

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

PHẠM HOÀNG KHÁNH

NGHIÊN CỨU FAM13A

TRONG BỆNH PHỔI TẮC NGHẽn MẠN TÍNH

Chuyên ngành: Sinh lý học

Mã số: 9720101

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Cần Thơ, năm 2023

Công trình được hoàn thành tại:
Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Người hướng dẫn khoa học: PGS.TS. NGUYỄN TRUNG KIÊN
TS. NGUYỄN HUY BÌNH

Phản biện 1:

Phản biện 2

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
họp tại Trường Đại học Y Dược Cần Thơ
vào giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. Đặt vấn đề và tính cấp thiết của nghiên cứu

Người cao tuổi gia tăng kết hợp với sự chuyển đổi mô hình bệnh tật đã kéo theo hàng loạt sự thay đổi về gánh nặng bệnh tật tại Việt Nam, trong có liên quan đến BPTNMT [2]. Theo Hội Hô Hấp Châu Á-Thái Bình Dương, tỉ lệ BPTNMT ở Việt Nam là 6,7% cao nhất trong 12 nước ở vùng này, tỷ lệ BPTNMT ngày càng tăng cao đã dẫn đến gia tăng gánh nặng cho công tác y tế ở nước ta.

FAM13A (Family with sequence similarity 13, member A) là một gen mã hóa protein. Nghiên cứu Hirano và cộng sự năm 2017 đã đề cập tính đa hình của gen FAM13A có mối liên quan đáng kể với tính nhạy cảm với bệnh xơ phổi vô căn, với mức độ suy giảm chức năng phổi nghiêm trọng và tiên lượng xấu. Nghiên cứu gần đây nhất tập trung về cơ chế BPTNMT ở góc độ sinh học phân tử, trong đó FAM13A được xác định là có thể thúc đẩy quá trình oxy hóa axit béo (FAO) bằng cách tương tác và kích hoạt Sirtuin 1 (Sirt1), do đó làm tăng biểu hiện của CPT1 α cũng như các gen oxy hóa β khác trong phổi. Đặc trưng của BPTNMT là sự suy giảm chức năng thông khí phổi do thay đổi đặc tính giới hạn luồng khí ở đường dẫn khí hoặc bất thường cấu trúc phế nang [46].

Khu vực Đông Nam Á hiện nay chưa có công trình nghiên cứu về vai trò của gen FAM13A trong BPTNMT để đánh giá tính đa hình của gen cũng như vai trò của gen FAM13A thông qua các SNP liên quan đến nguy cơ BPTNMT và tình trạng rối loạn thông khí phổi. Vì vậy

chúng tôi tiến hành nghiên cứu này để tìm hiểu một số đặc điểm lâm sàng, chức năng thông khí phổi và xác định đa hình gen FAM13A trong BPTNMT.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT
2. Xác định đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A trong BPTNMT
3. Phân tích mối liên quan đặc điểm đa hình các SNP của gen FAM13A trong BPTNMT và tình trạng rối loạn thông khí phổi.

Những đóng góp của luận án

Góp phần cung cấp cứ liệu khoa học và hiểu rõ hơn về đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A trong BPTNMT và mối liên quan với một số chỉ số hô hấp ký:

- Xác định được có đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A ở người Việt Nam
- Kết quả đã cung cấp dữ liệu về đặc điểm tần số alen, kiểu gen của rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 ở FAM13A trên nhóm BPTNBMT và nhóm chứng
- Ở rs17014601 ghi nhận: kiểu gen CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm BPTNMT, có sự khác biệt về đặc điểm phân bố alen T và C ở BN BPTNMT và người bình thường. Kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại.
- Một số kiểu gen của rs7671167, rs2869967, rs2869966 và

rs17014601 ở FAM13A phù hợp với đặc điểm GTTB VC, FVC, FEV1, Tiffeneau ở BN BPTBNMT thấp hơn nhóm chứng.

- Theo dõi, đánh giá suy giảm VC ở đối tượng có kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967; và chỉ số FEV1 trên người có kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 là cần thiết.

- Chưa ghi nhận mối liên quan đặc điểm đa hình đơn nucleotide của rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 với các mức độ rối loạn thông khí ở BN BPTNMT.

- Xét nghiệm kiểu gen rs17014601 ở FAM13A có thể giúp tầm soát phát sớm nguy cơ mắc BPTNMT ở người cao tuổi

- Đo chức năng hô hấp kết hợp xét nghiệm đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A có thể theo dõi suy giảm một số chỉ số hô hấp ký ở BN BPTNMT.

3. Bộ cục luận án

Luận án có 116 trang, được bố cục gồm: mở đầu: 2 trang; tổng quan tài liệu: 32 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 15 trang; kết quả nghiên cứu: 27 trang; bàn luận: 37 trang; kết luận và kiến nghị: 3 trang. Luận án có 34 bảng, 26 hình ảnh và biểu đồ, 1 sơ đồ và 113 tài liệu tham khảo, trong đó có 24 tài liệu tiếng Việt, 89 tài liệu tiếng Anh, 42 tài liệu mới trong 5 năm chiếm tỉ lệ 37%

CHƯƠNG I: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1 Định nghĩa BPTNMT

Theo Chiến lược toàn cầu về BPTNMT (GOLD): BPTNMT (BPTNMT) là một bệnh lý thường gặp, có thể dự phòng và điều trị được, đặc trưng của bệnh là triệu chứng hô hấp và giới hạn luồng khí

thở dai dẳng do bất thường ở đường dẫn khí và/hoặc phế nang liên quan với sự phơi nhiễm lâu dài với các hạt, khí độc hại và bị ảnh hưởng bởi các nhân tố chủ thể bao gồm bất thường về sự phát triển phổi. [46].

1.2 Dịch tễ học BPTNMT

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, có khoảng 600 triệu người bị BPTNMT trên toàn cầu trong đó tỷ lệ nam là 9,34/1000 và 7,33/1000 ở nữ, đặc biệt BPTNMT là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 trên thế giới [37]. Một nghiên cứu ở 12 quốc gia và vùng lãnh thổ Châu Á - Thái Bình Dương cho thấy tần suất trung bình của BPTNMT trung bình đến nặng ở những người bằng và trên 30 tuổi với 6,3%, trong đó cao nhất là Việt Nam là 6,7% [47].

1.3 Cơ chế bệnh sinh BPTNMT

Cơ chế bệnh sinh của BPTNMT phức tạp, trong đó hạn chế luồng khí thở là thay đổi chính trong BPTNMT, là hậu quả của tình trạng khí phế thũng và tắc nghẽn đường thở nhỏ. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến BPTNMT, trong đó tập trung ở 4 nhóm cơ chế chính đó là: quá trình viêm mạn tính đường thở, sự mất cân bằng giữa proteinase và kháng proteinase, mất cân bằng giữa oxy hóa và chống oxy hóa, chết tế bào theo chương trình và quá trình sửa chữa của phổi.

1.4 Yếu tố nguy cơ BPTNMT

Yếu tố di truyền, thiếu alpha-1 antitrypsin, mất cân bằng proteinase - antiproteinase, viêm dai dẳng, stress oxy hóa tuổi, giới tính, nhẹ cân, phơi nhiễm bụi hạt, chất kích thích khi hít vào kích hoạt các tế bào

biểu mô và đại thực bào phế nang, đóng vai trò trung tâm trong viêm đường thở tít 1 bằng cách giải phóng các cytokin và chemokin.

1.5 Chức năng thông khí phổi

Thông khí phổi là quá trình trao đổi khí giữa phế nang và khí quyển, do sự chênh lệch áp suất giữa khí quyển và khí bên trong phổi. Hô hấp ký là phương pháp đo chức năng hô hấp nhằm đánh giá khả năng thông khí phổi thông qua trị số thể tích, dung tích và lưu lượng khí lúc bình thường và lúc gắng sức. Các thông số hô hấp phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, chủng tộc,...

1.6 Tổng quan về gen FAM13A

FAM13A là một gen mã hóa protein có chiều dài 331,226 cặp base với tổng 32 exon. Gen có vị trí tại locus NC_000004.12, cụ thể là nhánh dài cùng 2, băng 2 và băng phụ 1 của nhiễm sắc thể số 4 (4q22.1) tương ứng với nucleotide từ 88,725,960 đến 89,057,185.

1.7 Gen FAM13A trong BPTNMT

Đa hình của rs2869967 của FAM13A có liên quan đến BPTNMT, cụ thể nguy cơ mắc BPTNMT sẽ gia tăng đối với người có kiểu gen đồng hợp tử CC, các SNP như rs1903003, rs7671167 của FAM13A thì lại liên quan với tình trạng giảm nguy cơ mắc BPTNMT [52]. rs7671167 có liên quan đến BPTNMT ở những người đã hút thuốc với giá trị p là 0,026. Ngoài ra, có mối liên quan chặt chẽ giữa giá trị FEV1/FVC với rs2869966, rs2869967 và rs2045517. [29]. rs7671167 của FAM13A đến sự tiến triển của BPTNMT, đặc biệt rs7671167 liên quan đến suy giảm chức năng phổi [58].

Biểu hiện FAM13A tăng lên đáng kể trong biểu mô đường thở của BN

BPTNMT từ trung bình đến nặng và có mối tương quan nghịch đáng kể giữa biểu hiện FAM13A biểu mô với giá trị FEV1 và FVC, cho thấy rằng biểu hiện FAM13A tăng lên khi giảm chức năng phổi. Các đa hình đơn nucleotide trong FAM13A có mối liên hệ chặt chẽ với việc suy giảm chức năng phổi và gia tăng nguy cơ BPTNMT [103].

CHƯƠNG II: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: dùng nghiên cứu mô tả cắt ngang dành cho mục tiêu 1, 2 và nghiên cứu bệnh chứng cho mục tiêu 3.

2.2 Đối tượng nghiên cứu

Nhóm bệnh: BN được chẩn đoán mắc BPTNMT theo GOLD 2019 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng: BN được chẩn đoán không mắc BPTNMT theo GOLD 2019 và đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3 Thời gian nghiên cứu: từ 3/2021 đến 2/2023

2.4 Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đại học Y Dược Cần Thơ

2.5 Cỡ mẫu nghiên cứu: Tính cỡ mẫu theo phương pháp pilot và áp dụng vào công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2^*(1-P_2^*)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1^*(1-P_1^*) + P_2^*(1-P_2^*)} \right\}^2}{(P_1^* - P_2^*)^2}$$

Trong đó, giá trị $p_1=46,7\%$ (nhóm bệnh) và $p_2=26,7\%$ (nhóm chứng) từ nghiên cứu pilot (xác định tỷ lệ kiểu gen CT của rs17014601 trên 30 mẫu nhóm bệnh và 30 mẫu nhóm chứng. Tính ra được $n=80$. Từ đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu ở cỡ mẫu 80 đối tượng nhóm bệnh và 80 đối tượng ở nhóm chứng.

2.6 Biến số nghiên cứu

Biến số về đặc điểm nhân trắc, lâm sàng: Tuổi (năm), giới tính (nam/nữ), chiều cao (cm), cân nặng (Kg), BMI, mạch (lần/phút), huyết áp tâm thu (mmHg), huyết áp tâm trương (mmHg), tiền sử khói thuốc lá (có/không), tác động chất sinh khói (có/không), tiền sử lao phổi cũ (có/không), triệu chứng lâm sàng (có/không): ho, khạc đàm, khó khè, khó thở, ran rít, ran ngáy, ran nổ, ran ẩm, giảm âm phế bào

Biến số đánh giá chức năng thông khí phổi dựa kết quả đo hô hấp ký: các chỉ số VC (lít, %), FVC (lít, %), FEV1 (lít, %), PEF (lít, %), FEV1/F(VC) (%), FEF25-75 (lít, %). Đồng thời các chỉ số hô hấp ký này được sử dụng để đánh giá tình trạng rối loạn chức năng thông khí phổi: RLTK hạn chế, RLTK tắc nghẽn, RLTK hỗn hợp, tình trạng tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ dựa và đánh giá mức độ tắc nghẽn đường dẫn khí ở đối tượng BPTNMT theo tiêu chuẩn của GOLD 2019

Xác định, mô tả đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A, cụ thể kiểu hình CC hoặc TT hoặc CT. Qua đó phân tích tần suất alen C, alen T, tỷ lệ % kiểu gen CC, TT, CT ở mỗi SNP trên từng nhóm nghiên cứu

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu

Qua nghiên cứu trên 160 đối tượng, trong đó 80 đối tượng nhóm bệnh và 80 đối tượng nhóm chứng, đạt được kết quả như sau:

3.1.1 Giới tính: nhóm bệnh - chung có 80 đối tượng, trong đó: nam: n=79 (98,7%); nữ: n=1 (1,3%). Nhóm chứng - chung có 80 đối tượng, trong đó: nam: n=78 (97,5%); nữ: n=2 (2,5%)

3.1.2 Tuổi: Giá trị trung bình chung của 160 đối tượng nghiên cứu là $66,3 \pm 7,9$, trong đó nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là $66,7 \pm 7,9$ và $65,9 \pm 7,9$.

3.1.3 Chiều cao, cân nặng, BMI, HATT, HATTr: chiều cao trung bình chung của 2 nhóm nghiên cứu lần lượt là $162,3 \pm 5,8$; Giá trị trung bình chung của cân nặng và BMI của 2 nhóm nghiên cứu lần lượt là $59,3 \pm 9,6$ và $22,5 \pm 3,5$; Giá trị trung bình chung của HATT và HATr lần lượt là $86,2 \pm 10,9$; $137,2 \pm 13,0$ và $88,2 \pm 8,2$.

3.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi

3.2.1 Đặc điểm lâm sàng, một số yếu tố nguy cơ của BN BPTNMT

Ở nhóm BPTNMT tỷ lệ có triệu chứng ho, khạc đàm, khô khè, khó thở lần lượt là 86,3%; 76,3%; 66,3% và 78,8%. Tỷ lệ có ran phổi/giảm phế âm, ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ, giảm phế âm lần lượt là 83,8%; 20%; 21,3%; 13,8%; 20%; 71,3%

Trong nhóm BPTNMT có 77 BN BPTNMT có liên quan đến tình trạng hút thuốc lá, chiếm tỷ lệ 96,3%. Tỷ lệ BN trong nhóm BPTNMT có tiền sử chịu tác động của chất đốt sinh khói, bụi khói nghề nghiệp và lao phổi cũ lần lượt là 6,3%; 11,3% và 21,3%.

Tỷ lệ BN BPTNMT được phân loại theo GOLD 2019 thuộc nhóm A, B, C, D lần lượt là 20%; 48,8%; 11,3% và 20%

3.2.2 Chức năng thông khí phổi

3.2.1 Giá trị trung bình các chỉ số hô hấp ký

Ở nhóm BPTNMT: GTTB (%) của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau lần lượt là $78,3 \pm 12,8$; $78,3 \pm 13,1$; $64,4 \pm 17,2$; $47,0 \pm 21,5$; $48,4 \pm 17,8$; $60,2 \pm 11,7$

Ở nhóm chứng có GTTB các chỉ số VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau cao hơn nhóm bệnh có ý nghĩa thống kê ($p < 0.001$)

3.2.2 Đặc điểm rối loạn thông khí phổi ở đối tượng nghiên cứu

BN BPTNMT có RLTK hạn chế, RLTK tắc nghẽn, RLTK hỗn hợp lần lượt là 43,8%; 76,3% và 23,7%. Theo tiêu chuẩn GOLD, tình trạng RLTK tắc nghẽn mức độ trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (61,2%), tiếp đến là mức độ nhẹ (20,0%) và mức độ rất nặng chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,8%).

3.3 Đặc điểm đa hình thái đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A

3.3.1 Tần số alen rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 ở gen FAM13A

Bảng 3.7: Tần số alen các SNP ở gen FAM13A

Alen		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p
		n	%	n	%	
FAM13A-rs7671167	C	72	45,0%	76	47,5%	0,654
	T	88	55,0%	84	52,5%	
FAM13A-rs2869967	C	81	50,6%	76	47,5%	0,576
	T	79	49,4%	84	52,5%	
FAM13A-rs2869966	C	79	49,4%	84	52,5%	0,576
	T	81	50,6%	76	47,5%	
FAM13A-rs17014601	C	51	31,9%	34	21,3%	0,031
	T	109	68,1%	126	78,8%	

3.3.2 Tần suất kiểu gen, mối liên quan giữa rs7671167 với BPTNMT

Bảng 3.8. Liên quan giữa rs7671167 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A-rs7671167	Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR
	n	%	n	%		

Kiểu gen	TT	23	28,8	19	23,8	1	1
	CT	46	57,5	44	55,0	0,696	0,864 (0,414-1,801)
	CC	11	13,8	17	21,3	0,206	0,535(0,202-1,414)
Di truyền lẫn	CC	11	13,8	17	21,3	0,215	0,591(0,257-1,357)
	TT+CT	69	86,3	63	78,8		1
Di truyền trội	TT	23	28,8	19	23,8	0,473	1,295(0,639-2,627)
	CT+CC	57	71,3	61	76,3		1

Bảng 3.9: Liên quan giữa rs2869967 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A- rs2869967		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	18	22,5	19	23,8	1	1
	CT	43	53,8	46	57,5	0,973	0,987(0,458-2,125)
	CC	19	23,8	15	18,8	0,543	1,337(0,525-3,405)
Di truyền lẫn	CC	19	23,8	15	18,8	0,440	1,350(0,630-2,891)
	TT+CT	61	76,2	65	81,3		1
Di truyền trội	TT	18	22,5	19	23,8	0,851	0,932(0,447-1,944)
	CT+CC	62	77,5	61	76,3		1

Bảng 3.10: Liên quan rs2869966 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A- rs2869966		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	19	23,8	15	18,8	1	1
	CT	43	53,8	46	57,5	0,454	0,738(0,333-1,633)
	CC	18	22,5	19	23,8	0,543	0,748(0,294-1,905)
Di	CC	18	22,5	19	23,8	0,851	0,932(0,447-1,944)

truyền lẫn	TT+CT	62	77,5	61	76,3		1
Di truyền trội	TT	15	18,8	19	23,8	0,440	1,350(0,630-2,891)
	CT+CC	65	81,3	61	76,3		1

Bảng 3.11: Liên quan giữa rs17014601 với nguy cơ mắc BPTNMT

FAM13A-rs2869966		Nhóm bệnh		Nhóm chứng		p	OR
		n	%	n	%		
Kiểu gen	TT	36	45,0	52	65,0	1	1
	CT	37	46,3	22	27,5	0,010	2,429(1,234-4,783)
	CC	7	8,8	6	7,5	0,382	1,685(0,523-5,431)
Di truyền lẫn	CC	7	8,8	6	7,5	0,773	1,183(0,379-3,688)
	TT+CT	73	91,3	74	92,5		1
Di truyền trội	TT	36	45,0	52	65,0	0,012	0,441(0,233-0,833)
	CT+CC	44	55,0	28	35,0		1

3.4 Mối liên quan giữa đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A với tình trạng RLTK và một số chỉ số hô hấp ký

Bảng 3.14: Tần số alen ở mỗi nhóm tác nhân theo GOLD

RLTK tác nhân ở BPTNMT		RLTK tác nhân theo GOLD ở nhóm BPTNMT				
		Nhóm 1 n=16	Nhóm 2 n=49	Nhóm 3 n=12	Nhóm 4 n=3	p
FAM13A-rs7671167	C	11 (34,4%)	44 (44,9%)	14 (58,3%)	3 (50%)	0,355
	T	21 (65,6%)	54 (55,1%)	10 (41,7%)	3 (50%)	
FAM13A-rs2869967	C	17 (53,1%)	52 (53,1%)	9 (37,5%)	3 (50%)	0,577

	T	15 (46,9%)	46 (46,1%)	15 (62,5%)	3 (50%)	
FAM13A- rs2869966	C	15 (46,9%)	46 (46,1%)	15 (62,5%)	3 (50%)	0,577
	T	17 (53,1%)	52 (53,1%)	9 (37,5%)	3 (50%)	
FAM13A- rs17014601	C	12 (37,5%)	31 (31,6%)	7 (29,2%)	1 (16,7%)	0,828
	T	20 (62,5%)	67 (68,4%)	17 (70,8%)	5 (83,3)	

Bảng 3.15: Tỷ lệ kiểu gen ở các nhóm tác nhân theo GOLD

RLTK tác nhân ở BPTNMT		RLTK tác nhân theo GOLD ở nhóm BPTNMT				
		Nhóm 1 n=16	Nhóm 2 n=49	Nhóm 3 n=12	Nhóm 4 n=3	p
FAM13A- rs7671167	TT	7 (43,7%)	13 (26,4%)	2 (16,7%)	1 (33,3%)	0,543
	CT	7 (43,7%)	30 (61,2%)	8 (66,6%)	1 (33,4%)	
FAM13A- rs2869967	CC	2 (12,6%)	6 (29,4%)	2 (16,7%)	1 (33,3%)	0,612
	TT	4 (25,0%)	9 (18,4%)	4 (33,3%)	1 (33,3%)	
FAM13A- rs2869966	CT	7 (43,7%)	28 (57,1%)	7 (58,3%)	1 (33,4%)	0,612
	CC	5 (31,3%)	12 (24,5%)	1 (8,4%)	1 (33,3%)	
FAM13A- rs17014601	TT	5 (31,3%)	12 (24,5%)	1 (8,4%)	1 (33,3%)	0,873
	CT	7 (43,7%)	28 (57,1%)	7 (58,3%)	1 (33,4%)	

3.5.2 Mỗi liên quan giữa kiểu gen với một số chỉ số hô hấp ký:

Bảng 3.18: Liên quan kiểu gen các SNP với GTTB của VC

		VC (%)		VC (%)		p
		VC (%)	p	VC (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	77,2 ± 13,4	0,889	91,9 ± 7,7	0,134	0,006
	CT	78,8 ± 13,3		92,9 ± 10,2		0,232
	CC	78,6 ± 10,0		87,4 ± 9,3		0,684
FAM13A- rs2869967	TT	79,6 ± 10,4	0,883	89,2 ± 10,0	0,420	0,592
	CT	78,1 ± 13,5		92,6 ± 9,8		0,104
	CC	77,5 ± 13,7		91,1 ± 8,6		0,021
FAM13A- rs2869966	TT	77,5 ± 13,7	0,883	91,1 ± 8,6	0,420	0,021
	CT	78,1 ± 13,5		92,6 ± 9,8		0,104
	CC	79,6 ± 10,4		89,2 ± 10,0		0,592
FAM13A- rs17014601	TT	78,4 ± 11,1	0,845	91,7 ± 9,4	0,780	0,157
	CT	77,7 ± 14,6		90,5 ± 10,0		0,132
	CC	80,8 ± 12,8		93,5 ± 11,4		0,544

Bảng 3.19: Liên quan kiểu gen các SNP với giá trị GTTB của FVC

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		FVC (%)	p	FVC (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	76,7 ± 12,9	0,706	94,8 ± 7,5	0,145	0,036
	CT	78,6 ± 13,7		95,1 ± 9,7		0,006
	CC	80,7 ± 11,5		90,0 ± 9,6		0,449
FAM13A- rs2869967	TT	80,1 ± 11,5	0,789	92,1 ± 10,2	0,600	0,390
	CT	78,2 ± 14,0		94,4 ± 9,2		0,003
	CC	77,1 ± 12,8		95,1 ± 8,8		0,165
FAM13A- rs2869966	TT	77,1 ± 12,8	0,789	95,1 ± 8,8	0,600	0,165
	CT	78,2 ± 14,0		94,4 ± 9,2		0,003
	CC	80,1 ± 11,5		92,1 ± 10,2		0,390
FAM13A- rs17014601	TT	78,9 ± 11,9	0,380	94,6 ± 9,2	0,628	0,027
	CT	76,7 ± 13,9		92,3 ± 9,7		0,065
	CC	84,1 ± 14,4		95,0 ± 10,3		0,508

Bảng 3.20: Liên quan kiểu gen các SNP với GTTB của FEV1

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		FEV1 (%)	p	FEV1 (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	67,5 ± 18,1	0,465	90,3 ± 9,7	0,347	0,031
	CT	62,3 ± 15,8		94,1 ± 10,5		0,001
	CC	66,5 ± 21,0		91,0 ± 11,3		0,036
FAM13A- rs2869967	TT	65,9 ± 19,0	0,485	93,2 ± 12,4	0,548	0,081
	CT	62,3 ± 16,3		93,2 ± 9,5		<0,001
	CC	67,7 ± 17,6		89,8 ± 11,2		0,329
FAM13A- rs2869966	TT	67,7 ± 17,6	0,485	89,8 ± 11,2	0,548	0,329
	CT	62,3 ± 16,3		93,2 ± 9,5		<0,001
	CC	65,9 ± 19,0		93,2 ± 12,4		0,081
FAM13A- rs17014601	TT	64,2 ± 17,0	0,237	93,3 ± 10,8	0,600	0,004
	CT	62,6 ± 17,3		90,6 ± 9,8		0,002
	CC	74,7 ± 15,8		93,0 ± 11,7		0,471

Bảng 3.21: Liên quan kiểu gen các SNP với GTTB của FEF25-75

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		FEF25-75 (%)	p	FEF25-75 (%)		
FAM13A- rs7671167	TT	52,2 ± 21,9	0,345	75,3 ± 18,5	0,248	0,172
	CT	44,2 ± 20,3		83,4 ± 17,8		0,539
	CC	48,1 ± 25,4		82,8 ± 17,4		0,182
FAM13A- rs2869967	TT	46,5 ± 22,6	0,519	84,3 ± 17,8	0,148	0,412
	CT	45,1 ± 21,7		82,7 ± 17,3		0,135
	CC	51,9 ± 20,3		73,2 ± 19,3		0,670
FAM13A- rs2869966	TT	51,9 ± 20,3	0,519	73,2 ± 19,3	0,148	0,670
	CT	45,1 ± 21,7		82,7 ± 17,3		0,135
	CC	46,5 ± 22,6		84,3 ± 17,8		0,412
FAM13A-	TT	46,9 ± 20,9	0,604	82,0 ± 18,3	0,855	0,375

rs17014601	CT	45,7 ± 22,7		80,7 ± 17,3		0,115
	CC	54,7 ± 19,1		77,8 ± 20,9		0,741

Bảng 3.22: Liên quan kiểu gen các SNP với GTTB của PEF

		Nhóm bệnh (n=80)		Nhóm chứng (n=80)		p
		PEF (%)	p	PEF (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	46,0 ± 16,8	0,729	69,0 ± 15,9	0,399	0,947
	CT	49,1 ± 19,4		66,7 ± 16,3		0,211
	CC	50,7 ± 13,0		72,7 ± 12,8		0,745
FAM13A- rs2869967	TT	50,1 ± 15,3	0,901	72,2 ± 13,1	0,414	0,425
	CT	48,0 ± 19,2		66,7 ± 16,1		0,183
	CC	47,8 ± 17,3		69,5 ± 16,6		0,965
FAM13A- rs2869966	TT	47,8 ± 17,3	0,901	69,5 ± 16,6	0,414	0,965
	CT	48,0 ± 19,2		66,7 ± 16,1		0,183
	CC	50,1 ± 15,3		72,2 ± 13,1		0,425
FAM13A- rs17014601	TT	47,5 ± 16,1	0,445	67,8 ± 16,8	0,697	0,279
	CT	47,7 ± 19,5		68,9 ± 14,1		0,050
	CC	56,7 ± 17,1		73,5 ± 8,2		0,061

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN**4.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

4.1.1 Tuổi: Độ tuổi trung bình chung của các đối tượng trong nghiên cứu là 66,34±7,90, tương tự với các nghiên cứu trong và ngoài nước

4.1.2 Giới tính: nhóm bệnh có 98,7% nam và 1,3% nữ; nhóm chứng có 97,5% nam và 2,5% nữ. Phân bố giới tính ở nhóm bệnh tương tự các nghiên cứu trong nước, đặc biệt các kết quả nghiên cứu khác đã thực hiện tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

4.1.3 Chiều cao, cân nặng, BMI và huyết áp: giá trị chiều cao, cân nặng và BMI khá tương đồng với các nghiên cứu trên người Việt Nam. Hầu hết đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình trên 60 tuổi, do đó các giá trị HATT và HATr phù hợp với tình trạng lão hoá ở người cao tuổi.

4.2 Đặc điểm lâm sàng và chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT

4.2.1 Đặc điểm triệu chứng lâm sàng và một số yếu tố nguy cơ của BN BPTNMT

Kết quả nghiên cứu chúng tôi và các tác giả có đặc điểm chung đó là triệu chứng ho và khạc đàm là hai triệu chứng thường gặp nhất, trong đó triệu chứng ho luôn luôn có tỷ lệ % cao hơn các triệu chứng còn lại. Các triệu chứng thực thể còn lại thường gặp ở BN BPTNMT bao gồm ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ, tình trạng giảm phế âm, điều này cho thấy hầu hết BN đến với chúng tôi đã có biểu hiện suy giảm chức năng thông khí phổi.

Tỷ lệ BN BPTNMT được phân loại theo GOLD 2019 cho thấy nhóm B thuộc nguy cơ thấp, triệu chứng nhiều chiếm tỷ lệ cao nhất và nhóm C thuộc nguy cơ cao, triệu chứng ít chiếm tỷ lệ thấp nhất. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong nước.

Trong nghiên cứu chúng tôi đã tìm hiểu một số yếu tố nguy cơ liên quan đến tình trạng BPTNMT, một trong những yếu tố nguy cơ liên quan thường gặp là tình trạng hút thuốc lá, ảnh hưởng khói bếp, phơi nhiễm bệnh bụi khói và tiền sử lao cũ của các đối tượng nghiên cứu.

Kết quả của chúng tôi có 96,3% BN BPTNMT có liên quan đến tình trạng hút thuốc lá, ngoài ra yếu tố môi trường, tập quán cũng là nguyên nhân dẫn đến gia tăng tỷ lệ BN BPTNMT có tiền sử chịu tác động của chất đốt sinh khói, bụi khói nghề nghiệp và lao phổi cũ,

4.2.2 Chức năng thông khí phổi

Các giá trị trung bình ở tất cả các chỉ số hô hấp ký của nhóm bệnh đều thấp hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê. Nhóm BN BPTNMT, giá trị trung bình của chức năng thông khí phổi ở các chỉ số hô hấp ký phù hợp với nhận định của GOLD về đặc điểm và tiêu chuẩn chẩn đoán BPTNMT.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã ghi nhận có 93,8% BN BPTNMT có biểu hiện rối loạn thông khí bao gồm ít nhất rối loạn thông khí tắc nghẽn hoặc RLTK hạn chế hoặc có biểu hiện tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ, kết quả này phù hợp với đặc điểm tính chất có ít nhất một dạng RLTK ở BPTNMT nhất là trong nhóm BPTNMT của chúng tôi có đến 96,3% đối tượng có liên quan tình trạng hút thuốc lá. Ở BN BPTNMT, RLTK tắc nghẽn mức độ trung bình là cao nhất, kế đến mức độ nhẹ, mức độ nặng và mức độ rất nặng là chiếm tỷ lệ thấp nhất, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trong nước

4.3 Đặc điểm đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A

4.3.1 Tần số alen các SNP ở gen FAM13A

Ở nhóm BN BPTNMT, tần suất alen C xuất hiện nhiều hơn alen T ở rs2869967, rs17014601; còn ở rs7671167 và rs2869966 thì ngược lại.

Tỉ lệ % alen T trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ở các SNP rs7671167, rs2869966 và rs17014601. Trong khi đó, tỉ lệ alen C trong nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng ở rs2869967.

Ở SNP rs17014601, đặc điểm phân bố tần suất alen C và T ở nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,031$)

Ở rs2869967, tần suất alen T ở nhóm bệnh của nghiên cứu chúng tôi khác biệt so với tác giả Ziolkowska Suchanek, tuy nhiên vẫn cho thấy sự tương đồng ở đặc điểm tần suất alen T xuất hiện chiếm ưu thế so với alen C ở nhóm bệnh trong cả hai nghiên cứu.

4.3.2 Tỷ lệ kiểu gen các SNP ở FAM13A

Chúng tôi ghi nhận ở rs7671167 tỷ lệ % kiểu gen CC và CT khá tương đồng ở hai nhóm nghiên cứu, trong đó kiểu gen dị hợp tử xuất hiện chiếm ưu thế trên 50%.

Ở rs17014601, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về phân bố kiểu gen ở hai nhóm nghiên cứu. Ở nhóm bệnh tỷ lệ kiểu gen CC và CT gần như tương đương nhau, trong khi đó ở nhóm chứng thì kiểu gen đồng hợp tử CC chiếm ưu thế.

Nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả như Jungang Xie, Yipeng Ding và Ziolkowska Suchanek có chung điểm giống nhau đó là kiểu hình dị hợp tử CT chiếm tỷ lệ % cao nhất so với hai kiểu hình đồng hợp tử còn lại ở nhóm BN BPTNMT. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi và của Xie và Ziolkowska Suchanek lại có thêm điểm tương đồng ở trình tự ở tỷ lệ % kiểu hình đồng hợp tử TT đứng sau CT, trong khi đó tác giả Yipeng Ding lại có kết quả kiểu gen TT là thấp nhất trong các kiểu gen.

4.3.3 Mỗi liên quan đặc điểm đa hình đơn nucleotide gen FAM13A với nguy cơ BPTNMT

Theo nghiên cứu của chúng tôi đối tượng có kiểu gen TT có nguy cơ mắc BPTNMT nhiều hơn đối tượng có kiểu hình theo mô hình trội với $ORTT/(CC+CT)=1,295$; $CI95\%=0,639-2,627$ tương tự với nghiên cứu của Ziolkowska Suchanek.

Ở rs17014601, đối tượng có kiểu gen dị hợp tử CT có nguy cơ mắc BPTNMT cao gấp 2,4 lần và với $p=0,010$; $OR=2,429$; $CI95\%=1,234-4,783$ tương tự với kết quả của nhóm tác giả Zhang Y và cộng sự

4.4 Mỗi liên quan giữa đa hình đơn nucleotide (SNP) của gen FAM13A với đặc điểm thông khí phổi và một số chỉ số hô hấp ký

4.4.1 Liên quan với đặc điểm thông khí phổi

Tần số alen T luôn luôn chiếm tỷ lệ cao hơn alen C ở nhóm BPTNMT mức độ 1 và mức độ 2 ở tại rs7671167, và rs17014601, ngoài ra nhóm BPTNMT mức độ 3, tần số alen C chiếm tỷ lệ cao hơn alen T ở rs7671167 và rs2869966. Như vậy có sự chênh lệch khá lớn về tỷ lệ alen C và T ở mỗi nhóm đối tượng theo mức độ tắc nghẽn của BN BPTNMT, ngoại trừ mức độ 4.

Tần số kiểu gen ở các mức độ nghẽn tắc của BPTNMT đã ghi nhận cả ba đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967 và rs2869966 đều có chung đặc điểm tỷ lệ % kiểu gen dị hợp tử CT chiếm tỷ cao hơn so với hai kiểu gen đồng hợp còn lại ở tất cả các mức độ nghẽn tắc đường dẫn khí. Ở các nhóm mức độ tắc nghẽn của BN BPTNMT % kiểu gen CT chiếm tỷ lệ cao nhất ở các SNP nghiên cứu, ngoại trừ rs17014601 có kiểu gen TT cao nhất ở nhóm mức độ trung bình và rất nặng.

4.4.2 Liên quan với một số chỉ số hô hấp ký

Ở đối tượng có kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967 có đặc điểm giá trị trung bình VC của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu khi phân tích về giá trị trung bình FVC ở nhóm có kiểu gen TT tại SNP rs7671167 và rs17014601. Đồng thời, khi phân tích kiểu gen dị hợp tử CT ở SNP rs7671167, rs2869967 và rs2869966 cũng tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê về giá trị trung bình FVC ở nhóm bệnh và nhóm chứng. Như vậy, dung tích phổi có sự suy giảm ở nhóm bệnh so với nhóm chứng ở từng kiểu gen ở các đa hình đơn nucleotide là phù hợp với nghiên cứu của Robert Young, Hancock và cộng sự [36], [79].

Theo Xie có sự suy giảm FEV1 ở mọi đối tượng trong 18 năm và sự suy giảm này phụ thuộc vào nhóm đối tượng và kiểu gen SNP, ở rs7671167, việc giảm FEV1 xảy ra thường xuyên hơn ở các đối tượng BPTNMT có kiểu gen CC so với CT và TT, điều này hoàn toàn trùng khớp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng đã ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở cả ba kiểu gen ở rs7671167.

Tương tự kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 có đặc điểm giá trị trung bình FEV1 nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê, nhóm tác giả Ziolkowska Suchanek và cộng sự cũng ghi nhận giá trị trung bình FEV1 ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng ở cả ba kiểu gen CC, CT và TT. Như vậy sự suy giảm chức năng FEV1 ở nhóm bệnh trên từng kiểu gen đã có ở một số đa hình đơn nucleotide của gen FAM13A [52].

Đa hình đơn nucleotide rs17014601 là một trong những SNP được quan tâm nhiều trong BPTNMT, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về GTTB FEV1 của 2 nhóm nghiên cứu tại kiểu gen TT và CT với p lần lượt là 0,004 và 0,002; đặc điểm này phù hợp với mối liên quan của rs17014601 với nguy cơ mắc BPTNMT.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, chức năng thông khí phổi ở BN BPTNMT

Tỷ lệ BN BPTNMT có triệu chứng ho, khạc đàm, khò khè, khó thở, ran rít, ran ngáy, ran ẩm, ran nổ, giảm âm phế bào, chịu tác động của chất đốt sinh khói, bụi khói nghề nghiệp và lao phổi cũ lần lượt là 86,3%; 76,3%; 66,3%; 78,8%; 20%; 21,3%; 13,8%; 20%; 83,8%; 6,3%; 11,3% và 21,3%.

Tỷ lệ BN BPTNMT được phân loại theo GOLD thuộc nhóm A, B, C, D lần lượt là 20%; 48,8%; 11,3% và 20%

Giá trị trung bình (%) của VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, chỉ số Tifeneau ở BN BPTNMT lần lượt là $78,3 \pm 12,8$; $78,3 \pm 13,1$; $64,4 \pm 17,2$; $47,0 \pm 21,5$; $48,4 \pm 17,8$ và $60,2 \pm 11,7$. Giá trị trung bình của nhóm bệnh đều thấp hơn nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê.

2. Đặc điểm đa hình đơn nucleotide rs7671167, rs2869967, rs2869966 và rs17014601 của gen FAM13A trong BPTNMT

Tỷ lệ alen C của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương ứng lần lượt là 45%; 50,6%; 49,4%; 31,9% và 47,5%; 47,5%; 52,5%; 21,3%.

Tỷ lệ alen T của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm bệnh và nhóm chứng tương ứng lần lượt là 55%; 49,4%; 50,6%; 68,1% và 52,5%; 52,5%; 47,5%; 78,8%

Ở SNP rs17014601, đặc điểm phân bố alen T và C ở nhóm bệnh và nhóm chứng khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ TT, CT, CC của rs7671167, rs2869967, rs2869966, rs17014601 ở nhóm BPTNMT lần lượt là 28,8%; 57,5%; 13,8% và 22,5%; 53,8%; 23,8% và 23,8%; 53,8%; 22,5% và 45,0%; 46,3%; 8,8%.

Ở rs17014601, kiểu gen CT có tỷ lệ cao nhất ở nhóm bệnh và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p=0,010$), ($OR=2,429$; $CI_{95\%}=1,234-4,783$).

3. Mối liên quan đặc điểm đa hình các SNP của gen FAM13A với nguy cơ BPTNMT và tình trạng RLTK phổi

Ở FAM13A-rs17014601, kiểu gen đồng hợp TT có nguy cơ mắc BPTNMT thấp hơn so với các kiểu gen còn lại ở mô hình di truyền trội ($ORTT/(CC+CT)=0,441$; $CI_{95\%}=0,233-0,833$), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,012$).

Kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967 có đặc điểm GTTB VC của nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,006; 0,021 và 0,021.

Có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm nghiên cứu khi phân tích về GTTB FVC ở nhóm có kiểu gen TT tại SNP rs7671167 và rs17014601. Kiểu gen dị hợp tử CT ở rs7671167, rs2869967 và rs2869966 cũng tìm được mối liên quan có ý nghĩa thống kê về GTTB FVC ở nhóm bệnh và nhóm chứng.

Ở rs7671167, tại mỗi kiểu gen đều có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về GTTB FEV1 của nhóm bệnh và nhóm chứng. Kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 có đặc điểm GTTB FEV1 nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê. Ở rs17014601, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về GTTB FEV1 của 2 nhóm nghiên cứu tại kiểu gen TT và CT với p lần lượt là 0,004 và 0,002.

GTTB chỉ số Tiffeneau ở nhóm bệnh thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ở hầu hết các kiểu gen của các SNP ngoại trừ kiểu gen CC của rs17014601.

KIẾN NGHỊ

1. Ở BN BPTNMT, cần thường xuyên theo dõi, đánh giá suy giảm các chỉ số VC trên đối tượng có kiểu gen TT của rs7671167, rs2869966 và kiểu gen CC của rs2869967; và chỉ số FEV1 trên người có kiểu gen CT của rs2869967 và rs2869966 vì các chỉ số này có giá trị trung bình ở nhóm BPTNMT thấp hơn nhóm chứng.
2. Nghiên cứu xây dựng mô hình tầm soát, phát hiện sớm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính dựa vào đặc điểm alen và kiểu gen, đặc biệt là kiểu gen CT ở rs17014601 của gen FAM13A có nguy cơ mắc BPTNMT cao hơn so với người bình thường
3. Một số SNP chưa tìm được ý nghĩa thống kê, do đó chúng tôi cần xem xét nghiên cứu thêm với cỡ mẫu lớn hơn.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC
GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Phạm Hoàng Khánh, Trần Thị Cẩm Nhung, Nguyễn Huy Bình, Trần Văn Đệ, Phạm Thị Ngọc Nga, Lý Huỳnh Vĩnh Hưng, Nguyễn Trung Kiên (2023), “*Đặc điểm đa hình rs7671167 gen FAM13A với một số chỉ số hô hấp ký ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*”, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 527, số 1B, tr.37-41

2. Khanh Hoang Pham, Nhung Thi Cam Tran, Hung Do Tran, Toan Hoang Ngo, Van De Tran, Hung Huynh Vinh Ly, Nga Thi Ngoc Pham, Thang Nguyen, Binh Huy Nguyen and Kien Trung Nguyen (2023), “*Single Nucleotide Polymorphisms of FAM13A Gene in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Case Control Study in Vietnam*” *Advances in Respiratory Medicine*, 91(3), 268-277; <https://doi.org/10.3390/arm91030021>

Ministry of Education & Training

Ministry of Health

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

PHAM HOANG KHANH

**STUDY OF FAM13A IN CHRONIC
OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

Specialization: Biomedical Sciences (Physiology)

Code: 9720101

**DOCTORAL OF MEDICAL SCIENCES THESIS
SUMMARY**

Can Tho, 2023

The study was completed at Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Scientific Supervisors: Assoc.Prof. NGUYEN TRUNG KIEN
NGUYEN HUY BINH, PhD.

Reviewer 1:

Reviewer 2

Reviewer 3:

The thesis will be defended before the dissertation council at the university level on Can Tho University of Medicine and Pharmacy at ... 2023

The thesis can be studied at:

1. National Library
2. Library of Can Tho University of Medicine and Pharmacy

INTRODUCTION

1. Introduce and emphasize the urgency of the research

The increasing elderly population, coupled with the shifting disease patterns, has resulted in a multitude of changes in the burden of disease in Vietnam, including those related to chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [2]. According to the Asian Pacific Society of Respiriology, the prevalence rate of COPD in Vietnam is the highest among the 12 countries in the region, standing at 6.7%. The escalating rate of COPD has placed an increasing burden on the healthcare system in our country.

FAM13A (Family with sequence similarity 13, member A) is a protein-encoding gene. A study by Hirano et al. in 2017 highlighted the significant association between the polymorphic nature of the FAM13A gene and susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), characterized by severe lung function decline and poor prognosis. Recent research has focused on the molecular biology mechanisms underlying COPD, wherein FAM13A has been identified as capable of promoting fatty acid oxidation (FAO) through interaction and activation of Sirtuin 1 (Sirt1), thereby increasing the expression of CPT1 α as well as other β -oxidation genes in the lungs. A hallmark of COPD is the impaired pulmonary airflow due to airway resistance changes or abnormal alveolar structure [46].

Currently, there is a lack of research in the Southeast Asian region regarding the role of the FAM13A gene in COPD, assessing the gene's

polymorphic nature, as well as its involvement through related single nucleotide polymorphisms (SNPs) in COPD risk and lung airflow disorders. Therefore, our study aims to investigate certain clinical characteristics, lung function, and determine the genetic polymorphism of the FAM13A gene in COPD.

Research objectives:

1. Describe certain clinical characteristics and lung function in patients with COPD.
2. Determine the single nucleotide polymorphism (SNP) characteristics of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene among COPD patients.
3. Analyze the relationship between the SNP characteristics of the FAM13A gene in COPD patients and the status of lung airflow disorders.

2. Contributions of the thesis:

Contribute to providing scientific data and a better understanding of the SNP characteristics of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene in patients with COPD and their correlation with respiratory indices:

- Determine the presence of SNP rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene in the Vietnamese population.
- The results provide data on allele frequency and genotype characteristics of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene in both the COPD group and the control group.
- For rs17014601, it was observed that the CT genotype had the

highest frequency in the COPD group, with differences in allele distribution characteristics (T and C) between COPD patients and normal individuals. The homozygous TT genotype had a lower risk of developing COPD compared to other genotypes.

- Several genotypes of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene were found to be associated with lower values of predicted forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), and Tiffeneau index in COPD patients compared to the control group.

- Monitoring and assessing the decline of vital capacity (VC) is necessary for individuals with the TT genotype of rs7671167, rs2869966, and the CC genotype of rs2869967, as well as the FEV1 index in individuals with the CT genotype of rs2869967 and rs2869966.

- No significant correlation was found between the SNP characteristics of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 and the severity of airflow limitations in COPD patients.

- Genotyping of rs17014601 in the FAM13A gene can aid in early screening for COPD risk in the elderly population.

- Combined respiratory function measurements and SNP genotyping of the FAM13A gene can monitor the decline of certain respiratory indices in patients with COPD.

3. Structure of the Thesis

The thesis consists of 116 pages, organized as follows: introduction (2 pages), literature review (32 pages), research subjects and methods

(15 pages), research results (27 pages), discussion (37 pages), conclusion and recommendations (3 pages). The thesis includes 34 tables, 26 figures and charts, 1 diagram, and 113 references, including 24 Vietnamese publications and 89 English publications. Additionally, 42 references were published within the past 5 years, accounting for 37% of the total references.

Chapter 1: General Statements

1.1 Definition of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

According to the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), COPD is a common, preventable, and treatable respiratory disorder characterized by persistent respiratory symptoms and airflow limitation that is typically progressive and associated with abnormal inflammatory responses of the lung to noxious particles or gases. The disease is influenced by both genetic and environmental factors, including abnormalities in lung development [46].

1.2 Epidemiology of COPD

According to the World Health Organization, approximately 600 million people worldwide are affected by COPD, with a prevalence rate of 9.34 per 1000 in males and 7.33 per 1000 in females. COPD is particularly significant as it ranks as the third leading cause of death globally [37]. A study conducted in 12 countries and territories in the Asia-Pacific region revealed an average prevalence of moderate to severe COPD among individuals aged 30 and above to be 6.3%, with the highest prevalence found in Vietnam at 6.7% [47].

1.3 Pathophysiology of COPD

The pathophysiology of COPD is complex, with airflow limitation being the primary characteristic of the disease, resulting from a combination of emphysema and small airway obstruction. There are multiple factors contributing to the development of COPD, with a focus on four main mechanisms: chronic inflammation of the airways, imbalance between proteases and antiproteases, imbalance between oxidative stress and antioxidant defenses, and programmed cell death and impaired lung repair processes.

1.4 Risk factors of COPD

Genetic factors, alpha-1 antitrypsin deficiency, protease-antiprotease imbalance, chronic inflammation, oxidative stress, gender, underweight, exposure to particulate matter, and inhalation of irritants that activate epithelial and macrophage cells in the airways play a central role in type 1 respiratory inflammation by releasing cytokines and chemokines.

1.5 Pulmonary Ventilation Function

Pulmonary ventilation is the process of gas exchange between the alveoli and the atmosphere, driven by the pressure difference between the atmosphere and the air inside the lungs. Respiratory function testing, known as spirometry, is a method used to assess pulmonary ventilation capacity by measuring parameters such as volume, capacity, and airflow rates during normal and forced breathing. Respiratory parameters depend on various factors such as age, gender, height, weight, ethnicity...

1.6 Overview of the FAM13A Gene

The FAM13A gene is a protein-coding gene that spans a length of 331,226 base pairs and consists of a total of 32 exons. The gene is located at the NC_000004.12 locus, specifically on the long arm 2, band 2 and the sub-band 1 of chromosome 4 (4q22.1), corresponding to nucleotides ranging from 88,725,960 to 89,057,185.

1.7 The FAM13A Gene in COPD

The polymorphism of rs2869967 in the FAM13A gene is associated with COPD, specifically increasing the risk of developing COPD in individuals with the homozygous CC genotype. On the other hand, SNPs such as rs1903003 and rs7671167 in FAM13A are associated with a decreased risk of COPD [52]. rs7671167 is associated with COPD in individuals who smoke, with a p-value of 0.026. Furthermore, there is a strong correlation between the FEV1/FVC ratio and rs2869966, rs2869967, and rs2045517 [29]. rs7671167 in FAM13A is linked to the progression of COPD, particularly in relation to lung function impairment [58].

The expression of FAM13A significantly increases in the respiratory epithelial tissue of COPD patients, ranging from moderate to severe, and there is a significant inverse correlation between FAM13A expression in tissue and FEV1 and FVC values, indicating that FAM13A expression increases with decreased lung function. Single nucleotide polymorphisms in FAM13A are closely related to reduced lung function and increased risk of COPD [103].

Chapter 2: Materials and Methods

2.1. Research Methodology: a cross-sectional descriptive study design for objectives 1 and 2, and a case-control study design for objective 3.

2.2. Study Participants

Disease group: Patients diagnosed with COPD according to GOLD 2019 criteria and agreed to participate in the study.

Control group: Individuals diagnosed without COPD according to GOLD 2019 criteria and agreed to participate in the study.

2.3 Study duration: From March 2021 to February 2023

2.4 Study location: Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital.

2.5 Sample size: The sample size will be determined using a pilot method and calculated using the following formula:

$$n = \frac{\left\{ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P_2^*(1-P_2^*)} + z_{1-\beta} \sqrt{P_1^*(1-P_1^*) + P_2^*(1-P_2^*)} \right\}^2}{(P_1^* - P_2^*)^2}$$

The values of p1=46.7% (disease group) and p2=26.7% (control group) were obtained by determining the CT genotype ratio of rs17014601 in 30 samples from the disease group and 30 samples from the control group. This resulted in a sample size calculation of n=80. Therefore, we conducted the study with a sample size of 80 subjects in the disease group and 80 subjects in the control group.

2.6 Study Variables

Variables related to demographic and clinical characteristics: Age (years), gender (male/female), height (cm), weight (kg), BMI, heart rate (beats per minute), systolic blood pressure (mmHg), diastolic blood pressure (mmHg), smoking history (yes/no), exposure to smoke (yes/no), history of previous tuberculosis (yes/no), clinical symptoms (yes/no): cough, sputum production, wheezing, dyspnea, wheeze, snoring, crackles, rhonchi, decreased breath sounds.

Variables assessing lung function based on respiratory measurements: VC (liters, %), FVC (liters, %), FEV1 (liters, %), PEF (liters, %), FEV1/FVC ratio (%), FEF25-75 (liters, %). Additionally, these respiratory indices are used to evaluate the presence of pulmonary function disorders: restrictive ventilatory defect, obstructive ventilatory defect, mixed ventilatory defect, and the degree of small airway obstruction based on the evaluation of airflow obstruction in COPD subjects according to GOLD 2019 criteria.

The identification and description of SNPs rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene, specifically the CC, TT, or CT genotypes. The allele frequencies of allele C, allele T, and the percentage of CC, TT, and CT genotypes for each SNP will be analyzed within each study group.

Chapter 3: Results

3.1 General characteristics of the study population

Based on a study of 160 subjects, including 80 individuals in the disease group and 80 individuals in the control group, the following results were obtained:

3.1.1 Gender: In the disease group, out of 80 subjects, there were 79 males (98.7%) and 1 female (1.3%). In the control group, out of 80 subjects, there were 78 males (97.5%) and 2 females (2.5%).

3.1.2 Age: The overall mean age of the 160 study subjects was 66.3 ± 7.9 , with the disease group having a mean age of 66.7 ± 7.9 and the control group having a mean age of 65.9 ± 7.9 .

3.1.3 Height, weight, BMI, SYS, DIA: The overall mean height for both study groups combined was 162.3 ± 5.8 . The mean weight and BMI for both study groups combined were 59.3 ± 9.6 and 22.5 ± 3.5 , respectively. The mean values of SYS and DIA were 86.2 ± 10.9 , 137.2 ± 13.0 , and 88.2 ± 8.2 , respectively.

3.2 Clinical characteristics and lung function impairment

3.2.1 Clinical characteristics and risk factors of COPD patients

In the disease group, the proportions of individuals experiencing symptoms such as cough, sputum production, wheezing, and dyspnea were 86.3%, 76.3%, 66.3%, and 78.8% respectively. The proportions of individuals with crackles/decreased breath sounds, wheezing, rhonchi, moist rales, crackles, and decreased breath sounds were 83.8%, 20%, 21.3%, 13.8%, 20%, and 71.3% respectively.

Among the COPD patients, 77 individuals (96.3%) had a history of smoking. The proportions of COPD patients with a history of exposure to smoke, occupational smoke, and previous tuberculosis were 6.3%, 11.3%, and 21.3% respectively.

According to the GOLD 2019 classification, the proportions of COPD patients classified into groups A, B, C, and D were 20%, 48.8%, 11.3%, and 20% respectively.

3.2.2 Pulmonary function impairment

3.2.2.1 Mean values of respiratory indices

In the disease group, the mean values (%) of VC (vital capacity), FVC (forced vital capacity), FEV1 (forced expiratory volume in one second), FEF25-75 (forced expiratory flow between 25% and 75% of FVC), PEF (peak expiratory flow), and Tiffeneau index were 78.3 ± 12.8 , 78.3 ± 13.1 , 64.4 ± 17.2 , 47.0 ± 21.5 , 48.4 ± 17.8 , and 60.2 ± 11.7 , respectively.

In the control group, the mean values of VC, FVC, FEV1, FEF25-75, PEF, and Tiffeneau index were higher than those in the disease group with statistical significance ($p < 0.001$).

3.2.2.2 Characteristics of pulmonary function impairment in the study subjects

Among COPD patients, the proportions of individuals with restrictive ventilatory impairment, obstructive ventilatory impairment, and mixed ventilatory impairment were 43.8%, 76.3%, and 23.7% respectively. According to GOLD criteria, moderate ventilatory impairment was the most prevalent (61.2%), followed by mild impairment (20.0%), and very severe impairment had the lowest proportion (3.8%).

3.3 Characteristics of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the FAM13A gene

3.3.1 Allele frequencies of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene

Table 3.7: Allele frequencies of SNPs in the FAM13A gene

Allele		Disease group		Control group		p
		n	%	n	%	
FAM13A- rs7671167	C	72	45.0%	76	47.5%	0.654
	T	88	55.0%	84	52.5%	
FAM13A- rs2869967	C	81	50.6%	76	47.5%	0.576
	T	79	49.4%	84	52.5%	
FAM13A- rs2869966	C	79	49.4%	84	52.5%	0.576
	T	81	50.6%	76	47.5%	
FAM13A- rs17014601	C	51	31.9%	34	21.3%	0.031
	T	109	68.1%	126	78.8%	

3.3.2 Genotype frequencies, association between rs7671167 and COPD

Table 3.8. Association between rs7671167 and the risk of developing COPD

FAM13A- rs7671167		Disease group		Control group		p	OR
		n	%	n	%		
Genotype	TT	23	28.8	19	23.8	1	1
	CT	46	57.5	44	55.0	0.696	0.864 (0.414-1.801)
	CC	11	13.8	17	21.3	0.206	0.535(0.202-1.414)
Recessive inheritance	CC	11	13.8	17	21.3	0.215	0.591(0.257-1.357)
	TT+CT	69	86.3	63	78.8		1
Dominant inheritance	TT	23	28.8	19	23.8	0.473	1.295(0.639-2.627)

	CT+CC	57	71.3	61	76.3		1
--	-------	----	------	----	------	--	---

Table 3.9: Association between rs2869967 and the risk of developing COPD

FAM13A- rs2869967		Disease group		Control group		p	OR
		n	%	n	%		
Genotype	TT	18	22.5	19	23.8	1	1
	CT	43	53.8	46	57.5	0.973	0.987(0.458-2.125)
	CC	19	23.8	15	18.8	0.543	1.337(0.525-3.405)
Recessive inheritance	CC	19	23.8	15	18.8	0.440	1.350(0.630-2.891)
	TT+CT	61	76.2	65	81.3		1
Dominant inheritance	TT	18	22.5	19	23.8	0.851	0.932(0.447-1.944)
	CT+CC	62	77.5	61	76.3		1

Table 3.10: Association between rs2869966 and the risk of developing COPD

FAM13A- rs2869966		Disease group		Control group		p	OR
		n	%	n	%		
Genotype	TT	19	23.8	15	18.8	1	1
	CT	43	53.8	46	57.5	0.454	0.738(0.333-1.633)
	CC	18	22.5	19	23.8	0.543	0.748(0.294-1.905)
Recessive inheritance	CC	18	22.5	19	23.8	0.851	0.932(0.447-1.944)
	TT+CT	62	77.5	61	76.3		1

Dominant inheritance	TT	15	18.8	19	23.8	0.440	1.350 (0.630-2.891)
	CT+CC	65	81.3	61	76.3		1

Table 3.11: Association between rs17014601 and the risk of developing COPD

FAM13A-rs2869966		Disease group		Control group		p	OR
		n	%	n	%		
Genotype	TT	36	45.0	52	65.0	1	1
	CT	37	46.3	22	27.5	0.010	2.429(1.234-4.783)
	CC	7	8.8	6	7.5	0.382	1.685(0.523-5.431)
Recessive inheritance	CC	7	8.8	6	7.5	0.773	1.183(0.379-3.688)
	TT+CT	73	91.3	74	92.5		1
Dominant inheritance	TT	36	45.0	52	65.0	0.012	0.441(0.233-0.833)
	CT+CC	44	55.0	28	35.0		1

3.4 Association between SNPs of the FAM13A gene and respiratory impairment status along with selected respiratory indices.

Table 3.14: Allele frequencies in each GOLD-defined obstruction group

Obstructive airway disorder in COPD patients	Obstructive airway disorder according to GOLD classification in the COPD patient group				
	Group 1 n=16	Group 2 n=49	Group 3 n=12	Group 4 n=3	p

FAM13A- rs7671167	C	11 (34.4%)	44 (44.9%)	14 (58.3%)	3 (50%)	0.355
	T	21 (65.6%)	54 (55.1%)	10 (41.7%)	3 (50%)	
FAM13A- rs2869967	C	17 (53.1%)	52 (53.1%)	9 (37.5%)	3 (50%)	0.577
	T	15 (46.9%)	46 (46.1%)	15 (62.5%)	3 (50%)	
FAM13A- rs2869966	C	15 (46.9%)	46 (46.1%)	15 (62.5%)	3 (50%)	0.577
	T	17 (53.1%)	52 (53.1%)	9 (37.5%)	3 (50%)	
FAM13A- rs1701460 1	C	12 (37.5%)	31 (31.6%)	7 (29.2%)	1 (16.7%)	0.828
	T	20 (62.5%)	67 (68.4%)	17 (70.8%)	5 (83.3)	

Table 3.15: Genotype proportions in each GOLD-defined obstruction group

Obstructive airway disorder (n=80)		Obstructive airway disorder according to GOLD classification (n=80)				p
		Group 1 n=16	Group 2 n=49	Group 3 n=12	Group 4 n=3	
FAM13A- rs7671167	TT	7 (43.7%)	13 (26.4%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	0.543
	CT	7 (43.7%)	30 (61.2%)	8 (66.6%)	1 (33.4%)	
	CC	2 (12.6%)	6 (29.4%)	2 (16.7%)	1 (33.3%)	
FAM13A- rs2869967	TT	4 (25.0%)	9 (18.4%)	4 (33.3%)	1 (33.3%)	0.612
	CT	7 (43.7%)	28 (57.1%)	7 (58.3%)	1 (33.4%)	
	CC	5 (31.3%)	12	1 (8.4%)	1 (33.3%)	

			(24.5%)			
FAM13A- rs2869966	TT	5 (31.3%)	12 (24.5%)	1 (8.4%)	1 (33.3%)	0.612
	CT	7 (43.7%)	28 (57.1%)	7 (58.3%)	1 (33.4%)	
	CC	4 (25.0%)	9 (18.4%)	4 (33.3%)	1 (33.3%)	
FAM13A- rs1701460 1	TT	6 (37.4%)	23 (46.9%)	5 (41.6%)	2 (66.6%)	0.873
	CT	8 (50.0%)	21 (42.9%)	7 (58.4%)	1 (33.4%)	
	CC	2 (12.6%)	5 (10.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	

3.5.2 Association between genotype and selected respiratory indices:

Table 3.18: Association between genotype of SNPs and mean value of VC

		Disease group (n=80)		Control group (n=80)		p
		VC (%)	p	VC (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	77.2 ± 13.4	0.889	91.9 ± 7.7	0.134	0.006
	CT	78.8 ± 13.3		92.9 ± 10.2		0.232
	CC	78.6 ± 10.0		87.4 ± 9.3		0.684
FAM13A- rs2869967	TT	79.6 ± 10.4	0.883	89.2 ± 10.0	0.420	0.592
	CT	78.1 ± 13.5		92.6 ± 9.8		0.104
	CC	77.5 ± 13.7		91.1 ± 8.6		0.021
FAM13A- rs2869966	TT	77.5 ± 13.7	0.883	91.1 ± 8.6	0.420	0.021
	CT	78.1 ± 13.5		92.6 ± 9.8		0.104
	CC	79.6 ± 10.4		89.2 ± 10.0		0.592
FAM13A- rs17014601	TT	78.4 ± 11.1	0.845	91.7 ± 9.4	0.780	0.157
	CT	77.7 ± 14.6		90.5 ± 10.0		0.132

	CC	80.8 ± 12.8		93.5 ± 11.4		0.544
--	----	-------------	--	-------------	--	-------

Table 3.19: Association between genotype of SNPs and mean value of FVC

		Disease group (n=80)		Control group (n=80)		p
		FVC (%)	p	FVC (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	76.7 ± 12.9	0.706	94.8 ± 7.5	0.145	0.036
	CT	78.6 ± 13.7		95.1 ± 9.7		0.006
	CC	80.7 ± 11.5		90.0 ± 9.6		0.449
FAM13A- rs2869967	TT	80.1 ± 11.5	0.789	92.1 ± 10.2	0.600	0.390
	CT	78.2 ± 14.0		94.4 ± 9.2		0.003
	CC	77.1 ± 12.8		95.1 ± 8.8		0.165
FAM13A- rs2869966	TT	77.1 ± 12.8	0.789	95.1 ± 8.8	0.600	0.165
	CT	78.2 ± 14.0		94.4 ± 9.2		0.003
	CC	80.1 ± 11.5		92.1 ± 10.2		0.390
FAM13A- rs17014601	TT	78.9 ± 11.9	0.380	94.6 ± 9.2	0.628	0.027
	CT	76.7 ± 13.9		92.3 ± 9.7		0.065
	CC	84.1 ± 14.4		95.0 ± 10.3		0.508

Table 3.20: Association between genotype of SNPs and mean value of FEV1

		Disease group (n=80)		Control group (n=80)		p
		FEV1 (%)	p	FEV1 (%)	p	
FAM13A-	TT	67.5 ± 18.1	0.465	90.3 ± 9.7	0.347	0.031

rs7671167	CT	62.3 ± 15.8		94.1 ± 10.5		0.001
	CC	66.5 ± 21.0		91.0 ± 11.3		0.036
FAM13A- rs2869967	TT	65.9 ± 19.0	0.485	93.2 ± 12.4	0.548	0.081
	CT	62.3 ± 16.3		93.2 ± 9.5		<0.001
	CC	67.7 ± 17.6		89.8 ± 11.2		0.329
FAM13A- rs2869966	TT	67.7 ± 17.6	0.485	89.8 ± 11.2	0.548	0.329
	CT	62.3 ± 16.3		93.2 ± 9.5		<0.001
	CC	65.9 ± 19.0		93.2 ± 12.4		0.081
FAM13A- rs17014601	TT	64.2 ± 17.0	0.237	93.3 ± 10.8	0.600	0.004
	CT	62.6 ± 17.3		90.6 ± 9.8		0.002
	CC	74.7 ± 15.8		93.0 ± 11.7		0.471

Table 3.21: Association between genotype of SNPs and mean value of FEF25-75

		Disease group (n=80)		Control group (n=80)		p
		FEF25-75 (%)	p	FEF25-75 (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	52.2 ± 21.9	0.345	75.3 ± 18.5	0.248	0.172
	CT	44.2 ± 20.3		83.4 ± 17.8		0.539
	CC	48.1 ± 25.4		82.8 ± 17.4		0.182
FAM13A- rs2869967	TT	46.5 ± 22.6	0.519	84.3 ± 17.8	0.148	0.412
	CT	45.1 ± 21.7		82.7 ± 17.3		0.135
	CC	51.9 ± 20.3		73.2 ± 19.3		0.670
FAM13A- rs2869966	TT	51.9 ± 20.3	0.519	73.2 ± 19.3	0.148	0.670
	CT	45.1 ± 21.7		82.7 ± 17.3		0.135
	CC	46.5 ± 22.6		84.3 ± 17.8		0.412
FAM13A- rs17014601	TT	46.9 ± 20.9	0.604	82.0 ± 18.3	0.855	0.375
	CT	45.7 ± 22.7		80.7 ± 17.3		0.115

	CC	54.7 ± 19.1		77.8 ± 20.9		0.741
--	----	-------------	--	-------------	--	-------

Table 3.22: Association between genotype of SNPs and mean value of PEF

		Disease group (n=80)		Control group (n=80)		p
		PEF (%)	p	PEF (%)	p	
FAM13A- rs7671167	TT	46.0 ± 16.8	0.72 9	69.0 ± 15.9	0.399	0.947
	CT	49.1 ± 19.4		66.7 ± 16.3		0.211
	CC	50.7 ± 13.0		72.7 ± 12.8		0.745
FAM13A- rs2869967	TT	50.1 ± 15.3	0.90 1	72.2 ± 13.1	0.414	0.425
	CT	48.0 ± 19.2		66.7 ± 16.1		0.183
	CC	47.8 ± 17.3		69.5 ± 16.6		0.965
FAM13A- rs2869966	TT	47.8 ± 17.3	0.90 1	69.5 ± 16.6	0.414	0.965
	CT	48.0 ± 19.2		66.7 ± 16.1		0.183
	CC	50.1 ± 15.3		72.2 ± 13.1		0.425
FAM13A- rs17014601	TT	47.5 ± 16.1	0.44 5	67.8 ± 16.8	0.697	0.279
	CT	47.7 ± 19.5		68.9 ± 14.1		0.050
	CC	56.7 ± 17.1		73.5 ± 8.2		0.061

Chapter 4: Discussion

4.1 General characteristics

4.1.1 Age: The overall average age of the study participants is 66.34±7.90, which is similar to other studies conducted both domestically and internationally.

4.1.2 Gender: In the disease group, 98.7% are male and 1.3% are female, while in the control group, 97.5% are male and 2.5% are female. The gender distribution in the disease group is consistent with

other studies conducted domestically, particularly previous research conducted at Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital.

4.1.3 Height, weight, BMI, and blood pressure: The values for height, weight, and BMI are comparable to studies conducted on the Vietnamese population. Most of our study participants are above 60 years of age, so the blood pressure values are appropriate for the aging population.

4.2 Clinical and pulmonary function characteristics of COPD patients

4.2.1 Clinical symptoms and risk factors of COPD patients

Our study results, along with previous studies, show common characteristics in terms of clinical symptoms, with cough and sputum production being the most prevalent symptoms, with cough consistently having a higher percentage compared to other symptoms. Other common symptoms observed in COPD patients include wheezing, snoring, crackles, and decreased breath sounds, indicating that the majority of patients in our study exhibited signs of impaired lung function.

The classification of COPD patients according to GOLD 2019 criteria shows that Group B has a low risk, with a high proportion of symptomatic patients, while Group C is considered high risk, with a lower percentage of symptomatic patients. These findings align with other studies conducted domestically.

In our study, we investigated several risk factors associated with COPD status. One of the frequently encountered risk factors is

smoking, along with exposure to kitchen smoke, occupational smoke, and a history of previous tuberculosis among the study participants.

Our results indicate that 96.3% of COPD patients have a smoking history. Additionally, environmental factors and habits contribute to the increased proportion of COPD patients with exposure to smoke, occupational dust, and a history of previous tuberculosis.

4.2.2 Pulmonary Function

The mean values of all respiratory indices in the disease group are lower than those in the control group and show statistical significance. In the disease group, the average values of pulmonary function indices align with the GOLD's characterization and diagnostic criteria for COPD.

Our research findings indicate that 93.8% of COPD patients exhibit airflow disorders, including at least one form of airflow obstruction or restriction, or evidence of small airway obstruction. These results are consistent with the characteristic of having at least one form of airflow obstruction in COPD patients, especially in our disease group where 96.3% of the subjects have a smoking history.

Among COPD patients, the degree of airflow obstruction is highest in the moderate category, followed by mild, severe, and very severe categories, with the latter having the lowest proportion. These findings are consistent with other studies conducted domestically.

4.3 Single Nucleotide Polymorphism (SNP) characteristics of the FAM13A gene

4.3.1 Allele frequencies of SNPs in the FAM13A gene

In the disease group, the allele frequency of C is higher than that of T at rs2869967 and rs17014601, while the opposite is observed at rs7671167 and rs2869966.

The percentage of T allele is higher in the disease group compared to the control group at SNPs rs7671167, rs2869966, and rs17014601. Conversely, the percentage of C allele is higher in the disease group compared to the control group at rs2869967.

At SNP rs17014601, the difference in allele frequencies between the disease and control groups is statistically significant ($p=0.031$).

At rs2869967, the frequency of T allele in our study's disease group differs from that reported by Ziolkowska Suchanek, but it still demonstrates similarity in the characteristic of T allele frequency being dominant over C allele frequency in the disease group in both studies.

4.3.2 Genotype frequencies of SNPs in FAM13A

We observed a relatively similar distribution of CC and CT genotypes at rs7671167 in both study groups, with the heterozygous genotype being dominant, accounting for over 50% of the genotypes.

At rs17014601, there is a statistically significant difference in the distribution of genotypes between the two study groups. In the disease group, the frequencies of CC and CT genotypes are nearly equivalent, while in the control group, the homozygous CC genotype is dominant. Our study, along with works by Jungang Xie, Yipeng Ding, and Ziolkowska Suchanek, share a common finding that the heterozygous

CT genotype has the highest frequency among the three genotypes in the COPD group. However, our study, Xie, and Ziolkowska Suchanek also demonstrate a similarity in the sequence with the homozygous TT genotype following CT, whereas Yipeng Ding reports the lowest frequency of TT genotype among the genotypes.

4.3.3 Association of FAM13A single nucleotide polymorphism characteristics with the risk of COPD

According to our study, individuals with the TT genotype have a higher risk of developing COPD compared to those with the dominant genotype pattern, with an odds ratio (OR) of $TT/(CC+CT) = 1.295$ and a 95% confidence interval (CI) of 0.639-2.627, similar to the findings of Ziolkowska Suchanek's study.

At rs17014601, individuals with the heterozygous CT genotype have a 2.4-fold higher risk of developing COPD, with a p-value of 0.010, an OR of 2.429, and a 95% CI of 1.234-4.783, similar to the results reported by Zhang Y.

4.4 Association between single nucleotide polymorphisms (SNPs) of the FAM13A gene and lung function characteristics and selected respiratory indices

4.4.1 Relationship with lung function characteristics

The frequency of the T allele is consistently higher than the C allele in the COPD group at grade 1 and grade 2 at rs7671167 and rs17014601. Additionally, in the grade 3 COPD group, the frequency of the C allele is higher than the T allele at rs7671167 and rs2869966. Thus, there is a significant difference in the proportions of the C and T

alleles among the study groups at different levels of airway obstruction in COPD, except for grade 4.

The genotype frequencies at different levels of airway obstruction in COPD have shown that all three SNPs, rs7671167, rs2869967, and rs2869966, share the characteristic of the heterozygous CT genotype having a higher proportion compared to the two homozygous genotypes across all levels of airway obstruction. In the COPD groups at different levels of airway obstruction, the CT genotype has the highest frequency among the studied SNPs, except for rs17014601, where the TT genotype has the highest frequency in the moderate to very severe obstruction group.

4.4.2 Association with selected respiratory indices

In individuals with the TT genotype of rs7671167, rs2869966, and the CC genotype of rs2869967, the mean value of VC in the COPD group is lower than that in the control group, with statistical significance. There is a statistically significant difference between the two study groups when analyzing the mean value of FVC in the TT genotype at SNP rs7671167 and rs17014601. Additionally, when analyzing the heterozygous CT genotype at SNPs rs7671167, rs2869967, and rs2869966, a statistically significant association is found with the mean value of FVC in both the COPD and control groups. Therefore, a decrease in lung capacity is observed in the COPD group compared to the control group for each genotype at the studied single nucleotide polymorphisms, which aligns with the findings of Robet Young, Hancock, and colleagues [36], [79].

According to Xie, there is a decrease in FEV1 in all subjects over 18 years, and this decline depends on the subject group and SNP genotype. At rs7671167, the reduction in FEV1 occurs more frequently in COPD subjects with the CC genotype compared to CT and TT genotypes, which is consistent with our study's results that also observed a statistically significant difference in all three genotypes at rs7671167.

Similarly, the CT genotype of rs2869967 and rs2869966 has a lower mean value of FEV1 in the COPD group compared to the control group, with statistical significance. The authors Ziolkowska Suchanek and colleagues also found a lower mean value of FEV1 in the COPD group compared to the control group for all three genotypes, CC, CT, and TT. Thus, the decrease in FEV1 function in the COPD group across different genotypes is present in some single nucleotide polymorphisms of the FAM13A gene [52].

The single nucleotide polymorphism rs17014601 is one of the highly studied SNPs in COPD. We observed a statistically significant difference in the predicted post-bronchodilator FEV1 between the two study groups for the TT and CT genotypes, with p-values of 0.004 and 0.002, respectively. This characteristic aligns with the association of rs17014601 with the risk of developing COPD.

CONCLUSION

1. Clinical characteristics and lung function in patients with COPD

The percentage of patients with COPD presenting symptoms of cough, sputum production, wheezing, dyspnea, chest tightness, nocturnal cough, productive cough, crackles, reduced breath sounds, susceptibility to smoke, occupational fumes, and previous history of tuberculosis are 86.3%, 76.3%, 66.3%, 78.8%, 20%, 21.3%, 13.8%, 20%, 83.8%, 6.3%, 11.3%, and 21.3%, respectively.

The classification of COPD patients according to GOLD places them in groups A, B, C, and D, with proportions of 20%, 48.8%, 11.3%, and 20%, respectively.

The mean values (%) of VC, FVC, FEV₁, FEF₂₅₋₇₅, PEF, and Tiffeneau index in patients with COPD are 78.3 ± 12.8 , 78.3 ± 13.1 , 64.4 ± 17.2 , 47.0 ± 21.5 , 48.4 ± 17.8 , and 60.2 ± 11.7 , respectively. The mean values in the COPD group are lower than those in the control group and are statistically significant.

2. Single nucleotide polymorphism characteristics of rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the FAM13A gene in COPD

The percentage of allele C for rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the COPD group and the control group is 45%, 50.6%, 49.4%, 31.9%, and 47.5%, 47.5%, 52.5%, 21.3%, respectively.

The percentage of allele T for rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the COPD group and the control group is 55%, 49.4%, 50.6%, 68.1%, and 52.5%, 52.5%, 47.5%, 78.8%, respectively.

At SNP rs17014601, there is a statistically significant difference in the distribution of alleles T and C between the COPD group and the control group.

The percentages of TT, CT, CC genotypes for rs7671167, rs2869967, rs2869966, and rs17014601 in the COPD group are 28.8%, 57.5%, 13.8%, and 22.5%, 53.8%, 23.8%, and 23.8%, 53.8%, 22.5%, and 45.0%, 46.3%, 8.8%.

At rs17014601, the CT genotype has the highest percentage in the COPD group and shows a statistically significant difference compared to the control group ($p=0.010$), ($OR=2.429$; $CI_{95\%}=1.234-4.783$).

3. Association of SNP polymorphisms in the FAM13A gene with the risk of COPD and lung function impairment

At FAM13A-rs17014601, the homozygous TT genotype has a lower risk of developing COPD compared to the other genotypes in a dominant genetic model ($OR\ TT/(CC+CT) = 0.441$; $CI_{95\%} = 0.233-0.833$), and this difference is statistically significant ($p = 0.012$).

The TT genotype of rs7671167, rs2869966, and the CC genotype of rs2869967 are associated with lower mean values of VC in the COPD group compared to the control group, and these differences are statistically significant with p-values of 0.006, 0.021, and 0.021, respectively.

Significant statistical differences were found between the two study groups in the analysis of mean values of FVC for the TT genotype at rs7671167 and rs17014601. The heterozygous CT genotype at rs7671167, rs2869967, and rs2869966 also showed statistically significant associations with mean values of FVC in both the COPD and control groups.

At rs7671167, there were statistically significant differences in mean values of FEV1 between the COPD and control groups for each genotype. The CT genotype of rs2869967 and rs2869966 exhibited lower mean values of FEV1 in the COPD group compared to the control group, and these differences were statistically significant. At rs17014601, there were statistically significant differences in mean values of FEV1 between the two study groups for the TT and CT genotypes, with p-values of 0.004 and 0.002, respectively.

Mean values of the Tiffeneau index were significantly lower in the COPD group compared to the control group for most genotypes of the examined SNPs, except for the CC genotype of rs17014601.

RECOMMENDATIONS

1. For individuals with COPD, regular monitoring and evaluation of the decline in VC (vital capacity) should be conducted for those with the TT genotype of rs7671167 and rs2869966, as well as the CC genotype of rs2869967. Additionally, the FEV1 (forced expiratory volume in one second) should be assessed for individuals with the CT genotype of rs2869967 and rs2869966, as these indices have lower mean values in the COPD group compared to the control group.

2. Further research should focus on developing a screening model for early detection of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) based on allele and genotype characteristics, particularly the CT genotype of rs17014601 in the FAM13A gene, which is associated with a higher risk of developing COPD compared to the general population.

3. Some SNPs did not show statistically significant associations in this study; therefore, it is recommended to explore further research with larger sample sizes to obtain more robust results.

**List of Published Works by PhD Student Related to the
Dissertation**

1. **Phạm Hoàng Khánh**, Trần Thị Cẩm Nhung, Nguyễn Huy Bình, Trần Văn Đệ, Phạm Thị Ngọc Nga, Lý Huỳnh Vĩnh Hưng, Nguyễn Trung Kiên (2023), “*Đặc điểm đa hình rs7671167 gen FAM13A với một số chỉ số hô hấp ký ở bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính*”, Tạp chí Y học Việt Nam, tập 527, số 1B, tr.37-41

2. **Khanh Hoang Pham**, Nhung Thi Cam Tran, Hung Do Tran, Toan Hoang Ngo, Van De Tran, Hung Huynh Vinh Ly, Nga Thi Ngoc Pham, Thang Nguyen, Binh Huy Nguyen and Kien Trung Nguyen (2023), “*Single Nucleotide Polymorphisms of FAM13A Gene in Chronic Obstructive Pulmonary Disease - A Case Control Study in Vietnam*” *Advances in Respiratory Medicine*, 91(3), 268-277; <https://doi.org/10.3390/arm91030021>