

ĐA HÌNH RS4747096 GEN ADAMTS-14 VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI MỨC ĐỘ TỔN THƯƠNG QUA CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ Ở BỆNH NHÂN THOÁI HÓA KHỚP GỐI

Cao Trần Phương Quyên^{1,2}, Phạm Thị Ngọc Nga² và Nguyễn Trung Kiên^{2,✉}

¹Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 140 bệnh nhân thoái hóa khớp gối ở Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang trong khoảng thời gian tháng 06/2025 đến tháng 01/2026 nhằm mô tả đặc điểm đa hình rs4747096 gen ADAMTS-14 và khảo sát mối liên quan giữa đa hình này với tổn thương trên cộng hưởng từ. Kết quả ghi nhận tuổi là $51,99 \pm 10,25$. Kiểu gen GG có tỷ lệ thoái hóa nặng là 66,7% cao hơn so với AA (35,4%) và AG (40,0%). Trong phân tích đa biến, sau khi hiệu chỉnh với các yếu tố nguy cơ, phát hiện đái tháo đường và kiểu gen GG của ADAMTS-14 là yếu tố liên quan đến thoái hóa khớp gối mức độ nặng, với giá trị OR lần lượt là 2,40 (KTC 95%: 1,12 - 6,21) và 1,92 (KTC 95%: 1,08 - 5,32). Tổng hợp dữ liệu trên cho thấy yếu tố chuyển hóa và đa hình gen, cụ thể là đái tháo đường và kiểu gen GG của ADAMTS-14 có liên quan với thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên chụp cộng hưởng từ.

Từ khóa: Thoái hóa khớp gối, chụp cộng hưởng từ, đa hình rs4747096.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thoái hóa khớp gối là một bệnh lý khớp mạn tính tiến triển, đặc trưng bởi thoái hóa sụn, dày xương dưới sụn, viêm màng hoạt dịch, suy giảm chức năng khớp, ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống và gánh nặng chăm sóc y tế trên toàn cầu. Chẩn đoán và đánh giá giai đoạn bệnh sớm và chính xác đóng vai trò quan trọng trong điều trị, dự phòng tiến triển bệnh. Cộng hưởng từ (MRI) là phương pháp hình ảnh học ưu thế trong đánh giá tổn thương sụn và cấu trúc quanh khớp, cho phép phát hiện sớm các thay đổi mà X-quang thường không thấy được.^{1,2} Các men phân giải thành phần ngoại bào như metalloproteinase được cho là đóng vai trò quan trọng ở trong quá trình thoái hóa sụn khớp gối. ADAMTS-14 là một procollagen N-proteinase (cùng với ADAMTS-2, -3), có vai

trò chức năng cắt N-propeptide của procollagen loại I, II, III để tạo collagen trưởng thành. Những biến thể di truyền tại gen này, đặc biệt là đa hình rs4747096, được nghiên cứu liên quan đến nguy cơ và mức độ thoái hóa khớp. Các nghiên cứu đã cho thấy đa hình rs4747096 liên quan đến tăng nguy cơ thoái hóa khớp gối kèm biểu hiện lâm sàng bệnh, sự thay thế axit glutamic bằng glycine với GAA thành GGA có thể làm thay đổi trình tự axit amin tại miền phụ trợ ADAMTS-14, điều này rất có thể gây ra quá trình trưởng thành bất thường của collagen, dẫn đến phá hủy sụn, tuy nhiên dữ liệu hiện còn khá hạn chế và khác biệt giữa dân tộc và nhóm nghiên cứu.³⁻⁵ Điều này cho thấy vẫn cần nhiều khảo sát hơn để xác định rõ ảnh hưởng của đa hình này và tổn thương tại sụn khớp, đặc biệt là đánh giá bằng MRI. Bên cạnh yếu tố di truyền, tình trạng viêm hệ thống cũng đã góp phần vào cơ chế bệnh sinh của thoái hóa khớp.⁶ Hiện nay, dữ liệu về mối liên quan giữa đa hình rs4747096 gen ADAMTS-14 và mức độ tổn thương khớp trên cộng hưởng từ còn hạn

Tác giả liên hệ: Nguyễn Trung Kiên

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Email: ntkien@ctump.edu.vn

Ngày nhận: 21/04/2026

Ngày được chấp nhận: 25/05/2026

ché. Đặc biệt tại Việt Nam đến nay, chưa có nghiên cứu trong nước đánh giá đồng thời đặc điểm tổn thương MRI và đa hình rs4747096 ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối. Việc kết hợp dữ liệu hình ảnh học và yếu tố di truyền có thể góp phần cải thiện khả năng phân tầng nguy cơ và đánh giá mức độ nặng bệnh. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài với hai mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm đa hình rs4747096 gen *ADAMTS-14*; (2) Khảo sát mối liên quan giữa đa hình này và tổn thương trên cộng hưởng từ ở bệnh nhân thoái hóa khớp gối.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân thoái hóa khớp gối tại Bệnh viện Đa khoa Tiền Giang trong khoảng thời gian từ tháng 06/2025 đến tháng 01/2026.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân trên 40 tuổi chẩn đoán thoái hóa khớp gối theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology-ACR).⁷

Tiêu chuẩn loại trừ

Các trường hợp loại trừ khỏi nghiên cứu bao gồm: bệnh nhân có bệnh lý ác tính, suy gan nặng hoặc suy thận giai đoạn tiến triển có thể ảnh hưởng đến tình trạng viêm và chuyển hóa; bệnh nhân có rối loạn tâm thần hoặc sa sút trí tuệ làm hạn chế khả năng hồi bệnh và hợp tác trong quá trình thu thập số liệu; các trường hợp đã được phẫu thuật thay khớp gối nhân tạo; những bệnh nhân chống chỉ định với chụp cộng hưởng từ gối (MRI) như có dụng cụ kim loại cố định trong cơ thể (nẹp, vít xương).

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành theo thiết kế mô tả cắt ngang, chọn mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu dựa trên OR kỳ vọng và lực thống kê, theo tác giả Ma và cộng sự (2018), kiểu gen GG của đa hình rs4747096 gen *ADAMTS-14* có OR là 3,09 và tỷ lệ xuất hiện khoảng 21,4%.⁸ Với mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$ và lực thống kê 80%, cỡ mẫu tối thiểu tính được là 74 bệnh nhân. Sau dự trừ mất mẫu 10%, cỡ mẫu cần thiết là 83 bệnh nhân. Thực tế, nghiên cứu thu nhận được 140 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu và đưa vào phân tích cuối cùng.

Biến số nghiên cứu

Đặc điểm chung: tuổi được xác định từ năm sinh đến thời điểm tham gia nghiên cứu, thu thập từ hồ sơ bệnh án hoặc căn cước, phân nhóm < 60 và ≥ 60 tuổi. Chỉ số khối cơ thể được tính theo công thức cân nặng (kg) chia cho bình phương chiều cao (m^2), và phân loại theo người châu Á là thiếu cân ($< 18,5 \text{ kg}/m^2$), bình thường ($18,5 - 22,9 \text{ kg}/m^2$), thừa cân ($23,0 - 24,9 \text{ kg}/m^2$) hoặc béo phì ($\geq 25,0 \text{ kg}/m^2$). Huyết áp đo bằng máy đo huyết áp được chuẩn hóa, người bệnh nghỉ ngơi ít nhất 5 phút, tư thế ngồi, tay đặt ngang mức tim, ghi nhận lại chỉ số huyết áp tâm thu và tâm trương lúc nhập viện.

Yếu tố nguy cơ và bệnh nền: bệnh nhân được khám lâm sàng, hỏi bệnh và ghi nhận lại những yếu tố như hút thuốc lá, uống rượu bia, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu.

Bệnh nhân nhập viện được chụp MRI khớp gối đánh giá mức độ tổn thương. Hình ảnh được đọc độc lập bởi hai bác sĩ chuyên khoa Chẩn đoán hình ảnh và được làm mù đối với kết quả kiểu gen rs4747096 nhằm hạn chế sai lệch quan sát. Kết quả phân loại mức độ tổn thương thoái hóa khớp gối sau đánh giá được hậu kiểm và so sánh giữa hai người đọc. Trường hợp cả hai bác sĩ đồng thuận hoàn toàn, kết quả được ghi nhận vào phiếu thu thập số liệu. Ngược lại, nếu kết quả phân loại không thống nhất, hình ảnh MRI được đánh giá lại lần thứ hai nhằm

đi đến kết luận cuối cùng. Dựa theo phân loại của Recht và cộng sự về tổn thương sụn khớp, phân thành⁹:

- Độ I: Vùng sụn tổn thương thay đổi tín hiệu không đồng nhất.

- Độ IIa: Tổn thương dưới 50% bề dày sụn.

- Độ IIb: Tổn thương > 50% bề dày sụn nhưng chưa lộ xương dưới sụn.

- Độ III: Tổn thương bộc lộ xương dưới sụn.

Thoái hóa khớp gối mức độ nặng được xác định khi bệnh nhân tổn thương từ độ IIb trở lên.⁹

Xét nghiệm đa hình rs4747096 gen ADAMTS-14

Xét nghiệm đa hình rs4747096: mẫu máu được lấy ngay khi nhập viện, tiến hành xét

nghiệm đa hình rs4747096. Phương pháp xác định rs4747096 sẽ được thực hiện bằng kỹ thuật Real-time PCR (TaqMan SNP Genotyping Assay). Mẫu máu toàn phần được thu thập vào ống chống đông có EDTA, tiến hành tách chiết DNA bằng bộ kit theo hướng dẫn từ nhà sản xuất. Nồng độ và độ tinh sạch DNA được kiểm tra trước khi phân tích. Phản ứng PCR sẽ được thực hiện trên hệ thống Real-time PCR với hỗn hợp gồm có DNA khuôn, master mix, cặp probe đặc hiệu cho alen bình thường và alen đột biến. Kết quả được phân tích dựa trên tín hiệu huỳnh quang thu nhận tại kênh tương ứng, và phân loại kiểu gen thành đồng hợp tử, dị hợp tử, mô hình trội (AG+GG vs AA), mô hình lặn (GG vs AA+AG).

Bảng 1. Trình tự primer và probe của đa hình rs4747096 gen ADAMTS-14

Trình tự primer	F: 5'- TCACCAGAACTCCACGGTGAG-3' R: 5'- GCAGGGTAGGGTCCATAGACTG-3'
Trình tự prope	5'VIC- GGTGCCACAATCTG A ACCCCTACATCCCA-3'MGB 5'FAM- GGTGCCACAATCTG G ACCCCTACATCCCA-3'MGB
Trình tự khuếch đại (136bp)	TCACCAGAACTCCACGGTGAGGGCCGATGTCTGGGAACT TGGGACGCCAGAGGGGCAGTGGGTGCCACAATCTG (A/G) A CCCCTACATCCCATTAACAAGATATCATCAAGTAAGTACA GTCTATGGACCCTACCCTGC
VIC™	Phát hiện alen A
FAM™	Phát hiện alen G

Xử lý và phân tích số liệu

Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 26.0, các biến số định lượng phân phối chuẩn được mô tả là bằng trung bình và lệch chuẩn, đối với biến số không có phân phối chuẩn được mô tả bằng trung vị và khoảng tứ phân vị. Phân phối của dữ liệu sẽ được đánh giá bằng kiểm định Kolmogorov-Smirnov test kết hợp với quan sát biểu đồ histogram và biểu đồ Q-Q. Dữ liệu được xem có phân phối chuẩn khi giá trị p

> 0,05. Các biến định tính được mô tả bằng tần số và tỷ lệ phần trăm. Sự liên quan giữa các biến định tính bằng phép kiểm Chi-square hoặc Fisher's exact test. Cuối cùng hồi quy logistic đa biến hiệu chỉnh với yếu tố nguy cơ được sử dụng để xác định yếu tố độc lập có liên quan. Các biến có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến được đưa vào mô hình đa biến nhằm kiểm soát các yếu tố gây nhiễu. Hiện tượng đa cộng tuyến được đánh giá thông qua hệ

số variance inflation factor (VIF) và tolerance. Độ phù hợp của mô hình được kiểm định bằng phép kiểm Hosmer-Lemeshow.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh tại Trường Đại học Y Dược Cần Thơ với quyết định số: 25. 196.

HV/PCT-HĐĐĐ ngày 30 tháng 06 năm 2025. Tất cả người tham gia được giải thích đầy đủ mục tiêu và nội dung nghiên cứu và ký cam kết đồng thuận tự nguyện. Thông tin cá nhân được bảo mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu khoa học.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n = 140)	Tỷ lệ (%)
Tuổi tác (năm)		51,99 ± 10,25	
Giới tính	Nam giới	56	40,0
	Nữ giới	84	60,0
Chỉ số khối cơ thể (Kg/m²)		22,27 ± 2,93	
Điểm đau VAS (mm)		4,79 ± 1,81	
Huyết áp tâm thu (mmHg)		118,50 ± 17,50	
Huyết áp tâm trương (mmHg)		73,93 ± 9,80	
Tiền sử bệnh nền			
Hút thuốc lá		35	25,0
Uống rượu bia		31	22,1
Tăng huyết áp		74	52,9
Đái tháo đường		26	18,6
Rối loạn lipid máu		65	46,4

VAS: Visual Analogue Scale

Trong nghiên cứu gồm 140 đối tượng, tuổi trung bình là 51,99 ± 10,25, trong đó nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam (60,0% so với 40,0%). Về tiền sử bệnh, tăng huyết áp chiếm tỷ lệ cao

nhất (52,9%), tiếp theo là rối loạn lipid máu (46,4%), hút thuốc lá (25,0%), uống rượu bia (22,1%) và đái tháo đường (18,6%).

Bảng 2. Đặc điểm tổn thương khớp gối qua chụp cộng hưởng từ

Đặc điểm	Chung (n = 140)	Giới tính		p
		Nam (n, %)	Nữ (n, %)	
Chiều dài cung ngoài (mm)	31,05 (IQR: 30,10 - 32,90)	31,00 (IQR: 30,02 - 32,67)	31,55 (IQR: 30,10 - 33,00)	0,414

Đặc điểm	Chung (n = 140)	Giới tính		p
		Nam (n, %)	Nữ (n, %)	
Chiều rộng phần thân (mm)	11,60 (IQR: 11,30 - 12,10)	11,85 (IQR: 11,40 - 12,17)	11,50 (IQR: 11,20 - 12,00)	0,073
Bề dày sụn khớp (mm)	4,20 (IQR: 3,90 - 4,60)	4,20 (IQR: 3,80 - 4,50)	4,20 (IQR: 3,90 - 4,60)	0,723
Phân loại thoái hóa				
Độ I	19 (13,6)	8 (42,1)	11 (57,9)	0,691
Độ IIa	60 (42,9)	27 (45,0)	33 (55,0)	
Độ IIb	43 (30,6)	15 (34,9)	28 (65,1)	
Độ III	18 (12,9)	6 (33,3)	12 (66,7)	

IQR: Interquartile Range

Trên cộng hưởng từ cho thấy chiều dài cung ngoài trung vị là 31,05 mm (IQR: 30,10-32,90), chiều rộng phần thân: 11,60 mm (IQR: 11,30 – 12,10) và bề dày sụn khớp: 4,20 mm (IQR: 3,90-4,60). Về phân loại mức độ thoái hóa, nhóm độ IIa chiếm tỷ lệ cao nhất (42,9%), tiếp theo là độ IIb (30,6%), độ I (13,6%) và thấp nhất là độ III (12,9%).

Bảng 3. Đặc điểm rs4747096 và mối liên quan với tổn thương trên chụp cộng hưởng từ

Đặc điểm	Chung (n = 140)	Thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên MRI		OR KTC 95%	p
		Có (n = 61)	Không (n = 79)		
Đặc điểm kiểu gen					
Kiểu gen AA	48 (34,3)	17 (35,4)	31 (64,6)	-	0,024
Kiểu gen AG	65 (46,4)	26 (40,0)	39 (60,0)		
Kiểu gen GG	27 (19,3)	18 (66,7)	9 (33,3)		
Mô hình trội (AG+GG vs AA)					
AG+GG	92 (65,7)	44 (47,8)	48 (52,2)	1,67 (0,81 - 3,43)	0,160
AA	48 (34,3)	17 (35,4)	31 (64,6)	1,00	
Mô hình lặn (GG vs AA+AG)					
GG	27 (19,3)	18 (66,7)	9 (33,3)	3,26 (1,34 - 7,89)	0,007
AA+AG	113 (80,7)	43 (38,1)	70 (61,9)	1,00	
Mô hình đồng trội					
AG vs AA	-	-	-	1,22 (0,56 - 2,63)	0,620

Đặc điểm	Chung (n = 140)	Thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên MRI		OR KTC 95%	p
		Có (n = 61)	Không (n = 79)		
GG vs AA	-	-	-	3,65 (1,35 - 9,86)	0,011
Mô hình vượt trội					
AG	65 (46,4)	26 (40,0)	39 (60,0)	0,76 (0,39 - 1,49)	0,428
AA+GG	75 (53,6)	35 (46,7)	40 (53,3)	1,00	-
Mô hình cộng gộp (0→1→2)					
Số alen G tăng dần	-	-	-	1,80 (1,11 - 2,92)	0,017
Đặc điểm kiểu alen (nx2)					
Alen A	161 (57,5)	60 (37,3)	101 (62,7)	1,00	0,014
Alen G	119 (42,5)	62 (52,1)	57 (47,9)	1,83 (1,13 - 2,96)	
Kiểm định Hardy-Weinberg					
χ²			0,351		
p			0,554		

OR: Odds Ratio; MRI: Magnetic Resonance Imaging

Phân bố kiểu gen rs4747096 cho thấy kiểu gen AG chiếm tỷ lệ cao nhất (46,4%), tiếp theo là AA (34,3%) và thấp nhất là GG (19,3%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê phân bố kiểu gen giữa nhóm thoái hóa khớp gối mức độ nặng và không nặng ($p = 0,024$). Cụ thể, bệnh nhân mang kiểu gen GG tỷ lệ thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên MRI là 66,7% cao hơn so với AA (35,4%) và AG (40,0%). Khi phân tích

theo mô hình di truyền, mô hình trội (AG+GG so với AA) chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê với thoái hóa khớp gối mức độ nặng (OR = 1,67; KTC 95%: 0,81 - 3,43; $p = 0,160$). Ngược lại, theo mô hình lặn, kiểu gen GG làm tăng nguy cơ thoái hóa khớp gối mức độ nặng, với OR = 3,26 (KTC 95%: 1,34 - 7,89; $p = 0,007$).

Bảng 4. Hồi quy đa biến các yếu tố liên quan tổn thương khớp gối mức độ nặng qua chụp cộng hưởng từ

Thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên MRI (n = 61)	Đơn biến		VIF	Đa biến	
	OR (KTC 95%)	p		OR (KTC 95%)	p
Tuổi ≥ 60	2,37 (1,12 - 4,97)	0,023	1,49	1,80 (0,78 - 4,16)	0,168
Nữ giới	1,51 (0,76 - 3,02)	0,238	-	-	-
Béo phì	1,82 (0,93 - 3,59)	0,081	-	-	-

Thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên MRI (n = 61)	Đơn biến		VIF	Đa biến	
	OR (KTC 95%)	p		OR (KTC 95%)	p
Hút thuốc lá	1,53 (0,71 - 3,29)	0,281	-	-	-
Uống rượu bia	1,79 (0,80 - 4,01)	0,154	-	-	-
Tăng huyết áp	1,75 (0,89 - 3,45)	0,106	-	-	-
Đái tháo đường	3,01 (1,23 - 7,33)	0,016	1,26	2,40 (1,12 - 6,21)	0,022
Rối loạn lipid máu	1,54 (0,78 - 3,01)	0,210	-	-	-
Mô hình lặn (GG vs AA+AG)	3,26 (1,34 - 7,89)	0,007	1,70	1,92 (1,08 - 5,32)	0,010
AIC	187,58				
p (Hosmer–Lemeshow)	0,732				

OR: Odds Ratio; MRI: Magnetic Resonance Imaging; VIF: Variance Inflation Factor; AIC: Akaike Information Criterion

Các biến có ý nghĩa thống kê trong phân tích đơn biến với $p < 0,05$ được đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến nhằm kiểm soát các yếu tố gây nhiễu tiềm tàng. Trong nghiên cứu này, các biến được đưa vào mô hình đa biến bao gồm tuổi ≥ 60 , đái tháo đường và mô hình lặn của rs4747096 (GG so với AA+AG). Hiện tượng đa cộng tuyến được kiểm tra qua hệ số VIF; các biến trong mô hình đều có $VIF < 2$, cho thấy không có hiện tượng đa cộng tuyến đáng kể. Độ phù hợp của mô hình được đánh giá bằng kiểm định Hosmer–Lemeshow và Akaike Information Criterion (AIC). Kết quả đã cho thấy các yếu tố có liên quan độc lập với thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên MRI gồm đái tháo đường với OR là 2,40 (KTC 95%: 1,12 - 6,21; $p = 0,022$) và kiểu gen GG của mô hình lặn với OR là 1,92 (KTC 95%: 1,08 - 5,32; $p = 0,010$). Ngược lại, tuổi ≥ 60 không còn ý nghĩa sau khi đưa vào mô hình đa biến ($p = 0,168$).

IV. BÀN LUẬN

Kết quả ở nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy cả đái tháo đường và mô hình lặn của đa hình rs4747096 gen ADAMTS-14 (GG so với

AA+AG) đều liên quan độc lập với mức độ nặng của thoái hóa khớp gối trên MRI. Một giả thuyết đáng chú ý là tình trạng viêm mức độ thấp kéo dài có thể đóng vai trò là cơ chế trung tâm, kết nối giữa rối loạn chuyển hóa, tính nhạy cảm di truyền và quá trình phá hủy cấu trúc khớp. Trong bối cảnh thoái hóa khớp, viêm mức độ thấp kéo dài có thể kích hoạt enzyme phân giải chất nền ngoại bào như matrix metalloproteinases (MMPs) và nhóm ADAMTS, từ đó thúc đẩy thoái giáng collagen type II và aggrecan trong sụn.¹⁰ Một số nghiên cứu trước đây cũng ủng hộ vai trò trung tâm của viêm ở trong tiến triển của thoái hóa khớp. Takahashi và cộng sự ghi nhận CRP, pyridinoline, YKL-40 và MMP-3 tăng cao hơn ở nhóm thoái hóa khớp lan tỏa, đồng thời có liên quan với mức độ hẹp khe khớp và phân độ Kellgren–Lawrence. Bên cạnh đó, Stürmer và cộng sự cho thấy nồng độ hsCRP có liên quan với mức độ đau ở bệnh nhân thoái hóa khớp giai đoạn nặng, qua đó phản ánh sự hiện diện của tình trạng viêm hệ thống mức độ thấp ở trong bệnh sinh thoái hóa khớp.^{11,12} Do đó, chúng tôi cho rằng viêm có thể là vị trí sinh học trung tâm, giải thích mối liên

quan giữa đài tháo đường, đa hình rs4747096 và mức độ tổn thương khớp trên MRI. Hướng tiếp cận này cũng gợi ý khả năng kết hợp giữa yếu tố di truyền, marker viêm và hình ảnh học thoái hóa khớp trong những nghiên cứu khác trong tương lai.

Bên cạnh đó, vai trò của yếu tố di truyền, đặc biệt đa hình rs4747096 của gen *ADAMTS-14*, cũng cần được xem xét. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu gen GG trong mô hình lặn có xu hướng làm tăng nguy cơ thoái hóa nặng ($OR = 1,92$; $p < 0,05$). Đáng chú ý, mối liên quan này lại có ý nghĩa khi đặt trong bối cảnh chuyển hóa, cho thấy khả năng tương tác giữa yếu tố di truyền với môi trường. Bất thường trên gen *ADAMTS-14* có thể gây nên chuyển hóa bất thường sợi collagen và sẽ làm giảm sức bền cơ học của sụn khớp, trong khi quá trình này là một yếu tố quan trọng sẽ ảnh hưởng đến thoái hóa khớp gối.¹³ Đa hình rs4747096 là dạng SNP xảy ra khi sự có biến đổi từ A thành G ở trong gen *ADAMTS-14*. Bất thường này ảnh hưởng đến trình tự axit amin và qua đó thay đổi đặc tính sinh học sản phẩm protein. Nhiều nghiên cứu xác định mối liên quan giữa rs4747096 và tình trạng thoái hóa khớp, Poonpet và cộng sự, đã khảo sát trên đối tượng bệnh nhân người Thái Lan, phát hiện đa hình này liên quan mạnh đến sự xuất hiện thoái hóa, tỷ lệ người mang alen G nhóm có thoái hóa là 32,4% so với nhóm chứng với là 40,3%. Tác giả này ghi nhận alen G có thể đóng vai trò bảo vệ đối với nguy cơ mắc thoái hóa khớp gối, trong khi nghiên cứu chúng tôi ghi nhận kiểu gen GG liên quan với mức độ tổn thương thoái hóa khớp gối nặng trên MRI. Sự khác biệt này có thể xuất phát từ một số nguyên nhân. Thứ nhất, hai nghiên cứu đánh giá hai khía cạnh khác nhau của bệnh lý. Nghiên cứu của Poonpet tập trung vào nguy cơ xuất hiện thoái hóa khớp gối, trong khi nghiên cứu hiện tại là đánh giá mức độ nặng tổn thương cấu trúc trên

cộng hưởng từ ở các bệnh nhân đã mắc bệnh. Thứ hai, khác biệt về đặc điểm dân số nghiên cứu, yếu tố di truyền nền, môi trường sống và cấu trúc liên kết di truyền giữa các quần thể có thể ảnh hưởng đến hướng và mức độ liên quan của rs4747096.¹⁴ Cùng cố thêm cho quan điểm này, một nghiên cứu tại Trung Quốc cũng báo cáo alen G là alen nguy cơ tương tự chúng tôi. Cụ thể Sen Ma phát hiện phân bố kiểu gen của đa hình này phù hợp trạng thái cân bằng Hardy-Weinberg và alen G trong nhóm bệnh cao hơn đáng kể so với của nhóm chứng (21,4% so với 8,8%, $OR = 1,71$ với KTC 95%: 1,39 - 2,11). Kiểu gen GG và tổ hợp GG/AG phổ biến hơn trong nhóm nặng so với nhóm chứng. So với kiểu gen AA, thì kiểu gen GG ($OR = 3,09$, KTC 95%: 2,01 - 4,75), AG ($OR = 2,55$, KTC 95%: 1,64 - 3,96) và GG/AG ($OR = 1,57$, KTC 95%: 1,19 - 2,07) làm tăng nguy cơ mắc thoái hóa khớp gối nặng.⁸ Sự thay thế axit glutamic (tính axit) bằng glycine (không phân cực) với GAA thành GGA trong đa hình rs4747096 có thể đã làm thay đổi trình tự axit amin tại miền phụ trợ *ADAMTS-14*, điều này rất có thể gây ra quá trình trưởng thành bất thường của collagen loại I và II, dẫn đến phá hủy sụn, tuy nhiên giả thuyết này vẫn cần được nghiên cứu thêm. Bên cạnh đó, các bằng chứng chỉ ra kiểu gen GG làm mức độ biểu hiện ở gen *ADAMTS-14* thấp hơn.^{8,14} Tổng hợp tác động trên có thể giải thích phần nào liên quan giữa rs4747096 và mức độ nặng thoái hóa, tuy nhiên, cần thêm nhiều bằng chứng hơn để củng cố luận điểm này. Nghiên cứu của chúng tôi cũng có một số hạn chế nhất định, thứ nhất, đây là một nghiên cứu cắt ngang cỡ mẫu còn khiêm tốn do đó khả năng ngoại suy ở trên quần thể lớn hơn còn hạn chế. Ngoài ra, thiết kế nghiên cứu cắt ngang nên nghiên cứu chỉ cho phép đánh giá mối liên quan giữa đa hình rs4747096 gen *ADAMTS-14* với mức độ tổn thương thoái hóa khớp gối trên cộng hưởng từ, chưa thể xác định mối quan hệ nhân

quả hay diễn tiến theo thời gian của bệnh lý. Hơn nữa, việc thu thập mẫu đơn trung tâm có thể không phản ánh đủ phân bố kiểu gen đa hình rs4747096 trên dân số thoái hóa khớp gối Việt Nam. Một hạn chế khác của nghiên cứu là việc sử dụng phân loại Recht để đánh giá tổn thương sụn khớp trên MRI. Mặc dù hệ thống này thuận tiện, có tính ứng dụng thực hành, nhưng phân loại Recht ban đầu chủ yếu được phát triển cho đánh giá tổn thương sụn vùng đùi-chè nên có thể sẽ chưa phản ánh đầy đủ đặc điểm tổn thương ở toàn bộ khớp gối. Vì vậy cần thêm các nghiên cứu tiếp diễn với cỡ mẫu lớn hơn, lấy mẫu đa trung tâm nhằm làm rõ hơn liên quan giữa chuyển hóa và rs4747096 với độ nặng của thoái hóa khớp gối.

V. KẾT LUẬN

Phân bố kiểu gen rs4747096 cho thấy kiểu gen AG chiếm tỷ lệ cao nhất (46,4%), tiếp theo là AA (34,3%) và thấp nhất là GG (19,3%). Bệnh nhân mang kiểu gen GG có tỷ lệ thoái hóa khớp gối mức độ nặng trên cộng hưởng từ là 66,7% cao hơn so với AA (35,4%) và AG (40,0%). Phân tích đa biến đã hiệu chỉnh với yếu tố nguy cơ, ghi nhận đái tháo đường, kiểu gen GG của mô hình lặn vẫn duy trì mối liên quan với thoái hóa khớp gối nặng. Dữ liệu bước đầu đã gợi ý rs4747096 có liên quan đến mức độ nặng của thoái hóa khớp gối, cần thêm nhiều nghiên cứu hơn trong tương lai để củng cố thêm luận điểm này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(11): 1890-1896. doi:10.1016/j.joca.2015.02.009.
2. Martel-Pelletier J, Tardif G, Paiement P, Pelletier JP. Common Biochemical and Magnetic Resonance Imaging Biomarkers of Early Knee Osteoarthritis and of Exercise/Training in Athletes: A Narrative Review. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(8): 1488. doi:10.3390/diagnostics11081488.
3. Elshaarawy GA, Salama II, Salama SI, et al. The association between ADAMTS14/rs4747096 gene polymorphism and some risk factors and knee osteoarthritis. *BMC Musculoskeletal Disorder*. 2024; 25(1): 867. doi:10.1186/s12891-024-07943-8.
4. Li B, Li X, Zhang L, Mou L. Correlation investigation between a single nucleotide polymorphism in ADAMTS14 (rs4747096) and osteoarthritis: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2023; 18(1): 575. doi:10.1186/s13018-023-04056-1.
5. Rodriguez J, Pombo M, Loughlin J, et al. Association of a nsSNP in ADAMTS14 to some osteoarthritis phenotypes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2009; 17(3). doi:10.1016/j.joca.2008.07.012.
6. Pelletier JP, Raynauld JP, Caron J, et al. Decrease in serum level of matrix metalloproteinases is predictive of the disease-modifying effect of osteoarthritis drugs assessed by quantitative MRI in patients with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69(12). doi:10.1136/ard.2009.122002.
7. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res*. 2020; 72(2): 149-162. doi:10.1002/acr.24131.
8. Ma S, Ouyang C. Relationship between ADAMTS14/rs4747096 gene polymorphism and knee osteoarthritis in Chinese population. *Biosci Rep*. 2018; 38(5): 1413. doi:10.1042/BSR20181413.
9. Recht MP, Piraino DW, Paletta GA, Schils JP, Belhobek GH. Accuracy of fat-suppressed three-dimensional spoiled gradient-echo FLASH MR imaging in the detection of

patellofemoral articular cartilage abnormalities. *Radiology*. 1996; 198(1): 209-212. doi:10.1148/radiology.198.1.8539380.

10. Dainese P, Wyngaert KV, De Mits S, Wittoek R, Van Ginckel A. Association between knee inflammation and knee pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022; 30(4): 516-534. doi:10.1016/j.joca.2021.12.003.

11. Takahashi M, Naito K, Abe M, Sawada T, Nagano A. Relationship between radiographic grading of osteoarthritis and the biochemical markers for arthritis in knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2004; 6(3): R208-R212. doi:10.1186/ar1166.

12. Stürmer T, Brenner H, Koenig W, Günther KP. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein. *Ann Rheum Dis*. 2004; 63(2): 200-205. doi:10.1136/ard.2003.007674.

13. Bekhouche M, Colige A. The procollagen N-proteinases ADAMTS2, 3 and 14 in pathophysiology. *Matrix Biol*. 2015; 44-46:46-53. doi:10.1016/j.matbio.2015.04.001.

14. Poonpet T, Honsawek S. ADAMTS14 gene polymorphism associated with knee osteoarthritis in Thai women. *Genet Mol Res*. 2013; 12(4): 5301-5309. doi:10.4238/2013.November.7.5.

Summary

THE RS4747096 POLYMORPHISM OF THE ADAMTS-14 GENE AND ITS ASSOCIATION WITH MRI-ASSESSED SEVERITY OF KNEE OSTEOARTHRITIS

A cross-sectional descriptive study was conducted on 140 patients with knee osteoarthritis at Tien Giang General Hospital from June 2025 to January 2026 to characterize rs4747096 polymorphism of the ADAMTS-14 gene and investigate its association with the magnetic resonance imaging findings. The mean age of the participants was 51.99 ± 10.25 years old. The GG genotype demonstrated a higher proportion of severe osteoarthritis (66.7%) compared with AA (35.4%) and AG (40.0%). In multivariable analysis, after adjustment for potential risk factors, diabetes mellitus and the GG genotype of ADAMTS-14 were identified as factors associated with severe knee osteoarthritis, with odds ratios of 2.40 (95% CI: 1.12 - 6.21) and 1.92 (95% CI: 1.08 - 5.32), respectively. Collectively, these findings suggest that metabolic factors and genetic polymorphisms, particularly diabetes mellitus and the GG genotype of ADAMTS-14, are associated with severe knee osteoarthritis on magnetic resonance imaging.

Keywords: Knee osteoarthritis, magnetic resonance imaging, rs4747096 polymorphism.