

ĐA HÌNH *PNPLA3* rs738409 VÀ HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA Ở NGƯỜI TRƯỞNG THÀNH VIỆT NAM KHÔNG MẮC MASLD

Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn[✉], Nguyễn Minh Hà
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Đa hình *PNPLA3* rs738409 (C>G) thúc đẩy gan nhiễm mỡ nhưng tác động hệ thống của nó ở những người không mắc bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD) vẫn chưa rõ ràng. Nghiên cứu này đánh giá mối liên quan giữa biến thể này và nguy cơ hội chứng chuyển hóa (HCCH) ở một đoàn hệ Việt Nam không mắc MASLD. Nghiên cứu cắt ngang trên 429 người trưởng thành không mắc MASLD hoặc viêm gan virus qua khám sức khỏe định kỳ. Kiểu gen rs738409 (CC, GC, GG) được xác định. HCCH được định nghĩa khi có ≥ 3 tiêu chí. Hồi quy logistic đa biến, hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính và BMI, được thực hiện để đánh giá mối liên quan. Tần số alen G là 35,1%. Tỷ lệ hiện mắc HCCH chung là 11,4% (15,1% ở CC, 8,5% ở GC và 10,0% ở GG). Trong mô hình trội (GC+GG so với CC), người mang alen G giảm đáng kể nguy cơ mắc HCCH (OR hiệu chỉnh = 0,40; KTC 95%: 0,20 – 0,83, $p = 0,014$). Các chỉ số thứ cấp như triglyceride-glucose (TyG) và men gan không khác biệt giữa các nhóm. Alen G của *PNPLA3* rs738409 có liên quan nghịch với nguy cơ mắc HCCH ở người không mắc MASLD, gợi ý hiện tượng phân ly chuyển hóa khi chưa tiến triển thành gan nhiễm mỡ.

Từ khóa: *PNPLA3*, hội chứng chuyển hóa, MASLD, phân ly chuyển hóa, Việt Nam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng chuyển hóa (HCCH) là một tập hợp các rối loạn bao gồm béo phì trung tâm, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp và kháng insulin, đóng vai trò là yếu tố nguy cơ hàng đầu đối với bệnh lý tim mạch và đái tháo đường típ 2.¹ Trong những thập kỷ gần đây, sự gia tăng tỷ lệ hiện mắc HCCH tại châu Á, đặc biệt là ở Việt Nam, đã trở thành một gánh nặng y tế công cộng cấp bách.² HCCH có mối liên hệ sinh lý bệnh học chặt chẽ với bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD), trong đó tình trạng tích tụ lipid tại gan và kháng insulin toàn thân thường đồng diễn và thúc đẩy lẫn nhau.¹

Tuy nhiên, tính sinh mỡ và các rối loạn

chuyển hóa không chỉ chịu ảnh hưởng bởi lối sống mà còn bị chi phối mạnh mẽ bởi các yếu tố di truyền.³ Biến thể đa hình nucleotide đơn rs738409 (C>G, thay thế isoleucine bằng methionine ở vị trí 148 [I148M]) trên gen *PNPLA3* (patatin-like phospholipase domain-containing 3) hiện được công nhận là yếu tố nguy cơ di truyền mạnh nhất đối với sự khởi phát và tiến triển của MASLD.⁴ Mặc dù, alen G của *PNPLA3* làm suy giảm khả năng thủy phân triglyceride tại gan, dẫn đến tình trạng gan nhiễm mỡ nghiêm trọng, nhiều bằng chứng dịch tễ học lại cho thấy một nghịch lý lâm sàng: những người mang alen này thường không biểu hiện tình trạng kháng insulin toàn thân tương xứng với mức độ nhiễm mỡ ở gan.⁵ Hiện tượng này được gọi là “sự phân ly chuyển hóa” (metabolic dissociation), gợi ý rằng biến thể *PNPLA3* có thể giữ lipid tại gan thay vì giải phóng vào tuần hoàn, qua đó có thể giảm phơi nhiễm lipid độc hại ở các mô ngoại vi.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hữu Ngọc Tuấn
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
Email: nhntuan@pnt.edu.vn

Ngày nhận: 16/03/2026

Ngày được chấp nhận: 31/03/2026

Đến nay, phần lớn các nghiên cứu về *PNPLA3* đều tập trung vào các quần thể đã được chẩn đoán MASLD hoặc có tiến triển xơ gan. Hiện chưa có nghiên cứu nào đánh giá trực tiếp mối liên quan giữa biến thể rs738409 và nguy cơ mắc HCCH ở những cá thể không mắc MASLD. Khoảng trống này đặc biệt quan trọng ở quần thể Việt Nam, vốn mang các đặc điểm nhân trắc học và hình thái béo phì khác biệt so với người phương Tây. Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá mối liên quan giữa đa hình *PNPLA3* rs738409 và nguy cơ mắc HCCH trong một đoàn hệ người trưởng thành Việt Nam không mắc MASLD thông qua các đợt khám sức khỏe định kỳ. Chúng tôi giả thuyết rằng trong bối cảnh không có tình trạng quá tải lipid tại gan, alen G có thể thể hiện những tác động hệ thống khác biệt lên các chỉ số chuyển hóa toàn thân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Quần thể nguồn bao gồm các nhân viên y tế và nhân viên hành chính từ Bệnh viện Nguyễn Tri Phương và Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch, những người đã tham gia khám sức khỏe nghề nghiệp thường niên.

Tiêu chuẩn lựa chọn: yêu cầu người tham gia phải có dữ liệu hợp lệ về kiểu gen *PNPLA3* rs738409. Các tiêu chuẩn loại trừ được áp dụng tuân tự nhằm loại bỏ những cá nhân có các tình trạng bệnh lý có thể gây nhiễu nghiêm trọng, cụ thể bao gồm: (1) Có chẩn đoán MASLD hoặc biểu hiện nhiễm mỡ gan trên siêu âm bụng (dấu hiệu gan tăng âm); (2) Nhiễm virus viêm gan B hoặc C; (3) Phụ nữ có thai; và (4) Các bệnh lý gan nền khác bao gồm viêm gan tự miễn, viêm gan do thuốc, bệnh gan do ứ sắt và bệnh gan ứ đồng.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu này là một phân tích thứ cấp,

thiết kế cắt ngang, sử dụng dữ liệu từ một đoàn hệ khám sức khỏe định kỳ tiến cứu. Mục tiêu chính của phân tích này là đánh giá mối liên quan giữa đa hình nucleotide đơn *PNPLA3* rs738409 (C>G) và nguy cơ mắc Hội chứng chuyển hóa (HCCH) ở người trưởng thành không mắc bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa (MASLD).

Quần thể nghiên cứu và chọn mẫu

Dữ liệu của đoàn hệ gốc được thu thập từ ngày 31/10/2022 đến ngày 21/12/2023. Trong giai đoạn này, tổng cộng 700 người tham gia đã được tuyển nhận cho các nghiên cứu chính. Đối với bản thảo thứ cấp này, một tập con phân tích gồm 429 người tham gia đã được trích xuất từ tập dữ liệu hiện có.

Thu thập dữ liệu và biến số

Tất cả các dữ liệu lâm sàng, nhân trắc học và cận lâm sàng được sử dụng trong phân tích này đều được thu thập từ cùng một đợt khám lâm sàng. Biến kết cục chính là sự hiện diện của HCCH, được xử lý như một biến nhị phân và định nghĩa theo tiêu chuẩn đồng thuận quốc tế 2009 (Harmonized Criteria) với ngưỡng vòng eo áp dụng cho dân số châu Á (có từ 3 trở lên trong 5 bất thường chuyển hóa: béo phì trung tâm, tăng triglyceride, giảm HDL-C, tăng huyết áp và tăng glucose máu lúc đói).

Kiểu gen của đa hình *PNPLA3* rs738409 được phân loại thành ba nhóm: CC (kiểu gen đại), GC (dị hợp tử) và GG (đồng hợp tử mang alen nguy cơ). Các biến số liên tục thứ cấp được đánh giá bao gồm nồng độ triglyceride, glucose, HDL-C, men gan (AST, ALT) và chỉ số Triglyceride-Glucose (TyG). Các biến số kiểm soát cốt lõi được đưa vào các mô hình đa biến bao gồm tuổi, giới tính và Chỉ số khối cơ thể (BMI) theo chuẩn người châu Á.

Phân tích thống kê

Các phân tích thống kê được thiết kế tuân thủ theo hướng dẫn STROBE dành cho các nghiên cứu quan sát. Đặc điểm ban đầu của

quần thể được tóm tắt cho toàn bộ đoàn hệ và phân tầng theo kiểu gen *PNPLA3*. Các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn (SD) và được so sánh bằng phân tích phương sai một chiều (ANOVA). Các biến phân loại được trình bày dưới dạng tần số (tỷ lệ phần trăm) và so sánh bằng kiểm định Chi-bình phương của Pearson.

Để giải quyết vấn đề dữ liệu bị khuyết ở một số biến số lâm sàng, phương pháp gán đơn dựa trên mô hình hồi quy đa biến (single imputation) đã được áp dụng nhằm bảo toàn cấu trúc tương quan gốc của tập dữ liệu. Nhằm đánh giá mối liên quan độc lập giữa đa hình *PNPLA3* rs738409 và nguy cơ mắc HCCH, các mô hình hồi quy logistic đa biến đã được xây dựng theo ba cấu trúc di truyền: mô hình trội (GC+GG so với CC), mô hình lặn (GG so với CC+GC) và mô hình alen (tính theo mức tăng của mỗi bản sao alen G), được hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính và BMI. Kết quả được báo cáo dưới dạng tỷ số số chênh đã hiệu chỉnh (Adjusted OR) cùng khoảng tin cậy (KTC) 95%. Hồi quy tuyến tính đa biến cũng được thực hiện để đánh giá tác động lên các kết cục thứ cấp. Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi giá trị $p < 0,05$. Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng ngôn ngữ lập trình Python. Cân bằng Hardy-Weinberg được

kiểm định bằng phép kiểm chi-bình phương (χ^2) cho toàn bộ quần thể nghiên cứu.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các nghiên cứu gốc cung cấp dữ liệu cho phân tích này đã được tiến hành tuân thủ nghiêm ngặt theo Tuyên ngôn Helsinki. Sự đồng ý tham gia nghiên cứu đã được thu thập từ tất cả những người tham gia. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh (Số 788/HĐĐĐ-ĐHYD); Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch (Số 859/TĐHYKPNT-HĐĐĐ); và Bệnh viện Nguyễn Tri Phương (Số 2572/NTP-HĐĐĐ).

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Sau khi áp dụng các tiêu chí loại trừ lâm sàng và thực hiện phép gán lập đơn lẻ cho các biến bị khuyết, tổng cộng 429 người tham gia không mắc MASLD đã được đưa vào phân tích cuối cùng (Bảng 1). Phân bố kiểu gen của đa hình *PNPLA3* rs738409 là 41,7% ($n = 179$) đối với CC, 46,6% ($n = 200$) đối với GC và 11,7% ($n = 50$) đối với GG, tương ứng với tần số alen G là 35,1%. Phân bố kiểu gen tuân theo cân bằng Hardy-Weinberg ($p > 0,05$).

Bảng 1. Đặc điểm nhân trắc, lâm sàng và sinh hóa ban đầu của đoàn hệ không mắc MASLD phân tầng theo kiểu gen *PNPLA3* rs738409

Đặc điểm lâm sàng	Tổng cộng (n = 429)	Kiểu gen CC (n = 179)	Kiểu gen GC (n = 200)	Kiểu gen GG (n = 50)	Giá trị p
Tuổi (năm)	36,9 \pm 9,2	37,3 \pm 8,9	36,8 \pm 9,5	36,2 \pm 8,9	0,759
Nữ giới, n (%)	310 (72,3%)	129 (72,1%)	149 (74,5%)	32 (64,0%)	0,332
BMI (kg/m ²)	22,0 \pm 2,7	22,0 \pm 2,5	22,0 \pm 2,9	22,3 \pm 2,3	0,770
Glucose (mmol/L)	5,1 \pm 0,8	5,1 \pm 0,9	5,1 \pm 0,9	5,0 \pm 0,6	0,504
Triglyceride (mmol/L)	1,1 \pm 0,8	1,2 \pm 0,9	1,1 \pm 0,8	1,1 \pm 0,8	0,565
HDL-C (mmol/L)	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,3	1,2 \pm 0,2	0,908

Đặc điểm lâm sàng	Tổng cộng (n = 429)	Kiểu gen CC (n = 179)	Kiểu gen GC (n = 200)	Kiểu gen GG (n = 50)	Giá trị p
AST (IU/L)	21,1 ± 8,6	21,1 ± 10,1	21,0 ± 7,6	22,0 ± 6,6	0,733
ALT (IU/L)	19,2 ± 14,8	18,9 ± 16,6	18,9 ± 13,4	21,1 ± 13,5	0,626
Chỉ số TyG	8,3 ± 0,6	8,3 ± 0,6	8,2 ± 0,6	8,2 ± 0,6	0,371
Số lượng tiêu chí HCCH	1,2 ± 1,0	1,3 ± 1,1	1,2 ± 1,0	1,0 ± 0,9	0,278
Hiện mắc HCCH, n (%)	49 (11,4%)	27 (15,1%)	17 (8,5%)	5 (10,0%)	0,125

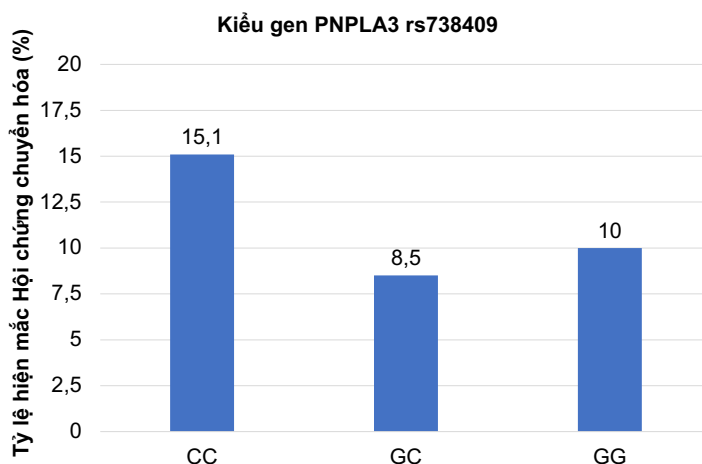
Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn (SD) đối với các biến liên tục và dưới dạng tần số n (%) đối với các biến phân loại. So sánh giữa các nhóm được thực hiện bằng phân tích phương sai một chiều (ANOVA) cho dữ liệu liên tục và kiểm định Chi-bình phương (Chi-square) của Pearson cho dữ liệu phân loại

MASLD, bệnh gan nhiễm mỡ liên quan đến rối loạn chuyển hóa; BMI, chỉ số khối cơ thể; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; TyG, chỉ số triglyceride-glucose; HCCH, hội chứng chuyển hóa

Đoàn hệ nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 36,9 ± 9,2 tuổi và chủ yếu là nữ giới (72,3%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm kiểu gen về tuổi (p = 0,759), giới tính (p = 0,332), BMI (p = 0,770) hoặc nồng độ men

gan ban đầu (AST, p = 0,733; ALT, p = 0,626), cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đặc điểm nền giữa các nhóm kiểu gen.

2. Mối liên quan giữa kiểu gen *PNPLA3* rs738409 và Hội chứng chuyển hóa



Biểu đồ 1. Tỷ lệ hiện mắc hội chứng chuyển hóa (HCCH) theo kiểu gen *PNPLA3* rs738409 trong đoàn hệ không mắc MASLD

Biểu đồ cột minh họa tỷ lệ phần trăm chưa hiệu chỉnh của các cá nhân có ≥ 3 tiêu chí chuyển hóa, phân tầng theo các biến thể kiểu gen đại (CC), dị hợp tử (GC) và đồng hợp tử (GG). Các nhãn dữ liệu chỉ ra tỷ lệ hiện mắc tuyệt đối

Tỷ lệ hiện mắc HCCH trong quần thể nghiên cứu là 11,4%. Tỷ lệ hiện mắc HCCH có xu hướng khác nhau giữa các nhóm kiểu gen, mặc dù sự khác biệt chưa đạt ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến ($p = 0,125$), với tỷ lệ mắc là 15,1% ở nhóm CC, giảm xuống còn

8,5% và 10,0% tương ứng ở các nhóm GC và GG (Biểu đồ 1).

Để đánh giá xu hướng tỷ lệ nghịch này một cách chặt chẽ, các mô hình hồi quy logistic chưa hiệu chỉnh và đã hiệu chỉnh đa biến đã được thực hiện (Bảng 2).

Bảng 2. Các mô hình hồi quy logistic chưa hiệu chỉnh và đã hiệu chỉnh đa biến đánh giá mối liên quan giữa đa hình *PNPLA3* rs738409 và nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa

Mô hình di truyền	OR đã hiệu chỉnh (KTC 95%)*	Giá trị p
Trội (GC+GG so với CC)	0,40 (0,20 – 0,83)	0,014
Lặn (GG so với CC+GC)	0,62 (0,20 – 1,92)	0,404
Alen G	0,54 (0,31 – 0,94)	0,029

HCCH được định nghĩa là sự hiện diện của ≥ 3 tiêu chí chuyển hóa. *Đã hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính và chỉ số khối cơ thể (BMI)

Sau khi kiểm soát các yếu tố nhiễu gồm tuổi, giới tính và BMI, mô hình di truyền trội (GC+GG so với CC) cho thấy việc mang alen G có liên quan đến sự sụt giảm có ý nghĩa thống kê về nguy cơ mắc HCCH (OR đã hiệu chỉnh = 0,40; KTC 95%: 0,20–0,83; $p = 0,014$). Phân tích đáp

ứng liều alen cũng xác nhận một mối liên quan bảo vệ đáng kể tương ứng với mỗi mức tăng của alen G (OR đã hiệu chỉnh = 0,54; KTC 95%: 0,31–0,94; $p = 0,029$). Mô hình di truyền lặn không đạt được ý nghĩa thống kê ($p = 0,404$).

3. Các kết cục chuyển hóa và gan thứ cấp

Bảng 3. Hồi quy tuyến tính đa biến đánh giá ảnh hưởng của mô hình trội *PNPLA3* rs738409 (tình trạng mang alen G) lên các kết cục chuyển hóa và chức năng gan thứ cấp

Chỉ số sinh hóa	Hệ số Beta đã hiệu chỉnh (KTC 95%)†	Giá trị p
Triglyceride (mmol/L)	-0,078 (-0,226 đến 0,070)	0,301
Glucose (mmol/L)	-0,048 (-0,203 đến 0,108)	0,546
HDL-C (mmol/L)	0,012 (-0,036 đến 0,059)	0,632
Chỉ số TyG	-0,071 (-0,172 đến 0,030)	0,167
AST (IU/L)	0,171 (-1,441 đến 1,782)	0,835
ALT (IU/L)	0,468 (-2,190 đến 3,125)	0,730

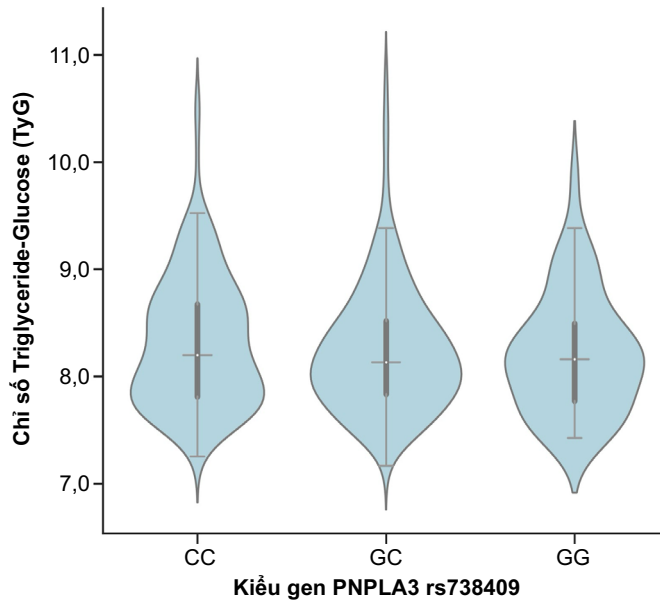
Hệ số Beta (β) đại diện cho sự khác biệt trung bình của kết cục liên tục tương ứng liên quan đến sự hiện diện của ≥ 1 bản sao alen G (GC hoặc GG) so với kiểu gen hoang dại (CC), đã hiệu chỉnh theo tuổi, giới tính và BMI

Để xác định xem đa hình *PNPLA3* có tác động đơn lẻ lên từng thông số cụ thể độc lập với ngưỡng chẩn đoán tổng hợp của HCCH hay không, các mô hình hồi quy tuyến tính đa biến đã được thực hiện, tập trung vào tình trạng

mang alen G theo mô hình trội. Phân tích cho thấy không có mối liên quan đáng kể nào giữa việc mang alen G và các biến liên tục đơn lẻ, bao gồm triglyceride huyết thanh ($\beta = -0,078$; $p = 0,301$), glucose lúc đói ($\beta = -0,048$; $p = 0,546$),

hoặc HDL-C ($\beta = 0,012$; $p = 0,632$). Đáng chú ý, phân bố của chỉ số Triglyceride-Glucose (TyG) - một đại lượng thay thế đáng tin cậy cho tình

trạng kháng insulin toàn thân - không có sự khác biệt đáng kể giữa các kiểu gen *PNPLA3* ($\beta = -0,071$; $p = 0,167$) (Bảng 3) (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2. Phân bố chỉ số Triglyceride-Glucose (TyG) phân tầng theo kiểu gen *PNPLA3* rs738409

Biểu đồ violin thể hiện mật độ và phân bố trong khoảng từ phân vị (các đường từ phân vị bên trong) của chỉ số TyG, một đại lượng thay thế cho tình trạng kháng insulin, giữa các nhóm kiểu gen. Không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm ($p = 0,371$)

Biến thể di truyền này cũng không liên quan đến sự gia tăng nồng độ men gan trong đoàn hệ không mắc MASLD này. Điều này củng cố hiện tượng phân ly chuyển hóa, trong đó sự hiện diện của alen *PNPLA3* rs738409 G không thúc đẩy tình trạng kháng insulin toàn thân hay làm suy giảm chuyển hóa ngoài gan ở những bệnh nhân không có biểu hiện rõ ràng của bệnh gan nhiễm mỡ.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đã cung cấp những phát hiện mới về vai trò của biến thể *PNPLA3* rs738409 đối với nguy cơ mắc HCCH ở người trưởng thành Việt Nam không mắc MASLD. Kết quả đáng chú ý nhất là mối liên quan nghịch đảo có ý nghĩa thống kê giữa alen

G và HCCH. Theo mô hình di truyền trội, những người mang ít nhất một bản sao của alen G (GC hoặc GG) có nguy cơ mắc HCCH giảm tới 60% so với những người mang kiểu gen đại CC (OR hiệu chỉnh = 0,40; $p = 0,014$), độc lập với các yếu tố nhiễu về tuổi, giới tính và chỉ số BMI.

Phát hiện này ban đầu có vẻ đi ngược lại với quan niệm truyền thống coi alen G là một yếu tố nguy cơ chuyển hóa. Tuy nhiên, nó hoàn toàn phù hợp với cơ sở sinh lý bệnh học của hiện tượng “phân ly chuyển hóa” đã được đề cập trong các y văn gần đây.⁶ Enzyme *PNPLA3* I148M bị suy giảm chức năng thủy phân, dẫn đến việc giữ lại các giọt lipid bên trong tế bào gan. Ở những cá thể chưa tiến triển thành MASLD, cơ chế giữ lipid tại gan được giả thuyết có thể hoạt động như một hệ thống đệm, làm

giảm sự giải phóng các acid béo tự do (FFA) và các chất chuyển hóa lipid độc hại vào tuần hoàn chung. Theo giả thuyết này, sự giảm giải phóng lipid vào tuần hoàn có thể hạn chế tình trạng nhiễm độc lipid ở mô ngoại vi và góp phần bảo tồn độ nhạy insulin toàn thân.

Đồng thuận với cơ chế này, phân tích hồi quy tuyến tính của chúng tôi trên các kết cục thứ cấp không ghi nhận bất kỳ sự gia tăng nào về chỉ số TyG hay nồng độ triglyceride huyết thanh ở những người mang alen G. Một số nghiên cứu quy mô lớn tại châu Á và châu Âu cũng đã báo cáo rằng bệnh nhân MASLD mang alen G của *PNPLA3* có nguy cơ mắc đái tháo đường típ 2 và các biến cố tim mạch thấp hơn so với những bệnh nhân MASLD không mang đột biến này.^{7,8} Nghiên cứu của chúng tôi mở rộng quan điểm này bằng cách gợi ý rằng mối liên quan bảo vệ này có thể được quan sát ở cấp độ cận lâm sàng, trước khi sự tích tụ mỡ ở gan đạt đến ngưỡng chẩn đoán MASLD. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng tác động của biến thể *PNPLA3* có thể phụ thuộc vào bối cảnh chuyển hóa, và một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng hiệu ứng bảo vệ này chỉ rõ rệt ở những cá thể có rối loạn chuyển hóa nền.

Mặc dù có những điểm mạnh về thiết kế khi loại trừ nghiêm ngặt các yếu tố nhiễu về gan, nghiên cứu này vẫn tồn tại một số hạn chế. Thiết kế cắt ngang giới hạn khả năng xác định mối quan hệ nhân quả theo thời gian. Mặc dù cỡ mẫu đủ để phát hiện hiệu ứng theo mô hình trội, nhưng lại hạn chế sức mạnh thống kê để đánh giá các tác động đa hình lặn (nhóm GG). Việc thiếu các dữ liệu đánh giá trực tiếp độ nhạy insulin cũng yêu cầu chúng tôi phải phụ thuộc vào các chỉ số gián tiếp như TyG. Ngoài ra, nghiên cứu chưa kiểm soát được một số yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn như chế độ ăn uống, mức độ hoạt động thể chất và tình trạng kinh tế xã hội. Quần thể nghiên cứu chỉ bao gồm nhân viên y tế và hành chính tại hai cơ sở ở

TP. Hồ Chí Minh, do đó kết quả cần được thận trọng khi khái quát hóa cho dân số Việt Nam nói chung.

V. KẾT LUẬN

Đa hình *PNPLA3* rs738409 có liên quan nghịch với nguy cơ mắc HCCH ở người trưởng thành Việt Nam không mắc MASLD. Phát hiện này nhấn mạnh sự phức tạp của hệ gen chuyển hóa, trong đó một alen nguy cơ gây tổn thương cấu trúc gan lại có thể liên quan đến sự thay đổi các chỉ số chuyển hóa ngoại vi, có thể thông qua cơ chế tái phân bố lipid. Trong thực hành lâm sàng, việc giải mã gen *PNPLA3* tại các đợt khám sức khỏe định kỳ có thể giúp phân tầng rủi ro chính xác hơn, gợi ý rằng những bệnh nhân không mang alen G (kiểu gen CC) thực chất có thể đòi hỏi sự giám sát chặt chẽ hơn về các biến cố chuyển hóa toàn thân. Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu tiến cứu với cỡ mẫu lớn hơn và đa trung tâm để xác nhận phát hiện này trước khi đưa ra khuyến cáo lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hamooya BM, Siame L, Muchaili L, et al. Metabolic syndrome: epidemiology, mechanisms, and current therapeutic approaches. *Front Nutr.* 2025;12:1661603. doi:10.3389/fnut.2025.1661603
2. Vu LTH, Bui QTT, Khuong LQ, 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. *Front Public Health.* 2022;10:1045202. doi:10.3389/fpubh.2022.1045202
3. Chen V, Brady G. Recent advances in MASLD genetics: Insights into disease mechanisms and the next frontiers in clinical application. *Hepatol Commun.* 2024;8(12):e0618. doi:10.1097/HC9.0000000000000618

4. Souza M, Al-Sharif L, Diaz I, et al. Global Epidemiology and Implications of *PNPLA3* I148M Variant in Metabolic Dysfunction–Associated Steatotic Liver Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2025/05/01/ 2025;15(3):102495. doi:https://doi.org/10.1016/j.jceh.2024.102495

5. Westcott FA, Nagarajan SR, Parry SA, et al. Dissociation between liver fat content and fasting metabolic markers of selective hepatic insulin resistance in humans. *European Journal of Endocrinology*. 2024;191(4):463-472. doi:10.1093/ejendo/lvae123

6. Roy A, Paul I, Chakraborty P, et al. Unlocking the influence of *PNPLA3* mutations on

lipolysis: Insights into lipid droplet formation and metabolic dynamics in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 2025/03/01/ 2025;1869(3):130766. doi:https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2025.130766

7. Xia M, Lin HD, Chen LY, et al. The *PNPLA3* rs738409 C>G variant interacts with changes in body weight over time to aggravate liver steatosis, but reduces the risk of incident type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019;62(4):644-654. doi:10.1007/s00125-018-4805-x

8. Yki-Järvinen H, Luukkonen PK. Function of *PNPLA3* I148M—Lessons From In Vivo Studies in Humans. *Liver Int*. 2025;45(4):e70047. doi:10.1111/liv.70047

Summary

***PNPLA3* rs738409 POLYMORPHISM AND METABOLIC SYNDROME IN NON-MASLD VIETNAMESE ADULTS**

The *PNPLA3* rs738409 (C>G) polymorphism drives hepatic steatosis, but its systemic effects in individuals without metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) remain unclear. We investigated the association between this variant and metabolic syndrome (MetS) risk in a non-MASLD Vietnamese cohort. A cross-sectional analysis included 429 adults without MASLD or viral hepatitis undergoing routine health examinations. The rs738409 genotype (CC, GC, GG) was determined. MetS was defined as presenting ≥ 3 metabolic criteria. Multivariable logistic regression, adjusted for age, sex, and BMI, was performed to evaluate the genotypic effect on MetS risk. The G-allele frequency was 35.1%. The overall MetS prevalence was 11.4% (15.1% in CC, 8.5% in GC, and 10.0% in GG). In the dominant genetic model (GC+GG vs. CC), G-allele carriers exhibited a significantly reduced risk of MetS (adjusted OR = 0.40; 95% CI: 0.20 – 0.83, $p = 0.014$). Secondary continuous markers, including the triglyceride-glucose (TyG) index and hepatic transaminases, showed no significant variations across genotypes. The *PNPLA3* rs738409 G allele is inversely associated with MetS risk in non-MASLD adults. This suggests a metabolic dissociation phenomenon, wherein the variant does not precipitate systemic insulin resistance in the absence of steatosis.

Keywords: *PNPLA3*, metabolic syndrome, MASLD, metabolic dissociation, Vietnam.