dữ liệu riêng lẻ	HR 0,88 (KTC 95% 0,69–1,12), p = 0,288 (mô hình cộng gộp)
Eissa[118] (2016)	Ả Rập Saudi, N=860 (58% ĐTĐ típ 2)	Không có dữ liệu	Không có dữ liệu	Mối liên quan cận biên với NMCTC (p=0,09)
Chúng tôi (2024)	Việt Nam, N=550 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 1,04 (KTC 95% 0,72 - 1,50), p = 0,826 (đã hiệu chỉnh)	OR 0,48 (KTC 95% 0,24 - 0,96), p = 0,039 (đã hiệu chỉnh) - Bảo vệ	OR 0,84 (KTC 95% 0,64 - 1,10), p = 0,197 (đã hiệu chỉnh)

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kiểu gen G/G của rs266729 có mối liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC thấp hơn ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (OR = 0,48; p = 0,039). Phát hiện này tương đồng với quan sát của Hegener trên quần thể người da trắng tại Mỹ về sự hiện diện của alen G gắn liền với khả năng ít xảy ra các biến cố mạch máu. Tuy nhiên, dữ liệu này lại tạo nên sự tương phản với các báo cáo tại Nhật Bản và Trung Quốc, nơi biến thể G thường liên quan đến nguy cơ NMCTC cao hơn. Sự mâu thuẫn này phản ánh tính đa dạng di truyền phức tạp ngay trong cùng một khu vực địa lý. Trong bối cảnh bệnh nhân người Kinh tại Việt Nam, hiệu ứng liên quan đến nguy cơ thấp hơn của kiểu gen G/G cho thấy rs266729 có thể không tác động đơn lẻ mà đóng vai trò là một chỉ dấu nằm trong khối liên kết không cân bằng (LD) chặt chẽ với các vùng di truyền bảo vệ đặc thù chưa được khảo sát hết.

4.2.2.2. rs2241766 (c.45 T/G)

SNP rs2241766 (c.45 T/G) nằm trong exon 2 của gen *ADIPOQ* [126], dẫn đến sự thay đổi đồng nghĩa (G15G) [118]. Về cơ chế tác động tiềm năng, rs2241766 được cho là có khả năng điều hòa độ nhạy insulin và nồng độ adiponectin trong huyết tương [13, 126]. Một số nghiên cứu đã suy đoán rằng biến thể này có thể dẫn đến giảm nồng độ adiponectin, từ đó làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành trong bối cảnh tăng đường huyết mạn tính và/hoặc hội chứng chuyển hóa [126]. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác lại cho thấy mối liên hệ với nồng độ adiponectin cao hơn [123] hoặc không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ adiponectin [21]. Sự không nhất quán này có thể do biến thể c.45 T/G nằm trong tình trạng liên kết không cân bằng với các SNP chức năng khác, hoặc do sự khác biệt trong liên kết không cân bằng giữa các quần thể khác nhau [127]. Ngoài ra, alen G của rs2241766 cũng đã cho thấy liên quan với việc tăng nguy cơ đái tháo đường típ 2 ở một số quần thể [13]. **Bảng 4.8** tổng hợp thông tin về nguy cơ NMCTC liên quan đến các kiểu gen và alen của rs2241766 (c.45 T/G) từ các nghiên cứu khác nhau.

Bảng 4.8: Nguy cơ NMCTC của kiểu gen và alen rs2241766

Tác giả (năm)	Dân số	T/G so với T/T	G/G so với T/T	G so với T
Bacci[6] (2004)	Ý, N=376 (100% ĐTĐ típ 2)	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể
Lacquemant[126] (2004)	Pháp/Thụy Sĩ, N=477 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 1,8 (KTC 95% 1,2–2,8), p=0,005 (cho TG+GG so với TT, không hiệu chỉnh)	Không có dữ liệu riêng lẻ cho G/G	OR 2,0 (KTC 95% 1,3–3,2), p=0,004 (hiệu chỉnh)
Lu Qi[123] (2006)	Nữ giới (Hoa Kỳ), N=989 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 1,22 (KTC 95% 0,84–1,76), p=0,29 (cho TG+GG so với TT, hiệu chỉnh)	Không có dữ liệu riêng lẻ cho G/G	Không đáng kể
Chiodini[12] (2010)	Ý, N=2008 (nhóm NMCTC, ĐTĐ típ 2, NMCTC+ĐTĐ típ 2 và chứng khỏe mạnh)	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể

Tác giả (năm)	Dân số	T/G so với T/T	G/G so với T/T	G so với T
Foucan[133] (2010)	Caribbean (chủ yếu người gốc Phi), N=216 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 3,3 (KTC 95% 1,3–8,7), p=0,01 (cho TG+GG so với TT, hiệu chỉnh)	Không có dữ liệu riêng lẻ cho G/G	
Esteghamati[19] (2012)	Iran, N=241 (100% ĐTĐ típ 2)	Không đáng kể (sau hiệu chỉnh)	Không đáng kể (sau hiệu chỉnh)	Không đáng kể (sau hiệu chỉnh)
Shaker[166] (2014)	Ả Rập Saudi, N=120 bệnh nhân NMCTC (24 bệnh nhân ĐTĐ típ 2), n=60 đối chứng	OR 3,82 (tính từ dữ liệu thô cho TG so với TT)	Tăng nguy cơ mạnh (GG chiếm 0% ở nhóm đối chứng)	OR 5,8 (KTC 95% 1,92–17,54), p=0,001 (hiệu chỉnh)
Eissa[118] (2016)	Ả Rập Saudi, N=860 người (484 ĐTĐ típ 2, 664 NMCTC)	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể	Không có mối liên quan đáng kể
Ji[141] (2018)	Hàn Quốc, N=758 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 1,938 (KTC 95% 1,253–2,998), p=0,003 (cho	Không có dữ liệu riêng lẻ cho G/G	OR 1,472 (KTC 95% 1,132–1,897),

Tác giả (năm)	Dân số	T/G so với T/T	G/G so với T/T	G so với T
		GG+TG so với TT, hiệu chỉnh)		p=0,004 (hiệu chỉnh)
Chúng tôi (2024)	Việt Nam, N=550 (100% ĐTĐ típ 2)	OR 1,95 (KTC 95% 1,33–2,86), p=0,001 (Hiệu chỉnh)	OR 1,32 (KTC 95% 0,73–2,39), p=0,364 (Hiệu chỉnh)	OR 1,41 (KTC 95% 1,08–1,86), p=0,013 (Hiệu chỉnh)

Đối với biến thể rs2241766, nghiên cứu của chúng tôi xác lập kiểu gen T/G và alen G có mối liên quan với nguy cơ NMCTC cao hơn (lần lượt OR = 1,95 và OR = 1,41). Kết quả này củng cố các bằng chứng tương tự tại Pháp, Thụy Sĩ và đặc biệt là sự thống nhất về hướng tác động với dữ liệu trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tại Hàn Quốc. Việc ghi nhận mối liên quan mạnh mẽ giữa alen G và nguy cơ NMCTC cao hơn trên nhóm bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Việt một lần nữa khẳng định rằng, trong bối cảnh rối loạn chuyển hóa nặng nề, những sai sót nhỏ trong biểu hiện của gen *ADIPOQ* có thể trở thành yếu tố thúc đẩy biến cố mạch vành cấp tính. Phát hiện này định vị rs2241766 như một dấu ấn di truyền tiềm năng trong chiến lược phân tầng nguy cơ cá thể hóa tại Việt Nam.

Điểm thú vị là alen G làm tăng nguy cơ NMCTC, nhưng kiểu gen T/G chứ không phải G/G làm tăng nguy cơ đáng kể so với T/T. Một số lý giải khả dĩ cho hiện tượng này:

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất của kiểu gen G/G là 10,2% ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng. Mặc dù 10,2% không phải là quá thấp so với một số nghiên cứu khác (Lacquemant [126] 2004 là 3-4%, Foucan [133] 2010 là 0,5%), nhưng số lượng cá thể trong nhóm G/G vẫn có thể không đủ lớn (n=28 ở cả hai nhóm) để phát hiện một cách có ý nghĩa thống kê một mối liên quan nếu hiệu ứng nguy cơ

của nó không quá mạnh. Giá trị OR cho kiểu gen G/G là 1,32 (tức là có xu hướng tăng nguy cơ), nhưng khoảng tin cậy 95% rất rộng (0,73–2,39) và bao gồm giá trị 1. Điều này cho thấy sự không chắc chắn về kết quả và có thể là một sai lầm loại II do sức mạnh thống kê không đủ để khẳng định mối liên quan cho riêng nhóm G/G. Ngược lại, kiểu gen T/G có tần suất cao hơn (45,1% ở nhóm bệnh, 29,5% ở nhóm chứng), cho phép phát hiện mối liên quan mạnh mẽ hơn với cỡ mẫu lớn hơn, dẫn đến giá trị p có ý nghĩa và khoảng tin cậy hẹp hơn.

- Sự tương phản giữa T/G có ý nghĩa và G/G không có ý nghĩa có thể gợi ý một mô hình di truyền phức tạp hơn là một mô hình cộng gộp đơn thuần, hoặc thậm chí là một dạng tác động trội, nơi chỉ cần một bản sao của alen G (kiểu gen T/G) là đủ để biểu hiện tác động nguy cơ tối đa, và việc có hai bản sao (G/G) không làm tăng thêm nguy cơ đáng kể. Một số nghiên cứu quốc tế khác cũng phân tích theo mô hình trội (kết hợp TG+GG so với TT) và tìm thấy ý nghĩa thống kê cho rs2241766, ủng hộ quan điểm rằng sự hiện diện của alen G (dù là một hay hai bản sao) đều tăng nguy cơ [21].

- Ảnh hưởng của mất cân bằng liên kết: SNP rs2241766 nằm trong exon 2 của gen *ADIPOQ*, nhưng không nhất thiết là biến thể gây bệnh trực tiếp. Nó có thể là một chỉ dấu nằm trong tình trạng mất cân bằng liên kết với một biến thể chức năng khác thực sự gây ra sự thay đổi chức năng và làm tăng nguy cơ NMCTC [6]. Nếu có một haplotype cụ thể chứa alen G của rs2241766 cùng với một biến thể chức năng mạnh, và haplotype này lại phổ biến hơn hoặc có tác động nguy hiểm hơn khi ở trạng thái dị hợp tử (T/G) so với đồng hợp tử (G/G) trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể dẫn đến kết quả quan sát được. Ví dụ, kiểu gen G/G có thể liên kết với một số yếu tố bảo vệ khác hoặc hiệu quả của alen nguy cơ chức năng bị giảm trong trạng thái đồng hợp tử vì một lý do nào đó chưa rõ.

4.2.2.3. rs1501299 (c.214+62 G/T)

rs1501299 (c.214+62 G/T) nằm trong intron 2 của gen *ADIPOQ* và có thể ảnh hưởng đến quá trình điều hòa biểu hiện gen thông qua hiện tượng cắt nối mRNA (splicing) hoặc liên kết với yếu tố điều hòa xa (enhancer) [118]. Các biến thể của SNP

này (G/T) có thể ảnh hưởng đến mức adiponectin huyết tương và tác động sinh học của nó trên các mô đích, đặc biệt là trên mạch máu và tim [167]. Alen T và biến thể T/T của rs1501299 có liên quan đến việc cải thiện độ nhạy insulin và chuyển hóa lipid tốt hơn, và nồng độ adiponectin cao hơn trong huyết tương ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Adiponectin có tác dụng chống viêm và chống xơ vữa động mạch bằng cách ức chế sự kết dính của bạch cầu vào nội mạc mạch máu, giảm sự oxy hóa của LDLc, và ngăn chặn sự phát triển của các tế bào cơ trơn trong thành mạch. Mức adiponectin cao có thể giảm nguy cơ xơ vữa động mạch và do đó giảm nguy cơ NMCTC. Mức adiponectin cao cũng có khả năng cải thiện chức năng nội mạc mạch máu bằng cách kích thích sản xuất nitric oxide (NO), một chất giãn mạch và chống kết dính tiểu cầu mạnh mẽ. Nitric oxide giúp duy trì sự giãn nở mạch máu và ngăn ngừa hình thành cục máu đông, cả hai yếu tố này đều quan trọng trong việc phòng ngừa NMCTC. **Bảng 4.9** tổng hợp thông tin về nguy cơ NMCTC liên quan đến các kiểu gen và alen của rs1501299 (c.214+62 G/T) từ các nghiên cứu khác nhau.

Bảng 4.9: Nguy cơ NMCTC của kiểu gen và alen rs1501299

Tác giả (năm)	Dân số	G/T so với G/G	T/T so với G/G	T so với G
Bacci[6] (2004)	Ý, N=376 (100% ĐTD típ 2)	Không có dữ liệu trực tiếp so với G/G	OR 0,13 (KTC 95% 0,037–0,46), p=0,002 (điều chỉnh)	Không có dữ liệu trực tiếp
Lu Qi[135] (2005)	Nam giới (Hoa Kỳ), N=879 (100% ĐTD típ 2)	Không có dữ liệu trực tiếp so với G/G	OR 0,38 (KTC 95% 0,18–0,79), p=0,009 (điều chỉnh).	Không có dữ liệu trực tiếp
Lu Qi[123] (2006)	Nữ giới (Hoa Kỳ), N= 827 NMCTC và 1887 không	Không có dữ liệu trực tiếp so với G/G	OR 0,55 (KTC 95% (0,38–0,80))	Không có dữ liệu trực tiếp

Tác giả (năm)	Dân số	G/T so với G/G	T/T so với G/G	T so với G
	NMCTC (meta-analysis) (100% ĐTD cấp 2)		(tổng hợp từ meta-analysis)	cho meta-analysis
Esteghamati[19] (2012)	Iran, N=241 (100% ĐTD cấp 2)	OR 0,53 (KTC 95% 0,30–0,93) (điều chỉnh)	OR 0,39 (KTC 95% 0,16–0,96) (điều chỉnh)	OR 0,59 (KTC 95% 0,40–0,87) (điều chỉnh)
Katakami[146] (2012)	Nhật Bản, N=2637(100% ĐTD cấp 2)	Không có dữ liệu trực tiếp so với G/G	G/G là yếu tố nguy cơ: OR 1,66 (KTC 95% 1,13–2,43), p=0,0098 (điều chỉnh)	G là yếu tố nguy cơ: OR 1,49 (KTC 95% 1,09–2,05), p=0,0125 (điều chỉnh)
Antonopoulos[143] (2013)	Hy Lạp, N=462 bao gồm bệnh nhân ĐTD cấp 2 (không rõ tỷ lệ chính xác, có điều chỉnh cho ĐTD).	(G/T+T/T) so với G/G: OR 2,558 (KTC 95% 1,587–4,123), p=0,0001 (điều chỉnh)	OR 3,006 (1,142–7,913), p=0,026 (điều chỉnh)	OR 2,558 (KTC 95% 1,587–4,123), p=0,0001 (điều chỉnh)
Rizk[127] (2013)	Qatar, N=264 hội chứng vành cấp (bao gồm ĐTD cấp 2 (tỷ lệ không rõ))	OR 0,85 (KTC 95% 0,21–3,51), p=0,835 (điều chỉnh)	OR 0,39 (KTC 95% 0,09–1,64), p=0,199 (điều chỉnh)	OR 0,43 (KTC 95% 0,17–1,08), p=0,073 (điều chỉnh)

Tác giả (năm)	Dân số	G/T so với G/G	T/T so với G/G	T so với G
Cheung[114] (2014)	HongKong, N=2196 (7,1% không NMCTC và 24,5% NMCTC có ĐTD típ 2)	Không có dữ liệu trực tiếp	Không có dữ liệu trực tiếp	OR 1,54 (KTC 95% 1,13–2,08), p=0,0055 (điều chỉnh nam giới)
Foucan[21] (2014)	Caribbean gốc Phi, N=200 (100% ĐTD típ 2)	OR 0,7 (KTC 95% 0,2–1,4), p=0,32 (điều chỉnh)	OR 1,1 (KTC 95% 0,4–2,9), p=0,87 (điều chỉnh)	Không có dữ liệu trực tiếp
Eissa[118] (2016)	Saudi, N=860 (58% ĐTD típ 2)	Không có mối liên quan đáng kể về mặt thống kê	Không có mối liên quan đáng kể về mặt thống kê	Không có mối liên quan đáng kể về mặt thống kê
Zhang[142] (2018)	Trung Quốc, N=1329 (nghiên cứu tổng quát, có điều chỉnh cho đường huyết đói)	OR 0,77 (KTC 95% 0,58–1,01), p=0,059 (điều chỉnh)	OR 0,65 (KTC 95% 0,25–1,66), p=0,365 (điều chỉnh)	OR 0,78 (KTC 95% 0,61–0,99), p=0,041 (điều chỉnh)
Chúng tôi (2024)	Việt Nam, N=550 (100% ĐTD típ 2)	OR 0,82 (KTC 95% 0,56–1,19), p=0,290 (điều chỉnh)	OR 0,47 (KTC 95% 0,23–0,96), p=0,039 (điều chỉnh)	OR 0,74 (KTC 95% 0,55–0,98), p=0,034 (điều chỉnh)

Tại SNP rs1501299, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kiểu gen T/T và alen T có mối liên hệ độc lập với nguy cơ NMCTC thấp hơn (lần lượt OR = 0,47 và OR = 0,74). Phát hiện này nhất quán với các nghiên cứu kinh điển trên bệnh nhân ĐTD tại Ý và Mỹ, nơi alen T được xác định là một chỉ dấu tích cực cho hệ tim mạch. Tuy nhiên, hướng liên quan này lại đảo ngược hoàn toàn tại quần thể người Hy Lạp và Nhật Bản, nơi alen T lại liên quan đến nguy cơ NMCTC cao hơn. Hiện tượng đảo ngược này là minh chứng điển hình cho vai trò của rs1501299 như một "chỉ dấu LD" hơn là một biến thể chức năng trực tiếp. Nằm sâu trong intron 2, alen T dường như liên kết với các khối haplotype có lợi đặc thù của người Việt, giúp duy trì tính ổn định của mảng xơ vữa. Việc xác lập mối liên quan giữa alen T và nguy cơ NMCTC thấp hơn gợi ý rằng cơ chế sinh học của nó có thể thông qua việc điều chỉnh tương tác tại cấp độ thụ thể mô đích hoặc liên kết với các biến thể điều hòa ở vùng 3'UTR.

4.2.2.4. Mô hình phân tích tương tác kiểu gen với nguy cơ nhồi máu cơ tim

Mô hình phân tích tương tác kiểu gen là một phương pháp nghiên cứu mà trong đó nhiều biến thể di truyền (SNP) được xem xét đồng thời để hiểu rõ hơn về mối liên quan của chúng với một bệnh lý cụ thể, như NMCTC [168]. Thay vì chỉ tập trung vào tác động của một SNP riêng lẻ, mô hình này xem xét cách các SNP tương tác với nhau và cùng tác động đến nguy cơ phát triển bệnh [169]. Nghiên cứu mô hình phân tích tương tác kiểu gen trong bệnh lý NMCTC giúp hiểu rõ hơn cơ chế bệnh sinh, xác định yếu tố nguy cơ chính xác hơn, cũng như phát triển các phương pháp dự phòng và điều trị cá thể hóa.

Các nghiên cứu quốc tế thường định nghĩa haplotype dựa trên một số lượng SNP lớn hơn (thường từ 5-6 SNP) so với chỉ 3 SNP được chúng tôi nghiên cứu. **Bảng 4.10** đề cập đến các nghiên cứu sử dụng mô hình phân tích tương tác kiểu gen để đánh giá nguy cơ NMCTC liên quan đến ba SNPs rs266729 (c.-11377 C/G), rs2241766 (c.45 T/G), rs1501299 (c.214+62 G/T). Mỗi nghiên cứu khác nhau xem xét cách các biến thể này tương tác với nhau để ảnh hưởng đến nguy cơ NMCTC.

Bảng 4.10: Mô hình phân tích tương tác kiểu gen với nguy cơ NMCTC

Tác giả	Đối tượng nghiên cứu	Định nghĩa Haplotype	Haplotype	Tần suất nhóm bệnh và chứng	OR (95% KTC), p	Kết luận
Lacquemant[126] (2004)	Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Pháp và Thụy Sĩ (da trắng)	rs266729 (c.-11377 C/G), rs822395 (-4041 A/C), rs2241766 (c.45 T/G), rs1501299 (c.214+62 G/T), +349A>G, +2019delA (5 SNP)	Wild-type: 1(C) 1(A) 1(T) 1(G) 1(insA) (tương ứng rs266729-C, rs2241766-T, rs1501299-G)	13,9% và 24,0%	0,5 (0,3–0,7), 0,0006	Bảo vệ
Lu Qi[123] (2006)	Nữ giới mắc ĐTĐ (Diabetic women)	rs266729 (-11365 C/G), rs822395 (-4034 A/C), rs822396 (-3964 A/G), rs2241766 (c.45 T/G), rs1501299 (c.214+62 G/T) (5 SNP)	CAATT (tương ứng rs266729-C, rs2241766-T, rs1501299-T)	15,0% và 18,0%	0,70 (0,50–0,98), 0,039	Bảo vệ
			CAATG (tương ứng rs266729-C, rs2241766-T, rs1501299-G)	24,0% và 21,0%	1	Tham chiếu
Zhang[142] (2018)	Bệnh nhân nhồi máu cơ tim	rs822395, rs266729, rs17300539, rs822396,	A-C-G-A-G-G (tương ứng rs266729-C,	7,5% và 4,2%	2,09 (1,30–3,37), 0,012	Tăng nguy cơ

Tác giả	Đối tượng nghiên cứu	Định nghĩa Haplotype	Haplotype	Tần suất nhóm bệnh và chứng	OR (95% KTC), p	Kết luận
	người Hán Trung Quốc	rs2241766, rs1501299 (6 SNP)	rs2241766-G, rs1501299-G)			
			C-C-A-A-T-G (tương ứng rs266729-C, rs2241766-T, rs1501299-G)	2,4% và 0,9%	2,96 (1,08–8,13), 0,039	Tăng nguy cơ
			A-C-G-G-T-T (tương ứng rs266729-C, rs2241766-T, rs1501299-T)	28,5% và 31,7%	1	Tham chiếu
Chúng tôi (2024)	Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Việt Nam	rs266729 (c.-11377 C/G), rs2241766 (c.45 T/G), rs1501299 (c.214+62 G/T)	CC-TG-GG (rs266729-C, rs2241766-G, rs1501299-G)	21,8% và 12,4%	1	Tham chiếu
			GG-TT-GT (rs266729-G, rs2241766-T, rs1501299-T)	1,5% và 5,1%	0,15 (0,04 - 0,54), 0,004	Bảo vệ
			CG-TT-TT (rs266729-G, rs2241766-T, rs1501299-T)	1,8% và 4,7%	0,22 (0,07 - 0,69), 0,009	Bảo vệ

Kết quả từ mô hình tương tác kiểu gen tại **Bảng 4.10** khẳng định sự hiệp đồng tác động giữa các biến thể *ADIPOQ* đối với nguy cơ NMCTC. Thay vì chỉ xem xét các SNP đơn lẻ, việc phân tích tổ hợp cho phép phản ánh chính xác bản chất đa gen của bệnh lý mạch vành trên nền ĐTD típ 2.

Điểm nhấn quan trọng là sự xuất hiện của các tổ hợp mang tính bảo vệ, chẳng hạn các tổ hợp GG-TT-GT và CC-TT-GG có mối liên quan độc lập với việc giảm đáng kể nguy cơ NMCTC với hiệu ứng bảo vệ rất sâu (lần lượt OR 0,15 và OR 0,28; $p < 0,005$) so với tổ hợp tham chiếu chứa alen nguy cơ rs2241766-G. Quan sát này gợi ý rằng sự hội tụ của các alen bảo vệ nền tảng (rs266729-G và rs1501299-T) có khả năng thiết lập một "hàng rào di truyền" hiệp đồng, giúp củng cố tính ổn định của nội mạc mạch máu vượt trội hơn tác động của từng alen riêng lẻ.

Khi phân tích ở cấp độ tổ hợp alen, haplotype G-T-T cho thấy khuynh hướng liên quan đến giảm nguy cơ NMCTC (OR 0,66, $p = 0,054$). Kết quả này tạo nên một sự tương phản học thuật thú vị: Trong khi haplotype tương ứng được ghi nhận là có vai trò bảo vệ trên người da trắng (Lacquemant, 2004), thì nghiên cứu trên người Hán Trung Quốc (Zhang, 2018) lại báo cáo xu hướng tăng nguy cơ. Sự mâu thuẫn này là minh chứng điển hình cho tính đa dạng di truyền và sự khác biệt về cấu trúc khối liên kết không cân bằng đặc thù của quần thể người Kinh Việt Nam.

Tóm lại, việc xác lập các tổ hợp di truyền có lợi này không chỉ làm sáng tỏ thêm cơ chế tương tác phức tạp từ genotype đến kết cục lâm sàng mà còn đặt nền móng cho ứng dụng thang điểm nguy cơ đa gen (Polygenic Risk Score), giúp phân tầng nguy cơ và tối ưu hóa chiến lược dự phòng cá thể hóa cho bệnh nhân ĐTD típ 2 người Việt.

4.2.2.5. Sự tương đồng và khác biệt về kết quả nghiên cứu của chúng tôi và nghiên cứu quốc tế

Nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu quốc tế về mối liên hệ giữa các SNP của gen *ADIPOQ* và bệnh động mạch vành hoặc NMCTC đã cho thấy những

kết quả không nhất quán. Sự mâu thuẫn này có thể được lý giải bởi nhiều yếu tố phức tạp, đòi hỏi sự xem xét đa chiều:

A. Sự đa dạng về sắc tộc và nền tảng di truyền

Tần suất của các kiểu gen và alen của một SNP có thể khác biệt đáng kể giữa các quần thể có nguồn gốc sắc tộc khác nhau do lịch sử di cư, giao phối không ngẫu nhiên hoặc áp lực chọn lọc tự nhiên. Điều này có nghĩa là một biến thể gen có thể phổ biến hơn hoặc ít phổ biến hơn, và do đó, ảnh hưởng của nó đến nguy cơ bệnh có thể biểu hiện khác nhau giữa các nhóm sắc tộc [106]. Hơn nữa, mối liên kết không cân bằng giữa các SNP và các biến thể chức năng thực sự có thể thay đổi giữa các nhóm sắc tộc, dẫn đến việc cùng một SNP được nghiên cứu lại cho kết quả khác nhau về liên hệ với bệnh.

B. Vị trí và chức năng tiềm năng của biến thể

Các SNP nằm ở các vị trí khác nhau trong gen (ví dụ: vùng promoter, intron, exon), và vị trí này lại ảnh hưởng đến cơ chế chức năng tiềm năng của chúng. Một SNP ở vùng intron (không mã hóa protein) có thể không trực tiếp thay đổi protein, mà có thể ảnh hưởng đến quá trình phiên mã, splicing, hoặc ổn định mRNA [106, 147]. Nếu SNP được nghiên cứu không phải là biến thể chức năng thực sự mà chỉ là biến thể nằm trong tình trạng mất cân bằng liên kết với một SNP chức năng khác chưa được xác định, thì mối liên hệ quan sát được có thể không đại diện cho nguyên nhân trực tiếp [128, 146].

C. Thiết kế nghiên cứu, đặc điểm quần thể nghiên cứu và tiêu chí chẩn đoán

Các yếu tố này đóng vai trò then chốt trong việc định hình kết quả. Thiết kế nghiên cứu (cắt ngang so với dọc, bệnh-chứng so với đoàn hệ) ảnh hưởng đến khả năng suy luận nhân quả [142]. Đặc điểm của quần thể nghiên cứu (ĐTĐ típ 2 so với quần thể chung, giới tính, nhóm tuổi) có thể giới hạn khả năng khái quát hóa kết quả [146]. Tiêu chí chẩn đoán bệnh (ví dụ: bệnh mạch vành chung, chỉ NMCTC, hoặc kết hợp các biến cố tim mạch khác, sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán khác nhau) cũng gây ra sự khác biệt [135].

D. Kích thước mẫu và khả năng thống kê

Các nghiên cứu với cỡ mẫu nhỏ có thể thiếu khả năng thống kê để phát hiện một mối liên hệ thực sự, đặc biệt nếu tác động của SNP lên nguy cơ bệnh chỉ là khiêm tốn hoặc yếu [142, 143, 147]. Điều này có thể dẫn đến kết quả âm tính giả hoặc không đủ sức mạnh để chứng minh ý nghĩa thống kê của một mối liên hệ nhẹ. Ngược lại, một số nghiên cứu có thể báo cáo kết quả dương tính giả nếu cỡ mẫu không đủ lớn hoặc không được kiểm soát chặt chẽ các yếu tố gây nhiễu.

E. Tương tác gen-gen và gen-môi trường

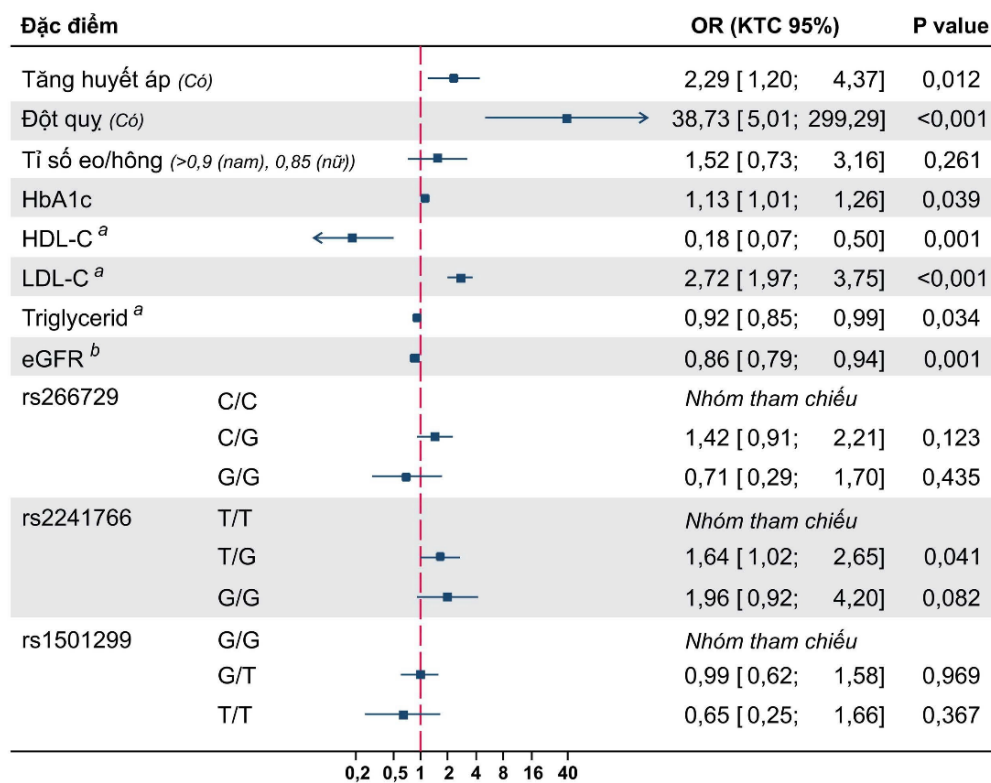
Tác động của một SNP đơn lẻ lên nguy cơ bệnh không phải lúc nào cũng trực tiếp và đơn giản. Các biến thể gen có thể tương tác với các gen khác (tương tác gen-gen) hoặc với các yếu tố môi trường (tương tác gen-môi trường) như chế độ ăn uống, lối sống, tình trạng béo phì, hút thuốc, hoặc các bệnh đồng mắc khác [13, 114, 122, 142, 166]. Những tương tác phức tạp này có thể làm thay đổi hiệu ứng của SNP, dẫn đến sự khác biệt về kết quả giữa các quần thể hoặc điều kiện nghiên cứu khác nhau. Ví dụ, tác động của SNP có thể chỉ rõ ràng ở một nhóm đối tượng có yếu tố môi trường nhất định (ví dụ: người béo phì hoặc hút thuốc lá).

4.2.2.6. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTD típ 2

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến là một bước quan trọng giúp khẳng định vai trò của các yếu tố di truyền trong sự tương tác phức tạp với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống. Điểm nhấn học thuật lớn nhất chính là việc kiểu gen dị hợp tử T/G của rs2241766 duy trì được mối liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC (OR = 1,64; p = 0,041) ngay cả khi đã hiệu chỉnh đồng thời với các biến số lâm sàng nặng nề khác. Đối chiếu với y văn quốc tế, phát hiện này của chúng tôi thể hiện sự nhất quán mạnh mẽ với nghiên cứu kinh điển của Lacquemant [126] (2004) trên người da trắng và Zhang [142] (2018) trên người Hán Trung Quốc, nơi biến thể rs2241766 được xác lập là một chỉ dấu nguy cơ độc lập. Sự nhất quán trên các quần thể chủng tộc khác nhau gợi ý rằng rs2241766 có thể tác động thông qua một cơ chế

sinh học phổ biến, có khả năng là làm giảm sự ổn định của mRNA hoặc thay đổi quá trình cắt nối, dẫn đến sụt giảm nồng độ adiponectin nội bào. Ngược lại, việc các biến thể rs266729 và rs1501299 mất đi ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến cho thấy tác động của chúng có thể bị trung hòa hoặc che lấp bởi các rối loạn chuyển hóa nặng nề như tăng huyết áp hay kiểm soát đường huyết kém.

Hình 4.1 phác họa rõ nét vị thế của rs2241766 trong tổng hòa các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Việt. Mặc dù các yếu tố lâm sàng truyền thống như tiền căn đột quỵ (OR = 38,73) hay tăng huyết áp (OR = 2,29) có mức tác động rất mạnh, nhưng sự hiện diện bền vững của rs2241766 với OR > 1 khẳng định rằng yếu tố di truyền đóng góp một trọng số đáng kể vào tổng nguy cơ NMCTC.



^a OR tương ứng với mỗi mức tăng 50 đơn vị; ^b OR tương ứng với mỗi mức tăng 10 đơn vị
Giá trị mô hình AUC = 0,78 (KTC 95% 0,74 – 0,82)

Hình 4.1: Phân tích đa biến các yếu tố liên quan độc lập với nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

4.3. Nồng độ adiponectin máu và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2

4.3.1. Nồng độ adiponectin máu

Bảng 4.11: Nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân có và không có NMCTC

Adiponectin ($\mu\text{g/mL}$)	NMCTC	Không NMCTC	p
Bacci[6] (2004)	25 \pm 13	26 \pm 17	0,25
Lu Qi[135] (2005)	15,6 \pm 8,4	15,7 \pm 8,2	0,94
Laughlin[148] (2007)	11,0 (10,1 – 11,9)	11,9 (11,6 – 12,3)	> 0,05
Hatano[170] (2009)	7,6 (5,0 – 12,2)	7,4 (5,4 – 11,0)	0,57
Shojaie[23] (2009)	3,3 \pm 1,7	5,0 \pm 1,5	< 0,001
Foucan[133] (2010)	6,7 \pm 0,8	7,9 \pm 0,5	0,02
Katakami[146] (2012)	3,4 \pm 1,5	7,0 \pm 5,03	0,049
Rizk[127] (2013)	7,0 (5,9 – 8,2)	9,4 (8,1 – 10,6)	0,017
Antonopoulos[143] (2013)	9,8 (6,8–16,2)	14,8 (8,9 – 34,0)	0,059
Ambroziak[147] (2017)	3,8 \pm 1,7	4,7 \pm 2,1	0,009
Saleh[106] (2020)	7,9 \pm 3,1	10,9 \pm 3,9	< 0,001
Chúng tôi (2024)	8,9 (5,7 - 13,3)	4,6 (2,2 - 9,3)	< 0,001

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mức adiponectin trung vị (khoảng tứ phân vị) ở nhóm NMCTC là 8,9 (5,7 - 13,3) $\mu\text{g/mL}$, trong khi ở nhóm không NMCTC là 4,6 (2,2 - 9,3) $\mu\text{g/mL}$, $p < 0,001$, nghĩa là mức adiponectin cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân NMCTC. Kết quả này đi ngược lại với hầu hết các nghiên cứu trước đây, vốn cho thấy mức adiponectin ở bệnh nhân NMCTC thấp hơn.

Sự khác biệt này có thể được lý giải như sau:

Thứ nhất là *sinh lý chuyển hóa của adiponectin và khác biệt trong thiết kế nghiên cứu*: Adiponectin được biết đến là một hormon có tác dụng chống xơ vữa động mạch, tăng độ nhạy insulin, và giảm viêm. Thông thường, mức adiponectin thấp hơn liên quan đến tăng nguy cơ các bệnh tim mạch, bao gồm NMCTC, vì nó làm

giảm khả năng bảo vệ của cơ thể đối với mạch máu và chuyển hóa. Mặc dù adiponectin thường được coi là yếu tố bảo vệ, một hiện tượng gọi là “adiponectin paradox” hay “tác dụng nghịch lý của adiponectin” [24] đã được ghi nhận trong các bệnh lý mạn tính nặng. Ở những bệnh nhân mắc các bệnh mạch vành tiến triển, suy tim hoặc bệnh thận giai đoạn cuối, mức adiponectin có thể tăng cao hơn như một cơ chế bù đắp sinh lý. Các nghiên cứu kinh điển của Lu Qi [135] (2005) tại Mỹ hoặc Cheung [114] (2014) tại Hồng Kông sử dụng thiết kế đoàn hệ tiến cứu trên quy mô lớn. Họ định lượng adiponectin tại thời điểm bệnh nhân còn ổn định để dự báo biến cố trong tương lai, do đó nồng độ thấp phản ánh nguy cơ xơ vữa tiềm tàng. Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng thiết kế bệnh – chứng với mẫu máu nhóm bệnh được lấy ngay trong giai đoạn cấp (24–48 giờ đầu nhập viện). Tại thời điểm này, nồng độ adiponectin không còn phản ánh giá trị nền mà đang gia tăng cấp tính do phản ứng viêm, stress của cơ thể cũng như giảm thanh thải qua thận.

Thứ hai là **khác biệt về đối tượng và địa điểm nghiên cứu**: Nghiên cứu của Laughlin [148] (2007) thực hiện trên cộng đồng người cao tuổi tại Rancho Bernardo (Mỹ), hay Bacci [6] (2004) trên bệnh nhân ĐTD người Ý. Trong khi đó, quần thể của chúng tôi là 100% người dân tộc Kinh tại một trung tâm tim mạch can thiệp tuyến cuối. Đặc thù điều trị tại đây là tỷ lệ sử dụng các thuốc làm tăng adiponectin như ức chế SGLT-2 (66,5%) và statin (98,2%) ở nhóm bệnh rất cao so với nhóm chứng, điều mà các nghiên cứu của Katakami [146] (2012) tại Nhật Bản hay Saleh [106] (2020) tại Ai Cập chưa từng ghi nhận.

Thứ ba là **khác biệt về di truyền giữa các quần thể**: Biến thể gen trong gen *ADIPOQ* có thể ảnh hưởng đến mức adiponectin, và tần suất của các biến thể này có thể khác nhau giữa các quần thể. Các nghiên cứu trên người châu Á, như của chúng tôi và Katakami [146], có thể cho thấy kết quả khác biệt so với các nghiên cứu trên quần thể Trung Đông như của Rizk [127] (2013) hoặc Saleh [106] (2020), do sự khác biệt về tần suất các SNP trong gen *ADIPOQ* liên quan đến mức adiponectin.

Như vậy, kết quả về mối liên quan giữa nồng độ adiponectin máu và NMCTC trong nghiên cứu của chúng tôi cần được diễn giải một cách thận trọng. Thiết kế

nghiên cứu này không cho phép xác định nồng độ adiponectin máu trước khi xảy ra biến cố NMCTC. Do đó, nồng độ đo được tại thời điểm nhập viện có thể là nồng độ thực tế lúc đó hoặc là phản ứng bù đắp của cơ thể trong giai đoạn cấp, tương ứng với hiện tượng “nghịch lý adiponectin” đã được ghi nhận trong các bệnh lý tim mạch nặng.

4.3.2. Mối liên quan giữa adiponectin máu và các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng

Phân tích mối tương quan giữa nồng độ adiponectin và các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi phác họa một bức tranh phức tạp, vừa củng cố các quy luật sinh học kinh điển, vừa làm nổi bật những đặc thù riêng biệt trên quần thể bệnh nhân ĐTD típ 2 người Việt.

Sự nhất quán với các trục chuyển hóa kinh điển: Kết quả ghi nhận mối tương quan nghịch rõ rệt giữa adiponectin với BMI, vòng eo và nồng độ Triglyceride, đồng thời tương quan thuận với HDLc. Những phát hiện này hoàn toàn nhất quán với hệ thống y văn thế giới từ các quần thể da trắng (Bacci, Lacquemant) đến Á Đông (Zhong, Katakami), khẳng định vai trò cốt lõi của adiponectin như một dấu ấn phản ánh "sức khỏe mô mỡ" và là một mắt xích không thể tách rời trong cơ chế bệnh sinh của hội chứng chuyển hóa [6, 134, 135]. Tương tự, ưu thế nồng độ ở nữ giới so với nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phản ánh đặc điểm biến thiên sinh học phổ quát do tác động của hormone sinh dục lên sự phân bố mỡ và biểu hiện gen *ADIPOQ* [6, 134].

Củng cố giả thuyết về "Nghịch lý Adiponectin" trong bệnh cảnh cấp tính: Điểm nhấn trong nghiên cứu này nằm ở mối tương quan giữa adiponectin và các chỉ số đánh giá mức độ nặng của tình trạng tim mạch. Ở nhóm bệnh, nồng độ adiponectin tỷ lệ thuận với tuổi, NT-proBNP và tỷ lệ nghịch với eGFR, phân suất tống máu (EF). Sự gia tăng adiponectin song hành cùng nồng độ NT-proBNP ($r=0,50$) và tình trạng suy giảm chức năng tim – thận không nên được diễn giải là hiệu ứng bảo vệ, mà thực chất là minh chứng cho hiện tượng "nghịch lý adiponectin". Đây có thể là phản ứng bù trừ sinh lý của cơ thể trước tình trạng stress oxy hóa và viêm nội mạc nặng nề trong giai đoạn NMCTC, hoặc là hậu quả của sự sụt giảm độ thanh thải qua thận [6,

134, 135]. Kết quả này tương đồng với các quan sát trên các quần thể bệnh nhân suy tim tiến triển hoặc bệnh thận mạn giai đoạn cuối tại Âu Mỹ, nhưng lại được làm rõ lần đầu trong bối cảnh NMCT cấp trên bệnh nhân ĐTD người Việt.

Những đặc thù di truyền và quần thể tại Việt Nam: Trái ngược với nhiều báo cáo quốc tế thường nhấn mạnh mối tương quan nghịch mạnh mẽ giữa adiponectin với tình trạng kiểm soát đường huyết (HbA1c, glucose) và huyết áp, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên hệ này có phần yếu hơn hoặc thậm chí đảo ngược trên nhóm bệnh nhân NMCTC có tăng huyết áp. Sự khác biệt này, cùng với mối liên hệ nghịch giữa adiponectin và uống rượu bia, gợi ý rằng các yếu tố lối sống và đặc điểm di truyền chủng tộc Kinh có thể điều chỉnh cách thức adiponectin tương tác với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống [134].

Như vậy, việc hiểu rõ các mối tương quan này cho thấy nồng độ adiponectin máu không chỉ đơn thuần là một chỉ số chuyển hóa mà còn là một phản ứng bù trừ của cơ thể trước gánh nặng bệnh tật di truyền và cấp tính. Những phát hiện này đặt nền móng cho việc cá thể hóa đánh giá nguy cơ tim mạch, đồng thời nhắc nhở việc diễn giải nồng độ adiponectin một cách thận trọng trong bối cảnh bệnh lý phức tạp của bệnh nhân ĐTD típ 2 tại Việt Nam.

4.4. Mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân ĐTD típ 2

Kết quả phân tích cho thấy một bức tranh hết sức phức tạp và thú vị, cho thấy alen nguy cơ không luôn luôn đi kèm với nồng độ adiponectin thấp. Thay vào đó, mỗi SNP dường như có một "dấu ấn" ảnh hưởng khác nhau lên nồng độ adiponectin, và tác động này còn phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý (nhóm Bệnh so với Chứng).

4.4.1. rs266729 (c.-11377 C/G)

Kết quả của rs266729 phù hợp hơn với giả thuyết kinh điển: alen nguy cơ (G) liên quan đến nồng độ adiponectin thấp hơn. Điều này rất logic về mặt sinh học bệnh. SNP này nằm ở vùng khởi động (promoter) của gen *ADIPOQ*. Một giả thuyết rất hợp lý là alen G có thể làm giảm ái lực gắn của các yếu tố phiên mã cần thiết cho việc sản

xuất adiponectin, dẫn đến giảm biểu hiện gen và hệ quả là nồng độ protein trong máu thấp hơn. Điều này giải thích tại sao nó là một yếu tố nguy cơ.

Tại sao tác động này cũng chỉ rõ ở nhóm NMCTC? Có thể ở nhóm không NMCTC (người khỏe mạnh), cơ thể vẫn còn nhiều cơ chế bù trừ khác để duy trì nồng độ adiponectin. Nhưng ở nhóm NMCTC, khi nhiều yếu tố nguy cơ khác kết hợp, vai trò nền tảng của yếu tố di truyền này trở nên rõ nét hơn.

Về mặt thực tiễn, SNP rs266729 có thể là một dấu ấn di truyền tốt để sàng lọc những cá nhân có khuynh hướng di truyền về nồng độ adiponectin thấp bẩm sinh. Những người này có thể cần các biện pháp can thiệp dự phòng tích cực hơn (về lối sống, kiểm soát cân nặng) để bù đắp cho sự thiếu hụt tương đối này.

4.4.2. rs2241766 (c.45 T/G)

Các tác giả Pischon [13] (Hoa Kỳ, 2007), Antonopoulos [143] (Hy Lạp, 2013) cho thấy biến thể gen *ADIPOQ* không có tác động có ý nghĩa đến mức adiponectin trong quần thể nghiên cứu.

Trong khi đó, theo Rizk [127] (Qatar, 2013): Kiểu gen T/T có liên quan đến mức adiponectin cao hơn đáng kể so với G/G ($p < 0,001$). Saleh [106] (Ai Cập, 2020): Kiểu gen T/T có liên quan đến mức adiponectin cao hơn đáng kể so với G/T và G/G ($p < 0,001$).

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tác động của alen G (alen nguy cơ) lên nồng độ adiponectin dường như chỉ bộc lộ rõ rệt ở nhóm bệnh nhân đã có biến cố NMCTC. Trong trạng thái không có NMCTC, sự khác biệt này không rõ ràng. Điều này khẳng định "Nghịch lý Adiponectin" ở cấp độ di truyền: Trong phân tích trước, alen G làm tăng nguy cơ NMCTC. Còn bây giờ, ở chính những bệnh nhân có NMCTC, alen G này lại liên quan đến việc duy trì nồng độ adiponectin ở mức "không thấp". Điều này củng cố mạnh mẽ cho giả thuyết phản ứng bù trừ không hiệu quả của adiponectin. Có thể cơ thể những người mang alen G, khi đối mặt với stress tim mạch cấp, đã phản ứng bằng cách tăng sản xuất adiponectin, nhưng lượng adiponectin này lại không đủ chức năng bảo vệ hoặc phản ứng này quá muộn khi biến cố đã xảy ra.

SNP rs2241766 là một đột biến đồng nghĩa (silent mutation) trong exon 2. Mặc dù không làm thay đổi acid amin, các nghiên cứu gần đây cho thấy nó có thể ảnh hưởng đến sự ổn định của mRNA, thay đổi cấu trúc bậc hai của mRNA, có mối liên hệ với sự thay đổi hiệu suất dịch mã, tác động đến quá trình ghép nối, có thể tạo ra các dạng khác nhau của protein adiponectin.

Phát hiện trong nghiên cứu này cho thấy không nên chỉ dựa vào nồng độ adiponectin đơn thuần để tiên lượng. Một bệnh nhân mang alen G có nồng độ adiponectin "bình thường" hoặc "cao" trong bối cảnh NMCT cấp có thể không phải là một dấu hiệu tốt, mà ngược lại, có thể phản ánh một tình trạng "bù trừ adiponectin" tiềm ẩn và nguy cơ cao.

4.4.3. rs1501299 (c.214+62 G/T)

Nghiên cứu Lu Qi [135] (Hoa Kỳ, 2005), Pischon [13] (Hoa Kỳ, 2007): Kiểu gen T/T có liên quan đến mức adiponectin cao hơn đáng kể so với các kiểu gen khác.

Nghiên cứu Antonopoulos [143] (Hy Lạp, 2013): Kiểu gen T/T có liên quan đến mức adiponectin cao hơn so với G/G + G/T trong nhóm bệnh, nhưng liên quan đến mức adiponectin thấp hơn so với G/G + G/T trong nhóm chứng ($p=0,001$).

Nghiên cứu Rizk [127] (Qatar, 2013): Không tìm thấy mối liên quan giữa kiểu gen với mức adiponectin ($p=0,342$).

Đối với nghiên cứu của chúng tôi, trong phân tích trước, alen T có vai trò bảo vệ. Tuy nhiên, cơ chế bảo vệ của nó dường như không phải thông qua việc làm tăng nồng độ adiponectin một cách trực tiếp và rõ rệt. Các cơ chế thay thế có thể phức tạp hơn, bao gồm: Nó có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ của các dạng đa phân tử (multimer) của adiponectin (ví dụ, tăng dạng HMW - trọng lượng phân tử cao, có hoạt tính sinh học mạnh nhất) mà không làm thay đổi tổng nồng độ. Nó có thể nằm trong vùng liên kết mất cân bằng (linkage disequilibrium) với một SNP khác, chưa được khảo sát, mà SNP đó mới là yếu tố thực sự có chức năng. Nó cũng có thể ảnh hưởng đến tương tác của adiponectin với thụ thể của nó (AdipoR1/R2).

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi đã chứng minh rằng mối liên hệ giữa genotyp và phenotyp của adiponectin không hề đơn giản. Cần phải phân tích từng SNP trong bối cảnh vị trí và chức năng của nó (promoter, exon, intron) và trong bối cảnh lâm sàng (có NMCTC hay không). Ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, nguy cơ NMCTC không chỉ được quyết định bởi nồng độ adiponectin thấp (liên quan đến rs266729), mà còn bởi tình trạng "bù trừ adiponectin" trong giai đoạn cấp, một tình trạng có thể được phản ánh qua sự kết hợp của alen G (rs2241766), nồng độ adiponectin cao nghịch lý và sự suy giảm chức năng tim-thận. Nghiên cứu cũng gợi ý rằng việc kết hợp xét nghiệm cả 3 SNP này có thể cung cấp một "hồ sơ nguy cơ di truyền" toàn diện hơn là chỉ xét nghiệm một SNP đơn lẻ. Trong tương lai, cần thêm các nghiên cứu sâu hơn về chức năng các dạng đa phân tử của adiponectin liên quan đến các kiểu gen này, thay vì chỉ đo lường nồng độ tổng, đặc biệt là ở quần thể người Việt Nam.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Phân tích hạn chế về các biến số ảnh hưởng: Nghiên cứu này giới hạn trong việc phân tích một số biến thể gen *ADIPOQ* cụ thể (rs266729, rs2241766 và rs1501299) mà chưa đánh giá vai trò của các SNP tiềm năng khác trong gen *ADIPOQ* hoặc các gen liên quan khác. Nghiên cứu chưa khảo sát toàn diện ảnh hưởng của chế độ ăn và các loại thuốc cụ thể (ngoài việc phân loại chung) mà bệnh nhân đang sử dụng. Các yếu tố này được biết là có tác động đáng kể đến nồng độ adiponectin máu và nguy cơ tim mạch.

Đặc điểm quần thể nghiên cứu chưa đa dạng: Nghiên cứu được thực hiện trên một quần thể đồng nhất là bệnh nhân người Kinh tại một trung tâm duy nhất. Điều này giúp giảm thiểu biến thiên di truyền và môi trường, tăng tính nội suy cho nhóm dân tộc này. Tuy nhiên, kết quả có thể chưa hoàn toàn khái quát hóa được cho các nhóm dân tộc khác tại Việt Nam hoặc các bối cảnh y tế đa dạng hơn do sự khác biệt về đặc điểm di truyền và môi trường giữa các quần thể.

Thiết kế nghiên cứu và định nghĩa nhóm chứng: Thiết kế nghiên cứu bệnh – chứng, mặc dù hiệu quả để xác định mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ và bệnh trong điều kiện thời gian và nguồn lực hạn chế, có những hạn chế cố hữu. Cụ thể, nó không cho phép tính toán trực tiếp tỷ lệ mắc bệnh hoặc kết luận về mối quan hệ nhân – quả giữa phơi nhiễm và kết cục. Ngoài ra, việc xác định nhóm chứng là “không NMCTC tại thời điểm nghiên cứu” có thể không loại trừ hoàn toàn khả năng một số đối tượng trong nhóm chứng có thể phát triển NMCTC trong tương lai. Mặc dù dữ liệu về yếu tố di truyền (vốn không thay đổi từ khi sinh ra) giúp giảm thiểu phần nào hạn chế này, nhưng đối với các yếu tố sinh học dễ thay đổi như nồng độ adiponectin, đây là một điểm cần lưu ý.

Khả năng sai lệch thông tin: Dữ liệu tự báo cáo từ bệnh nhân về các yếu tố lối sống có thể dẫn đến sai lệch thông tin, ảnh hưởng đến độ chính xác của kết quả.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu bệnh – chứng trên 550 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (275 có NMCT cấp và 275 không NMCT cấp) tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM từ tháng 03/2023 đến tháng 04/2024 đã thu được các kết luận chính sau::

1. Về tần suất và mối liên quan của biến thể gen *ADIPOQ* với nguy cơ NMCT cấp ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2:

- ❖ Tần suất kiểu gen của các biến thể gen *ADIPOQ* trong quần thể nghiên cứu:
 - rs266729 (c.-11377 C/G): C/C (52,7%), C/G (39,5%), G/G (7,8%)
 - rs2241766 (c.45 T/G): T/T (52,5%), T/G (37,3%), G/G (10,2%)
 - rs1501299 (c.214+62 G/T): G/G (56,9%), G/T (36,0%), T/T (7,1%).
- ❖ Mối liên quan với nguy cơ NMCT cấp:
 - Kiểu gen G/G của rs266729 liên quan đến nguy cơ NMCTC thấp hơn (OR = 0,48; KTC 95% 0,24-0,96; p=0,039).
 - Kiểu gen T/G của rs2241766 (OR = 1,95; KTC 95% 1,33-2,86; p=0,001) và alen G (OR = 1,41; KTC 95% 1,08-1,86; p=0,013) liên quan đến nguy cơ NMCTC cao hơn.
 - Kiểu gen T/T của rs1501299 (OR = 0,47; KTC 95% 0,23-0,96; p=0,039) và alen T (OR = 0,74; KTC 95% 0,55-0,98; p=0,034) liên quan đến nguy cơ NMCTC thấp hơn.
 - Haplotype G-T-T (tổ hợp alen của rs266729-rs2241766-rs1501299) có liên quan đến nguy cơ NMCTC thấp hơn (OR = 0,66; KTC 95% 0,43-1,01; p=0,054).
 - Kiểu gen T/G của biến thể rs2241766 là yếu tố liên quan độc lập với sự gia tăng nguy cơ NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 (OR = 1,64; p = 0,041) sau khi hiệu chỉnh đồng thời với các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng khác.

2. Về nồng độ adiponectin máu và mối liên quan với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTD típ 2:

- ❖ Nồng độ adiponectin máu trung vị ở nhóm NMCT cấp (8,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$) cao hơn đáng kể so với nhóm không NMCTC (4,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$) ($p < 0,001$).
- ❖ Nồng độ adiponectin máu có tương quan thuận với tuổi, thời gian mắc ĐTD, huyết áp tâm thu, NT-proBNP; đồng thời có tương quan nghịch với BMI, cholesterol toàn phần, LDLc, triglycerid, glucose, eGFR, và phân suất tổng máu.

3. Về mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân ĐTD típ 2:

- ❖ Trong nhóm bệnh nhân NMCT cấp: Kiểu gen G/G của rs266729 (liên quan đến giảm nguy cơ NMCT cấp) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ adiponectin thấp hơn (tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ thấp ở G/G là 35,7% so với C/C là 12,7% và C/G là 15,3%; $p=0,034$).
- ❖ Trong nhóm bệnh nhân NMCT cấp: Kiểu gen T/G của rs2241766 (liên quan đến tăng nguy cơ NMCT cấp) có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với việc duy trì nồng độ adiponectin ở mức bình thường và cao (tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ bình thường/cao ở T/G là >90% so với T/T là 71,5% bình thường và 4,9% cao; $p=0,003$).
- ❖ Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen của rs1501299 và nồng độ adiponectin máu ở cả hai nhóm bệnh và chứng.

KIẾN NGHỊ

Từ những kết quả thu được, nghiên cứu đã cung cấp những bằng chứng ban đầu và có giá trị về vai trò của các biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu đối với nguy cơ NMCT cấp trên quần thể bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tại Việt Nam. Trên cơ sở đó, chúng tôi đề xuất các kiến nghị sau:

1. Về học thuật

Thực hiện nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu (theo dõi dọc) trên quy mô lớn hơn và đa trung tâm, cho phép đánh giá được tác động của các biến thể gen lên nguy cơ xảy ra biến cố NMCTC theo thời gian, từ đó cung cấp bằng chứng về mối quan hệ nhân quả và giá trị tiên đoán dài hạn ở mức độ cao hơn.

Thực hiện các nghiên cứu sâu hơn về sự tương tác giữa gen và môi trường, nhằm khảo sát liệu tác động của các kiểu gen có bị thay đổi bởi các yếu tố lối sống đặc thù của người Việt hay bởi việc sử dụng các nhóm thuốc điều trị khác nhau hay không.

2. Về thực tiễn

Diễn giải thận trọng nồng độ adiponectin trong bối cảnh tim mạch cấp: Nồng độ cao trong giai đoạn này có thể là dấu hiệu của bù trừ hoặc suy giảm chức năng tim – thận (nghịch lý adiponectin), thay vì là yếu tố bảo vệ đơn thuần.

Ứng dụng xét nghiệm gen *ADIPOQ* trong phân tầng nguy cơ: Mặc dù chưa khuyến cáo xét nghiệm thường quy cho tất cả bệnh nhân, nhưng có thể xem xét thực hiện xét nghiệm các biến thể gen *ADIPOQ* cho những bệnh nhân ĐTĐ típ 2 được xếp hạng nguy cơ thấp hoặc trung bình theo các thang điểm truyền thống như SCORE2-Diabetes hay PREVENT. Đối với những bệnh nhân này, nếu mang các kiểu gen "nguy hiểm" (như kiểu gen T/G của rs2241766 đã được chứng minh có liên quan với nguy cơ NMCTC cao hơn trong nghiên cứu này), cần thực hiện các biện pháp kiểm soát yếu tố nguy cơ một cách tích cực hơn, đặc biệt là mục tiêu LDL-C, nhằm tối ưu hóa hiệu quả dự phòng biến cố mạch vành cấp tính.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ

1. Bảo, L. H., & Khánh, T. Q. (2025). Mối tương quan giữa nồng độ adiponectin máu và các đặc điểm của bệnh nhân đái tháo đường típ 2 nhập viện vì nhồi máu cơ tim cấp. *Tạp Chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung Ương Huế*, 17(3), 112–118. <https://doi.org/10.38103/jcmhch.17.3.15>
2. Le BH, Tran KQ, Nguyen NNQ, Thai TT. The association between *ADIPOQ* gene variants (rs266729, rs2241766, rs1501299) and acute myocardial infarction in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus. *PeerJ*. 2025 Oct 3;13:e20145. doi: 10.7717/peerj.20145

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2021;109:119. Epub 2021/12/10. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. PubMed PMID: 34879977.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *Jama*. 1979;241(19):2035-8. Epub 1979/05/11. doi: 10.1001/jama.241.19.2035. PubMed PMID: 430798.
3. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1998;339(4):229-34. Epub 1998/07/23. doi: 10.1056/nejm199807233390404. PubMed PMID: 9673301.
4. Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *The New England journal of medicine*. 2014;370(16):1514-23. Epub 2014/04/18. doi: 10.1056/NEJMoa1310799. PubMed PMID: 24738668.
5. Breitfeld J, Stumvoll M, Kovacs P. Genetics of adiponectin. *Biochimie*. 2012;94(10):2157-63. Epub 2012/03/28. doi: 10.1016/j.biochi.2012.03.004. PubMed PMID: 22449616.
6. Bacci S, Menzaghi C, Ercolino T, Ma X, Rauseo A, Salvemini L, et al. The +276 G/T single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene is associated with coronary artery disease in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. 2004;27(8):2015-20. Epub 2004/07/28. doi: 10.2337/diacare.27.8.2015. PubMed PMID: 15277433.
7. Esmaili S, Hemmati M, Karamian M. Physiological role of adiponectin in different tissues: a review. *Archives of physiology and biochemistry*.

- 2020;126(1):67-73. Epub 2018/11/20. doi: 10.1080/13813455.2018.1493606. PubMed PMID: 30451000.
8. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Nishida M, Matsuyama A, Okamoto Y, et al. Adipocyte-derived plasma protein, adiponectin, suppresses lipid accumulation and class A scavenger receptor expression in human monocyte-derived macrophages. *Circulation*. 2001;103(8):1057-63. Epub 2001/02/27. doi: 10.1161/01.cir.103.8.1057. PubMed PMID: 11222466.
 9. Stenvinkel P, Marchlewska A, Pecoits-Filho R, Heimbürger O, Zhang Z, Hoff C, et al. Adiponectin in renal disease: relationship to phenotype and genetic variation in the gene encoding adiponectin. *Kidney international*. 2004;65(1):274-81. Epub 2003/12/17. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00370.x. PubMed PMID: 14675060.
 10. Zhang M, Peng Y, Lyu SZ. [Association between genetic variants in the adiponectin gene and premature myocardial infarction]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 2016;44(7):577-82. Epub 2016/08/18. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.07.005. PubMed PMID: 27530941.
 11. Cheong MY, Bang OS, Cha MH, Park YK, Kim SH, Kim YJ. Association of the adiponectin gene variations with risk of ischemic stroke in a Korean population. *Yonsei medical journal*. 2011;52(1):20-5. Epub 2010/12/15. doi: 10.3349/ymj.2011.52.1.20. PubMed PMID: 21155030; PubMed Central PMCID: PMC3017700.
 12. Chiodini BD, Specchia C, Gori F, Barlera S, D'Orazio A, Pietri S, et al. Adiponectin gene polymorphisms and their effect on the risk of myocardial infarction and type 2 diabetes: an association study in an Italian population. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2010;4(4):223-30. Epub 2010/06/26. doi: 10.1177/1753944710371483. PubMed PMID: 20576642.
 13. Pischon T, Pai JK, Manson JE, Hu FB, Rexrode KM, Hunter D, et al. Single nucleotide polymorphisms at the adiponectin locus and risk of coronary heart

- disease in men and women. *Obesity* (Silver Spring, Md). 2007;15(8):2051-60. Epub 2007/08/23. doi: 10.1038/oby.2007.244. PubMed PMID: 17712123.
14. Jung CH, Rhee EJ, Kim SY, Shin HS, Kim BJ, Sung KC, et al. Associations between two single nucleotide polymorphisms of adiponectin gene and coronary artery diseases. *Endocrine journal*. 2006;53(5):671-7. Epub 2006/08/24. doi: 10.1507/endocrj.k06-020. PubMed PMID: 16926524.
 15. Du SX, Lu LL, Liu Y, Dong QJ, Xuan SY, Xin YN. Association of Adiponectin Gene Polymorphisms With the Risk of Coronary Artery Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Chinese Han Population. *Hepatitis monthly*. 2016;16(7):e37388. Epub 2016/09/20. doi: 10.5812/hepatmon.37388. PubMed PMID: 27642347; PubMed Central PMCID: PMC5018350.
 16. Oliveira CS, Saddi-Rosa P, Crispim F, Canani LH, Gerchman F, Giuffrida FM, et al. Association of ADIPOQ variants, total and high molecular weight adiponectin levels with coronary artery disease in diabetic and non-diabetic Brazilian subjects. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(2):94-8. Epub 2012/03/31. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.02.008. PubMed PMID: 22459242.
 17. Mofarrah M, Ziaee S, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Zarghami F, Boroumand M, Zarghami N. Association of KALRN, ADIPOQ, and FTO gene polymorphism in type 2 diabetic patients with coronary artery disease: possible predisposing markers. *Coronary artery disease*. 2016;27(6):490-6. Epub 2016/05/25. doi: 10.1097/mca.0000000000000386. PubMed PMID: 27218147.
 18. Chang YC, Jiang JY, Jiang YD, Chiang FT, Hwang JJ, Lien WP, et al. Interaction of ADIPOQ genetic polymorphism with blood pressure and plasma cholesterol level on the risk of coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2009;73(10):1934-8. Epub 2009/08/08. doi: 10.1253/circj.cj-09-0228. PubMed PMID: 19661719.
 19. Esteghamati A, Mansournia N, Nakhjavani M, Mansournia MA, Nikzamir A, Abbasi M. Association of +45(T/G) and +276(G/T) polymorphisms in the

- adiponectin gene with coronary artery disease in a population of Iranian patients with type 2 diabetes. *Molecular biology reports*. 2012;39(4):3791-7. Epub 2011/07/12. doi: 10.1007/s11033-011-1156-9. PubMed PMID: 21744264.
20. Mohammadzadeh G, Ghaffari MA, Heibar H, Bazyar M. Association of two Common Single Nucleotide Polymorphisms (+45T/G and +276G/T) of ADIPOQ Gene with Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients. *Iranian biomedical journal*. 2016;20(3):152-60. Epub 2016/01/20. doi: 10.7508/ibj.2016.03.004. PubMed PMID: 26781170; PubMed Central PMCID: PMC4949979.
 21. Foucan L, Maimaitiming S, Larifla L, Hedreville S, Deloumeaux J, Joannes MO, et al. Adiponectin gene variants, adiponectin isoforms and cardiometabolic risk in type 2 diabetic patients. *Journal of diabetes investigation*. 2014;5(2):192-8. Epub 2014/05/21. doi: 10.1111/jdi.12133. PubMed PMID: 24843760; PubMed Central PMCID: PMC4023583.
 22. Lindberg S, Jensen JS, Hoffmann S, Pedersen SH, Iversen AZ, Galatius S, et al. Interplay Between Adiponectin and Pro-Atrial Natriuretic Peptide and Prognosis in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *The American journal of cardiology*. 2015;116(9):1340-5. Epub 2015/09/13. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.07.060. PubMed PMID: 26361828.
 23. Shojaie M, Sotoodah A, Shafaie G. Is adiponectin associated with acute myocardial infarction in Iranian non obese patients? *Lipids in health and disease*. 2009;8:17. Epub 2009/05/30. doi: 10.1186/1476-511x-8-17. PubMed PMID: 19476644; PubMed Central PMCID: PMC2694800.
 24. Zhao S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin, Leptin and Cardiovascular Disorders. *Circulation research*. 2021;128(1):136-49. Epub 2021/01/08. doi: 10.1161/circresaha.120.314458. PubMed PMID: 33411633; PubMed Central PMCID: PMC7799441.
 25. Milazzo V, Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, Mazza M, De Metrio M, et al. Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction: Impact on Short and

- Long-Term Mortality. *Advances in experimental medicine and biology*. 2021;1307:153-69. Epub 2020/02/06. doi: 10.1007/5584_2020_481. PubMed PMID: 32020518.
26. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và xử trí hội chứng mạch vành cấp. 2019.
 27. Lu L, Liu M, Sun R, Zheng Y, Zhang P. Myocardial Infarction: Symptoms and Treatments. *Cell biochemistry and biophysics*. 2015;72(3):865-7. Epub 2015/02/02. doi: 10.1007/s12013-015-0553-4. PubMed PMID: 25638347.
 28. Cui J, Liu Y, Li Y, Xu F, Liu Y. Type 2 Diabetes and Myocardial Infarction: Recent Clinical Evidence and Perspective. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2021;8:644189. Epub 2021/03/16. doi: 10.3389/fcvm.2021.644189. PubMed PMID: 33718461; PubMed Central PMCID: PMC7943438.
 29. Marenzi G, Cosentino N, Genovese S, Campodonico J, De Metrio M, Rondinelli M, et al. Reduced Cardio-Renal Function Accounts for Most of the In-Hospital Morbidity and Mortality Risk Among Patients With Type 2 Diabetes Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Diabetes care*. 2019;42(7):1305-11. Epub 2019/05/03. doi: 10.2337/dc19-0047. PubMed PMID: 31048409.
 30. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9438):937-52. Epub 2004/09/15. doi: 10.1016/s0140-6736(04)17018-9. PubMed PMID: 15364185.
 31. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart views : the official journal of the Gulf Heart Association*. 2017;18(3):109-14. Epub 2017/12/01. doi: 10.4103/heartviews.Heartviews_106_17. PubMed PMID: 29184622; PubMed Central PMCID: PMC5686931.
 32. Natarajan P. Polygenic Risk Scoring for Coronary Heart Disease: The First Risk Factor. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(16):1894-7.

- Epub 2018/10/13. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1041. PubMed PMID: 30309465; PubMed Central PMCID: PMC6215449.
33. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270(45):26746-9. Epub 1995/11/10. doi: 10.1074/jbc.270.45.26746. PubMed PMID: 7592907.
 34. Aljafary MA, Al-Suhaimi EA. Adiponectin System (Rescue Hormone): The Missing Link between Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Pharmaceutics*. 2022;14(7). Epub 2022/07/28. doi: 10.3390/pharmaceutics14071430. PubMed PMID: 35890325; PubMed Central PMCID: PMC69321059.
 35. Parida S, Siddharth S, Sharma D. Adiponectin, Obesity, and Cancer: Clash of the Bigwigs in Health and Disease. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(10). Epub 2019/05/28. doi: 10.3390/ijms20102519. PubMed PMID: 31121868; PubMed Central PMCID: PMC6566909.
 36. Khoramipour K, Chamari K, Hekmatikar AA, Ziyaiyan A, Taherkhani S, Elguindy NM, et al. Adiponectin: Structure, Physiological Functions, Role in Diseases, and Effects of Nutrition. *Nutrients*. 2021;13(4). Epub 2021/05/01. doi: 10.3390/nu13041180. PubMed PMID: 33918360; PubMed Central PMCID: PMC68066826.
 37. Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends in pharmacological sciences*. 2015;36(7):461-70. Epub 2015/05/30. doi: 10.1016/j.tips.2015.04.014. PubMed PMID: 26022934.
 38. Yanai H, Yoshida H. Beneficial Effects of Adiponectin on Glucose and Lipid Metabolism and Atherosclerotic Progression: Mechanisms and Perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(5). Epub 2019/03/13. doi: 10.3390/ijms20051190. PubMed PMID: 30857216; PubMed Central PMCID: PMC6429491.
 39. Fujishima Y, Kita S, Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Cardiovascular significance of adipose-derived adiponectin and liver-derived xanthine

- oxidoreductase in metabolic syndrome. *Endocrine journal*. 2023;70(7):663-75. Epub 2023/06/15. doi: 10.1507/endocrj.EJ23-0160. PubMed PMID: 37316258.
40. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. *International journal of preventive medicine*. 2020;11:136. Epub 2020/10/23. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. PubMed PMID: 33088464; PubMed Central PMCID: PMC7554603.
 41. Fisman EZ, Tenenbaum A. Adiponectin: a manifold therapeutic target for metabolic syndrome, diabetes, and coronary disease? *Cardiovascular diabetology*. 2014;13:103. Epub 2014/06/25. doi: 10.1186/1475-2840-13-103. PubMed PMID: 24957699; PubMed Central PMCID: PMC4230016.
 42. Kim JE, Kim JS, Jo MJ, Cho E, Ahn SY, Kwon YJ, et al. The Roles and Associated Mechanisms of Adipokines in Development of Metabolic Syndrome. *Molecules (Basel, Switzerland)*. 2022;27(2). Epub 2022/01/22. doi: 10.3390/molecules27020334. PubMed PMID: 35056647; PubMed Central PMCID: PMC8781412.
 43. Karamian M, Moossavi M, Hemmati M. From diabetes to renal aging: the therapeutic potential of adiponectin. *Journal of physiology and biochemistry*. 2021;77(2):205-14. Epub 2021/02/09. doi: 10.1007/s13105-021-00790-4. PubMed PMID: 33555532.
 44. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. Adiponectin receptors: a review of their structure, function and how they work. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2014;28(1):15-23. Epub 2014/01/15. doi: 10.1016/j.beem.2013.09.003. PubMed PMID: 24417942.
 45. Peng YJ, Shen TL, Chen YS, Mersmann HJ, Liu BH, Ding ST. Adiponectin and adiponectin receptor 1 overexpression enhance inflammatory bowel disease. *Journal of biomedical science*. 2018;25(1):24. Epub 2018/03/16. doi: 10.1186/s12929-018-0419-3. PubMed PMID: 29540173; PubMed Central PMCID: PMC5851065.

46. Yu D, Yu Z, Sun Q, Sun L, Li H, Song J, et al. Effects of body fat on the associations of high-molecular-weight adiponectin, leptin and soluble leptin receptor with metabolic syndrome in Chinese. *PloS one*. 2011;6(2):e16818. Epub 2011/02/25. doi: 10.1371/journal.pone.0016818. PubMed PMID: 21347230; PubMed Central PMCID: PMC3039650 the Unilever Corporate Research before September 2010. This does not alter our adherence to all the PLoS ONE policies on sharing data and materials, as detailed online in the guide for authors.
47. Wang Y, Ma XL, Lau WB. Cardiovascular Adiponectin Resistance: The Critical Role of Adiponectin Receptor Modification. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2017;28(7):519-30. Epub 2017/05/06. doi: 10.1016/j.tem.2017.03.004. PubMed PMID: 28473178; PubMed Central PMCID: PMC6391995.
48. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(28):10308-13. Epub 2004/06/24. doi: 10.1073/pnas.0403382101. PubMed PMID: 15210937; PubMed Central PMCID: PMC478568.
49. Parker-Duffen JL, Nakamura K, Silver M, Zuriaga MA, MacLauchlan S, Aprahamian TR, et al. Divergent roles for adiponectin receptor 1 (AdipoR1) and AdipoR2 in mediating revascularization and metabolic dysfunction in vivo. *The Journal of biological chemistry*. 2014;289(23):16200-13. Epub 2014/04/20. doi: 10.1074/jbc.M114.548115. PubMed PMID: 24742672; PubMed Central PMCID: PMC4047390.
50. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and biophysical research communications*. 2004;323(2):630-5. Epub 2004/09/17. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.08.145. PubMed PMID: 15369797.

51. Holland WL, Miller RA, Wang ZV, Sun K, Barth BM, Bui HH, et al. Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin. *Nat Med.* 2011;17(1):55-63. Epub 2010/12/28. doi: 10.1038/nm.2277. PubMed PMID: 21186369; PubMed Central PMCID: PMC3134999.
52. Rakatzi I, Mueller H, Ritzeler O, Tennagels N, Eckel J. Adiponectin counteracts cytokine- and fatty acid-induced apoptosis in the pancreatic beta-cell line INS-1. *Diabetologia.* 2004;47(2):249-58. Epub 2004/01/15. doi: 10.1007/s00125-003-1293-3. PubMed PMID: 14722646.
53. Tao C, Sifuentes A, Holland WL. Regulation of glucose and lipid homeostasis by adiponectin: effects on hepatocytes, pancreatic β cells and adipocytes. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism.* 2014;28(1):43-58. Epub 2014/01/15. doi: 10.1016/j.beem.2013.11.003. PubMed PMID: 24417945; PubMed Central PMCID: PMC4455885.
54. Ceddia RB, Somwar R, Maida A, Fang X, Bikopoulos G, Sweeney G. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells. *Diabetologia.* 2005;48(1):132-9. Epub 2004/12/25. doi: 10.1007/s00125-004-1609-y. PubMed PMID: 15619075.
55. Matsuda M, Shimomura I. Roles of adiponectin and oxidative stress in obesity-associated metabolic and cardiovascular diseases. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2014;15(1):1-10. Epub 2013/09/13. doi: 10.1007/s11154-013-9271-7. PubMed PMID: 24026768.
56. Combs TP, Marliss EB. Adiponectin signaling in the liver. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2014;15(2):137-47. Epub 2013/12/04. doi: 10.1007/s11154-013-9280-6. PubMed PMID: 24297186; PubMed Central PMCID: PMC4152934.
57. Katira A, Tan PH. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer biology & medicine.* 2016;13(1):101-19. Epub 2016/05/05. doi:

- 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0092. PubMed PMID: 27144066; PubMed Central PMCID: PMC4850119.
58. Van Linthout S, Foryst-Ludwig A, Spillmann F, Peng J, Feng Y, Meloni M, et al. Impact of HDL on adipose tissue metabolism and adiponectin expression. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):438-44. Epub 2010/03/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.01.001. PubMed PMID: 20202635.
 59. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2002;80(12):753-69. Epub 2002/12/17. doi: 10.1007/s00109-002-0384-9. PubMed PMID: 12483461.
 60. Kobayashi J, Kusunoki M, Murase Y, Kawashiri M, Higashikata T, Miwa K, et al. Relationship of lipoprotein lipase and hepatic triacylglycerol lipase activity to serum adiponectin levels in Japanese hyperlipidemic men. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2005;37(8):505-9. Epub 2005/09/03. doi: 10.1055/s-2005-870318. PubMed PMID: 16138264.
 61. Rizzo M, Kotur-Stevuljevic J, Berneis K, Spinaz G, Rini GB, Jelic-Ivanovic Z, et al. Atherogenic dyslipidemia and oxidative stress: a new look. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2009;153(5):217-23. Epub 2009/04/21. doi: 10.1016/j.trsl.2009.01.008. PubMed PMID: 19375682.
 62. Nakamura T, Kugiyama K. Triglycerides and remnant particles as risk factors for coronary artery disease. *Current atherosclerosis reports*. 2006;8(2):107-10. Epub 2006/03/03. doi: 10.1007/s11883-006-0047-3. PubMed PMID: 16510044.
 63. Jamwal S, Sharma S. Vascular endothelium dysfunction: a conservative target in metabolic disorders. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society [et al]*. 2018;67(5):391-405. Epub 2018/01/27. doi: 10.1007/s00011-018-1129-8. PubMed PMID: 29372262.

64. Wang M, Wang D, Zhang Y, Wang X, Liu Y, Xia M. Adiponectin increases macrophages cholesterol efflux and suppresses foam cell formation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2013;229(1):62-70. Epub 2013/03/08. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.01.017. PubMed PMID: 23466101.
65. Gavrilu A, Peng CK, Chan JL, Mietus JE, Goldberger AL, Mantzoros CS. Diurnal and ultradian dynamics of serum adiponectin in healthy men: comparison with leptin, circulating soluble leptin receptor, and cortisol patterns. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(6):2838-43. Epub 2003/06/06. doi: 10.1210/jc.2002-021721. PubMed PMID: 12788897.
66. Valsamakis G, Chetty R, McTernan PG, Al-Daghri NM, Barnett AH, Kumar S. Fasting serum adiponectin concentration is reduced in Indo-Asian subjects and is related to HDL cholesterol. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2003;5(2):131-5. Epub 2003/03/13. doi: 10.1046/j.1463-1326.2003.00254.x. PubMed PMID: 12630939.
67. Silva-Nunes J, Oliveira A, Duarte L, Barradas M, Melão A, Brito M, et al. Factors related with adiponectinemia in obese and normal-weight women and with its variation in weight loss programs. *Obesity facts*. 2013;6(2):124-33. Epub 2013/04/11. doi: 10.1159/000350664. PubMed PMID: 23571643; PubMed Central PMCID: PMC5644735.
68. Khosravi-Largani M, Nojomi M, Aghili R, Otaghvar HA, Tanha K, Seyedi SHS, et al. Evaluation of all Types of Metabolic Bariatric Surgery and its Consequences: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Obesity surgery*. 2019;29(2):651-90. Epub 2018/11/18. doi: 10.1007/s11695-018-3550-z. PubMed PMID: 30443720.
69. De Vincentis A, Pedone C, Vespasiani-Gentilucci U, Picardi A, Derosa G, Maffioli P, et al. Effect of Sibutramine on Plasma C-Reactive Protein, Leptin and Adiponectin Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Current pharmaceutical design*.

- 2017;23(6):870-8. Epub 2016/10/11. doi: 10.2174/1381612822666161006122934. PubMed PMID: 27719651.
70. Salehi-Abargouei A, Izadi V, Azadbakht L. The effect of low calorie diet on adiponectin concentration: a systematic review and meta-analysis. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2015;47(8):549-55. Epub 2015/05/20. doi: 10.1055/s-0035-1549878. PubMed PMID: 25985324.
71. Yoshida H, Ishikawa T, Suto M, Kurosawa H, Hirowatari Y, Ito K, et al. Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2010;17(11):1160-6. Epub 2010/09/02. doi: 10.5551/jat.4358. PubMed PMID: 20805637.
72. Sirico F, Bianco A, D'Alicandro G, Castaldo C, Montagnani S, Spera R, et al. Effects of Physical Exercise on Adiponectin, Leptin, and Inflammatory Markers in Childhood Obesity: Systematic Review and Meta-Analysis. *Childhood obesity (Print)*. 2018;14(4):207-17. Epub 2018/05/16. doi: 10.1089/chi.2017.0269. PubMed PMID: 29762052; PubMed Central PMCID: PMC5994661.
73. Yu N, Ruan Y, Gao X, Sun J. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials on the Effect of Exercise on Serum Leptin and Adiponectin in Overweight and Obese Individuals. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2017;49(3):164-73. Epub 2017/03/02. doi: 10.1055/s-0042-121605. PubMed PMID: 28249299.
74. Becic T, Studenik C, Hoffmann G. Exercise Increases Adiponectin and Reduces Leptin Levels in Prediabetic and Diabetic Individuals: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medical sciences (Basel, Switzerland)*. 2018;6(4). Epub 2018/11/02. doi: 10.3390/medsci6040097. PubMed PMID: 30380802; PubMed Central PMCID: PMC6318757.

75. Mousa A, Naderpoor N, Teede H, Scragg R, de Courten B. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition reviews*. 2018;76(5):380-94. Epub 2018/03/01. doi: 10.1093/nutrit/nux077. PubMed PMID: 29490085.
76. Suksomboon N, Poolsup N, Darli Ko Ko H. Effect of vitamin K supplementation on insulin sensitivity: a meta-analysis. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2017;10:169-77. Epub 2017/05/13. doi: 10.2147/dmso.S137571. PubMed PMID: 28496349; PubMed Central PMCID: PMC5422317.
77. Mohammadi-Sartang M, Mazloom Z, Sohrabi Z, Sherafatmanesh S, Barati-Boldaji R. Resveratrol supplementation and plasma adipokines concentrations? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological research*. 2017;117:394-405. Epub 2017/01/17. doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.012. PubMed PMID: 28089943.
78. Yoshida H, Yanai H, Ito K, Tomono Y, Koikeda T, Tsukahara H, et al. Administration of natural astaxanthin increases serum HDL-cholesterol and adiponectin in subjects with mild hyperlipidemia. *Atherosclerosis*. 2010;209(2):520-3. Epub 2009/11/07. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.10.012. PubMed PMID: 19892350.
79. Canas JA, Lochrie A, McGowan AG, Hossain J, Schettino C, Balagopal PB. Effects of Mixed Carotenoids on Adipokines and Abdominal Adiposity in Children: A Pilot Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2017;102(6):1983-90. Epub 2017/03/23. doi: 10.1210/jc.2017-00185. PubMed PMID: 28323947; PubMed Central PMCID: PMC5422317.
80. Wu JH, Cahill LE, Mozaffarian D. Effect of fish oil on circulating adiponectin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2013;98(6):2451-9. Epub

2013/05/25. doi: 10.1210/jc.2012-3899. PubMed PMID: 23703724; PubMed Central PMCID: PMC3667269.

81. Bahreini M, Ramezani AH, Shishehbor F, Mansoori A. The Effect of Omega-3 on Circulating Adiponectin in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Canadian journal of diabetes*. 2018;42(5):553-9. Epub 2018/03/24. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.12.002. PubMed PMID: 29567080.
82. Polyzos SA, Mantzoros CS. Adiponectin as a target for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones: A systematic review. *Metabolism: clinical and experimental*. 2016;65(9):1297-306. Epub 2016/08/11. doi: 10.1016/j.metabol.2016.05.013. PubMed PMID: 27506737.
83. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;46(2):424-9. Epub 2007/06/15. doi: 10.1002/hep.21661. PubMed PMID: 17559148.
84. Su JR, Lu ZH, Su Y, Zhao N, Dong CL, Sun L, et al. Relationship of Serum Adiponectin Levels and Metformin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*. 2016;48(2):92-8. Epub 2016/01/26. doi: 10.1055/s-0035-1569287. PubMed PMID: 26808583.
85. Shimabukuro M, Higa M, Yamakawa K, Masuzaki H, Sata M. Miglitol, α -glycosidase inhibitor, reduces visceral fat accumulation and cardiovascular risk factors in subjects with the metabolic syndrome: a randomized comparable study. *International journal of cardiology*. 2013;167(5):2108-13. Epub 2012/06/23. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.05.109. PubMed PMID: 22721642.
86. Ochiai H, Ooka H, Shida C, Ishikawa T, Inoue D, Okazaki R. Acarbose treatment increases serum total adiponectin levels in patients with type 2 diabetes. *Endocrine journal*. 2008;55(3):549-56. Epub 2008/05/16. doi: 10.1507/endocrj.k07e-107. PubMed PMID: 18480556.

87. Liu X, Men P, Wang Y, Zhai S, Liu G. Impact of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on serum adiponectin: a meta-analysis. *Lipids in health and disease*. 2016;15(1):204. Epub 2016/11/25. doi: 10.1186/s12944-016-0372-7. PubMed PMID: 27881129; PubMed Central PMCID: PMC5120528.
88. Hogan AE, Gaoatswe G, Lynch L, Corrigan MA, Woods C, O'Connell J, et al. Glucagon-like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune-mediated inflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2014;57(4):781-4. Epub 2013/12/24. doi: 10.1007/s00125-013-3145-0. PubMed PMID: 24362727.
89. Suzuki D, Toyoda M, Kimura M, Miyauchi M, Yamamoto N, Sato H, et al. Effects of liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on body weight, body fat area and body fat-related markers in patients with type 2 diabetes mellitus. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52(10):1029-34. Epub 2013/05/17. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8961. PubMed PMID: 23676586.
90. Shi L, Zhu J, Yang P, Tang X, Yu W, Pan C, et al. Comparison of exenatide and acarbose on intra-abdominal fat content in patients with obesity and type-2 diabetes: A randomized controlled trial. *Obesity research & clinical practice*. 2017;11(5):607-15. Epub 2017/02/06. doi: 10.1016/j.orcp.2017.01.003. PubMed PMID: 28161303.
91. Lin CH, Hsieh SH, Sun JH, Tsai JS, Huang YY. Glucose Variability and β - Cell Response by GLP-1 Analogue added-on CSII for Patients with Poorly Controlled Type 2 Diabetes. *Scientific reports*. 2015;5:16968. Epub 2015/11/27. doi: 10.1038/srep16968. PubMed PMID: 26607841; PubMed Central PMCID: PMC5120528.
92. Li CJ, Zhang JY, Yu DM, Zhang QM. Adding glimepiride to current insulin therapy increases high-molecular weight adiponectin levels to improve glycemic control in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetology & metabolic*

- syndrome. 2014;6(1):41. Epub 2014/03/22. doi: 10.1186/1758-5996-6-41. PubMed PMID: 24650537; PubMed Central PMCID: PMC3994470.
93. Chruściel P, Sahebkar A, Rembek-Wieliczko M, Serban MC, Ursoniu S, Mikhailidis DP, et al. Impact of statin therapy on plasma adiponectin concentrations: A systematic review and meta-analysis of 43 randomized controlled trial arms. *Atherosclerosis*. 2016;253:194-208. Epub 2016/08/09. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.897. PubMed PMID: 27498397.
 94. Dolezelova E, Stein E, Derosa G, Maffioli P, Nachtigal P, Sahebkar A. Effect of ezetimibe on plasma adipokines: a systematic review and meta-analysis. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(7):1380-96. Epub 2017/02/07. doi: 10.1111/bcp.13250. PubMed PMID: 28166606; PubMed Central PMCID: PMC5465335.
 95. Sahebkar A, Watts GF. Fibrate therapy and circulating adiponectin concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Atherosclerosis*. 2013;230(1):110-20. Epub 2013/08/21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.06.026. PubMed PMID: 23958262.
 96. Hiuge A, Tenenbaum A, Maeda N, Benderly M, Kumada M, Fisman EZ, et al. Effects of peroxisome proliferator-activated receptor ligands, bezafibrate and fenofibrate, on adiponectin level. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2007;27(3):635-41. Epub 2006/12/30. doi: 10.1161/01.ATV.0000256469.06782.d5. PubMed PMID: 17194889.
 97. Katsiki N, Mantzoros C, Mikhailidis DP. Adiponectin, lipids and atherosclerosis. *Current opinion in lipidology*. 2017;28(4):347-54. Epub 2017/05/04. doi: 10.1097/mol.0000000000000431. PubMed PMID: 28463859.
 98. Furuhashi M, Ura N, Higashiura K, Murakami H, Tanaka M, Moniwa N, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases adiponectin concentrations in patients with essential hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;42(1):76-81. Epub 2003/06/11. doi: 10.1161/01.Hyp.0000078490.59735.6e. PubMed PMID: 12796280.

99. Schupp M, Janke J, Clasen R, Unger T, Kintscher U. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity. *Circulation*. 2004;109(17):2054-7. Epub 2004/05/01. doi: 10.1161/01.Cir.0000127955.36250.65. PubMed PMID: 15117841.
100. Takagi H, Umemoto T. Telmisartan increases adiponectin levels: a meta-analysis and meta-regression of randomized head-to-head trials. *International journal of cardiology*. 2012;155(3):448-51. Epub 2011/12/24. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.11.071. PubMed PMID: 22192290.
101. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2012;37(3):319-27. Epub 2011/08/19. doi: 10.1111/j.1365-2710.2011.01295.x. PubMed PMID: 21848583.
102. Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *Jama*. 2004;291(14):1730-7. Epub 2004/04/15. doi: 10.1001/jama.291.14.1730. PubMed PMID: 15082700.
103. Gil JS, Drager LF, Guerra-Riccio GM, Mostarda C, Irigoyen MC, Costa-Hong V, et al. The impact of metabolic syndrome on metabolic, pro-inflammatory and prothrombotic markers according to the presence of high blood pressure criterion. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2013;68(12):1495-501. Epub 2014/01/30. doi: 10.6061/clinics/2013(12)04. PubMed PMID: 24473506; PubMed Central PMCID: PMC3840365.
104. Liberale L, Carbone F, Bertolotto M, Bonaventura A, Vecchié A, Mach F, et al. Serum adiponectin levels predict acute coronary syndrome (ACS) in patients with severe carotid stenosis. *Vascular pharmacology*. 2018;102:37-43. Epub 2018/01/07. doi: 10.1016/j.vph.2017.12.066. PubMed PMID: 29305337.
105. Mohammadzadeh G, Ghaffari MA. Additional effect of diabetes mellitus type 2 on the risk of coronary artery disease: role of serum adiponectin. *Iranian Red*

- Crescent medical journal. 2014;16(1):e8742. Epub 2014/04/11. doi: 10.5812/ircmj.8742. PubMed PMID: 24719717; PubMed Central PMCID: PMC3964435.
106. Saleh AA, Tayel SI, Shalaby AG, El Naidany SS. Role of Adiponectin Gene and Receptor Polymorphisms and Their mRNA Levels with Serum Adiponectin Level in Myocardial Infarction. The application of clinical genetics. 2020;13:241-52. Epub 2020/12/31. doi: 10.2147/tacg.S282843. PubMed PMID: 33376382; PubMed Central PMCID: PMC7755379.
 107. Otsuka F, Sugiyama S, Kojima S, Maruyoshi H, Funahashi T, Matsui K, et al. Plasma adiponectin levels are associated with coronary lesion complexity in men with coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 2006;48(6):1155-62. Epub 2006/09/19. doi: 10.1016/j.jacc.2006.05.054. PubMed PMID: 16978998.
 108. Lindsay RS, Resnick HE, Zhu J, Tun ML, Howard BV, Zhang Y, et al. Adiponectin and coronary heart disease: the Strong Heart Study. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2005;25(3):e15-6. Epub 2005/02/26. doi: 10.1161/01.ATV.0000153090.21990.8c. PubMed PMID: 15731480.
 109. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S, Thompson C, Sattar N. Plasma adiponectin levels are associated with insulin resistance, but do not predict future risk of coronary heart disease in women. The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2005;90(10):5677-83. Epub 2005/08/04. doi: 10.1210/jc.2005-0825. PubMed PMID: 16076942.
 110. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. Circulation. 2006;114(7):623-9. Epub 2006/08/09. doi: 10.1161/circulationaha.106.618918. PubMed PMID: 16894037.
 111. Seven E, Husemoen LL, Sehested TS, Ibsen H, Wachtell K, Linneberg A, et al. Adipocytokines, C-reactive protein, and cardiovascular disease: a population-

based prospective study. *PloS one*. 2015;10(6):e0128987. Epub 2015/06/04. doi: 10.1371/journal.pone.0128987. PubMed PMID: 26035431; PubMed Central PMCID: PMC4452795 Association, which is a commercial source. This does not alter the authors' adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

112. Nielsen MB, Çolak Y, Benn M, Mason A, Burgess S, Nordestgaard BG. Plasma adiponectin levels and risk of heart failure, atrial fibrillation, aortic valve stenosis, and myocardial infarction: large scale observational and Mendelian randomization evidence. *Cardiovascular research*. 2023. Epub 2023/10/29. doi: 10.1093/cvr/cvad162. PubMed PMID: 37897683.
113. Christen T, de Mutsert R, Lamb HJ, van Dijk KW, le Cessie S, Rosendaal FR, et al. Mendelian randomization study of the relation between adiponectin and heart function, unravelling the paradox. *Peptides*. 2021;146:170664. Epub 2021/10/02. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170664. PubMed PMID: 34597752.
114. Cheung CY, Hui EY, Cheung BM, Woo YC, Xu A, Fong CH, et al. Adiponectin gene variants and the risk of coronary heart disease: a 16-year longitudinal study. *European journal of endocrinology*. 2014;171(1):107-15. Epub 2014/04/25. doi: 10.1530/eje-14-0079. PubMed PMID: 24760538.
115. Sun K, Li Y, Wei C, Tong Y, Zheng H, Guo Y. Recessive protective effect of ADIPOQ rs1501299 on cardiovascular diseases with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Molecular and cellular endocrinology*. 2012;349(2):162-9. Epub 2011/11/02. doi: 10.1016/j.mce.2011.10.001. PubMed PMID: 22040602.
116. Vasseur F, Meyre D, Froguel P. Adiponectin, type 2 diabetes and the metabolic syndrome: lessons from human genetic studies. *Expert reviews in molecular medicine*. 2006;8(27):1-12. Epub 2006/11/23. doi: 10.1017/s1462399406000147. PubMed PMID: 17112391.
117. Richards JB, Waterworth D, O'Rahilly S, Hivert MF, Loos RJ, Perry JR, et al. A genome-wide association study reveals variants in ARL15 that influence adiponectin levels. *PLoS genetics*. 2009;5(12):e1000768. Epub 2009/12/17.

- doi: 10.1371/journal.pgen.1000768. PubMed PMID: 20011104; PubMed Central PMCID: PMCPMC2781107.
118. Eissa A. Investigate the relation between Adiponectin gene variants and cardiovascular comorbidities and diabetes. *International journal of health sciences*. 2016;10(2):183-9. Epub 2016/04/23. PubMed PMID: 27103900; PubMed Central PMCID: PMCPMC4825891.
 119. Yang WS, Chuang LM. Human genetics of adiponectin in the metabolic syndrome. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2006;84(2):112-21. Epub 2006/01/04. doi: 10.1007/s00109-005-0011-7. PubMed PMID: 16389553.
 120. Menzaghi C, Trischitta V, Doria A. Genetic influences of adiponectin on insulin resistance, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*. 2007;56(5):1198-209. Epub 2007/02/17. doi: 10.2337/db06-0506. PubMed PMID: 17303804.
 121. Gable DR, Hurel SJ, Humphries SE. Adiponectin and its gene variants as risk factors for insulin resistance, the metabolic syndrome and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 2006;188(2):231-44. Epub 2006/04/04. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.010. PubMed PMID: 16581078.
 122. Ranjith N, Pegoraro RJ, Shanmugam R. Obesity-associated genetic variants in young Asian Indians with the metabolic syndrome and myocardial infarction. *Cardiovascular journal of Africa*. 2011;22(1):25-30. Epub 2011/02/08. doi: 10.5830/cvja-2010-036. PubMed PMID: 21298202; PubMed Central PMCID: PMCPMC3736384.
 123. Qi L, Doria A, Manson JE, Meigs JB, Hunter D, Mantzoros CS, et al. Adiponectin genetic variability, plasma adiponectin, and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(5):1512-6. Epub 2006/04/29. doi: 10.2337/db05-1520. PubMed PMID: 16644713.
 124. Tong G, Wang N, Leng J, Tong X, Shen Y, Yang J, et al. Common variants in adiponectin gene are associated with coronary artery disease and angiographical

- severity of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes. *Cardiovascular diabetology*. 2013;12:67. Epub 2013/04/18. doi: 10.1186/1475-2840-12-67. PubMed PMID: 23590551; PubMed Central PMCID: PMCPMC3648457.
125. Smetnev S, Klimushina M, Kutsenko V, Kiseleva A, Gumanova N, Kots A, et al. Associations of SNPs of the ADIPOQ Gene with Serum Adiponectin Levels, Unstable Angina, and Coronary Artery Disease. *Biomolecules*. 2019;9(10). Epub 2019/09/29. doi: 10.3390/biom9100537. PubMed PMID: 31561637; PubMed Central PMCID: PMCPMC6843172.
126. Lacquemant C, Froguel P, Lobbens S, Izzo P, Dina C, Ruiz J. The adiponectin gene SNP+45 is associated with coronary artery disease in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2004;21(7):776-81. Epub 2004/06/24. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01224.x. PubMed PMID: 15209773.
127. Rizk NM, El-Menyar A, Marei I, Sameer M, Musad T, Younis D, et al. Association of adiponectin gene polymorphism (+T45G) with acute coronary syndrome and circulating adiponectin levels. *Angiology*. 2013;64(4):257-65. Epub 2012/08/14. doi: 10.1177/0003319712455497. PubMed PMID: 22887729.
128. Hegener HH, Lee IM, Cook NR, Ridker PM, Zee RY. Association of adiponectin gene variations with risk of incident myocardial infarction and ischemic stroke: a nested case-control study. *Clinical chemistry*. 2006;52(11):2021-7. Epub 2006/09/23. doi: 10.1373/clinchem.2006.074476. PubMed PMID: 16990411.
129. Ghazouani L, Elmufti A, Baaziz I, Chaabane I, Ben Mansour H. Contribution of adiponectin polymorphisms to the risk of coronary artery disease in a North-African Tunisian population. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2018;32(7):e22446. Epub 2018/04/11. doi: 10.1002/jcla.22446. PubMed PMID: 29633340; PubMed Central PMCID: PMCPMC6817089.

130. Li HC, Cao GQ, Liu CZ, Tang MM, Zhang XQ. Gene polymorphism of adiponectin in restenosis after coronary stenting. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2019;23(3 Suppl):287-93. Epub 2019/08/08. doi: 10.26355/eurrev_201908_18659. PubMed PMID: 31389602.
131. Zhang X, Cao YJ, Zhang HY, Cong H, Zhang J. Associations between ADIPOQ polymorphisms and coronary artery disease: a meta-analysis. *BMC cardiovascular disorders*. 2019;19(1):63. Epub 2019/03/20. doi: 10.1186/s12872-019-1041-3. PubMed PMID: 30885128; PubMed Central PMCID: PMC6421689.
132. Diah M, Lelo A, Muhktar Z, Lindarto D. Analysis of two single-nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of the adiponectin gene in patients with coronary artery disease and coronary slow flow. *Medicinski glasnik : official publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*. 2020;17(2):341-5. Epub 2020/03/11. doi: 10.17392/1102-20. PubMed PMID: 32153153.
133. Foucan L, Ezourhi N, Maimaitiming S, Hedreville S, Inamo J, Atallah A, et al. Adiponectin multimers and ADIPOQ T45G in coronary artery disease in Caribbean type 2 diabetic subjects of African descent. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2010;18(7):1466-8. Epub 2009/12/05. doi: 10.1038/oby.2009.441. PubMed PMID: 19960000.
134. Filippi E, Sentinelli F, Romeo S, Arca M, Berni A, Tiberti C, et al. The adiponectin gene SNP+276G>T associates with early-onset coronary artery disease and with lower levels of adiponectin in younger coronary artery disease patients (age \leq 50 years). *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. 2005;83(9):711-9. Epub 2005/05/07. doi: 10.1007/s00109-005-0667-z. PubMed PMID: 15877215.
135. Qi L, Li T, Rimm E, Zhang C, Rifai N, Hunter D, et al. The +276 polymorphism of the APM1 gene, plasma adiponectin concentration, and cardiovascular risk

- in diabetic men. *Diabetes*. 2005;54(5):1607-10. Epub 2005/04/28. doi: 10.2337/diabetes.54.5.1607. PubMed PMID: 15855354.
136. Truong S, Tran NQ, Ma PT, Hoang CK, Le BH, Dinh T, et al. Association of ADIPOQ Single-Nucleotide Polymorphisms with the Two Clinical Phenotypes Type 2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome in a Kinh Vietnamese Population. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2022;15:307-19. Epub 2022/02/11. doi: 10.2147/dmso.S347830. PubMed PMID: 35140489; PubMed Central PMCID: PMC8820255.
137. Trần Quang Thuyên, Đinh Hồng Dương, Trần Quang Bình. Ảnh hưởng của đa hình rs1501299 trên gen ADIPOQ đến khả năng hình thành hội chứng chuyển hóa ở người trung niên Việt Nam. *Tạp Chí Y học Dự phòng*. 2022;32(2):116–22. doi: <https://doi.org/10.51403/0868-2836/2022/593>.
138. Oguri M, Kato K, Yokoi K, Itoh T, Yoshida T, Watanabe S, et al. Association of genetic variants with myocardial infarction in Japanese individuals with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):486-93. Epub 2009/04/14. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.02.037. PubMed PMID: 19361803.
139. Zhong C, Zhen D, Qi Q, Genshan M. A lack of association between adiponectin polymorphisms and coronary artery disease in a Chinese population. *Genetics and molecular biology*. 2010;33(3):428-33. Epub 2011/06/04. doi: 10.1590/s1415-47572010005000064. PubMed PMID: 21637408; PubMed Central PMCID: PMC3036118.
140. Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS, Alkharfy KM, Hussain T. Adiponectin gene variants and the risk of coronary artery disease in patients with type 2 diabetes. *Molecular biology reports*. 2011;38(6):3703-8. Epub 2011/03/15. doi: 10.1007/s11033-010-0484-5. PubMed PMID: 21400095.
141. Ji MJ, Ku EJ, Oh TK, Jeon HJ. Association of Adiponectin 45T/G Polymorphism with Diabetic Cardiovascular Complications in Korean Type 2 Diabetes. *Journal of Korean medical science*. 2018;33(17):e124. Epub

- 2018/04/25. doi: 10.3346/jkms.2018.33.e124. PubMed PMID: 29686595; PubMed Central PMCID: PMC5909101.
142. Zhang Z, Li Y, Yang X, Wang L, Xu L, Zhang Q. Susceptibility of multiple polymorphisms in ADIPOQ, ADIPOR1 and ADIPOR2 genes to myocardial infarction in Han Chinese. *Gene*. 2018;658:10-7. Epub 2018/03/11. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.022. PubMed PMID: 29524572.
143. Antonopoulos AS, Tousoulis D, Antoniadis C, Miliou A, Hatzis G, Papageorgiou N, et al. Genetic variability on adiponectin gene affects myocardial infarction risk: the role of endothelial dysfunction. *International journal of cardiology*. 2013;168(1):326-30. Epub 2012/10/09. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.053. PubMed PMID: 23041095.
144. Gui MH, Li X, Jiang SF, Gao J, Lu DR, Gao X. Association of the adiponectin gene rs1501299 G>T variant, serum adiponectin levels, and the risk of coronary artery disease in a Chinese population. *Diabetes research and clinical practice*. 2012;97(3):499-504. Epub 2012/07/04. doi: 10.1016/j.diabres.2012.05.011. PubMed PMID: 22748670.
145. Li S, Niu X, Pan G, Chen H. Relationship Between Polymorphism of Adiponectin Gene SNPS+276 and Coronary Heart Disease. *The heart surgery forum*. 2018;21(5):E337-e40. Epub 2018/10/13. doi: 10.1532/hsf.2015. PubMed PMID: 30311881.
146. Katakami N, Kaneto H, Matsuoka TA, Takahara M, Maeda N, Shimizu I, et al. Adiponectin G276T gene polymorphism is associated with cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis*. 2012;220(2):437-42. Epub 2011/12/06. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.010. PubMed PMID: 22138143.
147. Ambroziak M, Kolanowska M, Bartoszewicz Z, Budaj A. Adiponectin gene variants and decreased adiponectin plasma levels are associated with the risk of myocardial infarction in young age. *Gene*. 2018;642:498-504. Epub 2017/12/03. doi: 10.1016/j.gene.2017.11.064. PubMed PMID: 29196254.

148. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *American journal of epidemiology*. 2007;165(2):164-74. Epub 2006/11/15. doi: 10.1093/aje/kwk001. PubMed PMID: 17101706; PubMed Central PMCID: PMC2642645.
149. Schrieks IC, Nozza A, Stähli BE, Buse JB, Henry RR, Malmberg K, et al. Adiponectin, Free Fatty Acids, and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *Diabetes care*. 2018;41(8):1792-800. Epub 2018/06/16. doi: 10.2337/dc18-0158. PubMed PMID: 29903845.
150. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes care*. 2022;45(Supplement_1):S17-s38. Epub 2021/12/30. doi: 10.2337/dc22-S002. PubMed PMID: 34964875.
151. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;72(18):2231-64. Epub 2018/08/30. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038. PubMed PMID: 30153967.
152. Purcell S, Cherny SS, Sham PC. Genetic Power Calculator: design of linkage and association genetic mapping studies of complex traits. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2003;19(1):149-50. Epub 2002/12/25. doi: 10.1093/bioinformatics/19.1.149. PubMed PMID: 12499305.
153. Zhang R, Mamza JB, Morris T, Godfrey G, Asselbergs FW, Denaxas S, et al. Lifetime risk of cardiovascular-renal disease in type 2 diabetes: a population-based study in 473,399 individuals. *BMC medicine*. 2022;20(1):63. Epub 2022/02/09. doi: 10.1186/s12916-022-02234-2. PubMed PMID: 35130878; PubMed Central PMCID: PMC8822817.
154. Phân hội Tăng huyết áp Việt Nam. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. 2021.

155. Hội Tim mạch học quốc gia Việt Nam. Khuyến cáo về chẩn đoán và điều trị rối loạn lipid máu. 2015.
156. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2. 2020.
157. QuickStats: Percentage Distribution* of Cigarette Smoking Status(†) Among Current Adult E-Cigarette Users,(§) by Age Group - National Health Interview Survey, United States, 2021(¶). MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2023;72(10):270. Epub 2023/03/10. doi: 10.15585/mmwr.mm7210a7. PubMed PMID: 36893067; PubMed Central PMCID: PMCPMC10010756.
158. World Health Organization. Global Status Report on Alcohol and Health 2018. 2018.
159. Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, et al. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes care. 2022;45(Suppl 1):S60-s82. Epub 2021/12/30. doi: 10.2337/dc22-S005. PubMed PMID: 34964866.
160. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. Circulation. 2011;124(23):2574-609. Epub 2011/11/09. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823a5596. PubMed PMID: 22064598.
161. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes care. 2023;47(Supplement_1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002 %J Diabetes Care.
162. Solé X, Guinó E, Valls J, Iñiesta R, Moreno V. SNPStats: a web tool for the analysis of association studies. Bioinformatics (Oxford, England). 2006;22(15):1928-9. Epub 2006/05/25. doi: 10.1093/bioinformatics/btl268. PubMed PMID: 16720584.

163. Trần Công Duy, Lê Gia Hoàng Linh, Đỗ Đức Minh, Châu Ngọc Hoa. Khảo sát mối liên quan của các biến thể gen AGT M235T, ACE I/D và AGTR1 A1166C với nhồi máu cơ tim cấp. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2018;22(2):93-9.
164. Nguyễn Ngọc Toàn, Nguyễn Thượng Nghĩa, Võ Thành Nhân. So sánh giá trị tiên lượng ngắn hạn của thang điểm phân tầng nguy cơ GRACE và TIMI ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp ST chênh lên. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 2018;22(5):44-7.
165. Gable DR, Matin J, Whittall R, Cakmak H, Li KW, Cooper J, et al. Common adiponectin gene variants show different effects on risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes in European subjects. *Annals of human genetics*. 2007;71(Pt 4):453-66. Epub 2007/01/16. doi: 10.1111/j.1469-1809.2006.00340.x. PubMed PMID: 17222292.
166. Shaker OG, Ismail MF. Association of genetic variants of MTHFR, ENPP1, and ADIPOQ with myocardial infarction in Egyptian patients. *Cell biochemistry and biophysics*. 2014;69(2):265-74. Epub 2013/11/19. doi: 10.1007/s12013-013-9794-2. PubMed PMID: 24242286.
167. Zhao N, Li N, Zhang S, Ma Q, Ma C, Yang X, et al. Associations between two common single nucleotide polymorphisms (rs2241766 and rs1501299) of ADIPOQ gene and coronary artery disease in type 2 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(31):51994-2005. Epub 2017/09/09. doi: 10.18632/oncotarget.18317. PubMed PMID: 28881706; PubMed Central PMCID: PMC5584307.
168. Samani NJ, Schunkert H. Chromosome 9p21 and cardiovascular disease: the story unfolds. *Circulation Cardiovascular genetics*. 2008;1(2):81-4. Epub 2009/12/25. doi: 10.1161/circgenetics.108.832527. PubMed PMID: 20031549.
169. Zee RY, Michaud SE, Hegener HH, Diehl KA, Ridker PM. A prospective replication study of five gene variants previously associated with risk of myocardial infarction. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*.

2006;4(9):2093-5. Epub 2006/09/12. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.02087.x.
PubMed PMID: 16961626.

170. Hatano Y, Matsumoto M, Ishikawa S, Kajii E. Plasma adiponectin level and myocardial infarction: the JMS Cohort Study. *Journal of epidemiology*. 2009;19(2):49-55. Epub 2009/03/07. doi: 10.2188/jea.je20080057. PubMed PMID: 19265272; PubMed Central PMCID: PMC3924114.

PHỤ LỤC

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU

HÀNH CHÍNH

Họ và tên:	Giới: <input type="checkbox"/> Nam <input type="checkbox"/> Nữ	
Số hồ sơ:	Mã số: B	C
Năm sinh:	Tuổi:	Điện thoại:
Địa chỉ:		
Nghề nghiệp:	Học vấn:	

TIỀN CĂN

Thời gian mắc đái tháo đường			
Tăng huyết áp	<input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có	
Rối loạn lipid máu	<input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có	
Hút thuốc lá	<input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Đã từng	<input type="checkbox"/> Có
Uống rượu bia	<input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Đã từng	<input type="checkbox"/> Có
Hoạt động thể lực	<input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có	
Đái tháo đường gia đình	<input type="checkbox"/> Không	<input type="checkbox"/> Có	
Thuốc	<input type="checkbox"/> ARB	<input type="checkbox"/> ACEi	<input type="checkbox"/>
	Fibrate		
Khác:			

KHÁM

Cân nặng (kg)	Huyết áp tâm thu (mmHg)
Chiều cao (cm)	Huyết áp tâm trương (mmHg)
Vòng eo (cm)	Vòng hông (cm)

NHỒI MÁU CƠ TIM

ST	<input type="checkbox"/> Chênh lên	<input type="checkbox"/> Không chênh lên		
Vùng	<input type="checkbox"/> Trước vách	<input type="checkbox"/> Trước mỏm	<input type="checkbox"/> Trước bên	<input type="checkbox"/> Trước rộng
	<input type="checkbox"/> Bên cao	<input type="checkbox"/> Sau dưới	<input type="checkbox"/> Sau thực	<input type="checkbox"/> Thất phải
Biểu chứng	<input type="checkbox"/> Hở van 2 lá	<input type="checkbox"/> Vỡ vách liên thất	<input type="checkbox"/> Vỡ thành tự do	
	<input type="checkbox"/> Killip 1	<input type="checkbox"/> Killip 2	<input type="checkbox"/> Killip 3	<input type="checkbox"/> Killip 4
	<input type="checkbox"/> Rung nhĩ	<input type="checkbox"/> Rung thất	<input type="checkbox"/> AV block	
Hình ảnh mạch vành	Chụp mạch vành: <input type="checkbox"/> Không <input type="checkbox"/> Có			
	Số nhánh mạch vành hẹp: <input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3			

CẬN LÂM SÀNG

Đường huyết đói (mg/dL)	HbA1c (%)		
Cholesterol TP (mg/dL)	HDLc (mg/dL)		
LDLc (mg/dL)	Triglycerides (mg/dL)		
Adiponectin (ng/mL)	Lần 1:	Lần 2:	
Siêu âm tim:			
Kiểu gen của điểm đa hình rs1501299	G/G	G/T	T/T
Kiểu gen của điểm đa hình rs2241766	T/T	T/G	G/G
Kiểu gen của điểm đa hình rs266729	C/C	C/G	G/G