



Original Article

## *APOC3*-rs2854116 polymorphism related to hypercholesterolemia in primary school children in Hanoi

Nguyen Thi Hong Hanh<sup>1</sup>, Tran Quang Binh<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Hanoi National University of Education, 136 Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi, Vietnam

<sup>2</sup>National Institute of Nutrition, 48B Tang Bat Ho, Hanoi, Vietnam

Received 13 December 2018

Revised 13 May 2019; Accepted 5 July 2019

**Abstract:** Apolipoprotein C3 (*APOC3*) plays an important role in regulating lipid levels. This study aimed to assess whether the polymorphism *APOC3*-rs2854116 is associated with lipid profiles in primary school children in Hanoi. A case-control study was designed including 161 cases with dyslipidemia and 406 controls without dyslipidemia. Genotype for *APOC3*-rs2854116 polymorphism was determined by the polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism method (PCR-RFLP). The results showed that there were differences in the effect of *APOC3*-rs2854116 polymorphism to lipid profiles among children with dyslipidemia. In comparison with A/G and A/A carriers, the G/G carriers had the higher concentration of serum TC, TG, and LDL-C ( $P < 0.05$ ). *APOC3*-rs2854116 polymorphism was related to hypercholesterolemia in children with the most appropriate genetic model being additive model. Increasing each of the G alleles increased the risk of hypercholesterolemia by 2.2 times ( $P = 0.005$ ) after adjustment for age and sex. This relationship was almost unchanged after adjustment for obesity-related traits. The study suggested that the *APOC3*-rs2854116 polymorphism significantly associated with hypercholesterolemia in primary school children in Hanoi independent of obesity-related traits.

**Key words:** *APOC3*, rs2854116, hypercholesterolemia, primary school children,

\* Corresponding author.

Email address: [binhnihe@yahoo.com](mailto:binhnihe@yahoo.com)

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4138>



## Đa hình đơn nucleotide *APOC3*-rs2854116 liên quan đến rối loạn cholesterol tổng số ở trẻ em tiểu học tại Hà Nội

Nguyễn Thị Hồng Hạnh<sup>1</sup>, Trần Quang Bình<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Sư phạm Hà Nội, 136 Xuân Thủy, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam

<sup>2</sup>Viện dinh dưỡng Quốc gia, 48B Tăng Bạt Hổ, Hai Bà Trưng, Hà Nội, Việt Nam

Nhận ngày 13 tháng 12 năm 2018

Chỉnh sửa ngày 13 tháng 5 năm 2019; Chấp nhận đăng ngày 05 tháng 7 năm 2019

**Tóm tắt:** Gen *Apolipoprotein C3* (*APOC3*) giữ vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh nồng độ lipid của cơ thể. Nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá mối liên quan của đa hình *APOC3*-rs2854116 với rối loạn lipid máu (RLLM) ở trẻ tiểu học tại Hà Nội. Một nghiên cứu bệnh - chứng được tiến hành trên 161 trẻ mắc RLLM và 406 trẻ bình thường từ 6 - 11 tuổi. Kiểu gen được xác định bằng phương pháp đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (PCR-RFLP). Kết quả cho thấy, ở nhóm bệnh, có sự khác nhau về các chỉ số lipid máu giữa những trẻ mang kiểu gen khác nhau tại đa hình *APOC3*-rs2854116. Trẻ mang kiểu gen G/G có nồng độ cholesterol tổng số (TC), triglyceride (TG) và lipoprotein tỉ trọng thấp (Low Density Lipoprotein, LDL-C) cao hơn những trẻ mang kiểu gen A/G và A/A ( $P < 0,05$ ). Đa hình *APOC3*-rs2854116 có liên quan đến rối loạn TC ở đối tượng nghiên cứu với mô hình cộng hợp là mô hình di truyền phù hợp nhất. Tăng thêm mỗi alen G làm tăng nguy cơ rối loạn TC lên 2,2 lần ( $P = 0,005$ ) sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới. Mối quan hệ này không thay đổi nhiều sau khi điều chỉnh theo các đặc điểm liên quan đến béo phì. Như vậy, đa hình *APOC3*-rs2854116 có liên quan đến rối loạn TC ở trẻ tiểu học tại Hà Nội độc lập với tình trạng béo phì.

**Từ khóa:** gen *APOC3*, rs2854116, rối loạn cholesterol tổng số, trẻ tiểu học.

### 1. Mở đầu

Gen *Apolipoprotein C3* (*APOC3*) ở người nằm trên nhiễm sắc thể 11q23.3 thuộc cụm gen *APOA1/C3/A4/A5*. Gen *APOC3* mã hoá cho protein ApoC-III - một protein xuyên màng trên các hạt lipoprotein giàu triglyceride (TG) bao

gồm chylomicron, lipoprotein tỉ trọng rất thấp (Very Low Density Lipoprotein, VLDL), lipoprotein tỉ trọng thấp (Low Density Lipoprotein, LDL) và lipoprotein tỉ trọng cao (High Density Lipoprotein, HDL). ApoC-III được tổng hợp ở gan và ruột, là một peptide gồm

\* Tác giả liên hệ.

Địa chỉ email: binhnihe@yahoo.com

<https://doi.org/10.25073/2588-1132/vnumps.4138>

99 amino acid. ApoC-III trưởng thành gồm 79 amino acid, có khối lượng phân tử 8,8 kDa [1].

*APOC3* giữ vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh nồng độ lipid của cơ thể. Gen *APOC3* đã được chứng minh có liên quan chặt chẽ đến nồng độ TG máu. Bên cạnh đó, *APOC3* đã được phát hiện có ảnh hưởng đến nồng độ VLDL thông qua ức chế hoạt động của Lipoprotein Lipase (LPL) và ức chế quá trình gắn VLDL với thụ thể của VLDL trên gan [2, 3] cũng như làm suy yếu quá trình dị hóa và hấp thu ApoB của gan và giúp tăng cường dị hóa HDL [2].

Đa hình rs2854116 (-455T>C) nằm trong vùng promoter của gen *APOC3*. Đa hình này được biết đến như là biến thể chức năng trong kháng insulin dẫn tới rối loạn TG ở mức độ gen [4]. Đa hình rs2854116 nằm trong vùng chứa yếu tố đáp ứng với insulin (insulin-responsive element) (từ -490 đến -449). Hơn nữa, các biến thể -455C còn có vai trò ức chế hoạt động của LPL và sự hấp thu các lipoprotein giàu TG [4]. Các nghiên cứu ở người cho thấy có mối liên quan của các đa hình nằm trong vùng promoter của gen *APOC3* đến chuyển hoá lipid [5, 6]. Mối liên quan của đa hình *APOC3*-rs2854116 với RLLM đã được nghiên cứu [7, 8] tuy nhiên những nghiên cứu trên trẻ em còn hạn chế.

Ở Việt Nam hiện nay, rối loạn lipid máu (RLLM) đang là một thách thức lớn đối với sức khoẻ cộng đồng. Kết quả nghiên cứu năm 2006 trên người 25 - 74 tuổi tại Hà Nội cho thấy tỉ lệ mắc rối loạn ít nhất một thành phần lipid máu là 59,8%; tỉ lệ tăng cholesterol tổng số (total cholesterol, TC) là 47,2%; tỉ lệ tăng TG là 38,4%; có 25,9% đối tượng tăng cả TC và TG [9]. Điều đáng lo ngại là RLLM có thể khởi phát sớm ở trẻ em, đặc biệt là ở trẻ thừa cân - béo phì. Theo nghiên cứu của Trương Tuyết Mai và cs (2013) [10] ở trẻ em 4 - 9 tuổi tại quận Hoàn Kiếm Hà Nội, tỉ lệ trẻ thừa cân - béo phì mắc tăng TG, tăng TC, tăng LDL-C và giảm HDL-C lần lượt là 30,7%; 15,3%; 12,6% và 5,3%. RLLM ở trẻ em sẽ tiến triển vào giai đoạn trưởng thành đồng thời gây ra những tổn thương sớm cho trẻ như gan nhiễm mỡ, xơ gan, xơ vữa động mạch... Do đó, việc phát hiện sớm RLLM ở trẻ sẽ giúp ngăn ngừa xuất hiện các biến chứng và cải thiện nguy cơ tim mạch trong tương lai [11].

Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu xác định mối liên quan giữa đa hình *APOC3*-rs2854116 với RLLM ở trẻ em tiểu học, là cơ sở khoa học cho các nghiên cứu theo dõi dài hạn vai trò của gen với RLLM nhằm xây dựng “*Mô hình dự đoán RLLM*” dựa vào phân tích gen giúp dự phòng bệnh tật một cách chủ động, tích cực, góp phần nâng cao chất lượng cuộc sống và tuổi thọ cho người Việt Nam.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Trẻ tiểu học 6 - 11 tuổi được chọn vào nghiên cứu dựa vào kết quả điều tra sàng lọc trên 7.750 trẻ em tại 31 trường tiểu học tại Hà Nội loại trừ các trẻ đang mắc các bệnh cấp tính hoặc bệnh mạn tính như lao, nhiễm HIV/AIDS, mắc rối loạn nội tiết (suy giáp, cường insulin...), trẻ đã điều trị RLLM kéo dài hoặc trẻ đã dậy thì.

Một nghiên cứu bệnh - chứng được thiết kế trên 567 trẻ (405 nam và 107 nữ) từ tháng 9/2011 đến tháng 8/2015. Trong đó, nhóm bệnh gồm 161 trẻ mắc RLLM (107 nam và 54 nữ), nhóm chứng gồm 406 trẻ (298 nam và 108 nữ) tương đương về tuổi và giới, có các chỉ số lipid máu ở mức bình thường. Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức của Viện Dinh dưỡng Quốc gia thông qua.

### 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán

Trẻ được xác định mắc RLLM khi có rối loạn ít nhất một trong bốn chỉ số lipid máu gồm TC, LDL-C, HDL-C hoặc TG theo ngưỡng chẩn đoán RLLM ở trẻ em, xác định theo tiêu chuẩn của NCEP (National Cholesterol Education Program, năm 1992) [12]. Trẻ được xác định là rối loạn HDL-C khi có HDL-C máu  $\leq 35$  mg/dL (0,9 mmol/L) hoặc TC máu  $\geq 200$  mg/dL (5,20 mmol/L) hoặc LDL-C máu  $\geq 130$  mg/dL (3,40 mmol/L) hoặc TG máu  $\geq 100$  mg/dL (1,13 mmol/L) (với trẻ dưới 9 tuổi) hoặc  $\geq 130$  mg/dL (1,46 mmol/L) (với trẻ 9 - 11 tuổi).

### 2.3. Các phương pháp thu thập số liệu

\* *Phương pháp đo các chỉ số nhân trắc*: Các phương pháp đo chỉ số nhân trắc được tiến hành

theo phương pháp thường quy [13]. Các điều tra viên được tập huấn về các phương pháp cân đo trước khi tiến hành. Chiều cao đứng được đo bằng thước gỗ (độ chính xác 0,1 cm), kết quả tính bằng cm. Cân nặng được đo bằng cân điện tử SECA (UNICEF) với độ chính xác 100 g, kết quả tính bằng kg và lấy 1 chữ số thập phân. Vòng eo, vòng hông được đo bằng thước dây không co giãn, chia chính xác đến 1 mm, kết quả tính bằng cm. Các chỉ số nhân trắc được đo 3 lần và lấy giá trị trung bình. BMI được tính theo cân nặng chia chiều cao bình phương ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ).

\* *Phương pháp xét nghiệm sinh hóa máu:* Đối tượng nghiên cứu được lấy 2 ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng sau khi nhịn đói ít nhất 8 giờ theo phương pháp chuẩn bởi các kỹ thuật viên của Bệnh viện Medlatec. Máu được đựng trong ống chống đông bằng EDTA. Các chỉ số lipid máu được đo bằng phương pháp so màu bằng enzyme. Định lượng TC theo phương pháp CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase/phenol + Aminophenazone), TG theo phương pháp GPO-PAP (Glycerol-3-Phosphate Oxidase/phenol + Aminophenazone), HDL-C theo phương pháp CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase/phenol + Aminophenazone), LDL-C theo phương pháp CHOD-PAP (Cholesterol Oxidase/phenol + Aminophenazone). Toàn bộ các xét nghiệm TC, TG, HDL-C và LDL-C được thực hiện tự động trên máy Architect C8000 (Abbott Ltd., USA) tại Bệnh viện Medlatec.

\* *Phương pháp xác định kiểu gen:* ADN tổng số được tách từ tế bào bạch cầu sử dụng bộ Kit Wizard® Genomic ADN Purification (Promega Corporation, USA). Tất cả các mẫu nghiên cứu được xác định kiểu gen bằng phương pháp nghiên cứu tính đa hình chiều dài của các phân đoạn ADN dựa trên điểm cắt của các enzyme giới hạn (PCR - RFLP).

Trình tự mỗi xuôi (F): TTCACACTGGAATTCAGGCC và mỗi ngược (R): GGATTGAAACCCAGAG ATGGAGGTG được sử dụng cho đa hình APOC3-rs2854116 được thiết kế theo phương pháp mismatches (<http://helix.wustl.edu>) bởi nhóm nghiên cứu. Sử dụng enzyme cắt giới hạn *FokI*. Quy trình cụ thể đã được công bố trước đây [14].

Đọc kết quả sau khi cắt bởi enzyme cắt giới hạn: Kiểu gen G/G chứa đoạn ADN có kích thước 230 bp, kiểu gen A/A chứa các đoạn ADN có kích thước 130 bp và 100 bp, kiểu gen A/G chứa các đoạn ADN có kích thước 230 bp, 130 bp và 100 bp.

#### 2.4. Phân tích thống kê

Tất cả số liệu được kiểm tra, làm sạch trước khi nhập và phân tích kết quả. Sử dụng phần mềm Epidata 3.1 để nhập và quản lý số liệu. Kết quả được phân tích bằng phần mềm Excel 2010, SPSS 16.0 và R 3.0.2 với các test thống kê dùng trong y sinh học. Số liệu phân tích được trình bày theo bảng tần số, tỉ lệ, trung bình. Các biến định lượng được trình bày dưới dạng số trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn ( $\bar{X} \pm SD$ ) hoặc trung vị (25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles). Các biến định lượng được so sánh bằng kiểm định Student t-test (so sánh trung bình giữa hai nhóm) hoặc phân tích phương sai (Analysis of Variance, ANOVA) (so sánh trung bình giữa  $\geq 3$  nhóm) đối với biến phân phối chuẩn; kiểm định Man-Whitney-U-test hoặc Kruskal-Wallis test đối với các biến phân phối không chuẩn. Các biến định tính được so sánh bằng kiểm định Chi-square test hoặc Fisher Exact test. Mọi liên quan của gen đến RLLM được phân tích bằng phương pháp hồi quy logistic đơn biến và đa biến.

Mô hình di truyền phù hợp nhất của mỗi SNP với RLLM được lựa chọn dựa vào giá trị thấp nhất của AIC (Akaike's Information Criterion) và BIC (Bayesian Information Criterion) bằng phần mềm SNPstat [15].

Các giá trị có ý nghĩa thống kê khi  $P < 0,05$  theo 2 phía.

### 3. Kết quả và thảo luận

#### 3.1. Tỉ lệ kiểu gen và alen của đa hình APOC3-rs2854116 ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Phân bố tỉ lệ kiểu gen và alen của đa hình APOC3-rs2854116 ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội thể hiện ở Bảng 3.1. Sự khác biệt về tỉ lệ kiểu gen và alen giữa nhóm bệnh và nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.1. Tỷ lệ kiểu gen và alen của đa hình APOC3-rs2854116 ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Kiểu gen/alen		Nhóm chứng (n = 406)	Nhóm bệnh (n = 161)	P
Kiểu gen, n (%)	A/A	158 (38,9)	49 (30,4)	0,167
	A/G	163 (40,2)	74 (46,0)	
	G/G	85 (20,9)	38 (23,6)	
Alen, n (%)	A	479 (59,9)	172 (53,4)	0,090
	G	333 (41,0)	150 (46,6)	
Cân bằng HW (P)		0,007	0,34	

Giá trị P thu được từ phân tích  $\chi^2$  test; HW: Hardy - Weinberg

Bảng 3.2. Chỉ số lipid máu theo kiểu gen tại đa hình APOC3-rs2854116

Chỉ số lipid máu	Kiểu gen			P
Nhóm chứng	A/A (n = 158)	A/G (n = 163)	G/G (n = 85)	
TG (mmol/L)	0,70 (0,55-0,93)	0,70 (0,55-0,88)	0,76 (0,63-0,88)	0,167
TC (mmol/L)	3,82 (3,41-4,29)	3,84 (3,38-4,25)	3,87 (3,58-4,45)	0,187
HDL-C (mmol/L)	1,45 (1,25-1,64)	1,33 (1,18-1,62)	1,43 (1,27-1,70)	0,031
LDL-C (mmol/L)	2,10 (1,86-2,48)	2,06 (1,86-2,37)	2,17 (1,87-2,45)	0,505
TC/HDL-C	2,60 (2,30-2,99)	2,64 (2,34-3,11)	2,60 (2,34-3,03)	0,563
Nhóm bệnh	A/A (n = 49)	A/G (n = 74)	G/G (n = 38)	P
TG (mmol/L)	1,49 (1,22-1,80)	1,43 (1,24-1,80)	1,40 (1,13-1,77)	0,686
TC (mmol/L)	4,11 (3,65-4,49)	4,00 (3,58-4,64)	4,55 (3,96-5,30)	0,047
HDL-C (mmol/L)	1,12 (0,93-1,35)	1,25 (1,03-1,50)	1,35 (1,08-1,57)	0,030
LDL-C (mmol/L)	2,24 (1,89-2,71)	2,23 (1,88-2,77)	2,45 (2,06-3,11)	0,042
TC/HDL-C	3,67 (3,23-4,09)	3,28 (2,68-3,85)	3,39 (2,79-3,75)	0,020

Các biến không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn bằng trung vị và 25<sup>th</sup> - 75<sup>th</sup> percentiles, P nhận được từ kiểm định Kruskal-Wallis test. TG: Triglyceride; TC: Cholesterol tổng số; HDL-C: Lipoprotein tỉ trọng cao; LDL-C: Lipoprotein tỉ trọng thấp

### 3.2. Nồng độ các chỉ số lipid máu theo kiểu gen tại đa hình APOC3-rs2854116

Nồng độ các chỉ số lipid máu tại đa hình APOC3-rs2854116 ở nhóm bệnh và nhóm chứng được trình bày ở Bảng 3.2.

Ở nhóm chứng, nồng độ HDL-C ở nhóm có kiểu gen A/A (1,45 mmol/L) và G/G (1,43 mmol/L) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có kiểu gen A/G (1,33 mmol/L) với  $P = 0,031$ . Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các kiểu gen về các chỉ số lipid máu khác như TC, TG, LDL-C và tỷ số TC/HDL-C.

Ở nhóm bệnh ảnh hưởng của gen khác với nhóm đối chứng, những đối tượng mang kiểu gen G/G có nồng độ TC, HDL-C và LDL-C cao hơn có ý nghĩa thống kê so với những đối tượng

mang kiểu gen A/G và A/A. Tỷ lệ TC/HDL-C ở nhóm mang kiểu gen A/A là 3,67 trong khi tỷ lệ này ở nhóm mang kiểu gen A/G và G/G lần lượt là 3,28 và 3,39 với  $P = 0,020$ .

Trong nghiên cứu của Couillard và cs (2003) [5] trên 122 đàn ông trung niên, không có sự khác biệt về nồng độ lipid máu giữa những người mang kiểu gen khác nhau tại đa hình rs2854116. Trong một nghiên cứu meta trên 2.675 người trên 18 tuổi thuộc 6 quần thể khác nhau cho thấy không có sự khác nhau về nồng độ các chỉ số lipid máu ở quần thể người da trắng, người Nam Á nhưng có sự khác nhau về nồng độ TC giữa các kiểu gen của đa hình này ở quần thể người Trung Quốc [16].

### 3.3. Mối liên quan của đa hình APOC3-rs2854116 với rối loạn lipid máu

Mối liên quan của đa hình rs2854116 ở vùng promoter của gen APOC3 với RLLM trình bày ở Bảng 3.3.

Không có mối liên quan của đa hình rs2854116 với RLLM ở tất cả các mô hình ( $P > 0,05$ ). Trong đó, ở mô hình trội, kiểu gen A/G và G/G có xu hướng làm tăng nguy cơ mắc RLLM với giá trị  $P$  xấp xỉ ở mức có ý nghĩa thống kê sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới ( $P = 0,058$ ).

Bảng 3.3. Mối liên quan của đa hình APOC3-rs2854116 với rối loạn lipid máu ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Mô hình	Nhóm chứng n (%)	Nhóm bệnh n (%)	OR (95% CI)	$P$	AIC	BIC
<i>Đồng trội</i>						
A/A	158 (38,9%)	49 (30,4%)	1			
A/G	163 (40,1%)	74 (46,0%)	1,5 (0,9 - 2,2)	0,170	680	701,7
G/G	85 (20,9%)	38 (23,6%)	1,5 (0,9 - 2,4)			
<i>Trội</i>						
A/A	158 (38,9%)	49 (30,4%)	1			
A/G+G/G	248 (61,1%)	112 (69,6%)	1,5 (1,0 - 2,2)	0,058	678	695,3
<i>Lặn</i>						
A/A+A/G	321 (79,1%)	123 (76,4%)	1			
G/G	85 (20,9%)	38 (23,6%)	1,2 (0,8 - 1,8)	0,470	681	698,4
<i>Siêu trội</i>						
A/A+G/G	234 (59,9%)	87 (54,0%)	1			
A/G	163 (40,1%)	74 (46,0%)	1,3 (0,9 - 1,8)	0,220	680	697,4
<i>Cộng hợp với mỗi alen G</i>						
			1,2 (0,9 - 1,6)	0,110	679	696,3

OR,  $P$  thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới  
95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%); AIC (Akaike's Information Criterion); BIC (Bayesian Information Criterion).

### 3.4. Mối liên quan của đa hình APOC3-rs2854116 với rối loạn cholesterol tổng số

Kết quả phân tích sâu hơn mối liên quan của đa hình rs2854116 với rối loạn các thành phần của lipid máu cho thấy, đa hình này không có mối liên quan với rối loạn TG, HDL-C và LDL-C (số liệu không trình bày) nhưng có mối liên quan với nguy cơ mắc rối loạn TC máu (Bảng 3.4).

Đa hình rs2854116 có mối liên quan đến rối loạn TC máu ở hầu hết các mô hình sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới. Ở mô hình trội, kiểu gen A/G và kiểu gen G/G làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TC máu với OR lần lượt là 1,7 và 4,4. Ở mô hình lặn, kiểu gen G/G làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TC lên 3,2 lần ( $P = 0,006$ ). Ở mô hình cộng

hợp, mỗi alen G làm tăng nguy cơ mắc rối loạn TC lên 2,2 lần ( $P = 0,005$ ). Trong đó, mô hình cộng hợp có giá trị  $P$ , AIC và BIC nhỏ nhất cả trước và sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới nên mô hình này là mô hình phù hợp nhất trong dự đoán mối liên quan của đa hình rs2854116 với rối loạn TC máu.

Ở các nghiên cứu trước đã chỉ ra rằng, tình trạng thừa cân béo phì có mối liên quan chặt chẽ tới RLLM [17, 18, 19]. Do đó, để xác định mối liên quan của đa hình APOC3-rs2854116 có độc lập với thừa cân béo phì hay không. Các mô hình phân tích điều chỉnh theo các tính trạng liên quan đến thừa cân béo phì bao gồm cân nặng, chu vi vòng eo, chu vi vòng hông, tỉ lệ chu vi vòng eo/vòng hông, BMI, tình trạng dinh dưỡng được tiến hành, kết quả thể hiện ở Bảng 3.5.

Bảng 3.4. Mối liên quan của đa hình APOC3-rs2854116 với rối loạn cholesterol tổng số ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội

Mô hình	Bình thường n (%)	Rối loạn TC n (%)	OR (95% CI)	P	AIC	BIC
<i>Đồng trội</i>						
A/A	158 (38,9%)	5 (19,2%)	1			
A/G	163 (40,1%)	9 (34,6%)	1,7 (0,6 - 5,4)	0,017	209,6	231,3
G/G	85 (20,9%)	12 (46,1%)	4,4 (1,5 - 13,0)			
<i>Trội</i>						
A/A	158 (38,9%)	5 (19,2%)	1	0,053	212	229,4
A/G+G/G	248 (61,1%)	21 (80,8%)	2,7 (1,0 - 7,3)			
<i>Lặn</i>						
A/A+A/G	321 (79,1%)	14 (53,9%)	1	0,006	208,3	225,6
G/G	85 (20,9%)	12 (46,1%)	3,2 (1,4 - 7,2)			
<i>Siêu trội</i>						
A/A+G/G	234 (59,9%)	17 (65,4%)	1	0,607	215,2	232,6
A/G	163 (40,1%)	9 (34,6%)	0,8 (0,3 - 1,9)			
<i>Cộng hợp với mỗi alen G</i>			2,2 (1,3 - 3,7)	0,005	207,9	225,2

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic điều chỉnh theo tuổi và giới  
95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%); TC (Total Cholesterol); AIC (Akaike's  
Information Criterion); BIC (Bayesian Information Criterion)

Bảng 3.5. Mối liên quan của đa hình APOC3-rs2854116 với rối loạn cholesterol tổng số ở trẻ 6 - 11 tuổi tại Hà Nội điều chỉnh theo nơi sống và các tính trạng liên quan đến béo phì

Mô hình điều chỉnh	OR (95% CI)	P
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống	2,29 (1,32-3,97)	0,003
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống, cân nặng	2,30 (1,32-4,01)	0,003
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống, chu vi vòng eo	3,08 (1,57-6,05)	0,001
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống, chu vi vòng hông	3,19 (1,59-6,39)	0,001
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống, tỉ lệ chu vi vòng eo/vòng hông	3,20 (1,60-6,42)	0,001
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống, BMI	2,34 (1,33-4,12)	0,003
Điều chỉnh theo tuổi, giới, nơi sống, tình trạng dinh dưỡng	2,21 (1, 24-3,93)	0,007

OR, P thu được từ phân tích hồi quy logistic đa biến.  
95% CI (95% Confidence interval - khoảng tin cậy 95%); BMI (Body Mass Index - chỉ số khối cơ thể)

Kết quả ở Bảng 3.5 chỉ ra rằng, đa hình APOC3-rs2854116 làm tăng nguy cơ mắc rối loạn cholesterol tổng số ở trẻ em 6 - 11 tuổi tại Hà Nội, độc lập với tình trạng thừa cân béo phì ở trẻ. Tương tự như nghiên cứu này, nghiên cứu của Rocco và cs (2012) cũng chỉ ra rằng đa hình rs2854116 có liên quan với rối loạn TC máu [7].

Gen APOC3 có vai trò quan trọng trong điều hoà nồng độ các chỉ số lipid huyết tương thông qua ức chế hoạt động của LPL [20]. Đa hình rs2854116 nằm trong vùng promoter của gen APOC3 do đó, đa hình này không ảnh hưởng đến

hoạt động chức năng của protein ApoC-III, tuy nhiên đa hình này có vai trò trong điều hoà hoạt động và điều hoà biểu hiện của gen APOC3 [16], từ đó ảnh hưởng đến hoạt động của LPL và nồng độ lipid máu. Phần lớn các nghiên cứu đều cho thấy đa hình rs2854116 có liên quan đến nồng độ TG, TC ở các quần thể khác nhau [4, 7]. Nghiên cứu của Miller và cs (2007) [21] cũng cho thấy đa hình rs2854116 có liên quan đến rối loạn TG, HDL-C. Kết quả nghiên cứu trên 2.675 người thuộc 6 quần thể khác nhau về chủng tộc cho thấy APOC3-rs2854116 liên quan đến nồng độ

TG và HDL-C đồng thời làm tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hoá lên 1,73 lần (95% CI = 1,40 - 2,14) [16]. Tuy nhiên, nghiên cứu trên 414 trẻ 5 - 15 tuổi tại Brazil đã chỉ ra rằng những bé gái mang alen G tại đa hình rs2854116 có nồng độ HDL-C cao hơn so với những bé gái mang kiểu gen A/A ( $P = 0,033$ ) nhưng không có sự khác nhau ở nồng độ TG, TC và LDL-C [22]. Bên cạnh đó, nghiên cứu trên quần thể người châu Âu cũng không tìm thấy mối liên quan của đa hình rs2854116 với các chỉ số lipid máu [23]. Sự không đồng nhất này có thể do đặc điểm di truyền chủng tộc khác nhau ở các quần thể khác nhau.

#### 4. Kết luận

Có sự khác biệt về ảnh hưởng của đa hình *APOC3*-rs2854116 ở nhóm trẻ bị RLLM, người có kiểu gen G/G có nồng độ các TC, TG, LDL-C cao hơn những người có kiểu gen A/G và A/A. Đa hình *APOC3*-rs2854116 liên quan đến rối loạn cholesterol tổng số ở trẻ em tiểu học Hà Nội. Mô hình cộng hợp là mô hình di truyền phù hợp nhất trong dự đoán rối loạn cholesterol tổng số ở trẻ. Tăng thêm mỗi alen G làm tăng nguy cơ mắc rối loạn cholesterol tổng số lên 2,2 lần ( $P = 0,005$ ) sau khi điều chỉnh theo tuổi và giới. Mối liên quan này độc lập với tình trạng thừa cân béo phì.

#### Lời cảm ơn

Đề tài được sự tài trợ của đề tài cấp Bộ Giáo dục và đào tạo (mã số B2014-17-47) và đề tài Sở khoa học và công nghệ Hà Nội (mã số 01C-08/05-2011-2). Tác giả xin được cảm ơn sự giúp đỡ của GS.TS. Lê Thị Hợp, PGS.TS. Bùi Thị Nhung, PGS.TS. Dương Thị Anh Đào và các đồng nghiệp tại Viện Dinh dưỡng Quốc gia và Trường Đại học Sư phạm Hà Nội.

#### Tài liệu tham khảo

- [1] A. Kawakami, M. Yoshida, Apolipoprotein CIII links dyslipidemia with atherosclerosis, *Journal of atherosclerosis and thrombosis* 16(1) (2009) 6-11. <https://doi.org/10.5551/jat.e607>.
- [2] D. Gaudet, D. Brisson, K. Tremblay, V.J. Alexander, W. Singleton, S.G. Hughes, J.L. Witztum, Targeting *APOC3* in the familial Chylomicronemia syndrome, *New England Journal of Medicine* 371(23) (2014) 2200-2206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1400284>.
- [3] P. Libby, Triglycerides on the rise: should we swap seats on the seesaw?, *European heart journal* 36 (2015) 774-776. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu500>.
- [4] W.W. Li, M.M. Dammerman, J.D. Smith, S. Metzger, J.L. Breslow, T. Leff, Common genetic variation in the promoter of the human apoC-III gene abolishes regulation by insulin and may contribute to hypertriglyceridemia, *Journal of Clinical Investigation* 96(6) (1995) 2601-2605. <https://doi.org/10.1172/JCI118324>.
- [5] C. Couillard, M.C. Vohl, J.C. Engert, I. Lemieux, A. Houde, N. Alméras, J. Bergeron, Effect of apoC-III gene polymorphisms on the lipoprotein-lipid profile of viscerally obese men, *Journal of lipid research* 44(5) (2003) 986-993. <https://doi.org/10.1194/jlr.M300043-JLR200>.
- [6] J. Dallongeville, A. Meirhaeghe, D. Cottel, J.C. Fruchart, P. Amouyel, N. Helbecque, Gender related association between genetic variations of APOC-III gene and lipid and lipoprotein variables in northern France, *Atherosclerosis* 150(1) (2000) 149-157. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00362-7](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00362-7).
- [7] C.A. Rocco, D. Mecikovsky, P. Aulicino., R. Bologna, L. Sen, A. Mangano, Hypercholesterolemia Is Associated with the Apolipoprotein C-III (*APOC3*) Genotype in Children Receiving HAART: An Eight-Year Retrospective Study, *PLoS One* 7(7) (2012) e39678. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039678>.
- [8] S. Li, Y. Yang, X. Ouyang, J. Shen, M. Zhou, Y.Y. Song, Associations of the *APOC3* rs2854116 and rs2854117 polymorphisms with plasma *APOC3* and lipid levels: a meta-analysis, *Int J Clin Exp Med* 9(8) (2016) 15972. <http://www.ijcem.com/files/ijcem0025065.pdf>
- [9] N.C. Khan, L.B. Mai, D.T.P. Ha, N.D. Minh, L.D. Tuyen, H.H. Tue, Overweight, obesity and related association in adults aged 25-54 years, *Nutrition status and intervention strategy in Vietnam* (2007) 49-72. (in Vietnamese).
- [10] T.T. Mai, L.T. Hop, N.T. Lam, N.T. Xuan, Overweight, obesity and dyslipidemia in children aged 4-9 years in some primary schools of Hoan Kiem District, Hanoi. *Journal of Food and Nutrition* 9(3) (2013) 9-18. (in Vietnamese).



- [11] P.O. Kwiterovich, Recognition and management of dyslipidemia in children and adolescents, *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93(11) (2008) 4200-4209. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1270>.
- [12] National Cholesterol Education Program, Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents, *Pediatrics* 89(S) (1992) 525-584. <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/89/3/495.full.pdf>.
- [13] T.G. Lohman, A.F. Roche, R. Martorell, Anthropometric standardization reference manual, Champaign, IL: Human Kinetics Book, UK (1988).
- [14] N.T.H. Hanh, P.T. Phuong, T.Q. Binh, *APOC3* rs2854116 single nucleotide polymorphism in Hanoi primary school children, *The 2<sup>nd</sup> National Scientific Conference on Biological Research and Teaching in Vietnam*, Vietnam National University Publishing House (2016) 287-294.
- [15] X. Solé, E. Guinó, J. Valls, R. Iniesta, V. Monero, SNPStats: a web tool for the analysis of association studies, *Bioinformatics* 22(15) (2006) 1928-1929. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl268>.
- [16] R.L. Pollex, M.R. Ban, T.K. Young, P. Bjerregaard, S.S. Anand, S. Yusuf, M.W. Huff, Association between the -455T>C promoter polymorphism of the *APOC3* gene and the metabolic syndrome in a multi-ethnic sample, *BMC medical genetics* 8(1) (2007) 80-87. <https://dx.doi.org/10.1186%2F1471-2350-8-80>.
- [17] N.T.H. Hanh, B.T. Nhung, L.T. Hop, T.Q. Binh, Association of nutritional status, family and neonatal characteristics with hypertriglycemia in primary school children in Hanoi. *VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology* 31(4S) (2015) 94-101 (in Vietnamese).
- [18] N.T.H. Hanh, B.T. Nhung, T.Q. Binh, L.T. Hop, Optimal model on association of some environmental factors with Hyperalphalipoproteinemia in primary school children in Hanoi. *Second National Conference on study and education of biology in Vietnam* VNU publishing house (2016) 295-303 (in Vietnamese).
- [19] N.T.H. Hanh, B.T. Nhung, L.T. Hop, T.Q. Binh, Relationship between some environmental factors and hyperbeta lipoproteinemia in 6 - 11 year-old children in Hanoi, *Journal of Science*, Hanoi National University of Education 61(9) (2016) 185-192. <https://doi.org/10.18173/2354-1059.2016-0072>.
- [20] M. Larsson, E. Vorrsjö, P. Talmud, A. Lookene, G. Olivecrona, Apolipoproteins CI and C-III inhibit lipoprotein lipase activity by displacement of the enzyme from lipid droplets, *Journal of Biological Chemistry* 288(47) (2013) 33997-34008. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.495366>.
- [21] M. Miller, J. Rhyne, H. Chen, V. Beach, R. Ericson, K. Luthra, A. Misra, *APOC3* promoter polymorphisms C-482T and T-455C are associated with the metabolic syndrome, *Archives of medical research* 38(4) (2007) 444-451. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.10.013>.
- [22] E.D. França, J.G.B. Alves, M.H. Hutz, *APOA1/C3/A4* gene cluster variability and lipid levels in Brazilian children, *Brazilian journal of medical and biological research* 38(4) (2005) 535-541. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000400006>.
- [23] F. Sentinelli, S. Romeo, C. Maglio, M. Incani, M.A. Burza, F. Scano, M.G. Baroni, Lack of effect of apolipoprotein C3 polymorphisms on indices of liver steatosis, lipid profile and insulin resistance in obese Southern Europeans, *Lipids in health and disease* 10(1) (2011). <http://doi.org/10.1186/1476-511X-10-9>.