

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

--oOo--

TRẦN THANH TUẤN

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

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

--oOo--

TRẦN THANH TUẤN

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

CHUYÊN NGÀNH: NỘI TIM MẠCH

MÃ SỐ: 67720141

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

PGS. TS CHÂU NGỌC HOA

THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH, NĂM 2024

LỜI CAM ĐOAN

Tôi cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận văn là hoàn toàn trung thực và chưa từng được công bố trong bất cứ công trình nghiên cứu khoa học nào khác.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 2 tháng 12 năm 2024

Tác giả

Trần Thanh Tuấn

MỤC LỤC

LỜI CAM ĐOAN	i
MỤC LỤC	ii
DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT	iv
DANH MỤC CÁC BẢNG	vii
DANH MỤC CÁC HÌNH	x
DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ	xi
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ	xi
MỞ ĐẦU	1
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU	3
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1 Tăng huyết áp nguyên phát.....	4
1.2 Hệ thống Renin-Angiotensiogen và Tăng huyết áp.....	9
1.3 Các gen của RAS có liên quan với Tăng huyết áp trong nghiên cứu....	12
1.4 Các nghiên cứu về các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C.....	23
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP	35
2.1 Thiết kế nghiên cứu:	35
2.2 Đối tượng nghiên cứu	35
2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu	36
2.4 Cỡ mẫu nghiên cứu	36
2.5 Xác định các biến số trong nghiên cứu.....	38
2.6 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu.....	43
2.7 Quy trình nghiên cứu	51
2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu	56
2.9 Đạo đức trong nghiên cứu.....	57
CHƯƠNG 3: CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	58
3.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu	58

3.2 Đặc điểm về kiểu gen, alen của các SNP trong nhóm Tăng huyết áp và không Tăng huyết áp.....	62
3.3 Đặc điểm bệnh nhân theo kiểu gen trong nhóm Tăng huyết áp và nhóm không Tăng huyết áp.....	68
3.4 Đặc điểm các trị số huyết áp theo kiểu gen trong nhóm Tăng huyết áp và nhóm không Tăng huyết áp	72
3.5 Các yếu tố liên quan với Tăng huyết áp	74
3.6 Phân tích hồi qui đa biến giữa các SNP của các gen RAS và các yếu tố nguy cơ gây Tăng huyết áp	76
3.7 Mô hình tương tác đa gen với Tăng huyết áp	79
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	84
4.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu	84
4.2 Tần suất kiểu gen và alen của các SNP	90
4.3 Kiểu gen của các biến thể và trị số huyết áp.....	101
4.4 Nguy cơ tăng huyết áp của các SNP	104
4.5 Mô hình đa gen với Tăng huyết áp	112
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	115
KẾT LUẬN	116
KIẾN NGHỊ.....	118
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ.....	119
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1: PHÁC ĐỒ CHẨN ĐOÁN TĂNG HUYẾT ÁP 2015	
PHỤ LỤC 2: BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU	
PHỤ LỤC 3: BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU	

DANH MỤC TỪ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ ANH VIỆT

Viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ACE	Angiotensin converting enzyme	
AGT	Angiotensinogen	
Ang I	Angiotensin I	
Ang II	Angiotensin II	
AGTR1	Angiotensin II receptor type 1	Thụ thể Angiotensin II loại 1
ASO – PCR	Alen-Specific Oligonucleotide Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi sử dụng oligonucleotide đặc hiệu cho alen
BK	Bradykinin	
BMI	Body mass index	Chỉ số khối cơ thể
BSA	Body Surface Area	Diện tích cơ thể
DbSNP	Single Nucleotide Polymorphism Database	Cơ sở dữ liệu đa hình đơn nucleotide
Cholesterol TP		Cholesterol toàn phần
DNA	Axit deoxyribonucleic	
ĐTĐ		Đái tháo đường
eGFR	estimated Glomerular Filtration Rate	Độ lọc cầu thận ước đoán
ET-1	Endothelin-1	
GWAS	Genome wide association study	Nghiên cứu tương quan toàn bộ hệ gen
HATT		Huyết áp tâm thu
HATTr		Huyết áp tâm trương
HbA1c	Glycated hemoglobin	Hemoglobin A1c
HDL-c	High Density Lipoprotein – cholesterol	Lipoprotein – cholesterol tỉ trọng cao

HWE	Hardy Weinberg equilibrium	Cân bằng Hardy Weinberg
IVSd	InterVentricular Septum diastolic	Bề dày vách liên thất thì tâm trương
IVSs	InterVentricular Septum systolic	Bề dày vách liên thất thì tâm thu
KTC95%		Khoảng tin cậy 95%
KTHA		Không Tăng huyết áp
LDL-c	Low Density Lipoprotein – cholesterol	Lipoprotein – cholesterol tỉ trọng thấp
NCBI	National Center for Biotechnology Information	Trung tâm Thông tin Công nghệ Sinh học Quốc gia
NHANES III	The Third National Health and Nutrition Examination Survey	Khảo sát kiểm tra sức khỏe và dinh dưỡng quốc gia lần thứ ba
NST		Nhiễm sắc thể
NMCT		Nhồi máu cơ tim
LVIDd	Left Ventricular Internal Diastolic Dimension	Đường kính thất trái cuối tâm trương
LVIDs	Left Ventricular Internal Systolic Dimension	Đường kính thất trái thì tâm thu
LVPWd	Left Ventricular Posterior Wall Diastolic	Bề dày thành sau thất trái thì tâm trương
LVPWs	Left Ventricular Posterior Wall Systolic	Bề dày thành sau thất trái thì tâm thu
LVM	Left Ventricular Mass	Khối cơ thất trái
LVMI	Left Ventricular Mass Index	Chỉ số khối cơ thất trái
OR	Odds ratio	Tỉ số chênh
PCR	Polymerase Chain Reaction	Phản ứng chuỗi polymerase

PCR-RFLP	Polymerase Chain Reaction – Restriction fragment length polymorphism	Phản ứng chuỗi polymerase xác định đa hình với đoạn cắt giới hạn
PTC	Premature terminal codon	Bộ ba kết thúc sớm
RAS	Renin Angiotensin System	Hệ Renin – Angiotensin
SNP	Single Nucleotide Polymorphism	Đa hình đơn nucleotide
Sv		So với
THA		Tăng huyết áp
TP.HCM		Thành Phố Hồ Chí Minh
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế thế giới

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Các nghiên cứu của SNP M235T với THA nguyên phát	26
Bảng 1.2. Các nghiên cứu SNP I/D với THA nguyên phát	30
Bảng 1.3. Các nghiên cứu SNP A1166C với THA nguyên phát	33
Bảng 2.1. Tần suất các kiểu gen trong dân số chung	37
Bảng 2.2. Tính cỡ mẫu dựa theo các nghiên cứu theo từng biến thể	37
Bảng 2.3. Trình tự nuleotide của các đoạn môi xuôi và môi ngược	47
Bảng 2.4. Nguyên nhân và cách xác định nguyên nhân gây THA thứ phát	52
Bảng 3.1. Đặc điểm về các yếu tố nhân trắc giữa nhóm THA và KTHA	59
Bảng 3.2. Đặc điểm về các chỉ số huyết áp và tần số mạch ở nhóm THA và KTHA	59
Bảng 3.3. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm THA và KTHA	60
Bảng 3.4. Tần suất các rối loạn chuyển hoá ở nhóm THA và KTHA	61
Bảng 3.5. Đặc điểm về chức năng thận của nhóm THA và KTHA	61
Bảng 3.6. Đặc điểm về khối cơ thất trái của nhóm THA và KTHA	62
Bảng 3.7. Phân tích cân bằng di truyền quần thể HWE của SNP M235T	63
Bảng 3.8. Phân tích cân bằng di truyền quần thể HWE của biến thể I/D	65
Bảng 3.9. Phân tích cân bằng HWE của SNP A1166C	67
Bảng 3.10. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ THA theo kiểu gen M235T các nhóm. ...	68
Bảng 3.11. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ theo kiểu gen của biến thể I/D trong nhóm THA	69
Bảng 3.12. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ theo kiểu gen của biến thể I/D trong nhóm KTHA	70
Bảng 3.13. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ THA theo kiểu gen của SNP A1166C trong nhóm THA và KTHA	71
Bảng 3.14. Trị số huyết áp ở các kiểu gen trong nhóm THA và KTHA.	72
Bảng 3.15. Trị số huyết áp ở các kiểu gen của biến thể I/D ở nhóm THA	73
Bảng 3.16. Trị số huyết áp ở các kiểu gen của biến thể I/D ở nhóm KTHA	73
Bảng 3.17. Trị số huyết áp ở các kiểu gen của SNP A1166C	73

Bảng 3.18. Các yếu tố nguy cơ với THA.....	74
Bảng 3.19. Nguy cơ THA theo kiểu gen và alen của M235T.....	75
Bảng 3.20. Nguy cơ THA theo kiểu gen và alen của I/D	75
Bảng 3.21. Nguy cơ THA theo kiểu gen và alen của A1166C	76
Bảng 3.22. Phân tích hồi qui đa biến với biến thể I/D có mô hình 3 kiểu gen	77
Bảng 3.23. Phân tích hồi qui đa biến với mô hình đồng trội của biến thể I/D.....	78
Bảng 3.24. Phân tích hồi qui đa biến với mô hình đồng lặn của biến thể I/D	79
Bảng 3.25. Tần suất các kiểu gen đơn bội	80
Bảng 3.26. Nguy cơ THA của các kiểu gen đơn bội	81
Bảng 3.27. Nguy cơ THA của nhóm mang kiểu gen đơn bội TT/DD so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD	81
Bảng 3.28. Phân tích hồi qui đa biến nguy cơ THA theo kiểu gen đơn bội	82
Bảng 3.29. Phân tích hồi qui đa biến nguy cơ THA giữa nhóm có kiểu gen đơn bội TT/DD và không có kiểu gen đơn bội TT/DD.....	83
Bảng 4.1. So sánh các yếu tố nguy cơ tim mạch với các tác giả	86
Bảng 4.2. So sánh kết quả về tỉ lệ rối loạn lipid máu ở các nghiên cứu khác.....	88
Bảng 4.3. Tần suất kiểu gen và alen của SNP M235T ở nhóm THA trong các nghiên cứu.....	92
Bảng 4.4. Tần suất kiểu gen và alen của SNP M235T ở nhóm KTHA trong các nghiên cứu	93
Bảng 4.5. Tần suất kiểu gen và alen của biến thể I/D ở nhóm THA trong các nghiên cứu.....	95
Bảng 4.6. Tần suất kiểu gen và alen của biến thể I/D nhóm KTHA trong các nghiên cứu.....	97
Bảng 4.7. Tần suất kiểu gen và alen của SNP A1166C nhóm THA trong các nghiên cứu.....	99
Bảng 4.8. Tần suất kiểu gen và alen của SNP A1166C ở nhóm KTHA trong các nghiên cứu	100
Bảng 4.9. OR của kiểu gen và alen của SNP M235T trong các nghiên cứu	106

Bảng 4.10. OR của SNP I/D với các nghiên cứu khác	108
Bảng 4.11. OR của SNP A1166C với THA trong các nghiên cứu	111
Bảng 4.12. Tỷ lệ kiểu gen đơn bội TT/DD ở nhóm THA và KTHA.....	113

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Hệ thống Renin-Angiotensinogen.....	10
Hình 1.2. Cấu trúc NST số 1 và vị trí gen AGT	12
Hình 1.3. Vị trí các SNP thường gặp trên gen AGT	13
Hình 1.4. Sự thay thế nucleotide và acid amin tại vị trí codon 235.....	13
Hình 1.5. Cấu trúc nhiễm sắc thể số 17 và vị trí của gen ACE.....	16
Hình 1.6. Cấu trúc của protein ACE xuyên màng	16
Hình 1.7. Cấu trúc alen I và alen D của biến thể I/D trên gen ACE	17
Hình 1.8. Cấu trúc ACE với alen D (a) và với alen I (b,c,d,e,f,g)	17
Hình 1.9. Gen AGTR1 trên NST số 3.....	21
Hình 1.10. Cấu trúc thụ thể Angiotensin II loại 1.....	21
Hình 1.11. SNP A1166C trên gen AGTR1	22
Hình 1.12. Gen AGTR1 và cơ chế tác động của SNP A1166C.....	22
Hình 2.1. Trình tự nucleotide của gen AGT	45
Hình 2.2. Trình tự nucleotide của gen AGTR1	46
Hình 2.3. Trình tự nucleotide của gen ACE	46
Hình 2.4. Kết quả PCR của SNP M235T.....	48
Hình 2.5. Kết quả điện di của SNP A1166C.....	49
Hình 2.6. Kết quả điện di của SNP I/D	50

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Tỷ lệ THA khởi phát sớm ở thể hệ thứ 3	8
Biểu đồ 1.2. Nồng độ AGT trong máu theo kiểu gen của SNP M235T	15
Biểu đồ 1.3. Nồng độ ACE trong máu theo kiểu gen của biến thể I/D.....	19
Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi trong dân số nghiên cứu	58
Biểu đồ 3.2. Tần suất các kiểu gen của SNP M235T trong các nhóm.....	62
Biểu đồ 3.3. Tần suất các alen của SNP M235T trong các nhóm.....	63
Biểu đồ 3.4. Tần suất các kiểu gen của biến thể I/D trong các nhóm.....	64
Biểu đồ 3.5. Tần suất các alen của biến thể I/D trong các nhóm.....	65
Biểu đồ 3.6. Tần suất các kiểu gen của SNP A1166C trong các nhóm	66
Biểu đồ 3.7. Tần suất các alen của SNP A1166C trong các nhóm	67

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Cơ chế của sự hình thành tăng huyết áp	11
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiếp nhận và thu thập số liệu	54

MỞ ĐẦU

Tăng huyết áp là bệnh phổ biến trên toàn thế giới. Sự phát triển của kinh tế xã hội cùng với sự già đi của dân số, lối sống không lành mạnh kết hợp với sự gia tăng của tình trạng thừa cân - béo phì đang làm cho bệnh có khuynh hướng ngày càng gia tăng và tuổi khởi phát ngày một trẻ. Tổ chức Y tế thế giới ước tính từ năm 2000 đến năm 2025 tỉ lệ tăng huyết áp sẽ tăng lên khoảng 60%, lên đến 1,56 tỷ người trên toàn cầu.¹ Tại Việt Nam, các khảo sát quốc gia về giám sát các yếu tố nguy cơ bệnh không lây nhiễm cho thấy tần suất tăng huyết áp tại Việt Nam đang tăng nhanh từ 2 – 6 lần trong vòng 10 năm qua.² Chương trình May Measure Month vào năm 2017 cho thấy tỉ lệ người mắc tăng huyết áp ghi nhận là 28,7%.³ Kết quả của chương trình này vào năm 2018 và 2019 cũng cho thấy tỉ lệ tăng huyết áp đang gia tăng với tỉ lệ lần lượt là 30,3% và 33,8%.^{4,5}

Tăng huyết áp nguyên phát thường gặp nhất, chiếm 90 – 95% trường hợp tăng huyết áp.⁶ Tăng huyết áp nguyên phát là tình trạng trị số huyết áp tăng lên nhưng không có một nguyên nhân rõ ràng giải thích cho sự gia tăng của trị số huyết áp. Hiện nay, các tác giả thống nhất sự xuất hiện của tăng huyết áp nguyên phát là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố cá nhân, yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Trong đó ảnh hưởng của di truyền ước lượng khoảng 30 – 50%.⁷ Các nghiên cứu cho thấy có nhiều vị trí di truyền, mỗi vị trí đều có tác động đến huyết áp của dân số chung.⁸ Nhiều gen có tác động lên huyết áp, và thể hiện bằng sự thay đổi tác động khi có hiện diện một yếu tố môi trường, đây được xem là cơ chế sinh bệnh học của tăng huyết áp.⁹

Trong những năm gần đây, các báo cáo ghi nhận có khoảng 150 gen có liên quan đến tăng huyết áp theo nhiều con đường khác nhau, đặc biệt là các gen liên quan đến hệ thống Renin – Angiotensinogen.¹⁰ Đây là hệ thống giữ vai trò quan trọng trong việc điều hoà huyết áp và liên quan đến bệnh lý tăng huyết áp. Vị trí của các gen này cũng như những biến đổi trên gen đã được xác định, trong đó biến thể M235T của gen tổng hợp Angiotensinogen (gen *AGT*), biến thể I/D của gen tổng hợp men chuyển

Angiotensin (gen *ACE*) và biến thể A1166C của gen tổng hợp thụ thể Angiotensin II loại 1 (gen *AGTR1*) được quan tâm và nghiên cứu nhiều nhất.

Nhiều công trình nghiên cứu trên thế giới đã được thực hiện nhằm mô tả tần suất của các kiểu gen của các biến thể gen này trong các quần thể dân số thuộc các dân tộc và các khu vực địa lý khác nhau. Kết quả nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa những biến thể của các gen thuộc hệ thống Renin – Angiotensinogen với tăng huyết áp nguyên phát.¹¹⁻¹⁴ Bên cạnh đó, sự xuất hiện của các biến thể này cũng làm tăng nguy cơ phì đại thất trái, suy tim và nhồi máu cơ tim cấp.¹⁵⁻¹⁷ Chính vì vậy, việc xác định các biến thể của các gen thuộc hệ thống Renin – Angiotensinogen giúp đánh giá nguy cơ tăng huyết áp và tiên đoán các biến cố tim mạch.

Tại Việt Nam, các biến thể này cũng đã được quan tâm, khảo sát tần suất và mối liên quan với các bệnh lý như đái tháo đường, tiền sản giật – sản giật và nhồi máu cơ tim.¹⁸⁻²⁰ Tuy nhiên, dữ liệu về tần suất các kiểu gen, alen và sự ảnh hưởng của yếu tố di truyền này đối với tăng huyết áp ở người Việt Nam vẫn chưa được xác định. Từ thực tế trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm tìm hiểu và xác định mối liên quan giữa các biến thể của các gen thuộc hệ thống Renin – Angiotensinogen, bao gồm biến thể M235T của gen tổng hợp Angiotensinogen, biến thể I/D của gen tổng hợp men chuyển Angiotensin và biến thể A1166C của gen tổng hợp thụ thể Angiotensin II loại 1, đối với tăng huyết áp nguyên phát ở người Việt Nam.

Câu hỏi nghiên cứu: Có sự liên quan giữa biến thể M235T của gen *AGT*, biến thể I/D của gen *ACE* và biến thể A1166C của gen *AGTR1* với tăng huyết áp nguyên phát ở người Việt Nam hay không?

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu tổng quát

Xác định mối liên quan giữa tăng huyết áp nguyên phát với các biến thể M235T trên gen *AGT*, I/D trên gen *ACE* và A1166C trên gen *AGTR1*.

Mục tiêu chuyên biệt:

1. Xác định tần suất các kiểu gen và alen của các SNP M235T trên gen *AGT*, SNP I/D trên gen *ACE* và SNP A1166C trên gen *AGTR1* ở bệnh nhân tăng huyết áp nguyên phát và người không tăng huyết áp
2. Khảo sát mối liên quan giữa các kiểu gen, alen và kiểu gen đơn bội của các SNP M235T trên gen *AGT*, SNP I/D trên gen *ACE* và SNP A1166C trên gen *AGTR1* với tăng huyết áp nguyên phát.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Tăng huyết áp nguyên phát

Nguyên nhân gây tăng huyết áp (THA) nguyên phát đã được đề cập và tìm hiểu từ lâu, trong đó nhiều mô hình, giả thuyết và thực nghiệm trên người và động vật đã được thực hiện nhằm để xác định nguyên nhân gây ra THA. Tuy nhiên, cho đến hiện tại vẫn chưa xác định được một nguyên nhân cụ thể và rõ ràng để giải thích về sự xuất hiện của THA nguyên phát. Nhiều giả thuyết cho rằng sự xuất hiện của THA nguyên phát là kết quả của sự tương tác giữa yếu tố di truyền với yếu tố cá nhân và các yếu tố môi trường. Trong đó ảnh hưởng của di truyền với THA vào khoảng 30 - 50%.⁷ Kết quả của sự tương tác này dẫn đến sự tăng trương lực mạch máu, giữ muối và nước và cuối cùng là dẫn đến tăng trị số huyết áp và gây ra THA.²¹ Các yếu tố cá nhân bao gồm tuổi và giới tính, các yếu tố môi trường có liên quan đến THA đã được xác định bao gồm sự thừa cân – béo phì, ăn mặn, hút thuốc lá, sử dụng thức uống có cồn và ít hoạt động thể lực.²²

1.1.1 Yếu tố cá nhân và yếu tố môi trường

1.1.1.1 Tuổi

Tuổi và THA có mối liên quan, trong đó tỉ lệ THA tăng dần theo tuổi. Khảo sát của NHANES III (The Third National Health and Nutrition Examination Survey) cho thấy tỉ lệ THA ở người từ 40 đến 59 tuổi khoảng 32%, trong khi ở người cao tuổi (≥ 65 tuổi), tỉ lệ mắc THA lên đến 70%.²³

Ở người trẻ tuổi, huyết áp tăng do tăng sức cản ngoại biên, đây là hậu quả của sự co mạch và giữ muối nước gây ra bởi cơ chế thần kinh và hormon, đặc biệt là hệ thần kinh giao cảm và hệ thống Renin – Angiotensinogen (RAS).²⁴ Ở người lớn tuổi, huyết áp tăng lên chủ yếu là sự thay đổi mang tính chất cơ học, như mất các sợi chun giãn trong lớp áo giữa của thành động mạch. Các mạch máu sẽ giãn ra và cứng lại. Tăng độ cứng mạch máu làm THA và ngược lại, THA làm tăng độ cứng mạch máu,

vì thể tạo thành một vòng xoắn bệnh lý.²⁵ Ngoài ra, THA ở người lớn tuổi còn có sự suy giảm chức năng thận và giảm hoạt động của hệ thần kinh nội tiết.²⁶

1.1.1.2 Giới tính

Tỉ lệ mắc THA ở hai giới có sự thay đổi theo tuổi. Trước 45 tuổi, tỉ lệ THA tâm thu và chỉ số áp lực mạch máu ở nam cao hơn ở nữ. Ngược lại, sau 45 tuổi, tỉ lệ THA tâm thu và chỉ số áp lực mạch máu ở nữ cao hơn ở nam. Bên cạnh đó, chỉ số huyết áp tâm trương (HATTr) ở nữ thì thấp hơn nam ở mọi lứa tuổi.²⁷ Điều này có thể là do nữ cao tuổi bị THA có các động mạch lớn kém đàn hồi hơn, phản xạ sóng trung tâm lớn hơn và do đó áp lực mạch cao hơn nam cao tuổi. Trong khi đó, ở nữ trẻ tuổi có động mạch ít cứng hơn so với nam cùng tuổi.²⁸ Sự cứng của mạch máu của nữ xảy ra nhiều hơn sau tuổi mãn kinh, điều này giải thích vì sao tỉ lệ nữ lớn tuổi bị THA cao hơn so với nam lớn tuổi. Sự mất đi cơ chế bảo vệ của estrogen ở phụ nữ trong độ tuổi mãn kinh là một lý giải hợp lý cho sự khác biệt về tỉ lệ THA theo tuổi.

1.1.1.3 Thừa cân – béo phì

Thừa cân - béo phì làm tăng nguy cơ mắc THA, bệnh tim mạch và các rối loạn chuyển hóa khác. Mỗi quan hệ giữa chỉ số khối cơ thể (BMI, Body Mass Index) với huyết áp tâm thu (HATT) và HATTr là gần như tuyến tính. Một nghiên cứu cắt ngang ở 2740 người, trong đó có 765 người THA, do tác giả Na Tang thực hiện. Kết quả cho thấy những người thừa cân và béo phì có nguy cơ THA với OR lần lượt là 1,70 (KTC95%: 1,39-2,09) và 2,60 (KTC 95%: 1,84-3,66) so với người có cân nặng bình thường và thiếu cân là yếu tố bảo vệ chống lại THA với OR là 0,52 (KTC 95%: 0,29-0,93).²⁹

Cơ chế gây THA liên quan thừa cân - béo phì được cho là do sự tăng tái hấp thu natri ở ống thận làm giảm áp lực bài niệu natri.³⁰ Các tác nhân trung gian của bất thường chức năng thận và huyết áp trong quá trình phát triển bệnh THA liên quan đến thừa cân - béo phì bao gồm: (1) Các thay đổi sinh lý trong thận, sự tồn tại của mỡ trong và xung quanh thận; (2) Kích hoạt RAS; (3) Tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm. Ngoài ra, ở người thừa cân - béo phì có hiện tượng hoạt hóa thụ thể mineralocorticoid độc lập với aldosterone hoặc angiotensin II (Ang II). Các cơ chế

kích hoạt hệ thần kinh giao cảm trong bệnh béo phì vẫn chưa được làm sáng tỏ, nhưng quá trình này có thể cần leptin và kích hoạt hệ thống melanocortin trong não.³¹

1.1.1.4 Ăn mặn

Ăn mặn được xem là một yếu tố nguy cơ của THA và bệnh lý tim mạch.³² Tiêu thụ quá nhiều natri, hay còn gọi là ăn mặn, được WHO định nghĩa là tiêu thụ > 5g natri mỗi ngày.³³ Lượng natri hấp thụ mỗi ngày > 5g làm tăng trị số huyết áp đáng kể và có liên quan đến việc khởi phát THA và các biến chứng tim mạch. Sự liên quan này xuất hiện rõ hơn ở những người ăn mặn có THA và cao tuổi.³⁴ Ngược lại, giảm lượng natri ăn vào không chỉ làm giảm mức huyết áp và giảm tỷ lệ mắc THA, mà còn làm giảm tỉ lệ mắc và tử vong do tim mạch.³⁵

Đặc điểm sinh lý bệnh giữa lượng natri hấp thụ và sự tăng trị số huyết áp và THA đang còn được tranh luận rộng rãi. Tăng lượng muối tiêu thụ có thể dẫn đến giữ nước, do đó dẫn đến tình trạng tăng lưu lượng máu chảy trong động mạch. Cơ chế bài niệu natri áp lực đã được đề xuất như một hiện tượng sinh lý trong đó THA trong động mạch thận gây ra tăng bài tiết muối và nước. Kết quả nghiên cứu từ các mô hình động vật đã chỉ ra sự quá tải trong huyết động này có thể dẫn đến sự tái cấu trúc vi mạch máu gây ra tăng trị số huyết áp.³³

1.1.1.5 Hút thuốc lá

Hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ tim mạch mạnh và ngừng hút thuốc lá là biện pháp thay đổi lối sống hiệu quả nhất để phòng ngừa các biến cố tim mạch. Hút thuốc lá gây suy giảm chức năng nội mô, tăng độ cứng động mạch, tăng phản ứng viêm, biến đổi lipid cũng như thay đổi các yếu tố chống huyết khối và tăng huyết khối. Đây là những yếu tố quyết định chính liên quan đến tăng các biến cố tim mạch có liên quan đến hút thuốc lá.³⁶

Hút thuốc lá có hậu quả là làm tăng huyết áp một cách đáng kể, chủ yếu thông qua việc kích thích hệ thần kinh giao cảm. Nghiên cứu cắt ngang do tác giả Yuelun Zang thực hiện ở Trung Quốc cho thấy tiếp xúc với thuốc lá (≥ 1 gói mỗi tuần) có liên quan đến việc tăng 0,014 mmHg huyết áp tâm thu so với không tiếp xúc với thuốc lá.³⁷

1.1.1.6 Sử dụng thức uống có cồn

Mối liên quan giữa thức uống có cồn và nguy cơ mắc THA có sự liên quan chặt chẽ. Những người tiêu thụ ≥ 1 ly thức uống có cồn hàng ngày có sự gia tăng 2,7 mmHg HATT và 1,4 mmHg HATTr. Nếu uống từ 2 ly mỗi ngày, mức huyết áp có thể tăng đến 5mmHg.³⁸

Uống rượu nhiều làm tăng một cách rõ ràng nguy cơ mắc THA. Uống từ 2 ly mỗi ngày làm tăng nguy cơ mắc THA ở cả nam và nữ. Trong khi đó, vẫn còn tranh luận xoay quanh vấn đề uống rượu mức độ nhẹ đến vừa phải, lên đến 2 ly mỗi ngày có thể có lợi hay ảnh hưởng xấu đến nguy cơ THA.³⁹

1.1.1.7 Hoạt động thể chất

Hoạt động thể chất có mối liên hệ với THA, trong đó lối sống ít vận động làm tăng nguy cơ mắc THA và tăng hoạt động thể chất làm giảm trị số huyết áp và nguy cơ mắc THA.⁴⁰ Hoạt động thể chất cường độ vừa phải đến cường độ mạnh và thường xuyên làm giảm đáng kể huyết áp khi nghỉ ngơi ở người lớn có huyết áp bình thường và THA. Tập luyện từ ba đến năm lần mỗi tuần, từ 30 – 60 phút mỗi buổi với mức khoảng 40 – 50% cường độ tập thể dục tối đa có hiệu quả làm giảm trị số huyết áp.⁴¹

1.1.1.8 Đái tháo đường

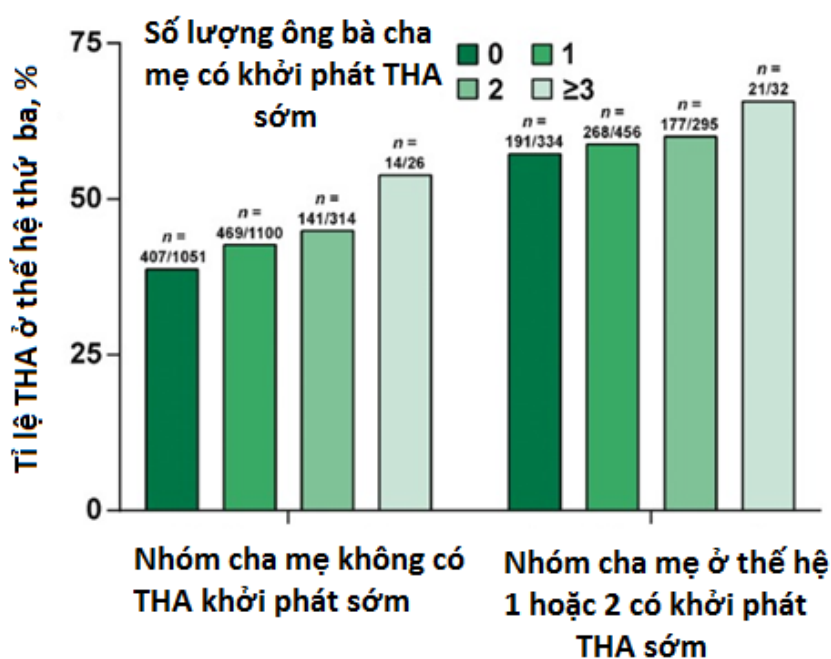
THA và đái tháo đường type 2 (ĐTĐ) là những bệnh đồng mắc phổ biến. THA xảy ra ở bệnh nhân ĐTĐ với tần suất gấp đôi so với những người không mắc ĐTĐ. Hơn nữa, bệnh nhân THA thường có tình trạng kháng insulin và có nguy cơ phát triển ĐTĐ cao hơn so với những người huyết áp bình thường.⁴²

ĐTĐ làm tăng nguy cơ mắc THA liên quan đến những thay đổi kém thích nghi và tương tác phức tạp giữa hệ thống thần kinh giao cảm, RAS, lực cơ học cũng như các yếu tố môi trường và yếu tố di truyền. Sự tác động qua lại tạo nên một vòng xoắn bệnh lý, từ đó thúc đẩy sự xuất hiện các bệnh lý tim mạch và tổn thương tại các cơ quan đích.⁴²

1.1.2 Yếu tố di truyền

Các nghiên cứu dịch tễ học đã xác định được các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến sự thay đổi của huyết áp như lượng muối ăn vào, hút thuốc lá, lượng cồn được sử dụng, tuổi, BMI, ít hoạt động thể lực... và được xem là yếu tố nguy cơ chính của THA.²² Mặc dù đã có sự điều chỉnh với các yếu tố môi trường chính, nhưng vẫn có một tỉ lệ lớn sự thay đổi về huyết áp trong THA nguyên phát không giải thích được. Điều này cho thấy ngoài yếu tố môi trường, yếu tố di truyền cũng góp phần làm thay đổi trị số huyết áp.⁴³

Bên cạnh đó, các nghiên cứu về THA trong các gia đình đã cho thấy di truyền có ảnh hưởng đến huyết áp từ 30 – 50%.⁷



Biểu đồ 1.1. Tỉ lệ THA khởi phát sớm ở thế hệ thứ 3

“Nguồn: Niiranen TJ, 2017”⁴⁴

Nghiên cứu của tác giả Niiranen cho thấy không chỉ THA ở ba mẹ là yếu tố nguy cơ THA cho con mà THA ở ông bà cũng làm tăng nguy cơ mắc THA ở những người cháu, đặc biệt là THA khởi phát sớm trước 55 tuổi. Cha mẹ có THA khởi phát sớm có kết hợp với nguy cơ THA khởi phát sớm ở con với OR là 2,10 (KTC95%

1,66 – 2,67) và ông bà có THA khởi phát sớm có kết hợp với nguy cơ THA khởi phát sớm ở cháu với OR là 1,33 (KTC95% 1,12 – 1,58). Sự tăng nguy cơ THA khởi phát sớm độc lập với các yếu tố nguy cơ truyền thống khác của THA như ít hoạt động thể lực và ăn mặn. Kết quả này khẳng định THA có khuynh hướng gia đình.⁴⁴

Dựa vào những phân tích về liên kết toàn bộ gen với THA, các nhà nghiên cứu đã xác định có khoảng hơn 150 gen có liên quan đến sự thay đổi huyết áp, trong đó có khoảng 43 biến đổi trên gen có liên quan đến sự thay đổi HATT, HATT_r và THA.¹⁰

Ngày nay, người ta chấp nhận rằng thay đổi trong sinh bệnh học của THA là do tác động của của đa gen và ảnh hưởng của môi trường. Những thay đổi này có thể di truyền qua các thế hệ. Các nghiên cứu cho thấy có nhiều vị trí di truyền, mỗi vị trí đều có tác động đến huyết áp của dân số chung.⁸ Nhiều gen có tác động, thể hiện bằng sự thay đổi hiệu quả tác động, nghĩa là làm xuất hiện tăng huyết áp, khi có hiện diện một yếu tố môi trường, đây được xem là cơ chế sinh bệnh học của THA.⁹

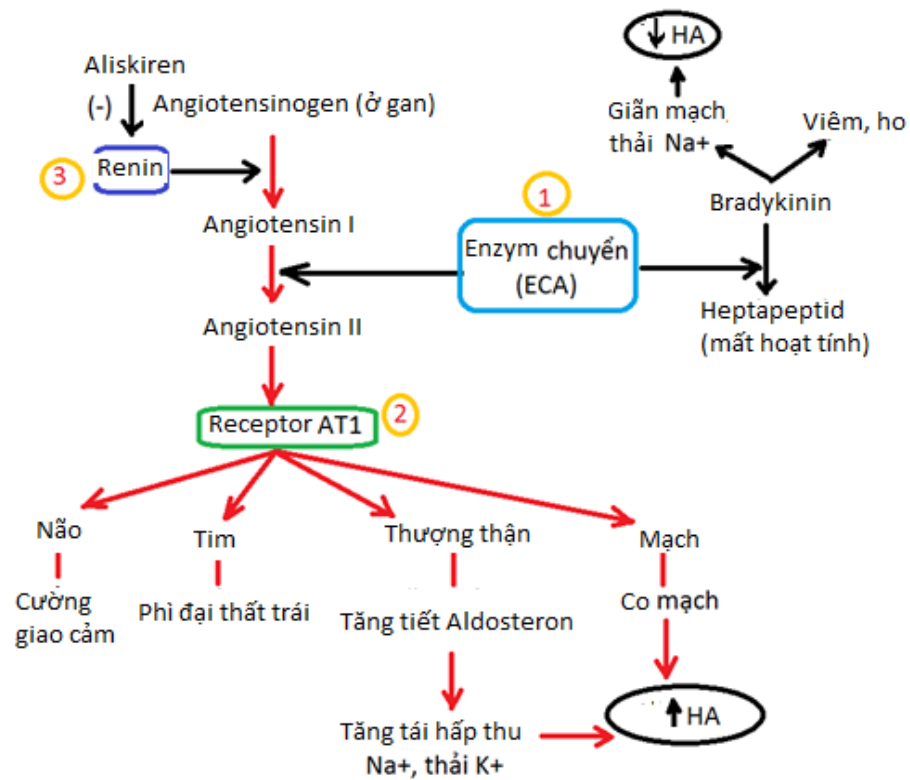
1.2 Hệ thống Renin-Angiotensinogen và Tăng huyết áp

RAS đóng một vai trò quan trọng như một hệ thống nội tiết trong việc cân bằng nước điện giải, trương lực mạch máu và điều hoà huyết áp. Sự gia tăng hoạt động bất thường và lâu dài của hệ RAS là một trong những nguyên nhân làm gia tăng trị số huyết áp và các bệnh lý tim mạch.⁴⁵ Chính vì vậy các gen liên quan đến hệ RAS được xem là những ứng viên thích hợp giúp khảo sát các bất thường về gen của hệ RAS với sự thay đổi của huyết áp.

1.2.1 Thành phần hệ thống Renin-Angiotensinogen

RAS bắt đầu với sự tiết của renin, một chất được tổng hợp bởi phức hợp cạnh cầu thận (Juxtaglomerular apparatus) của tiểu động mạch hướng tâm. Angiotensinogen (AGT) được tiết ra từ gan sẽ được renin phân cắt để tạo thành angiotensin I (Ang I). Tiếp theo Ang I dưới tác động của men chuyển (Angiotensin converting enzyme, ACE) tạo thành angiotensin II (Ang II) có hoạt tính sinh học. Bên cạnh đó, men chuyển cũng chuyển hóa bradykinin (BK), một chất giãn mạch và bài niệu mạnh, để trở thành BK (1-7) là một chất chuyển hóa không hoạt động. Sau đó,

Ang II tác động lên thụ thể angiotensin II loại 1 (AGTR1) để gây nên các hiệu quả sinh học, bao gồm co động mạch, kích thích giải phóng aldosterone và tăng tái hấp thu natri ở ống thận, cũng như nhiều tác dụng bất lợi khác như xơ hóa và phản ứng viêm.⁴⁶

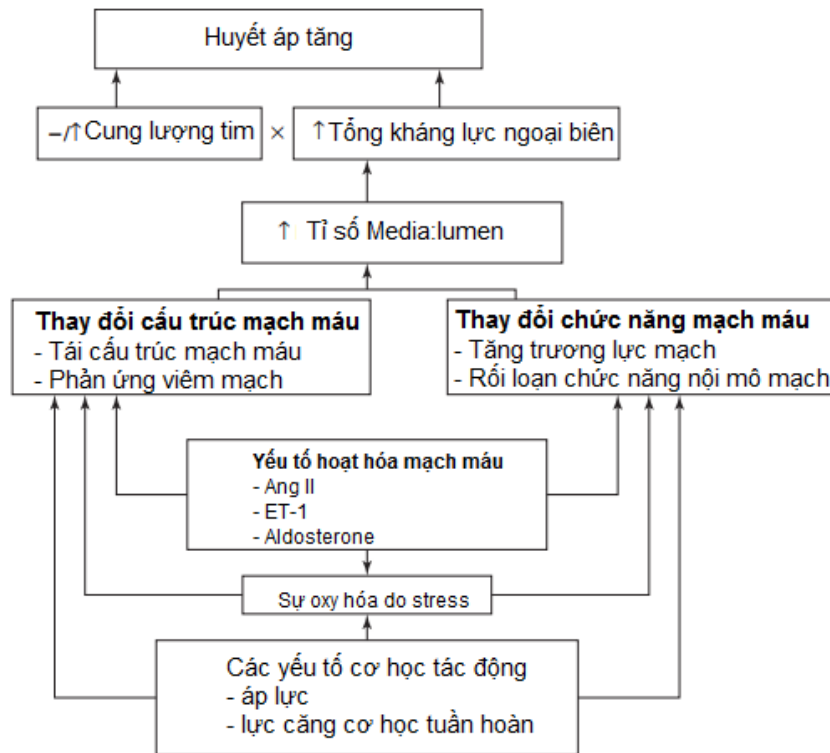


Hình 1.1. Hệ thống Renin-Angiotensinogen

“Nguồn: Dickson ME, 2006”⁴⁷

1.2.2 RAS và tăng huyết áp

Thay đổi sinh lý bệnh sớm nhất trong THA nguyên phát là quá trình tái cấu trúc mạch máu, bao gồm những thay đổi về cấu trúc, chức năng trong các động mạch có kháng lực mạch máu nhỏ với đường kính từ 100 đến 300μm dẫn đến giảm kích thước lòng mạch và tăng sức cản mạch ngoại vi. Sự tái cấu trúc các động mạch được đặc trưng bởi sự tăng tỷ lệ kích thước lòng mạch và đường kính mạch máu có khả năng bắt nguồn từ một số quá trình bao gồm tăng trưởng tế bào cơ trơn thành mạch (tăng sinh và phì đại), chết tự nhiên tế bào, biệt hoá tế bào và thay đổi thành phần mạng lưới ngoại bào.³²



Sơ đồ 1.1. Cơ chế của sự hình thành tăng huyết áp

“Nguồn: Schiffrin EL, 2004”³²

Ang II kích thích tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách kích hoạt sự tăng tổng hợp deoxyribonucleic acid (DNA). Ang II cũng kích thích sự phì đại tế bào cơ trơn mạch máu bằng cách tăng tổng hợp protein và gia tăng sự dịch chuyển qua màng tế bào các ion và phân tử nước. Trong các mô hình thực nghiệm ở động vật có THA, sự tăng sinh và phì đại đều góp phần vào quá trình tái cấu trúc mạch máu. Trên người có THA nguyên phát, Ang II kích thích các tế bào cơ trơn mạch máu và làm cho kích thước của nó lớn hơn so với tế bào cơ trơn mạch máu ở người không có THA. Bên cạnh thành mạch bị tái cấu trúc, các yếu tố viêm cũng góp phần làm thành mạch bị tổn thương. Các động mạch nhỏ có sự gia tăng biểu hiện các phân tử bám dính bề mặt, sự thâm nhập tế bào viêm, sản xuất cytokine, giải phóng các chất hoá hướng động và các tăng sản xuất các chất stress oxy hóa. Các bằng chứng cho thấy rằng bệnh mạch máu ở người THA là một quá trình viêm mạch máu mạn tính và đây có thể là nguyên nhân chính của THA.^{48,49}

1.3 Các gen của RAS có liên quan với Tăng huyết áp trong nghiên cứu

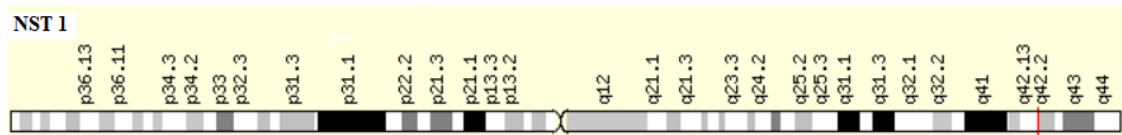
RAS bao gồm nhiều chất và các con đường chuyển hoá khác nhau, do đó các thành phần cơ bản của nó gồm nhiều chất nền cơ bản, các enzyme và các thụ thể đặc hiệu. Các thành phần này đều được mã hoá và qui định bởi các gen khác nhau. Với sự tiến bộ của di truyền học hiện đại, các gen qui định thành phần cụ thể và vị trí cũng như cấu trúc của nó đã được xác định trong bộ nhiễm sắc thể (NST) của người.⁵⁰

Trong RAS, ba gen được quan tâm nghiên cứu nhiều nhất là gen *AGT*, gen *ACE* và gen *AGTR1*.

1.3.1 Gen *AGT* và biến thể M235T

1.3.1.1 Gen *AGT*

AGT là chất nền cơ bản và tiền chất của các angiotensin của RAS. Gen *AGT* tổng hợp *AGT* nằm trên nhánh ngắn NST số 1, vị trí q42.2 và dài gần 13 kb. Gen *AGT* có 5 exon và 4 intron, chứa 1455 nucleotide mã hoá cho 485 amino acid.⁵¹



Hình 1.2. Cấu trúc NST số 1 và vị trí gen *AGT*

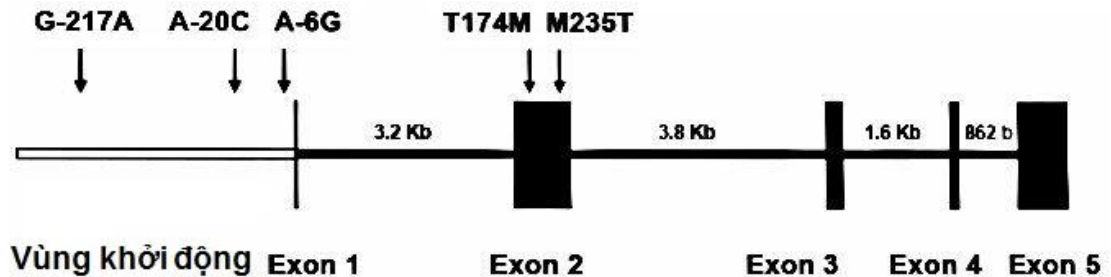
“Nguồn: <https://www.gencards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gen=AGT>, 2021”

Gen *AGT* có tính đa hình với 44 biến thể đa hình đơn nucleotide, (Single Nucleotide Polymorphism, SNP).⁵² Trong đó, SNP A-20C, SNP G-6A nằm ở vùng khởi động phiên mã và SNP M235T và SNP T174M nằm trên exon 2 là những biến thể được quan tâm và nghiên cứu nhiều nhất.⁵³

Nhiều nghiên cứu cho thấy biến thể M235T có liên quan với THA ở nhiều dân số khác nhau.^{11,54} Các nghiên cứu về sự liên quan giữa các SNP A-20C, SNP G-6A với THA chưa thống nhất về kết quả.

- Một số nghiên cứu cho thấy có sự liên quan giữa biến SNP A-20C, SNP G-6A với THA, trong khi một số nghiên cứu khác lại không có sự liên quan.^{10 55}

- SNP T174M được ghi nhận có liên quan THA ở một vài nghiên cứu nhưng ở người châu Á lại không có liên quan với THA.⁵³

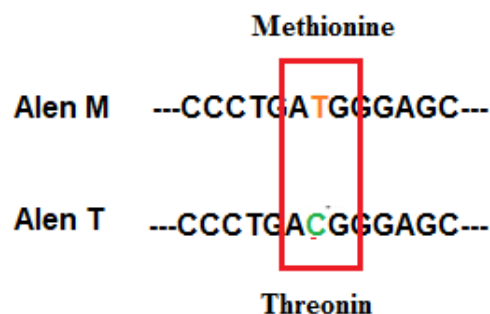


Hình 1.3. Vị trí các SNP thường gặp trên gen AGT

“Nguồn: Jeunemaitre X, 1992”⁵⁶

1.3.1.2 SNP M235T

SNP M235T được Jeunemaitre giới thiệu vào năm 1992, trong một khảo sát sự hiện diện của các SNP ở vùng đầu 5', exon và intron trên gen AGT ở những anh chị em ruột trong gia đình người châu Âu có THA.⁵⁶ SNP M235T là một đột biến điểm không đồng danh, trong đó cytosine (C) thay thế cho thymine (T) tại vị trí nucleotide 230710048, tương ứng codon 235 trên exon 2. Sự thay thế này dẫn đến sự thay thế acid amin từ Methionine trở thành Threonine. SNP M235T gồm 2 alen là alen M235 (alen M) và alen T235 (alen T), trong đó alen M là alen tự nhiên còn alen T là alen dị hình. Về kiểu gen, M235T sẽ cho 3 kiểu gen là đồng hợp tử MM, dị hợp tử MT và đồng hợp tử TT.⁵⁶



Hình 1.4. Sự thay thế nucleotide và acid amin tại vị trí codon 235

“Nguồn: Jeunemaitre X, 1992”⁵⁶

1.3.1.3 Tần suất kiểu gen và alen của SNP M235T

Tần suất về các kiểu gen và alen của SNP M235T đã được ghi nhận và có sự khác nhau ở các vùng và các chủng tộc khác nhau. Kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao ở người châu Á nằm trong khoảng từ 54% đến 75,2%. Người châu Phi, kiểu gen TT cũng chiếm tỉ lệ cao, đặc biệt ở Nigeria tần suất kiểu gen TT lên đến 92%.^{57 58} Alen T chiếm ưu thế ở người Châu Á và châu Phi, trong khi alen M lại chiếm ưu thế hơn ở người châu Âu.⁵⁹

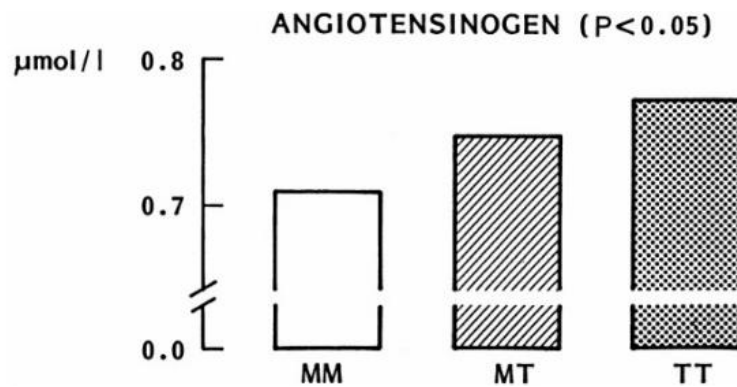
Người ta vẫn chưa rõ tại sao lại alen T xuất hiện với tần suất cao ở hầu hết các dân số người châu Á, da đen và Mỹ gốc Ấn, trong khi đó alen M phổ biến ở người châu Âu (người Bắc Âu). Sự phổ biến của kiểu gen TT trên nhiều chủng tộc khác nhau đã khiến các nhà di truyền học đưa ra giả thuyết rằng alen T mới là dạng tự nhiên còn alen M là dạng dị hình.⁶⁰

1.3.1.4 SNP M235T và tăng huyết áp

Cơ chế của SNP M235T làm tăng nguy cơ THA có liên quan đến sự tăng nồng độ của AGT theo kiểu gen của SNP M235T và liên quan với chế độ ăn mặn.

Sự gia tăng nồng độ AGT có liên quan đến sự hiện diện của Alen T có trong kiểu gen. Người mang kiểu gen TT và kiểu gen MT có nồng độ AGT trong máu tăng cao hơn so với người mang kiểu gen MM.⁶¹ Nghiên cứu của Danser, tác giả so sánh nồng độ AGT theo kiểu gen của SNP M235T ở 228 nam và 168 nữ có tuổi trung bình từ 52 đến 65 tuổi. Kết quả cho thấy người có kiểu gen TT và MT có nồng độ AGT trong máu cao hơn kiểu gen MM có ý nghĩa thống kê.⁶¹

Sự tăng nồng độ Angiotensinogen trong máu dẫn đến tăng nồng độ Angiotensin II và làm tăng trị số huyết áp và tăng huyết áp. Người THA có nồng độ AGT cao hơn so với người không tăng huyết áp (KTHA). Nghiên cứu của tác giả Sandar Khin cho thấy người THA có nồng độ AGT trong máu là $65,00 \pm 27,73$ ng/mL cao hơn so với KTHA là $24,87 \pm 15,06$ ng/mL, có ý nghĩa thống kê.⁶²



Biểu đồ 1.2. Nồng độ AGT trong máu theo kiểu gen của SNP M235T

“Nguồn Danser AH, 1998”⁶¹

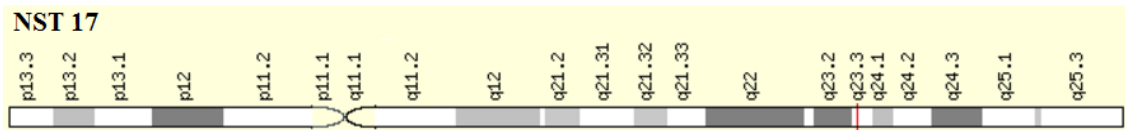
Bên cạnh đó, kiểu gen của SNP M235T có liên quan đến đáp ứng của huyết áp với lượng natri tiêu thụ. Nghiên cứu của tác giả Norat nhằm khảo sát mối liên quan giữa đáp ứng của huyết áp tâm thu (HATT) và HATT_r với lượng muối tiêu thụ thông qua lượng natri bài xuất qua nước tiểu. Kết quả cho thấy hệ số tương quan giữa lượng muối ăn và lượng natri bài xuất qua nước tiểu của người có kiểu gen MT và TT cao gấp đôi so với người có kiểu gen MM. Kết quả này cũng tương tự với HATT_r. Điều này cho thấy có sự khác biệt ở 3 nhóm kiểu gen về đáp ứng tăng trị số huyết áp với cùng 1 lượng muối ăn vào, trong đó người có kiểu gen MT và TT có phản ứng tăng trị số huyết áp cao hơn so với người có kiểu gen MM.⁶³

1.3.2 Gen ACE và biến thể I/D

1.3.2.1 Gen ACE

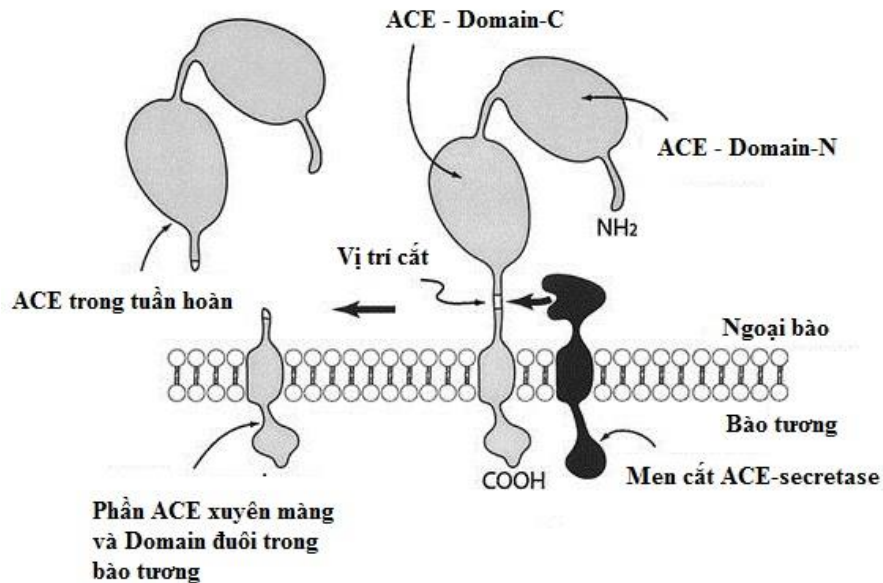
Men chuyển Angiotensin converting enzyme (ACE) là một enzym bám màng có tác dụng biến đổi Ang I thành Ang II và gây ra sự thoái giáng BK. ACE là chất quan trọng trong RAS, giữ vai trò cân bằng nước điện giải và điều hoà huyết áp.

Gen ACE mã hóa ACE nằm trên nhánh dài NST số 17 (17q21). Gen có chiều dài là 21kb và bao gồm 26 exon và 25 intron. Theo Trung tâm Thông tin công nghệ sinh học Quốc Gia (National Center for Biotechnology Information, NCBI) ghi nhận, gen ACE có khoảng 259 biến thể, hầu hết là các biến thể đa hình đơn nucleotide (SNP). Chỉ có 34 biến thể ở vùng mã hoá, 18 biến thể này là đột biến sai nghĩa.⁶⁴



Hình 1.5. Cấu trúc nhiễm sắc thể số 17 và vị trí của gen ACE.

“Nguồn: <https://www.gencards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gen=ACE>, năm 2021”



Hình 1.6. Cấu trúc của protein ACE xuyên màng

“Nguồn: Husain, 2003”⁶⁵

1.3.2.2 Biến thể I/D

Trong các biến thể trên gen ACE, biến thể I/D (NCBI số SNP ID: rs1799752) là biến thể được quan tâm và nghiên cứu nhiều nhất. Biến thể I/D đặc trưng bởi sự thêm (Insertion) hoặc mất (Deletion) một đoạn gồm 287bp, còn được gọi là đoạn Alu, trên intron 16 của gen ACE.⁶⁶

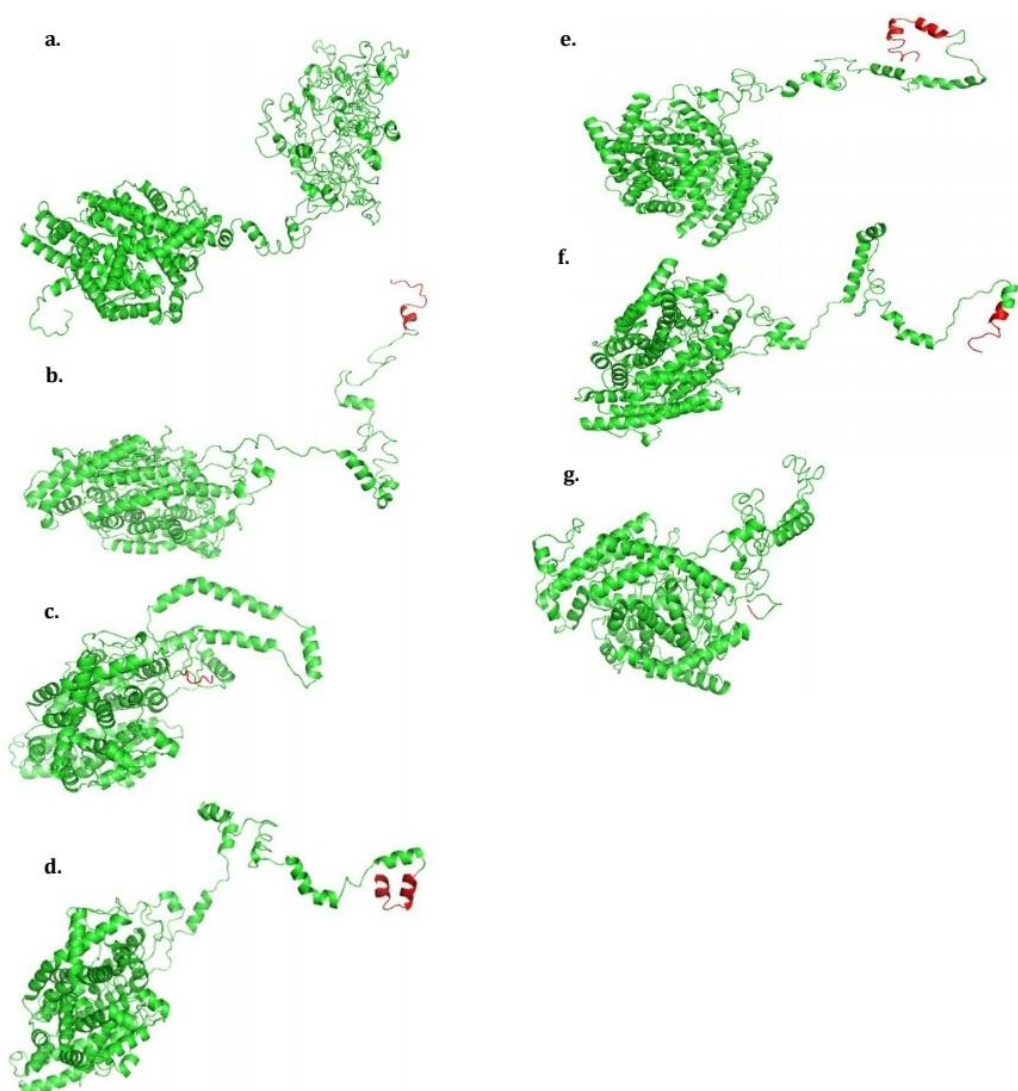
Trong đó alen D được xem là alen hoang dã hay dạng tổ tiên. Còn alen I chính là một đột biến hình thành trong quá trình chọn lọc tự nhiên.⁶⁴

Trong biến thể I/D, sự chèn đoạn Alu gồm 287 bp vào intron 16 (biến thể I) được dự đoán làm giảm hoặc mất chức năng của domain C, trong khi đó không có chèn Alu vào intron 16 (biến thể D) thì ACE vẫn còn 2 vị trí hoạt động.⁶⁷



Hình 1.7. Cấu trúc alen I và alen D của biến thể I/D trên gen ACE

“Nguồn: M.Rusdy, 2017”⁶⁶



Hình 1.8. Cấu trúc ACE với alen D (a) và với alen I (b,c,d,e,f,g)

“Nguồn: Laila D, 2015”⁶⁷

Các cấu trúc của ACE với alen D và alen I được mô tả trong hình 1.8. Trong đó phần màu xanh là cấu trúc protein bình thường không bị ảnh hưởng bởi sự chèn Alu vào intron 16. Còn phần màu đỏ là protein thêm vào do nhân đôi DNA vùng không mã hoá.

Trong quá trình tổng hợp ACE, exon 4 đến exon 11 mã hoá phần domain N, exon 17 đến 24 mã hoá domain C. Sự chèn đoạn Alu vào intron 16 làm rối loạn quá trình nối và dẫn đến quá trình exon hoá, đây là sự biến đổi từ vùng không mã hoá thành vùng có khả năng mã hoá. Sự chuyển dạng mã hoá làm xuất hiện một vùng mã bộ ba (codon) kết thúc sớm dẫn đến chấm dứt quá trình giải mã và rút ngắn chuỗi polypeptide. Protein sẽ ngắn lại và Domain C bị mất chức năng.⁶⁷

1.3.2.3 Tần suất kiểu gen và alen của biến thể I/D

Biến thể I/D có 3 kiểu gen cơ bản là đồng hợp tử II, dị hợp tử ID và đồng hợp tử DD. Trong đó, kiểu gen ID chiếm tỉ lệ cao nhất trong hầu hết các dân số người châu Á, châu Phi và châu Âu. Alen D chiếm ưu thế ở người châu Âu và người Mỹ gốc Phi, alen I lại chiếm ưu thế ở người châu Á.^{12,68,69}

Sự khác biệt về tỉ lệ kiểu gen II ở các chủng tộc khác nhau được cho là kết quả của sự chọn lọc tự nhiên do sự thích nghi với sự di cư của loài người. Bản đồ địa lý tần số kiểu gen của biến thể I/D trên gen ACE, cho thấy gen ACE có xu hướng mở rộng địa lý phù hợp với những gì đã biết về sự di cư của *Homo sapiens* hiện đại ra khỏi châu Phi, do đó biến thể I/D trên gen ACE đủ điều kiện để trở thành một công cụ đánh dấu hữu ích để nghiên cứu nhân khẩu học của loài người.

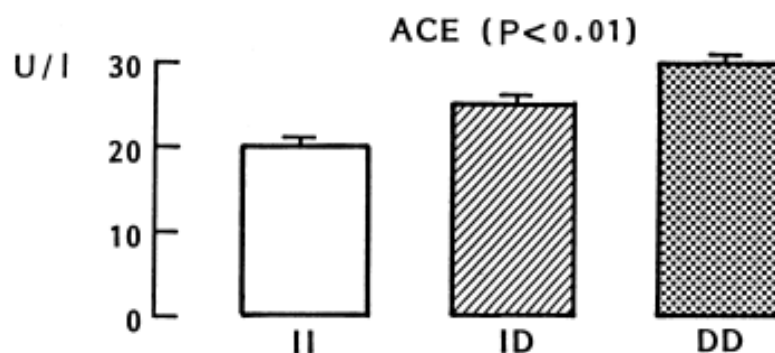
Tác giả Saab tập hợp các nghiên cứu về tần suất biến thể I/D trên các dân tộc khác nhau từ năm 1984 đến năm 2006. Loại trừ các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ hơn 48, đối tượng nghiên cứu không có nguồn gốc chủng tộc rõ ràng, có đang mắc một tình trạng bệnh lý và tần suất kiểu gen không tuân theo định luật cân bằng di truyền quần thể Hardy-Weinberg Equilibrium (HWE). Tác giả Saab chọn được 145 nghiên cứu với 49959 người. Kết quả phân tích cho thấy alen I chiếm ưu thế với tỉ lệ 54%, tần suất các kiểu gen II, ID và DD lần lượt là 22,5%, 47,0% và 30,5%. Phân tích về

chủng tộc cho thấy, alen D chiếm tỉ lệ 0,39 ở người châu Á, người châu Âu là 0,56 và người da đen là 0,63. Khi phân tích về tần suất kiểu gen II ở các chủng tộc và vùng địa lý, kết quả cho thấy tần suất kiểu gen II có khuynh hướng giảm từ bắc châu Âu xuống đến nam Châu Âu và trên vùng Địa Trung Hải. Càng di chuyển về phía đông thì tần suất kiểu gen II càng tăng. Tần suất kiểu gen II ở Bắc Âu là 23%, Anh là 20%, Tây Ban Nha 15%, miền bắc nước Ý là 14%, miền nam nước Ý là 12%, 7% ở Lebanon, 6% ở Các Tiểu Vương Quốc Ả Rập Thống Nhất, tần suất trung bình của Trung Quốc là 35% và Nhật Bản là 45%. Thực hiện phép kiểm Mentel nhằm đánh giá sự liên quan giữa vùng địa lý và khoảng cách di truyền của hai dân số cho thấy, tần suất kiểu gen II có tương quan rõ rệt với kinh tuyến ($R^2 = 0,727$) với tần suất giảm từ châu Âu đến Trung Đông, sau đó lại tăng lên đến Châu Á. Trong khi đó tần suất của alen I lại có mối tương quan yếu hơn với ($R^2 = 0,54$). Khi xét theo vĩ tuyến, tần suất kiểu gen II và vĩ tuyến không có mối tương quan ($R^2 = 0,27$).⁶⁴

1.3.2.4 Biến thể I/D và tăng huyết áp

Sự liên quan giữa biến thể I/D với THA có liên quan đến sự thay đổi của nồng độ ACE theo kiểu gen của biến thể I/D.

Nghiên cứu của tác giả Danser khảo sát về nồng độ ACE trong máu với các kiểu gen của biến thể I/D. Kết quả cho thấy người có kiểu gen DD và kiểu gen ID có nồng độ ACE trong máu cao hơn so với người mang kiểu gen II.⁶¹



Biểu đồ 1.3. Nồng độ ACE trong máu theo kiểu gen của biến thể I/D

“Nguồn Danser AH, 1998”⁶¹

Alen D làm tăng nồng độ ACE trong máu và trong mô, dẫn đến sự tăng Ang II gây nên sự co mạch, tăng tiết aldosterone giữ muối, giữ nước và tăng huyết áp. Đồng thời ACE làm thoái giáng BK, một chất gây dẫn mạch. Những yếu tố này góp phần làm rối loạn chức năng dẫn mạch của nội mạc và góp phần gây nên THA.⁷⁰

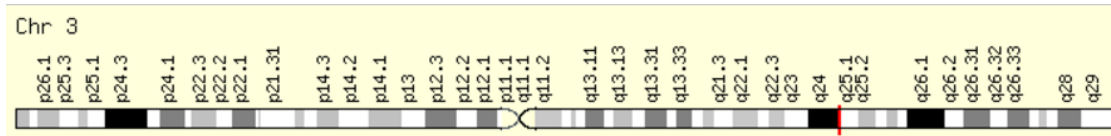
Tác giả Léo H. Henkens thực hiện một nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên quan giữa trị số huyết áp với biến thể gen I/D ở người khỏe mạnh không THA. Có 198 người tham gia khảo sát thuộc nhóm chứng trong nghiên cứu đánh giá về yếu tố nguy cơ tim mạch (thuộc nghiên cứu Hyppocrate), không có THA, ĐTĐ, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, đột quỵ và sử dụng thuốc điều trị tim mạch. Trị số huyết áp được đo ở tư thế ngồi sau 10 phút nghỉ ngơi và được xem là một biến liên tục. Kết quả phân tích cho thấy có sự khác biệt về trị số HATT trung bình và HATTr trung bình ở các nhóm kiểu gen I/D. Kiểu gen DD có trị số HATT và HATTr trung bình cao hơn so với kiểu gen ID ($p = 0,006$) và kiểu gen II ($p = 0,015$). Trong phân tích hồi qui đa biến, alen D có kết hợp với tăng trị số HATT ($R^2 = 0,048$; $p = 0,005$) và trị số HATTr ($R^2 = 0,058$, $p = 0,001$) độc lập với các yếu tố khác.⁷¹

1.3.3 Gen *AGTR1* và biến thể A1166C

1.3.3.1 Gen *AGTR1*

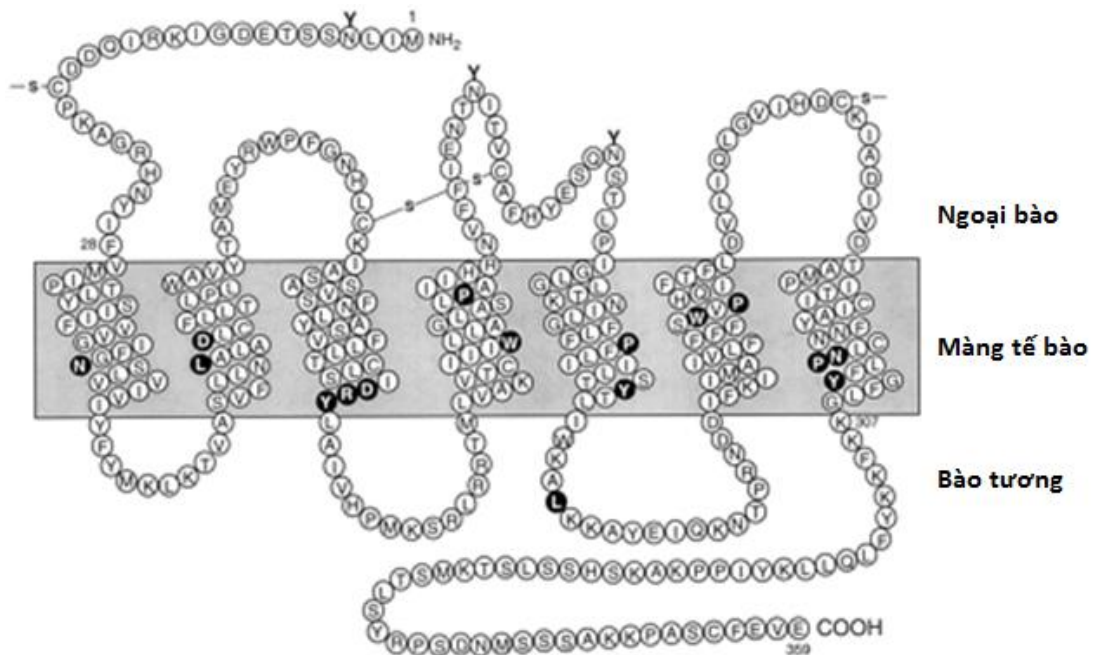
Thụ thể Angiotensin II loại 1 (AGTR1) là thụ thể đáp ứng của Ang II và gây ra các hiệu quả sinh học. AGTR1 được tìm thấy chủ yếu trên tế bào cơ trơn mạch máu, tim, tuyến thượng thận và thận. AGTR1 gồm có 2 dạng đồng phân, dạng đồng phân ngắn chứa 359 acid amin với trọng lượng phân tử là 41,1 kDa và dạng đồng phân dài chứa 391 acid amin. Trong đó, dạng đồng phân ngắn là dạng chủ yếu, đây là dạng cấu trúc thụ thể ghép cặp với protein G trải dài đến 7 vùng xuyên màng.⁷²

AGTR1 đóng vai trò quan trọng trong hệ thống tim mạch, như tác động gây co mạch, tăng trưởng tế bào cơ trơn, phì đại tế bào được điều chỉnh thông qua con đường tín hiệu.⁷³ AGTR1 do Gen *AGTR1* tổng hợp. Gen *AGTR1* có 5 exon và 4 intron, nằm trên nhánh dài NST số 3, (3q21-25) và có chiều dài hơn 55Kb. Trong dữ liệu của NCBI, gen *AGTR1* có 127 SNP và 15 kiểu đa hình I/D.⁷⁴



Hình 1.9. Gen AGTR1 trên NST số 3

“Nguồn <https://www.gencards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gen=AGTR1>, năm 2021”



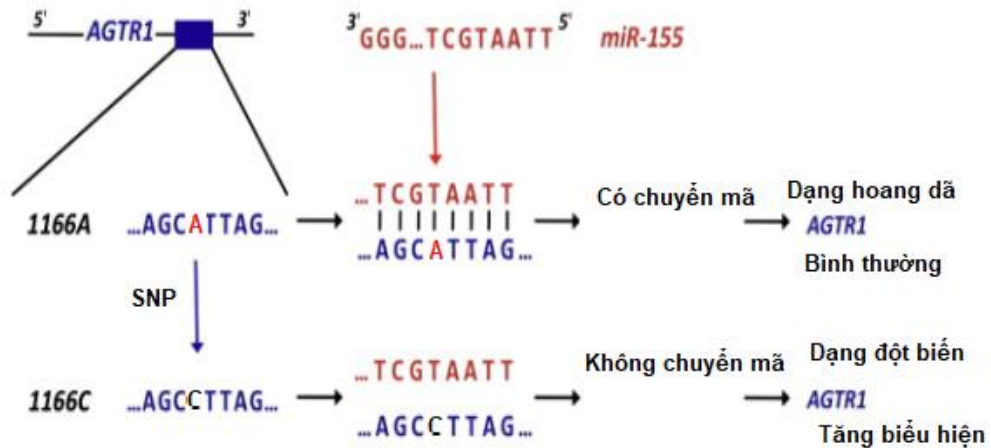
Hình 1.10. Cấu trúc thụ thể Angiotensin II loại 1

“Nguồn de Gasparo M, 2000”⁷²

1.3.3.2 SNP A1166C

Trên gen *AGTR1*, SNP A1166C (NCBI số SNP ID: rs5186) là biến thể được nghiên cứu nhiều nhất. Tính đa hình trong biến thể này là sự thay thế A bằng C tại vị trí 1166, nằm tại đầu tận cùng 5' của vùng không dịch mã 3' của gen *AGTR1*.⁷⁵

Biến thể có 2 alen là alen A và alen C, alen A là dạng tự nhiên và alen C là dạng dị hình.



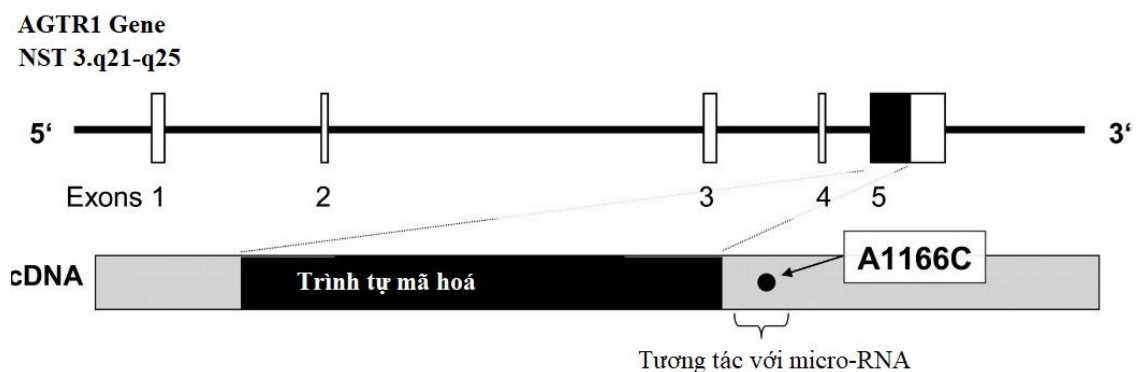
Hình 1.11. SNP A1166C trên gen AGTR1

“Nguồn Abajy, 2016”⁷⁵

1.3.3.3 Tần suất kiểu gen và alen của SNP A1166C

SNP A1166C có 3 kiểu gen gồm đồng hợp tử AA, dị hợp tử AC và đồng hợp tử CC. Trong đó kiểu gen AA chiếm tỉ lệ cao nhất và đặc điểm phân bố kiểu gen này gặp hầu hết trong các dân số.^{12,69,76,77} Alen A chiếm ưu thế trong hầu hết các dân số. Alen C chiếm tỉ lệ rất ít ở người châu Á khoảng 3% –11% và từ 5% – 8% đối với người châu Phi. Trong khi đó, tần suất alen C ở người Châu Âu thay đổi trong khoảng 19% –31%.⁷⁸

1.3.3.4 SNP A1166C và Tăng huyết áp



Hình 1.12. Gen AGTR1 và cơ chế tác động của SNP A1166C

“Nguồn: Roskopf D, 2008”⁷⁸

SNP A1166C nằm ở ngoài vùng mã hóa ở exon 5 của gen *AGTR1* nhưng lại ảnh hưởng đến mức độ biểu hiện và hình thành của protein AGTR1. Trong quá trình điều hòa phiên mã của gen *AGTR1*, micro RNA miR-155 sẽ bám vào trình tự tại khu vực này và làm giảm sự phiên mã gen *ATGR1*. Ở người mang rs5186, vì vị trí 1166 chuyển từ A thành C làm cho miR-155 không bám được lên trình tự này dẫn đến tăng biểu hiện các thụ thể AGTR1. Kết quả của quá trình này làm gia tăng tính co mạch, gia tăng nồng độ aldosterone trong máu gây giữ muối nước và gây THA.⁷⁹

1.4 Các nghiên cứu về các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C

1.4.1 Nghiên cứu tại Việt Nam

Tại Việt Nam các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C đã được quan tâm và nghiên cứu. Một vài nghiên cứu đã được tiến hành khảo sát tần suất các biến thể và nguy cơ với các bệnh lý như tiền sản giật - sản giật, nhồi máu cơ tim và đái tháo đường.

Năm 2014, tác giả Cao Ngọc Thành tiến hành khảo sát tần suất phân bố kiểu gen của SNP M235T trên 272 sản phụ bình thường và 68 sản phụ tiền sản giật – sản giật. Kết quả cho thấy, tần suất phân bố kiểu gen MM, MT và TT ở nhóm sản phụ bình thường lần lượt là 1,8%; 15,8% và 82,4%. Đối với sản phụ tiền sản giật – sản giật tần suất phân bố kiểu gen MM, MT và TT lần lượt là 1,5%; 14,7% và 83,8%. Tần suất kiểu gen TT ở 2 nhóm không có sự khác biệt. Alen T ở nhóm sản phụ tiền sản giật – sản giật và sản phụ bình thường là 90,3% và 91,2%. Không tìm thấy mối liên quan giữa SNP M235T với tiền sản giật - sản giật trên tất cả các mô hình phân tích, bao gồm kiểu gen TT so với nhóm kiểu gen (MT+ MM), nhóm kiểu gen (TT + MT) so với kiểu gen MM, kiểu gen TT so với kiểu gen MM và alen 235T so với alen 235M.¹⁹

Năm 2018, tác giả Trần Công Duy tiến hành khảo sát tần suất phân bố kiểu gen của SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C ở 30 bệnh nhân nhồi máu cơ tim cấp và 30 người trong nhóm chứng. Kết quả khảo sát cho thấy không có sự khác biệt về tần suất phân bố kiểu gen TT, kiểu gen DD và nhóm kiểu gen (AC+CC) ở nhóm nhồi máu cơ tim và nhóm người bình thường. Tương tự không có sự khác biệt về tần suất alen T, alen D và alen C ở nhóm nhồi máu cơ tim cấp và nhóm người bình thường.

Phân tích hồi qui đa biến cho thấy không có sự liên quan giữa SNP M235T và biến thể I/D với nhồi máu cơ tim. Trong khi đó kiểu gen AA có nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp với OR là 0,11 (KTC95% 0,01 – 0,99) so với kiểu gen AC. Kiểu gen AC có nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp với OR là 8,82 (KTC95% 1,01 – 76,96) so với kiểu gen AA. Alen C có nguy cơ nhồi máu cơ tim cấp với OR là 8,82 (KTC95% 1,01 – 76,96) so với alen A.²⁰

Năm 2021, tác giả Trần Thị Thu Hương tiến hành khảo sát tần suất phân bố kiểu gen của SNP M235T ở người đái tháo đường và xác định sự liên quan giữa SNP này với bệnh lý đái tháo đường. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về tần suất kiểu gen TT ở nhóm đái tháo đường và không đái tháo đường. Người mang alen M và nhóm kiểu gen (MM+MT) có nguy cơ bị bệnh thận đái tháo đường chỉ bằng 0,7 lần so với người mang kiểu gen TT nhưng không có ý nghĩa thống kê.¹⁸

Tại Việt Nam chưa có công trình nào khảo sát về tần suất và mối liên hệ của các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C và với Tăng huyết áp nguyên phát.

1.4.2 Nghiên cứu SNP M235T và THA nguyên phát ở trên thế giới

Từ năm 1992, SNP M235T đã bắt đầu được quan tâm và tiến hành nghiên cứu. Tác giả Jeunemaitre là người đầu tiên cho thấy có sự liên hệ giữa các SNP trên gen *AGT* với THA ở người châu Âu.⁵⁶ Đây là cơ sở cho việc thực hiện các nghiên cứu về đánh giá mối quan hệ của SNP M235T với THA. Có rất nhiều nghiên cứu đã được thực hiện. Kết quả của những nghiên cứu nổi bật trong những năm gần đây.

Năm 2005, tác giả Yee How Say tiến hành khảo sát mối liên quan giữa SNP M235T với THA ở người Malaysia. Nghiên cứu bao gồm 101 người THA và 87 người KTHA. Kết quả cho thấy tần suất kiểu gen TT ở nhóm THA là 22% cao hơn ở nhóm KTHA là 10% ($p < 0,001$). Tần suất alen T ở nhóm THA là 44,55% cao hơn ở nhóm KTHA là 21,5% ($p < 0,001$). Người mang kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 1,36 (KTC95%, 1,03 – 1,80) so với các kiểu gen khác. Alen T có nguy cơ THA với OR là 1,98 (KTC95%, 1,46 – 2,67) so với alen M.¹¹

Năm 2010, tác giả Li Dan-Ji tiến hành phân tích gộp gồm 30 nghiên cứu. Nghiên cứu có 10547 người THA và 9217 người KTHA từ 23 tỉnh của Trung Quốc. Kết quả nghiên cứu cho thấy những người có kiểu gen TT có nguy cơ THA cao hơn so với người có kiểu gen MM với OR là 1,54 (KTC95% 1,16 – 2,03).⁵⁴

Năm 2013, tác giả Shamaa tiến hành khảo sát trên 83 người THA và 60 người KTHA tại Ai Cập. Kết quả cho thấy kiểu gen TT ở nhóm THA cao hơn nhóm KTHA lần lượt là 63,9% và 8,3%. Tương tự, tần suất alen T ở nhóm THA cao hơn nhóm KTHA là 74,78% và 28,97%. Kiểu gen MT và TT có nguy cơ THA so với kiểu gen MM với OR lần lượt là 4,39 (KTC95% 1,7 – 11,35) và 36,21 (KTC95% 11,81 – 111,08). Alen T có nguy cơ THA với OR là 7,26 (KTC 95% 4,36 – 12,11) so với alen M.⁸⁰

Năm 2014, tác giả Kh. D Singh tiến hành nghiên cứu trên, 221 người THA và 221 người KTHA người Ấn Độ. Kết quả cho thấy, trong nhóm THA, tần suất phân bố kiểu gen MM, MT và TT lần lượt là 6,16%, 38,39% và 55,45%. Nhóm KTHA có tần suất phân bố kiểu gen MM, MT và TT lần lượt là 14,22%, 36,97% và 48,82%. Người có kiểu gen MT có nguy cơ THA với OR là 2,4 (KTC95%, 1,11 – 5,37) so với người có kiểu gen MM, và người có kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 2,62 (KTC95%, 1,24 – 5,75) so với người có kiểu gen MM. Ngoài ra, khi phân tích theo giới, kết quả cho thấy, nữ giới mang kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 5,58 (KTC95%, 1,6 – 25,10) so với nữ giới mang kiểu gen MM. Trong khi ở nam giới không cho thấy có sự liên quan.¹²

Năm 2017, nghiên cứu của Sandar Khin trên 144 người THA và 72 người KTHA tại Myanmar. Kết quả cho thấy người mang kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 4,93 (KTC95% 1,97 – 5,40) so với người mang kiểu gen MM. Alen T có nguy cơ THA với là OR 2,56 (KTC95% 1,59 – 4,13) so với alen M.⁶²

Năm 2023, tác giả Irma Isordia-Salas thực hiện nghiên cứu khảo sát mối liên quan giữa các biến thể gồm Glu298Asp, C677T, M235T, T174M, A1166C, and I/D với THA ở người Mexico. Nghiên cứu bao gồm 224 người THA và 208 người KTHA. Kết quả nghiên cứu cho thấy kiểu gen TT ở nhóm THA là 10,8% cao hơn so với

nhóm KTHA là 3,8%. Người mang kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 1,32 (KTC95% 1,11 – 2,04) so người mang kiểu gen MM. Kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 3,0 (95% KTC 1,25 – 7,45) so với nhóm kiểu gen (MT+MM). Alen T có nguy cơ THA với OR là 1,64 (KTC95% 1,17 – 2,30) so với alen M. Khi phân tích hồi qui đa biến để loại trừ ảnh hưởng của tuổi và BMI, kết quả cũng cho thấy SNP M235T có mối liên quan với THA.⁸¹

Tóm lại, hầu hết các nghiên cứu trên người châu Á cho thấy kiểu gen MT và kiểu gen TT có nguy cơ THA so với kiểu gen MM. Alen T có nguy cơ THA so với alen M.

Bảng 1.1. Các nghiên cứu của SNP M235T với THA nguyên phát

Tác giả (Năm)	Quốc gia	Cỡ mẫu	Kết quả
Yee-How Say (2005) ¹¹	Malaysia	101 người THA 87 người KTHA	Tần suất kiểu gen TT và alen T ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Kiểu gen TT có nguy cơ THA là OR 1,36 (KTC95%, 1,03–1,80) Alen T có nguy cơ THA là OR 1,98 (KTC95%, 1,46–2,67).
Lin Dan Ji (2010) ⁵⁴	Trung Quốc	10547 người THA 9217 người KTHA	Kiểu gen TT có nguy cơ THA 1,54 lần (KTC95% 1,16 – 2,03)
MM. Shamaa (2013) ⁸⁰	Ai Cập	83 người THA 60 người KTHA	Tần suất kiểu gen TT và alen T ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. SNP M235T có liên quan với THA. Kiểu gen MT và kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR lần lượt là 4,39 (KTC95% 1,7 –

Tác giả (Năm)	Quốc gia	Cỡ mẫu	Kết quả
			11,35) và 36,21 (KTC95% 11,81 – 111,08). Alen T làm có nguy cơ THA OR 7,26 (KTC 95% 4,36 – 12,11).
Kh. D Singh (2014) ¹²	Ấn Độ	221 người THA 221 người KTHA	SNP M235T có liên quan với THA. Kiểu gen MT và kiểu gen TT lần lượt có nguy cơ THA là 2,4 lần (KTC95%, 1,11 – 5,37), và 2,62 lần (KTC95%, 1,24 – 5,75)
Sandar Khin (2017) ⁶²	Myanmar	72 người THA 72 người KTHA	SNP M235T có liên quan với THA. Kiểu gen TT có nguy cơ THA là 4,93 (KTC95% 1,97- 5,40) Alen T làm có nguy cơ THA với OR là 2,56 (KTC95% 1,59-4,13)
I.Isordia-Salas (2023) ⁸¹	Mexico	224 người THA và 208 người KTHA	Tần suất kiểu gen TT ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. SNP M235T có liên quan với THA. Kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 1,24 (KTC95% 1,1 – 243) Alen T có nguy cơ THA với OR là 1,64 (KTC95% 1,17 – 2,30)

1.4.3 Nghiên cứu SNP I/D và THA nguyên phát trên thế giới

Năm 2001, tác giả Qu thực hiện nghiên cứu phân tích gộp gồm 18 nghiên cứu với 1612 bệnh nhân THA và 1710 người KTHA. Tần suất kiểu gen DD, ID và II lần

lượt là 23%, 41% và 36% trong nhóm THA và 19%, 46% và 35% trong nhóm chứng. Người mang kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,37 (KTC95% 1,15 – 1,63) so với nhóm kiểu gen (II + ID). Trong khi đó, người mang kiểu gen II có nguy cơ THA với OR là 0,96 (KTC95% 0,83 – 1,12) so với nhóm kiểu gen (ID + DD), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.⁸²

Năm 2008, tác giả Mithun Das thực hiện nghiên cứu ở 184 nam và 166 nữ, có độ tuổi từ 30 tuổi trở lên và sống vùng Calcutta. Tiêu chuẩn chẩn đoán THA khi HATT ≥ 160 mmHg và/hoặc HATTr ≥ 90 mmHg hoặc đang sử dụng thuốc điều trị THA. Kết quả cho thấy những người mang kiểu gen DD có HATT, HATTr và huyết áp trung bình cao hơn so với người mang kiểu gen II và kiểu gen ID. Người mang kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 7,48 (KTC95% 1,74 – 30,19) so với người mang kiểu gen II.⁸³

Năm 2010, nghiên cứu gộp từ 30 nghiên cứu của tác giả Li Dan-Ji, trong nhánh phân tích về biến thể I/D của gen *ACE*, kết quả nghiên cứu cho thấy người có kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,61 (KTC95%, 1,32 – 1,98) so với người có kiểu gen II.⁵⁴

Năm 2012 Li Y dựa trên dữ liệu của PubMed, Embase, Web of Science, China Biological Medicine Database và China National Knowledge Infrastructure, thực hiện một phân tích gộp gồm 67 nghiên cứu với 21058 người được khảo sát. Kết quả cho thấy tần suất alen D là 45% ở người có THA và 40% ở nhóm chứng. Nhóm kiểu gen (ID+DD) có nguy cơ THA với OR là 1,27 (KTC95% 1,17 – 1,37) so với kiểu gen II. Khi phân tích dựa vào các dân tộc của người Trung Quốc, những dân tộc như Hán, Kazakh, Tibetan, Zhuang và dân tộc không xác định thì có sự liên quan giữa alen D với THA nguyên phát. Ở các dân tộc như Mogolian, Uigur, Yi, Dongxiang, Yugu, Korean và Gamel thì không thấy có sự liên quan.⁸⁴

Năm 2014, nghiên cứu của tác giả Kh. D Singh cho thấy tần suất gen DD ở nhóm THA là 39,34% cao hơn ở nhóm KTHA là 31,75%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kiểu gen DD không làm tăng nguy cơ THA so với kiểu gen II với OR là 1,58 (KTC95% 0,9 – 2,76). Tương tự, kiểu gen ID không làm tăng

nguy cơ so với kiểu gen II với OR là 1,21 (KTC95% 0,71 – 2,07). Khi phân tích theo giới thì nhận thấy nam giới mang kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 2,39 (KTC95% 1,91 – 5,27) so với nam giới mang kiểu gen II. Ngoài ra khi phân tích theo alen, ở nam giới, những người có mang alen I, kiểu gen (II+ID) có nguy cơ bị THA thấp hơn so với kiểu gen DD với OR là 0,401 (KTC95%, 0,224 – 0,718).¹²

Năm 2015, Krishnan khảo sát sự liên quan giữa biến thể I/D và THA nguyên phát ở người Nam Ấn Độ. Nghiên cứu bao gồm 208 người THA, 220 người KTHA. Tần suất các kiểu gen II, ID và DD ở nhóm THA lần lượt là 28,3%; 32,6% và 38,9%. Ở nhóm KTHA tần suất các kiểu gen II, ID và DD lần lượt là 53,6%, 26,3% và 20%. Tần suất alen D chiếm 58% ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA là 34%. Những người có kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 3,7 (KTC95% 2,2 – 5,9) so với những người có kiểu gen II. Alen D có nguy cơ THA với OR là 1,6 (KTC95% 1,2 – 2,1) so với alen I.¹³

Năm 2021, tác giả Agus Wibowo, tiến hành một phân tích gộp để đánh giá mối liên quan giữa SNP M235T và biến thể I/D với THA. Kết quả nghiên cứu cho thấy biến thể I/D có mối liên quan với THA trong khi SNP M235T không có sự liên quan. Agus Wibowo tiến hành phân tích 22 nghiên cứu về biến thể I/D trên 6 nhóm chủng tộc, từ châu Á và từ châu Phi. Dữ liệu các nghiên cứu từ năm 2006 đến năm 2020 được lấy từ PubMed, Embase.com, Medline, Google Scholar, Scopus.com, và Cochrane. Kết quả phân tích gộp cho thấy alen D có nguy cơ THA với OR là 1,51 (KTC95% 1,29 – 1,77) so với alen I. Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,54 (KTC95% 1,15 – 2,06) so với nhóm kiểu gen (II+ID). Kiểu gen DD có nguy cơ THA so với kiểu gen (II+ID) ở người châu Á và người châu Phi với OR lần lượt là 1,39 (KTC95% 1,04 – 1,87) và 2,66 (KTC95% 1,53 – 4,62). Thực hiện phép kiểm để đánh giá sai lệch trong mô hình đồng trội cho thấy $p = 0,17$. Điều này xác nhận không có sự thay đổi đáng kể trong đánh giá OR gộp do đó kết quả phân tích có tính ổn định và đáng tin cậy.⁸⁵

Năm 2023, nghiên cứu tác giả Irma Isordia-Salas khi phân tích với biến thể I/D với THA ở người Mexico. Kết quả cho thấy tần suất kiểu gen DD ở nhóm THA là

19,6% cao hơn so với nhóm KTHA là 13,0%. Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,36 (KTC95% 1,04 – 2,01) so với kiểu gen II. Kiểu gen DD cũng có nguy cơ THA với OR là 1,92 (KTC 1,08 – 3,44) so với nhóm kiểu gen (II+ID). Tương tự alen D có nguy cơ THA với OR là 1,40 (KTC 95% 1,06 – 1,86) so với alen I. Kết quả này cũng tương tự khi phân tích hồi qui đa biến để loại trừ ảnh hưởng của tuổi và BMI. Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,44 (KTC95% 1,9 – 2,82) so với kiểu gen II.⁸¹

Nhìn chung, các nghiên cứu trên người châu Á đều cho thấy kiểu gen DD có nguy cơ THA so với kiểu gen II. Alen D làm có nguy cơ THA so với alen I.

Bảng 1.2. Các nghiên cứu SNP I/D với THA nguyên phát

Tác giả (Năm)	Quốc gia	Cỡ mẫu	Kết quả
Qu (2001) ⁸²	Trung Quốc	1612 người THA và 1710 người KTHA	Tần suất kiểu gen DD ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Biến thể I/D có liên quan với THA. Kiểu gen DD có OR THA là 1,37 (KTC95% là 1,15 – 1,63; $p < 0,01$) so với nhóm (ID + II).
Mithun Das (2008) ⁸³	Ấn Độ gốc Á.	184 nam và 166 nữ	Biến thể I/D có liên quan với THA. Kiểu gen DD có nguy cơ THA 7,483 (KTC95% 1,746 – 30,192) so với kiểu gen II.
Lin-dan Ji (2010) ⁵⁴	Trung Quốc	10547 người THA 9217 người KTHA	Biến thể I/D có liên quan với THA. Kiểu gen DD có OR THA 1,61 lần so với kiểu gen II
Li Y (2011) ⁸⁴	Trung Quốc	21058 người	Biến thể I/D có liên quan với THA. Alen D có nguy cơ THA với OR là 1,27 (KTC95% 1,17 – 1,37) so với alen I

Tác giả (Năm)	Quốc gia	Cỡ mẫu	Kết quả
Kh. D Singh (2014) ¹²	Ấn Độ	221 người THA 221 người KTHA	Biến thể I/D có liên quan với THA ở nam giới Kiểu gen DD có nguy cơ THA cao gấp 2 lần so kiểu gen II.
Krishnan (2015) ¹³	Ấn Độ	208 người THA 220 người KTHA	Tần suất kiểu gen DD và alen D ở nhóm THA cao hơn nhóm KTHA. Kiểu gen DD có nguy cơ THA cao gấp 3,7 lần so với kiểu gen II. Alen D có nguy cơ THA cao gấp 1,6 lần so với người có alen I.
Agus Wibowo (2021) ⁸⁵	Châu Á Châu Phi	9902 người THA và 10846 người KTHA	Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,54 (KTC95% 1,15 – 2,06) so với nhóm kiểu gen (II+ID) Alen D có nguy cơ THA với OR là 1,51 (KTC95% 1,29 – 1,77) so với alen I.
I.Isordia-Salas (2023) ⁸¹	Mexico	224 người THA và 208 người KTHA	Tần suất kiểu gen DD ở THA cao hơn KTHA (10,8% so với 3,8%). Kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 1,44 (KTC95% 1,9 – 2,82) so với kiểu gen II. Alen D có nguy cơ THA với OR là 1,40 (KTC 95% 1,06 – 1,86) so với alen I.

1.4.4 Nghiên cứu SNP A1166C và THA nguyên phát trên thế giới

Năm 2001 tại Trung Quốc, tác giả Jiang thực hiện nghiên cứu trên 125 người THA và 103 người KTHA. Kết quả phân tích cho thấy tần suất alen C ở người THA cao hơn so với người KTHA (9,2% so với 3,4% với, $p < 0,05$). Tần suất kiểu gen AC ở người THA cao hơn người KTHA (18,4% so với 6,8% với $p < 0,05$).⁸⁶

Năm 2010, nghiên cứu tác giả Jia-Li Wang thực hiện một phân tích gộp dựa trên dữ liệu được lấy từ Chinese Biomedicine Database, China National Knowledge Infrastructure, Pubmed and Medline. Nghiên cứu gộp gồm 30 nghiên cứu với 6045 người THA và 5556 người KTHA. Kết quả phân tích cho thấy có nhóm mang kiểu gen (AC+CC) làm có nguy cơ THA với OR là 1,48 (KTC95% 1,20 – 1,83) so với nhóm mang kiểu gen AA.⁸⁷

Năm 2010, Wenquan Niu và Yue Qi tiến hành một phân tích gộp gồm 22 nghiên cứu. Nghiên cứu gồm 24 nhóm dân số khác nhau (13 nhóm dân số từ châu Á, 8 nhóm dân số từ châu Âu, 2 nhóm dân số từ châu Mỹ Latinh và một nhóm dân số từ Australia). Trong đó có 8249 người có THA và 8225 người KTHA. Kết quả cho thấy alen C có nguy cơ THA với OR là 1,14 (KTC95% 1,00 – 1,30) so với alen A. Người mang kiểu gen AC và kiểu gen CC không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA. Phân tích dựa theo chủng tộc nghiên cứu nhận thấy alen C có nguy cơ THA là 8% đối với dân số châu Á, 19% đối với dân số châu Âu và 44% đối với người châu Mỹ Latinh.⁸⁸

Năm 2016, tác giả Chandra tiến hành nghiên cứu ở người Ấn Độ gồm 250 người có THA và 250 người KTHA. Kết quả cho thấy tần suất kiểu gen CC và kiểu gen AC ở người THA cao hơn người KTHA. Alen C chiếm 37% ở người THA, cao hơn so với người KTHA với tỉ lệ 21%. Những người có kiểu gen AC có nguy cơ THA với OR là 2,1 (KTC95% 1,4 – 3,0) so với người có kiểu gen AA. Những người có kiểu gen CC có nguy cơ THA với OR là 4,4 (KTC95% 2,2 – 9,0) so với người có kiểu gen AA. Alen C có nguy cơ THA với OR 2,09 (KTC95% 1,56 – 2,80) so với alen A.¹⁴

Năm 2018, Parchwani nghiên cứu trên 224 người THA và 257 người KTHA. Kết quả cho thấy tần suất của alen A và alen C ở người KTHA là 61% và 39%. Trong khi ở người THA, tần suất alen A và alen C lần lượt là 52% và 48%. Sau khi điều chỉnh hồi qui đa biến, người có kiểu gen CC có nguy cơ THA với OR là 1,74 (KTC95%, 1,65 – 2,78) so với người có kiểu gen AA. Mối liên quan này cũng được xác nhận bởi sự biến đổi giữa các kiểu gen trong HATT trung bình và HATT_r trung bình ở bệnh nhân. Tác giả kết luận sự biến đổi di truyền ở gen *AGTR1* ảnh hưởng đến

nguy cơ phân tầng THA và có thể đóng vai trò như một dấu hiệu dự báo cho tính nhạy cảm với THA trong các gia đình.⁸⁹

Bảng 1.3. Các nghiên cứu SNP A1166C với THA nguyên phát

Tác giả (Năm)	Quốc gia	Cỡ mẫu	Kết quả
Jiang Z (2001) ⁸⁶	Trung Quốc	125 người THA 103 người KTHA	Tần suất alen C ở người THA là 9,2% và ở người KTHA là 3,4%. Tần suất kiểu gen AC ở người THA là 18,4% và người KTHA là 6,8%.
Jia-Li Wang (2010) ⁸⁷	Trung Quốc	6045 người THA và 5556 người KTHA	Kiểu gen (AC+CC) có nguy cơ THA OR là 1,48 (KTC95% 1,20 – 1,83) so với kiểu gen AA
Wenquan Niu và Yue Qi (2010) ⁸⁸		8249 người THA 8225 người KTHA	Alen C có nguy cơ THA 14% so với alen A. Đối với người châu Á Alen C có nguy cơ THA 8% so với alen A. Giữa các kiểu gen không thấy có sự liên quan với THA
Chandra (2016) ¹⁴	Ấn Độ	250 người THA 250 người KTHA	Kiểu gen AC có OR THA là 2,1 (KTC95% 1,4 – 3,0) so với kiểu gen AA. Kiểu gen CC OR THA là 4,4 (KTC95% 2,2 – 9,0) Alen C có OR THA là 2,09 (KTC95% 1,56 – 2,80)
Parchwani (2018) ⁸⁹	Ấn Độ	224 người THA 257 người KTHA	Tần suất của alen A và alen C ở người KTHA là 61% và 39%. Tần suất alen A và alen C ở người THA là 52% và 48%. Kiểu gen CC có nguy cơ THA với OR 1,74 (KTC95% 1,65 – 2,78)

Tóm lại, các nghiên cứu trên người châu Á cho thấy kiểu gen AC và kiểu gen CC có nguy cơ THA so với kiểu gen AA. Alen C có nguy cơ THA so với alen A.

Như vậy trên người châu Á, chúng tôi nhận thấy có sự liên quan giữa các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C với THA. Tại Việt Nam chưa có một công trình nghiên cứu nào nghiên cứu về tần suất và mối liên quan của các biến thể này với THA. Trên cơ sở đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm tìm hiểu thêm về ảnh hưởng của yếu tố di truyền đối với tăng huyết áp ở người Việt Nam.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu:

Cắt ngang mô tả

2.2 Đối tượng nghiên cứu

Những người đến khám tại phòng khám tim mạch và khoa khám sức khỏe tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM. Đối tượng nghiên cứu được chia thành hai nhóm gồm nhóm tăng huyết áp (THA) và không tăng huyết áp (KTHA).

2.2.1 Nhóm tăng huyết áp:

Nhóm THA gồm các tiêu chuẩn như sau:

- Có tuổi từ 18 tuổi
- Dân tộc Kinh
- Được chẩn đoán THA dựa vào:
 - Đã được chẩn đoán THA và đang dùng thuốc điều trị THA
 - Hoặc chẩn đoán mới theo “Khuyến cáo về chẩn đoán, điều trị và dự phòng tăng huyết áp” của Hội Tim mạch học Quốc gia Việt Nam 2015: bệnh nhân được chẩn đoán THA khi huyết áp $\geq 140/90\text{mmHg}$ (Phụ lục 1).

- Tuổi phát hiện THA trước 60 tuổi
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Phụ nữ có thai
- Tăng huyết áp thứ phát
- Có bệnh ác tính
- Có bệnh nặng cấp tính trong vòng 6 tháng

2.2.2 Nhóm không tăng huyết áp:

Nhóm KTHA được chọn từ những người đi khám sức khỏe tại khoa khám sức khỏe - bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, có tuổi từ 18 tuổi, dân tộc Kinh và đã được xác định không có tăng huyết áp.

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu từ 01/05/2018 - 01/05/2019.
- Địa điểm nghiên cứu:
 - Phòng khám tim mạch – Khoa khám bệnh - bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh
 - Khoa khám sức khỏe - bệnh viện Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

2.4 Cỡ mẫu nghiên cứu

2.4.1 Mục tiêu 1:

Tần suất phân bố các kiểu gen của các biến thể

Nghiên cứu của tác giả Kh. D Singh năm 2014 tại Ấn Độ được chọn để tham khảo ước tính cỡ mẫu. Đây là nghiên cứu có khảo sát đầy đủ các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C.

Công thức tính cỡ mẫu

$$n \geq \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p(1-p)}{d^2}$$

Với Sai lầm loại 1 alpha (α) là 0,05

p là trị số mong muốn của tỉ lệ

Sai số ước đoán (d) là 0,05

Tần suất các kiểu gen trong nghiên cứu của Kh. D Singh ¹² được trình bày trong bảng 2.1.

Bảng 2.1. Tần suất các kiểu gen trong dân số chung

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

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

2.4.2 Mục tiêu 2

Công thức tính cỡ mẫu

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

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

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

Với Sai lầm loại 1 alpha (α) là 0,05

Sai lầm loại 2 beta (β) là 0,2

Áp dụng công thức tính:

Bảng 2.2. Tính cỡ mẫu dựa theo các nghiên cứu theo từng biến thể

Nghiên cứu	Biến thể	THA	KTHA	OR	Tỉ lệ n1/n2	n
Kh. D Singh ¹²	M235T (TT)	221 (55,45%)	221 (48,82%)	2,62	1	80
Krishnan ¹³	I/D (DD)	208 (38,20%)	220 (20,00%)	3,7	1,05	47
S. Chandra ¹⁴	A1166C (CC)	250 (14,00%)	250 (4,80%)	4,4	1	50

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

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

2.5 Xác định các biến số trong nghiên cứu

2.5.1 Biến số nền

- Tuổi là biến liên tục, được tính bằng cách lấy năm thực hiện nghiên cứu trừ cho năm sinh được ghi nhận trong giấy tờ hợp pháp của người tham gia nghiên cứu. Tuổi được tính theo đơn vị năm.

- Giới là biến định tính gồm hai giá trị nam và nữ. Giới tính được dựa theo giới tính được ghi nhận trong giấy tờ hợp pháp của người tham gia nghiên cứu.

2.5.2 Biến số sinh hiệu

- Tần số mạch là biến định lượng, đơn vị lần/ phút
- Huyết áp tâm thu là biến định lượng, đơn vị mmHg
- Huyết áp tâm trương là biến định lượng, đơn vị mmHg

2.5.3 Biến số hành vi

Thói quen ăn mặn là biến nhị giá gồm giá trị có và không. Gọi là có ăn mặn khi phải chấm thêm nước mắm không pha, nước tương vào đồ ăn đã được nêm, hoặc ăn các món mặn > 3 ngày/ tuần.⁹⁰

Hút thuốc lá là biến nhị giá gồm giá trị có và không. Gọi là có hút thuốc lá khi đã từng hút thuốc lá và còn hút thuốc lá trong vòng 30 ngày qua.⁹¹

Lạm dụng rượu bia: Về sử dụng đồ uống có cồn: Đơn vị rượu chuẩn, áp dụng theo tiêu chuẩn của WHO: 1 đơn vị rượu chuẩn bằng 10 gam rượu nguyên chất (etanol), quy đổi tương đương với: 285mL bia 5% hoặc 120 mL rượu vang 11% hoặc 30 ml rượu mạnh 40%. Được xác định có lạm dụng rượu bia khi lượng rượu bia uống

vào cơ thể được xác định nhiều hơn 1 đơn vị rượu chuẩn/ngày đối với nữ giới, nhiều hơn 2 đơn vị rượu chuẩn/ngày đối với nam giới; uống ở mức độ không an toàn với nam giới ≥ 5 đơn vị uống chuẩn/ngày, với nữ giới: ≥ 4 đơn vị uống chuẩn/ngày.⁹²

Vận động thể chất: là biến nhị giá gồm có hoạt động thể lực và ít hoạt động thể lực. Gọi là có khi vận động thể chất 30 phút mỗi ngày, ít nhất 5 ngày/tuần.⁹³

Tiền sử THA gia đình: là biến nhị giá gồm giá trị có và không. Gọi là có tiền sử THA gia đình khi có cha hoặc có mẹ bị THA.

2.5.4 Biến về thể chất

- Chiều cao là biến liên tục, đơn vị tính là m.
- Cân nặng là biến liên tục, đơn vị tính là kg
- BMI:
 - BMI = cân nặng(kg)/ [chiều cao(m)]², đơn vị kg/m²
 - Theo hướng dẫn của WHO áp dụng cho người châu Á⁹⁴, BMI phân thành 2 biến thứ tự:

- Không thừa cân – béo phì: BMI < 23 kg/m²
- Thừa cân – béo phì: BMI $\geq$ 23 kg/m²

2.5.5 Biến số sinh hoá máu

Các xét nghiệm được thực hiện trên máy Beckman coulter AU5800. Xét nghiệm đường huyết đói và creatinine huyết thanh được thực hiện với phương pháp đo màu, cholesterol toàn phần, HDL-c, LDL-c, triglycerid được thực hiện bằng phương pháp đo độ đục.

- Creatinine huyết thanh là biến định lượng, đơn vị tính là mg/dL.
- Độ lọc cầu thận ước đoán (eGFR) là biến định lượng được xác định theo công thức CKD-EPI, đơn vị tính là ml/phút/1,73 m².⁹⁵

$$eGFR(CKD-EPI) = 141 \times \min(S_{cr}/k, 1)^\alpha \times \max(S_{cr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{tuổi} \times 1,018$$
 [nếu nữ].

Trong đó: S_{cr} : nồng độ creatinine huyết thanh (mg/dL)

k : 0,7 với nữ, 0,9 với nam

α : -0,329 với nữ, -0,411 với nam

min : Tối thiểu của S_{cr}/k so với 1

max : Tối đa của S_{cr}/k so với 1

- Nồng độ Cholesterol toàn phần là biến định lượng, đơn vị là (mmol/L).
- Nồng độ HDL-c là biến định lượng, đơn vị là (mmol/L).
- Nồng độ LDL-c toàn phần là biến định lượng, đơn vị là (mmol/L).
- Nồng độ Triglyceride là biến định lượng, đơn vị là (mmol/L).
- **Rối loạn lipid máu** là biến chỉ danh gồm hai giá trị là có và không. Gọi là

có rối loạn lipid máu khi có ≥ 1 trong 4 thành phần sau:⁹⁶

- **Tăng cholesterol toàn phần** khi nồng độ Cholesterol toàn phần $> 4,9$ mmol/L;
- **Tăng LDL-c** khi nồng độ LDL-c > 3 mmol/L;
- **Giảm HDL-c** khi nồng độ HDL-c $< 1,0$ mmol/L ở nam; $< 1,2$ mmol/L ở nữ,
- **Tăng triglycerid** khi nồng độ Triglyceride $> 1,7$ mmol/L.
- **Đái tháo đường** là biến chỉ danh gồm hai giá trị là có và không. Gọi là có

đái tháo đường khi:

- Đã được chuẩn đoán đái tháo đường
- Có tiêu chuẩn chẩn đoán theo ADA 2016:⁹⁷

▪ Hoặc nồng độ glucose huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Đói được định nghĩa là không có ăn/uống calorie từ ít nhất 8 giờ.

▪ Hoặc nồng độ glucose huyết tương sau 2 giờ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose. Nghiệm pháp phải được thực hiện theo qui trình của WHO, dùng lượng glucose tải tương đương với 75 g glucose khan hòa tan trong nước.

▪ Hoặc $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ (48 mmol/mol). Xét nghiệm phải được thực hiện tại một labo dùng một phương pháp được chứng nhận bởi National Glycohemoglobin Standardization Program và được chuẩn hóa theo xét nghiệm của Diabetes Control and Complication Trial.

▪ Hoặc bệnh nhân có những triệu chứng kinh điển của tăng đường huyết hoặc con tăng đường huyết, một kết quả glucose huyết tương lấy ngẫu nhiên ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L).

2.5.6 Biến số về siêu âm tim

Khối cơ thất trái (LVM) tính theo công thức chuẩn:

$$LVM = ((IVSd + LVDd + LPWd)^3 - (LVDd)^3) \times 1,04 \times 0,8 + 0,6$$

Đơn vị là g (gram)

Chỉ số khối cơ thất trái (LVMI: left ventricular mass index): $LVMI = LVM/BSA$ là biến định lượng, đơn vị tính là g/m^2 . Trong đó diện tích bề mặt cơ thể (BSA: body surface area), đơn vị m^2 , được tính theo công thức Mosteller (1987)

$$BSA = (\text{cân nặng(kg)} \times \text{chiều cao(cm)}) / 3600^{1/2}$$

Phi đại thất trái là biến định danh gồm có và không. Gọi là có phi đại thất trái: khi chỉ số khối cơ thất trái hiệu chỉnh theo diện tích bề mặt cơ thể (LVMI) tăng với $LVMI > 115 g/m^2$ da ở nam và $LVMI > 95 g/m^2$ da ở nữ. ⁹⁸

2.5.7 Các biến số di truyền học

2.5.7.1 SNP M235T trên gen AGT

Dựa vào kết quả điện di PCR, kiểu gen của SNP M235T được chia thành 3 biến phân hạng gồm :

- MM : đồng hợp tử MM, khi kết quả PCR chỉ xuất hiện alen M.
- MT : dị hợp tử, khi kết quả PCR xuất hiện alen M và alen T
- TT : đồng hợp tử TT, khi kết quả PCR chỉ xuất hiện alen T

Alen M235T gồm 2 biến là alen M và alen T, số lượng alen được xác định bằng phương pháp đếm.

Để đánh giá ảnh hưởng của kiểu gen của SNP M235T với THA, chúng tôi sử dụng các mô hình đánh giá :

- Mô hình trội : kiểu gen TT so sánh với kiểu gen MM, kiểu gen MT so sánh với kiểu gen MM
- Mô hình đồng trội : kiểu gen TT so sánh với nhóm kiểu gen (MM + MT)
- Mô hình đồng lặn : nhóm kiểu gen (TT + TM) so sánh với kiểu gen MM

2.5.7.2 *SNP I/D trên gen ACE*

Dựa vào kết quả điện di PCR, kiểu gen của SNP I/D được chia thành 3 biến phân hạng gồm :

- II : đồng hợp tử II, khi kết quả PCR chỉ xuất hiện alen I.
- ID : dị hợp tử, khi kết quả PCR xuất hiện alen I và alen D
- DD : đồng hợp tử DD khi kết quả PCR chỉ xuất hiện alen D

Alen I/D gồm 2 biến là alen I và alen D, số lượng alen được xác định bằng phương pháp đếm.

Để đánh giá ảnh hưởng của kiểu gen của SNP I/D với THA, chúng tôi sử dụng các mô hình đánh giá

- Mô hình trội : kiểu gen DD so sánh với kiểu gen II, kiểu gen ID so sánh với kiểu gen DD.
- Mô hình đồng trội : kiểu gen DD so sánh với nhóm kiểu gen (II + ID)
- Mô hình đồng lặn : nhóm kiểu gen (DD + ID) so với kiểu gen II

2.5.7.3 *SNP A1166C trên gen AGTR1*

Dựa vào kết quả điện di PCR, kiểu gen của SNP A1166C được chia thành 3 biến phân hạng gồm :

- AA : đồng hợp tử AA, khi kết quả PCR chỉ xuất hiện alen A.
- AC : dị hợp tử, khi kết quả PCR xuất hiện alen A và alen C
- CC : đồng hợp tử CC khi kết quả PCR chỉ xuất hiện alen C

Alen A1166C gồm 2 biến là alen A và alen C, số lượng alen được xác định bằng phương pháp đếm.

Để đánh giá ảnh hưởng của kiểu gen của SNP A1166C với THA, chúng tôi sử dụng các mô hình đánh giá :

- Mô hình trội : kiểu gen CC so sánh với kiểu gen AA, kiểu gen AC so sánh với kiểu gen AA
- Mô hình đồng trội : kiểu gen CC so sánh với nhóm kiểu gen (AA + AC)

- Mô hình đồng lặn : nhóm kiểu gen (CC + AC) so với kiểu gen AA

2.5.7.4 Kiểu gen đơn bội

Do 3 SNP của 3 gen nằm trên 3 NST khác nhau, do đó chúng tôi không tính liên kết gen. Với các SNP được xác định có liên quan với THA, chúng tôi phân loại kiểu gen đơn bội để đánh giá mối liên quan với THA.

Xét mô hình 2 gen:

+ M235T và I/D gồm các biến phân hạng: MM/II, MM/ID, MM/DD, MT/II, MT/ID, MT/DD, TT/II, TT/ID và TT/DD

+ M235T và A1166C gồm các biến phân hạng: MM/AA, MM/AC, MM/CC, MT/AA, MT/AC, MT/CC, TT/AA, TT/AC và TT/CC

+ I/D và A1166C gồm các biến phân hạng: II/AA, II/AC, II/CC, ID/AA, ID/AC, ID/CC, DD/AA, DD/AC và DD/CC

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

2.6.1 Thông tin về nhân trắc và các yếu tố nguy cơ

Người tham gia nghiên cứu được thu thập thông tin và ghi nhận vào theo phiếu thu thập số liệu bao gồm: tuổi, giới tính, tuổi phát hiện THA và được chẩn đoán THA (đối với bệnh nhân có THA), thói quen ăn mặn, thói quen sử dụng rượu bia, thói quen hút thuốc lá, hoạt động thể lực, tiền sử THA gia đình bao gồm cha và mẹ, tiền sử đái tháo đường, các loại thuốc hạ huyết áp đang sử dụng.

2.6.2 Đo chiều cao và cân nặng:

Chiều cao: người tham gia nghiên cứu không mang dép được đo bằng thước đo chiều cao.

Cân nặng: người tham gia nghiên cứu không mang dép, không mang theo vật nặng và được đo bằng cân điện tử.

2.6.3 Đo các chỉ số sinh hiệu

Tần số mạch: Bệnh nhân ngồi nghỉ thoải mái và đếm mạch quay trong vòng 1 phút.

Huyết áp: Bệnh nhân được ngồi tư thế thoải mái trong phòng yên tĩnh ít nhất là 5 phút trước khi đo huyết áp. Dùng băng cuốn đo huyết áp tiêu chuẩn rộng 12 – 13cm, dài 15cm) ở hầu hết người tham gia nghiên cứu. Băng cuốn được đặt ngang tim khi đo với lưng và tay phải có điểm tựa để tránh cơ làm cho huyết áp tăng cao. Dùng ống nghe để xác định pha I và pha IV theo Korotkoff để xác định huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương. Bệnh nhân được đo 2 lần, mỗi lần cách nhau 1 – 2 phút, đo thêm lần thứ 3 nếu sự khác biệt huyết áp ở 2 lần đầu tiên > 10 mmHg. Ghi nhận trị số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương trung bình của hai lần đo cuối cùng.⁹⁹

2.6.4 Làm các xét nghiệm sinh hoá máu.

Người tham gia nghiên cứu được thực hiện xét nghiệm tại khoa sinh hoá bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Người tham gia nghiên cứu nhịn đói ít nhất là 8 tiếng và được lấy 5 mL máu từ tĩnh mạch, trong đó 3 mL để làm các xét nghiệm đường huyết, HbA1c, cholesterol toàn phần, HDL-c, LDL-c, triglyceride, creatinine huyết thanh, ion đồ máu và 2 mL được dùng để làm xét nghiệm về gen.

2.6.5 Thực hiện siêu âm tim

Bệnh nhân được làm siêu âm tim tại phòng siêu âm tim thuộc đơn vị hình ảnh học bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh. Máy siêu âm tim Philips Affiniti 50G với đầu dò S4-2, 2-4 MHz được sử dụng để thu thập các chỉ số siêu âm tim như bề dày vách liên thất cuối tâm trương (IVSd) và bề dày vách liên thất thì tâm thu (IVSs), đường kính thất trái cuối tâm trương (LVDd) và đường kính thất thất trái thì tâm thu (LVDs), bề dày thành sau thất trái cuối tâm trương (LPWd) và bề dày thành sau thất thất trái thì tâm thu (LPWs). Các thông số được đo ở chế độ M-mode dưới hướng dẫn 2D theo khuyến cáo của mới của American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (ASE/EACI) 2015⁹⁸. Các chỉ số được đo ít nhất 3 lần và lấy giá trị trung bình.

2.6.6 Làm các xét nghiệm về gen

Người tham gia nghiên cứu được lấy 2 mL tại khoa sinh hoá bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. Máu được đựng trong ống EDTA (Becton Dickson, NJ,

USA) và được bảo quản trong tủ đông Alaska LC-743D được đặt tại Khoa Sinh hoá – Lầu 6 bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. Tủ đông có thể được bảo quản mẫu máu trong 1 tuần.

Mẫu máu được người nghiên cứu đưa đến trung tâm Y sinh học phân tử - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. Tại đây mẫu máu được chiết tách ADN và tiến hành phân tích mẫu gen.

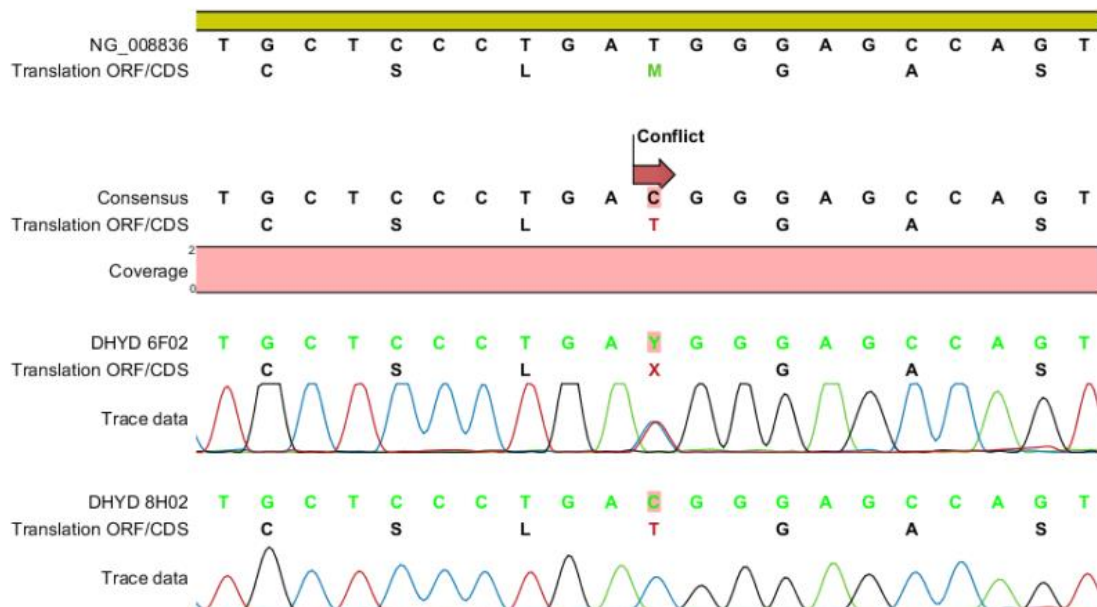
Quy trình chung tiến hành phân tích mẫu gen như sau:¹⁰⁰

a. Tách chiết DNA bộ gen:

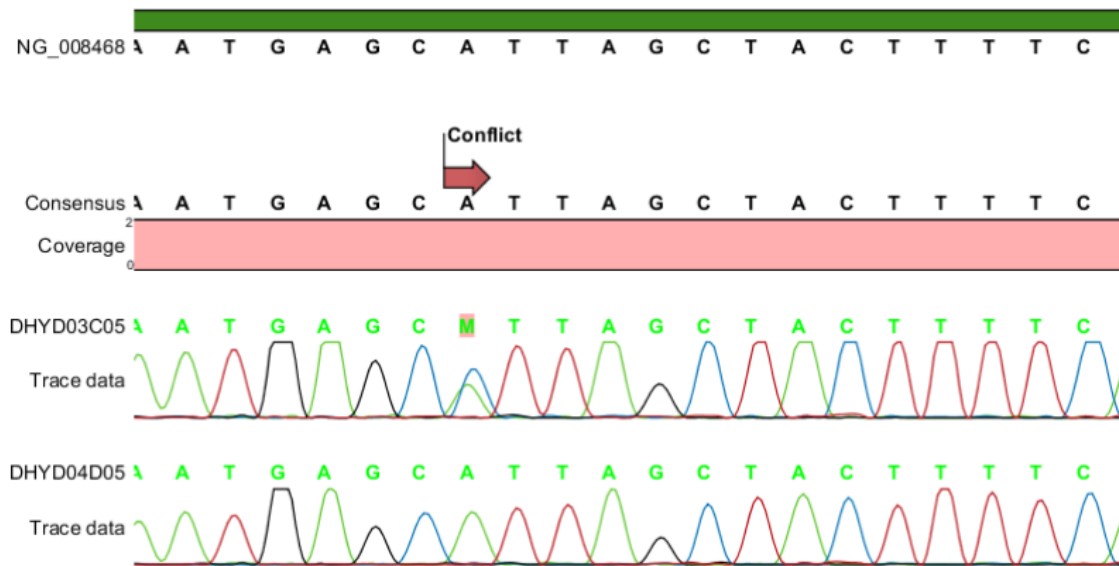
Genomic DNA của các tế bào bạch cầu trong máu toàn phần được tách chiết trong vòng 24 giờ bằng bộ kit GenJet TM whole blood genomic DNA purification (Thermo, Mỹ) theo hướng dẫn sử dụng của nhà sản xuất.

b. Thiết kế đoạn môi đặc hiệu

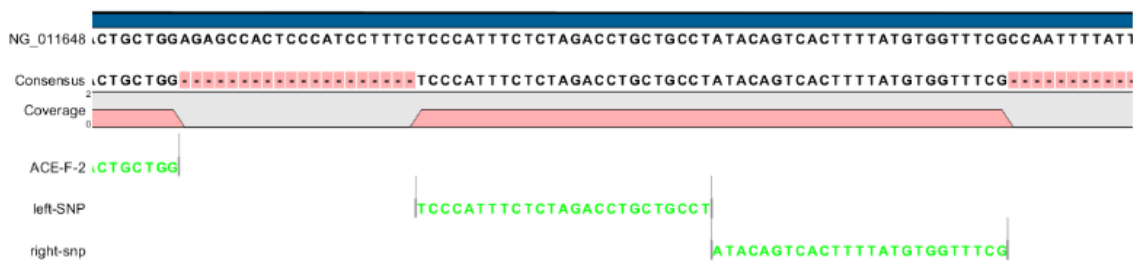
Đoạn môi được thiết kế bằng phần mềm CLC main workbench dựa vào trình tự gen của người từ Genbank.



Hình 2.1. Trình tự nucleotide của gen AGT



Hình 2.2. Trình tự nucleotide của gen AGTR1



Hình 2.3. Trình tự nucleotide của gen ACE

Trình tự nucleotide của các đoạn môi xác định các alen của các gen thuộc RAS được trình bày trong bảng 2.3

c. Thiết lập điều kiện

Mỗi tube PCR có thể tích 15 μ l chứa các thành phần: 1,5 μ l PCR buffer 10X; 1,5 μ l dNTP 2,5mM; 0,75 μ l cho mỗi cặp mồi xuôi và ngược (10nM/ μ l) bên trong và bên ngoài, 0,1 μ l TaKaRa Taq TM HotStart Polymerase (Takara, Nhật Bản), 1,5 μ l genomic DNA (20-50ng/ μ l) và 8,9 μ l nước cất 2 lần khử ion. Các phản ứng luôn kèm theo một chứng âm không chứa DNA để kiểm soát ngoại nhiễm, và một chứng dương là mẫu đã được xác định kiểu gen bằng phương pháp giải trình tự Sanger.

Chu trình luân nhiệt cho PCR được thực hiện trên máy Mastercycler@Pro S (ependorf, Đức). Chu kỳ nhiệt: khởi đầu tại 98⁰ C trong 3 phút, tiếp theo với 40 chu kỳ lặp lại các bước 98⁰C: 20 giây, 56⁰C: 30 giây, 72⁰C: 3 giây; kế tiếp với bước 72⁰C: 2 phút. Trữ sản phẩm PCR tại 4⁰C.

Bảng 2.3. Trình tự nuleotide của các đoạn mồi xuôi và mồi ngược

Trình tự mồi (5' – 3')	Chiều dài (bp)	Tỷ lệ mồi	Tm (°C)
SNP M235T			
AGT-F: CCACGCTCTCTGGACTTCAC	Chúng nội: 282 Alen M: 204 Alen T: 118	1	57,7
AGT-R: TTCTCAAGGGTGGTCACCAG		2	56,8
AGT-WT-F: AAGACTGGCTGCTCCCTGAT		2	58,5
AGT-699C-R2: TGCTGTCCACACTGGCTCTCG		1	61,7
Biến thể I/D			
ACE-F: ACTCTGTAAGCCACTGCTGG	Alen D 206 Alen I 510	1	55
ACE-R: GATGTGGCCATCACATTCGTCA		1	57
SNP A1166C			
AGTR1-F2: GCCATGCCTATCACCATTTG	Chúng nội: 544 Alen A: 342 Alen C: 342	1	54,3
AGTR1-R2: AAAGCAGGCTAGGGAGATTG		1	54,6
AGTR1-5186A-R2: TTCAATTCTGAAAAGTAGCTCA T		1	50,3
AGTR1-5186C-R2: TTCAATTCTGAAAAGTAGCTCA G		1	51

d. Phản ứng PCR với mồi đặc hiệu để xác định các biến thể.

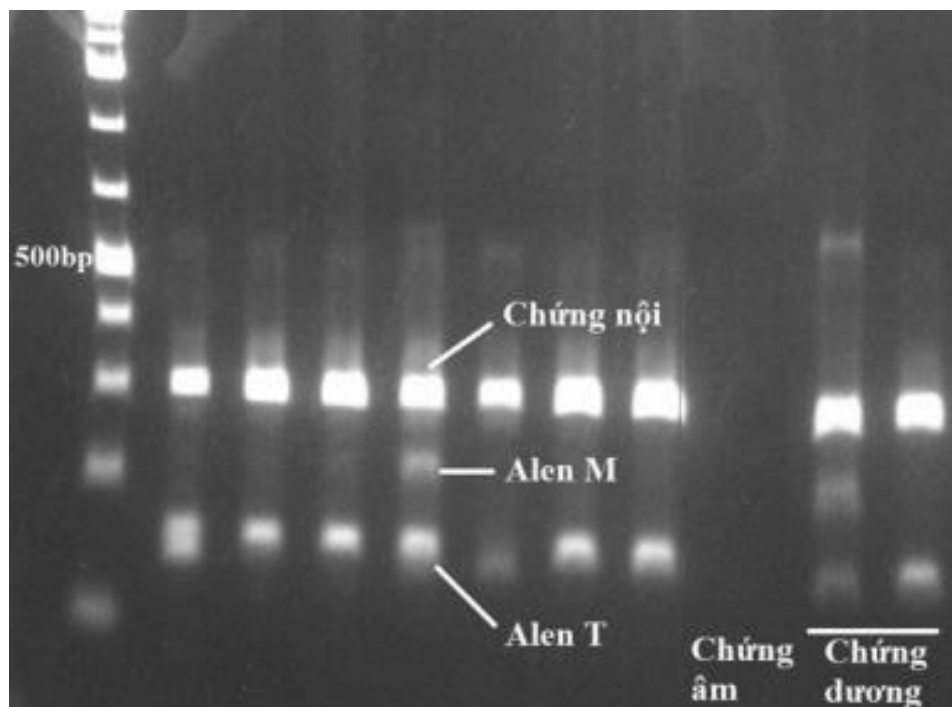
+ Phản ứng Tetra-primers PCR phát hiện SNP M235T.

Một bộ bốn mồi đặc biệt gồm AGT-F, AGT-R, AGT-WT-F và AGT-699C-R2 đã được thiết kế bằng phần mềm CLC main workbench dựa vào trình tự gen AGT của

người từ Genbank (NG_008836). Mỗi xuôi và mỗi ngược bên trong được dùng để phát hiện alen có SNP, trong khi mỗi xuôi và mỗi ngược bên ngoài dùng cho alen bình thường, đồng thời làm khuôn cho hai mỗi bên trong và sản xuất ra sản phẩm PCR có chứa SNP. Các mỗi được xem là đạt yêu cầu khi nhiệt độ sôi gần tương đồng nhau và khả năng tự bắt cặp hoặc bắt cặp răng lược (tạo hairpin) thấp.

Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di trên gel agarose 2% và nhuộm bằng Diamond™ Nucleic Acid Dye (Promega-Mỹ). Quan sát bằng hệ thống chụp ảnh điện di Geldoc-It TM (UVP, Mỹ).

Phân tích kết quả điện di sản phẩm: Cặp mỗi WT nhận diện alen M, cặp mỗi đột biến nhận diện alen T cho ra sản phẩm PCR với các kích thước khác nhau, khi xuất hiện cả 2 sản phẩm từ mỗi WT và đột biến sẽ xác định kiểu gen dị hợp của mẫu DNA.



Hình 2.4. Kết quả PCR của SNP M235T.

Sản phẩm PCR chỉ xuất hiện tại vị trí 118 bp, xác định kiểu gen là TT. Sản phẩm PCR chỉ xuất hiện tại vị trí 204 bp, xác định kiểu gen là MM. Sản phẩm PCR xuất hiện ở hai vị trí 118 bp và 204 bp, xác định kiểu gen là MT.

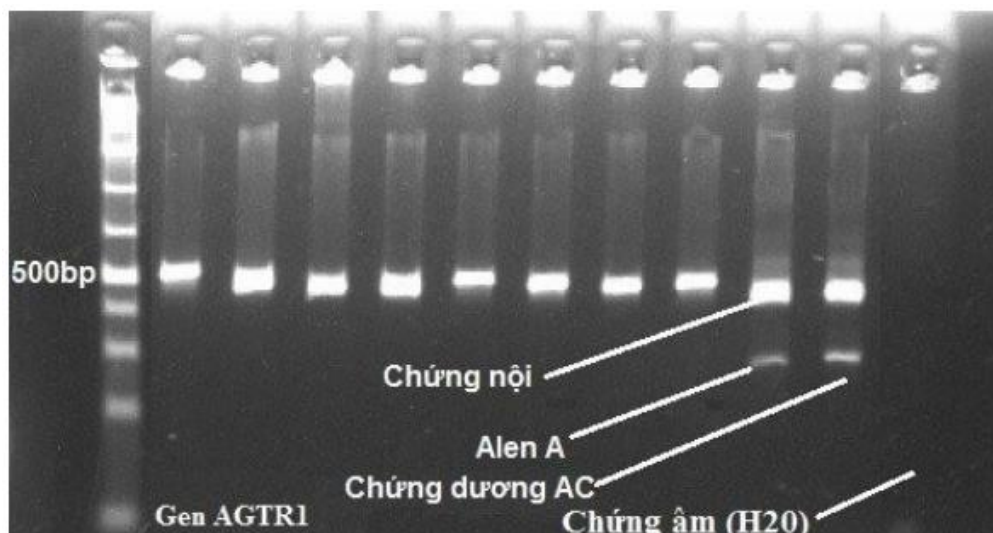
+ Phản ứng ASO-PCR phát hiện SNP A1166C

Ba môi đặc hiệu được sử dụng để khuếch đại đoạn gen có chứa đột biến và nhận diện nucleotide ở vị trí 5186 của gen *AGTR1*, là điểm đa hình, được thiết kế bằng phần mềm CLC main workbench dựa vào trình tự gen *AGTR1* của người từ Genbank (NG_008468).

Các môi được xem là đạt yêu cầu khi nhiệt độ sôi gần tương đồng nhau và khả năng tự bắt cặp hoặc bắt cặp rỗng lược (tạo hairpin) thấp.

Kiểm tra sản phẩm PCR bằng điện di trên gel agarose 2% và nhuộm bằng Diamond™ Nucleic Acid Dye (Promega-Mỹ). Quan sát bằng hệ thống chụp ảnh điện di Geldoc-It TM (UVP, Mỹ).

Phân tích kết quả điện di sản phẩm ASO PCR: Ba bộ môi WT nhận diện alen A, ba bộ môi đột biến nhận diện alen C với cách thiết kế khác nhau, kết hợp cả hai alen từ môi WT và đột biến sẽ xác định kiểu gen dị hợp của mẫu DNA.



Hình 2.5. Kết quả điện di của SNP A1166C

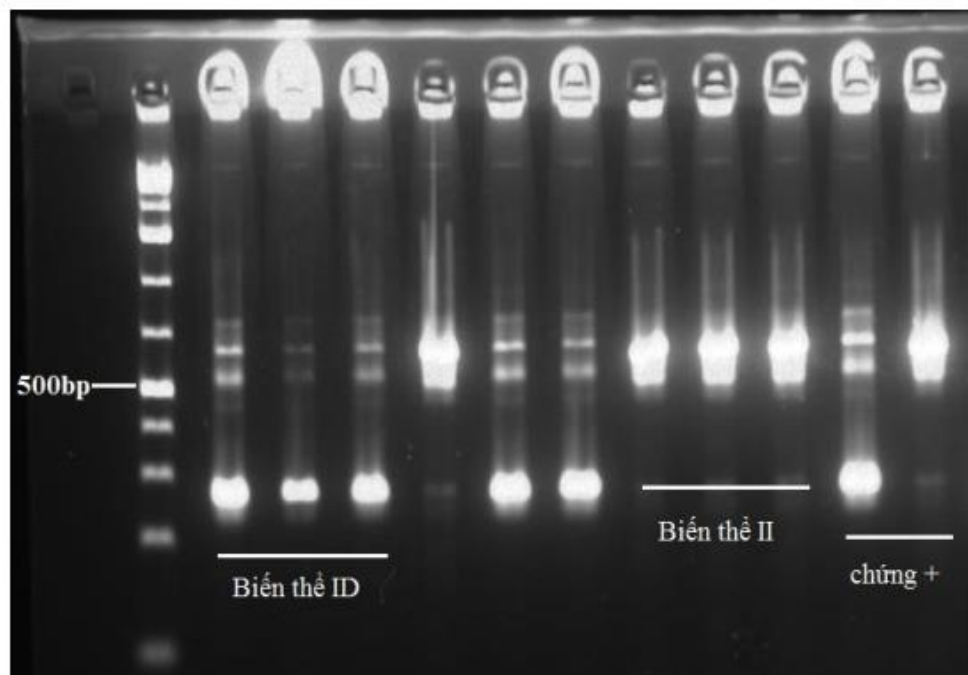
Sản phẩm PCR xuất hiện tại vị trí 342 bp trong xác định alen A, không xuất hiện tại vị trí 342 bp trong xác định alen C, xác định kiểu gen là AA. Sản phẩm PCR xuất hiện tại vị trí 342 bp trong xác định alen C, không xuất hiện tại vị trí 342 bp

trong xác định alen C xác định kiểu gen là CC. Sản phẩm PCR xuất hiện tại vị trí 342 bp trong xác định alen A và alen C, xác định kiểu gen là AC.

+ Phản ứng PCR xác định biến thể I/D

Thiết kế mồi để thực hiện phản ứng PCR khuếch đại điểm đa hình: Sử dụng phần mềm CLC main workbench tải trình tự gen *ACE* của người từ NCBI (NG_011648). Sau đó sử dụng công cụ thiết kế mồi sẵn có của phần mềm để thiết kế mồi PCR cho biến thể I/D của gen *ACE*.

Sản phẩm PCR được kiểm tra bằng điện di trên thạch agarose: Sử dụng thạch agarose 2% cho sản phẩm PCR, thạch agarose nhuộm với DiamondTM Nucleic Acid Dye (Promega – Hoa Kỳ) và quan sát bằng hệ thống chụp ảnh điện di Geldoc-ItTM (UVP, Hoa Kỳ)



Hình 2.6. Kết quả điện di của SNP I/D

Sản phẩm PCR chỉ xuất hiện tại vị trí 510 bp, xác định kiểu gen là II. Sản phẩm PCR chỉ xuất hiện tại vị trí 206 bp, xác định kiểu gen là DD. Sản phẩm PCR xuất hiện ở hai vị trí 206 bp và 510 bp, xác định kiểu gen là ID.

2.6.7 Kiểm soát sai lệch

Để hạn chế sai lệch, đối với người thu thập thông tin:

- Hiểu rõ bản chất dữ liệu thu thập, nắm vững phương pháp thu thập số liệu.
- Đánh giá khách quan dữ liệu.
- Định nghĩa rõ ràng và cụ thể các biến số.

Kiểm soát sai lệch thông tin:

- Các xét nghiệm sinh hóa được thực hiện tại khoa xét nghiệm bệnh viện Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. Nội kiểm hàng ngày, ngoại kiểm hàng tháng tại Trung Tâm kiểm chuẩn Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh, ngoài ra còn có các chương trình Ngoại kiểm tra chất lượng quốc tế.

- Kiểu gen của biến thể M235T trên gen *AGT*, A1166C trên gen *AGTR1* được xác định bằng phương pháp ASO-PCR, kiểu gen của biến thể I/D trên gen *ACE* được xác định bằng phương pháp PCR được nội kiểm với phương pháp chuẩn là giải trình tự gen theo phương pháp Sanger, thực hiện tại Trung tâm Y Sinh học Phân tử - Đại học Y Dược Tp. Hồ Chí Minh. Về ngoại kiểm, hiện trình tự kiểu gen của biến thể M235T trên gen *AGT*, A1166C trên gen *AGTR1*, I/D trên gen *ACE* khảo sát theo phương pháp Sanger được lấy dữ liệu chuẩn từ ngân hàng gen NCBI.

2.7 Quy trình nghiên cứu

2.7.1 Lựa chọn đối tượng nghiên cứu và thu thập số liệu

Nghiên cứu chọn mẫu theo phương pháp lấy mẫu ngẫu nhiên đơn. Bệnh nhân đến khám sẽ được tiếp cận, giải thích và mời tham gia nghiên cứu theo đúng qui trình nghiên cứu.

Nhóm KTHA sẽ được tiến hành thu thập số liệu. Với nhóm THA sẽ tiến hành tầm soát nguyên nhân THA ở những bệnh nhân nghi ngờ có nguyên nhân gây THA bằng cách hỏi bệnh sử, khám lâm sàng và xét nghiệm cận lâm sàng thích hợp. Khi có nguyên nhân gây ra THA sẽ loại ra khỏi nghiên cứu. Khi không có nguyên nhân gây THA thứ phát sẽ tiếp tục đánh giá để đưa vào nghiên cứu.

Những dấu hiệu gợi ý có nguyên nhân gây ra tăng huyết áp: ¹⁰¹

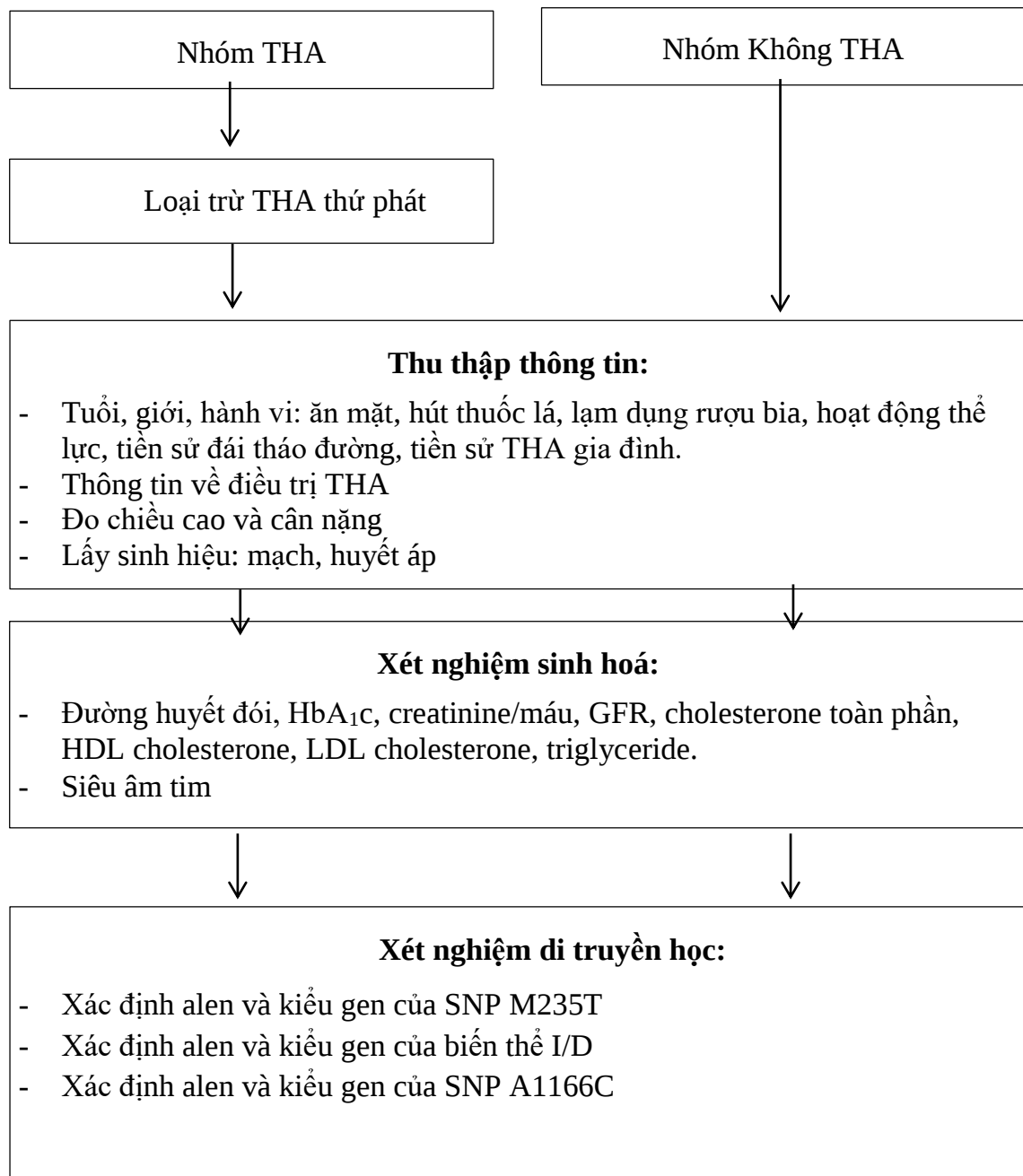
- Tuổi khởi phát huyết áp < 40 tuổi
- Huyết áp $\geq 180/110$ mmHg và hoặc THA cấp cứu
- Đáp ứng kém với điều trị ở người THA có huyết áp ổn định trước đây
- Dấu hiệu chỉ điểm nguyên nhân tăng huyết áp
 - Hạ Kali máu
 - Huyết áp thay đổi kèm theo nhịp tim nhanh, run tay, đổ mồ hôi
 - Âm thổi vùng bụng
 - Tiền sử gia đình có bệnh thận
- Tăng huyết áp kháng trị: Bệnh nhân đã dùng ít nhất 3 loại thuốc điều trị THA với liều tối đa, trong đó có 1 thuốc là thuốc lợi tiểu.
 - Các triệu chứng lâm sàng gợi ý hội chứng ngưng thở khi ngủ. Các triệu chứng bao gồm ngáy to thường ngắt quãng bởi tiếng thở hỗn hển hoặc nghẹt thở, ngủ ngày quá nhiều, nhức đầu vào buổi sáng và kéo dài vài giờ sau khi thức dậy, khô miệng khi thức dậy, thức giấc vào giữa đêm hay ngủ không yên giấc, tiểu đêm.¹⁰²
 - Các triệu chứng lâm sàng gợi ý u tủy thượng thận hoặc tiền căn gia đình có u tủy thượng thận.

Bảng 2.4. Nguyên nhân và cách xác định nguyên nhân gây THA thứ phát¹⁰¹

Nguyên nhân	Bệnh sử và dấu hiệu	Cận lâm sàng thích hợp để tầm soát và loại trừ
Do thuốc	Sử dụng thuốc gần đây có liên quan đến sự thay đổi huyết áp	
Hẹp eo động mạch chủ	Chênh lệch huyết áp hai tay > 20mmHg, huyết áp tay cao hơn huyết áp chân 20mmHg	Siêu âm tim Chụp mạch máu xóa nền

Nguyên nhân	Bệnh sử và dấu hiệu	Cận lâm sàng thích hợp để tầm soát và loại trừ
Hẹp động mạch thận	Âm thổi vùng bụng	Siêu âm Doppler động mạch thận
Bệnh thận mạn		Creatinine huyết thanh, eGFR, ion đồ máu, siêu âm bụng Tổng phân tích nước tiểu
Cường giáp	Dấu hiệu bướu cổ, nhịp tim nhanh, run tay	FT3, FT4, TSH
U tủy thượng thận	Huyết áp tăng thành từng cơn	Metanephrine trong máu và trong nước tiểu
Cường Aldosterone nguyên phát		Kali máu Renin máu Aldosteron máu

Bệnh nhân tham gia nghiên cứu sẽ được hỏi bệnh theo phiếu thu thập số liệu đã thống nhất. Bệnh nhân được đo chiều cao, cân nặng, mạch, huyết áp và làm siêu âm tim. Bệnh nhân được lấy 3 mL máu làm xét nghiệm sinh hoá gồm định lượng glucose, HbA1c, creatinine, cholesterone TP, HDL-c, LDL-c, Triglyceride và 2 mL làm xét nghiệm xác định kiểu gen của các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C.



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tiếp nhận và thu thập số liệu

2.7.2 Trình bày và phân tích số liệu theo từng mục tiêu nghiên cứu

2.7.2.1 Mục tiêu 1:

Trong mỗi nhóm THA và KTHA chúng tôi sẽ mô tả tần suất phân bố kiểu gen của các SNP M235T, biến thể I/D và SNP A1166C. Dựa vào tần suất phân bố kiểu gen của các biến thể này chúng tôi tiến hành tính toán tần suất phân bố kiểu gen theo

cân bằng Hardy – Weinberg (HWE). HWE được sử dụng để ước tính số lượng người mang biến thể đồng hợp và dị hợp dựa trên tần suất alen trong các quần thể không trải qua quá trình tiến hóa. Sự lệch khỏi HWE trong các cơ sở dữ liệu lớn về quần thể đã được dùng để phát hiện lỗi kiểu gen, có thể dẫn đến sự gia tăng bất thường số lượng dị hợp tử. Tuy nhiên, sự gia tăng bất thường dị hợp tử cũng có thể là dấu hiệu của chọn lọc tự nhiên, bởi vì các biến thể gây bệnh lặn thường xuất hiện ít hơn ở trạng thái đồng hợp tử trong quần thể, nhưng có thể đạt tần suất alen cao ở trạng thái dị hợp tử, đặc biệt nếu chúng mang lại lợi ích.¹⁰³

- Tính tỉ lệ % phân bố kiểu gen theo cân bằng HWE.¹⁰⁴
 - Tỉ lệ của gen lặn (b) = căn bậc hai của tỉ lệ gen đồng hợp tử lặn
 - Tỉ lệ của gen trội (a) = $1 - b$
 - Tỉ lệ kiểu gen đồng hợp tử lặn theo HWE: b^2
 - Tỉ lệ kiểu gen dị hợp tử theo HWE: $2ab$
 - Tỉ lệ kiểu gen đồng hợp tử trội theo HWE: a^2

Trong mỗi nhóm THA và KTHA, chúng tôi sử dụng phương pháp đếm để tính tần suất alen của các SNP

2.7.2.2 Mục tiêu 2

Trong mỗi nhóm THA và KTHA: Mô tả và so sánh các đặc điểm tuổi, giới, các yếu tố nguy cơ tim mạch và các rối loạn chuyển hoá ở mỗi kiểu gen của các biến thể.

So sánh trị số huyết áp trung bình ở từng nhóm kiểu gen của các biến thể trong các nhóm THA và KTHA

Phân tích đơn biến xác định các yếu tố có liên quan với THA

Phân tích hồi qui đa biến để xác định các yếu tố liên quan với THA

Dựa vào các SNP có liên quan với THA, mô tả tần suất các kiểu gen đơn bội.

Xác định sự liên quan giữa các kiểu gen đơn bội với THA bằng phân tích đơn biến và phân tích hồi qui đa biến.

2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu

- Nhập liệu bằng phần mềm Excel 2016 for Window và phân tích thống kê bằng phần mềm Stata/IC 13.0 for Windows.

- Mô tả số liệu:

○ Các biến liên tục gồm: tuổi, tuổi phát hiện THA, BMI, đường huyết, creatinine huyết thanh, eGFR, cholesterol toàn phần, HDLc, LDLc, triglyceride được kiểm tra bằng phép kiểm Shapiro–Wilk test để xem có phân phối chuẩn hay không. Các biến có phân bố chuẩn được mô tả bằng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (đơn vị tương ứng). Các biến không có phân bố chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị (đơn vị tương ứng).

○ Các biến chỉ danh gồm: giới, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, lạm dụng rượu, hoạt động thể lực, tiền căn THA gia đình, và các biến thứ hạng gồm BMI, kiểu gen, nhóm kiểu gen, alen được mô tả bằng tần suất và tỉ lệ % (n%).

○ Tần suất các alen của SNP M235T, biến thể I/D, SNP A1166C được xác định bằng phương pháp đếm gen, được mô tả bằng mô tả bằng tần suất và tỉ lệ % (n%).

- So sánh giữa nhóm THA và KTHA

○ Với các biến định lượng có phân phối chuẩn, sự khác biệt về giá trị trung bình của hai nhóm được so sánh bằng phép kiểm t-test và sự khác biệt của nhiều nhóm được so sánh bằng phép kiểm ANOVA. Với các biến định lượng không có phân phối chuẩn, sự khác biệt về giá trị trung bình giữa các nhóm được so sánh bằng phép kiểm Kruskal-Wallis rank test hoặc Wilcoxon rank-sum test.

○ Sự khác biệt về tần suất các biến chỉ danh giữa các nhóm được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương (X^2) hoặc bằng phép kiểm Fisher.

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

○ So sánh tần suất phân bố kiểu gen theo kết quả nghiên cứu và theo cân bằng HWE bằng phép kiểm Chi bình phương (X^2) hoặc bằng phép kiểm Fisher.

- So sánh giữa các kiểu gen:

- Với các biến định lượng có phân phối chuẩn, sự khác biệt về giá trị trung bình của hai nhóm được so sánh bằng phép kiểm t-test và sự khác biệt của nhiều nhóm được so sánh bằng phép kiểm ANOVA.
- Với các biến định lượng không có phân phối chuẩn, sự khác biệt về giá trị trung bình giữa các nhóm được so sánh bằng phép kiểm Kruskal-Wallis rank test hoặc Wilcoxon rank-sum test.
- Sự khác biệt về tần suất các biến chỉ danh giữa các nhóm được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương (X^2).
- Tỷ số chênh (OR) và khoảng tin cậy 95% (KTC 95%) được dùng để đánh giá độ mạnh của các mối liên kết giữa các tần suất.
- Các biến số danh định, biến số thứ tự và các kiểu gen được xác định có liên quan với THA sẽ được đưa vào mô hình hồi qui đa biến để xác định các yếu tố có liên quan độc lập với THA nguyên phát.
- Phân tích số liệu thống kê có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

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

Chi phí xét nghiệm xác định kiểu gen của các SNP M235T, SNP I/D và SNP A1166C cho 1 đối tượng tham gia nghiên cứu là 350 000 đồng. Chi phí này do nghiên cứu sinh chi trả.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

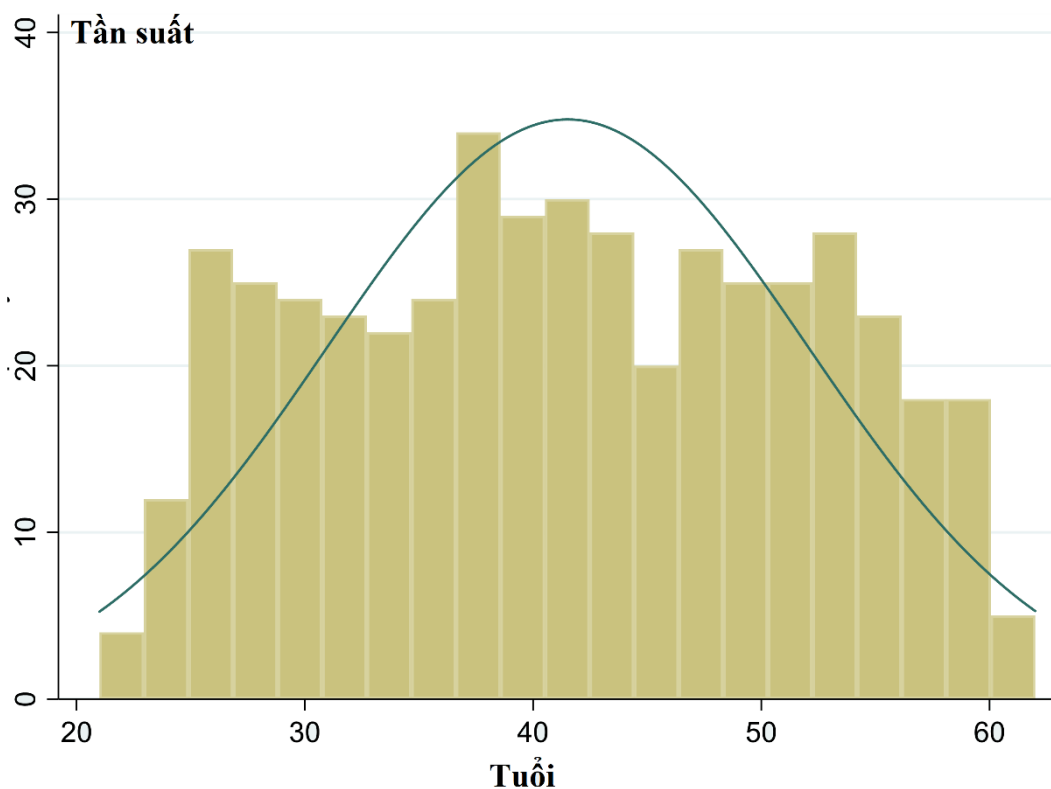
Trong thời gian 01/05/2018 - 01/05/2019, tại phòng khám tim mạch và khoa khám sức khoẻ bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, có 471 người tham gia vào nghiên cứu, trong đó có 238 bệnh nhân THA và 233 người KTHA. Trong nhóm THA có 37 bệnh nhân (15,55 %) mới được chẩn đoán THA và chưa điều trị.

Các kết quả phân tích của chúng tôi như sau:

3.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu

3.1.1 Đặc điểm về tuổi và nhân trắc học

Trong dân số nghiên cứu tuổi có biểu đồ phân bố như sau.



Biểu đồ 3.1. Phân bố tuổi trong dân số nghiên cứu

Tuổi trung bình của dân số nghiên cứu là $41,51 \pm 10,54$ tuổi, tuổi nhỏ nhất là 21 tuổi và tuổi lớn nhất là 62 tuổi. Biểu đồ phân bố tuổi có dạng phân bố chuẩn, để đánh

giá mối liên quan giữa tuổi với THA chúng tôi chia thành hai nhóm tuổi gồm tuổi < 40 tuổi và tuổi $\geq$ 40 tuổi.

Bảng 3.1. Đặc điểm về các yếu tố nhân trắc giữa nhóm THA và KTHA

Yếu tố	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)	P
Tuổi (năm)	41,51 $\pm$ 10,54	45,77 $\pm$ 9,49	37,17 $\pm$ 9,78	< 0,001
Tuổi nhỏ nhất	21	21	22	
Tuổi lớn nhất	62	62	62	
< 40 tuổi	209 (44,37)	58 (24,37)	151 (64,81)	< 0,001
$\geq$ 40 tuổi	262 (55,63)	180 (75,63)	82 (36,19)	
Nam (n,%)	221 (46,92)	127 (53,36)	94 (40,34)	0,005

Nhận xét: Nhóm THA có tuổi trung bình và tỉ lệ $\geq$ 40 tuổi, tỉ lệ nam giới cao hơn so với nhóm KTHA.

3.1.2 Đặc điểm về các chỉ số sinh hiệu

Bảng 3.2. Đặc điểm về các chỉ số huyết áp và tần số mạch ở nhóm THA và KTHA

Yếu tố	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)
Huyết áp tâm thu (mmHg)	131,70 $\pm$ 23,39	151,24 $\pm$ 15,95	111,74 $\pm$ 7,54
Huyết áp tâm trương (mmHg)	81,54 $\pm$ 10,94	89,41 $\pm$ 8,42	73,50 $\pm$ 6,74
Tần số mạch (lần/phút)	89,69 $\pm$ 8,67	91,27 $\pm$ 8,70	88,09 $\pm$ 8,37

3.1.3 Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch

Bảng 3.3. Đặc điểm về các yếu tố nguy cơ tim mạch ở nhóm THA và KTHA

Yếu tố	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)	P
Thói quen ăn mặn (n,%)	269 (57,11)	155 (65,13)	114 (48,93)	<0,001
Hút thuốc lá (n,%)	66 (14,01)	34 (14,29)	32 (13,73)	0,86
Lạm dụng rượu bia (n,%)	214 (45,44)	108 (45,28)	106 (45,49)	0,98
Ít hoạt động thể lực (n,%)	165 (35,03)	83 (34,87)	82 (35,19)	0,94
Tiền căn THA gia đình (n,%)	265 (56,26)	164 (68,91)	101 (43,35)	<0,001
BMI (kg/m ²)	23,38 ± 2,91	24,40 ± 2,77	22,37 ± 2,69	<0,001
Thừa cân - béo phì (n,%)	260 (55,20)	164 (68,91)	96 (41,20)	<0,001

Nhận xét: Thói quen ăn mặn chiếm tỉ lệ cao nhất (57,11%), tiếp theo là tiền căn THA gia đình (56,26%) và thừa cân - béo phì (55,20%). BMI trung bình của nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Nhóm THA có tỉ lệ thói quen ăn mặn và tiền căn THA gia đình, thừa cân-béo phì cao hơn so với nhóm KTHA. Tỉ lệ hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia và ít hoạt động thể lực, không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

3.1.4 Đặc điểm về các rối loạn chuyển hoá

Bảng 3.4. Tần suất các rối loạn chuyển hoá ở nhóm THA và KTHA

Yếu tố	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)	P
Đường huyết (mg/dL)	99,04 ± 20,62	103,76 ± 1,66	94,22 ± 0,78	<0,001
Đái tháo đường (n,%)	26 (6,16)	23 (9,66)	3 (2,58)	<0,001
Rối loạn lipid máu (n,%)	397 (84,29)	223 (93,70)	174 (74,68)	<0,001
Tăng Cholesterol TP (n,%)	275 (58,39)	156 (65,55)	119 (51,07)	0,001
Tăng LDL-c (n,%)	307 (65,18)	172 (72,27)	135 (57,94)	0,001
Giảm HDL-c (n,%)	161 (34,18)	104 (43,70)	57 (24,46)	<0,001
Tăng Triglycerid (n,%)	222 (47,13)	157 (65,97)	65 (27,90)	0,000

Nhận xét: Đường huyết trung bình ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Tỷ lệ đái tháo đường, tỷ lệ tăng cholesterol TP, tỷ lệ tăng LDL-c và tỷ lệ tăng Triglyceride và tỷ lệ giảm HDL-c ở nhóm THA cao hơn so với KTHA.

3.1.5 Đặc điểm về chức năng thận

Bảng 3.5. Đặc điểm về chức năng thận của nhóm THA và KTHA

Yếu tố	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)	P
Creatinine huyết thanh (mg/dL)	0,85 ± 0,16	0,87 ± 0,15	0,82 ± 0,16	<0,001
eGFR (ml/phút/1,73m ² da)	87,19 ± 13,64	83,95 ± 13,09	90,51 ± 13,42	<0,001

Nhận xét: Độ lọc cầu thận trung bình ở nhóm THA thấp hơn so với nhóm KTHA.

3.1.6 Đặc điểm về khối cơ thất trái

Bảng 3.6. Đặc điểm về khối cơ thất trái của nhóm THA và KTHA

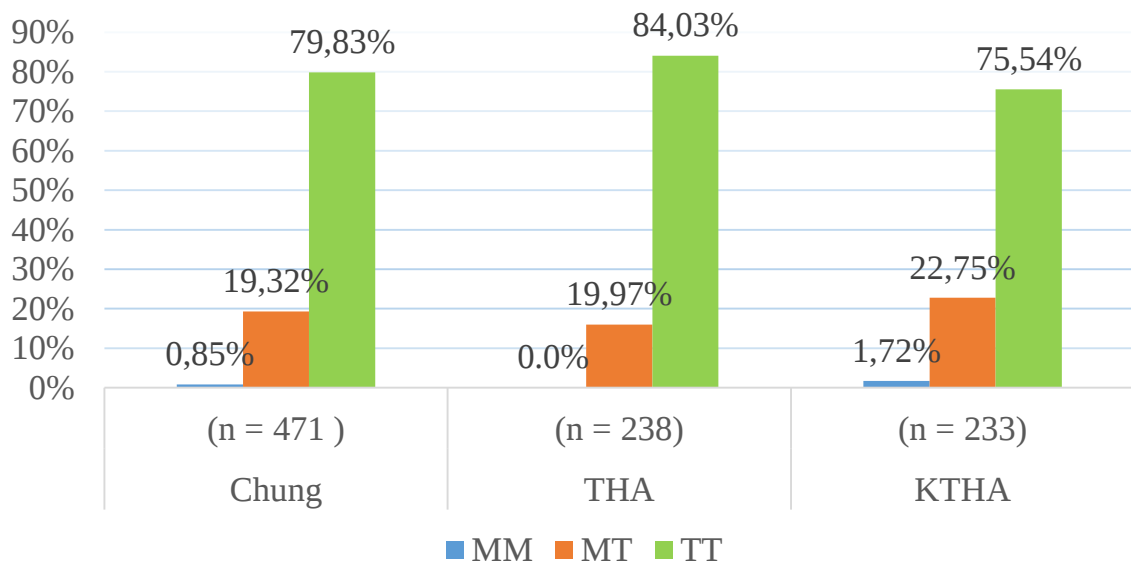
Yếu tố	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)	P
Khối cơ thất trái (g/m ²)	81,33 ± 20,95	87,77 ± 21,96	74,75 ± 17,63	<0,001
Tăng khối cơ thất trái	76 (16,14)	54 (22,69)	22 (9,44)	<0,001

Nhận xét: Khối lượng cơ thất trái trung bình ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Tỷ lệ tăng khối cơ thất trái ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA.

3.2 Đặc điểm về kiểu gen, alen của các SNP trong nhóm Tăng huyết áp và không Tăng huyết áp

3.2.1 SNP M235T

3.2.1.1 Tần suất kiểu gen của SNP M235T trong nghiên cứu



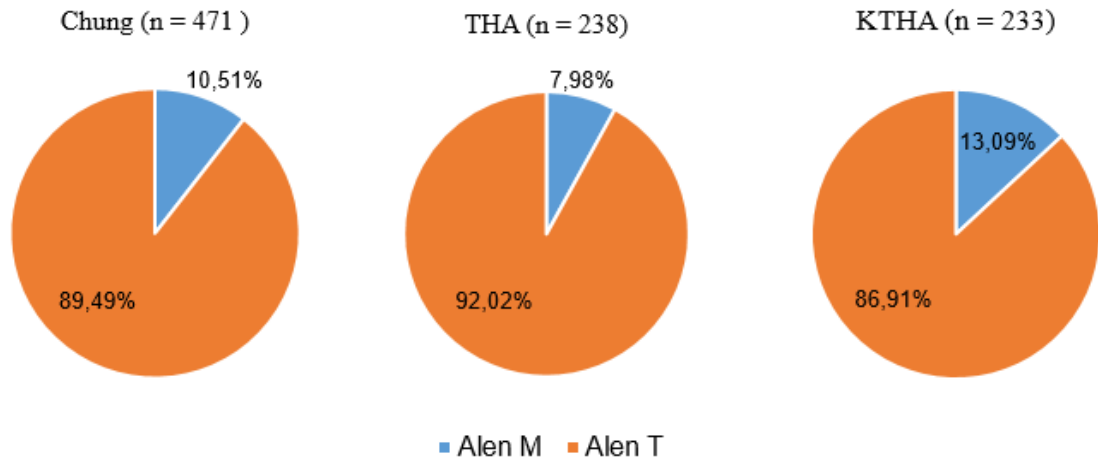
Biểu đồ 3.2. Tần suất các kiểu gen của SNP M235T trong các nhóm

Nhận xét:

- Trong dân số chung, kiểu gen TT có tỷ lệ cao nhất là 79,83%, kiểu gen MT là 19,32% và kiểu gen MM là 0,85%.

- Nhóm THA và KTHA, kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen MT và MM.

- Kiểu gen TT (84,03%) ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA (75,54%)



Biểu đồ 3.3. Tần suất các alen của SNP M235T trong các nhóm

Nhận xét:

- Alen T là alen chiếm ưu thế trong dân số chung, nhóm THA và KTHA.
- Tỉ lệ alen T ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA.

3.2.1.2 Tần suất kiểu gen của SNP M235T trong cân bằng di truyền quần thể

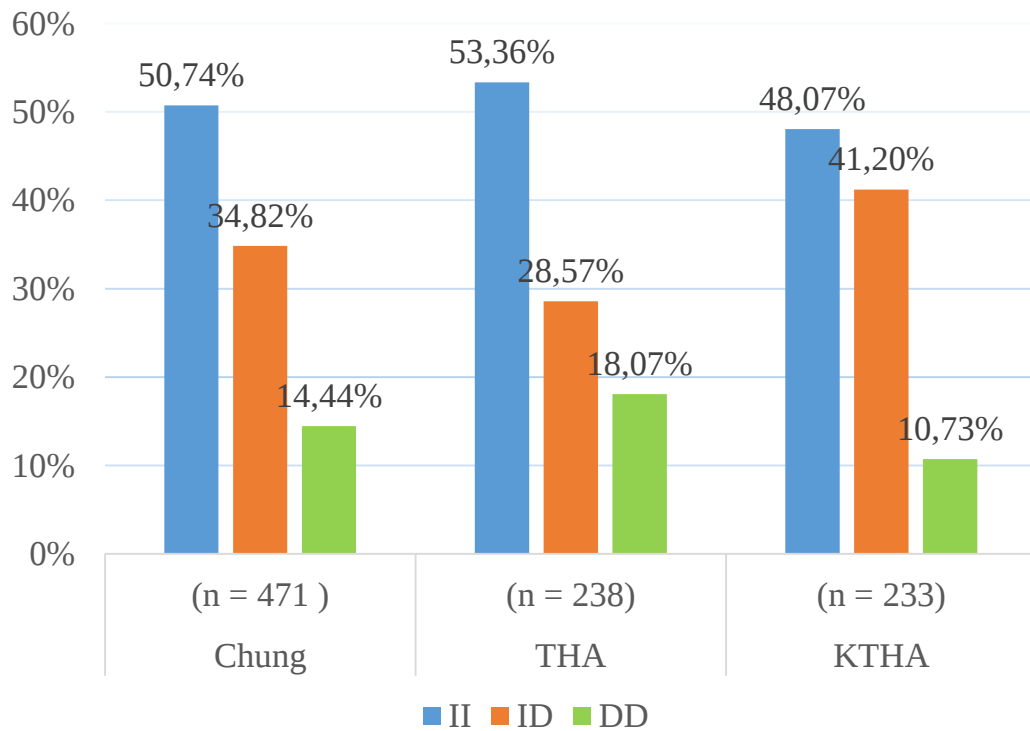
Bảng 3.7. Phân tích cân bằng di truyền quần thể HWE của SNP M235T

Nhóm		MM (n, %)	MT (n, %)	TT (n, %)	P
Dân số chung	Khảo sát	4 (0,85)	91 (19,32)	376 (79,83)	0,94
	HWE	5 (1,06)	90 (19,11)	376 (79,83)	
THA	Khảo sát	0 (0,00)	38 (15,97)	200 (84,03)	0,35
	HWE	2 (0,84)	36 (15,13)	200 (84,03)	
KTHA	Khảo sát	4 (1,72)	53 (22,75)	176 (75,54)	1,00
	HWE	4 (1,72)	53 (22,75)	176 (75,54)	

Nhận xét: Tần suất phân bố các kiểu gen của M235T ở dân số chung, nhóm THA và KTHA tuân theo cân bằng di truyền quần thể HWE.

3.2.2 Biến thể I/D

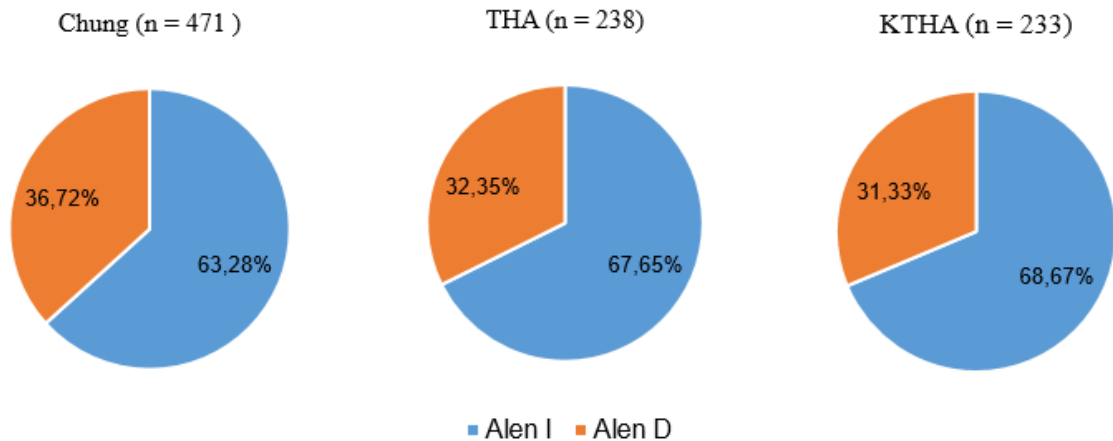
3.2.2.1 Tần suất kiểu gen của biến thể I/D trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.4. Tần suất các kiểu gen của biến thể I/D trong các nhóm

Nhận xét

- Trong dân số chung, kiểu gen II có tỉ lệ cao nhất là 50,74%, kiểu gen ID là 34,82% và kiểu gen DD là 14,44%.
- Nhóm THA và KTHA, kiểu gen II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen ID và kiểu gen DD.
- Nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen II là 53,36% cao hơn so với nhóm KTHA là 48,07%
- Nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen DD là 18,07% cao hơn so với nhóm KTHA là 10,73%.



Biểu đồ 3.5. Tần suất các alen của biến thể I/D trong các nhóm

Nhận xét:

- Alen I là alen chiếm ưu thế trong dân số chung, nhóm THA và KTHA.
- Tần suất Alen D trong 2 nhóm THA và KTHA không có sự khác biệt.

3.2.2.2 Tần suất kiểu gen của biến thể I/D trong cân bằng di truyền quần thể

Bảng 3.8. Phân tích cân bằng di truyền quần thể HWE của biến thể I/D

Nhóm		II (n,%)	ID (n,%)	DD (n,%)	P
Dân số chung	Khảo sát	239 (50,74)	164 (34,82)	68 (14,44)	<0,001
	HWE	181 (38,43)	222 (47,13)	68 (14,44)	
THA	Khảo sát	127 (53,36)	68 (28,57)	43 (18,07)	<0,001
	HWE	79 (33,19)	116 (48,74)	43 (18,07)	
KTHA	Khảo sát	112 (48,07)	96 (41,20)	25 (10,73)	0,79
	HWE	105 (45,06)	103 44,21)	25 (10,73)	

Nhận xét:

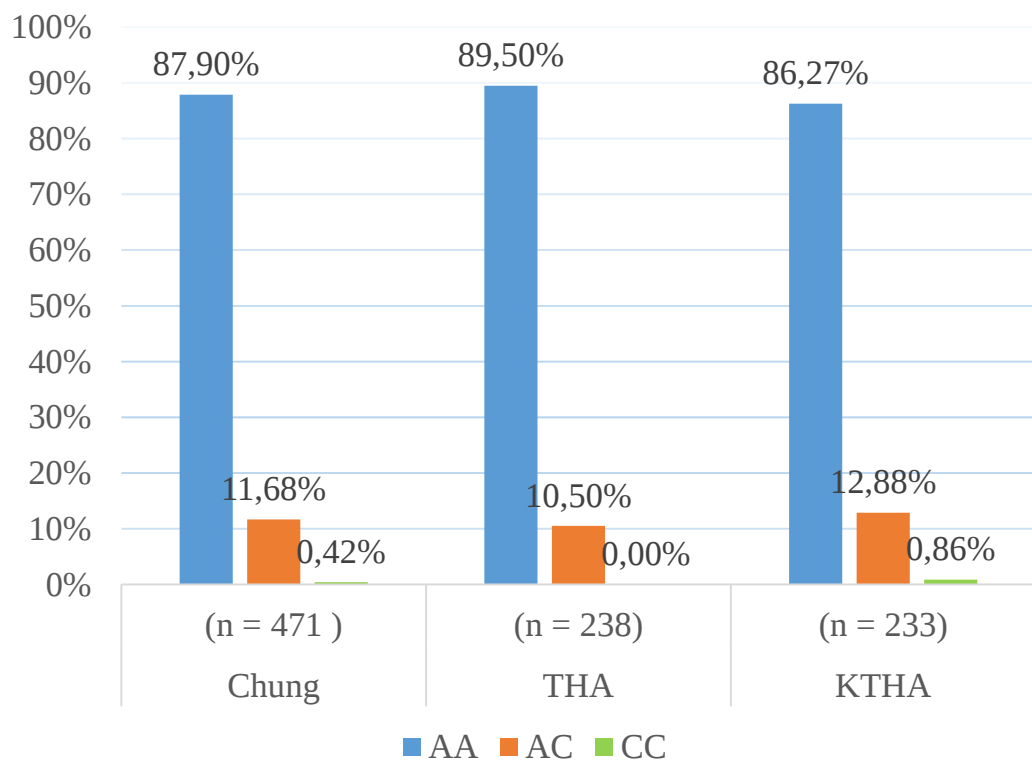
- Trong dân số chung và nhóm THA, tần suất phân bố các kiểu gen của biến thể I/D không tuân theo cân bằng di truyền quần thể HWE. Tần suất kiểu gen II trong

ngiên cứu cao hơn so với tần suất kiểu gen II trong cân bằng di truyền quần thể HWE.

- Nhóm KTHA tần suất phân bố các kiểu gen của biến thể I/D tuân theo cân bằng di truyền quần thể HWE.

3.2.3 SNP A1166C

3.2.3.1 Tần suất kiểu gen của SNP A1166C trong nghiên cứu



Biểu đồ 3.6. Tần suất các kiểu gen của SNP A1166C trong các nhóm

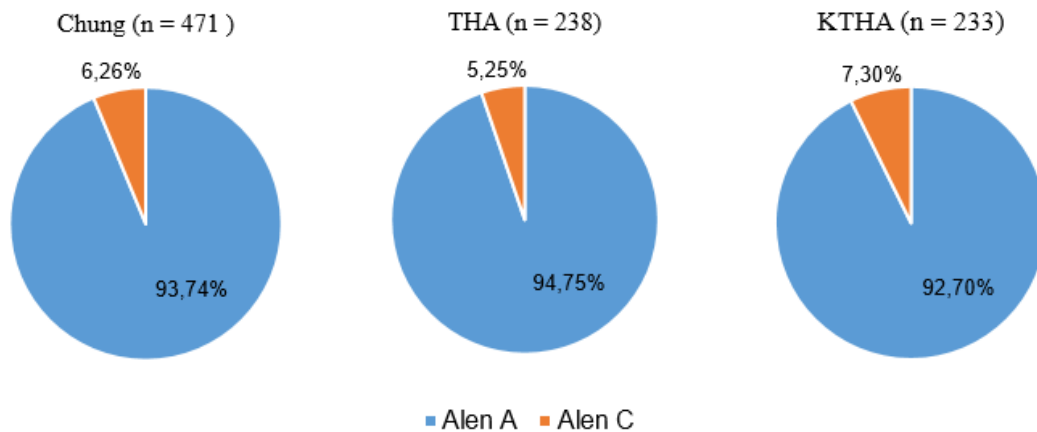
Nhận xét

- Trong dân số chung, kiểu gen AA có tỉ lệ cao nhất là 87,90%, kiểu gen AC là 11,68%, kiểu gen CC là 0,42%.

- Nhóm THA và KTHA, kiểu gen AA chiếm tỉ lệ lớn nhất, tiếp theo là kiểu gen AC và kiểu gen CC.

- Tần suất kiểu gen AC giữa 2 nhóm THA và KTHA không có sự khác biệt

- Tần suất kiểu gen CC giữa 2 nhóm THA và KTHA không có sự khác biệt



Biểu đồ 3.7. Tần suất các alen của SNP A1166C trong các nhóm

Nhận xét:

- Alen A là alen chiếm ưu thế, trong dân số chung, nhóm THA và KTHA
- Tần suất Alen C không có sự khác biệt giữa 2 nhóm THA và KTHA.

3.2.3.2 Tần suất phân bố kiểu gen của SNP A1166C trong cân bằng HWE

Bảng 3.9. Phân tích cân bằng HWE của SNP A1166C

Nhóm		AA (n, %)	AC (n, %)	CC (n, %)	P
Dân số chung	Khảo sát	414 (87,90)	55 (11,68)	2 (0,42)	0,98
	HWE	412 (87,47)	57 (12,10)	2 (0,42)	
THA	Khảo sát	213 (88,75)	25 (10,42)	0 (0,00)	<0,001
	HWE	238 (100)	0 (0,00)	0 (0,00)	
KTHA	Khảo sát	201 (86,27)	30 (12,88)	2 (0,86)	0,5
	HWE	192 (82,40)	39 (16,74)	2 (0,86)	

Nhận xét: Dân số chung và nhóm KTHA, tần suất phân bố các kiểu gen của A1166C tuân theo cân bằng di truyền HWE.

- Trong nhóm THA, tần suất phân bố các kiểu gen của A1166C không tuân theo cân bằng di truyền HWE.

3.3 Đặc điểm bệnh nhân theo kiểu gen trong nhóm Tăng huyết áp và nhóm không Tăng huyết áp

3.3.1 SNP M235T

Do kiểu gen MM có tỉ lệ quá nhỏ trong dân số nghiên cứu, đồng thời trong nhóm THA chúng tôi không ghi nhận được bệnh nhân nào mang kiểu gen MM, nên để phân tích chúng tôi chỉ xét 2 nhóm gồm nhóm có kiểu gen TT và nhóm kiểu gen (MM và MT).

Bảng 3.10. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ THA theo kiểu gen M235T các nhóm.

Đặc điểm	THA			KTHA		
	MM+MT (n=38)	TT (n=200)	P	MM+MT (n=57)	TT (n=176)	P
Tuổi (năm)	45,13 ± 9,79	45,89 ± 9,45	0,65	35,78 ± 9,59	37,61 ± 9,83	0,22
≥ 40 tuổi (n,%)	27 (71,05)	153 (76,50)	0,47	16 (28,07)	66 (37,50)	0,19
Nam (n,%)	15 (39,47)	112 (56,00)	0,06	24 (42,11)	70 (39,77)	0,75
BMI (kg/m ²)	24,32 ± 3,47	24,47 ± 2,63	0,76	21,65 ± 2,35	22,39 ± 2,54	0,05
Thừa cân- béo phì (n,%)	23 (60,53)	141 (70,50)	0,25	15 (26,32)	81 (46,02)	0,01
Ăn mặn	32 (56,14)	123 (67,96)	0,10	21 (55,26)	93 (47,69)	0,33
Hút thuốc lá	10 (17,54)	24 (13,26)	0,64	4 (10,53)	28 (14,36)	0,50
Lạm dụng rượu bia	28 (49,12)	80 (44,20)	0,51	20 (52,63)	86 (44,10)	0,33
Ít hoạt động thể lực	40 (70,18)	115 (63,54)	0,35	22 (55,26)	130 (66,67)	0,17
Tiền căn THA gia đình	41 (73,68)	122 (67,40)	0,37	21 (55,26)	80 (41,03)	0,10
Đái tháo đường	6 (10,53)	17 (9,39)	0,80	1 (2,63)	5 (2,56)	0,98

Nhận xét: Tỷ lệ ≥ 40 tuổi, nam giới, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia, ít hoạt động thể lực, tiền căn THA gia đình và đái tháo đường không có sự khác biệt giữa 2 nhóm kiểu gen (MM+TT) và kiểu gen TT, trong nhóm THA và KTHA.

3.3.2 Kiểu gen I/D

Trong nghiên cứu, biến thể I/D chúng tôi ghi nhận được đầy đủ 3 kiểu gen II, ID và DD, do đó chúng tôi phân tích sự khác biệt của các yếu tố nguy cơ THA theo kiểu gen.

Bảng 3.11. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ theo kiểu gen của biến thể I/D trong nhóm THA

Đặc điểm	THA		
	II (n=127)	ID (n=68)	DD (n=43)
Tuổi (năm)	47,36 $\pm$ 8,92	45,29 $\pm$ 9,78	42,53 $\pm$ 10,20
≥ 40 tuổi	105 (82,68)	47 (69,12)	28 (65,12)
Nam giới (n,%)	66 (51,99)	34 (50,00)	27 (62,79)
BMI (kg/m ²)	24,26 $\pm$ 2,69	24,20 $\pm$ 2,68	25,36 $\pm$ 3,03
Thừa cân - Béo phì (n,%)	85 (66,93)	44 (64,71)	35 (81,40)
Ăn mặn	86 (67,72)	40 (58,82)	28 (67,44)
Hút thuốc lá	15 (11,81)	9 (13,24)	10 (23,26)
Lạm dụng rượu bia	49 (38,58)	36 (52,94)	23 (53,49)
Ít hoạt động thể lực	81 (63,78)	45 (66,18)	29 (67,44)
THA gia đình	89 (70,08)	45 (66,18)	30 (69,77)
Đái tháo đường	12 (9,45)	6 (8,82)	5 (11,63)

Nhận xét: Trong nhóm THA

- Kiểu gen II có tuổi trung bình cao hơn nhóm kiểu gen DD với $p = 0,01$

- Tỷ lệ ≥ 40 tuổi ở nhóm kiểu gen II cao hơn so với nhóm kiểu gen ID và kiểu gen DD với $p = 0,03$ và $p = 0,03$. Tỷ lệ ≥ 40 tuổi ở nhóm kiểu gen ID và kiểu gen DD không có sự khác biệt.

- Tỷ lệ nam giới, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia, ít hoạt động thể lực, tiền căn THA gia đình và đái tháo đường không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu gen.

Bảng 3.12. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ theo kiểu gen của biến thể I/D trong nhóm KTHA

Đặc điểm	KTHA		
	I (n=112)	ID (n=96)	DD (n=25)
Tuổi (năm)	36,50 $\pm$ 9,95	38,08 $\pm$ 9,72	36,64 $\pm$ 9,38
≥ 40 tuổi (n,%)	40 (35,71)	35 (36,46)	7 (28,00)
Nam giới (n,%)	44 (39,29)	45 (46,88)	5 (20,00)
BMI (kg/m ²)	22,08 $\pm$ 2,61	22,77 $\pm$ 2,63	21,03 $\pm$ 2,31
Thừa cân - Béo phì (n,%)	45 (40,18)	43 (44,79)	8 (32,00)
Ăn mặn	48 (42,86)	52 (54,17)	14 (56,00)
Hút thuốc lá	12 (10,71)	7 (7,29)	3 (12,00)
Lạm dụng rượu bia	54 (48,21)	45 (46,88)	7 (28,00)
Ít hoạt động thể lực	69 (61,61)	64 (66,67)	18 (72,00)
THA gia đình	52 (46,43)	36 (37,50)	13 (52,00)
Đái tháo đường	4 (3,57)	2 (2,08)	0 (0)

Nhận xét: Trong nhóm KTHA, tỷ lệ nam giới trong nhóm kiểu gen ID cao hơn trong nhóm kiểu gen II với $p = 0,012$.

Tỷ lệ ≥ 40 tuổi, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia, ít hoạt động thể lực, tiền căn THA gia đình và đái tháo đường không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu gen.

3.3.3 SNP A1166C

Do kiểu gen CC có tỉ lệ quá nhỏ trong dân số nghiên cứu, đồng thời trong nhóm THA chúng tôi không ghi nhận được bệnh nhân nào mang kiểu gen CC, nên để phân tích chúng tôi chỉ xét 2 nhóm theo gồm nhóm có kiểu gen AA và nhóm kiểu gen (AC + CC).

Bảng 3.13. Đặc điểm các yếu tố nguy cơ THA theo kiểu gen của SNP A1166C trong nhóm THA và KTHA

	THA			KTHA		
	AA (n=213)	AC+CC (n=25)	P	AA (n=201)	AC+CC (n=32)	P
Tuổi	45,84 ± 9,75	44,96 ± 6,97	0,65	37,40 ± 10,08	35,71 ± 7,66	0,36
≥ 40 tuổi	159 (74,65)	21 (84,00)	0,22	71 (35,32)	11 (34,38)	0,54
Nam (n,%)	115 (53,99)	12 (48,00)	0,67	80 (39,80)	14 (43,75)	0,70
Chỉ số khối (kg/m ²)	24,43 ± 2,76	24,55 ± 2,91	0,84	22,28 ± 2,67	22,30 ± 2,63	0,95
Thừa cân- béo phì (n,%)	148 (69,48)	16 (64,00)	0,36	81 (40,30)	15 (46,88)	0,30
Ăn mặn	138 (64,79)	17 (68,00)	0,75	98 (48,76)	16 (50,00)	0,89
Hút thuốc lá	31 (14,55)	3 (12,00)	0,73	29 (14,43)	3 (9,38)	0,44
Lạm dụng rượu bia	95 (44,60)	13 (52,00)	0,48	91 (45,27)	15 (46,88)	0,86
Ít hoạt động thể lực	139 (65,16)	16 (64,00)	0,35	131 (65,17)	20 (62,50)	0,76
Tiền căn THA gia đình	146 (68,54)	18 (72,00)	0,72	86 (42,79)	15 (46,88)	0,66
Đái tháo đường	21 (9,86)	2 (8,00)	0,76	4 (1,94)	2 (6,25)	0,15

Nhận xét: Tỷ lệ ≥ 40 tuổi, nam giới, thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, lạm dụng rượu bia, ít hoạt động thể lực, tiền căn THA gia đình và đái tháo đường không có sự khác biệt giữa 2 nhóm kiểu gen AA và kiểu gen (AC+CC), trong nhóm THA và KTHA.

3.4 Đặc điểm các trị số huyết áp theo kiểu gen trong nhóm Tăng huyết áp và nhóm không Tăng huyết áp

3.4.1 Kiểu gen M235T

So sánh về trị số HATT và HATTr theo kiểu gen của SNP M235T trong nhóm THA và KTHA được chúng tôi mô tả trong bảng 3.14

Bảng 3.14. Trị số huyết áp ở các kiểu gen trong nhóm THA và KTHA.

	THA			KTHA		
	MM+MT (n=38)	TT (n=200)	P	MM+MT (n=57)	TT (n=176)	P
HATT (mmHg)	155,18 ± 14,30	150,49 ± 16,17	0,09	111,28 ± 8,08	111,89 ± 7,38	0,59
HATTr (mmHg)	91,34 ± 8,18	89,05 ± 8,44	0,12	73,66 ± 6,66	73,31 ± 6,22	0,71

Nhận xét:

HATT trung bình và HATTr trung bình không có sự khác biệt giữa 2 nhóm kiểu gen (MM+MT) và kiểu gen TT trong nhóm THA và KTHA

3.4.2 Kiểu gen I/D

So sánh về trị số HATT và HATTr theo kiểu gen của biến thể I/D trong nhóm THA và KTHA được chúng tôi mô tả lần lượt trong các bảng 3.15 và bảng 3.16.

Bảng 3.15. Trị số huyết áp ở các kiểu gen của biến thể I/D ở nhóm THA

	II (n=127)	ID (n=68)	DD (n=43)	P
HATT (mmHg)	150,55 ± 16,28	152,07 ± 15,98	151,95 ± 15,16	0,77
HATTr (mmHg)	88,72 ± 8,96	89,57 ± 7,84	91,20 ± 7,51	0,24

Nhận xét: Không có sự khác biệt về HATT trung bình, HATTr trung bình ở các nhóm kiểu gen của biến thể ID trong nhóm THA.

Bảng 3.16. Trị số huyết áp ở các kiểu gen của biến thể I/D ở nhóm KTHA

	II (n=112)	ID (n=96)	DD (n=25)	P
HATT (mmHg)	112,11 ± 7,89	111,31 ± 7,28	111,72 ± 7,16	0,74
HATTr (mmHg)	73,50 ± 6,49	73,34 ± 6,48	73,16 ± 4,91	0,96

Nhận xét: Không có sự khác biệt về HATT trung bình, HATTr trung bình ở các nhóm kiểu gen của biến thể ID trong nhóm KTHA.

3.4.3 Kiểu gen A1166C

So sánh về trị số HATT và HATTr theo kiểu gen của SNP A1166C trong nhóm THA và KTHA được chúng tôi mô tả trong bảng 3.17

Bảng 3.17. Trị số huyết áp ở các kiểu gen của SNP A1166C

	THA			KTHA		
	AA (n=213)	AC+CC (n=25)	P	AA (n=201)	AC+CC (n=32)	P
HATT (mmHg)	151,26 ± 16,24	151,04 ± 13,51	0,94	111,87 ± 7,44	110,90 ± 8,22	0,50
HATTr (mmHg)	89,38 ± 8,46	89,72 ± 8,20	0,84	73,55 ± 6,14	72,40 ± 7,35	0,34

Nhận xét: Không có sự khác biệt về HATT trung bình, HATT_r trung bình ở các nhóm kiểu gen của SNP A1166C trong nhóm THA và KTHA.

3.5 Các yếu tố liên quan với Tăng huyết áp

3.5.1 Các yếu tố nguy cơ với THA

Bảng 3.18. Các yếu tố nguy cơ với THA

Yếu tố	Chuẩn so sánh	OR (KTC 95%)	P
≥ 40 tuổi	< 40 tuổi	5,17 (3,49 – 7,65)	<0,001
Nam	Nữ	1,69 (1,17 – 2,43)	0,005
Thừa cân – béo phì	Bình thường	1,92 (1,23 – 2,97)	0,003
Thói quen ăn mặn	Không	1,94 (1,32 – 2,87)	<0,001
Tiền sử THA gia đình	Không	2,89 (1,95 – 4,30)	<0,001
Đái tháo đường	Không	1,63 (1,32 – 2,00)	<0,001
Hút thuốc lá	Không	1,04 (0,60 – 1,82)	0,48
Lạm dụng rượu bia	Không	0,99 (0,68 – 1,45)	0,97
Ít hoạt động thể lực	Có	0,98 (0,66 – 1,46)	0,94

Nhận xét:

Tuổi ≥ 40 tuổi, nam giới, thói quen ăn mặn, thừa cân – béo phì, tiền sử THA gia đình, đái tháo đường có nguy cơ THA.

3.5.2 Kiểu gen SNP M235T với Tăng huyết áp

Bảng 3.19. Nguy cơ THA theo kiểu gen và alen của M235T

	THA (n = 238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
MM+ MT	15,9 %	24,46%	Chuẩn so sánh		
TT	84,03 %	75,53%	1,70	(1,05 – 2,77)	0,02
Alen M	7,98%	13,09%	Chuẩn so sánh		
Alen T	92,02%	86,91%	1,73	(1,11 – 2,73)	0,01

Nhận xét:

Kiểu gen TT có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (MM+MT).

Alen T làm có nguy cơ THA so với alen M.

3.5.3 Kiểu gen biến thể I/D với Tăng huyết áp

Bảng 3.20. Nguy cơ THA theo kiểu gen và alen của I/D

	THA (n = 238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
II	53,36%	48,07%	Chuẩn so sánh		
ID	28,57%	41,20%	0,62	(0,41 – 0,95)	0,02
DD	18,07%	10,73%	1,51	(0,87 – 2,64)	0,14
ID+DD	46,63%	51,93%	0,77	(0,52 – 1,12)	0,15
Alen I	67,65%	68,67%	Chuẩn so sánh		
Alen D	32,35%	31,33%	1,04	(0,78 – 1,39)	0,73
	THA (n = 238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
II+ID	81,93%	89,27%	Chuẩn so sánh		
DD	18,07%	10,73%	1,83	(1,04 – 3,25)	0,02

Nhận xét:

- Kiểu gen ID có nguy cơ THA so với kiểu gen II
- Kiểu gen DD không có nguy cơ THA so với kiểu gen II
- Nhóm kiểu gen (ID+DD) không có nguy cơ THA so với kiểu gen II
- Kiểu gen DD có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (II+ID)
- Alele D không có nguy cơ THA so với alen I.

3.5.4 Kiểu gen SNP A1166C với Tăng huyết áp

Bảng 3.21. Nguy cơ THA theo kiểu gen và alen của A1166C

	THA (n = 238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
AA	89,50%	86,27%	Chuẩn so sánh		
AC+CC	10,50%	13,73%	0,73	(0,40 – 1,33)	0,28
Alen A	94,75%	92,70%	Chuẩn so sánh		
Alen C	5,25%	7,30%	0,68	(0,38 – 1,19)	0,15

Nhận xét:

- Nhóm kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA.
- Alen C không có nguy cơ THA so với Alen A

3.6 Phân tích hồi qui đa biến giữa các SNP của các gen RAS và các yếu tố nguy cơ gây Tăng huyết áp

Chúng tôi đưa các yếu tố vào mô hình hồi qui đa biến để loại trừ ảnh hưởng của các yếu tố với THA.

SNP M235T gồm 2 biến là kiểu gen (MM+MT) và kiểu gen TT.

SNP I/D lần lượt được xét theo 3 mô hình.

- + Mô hình 3 kiểu gen là kiểu gen II, kiểu gen ID, kiểu gen DD.
- + Mô hình đồng lặn gồm nhóm kiểu gen (ID+DD) và kiểu gen II.
- + Mô hình đồng trội gồm kiểu gen DD và nhóm kiểu gen (II+ID).

Bảng 3.22. Phân tích hồi qui đa biến với biến thể I/D có mô hình 3 kiểu gen

Yếu tố	Chuẩn so sánh	OR KTC95%	P
TT	MM+MT	1,40 (0,79 – 2,46)	0,24
ID	II	0,85 (0,52 – 1,39)	0,52
DD	II	2,06 (1,05 – 4,04)	0,03
AC+CC	AA	0,62 (0,30 – 1,26)	0,19
Tuổi ≥ 40	< 40 tuổi	6,81 (4,19 – 11,08)	<0,001
Nam	Nữ	5,79 (2,74 – 12,25)	<0,001
Thừa cân-béo phì	Bình thường	1,87 (1,17 – 2,97)	0,008
Tiền sử THA gia đình	Không	3,40 (2,14 – 5,40)	<0,001
Đái tháo đường	Không	2,57 (0,90 – 7,28)	0,07
Thói quen Ăn mặn	Không	1,79 (1,12 – 2,85)	0,01
Hút thuốc lá	Không	0,38 (0,19 – 0,78)	0,008
Lạm dụng rượu	Không	0,34 (0,17 – 0,67)	0,002
Ít hoạt động thể lực	Không	0,71 (0,45 – 1,14)	0,16

Nhận xét:

- Nhóm có kiểu gen TT không có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (MM+MT)
- Nhóm có kiểu gen ID không có nguy cơ THA so với nhóm có kiểu gen II
- Nhóm có kiểu gen DD có nguy cơ THA so với nhóm có kiểu gen II
- Nhóm có kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với nhóm có kiểu gen AA

Bảng 3.23. Phân tích hồi qui đa biến với mô hình đồng trội của biến thể I/D

Yếu tố	Chuẩn so sánh	OR KTC95%	P
TT	MM+MT	1,40 (0,80 – 2,47)	0,23
DD	(II+ID)	2,21 (1,16 – 4,18)	0,01
AC+CC	AA	0,61 (0,30 – 1,24)	0,17
Tuổi ≥ 40	< 40 tuổi	6,92 (4,26 – 11,23)	<0,001
Nam	Nữ	5,85 (2,76 – 12,38)	<0,001
Thừa cân-béo phì	Bình thường	1,86 (1,75 – 2,95)	0,008
Tiền sử THA gia đình	Không	3,45 (2,17 – 5,47)	<0,001
Đái tháo đường	Không	2,60 (0,92 – 7,37)	0,07
Thói quen ăn mặn	Không	1,80 (1,13 – 2,87)	0,01
Hút thuốc lá	Không	0,38 (0,18 – 0,77)	0,007
Lạm dụng rượu	Không	0,34 (0,17 – 0,67)	0,002
Ít hoạt động thể lực	Không	0,72 (0,45 – 1,15)	0,17

Nhận xét:

- Nhóm có kiểu gen DD có nguy cơ THA so với nhóm có kiểu gen (ID+II)

Bảng 3.24. Phân tích hồi qui đa biến với mô hình đồng lặn của biến thể I/D

Yếu tố	Chuẩn so sánh	OR KTC95%	P
TT	MM+MT	1,35 (0,77 – 2,37)	0,28
ID+DD	II	1,10 (0,70 – 1,73)	0,65
AC+CC	AA	0,63 (0,31 – 1,25)	0,19
Tuổi ≥ 40	< 40 tuổi	6,59 (4,07 – 10,65)	<0,001
Nam	Nữ	5,68 (2,69 – 11,99)	<0,001
Thừa cân-béo phì	Bình thường	1,93 (1,22 – 3,05)	0,005
Tiền sử THA gia đình	Không	3,52 (2,22 – 5,57)	<0,001
Đái tháo đường	Không	2,58 (0,92 – 7,23)	0,07
Thói quen ăn mặn	Không	1,84 (1,16 – 2,93)	0,009
Hút thuốc lá	Không	0,40 (0,20 – 0,81)	0,01
Lạm dụng rượu	Không	0,33 (0,17 – 0,65)	0,001
Ít hoạt động thể lực	Không	0,73 (0,45 – 1,15)	0,18

Nhận xét:

- Nhóm kiểu gen (ID+ DD) không có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen II

3.7 Mô hình tương tác đa gen với Tăng huyết áp

SNP M235T và biến thể I/D có liên quan với THA trong phân tích đơn biến, do đó tổ hợp lại với nhau nhằm xác định mối liên quan các kiểu gen đơn bội của hai biến thể này với THA. SNP M235T có 3 kiểu gen, tuy nhiên do kiểu gen MM chiếm tỉ lệ quá nhỏ nên chúng tôi xếp kiểu gen MM và MT thành một nhóm. Biến thể I/D có 3 kiểu gen. Vì vậy chúng tôi xác định được 6 nhóm kiểu gen đơn bội.

3.7.1 Tần suất các kiểu gen đơn bội giữa SNP M235T và biến thể I/D

Bảng 3.25. Tần suất các kiểu gen đơn bội

Yếu tố (n,%)	Chung (n = 471)	THA (n = 238)	KTHA (n = 233)	P
(MM+MT)/II	43 (9,13)	20 (8,40)	23 (9,87)	0,03
(MM+MT)/ID	36 (7,64)	12 (5,04)	24 (10,30)	
(MM+MT)/DD	16 (3,40)	6 (2,52)	10 (4,29)	
TT/II	196 (41,61)	107 (44,96)	98 (38,20)	
TT/ID	128 (27,18)	56 (23,53)	72 (30,90)	
TT/DD	52 (11,04)	37 (15,55)	15 (6,44)	

Nhận xét:

- Kiểu gen đơn bội TT/II có tỉ lệ cao nhất (41,61%), tiếp theo là kiểu gen đơn bội TT/ID (27,18%).
- Kiểu gen đơn bội (MM+MT)/DD có tỉ lệ thấp nhất (3,40%).
- Kiểu gen đơn bội TT/II ở nhóm THA có tỉ lệ cao hơn so với nhóm KTHA.
- Kiểu gen đơn bội TT/DD ở nhóm THA có tỉ lệ cao hơn so với nhóm KTHA.

3.7.2 Mối liên quan giữa kiểu gen đơn bội với THA

Bảng 3.26. Nguy cơ THA của các kiểu gen đơn bội

	THA (n = 238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
(MM+MT)/II	8,40 %	9,87 %	Chuẩn so sánh		
(MM+MT)/ID	5,04 %	10,30 %	0,57	(0,23 – 1,43)	0,23
(MM+MT)/DD	2,52 %	4,29 %	0,69	(0,21 – 2,23)	0,53
TT/II	44,96 %	38,20 %	1,38	(0,71 – 2,68)	0,33
TT/ID	23,53 %	30,90 %	0,89	(0,44 – 1,78)	0,75
TT/DD	15,55 %	6,44 %	2,83	(1,21 – 6,62)	0,01

Nhận xét:

- Kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA so với kiểu gen đơn bội (MM+MT)/II.

Bảng 3.27. Nguy cơ THA của nhóm mang kiểu gen đơn bội TT/DD so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD

	THA (n = 238)	KTHA (n=233)	OR	KTC95%	P
Không TT/DD	84,45 %	93,56 %	Chuẩn so sánh		
TT/DD	15,55 %	6,44 %	2,67	(1,38 – 5,40)	<0,001

Nhận xét:

- Kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD.

3.7.3 Mối liên quan giữa kiểu gen đơn bội với THA trong mô hình hồi qui đa biến

Kết quả phân tích hồi qui đa biến có kết quả như sau

Bảng 3.28. Phân tích hồi qui đa biến nguy cơ THA theo kiểu gen đơn bội

Yếu tố	Chuẩn so sánh	OR (KTC95%)	P
(MM+MT)/ID	(MM+MT)/II	0,96 (0,32 – 2,91)	0,95
(MM+MT)/DD	(MM+MT)/II	0,75 (0,19 – 3,04)	0,69
TT/II	(MM+MT)/II	1,21 (0,53 – 2,72)	0,66
TT/ID	(MM+MT)/II	0,96 (0,41 – 2,27)	0,93
TT/DD	(MM+MT)/II	3,44 (1,22 – 9,66)	0,02
Tuổi ≥ 40	< 40 tuổi	6,77 (4,16 – 11,02)	<0,001
Nam	Nữ	5,60 (2,67 – 11,73)	<0,001
Thừa cân-béo phì	Bình thường	1,88 (1,17 – 3,00)	0,008
Tiền sử THA gia đình	Không	3,51 (2,20 – 5,60)	<0,001
Đái tháo đường	Không	2,55 (0,89 – 7,28)	0,08
Thói quen ăn mặn	Không	1,79 (1,12 – 2,86)	0,01
Hút thuốc lá	Không	0,39 (0,19 – 0,80)	0,01
Lạm dụng rượu	Không	0,35 (0,18 – 0,68)	0,002
Ít hoạt động thể lực	Không	0,70 (0,44 – 1,12)	0,14

Nhận xét:

- Kiểu gen đơn bội TT/DD làm có nguy cơ THA so với kiểu gen đơn bội MM+MT/II

Bảng 3.29. Phân tích hồi qui đa biến nguy cơ THA giữa nhóm có kiểu gen đơn bội TT/DD và không có kiểu gen đơn bội TT/DD

Yếu tố	Đơn vị so sánh	OR (KTC95%)	P
TT/DD	Không TT/DD	3,26 (1,53 – 6,92)	0,002
Tuổi ≥ 40	< 40 tuổi	6,98 (4,30 – 11,33)	<0,001
Nam	Nữ	5,65 (2,70 – 10,80)	<0,001
Thừa cân-béo phì	Bình thường	1,88 (1,18 – 2,98)	0,007
Tiền sử THA gia đình	Không	3,54 (2,23 – 5,63)	<0,001
Đái tháo đường	Không	2,57 (0,90 – 7,32)	0,07
Thói quen ăn mặn	Không	1,81 (1,13 – 2,88)	0,01
Hút thuốc lá	Không	0,38 (0,19 – 0,78)	0,008
Lạm dụng rượu	Không	0,35 (0,18 – 0,68)	0,002
Ít hoạt động thể lực	Không	0,71 (0,45 – 1,14)	0,16

Nhận xét:

- Kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA so với nhóm không có kiểu gen đơn bội TT/DD

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Từ 01/05/2018 đến 01/05/2019, chúng tôi tiến hành khảo sát 238 bệnh nhân THA và 233 người KTHA. Dựa vào kết quả phân tích, chúng tôi có các bàn luận như sau:

4.1 Đặc điểm của dân số nghiên cứu

4.1.1 Tuổi các đối tượng nghiên cứu

Tuổi là một nhân tố rất quan trọng khi phân tích ảnh hưởng di truyền học với THA. RAS có liên quan với tuổi. Ở người trẻ tuổi có sự gia tăng hoạt động của RAS hơn so với người cao tuổi.¹⁰⁵ Nghiên cứu của chúng tôi khảo sát ảnh hưởng của RAS với THA vì vậy chúng tôi lựa chọn những bệnh nhân trẻ tuổi và có THA khởi phát trước 60 tuổi. Ở lứa tuổi này, huyết áp tăng lên do tác động chính của tăng sức cản ngoại biên, đây là hậu quả của sự co mạch và giữ muối nước gây ra bởi cơ chế thần kinh và hormon, đặc biệt là RAS.²⁴ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình là $45,77 \pm 9,49$ tuổi với tuổi nhỏ nhất là 21 tuổi và tuổi lớn nhất là 62 tuổi. Nhóm tuổi < 40 tuổi chiếm tỉ lệ là 24,37%.

Nhóm THA có tuổi trung bình cao hơn so với nhóm KTHA. Đồng thời tỉ lệ đối tượng ≥ 40 tuổi ở nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Sự khác biệt hai nhóm có lẽ là do đa số là những người trong nhóm KTHA là những người đến khám sức khỏe tại khoa khám sức khỏe. Tại bệnh viện Đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh, khoa khám sức khỏe thực khám sức khỏe tầm soát bệnh tật cho là những người đang trong độ tuổi lao động, làm việc cho các công ty và tổ chức do đó nhóm KTHA có độ tuổi trung bình thấp hơn so với nhóm THA.

4.1.2 Nhóm tuổi với Tăng huyết áp

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân THA có tuổi < 40 tuổi là 24,37%. Nhóm bệnh nhân này chúng tôi đã thực hiện việc khảo sát để loại trừ các nguyên nhân gây ra THA thứ phát. Kết quả này tương tự với tác giả Trần Kim Sơn.

Tác giả Trần Kim Sơn tiến hành nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến THA ở người trưởng thành trên 1000 người trên 18 tuổi tại thành phố Cần Thơ. Kết quả khảo sát cho thấy, ở người có THA, tỉ lệ bệnh nhân có tuổi < 40 tuổi chiếm tỉ lệ là 26,3%.¹⁰⁶

Sự xuất hiện THA sớm ở những người trẻ có thể do ảnh hưởng của lối sống không lành mạnh, áp lực tâm lý xã hội, ảnh hưởng từ yếu tố THA gia đình và tác động bởi gen.

Tuổi khởi phát THA là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với bệnh nhân THA. Sự xuất hiện THA càng sớm càng làm tăng nguy cơ tổn thương cơ quan đích. Nghiên cứu CARDIA do tác giả Karri Suvila thực hiện trên 2680 bệnh nhân có tuổi từ 18 cho đến 30 tuổi và huyết áp theo dõi 8 lần trong thời gian từ 1985 – 2011. Những người này được xác định có THA khi đo huyết áp trong 2 lần khám liên tiếp có mức huyết áp $\geq 140/90$ mmHg và phải dùng thuốc hạ áp. Tuổi khởi phát THA được ghi nhận. Những người tham gia được khám và làm xét nghiệm cần thiết để đánh giá phì đại thất trái, rối loạn chức năng tâm trương, vôi hoá động mạch vành và tiểu albumin vào năm 2010 – 2011. Kết quả cho thấy so với nhóm KTHA, nhóm có tuổi khởi phát THA < 35 tuổi có nguy cơ phì đại thất trái với OR là 2.29 (KTC 95% 1,36-3,86), nguy cơ vôi hoá động mạch vành với OR là 2,94 (KTC95% 1,57-5,49), tiểu albumin với OR là 1,12 (KTC95% 0,55-2,29), và rối loạn chức năng tâm trương thất trái với OR là 2,06 (KTC95% 1,04-4,05). Trong khi nhóm khởi phát THA > 45 tuổi không làm tăng nguy cơ tổn thương cơ quan đích so với nhóm chứng.¹⁰⁷

4.1.3 Thừa cân – béo phì

Trong nhóm THA, tỉ lệ thừa cân và béo phì chiếm tỉ lệ khá cao là 68,91%. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Nguyễn Hoàng Anh. Tỉ lệ thừa cân, béo phì lần lượt là 25,2%; 38,8% với đối tượng bệnh nhân ngoại trú và nội trú tại bệnh viện Nhân dân Gia Định.¹⁰⁸

Trong nhóm KTHA, nhóm có BMI bình thường chiếm tỉ lệ cao nhất. Nhóm THA có tỉ lệ thừa cân - béo phì cao hơn so với nhóm KTHA. Điều này cho thấy tỉ lệ thừa cân và béo phì có mối liên quan chặt chẽ với THA.

4.1.4 Các yếu tố nguy cơ tim mạch khác

Theo định nghĩa của WHO, ăn mặn khi lượng Natri tiêu thụ > 2g mỗi ngày hay lượng NaCl tiêu thụ > 5g mỗi ngày.³³ Theo khảo sát của tác giả Paul N. Jensen vào năm 2018 cho thấy, lượng NaCl tiêu thụ trung bình của người Việt Nam là 10g/ mỗi ngày.¹⁰⁹

Bảng 4.1. So sánh các yếu tố nguy cơ tim mạch với các tác giả

	Ăn mặn	Hút thuốc lá	Lạm dụng rượu bia	Ít hoạt động thể lực	Tiền căn THA gia đình
Nguyễn Thị Ngọc Thanh ¹¹⁰ 126 (2017)		7,1%		34,4%	
Nguyễn Hoàng Anh ¹⁰⁸ 147 (2018)		13%			
Chúng tôi 238 (2018)	65,13%	14,9%	42,28%	34,87%	68,91%

Tỉ lệ ăn mặn trong dân số chung là 57,11%, tỉ lệ này ở nhóm THA là 65,13% cao hơn so với nhóm KTHA là 48,93%. Tuy nhiên, nhìn chung cả hai nhóm THA và KTHA đều có tỉ lệ có thói quen ăn mặn khá cao.

Khảo sát của tác giả Nguyễn Thị Hồng Diễm thực hiện khảo sát vào năm 2019 trên 1189 người Việt Nam. Kết quả cho thấy, tỉ lệ tự đánh giá thói quen tự ăn mặn của người Việt Nam là 16%, tỉ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.¹¹⁰ Sự khác biệt có lẽ do việc khai thác thông tin từ người bệnh cung cấp thông qua bảng câu hỏi mà không phải bằng cách xác định lượng muối bệnh nhân tiêu thụ mỗi ngày hay định lượng Natri bài xuất qua nước tiểu. Do đó thông tin về thói quen ăn mặn có thể mang tính chủ quan.

Tỉ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi là 14,29%, lạm dụng rượu bia là 45,28%, tỉ lệ bệnh nhân ít hoạt động thể lực là 34,87%. So sánh giữa các yếu tố hút

thuốc lá, lạm dụng rượu bia và ít hoạt động thể lực, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt giữa nhóm THA và KTHA. Điều này có lẽ do chúng tôi khảo sát những người đang trong độ tuổi lao động. Đây là những đối tượng dễ bị ảnh hưởng của về tác động tâm lý của sự phát triển kinh tế thị trường, áp lực kinh tế xã hội. Điều này làm gia tăng những thói quen xấu như hút thuốc lá, sử dụng thức uống có cồn và sự ít hoạt động thể lực và sử dụng nhiều loại thức ăn nhanh. Chính vì vậy khi khảo sát giữa hai nhóm THA và KTHA, chúng tôi không nhận thấy sự khác biệt về các yếu tố nguy cơ này.

Nghiên cứu chúng tôi khảo sát tiền căn THA gia đình dựa vào tiền sử có THA của cha hoặc mẹ của bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân THA có tiền sử THA gia đình là 68,91%. Tỷ lệ THA gia đình cao ở những bệnh nhân THA, cho thấy có ảnh hưởng của yếu tố di truyền đối với THA. Bên cạnh đó, những người sống trong cùng một gia đình có cùng một môi trường và ảnh hưởng các thói quen sinh hoạt như nhau (cùng chế độ ăn, chế độ sinh hoạt) điều này làm gia tăng tỷ lệ THA trong những gia đình có tiền sử THA.

Tiền sử THA gia đình trong nhóm KTHA cũng ghi nhận được 43,35%. Tiền sử THA là một yếu tố nguy cơ không thể thay đổi đối với THA. Tính di truyền của THA đã được chứng minh rõ ràng nhiều nghiên cứu trong gia đình có tiền sử THA. Có sự liên quan giữa THA ở anh chị em ruột và giữa cha mẹ và con cái của họ. Trong đó yếu tố gen ảnh hưởng đến 30% sự thay đổi của huyết áp. Trong nghiên cứu THA gia đình, tỷ lệ THA ở người con là 25% và ở anh em sinh đôi thì tỷ lệ bị mắc THA là 65%.¹¹¹ Tiền sử THA gia đình được cho là có liên quan đến tăng gấp đôi nguy cơ THA so với những người không có tiền sử THA gia đình và không phụ thuộc vào cân nặng. Điều này cho thấy cần tầm soát tiền sử THA gia đình ở cả những người không bị THA. Nhiều nghiên cứu ghi nhận rằng, ở những người có tiền sử THA gia đình mặc dù chưa có THA, nhưng đã ghi nhận sự thay đổi sớm hình thái tim (tăng độ dày và tăng khối lượng cơ thất trái). Vì vậy, ở những người trẻ có cha hoặc mẹ bị THA là một nhóm nguy cơ, cần được theo dõi chặt chẽ. Tầm soát tiền sử THA gia đình và các yếu tố nguy cơ khác ở những người khỏe mạnh mang đến cơ hội để phát hiện sớm các yếu tố dẫn đến THA, rất lâu từ trước khi chẩn đoán THA được đưa ra.¹¹²

4.1.5 Đái tháo đường và rối loạn lipid máu

Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ ĐTĐ 9,16%. Tỉ lệ này khá thấp so với tác giả Nguyễn Thị Ngọc Thanh.¹¹⁰ Tỉ lệ ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ khá thấp, có lẽ do bệnh nhân còn trẻ tuổi và đến khám chủ yếu chuyên khoa tim mạch. Khi so sánh với nhóm KTHA, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ ĐTĐ trong nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA.

Bảng 4.2. So sánh kết quả về tỉ lệ rối loạn lipid máu ở các nghiên cứu khác

	Đái tháo đường	Rối loạn lipid máu	Tăng Cholesterol TP	Tăng LDL-c	Giảm HDL-c	Tăng Triglyceride
Nguyễn Thị Ngọc Thanh ¹¹⁰ 216 (2017)	24,86 %		43,65%	43,65%	61,9%	61,7%
Cao Ngọc Mai Hân ¹¹³ 270 (2018)		91,1%				
Nguyễn Hoàng Anh ¹⁰⁸ 147 (2018)		82,3%	37,4%	39,5%	55,1%	57,1%
Chúng tôi 238 (2018)	9,16%	93,70%	65,55%	72,27%	43,70%	65,97%

THA và ĐTĐ là hai tình trạng bệnh lý thường đi kèm với nhau. Người ĐTĐ có nguy cơ THA gấp 2 lần so với người không có ĐTĐ. Hơn nữa người THA thường có tình trạng đề kháng insulin do đó làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐ hơn so với người có huyết áp bình thường.¹¹⁴

Chúng tôi sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu theo hướng dẫn của ESH/ESC 2013, tỉ lệ rối loạn lipid máu chiếm tới 93,7%. Kết quả này tương tự với các tác giả Cao Ngọc Mai Hân (91,1%),¹¹³ Nguyễn Hoàng Anh (82,3%).¹⁰⁸ Kết quả này cho thấy rối loạn chuyển hoá lipid máu là rối loạn đi kèm thường gặp ở bệnh nhân THA.

Trong các loại rối loạn lipid máu, chúng tôi ghi nhận tăng LDL-c, giảm HDL-c và tăng triglycerid đều chiếm tỉ lệ khá cao. Kết quả này tương tự với các tác giả Nguyễn Hoàng Anh và Nguyễn Thị Ngọc Thanh.^{108,115}

Khi so sánh với nhóm KTHA, chúng tôi cũng ghi nhận các dạng rối loạn chuyển hoá lipid máu ở nhóm THA đều có tỉ lệ cao hơn so với nhóm KTHA.

THA và rối loạn lipid máu là những yếu tố nguy cơ quan trọng đối với bệnh tim mạch. Sự cùng tồn tại của THA và rối loạn lipid máu thường được quan sát thấy trong thực hành lâm sàng hàng ngày và kết quả quan sát của nghiên cứu này phù hợp với các đặc điểm cơ bản của những người tham gia nghiên cứu lâm sàng. Các nghiên cứu dịch tễ học trên các dân số cũng đã báo cáo rằng tăng dần huyết áp hoặc tỷ lệ THA có liên quan đến sự gia tăng nồng độ lipid máu.¹¹⁶ Lý do giải thích cho mối quan hệ này là THA và rối loạn lipid máu chia sẻ nguyên nhân sinh lý bệnh phổ biến, chẳng hạn như béo phì và rối loạn phóng thích adipocytokine từ mô mỡ. Những thay đổi này có thể làm suy yếu quá trình điều hoà huyết áp và điều này khiến những người bị rối loạn lipid máu đối diện với sự xuất hiện của THA.¹¹⁷

4.1.6 Phì đại thất trái

Trên siêu âm tim, chúng tôi xác định phì đại thất trái dựa vào điểm cắt là LVMI $> 115\text{g/m}^2$ ở nam và $> 95\text{g/m}^2$ ở nữ.¹¹⁸ Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 22,69% bệnh nhân THA có phì đại thất trái. Tỉ lệ này của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Nguyễn Hoàng Anh là 48,3% và tác giả Cao Ngọc Mai Hân là 48,5%.^{108,113}

Khối lượng cơ thất trái bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như tuổi, BMI, thời gian mắc THA, độ lọc cầu thận, đái tháo đường và sự tuân thủ điều trị THA. Tác giả Jeng nhận định, tuổi là yếu tố nguy cơ độc lập làm gia tăng khối cơ thất trái ($p = 0,04$) sau khi loại trừ ảnh hưởng các yếu tố chỉ số khối cơ thể, giới tính, kiểu gen của SNP M235T.¹¹⁹ Có lẽ do dân số của chúng tôi trẻ hơn nhiều so với các tác giả còn lại, nên sự tác động giữa tuổi và phì đại thất trái chưa biểu hiện rõ ràng. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Hoàng Anh ($59,0 \pm 11,6$ tuổi), tác giả Cao Ngọc Mai Hân ($68,2 \pm 13,4$ tuổi).^{108,113} Ngoài ra, một số bệnh lý đi kèm góp phần làm gia tăng

tỉ lệ phì đại thất trái. Tác giả Cao Ngọc Mai Hân ghi nhận tỉ lệ bệnh thận mạn 59,3%; đái tháo đường 31,5%.¹¹³ Trong khi đó, chúng tôi tỉ lệ đái tháo đường trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn và không có bệnh nhân có bệnh thận mạn.

4.2 Tần suất kiểu gen và alen của các SNP

4.2.1 Kiểu gen và alen của SNP M235T

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất kiểu gen của SNP M235T ở dân số chung, nhóm THA và nhóm KTHA đều có phân bố theo HWE. Do đó kiểu phân bố tần suất kiểu gen này có tính ngẫu nhiên và đại diện cho dân số nghiên cứu.

Trong cả 2 nhóm THA và KTHA, kiểu gen đồng hợp tử TT chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen dị hợp tử MT và cuối cùng là kiểu gen đồng hợp tử MM. Kiểu gen MM chiếm tỉ lệ khá nhỏ, chỉ ghi nhận xuất hiện trong nhóm KTHA.

So sánh tần suất phân bố kiểu gen của SNP M235T với tác giả khác ở nhóm THA và không THA lần lượt được trình bày trong bảng 4.3 và bảng 4.4.

Trong nhóm THA, tần suất phân bố các kiểu gen trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tần suất phân bố các kiểu gen SNP M235T của tác giả Takuji Kishimoto (Nhật Bản), Li-Dan Ji (Trung Quốc), Kh. D Singh (Vùng Nam Ấn Độ), M. Shamaa (Ai Cập) và ME. Kooffreh (Nigeria).

Bên cạnh đó, tần suất phân bố kiểu gen của SNP M235T trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có sự khác biệt tần suất kiểu gen của các tác giả khác. Tác giả Srivastava (Vùng Bắc Ấn Độ) Yee How Say (Malaysia), Sandar Khin (Myanmar), Agatran (Thổ Nhĩ Kỳ) và Mondry (Đức) cho thấy kiểu gen MT chiếm ưu thế trong dân số nghiên cứu. Trong khi đó, tác giả W. Niu, khảo sát trên dân tộc Hán thuộc Trung Quốc, lại cho thấy kiểu gen MM là kiểu gen chiếm tỉ lệ cao nhất.

Tần suất kiểu gen TT của chúng tôi là 84,03%. So sánh với các tác giả khác, kiểu gen TT của chúng tôi cao hơn ở các dân tộc ở khu vực châu Á khác (21,7% - 76%) và cao hơn so với người châu Âu (20% - 35,9%). Tỉ lệ kiểu gen TT của chúng tôi nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (63,9 - 88%).

Kiểu gen MM của chúng tôi lại rất thấp và không ghi nhận được ở nhóm THA. Tần suất kiểu gen MM cũng ít phổ biến trong các nghiên cứu của tác giả Takuji Kishimoto (Nhật Bản), Li-Dan Ji (Trung Quốc), Sandar Khin (Myanmar), ME. Kooffreh (Nigeria), Mondry (Đức). Tần suất kiểu gen MM ở người châu Á dao động trong khoảng 2,7 – 49,9%, người châu Âu vào khoảng 2,7 – 32% và người châu Phi vào khoảng 0,7 – 14,5%.

Về alen, trong nghiên cứu của chúng tôi, alen T là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ 92%. Tỉ lệ này cao hơn so với tỉ lệ alen T trong các nghiên cứu trên các dân số ở người châu Á (31% – 80%), châu Âu (45% – 67%) và nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (75% – 94%).

Trong nhóm KTHA, tần suất phân bố các kiểu gen SNP M235T của chúng tôi tương tự với tần suất phân bố các kiểu gen SNP M235T của tác giả Kishimoto (Nhật Bản), Li-Dan Ji (Trung Quốc), Kh. D Singh (Vùng Nam Ấn Độ) và ME Kooffreh (Nigeria). Tần suất phân bố kiểu gen của chúng tôi khác với tần suất phân bố kiểu gen của tác giả khác. Tác giả Sandar Khin (Myanmar), Agatran (Thổ Nhĩ Kỳ) và Mondry (Đức) Srivastava (vùng Bắc Ấn Độ) cho thấy kiểu gen MT chiếm ưu thế. Bên cạnh đó các tác giả W. Niu (dân tộc Hán thuộc Trung Quốc), Srivastava (Vùng Bắc Ấn Độ) Yee How Say (Malaysia) và M. Shamaa (Ai Cập) cho thấy kiểu gen MM chiếm ưu thế trong nhóm KTHA.

Tần suất kiểu gen TT cũng xuất hiện với tỉ lệ rất cao là 75,54%. Tỉ lệ này cao hơn so với các dân tộc người châu Á khác (9,72% - 53,3%) và người châu Âu (2,7% - 32,1%) và nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (8,3%-92%). Kiểu gen MM là 1,72% thấp hơn so với các dân tộc ở người châu Á (4%-67,8%), người châu Âu (4,6% – 31,1%) và nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (0,3% – 68,3%).

Về alen, trong nghiên cứu của chúng tôi, alen T là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ 87%. Tỉ lệ này cao hơn so với tỉ lệ alen T trong các nghiên cứu trên các dân tộc ở người châu Á (20% – 80%), châu Âu khoảng 64% và nằm trong khoảng phân bố tần suất của người châu Phi (29% – 96%).

Bảng 4.3. Tần suất kiểu gen và alen của SNP M235T ở nhóm THA trong các nghiên cứu

Tác giả (n, năm nghiên cứu)	MM	MT	TT	Alen M	Alen T
Châu Phi					
ME. Kooffreh (Nigeria) ⁵⁸ (612,2013)	0,7%	10,9%	88,0%	6%	94%
M.Shamaa (Ai Cập) ⁸⁰ (83, 2013)	14,5%	21,7%	63,9%	25%	75%
Châu Âu					
Agachan (Thổ Nhĩ Kỳ) ⁷⁶ (109, 2003)	32%	48%	20%	55%	45%
Mondry (Đức) ¹²⁰ (628,2005)	2,7%	61,4%	35,9%	33%	67%
Châu Á					
Takuji Kishimoto (Nhật Bản) ¹²¹ (201,2001)	5%	32%	63%	20%	80%
W.Niu (người Hán – Trung Quốc) ⁶⁹ (1089,2009)	49,59%	38,48%	11,94%	31%	69%
Li Dan Ji (Trung Quốc) ⁵⁴ (10547,2010)	6,90%	35,80%	57,30%	25%	75%
Srivastava (Ấn Độ) ¹²² (250,2012)	44,8%	48,0%	7,2%	69%	31%
Kh. D Singh (Ấn Độ) ¹² (211, 2014)	12,2%	11,8%	76,0%	25%	75%
Yee How Say (Malaysia) ¹¹ (101,2015)	31,6%	45,5%	21,7%	55%	45%
Sandar Khin (Myanmar) ⁶² (72,2017)	2,7%	62,5%	34,7%	35%	65%
Chúng tôi (238,2018)	0,00%	15,97%	84,03%	8%	92%

Bảng 4.4. Tần suất kiểu gen và alen của SNP M235T ở nhóm KTHA trong các nghiên cứu

Tác giả (n,năm nghiên cứu)	MM	MT	TT	Alen M	Alen T
Châu Phi					
ME. Kooffreh (Nigeria) ⁵⁸ (696,2013)	0,3%	7,5%	92%	4%	96%
M. Shamaa (Ai Cập) ⁸⁰ (60,2013)	68,3%	23,3%	8,3%	71%	29%
Châu Âu					
Agachan (Thổ Nhĩ Kỳ) ⁷⁶ (86, 2003)	31,1%	66,2%	2,7%	36%	64%
Mondry (Đức) ¹²⁰ (720,2005)	4,6%	63,3%	32,1%	36%	64%
Châu Á					
Takuji Kishimoto (Nhật Bản) ¹²¹ (201,2001)	4%	33%	64%	20%	80%
W.Niu (người Hán – Trung Quốc) ⁶⁹ (926, 2009)	53,56%	38,98%	7,45%	27%	73%
Li Dan Ji (Trung Quốc) ⁵⁴ (9217,2010)	7,9%	38,80%	53,3%	18%	72%
Srivastava (Ấn Độ) ¹²² (250,2012)	61,6%	36,0%	2,4%	80%	20%
Kh. D Singh (Ấn Độ) ¹² (211, 2014)	16,5%	38,6%	44,9%	33%	67%
Yee How Say (Malaysia) ¹¹ (87,2015)	67,8%	20,6%	11,5%	78%	22%
Sandar Khin (Myanmar) ⁶² (72,2017)	23,6%	66,7%	9,72%	57%	43%
Chúng tôi (233,2018)	1,72%	22,75%	75,54%	13%	87%

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận kiểu gen TT và alen T là phổ biến, trong khi đó kiểu gen MM chiếm tỉ lệ khá thấp ở người Việt Nam.

Vẫn chưa rõ vì sao có sự khác biệt về tần suất kiểu gen TT ở các khu vực địa lý khác nhau và người Việt Nam có tỉ lệ kiểu gen TT khá cao. Giả thuyết cho rằng người Việt Nam được thừa hưởng nhiều yếu tố di truyền trong quá trình tiến hoá và phân nhánh của *Homo Sapiens*. Trong quá trình này, các nhóm chủng tộc ở các khu vực địa lý và môi trường khác nhau, dưới tác động của chọn lọc tự nhiên dẫn đến sự khác biệt về tần suất của kiểu gen TT.¹²³

Tác giả Sharma cho rằng, Alen T có lẽ là alen tự nhiên còn alen M là biến thể được hình thành trong quá trình tiến hoá. Alen T có liên quan đến sự tăng nồng độ AGT trong máu nên có thể ảnh hưởng đến hoạt động của RAS. Vì vậy alen T có thể là một trong những biến thể của gen thúc đẩy tăng natri tái hấp thu và làm huyết áp tăng. Điều này có liên quan đến sự thích nghi của loài Người với môi trường sống. *Hominids* là một chi người cổ, có lẽ hầu như chỉ ăn chay trong triệu năm trước, do đó chế độ ăn uống của họ chứa rất ít natri và một lượng lớn kali. Đây có thể là một môi trường chọn lọc mạnh. Chính áp lực chọn lọc đó có thể giúp các cơ chế giữ muối đã phát triển trước đó trong thực vật, tạo ra các alen cho phép tái hấp thu muối tối ưu.⁶⁰

4.2.2 Kiểu gen và alen của biến thể I/D

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong nhóm THA tần suất phân bố kiểu gen của biến thể I/D không tuân theo HWE. Do đó đây là mẫu bệnh lý, trong đó sự gia tăng của tỉ lệ biến thể làm tăng hay giảm biểu hiện của kiểu hình, điều đó có nghĩa là một số thay đổi tiến hóa đang diễn ra trên biến thể đang được xem xét.¹⁰³

Đối với nhóm KTHA, tần suất phân bố kiểu gen của biến thể I/D tuân theo HWE. Kiểu phân bố này có tính ngẫu nhiên và đại diện cho dân số nghiên cứu.

Ở nhóm THA và KTHA, kiểu gen đồng hợp tử II chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen dị hợp tử ID và cuối cùng là kiểu gen đồng hợp tử DD. Alen I là alen chiếm ưu thế. So sánh tần suất phân bố kiểu gen của biến thể I/D ở nhóm THA và KTHA của các tác giả khác lần lượt được trình bày trong bảng 4.5 và bảng 4.6

Trong nhóm THA, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kiểu gen II chiếm ưu thế, trong khi đó nghiên cứu của tác giả trên các dân tộc khác tại châu Á (Trung Quốc, Ấn Độ), người châu Phi, người châu Âu lại cho thấy kiểu gen ID hoặc DD chiếm ưu thế.

Bảng 4.5. Tần suất kiểu gen và alen của biến thể I/D ở nhóm THA trong các nghiên cứu

Tác giả (n, năm nghiên cứu)	II	ID	DD	Alen I	Alen D
Châu Phi					
Kooffreh (Nigeria) ⁶⁸ (612,2014)	12,00%	43,00%	45,00%	33%	67%
Amrani (Algeria) ¹²⁴ (75,2015)	33,33%	53,33%	13,33%	60%	40%
D.Tchelougou (Burkina Faso) ¹²⁵ (202,2015)	4,95%	28,52%	66,83%	36%	64%
Châu Âu					
Agachan (Thổ Nhĩ Kỳ) ⁷⁶ (109, 2003)	0,9%	54,1%	45,0%	28%	72%
Mondry (Đức) ¹²⁰ (628,2005)	26,88%	49,52%	23,58%	52%	48%
Châu Á					
W. Niu (Trung Quốc) ⁶⁹ (1089,2009)	31,86%	43,50%	24,60%	54%	46%
Li Dan Ji (Trung Quốc) ⁵⁴ (10547,2010)	32,30%	43,30%	24,30%	54%	46%
Kh. D Singh (Ấn Độ) ¹² (211, 2014)	18,96%	41,71%	39,34%	40%	60%
Krishnan (Ấn Độ) ¹³ (208,2016)	28,30%	32,60%	38,90%	45%	55%
Singh M (Ấn Độ) ¹²⁶ (222,2016)	29,70%	38,70%	31,50%	49%	51%
Chúng tôi (238,2018)	53,36%	28,57%	18,07%	67%	33%

Trong nhóm THA, tần suất kiểu gen II trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,36%, cao hơn so với các dân tộc khác người châu Á (18,96% – 32,30%), người

châu Âu (0,9% – 28,86%) và người châu Phi (4,95% – 33,33%). Tần suất kiểu gen DD trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,07%, tần suất này của chúng tôi thấp hơn so với các kết quả nghiên cứu khác trên người châu Á và châu Âu. Trên người Trung Quốc, tần suất kiểu gen DD dao động từ 24,30% – 24,60%. Trên người Ấn Độ, tần suất kiểu gen DD dao động từ 31,50% – 39,34%. Ở người châu Âu, tần suất kiểu gen DD dao động từ 23,58% – 45,00%. Tần suất kiểu gen DD của chúng tôi nằm trong khoảng tần suất phân bố kiểu gen DD của người châu Phi (13,33% – 68,83%).

Về alen, alen I là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ 67,65%. Kết quả này tương tự với hầu hết các tác giả. Tỉ lệ alen D trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,35%, thấp hơn so với tỉ lệ alen D trong các nghiên cứu trên các dân tộc người châu Á khác (46% – 60%), châu Âu (48% – 72%) và người châu Phi (40% – 67%).

Đối với nhóm KTHA, nghiên cứu chúng tôi cho thấy kiểu gen II chiếm ưu thế. Kết quả này tương tự với các tác giả Kirhnan (Ấn Độ), M. Singh (Ấn Độ) và Amrani (Algeria). Kết quả chúng tôi khác với các tác giả khác. Tác giả Kh. D Singh (Ấn Độ), Li Dan Ji (Trung Quốc), Kooffreh (Nigeria), Agatran (Thổ Nhĩ Kỳ) và Mondry (Đức). cho thấy kiểu gen ID là kiểu gen chiếm ưu thế.

Tần suất kiểu gen II trong nghiên cứu chúng tôi là 48,07%, tần suất này nằm trong khoảng phân bố tần suất kiểu gen II của các dân tộc người châu Á khác (24,17% – 53,70%), người châu Phi (12,00% – 41,63%) và cao hơn so với người châu Âu (20,00% – 26,80%).

Tần suất kiểu gen DD là 10,73%, tần suất này của chúng tôi thấp hơn so với các kết quả nghiên cứu khác trên các dân tộc người châu Á khác và châu Âu. Trên người Trung Quốc, tần suất kiểu gen DD dao động từ 17,80% – 18,90%. Trên Ấn Độ, tần suất kiểu gen DD dao động từ 20,00% – 31,75%. Ở người châu Âu, tần suất kiểu gen DD dao động từ 23,60% – 42,4%. Tuy nhiên, tần suất kiểu gen DD của chúng tôi nằm trong khoảng tần suất phân bố kiểu gen DD của người châu Phi (2,86% – 38,00%).

Alen I là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ 68,67%. Kết quả này tương tự với hầu hết các tác giả. Tỉ lệ alen D trong nghiên cứu của chúng tôi là 31,33%, thấp hơn so với tỉ

lệ alen D trong các nghiên cứu trên các dân tộc người châu Á khác (33% – 54%), châu Âu (52% – 53%). Tuy nhiên, tỉ lệ alen D của chúng tôi nằm trong khoảng tỉ lệ alen D của người châu Phi (21% – 63%).

Bảng 4.6. Tần suất kiểu gen và alen của biến thể I/D nhóm KTHA trong các nghiên cứu

Tác giả (n,năm nghiên cứu)	II	ID	DD	Alen I	Alen D
Châu Phi					
Kooffreh (Nigeria) ⁶⁸ (612,2014)	12,00%	50,00%	38,00%	37%	63%
Amrani (Algeria) ¹²⁴ (70,2015)	61,43%	35,71%	2,86%	79%	21%
D.Tchelougou (Burkina Faso) ¹²⁵ (204,2015)	13,24%	50,98%	35,78%	39%	61%
Châu Âu					
Agachan (Thổ Nhĩ Kỳ) ⁷⁶ (86, 2003)	20,0%	37,6%	42,4%	47%	53%
Mondry (Đức) ¹²⁰ (720,2005)	26,80%	49,55%	23,60%	48%	52%
Châu Á					
W. Niu (Trung Quốc) ⁶⁹ (926,2009)	32,40%	47,80%	18,90%	57%	43%
Li Dan Ji (Trung Quốc) ⁵⁴ (9217,2010)	35,40%	46,80%	17,8%	59%	41%
Kh. D Singh (Ấn Độ) ¹² (211, 2014)	24,17%	44,08%	31,75%	46%	54%
Krishnan (Ấn Độ) ¹³ (220,2016)	53,64%	26,36%	20,00%	67%	33%
Singh M (Ấn Độ) ¹²⁶ (218,2016)	53,70%	23,70%	22,09%	66%	34%
Chúng tôi (233,2018)	48,07%	41,02%	10,73%	69%	31%

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu gen II và alen I chiếm ưu thế trong nhóm THA và KTHA. Tần suất kiểu gen DD ở nhóm THA và trong nhóm KTHA của chúng tôi thấp hơn so với các dân tộc châu Á khác và người châu Âu.

Sự khác biệt về tỉ lệ kiểu gen II và kiểu gen DD ở các dân tộc và chủng tộc khác nhau được cho là kết quả của sự chọn lọc tự nhiên do sự thích nghi trong sự di cư của loài người. Trong khảo sát của chúng tôi cho thấy kiểu gen II trong khảo sát cao hơn so với kiểu gen II trong HWE. Điều này cho thấy có một đột biến đang xảy ra và làm sự gia tăng sự xuất hiện của biến thể I.

4.2.3 Kiểu gen và alen của SNP A1166C

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất kiểu gen của A1166C ở nhóm THA và KTHA đều có phân bố theo HWE, do đó tần suất phân bố kiểu gen này là ngẫu nhiên và đại diện cho dân số nghiên cứu.

Trong cả 2 nhóm, kiểu gen đồng hợp tử AA chiếm tỉ lệ cao nhất, tiếp theo là kiểu gen dị hợp tử AC. Kiểu gen đồng hợp tử CC chiếm tỉ lệ khá nhỏ, chỉ ghi nhận được sự xuất hiện của kiểu gen này trong nhóm KTHA. Tần suất kiểu gen AC và kiểu gen CC ở 2 nhóm không có sự khác biệt. Alen A là alen chiếm ưu thế.

So sánh với tác giả khác ở nhóm THA và không THA lần lượt được trình bày trong bảng 4.7 và bảng 4.8.

Trong nhóm THA, kiểu gen AA chiếm ưu thế và tần suất phân bố kiểu gen phù hợp đặc điểm phân bố tần suất kiểu gen với các tác giả nghiên cứu ở dân tộc người châu Á khác, châu Phi và châu Âu.

Kiểu gen CC không xuất hiện trong nghiên cứu, kết quả này tương tự như kết quả của tác giả Sugimoto (Nhật Bản) và Kooffreh (Nigeria). Tần suất kiểu gen CC phù hợp tần suất phân bố kiểu gen của dân tộc người châu Á khác (0,00%-18,48%), châu Phi (0,00%-8,40%) và thấp hơn so với người châu Âu (5,80% – 10,00%)

Alen A là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ là 94,75%. Kết quả này tương tự với hầu hết các tác giả. Tỉ lệ của alen C trong nghiên cứu của chúng tôi là 5,25%, thấp hơn so với tỷ lệ được báo cáo ở người châu Âu (23% – 29%), nhưng nằm trong khoảng phân bố tần suất kiểu gen của các dân tộc người châu Á khác (2% – 38%) và người châu Phi (1% – 20%).

Trong nhóm KTHA, kiểu gen AA chiếm ưu thế và phù hợp đặc điểm phân bố tần suất kiểu gen của các tác giả nghiên cứu ở các dân tộc người châu Á khác, châu

Phi và châu Âu. Tần suất kiểu gen CC 0,86% là nằm trong khoảng phân bố tần suất phân bố kiểu gen của dân tộc người châu Á khác (0,6% – 20,38%) và người châu Phi (0,00% – 8,40%), và thấp hơn ở người châu Âu (1,20% – 4,00%).

Alen A là alen chiếm ưu thế với tỉ lệ 92,70%. Kết quả này tương tự với hầu hết các tác giả. Tỉ lệ của alen C trong nghiên cứu của chúng tôi là 7,30% thấp hơn so với tỉ lệ được báo cáo ở người châu Âu (16% – 20%), các dân tộc người châu Á khác (8% – 40%), nhưng nằm trong khoảng phân bố tỉ lệ của người châu Phi (1% – 21%).

Bảng 4.7. Tần suất kiểu gen và alen của SNP A1166C nhóm THA trong các nghiên cứu

Tác giả (n,năm nghiên cứu)	AA	AC	CC	Alen A	Alen C
Châu Phi					
M. Kooffeh (Nigeria) ¹²⁷ (612, 2013)	98,40%	1,16%	0,00%	99%	1%
H.Soualmia (Tunisia) ¹²⁸ (388, 2014)	64,70%	30,60%	4,70%	80%	2%
M. Shamaa (Ai Cập) ⁷⁷ (83, 2016)	66,30%	25,30%	8,40%	94%	6%
Châu Âu					
G. Dzida (Balan) ¹²⁹ (250,2001)	52,00%	38,00%	10,00%	71%	29%
Agatran (Thổ Nhĩ Kỳ) ⁷⁶ (109,2003)	60,60%	33,60%	5,80%	77%	23%
Châu Á					
Sugimoto (Nhật Bản) ¹³⁰ (576,2004)	82,60%	17,40%	0%	91%	9%
W.Niu (Trung Quốc) ⁶⁹ (1089,2009)	67,40%	24,05%	8,53%	79%	21%
Kh. D Singh (Ấn Độ) ¹² (211, 2014)	41,71%	39,81%	18,48%	62%	38%
S.Chandra (Ấn Độ) ¹⁴ (250, 2014)	40,40%	45,60%	4,80%	63%	37%
Chúng tôi (238,2018)	89,50%	10,50%	0%	95%	5%

Kết quả này cho thấy tần suất và phân bố kiểu gen của SNP A1166C giống với các dân tộc khác. Trong đó alen C và kiểu gen CC rất ít gặp ở người Việt Nam.

Bảng 4.8. Tần suất kiểu gen và alen của SNP A1166C ở nhóm KTHA trong các nghiên cứu

Tác giả (n,năm nghiên cứu)	AA	AC	CC	Alen A	Alen C
Châu Phi					
M. Kooffeh (Nigeria) ¹²⁷ (612, 2013)	99,02%	0,08%	0,0%	99%	1%
H.Soualmia (Tunisia) ¹²⁸ (428, 2014)	65,5%	30,7%	3,9%	81%	19%
M. Shamaa (Ai Cập) ⁷⁷ (60, 2016)	66,3%	25,3%	8,4%	79%	21%
Châu Âu					
G. Dzida (Balan) ¹²⁹ (150, 2001)	64,00%	32,00%	4,00%	80%	20%
Agatran (Thổ Nhĩ Kỳ) ⁷⁶ (86, 2003)	74,10%	24,70%	1,20%	84%	16%
Châu Á					
Sugimoto (Nhật Bản) ¹³⁰ (631, 2004)	84,30%	14,1%	0,6%	92%	8%
W.Niu (Trung Quốc) ⁶⁹ (926, 2009)	67,93%	28,73%	3,35%	82%	18%
Kh. D Singh (Ấn Độ) ¹² (211, 2014)	40,28%	39,34%	20,38%	60%	40%
S.Chandra (Ấn Độ) ¹⁴ (250, 2014)	62,0%	32,2%	4,80%	79%	21%
Chúng tôi (233, 2018)	86,27%	12,88%	0,86%	93%	7%

Như vậy ở người Việt Nam, biến thể M235T có alen T chiếm ưu thế và kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao nhất. Biến thể I/D có alen I chiếm ưu thế và kiểu gen II chiếm tỉ lệ cao nhất. Biến thể A1166C có alen A chiếm ưu thế và kiểu gen AA chiếm tỉ lệ cao nhất.

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

4.3.1 SNP M235T

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trị số HATT trung bình và HATTr trung bình không có sự khác biệt giữa các kiểu gen của SNP M235T ở nhóm THA và nhóm KTHA. Kết quả này tương đồng với tác giả Trần Thị Thu Hương, tác giả Yee-How-Say và tác giả Kishimoto.

Tác giả Trần Thị Thu Hương khảo sát mối liên quan giữa SNP M235T với Đái tháo đường type 2. Tất cả bệnh nhân tham gia khảo sát đều có THA và đang dùng thuốc điều trị THA. Kết quả phân tích cho thấy HATT trung bình ở kiểu gen TT và nhóm kiểu gen (MM+MT) lần lượt là $143,2 \pm 14,4$ mmHg và $146,4 \pm 15,9$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự HATTr trung bình ở ở kiểu gen TT và nhóm kiểu gen (MM+MT) lần lượt là $83,6 \pm 7,1$ mmHg và $81,4 \pm 6,6$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.¹⁸

Nghiên cứu của tác giả Yee-How-Say thực hiện khảo sát trên 101 người THA và 87 người KTHA. Những người có THA được chọn trong nghiên cứu là những người có HATT ≥ 140 mmHg và hoặc HATTr ≥ 90 mmHg và đã sử dụng ít nhất 1 loại thuốc điều trị THA. Trị số huyết áp được đo tại thời điểm khảo sát, huyết áp được sau khi người tham gia nghiên cứu ngồi nghỉ ngơi khoảng 10 phút. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở nhóm THA, kiểu gen TT, kiểu gen MT và kiểu gen MM có HATT trung bình lần lượt là $150,8 \pm 4,6$ mmHg, $149,6 \pm 3,1$ mmHg và $150,9 \pm 3,7$ mmHg, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. HATTr trung bình ở các kiểu gen TT, kiểu gen MT và kiểu gen MM lần lượt là $86,7 \pm 2,8$ mmHg, $85,1 \pm 1,9$ mmHg và $81,6 \pm 2,2$ mmHg, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự ở nhóm KTHA, HATT trung bình và HATTr trung bình không có sự khác biệt giữa 3 nhóm kiểu gen.¹¹

Nghiên cứu của tác giả Kishimoto thực hiện khảo sát trên 1001 người Nhật Bản gồm 143 người THA và 858 người KTHA. Huyết áp được đo tại thời điểm khảo sát và bằng huyết áp túi hơi ở tư thế ngồi. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt về trị số huyết áp HATT và HATTr giữa các nhóm kiểu gen. Kiểu gen MM, kiểu gen MT và kiểu gen TT có HATT trung bình lần lượt là $109,5 \pm 8,3$ mmHg, $112,6 \pm 10,6$ mmHg và $112,7 \pm 2,7$ mmHg. Kiểu gen MM, kiểu gen MT và kiểu gen TT có HATTr trung bình lần lượt là $69,8 \pm 7,5$ mmHg, $72,2 \pm 8,6$ mmHg và $72,3 \pm 8,2$ mmHg.¹³¹

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen của SNP M235T không có liên quan với sự thay đổi của trị số HATT và HATTr được khảo sát tại phòng khám.

4.3.2 Biến thể I/D

Nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt trị số HATT, HATTr giữa 3 nhóm kiểu gen của biến thể I/D. Kết quả này tương đồng với tác giả Jeng, tác giả Stephen B. Harrap.

Nghiên cứu của tác giả Jeng nhằm khảo sát mối liên quan giữa biến thể I/D với khối cơ thất trái ở 175 người Trung Quốc có THA. Khi khảo sát mối liên hệ giữa kiểu gen của biến thể I/D với trị số huyết áp, kết quả khảo sát cho thấy, kiểu gen II, kiểu gen ID và kiểu gen DD có HATT trung bình lần lượt là 151 ± 12 mmHg, 151 ± 15 mmHg và 155 ± 16 mmHg, không có sự khác biệt giữa 3 nhóm. Tương tự HATTr trung bình ở 3 nhóm kiểu gen II, kiểu gen ID và kiểu gen DD lần lượt là 93 ± 8 mmHg, 92 ± 10 mmHg và 94 ± 10 , cũng không có sự khác biệt giữa 3 nhóm.¹³²

Nghiên cứu PROGRESS, một nghiên cứu cho thấy kiểm soát huyết áp bằng ức chế men chuyển mang lại những lợi ích đáng kể đối với nguy cơ đột quỵ. Tác giả Stephen B. Harrap tiến hành phân tích và báo cáo mối liên quan giữa biến thể I/D và huyết áp, nguy cơ biến cố mạch máu và ảnh hưởng của điều trị đối với các biến cố mạch máu. Khi so sánh trị số huyết áp, HATT trung bình và HATTr trung bình không có sự khác biệt giữa các kiểu gen của biến thể I/D ở người Châu Á và người không phải người châu Á. Ở người châu Á, HATT trung bình ở 3 kiểu gen II, kiểu gen ID và kiểu gen DD lần lượt là $145,5 \pm 19,6$ mmHg, $144,3 \pm 18,9$ mmHg và $145,3 \pm 19,7$

mmHg. HATTr trung bình ở 3 kiểu gen II, kiểu gen ID và kiểu gen DD lần lượt là $86,4 \pm 11,3$ mmHg, $85,6 \pm 11,0$ mmHg và $85,8 \pm 11,0$ mmHg.¹³³

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, biến thể I/D không có liên quan với sự thay đổi của trị số HATT và HATTr được khảo sát tại phòng khám.

4.3.3 SNP A1166C

Đối với SNP A1166C, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt HATT trung bình và HATTr trung bình giữa hai nhóm kiểu gen AA và nhóm kiểu gen (AC+CC) trong nhóm THA và nhóm KTHA. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Ohasama và tác giả Koh Ono.

Trong nghiên cứu Ohasama, tác giả Sugimoto thực hiện khảo sát trên 1207 người THA và 807 người KTHA. Sau khi phân tích trị số huyết áp và hiệu chỉnh huyết áp với tuổi và BMI, kết quả cho thấy, HATT trung bình ở kiểu gen AA và nhóm kiểu gen (AC+AA) lần lượt là $129,2 \pm 0,6$ mmHg, $129,2 \pm 1,2$ mmHg, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự HATTr trung bình ở kiểu gen AA và nhóm kiểu gen (AC+AA) lần lượt là $73,2 \pm 0,4$ mmHg, $72,5 \pm 0,8$ mmHg, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.¹³⁰

Một nghiên cứu khác do tác giả Koh Ono thực hiện trên 1518 bệnh nhân nam và 1730 bệnh nhân nữ, nhằm xác định sự liên quan giữa trị số huyết áp với kiểu gen của SNP A1166C. Huyết áp được đo tại thời điểm thăm khám và các bệnh nhân tham gia nghiên cứu không sử dụng thuốc điều trị huyết áp. Kết quả cho thấy HATT trung bình, HATTr trung bình không có sự khác biệt ở 3 nhóm kiểu gen ở cả hai giới.¹³⁴ Sau khi hiệu chỉnh theo tuổi và BMI, trị số huyết áp cũng không có sự khác biệt giữa 3 nhóm kiểu gen.

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi SNP A1166C không có liên quan với sự thay đổi của trị số HATT và HATTr được khảo sát tại phòng khám.

4.4 Nguy cơ tăng huyết áp của các SNP

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận các yếu tố tuổi ≥ 40 , nam giới, thừa cân - béo phì, thói quen ăn mặn, đái tháo đường, tiền sử THA gia đình có nguy cơ THA. Đây là các yếu tố nguy cơ có liên quan chặt chẽ với THA đã được chứng minh trong các công trình nghiên cứu trước đây.

Phân tích về ảnh hưởng của các SNP với THA chúng tôi có bàn luận như sau.

4.4.1 SNP M235T

Chúng tôi ghi nhận tần suất kiểu gen TT trong nhóm THA cao hơn so với nhóm KTHA. Đưa vào phân tích đơn biến, chúng tôi ghi nhận ghi kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 1,70 (KTC 95% 1,05 – 2,77) so với nhóm kiểu gen (MM+MT). Phân tích hồi qui đa biến để loại trừ ảnh hưởng của những yếu tố khác có liên quan với THA, kết quả phân tích của chúng tôi cho thấy kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 1,40 (KTC 95% 0,79–2,46) so với nhóm kiểu gen (MM+MT), không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,24$.

Với kết quả phân tích này cho thấy SNP M235T trong nghiên cứu của chúng tôi không có mối liên quan với THA.

Kết quả của chúng tôi tương tự với tác giả ME. Kooffreh. Nghiên cứu của tác giả ME. Kooffreh cho thấy SNP M235T không có mối liên quan với THA ở người Nigeria. Kiểu gen TT có nguy cơ THA là 0,64 (KTC 95% 0,39–1,06) so với nhóm kiểu gen (MM+MT), không có ý nghĩa thống kê.⁵⁸

Tuy nhiên các tác giả khác như tác giả Yee-How-Say, Kh. D Singh, Lin Dan Ji, Sandar Khin lại cho thấy SNP M235T có liên quan với THA.

Kết quả của tác giả Yee-How-Say cho thấy, kiểu gen TT có nguy cơ THA OR là 1,36 (KTC 95% 1,03–1,80) so với các nhóm kiểu gen (MM+MT).¹¹

Kết quả của tác giả Kh. D Singh cho thấy kiểu gen TT có nguy cơ THA với OR là 2,62 (KTC95% 1,24 – 5,75) so với kiểu gen MM. Kiểu gen MT có nguy cơ THA với OR là 2,4 (KTC95% 1,11 – 5,37) so với kiểu gen MM. Bên cạnh đó, khi phân tích mối liên quan giữa kiểu gen TT với nhóm kiểu gen (MT+TT) cũng cho thấy kiểu gen TT không có nguy cơ THA so với nhóm (MT+TT) với OR là 1,30 (95% KTC 0,87 – 1,94), kết quả này tương tự như kết quả phân tích của chúng tôi.¹²

Tác giả Lin Dan Ji thực hiện một nghiên cứu gộp bao gồm 31 nghiên cứu khảo sát về mối liên hệ giữa biến thể M235T với THA trên các dân tộc người Trung Quốc. Phân tích gộp cho thấy kiểu gen TT có nguy cơ THA tương đối gộp là 1,28 (KTC 95% 1,07 – 1,53) so với nhóm kiểu gen (MM+MT) và 1,54 (KTC 95% 1,16 – 2,03) so với kiểu gen MM. Mặc dù là nghiên cứu gộp nhưng Lin Dan Ji không tìm thấy bằng chứng trực quan về độ chênh nguy cơ tương đối OR theo biểu đồ phễu của các nghiên cứu. Phép kiểm của Egger về sự khác biệt giữa nguy cơ tương đối là $p = 0,052$ không có ý nghĩa, cho thấy xác suất sai lệch về nguy cơ OR là thấp.⁵⁴

Tác giả Sandar Khin cho thấy kiểu gen TT có nguy cơ THA so với kiểu gen MM với OR 4,93 (KTC95% 1,97 – 5,40).⁶²

Như vậy hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy SNP M235T có liên quan với THA, nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi lại không ghi nhận được. Sự không liên quan giữa SNP M235T với THA trong nghiên cứu của chúng tôi, có lẽ có liên quan đến tần số cao của kiểu gen TT trong dân số chung. Kooffreh cho rằng chính tần suất kiểu gen TT cao trong dân số nghiên cứu (88% trong nhóm THA và 92% trong nhóm chứng) làm cho mối liên hệ giữa biến thể M235T không được xác định.⁵⁸ Điều này có vẻ tương tự với nghiên cứu của chúng tôi khi kiểu gen TT chiếm tỉ lệ cao trong hai nhóm THA và KTHA với tỉ lệ lần lượt là 84,75% và 75,54%.

Bảng 4.9. OR của kiểu gen và alen của SNP M235T trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Dân tộc	TT sv MM	MT sv MM	TT sv MM+MT	alen T sv alen M
Yee-How-Say ¹¹	Malaysia (188,2005)			1,36 (1,03–1,80)	1,98 (1,46–2,67)
Lin Dan Ji ⁵⁴	Trung Quốc (19764,2010)	1,54 (1,16 – 2,03)	1,08 (0,82 – 1,42)	1,28 (1,07 – 1,53)	
ME Kooffreh ⁵⁸	Nigeria (1308,2013)			0,64 (0,39 – 1,06)	
Kh. D Singh ¹²	Ấn Độ (442,2014)	2,62 (1,24 – 5,75)	2,4 (1,11 – 5,37)	1,30 (0,87 – 1,94)	1,43 (1,05 – 1,95)
Sandar Khin ⁶²	Myanmar (142,2017)	4,93 (1,97-5,40)	0,83 (0,43 – 1,65)		2,56 (1,59-4,13)
Chúng tôi	Việt Nam (471,2018)			1,40 (0,79 – 2,46)	1,73 (1,11 – 2,73)

Về alen của SNP M235T, nhóm THA có tỉ lệ alen T cao hơn so với nhóm KTHA (92% so với 87%). Phân tích mối liên hệ giữa alen của SNP với THA, kết quả cho thấy alen T có nguy cơ THA với OR là 1,73 (KTC 95% 1,11 – 2,73) so với alen M.

Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả Yee-How Say, Sandar Khin và Kh. D Singh. Nguy cơ THA của alen T là 1,73 lần so với alen M, phù hợp với khoảng OR THA của alen T so với alen M là 1,43 – 2,87.

Như vậy trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận alen T có nguy cơ THA so với alen M, tuy nhiên khi phân tích theo kiểu gen thì không cho thấy sự liên quan giữa các kiểu gen của SNP M235T với THA.

4.4.2 Biến thể I/D

Trong nghiên cứu của chúng tôi kiểu gen DD và kiểu gen II trong nhóm THA cao hơn trong nhóm KTHA, có ý nghĩa thống kê. Sau khi phân tích hồi qui đa biến để loại trừ ảnh hưởng của các yếu tố khác với THA, chúng tôi ghi nhận được kiểu gen DD làm có nguy cơ THA với OR là 2,06 (KTC 95% 1,05 – 4,04) so với kiểu gen II và kiểu gen DD có nguy cơ THA với OR là 2,21 (KTC 95% 1,16 – 4,18) so với nhóm kiểu gen (ID+II). Trong khi đó kiểu gen ID không có nguy cơ THA so với kiểu gen II, tương tự nhóm kiểu gen (ID+DD) không có nguy cơ THA so nhóm kiểu gen II.

Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự liên giữa SNP I/D với THA.

Kết quả của chúng tôi tương tự với các tác giả H. Qu, Mathun Das, Krishnan, Lin-Dan Ji và M. Liu. Các nghiên cứu đều cho thấy biến thể I/D có liên quan với THA.

Phân tích nguy cơ THA của từng nhóm kiểu gen của biến thể I/D.

Chúng tôi ghi nhận kiểu gen DD làm có nguy cơ THA so với kiểu gen II, kết quả này tương tự như các tác giả Mathun Das, Krishan, Lin-Dan Ji và M. Liu. Về OR THA của kiểu gen DD so với kiểu gen II của chúng tôi là 2,06 phù hợp với khoảng OR THA ghi nhận được trong các nghiên cứu từ 1,45 – 7,48.

Trong nghiên cứu M. Liu, tác giả phân tích dân số chung trên 3 nhóm đối tượng gồm người châu Á, châu Âu và nhóm không có HWE. Trong nhóm người châu Á cho thấy kiểu gen DD có nguy cơ THA so với kiểu gen II, tuy nhiên trong nhóm châu Âu và nhóm không có HWE thì kiểu gen DD không có nguy cơ THA so với kiểu gen II.¹³⁵

Lin-Dan Ji thực hiện phân tích gộp bao gồm 40 nghiên cứu khảo sát về mối liên hệ giữa biến thể I/D với THA trên các dân tộc người Trung Quốc. Phân tích gộp cho thấy, trong các mô hình khảo sát, biến thể I/D có liên quan với THA. Kiểu gen DD có nguy cơ THA tương đối gộp là 1,61 (KTC 95% 1,32 – 1,98) so với kiểu gen II. Nhóm kiểu gen (DD+ID) có nguy cơ THA tương đối gộp lại là 1,59 (KTC 95% 1,35 – 1,96) so với kiểu gen II. Tương tự kiểu gen DD có nguy cơ THA tương đối gộp là

1,18 (KTC95% 1,03 – 1,35) so với nhóm kiểu gen (II+ID). Phép kiểm của Egger về sự khác biệt giữa nguy cơ tương đối là $p = 0,103$ không có ý nghĩa, cho thấy xác suất sai lệch về nguy cơ OR là thấp.⁵⁴

Chúng tôi ghi nhận kiểu gen DD làm có nguy cơ THA so với nhóm kiểu gen (ID+II). Kết quả này phù hợp với các tác giả Krishnan, Lin-Dan Ji, H. Qu và M. Liu ở người châu Á. Về OR THA của kiểu gen DD so với nhóm kiểu gen (II+ID) là 2,21 phù hợp với OR THA ghi nhận trong các nghiên cứu trước đó, từ 1,18 – 2,5.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm THA, tần suất phân bố kiểu gen của biến thể I/D không có HWE, kiểu gen DD có nguy cơ THA so với kiểu gen II. Kết quả này cũng tương tự như tác giả M. Liu khi phân tích trên nhóm không có HWE.¹³⁵

Trong phân tích chúng tôi ghi nhận kiểu gen ID không có nguy cơ THA so với kiểu gen II. Kết quả phân tích này cũng được ghi nhận trong các kết quả nghiên cứu của các tác giả Mathun Das, Kh. D Singh, Krishan, Lin-Dan Ji và M. Liu.

Tương tự, chúng tôi nhận thấy nhóm kiểu gen (ID+DD) không có nguy cơ THA so với kiểu gen II. Kết quả chúng tôi phù hợp với tác giả Kh. D Singh, H. Qu và M. Liu trong nhóm không có HWE.

Bảng 4.10. OR của SNP I/D với các nghiên cứu khác

Tác giả	Dân tộc	DD sv II	ID sv II	DD+ID sv II	DD vs II+ID	alen D sv alen I
H.Qu ⁸²	Trung Quốc (3322,2001)			0,96 (0,83-1,12)	1,37 (1,15-1,63)	
Mathun Das ⁸³	Ấn Độ (350,2008)	7,48 (1,74 - 30,12)	0,25 (0,16 – 0,98)			
Kh. D Singh ¹²	Ấn Độ (442,2014)	1,58 (0,9-2,76)	1,21 (0,71-2,07)	1,36 (0,83 – 2,23)	1,39 (0,95 – 2,12)	1,29 (0,37-1,72)
Krishnan ¹³	Ấn Độ (428,2015)	3,7 (2,2 – 5,9)	1,6 (0,9–2,6)		2,5 (1,6-3,9)	1,6 (1,2 – 2,1)

Tác giả	Dân tộc	DD sv II	ID sv II	DD+ID sv II	DD vs II+ID	alen D sv alen I
Lin-Dan Ji ⁵⁴	Trung Quốc (19764,2010)	1,61 (1,32 – 1,98)	1,00 (0,89-1,14)	1,59 (1,35-1,86)	1,18 (1,03 – 1,35)	
M. Liu ¹³⁵	Chung (32862, 2022)	1,47 (1,24 – 1,73)		1,17 (1,05 – 1,31)	1,42 (1,24 – 1,63)	2,27 (2,06 – 2,49)
	Châu Á	1,45 (1,31 – 1,81)	1,39 (0,93 – 1,15)	1,48 (1,29 -1,70)	1,18 (1,06 – 1,32)	2,19 (1,99 -2,43)
	Châu Âu	1,26 (0,75 – 2,12)	1,14 (0,74 – 1,75)	1,29 (0,77 – 1,92)	1,18 (0,83 – 1,68)	2,48 (2,02 – 2,96)
	Không HWE	1,92 (0,95 – 3,86)	1,72 (0,78 – 2,05)	1,52 (0,90 – 2,57)	1,78 (1,07 – 2,96)	3,15 (1,94 – 5,12)
Chúng tôi	Việt Nam (471,2018)	2,06 (1,05 – 4,04)	0,85 (0,52 – 1,39)	1,01 (0,70 – 1,73)	2,21 (1,16 – 4,18)	1,04 (0,78 – 1,39)

Khi phân tích về mối liên hệ giữa alen của biến thể I/D với THA, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận alen D không có nguy cơ THA so với alen I. Kết quả này tương tự tác giả Kh. D Singh. Trong khi đó nghiên cứu của các tác giả Krishan và M. Liu đều cho thấy alen D có nguy cơ THA so với alen I. Sự không liên quan có lẽ do tần suất alen D trong hai nhóm THA và KTHA không có sự khác biệt (33% và 31%).

Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có mối liên quan giữa biến thể I/D với THA, kiểu gen DD có nguy cơ THA so với kiểu gen II và nhóm kiểu gen (ID+II). Tuy nhiên alen D không có nguy cơ THA so với alen I.

4.4.3 SNP A1166C

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tần suất kiểu gen AC và kiểu gen CC không có sự khác biệt giữa hai nhóm THA và KTHA. Khi đưa vào phân tích, chúng tôi nhận thấy nhóm kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với nhóm mang kiểu gen AA. Alen C không có nguy cơ THA so với alen A. Điều này cho thấy SNP A1166C

trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự liên quan với THA. Bảng 4.11 trình bày kết quả của nghiên cứu của chúng tôi và các kết quả khác dùng để so sánh.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả W. Niu, tác giả Kh. D Singh, tác giả Jia-Li Wang với khảo sát ở người Bắc Trung Quốc.

Tác giả W. Niu trong phân tích gộp gồm 22 nghiên cứu, với 24 dân số khác nhau, trong đó có 8249 người bị THA và 8225 người KTHA. Kết quả phân tích ở dân số chung và phân tích ở dân tộc châu Á cho thấy, kiểu gen AA và kiểu gen AC không có nguy cơ THA so với kiểu gen CC. Nhóm kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA.⁸⁸

Tác giả Kh. D Singh phân tích trên người Ấn Độ cũng cho thấy không có sự liên quan giữa các kiểu gen của SNP A1166C với THA. Trong các mô hình phân tích đều cho thấy các mô hình so sánh không có nguy cơ mắc THA.¹²

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của tác giả Jia-Li Wang khi phân tích mối liên quan giữa SNP A1166C với THA ở người Bắc Trung Quốc. Kết quả cho thấy nhóm kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA với OR 1,24 (KTC95% 0,99 – 155).⁸⁷

Tuy nhiên, tác giả Chandra, tác giả Parchwani, tác giả Jia-Li Wang (người Hán, người Nam Trung Quốc) lại cho thấy SNP A1166C có liên quan với THA.

Nghiên cứu của Chandra nghiên cứu trên 500 người Ấn Độ, cho thấy kiểu gen AA với OR lần lượt là 4,4 (KTC95% 2,2 – 9,0) và 2,1 (KTC95% 1,4 – 3,0). Tương tự nhóm kiểu gen (AC+CC) có nguy cơ THA so với kiểu gen AA với OR là 2,4 (KTC95% 1,65 – 3,50).¹⁴

Tác giả Parchwani nghiên cứu trên 481 người Ấn Độ, cho thấy nhóm kiểu gen (AC+CC) có nguy cơ THA với OR là 1,52 (KTC95% 1,04 – 2,23) so với kiểu gen AA.⁸⁹

Bảng 4.11. OR của SNP A1166C với THA trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	Dân tộc	CC sv AA	AC sv AA	AC+CC sv AA	CC sv AC+ AA	alen C sv alen A
Jia-Li Wang ⁸⁷	Trung Quốc (11601,2010)			1,48 (1,20 – 1,83)		
	Người Hán			1,48 (1,10- 1,98)		
	Bắc Trung Quốc			1,24 (0,99 – 1,55)		
	Nam Trung Quốc			2,24 (1,57 – 3,20)		
W. Niu ⁸⁸	Nhiều chủng tộc (16474,2010)	1,21 (0,80 – 1,84)	1,10 (0,95–1,27)			1,14 (1,00 – 1,30)
	Châu Á (12970,2010)	0,94 (0,47 – 1,89)	1,08 (0,88 – 1,32)	1,08 (0,89 – 1,32)	0,95 (0,48 – 1,89)	1,08 (0,90 – 1,30)
Kh. D Singh ¹²	Ấn Độ (442,2014)	1,11 (0,43 – 2,88)	1,06 (0,65 – 1,73)	0,94 (0,62 – 1,41)	0,88 (0,53 – 1,47)	
S.Chandar ¹⁴	Ấn Độ (500,2014)	4,4 (2,2 – 9,0)	2,1 (1,4 – 3,0)	2,4 (1,65 – 3,50)		2,09 (1,56 – 2,80)
DN. Parchwani ⁸⁹	Ấn Độ (481,2018)	1,74 (1,65 – 2,78)	0,82 (0,76 - 1,01)	1,52 (1,04 – 2,23)	1,79 (1,15 – 2,79)	
Chúng tôi	Việt Nam (471,2018)			0,63 (0,31 – 1,25)		0,68 (0,38 – 1,19)

Tác giả Jia Li Wang khi phân tích ở 11601 người Trung Quốc cho thấy nhóm có kiểu gen (AC+CC) có nguy cơ THA với OR là 1,48 (KTC95% 1,20 – 1,83) so với kiểu gen AA. Kết quả phân tích ở nhóm Nam Trung Quốc và dân tộc Hán cho thấy nhóm kiểu gen (AC+CC) có nguy cơ THA so với kiểu gen AA với OR lần lượt là 2,24 (KTC95%1,57 – 3,20) và 1,48 (KTC95%1,10 – 1,98).⁸⁷

Như vậy có sự khác biệt về nguy cơ THA của SNP A1166C với THA ở các dân tộc và khu vực khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm kiểu gen (AC+CC) không có nguy cơ THA so với kiểu gen AA.

Khi phân tích về mối liên hệ giữa alen A1166C với THA, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận alen C không có nguy cơ THA so với alen A. Kết quả này tương tự tác giả W. Niu. Nghiên cứu của W. Niu là một nghiên cứu lớn khảo sát ở 16474 người ở mọi dân tộc và ở 12970 người châu Á. Kết quả cho thấy alen C không có nguy cơ THA so với alen A.⁸⁸

Kết quả chúng tôi có sự khác biệt với nghiên cứu của tác giả Chandra. Nghiên cứu của tác giả Chandra trên 500 người Ấn Độ, đây là nghiên cứu có cỡ mẫu tương đương với cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của tác giả Chandra cho thấy alen C có nguy cơ THA so với alen A.¹⁴ Sự khác biệt có lẽ do tần suất alen C trong 2 nhóm THA và KTHA trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ quá thấp (5% và 7%).

Như vậy trong nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận được mối liên hệ giữa kiểu gen và alen của SNP A1166C với THA.

4.5 Mô hình đa gen với Tăng huyết áp

THA có cơ chế bệnh sinh phức tạp, đây là kết quả của sự tác động qua lại giữa yếu tố môi trường, yếu tố cá nhân và yếu tố di truyền. Trong đó, sự xuất hiện của nhiều yếu tố môi trường và cá nhân làm tăng nguy cơ mắc THA. Tương tự, tác động của di truyền đối với THA không phải do một gen duy nhất gây ra mà là ảnh hưởng của nhiều gen. Mỗi gen gây ra tác động đến một mức làm tăng sự xuất hiện của THA.⁹ Nghiên cứu của tác giả Jiali Yuan, khảo sát mối liên hệ giữa SNP M235T và SNP T174M trên gen AGT với THA ở 271 người THA và 267 người KTHA. Kết quả cho thấy, tần suất kiểu gen của SNP M235T và SNP T174M không có sự khác biệt giữa hai nhóm THA và KTHA. Tuy nhiên, khi kết hợp kiểu gen giữa hai SNP này lại với nhau cho thấy kiểu gen đơn bội 235T/235T và T174/T174 có nguy cơ mắc THA với OR là 1,62 (KTC 95% 1,02 – 2,59).¹³⁶ Chính vì vậy xác định mô hình kiểu gen đơn bội gây THA có thể giúp đánh giá nguy cơ THA của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong phân tích đơn biến ban đầu chúng tôi ghi nhận SNP M235T và biến thể I/D có sự liên quan với THA. Trong đó kiểu gen TT của SNP M235T và kiểu gen II của biến thể I/D có tỉ lệ cao nhất. Khi tổ hợp 2 nhóm

kiểu gen của hai biến thể với nhau, chúng tôi nhận thấy kiểu gen đơn bội TT/ID và TT/II có tỉ lệ cao nhất. Hiện chúng tôi chưa tìm thấy tài liệu nào để so sánh về vấn đề này. Chúng tôi có thể xác định trong dân số người Việt Nam, kiểu gen đơn bội TT/ID là phổ biến nhất, tiếp theo là kiểu gen đơn bội TT/II.

So sánh tỉ lệ kiểu gen đơn bội của SNP M235T và biến thể I/D giữa nhóm THA và KTHA chúng tôi nhận thấy, tỉ lệ kiểu gen đơn bội TT/DD ở nhóm THA cao hơn nhóm KTHA (15,15% so với 6,44%) có ý nghĩa thống kê. Các kiểu gen đơn bội còn lại không có sự khác biệt về tỉ lệ giữa hai nhóm THA và KTHA.

Kết quả này cũng ghi nhận trong nghiên cứu của tác giả Kh. D Singh, nhóm THA có tỉ lệ kiểu gen đơn bội TT/DD là 56% cao hơn so với nhóm KTHA, có tỉ lệ là 22%.¹²

Bảng 4.12. Tỉ lệ kiểu gen đơn bội TT/DD ở nhóm THA và KTHA

	THA	KTHA
Kh. D Singh (442,2014) ¹²	56%	22%
Chúng tôi (471,2018)	15,15%	6,44%

Trong kết quả phân tích đơn biến, kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA với OR là 2,83 (KTC95% 1,21 – 6,62) so với kiểu gen đơn bội (MT+MM/II). Trong phân tích đa biến, kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA với OR là 3,44 (KTC95% 1,22 – 9,66) so với nhóm có kiểu gen đơn bội (MT+MM/II), độc lập với các yếu tố khác. Tương tự khi so sánh giữa nhóm có kiểu gen đơn bội TT/DD và nhóm không có kiểu gen đơn bội TT/DD, chúng tôi nhận thấy, nhóm có kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA với OR 2,67 (KTC95% 1,38 – 5,40) so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD. Trong phân tích hồi qui đa biến, kiểu gen đơn bội TT/DD có nguy cơ THA với OR là 3,26 (KTC95% 1,53 – 6,92) so với nhóm không mang kiểu gen đơn bội TT/DD, độc lập với các yếu tố khác.

Như vậy kiểu gen đơn bội TT/DD là một chỉ điểm cho nguy cơ THA độc lập với các yếu tố nguy cơ tim mạch truyền thống khác. Trong phân tích đơn gen với mô hình đa biến, kiểu gen TT không có nguy cơ THA so với các kiểu gen còn lại, tuy nhiên khi kết hợp với kiểu gen DD, trong phân tích đa biến cho thấy kiểu gen đơn bội TT/DD lại có nguy cơ THA so với các nhóm khác. Từ đó cho thấy giữa các SNP của các gen có sự tác động lẫn nhau và làm gia tăng nguy cơ THA.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên khảo sát về mối liên hệ giữa các biến thể gen của hệ thống Renin - Angiotensinogen với THA nguyên phát ở người Việt Nam. Nghiên cứu chúng tôi đã xác định được tần suất về sự phân bố của các kiểu gen của các biến thể của gen thuộc hệ thống Renin - Angiotensinogen và xác định được alen ưu thế ở người Việt Nam. Bên cạnh đó, nghiên cứu chúng tôi xác định được các loại biến thể, kiểu gen, kiểu gen đơn bội và alen có liên quan với THA.

Bên cạnh đó đề tài chúng tôi cũng còn những hạn chế:

- Đây là nghiên cứu cắt ngang mô tả nên chỉ xác định được nguy cơ THA của các biến thể ở thời điểm khảo sát, do đó nghiên cứu không đánh giá được tác động của đa yếu tố bao gồm yếu tố cá nhân, yếu tố môi trường, các biến đổi gen, cũng như sự tương tác của các gen với nguy cơ xuất hiện tăng huyết áp trong tương lai ở những người tại thời điểm khảo sát chưa bị Tăng huyết áp.

- Tần suất các kiểu gen MM của SNP 235T và CC của SNP A1166C còn ít do đó mô hình đánh giá các kiểu gen chưa đầy đủ.

- Nghiên cứu chỉ chọn những đối tượng đến thăm khám tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM nên không đại diện cho dân số.

KẾT LUẬN

Qua khảo sát 471 người gồm 238 bệnh nhân THA và 233 người KTHA, trong thời gian 01/05/2018 - 01/05/2019, tại phòng khám tim mạch và đơn vị khám sức khoẻ bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM, chúng tôi đưa ra những kết luận như sau:

1. Tần suất kiểu gen của các biến thể

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

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

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

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

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

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

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

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

KIẾN NGHỊ

Qua nghiên cứu khảo sát về mối liên quan giữa biến thể M235T trên gen *AGT*, biến thể I/D trên gen *ACE* và biến thể A1166C trên gen *AGTR1* và nhận thấy biến thể M235T trên gen *AGT* và biến thể I/D trên gen *ACE* có liên quan với THA ở người Việt Nam.

Chúng tôi đưa ra kiến nghị như sau:

Thực hiện nghiên cứu cắt ngang để xác định sự tương tác giữa các yếu tố cá nhân, yếu tố môi trường với các biến thể M235T trên gen *AGT*, biến thể I/D trên gen *ACE* và biến thể A1166C trên gen *AGTR1* với nguy cơ THA nguyên phát.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ

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

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

[3]. Tran TT, Mai TP, Tran HCB, et al. Association Between AGT M235T and Left Ventricular Mass in Vietnamese Patients Diagnosed with Essential Hypertension. Front Cardiovasc Med. 2021;8:608948. doi:10.3389/fcvm.2021.608948.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2005;35:217-223.
2. Vu LTH, Bui QTT, Khuong LQ, Tran BQ, et al. Trend of metabolic risk factors among the population aged 25-64 years for non-communicable diseases over time in Vietnam: A time series analysis using national STEPs survey data. *Frontiers in public health*. 2022;10:1045202. doi:10.3389/fpubh.2022.1045202
3. Huynh Van Minh, Nguyen Lan Viet, Cao Thuc Sinh, et al. Blood pressure screening during the may measurement month 2017 programme in Vietnam—South-East Asia and Australasia. *European Heart Journal Supplements*. 2019;21(Supplement_D):D127-D129.
4. Huynh Van Minh, Nguyen Lan Viet, Cao Thuc Sinh, et al. May Measurement Month 2018: an analysis of blood pressure screening results from Vietnam. *European Heart Journal Supplements*. 2020;22(Supplement_H):H139-H141.
5. Huynh Van Minh, Neil R Poulter, Nguyen Lan Viet, et al. Blood pressure screening results from May Measurement Month 2019 in Vietnam. *European Heart Journal Supplements*. 2021;23(Supplement_B):B154-B157.
6. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, et al. Practice Recommendations for Diagnosis and Treatment of the Most Common Forms of Secondary Hypertension. *High blood pressure & cardiovascular prevention : the official journal of the Italian Society of Hypertension*. Dec 2020;27(6):547-560. doi:10.1007/s40292-020-00415-9
7. Russo A, Di Gaetano C, Cugliari G, Matullo G. Advances in the Genetics of Hypertension: The Effect of Rare Variants. *International journal of molecular sciences*. Feb 28 2018;19(3)doi:10.3390/ijms19030688

8. Ehret GB. Genome-wide association studies: contribution of genomics to understanding blood pressure and essential hypertension. *Current hypertension reports*. 2010;12(1):17-25.
9. Kunes J, Zicha J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension. *Physiological research*. 2009;58(Suppl 2):S33-S42.
10. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *European heart journal*. 2013;34(13):951-961.
11. Say YH, Ling KH, Duraisamy G, Isaac S, et al. Angiotensinogen M235T gene variants and its association with essential hypertension and plasma renin activity in Malaysian subjects: a case control study. *BMC cardiovascular disorders*. 2005;5(1):7.
12. Dhanachandra Singh Kh, Jajodia A, Kaur H, Kukreti R, et al. Gender specific association of RAS gene polymorphism with essential hypertension: a case-control study. *BioMed research international*. 2014;2014:pp. 538053.
13. Krishnan R, Sekar D, Karunanithy S, Subramaniam S. Association of angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism with essential hypertension in south Indian population. *Genes & diseases*. Jun 2016;3(2):159-163. doi:10.1016/j.gendis.2016.03.001
14. Chandra S, Narang R, Sreenivas V, Bhatia J, et al. Association of angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and its increased expression in essential hypertension: a case-control study. *PloS one*. 2014;9(7):e101502.
15. Kurbanova D, Elisayeva M. Genetic background of left ventricular hypertrophy in Uzbek hypertensive men. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. Oct 2010;38(7):466-72.
16. Raygan F, Karimian M, Rezaeian A, Bahmani B, Behjati M. Angiotensinogen-M235T as a risk factor for myocardial infarction in Asian populations: a genetic association study and a bioinformatics approach. *Croatian medical journal*. Aug 31 2016;57(4):351-62. doi:10.3325/cmj.2016.57.351

17. Zhang Y, Yang T, Huang Y, Zhou W. A meta-analysis on the association of genetic polymorphism of the angiotensin-converting enzyme and coronary artery disease in the chinese population. Jul 22 2019;65(6):923-929. doi:10.1590/1806-9282.65.6.923
18. Trần Thị Thu Hương, Trần Văn Khánh, Đặng Thị Việt Hà, Nguyễn Thọ Anh, cs. Nghiên cứu mối liên quan giữa đa hình kiểu gen AGT M235T với bệnh thận đái tháo đường. *Tạp Chí Nghiên Cứu Y Học*. 2021;137(1):58-65.
19. Cao Ngọc Thành, Hà Thị Minh Thi, Nguyễn Viết Nhân, cs. Xác định đa hình M235T của gene angiotensinogen (AGT) ở thai phụ bình thường và tiền sản giật – sản giật. *Tạp chí Y Dược Học*. 2014;19:12-18.
20. 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 TP Hồ Chí Minh*. 2018;22(2):93-99.
21. Pausova Z, Tremblay J, Hamet P. Gene-environment interactions in hypertension. *Current hypertension reports*. 1999;1(1):42-50.
22. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nature reviews Nephrology*. Apr 2020;16(4):223-237. doi:10.1038/s41581-019-0244-2
23. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
24. Belmin J, Lévy BI, Michel JB. Changes in the renin-angiotensin-aldosterone axis in later life. *Drugs & aging*. Nov 1994;5(5):391-400. doi:10.2165/00002512-199405050-00007
25. Lakatta E.G. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107(3):490-497.
26. Yoon H.E, Choi B.S. The renin-angiotensin system and aging in the kidney. *Korean Journal of Internal Medicine*. 2014;29(3):291-295.

27. Martins D, Nelson K, Pan D, Tareen N, et al. The effect of gender on age-related blood pressure changes and the prevalence of isolated systolic hypertension among older adults: data from NHANES III. *The journal of gender-specific medicine : JGSM : the official journal of the Partnership for Women's Health at Columbia*. 2001; 4(3):10-13.
28. Smulyan H, Asmar RG, Rudnicki A, London GM, et al. Comparative effects of aging in men and women on the properties of the arterial tree. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(5):1374-1380.
29. Tang N, Ma J, Tao R, Chen Z, et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Scientific reports*. Jan 18 2022;12(1):927. doi:10.1038/s41598-022-04968-8
30. Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2003;41(3 Pt 2):625 - 633.
31. Hall JE, do Carmo JM, da Silva A A, Wang Z, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circulation research*. 2015;116(6):991- 1006.
32. Ma Y, He FJ, Sun Q, Yuan C, et al. 24-Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion and Cardiovascular Risk. *The New England journal of medicine*. Jan 20 2022;386(3):252-263. doi:10.1056/NEJMoa2109794
33. Grillo A, Salvi L, Coruzzi P, Salvi P, et al. Sodium Intake and Hypertension. *Nutrients*. Aug 21 2019;11(9)doi:10.3390/nu11091970
34. Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, et al. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *The New England journal of medicine*. 2014;371(7):601-611.
35. Filippou CD, Tsioufis CP, CG. T, Mihas CC, et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Diet and Blood Pressure Reduction in Adults with and without Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Advances in nutrition (Bethesda, Md)*. Sep 1 2020;11(5):1150-1160. doi:10.1093/advances/nmaa041

36. Virdis A, Giannarelli C, Neves M F, Taddei S, et al. Cigarette smoking and hypertension. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(23):2518-2525.
37. Zhang Y, Feng Y, Chen S, Liang S, et al. Relationship between the duration of smoking and blood pressure in Han and ethnic minority populations: a cross-sectional study in China. *BMC public health*. Jan 14 2021;21(1):135. doi:10.1186/s12889-020-09975-w
38. McFadden CB, Brensinger CM, Berlin JA, Townsend R. Systematic review of the effect of daily alcohol intake on blood pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18(2 Pt 1):276-286.
39. Sesso HD, Cook NR, Buring JE, Manson JE, et al. Alcohol consumption and the risk of hypertension in women and men. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2008;51(4):1080-1087.
40. Beunza JJ, Martínez-González MA, Ebrahim S, Bes-Rastrollo M, et al. Sedentary behaviors and the risk of incident hypertension: the SUN Cohort. *Am J Hypertens*. 2007;20(11):1156-1162.
41. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Medicine and science in sports and exercise*. 2001;33((6 Suppl)):S484-492.
42. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*. May 2018;34(5):575-584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005
43. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Annals of internal medicine*. 2002;136(7):493-503.
44. Niiranen TJ, McCabe EL, Larson MG, Henglin M, et al. Risk for hypertension crosses generations in the community: a multi-generational cohort study. *European heart journal*. 2017;38(29):2300-2308.

45. Paz Ocaranza M, Riquelme JA, García L, Jalil JE, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease. Feb 2020;17(2):116-129. doi:10.1038/s41569-019-0244-8
46. Atlas SA. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2007;13(8 Suppl B):9-20.
47. Dickson ME, Sigmund CD. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;48(1):14-20.
48. Schiffrin EL, Touyz RM. From bedside to bench to bedside: role of renin-angiotensin-aldosterone system in remodeling of resistance arteries in hypertension. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2004;287(2):H435-446.
49. Carey Robert M. Pathophysiology of Primary Hypertension. *Comprehensive Physiology*. 794-895.
50. Nehme A, Zouein FA, Zayeri ZD, Zibara K. An Update on the Tissue Renin Angiotensin System and Its Role in Physiology and Pathology. *Journal of cardiovascular development and disease*. 2019;6(2)
51. PP Alexander, MP Sonia, GFR Liliana, LV Montserrat, et al. Renin angiotensin system and its role in biomarkers and treatment in gliomas. *Journal of Neuro-Oncology*. 05/01 2018;138doi:10.1007/s11060-018-2789-5
52. Nakajima T, Jorde LB, Ishigami T, Umemura S, et al. Nucleotide diversity and haplotype structure of the human angiotensinogen gene in two populations. *American journal of human genetics*. 2002;70(1):108-123.
53. Nejatizadeh A, Kumar R, Stobdan T, Goyal AK, et al. Significance of angiotensinogen gene haplotypes and genotypes combinations in hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26(6):1094-1101.
54. Ji LD, Zhang LN, Shen P, Wang P, et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with

- essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis. *Journal of hypertension*. 2010;28(3):419 - 428.
55. Li YY. Lack of association of A-6G polymorphism of AGT gene with essential hypertension in the Chinese population. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2012;13(8):505-510.
 56. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell*. 1992;71(1):169 - 180.
 57. Yuan J, Tang W, Chun Y, Ying H, et al. Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China. *Biochemical genetics*. 2009;47((5-6)):344-350.
 58. Kooffreh ME, Anumudu CI, Akpan EE, Ikpeme EV, et al. A study of the M235T variant of the angiotensinogen gene and hypertension in a sample population of Calabar and Uyo, Nigeria. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2013;14(1):13-19.
 59. Kolovou V, Lagou E, Mihas C, Vasiliki G, et al. Angiotensinogen (AGT) M235T, AGT T174M and Angiotensin-1-Converting Enzyme (ACE) I/D Gene Polymorphisms in Essential Hypertension: Effects on Ramipril Efficacy. *The open cardiovascular medicine journal*. 2015;9:118-126.
 60. Sharma AM. The thrifty-genotype hypothesis and its implications for the study of complex genetic disorders in man. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)*. Jul 1998;76(8):568-71.
 61. Danser AH, Derkx FH, Hense HW, Jeunemaitre X, et al. Angiotensinogen (M235T) and angiotensin-converting enzyme (I/D) polymorphisms in association with plasma renin and prorenin levels. *Journal of hypertension*. 1998;16(12 Pt2):1879-1883.
 62. Sandar K, Sandar O.K, Kyaw M, et al. Increased Plasma Angiotensinogen Level, BMI and Its Association with the Angiotensinogen Gene M235T Polymorphism and Essential Hypertension in Myanmar. *Cardiology & Vascular Research Journal*. 12/03 2017;1:1-5. doi:10.33425/2639-8486.1006

63. Norat T, Bowman R, Luben R, Welch A, et al. Blood pressure and interactions between the angiotensin polymorphism AGT M235T and sodium intake: a cross-sectional population study. *The American journal of clinical nutrition*. 2008;88:392-397.
64. Saab YB, Gard PR, Overall AD. The geographic distribution of the ACE II genotype: a novel finding. *Genetical research*. 2007;89(4):259-267.
65. Husain A, Li M, Graham RM. Do studies with ACE N- and C-domain-selective inhibitors provide evidence for a non-ACE, non-chymase angiotensin II-forming pathway? *Circulation research*. 2003;93(2):91 - 93.
66. M. Rusdy, D. Ery, S. Sri, et al. The D allele of the angiotensin-converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism is associated with worse functional outcome of ischemic stroke. *International Journal of Neuroscience*. 12/04 2017;128:1-21. doi:10.1080/00207454.2017.1412962
67. Laila D, Saifurrohman M, Putri JF, Lukitasari M. Alteration of Splicing Pattern on Angiotensin-Converting Enzyme Gene Due To The Insertion of Alu elements. *International Journal for Computational Biology*. 2015;4:53-58.
68. Kooffreh ME, Anumudu CI, Kumar PL. Insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the risk of hypertension among residents of two cities, South-South Nigeria. *Advanced biomedical research*. 2014;3(118)
69. Niu W, Qi Y, Hou S, Zhai X, et al. Haplotype-based association of the renin-angiotensin-aldosterone system genes polymorphisms with essential hypertension among Han Chinese: the Fangshan study. *Journal of hypertension*. 2009;27(7):1384-1391.
70. Kato N, Tatara Y, Ohishi M, Takeya Y, et al. Angiotensin-converting enzyme single nucleotide polymorphism is a genetic risk factor for cardiovascular disease: a cohort study of hypertensive patients. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2011;34(6):728-734.

71. Henskens L. H, Spiering W, Stoffers H. E, Soomers F. L, et al. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study. *Journal of hypertension*. 2003;21(1):81 - 86.
72. de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, et al. union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacological reviews*. 2000;52(3):415-472.
73. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Cardiol, Cell Physiol* 2007;292:C82-C97.
74. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. Aug 2008;10(8):560-74. doi:10.1097/gim.0b013e3181809613
75. Abajy M, Ibrahim A, Almohsen JA. Development of new AS-PCR based analytical approach for detecting the single nucleotide polymorphism of AGTR.1 gene. 01/01 2016;8:147-150.
76. Agachan B, Isbir T, Yilmaz H, Akoglu E. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M-M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. *Experimental & molecular medicine*. 2003;35(6):545-549.
77. Shamaa M, Fouad H, Haroun M, Shamaa L. Angiotensin II type 1 receptor (A1166C) gene polymorphism and essential hypertension in Egyptian population. *The Egyptian Heart Journal*. 2016/09/01/ 2016;68(3):165-169. doi:https://doi.org/10.1016/j.ehj.2016.02.004
78. Roskopf D, Michel MC. Pharmacogenomics of G protein-coupled receptor ligands in cardiovascular medicine. *Pharmacological reviews*. 2008;60(4):513-535.

79. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant G.R, et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *American journal of human genetics*. 2007;81(2):4005-413.
80. Shamaa MM, Fouad H, Haroun M, Hassanein M, Hay MAA. Association between the Angiotensinogen (AGT) gene (M235T) polymorphism and Essential Hypertension in Egyptian patients. *The Egyptian Heart Journal*. 2015/03/01/ 2015;67(1):1-5. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ehj.2013.10.001>
81. Isordia-Salas I, Santiago-Germán D, Leñanos-Miranda A, Flores-Arizmendi A. Polymorphisms in the Renin-Angiotensin System and eNOS Glu298Asp Genes Are Associated with Increased Risk for Essential Hypertension in a Mexican Population. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2023;2023doi:10.1155/2023/4944238
82. Qu H, Lu Y, Lin S. [Meta-analysis on the association of ACE/ID polymorphism and essential hypertension in Chinese population]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*. 2001;35(6):408-411.
83. Das M, Pal S, Ghosh A. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism (insertion/deletion) and hypertension in adult Asian Indians: a population-based study from Calcutta, India. *Human biology*. 2008;80(3):303-312.
84. Li Y. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis including 21,058 participants. *Internal medicine journal*. 2012;42(4):439-444.
85. A Wibowo, P Hastuti, V Susanti. The Association of Angiotensin-converting Enzyme I/D and Angiotensinogen M235T Polymorphism Genes with Essential Hypertension: A Meta-analysis. *Open Access Maced J Med Sci*. 2021;9(F):739-746.

86. Jiang Z, Zhao W, Yu F, Xu G. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Chinese medical journal*. 2001;114(12):1249 - 1251.
87. Wang J.L, Li Xue, Hao P.P, Feng Xu, et al. Angiotensin II type 1 receptor gene A1166C polymorphism and essential hypertension in Chinese: a meta-analysis. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. 2010;11(2):127-135.
88. Niu W, Qi Y. Association of the angiotensin II type I receptor gene +1166 A>C polymorphism with hypertension risk: evidence from a meta-analysis of 16474 subjects. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33(11):1137-1143.
89. Parchwani DN, Patel DD, Rawtani J, Yadav D. Analysis of Association of Angiotensin II Type 1 Receptor Gene A1166C Gene Polymorphism with Essential Hypertension. *Indian journal of clinical biochemistry : IJCB*. 2018;33(1):53-60.
90. D'Elia L, Obreja G, Ciobanu A, Breda J, et al. Sodium, Potassium and Iodine Intake, in A National Adult Population Sample of the Republic of Moldova. *Nutrients*. 2019;11(12)
91. Ryan H. Adult Current Smoking: Differences in Definitions and Prevalence Estimates—NHIS and NSDUH, 2008. *Journal of Environmental and Public Health* 2012. 2012:11.
92. Minzer S, Estruch R, Casas R. Wine Intake in the Framework of a Mediterranean Diet and Chronic Non-Communicable Diseases: A Short Literature Review of the Last 5 Years. Oct 30 2020;25(21)doi:10.3390/molecules25215045
93. Blair SN, LaMonte M, Nichaman M. The evolution of physical activity recommendations: how much is enough?1234. *The American journal of clinical nutrition*. 2004/05/01/ 2004;79(5):913S-920S. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.913S

94. Misra A. Ethnic-Specific Criteria for Classification of Body Mass Index: A Perspective for Asian Indians and American Diabetes Association Position Statement. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(9):667-671.
95. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of internal medicine*. 2009;150(9):604-612.
96. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertensionThe Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159-2219. doi:10.1093/eurheartj/eh151
97. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2016;34(1):3-21.
98. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. Jan 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
99. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European heart journal*. Sep 1 2018;39(33):3021-3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
100. Lê Gia Hoàng Linh, Đỗ Đức Minh, Trần Công Duy, Trần Thanh Tuấn, và cs. Xây dựng quy trình xác định biến thể gen AGT M235T, ACE I/D và AGTR1 A1166C bằng phương pháp ASO-PCR. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2019;23(4):171-178.
101. Đặng Vạn Phước, Trương Quang Bình. *Chẩn đoán và đánh giá người bệnh Tăng huyết áp*. Tăng huyết áp trong thực hành lâm sàng. Nhà Xuất Bản Y Học TP.HCM; 2008:63-93.

102. Iannella G, Magliulo G, Greco A, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *International journal of environmental research and public health*. Feb 21 2022;19(4)doi:10.3390/ijerph19042459
103. Abramovs N, Brass A, Tassabehji M. Hardy-Weinberg Equilibrium in the Large Scale Genomic Sequencing Era. *Frontiers in genetics*. 2020;11:210. doi:10.3389/fgene.2020.00210
104. Mayo O. A century of Hardy-Weinberg equilibrium. *Twin research and human genetics : the official journal of the International Society for Twin Studies*. Jun 2008;11(3):249-56. doi:10.1375/twin.11.3.249
105. Gonçalves I, Edsfeldt A, Colhoun HM, Shore AC, et al. Association between renin and atherosclerotic burden in subjects with and without type 2 diabetes. *BMC cardiovascular disorders*. Sep 5 2016;16(1):171. doi:10.1186/s12872-016-0346-8
106. Trần Kim Sơn, Ngô Hoàng Toàn, Nguyễn Hoàng Phi, Huỳnh Văn Minh. Nghiên cứu một số yếu tố liên quan đến Tăng huyết áp ở người trưởng thành tại quận Ninh Kiều, thành phố Cần Thơ năm 2022. *Tạp Chí Y Dược Cần Thơ*. 2023;57:109-115.
107. Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, Ebinger JE, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. Aug 2019;74(2):305-312. doi:10.1161/hypertensionaha.119.13069
108. Nguyễn Hoàng Anh. *Khảo sát tần suất tổn thương cơ quan đích không triệu chứng trên bệnh nhân tăng huyết áp*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược TP.Hồ Chí Minh; 2018.
109. Jensen PN, Bao TQ, Huong TTT, Heckbert SR, et al. The association of estimated salt intake with blood pressure in a Viet Nam national survey. *PloS one*. 2018;13(1):e0191437. doi:10.1371/journal.pone.0191437
110. Nguyễn Thị Hồng Diễm. Thói quen ăn mặn của dân một số tỉnh Việt Nam năm 2019 và một số yếu tố liên quan. *Tạp chí Y Học Việt Nam* 2020;448(1):70-74.

111. Carretero O. A, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. Jan 25 2000;101(3):329-35. doi:10.1161/01.cir.101.3.329
112. Ranasinghe P, Cooray D N, Jayawardena R, Katulanda P. The influence of family history of hypertension on disease prevalence and associated metabolic risk factors among Sri Lankan adults. *BMC public health*. Jun 20 2015;15:576. doi:10.1186/s12889-015-1927-7
113. Cao Ngọc Mai Hân. *Phì đại thất trái trên bệnh nhân tăng huyết áp*. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Dược TP.HCM; 2018.
114. Petrie J. R, Guzik T. J, Touyz R. M. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *The Canadian journal of cardiology*. May 2018;34(5):575-584. doi:10.1016/j.cjca.2017.12.005
115. Nguyễn Thị Ngọc Thanh. So sánh thang đánh giá nguy cơ tim mạch 10 năm của tổ chức y tế thế giới/ hiệp hội tăng huyết áp quốc tế 2012 và phương trình nguy cơ bệnh tim mạch do xơ vữa 2013 trên bệnh nhân Tăng huyết áp. *Luận văn Thạc sĩ Nội Tổng Quát*. 2017;
116. Guo ZR, Hu XS, Wu M, Zhou MH, et al. [A prospective study on the association between dyslipidemia and hypertension]. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. Jun 2009;30(6):554-8.
117. McGill JB, Haffner S, Rees TJ, Sowers JR, et al. Progress and controversies: treating obesity and insulin resistance in the context of hypertension. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. Jan 2009;11(1):36-41. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.00065.x
118. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE)dagger. *European heart journal cardiovascular Imaging*. Jun 2015;16(6):577-605. doi:10.1093/ehjci/jev076

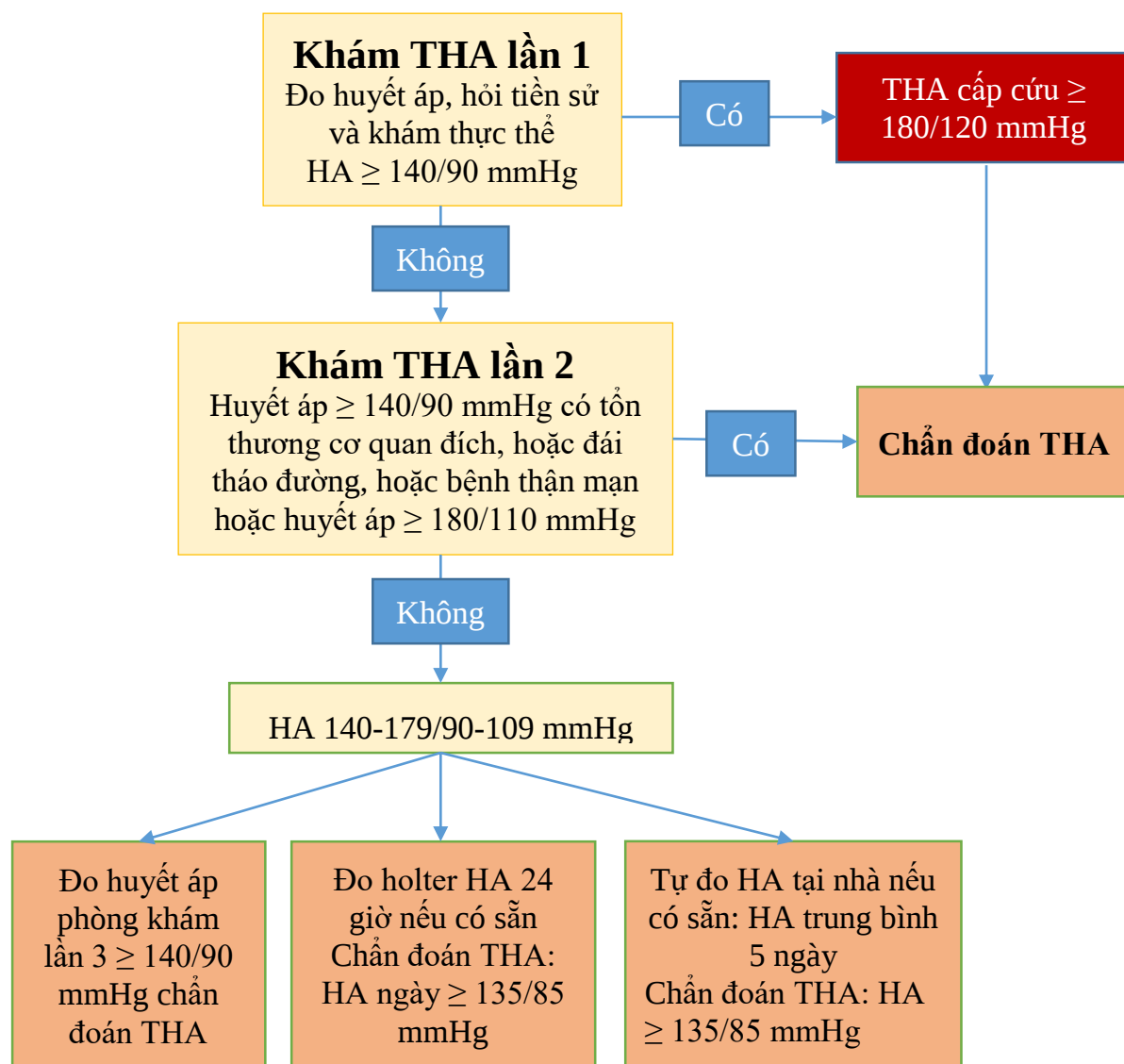
119. Jeng JR. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *American journal of hypertension*. May 1999;12(5):443-50.
120. Mondry A, Loh M, Liu P, Zhu AL, et al. Polymorphisms of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. *BMC Nephrol*. 2005;6:1.
121. Kishimoto T. A Molecular Variant of the Angiotensinogen Gene and Hypertension in a Case-Control Study in Japanese. *Yonago Acta medica*. 2001;44(1):78-83.
122. Srivastava K, Chandra S, Bhatia J, Narang R, et al. Association of angiotensinogen (M235T) gene polymorphism with blood pressure lowering response to angiotensin converting enzyme inhibitor (Enalapril). *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2012;15(3):399-406.
123. Maca-Meyer N, González AM, Larruga JM, Flores C, et al. Major genomic mitochondrial lineages delineate early human expansions. *BMC genetics*. 2001;2:13. doi:10.1186/1471-2156-2-13
124. Amrani A, Baba Hamed MB, Mesli Talebbendiab F. Association study between some renin-angiotensin system gene variants and essential hypertension in a sample of Algerian population: case control study. *Annales de biologie clinique*. 2015;75(5):557-563.
125. Tchelougou D, Kologo JK, Karou SD, Yaméogo VN, et al. Renin-Angiotensin System Genes Polymorphisms and Essential Hypertension in Burkina Faso, West Africa. *International journal of hypertension*. 2015;2015
126. Singh M, Singh AK, Singh S, Pandey P, et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism increases the susceptibility to hypertension and additive diseases: A study on North Indian patients. *Clinical and experimental hypertension (New York, NY : 1993)*. 2016;38(3):305-311.

127. Kooffreh ME, Anumudu CI, Duke R, Okpako EC, et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in Calabar and Uyo cities, Nigeria. *Indian journal of human genetics*. 2013;19(2):213-218.
128. Hayet S, Ilhem A, Amani K, Riadh J, et al. Angiotensin II Receptor Gene A1166C Variant and Hypertension in Tunisian Population. *International Journal of Sciences: Basic and Applied Research (IJSBAR)*. 2014;16(2):86-89.
129. Dzida G, Sobstyl J, Puzniak A, Golon P, et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2001;7(6):1236-1241.
130. Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hozawa A, et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2004;27(8):551-556.
131. Kishimoto T, Suyama A, Igarashi A, et al. Angiotensinogen gene variation and hypertension in a cohort study in Japanese. *Journal of epidemiology*. May 2001;11(3):115-9. doi:10.2188/jea.11.115
132. Jeng JR. Carotid thickening, cardiac hypertrophy, and angiotensin converting enzyme gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens*. Jan 2000;13(1 Pt 1):111-9. doi:10.1016/s0895-7061(99)00193-4
133. Harrap SB, Tzourio C, Cambien F, et al. The ACE gene I/D polymorphism is not associated with the blood pressure and cardiovascular benefits of ACE inhibition. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. Sep 2003;42(3):297-303. doi:10.1161/01.hyp.0000088322.85804.96
134. Ono K, Mannami T, Baba S, Yasui N, et al. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. Feb 2003;26(2):131-4. doi:10.1291/hypres.26.131

135. Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the renin-angiotensin-aldosterone system : JRAAS*. Jan-Dec 2021;22(1):1470320321995074. doi:10.1177/1470320321995074
136. Yuan J, Tang W, Chun Y, Ying H, et al. Angiotensinogen T174M and M235T variants and hypertension in the Hani and Yi minority groups of China. *Biochemical genetics*. Jun 2009;47(5-6):344-50. doi:10.1007/s10528-009-9237-3

PHỤ LỤC 1: PHÁC ĐỒ CHẨN ĐOÁN TĂNG HUYẾT ÁP 2015

Phân hội tăng huyết áp / Hội tim mạch Việt Nam



PHỤ LỤC 2: BẢN THÔNG TIN DÀNH CHO ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: **Mối liên quan của biến thể M235T trên gen AGT, I/D trên gen ACE và A1166C trên gen AGTR1 với Tăng huyết áp nguyên phát.**

Nghiên cứu viên chính: Trần Thanh Tuấn

Đơn vị chủ trì: Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

I.THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Mục đích và tiến hành nghiên cứu

Tăng huyết áp là một bệnh lý thường gặp ở nhiều nước trên thế giới. Nguyên nhân gây tăng huyết áp thì không được biết rõ, được cho là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố môi trường và di truyền. Các yếu tố môi trường như thói quen ăn mặn, hút thuốc lá, sử dụng rượu bia, ít hoạt động thể lực, thừa cân béo phì làm tăng nguy cơ mắc bệnh tăng huyết áp. Yếu tố di truyền có ảnh hưởng từ 30 – 40% đến tăng huyết áp. Các cuộc điều tra về yếu tố gia đình với tăng huyết áp cho thấy ở gia đình có cha hoặc mẹ bị tăng huyết áp, trẻ sẽ có nguy cơ mắc bệnh cao hơn so với trẻ không có cha hoặc mẹ bị tăng huyết áp.

Ngày nay với sự tiến bộ của khoa học kỹ thuật và di truyền học. Nhiều gen gây tăng huyết áp đã được phát hiện. Việc xác định được gen gây bệnh không chỉ giúp ích cho điều trị và còn giúp dự đoán các biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ có thể xảy ra trong tương lai để từ đó có những chiến lược điều trị và phòng ngừa thích hợp.

Trong đó hệ thống gen của hệ Renin-Angiotensin là được quan tâm nhiều nhất. Với 3 biến thể gen phổ biến là biến thể M235T của gen AGT, biến thể I/D của gen ACE và biến thể A1166C của gen AGTR1 được xác định có liên quan với tăng huyết áp ở các nước trên thế giới. Sự xuất hiện các biến thể của các gen này làm tăng nguy cơ mắc tăng huyết áp.

Vậy biến thể M235T trên gen AGT, biến thể I/D trên gen ACE và biến thể A1166C trên gen AGTR1 với Tăng huyết áp nguyên phát này có liên quan đến tăng huyết áp của người Việt Nam. Đó là mục đích nghiên cứu của chúng tôi.

Đối tượng nghiên cứu:

Những người có Tăng huyết áp đến khám tại phòng khám tim mạch bệnh viện Đại Học Y Dược TP.HCM và những người không có tăng huyết áp đến khám tại đơn vị khám sức khoẻ theo yêu cầu tại bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM

Tiến hành nghiên cứu:

+ Phỏng vấn: thói quen sử dụng rượu bia, hút thuốc lá, ăn mặn, tập thể dục, tiền sử mắc đái tháo đường típ 2, tiền sử gia đình bị tăng huyết áp. Đối với người tăng huyết áp sẽ được hỏi thêm về tuổi phát hiện tăng huyết áp, có hay không điều trị tăng huyết áp và loại thuốc huyết áp đang dùng để điều trị.

+ Đo chỉ số huyết áp

+ Đo chiều cao, cân nặng

+ Ghi nhận kết quả siêu âm Doppler tim

+ Thực hiện và ghi nhận kết quả xét nghiệm đường huyết, creatinin, bilan mỡ

+ Thực hiện xét nghiệm các biến thể gen M235T của gen AGT, biến thể I/D của gen ACE và biến thể A1166C của gen AGTR1

Các nguy cơ và bất lợi

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này dựa trên cơ sở tôn trọng các nguyên tắc đạo đức trong nghiên cứu khoa học. Nghiên cứu này khi thực hiện tuyệt đối không can thiệp vào quá trình điều trị, không có bệnh nhân nào bị ảnh hưởng, bị hại trong quá trình thu thập dữ liệu. Tất cả bệnh nhân sẽ được giải thích rõ ràng cụ thể quy trình nghiên cứu, lợi ích nghiên cứu, đảm bảo quyền lợi và riêng tư của người tham gia nghiên cứu. Can thiệp chủ yếu qua hướng dẫn, giáo dục, cung cấp thông tin, giải đáp, tư vấn,

nâng cao hiểu biết của bệnh nhân và người thân về bệnh tăng huyết áp cũng như ý nghĩa của gen AGT (M235T), ACE(I/D) và AGTR1(A1166C) trên Tăng huyết áp.

Việc lấy máu tương tự như lấy máu xét nghiệm thông thường. Việc lấy máu này rất nhanh chóng và dễ dàng mặc dù có thể hơi khó chịu ban đầu. Hầu hết mọi người không có phản ứng nghiêm trọng nào khi lấy máu. Có thể có bầm máu nhẹ nơi lấy sau lấy máu, việc này có thể phòng ngừa bằng cách đè chặt bông gòn cầm máu.

Mẫu máu được gửi đến Trung tâm Y sinh học phân tử đại học Y Dược Thành Phố Hồ Chí Minh. Mẫu máu sẽ được chiết tách AND để xác định các gen sẽ được xử lý theo qui trình an toàn về chế phẩm sinh học.

Các lợi ích

Khi tham gia nghiên cứu người bệnh được biết được gen liên quan đến nguy cơ gây bệnh. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu hoàn toàn được nhóm nghiên cứu chi trả kinh phí xét nghiệm gen AGT (M235T), ACE (I/D), và AGTR1(A1166C). (Giá xét nghiệm 3 gen từ 300.000 – 400.000 đ)

Bệnh nhân sẽ được cung cấp kết quả từ nghiên cứu ngay khi có kết quả. Kết quả này có thể sẽ cần thiết trong quá trình điều trị bệnh về sau của bệnh nhân. Kết quả sẽ được trả về theo địa chỉ bệnh nhân cung cấp, nếu thất lạc bệnh nhân liên hệ nghiên cứu viên để lấy khi đến tái khám

Người liên hệ

• Họ tên: Trần Thanh Tuấn

Số điện thoại người cần liên hệ: 0907676466

Sự tự nguyện tham gia

Bệnh nhân được quyền tự quyết định, không hề bị ép buộc tham gia

Bệnh nhân có thể rút lui ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị ảnh hưởng gì đến việc điều trị và chăm sóc.

Tính bảo mật

Tất cả thông tin, kết quả của bệnh nhân đều được bảo mật. Thông tin được lưu trữ trong phiếu thu thập số liệu và do nghiên cứu viên cất giữ.

II. CHẤP THUẬN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi đã đọc và hiểu thông tin trên đây, đã có cơ hội xem xét và đặt câu hỏi về thông tin liên quan đến nội dung trong nghiên cứu này. Tôi đã nói chuyện trực tiếp với nghiên cứu viên và được trả lời thỏa đáng tất cả các câu hỏi. Tôi nhận một bản sao của Bản Thông tin cho đối tượng nghiên cứu và chấp thuận tham gia nghiên cứu này. Tôi tự nguyện đồng ý tham gia.

Chữ ký của người tham gia:

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

Chữ ký của Nghiên cứu viên/người lấy chấp thuận:

Tôi, người ký tên dưới đây, xác nhận rằng bệnh nhân/người tình nguyện tham gia nghiên cứu ký bản chấp thuận đã đọc toàn bộ bản thông tin trên đây, các thông tin này đã được giải thích cặn kẽ cho Ông/Bà và Ông/Bà đã hiểu rõ bản chất, các nguy cơ và lợi ích của việc Ông/Bà tham gia vào nghiên cứu này.

Họ tên _____ Chữ ký _____

Ngày tháng năm _____

PHỤ LỤC 3: BẢNG THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

I. HÀNH CHÍNH

Số thứ tự nghiên cứu:

Số hồ sơ:

Họ tên người tham gia: (viết tắt)

Năm sinh: Giới: ☐. Nam ☐. Nữ

Đĩa chi:

Số điện thoại liên lạc:

Ngày thu thập số liệu:

Tăng huyết áp ☐. Không ☐. Có

II. THÔNG TIN VỀ TĂNG HUYẾT ÁP

Tuổi phát hiện tăng huyết áp:

Dùng thuốc huyết áp

□. Không dùng

□. Đang điều trị

Loại thuốc huyết áp đang sử dụng

Ức chế men chuyển

☐. Không ☐. Có

Chẹn thụ thể Angiotenins II

☐. Không ☐. Có

Chen kênh calcium

☐. Không ☐. Có

Lợi tiểu hydrochioriathiazide

☐. Không ☐. Có

Chen thụ thể beta giao cảm

☐. Không ☐. Có

III. YẾU TỐ NGUY CƠ TIM MẠCH

1. Ăn mặn:

- Chấm thêm nước mắt không pha vào đồ ăn, ☐. Không ☐. Có

- Chấm nước tương vào đồ ăn đã được nêm ☐. Không ☐. Có

- Ăn món mặn (cá kho, thịt kho) ☐. Không ☐. Có

- Số ngày ăn món măn trong tuầnngày/ tuần

2. Hút thuốc lá

- Có hút thuốc lá ☐. Không ☐. Có
- Hiện đang còn hút ☐. Không ☐. Có
- Đã ngừng > 1 tháng ☐. Không ☐. Có

3. Sử dụng rượu bia

- Có sử dụng rượu hoặc bia ☐. Không ☐. Có
- Số lon bia uống trong 1 tuần ... lon (330 ml)
- Số cốc rượu vang (11%) uống trong 1 tuần ... cốc (125ml)
- Số ly rượu vang mạnh (20%) uống trong 1 tuần ... ly (75ml)
- Số chén rượu mạnh (40%) uống trong 1 tuần ... chén (40ml)

4. Hoạt động thể lực

- Có tập thể dục ☐. Không ☐. Có
- Số phút trung bình hoạt động trong ngày phút
- Số ngày có hoạt động thể lực trong tuần ngày

5. Tiền sử đái tháo đường

- Đã từng được chẩn đoán đái tháo đường trước đây ☐. Không ☐. Có

6. Tiền sử Tăng huyết áp gia đình

- Có cha hoặc mẹ bị THA ☐. Không ☐. Có

IV. THĂM KHÁM

Chiều cao: m

Cân nặng: kg

Mạch: Lần/ phút

Huyết áp:mm Hg

V. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM

Kết quả xét nghiệm sinh hoá máu:

Đường huyết: mg/dl

Creatinine: mg/dl

Độ lọc cầu thận ước đoán: ml/phút/1,73m²

Cholesterol toàn phần:		mmol/l
HDL Cholesterol:		mmol/l
LDL Cholesterol:		mmol/l
Triglyceride:		mmol/l
HbA1c		%

Kết quả siêu âm tim:

Bề dày vách liên thất giữa tâm trương (IVSd)	mm
Đường kính thất trái giữa tâm trương (LVDd)	mm
Bề dày thành sau thất trái giữa tâm trương (LPWd)	mm
Bề dày vách liên thất thì tâm thu (IVSs)	mm
Đường kính thất trái giữa tâm thu (LVDs)	mm
Bề dày thành sau thất trái thì tâm trương (LPWs).....	mm

Xét nghiệm gen

M235T	☐ . MM	☐ . MT	☐ . TT
I/D	☐ . II	☐ . ID	☐ . DD
A1166C	☐ . AA	☐ . AC	☐ . CC