

ĐA HÌNH rs9934336 GEN SLC5A2 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI ĐƯỜNG HUYẾT LÚC ĐÓI Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

Lê Bích Trân¹, Phan Hữu Hên²

Nguyễn Trần Khánh Duy³ và Đoàn Thị Kim Châu^{3,✉}

¹Bệnh viện Quận Phú Nhuận

²Bệnh viện Chợ Rẫy

³Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Trên cơ sở các bằng chứng về vai trò quan trọng của yếu tố di truyền trong kiểm soát đường huyết, nghiên cứu này khảo sát mối liên quan giữa đa hình rs9934336 của gen SLC5A2 với nồng độ glucose máu lúc đói (FPG) ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2 tại Việt Nam. Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 123 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 tại Bệnh viện Quận Phú Nhuận từ 07/2025 đến 11/2025. Kiểu gen của đa hình rs9934336 được xác định bằng kỹ thuật real-time polymerase chain reaction (PCR). So sánh FPG giữa các nhóm kiểu gen, hiệu chỉnh nhiều bằng hồi quy tuyến tính đa biến. Kết quả cho thấy tỷ lệ kiểu gen GG, GA và AA lần lượt là 26,8%, 65,9% và 7,3%. Nhóm GA+AA có FPG trung vị cao hơn có ý nghĩa so với nhóm GG ($p = 0,013$). Trong mô hình hồi quy đa biến, mỗi alen A làm tăng 10,3% nồng độ FPG sau điều chỉnh các yếu tố nhiễu và đa kiểm định FDR ($p = 0,018$). Đa hình rs9934336 gen SLC5A2 liên quan đến FPG ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2, gợi ý vai trò điều hòa đường huyết qua kênh SGLT2.

Từ khóa: Đa hình rs9934336, gen SLC5A2, đái tháo đường típ 2, liên quan, đường huyết lúc đói.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thận đóng vai trò trung tâm trong điều hòa glucose huyết tương thông qua việc lọc 180 lít huyết tương và tái hấp thu gần như hoàn toàn 160 - 180g glucose mỗi ngày ở người bình thường.¹ Trong đó, kênh đồng vận chuyển natri-glucose típ 2 (SGLT2), do gen SLC5A2 mã hóa, là thành phần chính chịu trách nhiệm tái hấp thu khoảng 90% lượng glucose được lọc qua cầu thận tại ống lượn gần.²

Hiện nay, ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy yếu tố di truyền đóng vai trò then chốt trong sự phát triển của y học hiện đại, đặc biệt trong bối cảnh y học chính xác.^{1,3,4} Đồng thuận với xu hướng này, lĩnh vực nội tiết cũng ghi nhận

vai trò không thể thiếu của các biến thể di truyền liên quan đến nguy cơ mắc và thay đổi đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) típ 2. Trong bối cảnh đó, đa hình rs9934336 (G>A) là một biến thể đơn nucleotide nằm ở intron 1 của gen SLC5A2, tuy không làm thay đổi trình tự amino acid nhưng có thể ảnh hưởng đến mức biểu hiện hoặc chức năng của SGLT2, do đó cũng ảnh hưởng đến việc kiểm soát glucose.⁴ Cụ thể, nghiên cứu của tác giả Jasna Klen và cộng sự (2020) cho thấy đa hình rs9934336 gen SLC5A2 có liên quan đến tăng nồng độ glucose máu lúc đói.¹ Ngoài ra, vài nghiên cứu trên quần thể không mắc ĐTĐ cho thấy đa hình rs9934336 có thể ảnh hưởng đến glucose và insulin trong nghiệm pháp dung nạp glucose, nhưng chưa đồng nhất.^{4,5}

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào công bố về đa hình rs9934336 của gen SLC5A2 trên bệnh nhân ĐTĐ típ 2 tại Việt Nam. Trong bối

Tác giả liên hệ: Đoàn Thị Kim Châu

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: dtkchau@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 18/12/2025

Ngày được chấp nhận: 11/01/2026

cảnh tỷ lệ ĐTĐ típ 2 ngày càng gia tăng, việc hiểu rõ ảnh hưởng của yếu tố di truyền trong cơ chế bệnh sinh và kiểm soát glucose máu là cần thiết. Hơn nữa, sự phân bố alen và kiểu gen của các biến thể di truyền có thể khác biệt đáng kể giữa các quần thể và chủng tộc, do đó không thể suy luận trực tiếp từ các nghiên cứu trên quần thể nước ngoài. Xuất phát từ thực tiễn đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mô tả đặc điểm phân bố kiểu gen rs9934336 của gen SLC5A2 và đánh giá mối liên quan của biến thể này với nồng độ glucose máu lúc đói ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại Việt Nam, qua đó cung cấp dữ liệu khoa học ban đầu, làm cơ sở cho các nghiên cứu dịch tễ học và di truyền học ứng dụng trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ típ 2 đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quận Phú Nhuận từ tháng 07/2025 đến tháng 11/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán mắc ĐTĐ típ 2 theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2025 và hướng dẫn chẩn đoán - điều trị ĐTĐ típ 2 của Bộ Y tế năm 2020 khi thỏa ít nhất 1 tiêu chuẩn sau^{6,7}:

+ Tiêu chí 1: glucose máu đói (FPG) \geq 7,0 mmol/L.

+ Tiêu chí 2: HbA1c \geq 6,5%.

+ Tiêu chí 3: Ở bệnh nhân có triệu chứng kinh điển của tăng glucose máu, glucose máu bất kỳ \geq 11,1 mmol/L.

+ Xét nghiệm theo tiêu chí 1, 2 cần được thực hiện lặp lại lần 2 để xác định chẩn đoán, riêng tiêu chí 3 chỉ cần xét nghiệm 1 lần.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đang mắc những bệnh lý nặng, cấp tính.

- Bệnh nhân đang mang thai.

- Bệnh nhân có các bệnh lý nội tiết khác có thể ảnh hưởng đến glucose máu (cường giáp, suy giáp chưa kiểm soát, hội chứng Cushing...), bệnh gan mạn tính tiến triển (xơ gan, viêm gan đang hoạt động, suy gan), bệnh thận mạn giai đoạn cuối hoặc điều trị thay thế thận.

- Bệnh nhân đang sử dụng corticosteroid toàn thân kéo dài.

- Không có khả năng cung cấp thông tin chính xác hoặc từ chối tham gia nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

Cỡ mẫu và chọn mẫu

Phương pháp chọn mẫu thuận tiện. Từ ngày 01/07/2025 đến ngày 30/11/2025, chúng tôi tuyển chọn được 123 người thỏa điều kiện tham gia vào nghiên cứu.

Nội dung nghiên cứu

Biến phụ thuộc: FPG (mmol/L).

Biến độc lập chính: kiểu gen đa hình rs9934336 của gen SLC5A2 (GG, GA, AA), mô hình trội (GG, GA+AA), mô hình tích lũy alen A.

Biến đồng biến/biến nhiễu:

- Tuổi (năm), giới tính (nam/nữ), chỉ số khối cơ thể [BMI] (kg/m²), tăng huyết áp, bệnh tim mạch, thời gian mắc ĐTĐ (năm).

- Cận lâm sàng: HbA1C (%), độ lọc cầu thận ước đoán [eGFR] (ml/phút/1,73m²), cholesterol toàn phần [TC] (mmol/L), LDL-C (mmol/L), HDL-C (mmol/L) và triglyceride (mmol/L).

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, hỏi bệnh sử, tiền sử, thông tin từ hồ sơ khám bệnh, toa thuốc cũ, các kết quả cận lâm sàng được ghi nhận và điền vào phiếu thu thập số liệu.

Mẫu DNA được tách từ máu ngoại vi của bệnh nhân bằng bộ kit TopPURE® Blood DNA

Extraction Kit (ABT, Việt Nam). Kiểu gen của đa hình rs9934336 gen *SLC5A2* được xác định bằng kỹ thuật real-time PCR với mẫu dò TaqMan đặc hiệu trên máy QuantStudio 5 (Thermo Fisher, Hoa Kỳ). Các tín hiệu huỳnh quang (FAM/HEX) được ghi nhận để phân loại kiểu gen đồng hợp tử trội (GG), dị hợp tử (GA) và đồng hợp tử lặn (AA).

Phương pháp xử lý số liệu

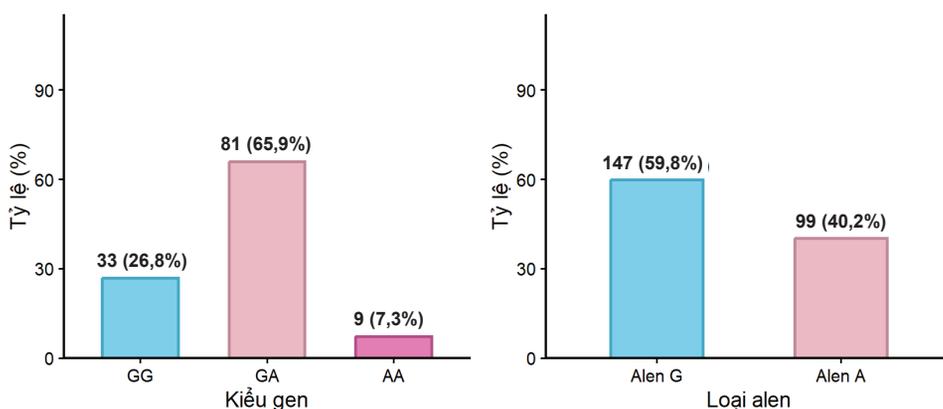
Số liệu được xử lý và phân tích bằng phần mềm R phiên bản 4.5.0. Phân phối của biến định lượng được kiểm định bằng kiểm định Kolmogorov-Smirnov và Shapiro-Wilk, các biến có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (ĐLC) hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị-IQR) khi phân phối không chuẩn. Biến định tính được biểu diễn bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các phép kiểm định Student's t-test, Wilcoxon rank test, Chi-square hoặc Fisher's exact (khi có trên 20% số ô có tần số vọng trị nhỏ hơn 5 hoặc có bất kỳ ô nào có tần số vọng trị nhỏ hơn 1) được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa các nhóm. Cân bằng Hardy-Weinberg được đánh giá bằng kiểm định Chi-square.

Mô hình hồi quy tuyến tính đa biến với sai số chuẩn Robust HC3 được sử dụng để đánh giá một số yếu tố liên quan bao gồm đa hình rs9934336 gen *SLC5A2* với FPG đã được chuyển đổi logarit tự nhiên và giải thích thay đổi FPG theo phần trăm sau khi chuyển đổi $e^{\beta-1}$. Các biến được xem xét đưa vào mô hình đa biến bao gồm những yếu tố có ý nghĩa sinh học hoặc lâm sàng rõ ràng theo y văn hoặc đạt ngưỡng $p < 0,25$ trong phân tích đơn biến. Việc sử dụng ngưỡng $p < 0,25$ nhằm tránh loại bỏ sớm các yếu tố gây nhiễu tiềm tàng, phù hợp với khuyến cáo trong xây dựng mô hình hồi quy trong nghiên cứu dịch tễ.^{8,9} Nhằm tránh sai lầm trong kiểm định nhiều giả thuyết, giá trị p được hiệu chỉnh theo phương pháp Benjamini-Hochberg với ngưỡng ý nghĩa thống kê $< 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài đã được Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học Trường Đại học Y Dược Cần Thơ phê duyệt (Số 25.201.HV-PCT/HĐĐĐ ngày 30 tháng 06 năm 2025) và được Bệnh viện quận Phú Nhuận chấp thuận cho thực hiện.

III. KẾT QUẢ



Biểu đồ 1. Phân bố kiểu gen và alen của đa hình rs9934336 gen *SLC5A2* ở bệnh nhân đái tháo đường

Nghiên cứu ghi nhận kiểu gen dị hợp GA chiếm phần lớn, gần hai phần ba tổng số. Kế đến, kiểu gen đồng hợp GG và AA lần lượt

chiếm 26,8% và 7,3%. Xét ở cấp độ alen, nhóm alen G chiếm ưu thế hơn, gần ba phần năm tổng số.

Bảng 1. Đặc điểm chung và sinh hóa máu theo phân nhóm kiểu gen của đa hình rs9934336 gen SLC5A2 ở bệnh nhân đái tháo đường (n = 123)

Đặc điểm	Tổng cộng (n = 123)	GG (n = 33)	GA+AA (n = 90)	Giá trị p
Tuổi, TB ± ĐLC	61,84 (10,59)	61,21 (11,07)	62,07 (10,47)	0,694 ^a
Giới, n (%)	Nam	47 (38,2)	10 (30,3)	0,377 ^c
	Nữ	76 (61,8)	23 (69,7)	
BMI, trung vị (IQR)	24,80 (4,85)	24,40 (4,95)	24,81 (4,07)	0,873 ^b
Tăng huyết áp, n (%)	Có	112 (91,1)	28 (84,8)	0,163 ^d
	Không	11 (8,9)	5 (15,2)	
Bệnh tim mạch, n (%)	Có	59 (48,0)	3 (9,1)	< 0,001 ^c
	Không	64 (52,0)	30 (90,9)	
Thời gian mắc ĐTD, TB ± ĐLC	8,20 ± 6,09	7,45 ± 5,66	8,48 ± 6,25	0,411 ^a
FPG, trung vị (IQR)	7,70 (1,90)	7,30 (1,50)	7,85 (2,20)	0,013^b
HbA1c, TB ± ĐLC	8,08 ± 1,73	7,88 ± 1,63	8,16 ± 1,77	0,424 ^a
TC, TB ± ĐLC	5,13 ± 1,10	5,58 ± 1,08	4,97 ± 1,07	0,006^a
Triglyceride, trung vị (IQR)	2,00 (1,25)	2,30 (1,40)	1,90 (1,18)	0,225 ^b
HDL-C, trung vị (IQR)	1,30 (0,45)	1,40 (0,40)	1,20 (0,50)	0,440 ^b
LDL-C, TB ± ĐLC	3,10 ± 1,11	3,78 ± 1,04	2,84 ± 1,02	< 0,001^a
eGFR, TB ± ĐLC	82,33 ± 17,19	85,82 ± 16,69	81,04 ± 17,28	0,173 ^a

Cân bằng Hardy-Weinberg: $p < 0,001$

^a Student's t-test, ^b Wilcoxon rank test, ^c Chi-square test, ^d Fisher's exact test.

Trong tổng số 123 bệnh nhân, nhóm kiểu gen tổ hợp GA+AA có 90 đối tượng (chiếm 73,2%), còn lại là nhóm GG. So sánh các đặc điểm giữa hai nhóm, có thể thấy nhóm GA+AA có tỷ lệ bệnh tim mạch cao hơn (62,2 vs. 9,1%,

$p < 0,001$) và nồng độ FPG cao hơn (7,85 vs. 7,3, $p = 0,013$). Tuy nhiên, nhóm kiểu gen GG lại có TC trung bình và LDL-C cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm kiểu gen GA+AA ($p = 0,006$ và $p < 0,001$).

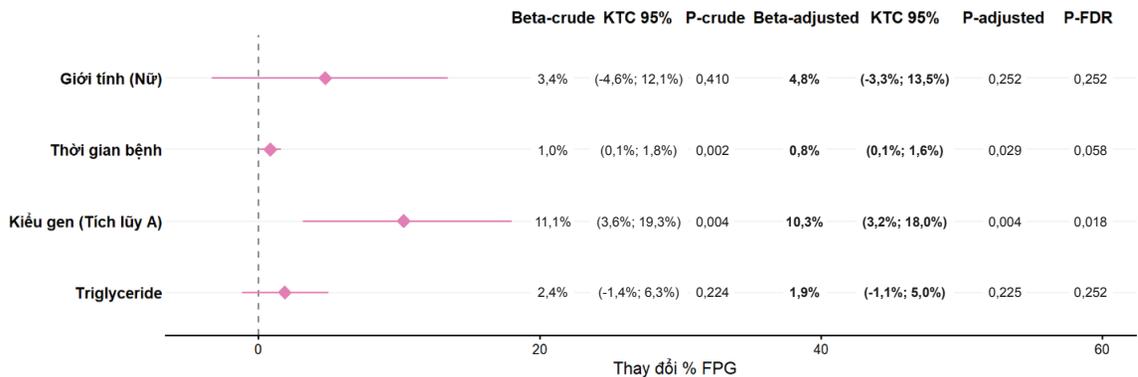
Bảng 2. Đặc điểm chung và sinh hóa máu theo phân nhóm alen của đa hình rs9934336 gen SLC5A2 ở bệnh nhân đái tháo đường (n = 246)

Đặc điểm	Tổng cộng (n = 246)	G (n = 147)	A (n = 99)	Giá trị p	
Tuổi, TB ± ĐLC	61,84 ± 10,57	61,38 ± 10,69	62,52 ± 10,41	0,410 ^a	
Giới, n (%)	Nam	94 (38,2)	55 (37,4)	39 (39,4)	0,858 ^c
	Nữ	152 (61,8)	92 (62,6)	60 (60,6)	
BMI, trung vị (IQR)	24,80 (4,88)	24,83 (4,92)	24,77 (4,00)	0,645 ^b	
Tăng huyết áp, n (%)	Có	224 (91,1)	132 (89,8)	92 (92,9)	0,537 ^c
	Không	22 (8,9)	15 (10,2)	7 (7,1)	
Bệnh tim mạch, n (%)	Có	118 (48,0)	59 (40,1)	59 (59,6)	0,004^c
	Không	128 (52,0)	88 (59,9)	40 (40,4)	
Thời gian mắc ĐTD, TB ± ĐLC	8,20 (6,08)	7,93 (5,78)	8,62 (6,50)	0,383 ^a	
FPG, trung vị (IQR)	7,70 (1,90)	7,50 (1,75)	7,90 (2,15)	0,044^b	
HbA1c, TB ± ĐLC	8,08 ± 1,73	8,00 ± 1,67	8,20 ± 1,81	0,384 ^a	
TC, TB ± ĐLC	5,13 ± 1,10	5,25 ± 1,12	4,97 ± 1,05	0,051 ^a	
Triglyceride, trung vị (IQR)	2,00 (1,28)	2,10 (1,25)	2,00 (1,25)	0,709 ^b	
HDL-C, trung vị (IQR)	1,30 (0,48)	1,30 (0,40)	1,20 (0,50)	0,821 ^b	
LDL-C, TB ± ĐLC	3,10 ± 1,10	3,27 ± 1,12	2,84 ± 1,03	0,002^a	
eGFR, TB ± ĐLC	82,33 ± 17,15	83,43 ± 17,08	80,69 ± 17,21	0,220 ^a	

^aStudent's t-test, ^bWilcoxon rank test, ^cChi-square test

Xét ở phân nhóm alen, chúng tôi ghi nhận nhóm alen A có tỷ lệ mắc bệnh tim mạch cao hơn (59,6 vs. 40,1%, p = 0,004) và nồng độ

FPG cao hơn (7,9 vs 7,5, p = 0,044). Tuy nhiên, nhóm alen G có nồng độ LDL-C cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm alen A (p = 0,002).



Biểu đồ 2. Hồi quy tuyến tính một số yếu tố liên quan đến nồng độ glucose máu đói ở bệnh nhân đái tháo đường

Phân tích hồi quy tuyến tính đa biến cho thấy, kiểu gen tích lũy alen A là yếu tố liên quan độc lập và có ý nghĩa thống kê với sự gia tăng phần trăm glucose máu đói sau hiệu chỉnh đa biến và điều chỉnh sai số đa kiểm định ($p = 0,018$). Cụ thể, cứ mỗi alen A tích lũy sẽ làm tăng 10,3% FPG (KTC 95%: 3,2 - 18,0%).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu thăm dò trên 123 bệnh nhân tại Bệnh viện Quận Phú Nhuận, chúng tôi ghi nhận đa hình rs9934336 của gen *SLC5A2* có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ glucose huyết lúc đói ở bệnh nhân ĐTĐ típ 2 người Việt Nam. Những người mang alen A (kiểu gen GA hoặc AA) có FPG cao hơn rõ rệt so với những người đồng hợp tử GG, và phân tích đa biến khẳng định alen A là một yếu tố độc lập liên quan đến sự gia tăng FPG. Cụ thể, mỗi alen A bổ sung tương ứng với mức tăng khoảng 10% FPG, ngay cả sau khi đã hiệu chỉnh theo các yếu tố lâm sàng khác. Điều này cho thấy biến thể rs9934336 có thể tham gia vào việc điều hòa quá trình tái hấp thu glucose tại thận, từ đó ảnh hưởng đến nồng độ glucose máu ở bệnh nhân đái tháo đường.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đồng nhất với ghi nhận của một số dữ liệu từ y văn quốc tế. Cụ thể, tác giả Klen và cộng sự (2020) báo

cáo kết quả trên 104 bệnh nhân ĐTĐ típ 2 theo mô hình di truyền trội, những người mang alen A của rs9934336 có nồng độ glucose huyết lúc đói và HbA1c cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những người không mang alen A.¹ Sự tương đồng giữa kết quả của chúng tôi và nghiên cứu của Klen cùng cộng sự củng cố nhận định rằng alen A có thể làm trầm trọng thêm tình trạng tăng đường huyết ở những bệnh nhân đã mắc ĐTĐ típ 2. Một cơ chế giải thích khả dĩ là biến thể alen A có thể làm tăng biểu hiện hoặc hoạt tính của SGLT2, từ đó làm gia tăng hiệu quả tái hấp thu glucose tại thận, tuy nhiên cơ chế sinh học cụ thể vẫn cần được xác nhận bằng các nghiên cứu chức năng. Trong bối cảnh ĐTĐ với nồng độ glucose huyết tương tăng cao, sự tái hấp thu glucose tăng lên sẽ làm nâng ngưỡng xuất hiện glucose niệu, khiến nồng độ glucose máu được duy trì ở mức cao hơn. Theo thời gian, kiểm soát đường huyết kém hơn có thể dẫn đến nguy cơ cao hơn của các biến chứng mạn tính, chẳng hạn như bệnh võng mạc, phù hợp với kết quả được Klen và cộng sự ghi nhận, và như chúng tôi quan sát thấy, tỷ lệ mắc bệnh tim mạch cao hơn ở những người mang alen A. Tương đồng với xu hướng này, sự khác biệt rõ rệt về tỷ lệ mắc bệnh tim mạch giữa nhóm mang alen A và nhóm không mang alen A đã củng cố tính nhất quán sinh học

của các kết quả trong nghiên cứu này. Cụ thể, việc phân tích đa biến xác định alen A là yếu tố độc lập làm tăng nồng độ glucose máu lúc đói cho thấy tỷ lệ bệnh tim mạch vượt trội ở nhóm mang alen A có thể là hệ quả lâm sàng của gánh nặng đường huyết cao kéo dài do nền tảng di truyền này quy định. Một điểm đáng chú ý là bệnh nhân mang alen A có nồng độ LDL-C thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại. Sự khác biệt này nhiều khả năng phản ánh tác động của điều trị hơn là ảnh hưởng sinh học trực tiếp của đa hình rs9934336 lên chuyển hóa lipid. Do nhóm mang alen A có tỷ lệ bệnh tim mạch cao hơn, mức LDL-C thấp hơn có thể xuất phát từ việc áp dụng các chiến lược kiểm soát lipid tích cực hơn trong thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, cho đến nay vẫn chưa có bằng chứng thuyết phục cho thấy đa hình rs9934336 của gen *SLC5A2* có ảnh hưởng trực tiếp đến chuyển hóa lipid. Vì vậy, khác biệt LDL-C giữa các kiểu gen có tính gián tiếp và cần được diễn giải trong bối cảnh bệnh đồng mắc cũng như định hướng điều trị toàn diện.

Ngược lại, nghiên cứu của tác giả Tonin G và cộng sự (2025) không ghi nhận mối liên quan giữa đa hình rs9934336 gen *SLC5A2* đến việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân ĐTĐ tip 2.¹⁰ Tương tự, nghiên cứu của Enigk và cộng sự năm 2011, trong đó nhóm chứng bao gồm 2.042 đối tượng và có 359 bệnh nhân ĐTĐ tip 2, không ghi nhận mối liên quan giữa các biến thể di truyền được khảo sát với các đặc điểm của ĐTĐ tip 2. Tuy nhiên, đa hình rs9934336 cho thấy ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê danh nghĩa đối với nồng độ glucose và insulin ở các đối tượng không mắc đái tháo đường, và kết quả này được quan sát nhất quán ở cả nhóm nghiên cứu chính và nhóm chứng.⁴ Cụ thể, kiểu gen AA của rs9934336 có liên quan đến việc giảm nồng độ glucose tại thời điểm 30 phút và giảm nồng độ insulin tại thời điểm 120 phút trong nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống.⁴

Một yếu tố góp phần giải thích sự không đồng nhất có thể liên quan đến sự khác biệt về chủng tộc và nền tảng di truyền. Tần suất alen và mô hình mất cân bằng liên kết của rs9934336 có thể thay đổi giữa các quần thể. Chẳng hạn, ở người châu Âu, alen A có thể đóng vai trò như một chỉ điểm liên kết với một alen chức năng làm giảm biểu hiện của SGLT2, trong khi ở người châu Á, alen này có thể liên kết với một locus khác làm tăng biểu hiện hoặc hoạt tính của SGLT2. Khi chưa có các nghiên cứu fine-mapping hoặc các thử nghiệm chức năng, giả thuyết này vẫn mang tính suy đoán, nhưng đây là một hiện tượng đã được thừa nhận trong dịch tễ học di truyền. Bên cạnh đó, tương tác gen - môi trường cũng có thể điều biến tác động của các biến thể gen *SLC5A2*. Chế độ ăn uống, chức năng thận và các liệu pháp điều trị đồng thời có sự khác biệt giữa các quần thể, từ đó ảnh hưởng đến cách mà một biến thể SGLT2 biểu hiện tác động sinh học của nó. Ví dụ, chế độ ăn giàu carbohydrate hoặc sự khác biệt về chỉ số khối cơ thể có thể làm thay đổi ngưỡng glucose niệu nền, qua đó làm khuếch đại hoặc che lấp ảnh hưởng của kiểu gen lên nồng độ glucose huyết lúc đói.

Bên cạnh những phát hiện thu được, nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu của nghiên cứu tương đối nhỏ với 123 bệnh nhân, làm giảm khả năng khái quát hóa kết quả cũng như giảm sức mạnh thống kê trong việc phát hiện các mối liên quan, đặc biệt đối với nhóm đồng hợp tử AA có tần suất thấp. Thứ hai, việc áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện có thể dẫn đến nguy cơ sai lệch chọn mẫu. Bên cạnh đó, sự phân bố kiểu gen có thể không đạt cân bằng Hardy-Weinberg do đối tượng nghiên cứu được tuyển chọn khu trú trong nhóm bệnh nhân đái tháo đường, thiếu tính đại diện cho quần thể tổng quát. Thứ ba, thiết kế nghiên cứu cắt ngang chỉ phản ánh nồng độ glucose huyết lúc đói tại thời điểm chẩn đoán, do đó không cho phép suy luận mối

quan hệ nhân quả hoặc chiều hướng tác động. Thứ tư, nghiên cứu chỉ tập trung vào một đa hình đơn nucleotide của gen *SLC5A2*. Mặc dù rs9934336 là một biến thể hợp lý dựa trên các bằng chứng trước đó, nhưng các biến thể khác của gen này, cũng như các chỉ số nguy cơ đa gen, có thể phản ánh đầy đủ hơn đóng góp di truyền của quá trình tái hấp thu glucose tại thận đối với đái tháo đường. Thứ năm, nghiên cứu không đánh giá bài tiết glucose niệu ở các bệnh nhân. Việc thu thập dữ liệu này có thể cung cấp bằng chứng sinh lý về tác động của kiểu gen, chẳng hạn như sự thay đổi ngưỡng glucose thận hoặc mức độ glucose niệu tương ứng với một nồng độ glucose máu nhất định. Việc bổ sung các chỉ số kiểu hình này trong các nghiên cứu tương lai sẽ giúp làm sáng tỏ hơn vai trò của rs9934336 đối với chức năng của SGLT2. Cuối cùng, không thể loại trừ sự hiện diện của các yếu tố gây nhiễu chưa được đo lường. Mặc dù nghiên cứu đã hiệu chỉnh theo các yếu tố quan trọng như tuổi và giới, nhưng chúng tôi chưa thu thập dữ liệu về các thuốc đang điều trị. Yếu tố này cùng với chế độ ăn, mức độ tuân thủ điều trị hoặc các bệnh đồng mắc vẫn có thể ảnh hưởng đến nồng độ glucose huyết lúc đói.

V. KẾT LUẬN

Tóm lại, nghiên cứu của chúng tôi trên quần thể bệnh nhân đái tháo đường típ 2 tại Việt Nam cho thấy đa hình rs9934336 của gen *SLC5A2* có mối liên quan với nồng độ glucose huyết lúc đói, qua đó gợi ý vai trò tiềm tàng của yếu tố di truyền này trong cơ chế điều hòa glucose máu. Tuy nhiên, do nghiên cứu có thiết kế cắt ngang mang tính quan sát, kết quả thu được chưa cho phép suy luận mối quan hệ nhân quả. Vì vậy, các nghiên cứu trong tương lai với cỡ mẫu lớn hơn, thiết kế dọc và phân tích tương tác gen - môi trường là cần thiết để xác nhận và làm rõ hơn ý nghĩa sinh học cũng như giá trị ứng dụng lâm sàng của phát hiện này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Klen J, Goričar K, Dolžan V. Genetic variability in sodium-glucose cotransporter 2 influences glycemic control and risk for diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Journal of medical biochemistry*. 2020; 39(3): 276-282. doi:10.2478/jomb-2019-0040.
2. Wright EM, Loo DD, Hirayama BA. Biology of human sodium glucose transporters. *Physiological reviews*. 2011; 91(2): 733-94. doi:10.1152/physrev.00055.2009.
3. Nguyen QT, Tran AV, Nguyen BT, Nguyen HT, Thai NTH, Phan HH. Lipid profile and apolipoprotein B serum levels in Vietnamese population with newly diagnosed elevated LDL-c and the association with the single nucleotide variant rs676210: A cross-sectional study. 2025; 9:e76850. doi:10.2196/76850.
4. Enigk U, Breitfeld J, Schleinitz D, et al. Role of genetic variation in the human sodium-glucose cotransporter 2 gene (SGLT2) in glucose homeostasis. *Pharmacogenomics*. 2011; 12(8): 1119-26. doi:10.2217/pgs.11.69.
5. Drexel H, Leihner A, Saely Christoph H, et al. Are SGLT2 polymorphisms linked to diabetes mellitus and cardiovascular disease? Prospective study and meta-analysis. *Bioscience Reports*. 2019; 39(8): 1-10. doi:10.1042/bsr20190299.
6. Committee ADAPP. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes care*. 2024; 48(Supplement_1): 27-49. doi:10.2337/dc25-S002.
7. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2. *Quyết định số 5481/QĐ-BYT*. 2020:1-77.
8. Chowdhury MZI, Turin TC. Variable selection strategies and its importance in clinical prediction modelling. *Family medicine*

and community health. 2020; 8(1): e000262. doi:10.1136/fmch-2019-000262.

9. Ughade S. Statistical modeling in epidemiologic research: Some basic concepts. *Clinical Epidemiology and Global Health*. 2013; 1(1): 32-36. doi:10.1016/j.cegh.2013.01.003.

10. Tonin G, Goričar K, Blagus T, Janež A, Dolžan V, Klen J. Genetic variability in

sodium-glucose cotransporter 2 and glucagon-like peptide 1 receptor effect on glycemic and pressure control in type 2 diabetes patients treated with SGLT2 inhibitors and GLP-1RA in the everyday clinical practice. *Frontiers in endocrinology*. 2025; 16: 1547920. doi:10.3389/fendo.2025.1547920.

Summary

ASSOCIATION OF THE *SLC5A2* RS9934336 POLYMORPHISM WITH FASTING PLASMA GLUCOSE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Given the critical role of genetic factors in glycemic control, this study investigated the association between the *SLC5A2* rs9934336 polymorphism and fasting plasma glucose (FPG) levels in Vietnamese patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). A cross-sectional study was conducted on 123 diagnosed T2DM patients at Phu Nhuan District Hospital from July 2025 to November 2025. The *SLC5A2* rs9934336 genotypes were identified using real-time polymerase chain reaction. FPG levels were compared across genotype groups, and multivariate linear regression was used to adjust for confounding factors. The frequencies of the GG, GA, and AA genotypes were 26.8%, 65.9%, and 7.3%, respectively. The GA+AA group exhibited significantly higher median FPG levels compared to the GG group ($p = 0.013$). In the multivariate regression analysis, each A allele was associated with a 10.3% increase in FPG levels after adjustment for confounders and False Discovery Rate (FDR) correction ($p = 0.018$). In conclusion, the *SLC5A2* rs9934336 polymorphism is associated with FPG levels in T2DM patients, suggesting a potential role in glycemic regulation via the SGLT2 transporter.

Keywords: rs9934336 polymorphism, *SLC5A2* gene, type 2 diabetes mellitus, association, fasting plasma glucose.