BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

NGUYỄN PHÚ KHÁNH

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIẾN THỂ Q141K TRÊN GEN *ABCG2* VỚI BỆNH GÚT VÀ KHẢ NĂNG ĐÁP ỨNG VỚI ĐIỀU TRỊ ALLOPURINOL

NGÀNH: KHOA HỌC Y SINH (SINH LÝ HỌC)
MÃ SỐ: 9720101

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH - NĂM 2026

Công trình được thực hiện tại:

Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. MAI PHƯƠNG THẢO

2. PGS.TS. NGUYỄN ĐÌNH KHOA

Phản biện 1: …….

Phản biện 2: …….

Phản biện 3: …….

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng đánh giá luận án cấp Trường họp tại: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Vào lúc …. giờ …. phút, ngày …. tháng …. năm ……

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

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

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Lý do và tính cần thiết của nghiên cứu

Gút là bệnh lý viêm khớp tinh thể do tăng acid uric máu và lắng đọng tinh thể urat trong các mô. Các nghiên cứu (NC) ghi nhận tần suất mắc bệnh ngày càng gia tăng. Tại Việt Nam, tỉ lệ mắc gút ngày càng phổ biến và có xu hướng trẻ hóa do thay đổi lối sống, chế độ ăn và các bệnh lý chuyển hóa đi kèm. Yếu tố gen đóng vai trò quan trọng trong sinh bệnh học và điều trị gút. Trong đó gen *ABCG2* được ghi nhận có liên quan mạnh với tăng acid uric và gút. Một số NC cũng ghi nhận các biến thể trên gen *ABCG2* có liên quan đến gút, trong đó biến thể được nghiên cứu nhiều nhất là biến thể Q141K, đây là biến thể giảm chức năng, khiến protein chỉ còn 50% chức năng vận chuyển urat, làm tăng nồng độ acid uric máu và nguy cơ mắc bệnh gút cao hơn 53%.

Việc NC về khía cạnh di truyền học là một hướng tiếp cận mới nhằm hướng đến việc cá thể hóa trong điều trị bệnh. Kết quả NC sẽ giúp có thêm các dữ liệu về di truyền học trên dân số Việt Nam, cho phép cá thể hóa điều trị cho những bệnh nhân gút.

2. Mục tiêu nghiên cứu

(1) Xác định mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* và nguy cơ mắc bệnh gút trên người Việt Nam.

(2) Đánh giá mối liên quan giữa biến thể Q141K và đáp ứng điều trị với allopurinol trên bệnh nhân gút người Việt Nam.

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

Luận án đã ghi nhận mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *AGCG2* và bệnh gút, đặc biệt với hai kiểu gen AA và AC. Nghiên cứu cũng ghi nhận kiểu gen AA và alen A liên quan đáp ứng kém điều trị với allopurinol. Các kết quả cho thấy việc đánh giá di truyền học cũng

như triển khai xét nghiệm phát hiện biến thể Q141K gen *ABCG2* có vai trò trong gút.

Ý nghĩa ứng dụng: Cung cấp thêm dữ liệu nghiên cứu về di truyền học trên dân số Việt Nam, cho phép cá thể hóa điều trị cho những bệnh nhân gút.

4. Bố cục luận án

Luận án có 121 trang được trình bày đầy đủ các phần theo quy định, gồm Đặt vấn đề (02 trang), Tổng quan tài liệu (35 trang), Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (20 trang), Kết quả (33 trang), Bàn luận (28 trang), Kết luận (02 trang), Kiến nghị (01 trang). Luận án gồm 26 bảng, 1 biểu đồ, 22 hình, 2 sơ đồ, 184 tài liệu tham khảo (7 tài liệu trong nước và 174 tài liệu nước ngoài).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Đại cương bệnh gút

Gút là bệnh viêm khớp do vi tinh thể, đặc trưng bởi những đợt viêm khớp cấp tái phát, có lắng đọng tinh thể muối urat natri trong các mô, gây ra do tăng acid uric trong máu. Đây là bệnh do rối loạn chuyển hoá nhân purin, thuộc nhóm bệnh rối loạn chuyển hóa. Bên cạnh các yếu tố môi trường và lối sống thì yếu tố di truyền có tác động mạnh mẽ đến nguy cơ mắc bệnh gút và nồng độ acid uric huyết thanh.

1.2 Gen *ABCG2* trong bệnh gút và đáp ứng điều trị allopurinol

ABCG2 là một thành viên của siêu họ chất vận chuyển ATP – binding cassette (ABC), nằm trên cánh tay dài của nhiễm sắc thể số 4 với 16 exon và 15 intron. Bệnh nhân rối loạn chức năng ABCG2 mức độ nhẹ đến nặng hiện diện ở 88,2% bệnh nhân gút khởi phát sớm. Các biến thể di truyền có thể thay đổi chức năng của các chất vận chuyển urat, dẫn đến tỉ lệ mắc bệnh gút và tăng acid uric khác nhau giữa các

quần thể khác nhau. *ABCG2* có tính đa hình tương đối cao, với hơn 100 điểm đa hình nucleotide đơn, trong đó biến thể Q141K nằm trên exon 5 (thay thế 1 nucleotide C thành A ở vị trí 421, c.421 C>A), làm thay glutamine thành lysine ở codon 141 được NC nhiều nhất. Tần suất Q141K dao động từ 1% ở Châu Phi đến 29% ở dân số Đông Nam Á. Có những NC ghi nhận tần suất alen nguy cơ của Q141K là 32% ở dân số Châu Á. Biến thể Q141K làm giảm tốc độ vận chuyển urat 53% so với ABCG2 wild-type (WT) ($p < 0,001$). Do đó, sự bài tiết acid uric thông qua ABCG2 ở thận bị suy giảm ở những người mang biến thể Q141K. Hậu quả là nồng độ acid uric huyết thanh tăng cao, làm tăng nguy cơ mắc bệnh gút.

Theo hướng dẫn của Hội thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology, ACR) và Liên đoàn chống thấp khớp Châu Âu (The European League Against Rheumatology, EULAR), allopurinol là thuốc được lựa chọn đầu tiên để điều trị bệnh gút. Tuy nhiên, một số bệnh nhân không đạt được mục tiêu nồng độ acid uric mặc dù đã dùng đủ liều allopurinol. Chỉ 42% bệnh nhân sử dụng allopurinol được ước tính đạt được mục tiêu nồng độ acid uric được khuyến nghị ≤6 mg/dl, tuy nhiên chưa có GWAS nào xác định vai trò của di truyền liên quan như thế nào đến hiệu quả đáp ứng điều trị.

1.3 Các nghiên cứu trong và ngoài nước về biến thể Q141K gen *ABCG2* với bệnh gút và đáp ứng điều trị allopurinol

1.3.1 Các nghiên cứu quốc tế

Trong nhiều thập kỷ qua, đã có nhiều NC trên thế giới đánh giá mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* và bệnh gút. Một số nghiên cứu GWAS đã xác định biến thể Q141K gen *ABCG2* có OR cao nhất đối với nguy cơ bệnh gút. Một NC trên các đối tượng người Mỹ gốc Âu, người Mỹ gốc Phi, người Mỹ gốc Mexico và người Mỹ bản địa đã

chỉ ra alen A của Q141K làm gia tăng đáng kể nồng độ acid uric trong huyết thanh và nguy cơ mắc bệnh gút. Trong đó mỗi alen A của Q141K cũng tăng 1,75 lần nguy cơ gút ở các dân số của Hoa Kỳ (OR = 1,75; $p = 1,09 \times 10^{-12}$) . Tương tự, một NC bệnh chứng trên đối tượng nam người Hán ở Trung Quốc cũng cho thấy mối liên quan đáng kể giữa alen A với nguy cơ mắc bệnh gút. Ngoài ra, một phân tích tổng hợp bao gồm 9 NC bệnh chứng trên cho thấy rõ nguy cơ mắc bệnh gút tăng lên ở những bệnh nhân có alen A của biến thể Q141K trái ngược với alen C. Giới tính và dân tộc được phát hiện là những yếu tố đồng thời ảnh hưởng đến mối liên quan với khả năng mắc bệnh gút. Một số NC đã chỉ ra biến thể Q141K cũng liên quan đến đáp ứng kém với điều trị bệnh gút bằng allopurinol, cho thấy Q141K có thể là một dấu hiệu di truyền mạnh mẽ để dự đoán đáp ứng trong điều trị bệnh gút. Mối liên quan này vẫn có ý nghĩa sau khi điều chỉnh theo tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể, dân tộc, mức lọc cầu thận ước tính, sử dụng thuốc lợi tiểu và liệu pháp hạ urat. *ABCG2* Q141K dự đoán phản ứng kém với allopurinol, như được định nghĩa bởi SU≥6 mg/dl mặc dù allopurinol > 300 mg/ngày.

1.3.3 Các nghiên cứu trong nước

Ở Việt Nam, NC về mối liên quan giữa các biến thể gen *ABCG2* với bệnh gút còn rất hạn chế. Hiện nay mới chỉ có NC khảo sát biến thể Q141K gen *ABCG2* trên bệnh nhân Parkinson của tác giả Phương và cộng sự, kết quả chưa kết luận được mối liên quan của biến thể và tuổi khởi phát bệnh và nồng độ acid uric huyết thanh, tuy nhiên kết quả này không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, năm 2019 tác giả Dương và cộng sự NC các biến thể của các gen *ABCG2* và *SLC22A12* liên quan đến nguy cơ bệnh gút ở dân số Việt Nam cho thấy rs72552713, kiểu gen CT khác biệt có ý nghĩa giữa bệnh nhân gút và nhóm chứng (p <

0,001) và alen T có liên quan đến tăng nguy cơ mắc bệnh gút (OR= 21,19; KTC 95%: 3,00- 918,96 ; p<0,001). Hiện tại vẫn chưa có NC nào về mối liên quan biến thể Q141K trên kết quả đáp ứng với điều trị.

1.4 Khoảng trống nghiên cứu và ý nghĩa khoa học

Tổng hợp bằng chứng cho thấy biến thể Q141K gen *ABCG2* có liên quan đến tăng acid uric máu và bệnh gút cũng như đáp ứng với điều trị allopurinol. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu đánh giá mối liên quan đồng thời của biến thể này với bệnh gút và đáp ứng điều trị với allopurinol. Đây được xác định là khoảng trống cho nghiên cứu của chúng tôi.

CHƯƠNG 2:
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh chứng và mô tả cắt ngang

2.2 Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân gút và người khỏe mạnh

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu : Từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2024.
- Địa điểm nghiên cứu: Tại TP.HCM.

2.4 Cỡ mẫu

Ước lượng cỡ mẫu cho mục tiêu: Xác định mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* trên bệnh nhân gút người Việt Nam

Cỡ mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng với tỉ lệ 1:1 cho nhóm bệnh: nhóm chứng ở mục tiêu 1 được tính theo công thức:

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

$$n_{Bệnh} = n_{Chứng} \geq \frac{\left[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}\right]^2}{(p_2-p_1)^2}$$

$$n_{Tổng} \geq n_{Bệnh} + n_{Chứng}$$

Cỡ mẫu được ước tính cho điểm đa hình Q141K với sai lầm loại 1 là 0,05, sai lầm loại 2 là 0,10. Tỉ số chênh theo mô hình trội (dominant) (AA+CA so với CC) là 2,64. Tỉ lệ bệnh nhân mang kiểu gen AA và AC so với CC là 0,79.

Áp dụng vào công thức ta tính được:

$$p_2 = \frac{0,79 \times 2,64}{1+0,79(2,64-1)} = 0,91$$

$$n_{Bệnh} = n_{Chứng} \geq \frac{\left[1,96\sqrt{2 \times 0,85(1-0,85)} + 1,64\sqrt{0,79(1-0,79)+0,91(1-0,91)}\right]^2}{(0,91-0,79)^2} = 234$$

$$n_{Tổng} \geq n_{Bệnh} + n_{Chứng} = 468$$

Như vậy cỡ mẫu cần thiết cho mỗi nhóm là 234 ca.

Ước lượng cỡ mẫu cho mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa biến thể Q141K và đáp ứng điều trị với allopurinol trên bệnh nhân gút người Việt Nam

Mục tiêu này cần so sánh 2 tỉ lệ đáp ứng với điều trị giữa nhóm có mang Q141K và nhóm không mang biến thể này. Theo nghiên cứu của tác giả Roberts và cộng sự, tỉ lệ không đáp ứng của nhóm CC là 0,24, tỉ lệ không đáp ứng điều trị của nhóm CA+AA là 0,51. Tần suất nhóm CA+AA dự kiến gấp đôi nhóm CC. Công thức tính cỡ mẫu cho mục tiêu 2 như sau:

$$p = \frac{p_1 + rp_2}{1+r}$$

$$n_1 \geq \frac{\left[Z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)p(1-p)} + Z_{1-\beta}\sqrt{rp_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)}\right]^2}{r(p_2-p_1)^2}$$

$$n_2 = n_1 \times r$$

$$n_{Tổng} \geq n_1 + n_2$$

Áp dụng vào công thức ta tính được:

$$p = \frac{0,51+0,5\times0,24}{1+0,5} = 0,42$$

$$n_1 \geq \frac{\left[1,96\sqrt{(0,5+1)0,42(1-0,42)}+ 1,64\sqrt{0,5\times0,51(1-0,51)+0,24(1-0,24)}\right]^2}{0,5(0,24-0,51)^2}$$

n1 = 121

$$n_2 = n_1 \times r = 60,5$$

$$N \geq n_1+n_2 = 181,5$$

Như vậy cần có 181 ca gút tuân thủ điều trị, cũng theo tác giả này, tỉ lệ không tuân thủ là 30%, do đó, cỡ mẫu cần lấy cho số ca gút là 257 ca.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Mục tiêu 1:

Nhóm bệnh	**Nhóm chứng**
- Bệnh nhân từ đủ 18 tuổi - Thỏa chẩn đoán bệnh gút với mã phân loại quốc tế ICD-10 là M10, có kết quả đánh giá dựa trên ACR/EULAR 2015 - Chưa hoặc đang điều trị bằng allopurinol tại thời điểm nghiên cứu - Đồng ý tham gia nghiên cứu	- Người khỏe mạnh từ đủ 18 tuổi - Kiểm tra sức khỏe định kỳ tại Bệnh viện Quân y 175 - Đồng ý tham gia nghiên cứu

Mục tiêu 2:

- Bệnh nhân từ đủ 18 tuổi
- Thỏa chẩn đoán bệnh gút (ICD-10 là M10), có kết quả đánh giá dựa trên ACR/EULAR 2015.
- Được điều trị allopurinol ít nhất một tháng tại thời điểm nghiên cứu.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại ra:

Mục tiêu 1:

Nhóm bệnh	Nhóm chứng
- Suy thận mạn giai đoạn cuối đang chạy thận nhân tạo - Bệnh thận mạn giai đoạn 3 - Có các bệnh lý cấp tính, ác tính - Người đang mang thai, nuôi con bú, có vấn đề về thần kinh không thể tham gia nghiên cứu	- Người đồng ý tham gia nghiên cứu có biểu hiện lâm sàng hoặc cận lâm sàng mắc bệnh gút

Mục tiêu 2:

- Bệnh nhân gút điều trị phối hợp allopurinol và thuốc hạ urat khác.
- Bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc chống chỉ định với allopurinol.

Phương pháp chọn mẫu :

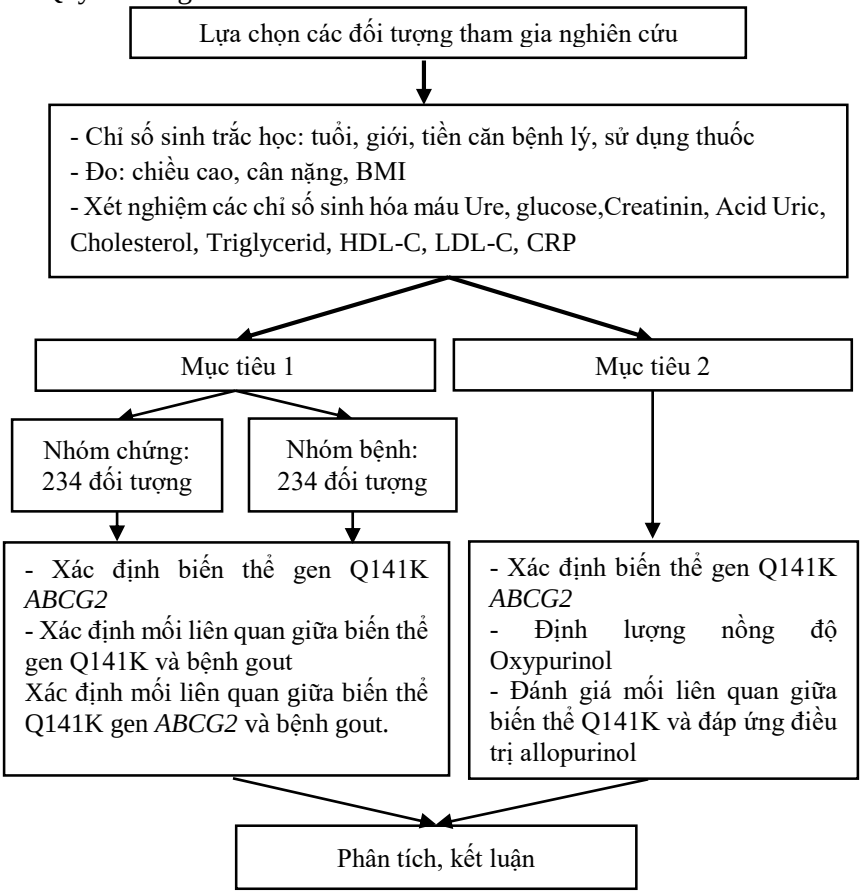
Bước 1: Hỏi bệnh sử, chọn đối tượng nghiên cứu đạt tiêu chuẩn chọn vào. Bệnh nhân gút được chẩn đoán bởi các bác sĩ nội khớp khoa Tim- Khớp- Nội tiết theo tiêu chuẩn ACR/EULAR 2015 chưa hoặc đang điều trị bằng allopurinol trong thời gian tối thiểu 1 tháng. Tư vấn mục tiêu của nghiên cứu, quyền và nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu, ký giấy đồng thuận tham gia nghiên cứu.

Bước 2: Thu thập thông tin về tiền căn, đặc điểm nhân trắc học.

Sau đó, loại trừ các ca thuộc tiêu chuẩn loại trừ.

Bước 3: Lấy mã bệnh nhân và thu thập mẫu máu tĩnh mạch gửi về cơ sở y tế.

Quy trình nghiên cứu



Lưu đồ 2.1: Lưu đồ quy trình nghiên cứu

2.5 Phương pháp phân tích số liệu

Thống kê mô tả

Các biến số định tính được mô tả bằng tần suất và tỉ lệ %.

Các biến số định lượng có phân phối bình thường hoặc gần bình thường (như tuổi, chiều cao, cân nặng, BMI,…) được mô tả bằng trung bình ± độ lệch chuẩn.

Các biến số định lượng có phân phối lệch (như kết quả các xét nghiệm sinh hoá máu) được mô tả bằng trung vị và tứ phân vị.

Thống kê phân tích

- Sử dụng phép kiểm Chi bình phương đối với các biến số định tính. Trong trường hợp có >20% số vọng trị <5 hoặc có vọng trị <1, thay bằng phép kiểm chính xác Fisher.
- Sử dụng phép kiểm t hai nhóm đối với các biến số định lượng có phân phối bình thường.
- Sử dụng phép kiểm phi tham số Wilcoxon ranksum đối với các biến số định lượng có phân phối lệch.

Mối liên quan giữa các đa hình Q141K (mô hình trội, mô hình lặn, và mô hình cộng gộp) với bệnh gút và đáp ứng điều trị được đánh giá bằng mô hình hồi quy logistic đơn biến với kết cuộc nhị giá (nhóm gút / nhóm chứng và (đáp ứng tốt/ kháng 1 phần). Kết quả được báo cáo bằng tỷ số số chênh (OR) và khoảng tin cậy (KTC) 95% cùng với giá trị p.

Đánh giá mối liên quan giữa các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng với bệnh gút bằng mô hình hồi quy logistic đơn biến với kết cuộc nhị giá (nhóm gút / nhóm chứng). Kết quả được báo cáo là OR, KTC 95% và giá trị p. Trong phân tích này, một vài chỉ số xét nghiệm có phân phối lệch phải nhiều (như AST, ALT, triglycerid, và CRP) được chuyển đổi log bằng cách sử dụng log-2 của giá trị thực tế để có phân phối gần bình thường trước khi đưa vào mô hình.

Các biến số có liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở các mô hình đơn biến ở trên được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến cùng với đa hình Q141K (mô hình trội, mô hình lặn, hoặc mô hình

cộng gộp) để kiểm soát yếu tố gây nhiễu tiềm năng với kết cuộc là đáp ứng điều trị. Kết quả được báo cáo bằng OR, KTC 95% và giá trị p của từng biến số có trong mô hình.

2.6 Đạo đức trong nghiên cứu: NC được chấp nhận bởi Hội đồng đạo đức trong NC y sinh học.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Xác định mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* và bệnh gút trên người Việt Nam

3.1.1 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

NC được thực hiện 12/2022–12/2024 trên 468 đối tượng (234 bệnh nhân gút , 234 đối tượng khỏe); Tuổi trung vị là 45 tuổi, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng (44 tuổi và 46 tuổi, p=0,970). Nhóm bệnh nhân gút có chỉ số khối cơ thể (BMI) trung bình cao hơn đáng kể so với nhóm chứng với tỉ lệ béo phì ở nhóm gút cao hơn gấp 3 lần (47,0% so với 13,7%). Về lối sống, tỉ lệ uống rượu bia ở nhóm gút cao hơn có ý nghĩa (44,0% so với 30,3%, p = 0,003), trong khi tỉ lệ hút thuốc lá không khác biệt. Các bệnh lý đồng mắc như tăng huyết áp và đái tháo đường chỉ xuất hiện ở nhóm bệnh nhân gút.

Các chỉ số cận lâm sàng của nhóm gút cho thấy nhóm bệnh có nồng độ glucose, creatinin, AST, ALT, cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-c và protein phản ứng C (CRP) cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,001). Ngược lại, mức lọc cầu thận ước tính (eGFR) và nồng độ HDL-c ở nhóm gút thấp hơn đáng kể (p < 0,001). Đặc biệt, nồng độ acid uric trung vị ở nhóm gút là 8,6 mg/dL, cao hơn rất nhiều so với mức 6,0 mg/dL ở nhóm chứng (p < 0,001).

3.1.2 Mối liên quan giữa biến thể Q141K gen ABCG2 với bệnh gút

Bảng 3.3: Mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* và bệnh gút

	N	Nhóm gút (n=234)	Nhóm chứng (n=234)	OR	KTC 95%	Giá trị p
Mô hình trội, n (%)	468					
CC		68 (29,1 %)	132 (56,4 %)	1	Nhóm chứng	
AA + AC		166 (70,9 %)	102 (43,6 %)	3,16	2,16; 4,65	**<0,001**
Mô hình lặn, n (%)	468					
AC + CC		181 (77,4 %)	219 (93,6 %)	1	Nhóm chứng	
AA		53 (22,6 %)	15 (6,4 %)	4,28	2,39; 8,09	**<0,001**
Mô hình cộng gộp, n (%)	468					
CC		68 (29,1 %)	132 (56,4 %)	1	Nhóm chứng	
AC		113 (48,3 %)	87 (37,2 %)	2,52	1,69; 3,79	**<0,001**
AA		53 (22,6 %)	15 (6,4 %)	6,85	3,68; 13,5	**<0,001**
Tần suất alen, n (%)	936					
C		249 (53,2 %)	351 (75,0 %)	1	Nhóm chứng	
A		219 (46,8 %)	117 (25,0 %)	2,59	1,95; 3,47	**<0,001**

- **Mô hình trội (AA+AC so với CC)**: Việc mang ít nhất một alen A làm tăng nguy cơ mắc bệnh gút lên 3,16 lần (KTC 95%: 2,16–4,65; p < 0,001).
- **Mô hình lặn (AA so với AC+CC)**: Kiểu gen đồng hợp tử AA làm tăng nguy cơ mắc bệnh lên 4,28 lần (KTC 95%: 2,39–8,09; p<0,001).

- **Mô hình cộng gộp (so với CC)**: Kết quả cho thấy hiệu ứng liều gen rõ rệt. Nguy cơ mắc bệnh tăng 2,52 lần ở người mang kiểu gen AC và tăng đến 6,86 lần ở người mang kiểu gen AA (cả hai đều có $p < 0,001$).
- Phân tích theo tần suất alen cũng khẳng định rõ vai trò của alen A trong việc gia tăng nguy cơ mắc bệnh gút. Tần suất alen A ở nhóm bệnh là 46,8%, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng là 25%, với OR = 2,59 (KTC 95%: 1,95–3,47; $p < 0,001$).

3.1.3 Phân tích hồi quy đơn biến giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với bệnh gút

Phân tích hồi quy logistic đơn biến cho thấy tuổi không liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ mắc bệnh gút (OR = 1,00; KTC 95%: 0,98–1,02; $p = 0,918$). Ngược lại, BMI là yếu tố nguy cơ quan trọng (OR = 1,54; KTC 95%: 1,39–1,71; $p < 0,001$), trong đó béo phì (BMI $\geq 25,0$ kg/m²) làm tăng nguy cơ mắc gút có ý nghĩa thống kê so với nhóm thiếu cân, trong khi nhóm thừa cân chưa đạt ý nghĩa. Hút thuốc lá không liên quan có ý nghĩa với bệnh gút, nhưng uống rượu bia làm tăng nguy cơ mắc bệnh (OR = 1,81; KTC 95%: 1,24–2,65; $p = 0,002$).

Về các chỉ số cận lâm sàng, nhiều yếu tố sinh hóa liên quan chặt chẽ với nguy cơ mắc gút, bao gồm tăng glucose (OR = 6,20), creatinin (OR = 1,05), CRP (OR = 2,53), men gan AST và ALT (OR lần lượt 3,23 và 3,36), cholesterol toàn phần (OR = 1,61), triglycerid (OR=6,69), LDL-c (OR = 2,01) và đặc biệt là acid uric huyết thanh (OR = 4,48) với $p < 0,001$. Ngược lại, eGFR (OR = 0,97) và HDL-c (OR = 0,09) có vai trò bảo vệ đối với bệnh gút. Những kết quả này cho thấy bệnh gút có liên quan mật thiết với tình trạng rối loạn chuyển hóa, suy giảm chức năng thận và phản ứng viêm hệ thống.

3.1.4 Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh gút trên các mô hình di truyền

Phân tích hồi quy logistic đa biến theo mô hình trội cho thấy người mang alen A làm tăng nguy cơ mắc gút với OR là 2,23 (KTC 95%:1,16–4,34; p = 0,017), độc lập với các yếu tố nguy cơ khác. Ngoài ra, một số biến lâm sàng và sinh hóa vẫn duy trì ý nghĩa thống kê sau hiệu chỉnh. Cụ thể, BMI (OR=1,33; KTC 95%: 1,14–1,56; p < 0,001). Thói quen uống rượu bia cũng làm tăng nguy cơ gút với OR 2,01 (KTC 95%: 1,01–4,06; p = 0,049).

Trong các chỉ số cận lâm sàng**,** glucose máu cho thấy liên quan rõ rệt với nguy cơ mắc bệnh gút với OR là 7,46 (KTC 95%: 3,92–15,3; p< 0,001). Creatinin máu (OR = 1,06; KTC 95%: 1,03–1,10; p<0,001). Triglycerid (log2) (OR=2,71; KTC 95%: 1,67–4,61; p < 0,001**)**, CRP (log2) (OR= 2,16; KTC 95%: 1,73–2,77; p < 0,001).

Ngược lại, một số biến khác không cho thấy sự liên quan có ý nghĩa sau hiệu chỉnh, bao gồm AST (p=0,208), HDL-c (p=0,301) và LDL-c (p = 0,372).

Ở mô hình lặn kiểu gen AA không liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ gút (OR= 2,54; KTC 95%: 0,99–6,75; p = 0,055). BMI tăng nguy cơ mắc gút (OR= 1,33; KTC 95%: 1,15–1,56; p < 0,001). Uống rượu bia có liên quan với nguy cơ cao hơn (OR = 1,88), tuy nhiên chưa đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,074).

Trong số các chỉ số cận lâm sàng, nhiều yếu tố vẫn duy trì ý nghĩa sau hiệu chỉnh như glucose máu (OR= 7,11; KTC 95%: 3,71–14,7; p<0,001); creatinin máu (OR = 1,06; KTC 95%: 1,03–1,10; p < 0,001); triglycerid (log2) (OR = 2,82; KTC 95%: 1,74–4,80; p < 0,001) và CRP (log2) (OR = 2,11; KTC 95%: 1,70–2,69; p < 0,001). Các chỉ số AST (p = 0,194), HDL-c (p = 0,330) và LDL-c (p = 0,343) không còn giữ được ý nghĩa sau hiệu chỉnh.

Tại mô hình cộng gộp kiểu gen AA làm tăng khả năng mắc gút lên 3,40 lần so với kiểu gen CC (KTC 95%: 1,25–9,57; p = 0,018). Bên

cạnh yếu tố di truyền, các yếu tố khác vẫn duy trì mối liên quan độc lập với bệnh gút, bao gồm: BMI cao (OR = 1,33), nồng độ glucose máu cao (OR = 7,28), creatinin cao (OR = 1,06), triglycerid cao (OR = 2,79), và CRP cao (OR = 2,13).

3.2 Đánh giá mối liên quan giữa biến thể Q141K và đáp ứng điều trị với allopurinol trên bệnh nhân gút người Việt Nam

3.2.1 Phân tích mối liên quan giữa biến thể Q141K với đáp ứng điều trị allopurinol trên các mô hình di truyền của toàn bộ dân số nghiên cứu và ở nhóm tuân thủ tốt

Bảng 3.13 Liên quan giữa biến thể Q141K với đáp ứng điều trị allopurinol trên toàn bộ mẫu (N=257)

	N	**Đáp ứng tốt (n=89)**	**Kháng 1 phần (n=168)**	**OR**	**KTC 95%**	**Giá trị p**
Mô hình trội, n (%)	257					
CC		35 (39,3 %)	49 (29,2 %)	1	Nhóm chứng	
AA + AC		54 (60,7 %)	119 (70,8 %)	0,64	0,37; 1,09	0,100
Mô hình lặn, n (%)	257					
AC + CC		78 (87,6 %)	130 (77,4 %)	1	Nhóm chứng	
AA		11 (12,4 %	38 (22,6 %)	0,48	0,22; 0,97	**0,050**
Mô hình cộng gộp, n (%)	257					
CC		35 (39,3%)	49 (29,2 %)	1	Nhóm chứng	
AC		43 (48,3 %)	81 (48,2 %)	0,74	0,42; 1,32	0,308
AA		11 (12,4 %)	38 (22,6 %)	0,41	0,18; 0,88	**0,027**
Tần suất alen, n (%)	514					
C		113 (63,5 %)	179 (53,3 %)	1	Nhóm chứng	
A		65 (36,5 %)	157 (46,7 %)	0,66	0,45; 0,95	**0,027**

Trong tổng số 257 bệnh nhân, có 89 trường hợp đáp ứng tốt (UA < 6 mg/dL) và 168 trường hợp kháng một phần (UA ≥ 6 mg/dL).

Ở mô hình trội, nhóm mang ít nhất một alen A có tỉ lệ kháng một phần cao hơn (70,8% so với 60,7%), tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê (OR = 0,64; KTC 95%: 0,37–1,09; p = 0,100).

Ở mô hình lặn, tỉ lệ kháng một phần ở bệnh nhân mang kiểu gen AA cao hơn (22,6% so với 12,4%), sự khác biệt đạt ngưỡng ý nghĩa thống kê với OR = 0,48 (KTC 95%: 0,22–0,97; p = 0,050).

Ở mô hình cộng gộp, so với nhóm CC, nhóm AC không có sự khác biệt có ý nghĩa về đáp ứng điều trị (OR = 0,74; p = 0,308). Trong khi đó, nhóm AA có tỉ lệ kháng một phần cao hơn (OR 0,41; KTC 95%: 0,18–0,88; p = 0,027).

Phân tích tần suất alen cho thấy alen A xuất hiện nhiều hơn ở nhóm kháng một phần (46,7% so với 36,5%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê (OR = 0,66; KTC 95%: 0,45–0,95; p = 0,027).

Bảng 3.14 Liên quan giữa biến thể Q141K với đáp ứng điều trị allopurinol ở nhóm tuân thủ tốt (N=115)

	N	**Đáp ứng tốt (n=56)**	**Kháng 1 phần (n=59)**	**OR**	**KTC 95%**	**Giá trị p**
Mô hình trội, n (%)	115					
CC		21 (37,5 %)	11 (18,6 %)	1	Nhóm chứng	
AA + AC		35 (62,5 %)	48 (81,4 %)	0,38	0,16; 0,88	**0,026**
Mô hình lặn, n (%)	115					
AC + CC		48 (85,7 %)	43 (72,9 %)	1	Nhóm chứng	
AA		8 (14,3 %)	16 (27,1 %)	0,45	0,17; 1,12	0,095
Mô hình cộng gộp, n (%)	115					
CC		21 (37,5 %)	11 (18,6 %)	1	Nhóm chứng	
AC		27 (48,2 %)	32 (54,2 %)	0,44	0,18; 1,06	0,073
AA		8 (14,3 %)	16 (27,1 %)	0,26	0,08; 0,78	**0,019**
Tần suất alen, n (%)	230					
C		69 (61,6 %)	54 (45,8 %)	1	Nhóm chứng	
A		43 (38,4 %)	64 (54,2 %)	0,53	0,31; 0,89	**0,017**

Kết quả phân tích mối liên quan giữa biến thể Q141K của gen ABCG2 và đáp ứng điều trị với allopurinol (đánh giá qua mức acid uric huyết thanh) trên 115 bệnh nhân (56 bệnh nhân đáp ứng tốt với UA < 6 mg/dL, và 59 bệnh nhân kháng một phần với UA > 6 mg/dL). Ở mô hình trội, nhóm đáp ứng tốt có tỉ lệ kiểu gen AA + AC thấp hơn đáng kể so với nhóm kháng một phần (62,5% so với 81,4%), với mối liên quan có ý nghĩa thống kê (OR = 0,38; KTC 95%: 0,16–0,88; p=0,026).

Trong mô hình lặn, kiểu gen AA gặp ở nhóm kháng một phần (27,1%) nhiều hơn nhóm đáp ứng tốt (14,3%), tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt mức ý nghĩa thống kê (OR = 0,45; KTC 95%: 0,17–1,12; p=0,095).

Trong mô hình cộng gộp, kiểu gen AA có liên quan đáng kể với khả năng đáp ứng kém với điều trị (OR = 0,26; KTC 95%: 0,08–0,78; p = 0,019). Trong khi đó, kiểu gen AC cho thấy xu hướng tương tự nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (OR = 0,44; KTC 95%: 0,18–1,06; p=0,073).

Phân tích dựa trên tần suất alen cũng cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa alen A với đáp ứng điều trị kém hơn. Tần suất alen A ở nhóm kháng một phần (54,2 %) cao hơn rõ rệt so với nhóm đáp ứng tốt (38,4 %), với OR = 0,53 (KTC 95%: 0,28–0,87; p = 0,017).

3.2.3 Phân tích hồi quy đa biến mối liên quan giữa các mô hình di truyền với đáp ứng điều trị allopurinol ở nhóm tuân thủ tốt

Phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy biến thể gen *ABCG2* có liên quan độc lập đến đáp ứng điều trị allopurinol. Theo mô hình trội, bệnh nhân mang ít nhất một alen A có khả năng đáp ứng kém hơn so với nhóm mang kiểu gen CC (OR = 0,35; KTC 95%: 0,13–0,88; p=0,031). Trong mô hình cộng gộp, kiểu gen AA làm giảm đáng kể

khả năng đáp ứng điều trị so với kiểu gen CC (OR = 0,24; KTC 95%: 0,07–0,82; p = 0,025), trong khi kiểu gen AC chỉ có xu hướng đáp ứng kém hơn nhưng chưa đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,074). Ở mô hình lặn, kiểu gen AA cũng có xu hướng liên quan đến đáp ứng kém, tuy nhiên chưa đạt ý nghĩa thống kê (p = 0,123).

Bên cạnh yếu tố di truyền, liều allopurinol là yếu tố dự báo mạnh và nhất quán trong tất cả các mô hình. Bệnh nhân sử dụng liều 300 mg có khả năng đáp ứng điều trị tốt hơn rõ rệt so với nhóm dùng liều 150 mg, với OR dao động từ 7,64 đến 7,98 (p < 0,001).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1 Xác định mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* và bệnh gút trên người Việt Nam

4.1.1 Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm bệnh nhân gút có xu hướng bất thường về chuyển hóa, đặc trưng bởi chỉ số BMI, rối loạn lipid máu, tăng glucose máu và suy giảm chức năng thận cao hơn. Kết quả này nhấn mạnh vai trò của các yếu tố nguy cơ tim mạch và chuyển hóa trong bệnh sinh của bệnh gút. Gánh nặng bệnh tật do gút đang gia tăng trên toàn cầu, đặc biệt ở các khu vực có sự thay đổi nhanh về lối sống và các yếu tố nguy cơ chuyển hóa như béo phì. Đây là cơ sở quan trọng để xây dựng các chiến lược phòng ngừa, điều trị toàn diện bệnh gút trên lâm sàng. và quản lý bệnh gút hiệu quả tại Việt Nam.

4.1.2 Mối liên quan giữa biến thể Q141K gen ABCG2 với bệnh gút

Nghiên cứu của chúng tôi đã phân tích mối liên quan giữa biến thể Q141K của gen *ABCG2* với nguy cơ mắc bệnh gút dựa trên các mô hình di truyền khác nhau, cho thấy hiệu ứng liều – gen. Kết quả NC

củng cố bằng chứng trước đây cho rằng alen A của biến thể Q141K liên quan chặt chẽ với nguy cơ mắc bệnh gút.

Trong mô hình cộng gộp, nguy cơ mắc bệnh tăng dần từ kiểu gen dị hợp tử AC (OR = 2,52) đến đồng hợp tử AA (OR = 6,85) so với kiểu gen CC. Sự phân tầng rõ rệt về nguy cơ này nhấn mạnh hiệu ứng cộng gộp của alen A trong việc làm tăng nguy cơ mắc bệnh gút, phù hợp với kết quả của các phân tích trước đây về vai trò của alen này trong cơ chế bệnh sinh của bệnh gút. Nghiên cứu của Yamagishi. K và cộng sự cho thấy OR mắc gút là 1,37 cho kiểu gen AC và 4,37 cho kiểu gen AA so với CC (p = 0,001). Dong.Z và cộng sự trong một phân tích tổng hợp đã tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với mô hình cộng gộp (p < 0,001). Kết quả (OR = 4,10, p < 0,001 trong AA so với CC; OR = 1,71, p < 0,001 trong AC so với CC) cho thấy tác dụng của mỗi bản sao alen đột biến là đáng kể và tác dụng của AA mạnh hơn AC trong việc gây ra bệnh gút.

4.1.3 Phân tích hồi quy đơn biến giữa biến thể Q141K với các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến gút

Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy tuổi không liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ mắc bệnh gút, có thể do ảnh hưởng của tuổi chủ yếu thông qua các yếu tố trung gian như suy giảm chức năng thận, rối loạn chuyển hóa và tình trạng viêm mạn tính. Ngược lại, BMI có mối liên quan rõ rệt với gút, trong đó béo phì làm tăng nguy cơ mắc bệnh, phù hợp với cơ chế kháng insulin, giảm thải urat và tăng viêm hệ thống. Trong các yếu tố lối sống, hút thuốc lá không liên quan có ý nghĩa thống kê, trong khi uống rượu bia làm tăng nguy cơ gút do làm tăng sản xuất acid lactic và giảm thải urat qua thận.

Các chỉ số sinh hóa cho thấy mối liên quan mạnh với bệnh gút. Tăng glucose máu, tăng creatinin, giảm eGFR và tăng CRP phản ánh vai trò của kháng insulin, suy giảm chức năng thận và tình trạng viêm trong cơ chế bệnh sinh. Các rối loạn lipid máu, đặc biệt tăng triglycerid, cholesterol toàn phần và LDL-c, làm tăng nguy cơ gút, trong khi HDL-c có vai trò bảo vệ. Ngoài ra, tăng men gan có thể liên quan đến rối loạn chuyển hóa và tích tụ mỡ gan. Nồng độ acid uric huyết thanh cao là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất, phù hợp với cơ chế bệnh sinh cốt lõi của gút.

4.1.4 Phân tích hồi quy đa biến các yếu tố liên quan đến bệnh gút trên các mô hình di truyền

Phân tích hồi quy logistic theo các mô hình di truyền cho thấy biến thể Q141K của gen *ABCG2* liên quan có ý nghĩa với nguy cơ mắc bệnh gút. Người mang alen A làm tăng nguy cơ mắc bệnh theo mô hình trội (OR = 2,23; p = 0,017), và kiểu gen AA làm tăng nguy cơ rõ rệt theo mô hình cộng gộp (OR = 3,4; p = 0,018), cho thấy tác động di truyền biểu hiện mạnh hơn ở trạng thái đồng hợp tử. Mặc dù mô hình lặn chưa đạt ý nghĩa thống kê, xu hướng tăng nguy cơ vẫn được ghi nhận, phù hợp với các nghiên cứu GWAS cho thấy biến thể Q141K đóng vai trò quan trọng trong rối loạn vận chuyển urat và cơ chế bệnh sinh gút.

Bên cạnh yếu tố di truyền, các yếu tố chuyển hóa và viêm cũng liên quan độc lập với nguy cơ gút. BMI tăng, glucose máu tăng, creatinin tăng, triglycerid tăng và CRP tăng đều làm tăng nguy cơ mắc bệnh, phản ánh vai trò của béo phì, kháng insulin, suy giảm chức năng thận, rối loạn lipid và viêm mạn tính trong cơ chế bệnh sinh gút. Ngược lại, AST, HDL-c và LDL-c không còn ý nghĩa thống kê trong mô hình đa biến, cho thấy không phải là yếu tố nguy cơ độc lập.

4.2. Đánh giá mối liên quan giữa biến thể Q141K và đáp ứng điều trị với allopurinol trên bệnh nhân gút người Việt Nam

4.2.1 Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu theo phân nhóm nồng độ oxypurinol

So sánh hai nhóm bệnh nhân gút theo nồng độ oxypurinol huyết tương cho thấy nhóm ≥20 µmol/L có tuổi cao hơn và sử dụng liều allopurinol cao hơn, phản ánh vai trò của tuổi và liều dùng trong việc ảnh hưởng đến nồng độ thuốc. Nhóm này cũng có chức năng thận kém hơn (ure, creatinin cao hơn và eGFR thấp hơn), phù hợp với cơ chế oxypurinol được thải trừ chủ yếu qua thận. Đồng thời, nhóm có nồng độ oxypurinol cao hơn có nồng độ acid uric huyết thanh thấp hơn rõ rệt, cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa nồng độ oxypurinol và hiệu quả điều trị.

Ngoài ra, cholesterol toàn phần, triglycerid và LDL-c thấp hơn ở nhóm oxypurinol cao, trong khi men gan và CRP không khác biệt giữa hai nhóm. Những kết quả này cho thấy định lượng oxypurinol là chỉ dấu hữu ích để đánh giá tuân thủ, hiệu quả điều trị và hỗ trợ cá thể hóa liều allopurinol, đặc biệt ở những bệnh nhân kiểm soát acid uric chưa đạt mục tiêu.

4.2.2 Phân tích mối liên quan giữa biến thể Q141K với đáp ứng điều trị allopurinol trên các mô hình di truyền của toàn bộ dân số nghiên cứu và theo từng phân nhóm tuân thủ điều trị

Kết quả nghiên cứu trên toàn bộ mẫu cho thấy alen A của biến thể *ABCG2* Q141K có liên quan đến đáp ứng kém với allopurinol. Trong mô hình lặn và mô hình cộng gộp, kiểu gen AA làm tăng rõ rệt nguy cơ không đạt mục tiêu acid uric (OR = 0,48 và 0,41; $p \leq 0,05$), đồng thời tần suất alen A cao hơn có ý nghĩa ở nhóm kháng một phần (46,7%

so với 36,5%; p = 0,027). Các kết quả này phù hợp với các nghiên cứu GWAS và nghiên cứu dịch tễ di truyền quốc tế, khẳng định biến thể Q141K làm giảm chức năng vận chuyển của protein ABCG2, từ đó ảnh hưởng đến hiệu quả hạ urat của allopurinol.

Trong phân nhóm tuân thủ tốt, mối liên quan giữa biến thể *ABCG2* Q141K và đáp ứng kém được thể hiện rõ hơn, đặc biệt ở mô hình trội và cộng gộp (OR = 0,38 và 0,26; p < 0,05), củng cố vai trò của yếu tố di truyền khi điều trị được tối ưu. Ngược lại, ở phân nhóm tuân thủ kém, mặc dù có xu hướng tương tự, các mối liên quan không đạt ý nghĩa thống kê, nhiều khả năng do ảnh hưởng của cỡ mẫu nhỏ và sự biến thiên nồng độ thuốc do không tuân thủ điều trị.

4.2.3. Phân tích hồi quy đa biến mối liên quan giữa các mô hình di truyền với đáp ứng điều trị allopurinol ở nhóm tuân thủ tốt

Ở nhóm tuân thủ tốt, biến thể *ABCG2* Q141K và liều allopurinol là hai yếu tố quyết định chính đến đáp ứng điều trị, với kiểu gen AA làm giảm đáng kể khả năng đạt mục tiêu acid uric và liều 300 mg là yếu tố cải thiện đáp ứng mạnh nhất. Những kết quả này khẳng định vai trò quan trọng của yếu tố di truyền, chuẩn liều và tuân thủ điều trị, đồng thời cung cấp cơ sở cho chiến lược điều trị cá thể hóa ở bệnh nhân gút, bao gồm cân nhắc sàng lọc di truyền và tối ưu hóa phác đồ hạ urat.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện theo hai mục tiêu. Mục tiêu một trên 468 đối tượng (234 ca bệnh và 234 ca chứng) và mục tiêu hai gồm 257 đối tượng tại Bệnh viện Quân y 175 từ tháng 12/2022 đến tháng 12/2024 cho kết quả như sau:

1. Mối liên quan giữa biến thể Q141K gen *ABCG2* và bệnh gút

- Tần suất alen A ở nhóm bệnh là 46,8%, cao hơn đáng kể so với nhóm chứng là 25,0%, với OR = 2,59 (KTC 95%: 1,95–3,47) (p<0,001).

- **Có hiệu ứng liều gen rõ rệt:** nguy cơ thấp nhất ở **CC**, tăng ở **AC**, và **cao nhất ở AA**.

♦ Mô hình trội (AA+AC vs CC): OR = 3,16 (95% CI: 2,16–4,65), p < 0,001.

♦ Mô hình lặn (AA vs AC+CC): OR = 4,28 (95% CI: 2,39–8,09), p < 0,001.

♦ Mô hình cộng gộp (so với CC):

AA: OR = 6,85 (95% CI: 3,68–12,74), p < 0,001.

AC: OR = 2,52 (95% CI: 1,69–3,79), p < 0,001.

- Phân tích hồi quy đơn biến cho thấy các yếu tố như **BMI, uống rượu bia, rối loạn chuyển hóa (glucose, triglycerid, LDL-c), viêm (CRP), chức năng thận (creatinin/eGFR), men gan (AST, ALT)** và **acid uric** đều liên quan có ý nghĩa thống kê với gút.

- Alen nguy cơ **A** của ***ABCG2* Q141K** liên quan tăng nguy cơ gút (mạnh nhất ở **AA**), độc lập với các yếu tố **BMI**, glucose, triglycerid, CRP, creatinin.

2. Đánh giá mối liên quan giữa biến thể Q141K và đáp ứng điều trị với allopurinol

- Tỉ lệ tuân thủ điều trị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 44,7%

- Kiểu gen **AA** và **alen A** liên quan đến đáp ứng kém (kháng 1 phần) với allopurinol. Bệnh nhân mang kiểu gen AA có đáp ứng với allopurinol kém hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm mang kiểu gen CC (OR = 0,24; KTC 95%: 0,07–0,82).

- Mối liên quan giữa kiểu gen và đáp ứng điều trị **chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm tuân thủ tốt**.

KIẾN NGHỊ

1. Mở rộng nghiên cứu toàn bộ hệ gen, khảo sát thêm các biến thể khác có liên quan đến bệnh gout bên cạnh biến thể Q141K gen *ABCG2*.
2. Cần kiểm soát các yếu tố dự báo đáp ứng kém với điều trị như các chỉ số sinh hóa, tình trạng bệnh lý đi kèm. Thực hiện thêm các nghiên cứu theo dõi dọc để thấy rõ mối quan hệ nhân quả từ đó đưa ra chiến lược can thiệp phù hợp.
3. Tiến hành các nghiên cứu đa trung tâm về dược động học- dược lực học tại Việt Nam để làm rõ tác động của Q141K lên nồng độ oxypurinol và đáp ứng điều trị. Đánh giá hiệu quả- chi phí của việc sàng lọc Q141K trong quản lý bệnh gút.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU

1. Nguyen KP, Le LHG, Do MD, et al. Association of the *ABCG2* Q141K variant with gout in Kinh Vietnamese: a cross-sectional study. *Clinical rheumatology*. 2025 Aug 26. doi: 10.1007/s10067-025-07656-w. PubMed PMID: 40858881; eng.