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

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2026

Công trình được hoàn thành tại:

Đại học Y Dược thành Phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

TS. Trần Quang Khánh

Phản biện 1: .....

Phản biện 2: .....

Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án cấp trường họp tại: Đại học Y Dược thành Phố Hồ Chí Minh
vào hồi ..... giờ ..... phút, ngày ..... tháng ..... năm .....

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

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

PHẦN 1:
GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1.1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là một bệnh lý mạn tính không lây nhiễm đang gia tăng với tốc độ đại dịch trên toàn cầu. Theo các nghiên cứu dịch tễ học quy mô lớn như nghiên cứu Framingham, ĐTĐ típ 2 làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch từ 2 đến 3 lần, trong đó nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC) là biến cố nặng nề nhất và là nguyên nhân tử vong hàng đầu. Mối liên hệ này chặt chẽ đến mức nghiên cứu East – West tại Phần Lan đã khẳng định nguy cơ NMCT ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tương đương với những bệnh nhân không mắc ĐTĐ nhưng đã có tiền sử NMCT trước đó. Mặc dù y học hiện đại đã đạt được những bước tiến dài trong việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ kinh điển như đường huyết, huyết áp và lipid máu, tỷ lệ mắc và tử vong do biến cố tim mạch ở nhóm bệnh nhân này vẫn duy trì ở mức cao. Điều này đặt ra yêu cầu cấp thiết về việc tìm kiếm các dấu ấn sinh học và di truyền mới nhằm nâng cao hiệu quả sàng lọc, phân tầng nguy cơ và cá thể hóa điều trị.

Adiponectin, một protein 30-kDa gồm 244 acid amin do mô mỡ tiết ra, đã nổi lên như một nhân tố quan trọng nhờ đặc tính chống xơ vữa, chống viêm và tăng nhạy cảm insulin mạnh mẽ. Gen *ADIPOQ* mã hóa cho chất này nằm trên vùng nhiễm sắc thể 3q27, nơi được xác định có liên quan mật thiết đến nguy cơ ĐTĐ típ 2 và các bệnh lý tim mạch.

Tuy nhiên, các nghiên cứu quốc tế về mối liên quan giữa các biến thể di truyền (SNP) của gen này như rs266729, rs2241766, rs1501299 với NMCTC vẫn còn nhiều mâu thuẫn do sự khác biệt về đặc điểm chủng tộc, địa lý và phương pháp tiếp cận.

Đặc biệt, sự xuất hiện của "nghịch lý adiponectin" – nồng độ chất này tăng cao bất thường trong giai đoạn cấp của NMCT phản ánh tình trạng stress tim mạch nặng hoặc suy giảm độ thanh thải tim - thận, vẫn là một thách thức trong việc diễn giải kết quả lâm sàng. Tại Việt Nam, các dữ liệu di truyền về gen *ADIPOQ* và mối liên kết của chúng với nồng độ adiponectin máu trong bệnh cảnh tim mạch cấp vẫn còn là một khoảng trống lớn. Vì vậy, việc thực hiện nghiên cứu này trên quần thể người Việt là hết sức cần thiết và mang tính cấp bách, nhằm cung cấp bằng chứng khoa học cho xu hướng ứng dụng y học chính xác trong tiên đoán và dự phòng NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

1.2. 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 NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

2. Xác định nồng độ adiponectin máu và khảo sát mối liên quan của nồng độ này với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

3. Khảo sát mối liên quan giữa biến thể gen *ADIPOQ* và nồng độ adiponectin máu ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

1.3. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh – chứng.

Đối tượng: 550 bệnh nhân ĐTĐ típ 2, dân tộc Kinh, chia thành: Nhóm bệnh (275 ca NMCTC lần đầu) và Nhóm chứng (275 ca không NMCTC), được bắt cặp theo tuổi, giới, tình trạng hút thuốc và thời gian mắc ĐTĐ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai, người không phải dân tộc Kinh, bệnh nhân có nhiễm trùng cấp hoặc tiền sử NMCT trước đó.

Phương pháp kỹ thuật:

- Định lượng adiponectin bằng phương pháp LETIA (Latex Enhanced Immunoturbidimetric).

- Phân tích biến thể gen bằng PCR và giải trình tự Sanger trực tiếp.

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu bằng phần mềm Stata 17.0, tính toán cân bằng Hardy – Weinberg và áp dụng các mô hình phân tích di truyền (đồng trội, trội, lặn, alen).

1.4. Những đóng góp mới của nghiên cứu về mặt lý luận và thực tiễn

Về mặt lý luận:

Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam cung cấp dữ liệu di truyền về tần suất kiểu gen và alen của ba SNP (rs266729, rs2241766, rs1501299) trên quần thể bệnh nhân ĐTĐ típ 2. Nghiên cứu góp phần làm sáng tỏ mối liên hệ phức tạp giữa genotyp (biến thể gen) và

phenotyp (nồng độ adiponectin) trong bối cảnh tim mạch cấp, đồng thời ghi nhận hiện tượng "nghịch lý adiponectin" trên người Việt.

Về mặt thực tiễn:

- Xác định được kiểu gen G/G của rs266729 và T/T của rs1501299 là các yếu tố liên quan đến nguy cơ NMCTC thấp hơn.

- Xác định kiểu gen T/G và alen G của rs2241766 là yếu tố liên quan đến nguy cơ NMCTC cao hơn.

- Kết quả giúp các bác sĩ thận trọng hơn khi diễn giải nồng độ adiponectin máu trong giai đoạn cấp của bệnh và định hướng cho nhiều nghiên cứu sâu hơn trong tương lai.

1.5. Bố cục của luận án

Luận án gồm 131 trang (không kể phần lời cảm ơn, lời cam đoan, danh mục từ viết tắt, danh mục các công trình công bố, tài liệu tham khảo và phụ lục). Cấu trúc của luận án bao gồm các phần: Đặt vấn đề: 02 trang (từ trang 1 đến trang 2). Mục tiêu nghiên cứu: 01 trang (trang 3). Chương 1 - Tổng quan tài liệu: 36 trang (từ trang 4 đến trang 39). Chương 2 - Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 27 trang (từ trang 40 đến trang 66). Chương 3 - Kết quả: 21 trang (từ trang 67 đến trang 87). Chương 4 - Bàn luận: 41 trang (từ trang 88 đến trang 128, bao gồm cả phần Hạn chế của đề tài). Kết luận và Kiến nghị: 03 trang (từ trang 129 đến trang 131). Luận án có 38 bảng, 15 hình, 02 sơ đồ và 170 tài liệu tham khảo (bao gồm cả tiếng Việt và tiếng Anh).

PHẦN 2:
TỔNG QUAN TÀI LIỆU

2.1. Nhồi máu cơ tim cấp ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 là một yếu tố nguy cơ độc lập và mạnh mẽ 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. Theo nghiên cứu Framingham, ĐTĐ làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch từ 2 đến 3 lần. Đáng chú ý, bệnh nhân ĐTĐ típ 2 chưa có tiền sử bệnh mạch vành có nguy cơ biến cố mạch vành nghiêm trọng tương đương với bệnh nhân không ĐTĐ nhưng đã có bệnh mạch vành từ trước.

Về lâm sàng, khoảng 64% các trường hợp NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ là "im lặng", không xuất hiện cơn đau ngực điển hình, dẫn đến sự chậm trễ trong chẩn đoán và can thiệp. Tình trạng tăng đường huyết cấp tính trong NMCTC còn liên quan đến suy giảm dòng chảy mạch vành sau đặt stent, kích hoạt các yếu tố tiền viêm và làm gia tăng kích thước vùng nhồi máu, từ đó tăng nguy cơ suy tim cấp và sốc tim. Ngược lại, chính biến cố NMCTC lại giải phóng các hormone đối kháng insulin (catecholamine, cortisol), làm trầm trọng thêm tình trạng kháng insulin và gây khó khăn cho việc kiểm soát đường huyết trong giai đoạn cấp.

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

Adiponectin là một protein 30-kDa gồm 244 acid amin, sản xuất chủ yếu bởi mô mỡ trắng. Trong máu, adiponectin tồn tại dưới ba dạng cấu trúc chính: trimer (trọng lượng phân tử thấp), hexamer (trung bình) và multimer (trọng lượng phân tử cao - HMW). Dạng HMW được xem là dấu ấn sinh học quan trọng nhất nhờ khả năng kích hoạt mạnh mẽ con đường truyền tín hiệu nội bào.

Tác dụng của adiponectin được thực hiện thông qua hai thụ thể chính: AdipoR1 (biểu hiện mạnh ở cơ vân, kích thích con đường AMPK) và AdipoR2 (biểu hiện chủ yếu ở gan, hoạt hóa PPAR-α). Ngoài ra, thụ thể thứ ba là T-cadherin, được tìm thấy trong tế bào nội mô và cơ trơn mạch máu, có liên quan trực tiếp đến tiến trình xơ vữa động mạch.

Adiponectin đóng vai trò trung tâm trong việc bảo vệ hệ thống mạch máu thông qua các cơ chế cải thiện độ nhạy insulin, bảo vệ tế bào β tụy khỏi quá trình chết theo chương trình và giảm sản xuất glucose tại gan. Đồng thời, chất này giúp tăng HDLc và giảm nồng độ triglycerides máu. Ngoại ra, adiponectin còn ức chế bạch cầu bám dính vào nội mô, ngăn chặn hình thành tế bào bọt từ đại thực bào và ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu.

Nồng độ adiponectin máu chịu ảnh hưởng bởi cả yếu tố không thay đổi được (giới tính nữ có nồng độ cao hơn nam, người da trắng cao hơn người gốc Á) và các yếu tố thay đổi được. Đặc biệt, nồng độ adiponectin có mối tương quan nghịch rõ rệt với tổng khối mỡ nội tạng.

Một số thuốc điều trị ĐTĐ và tim mạch hiện đại như nhóm TZD, ức chế SGLT-2, thuốc ức chế men chuyển/chẹn thụ thể và statin đã được chứng minh làm tăng đáng kể nồng độ chất này trong máu.

Mặc dù nồng độ thấp thường liên quan đến nguy cơ bệnh mạch vành ổn định, y văn ghi nhận hiện tượng nồng độ adiponectin tăng cao bất thường trong giai đoạn cấp của NMCT. Hiện tượng này được lý giải theo hai giả thuyết chính: (1) Phản ứng bù trừ sinh lý của cơ thể trước stress tim mạch nặng nhằm nỗ lực khôi phục chức năng tim; (2) Sự sụt giảm độ thanh thải qua thận và gan khi có tổn thương đa cơ quan đi kèm.

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

Gen *ADIPOQ* nằm trên nhiễm sắc thể 3q27, vùng nhạy cảm liên quan đến ĐTĐ típ 2 và bệnh lý tim mạch. Các biến thể di truyền (SNP) của gen này có thể giải thích từ 30% đến 70% sự thay đổi nồng độ adiponectin máu. Ba SNP chính được tập trung nghiên cứu gồm:

- rs266729 (c.-11377 C/G): Nằm trong vùng promoter (vùng điều hòa). Biến thể alen G có thể phá hủy vị trí gắn kết của protein kích thích phiên mã Sp1, làm giảm nồng độ adiponectin và tăng nguy cơ xơ vữa.

- rs2241766 (c.45 T/G): Nằm trên exon 2. Dù là đột biến đồng nghĩa (không thay đổi acid amin), nó có thể ảnh hưởng đến quá trình cắt nối mRNA hoặc độ ổn định của mRNA, dẫn đến thay đổi sản xuất protein.

- rs1501299 (c.214+62 G/T): Nằm ở vùng intron 2. Alen T của SNP này thường được ghi nhận có liên quan đến việc cải thiện độ nhạy insulin và giảm nguy cơ bệnh mạch vành ở nhiều quần thể.

Tuy nhiên, các kết quả nghiên cứu quốc tế về mối liên quan giữa các SNP này với NMCTC vẫn còn nhiều mâu thuẫn do sự khác biệt về chủng tộc, địa lý và thiết kế nghiên cứu.

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

Tại Việt Nam, các nghiên cứu trước đây chỉ tập trung vào mối liên quan của gen *ADIPOQ* với bệnh ĐTĐ típ 2 hoặc hội chứng chuyển hóa đơn thuần. Khoảng trống dữ liệu hiện nay là:

1. Chưa có nghiên cứu nào đánh giá đồng thời cả 3 biến thể (rs266729, rs2241766, rs1501299) và mối liên quan của chúng với biến cố NMCTC trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Việt.

2. Mối liên kết từ genotyp đến phenotyp (nồng độ adiponectin) trong bối cảnh tim mạch cấp vẫn chưa được khám phá hệ thống.

3. Hiện tượng "nghịch lý adiponectin" trên quần thể người Việt cần được làm rõ để hỗ trợ diễn giải lâm sàng chính xác hơn.

PHẦN 3:
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu bệnh – chứng.

3.2. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 550 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người dân tộc Kinh, điều trị tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

- Nhóm bệnh (n=275): Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 bị nhồi máu cơ tim cấp (NMCTC) lần đầu, được chẩn đoán xác định theo định nghĩa toàn cầu lần thứ 4 (2018) dựa trên sự thay đổi dấu ấn sinh học cơ tim (Troponin) kết hợp với ít nhất một yếu tố: triệu chứng lâm sàng, thay đổi điện tâm đồ hoặc hình ảnh học.

- Nhóm chứng (n=275): Bệnh nhân ĐTĐ típ 2 không bị NMCTC, có kết quả điện tâm đồ và siêu âm tim bình thường, không có tiền căn bệnh mạch vành.

- Tiêu chuẩn bắt cặp: Nhóm bệnh và nhóm chứng được bắt cặp theo các thông số: tuổi, giới, tình trạng hút thuốc lá và thời gian mắc ĐTĐ.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Phụ nữ có thai, người không phải dân tộc Kinh, bệnh nhân đang có tình trạng nhiễm trùng cấp tính hoặc đã có tiền sử NMCTC trước đó.

3.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Thời gian thu thập số liệu (03/2023 đến 04/2024); thời gian hoàn thiện luận án (05/2024 đến 01/2026).

- Địa điểm: Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM.

3.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

Cỡ mẫu được tính toán độc lập cho hai mục tiêu chính để đảm bảo sức mạnh thống kê.

- Mục tiêu 1 (Di truyền): Sử dụng công cụ Genetic Power Calculator cho nghiên cứu bệnh – chứng. Với các thông số: tần suất NMCTC ở bệnh nhân ĐTĐ là 0,20; sai lầm loại 1 (α)=0,05; sai lầm loại 2 (β)=0,20; và dựa trên tần suất alen nguy cơ của SNP rs2241766 (A=0,19), cỡ mẫu tối thiểu cần thiết là 550 người (275 ca mỗi nhóm).

- Mục tiêu 2 (Adiponectin): Áp dụng công thức so sánh hai trị số trung bình. Với độ lệch chuẩn tham khảo từ y văn (SD=1,0) và hiệu ứng mong muốn d=0,5, cỡ mẫu tối thiểu là 126 người. Như vậy, tổng cỡ mẫu 550 người là hoàn toàn đủ tin cậy để thực hiện tất cả các mục tiêu nghiên cứu.

3.5. Biến số nghiên cứu

Biến số độc lập: Đặc điểm nhân trắc (BMI, vòng eo/hông); lâm sàng (huyết áp, thời gian mắc ĐTĐ, tiền căn gia đình, lối sống); cận lâm sàng (glucose, HbA1c, creatinine, eGFR, NT-proBNP, bilan lipid máu, phân suất tống máu LVEF).

Biến số dự báo di truyền và sinh học: 03 biến thể gen *ADIPOQ* (rs266729, rs2241766, rs1501299) và nồng độ adiponectin máu toàn phần.

Biến số phụ thuộc: Tình trạng NMCTC (Có/Không).

3.6. Phương pháp kỹ thuật và quy trình thực hiện

Xác định nồng độ Adiponectin: Sử dụng phương pháp LETIA (Latex Enhanced Immunoturbidimetric) trên máy phân tích tự động AU – Beckman Coulter. Mẫu huyết thanh được lấy lúc đói trong vòng 24–48 giờ đầu sau nhập viện đối với nhóm bệnh để phản ánh chính xác tình trạng cấp tính. Phương pháp có phạm vi tuyến tính rộng (1,12 – 40 µg/mL) và độ lặp lại cao (hệ số biến thiên từ 3,6% đến 8,5%).

Phân tích biến thể gen *ADIPOQ*: Quy trình được thực hiện nghiêm ngặt tại các trung tâm y sinh học phân tử đạt chuẩn.

- *Tách chiết DNA:* DNA bộ gen (gDNA) được tách chiết từ máu ngoại biên bằng bộ kit GeneJET (Thermo Fisher). Nồng độ và độ tinh sạch được kiểm tra bằng máy NanoDrop2000.

- *Kỹ thuật PCR:* Sử dụng các cặp mồi đặc hiệu (ADIPO-729F/R và ADIPO-766F/299R) được thiết kế bằng phần mềm CLC Main Workbench v5.5 để khuếch đại các đoạn gen mục tiêu chứa SNP. Chu trình luân nhiệt bao gồm bước biến tính ở 98°C, gắn mồi ở 58°C và kéo dài ở 72°C qua 40 chu kỳ.

- *Giải trình tự Sanger:* Đây là tiêu chuẩn vàng để xác định chính xác kiểu gen. Sản phẩm PCR sau khi tinh sạch được thực hiện phản

ứng Cycle Sequencing với BigDye® Terminators V3.1 và chạy trên hệ thống ABI 3500 Genetic Analyzer. Kết quả được sắp gióng với trình tự tham khảo H19 từ cơ sở dữ liệu NCBI để xác định chính xác kiểu gen của từng cá thể.

3.7. Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được giải thích và ký bản đồng thuận tham gia nghiên cứu. Tiến hành thu thập số liệu lâm sàng qua phỏng vấn và khám trực tiếp, sau đó lấy mẫu máu xét nghiệm hóa sinh và phân tích di truyền tại các trung tâm y sinh học phân tử đạt chuẩn.

3.8. Phương pháp phân tích dữ liệu

- Dữ liệu được quản lý bằng Excel 2016 và xử lý bằng phần mềm Stata 17.0.

- Kiểm định tính tuân thủ cân bằng Hardy-Weinberg (HWE) cho từng SNP bằng phép kiểm Chi bình phương.

- Áp dụng 04 mô hình phân tích di truyền chính:

1. *Mô hình đồng trội (Codominant):* So sánh riêng biệt từng kiểu gen dị hợp tử và đồng hợp lặn với nhóm tham chiếu.
2. *Mô hình trội (Dominant):* Gộp kiểu gen dị hợp và đồng hợp lặn để đánh giá tác động của ít nhất một alen biến thể.
3. *Mô hình lặn (Recessive):* Đánh giá tác động khi có đủ hai bản sao của alen lặn.
4. *Mô hình alen:* Đánh giá ảnh hưởng cộng gộp của từng alen đơn lẻ.

- Khảo sát cân bằng liên kết (LD) và phân tích haplotype giữa 3 SNP để tìm ra các tổ hợp bảo vệ hoặc nguy cơ.

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

- Các khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3.9. Đạo đức trong nghiên cứu

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-ĐHYD* ngày 16/02/2023. Mọi đối tượng tham gia đều được giải thích rõ mục tiêu và ký bản đồng thuận. Thông tin cá nhân được bảo mật hoàn toàn.

PHẦN 4: KẾT QUẢ

Nghiên cứu được thực hiện trên 550 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người dân tộc Kinh (275 ca bệnh NMCTC và 275 ca chứng không NMCTC).

4.1. Đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu

Bảng 4.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của dân số nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm Bệnh (n=275)	Nhóm Chứng (n=275)	p
Tuổi (năm, TB ± ĐLC)	67,3 ± 11,3	67,2 ± 11,5	0,905
Nam giới, n (%)	153 (55,6%)	153 (55,6%)	0,999
Thời gian ĐTĐ (năm, TV (KTV))	6,0 (1,0 - 15,0)	6,0 (2,0 - 14,0)	0,340
Hút thuốc lá, n (%)	94 (34,2%)	94 (34,2%)	0,999
Tăng huyết áp, n (%)	251 (91,3%)	226 (82,2%)	**0,002**
Tiền căn đột quỵ, n (%)	37 (13,5%)	1 (0,4%)	**<0,001**
Glucose (mmol/L, TB ± ĐLC)	188,6 ± 76,9	147,1 ± 50,2	**<0,001**
HbA1c (%, TB ± ĐLC)	8,4 ± 1,9	7,8 ± 1,8	**<0,001**
LDL-cholesterol (mmol/L, TB ± ĐLC)	115,1 ± 41,5	94,0 ± 35,7	**<0,001**
eGFR (mL/phút/1,73m², TB ± ĐLC)	65,5 ± 26,3	78,3 ± 24,1	**<0,001**

Đặc điểm	Nhóm Bệnh (n=275)	Nhóm Chứng (n=275)	p
Phân suất tống máu (%, TB ± ĐLC)	50,0 ± 14,9	66,0 ± 6,9	**<0,001**

4.2. Biến thể gen *ADIPOQ* và nguy cơ NMCTC

• Tần suất kiểu gen và cân bằng Hardy-Weinberg:

◦ rs266729 và rs1501299 tuân theo HWE ở cả hai nhóm (p > 0,05).

◦ rs2241766 chệch khỏi HWE ở nhóm chứng (p < 0,001).

• Mối liên quan với nguy cơ NMCTC:

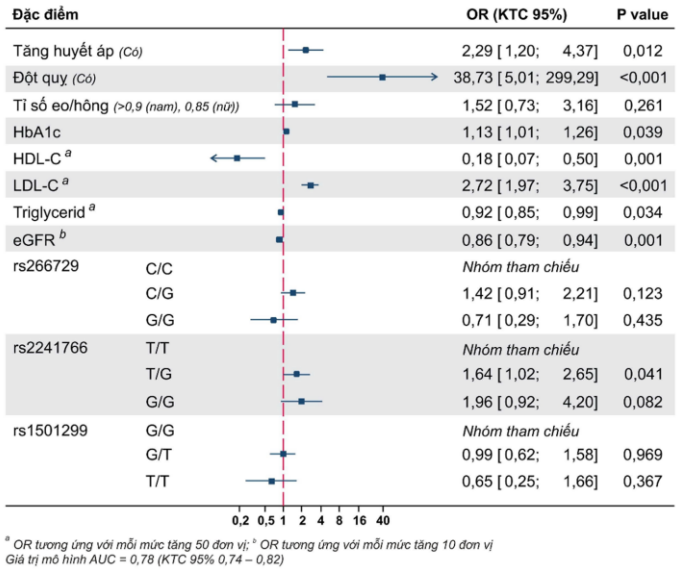
Bảng 4.2. Mối liên quan giữa 3 biến thể gen ADIPOQ với nguy cơ NMCTC

SNP	Kiểu gen/Alen	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (95% KTC)	p
rs266729	C/C (Tham chiếu)	150 (54,5%)	140 (50,9%)	1	
	G/G	14 (5,1%)	29 (10,5%)	**0,48 (0,24-0,96)**	**0,039**
rs2241766	T/T (Tham chiếu)	123 (44,7%)	166 (60,4%)	1	
	T/G	124 (45,1%)	81 (29,5%)	**1,95 (1,33-2,86)**	**0,001**
	Alen G	180 (32,7%)	137 (24,9%)	**1,41 (1,08-1,86)**	**0,013**

SNP	Kiểu gen/Alen	Bệnh (n=275)	Chứng (n=275)	OR (95% KTC)	p
rs1501299	G/G (Tham chiếu)	165 (60,0%)	148 (53,8%)	1	
	T/T	13 (4,7%)	26 (9,5%)	**0,47 (0,23-0,96)**	**0,039**
	Alen T	123 (22,4%)	153 (27,8%)	**0,74 (0,55-0,98)**	**0,034**

• Cân bằng liên kết và Haplotype: Ghi nhận liên kết chặt chẽ giữa rs2241766 và rs1501299 (D' = 0,9804). Haplotype G-T-T có xu hướng liên quan nguy cơ NMCTC thấp hơn (OR = 0,66; p = 0,054).

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



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)

4.3. Nồng độ Adiponectin máu và các tương quan

• So sánh nồng độ: Nhóm bệnh có nồng độ trung vị (8,9 µg/mL) cao hơn đáng kể nhóm chứng (4,6 µg/mL) (p < 0,001).

• Các mối tương quan tại nhóm bệnh:

◦ Tương quan thuận: Tuổi (r=0,40), NT-proBNP (r=0,50), thời gian ĐTĐ (r=0,25).

◦ Tương quan nghịch: BMI (r=-0,19), eGFR (r=-0,32), LVEF (r=-0,24), Triglycerid (r=-0,36).

4.4. Mối liên quan giữa biến thể gen và nồng độ Adiponectin

• Nhóm bệnh (NMCTC)

Bảng 4.3. Mối liên quan giữa nồng độ Adiponectin máu và các kiểu gen

SNP	Kiểu gen	Adiponectin Thấp (%)	Adiponectin Bình thường/Cao (%)	p
rs266729	C/C	12,7%	87,3%	**0,034**
	G/G	**35,7%**	64,3%	
rs2241766	T/T	23,6%	76,4%	**0,003**
	T/G	**7,3%**	**92,7%**	

• Nhóm chứng: Không ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen và nồng độ adiponectin (p > 0,05).

PHẦN 5: BÀN LUẬN

5.1. Đặc điểm dân số

Về đặc điểm lâm sàng, sự vượt trội có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tăng huyết áp và các biến cố mạch máu lớn ở nhóm bệnh cho thấy NMCTC không phải là sự kiện đơn độc mà là hệ quả của quá trình tổn thương mạch máu hệ thống kéo dài. Tuy nhiên, vì biến thể gen là yếu tố bất biến từ khi sinh ra, các khác biệt về lâm sàng này cần được xem là hệ quả của bệnh lý hoặc các yếu tố môi trường tương tác, không làm suy yếu giá trị của việc khảo sát mối liên quan di truyền.

5.2. Tần suất kiểu gen và alen của các SNP

rs266729 (c.-11377 C/G): Tần suất alen G (khoảng 25-30%) cho thấy sự nhất quán cao với các báo cáo tại Nhật Bản và Trung Quốc. Tỷ lệ kiểu gen G/G ở người Việt (10,5%) cao hơn so với người Ý (4,4%), gợi ý cấu trúc di truyền vùng promoter gen ADIPOQ ở người Kinh có nét tương đồng khu vực Đông Á nhưng vẫn sở hữu những đặc thù riêng biệt so với quần thể da trắng.

rs2241766 (c.45 T/G): Việc chệch khỏi cân bằng Hardy-Weinberg ở nhóm chứng có thể do sai lệch chọn lựa, khi những người mang kiểu gen bảo vệ T/T có sức khỏe ổn định hơn và xuất hiện nhiều hơn tại các phòng khám nội tiết để theo dõi định kỳ. Tần suất alen G trong nghiên cứu (25-33%) tương đồng với quần thể Hàn Quốc và Trung Đông nhưng cao vượt trội so với người da trắng tại Mỹ và Ý (thường < 20%).

rs1501299 (c.214+62 G/T): Tần suất alen T (22,4-27,8%) nằm trong khoảng biến thiên phổ biến toàn cầu, nhưng khác biệt rõ rệt với xu hướng alen T thấp trong một số báo cáo tại Trung Quốc. Sự ổn định này khẳng định cấu trúc di truyền của locus này ở người Việt có tính đại diện cao.

5.3. Biến thể gen *ADIPOQ* và nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp

rs266729: Kiểu gen G/G liên quan độc lập với việc giảm gần một nửa nguy cơ NMCTC (OR = 0,48). Mặc dù khác biệt với một số nghiên cứu Đông Á khác, kết quả này lại tương đồng với dữ liệu trên người da trắng, cho thấy rs266729 có thể đóng vai trò là một chỉ dấu nằm trong khối liên kết không cân bằng với các vùng di truyền bảo vệ đặc thù của người Việt.

rs2241766: Kiểu gen T/G và alen G là yếu tố nguy cơ mạnh làm tăng khả năng NMCTC (OR lần lượt là 1,95 và 1,41). Điều này ủng hộ giả thuyết sự hiện diện của alen G, dù là đột biến đồng nghĩa, vẫn có thể làm suy yếu các cơ chế bảo vệ mạch máu thông qua việc ảnh hưởng đến độ ổn định của mRNA.

rs1501299: Kiểu gen T/T và alen T đóng vai trò bảo vệ tim mạch rõ rệt (OR lần lượt là 0,47 và 0,74). Alen T dường như liên kết với các khối haplotype có lợi giúp duy trì tính ổn định của mảng xơ vữa.

Phân tích Haplotype: Việc xác lập các tổ hợp bảo vệ như GG-TT-GT và CC-TT-GG (với OR rất thấp từ 0,15 đến 0,28) cho thấy sự hội tụ của các alen có lợi có khả năng hiệp đồng, vượt trội hơn tác động

của từng alen đơn lẻ. Điều này mở ra hướng ứng dụng trong việc đánh giá nguy cơ di truyền đa gen thay vì chỉ dựa vào từng SNP đơn lẻ.

5.4. Nồng độ Adiponectin và hiện tượng "Nghịch lý Adiponectin"

Một phát hiện cốt lõi của luận án là nồng độ adiponectin ở nhóm bệnh (8,9 µg/mL) cao hơn đáng kể so với nhóm chứng (4,6 µg/mL). Kết quả này củng cố mạnh mẽ hiện tượng "nghịch lý adiponectin" trong bệnh cảnh tim mạch cấp. Sự gia tăng này không phản ánh hiệu ứng bảo vệ mà là hệ quả tổng hòa của: (1) Phản ứng bù trừ sinh lý trước stress tim mạch nặng; (2) Sự sụt giảm độ thanh thải qua thận (eGFR thấp); (3) Tác động của các thuốc điều trị hiện đại như ức chế SGLT-2 và statin.

Mối tương quan thuận mạnh (r=0,50) giữa adiponectin và NT-proBNP tại nhóm bệnh khẳng định vai trò của chất này như một dấu ấn phản ánh mức độ nặng của tổn thương tim và suy giảm chức năng tim – thận trong giai đoạn cấp.

5.5. Mối liên quan giữa kiểu gen và nồng độ Adiponectin

Nghiên cứu làm sáng tỏ mối liên hệ phức tạp giữa genotyp và phenotyp tùy theo bối cảnh lâm sàng.

Với rs266729, alen nguy cơ G liên quan đến nồng độ thấp ở nhóm NMCTC, phù hợp với vị trí tại vùng promoter làm giảm biểu hiện gen.

Ngược lại, với rs2241766, alen nguy cơ G lại liên quan đến việc duy trì nồng độ ở mức "không thấp" trong giai đoạn cấp, minh chứng

cho tình trạng "bù trừ không hiệu quả" – nơi nồng độ protein tăng cao nhưng không mang lại chức năng bảo vệ thực sự.

Đối với rs1501299, cơ chế bảo vệ của alen T dường như không thông qua nồng độ tổng mà có thể tác động đến tỷ lệ các dạng multimer có hoạt tính sinh học mạnh hơn hoặc tương tác tại thụ thể mô đích.

5.6. Ý nghĩa và hạn chế của đề tài

Nghiên cứu cung cấp bằng chứng hệ thống đầu tiên về cấu trúc di truyền gen *ADIPOQ* trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Việt. Kết quả giúp các nhà lâm sàng nhận thức rằng một nồng độ adiponectin cao trong giai đoạn cấp có thể là dấu hiệu tiên lượng xấu thay vì bảo vệ.

Tuy nhiên, nghiên cứu vẫn có những hạn chế như thiết kế bệnh – chứng không cho phép xác định quan hệ nhân quả tuyệt đối, thực hiện tại một trung tâm duy nhất và chưa đánh giá được các dạng đa phân tử chuyên biệt của adiponectin. Những phát hiện này đặt nền móng cho các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu đa trung tâm nhằm xây dựng thang điểm nguy cơ di truyền đa gen ứng dụng trong y học cá thể hóa tại Việt Nam.

PHẦN 6: KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

6.1. Kết luận

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

1. Về tần suất và mối liên quan của biến thể gen ADIPOQ với nguy cơ NMCTC 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 NMCTC:

◦ Kiểu gen G/G (rs266729), T/T (rs1501299) và haplotype G-T-T liên quan đến nguy cơ NMCTC thấp hơn.

◦ Alen G và kiểu gen T/G của rs2241766 liên quan đến nguy cơ cao hơn, trong đó kiểu gen T/G (rs2241766) là yếu tố liên quan độc lập với sự nguy cơ NMCTC cao hơn ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2.

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

• Nồng độ adiponectin máu trung vị ở nhóm NMCTC (8,9 µg/mL) cao hơn đáng kể so với nhóm không NMCTC (4,6 µg/mL) ($p < 0,001$).

• Nồng độ adiponectin máu có tương quan thuận với tuổi, thời gian mắc ĐTĐ, huyết áp tâm thu, NT-proBNP; đồng thời có tương quan nghịch với BMI, cholesterol toàn phần, LDLc, triglycerid, glucose, eGFR, và phân suất tống máu.

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

• Trong nhóm bệnh nhân NMCTC: Kiểu gen G/G của rs266729 (liên quan đến giảm nguy cơ NMCTC) liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ adiponectin thấp hơn (tỷ lệ nồng độ thấp ở G/G là 35,7% so với C/C là 12,7%; p=0,034).

• Trong nhóm bệnh nhân NMCTC: Kiểu gen T/G của rs2241766 (liên quan đến tăng nguy cơ NMCTC) liên quan có ý nghĩa thống kê với việc duy trì nồng độ adiponectin ở mức bình thường và cao (tỷ lệ bình thường/cao ở T/G > 90%; 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.

6.2. Kiến nghị

1. Về học thuật:

- Thực hiện nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên quy mô lớn hơn và đa trung tâm để đánh giá chính xác mối quan hệ nhân quả và giá trị tiên đoán dài hạn của các biến thể gen đối với biến cố NMCTC.

- Thực hiện các nghiên cứu sâu hơn về tương tác gen – môi trường để khảo sát liệu tác động của kiểu gen có bị thay đổi bởi lối

sống đặc thù của người Việt hoặc do các 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 ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

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