

V. KẾT LUẬN

Thuốc kháng đông kháng vitamin K là thuốc có hiệu quả tốt trong dự phòng các biến cố thuyên tắc huyết khối trong những trường hợp bệnh lý có chỉ định bắt buộc kèm với tỉ lệ xuất hiện biến cố thuyên tắc huyết khối thấp (0,56%). Tỉ lệ đạt được đích INR điều trị (44,63%) và thời gian trong giới hạn điều trị theo Rosendaal ($46,46 \pm 29,28\%$) chưa cao, do đó cần phải phối hợp giữa theo dõi diễn tiến lâm sàng và xét nghiệm để có thể đạt được kết quả điều trị và giảm nguy cơ xuất hiện các biến cố do sử dụng thuốc kháng đông kháng vitamin K.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Craig T. January CT, L. Samuel Wann, Hugh Calkins, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2019; 140: e125–e151. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000665>
2. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haessler KG, Oldgren J, Reinecke H, Roldan-Schillina V, Rowell N, Sinnaeve P, Vanassche T, Potpara T, Camm AJ, Heidbüchel H; External reviewers. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Europace*. 2021 Oct 9;23(10):1612-1676. doi: 10.1093/europace/euab065. Erratum in: *Europace*. 2021 Jun 28; PMID: 33895845.
3. Guidelines for warfarin management in the community. Published by the State of Queensland (Queensland Health) and the Royal Flying Doctor Service Queensland Section, May, 2016. https://www.health.qld.gov.au/__data/assets/pdf_file/0025/443806/warfarin-guidelines.pdf
4. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, và cs. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines (8th edition). *Chest* 2008;133:1605-1985.
5. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost*. 1993 Mar 1;69(3):236-9. PMID: 8470047.
6. Olusegun Osinbowale, Monzr Al Malki, Andrew Schade, John R Bartholomew. An algorithm for managing warfarin resistance. *Cleve Clin J Med*. 2009 Dec;76(12):724-30. doi: 10.3949/ccim.76a.09062.
7. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. Volume 42, Issue 5, 1 February 2021, Pages 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
8. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost*. 2011 Nov;106(5):968-77. doi: 10.1160/TH11-05-0353. Epub 2011 Sep 8. PMID: 21901239.

NGHIÊN CỨU TẦN SUẤT VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐA HÌNH ĐƠN NUCLEOTID RS1042522 VỚI MỘT SỐ CHỈ SỐ TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Bùi Khắc Cường¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các nghiên cứu chỉ ra vai trò của các yếu tố di truyền đối với nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường. Do đó, nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát tần suất của đa hình đơn nucleotid rs1042522 trên gen p53 và mối liên quan của nó với nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường typ 2. **Đối tượng**

và phương pháp: Nghiên cứu tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang, bao gồm 91 người khỏe mạnh và 180 bệnh nhân đái tháo đường typ 2. Phương pháp PCR đặc hiệu alen được sử dụng để phân tích kiểu gen. Số liệu được phân tích trên GraphPrism 8.4. **Kết quả:** Tỉ lệ phân bố kiểu gen GG, GC và CC của rs1042522 trong nhóm nghiên cứu tương ứng là 24,72%, 50,55% và 24,72%. Không phát hiện sự khác biệt về các chỉ số glucose máu, HbA1c, Insulin và HOMA-IR giữa các kiểu gen ($p>0,05$). Phân tích theo mô hình lặn, kiểu gen rs1042522 liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh đái tháo đường typ 2 với $OR=2,058$; 95% $CI=1,096 - 3,822$; $p=0,0261$. **Kết luận:** Tỉ lệ của các kiểu gen GG, GC và CC của rs1042522 trên gen p53 trong

¹Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Khắc Cường

Email: buikhaccuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 8.5.2024

Ngày phản biện khoa học: 20.6.2024

Ngày duyệt bài: 17.7.2024

nhóm nghiên cứu tương ứng là 24,72%, 50,55% và 24,72%. Kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh nhân đái tháo đường típ 2 theo mô hình lặn.

Từ khoá: Đái tháo đường, rs1042522, p53.

SUMMARY

FREQUENCY AND CORRELATION BETWEEN SINGLE NUCLEOTID POLYMORPHISM RS1042522 WITH SOME INDICES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

Introduction: Studies show the role of genetic factors in the risk of diabetes. Therefore, this study aimed to investigate the frequency of the single nucleotide polymorphism rs1042522 on the p53 gene and its association with the risk of type 2 diabetes.

Subjects and methods: The study was conducted using a cross-sectional descriptive method, including 91 healthy people and 180 patients with type 2 diabetes. Allele-specific PCR method was used to analyze genotypes. Data were analyzed on GraphPrism 8.4. **Results:** The distribution rates of GG, GC and CC genotypes of rs1042522 in the study group were 24.72%, 50.55% and 24.72%, respectively. No differences were detected in blood glucose, HbA1c, Insulin and HOMA-IR indices between genotypes ($p > 0.05$). Analyzing by recessive model, rs1042522 genotype was associated with the risk of type 2 diabetes with $OR = 2.058$; 95% $CI = 1.096 - 3.822$; $p = 0.0261$. **Conclusion:** The proportions of GG, GC and CC genotypes of rs1042522 on p53 gene in the study group were 24.72%, 50.55% and 24.72%, respectively. The genotype of the rs1042522 polymorphism is associated with the risk of developing type 2 diabetes in a recessive model.

Keywords: Diabetes, rs1042522, p53.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường típ 2 (T2M) được đặc trưng do rối loạn điều hòa sự trao đổi chất carbohydrate, lipid và protein và là kết quả của việc tiết insulin bị suy giảm, kháng insulin hoặc kết hợp cả hai. Có ba loại bệnh đái tháo đường chính, bệnh đái tháo đường típ 2 phổ biến nhất (chiếm hơn 90% tổng số trường hợp), đái tháo đường típ 1 và đái tháo đường thai kì. Trong vài thập kỷ qua, sự hiểu biết của chúng ta trong quá trình phát triển và tiến triển của bệnh đái tháo đường típ 2 có sự phát triển nhanh chóng. Nguyên nhân chính của nó là suy giảm dần sự bài tiết insulin bởi các tế bào β tuyến tụy, thường là khi nền tảng của tình trạng kháng insulin đã tồn tại từ trước [1]. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra vai trò của các yếu tố di truyền đối với nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường. Đặc biệt là vai trò của các đa hình di truyền có liên quan đến quá trình phát sinh và phát triển của bệnh đái tháo đường típ 2. Một số nghiên cứu gần đây chỉ ra vai trò của đa hình đơn nucleotid rs1042522 trên gen p53 trong một số bệnh lí khác nhau trong đó

có ung thư và đái tháo đường [2-6]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào tiến hành khảo sát đa hình rs1042522 trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 ở Việt Nam. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục tiêu khảo sát tần suất của đa hình đơn nucleotid rs1042522 trên gen p53 và mối liên quan của nó với nguy cơ mắc bệnh đái tháo đường típ 2.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu bao gồm 91 người khoẻ mạnh và 180 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đồng ý tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường típ 2 Theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2019; Từ 30 trở lên; Tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang, được Hội đồng đạo đức cơ sở chấp thuận. Các bệnh phẩm và dữ liệu được thu thập và xử lí. Phương pháp PCR đặc hiệu alen được sử dụng để phân tích kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53. Kiểu gen của từng biến thể được xác định bằng cách tính toán tỉ lệ hiệu huỳnh quang. Số liệu được phân tích trên GraphPrism 8.4.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua quá trình nghiên cứu chúng tôi thu được một số kết quả như sau:

Bảng 1: Tỉ lệ phân bố kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53

Kiểu gen \ Nhóm	Control		T2D		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
GG	26	28,57	41	22,78	67	24,72
GC	50	54,95	87	48,33	137	50,55
CC	15	16,48	52	28,89	67	24,72
Tổng số	91	100,00	180	100,00	271	100,00

$p = 0,0779$

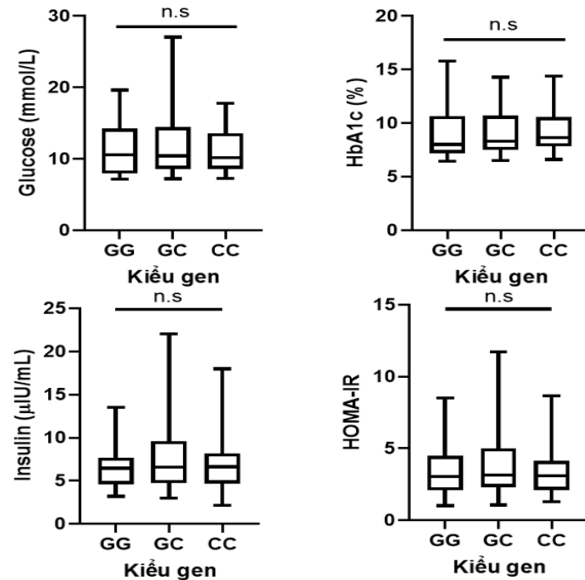
Kết quả trên Bảng 1 cho thấy tỉ lệ phân bố kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p = 0,0779$). Tỉ lệ của các kiểu gen GG, GC và CC trong nhóm nghiên cứu tương ứng là 24,72%, 50,55% và 24,72%.

Bảng 2: Tỉ lệ phân bố các alen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53

Kiểu gen \ Nhóm	Control		T2D		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
G	102	56,04	169	46,94	271	50,00
C	80	43,96	191	53,06	271	50,00
Tổng số	182	100,00	360	100,00	542	100,00

$p = 0,1804$

Kết quả trên Bảng 2 cho thấy tỉ lệ phân bố các alen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 không có sự khác biệt giữa các nhóm ($p=0,1804$). Tỉ lệ của các alen G và C trong nhóm nghiên cứu tương đương nhau (chiếm 50% cho mỗi alen).



Hình 1: Mối liên quan giữa kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 và một số chỉ số xét nghiệm ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2

Khi phân tích mối liên quan của các kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 với một số chỉ số xét nghiệm như glucose máu, HbA1c, Insulin và HOMA-IR không phát hiện sự khác biệt nào về các chỉ số này giữa các kiểu gen ($p>0,05$, Hình 1).

Bảng 3: Phân tích kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 theo mô hình trội (Fisher's exact test)

Nhóm Kiểu gen	Control		T2D		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
GG	26	28,57	41	22,78	67	24,72
CC+GC	65	71,43	139	77,22	204	75,28
Tổng số	91	100,00	180	100,00	271	100,00
Mô hình trội	$p=0,3008$					

Kết quả ở Bảng 3 cho thấy, khi phân tích theo mô hình trội, kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 không ảnh hưởng đến bệnh nhân đái tháo đường típ 2 ($p=0,3008$).

Bảng 4: Phân tích kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 theo mô hình lặn (Fisher's exact test)

Nhóm Kiểu gen	Control		T2D		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
GG+GC	76	83,52	128	71,11	204	75,28

CC	15	16,48	52	28,89	67	24,72
Tổng số	91	100,00	180	100,00	271	100,00
Mô hình lặn	$p=0,0261$; $OR=2,058$; 95% $CI=1,096 - 3,822$					

Mặt khác, kết quả ở Bảng 4 cho thấy, khi phân tích theo mô hình lặn, kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh đái tháo đường típ 2 với $OR=2,058$; 95% $CI=1,096 - 3,822$; $p=0,0261$.

IV. BÀN LUẬN

Điểm đa hình rs1042522 của gen TP53 đã được xác định và mô tả khá rộng rãi ở một số quần thể. SNP rs1042522 (p.P72R) phổ biến ở tất cả các quần thể trên thế giới nhưng alen G nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,7. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ phân bố của các alen G trong nhóm nghiên cứu là 0,5 phù hợp với các dữ liệu của một số nghiên cứu khác [4]. Đồng thời, nghiên cứu cũng cung cấp tỉ lệ phân bố của các kiểu gen GG, GC và CC trong nhóm nghiên cứu tương ứng là 24,72%, 50,55% và 24,72%. Là cơ sở dữ liệu tham khảo cho các nghiên cứu tiếp theo.

Vai trò của điểm đa hình rs1042522 trong gen TP53 cũng được báo cáo đến có liên quan đến tỷ lệ sống sót không mắc bệnh ở bệnh nhân ung thư vú [7]. Đồng thời, các dữ liệu cũng chỉ ra mối tương quan đáng kể giữa tính đa hình TP53 rs1042522 và ung thư cổ tử cung [8]. Ngoài ra, nghiên cứu khác cũng chỉ ra các alen của điểm đa hình rs1042522 không khác biệt đáng kể về tỷ lệ lưu hành giữa bệnh nhân đại trực tràng và đối chứng, cũng như không liên quan đáng kể đến nguy cơ ung thư đại trực tràng [2]. Như vậy, các dữ liệu về vai trò của điểm đa hình rs1042522 của gen TP53 khá phong phú và tùy thuộc vào từng bệnh lý cụ thể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỉ lệ phân bố kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 không có sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu.

Mặt khác, điểm đa hình rs1042522 của gen TP53 có liên quan đến việc tăng nguy cơ biến chứng vi mạch, rối loạn lipid máu, giảm nguy cơ viêm tuyến giáp tự miễn, có thể được coi là một dấu hiệu di truyền để dự đoán mức độ nhạy cảm đối với một số biến chứng và bệnh đi kèm của bệnh đái tháo đường típ 1 [6]. Nghiên cứu gần đây cũng cho thấy điểm đa hình rs1042522 của gen TP53 mỗi liên quan đáng kể với bệnh đái tháo đường típ 2 trên quần thể người châu Âu [3]. Nghiên cứu trên quần thể người Hán ở Trung Quốc cho thấy có mối liên quan đáng kể giữa tính đa hình rs1042522 của gen TP53 với

tính nhạy cảm với bệnh bệnh đái tháo đường típ 2 và các biến chứng của bệnh [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh nhân đái tháo đường típ 2.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ của các kiểu gen GG, GC và CC của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 trong nhóm nghiên cứu tương ứng là 24,72%, 50,55% và 24,72%. Tỉ lệ của các alen G và C tương đương nhau, chiếm 50% cho mỗi alen. Kiểu gen của điểm đa hình rs1042522 trên gen p53 liên quan đến nguy cơ xuất hiện bệnh đái tháo đường típ 2 theo mô hình lặn với OR=2,058; 95% CI=1,096 - 3,822; p=0,0261.

Tài trợ: Nghiên cứu được tài trợ bởi Sở Khoa học và Công nghệ Hà Nội cho TS. Bùi Khắc Cường, CNĐT đề tài mã số: 01C-08/04-2020-3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI et al: Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers 2015, 1:15019.
2. Asadi M, Shanebandi D, Zarintan A, Pedram N, Baradaran B, Zafari V, Shirmohamadi M, Hashemzadeh S: TP53 Gene Pro72Arg (rs1042522) Single Nucleotide Polymorphism as Not a Risk Factor for Colorectal Cancer in the Iranian Azari Population. Asian Pac J Cancer Prev 2017, 18(12):3423-3427.
3. Burgdorf KS, Grarup N, Justesen JM, Harder MN, Witte DR, Jorgensen T, Sandbaek A, Lauritzen T, Madsbad S, Hansen T et al: Studies of the association of Arg72Pro of tumor suppressor protein p53 with type 2 diabetes in a combined analysis of 55,521 Europeans. PLoS One 2011, 6(1):e15813.
4. Doffe F, Carbonnier V, Tissier M, Leroy B, Martins I, Mattsson JSM, Micke P, Pavlova S, Pospisilova S, Smardova J et al: Identification and functional characterization of new missense SNPs in the coding region of the TP53 gene. Cell Death Differ 2021, 28(5):1477-1492.
5. Guo D, Fang L, Yu X, Wang C, Wang Y, Guo W: Different Roles of TP53 Codon 72 Polymorphism in Type 2 Diabetes and Its Complications: Evidence from a Case-Control Study on a Chinese Han Population. Int J Gen Med 2021, 14:4259-4268.
6. Slominski B, Skrzypkowska M, Ryba-Stanislawowska M, Mysliwiec M, Trzonkowski P: Associations of TP53 codon 72 polymorphism with complications and comorbidities in patients with type 1 diabetes. J Mol Med (Berl) 2021, 99(5):675-683.
7. Toyama T, Zhang Z, Nishio M, Hamaguchi M, Kondo N, Iwase H, Iwata H, Takahashi S, Yamashita H, Fujii Y: Association of TP53 codon 72 polymorphism and the outcome of adjuvant therapy in breast cancer patients. Breast Cancer Res 2007, 9(3):R34.
8. Yu M, Zhang Q, Zhao X: Associations of MDM2 rs2279744 and TP53 rs1042522 polymorphisms with cervical cancer risk: A meta-analysis and systematic review. Front Oncol 2022, 12:973077.

NGHIÊN CỨU THỰC TRẠNG DỰ PHÒNG THUYỀN TẮC HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH TRÊN BỆNH NHÂN HỒI SỨC TÍCH CỰC

Nguyễn Đức Trung¹, Nguyễn Hoàng Quỳnh Trang²,
Nguyễn Thị Thu Thủy², Nguyễn Thị Liên Hương²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thực trạng dự phòng thuyền tắc huyết khối tĩnh mạch (TTHKTM) trên bệnh nhân hồi sức tích cực (HSTC và phân tích tính phù hợp so với các khuyến cáo hiện hành. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiền cứu quan sát trên các bệnh nhân điều trị tại Trung tâm HSTC, Bệnh viện Trung Ương Quân Đội 108 từ 13/10/2023 đến 13/12/2023. **Kết quả:** Tổng cộng 149 bệnh nhân đưa vào nghiên cứu, bao gồm 82 bệnh nhân nội khoa và 67 bệnh nhân phẫu thuật. Tuổi trung bình là 58,7 (năm); trong

đó nam giới chiếm đa số (70,5%). Phân tầng nguy cơ TTHKTM theo các thang điểm khuyến cáo cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nhu cầu dự phòng TTHKTM trong vòng 24 giờ đầu và trong toàn bộ quá trình điều trị tại Trung tâm HSTC lần lượt là 74,5% và 87,9%. Tuy nhiên trên thực tế, tỷ lệ bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được dự phòng còn thấp (16,1%). Vì vậy, tỷ lệ dự phòng TTHKTM phù hợp ở mức thấp (20,8%) với lý do không phù hợp phổ biến nhất là dự phòng thiếu. Ở nhóm bệnh nhân dự phòng bằng thuốc, 50% là phù hợp. **Kết luận:** Mặc dù nhu cầu dự phòng của bệnh nhân HSTC lớn, tuy nhiên dự phòng TTHKTM vẫn chưa thường quy và nổi bật lên vấn đề dự phòng thiếu. Dự phòng phù hợp theo khuyến cáo dựa trên bằng chứng giúp giảm biến chứng và tử vong do TTHKTM. Bệnh viện cần có các giải pháp can thiệp được tích hợp trong các chương trình quản lý sử dụng thuốc chống đông nhằm nâng cao hơn nữa chất lượng dự phòng TTHKTM cho bệnh nhân HSTC.

¹Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Liên Hương

Email: huongntl@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.5.2024

Ngày phản biện khoa học: 18.6.2024

Ngày duyệt bài: 17.7.2024