

Phân tích gộp về mối liên quan giữa đa hình gen FTO và nguy cơ béo phì ở người châu Á

Phùng Thanh Hương*
Nguyễn Thị Thu Cúc, Vũ Thị Nhung
Trường Đại học Dược Hà Nội

Summary

There have been a number of studies conducted in different Asian populations on various variants of the FTO gene with inconsistent results on the association with obesity. The purpose of this study is to undertake a systematic review and meta-analysis to provide comprehensive evidence regarding the association between the FTO polymorphisms and obesity in the Asian populations. Systematic literature research of PubMed and Cochrane was performed to identify eligible studies for pooled analyses. Individual odds ratios and their 95% confidence intervals were estimated using allelic comparison. Totally 32 studies with 49,073 subjects were included. The pooled analyses showed that seven FTO variants (rs9939609, rs8050136, rs1421085, rs3751812, rs1121980, rs1558902, rs9926289) were significantly associated with susceptibility to obesity in Asian populations, of which, 3 variants were reported for the first time in a meta-analysis. The results supported that certain variants of the FTO gene could be used to identify individuals at high risk of developing obesity in Asians populations.

Keywords: FTO, gene, obesity, Asian population.

Đặt vấn đề

Béo phì đã và đang trở thành một căn bệnh xã hội với tỷ lệ người mắc ngày càng gia tăng. Theo thống kê của WHO, năm 2016, thế giới có hơn 1,9 tỷ người trên 18 tuổi bị thừa cân, trong số đó, hơn 650 triệu người béo phì. Theo CDC Mỹ, từ giai đoạn 1999 - 2000 đến giai đoạn 2017 - 2018, tỷ lệ người béo phì ở Mỹ đã tăng từ 30,5% đến 42,4% [6]. Ở các nước châu Á, tỷ lệ người béo phì của một số nước có xu hướng gia tăng nhanh chóng. Ví dụ như: Ở Trung Quốc, tỷ lệ này tăng từ 11,3% lên 27,9% từ năm 1980 đến năm 2013, ở Malaysia, tỷ lệ này gia tăng gấp ba lần trong vòng từ 1996 đến 2006 [10]. Tình trạng béo phì là nguyên nhân của các bệnh tim mạch, đái tháo đường type 2 và là yếu tố nguy cơ quan trọng của một số loại ung thư như ung thư nội mạc, ung thư vú, buồng trứng, gan, mật, thận, đại tràng... [10].

Một trong những điều kiện cần thiết để kiểm soát sự gia tăng tỷ lệ mắc bệnh béo phì là sự hiểu biết tường tận về cơ chế bệnh sinh

và các yếu tố nguy cơ, trong số đó, yếu tố di truyền đóng vai trò quan trọng. Năm 2007, lần đầu tiên vai trò của gen mã hóa Fat mass and obesity - associated protein (FTO) hay còn gọi là alpha - ketoglutarate-dependent dioxygenase được phát hiện trong một nghiên cứu liên quan trên toàn hệ gen (GWAS) [9]. Từ đó, nhiều nghiên cứu bệnh chứng đã được tiến hành để đánh giá mối liên quan giữa các biến thể gen FTO với nguy cơ béo phì nhưng kết quả không thống nhất do sự khác biệt đáng kể về cỡ mẫu, thiết kế nghiên cứu... [7, 8]. Năm 2010, một phân tích meta về mối liên quan giữa các biến thể gen FTO với nguy cơ béo phì đã được thực hiện trên quần thể châu Á. Tuy nhiên, từ 2010 đến nay, đã có thêm nhiều công bố liên quan tới chủ đề này. Do vậy, nghiên cứu của chúng tôi được thực hiện nhằm mục tiêu phân tích gộp các kết quả nghiên cứu đơn lẻ để đánh giá khách quan và toàn diện về mối liên quan giữa các biến thể đa hình của gen FTO đối với nguy cơ bệnh béo phì ở người châu Á.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Phương pháp tìm kiếm dữ liệu

Nghiên cứu tổng quan hệ thống được thực hiện với những nghiên cứu khoa học về mối liên quan giữa các biến thể của gen FTO với bệnh

Chịu trách nhiệm: Phùng Thanh Hương

Email: huongpt@hup.edu.vn

Ngày nhận: 04/5/2021

Ngày phản biện: 25/5/2021

Ngày duyệt bài: 26/7/2021

béo phì ở các quốc gia Châu Á được công bố trên 2 cơ sở dữ liệu Medline via Pubmed và cơ sở dữ liệu Cochrane trước 31/12/2020. Việc tìm kiếm dựa trên các từ khóa, cụm từ tìm kiếm và từ đồng nghĩa cho Béo phì, Gen FTO. Các cụm từ được dùng cho tìm kiếm gồm: Cụm 1 tìm kiếm những bài báo liên quan đến bệnh béo phì "Obesity" OR "obesities"; cụm 2 tiến hành tìm kiếm những bài báo liên quan đến gen FTO "FTO" OR enzyme "Alpha Ketoglutarate Dependent Dioxygenase" OR "Fat Mass and Obesity Associated Protein". Sau đó, cụm 1 và cụm 2 được kết hợp cùng tìm kiếm với liên từ "AND" sẽ cho ra tổng số bài báo liên quan đến vấn đề cần nghiên cứu.

Sau khi thu thập các nghiên cứu từ các cơ sở dữ liệu, các nghiên cứu trùng lặp sẽ bị loại bỏ (bằng công cụ Duplicate trên phần mềm Excel 2020) và các nghiên cứu còn lại sẽ được sàng lọc, dựa trên tiêu đề và phần tóm tắt, theo các tiêu chí lựa chọn và loại trừ. Đối với những bài báo không thể chọn dựa trên tiêu đề và tóm tắt sẽ tiến hành thực hiện đọc chi tiết bản toàn văn để đưa ra lựa chọn cuối cùng.

Tiêu chí lựa chọn và loại trừ các bài báo để đưa vào nghiên cứu gồm:

- Tiêu chí lựa chọn : (i) - Các nghiên cứu bệnh chứng hoặc thuần tập thực hiện trên đối tượng người bệnh béo phì ở Châu Á; (ii) - Có đánh giá mối quan hệ giữa biến thể gen FTO với béo phì; (iii) - Có cung cấp tỷ số chênh (odds ratios - ORs) và khoảng tin cậy 95% (confidence interval - CI) hoặc cung cấp đủ dữ liệu gen hoặc tần suất alen của nhóm bệnh và nhóm chứng để có thể tính toán được OR và CI 95%.

- Tiêu chí loại trừ: (i) - Những nghiên cứu không thực hiện trên con người; (ii) - Đối tượng nghiên cứu trong một gia đình hoặc giữa anh chị em; (iii) - Nghiên cứu không có nhóm chứng; (iv) - Công bố không có bản toàn văn; (v) - Nghiên cứu không được viết bằng tiếng Anh.

Phương pháp trích xuất dữ liệu

Sau khi hệ thống hóa các nghiên cứu thỏa mãn tiêu chí lựa chọn và loại trừ, trích xuất dữ liệu được thực hiện gồm: Các đặc điểm của nghiên cứu, đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu, đặc điểm của đa hình gen FTO và những dữ liệu cần cho phân tích gộp. Đặc điểm của công bố bao gồm thông tin liên quan đến: Tác giả, năm xuất bản, phạm vi lãnh thổ và thiết kế nghiên cứu. Đặc điểm của đối tượng tham gia nghiên cứu bao gồm số lượng mỗi nhóm

bệnh/chứng, tuổi trung bình ở mỗi nhóm, số lượng chia theo giới tính (nam/ nữ), cân nặng trung bình và BMI theo từng nhóm. Các đặc điểm của đa hình gen FTO gồm tất cả các biến thể của gene FTO được đưa vào nghiên cứu trong bài báo và kiểm định cân bằng Hardy Weinberg ở nhóm chứng^[5]. Dữ liệu cho phân tích gộp: Dữ liệu gen, dữ liệu tần suất của alen và kết quả và dữ liệu thống kê (OR của mô hình alen với 95% CI). Dữ liệu được lưu giữ trên phần mềm Excel 2020.

Phương pháp ước tính kết quả gộp

Từ các kết quả về dữ liệu thu được, tất cả các biến thể của gen FTO đã được công bố về mối liên quan với béo phì ở quần thể người Châu Á được đưa vào phân tích gộp. Các biến thể đủ điều kiện được đưa vào phân tích gộp nếu được đánh giá bởi từ 2 nghiên cứu trở lên. Độ mạnh của mối liên quan giữa các biến thể với nguy cơ mắc bệnh được đánh giá thông qua OR gộp và 95% CI của mô hình di truyền theo tần suất alen trong các nghiên cứu^[1]. Mối liên quan có ý nghĩa thống kê khi OR > 1 và 95% CI không chứa 1. Sử dụng phần mềm Stata version 16 cho các phân tích thống kê.

Đánh giá sự đồng nhất giữa các kết quả nghiên cứu

Sự không đồng nhất giữa kết quả của các nghiên cứu sẽ được đánh giá thông qua chỉ số I^2 . Chỉ số I^2 đánh giá mức độ không nhất quán trong các nghiên cứu riêng lẻ, nhận giá trị từ 0% đến 100%. Nếu giá trị $I^2 < 25%$, các nghiên cứu có độ không đồng nhất thấp. Nếu giá trị I^2 nằm giữa khoảng 25% và 75%, các nghiên cứu có độ không đồng nhất trung bình. Nếu giá trị $I^2 > 75%$, các nghiên cứu có độ không đồng nhất cao. Giá trị I^2 càng cao thì tính không đồng nhất càng lớn. Ngoài ra, sự đồng nhất của các kết quả nghiên cứu được đánh giá thông qua biểu đồ Forest^[2].

Đánh giá sai lệch trong xuất bản

Sai lệch xuất bản được đánh giá thông qua tính bất đối xứng của biểu đồ phễu và được kiểm tra bằng test hồi quy tuyến tính Egger. P-value < 0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu và bàn luận

Quy trình lựa chọn các nghiên cứu vào phân tích gộp

Quy trình lựa chọn các nghiên cứu vào phân tích gộp được trình bày trong hình 1.

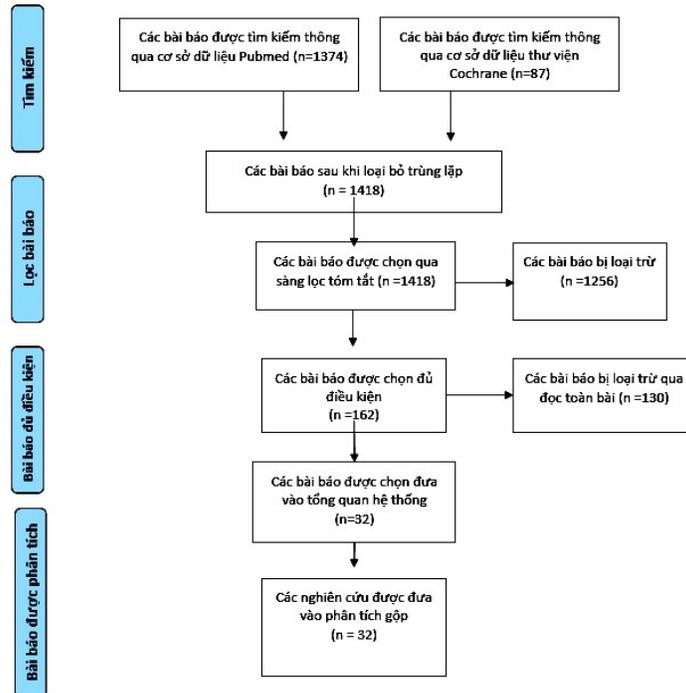
Tổng số có 1256 nghiên cứu được loại trừ sau quá trình sàng lọc tiêu đề và tóm tắt do những nguyên nhân dưới đây:

- Không phải người Châu Á (n = 368).
- Nghiên cứu không tiến hành trên người (n = 96).
- Không viết bằng tiếng Anh (n = 4).
- Bài viết tổng quan (n = 92), bài phân tích gộp (n = 61), báo cáo ca (1).
- Bài nghiên cứu về cơ chế bệnh (n = 24).
- Bài nghiên cứu theo quan hệ gia đình (n = 2).
- Bài báo không đủ dữ liệu tính kết quả (n = 17).
- Nội dung nghiên cứu về bệnh khác, không nghiên cứu về mối quan hệ giữa biến thể gen

FTO và ĐTĐ typ 2 (n = 591).

Tổng số có 130 nghiên cứu được loại trừ sau khi sàng lọc bản toàn văn do những nguyên nhân dưới đây:

- Bài báo không có đủ dữ liệu gen và alen (n = 44).
- Bài báo lựa chọn đối tượng nghiên cứu không phù hợp tiêu chí (n = 73).
- Nghiên cứu không chia nhóm bệnh nhóm chứng (n = 5).
- Không viết bằng tiếng Anh (n = 2).
- Không có bản toàn văn (n = 6).



Hình 1. Quy trình lựa chọn nghiên cứu trong phân tích gộp

Như vậy, từ tổng số 1461 bài báo được tìm kiếm ban đầu từ 2 nguồn cơ sở dữ liệu, có 32 nghiên cứu (trên 49.073 đối tượng) thỏa mãn tiêu chí lựa chọn và loại trừ được đưa vào tổng quan hệ thống và phân tích gộp.

Đặc điểm của các nghiên cứu

Đặc điểm của các nghiên cứu trong 32 bài báo đưa vào tổng quan hệ thống được trình bày tóm tắt trong bảng 1.

Tất cả các nghiên cứu có dạng thiết kế nghiên cứu bệnh chứng tại 4 vùng của Châu Á (Đông Á, Nam Á, Tây Á và Đông Nam Á). Đông Á là khu vực có số lượng nghiên cứu nhiều nhất là (15/32 nghiên cứu, chiếm 47%) trong đó, Trung Quốc có tới 11 nghiên cứu. Tiếp theo là

khu vực Nam Á (n = 13), Tây Á (n = 3), Đông Nam Á (n = 1). Các nghiên cứu có cỡ mẫu dao động từ 78 đến 3.924, trong đó, nghiên cứu có cỡ mẫu lớn nhất được thực hiện ở nhóm đối tượng trẻ em tại Trung Quốc. Đáng chú ý, dữ liệu về tuổi ghi nhận: 33% nghiên cứu có độ tuổi trung bình nhóm béo phì dưới 18, cho thấy tình trạng béo phì đang gia tăng ở các lứa tuổi trẻ em và thanh thiếu niên. Tình trạng này đặt ra một thách thức lớn đối với xã hội vì béo phì ở trẻ em sẽ dẫn đến nguy cơ béo phì ở người trưởng thành và gia tăng các bệnh mạn tính liên quan đến béo phì như đái tháo đường typ 2, bệnh tim mạch.

Bảng 1. Đặc điểm của các nghiên cứu được đưa vào phân tích

Tác giả chính	Năm	Quốc gia	Khu vực	Cỡ mẫu		Tuổi trung bình		BMI trung bình	
				Bệnh	Chứng	Bệnh	Chứng	Bệnh	Chứng
Daya M.	2019	Indonesia	Đông Nam Á	38	40	33	31	31,95	20,42
Tabara Y.	2009	Nhật Bản	Đông Á	214	1504	-	-	-	-
Hosseini-Esfahani F.	2017	Iran	Nam Á	627	627	-	-	-	-
Shabana	2016	Pakistan	Nam Á	250	225	-	-	34,35	21,93
Prakash J.	2016	Ấn Độ	Nam Á	309	333	36,8	35,4	33,5	25,1
Chauhan G.	2011	Ấn Độ	Nam Á	1308	934	-	-	-	-
Ramya K.	2011	Ấn Độ	Nam Á	323	676	-	-	-	-
Solak M.	2014	Thổ Nhĩ Kỳ	Tây Á	190	97	-	-	-	-
Srivastava A.	2016	Ấn Độ	Nam Á	300	300	-	-	-	-
Shahid A.	2013	Pakistan	Nam Á	239	155	25,2	25,9	34,2	21,1
Prakash J.	2011	Ấn Độ	Nam Á	309	333	-	-	-	-
Han L.	2014	Trung Quốc	Đông Á	168	707	-	-	-	-
Huang W.	2011	Trung Quốc	Đông Á	560	1200	-	-	-	-
Hotta K.	2008	Nhật Bản	Đông Á	927	1527	49,1	48,2	34,5	21,65
Wang L.	2013	Trung Quốc	Đông Á	150	389	5,28	5,37	-	-
Cyrus C.	2018	Ả Rập Xê út	Tây Á	136	104	39,78	37,29	42,65	23,56
Moselhy S. S.	2017	Ả Rập Xê út	Tây Á	106	106	-	-	-	-
Qureshi S. A.	2017	Pakistan	Nam Á	250	225	39,63	37,78	34,37	22,67
Karasawa S.	2010	Nhật Bản	Đông Á	794	1845	-	-	-	-
Shabana	2015	Pakistan	Nam Á	346	285	40,63	39,78	34,37	22,67
Srivastava A.	2017	Ấn Độ	Nam Á	240	240	-	-	-	-
Xu Y.	2014	Trung Quốc	Đông Á	499	489	11,8	11,8	27,5	17,6
Shahid S. U.	2016	Pakistan	Nam Á	295	250	55,32	56,01	-	-
Xi B.	2010	Trung Quốc	Đông Á	1229	2274	11,8	12,7	26,5	19,4
Yang M.	2014	Trung Quốc	Đông Á	1348	2576	11,0	11,6	27,2	17,0
Cheung C. Y.	2010	Trung Quốc	Đông Á	470	700	46,3	45,0	32,2	21,2
Shabana	2018	Pakistan	Nam Á	250	225	39,63	37,78	34,37	22,67
Shi J.	2010	Trung Quốc	Đông Á	830	1863	-	-	-	-
Wu L.	2010	Trung Quốc	Đông Á	1229	1619	11,8	12,5	26,5	17,8
Hong J.	2013	Trung Quốc	Đông Á	540	500	19,4	19,9	35,23	19,9
Huang W. H.	2016	Đài Loan	Đông Á	264	323	40,42	40,06	31,14	23,07
Wang H. J.	2016	Trung Quốc	Đông Á	705	607	12,85	12,55	28,12	18,77

Phân tích gộp về mối liên quan giữa bệnh béo phì với các biến thể của gen FTO trên quần thể người Châu Á

Dựa trên kết quả tổng quan hệ thống, có 13

biến thể liên quan đến ĐTĐ typ 2 được đánh giá bởi từ 2 nghiên cứu trở lên được đưa vào phân tích gộp (bảng 2).

Bảng 2. Các đa hình gen FTO và bệnh béo phì ở người Châu Á

Tác giả chính	N (bệnh/chứng)						OR (95% CI) Mô hình cộng gộp
	Cỡ mẫu	pHWE ^a	Tần suất alen rs9939609	wt ^b /wt	wt/mt ^c	mt/mt	
Daya M., 2019	78 (40/38)	0,651	0,14/0,24	30/21	9/16	1/1	0,51 (0,22-1,17)
Tabara Y., 2009	1718 (214/1504)	0,438	0,22/0,16	128/1063	77/408	9/33	1,53 (1,19-1,95)
Shabana, 2016	475 (250/225)	0,616	0,35/0,28	106/116	113/94	31/15	1,42 (1,07-1,87)

Prakash J., 2016	642 (309/333)	0,208	0,46/0,39	97/128	138/148	74/57	1,33 (1,06-1,66)	
Chauhan G., 2011	2171 (1256/915)	0,129	0,34/0,33	-	-	-	1,05 (0,92-1,19)	
Solak M., 2014	267 (170/97)	0,214	0,41/0,42	57/29	85/54	28/14	0,97 (0,68-1,38)	
Srivastava A., 2016	600 (300/300)	<0,001	0,39/0,21	127/198	110/79	63/23	2,46 (1,91-3,18)	
Shahid A., 2013	369 (239/130)	1	0,21/0,15	146/94	87/34	6/2	1,53 (1,01-2,30)	
Huang W., 2011	1760 (560/1200)	0,071	0,48/0,4	142/450	294/545	124/205	1,42 (1,23-1,64)	
Hotta K., 2008	2423 (919/1504)	0,393	0,24/0,18	534/1005	334/443	51/56	1,37 (1,19-1,58)	
Cyrus C., 2018	240 (136/104)	0,686	0,53/0,41	32/37	64/48	40/19	1,60 (1,111-2,30)	
Karasawa S., 2010	2639 (794/1845)	0,373	0,23/0,19	477/1203	271/566	46/76	1,23 (1,06-1,41)	
Shabana, 2015	631 (346/285)	0,625	0,29/0,24	183/165	124/106	39/14	1,34 (1,04-1,73)	
Srivastava A., 2017	480 (240/240)	-	0,4/0,21	-	-	-	2,53 (1,90-3,37)	
Shahid S. U., 2016	530 (280/250)	0,089	0,4/0,28	116/133	133/91	46/26	1,68 (1,30-2,17)	
Xi B., 2010	3553 (1279/2274)	0,167	0,13/0,11	915/1803	288/436	26/35	1,22 (1,06-1,42)	
Yang M., 2014	3924 (1348/2576)	0,317	0,16/0,11	951/2031	356/519	41/26	1,56 (1,36-1,78)	
Shi J, 2010	2693 (830/1863)	0,554	0,14/0,11	621/1478	186/360	23/25	1,31 (1,11-1,58)	
Tổng (rs9939609)*	22770 (8591/14179)	OR gộp (95% CI)						1,42 (1,28-1,58)*
I²								
77,9%								
rs8050136								
Hosseini-Esfahani F., 2017	1235 (615/620)	0,151	0,35/0,34	246/281	303/261	66/78	1,08 (0,91-1,27)	
Chauhan G., 2011	1384 (739/645)	-	0,35/0,31	-	-	-	1,20 (1,02-1,40)	
Ramya K., 2011	999 (323/676)	0,447	0,16/0,08	225/570	93/100	5/6	2,10 (1,58-2,80)	
Srivastava A., 2016	600 (300/300)	< 0,001	0,41/0,24	114/185	129/86	57/29	2,16 (1,68-2,76)	
Hotta K., 2008	2449 (925/1524)	0,495	0,24/0,18	538/1018	336/450	51/56	1,37 (1,19-1,58)	
Shabana, 2015	631 (346/285)	0,252	0,47/0,36	102/120	162/123	82/42	1,56 (1,25-1,96)	
Srivastava A., 2017	477 (240/237)	-	0,4/0,24	-	-	-	2,09 (1,58-2,77)	
Cheung C. Y., 2010	1170 (470/700)	0,463	0,16/0,12	326/535	131/149	11/7	1,47 (1,16-1,86)	
Tổng (rs8050136)*	8945 (3958/4987)	OR gộp (95% CI)						1,55 (1,30-1,84)*
I²								
83,0%								
rs1421085								
Hosseini-Esfahani F., 2017	1233 (619/614)	0,257	0,36/0,37	228/260	314/272	72/87	0,95 (0,80-1,12)	

<i>Chauhan G., 2011</i>	1350 (717/633)	-	0,37/0,33	-	-	-	1,19 (1,02-1,40)
<i>Solak M., 2014</i>	287 (190/97)	0,681	0,44/0,45	58/28	97/51	35/18	0,96 (0,68-1,37)*
<i>Hotta K., 2008</i>	2443 (924/1519)	0,304	0,24/0,18	537/1019	338/443	49/57	1,38 (1,19-1,58)
<i>Wang L., 2013</i>	539 (150/389)	0,165	0,16/0,1	107/315	37/67	6/7	1,68 (1,14-2,46)
<i>Cyrus C., 2018</i>	240 (136/104)	1	0,47/0,38	44/39	55/50	37/15	1,44 (1,00-2,08)
<i>Srivastava A., 2017</i>	480 (240/240)	-	0,38/0,2	-	-	-	2,44 (1,83-3,26)
Tổng (rs1421085)*	6572 (2976/3596)	OR gộp (95% CI)					1,35 (1,08-1,67)*
I²							
84,5 %							
<i>rs3751812</i>							
<i>Hosseini-Esfahani F., 2017</i>	1230 (613/617)	0,036	0,35/0,33	247/290	305/249	61/78	1,09 (0,93-1,29)
<i>Hotta K., 2008</i>	2451 (925/1526)	0,913	0,24/0,19	534/1013	340/458	51/55	1,21 (1,05-1,40)
<i>Qureshi S. A., 2017</i>	475 (250/225)	0,735	0,31/0,25	120/127	103/83	27/15	1,44 (1,08-1,91)
<i>Srivastava A., 2017</i>	480 (240/240)	-	0,37/0,28	-	-	-	1,52 (1,16-2,00)
Tổng (rs3751812)*	4636 (2028/2608)	OR gộp (95% CI)					1,23 (1,12-1,36)*
I²							
44,5%							
<i>rs17817449</i>							
<i>Hosseini-Esfahani F., 2017</i>	1246 (623/623)	0,278	0,36/0,33	247/284	308/264	68/75	1,11 (0,94-1,31)
<i>Srivastava A., 2016</i>	600 (300/300)	0,061	0,15/0,07	222/260	65/36	13/4	2,26 (1,55-3,30)
<i>Prakash J., 2011</i>	642 (312/330)	< 0,001	0,48/0,56	99/78	128/142	82/113	0,73 (0,58-0,90)
<i>Wang L., 2013</i>	539 (150/389)	1	0,17/0,14	104/289	40/93	6/7	1,31 (0,92-1,89)
<i>Moselhy S. S., 2017</i>	212 (106/106)	< 0,001	0,52/0,58	18/4	66/81	22/21	0,78 (0,53-1,14)
<i>Srivastava A., 2017</i>	472 (240/232)	-	0,36/0,19	-	-	-	2,38 (1,77-3,21)
Tổng (rs17817449)	3711 (1731/1980)	OR gộp (95% CI)					1,27 (0,87-1,86)
I²							
91,2 %							
<i>rs1121980</i>							
<i>Hosseini-Esfahani F., 2017</i>	1222 (613/609)	0,492	0,39/0,38	216/238	320/279	77/92	1,03 (0,87-1,21)
<i>Hotta K., 2008</i>	2451 (927/1524)	0,593	0,26/0,21	499/947	367/504	61/73	1,32 (1,15-1,51)
<i>Shabana, 2015</i>	631 (346/285)	0,111	0,38/0,25	133/156	166/117	47/12	1,83 (1,43-2,34)
<i>Shabana, 2018</i>	475 (250/225)	-	0,38/0,25	-	-	-	1,84 (1,39-2,44)
Tổng (rs1121980)*	4779 (2136/2643)	OR gộp (95% CI)					1,44 (1,11-1,86)*
I²							
85,9 %							

<i>rs1558902</i>							
Hotta K., 2008	2447 (925/1522)	0,731	0,24/0,18	536/1021	341/449	48/52	1,39 (1,21-1,60)
Wang H. J., 2016	1305 (699/606)	0,698	0,14/0,12	518/470	166/129	15/7	1,22 (0,97-1,54)
Tổng (rs1558902)*	3752 (1624/2128)	OR gộp (95% CI)					1,34 (1,19-1,52)*
<i>I²</i>							
0,0 %							
<i>rs9926289</i>							
Hotta K., 2008	2378 (904/1474)	0,221	0,23/0,18	531/993	323/425	50/56	1,37 (1,19-1,58)
Shabana, 2015	631 (346/285)	0,875	0,36/0,25	145/161	156/106	45/18	1,67 (1,31-2,14)
Tổng (rs9926289)*	3009 (1250/1759)	OR gộp (95% CI)					1,44 (1,27-1,63)*
<i>I²</i>							
46,8 %							
<i>rs6499640</i>							
Wu L., 2010	2848 (1229/1619)	-	0,18/0,16	-	-	-	1,18 (1,03-1,36)
Huang W. H., 2016	587 (264/323)	1	0,17/0,2	181/206	77/104	6/13	0,80(0,60-1,08)
Tổng (rs6499640)	3435 (1493/1942)	OR gộp (95% CI)					1,00 (0,69-1,45)
<i>I²</i>							
81,0 %							
<i>rs9930506</i>							
Chauhan G., 2011	1342 (720/622)	-	0,44/0,21	-	-	-	2,96 (2,50-3,52)
Hotta K., 2008	2436 (920/1516)	0,509	0,27/0,23	488/913	365/521	67/82	1,27 (1,12-1,46)
Tổng (rs9930506)	3778 (1640/2138)	OR gộp (95% CI)					1,94 (0,85-4,43)
<i>I²</i>							
98,3 %							
<i>rs7193144</i>							
Ramya K., 2011	999 (323/676)	0,714	0,87/0,88	3/8	80/146	240/522	0,89 (0,67-1,17)
Hotta K., 2008	2436 (920/1516)	0,494	0,24/0,18	532/1014	339/447	49/55	1,38 (1,20-1,59)
Tổng (rs7193144)	3435 (1243/2192)	OR gộp (95% CI)					1,13 (0,73-1,74)
<i>I²</i>							
87,1 %							
<i>rs9939973</i>							
Hosseini-Esfahani F., 2017	1232 (614/618)	0,443	0,38/0,38	220/243	319/282	76/93	1,01 (0,86-1,19)
Hotta K., 2008	2444 (924/1520)	0,494	0,26/0,22	496/941	367/504	61/75	1,31 (1,15-1,50)
Tổng (rs9939973)	3676 (1538/2138)	OR gộp (95% CI)					1,16 (0,90-1,49)
<i>I²</i>							
82,6 %							
<i>rs9940128</i>							
Ramya K., 2011	999 (323/676)	0,233	0,71/0,7	29/67	128/270	166/339	1,05 (0,86-1,30)
Hotta K., 2008	2440 (924/1516)	0,403	0,26/0,21	498/941	366/500	60/75	1,31 (1,14-1,50)
Tổng (rs9940128)	3439 (1247/2192)	OR gộp (95% CI)					1,19 (0,97-1,47)
<i>I²</i>							
66,0 %							

(Chú thích: (*): biến thể có mối liên quan với nguy cơ bệnh béo phì; ^aHWE: cân bằng Hardy-Weinberg, ^bwt: wild type – alen bình thường, ^cmt: mutant type – alen biến thể)

Gen FTO mã hóa cho enzym nucleic acid demethylase phụ thuộc 2-oxoglutarat, biểu hiện chủ yếu ở vùng dưới đồi, đóng vai trò quan trọng trong điều hòa tiếp nhận và chuyển hóa năng lượng của cơ thể^[4]. Năm 2010, lần đầu tiên một phân tích gộp được thực hiện bởi Liu và CS. về mối liên quan giữa gen FTO và bệnh béo phì ở người châu Á. Tuy nhiên, nghiên cứu này chỉ tập trung vào 2 biến thể rs9939609 và rs8050136^[3]. Do vậy, nghiên cứu của chúng tôi là phân tích gộp đầu tiên đánh giá một cách toàn diện tất cả các biến thể của gen này ở người châu Á. Kết quả cho thấy trong số 13 biến thể được đưa vào phân tích gộp, 7 biến thể (ký hiệu (*)) có mối liên quan với nguy cơ béo phì (bảng 2). Ngoài 2 biến thể đã được khẳng định mối liên quan trong nghiên cứu của Liu với OR tương tự, các biến thể khác của gen FTO cũng được ghi nhận trong một số nghiên cứu bệnh chứng về mối liên quan với bệnh béo phì là rs1421085, rs3751812, rs1121980, rs1558902, rs9926289. Trong số đó, 3 biến thể (rs3751812, rs1558902, rs9926289) chưa từng được nhắc tới trong bất kỳ phân tích gộp nào về mối liên quan với bệnh béo phì trên thế giới. Phần lớn các biến thể này nằm trên vùng 47 kilobase bao gồm 2 intron đầu tiên và exon 2 của gen FTO. Vùng này được cho là có ảnh hưởng đến phiên mã của gen FTO và một số gen khác cũng liên quan đến BMI và béo phì thông qua hiện tượng di truyền liên kết^[4].

Trong phân tích gộp của chúng tôi, 11/13 biến thể đều ghi nhận sự không đồng nhất giữa các nghiên cứu với I^2 rất cao (bảng 2). Sự không đồng nhất này có thể được giải thích thông qua sự khác biệt lớn về cỡ mẫu, tuổi, BMI... giữa các nghiên cứu thành phần. Phân tích biểu đồ phễu và test Egger cho thấy không có sai lệch xuất bản trong các nghiên cứu đưa vào phân tích gộp.

Hiện nay, nhiều công ty đang phát triển các bộ kit xét nghiệm gen nhằm phát hiện sớm nguy cơ một số bệnh mạn tính như béo phì, đái tháo đường... nhằm có những giải pháp phòng bệnh cần thiết. Một trong những điều kiện quan trọng để các xét nghiệm gen này thực sự có giá trị là phải lựa chọn được các biến thể có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với nguy cơ bệnh để đưa vào xét nghiệm. Mỗi quần thể, chủng tộc người có đặc điểm di truyền rất khác nhau, dẫn đến tần suất các biến thể cũng như mối liên quan với bệnh rất khác biệt. Do vậy, các kết quả phát hiện 7 biến thể gen FTO liên quan đến bệnh béo phì ở người châu Á trong phân tích

gộp của chúng tôi sẽ là những dữ liệu quan trọng để lựa chọn các xét nghiệm sàng lọc bệnh béo phì cũng như nghiên cứu cơ chế bệnh sinh trên người châu Á.

Kết luận

Phân tích gộp trên 32 kết quả nghiên cứu đơn lẻ trên người châu Á đã phát hiện 7 biến thể của gen FTO có liên quan đáng kể đến nguy cơ mắc bệnh béo phì. Các kết quả này góp phần làm sáng tỏ cơ chế bệnh sinh và phát triển các xét nghiệm sàng lọc gen để phát hiện sớm nguy cơ béo phì.

Tài liệu tham khảo

1. Cosetta Minelli, John R. Thompson, Keith R. Abrams, Ammarin Thakkinstian, John Attia (2005), "The choice of a genetic model in the meta - analysis of molecular association studies", *International Journal of Epidemiology*, 34 (6), pp. 1319–1328.
2. Higgins Julian P. T., Thompson Simon G. et al. (2003), "Measuring inconsistency in meta-analyses", *BMJ*, 327 (7414), pp. 557-560.
3. Liu Y. (2010), "Meta - analysis added power to identify variants in FTO associated with type 2 diabetes and obesity in the Asian population", *Obesity*, 18 (8), pp.21619-21624.
4. Merkestein M., Sellayah D. (2015), "Role of FTO in adipocyte development and function: Recent insights", *Int. J. Endocrinol.*,
5. Namipashaki A., Razaghi - Moghadam Z., Ansari - Pour N. (2015), "The essentiality of reporting hardy - weinberg equilibrium calculations in population-based genetic association studies", *Cell J.*, 17 (2), pp. 187-192.
6. Nita Gandhi Forouhi (2018), "Epidemiology of diabetes", *Medicine*, 42 (12), pp. 698–702.
7. Rees S. D. (2011), "An FTO variant is associated with type 2 diabetes in South Asian populations after accounting for body mass index and waist circumference", *Diabet. Med.*, 28 (6), pp. 673-80.
8. Saravani R., Galavi H. R., Noorzehi N., Ranjbar N., Mollashahee - Kohkan F. (2017), "Common variations in perilipin rs1052700 and FTO rs3751812 gene variants and risk for obesity and type-2 diabetes", *Rep. Biochem. Mol. Biol.*, 6 (1), pp. 80-87.
9. Scuteri A. (2007), "Genome - wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity - related traits", *PLoS Genet.*, 3 (7), pp. 115.
10. Wan S. C. (2014), "Overweight and obesity in Asia", *General Reinsurance AG*, pp. 2.