

ĐA HÌNH rs854560 GEN *PON1* VÀ KẾT CỤC NỘI VIỆN Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 MẮC ĐỘT QUY THIẾU MÁU NÃO: NGHIÊN CỨU BỆNH-CHỨNG

Phan Thị Bé^{1,✉}, Ngô Văn Truyền¹, Cao Thị Tài Nguyên¹
Nguyễn Văn Hoàng², Nguyễn Đình Quang³

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Bệnh viện Đa khoa Long An

³Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai

Đa hình rs854560 gen *PON1* có thể ảnh hưởng hoạt tính paraoxonase-1 và liên quan bệnh lý mạch máu qua cơ chế stress oxy hóa. Tuy nhiên vai trò của biến thể này trong đột quy thiếu máu não (ĐQTMN) ở người bệnh đái tháo đường típ 2 (ĐTĐ) vẫn chưa rõ. Nghiên cứu bệnh-chứng trên 118 người bệnh ĐTĐ típ 2 tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai (09/2025 – 12/2025) gồm 58 người bệnh ĐQTMN và 60 người bệnh không đột quy. Ở nhóm ĐQTMN, tỷ lệ kiểu gen AA, AT, TT lần lượt 94,8%, 1,7%, 3,4%, tần số alen A 95,7%. Phân bố kiểu gen và alen không khác biệt giữa hai nhóm và không liên quan nguy cơ ĐQTMN. Trong nhóm ĐQTMN, tỷ lệ chuyển dạng xuất huyết và biến cố gộp cao hơn ở người bệnh mang AT/TT so với AA. Hồi quy logistic Firth đa biến cho thấy mỗi alen T làm tăng tỷ số chênh của biến cố gộp nội viện lên 4,2 lần (KTC 95%: 1,21 – 19,03; $p = 0,025$). Kết quả cho thấy đa hình rs854560 gen *PON1* không liên quan nguy cơ ĐQTMN nhưng gợi ý có thể liên quan với biến cố nội viện ở người bệnh ĐQTMN trên nền ĐTĐ típ 2.

Từ khóa: Đa hình rs854560, gen *PON1*, biến cố nội viện, đột quy thiếu máu não, đái tháo đường típ 2.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đột quy thiếu máu não (ĐQTMN) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn tật trên toàn thế giới. Trong những thập kỷ gần đây, gánh nặng bệnh tật do đột quy tiếp tục gia tăng, không chỉ về tỷ lệ mắc mới mà còn về số trường hợp tử vong và sống sót với di chứng kéo dài.¹ Trong các yếu tố nguy cơ của đột quy, đái tháo đường típ 2 ngày càng được ghi nhận là yếu tố nguy cơ độc lập, đồng thời liên quan đến mức độ nặng, biến chứng và tiên lượng kém hơn sau đột quy so với người không mắc bệnh.²

Về mặt sinh bệnh học, đái tháo đường típ 2

thúc đẩy quá trình xơ vữa động mạch thông qua stress oxy hóa, viêm mạn tính, rối loạn chức năng nội mô và tổn thương vi tuần hoàn, từ đó làm gia tăng nguy cơ tổn thương mạch máu não.³ Enzyme paraoxonase-1 (*PON1*) là thành phần gắn với HDL, có vai trò chống oxy hóa và ức chế quá trình oxy hóa LDL, qua đó góp phần bảo vệ thành mạch.⁴ Hoạt tính *PON1* chịu ảnh hưởng bởi nhiều biến thể di truyền, trong đó L55M (rs854560) được lựa chọn trong nghiên cứu này vì biến thể này đã được ghi nhận liên quan đến nồng độ và hoạt tính enzyme *PON1*, từ đó có thể tác động đến stress oxy hóa và bệnh lý mạch máu.^{4,5} So với Q192R, đa hình L55M được quan tâm trong bối cảnh phản ánh thay đổi mức biểu hiện enzyme và có ý nghĩa đối với cơ chế bệnh sinh liên quan xơ vữa.

Mặc dù mối liên quan giữa đa hình L55M của gen *PON1* và các bệnh lý tim mạch đã

Tác giả liên hệ: Phan Thị Bé

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: bphan1701@gmail.com

Ngày nhận: 26/03/2026

Ngày được chấp nhận: 15/04/2026

được khảo sát ở nhiều quần thể, kết quả giữa các nghiên cứu còn chưa thống nhất. Các dữ liệu di truyền học cho thấy có sự khác biệt đáng kể về phân bố alen giữa các chủng tộc. Trong quần thể Đông Á, alen biến thể M (tương ứng alen T) của đa hình L55M có tần số rất thấp, thường dưới 5%, thấp hơn rõ rệt so với các quần thể châu Âu và Mỹ Latin.⁶ Sự khác biệt này làm hạn chế khả năng ngoại suy kết quả từ các nghiên cứu quốc tế sang quần thể người Việt Nam. Phần lớn các nghiên cứu trước đây chủ yếu tập trung đánh giá mối liên quan giữa đa hình này với nguy cơ mắc bệnh, trong khi dữ liệu về đặc điểm đa hình trên người bệnh đái tháo đường típ 2 và khả năng liên quan với diễn tiến nội viện sau ĐQTMN vẫn còn hạn chế. Tại Việt Nam, hiện chưa có nghiên cứu nào khảo sát vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm khảo sát đặc điểm đa hình rs854560 của gen *PON1*, đánh giá mối liên quan giữa đa hình này với ĐQTMN ở người bệnh đái tháo đường típ 2 và bước đầu thăm dò mối liên quan giữa đa hình này với biến cố nội viện trong nhóm người bệnh đột quy.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Người bệnh đái tháo đường típ 2 tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai từ tháng 9/2025 đến tháng 12/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- *Nhóm bệnh*: Người bệnh có tiền sử ĐTĐ típ 2 được chẩn đoán tiêu chuẩn Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ năm 2024.⁷ Người bệnh thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán ĐQTMN cấp trên lâm sàng và có bằng chứng hình ảnh học xác nhận bằng chụp cắt lớp vi tính sọ não hoặc cộng hưởng từ sọ não.⁸

- *Nhóm chứng*: Người bệnh đái tháo đường típ 2 quản lý ngoại trú tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai trong cùng thời gian nghiên cứu,

không có tiền sử và không có biểu hiện ĐQTMN tại thời điểm nghiên cứu.

- Người bệnh đủ 18 tuổi trở lên. Người bệnh đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Người bệnh đột quy do xuất huyết não.
- Người bệnh ĐTĐ típ 1.
- Mắc các loại ung thư đang tiến triển hoặc các bệnh lý nội khoa nặng.
- Người bệnh đang mang thai.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu bệnh-chứng không ghép cặp.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, tất cả người bệnh thỏa tiêu chuẩn lựa chọn và không nằm trong tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu. Thực tế, trong quá trình thực hiện nghiên cứu chúng tôi tuyển chọn được 58 người bệnh nhóm bệnh và 60 người bệnh nhóm chứng.

Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể [BMI], thời gian khởi phát triệu chứng đến khi nhập viện (giờ), điểm NIHSS lúc nhập viện, glucose máu lúc vào viện (mmol/L), HbA1c (%).

Đặc điểm đa hình rs854560 gen *PON1*: Mô tả tần số kiểu gen AA, AT, TT (%). Mô tả tần số alen A và alen T (%).

Biến cố nội viện: tử vong, nhồi máu chuyển dạng xuất huyết, nhập ICU. Biến cố gộp được định nghĩa khi người bệnh có một trong các kết cục xấu gồm tử vong, nhồi máu chuyển dạng xuất huyết và nhập ICU.⁹

Phương pháp thu thập số liệu: Số liệu được thu thập bằng phiếu thu thập số liệu và dụng cụ thăm khám lâm sàng. Xét nghiệm đa hình gen được thực hiện tại phòng nghiên cứu, Bộ môn Hóa - Sinh, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ. Mỗi đối tượng nghiên cứu được lấy 2 mL máu ngoại vi và bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi chiết tách. DNA tổng số được chiết

tách từ tế bào bạch cầu bằng bộ kit TopPURE® Blood DNA extraction kit (ABT, Việt Nam). Độ tinh sạch và nồng độ DNA được đánh giá bằng máy quang phổ NanoDrop 2000 (Thermo Scientific, Hoa Kỳ). Đa hình rs854560 gen *PON1* được xác định bằng kỹ thuật tetra-arms PCR. Trong đó, hai mỗi trong gồm mỗi trong xuôi đặc hiệu alen T có trình tự TCCATTAGGCAGTATCTCTAT và mỗi trong ngược đặc hiệu alen A có trình tự AGAACTGGCTCTGAAGTCT. Hai mỗi ngoài gồm mỗi ngoài xuôi có trình tự 5'-ATGATCATAATTATAGCACAAAGTGT-3' và mỗi ngoài ngược có trình tự 5'-AAATGAAAGAATGAATTATTCTGA-3'. Sản phẩm PCR có kích thước đặc hiệu 182 bp đối với alen T, 230 bp đối với alen A và 369 bp đối với cặp mỗi ngoài làm đối chứng nội. Chu trình nhiệt gồm biến tính ban đầu ở 95°C trong 5 phút, tiếp theo 35 chu kỳ gồm 95°C trong 30 giây, 53°C trong 30 giây và 72°C trong 40 giây, sau đó kéo dài cuối ở 72°C trong 7 phút và giữ ở 15°C. Sản phẩm PCR được điện di trên gel agarose 1,5% với thang chuẩn DNA 100 bp ở điện áp 200 V trong 30 phút, sau đó quan sát và chụp ảnh gel. Kiểu gen AA được xác định khi xuất hiện hai băng 369 bp và 230 bp, kiểu gen TT khi xuất hiện hai băng 369 bp và 182 bp, trong khi kiểu gen AT khi xuất hiện đồng thời ba băng 369 bp, 230 bp và 182 bp. Để bảo đảm độ tin cậy của kết quả, 10% số mẫu có kiểu gen đại diện được lựa chọn để giải trình tự Sanger xác nhận.

Phương pháp xử lý số liệu: Số liệu được làm sạch, mã hóa và phân tích bằng phần mềm R phiên bản 4.5.0. Các biến định tính được trình bày dưới dạng tần số và tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được kiểm tra phân phối bằng phép kiểm Kolmogorov-Smirnov. Các biến có phân phối chuẩn được trình bày dưới

dạng trung bình (TB) \pm độ lệch chuẩn (ĐLC), trong khi các biến không có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung vị (Q1 – Q3). So sánh giữa hai nhóm được thực hiện bằng kiểm định t Student đối với biến định lượng có phân phối chuẩn, kiểm định Mann-Whitney đối với biến định lượng không có phân phối chuẩn và kiểm định Chi-square hoặc Fisher's exact đối với biến định tính khi thích hợp. Cân bằng Hardy-Weinberg được kiểm tra bằng Fisher's exact. Phân tích hồi quy logistic Firth đơn biến và đa biến được sử dụng để đánh giá mối liên quan giữa đa hình rs854560 với nguy cơ ĐQTMN và biến cố nội viện, nhằm hạn chế sai lệch ước lượng trong bối cảnh cỡ mẫu nhỏ và tần suất alen hiếm. Các kết quả hồi quy được trình bày bằng tỷ số chênh (OR), khoảng tin cậy (KTC) 95% và giá trị p. Ngưỡng ý nghĩa thống kê được xác định là $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận và thông qua bởi Hội đồng Đạo đức Y sinh trường Đại học Y Dược Cần Thơ, số 25.192.HV/PCT-HĐĐĐ ngày 30 tháng 06 năm 2025.

III. KẾT QUẢ

Từ tháng 9/2025 đến tháng 12/2025, chúng tôi tuyển chọn được 58 người bệnh nhóm bệnh và 60 người bệnh nhóm chứng tham gia nghiên cứu. Kết quả phân tích ghi nhận trong Bảng 1.

So sánh giữa nhóm bệnh và nhóm chứng cho thấy thời gian mắc đái tháo đường típ 2 và nồng độ glucose khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p < 0,001$). Phân bố kiểu gen và alen của đa hình rs854560 tương tự giữa hai nhóm theo các mô hình đồng trội, trội, lặn và alen cũng như các ước lượng tỷ số chênh đều không gợi ý mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ đột quỵ thiếu máu não

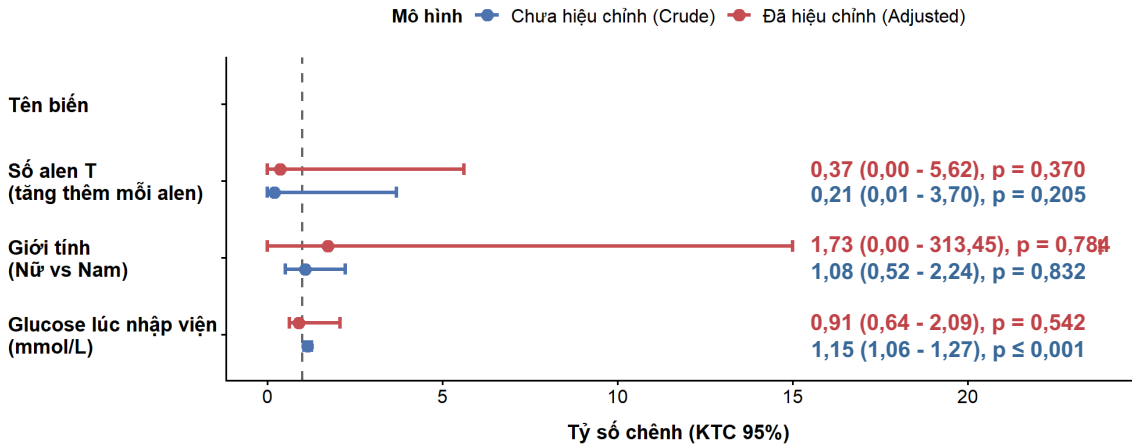
Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm bệnh và nhóm chứng

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 58)	Nhóm chứng (n = 60)	OR (KTC 95%)	Giá trị p
Tuổi, năm	62,74 ± 12,40	62,12 ± 11,71	-	0,779 ^b
Nữ	34 (58,6%)	34 (56,7%)	-	0,854 ^a
BMI, kg/m ²	23,23 (21,10 – 25,19)	23,76 (22,47 – 25,17)	-	0,373 ^c
Thời gian mắc ĐTD típ 2, năm	4,00 (0,50 – 11,00)	11,00 (6,00 – 18,25)	-	< 0,001 ^c
Glucose, mmol/L	11,68 (7,95 – 15,74)	7,69 (6,67 – 9,67)	-	< 0,001 ^c
HbA1c, %	8,39 (7,16 – 9,80)	8,02 (6,90 – 9,21)	-	0,235 ^c
Mô hình đồng trội				
AA	55 (94,8%)	56 (93,3%)	-	
AT	1 (1,7%)	2 (3,3%)	0,51 (0,01 – 10,10)	1,000 ^a
TT	2 (3,4%)	2 (3,3%)	1,02 (0,07 – 14,50)	
Mô hình trội				
AA	55 (94,8%)	56 (93,3%)	-	
AT+TT	3 (5,2%)	4 (6,7%)	0,77 (0,11 – 4,75)	1,000 ^a
Mô hình lặn				
AA+AT	56 (96,6%)	58 (96,7%)	-	
TT	2 (3,4%)	2 (3,3%)	1,04 (0,07 – 14,73)	1,000 ^a
Mô hình alen				
A	111 (95,7%)	114 (95,0%)	-	
T	5 (4,3%)	6 (5,0%)	0,86 (0,20 – 3,48)	1,000 ^a
Kiểm định HWE	< 0,001 ^a	0,003 ^a	-	-

^aKiểm định Fisher's exact, ^bKiểm định t Student, ^cKiểm định Mann-Whitney

Sau hiệu chỉnh bằng hồi quy logistic Firth đa biến, đa hình rs854560 của gen *PON1* không liên quan với nguy cơ đột quy ở người bệnh đái

tháo đường (p = 0,381). Trong khi glucose lúc nhập viện có liên quan với nguy cơ đột quy với p < 0,001 (Biểu đồ 1).



Biểu đồ 1. Hồi quy Firth's logistic liên quan giữa đa hình rs854560 gen *PON1* và nguy cơ mắc đột quỵ ở người bệnh đái tháo đường

Bảng 2. Đặc điểm chung theo kiểu gen của đa hình rs854560 gen *PON1* ở nhóm bệnh

Đặc điểm		Tổng (n = 58)	AA (n = 55)	AT/TT (n = 3)	Giá trị p
Tuổi, năm	TB ± ĐLC	62,74 ± 12,40	62,44 ± 12,50	68,33 ± 10,69	0,443 ^b
Nữ giới	n (%)	34 (58,6)	33 (60,0)	1 (33,3)	0,564 ^a
BMI, kg/m ²	TV (Q1 – Q3)	23,23 (21,10 – 25,19)	23,31 (21,16 – 25,12)	21,87 (20,67 – 23,91)	0,661 ^c
Thời gian đến viện, giờ	TV (Q1 – Q3)	7,00 (6,00 – 24,00)	7,00 (6,00 – 24,00)	6,00 (4,00 – 39,00)	0,750 ^c
Điểm NIHSS ban đầu	TB ± ĐLC	6,14 ± 3,50	5,96 ± 3,32	9,33 ± 6,03	0,443 ^b
Glucose lúc vào viện, mmol/L	TV (Q1 – Q3)	11,68 (7,95 – 15,74)	11,69 (7,97 – 15,50)	9,34 (7,82 – 13,24)	0,598 ^c
HbA1c, %	TV (Q1 – Q3)	8,39 (7,16 – 9,80)	8,39 (7,18 – 9,80)	6,97 (6,38 – 8,66)	0,419 ^c

^aKiểm định Fisher's exact, ^bKiểm định t Student, ^cKiểm định Mann-Whitney

Kết quả phân tích cho thấy, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm kiểu gen về tuổi, giới tính, BMI, thời gian đến viện, điểm NIHSS ban đầu, glucose lúc vào viện và HbA1c với tất cả các giá trị p đều > 0,05. Nhóm AT/TT có xu hướng tuổi trung bình và điểm NIHSS ban đầu cao hơn so với nhóm

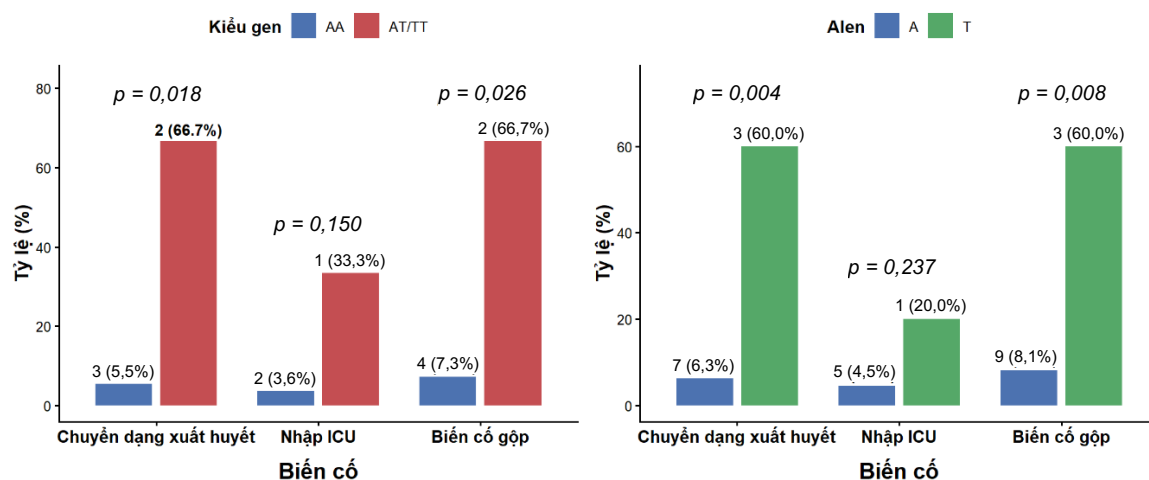
AA, tuy nhiên sự khác biệt này chưa đạt ý nghĩa thống kê.

Khi so sánh giữa 2 alen, nhóm mang alen T có xu hướng tuổi trung bình và điểm NIHSS ban đầu cao hơn so với nhóm mang alen A, tuy nhiên sự khác biệt này không đạt ý nghĩa thống kê (p > 0,05) (Bảng 3).

Bảng 3 Đặc điểm chung theo kiểu alen của đa hình rs854560 gen *PON1* ở nhóm bệnh

Đặc điểm		Tổng (n = 116)	Alen A (n = 111)	Alen T (n = 5)	p
Tuổi, năm	TB ± ĐLC	62,74 ± 12,34	62,55 ± 12,44	67,00 ± 10,05	0,386 ^b
Nữ giới	n (%)	68 (58,6)	67 (60,4)	1 (20,0)	0,158 ^a
BMI, kg/m ²	TV (Q1 – Q3)	23,23 (21,05 – 25,26)	23,31 (21,16 – 25,12)	21,87 (19,47 – 25,95)	0,659 ^c
Thời gian đến viện, giờ	TV (Q1 – Q3)	7,00 (6,00 – 24,00)	7,00 (6,00 – 24,00)	6,00 (2,00 – 72,00)	0,790 ^c
Điểm NIHSS ban đầu	TB ± ĐLC	6,14 ± 3,49	6,05 ± 3,40	8,20 ± 5,17	0,443 ^b
Glucose lúc vào viện, mmol/L	TV (Q1 – Q3)	11,68 (7,92 – 15,97)	11,69 (7,97 – 15,50)	9,34 (6,30 – 17,14)	0,563 ^c
HbA1c, %	TV (Q1 – Q3)	8,39 (7,16 – 9,80)	8,39 (7,18 – 9,80)	6,97 (6,97 – 10,36)	0,563 ^c

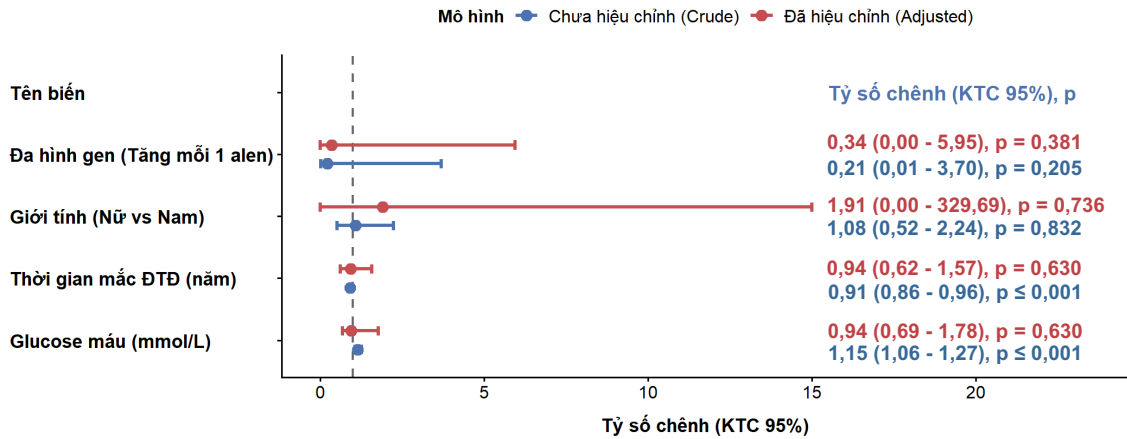
^aKiểm định Fisher's exact, ^bKiểm định t, ^cKiểm định Mann-Whitney



Biểu đồ 2. So sánh tỷ lệ xảy ra biến cố nội viện theo kiểu gen và alen của đa hình rs854560 gen *PON1* ở nhóm bệnh

Trong quá trình theo dõi và điều trị, tỷ lệ chuyển dạng xuất huyết và biến cố gộp cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm kiểu gen AT/TT so với nhóm AA, lần lượt là 2 ca (66,7%) so với 3 ca (5,5%) với $p = 0,018$ và 2 ca (66,7%) so

với 4 ca (7,3%) với $p = 0,026$. Tương tự, nhóm mang alen T có tỷ lệ chuyển dạng xuất huyết và biến cố gộp cao hơn so với nhóm mang alen A, lần lượt là 60,0% so với 6,3% ($p = 0,004$) và 60,0% so với 8,1% ($p = 0,008$).



Biểu đồ 3. Hồi quy Firth's logistic giữa một số yếu tố với biến cố nội viện ở nhóm bệnh

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu trên 58 người bệnh ĐQTMN và 60 người bệnh nhóm chứng đều mắc đái tháo đường típ 2 tại Bệnh viện Đa khoa Đồng Nai, chúng tôi ghi nhận kiểu gen AA chiếm ưu thế ở cả hai nhóm, lần lượt là 94,8% và 93,3%, trong khi alen A chiếm 95,7% ở nhóm bệnh. Khi so sánh giữa hai nhóm, phân bố kiểu gen và alen của đa hình rs854560 không khác biệt có ý nghĩa thống kê theo các mô hình di truyền đã khảo sát. Đồng thời, phân tích hồi quy logistic Firth đa biến cũng không ghi nhận mối liên quan giữa số alen T và nguy cơ ĐQTMN sau khi hiệu chỉnh một số yếu tố lâm sàng. Dù vậy, trong phân tích thứ cấp ở nhóm bệnh, tỷ lệ chuyển dạng xuất huyết và biến cố gộp cao hơn ở nhóm AT/TT so với nhóm AA, tương tự ở nhóm mang alen T so với alen A. Các kết quả này cần được diễn giải rất thận trọng vì nhóm AT/TT chỉ gồm 3 người bệnh và tổng số alen T chỉ có 5, nên ước lượng nguy cơ còn kém ổn định.

Về đặc điểm đa hình rs854560 gen *PON1*, kết quả của chúng tôi phù hợp với xu hướng đã được ghi nhận ở các quần thể châu Á, nơi alen biến thể M hay alen T của L55M thường có tần suất thấp dưới 5%. Đặc điểm này giúp giải

thích vì sao trong nghiên cứu hiện tại kiểu gen AA chiếm đa số tuyệt đối, còn kiểu gen AT và TT xuất hiện rất hiếm. Nghiên cứu của tác giả Zama và cộng sự thực hiện tại Nhật Bản cho thấy 65/75 người bệnh có kiểu gen LL (tương ứng với AA trong nghiên cứu của chúng tôi) và 10 trường hợp LM (tương ứng AT), không ghi nhận kiểu gen MM (tương ứng TT).¹⁰ Cụ thể, nghiên cứu của tác giả Bianka Machado Zanini thực hiện tại Brazil cho thấy tỷ lệ kiểu gen LL chiếm 56%, kiểu gen LM và MM chiếm lần lượt đến 32% và 12%.¹¹ Tương tự, nghiên cứu của Fridman và cộng sự (2016) tại Argentina trên người da trắng cho thấy kiểu gen LM chiếm tỷ lệ cao nhất.¹² Qua đó, có thể thấy phân bố kiểu gen của đa hình rs854560 (L55M) của gen *PON1* có sự khác biệt rõ rệt giữa các quần thể dân tộc. Do đó, sự khác biệt phân bố kiểu gen giữa các nghiên cứu nhiều khả năng phản ánh khác biệt di truyền theo chủng tộc hơn là khác biệt riêng của bệnh cảnh đột quy.⁶ Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian mắc đái tháo đường típ 2 ở nhóm bệnh ngắn hơn so với nhóm chứng nhưng glucose lúc nhập viện và HbA1c trung bình lại cao hơn. Kết quả này có thể được giải thích bởi đặc điểm tuyển chọn nhóm chứng chủ yếu từ phòng khám ngoại

trú, là những người bệnh đã được theo dõi lâu năm và kiểm soát đường huyết chặt chẽ hơn. Ngược lại, mặc dù thời gian mắc bệnh ở nhóm bệnh ngắn hơn, tình trạng kiểm soát đường huyết chưa tốt vẫn được phản ánh qua glucose lúc nhập viện và HbA1c cao hơn, từ đó có thể góp phần làm tăng nguy cơ biến cố mạch máu não. Thật vậy, tăng glucose máu là yếu tố hợp lý về mặt sinh học trong nguy cơ mạch máu não, do tình trạng tăng đường huyết có thể thúc đẩy stress oxy hóa, rối loạn chức năng nội mô và phản ứng viêm, từ đó làm nặng thêm tổn thương xơ vữa và vi tuần hoàn.^{3,4}

Một điểm cần lưu ý là nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận mối liên quan giữa đa hình rs854560 và nguy cơ ĐQTMN, nhưng lại ghi nhận tín hiệu thăm dò về mối liên quan giữa alen T và biến cố nội viện trong nhóm bệnh. Kết quả này không nên được hiểu là bằng chứng xác lập vai trò tiên lượng của rs854560, mà chỉ nên xem như một phát hiện gợi ý cần được kiểm chứng thêm. Kết quả này phù hợp hơn với các phân tích tổng hợp trước đây, trong đó Dahabreh và cộng sự ghi nhận rs854560 không liên quan với nguy cơ ĐQTMN theo mô hình alen với OR gộp 0,97 (KTC 95%: 0,90–1,04), còn Shao và cộng sự cũng không ghi nhận mối liên quan rõ ràng trong các mô hình di truyền khác nhau.^{13,14} Về mặt cơ chế, sự khác biệt giữa nguy cơ khởi phát bệnh và diễn tiến nội viện có thể liên quan đến vai trò của PON1 trong giai đoạn tiến triển tổn thương thiếu máu não và tái tưới máu hơn là trong giai đoạn khởi phát đột quy. PON1 là enzyme gắn với HDL, có tác dụng chống oxy hóa và hạn chế oxy hóa LDL. Do đó, sự suy giảm nồng độ hoặc hoạt tính PON1 có thể làm tăng stress oxy hóa, tổn thương nội mô, mất ổn định mảng xơ vữa và rối loạn đáp ứng vi mạch sau thiếu máu. Một số dữ liệu chức năng cho thấy biến thể L55M có liên quan đến thay đổi nồng độ enzyme, trong đó alen 55M được cho là liên quan đến giảm ổn định protein và giảm hoạt

tính hoặc nồng độ PON1 trong tuần hoàn.¹⁵ Từ góc độ này, có thể giả định rằng rs854560 không phải là yếu tố quyết định mạnh đối với nguy cơ khởi phát đột quy, nhưng trong một số bối cảnh lâm sàng đặc hiệu như đái tháo đường và thiếu máu não cấp, biến thể này có thể góp phần ảnh hưởng đến mức độ stress oxy hóa và kết cục ngắn hạn sau điều trị.

Bên cạnh những kết quả ghi nhận, nghiên cứu của chúng tôi còn có một số hạn chế quan trọng cần được thừa nhận rõ hơn. Thứ nhất, đây là nghiên cứu đơn trung tâm với cỡ mẫu nhỏ. Tần số alen T thấp và nhóm AT/TT chỉ có 3 người bệnh, nên lực thống kê và độ chính xác của các ước lượng còn hạn chế. Thứ hai, phân tích biến cố nội viện là phân tích thứ cấp với tổng số biến cố gộp chỉ khoảng 5 đến 6 trường hợp, nên mặc dù hồi quy Firth phù hợp hơn logistic thông thường trong bối cảnh sự kiện hiếm, mô hình đa biến vẫn có nguy cơ quá khớp. Thứ ba, sự khác biệt về thời gian mắc đái tháo đường típ 2 và glucose giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có thể phần nào ảnh hưởng đến mức độ tương đồng giữa hai nhóm, do đó cần thận trọng khi diễn giải kết quả. Thứ tư, nghiên cứu chưa đánh giá hoạt tính hoặc nồng độ PON1 huyết thanh, chưa xem xét tương tác giữa đa hình L55M và Q192R, đồng thời chưa đưa vào phân tích một số yếu tố có thể liên quan đến stress oxy hóa và nguy cơ mạch máu như hút thuốc, lipid máu hoặc sử dụng statin. Dù vậy, kết quả hiện tại nên được xem là dữ liệu ban đầu có tính khám phá, góp phần mô tả đặc điểm đa hình rs854560 của gen *PON1* trên quần thể người bệnh Việt Nam và gợi ý giả thuyết cho các nghiên cứu đa trung tâm, cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu bước đầu cho thấy đa hình rs854560 của gen *PON1* chưa ghi nhận mối liên quan với nguy cơ đột quy thiếu máu

não ở người bệnh đái tháo đường típ 2. Phân tích thăm dò trong nhóm bệnh gợn ý alen T có thể liên quan với biến cố nội viện, nhưng kết quả này cần được diễn giải thận trọng do tần số alen thấp và số người mang kiểu gen AT/TT rất ít. Cần có thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, đánh giá hoạt tính PON1 huyết thanh và các đa hình liên quan để kiểm chứng kết quả này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.* 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
3. Poznyak A, Grechko AV, Poggio P, et al. The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2020;21(5). doi: 10.3390/ijms21051835.
4. Litvinov D, Mahini H, Garelnabi M. Antioxidant and anti-inflammatory role of paraoxonase 1: implication in arteriosclerosis diseases. *N Am J Med Sci.* 2012;4(11):523-32. doi: 10.4103/1947-2714.103310.
5. Schmidt H, Schmidt R, Niederkorn K, et al. Paraoxonase PON1 polymorphism leu-Met54 is associated with carotid atherosclerosis: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *Stroke.* 1998;29(10):2043-8. doi: 10.1161/01.str.29.10.2043.
6. Luo JQ, Ren H, Liu MZ, et al. European versus Asian differences for the associations between paraoxonase-1 genetic polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus. *J Cell Mol Med.* 2018;22(3):1720-1732. doi: 10.1111/jcmm.13453.
7. The American Diabetes Association (ADA). 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
8. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e110. doi: 10.1161/str.000000000000158.
9. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management. *Front Neurol.* 2021;12:703258. doi: 10.3389/fneur.2021.703258.
10. Zama T, Murata M, Matsubara Y, et al. A 192Arg variant of the human paraoxonase (HUMPONA) gene polymorphism is associated with an increased risk for coronary artery disease in the Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(12):3565-9. doi: 10.1161/01.atv.17.12.3565.
11. Zanini BM, Burkert L, Dos Santos FG, et al. The effect of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms T(-107)C and L55M and diet composition on serum PON1 activity in women. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(6):787-793. doi: 10.20945/2359-3997000000416.
12. Fridman O, Gariglio L, Riviere S, et al. Paraoxonase 1 gene polymorphisms and enzyme activities in coronary artery disease and its relationship to serum lipids and glycemia. *Arch Cardiol Mex.* 2016;86(4):350-357. doi: 10.1016/j.acmx.2016.08.001.
13. Dahabreh IJ, Kitsios GD, Kent DM, et al. Paraoxonase 1 polymorphisms and ischemic stroke risk: A systematic review and meta-analysis. *Genet Med.* 2010;12(10):606-

15. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181ee81c6.

14. Shao P, Qu DJ, Song RY, et al. Association between PON1 L55M polymorphism and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3429-37. <https://e-century.us/files/ijcem/8/3/ijcem0004307.pdf>

15. El-Lebedy D, Kafoury M, Abd-El Haleem D, et al. Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Metab Disord*. 2014;13(1):124. doi: 10.1186/s40200-014-0125-y.

Summary

PON1 rs854560 POLYMORPHISM AND IN-HOSPITAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ISCHEMIC STROKE: A CASE-CONTROL STUDY

The rs854560 polymorphism of the PON1 gene may influence paraoxonase-1 enzymatic activity and has been implicated in vascular diseases through oxidative stress mechanisms. However, the role of this variant in ischemic stroke (IS) among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains unclear. A case-control study was conducted on 118 patients with T2DM at Dong Nai General Hospital from September 2025 to December 2025, including 58 patients with IS and 60 patients without stroke. In the IS group, the frequencies of AA, AT, and TT genotypes were 94.8%, 1.7%, and 3.4%, respectively, while the A allele frequency was 95.7%. Genotype and allele distributions did not differ between the two groups and were not associated with the risk of IS. Within the IS group, the rates of hemorrhagic transformation and composite in-hospital events were higher in patients with AT/TT genotypes compared with those with the AA genotype. Multivariable Firth logistic regression analysis showed that each additional T allele increased the odds of composite in-hospital events by 4.2-fold (95% CI: 1.21–19.03; $p = 0.025$). These findings suggest that the PON1 rs854560 polymorphism is not associated with the risk of ischemic stroke, but may be associated with in-hospital adverse events in patients with ischemic stroke and T2DM.

Keywords: rs854560 polymorphism, *PON1* gene, in-hospital events, ischemic stroke, type 2 diabetes mellitus (T2DM).