

# Tính đa hình đơn nucleotid *rs2069718* gen *IFN-γ* và tình trạng kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2

## Single nucleotide polymorphism *rs2069718* in *IFN-γ* gene and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus

Bùi Khắc Cường\*,\*\*

\*Học viện Quân y,

\*\*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

### Tóm tắt

**Mục tiêu:** Khảo sát tần suất của đa hình đơn nucleotid (SNP) *rs2069718* của gen *IFN-γ* và mối liên quan của nó với tình trạng kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp mô tả cắt ngang trên 180 bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Kiểu gen được xác định bằng phương pháp PCR đặc hiệu alen. **Kết quả:** Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, kiểu gen *rs2069718* AA chiếm chủ yếu với 65,00%, theo sau là kiểu gen AG với 29,44%, thấp nhất là kiểu gen GG với tỉ lệ 5,56%. Nhóm bệnh nhân mang kiểu gen AG có nồng độ insulin thấp hơn so với bệnh nhân mang kiểu gen GG ( $p=0,0129$ ) và có chỉ số HOMA-IR thấp hơn so với bệnh nhân mang kiểu gen AA ( $p=0,0230$ ). **Kết luận:** Ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2, tỉ lệ kiểu gen *rs2069718* AA, AG, GG gen *IFN-γ* tương ứng là 65,00%, 29,44% và 5,56%. Nhóm bệnh nhân mang kiểu gen AG có nồng độ insulin thấp hơn so với bệnh nhân mang kiểu gen GG và có chỉ số HOMA-IR thấp hơn so với bệnh nhân mang kiểu gen AA.

**Từ khóa:** *rs2069718*, *IFN-γ*, đa hình đơn nucleotid, đái tháo đường, kháng insulin.

### Summary

**Objective:** To investigate the frequency of the single nucleotide polymorphism (SNP) *rs2069718* of the *IFN-γ* gene and its association with insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. **Subject and method:** The cross-sectional descriptive study was conducted on 180 patients with type 2 diabetes mellitus. SNP genotype was determined by allele-specific PCR method. **Result:** In type 2 diabetes patients, *rs2069718* AA genotype had the predominant proportion with 65.00%, followed by AG genotype with 29.44%, and GG genotype with 5.56% in type 2 diabetes mellitus patients. The patients with AG genotype had lower insulin concentrations than patients with GG genotype ( $p=0.0129$ ) and had a lower HOMA-IR index than patients with AA genotype ( $p=0.0230$ ). **Conclusion:** In type 2 diabetes mellitus patients, the proportion of *rs2069718* AA, AG and GG genotypes in *IFN-γ* gene were 65.00%, 29.44% and 5.56%, respectively. The patients with AG genotype had lower insulin concentrations than patients with GG genotype and had a lower HOMA-IR index than patients with AA genotype.

**Keywords:** *rs2069718*, *IFN-γ*, SNP, diabetes, insulin resistance.

Ngày nhận bài: 15/3/2024, ngày chấp nhận đăng: 30/4/2024

Người phản hồi: Bùi Khắc Cường email: buikhaccuong@gmail.com – Học viện Quân y

## 1. Đặt vấn đề

Tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường toàn cầu ở độ tuổi 20–79 năm 2021 được ước tính là 10,5% (536,6 triệu người), tăng lên 12,2% (783,2 triệu người) vào năm 2045. Tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường tương tự ở nam và nữ và cao nhất ở những người ở độ tuổi 75-79. Sự gia tăng mạnh về tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường từ năm 2021 đến năm 2045 dự kiến sẽ xảy ra ở các quốc gia có thu nhập trung bình (21,1%) so với các quốc gia có thu nhập cao (12,2%) và thu nhập thấp (11,9%) [1]. Đái tháo đường tít 2 có vai trò của giảm độ nhạy cảm với insulin của mô đích (kháng insulin) và liên quan chặt chẽ với các rối loạn chuyển hoá khác như béo phì [2]. Kháng insulin gây ra phản ứng bù trừ tăng sản sinh insulin, lâu dài gây tổn thương tế bào  $\beta$  của tiểu đảo tụy dẫn đến rối loạn duy trì cân bằng glucose [3]. Đái tháo đường cũng có mối liên hệ chặt chẽ với các quá trình viêm và các yếu tố tiền viêm. Trong đó, *IFN- $\gamma$*  có vai trò tiền viêm quan trọng, ảnh hưởng đến sinh bệnh học của đái tháo đường tít 1, bao gồm tạo điều kiện cho tế bào T di chuyển vào các đảo nhỏ và tăng khả năng nhận biết tế bào  $\beta$  bởi tế bào T CD8+ [4]. Nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra nồng độ *INF- $\gamma$*  cao hơn đáng kể ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 [5]. Nghiên cứu của Liu và cộng sự chỉ ra vai trò của đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN- $\gamma$*  trong bệnh bạch cầu cấp dòng tủy [6]. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào về đa hình này trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2. Do đó, nghiên cứu của chúng tôi nhằm mục tiêu: *Khảo sát tần suất của đa hình đơn nucleotid rs2069718 của gen IFN- $\gamma$  và mối liên quan của nó với tình trạng kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2.*

## 2. Đối tượng và phương pháp

### 2.1. Đối tượng

Nghiên cứu 180 bệnh nhân đái tháo đường tít 2 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quân y 103. Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường tít 2 Theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2019 [7]; Có độ tuổi từ 30 trở lên; Tình nguyện tham gia nghiên cứu. Tiêu chuẩn loại trừ: Dưới 30 tuổi; Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức cơ sở. Các dữ liệu lâm sàng và bệnh phẩm được thu thập ở thời điểm nhập viện và bảo quản. Kiểu gen SNP được xác định bằng phương pháp PCR đặc hiệu alen (KASP, LGC Biosearch Technologies). Hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị bằng cách kết hợp hỗn hợp KASP Master chứa hai mỗi đặc hiệu alen và mỗi ngược thông thường. Kiểu gen của từng biến thể được xác định bằng cách tính toán tỉ lệ hiệu huỳnh quang. Số liệu được phân tích trên GraphPrism 8.4. Sự khác biệt giữa các nhóm được phân tích bằng kiểm định Chi bình phương  $\chi^2$  hoặc ANOVA. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$  và được biểu thị \*:  $p < 0,05^{**}$ ; \*\*:  $p < 0,01$ .

### 3. Kết quả

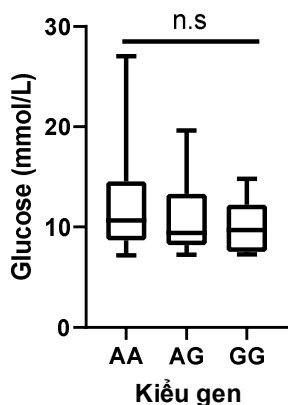
Đặc điểm phân bố tuổi của nhóm nghiên cứu từ 32-76 tuổi, với trung vị là 58 tuổi. Trong đó, nam chiếm chủ yếu với 108 bệnh nhân (60%), nữ với 72 bệnh nhân (40%). Kết quả khảo sát tần suất đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN- $\gamma$*  trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2 cho thấy, tỉ lệ kiểu gen AA chiếm chủ yếu với 65,00%, theo sau là kiểu gen AG với 29,44%, thấp nhất là kiểu gen GG với tỉ lệ 5,56%.

**Bảng 1. Đặc điểm phân bố tuổi, giới tính và tần suất đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN- $\gamma$*  trên bệnh nhân đái tháo đường tít 2**

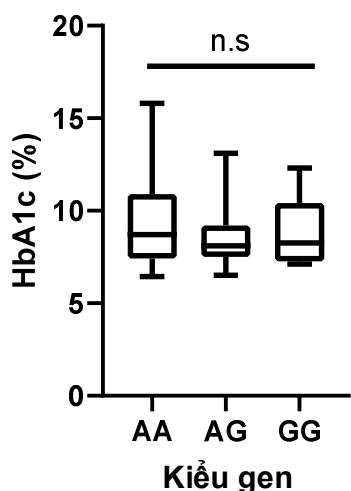
Tuổi (n = 180)	Nhỏ nhất	Tứ phân vị 1	Trung vị	Tứ phân vị 3	Lớn nhất
	32	50	58	64	76
Giới tính (n = 180)	Nam			Nữ	
n	108			72	
%	60,00			40,00	

Tuổi (n = 180)	Nhỏ nhất	Tứ phân vị 1	Trung vị	Tứ phân vị 3	Lớn nhất
	32	50	58	64	76
Kiểu gen (n = 180)	AA		AG		GG
n	117		53		10
%	65,00		29,44		5,56

Kết quả ở Hình 1 cho thấy nồng độ glucose máu có xu hướng thấp hơn ở các kiểu gen AG và GG so với kiểu gen AA của đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN-γ* trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ( $p=0,2276$ ).

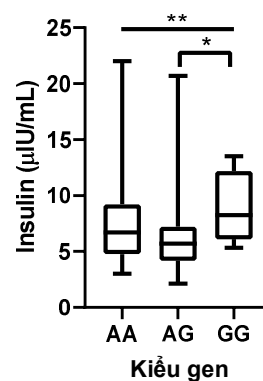


**Hình 1.** So sánh nồng độ glucose máu trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 với các kiểu gen *rs2069718* khác nhau

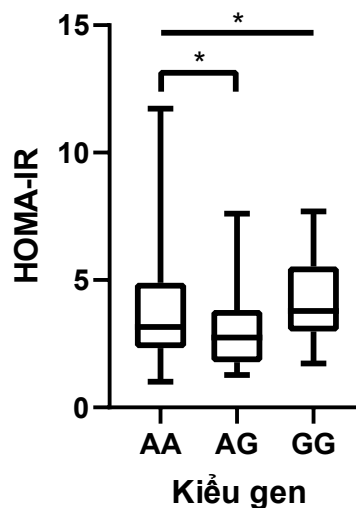


**Hình 2.** So sánh nồng độ HbA1c máu trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 với các kiểu gen *rs2069718* khác nhau

Kết quả ở Hình 3 cho thấy nồng độ HbA1c máu tương tự nhau ở các kiểu gen AA, AG và GG của đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN-γ* trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 ( $p=0,3838$ ).



**Hình 3.** So sánh nồng độ insulin máu trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 với các kiểu gen *rs2069718* khác nhau



**Hình 4.** So sánh chỉ số HOMA-IR trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2 với các kiểu gen *rs2069718* khác nhau

Kết quả ở Hình 3 cho thấy sự khác biệt về nồng độ insulin giữa các kiểu gen đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN-γ* trên bệnh nhân

đái tháo đường týp 2 ( $p=0,0099$ ). Trong đó, nồng độ insulin ở kiểu gen AG thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen GG ( $p=0,0129$ ).

Kết quả ở Hình 4 cho thấy có sự khác biệt về chỉ số HOMA-IR giữa các kiểu gen đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN- $\gamma$*  trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 ( $p=0,0123$ ). Trong đó, chỉ số HOMA-IR ở kiểu gen AG thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen AA ( $p=0,0230$ ).

#### 4. Bàn luận

Đái tháo đường, đặc biệt là đái tháo đường týp 2 là một bệnh lý phổ biến trên thế giới và ngày càng có xu hướng gia tăng, trở thành một gánh nặng lớn của y tế trong việc chăm sóc sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là đối với các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Đái tháo đường liên quan chặt chẽ với các quá trình viêm và rối loạn chuyển hóa lipid. Đây vừa có thể là nguyên nhân và hậu quả của đái tháo đường týp 2, đồng thời tình trạng kháng insulin vừa là cơ chế bệnh sinh vừa làm trầm trọng hơn tình trạng của bệnh gây khó khăn trong điều trị và tăng các biến chứng của bệnh đái tháo đường týp 2. Tình trạng kháng insulin kéo dài có thể gây tổn thương tế bào  $\beta$  của tiểu đảo tụy dẫn đến rối loạn cân bằng glucose [3].

Tỷ lệ mắc bệnh tiểu đường ở Việt Nam là 5,4% và tiền tiểu đường là 13,7% (2012). Có một gánh nặng kép về tình trạng thiếu dinh dưỡng và thừa dinh dưỡng ở Việt Nam. Bệnh tiểu đường có liên quan đến việc tăng tỷ lệ vòng eo/hông mặc dù chỉ số khối cơ thể bình thường. Chuyển đổi xu hướng dinh dưỡng xảy ra với tăng protein, chất béo, và thức ăn nhanh, và với trái cây và rau quả tươi giảm [8]. Lam HV và cộng sự đã sử dụng 3 đa hình đơn nucleotid để ước tính nguy cơ mắc đái tháo đường do di truyền [9]. Nghiên cứu của Nguyễn Linh Toàn và cộng sự cho thấy mối tương quan giữa nồng độ một số cytokin liên quan đến quá trình viêm với nồng độ insulin và chỉ số HOMA-IR [10]. Kết quả của chúng tôi phân tích đa hình *rs2069718* của gen *IFN- $\gamma$*  trên các bệnh nhân đái tháo đường týp 2 cung cấp các dữ liệu khoa học đầu tiên về đa hình này trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2. Đồng thời cũng chỉ

ra sự khác biệt về nồng độ insulin và chỉ số HOMA-IR ở các kiểu gen khác nhau. Các nghiên cứu gần đây để củng cố đến vai trò tiền viêm quan trọng của *IFN- $\gamma$* , tham gia trong quá trình bệnh sinh của đái tháo đường týp 1 [4]. Đồng thời nồng độ INF- $\gamma$  cũng tăng ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 [5]. Điều này gợi ý rằng, INF- $\gamma$  có thể tham gia vào các cơ chế khác nhau trong quá trình phát sinh và phát triển của bệnh đái tháo đường. Một số nghiên cứu khác cũng chỉ ra vai trò của đa hình đơn nucleotid *rs2069718* trong một số bệnh lí khác [6]. Do đó, đa hình *rs2069718* có ảnh hưởng đến biểu hiện kiểu hình của các cá thể và có liên quan đến một số quá trình bệnh sinh nhất định. Tuy nhiên, để làm rõ vai trò của đa hình đơn nucleotid *rs2069718* cần có các nghiên cứu sâu hơn.

#### 5. Kết luận

Đa hình đơn nucleotid *rs2069718* của gen *IFN- $\gamma$*  trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có tỉ lệ kiểu gen AA chiếm chủ yếu với 65,00%, theo sau là kiểu gen AG với 29,44%, thấp nhất là kiểu gen GG với tỉ lệ 5,56%. Nhóm kiểu gen AG có nồng độ insulin thấp hơn so với kiểu gen GG ( $p=0,0129$ ) và có chỉ số HOMA-IR thấp hơn so với kiểu gen AA ( $p=0,0230$ ).

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

#### Tài liệu tham khảo

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, Basit A, Chan JCN, Mbanya JC, Pavkov ME, Ramachandaran A, Wild SH, James S, Herman WH, Zhang P, Bommer C, Kuo S, Boyko EJ and Magliano DJ (2022) *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract* 183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Karpe F, Dickmann JR and Frayn KN (2011) *Fatty Acids, Obesity, and Insulin Resistance: Time for a Reevaluation*. *J Diabetes* 60: 2441-2449. doi: 10.2337/db11-0425.
3. Dali-Youcef N, Mecili M, Ricci R and Andres E (2013) *Metabolic inflammation: connecting obesity*

- and insulin resistance*. Ann Med 45: 242-253. doi: 10.3109/07853890.2012.705015.
4. De George DJ, Ge T, Krishnamurthy B, Kay TWH and Thomas HE (2023) *Inflammation versus regulation: how interferon-gamma contributes to type 1 diabetes pathogenesis*. Front Cell Dev Biol 11: 1205590. doi: 10.3389/fcell.2023.1205590.
  5. Amin K, Qadr SH, Hassan Hussein R, Ali KM and Rahman HS (2020) *Levels of cytokines and GADA in type I and II diabetic patients*. Prim Care Diabetes 14: 61-67. doi: 10.1016/j.pcd.2019.03.008.
  6. Liu Q, Hua M, Yan S, Zhang C, Wang R, Yang X, Han F, Hou M and Ma D (2020) *Immunorelated gene polymorphisms associated with acute myeloid leukemia*. Clin Exp Immunol 201: 266-278. doi: 10.1111/cei.13446.
  7. American Diabetes A (2019) *Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019*. Diabetes Care 42: 13-28. doi: 10.2337/dc19-S002.
  8. Khue NT (2015) *Diabetes in Vietnam*. Ann Glob Health 81: 870-873. doi: 10.1016/j.aogh.2016.01.003.
  9. Lam HV, Nguyen DT and Nguyen CD (2017) *Sibling method increases risk assessment estimates for type 1 diabetes*. PLoS One 12: 0176341. doi: 10.1371/journal.pone.0176341.
  10. Toan NL, Van Hoan N, Cuong DV, Dung NV, Dung PT, Hang NT, Dieu DTH, Chung DT, Son HA, Phong PX, Lenon GB, Van De D and Van Tong H (2018) *Adipose tissue-derived cytokines and their correlations with clinical characteristics in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus*. Diabetol Metab Syndr 10:41. doi: 10.1186/s13098-018-0343-4.