

DANH MỤC CÁC TÀI LIỆU LIÊN QUAN ĐẾN CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1) **Nguyễn Thu Hiền**, Hoàng Thị Thu Yến, Đỗ Hà Thanh (2024). Y học cá thể hóa trong điều trị bệnh gút. Tạp chí Khoa học & Công nghệ, Đại học Thái Nguyên, 220(09): 388 – 398.

2) **Hien Thu Nguyen**, Ha Thi Bui, Yen Thi Thu Hoang, My Ha Hoang, Manh Duc Ngo, Mai Hoang Nguyen, Thuy Thi Thanh Nguyen, Nhuan Tien Ngo, Quang Viet Nguyen (2025). Genotype Frequency of *HLA-B*58:01* and Its Association with Paraclinical Characteristics and *PSORSIC1* rs9263726 in Gout Patients. *Diagnostics*, 15(16), 2114.

3) Lan Thi Vu, Yen Thi Thu Hoang, Yen Thi Nguyen, Vien Van Nguyen, **Hien Thu Nguyen**, Thanh Ha Do, Tuan Phan Hoang (2025). *CYP2C9* rs1057910 Genotype and Its Association with Paraclinical Characteristics in Gout Patients in the Northeast Region of Vietnam. *The Indonesian Biomedical Journal*, 1794), 343-352.

Article

Genotype Frequency of *HLA-B*58:01* and Its Association with Paraclinical Characteristics and *PSORS1C1* rs9263726 in Gout Patients

Hien Thu Nguyen ¹, Ha Thi Bui ¹, Yen Thi Thu Hoang ^{2,*}, My Ha Hoang ², Manh Duc Ngo ², Mai Hoang Nguyen ³, Thuy Thi Thanh Nguyen ³, Nhuan Tien Ngo ⁴ and Quang Viet Nguyen ⁵

¹ Department of Biochemistry, Faculty of Foundation Medicine, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Thai Nguyen University, Thai Nguyen 250000, Vietnam

² Department of Biotechnology, Faculty of Natural Science and Technology, Thai Nguyen University of Sciences, Thai Nguyen University, Thai Nguyen 250000, Vietnam

³ Department of Biology, Thai Nguyen Specialized School, Thai Nguyen 250000, Vietnam

⁴ Outpatient Department, Thai Nguyen National Hospital, Thai Nguyen 250000, Vietnam

⁵ Department of Occupational Health and Environmental Health, Faculty of Public Health, Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy, Thai Nguyen University, Thai Nguyen 250000, Vietnam

* Correspondence: yenhth@tnus.edu.vn

Abstract

Background/Objectives: The *HLA-B*58:01* allele is strongly linked to severe cutaneous adverse reactions (SCARs) during allopurinol treatment, and it has been associated with the A allele of *PSORS1C1* rs9263726 (G>A). Paraclinical characteristics of gout are indicative of associated comorbid conditions. This study investigated the genotype frequency of *HLA-B*58:01* and its association with paraclinical characteristics and *PSORS1C1* rs9263726 in gout patients from Northeast Vietnam. **Methods:** A total of 133 unrelated gout patients were randomly recruited by the clinician. BioEdit sequence alignment editor version 7.2.5 software (Raleigh, Raleigh, NC, USA) was used for the analysis of nucleotide sequence data of *HLA-B* gene alleles from the IPD-IMGT/HLA Database, which showed that the *HLA-B*58:01* allele can be distinguished from reference and other alleles by specific nucleotide positions: 387C, 379C, 368A, 355A, and 353T (in exon 3); and 319C, 285G, and 209A (in exon 2). *HLA-B*58:01* and *PSORS1C1* rs9263726 genotypes were identified using Sanger sequencing of PCR products, analyzed with BioEdit software, and verified using the NCBI dbVar database. Statistical analyses were performed using SPSS version 25.0. **Results:** Our study revealed a significant age difference between male and female gout patients ($p < 0.001$). Male gout patients had an average age of 51.44 ± 14.59 years, whereas female gout patients were notably older, with an average age of 70.33 ± 10.64 years. Positive correlations were observed between platelet count, serum creatinine, and uric acid levels ($r = 0.174$, $p = 0.045$; $r = 0.195$, $p = 0.025$) in male gout patients, while only high-density lipoprotein cholesterol showed a statistically significant negative correlation with uric acid levels ($r = -0.885$, $p = 0.002$) in female patients. The *HLA-B*58:01* allele frequency among study subjects was 6.02%, with 12.03% being heterozygous individuals ($*X/HLA-B*58:01$, $N = 16$). The *HLA-B*58:01* allele was not detected in female gout patients. White blood cell counts were significantly higher in male gout patients with the $*X/HLA-B*58:01$ genotype compared to those with the $*X/*X$ genotype ($p = 0.018$). The A allele frequency of *PSORS1C1* rs9263726 was 7.89%, and the heterozygous mutant genotype *PSORS1C1* GA had a frequency of 15.79% ($N = 21$). Among the $*X/*58:01$ carriers, 4.51% had the GG genotype, and 7.52% had the GA genotype at *PSORS1C1* rs9263726. **Conclusions:** Our study showed that the *HLA-B*58:01* allele was not detected in female gout patients. White blood cell counts differed significantly between the $*X/HLA-B*58:01$ and $*X/*X$ groups in male gout patients.



Academic Editor: Francesco Sessa

Received: 9 May 2025

Revised: 8 August 2025

Accepted: 9 August 2025

Published: 21 August 2025

Citation: Nguyen, H.T.; Bui, H.T.; Hoang, Y.T.T.; Hoang, M.H.; Ngo, M.D.; Nguyen, M.H.; Nguyen, T.T.T.; Ngo, N.T.; Nguyen, Q.V. Genotype Frequency of *HLA-B*58:01* and Its Association with Paraclinical Characteristics and *PSORS1C1* rs9263726 in Gout Patients. *Diagnostics* **2025**, *15*, 2114. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15162114>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

The A allele of *PSORS1C1* rs9263726 was not consistently associated with *HLA-B*58:01* and was not a reliable marker for its detection in this study population.

Keywords: *HLA-B* gene; *PSORS1C1* gene; *HLA-B*58:01*; rs9263726 SNP; gout patients; paraclinical characteristics

1. Introduction

Gout is a disease caused by a disorder of purine metabolism, primarily characterized by hyperuricemia. Common complications of gout include bone fractures, kidney stones, and serious stroke conditions that can lead to disability or even death [1]. Hyperuricemia is the main cause of gout; therefore, patients are typically treated with prescription medications to manage this condition. Acute gouty arthritis is usually treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, or a combination of both, while long-term management focuses on medications that lower blood uric acid (Uri) levels [2–5]. Allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor, is often the first-line treatment due to its affordability, convenient dosing schedule, and well-established long-term efficacy. However, severe cutaneous adverse reactions (SCARs) occur in 2–3% of patients taking allopurinol [6], with a mortality rate as high as 26% [7].

Several single-nucleotide polymorphisms (SNPs) in the coding regions of genes associated with the drug response in gout treatment have been identified, including *CYP2C9*, *HLA-B*, and *G6PD* [2–5]. Among these, the *HLA-B*58:01* allele (also referred to as *HLA-B*58:01:01* or simply *HLA-B*58:01*) of the *HLA-B* gene is strongly associated with SCARs during allopurinol treatment. As such, *HLA-B*58:01* is considered a predictive marker for severe skin hypersensitivity. This allele is codominant, meaning that an individual needs only one copy to be at increased risk [4]. Globally, *HLA-B*58:01* has been shown to confer susceptibility to allopurinol-induced SCARs in populations from Taiwan [7], Thailand [8], Japan [9], Korea [10], Malaysia [11], and Australia [12]. According to the EMBL-EBI database (European Molecular Biology Laboratory–European Bioinformatics Institute, EMBL-EBI), the *HLA-B* gene has over 200 known alleles, and *HLA-B*58:01* differs from the reference sequence by 58 nucleotide positions “<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/alleles/> (accessed on 15 August 2023)”.

To date, *HLA-B*58:01* has been detected using several methods, including a microsphere-based array genotyping platform with sequence-specific oligonucleotide probes [13], PCR-SSR (targeting exons 2 and 3), PCR-RFLP (based on the rs9263726 SNP in the *PSORS1C1* gene, G→A), and real-time PCR using TaqMan or SYBR Green probes [14] as well as real-time PCR with sequence-specific amplification (e.g., from Pharmigene, Taipei). Among these, rs9263726 has been reported as a potential surrogate marker for detecting *HLA-B*58:01*. However, the strength of this association varies across populations [15]. For instance, *PSORS1C1* rs9263726 is not tightly linked to *HLA-B*58:01* in the Australian [16] and Thailand populations [17], it shows a consistent linkage in the Japanese population [9], and it yields inconsistent results across different Chinese subgroups [18,19]. In 2015, *HLA-B*58:01* was predicted to be clinically associated with a high incidence of allopurinol-induced SCARs in Vietnamese patients [20]. Subsequently, Nguyen et al. [21] confirmed a strong association between *HLA-B*58:01* and SCARs in Vietnamese gout patients, making Vietnam the third most affected population worldwide after Taiwan [7] and Thailand [8]. Furthermore, their study suggested that *PSORS1C1* rs9263726 could serve as a surrogate marker for detecting *HLA-B*58:01* in the Vietnamese population, offering a cost-effective and simplified alternative to genetic screening.

On the other hand, it is important to understand that gout and hyperuricemia are not simply conditions that trigger painful joint attacks; rather, they are systemic metabolic disorders associated with a wide range of comorbidities, including cardiovascular disease, chronic kidney disease, diabetes, insulin resistance, fatty liver disease, osteoarthritis, as well as respiratory and ocular disorders [22,23]. The correlation between Uri and creatinine (Cre) likely reflects impaired renal clearance, a known contributor to elevated Uri levels [24,25]. Moreover, some *HLA* alleles are associated with the estimated glomerular filtration based on serum Cre levels [26]. Meanwhile, the association between Uri and platelet (PLT) count may indicate a link between gout and advanced atherosclerosis and could serve as a potential predictor of acute myocardial infarction [27,28]. In addition, higher total fat mass, trunk fat mass, and the trunk-to-leg fat mass ratio were significantly associated with increased levels of blood glucose (Glu), triglycerides (TG), and blood pressure while showing an inverse association with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) levels [29].

According to the allele frequency database (The Allele Frequency Net Database, “<http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp> (accessed on 15 August 2023)” and several studies on *HLA-B*58:01* in the Vietnamese population, it has been shown that Vietnamese individuals have a high prevalence of the *HLA-B*58:01* allele, ranging from 6.0% to 8.42% [13,30,31]. Therefore, in this study, we aimed to determine the genotype and allele frequencies of *HLA-B*58:01* in gout patients living in the northern region of Vietnam and to investigate its association with paraclinical characteristics and *PSORS1C1* rs9263726 using the Sanger sequencing method, with the goal of developing testing strategies to support treatment in Vietnam.

2. Materials and Methods

2.1. Subjects

The subjects were 133 unrelated gout patients enrolled randomly between January 2023 and June 2024 at Thai Nguyen National Hospital, Thai Nguyen, Vietnam (aged 26 to 88 years). Gout was diagnosed by clinicians based on etiology, medical history, clinical manifestations, complications, laboratory tests, imaging, and histological findings [32]. The aim of this study was explained to all participants, and informed consent was obtained from each subject, with strict protection of their privacy. This study was approved by the Human Ethics Committee of Thai Nguyen National Hospital (Thai Nguyen, Vietnam), Ministry of Health of Vietnam (Hanoi, Vietnam) (Approval No. 882/HDDD-BVTWTB).

2.2. Paraclinical Characteristics Analysis of Subjects

Analyses of paraclinical characteristics were performed using standard operating procedures (SOPs) at Thai Nguyen General Hospital, following instructions from the Ministry of Health of Vietnam, as described by Hoang et al. [33].

2.3. DNA Extraction, PCR Direct Sequencing, and Genotype Analysis

Total genomic DNA was extracted as described by Hoang et al. [33,34]. Primers for the PCR and sequencing of *HLA-B* (exons 2 and 3) and *PSORS1C1* (exon 3) were designed based on reference sequences in GenBank with accession numbers NG_023187 and NG_021348, respectively (Table 1). All primers were synthesized and supplied by PHUSA Biochem, Can Tho, Vietnam. PCR and Sanger sequencing methods of exons 2 and 3 of the *HLA-B* gene and exon 3 of the *PSORS1C1* gene carrying SNP rs9263726 were performed according to a previous report [33,34]. The thermal cycling conditions for amplifying the exon 3 fragment of the *PSORS1C1* gene and exons 2 and 3 of the *HLA-B* gene were as follows: an initial denaturation at 95 °C for 3 min, followed by 35 cycles of 95 °C for 45 s, 58–59 °C for 30–45 s, and 68 °C for 30–45 s, with a final extension at 72 °C for 5 min.

Table 1. Primers used for *HLA-B* (exons 2 and 3) and *PSORS1C1* (exon 3) fragment amplification and sequencing.

Gene Region	Forward Primer (5'–3') ^a	Reverse Primer (5'–3') ^b	Fragment Size (bp)
<i>HLA-B</i> exon 2	CAGTTCTAAAGTCCCCACGCAC	GATCTCGGACCCGGAGACTC	613
<i>HLA-B</i> exon 3	AGGCGC GTTTACCCGGTTTC	CATTCAACGGAGGGCGACATTC	495
<i>PSORS1C1</i> exon 3	CTAGCTTTGTCCTCAGGCCAAC	AGAAGGTGCATCTGGCTCACC	265

^{a,b} Primers used for sequencing.

2.4. Method for Identifying the *HLA-B*58* Allele and *PSORS1C1* rs9263726 in Gout Patients

Analysis of nucleotide sequence data of *HLA-B* gene alleles from the EMBL-EBI Database “<https://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/alleles/>” (accessed on 15 August 2023)”, using the BioEdit sequence alignment editor version 7.2.5 (Raleigh, NC, USA), showed that the *HLA-B*58:01* allele can be distinguished from the reference sequence (HLA00132.1) and other alleles based on the nucleotide sequences of exons 3 and 2 of the *HLA-B* gene. In our study, exon 3 was sequenced from 133 patient samples. Then, samples potentially carrying the *HLA-B*58:01* allele were selected based on the presence of nucleotides 387C, 379C, 368A, 355A, and 353T, and exon 2 was subsequently sequenced. A patient is considered to carry the *HLA-B*58:01* allele if exon 2 contains the nucleotides 319C, 285G, and 209A. rs9263726 was identified based on nucleotide sequencing of exon 3 of the *PSORS1C1* gene (110 G>A).

The genotypes of *HLA-B*58:01* and SNP rs9263726 were detected using BioEdit sequence alignment editor version 7.2.5 software and the database of human genomic structural variation (dbvar) of NCBI data.

2.5. Statistical Analysis

The frequencies of alleles and genotypes and paraclinical characteristics testing results were obtained using counting methods. The differences between the allele and genotype frequencies in this study and in other reports were considered statistically significant when $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using SPSS version 25.0 software (Armonk, New York, NY, USA).

3. Results

3.1. Age, Gender, and Paraclinical Characteristics of Subjects

The age, gender, and paraclinical characteristics of 133 gout patients residing in Northeast Vietnam are presented in Tables 2 and 3.

Table 2. Age and gender characteristics of study subjects.

Age (year)	Gender		Total
	Male	Female	
≤40	35 (100.0%)	0 (0.0%)	35 (26.3%)
41 ≤ 59	54 (96.4%)	2 (3.6%)	56 (42.1%)
≥60	35 (83.3%)	7 (16.7%)	42 (31.6%)
Total	124 (93.2%)	9 (6.8%)	133 (100.0%)
Average age	51.44 ± 14.59	70.33 ± 10.64	52.71 ± 15.09
<i>p</i> value	<0.001		

Abbreviations: $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 3. Correlation between uric acid concentration and paraclinical characteristics.

Paraclinical Characteristics	Gout Patients (N = 133)		Male Gout Patients (N = 124)		Female Gout Patients (N = 9)	
	r	p Value	r	p Value	r	p Value
RBC (10 ¹² /L)	−0.0006	0.946	−0.033	0.719	0.389	0.301
HGB (g/L)	−0.064	0.465	−0.101	0.265	0.325	0.393
HCT (%)	−0.061	0.487	−0.107	0.238	0.406	0.278
WBC (10 ⁹ /L)	0.013	0.881	−0.006	0.945	0.331	0.384
NE (%)	−0.027	0.757	−0.058	0.526	0.223	0.564
LYM (%)	0.074	0.396	0.063	0.487	0.359	0.342
PLT (10 ¹² /L)	0.174	0.045	0.202	0.024	−0.110	0.778
Glu (mmol/L)	−0.038	0.663	−0.063	0.487	0.572	0.107
Ure (μmol/L)	0.159	0.067	0.217	0.016	−0.330	0.386
Cre (μmol/L)	0.195	0.025	0.215	0.017	−0.001	0.997
TC (mmol/L)	−0.045	0.603	−0.087	0.337	0.605	0.084
TG (mmol/L)	−0.079	0.366	−0.101	0.263	0.298	0.436
HDL-C (mmol/L)	0.025	0.772	−0.046	0.612	0.885	0.002
LDL-C (mmol/L)	−0.034	0.701	−0.040	0.656	0.213	0.582

Abbreviations: N, number of subjects; RBC, red blood cell; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; WBC, white blood cell; NE, neutrophil; LYM, lymphocyte; PLT, platelet; Glu, glucose; Ure, Urea; Cre, creatinine; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, light-density lipoprotein cholesterol; r, correlation coefficient. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Table 2 shows that the majority of the gout patients were male, accounting for 93.2% (124/133), while females comprised only 6.8% (9/133). The average age of the study population was 52.71 ± 15.09 years. When analyzed by gender, the male gout patients had an average age of 51.44 ± 14.59 years, whereas the female patients were notably older, with an average age of 70.33 ± 10.64 years. Interestingly, all patients in the ≤ 40 group were male, and most female patients (77.8%) were in the ≥ 60 group. A statistically significant difference in age was observed between the male and female patients ($p < 0.001$), indicating that female gout patients tend to be older than their male counterparts.

Regarding the correlation between uric acid (Uri) concentration and various paraclinical characteristics, the patients were subdivided into total patients (N = 133), male patients (N = 124), and female patients (N = 9). For total patients, a weak but statistically significant positive correlation was observed between PLT count and Uri concentration ($r = 0.174$, $p = 0.045$) as well as between serum Cre levels and Uri concentration ($r = 0.195$, $p = 0.025$). Among male patients, significant correlations were also seen for PLT ($r = 0.202$, $p = 0.024$), Ure ($r = 0.217$, $p = 0.016$), and Cre ($r = 0.215$, $p = 0.017$). Notably, in female patients, only HDL-C showed a statistically significant negative correlation with Uri levels ($r = -0.885$, $p = 0.002$). These results suggest a potential gender-specific relationship between Uri and certain biochemical parameters, especially renal function markers and lipid metabolism (Table 3).

3.2. Genotype and Allele Frequencies of HLA-B*58:01 and PSORS1C1 rs9263726

Figure 1 presents representative sequencing chromatograms of study samples showing nucleotide positions in the *HLA-B* gene, marked to determine the *HLA-B*58:01* allele, and the SNP rs9263726 in the *PSORS1C1* gene, highlighting various single-nucleotide polymorphisms (SNPs) identified at specific nucleotide positions within the gene of interest. Panels A–B show multiple sequence alignments, with arrows indicating the precise locations of nucleotide substitutions in the *HLA-B* gene to determine *HLA-B*58:01*. Specifically, Panel A displays sequencing results of exon 3 of the *HLA-B* gene from five samples (1–5), highlighting nucleotide positions 387, 379, 368, 355, and 353. Samples 3 to 5 show the characteristic nucleotide pattern (387C, 379C, 368A, 355A, and 353T), indicative of *HLA-B*58:01*, while samples 1 and 2 do not. Panel B shows sequencing chromatograms of exon 2 for the same

or corresponding samples, focusing on positions 319, 285, and 209, which are also used to confirm the presence of *HLA-B*58:01*. Panel C specifically presents the genotyping results for the rs9263726 SNP within the *PSORS1C1* gene. It shows chromatograms corresponding to the three different genotypes, namely GG, GA, and AA, with arrows pointing to the polymorphic site. These chromatograms demonstrate distinct peak patterns that differentiate the homozygous wild-type (GG), heterozygous (GA), and homozygous variant (AA) genotypes.

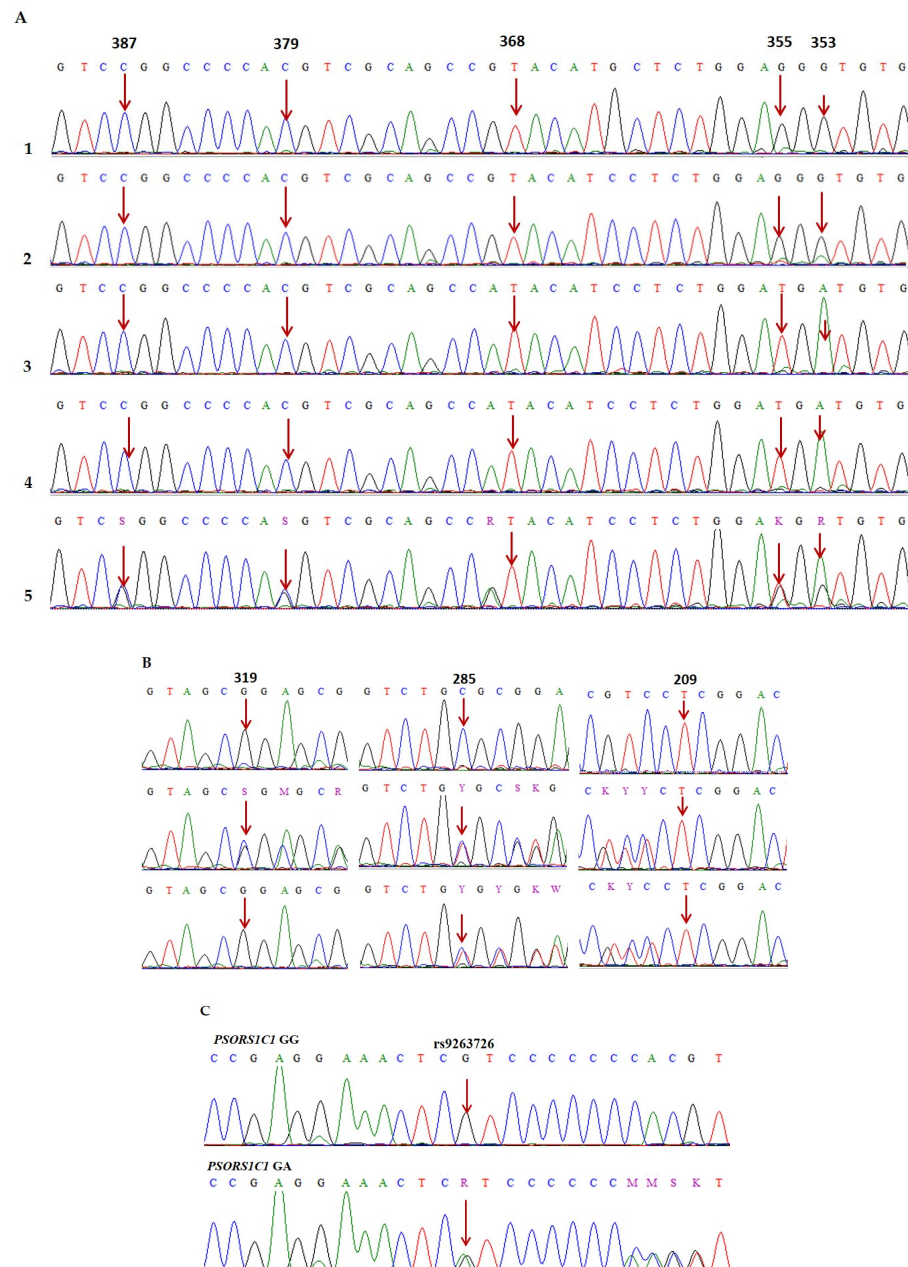


Figure 1. Partial Sanger sequencing chromatograms of exons 3 and 2 of the *HLA-B* gene (A,B) and exon 3 of the *PSORS1C1* gene (C). Abbreviations: Red arrows indicate the nucleotide positions used to identify *HLA-B*58:01* in exons 3 and 2 of the *HLA-B* gene as well as the rs9263726 SNP in the *PSORS1C1* gene (*PSORS1C1* GG: homozygous wild-type genotype; *PSORS1C1* GA: heterozygous mutant genotype). Heterozygous nucleotide cases (S—GC, R—GA, K—GT, M—CA, Y—CT, K—GT, W—AT).

Data on genetic polymorphisms in two gene regions, namely *HLA-B* exons 2 and 3 and *PSORS1C1* exon 3, are presented in Table 4. For the *HLA-B* gene, three genotype groups were observed: **X/*58:01* (heterozygous genotype, 16 individuals, 12.03%); **58:01/*58:01* (homozygous mutant genotype, 0 individuals, 0%); and other genotypes of the *HLA-B* gene (**X/*X*), with 117 cases, accounting for 87.97%. The allele frequencies indicate that **X* was present in 93.98% of cases and that **58:01* was present in 6.02% of cases. For rs9263726 of the *PSORS1C1* gene, the homozygous wild-type genotype *PSORS1C1* GG had the highest frequency at 84.21% (N = 112), and the heterozygous mutant genotype *PSORS1C1* GA had a frequency of 15.79% (N = 21). The allele frequencies show that G is predominant at 92.11%, while A is present at 7.89%.

Table 4. Allele and genotype frequencies of *HLA-B*58:01* and *PSORS1C1* SNP rs9263726.

Gene	Polymorphism	Nucleotide Change	Genotypes and Alleles	N and n	Frequencies (%)
<i>HLA-B</i> exons 2 and 3		c.209A, 285A>G, 319G>C, 353C>T, 355C>A, 368A, 379G>C, 387G>C	<i>*X/*X</i>	117	87.97
			<i>*X/*58:01</i>	16	12.03
			<i>*58:01/*58:01</i>	0	0
			<i>*X</i>	249	93.98
			<i>*58:01</i>	16	6.02
<i>PSORS1C1</i> exon 3	rs9263726	c.1418G>A	GG	112	84.21
			GA	21	15.79
			AA	0	0
			G	245	92.11
			A	21	7.89

Abbreviations: N, number of subjects; n is the number of alleles; **X* represents any *HLA-B* allele other than *HLA-B*58:01* (**58:01*); GG: *PSORS1C1* homozygous wild-type genotype; GA: *PSORS1C1* heterozygous mutant genotype.

3.3. Association Between *HLA-B*58:01* and Paraclinical Characteristics

The correlation between HLA genotypes (**X/*X* vs. **X/*58:01*) and various paraclinical characteristics in gout patients is presented in Table 5. Among all patients, WBC counts showed a statistically significant difference between genotypes, with higher values in **X/*58:01* carriers ($12.351 \pm 9.036 \times 10^9/\text{L}$) compared to **X/*X* ($9.649 \pm 3.086 \times 10^9/\text{L}$), $p = 0.018$. The same significant difference was observed in male patients ($p = 0.018$). All other parameters, including RBC, HGB, HCT, NE, LYM, PLT, Glu, Ure, Cre, Uri, TC, TG, HDL-C, and LDL-C, showed no statistically significant differences between genotypes in either the total group or male subgroup ($p > 0.05$). These results suggest that the presence of the *HLA-B*58:01* allele may be associated with elevated WBC levels, potentially indicating an altered inflammatory or immune response in gout patients carrying this allele.

Table 5. Correlation between **X/*X* and *X/*58:01* and paraclinical characteristics.

Paraclinical Characteristics	Genotypes	Gout Patients (N = 133)		Male Gout Patients (N = 124)	
		Mean \pm SD	p Value	Mean \pm SD	p Value
RBC ($10^{12}/\text{L}$)	<i>*X/*X</i>	5.120 \pm 1.356	0.979	5.1982 \pm 1.37058	0.845
	<i>*X/*58:01</i>	5.128 \pm 0.949		5.1288 \pm 0.94898	
HGB (g/L)	<i>*X/*X</i>	138.11 \pm 18.348	0.305	139.51 \pm 18.160	0.458
	<i>*X/*58:01</i>	143.06 \pm 15.303		143.06 \pm 15.303	
HCT (%)	<i>*X/*X</i>	41.188 \pm 4.857	0.102	41.597 \pm 4.730	0.178
	<i>*X/*58:01</i>	43.344 \pm 5.316		43.344 \pm 5.316	
WBC ($10^9/\text{L}$)	<i>*X/*X</i>	9.649 \pm 3.036	0.018	9.617 \pm 2.963	0.018
	<i>*X/*58:01</i>	12.351 \pm 9.275		12.351 \pm 9.275	
NE (%)	<i>*X/*X</i>	48.277 \pm 27.121	0.632	50.023 \pm 26.214	0.811
	<i>*X/*58:01</i>	51.669 \pm 21.459		51.669 \pm 21.459	
LYM (%)	<i>*X/*X</i>	19.097 \pm 13.672	0.877	20.054 \pm 13.565	0.908
	<i>*X/*58:01</i>	19.646 \pm 10.084		19.646 \pm 10.084	

Table 5. Cont.

Paraclinical Characteristics	Genotypes	Gout Patients (N = 133)		Male Gout Patients (N = 124)	
		Mean \pm SD	p Value	Mean \pm SD	p Value
PLT (10^{12} /L)	*X/*X	274.315 \pm 74.725	0.757	274.646 \pm 72.420	0.764
	*X/*58:01	280.366 \pm 59.102		280.366 \pm 59.102	
Glu (mmol/L)	*X/*X	6.313 \pm 2.855	0.288	6.352 \pm 2.943	0.327
	*X/*58:01	7.098 \pm 1.805		7.098 \pm 1.805	
Ure (μ mol/L)	*X/*X	6.542 \pm 3.337	0.228	6.353 \pm 3.249	0.313
	*X/*58:01	5.513 \pm 1.682		5.513 \pm 1.682	
Cre (μ mol/L)	*X/*X	104.171 \pm 36.676	0.535	103.316 \pm 36.799	0.598
	*X/*58:01	98.339 \pm 19.912		98.339 \pm 9.912	
Uri (μ mol/L)	*X/*X	522.868 \pm 92.849	0.788	524.669 \pm 93.033	0.733
	*X/*58:01	516.348 \pm 74.586		516.348 \pm 74.586	
TC (mmol/L)	*X/*X	5.102 \pm 0.999	0.813	5.080 \pm 0.991	0.874
	*X/*58:01	5.034 \pm 1.525		5.034 \pm 1.525	
TG (mmol/L)	*X/*X	2.792 \pm 1.680	0.927	2.837 \pm 1.719	0.991
	*X/*58:01	2.832 \pm 1.258		2.832 \pm 1.258	
HDL-C (mmol/L)	*X/*X	1.295 \pm 0.328	0.216	1.279 \pm 0.313	0.275
	*X/*58:01	1.189 \pm 0.274		1.189 \pm 0.274	
LDL-C (mmol/L)	*X/*X	2.818 \pm 0.837	0.157	2.807 \pm 0.859	0.183
	*X/*58:01	2.494 \pm 0.978		2.494 \pm 0.978	

Abbreviations: N, number of subjects; RBC, red blood cell; HBG, hemoglobin; HCT, hematocrit; WBC, white blood cell; NE, neutrophil; LYM, lymphocyte; PLT, platelet; Glu, glucose; Ure, Urea; Cre, creatinine; Uri, uric acid; TG, triglyceride; TC, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C, light-density lipoprotein cholesterol; *X, any *HLA-B* allele other than *HLA-B*58:01* (*58:01); SD, standard deviation. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

3.4. Association Between *HLA-B*58:01* and *PSORS1C1* rs9263726

The distribution of combined genotypes for the *HLA-B* gene and the *PSORS1C1* gene polymorphism rs9263726 among the 133 individuals is shown in Table 6. The majority of individuals (79.7%) had the *X/*X genotype for *HLA-B* and the GG genotype for *PSORS1C1*. A smaller proportion (8.27%) had the *X/*X and GA genotype combination. Among those carrying the *X/*58:01 *HLA-B* genotype, 4.51% had the GG genotype, and 7.52% had the GA genotype.

Table 6. Genotype frequencies of *HLA-B* and the *PSORS1C1* SNP rs9263726 in combination.

Genotype		N	(%)
<i>HLA-B</i>	<i>PSORS1C1</i> (rs9263726)	133	100
*X/*X	GG	106	79.7
*X/*X	GA	11	8.27
*X/*58:01	GG	6	4.51
*X/*58:01	GA	10	7.52

Abbreviations: N, number of subjects; *X, any *HLA-B* allele other than *HLA-B*58:01*; GG: *PSORS1C1* homozygous wild-type genotype; GA: *PSORS1C1* heterozygous mutant genotype.

4. Discussion

This is the first study to determine the genotype and allele frequencies of the *HLA-B*58:01* *HLA-B* gene using sequencing methods and to investigate its association with paraclinical characteristics and the SNP rs9263726 of the *PSORS1C1* gene in randomly selected gout patients living in Northeast Vietnam. Our study found a strong male predominance in gout cases (93.2%) and an older average age among female patients (70.33 years vs. 51.44 years for males), consistent with global epidemiological data. The proportion of female patients was very low, accounting for only 6% and 12.3% in gout patient groups from northern and central provinces of Vietnam, respectively [35,36]. Several review studies on gout have shown that gout is more common in men than in women, with a male-to-female

ratio ranging from 3:1 to 10:1 [22,37]. Similarly, Zhu et al. (2011) noted that the incidence of gout is significantly higher in men and increases with age in both sexes, with a sharper rise in women after menopause, reflecting the protective effect of estrogen on serum uric acid levels [38]. A population-based study by Kuo et al. (2015) in the UK further corroborated this trend, showing that the incidence of gout among women rises significantly with age, especially after 60 years, narrowing the gender gap in older age groups [39]. Moreover, Evan and colleagues suggested that women with gout tend to be older, often presenting after age 60 years, aligning with the current study's observation that most female patients were in the ≥ 60 age group [40]. Several studies showed that alcohol intake is strongly associated with an increased risk of gout and recurrent gout attacks [41,42]. Moreover, women tend to consume less alcohol and experience fewer alcohol-related issues compared to men. They also appear to be less susceptible to alcohol-related health risks [43]. Vietnam is considered a country with high alcohol consumption, particularly among men. A recent investigation reported that nearly 60% of surveyed individuals consumed alcohol, with approximately 50% of men drinking at a moderate level or higher [44]. In addition, our previous study showed that all randomly selected alcoholic cirrhosis patients living in Northeast Vietnam were male [33]. Therefore, we suggest that the higher prevalence of gout in men compared to women and the older age of female patients compared to males in this study may be related to alcohol consumption. Further research is needed to clarify the association between gender, alcohol consumption, and the risk of gout in Vietnam.

This study found weak but statistically significant positive correlations between uric acid and both PLT count ($r = 0.174$, $p = 0.045$) and serum Cre ($r = 0.195$, $p = 0.025$) in gout patients. In male gout patients, stronger and statistically significant positive correlations were observed between serum Ure levels and platelet count (PLT; $r = 0.202$, $p = 0.024$), urea ($r = 0.217$, $p = 0.016$), and creatinine (Cre; $r = 0.215$, $p = 0.017$). Tayefi et al. (2018) found an independent association between platelet count and uric acid levels in hypertensive individuals, suggesting a potential role of inflammatory or vascular processes in uric acid elevation [45]. Furthermore, Nishida (1992) reported a positive correlation between 24 h urinary creatinine and uric acid excretion in both gout patients and healthy subjects, supporting the connection between renal function and uric acid regulation [46]. Similarly, Ephraim et al. (2021) showed that serum uric acid is a more reliable marker of renal impairment than the uric acid-to-creatinine ratio in type 2 diabetes mellitus patients [47]. These global findings reinforce the notion that platelet counts and creatinine levels may serve as valuable indicators in understanding the pathophysiology of gout and its systemic implications. Elevated levels of HDL-C have been proposed to exert anti-inflammatory effects and modulate systemic inflammatory responses [48,49] while also being associated with a reduced risk of cardiovascular mortality [50,51]. Conversely, in female patients, the only significant association was a strong inverse correlation between Uri and HDL-C ($r = -0.885$, $p = 0.002$). The strong inverse relationship between uric acid and HDL-C in females warrants further investigation, as it may reflect gender-specific cardiovascular risk patterns associated with gout.

The allele frequency database "<http://www.allelefreqencies.net/hla6006a.asp> (accessed on 15 August 2023)" and several studies indicate that the *HLA-B*58:01* allele has been previously reported in unrelated healthy Vietnam populations from Hanoi and the Kinh ethnic group [13,30,31]. For the first time in Vietnam, we report the frequency of the *HLA-B*58:01* allele in a randomly selected gout patient group living in the northeastern region. The obtained results showed that the frequency of *HLA-B*58:01* in gout patients was 6.02%, with 12.03% of individuals being heterozygous (**X/*58:01*) and no individuals being homozygous (**58:01/*58:01*). The genotype and frequencies of the *HLA-B*58:01* allele observed in this Vietnamese cohort of gout patients are consistent with data reported in Vietnam [13,30,31].

Similar frequencies have been reported in studies conducted in Thailand and China, where *HLA-B*58:01* frequencies range from 6% to 8% in the general population but increase markedly among patients experiencing severe allopurinol-induced adverse drug reactions [7,8]. The *HLA-B*58:01* allele is codominant; therefore, an individual needs only one copy of the *HLA-B*58:01* allele to be at high risk of developing SCARs when using allopurinol [6,7]. The *HLA-B*58:01* allele was not detected in female gout patients in our study. We observed a statistically significant elevation in white blood cell counts among *HLA-B*58:01* heterozygous individuals (*X/*58:01) compared to those without the allele (*X/*X) in male gout patients, while direct studies examining the relationship between *HLA-B*58:01* and white blood cell levels are limited. This immunological predisposition might contribute to heightened inflammatory responses, reflected in elevated blood cell counts. Further research is warranted to elucidate the mechanisms by which *HLA-B*58:01* may influence inflammatory markers and to confirm these findings in larger, diverse cohorts.

In addition, previous reports have suggested that *PSORS1C1* rs9263726 could serve as a surrogate marker for detecting *HLA-B*58:01* in the Vietnamese population, offering a cost-effective and simplified alternative to genetic screening. In this study, the observed genotype distribution of rs9263726 was 84.21% GG (wild type), 15.79% GA (heterozygous), and 0% AA (homozygous mutant), with allele frequencies of 92.11% G and 7.89% A, suggesting a low prevalence of the A allele in the study population. This pattern is consistent with findings in certain populations where the A allele is relatively uncommon. For instance, in an Australian cohort, the GG genotype was observed in 68.8% of individuals, GA was observed in 29.2%, and AA was observed in 2.0%, showing a higher frequency of the A allele than in this study [16]. Further analysis showed that the majority of individuals (79.7%) had the *X/*X genotype for *HLA-B* along with the GG genotype for *PSORS1C1* rs9263726, while a smaller fraction (8.27%) possessed the *X/*X and GA genotype combination. Among those carrying the *X/*58:01 genotype for *HLA-B*, 4.51% had the GG genotype, and 7.52% had the GA genotype. This distribution indicates a relatively weak link between *PSORS1C1* rs9263726 and *HLA-B*58:01* in this population. Similar patterns have been observed in other studies, where it was found that [16,17], although rs9263726 showed linkage disequilibrium with *HLA-B*58:01* in Han Chinese populations, the strength of this association varied, with not all *HLA-B*58:01* carriers showing the rs9263726-A allele. Conversely, in Han Chinese populations, studies have also reported a stronger linkage disequilibrium between rs9263726 and *HLA-B*58:01*, with the A allele serving as a more reliable surrogate marker for *HLA-B*58:01* [52]. However, this association is not consistent across all ethnic groups. Research in Tibetan and Hui populations demonstrated a weaker linkage disequilibrium between rs9263726 and *HLA-B*58:01*, limiting the utility of rs9263726 as a surrogate marker in these groups [52]. Therefore, the low frequency of the A allele in our study population suggests that rs9263726 may not be a reliable surrogate marker for *HLA-B*58:01*, and direct genotyping of *HLA-B*58:01* remains the most accurate method for identifying individuals at risk of allopurinol-induced SCARs.

Due to the limited sample size of our study, particularly the low number of female gout patients, further research in larger populations is needed to confirm these findings. Additionally, we have not yet investigated the association of *HLA-B*58:01* and *PSORS1C1* rs9263726 in patients undergoing uric acid-lowering treatment with allopurinol.

5. Conclusions

This is the first study to identify the allele and genotype frequencies of *HLA-B*58:01* using the Sanger sequencing method and to investigate its association with paraclinical characteristics and the SNP rs9263726 of the *PSORS1C1* gene in randomly selected gout patients living in Northeast Vietnam. Our investigation revealed a statistically significant

difference in age between male and female patients. A significant positive correlation between platelet count, serum creatinine level, and uric acid concentration was revealed in male gout patients. The significant association was a strong inverse correlation between Uri and HDL-C. The *HLA-B*58:01* allele was not detected in female gout patients. White blood cell levels showed a statistically significant difference between **X/*58:01* and **X/*X* groups in male gout patients. *HLA-B*58:01* was not consistently associated with the SNP rs9263726 of the *PSORS1C1* gene, suggesting that rs9263726 may not be a reliable surrogate marker for *HLA-B*58:01* in gout patients. Our results provide valuable scientific information for the development of genetic screening strategies for individuals carrying *HLA-B*58:01* in Vietnam.

Author Contributions: Y.T.T.H. and H.T.N. designed this study and drafted the manuscript. N.T.N. enrolled study participants. H.T.N., H.T.B., M.H.H. and M.D.N. collected data on clinical characteristics. M.H.H., M.D.N., M.H.N. and T.T.T.N. performed molecular methods. Y.T.T.H., H.T.N. and Q.V.N. analyzed the data. Y.T.T.H. and H.T.N. confirm the authenticity of all the raw data. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was conducted at Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy and Thai Nguyen University of Sciences, with financial support from the Ministry of Education and Training Project, grant no. B2023-TNA-03.

Institutional Review Board Statement: This study was approved by the Human Ethics Committee of Thai Nguyen National Hospital, Ministry of Health of Vietnam (Approval No. 882/HDDD-BVTWTB on 19 September 2022).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in this study.

Data Availability Statement: The original contributions presented in this study are included in the article. Further inquiries can be directed to the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Asghari, K.M.; Zahmatyar, M.; Seyedi, F.; Motamedi, A.; Zolfi, M.; Alamdary, S.J.; Fazlollahi, A.; Shamekh, A.; Mousavi, S.E.; Nejadghaderi, S.A.; et al. Gout: Global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: A narrative review. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2024**, *25*, 1047. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Dean, L. Lesinurad Therapy and CYP2C9 genotype. In *Medical Genetics Summaries*; Pratt, V.M., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kane, M.S., Kattman, B.L., Malheiro, A.J., Eds.; National Center for Biotechnology Information: Bethesda, MD, USA, 2019; pp. 347–353.
3. Dean, L.; Kane, M. Pegloticase therapy and G6PD genotype. In *Medical Genetics Summaries*; Pratt, V.M., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kane, M.S., Kattman, B.L., Malheiro, A.J., Eds.; National Center for Biotechnology Information: Bethesda, MD, USA, 2020; pp. 415–424.
4. Dean, L.; Kane, M. Allopurinol therapy and HLA-B*58:01 genotype. In *Medical Genetics Summaries*; Pratt, V.M., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kane, M.S., Kattman, B.L., Malheiro, A.J., Eds.; National Center for Biotechnology Information: Bethesda, MD, USA, 2020; pp. 17–27.
5. Dean, L.; Kane, M. Celecoxib therapy and CYP2C9 genotype. In *Medical Genetics Summaries*; Pratt, V.M., Pirmohamed, M., Esquivel, B., Kane, M.S., Kattman, B.L., Malheiro, A.J., Eds.; National Center for Biotechnology Information: Bethesda, MD, USA, 2021; pp. 141–150.
6. Zhang, X.; Ma, H.; Hu, C.; Yu, B.; Ma, W.; Wu, Z.; Luo, X.; Zou, H.; Guan, M. Detection of HLA-B*58: 01 with TaqMan assay and its association with allopurinol-induced sCADR. *Clin. Chem. Lab. Med.* **2015**, *53*, 383–390. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Hung, S.-I.; Chung, W.-H.; Liou, L.-B.; Chu, C.-C.; Lin, M.; Huang, H.-P.; Lin, Y.-L.; Lan, J.-L.; Yang, L.-C.; Hong, H.-S.; et al. HLA-B*58:01 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 4134–4139. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8. Jantararoungtong, T.; Chen, P.; Lin, P.-Y.; Tiamkao, S.; Khunarkornsiri, U.; Chucherd, P.; Konyoung, P.; Vannaprasaht, S.; Choonhakarn, C.; Pisuttimarn, P.; et al. Strong association between HLA-B*58:01 and allopurinol-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet. Genom.* **2009**, *19*, 704–709.
9. Tohkin, M.; Kaniwa, N.; Saito, Y.; Sugiyama, E.; Kurose, K.; Nishikawa, J.; Hasegawa, R.; Aihara, M.; Matsunaga, K.; Abe, M.; et al. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Pharmacogenom. J.* **2013**, *13*, 60–69. [[CrossRef](#)]
10. Kang, H.-R.; Jee, Y.K.; Kim, Y.-S.; Hwa, L.C.; Jung, J.-W.; Kim, S.H.; Park, H.-W.; Chang, Y.-S.; Jang, I.-J.; Cho, S.-H.; et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet. Genom.* **2011**, *21*, 303–307. [[CrossRef](#)]
11. Low, D.E.; Nurul-Aain, A.F.; Tan, W.C.; Tang, J.J.; Bakhtiar, M.F.; Murad, S.; Park, H.-W.; Chang, Y.-S.; Jang, I.-J.; Cho, S.-H. HLA-B* 58: 01 association in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: The implication of ethnicity and clinical phenotypes in multiethnic Malaysia. *Pharmacogenet. Genom.* **2020**, *30*, 153–160. [[CrossRef](#)]
12. Tse, T.; Wu, B.; Vagholkar, S.; Willcock, S. Allopurinol for gout: Consider the case for limited HLA-B*58:01 screening. *Aust. J. Gen. Pract.* **2022**, *51*, 813–814. [[CrossRef](#)]
13. Hoa, B.; Hang, N.; Kashiwase, K.; Ohashi, J.; Lien, L.; Horie, T.; Shojima, J.; Hijikata, M.; Sakurada, S.; Satake, M.; et al. HLA-A, -B, -C, -DRB1 and -DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam. *Tissue Antigens*. **2008**, *71*, 127–134. [[CrossRef](#)]
14. Nguyen, D.V.; Vidal, C.; Chu, H.C.; van Nunen, S. Developing pharmacogenetic screening methods for an emergent country: Vietnam. *World Allergy Organ. J.* **2019**, *12*, 100037. [[CrossRef](#)]
15. He, Y.; Hoskins, J.M.; Clark, S.; Campbell, N.H.; Wagner, K.; Motsinger-Reif, A.A.; McLeod, H.L. Accuracy of SNPs to predict risk of HLA alleles associated with drug-induced hypersensitivity events across racial groups. *Pharmacogenomics* **2015**, *16*, 817–824. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Vidal, C.; Li, J.; Fulton, R.; Fernando, S. A polymorphism within the psoriasis susceptibility 1 candidate 1 (PSORS1C1) gene is not linked to HLA-B*58:01 in an Australian cohort. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2016**, *31*, 252–255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Saksit, N.; Nakkam, N.; Konyoung, P.; Khunarkornsiri, U.; Tassaneeyakul, W.; Chumworathayi, P.; Kanjanawart, S.; Sukasem, C.; Sangviroon, A.; Pattanacheewapull, O.; et al. Comparison between the HLA-B*58:01 Allele and Single-Nucleotide Polymorphisms in Chromosome 6 for Prediction of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J. Immunol. Res.* **2017**, *2017*, 2738784. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Chen, Z.; Zhang, S.; Zhang, J.; Zhang, Y.; Xue, L.; Miao, L. rs9263726 is a specific genetic marker for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Chinese patients. *J. Pers. Med.* **2015**, *12*, 585–592. [[CrossRef](#)]
19. Dou, Y.; Peng, P.; Cai, C.; Ye, A.; Kong, L.; Zhang, R. HLA-B*58: 01 and rs9263726 have a linkage, but not absolute linkage disequilibrium in Han Chinese population. *Drug Metab. Pharmacokinet.* **2018**, *33*, 228–231. [[CrossRef](#)]
20. González-Galarza, F.F.; Takeshita, L.Y.; Santos, E.J.; Kempson, F.; Maia, M.H.T.; Da Silva, A.L.S.; E Silva, A.L.T.; Ghattaoraya, G.S.; Alfievic, A.; Jones, A.R.; et al. Allele frequency net 2015 update: New features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations. *J. Nucleic Acids Res.* **2015**, *43*, D784–D788. [[CrossRef](#)]
21. Nguyen, D.V.; Chu, H.C.; Vidal, C.; Anderson, J.; Nguyen, N.N.; Do, N.Q.T.; Tran, T.L.; Nguyen, T.N.; Nguyen, H.T.T.; Fulton, R.B.; et al. Gene expression profiling in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Vietnamese. *Pharmacogenomics* **2020**, *21*, 985–994. [[CrossRef](#)]
22. Singh, J.A.; Gaffo, A. Gout epidemiology and comorbidities. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2020; pp. S11–S16.
23. Timsans, J.; Palomäki, A.; Kauppi, M. Gout and hyperuricemia: A narrative review of their comorbidities and clinical implications. *J. Clin. Med.* **2024**, *13*, 7616. [[CrossRef](#)]
24. Feig, D.I.; Kang, D.-H.; Johnson, R. Uric acid and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* **2008**, *359*, 1811–1821. [[CrossRef](#)]
25. Jalal, D.I.; Chonchol, M.; Chen, W.; Targher, G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **2013**, *61*, 134–146. [[CrossRef](#)]
26. Lowe, M.; Payton, A.; Verma, A.; Gemmell, I.; Worthington, J.; Hamilton, P.; Ollier, W.; Augustine, T.; Poulton, K. Human leukocyte antigen associations with renal function among ethnic minorities in the United Kingdom. *HLA* **2020**, *96*, 697–708. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Malekmohammad, K.; Bezsonov, E.E.; Rafieian-Kopaei, M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: Focus on molecular and cellular mechanisms. *Front. Cardiovasc. Med.* **2021**, *8*, 707529. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Supriami, K.; Puspitawati, I.; Mayasari, D.S.; Hartopo, A.B. Increased Platelet-derived Microparticles Counts is Correlated with Elevated Blood LDL Cholesterol in Acute Myocardial Infarction. *Indones. Biomed. J.* **2022**, *14*, 261–268. [[CrossRef](#)]
29. Dao, H.H.; Harun-Or-Rashid, M.; Sakamoto, J. Body composition and metabolic syndrome in patients with primary gout in Vietnam. *J. Rheumatol.* **2010**, *49*, 2400–2407. [[CrossRef](#)]

30. Keicho, N.; Itoyama, S.; Kashiwase, K.; Phi, N.C.; Long, H.T.; Ha, L.D.; Van Ban, V.; Hoa, B.K.; Le Hang, N.T.; Hijikata, M.; et al. Association of human leukocyte antigen class II alleles with severe acute respiratory syndrome in the Vietnamese population. *Hum. Immunol.* **2009**, *70*, 527–531. [\[CrossRef\]](#)
31. Duc, D.M.; Hoang, L.L.G.; Nguyen, V.T.; Dang, T.N.; Nguyen, N.H.; Vu, H.A.; Mai, T.P. High-Resolution HLA Typing of HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 in Kinh Vietnamese by Using Next-Generation Sequencing. *Front. Genet.* **2020**, *11*, 383.
32. Smith, A.; Baumgartner, K.; Bositis, C. Cirrhosis: Diagnosis and management. *Am. Fam. Physician* **2019**, *100*, 759–770.
33. Hoang, Y.T.T.; Nguyen, Y.T.; Vu, L.T.; Bui, H.T.T.; Nguyen, Q.V.; Vu, N.P.; Nguyen, T.D.; Nguyen, H.H. Association of ADH1B rs1229984, ADH1C rs698, and ALDH2 rs671 with Alcohol abuse and Alcoholic Cirrhosis in People Living in Northeast Vietnam. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2023**, *24*, 2073. [\[CrossRef\]](#)
34. Hoang, Y.T.T.; Nguyen, Y.T.; Nguyen, H.D.; Le, A.T.P.; Bui, H.T.T.; Vu, N.P. Single nucleotide polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2 genes in 235 people living in Thai Nguyen province of Vietnam. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2022**, *23*, 4243. [\[CrossRef\]](#)
35. Thuong, N.V.; Chinh, N.T.; Ly, T.T.; Hoa, N.P. The nutritional practice of gout patients at Duc Giang general hospital, in 2020. *Vietnam. Med. J.* **2023**, *531*, 94–98. (In Vietnamese)
36. Thuy, N.T.; Thuy, N.T.P.; Trang, T.T.H.; Thuy, N.T.T. Clinical manifestations and laboratory characteristics of gout and some related factor at Nge An general friendship hospital. *Vietnam. Med. J.* **2024**, *544*, 72–73. (In Vietnamese)
37. Cross, M.; Ong, K.L.; Culbreth, G.T.; Steinmetz, J.D.; Cousin, E.; Lenox, H.; Kopec, J.A.; Haile, L.M.; Brooks, P.M.; Kopansky-Giles, D.R.; et al. Global, regional, and national burden of gout, 1990–2020, and projections to 2050: A systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *J. Lancet Rheumatol.* **2024**, *6*, e507–e517. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
38. Zhu, Y.; Pandya, B.J.; Choi, H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.* **2011**, *63*, 3136–3141. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
39. Kuo, C.-F.; Grainge, M.J.; Zhang, W.; Doherty, M. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *J. Nat. Rev. Rheumatol.* **2015**, *11*, 649–662. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
40. Evans, P.L.; Prior, J.A.; Belcher, J.; Hay, C.A.; Mallen, C.D.; Roddy, E. Gender-specific risk factors for gout: A systematic review of cohort studies. *J. Adv. Rheumatol.* **2019**, *59*, 24. [\[CrossRef\]](#)
41. Choi, H.K.; Atkinson, K.; Karlson, E.W.; Willett, W.; Curhan, G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: A prospective study. *J. Lancet Rheumatol.* **2004**, *363*, 1277–1281. [\[CrossRef\]](#)
42. Neogi, T.; Chen, C.; Niu, J.; Chaisson, C.; Hunter, D.J.; Zhang, Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *J. Am. J. Med.* **2014**, *127*, 311–318. [\[CrossRef\]](#)
43. Choi, H.K.; Curhan, G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *J. Circ.* **2007**, *116*, 894–900. [\[CrossRef\]](#)
44. Luu, N.B.; Nguyen, T.T. *Consumption of Alcohol Beverages in Viet Nam—Some National Investigation Results*; National Economics University Publishing Company: Hanoi, Vietnam, 2018; p. 62.
45. Tayefi, M.; Hassanian, S.M.; Maftouh, M.; Moohebaty, M.; Bahrami, A.; Parizadeh, S.M.; Mahdizadeh, A.; Ghazizadeh, H.; Bazeli, J.; Heidari-Bakavoli, A.; et al. Relationship between platelet count and platelet width distribution and serum uric acid concentrations in patients with untreated essential hypertension. *J. BioFactors* **2018**, *44*, 532–538. [\[CrossRef\]](#)
46. Nishida, Y. Relation between creatinine and uric acid excretion. *J. Ann. Rheum. Dis.* **1992**, *51*, 101–102. [\[CrossRef\]](#)
47. Ephraim, R.K.; Awuku, Y.A.; Numekevor, P.; Botchway, F.; Adoba, P.; Dadzie, E.K.; Abrefa, C.A.; Abaka-Yawson, A. Serum Uric acid is a better indicator of kidney impairment than serum uric acid to creatinine ratio; a cross sectional study of type 2 diabetes mellitus patients. *J. Diabetes Metab. Disord.* **2021**, *20*, 313–320. [\[CrossRef\]](#)
48. Kaniawati, M.; Wijaya, A.; Susanto, A. The Correlations Between Concentrations of Myeloperoxidase, Serum Amyloid-A Protein and Scretory Phospholipase A-2 with Proinflammatory HDL in Healthy Male Person. *Indones. Biomed. J.* **2009**, *1*, 53–60. [\[CrossRef\]](#)
49. Pirro, M.; Siepi, D.; Lupattelli, G.; Roscini, A.R.; Schillaci, G.; Gemelli, F.; Vaudo, G.; Marchesi, S.; Pasqualini, L.; Mannarino, E. Plasma C-reactive protein in subjects with hypo/hyperalphalipoproteinemias. *Metabolism* **2003**, *52*, 432–436. [\[CrossRef\]](#)
50. Jung, E.; Kong, S.Y.; Ro, Y.S.; Ryu, H.H.; Shin, S.D. Serum cholesterol levels and risk of cardiovascular death: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 8272. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
51. Zhao, X.; Wang, D.; Qin, L. Lipid profile and prognosis in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2021**, *21*, 69. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
52. Zhang, X.; Jin, L.; Wu, Z.; Ma, W.; Chen, Y.; Chen, G.; Wang, L.; Guan, M. Clinical evaluation of a substitute of HLA-B* 58: 01 in different Chinese ethnic groups. *J. Genet. Mol. Biol.* **2018**, *41*, 578–584. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

RESEARCH ARTICLE

CYP2C9 rs1057910 Genotype and Its Association with Paraclinical Characteristics in Gout Patients in the Northeast Region of Vietnam

Lan Thi Vu¹, Yen Thi Thu Hoang^{1,*}, Yen Thi Nguyen¹, Vien Van Nguyen¹, Hien Thu Nguyen², Thanh Ha Do³, Tuan Phan Hoang⁴

¹Department of Biotechnology, Faculty of Natural Science and Technology, University of Sciences, Thai Nguyen University, Phan Dinh Phung Ward, Thai Nguyen 250000, Vietnam

²Department of Biochemistry, Faculty of Foundation Medicine, University of Medicine and Pharmacy, Thai Nguyen University, Phan Dinh Phung Ward, Thai Nguyen 250000, Vietnam

³Outpatient Department, Thai Nguyen National Hospital, Phan Dinh Phung Ward, Thai Nguyen 250000, Vietnam

⁴Department of Immunology Molecular Genetics, Thai Nguyen National Hospital, Phan Dinh Phung Ward, Thai Nguyen 250000, Vietnam

*Corresponding author. Email: yenhtt@tnus.edu.vn

Received date: Jun 11, 2025; Revised date: Aug 8, 2025; Accepted date: Aug 14, 2025

Abstract

BACKGROUND: Celecoxib and lesinurad are medications used in the management of gout, and their metabolism is significantly influenced by genetic variations in the CYP2C9 enzyme. *CYP2C9**3 (rs1057910) is associated with reduced CYP2C9 activity. This study investigated the association between *CYP2C9* rs1057910 genotype and paraclinical characteristics in gout patients from the Northeast region of Vietnam.

METHODS: A total of 139 gout patients were recruited and their paraclinical characteristics including red blood cell, hemoglobin, hematocrit, white blood cell, neutrophil, lymphocyte, platelet, glucose, urea, creatinine, uric acid, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were collected. The *CYP2C9* rs1057910 genotypes were identified by Sanger sequencing method of PCR products, analyzed with BioEdit software, and verified using the NCBI dbVar database. Statistical analyses were performed using SPSS.

RESULTS: The cohort was predominantly male (93.5%), with female patients showing a significantly higher mean age (70.33±10.64 years) than males (51.81±14.93 years, $p<0.001$). This study showed significant positive correlations between uric acid concentration, creatinine ($r=0.201$, $p=0.018$) and platelet count ($r=0.169$, $p=0.046$). The wild-type homozygous *CYP2C9**1/*1 genotype was found in 92.09% of patients; the *CYP2C9**1/*3 and *CYP2C9**3/*3 genotypes were identified in 7.19% and 0.72%, respectively. No significant differences in most paraclinical parameters were observed between genotype groups, except for HDL-C levels, which were significantly higher in *CYP2C9**3 carriers ($p=0.000$).

CONCLUSION: This study showed that the *CYP2C9**3 carrier is significantly associated with higher HDL-C levels compared to the *CYP2C9**1/*1 in gout patients. This finding suggests that the *CYP2C9**3 variant may influence lipid metabolism in a way that promotes a more favorable lipid profile, which are considered protective against cardiovascular disease.

KEYWORDS: *CYP2C9* gene, *CYP2C9**3, *CYP2C9* rs1057910 genotype, gout patients, paraclinical characteristics

Indones Biomed J. 2025; 17(4): 343-52

Introduction

Gout is a long-term and advancing type of inflammatory arthritis that results from the buildup of monosodium

urate crystals in the joints, triggered by consistently high levels of uric acid in the blood. It commonly presents with acute, excruciating joint pain, swelling, and redness most often in the big toe but can affect other joints over time.(1) Contributing factors to gout include diets rich in purines,

alcohol intake, excess body weight, impaired kidney function, and inherited genetic traits.(2) If left untreated, gout can lead to serious consequences such as chronic arthritis, joint deformity, tophi formation (deposits of urate crystals in soft tissues), and even irreversible joint damage. (3) Furthermore, gout is associated with an increased risk of cardiovascular disease, kidney stones, and chronic kidney disease, highlighting the importance of early diagnosis and long-term management with urate-lowering therapies.(4) The incidence of gout in Vietnam has been increasing and affecting younger individuals, rising from approximately 0.14% of the population in 2003 to 1.0% (about 940,000 patients) in 2014.(5,6)

The treatment of gout focuses on managing acute flare-ups and preventing future attacks by controlling serum uric acid levels. Acute gout flare-ups are usually treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), colchicine, or corticosteroids to alleviate pain and control inflammation.(1,7) Gout treatment involves the use of medications that lower uric acid levels, such as allopurinol, pegloticase, lesinurad and others.(8-10) Additionally, herbal extracts have been studied for their ability to regulate blood urate levels.(11) In addition, lifestyle modifications including reducing the intake of purine-rich foods, limiting alcohol consumption, maintaining hydration, and managing weight are also essential components of gout management. (2) Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) is a key liver enzyme involved in the metabolism of various clinically important drugs, including NSAIDs, anticoagulants such as warfarin, and uricosuric agents like lesinurad. Genetic polymorphisms in the *CYP2C9* gene significantly affect enzyme activity, leading to interindividual variability in drug metabolism. The most common variant alleles, *CYP2C9**2 (rs1799853) and *CYP2C9**3 (rs1057910), are associated with reduced enzymatic activity compared to the wild-type *CYP2C9**1 allele.(12) Celecoxib and lesinurad is significantly influenced by genetic variations in the *CYP2C9* enzyme. Individuals with reduced-function alleles, such as *CYP2C9**2 and *CYP2C9**3, exhibit decreased metabolic activity, leading to higher plasma concentrations of celecoxib. This can increase the risk of adverse effects, and dose adjustments may be necessary for these patients.(7,13) While celecoxib provides greater gastrointestinal safety than many other NSAIDs, it still poses significant risks, including serious cardiovascular events like heart attacks and strokes, as well as gastrointestinal complications such as bleeding, ulcers, and perforations.(7) Lesinurad, a urate transporter inhibitor, is also metabolized by *CYP2C9*. Patients who are poor metabolizers due to *CYP2C9* polymorphisms

may experience increased exposure to lesinurad, elevating the risk of renal-related adverse events and cardiovascular complications. Therefore, understanding a patient's *CYP2C9* genotype can guide dosing strategies and improve the safety and efficacy of gout treatment.(8)

Globally, the *CYP2C9**2 allele is most prevalent in Middle Eastern populations, with frequencies reaching up to 18.1%, followed by South European populations at 16.5%. In contrast, East Asian populations, including Vietnamese, have a very low or absent frequency of the *CYP2C9**2 allele, with frequencies approaching 0%.(14,15) Regarding the *CYP2C9**3 allele, it is most abundant in Emiratis (21.3%) and South Asian populations (up to 11.9%), followed by South European populations at 10.1%. In East Asian populations, including Vietnamese, the frequency of *CYP2C9**3 is also low, with studies reporting frequencies of approximately 2.2% in the Vietnamese Kinh population. (14,16) Recently, it was reported that *CYP2C9**3 accounted for 3.23% in Kinh, Tay, Muong, H'Mong, Nung ethnic. The number of individuals carrying the non-functional *CYP2C9**3 allele existing in a heterozygous state accounted for 7% in the Kinh people of Vietnam.(15) Understanding the distribution of these alleles is crucial for personalized medicine approaches, especially in populations with low frequencies of these variants, where standard dosing may be appropriate.(14) In addition to the Kinh ethnic group, the Northeast region of Vietnam is home to various ethnic minorities, including the Tay, Mong, Nung, Dao and others. (17) Moreover, several meta-analyses have shown that blood lipid parameters can predict major cardiovascular events and mortality risk.(18,19) The association between the *CYP2C9**3 variant and hyperlipidaemia has been studied in Chinese patients with hyperlipidaemia and epilepsy.(20,21) Furthermore, functional variants of *CYP2C9* associated with hematological consequences during treatment have been investigated in patients undergoing angioplasty and stenting for cardiovascular disease, as well as in breast cancer patients.(22,23) Therefore, genotype and allele frequency of *CYP2C9* rs1057910 and its association with paraclinical characteristics in gout patients living in Vietnam were determined to develop testing solutions to support treatment in Vietnam.

Methods

Subjects Recruitment

The subjects were unrelated 139 gout patients randomly recruited from between January 2023 and June 2024 at

Thai Nguyen General Hospital, Vietnam. The diagnosis of gout was made by clinicians based on etiology, medical history, clinical symptoms, complications, laboratory tests, imaging, and histopathological findings.(24) All participants were informed about the purpose of the study, and written informed consent was obtained. Participant privacy was strictly protected. The study protocol was approved by the Human Ethics Committee of Thai Nguyen General Hospital, Ministry of Health of Vietnam (Approval No. 882/HDDD-BVTWTB).

Paraclinical Characteristics Analysis

Analysis of subjects' paraclinical characteristics including red blood cell, hemoglobin, hematocrit, white blood cell, neutrophil, lymphocyte, platelet, glucose, urea, creatinine, uric acid, triglyceride, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and light-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were carried out at Thai Nguyen General Hospital in accordance with the standard operating procedures (SOPs) established by the Ministry of Health of Vietnam (25), and the data were obtained for this study.

Total Genomic DNA Extraction, PCR, PCR Product Direct Sequencing and Genotype Analysis

Genomic DNA extraction, PCR amplification, and Sanger sequencing of PCR products were performed according to a previous report.(26) Primers used for PCR and sequencing of the CYP2C9 gene (exon 7) were designed based on the GenBank reference sequence NG_008385. The forward primer was 5'-CCTGAATTGCTACAACAAATGTGCC-3' and the reverse primer was 5'-ACCTAAGAGTAGCCA AACCAATCTTG-3', yielding a 500 bp PCR product. All primers were synthesized and supplied by PHUSA Biochem, Can Tho, Vietnam. Genotyping of the SNP rs1057910 in the CYP2C9 gene was conducted using BioEdit sequence alignment software (BioEdit, Raleigh, NC, USA), and results were verified using the NCBI Database of Genomic Structural Variation (dbVar).

Statistical Analysis

Allele and genotype frequencies, as well as clinical test results, were calculated using direct counting methods. Differences in allele and genotype distributions, as well as clinical test outcomes, between this study and previous reports were considered statistically significant when $p<0.05$ and the odds ratio (OR) was within a 95% confidence interval. All statistical analyses were performed using SPSS 25.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

Results

Age, Gender and Paraclinical Characteristics of Study Subjects

The age, gender and clinical characteristics of 139 gout subjects living in the Northeast region of Vietnam were shown in Table 1 and Table 2. The average age of male subjects was 51.81 ± 14.93 years old, while the average age of female subjects was higher at 70.33 ± 10.64 years old. The overall mean age of all subjects was 53.01 ± 15.35 years old. A statistically significant difference between male and female age distributions was observed, with a $p<0.001$ (Table 1). The results revealed that serum uric acid, a key biomarker for gout, was significantly elevated in the gout subjects, with an average level of 507.45 ± 94.97 $\mu\text{mol/L}$, compared to the normal rank of 150–420 $\mu\text{mol/L}$. Most hematological parameters such as red blood cell count, hematocrit, lymphocyte percentage, and platelet count, along with biochemical markers including blood glucose, kidney function indices (urea and creatinine), and cardiovascular-related lipids (total cholesterol, HDL-C, and LDL-C) were within normal limits in the study population. While minor variations were observed between the study group and normal rank, only one parameter showed a marked elevation, which was the triglyceride level. Normal reference for triglyceride was <1.7 mmol/L; however, in this current study, gout subjects exhibited a mean triglyceride level of 2.84 ± 1.83 mmol/L exceeding the diagnostic threshold for hypertriglyceridemia and measuring approximately 1.65 times higher than the upper limit of the normal rank (Table 2).

Association between Uric Acid Concentration with Paraclinical Characteristics

For the correlation of uric acid with other paraclinical characteristics, most parameters showed weak correlations

Table 1. Age and gender characteristics in study gout subjects.

Age (year)	Gender		Total
	Male	Female	
n (%)			
≤40	36 (100.0)	0 (0.0)	36 (25.9)
41-59	57 (96.6)	2 (3.4)	59 (42.4)
≥60	37 (84.1)	7 (15.9)	44 (31.7)
Total	130 (93.5)	9 (6.5)	139 (100.0)
Mean±SD	51.81±14.93	70.33±10.64	53.01±15.35

There are significant difference with $p<0.001$.

Table 2. Paraclinical characteristics of gout subjects.

Test Parameters	Subjects (Mean±SD)	Normal Range
Hematological test		
Red blood cells ($10^{12}/L$)	5.433±1.987	4.2-6.3
Hemoglobin (g/L)	14.0±20.2	12-18
Hematocrit (%)	41.94±3.73	37-51
White blood cells ($10^9/L$)	10.25±3.93	4.4-10.9
Neutrophil (%)	53.9±27.4	37-80
Lymphocytes (%)	19.59±15.80	10-58.5
Platelet ($10^{12}/L$)	272.6±114.6	140-440
Blood biochemistry test		
Glucose ($\mu\text{mol}/L$)	5.87±1.55	3.9-6.4
Total cholesterol (mmol/L)	5.11±1.2	<5.2
Triglyceride (mmol/L)	2.81±1.78*	<1.7
HDL-C (mmol/L)	1.35±0.37	1-1.5
LDL-C (mmol/L)	2.56±0.77	<3.4
Urea ($\mu\text{mol}/L$)	5.72±1.28	2.5-7.7
Creatinine ($\mu\text{mol}/L$)	93.28±19.11	53-120
Uric acid ($\mu\text{mol}/L$)	507.45±94.97*	150-420

*The mean±SD values is outside the normal value.

with uric acid levels, and the majority were also showing statistically non-significant results. Correlation of platelet count with uric acid levels demonstrated a modest positive correlation ($r=0.169$) with a statistically significant $p=0.046$ ($p<0.05$), suggesting a potential association. Similarly, creatinine had the highest positive correlation with uric acid ($r=0.201$) and is also statistically significant ($p=0.018$), indicating a likely relationship between renal function and uric acid levels. Other variables such as red blood count, hemoglobin, hematocrit, white blood cells, neutrophils, lymphocytes, glucose, urea, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, and LDL-C all exhibited weak correlations (r values were close to zero) and non-significant p -values ($p>0.05$), implying no strong linear association with uric acid concentration. Overall, only creatinine and platelet count that were significantly correlated with uric acid levels in the gout subjects (Table 3).

Genotype and Allele Frequencies of SNP rs1057910 in the CYP2C9 Gene

An illustration of nucleotide sequencing used to identify the *CYP2C9* rs1057910 genotype was presented in Figure 1 and their frequencies were calculated as showed in Table 4. The top panel shows the *CYP2C9**1/*1 genotype, which was homozygous for the wild-type allele (*CYP2C9**1), represented by the A nucleotide sequence in the standard peak. The middle panel displayed the *CYP2C9**1/*3

genotype, which was heterozygous for the *CYP2C9*, with a nucleotide change from A to C at position 1075 (c.1075A>C), leading to a protein substitution of isoleucine to leucine at position 359 (p.Ile359Leu). The mutation was indicated by a mixed peak at a specific nucleotide position, suggesting the presence of both *CYP2C9**1 and *CYP2C9**3 alleles. The bottom panel represents the *CYP2C9**3/*3 genotype, which was homozygous for the mutated allele (*CYP2C9**3), indicated by the C nucleotide sequence in the standard peak at the corresponding position. The arrows highlight the specific nucleotide positions where these variations occur.

Table 4 presented the allele and genotype frequencies of the SNP rs1057910 in the *CYP2C9* gene. The most common genotype observed was *CYP2C9**1/*1, found in 128 subjects, accounting for 92.09% of the sample. The heterozygous genotype *CYP2C9**1/*3 was present in 10 subjects (7.19%), while the homozygous mutant genotype *CYP2C9**3/*3 was rare, occurring in only 1 subject (0.72%). Subjects carrying at least one *CYP2C9**3 allele account for 7.91%. In terms of allele frequencies, the wild-type *CYP2C9**1 allele was predominant at 95.68%, whereas the *CYP2C9**3 variant allele had a frequency of 4.32%.

Association between CYP2C9 rs1057910 Genotype, Paraclinical Characteristics with Gender Characteristics

Comparison of paraclinical characteristics between male ($n=130$) and female ($n=9$) subjects were presented in Table 5. Statistical analysis revealed that male subjects had

Table 3. Correlation between uric acid concentration with paraclinical characteristics.

Paraclinical Characteristics	r	p-value
Red blood cells ($10^{12}/L$)	-0.008	0.929
Hemoglobin (g/L)	-0.052	0.545
Hematocrit (%)	-0.048	0.574
White blood cells ($10^9/L$)	0.005	0.953
Neutrophil (%)	-0.026	0.762
Lymphocytes (%)	0.079	0.355
Platelet ($10^{12}/L$)	0.169	0.046*
Glucose (mmol/L)	0.008	0.927
Urea ($\mu\text{mol}/L$)	0.159	0.061
Creatinine ($\mu\text{mol}/L$)	0.201	0.018*
Total cholesterol (mmol/L)	-0.037	0.669
Triglyceride (mmol/L)	-0.073	0.392
HDL-C (mmol/L)	0.025	0.771
LDL-C (mmol/L)	-0.029	0.738

r: correlation coefficient. * $p<0.05$ is considered statistically significant.

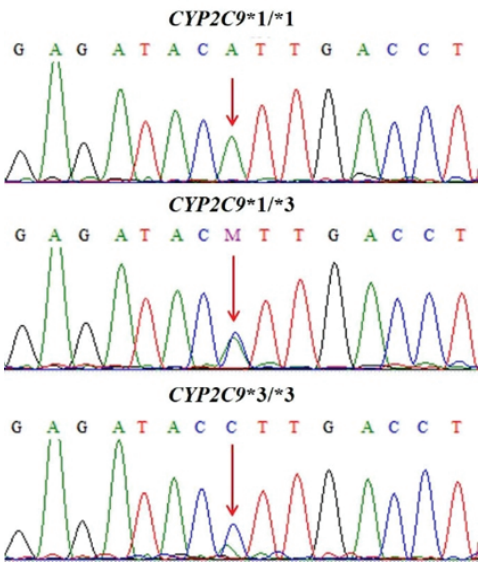


Figure 1. Sequence of SNP rs1057910 of *CYP2C9*. *CYP2C9**1/*1: wild type homozygous for the *CYP2C9*; *CYP2C9**1/*3: heterozygous for the *CYP2C9*; *CYP2C9**1/*3: mutant homozygous for the *CYP2C9*.

significantly higher levels of red blood cells ($p=0.022$), hemoglobin ($p=0.002$), hematocrit ($p=0.001$), neutrophil ($p=0.009$), and lymphocytes ($p=0.005$) compared to female subjects. Conversely, females subjects had significantly higher levels of urea ($p=0.015$) and HDL-C ($p=0.040$) than male patients. No significant gender differences were found in white blood cells, platelet, glucose, creatinine, uric acid, total cholesterol, triglyceride and LDL-C levels ($p>0.05$). Table 6 showed the association between the *CYP2C9* rs1057910 genotype and gender characteristics. Among 139 subjects, the *CYP2C9**1/*1 genotype was observed in 128 subjects (92.1%), including 119 males (91.5%) and all 9 females (100%). The variant genotype group (*CYP2C9**X/*3) was found exclusively in males (8.5%) and was absent in females. Statistical analysis revealed no significant association between *CYP2C9* rs1057910 genotype distribution and gender ($p=0.62$).

Association between rs1057910 *CYP2C9* Genotype with Paraclinical Characteristics

In this study, we analyzed and compared paraclinical characteristics between subjects with the *CYP2C9**1/*1 genotype and those carrying at least one *CYP2C9**3 allele (*CYP2C9**X/*3), which correspond to normal and reduced metabolism of celecoxib, respectively. The analyzed hematology parameters include red blood cells, hemoglobin, hematocrit, white blood cells, neutrophil, lymphocytes, and platelet while the mean values for each parameter slightly differ between the genotype groups, none of the comparisons reached statistical significance (all $p>0.05$). For example, red blood cells was $5.13\times10^{12}/L$ for *CYP2C9**1/*1 and $5.02\times10^{12}/L$ for *CYP2C9**X/*3 ($p=0.780$), and platelet levels were $277.27\times10^{12}/L$ and $248.99\times10^{12}/L$ respectively ($p=0.227$). These findings suggest that the *CYP2C9* rs1057910 polymorphism does not have a significant impact on the hematological profile in the studied population (Table 7). Across most blood chemistry parameters including glucose, urea, creatinine, total cholesterol, triglyceride and LDL-C, there were no statistically significant differences observed between the genotypes ($p>0.05$). However, a significant difference was found in HDL-C levels, which was subjects with the *CYP2C9**1/*1 genotype had a mean HDL-C level of 1.25 mmol/L, whereas those with the *CYP2C9**X/*3 genotype had a significantly higher mean of 1.61 mmol/L ($p=0.000$). This finding suggested a potential influence of the *CYP2C9* rs1057910 variant on HDL-C levels in gout subjects.

Discussion

This is the first study to investigate the association between the SNP rs1057910 in the *CYP2C9* gene and paraclinical characteristics in 139 randomly selected gout patients living in the Northeast region of Vietnam (Table 1). The cohort is markedly male-dominated, with 130 males (93.5%) and

Table 4. Allele and genotype frequencies of SNP rs1057910 of *CYP2C9* in gout subjects.

Gene	Polymorphism	Nucleotide Change	Protein Change	Genotypes and Alleles	n	Frequencies
<i>CYP2C9</i>	rs1057910	c.1075A>C	p.Ile359Leu	*1/*1	128	92.09
				*1/*3	10	7.19
				*3/*3	1	0.72
				*1	202	95.68
				*3	12	4.32

n: number of subjects. *1/*1: wild type homozygous for the *CYP2C9*; *1/*3: heterozygous for the *CYP2C9*; *1/*3: mutant homozygous for the *CYP2C9*.

Table 5. Association between paraclinical characteristics with gender characteristics.

Paraclinical Characteristics	Gender	n	Mean	SD	Minimum	Maximum	p-value
Red blood cells ($10^{12}/L$)	Male	130	5.19	1.30	3.40	14.00	0.022*
	Female	9	4.18	0.69	3.29	5.18	
Hemoglobin (g/L)	Male	130	140.26	17.62	98	227	0.002*
	Female	9	121.33	11.29	104	134	
Hematocrit (%)	Male	130	41.93	4.79	29.80	56.00	0.001*
	Female	9	36.27	3.65	31.20	41.00	
White blood cells ($10^9/L$)	Male	129	9.98	4.27	5.00	45.80	0.971
	Female	9	10.03	4.01	4.30	15.90	
Neutrophil (%)	Male	129	50.70	25.22	2.50	85.70	0.009*
	Female	9	27.32	30.66	2.40	83.01	
Lymphocytes (%)	Male	130	19.98	12.87	0.50	70.10	0.005*
	Female	9	7.61	9.40	0.90	29.70	
Platelet ($10^{12}/L$)	Male	130	275.36	72.34	2.23	440.00	0.845
	Female	9	270.33	103.92	118.00	457.00	
Glucose (mmol/L)	Male	130	10.22	43.03	1.66	496.00	0.762
	Female	9	5.85	1.45	4.77	8.51	
Urea ($\mu\text{mol}/L$)	Male	130	6.17	3.05	2.47	29.26	0.015*
	Female	9	8.81	3.75	4.53	15.05	
Creatinine ($\mu\text{mol}/L$)	Male	130	102.38	34.40	45.80	276.24	0.312
	Female	9	114.44	35.55	71.57	178.16	
Uric acid ($\mu\text{mol}/L$)	Male	130	523.30	89.26	67.30	953.30	0.476
	Female	9	501.25	93.12	375.70	700.60	
Total Cholesterol (mmol/L)	Male	130	5.07	1.05	3.13	10.03	0.417
	Female	9	5.37	1.13	3.43	7.30	
Triglyceride (mmol/L)	Male	130	2.82	1.63	0.55	10.21	0.305
	Female	9	2.25	1.01	0.81	4.28	
HDL-C (mmol/L)	Male	130	1.26	0.30	0.71	3.39	0.040*
	Female	9	1.49	0.45	1.05	2.52	
LDL-C (mmol/L)	Male	130	2.77	0.86	0.57	7.77	0.541
	Female	9	2.95	0.54	2.01	3.78	

n: number of subjects; SD: standard deviation. * $p < 0.05$ is considered statistically significant.

only 9 females (6.5%), aligning with previous research demonstrating a significantly higher prevalence of gout in men compared to women.(1,6,27) Interestingly, the gender disparity decreases with age: while all patients aged ≤ 40

years were male, the proportion of females increased to 15.9% in the ≥ 60 years group, suggesting a delayed onset or diagnosis of gout in women likely due to the urate-lowering effects of estrogen prior to menopause.(28) The mean age

Table 6. Association between *CYP2C9* rs1057910 genotype with gender characteristics.

Genotype	Gender		Total (n=139)	p-value
	Male (n=130)	Female (n=9)		
*1/*1	119 (91.54%)	9 (100%)	128 (92.09%)	0.620
*X/*3	11 (8.46%)	0 (0%)	11 (7.91%)	

n: number of subjects. * $p < 0.05$ is considered statistically significant.

*1/*1: wild type homozygous for the *CYP2C9*; *1/*3: heterozygous for the *CYP2C9*; *1/*3: mutant homozygous for the *CYP2C9*; *X could be either *1 or *3 allele.

Table 7. Association between *CYP2C9* rs1057910 genotype with paraclinical characteristics.

Paraclinical Characteristics	Genotypes	n	Mean	SD	Minimum	Maximum	<i>p</i> -value
Red blood cells ($10^{12}/L$)	*1/*1	128	5.13	1.34	3.29	14.00	0.780
	*X/*3	11	5.02	0.51	4.32	5.70	
Hemoglobin (g/L)	*1/*1	128	139.34	18.07	98	227	0.490
	*X/*3	11	135.45	15.64	101	154	
Hematocrit (%)	*1/*1	128	41.67	5.03	29.80	56.00	0.379
	*X/*3	11	40.31	3.37	33.40	45.00	
White blood cells ($10^9/L$)	*1/*1	127	10.09	4.35	4.30	45.80	0.334
	*X/*3	11	8.79	2.60	6.00	14.40	
Neutrophil (%)	*1/*1	127	49.51	26.08	2.40	85.70	0.610
	*X/*3	11	45.30	27.69	3.50	74.30	
Lymphocytes (%)	*1/*1	128	19.19	12.97	0.50	70.10	0.976
	*X/*3	11	19.07	14.09	1.70	42.60	
Platelet ($10^{12}/L$)	*1/*1	128	277.27	74.12	2.23	440.00	0.227
	*X/*3	11	248.99	74.68	182.00	457.00	
Glucose (mmol/L)	*1/*1	128	10.26	43.36	1.66	496.00	0.758
	*X/*3	11	6.20	1.83	4.12	9.93	
Urea ($\mu\text{mol}/L$)	*1/*1	128	6.40	3.27	2.47	29.26	0.472
	*X/*3	11	5.68	0.99	4.20	7.08	
Creatinine ($\mu\text{mol}/L$)	*1/*1	128	104.77	35.15	54.90	276.24	0.060
	*X/*3	11	84.42	16.87	45.80	103.16	
Uric acid ($\mu\text{mol}/L$)	*1/*1	128	524.45	91.25	67.30	953.30	0.247
	*X/*3	11	491.83	57.33	415.50	593.60	
Total Cholesterol (mmol/L)	*1/*1	128	5.09	1.06	3.13	10.03	0.939
	*X/*3	11	5.07	0.98	3.53	7.39	
Triglyceride (mmol/L)	*1/*1	128	2.82	1.62	0.55	10.21	0.292
	*X/*3	11	2.29	1.31	0.75	4.50	
HDL-C (mmol/L)	*1/*1	128	1.25	0.25	0.71	2.52	0.000*
	*X/*3	11	1.61	0.69	1.03	3.39	
LDL-C (mmol/L)	*1/*1	128	2.78	0.86	0.57	7.77	0.921
	*X/*3	11	2.76	0.61	1.94	4.30	

n: number of subjects; SD: standard deviation. * $p < 0.05$ is considered statistically significant. *1/*1: wild type homozygous for the *CYP2C9*; *X/*3: mutation homozygous and heterozygous for the *CYP2C9*; *X could be either *1 or *3 allele.

of female patients (70.33 ± 10.64 years) was significantly higher than that of male patients (51.81 ± 14.93 years), with a highly significant p -value ($p < 0.001$), reinforcing the observation that gout tends to present later in life in women. These findings are consistent with broader epidemiological literature indicating that both gender and age are critical factors in the pathogenesis and clinical presentation of gout.(2) Previous studies have shown that gout is a chronic systemic inflammatory disease, often accompanied by conditions such as dyslipidemia, cardiovascular disease, fatty liver disease, and kidney disease.(29,30) In this study, we compared paraclinical characteristics of gout patients with normal rank (Table 2). The results showed

elevated white blood cells counts ($10.25 \pm 3.93 \times 10^9/L$), neutrophils percentages (53.9 ± 27.4 %), and platelet levels ($272.6 \pm 114.63 \times 10^{12}/L$), suggesting a systemic inflammatory response commonly observed during gout flares.(2) The most notable abnormalities were found in lipid metabolism and renal function markers. Triglyceride levels were markedly elevated (2.81 ± 1.78 mmol/L), exceeding the normal upper limit (< 1.7 mmol/L), which is consistent with the dyslipidemia frequently associated with gout (28). While total cholesterol, HDL-C, and LDL-C levels remained within normal rank, elevated triglyceride levels persist as a notable metabolic concern. Hypertriglyceridemia is more frequently found in individuals with gout compared to those without the

condition.(31) It is recognized as a risk factor for gout, with blood total cholesterol levels showing a positive correlation with uric acid levels.(32) Moreover, hypertriglyceridemia is a risk factor for cardiovascular disease.(33) These associations underline the importance of comprehensive metabolic assessment and management in gout patients not only to control uric acid levels but also to mitigate cardiovascular risk. Serum uric acid levels in the study population were significantly elevated ($507.45 \pm 94.97 \mu\text{mol/L}$), confirming hyperuricemia, the central feature of gout pathophysiology. (1) The results of this study did not show a positive correlation between uric acid and triglyceride levels in gout patients (Table 3). Correlation analysis between uric acid concentration and various paraclinical parameters revealed mostly weak and statistically insignificant associations. However, platelet and creatinine levels showed significant positive correlations with uric acid ($r=0.169$, $p=0.046$; and $r=0.201$, $p=0.018$, respectively). The correlation with creatinine supports the hypothesis that impaired renal clearance contributes to elevated uric acid levels (34), while the association of uric acid with platelet count may reflect correlation of gout disease with severe atherosclerosis and as a predictor of acute myocardial infarction.(35,36) However, its clinical relevance remains uncertain and warrants further investigation. Other parameters including white blood cells, glucose, triglyceride, and HDL-C did not show significant correlations, in contrast to some previous studies that have reported associations between hyperuricemia and components of metabolic syndrome.(37)

Overall, the findings in this current study suggest that while uric acid shows limited correlation with most paraclinical indices, its relationship with renal markers remains clinically significant. Notably, paraclinical characteristics between male and female gout patients showed several statistically significant gender-related differences (Table 5). Red blood cells, hemoglobin, and hematocrit levels were significantly higher in males compared to females ($p=0.022$, $p=0.002$, and $p=0.001$, respectively), consistent with known physiological differences in erythropoiesis between genders.(1,2) Additionally, neutrophil and lymphocytes percentages also differed significantly ($p=0.009$ and $p=0.005$), suggesting possible gender-based variations in inflammatory responses in gout.(3) Blood uric acid levels were significantly elevated in females ($p=0.015$), possibly indicating differences in renal function or protein metabolism.(4) HDL-C was significantly higher in females ($p=0.040$), aligning with established patterns in lipid metabolism.(5) These findings highlight the importance of considering gender-specific

physiological and biochemical differences in the clinical assessment and management of gout patients.

In the studied group of gout patients, the wild-type homozygous genotype (*CYP2C9**1/*1) was predominant with 92.09%, individuals carrying at least one *CYP2C9**3 allele accounted for 7.91% (Table 4), a proportion consistent with previous studies conducted in Asian populations and in Vietnam.(12,15,16,38) Comparisons with these earlier studies show slight differences in allele and genotype frequencies; however, these differences were not statistically significant ($p>0.05$). The *CYP2C9* enzyme plays a critical role in metabolizing various drugs, including NSAIDs, lesinurad which are commonly used in gout treatment. The presence of the *CYP2C9**3 allele, even at a low frequency, may have pharmacogenetic implications by altering drug metabolism and increasing the risk of adverse effects.(7,8). Thus, these findings highlight the importance of incorporating genetic polymorphism screening into personalized treatment strategies for gout. *CYP2C9**3 frequency in patients with hyperlipidaemia was significantly lower than that in controls.(20) The results of this study indicated differences in the *CYP2C9* rs1057910 genotype between male and female gout patients. There was no *CYP2C9**3 allele detected in female gout patients. The association of *CYP2C9**3 with female gender characteristics in patient groups needs to be further investigated.

Paraclinical characteristics are routinely used by clinicians for diagnosis and monitoring of treatment effectiveness. We analyzed and compared these parameters between patients with the *CYP2C9**1/*1 genotype and those carrying at least one *CYP2C9**3 allele (*CYP2C9**X/*3) (Table 7). The results showed that most parameters did not significantly differ between the two genotype groups ($p>0.05$), a statistically significant difference was observed in HDL-C levels ($p=0.000$), with *CYP2C9**X/*3 carriers showing higher HDL-C concentrations ($1.61 \pm 0.69 \text{ mmol/L}$) compared to the *CYP2C9**1/*1 group ($1.25 \pm 0.65 \text{ mmol/L}$). For lipid profile, a study in patients with epilepsy showed that those carrying the *CYP2C9**X/*3 genotype had significantly lower levels of triglyceride, total cholesterol, LDL-C, and HDL-C compared to patients with the *CYP2C9**1/*1 genotype.(21) In contrast, in our study, there were no differences in triglyceride, total cholesterol, and LDL-C levels while HDL-C levels were significantly higher. In other hand, increasing HDL-C has been hypothesised that have an effect on antiinflammation action, inflammatory status (39,40) and reducing risk of cardiovascular mortality (18,19). This may suggest a potentially protective lipid profile associated with the *CYP2C9**1/*3 genotype,

although the clinical implications require further investigation. Previous studies have shown that individuals with the *CYP2C9**X/*3 genotype who use celecoxib and lesinurad experience adverse effects related to the cardiovascular, gastrointestinal, and renal systems.(7,8) In additional, another study indicated that the role of HDL-C is not only dependent on its concentration but also on its quality.(39) However, gout patients carrying *CYP2C9**X/*3 genotype has high HDL-C levels in this study. Therefore, further research is needed to clarify the relationship between HDL-C levels, *CYP2C9* rs1057910 genotype, the use of celecoxib and lesinurad in inflammation control, uric acid reduction and risk for cardiovascular, in order to develop effective treatment strategies for gout.

Conclusion

The results of this study showed there are gender and age differences in gout onset and highlighted the metabolic abnormalities like hypertriglyceridemia and impaired renal function. A significant positive correlation between uric acid concentration, creatinine and platelet count were revealed in gout patients. Although uric acid levels did not differ by genotype, but *CYP2C9**3 carrier is significantly associated with higher HDL-C levels compared to the *CYP2C9**1/*1 in gout patients. These results contribute to a more nuanced understanding of how genetic and metabolic factors intersect in gout and may inform future approaches to risk stratification and personalized management.

Acknowledgments

We thanked the staff of Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy and Thai Nguyen University of Sciences where this study was conducted. This study received financial support from the Ministry of Education and Training project, code B2023-TNA-03.

Authors Contribution

LTV and YTTH drafted the manuscript; YTN, VVN and HTN performed the lab experiments; THD and THP collect the clinical data; YTTH and HTN conception and design of the work. All the authors reviewed and edited the manuscript and agreed on the final form.

Conflict of Interest

The authors disclose no conflicts.

References

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010; 375(9711): 318-28.
2. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016; 388(10055): 2039-52.
3. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective—A review. *J Adv Res*. 2017; 8(5): 495-511.
4. Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, *et al*. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Re*. 2012; 64(10): 1447-61.
5. Hoa TTM, Darmawan J, Le Chen S, Van Hung N, Nhi CT, An TN, *et al*. Prevalence of the rheumatic diseases in urban Vietnam: a WHO-ILAR COPCORD study. *J Rheumatol*. 2003; 30(10): 2252-56.
6. Hung PQ, Canh NX, Duong NT. Study on association between SLC2A9 rs3733591 and Gout susceptibility in 481 Vietnamese individuals. *Viet J Sci Tech Eng*. 2022; 64(1): 39-42.
7. Dean L, Kane M. Celecoxib therapy and CYP2C9 genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2021. p.141-50.
8. Dean L. Lesinurad Therapy and CYP2C9 genotype. In: Victoria M, Pratt SAS, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, *et al*, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2019. p.347-53.
9. Dean L, Kane M. Pegloticase therapy and G6PD genotype. In: Victoria M, Pratt SAS, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, *et al*, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2020. p.415-24.
10. Dean L, Kane M. Allopurinol therapy and HLA-B*58:01 genotype. In: Victoria M, Pratt SAS, Pirmohamed M, Esquivel B, Kane MS, Kattman BL, *et al*, editors. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2020. p.17-27.
11. Tjajaindra A, Sari AK, Simamora A, Timotius KH. The stem infusate and ethanol extract of physalis angulata inhibitory activities against α-glucosidase and xanthine oxidase. *Mol Cell Biomed Sci*. 2021; 5(3): 115-20.
12. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P4502C9 polymorphisms: A comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics Genom*. 2002; 12(3): 251-63.
13. Kim SH, Kim DH, Byeon JY, Kim YH, Kim DH, Lim HJ, *et al*. Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite. *Arthrit Care Res*. 2017; 40: 382-90.
14. Zhou Y, Nevosadová L, Eliasson E, Lauschke VMJHg. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics*. 2023; 17(1): 15. doi: 10.1186/s40246-023-00461-z.
15. Vu NP, Ma TTH, Tran NTB, Huynh HTT, Nguyen TD, Nguyen DT, *et al*. Polymorphic analysis of CYP2C9 gene in Vietnamese population. *Mol Biol Reports*. 2018; 45(5): 893-900.
16. Lee SS, Kim KM, Thi-Le H, Yea SS, Cha IJ, Shin JG. Genetic

- polymorphism of CYP2C9 in a Vietnamese Kinh population. *Ther Drug Monit*. 2005; 27(2): 208-10.
17. UNFPA. *Ethnic Groups in Viet Nam: An Analysis of Key indicators from the 2009 Viet Nam Population and Housing Census*. Ha Noi: United Nations Population Fund in Viet Nam; 2011.
 18. Jung E, Kong SY, Ro YS, Ryu HH, Shin SD. Serum cholesterol levels and risk of cardiovascular death: A systematic review and a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(14): 8272. doi: 10.3390/ijerph19148272.
 19. Zhao X, Wang D, Qin L. Lipid profile and prognosis in patients with coronary heart disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021; 21(1): 69. doi: 10.1186/s12872-020-01835-0.
 20. Luo CH, Wang A, Zhu RH, Zhang WX, Mo W, Yu BN, *et al*. Gender specific association of CYP2C9*3 with hyperlipidaemia in Chinese. *Br J Clin Pharmacol*. 2005; 60(6): 629-31.
 21. Phabphal K, Geater A, Limapichart K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S. Role of CYP2C9 polymorphism in phenytoin-related metabolic abnormalities and subclinical atherosclerosis in young adult epileptic patients. *J Seizure*. 2013; 22(2): 103-08.
 22. Ahmed JH, Makonnen E, Yimer G, Seifu D, Bekele A, Assefa M, *et al*. CYP2J2*7 genotype predicts risk of chemotherapy-induced hematologic toxicity and reduced relative dose intensity in Ethiopian breast cancer patients. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 481. doi: 10.3389/fphar.2019.00481.
 23. Gremmel T, Kopp CW, Seidinger D, Koppensteiner R, Panzer S, Sunder-Plassmann R, *et al*. Differential impact of cytochrome 2C9 allelic variants on clopidogrel-mediated platelet inhibition determined by five different platelet function tests. *Int J Cardiol*. 2013; 166(1): 126-31.
 24. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2019; 100(12): 759-70.
 25. Hoang YTT, Nguyen YT, Vu LT, Bui HTT, Nguyen QV, Vu NP, *et al*. Association of ADH1B rs1229984, ADH1C rs698, and ALDH2 rs671 with alcohol abuse and alcoholic cirrhosis in people living in Northeast Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023; 24(6): 2073-82.
 26. Hoang YTT, Nguyen YT, Nguyen HD, Le ATP, Bui HTT, Vu NP, *et al*. Single nucleotide polymorphisms of ADH1B, ADH1C and ALDH2 genes in 235 people living in Thai Nguyen province of Vietnam. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022; 23(12): 4243-51.
 27. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med*. 2004; 350(11): 1093-103.
 28. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheumatism*. 2011; 63(10): 3136-41.
 29. Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: A retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC musculoskeletal disorders*. 2011; 12: 103. doi: 10.1186/1471-2474-12-103.
 30. Zheng X, Gong L, Luo R, Chen H, Peng B, Ren W, *et al*. Serum uric acid and non-alcoholic fatty liver disease in non-obesity Chinese adults. *Lipids Health Dis*. 2017; 16(1): 202. doi: 10.1186/s12944-017-0531-5.
 31. Zhao G, Huang L, Song M, Song Y. Baseline serum uric acid level as a predictor of cardiovascular disease related mortality and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis*. 2013; 231(1): 61-8.
 32. Liang J, Jiang Y, Huang Y, Song W, Li X, Huang Y, *et al*. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2020; 19: 31. doi: 10.1186/s12944-020-1197-y.
 33. Sargowo D, Handayani O. The association between cardiovascular risk and elevated triglycerides. *Indones Biomed J*. 2017; 9(1): 17-22.
 34. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, Targher G. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61(1): 134-46.
 35. Malekmohammad K, Bezsonov EE, Rafieian-Kopaei M. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 707529. doi: 10.3389/fcvm.2021.707529.
 36. Supriami K, Puspitawati I, Mayasari DS, Hartopo AB. Increased platelet-derived microparticles counts is correlated with elevated blood LDL cholesterol in acute myocardial infarction. *Indones Biomed J*. 2022; 14(3): 261-8.
 37. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Care Res*. 2007; 57(1): 109-15.
 38. Zhou SF, Liu JP, Chowbay B. Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev*. 2009; 41(2): 89-295.
 39. Kaniawati M, Wijaya A, Susanto A. The correlations between concentrations of myeloperoxidase, serum amyloid-A protein and secretory phospholipase A-2 with proinflammatory HDL in healthy male person. *Indones Biomed J*. 2009; 1(1): 53-60.
 40. Pirro M, Siepi D, Lupattelli G, Roscini AR, Schillaci G, Gemelli F, *et al*. Plasma C-reactive protein in subjects with hypo/hyperalphalipoproteinemias. *Metabolism*. 2003; 52(4): 432-36.

PERSONALIZED MEDICINE IN GOUT TREATMENT

Nguyen Thu Hien¹, Hoang Thi Thu Yen^{2*}, Do Ha Thanh³¹TNU - University of Medicine and Pharmacy, ²TNU - University of Sciences, ³Thai Nguyen National Hospital

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 13/5/2024	In gout treatment, celecoxib is commonly used to treat inflammation, fever and pain while allopurinol, lesinurad and pegloticase are prescribed to reduce blood uric acid levels. <i>CYP2C9*2</i> and <i>CYP2C9*3</i> of <i>CYP2C9</i> gene, <i>HLA-B*58:01</i> of <i>HLA-B</i> gene and some variants causing G6PD deficiency (Viangchan, Canton...) are related to adverse reactions when gout treatment using above drugs. In this study, we analyzed pathological characteristics, method of gout treatment, distribution of <i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> , Viangchan variants and the relationship with the adverse reactions occurring during gout treatment. Analysis results suggested that celecoxib and lesinurad are primarily metabolized by CYP2C9. <i>CYP2C9*2</i> and <i>CYP2C9*3</i> reducing CYP2C9 activity causes a serious risk for cardiovascular and gastrointestinal tract when using celecoxib, while lesinurad causing cardiovascular and kidney problems. People carrier <i>HLA-B*58:01</i> or G6PD deficiency are recommended not to use allopurinol and pegloticase due to causing severe cutaneous adverse reactions, hemolysis and methemoglobinemia which can lead to death. <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> and Viangchan variants account for a large proportion in Vietnamese people and Asian countries. These results are the basis for constructive research personalized medical treatment to optimize treatment effectiveness and improve the quality of life for gout patients.
Revised: 17/6/2024	
Published: 17/6/2024	
KEYWORDS	
Gout	
CYP2C9	
<i>CYP2C9*3</i>	
HLA-B	
<i>HLA-B*58</i>	
G6PD deficiency	
Viangchan variant	
Personalized medicine	

Y HỌC CÁ THỂ HÓA TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH GOUT

Nguyễn Thu Hiền¹, Hoàng Thị Thu Yến^{2*}, Đỗ Hà Thanh³¹Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên, ²Trường Đại học Khoa học - ĐH Thái Nguyên,³Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 13/5/2024	Trong điều trị gout, celecoxib được sử dụng để điều trị viêm, sốt và đau, còn allopurinol, lesinurad và pegloticase được kê đơn để làm giảm nồng độ uric acid máu. Biến thể <i>CYP2C9*2</i> và <i>CYP2C9*3</i> gene <i>CYP2C9</i> , <i>HLA-B*58:01</i> gene <i>HLA-B</i> và một số biến thể gene gây nên thiếu G6PD (Viangchan, Canton, ...) liên quan đến các phản ứng có hại khi điều trị gout sử dụng các thuốc trên. Trong nghiên cứu này, chúng tôi phân tích đặc điểm bệnh lý, phương pháp điều trị gout, sự phân bố của <i>CYP2C9*2</i> , <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> , Viangchan và mối liên quan với các phản ứng có hại trong điều trị gout. Kết quả phân tích cho thấy, celecoxib và lesinurad được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9. <i>CYP2C9*2</i> và <i>CYP2C9*3</i> gây giảm hoạt tính CYP2C9 dẫn đến nguy cơ biến cố tim mạch và đường tiêu hóa khi sử dụng thuốc celecoxib, trong khi lesinurad gây nên các vấn đề về thận và tim mạch. Bệnh nhân mang <i>HLA-B*58:01</i> hoặc thiếu G6PD được khuyến cáo không sử dụng allopurinol hoặc pegloticase do gây nên phản ứng có hại nghiêm trọng ở da, tan máu và methemoglobin huyết có thể dẫn đến tử vong. <i>CYP2C9*3</i> , <i>HLA-B*58:01</i> , Viangchan chiếm tỷ lệ không nhỏ ở người Việt Nam và các nước châu Á. Kết quả phân tích này là cơ sở để nghiên cứu xây dựng liệu pháp điều trị y học cá thể hóa nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân gout.
Ngày hoàn thiện: 17/6/2024	
Ngày đăng: 17/6/2024	
TỪ KHÓA	
Bệnh gout	
CYP2C9	
<i>CYP2C9*3</i>	
HLA-B	
<i>HLA-B*58:01</i>	
Thiếu G6PD	
Biến thể Viangchan	
Y học cá thể hóa	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.10372>

* Corresponding author. Email: yenhtt@tnu.edu.vn

1. Mở đầu

Những chẩn đoán và điều trị hiện tại thường dựa trên các yếu tố như tuổi tác, cân nặng, sinh hóa cơ thể và bệnh tật. Tuy nhiên, những yếu tố này sẽ không ứng dụng được trên tất cả các bệnh nhân. Số lượng bệnh nhân cho đáp ứng có lợi của một loại thuốc nhất định rơi vào khoảng 25% đến 80% [1], có khoảng 6% số ca nhập viện có liên quan đến phản ứng có hại của thuốc (Adverse drug reactions - ADRs) [2]. Các phân tích đã chỉ ra rằng hơn 97% dân số thế giới mang ít nhất một biến thể trong một gene có thể ảnh hưởng đến đáp ứng của thuốc bằng cách làm rối loạn các quá trình được động học hoặc được lực học trong cơ thể [3]. Nguyên nhân gây nên ADRs có thể là kết quả từ việc kê đơn thuốc không phù hợp với bệnh nhân. Hiện nay, lĩnh vực di truyền dược học phát triển nhanh chóng đã cải thiện những hiểu biết về ADRs, đồng thời tăng tính chính xác trong việc kê đơn thuốc, giảm thiểu những gánh nặng không cần thiết trong trường hợp chịu ảnh hưởng tác dụng phụ của thuốc [4]. Bên cạnh các chỉ dẫn về liều dùng, công tác quản lý thuốc và những hướng dẫn y tế thường quy, việc kết hợp áp dụng di truyền dược học cũng sẽ góp phần giảm thiểu các nguy cơ khi bệnh nhân được chỉ định dùng thuốc không phù hợp. Việc sử dụng thuốc chiếm 15-20% chi phí trong quá trình điều trị, như vậy có thể nói việc tiến hành kiểm tra di truyền trước khi điều trị sẽ đem lại lợi ích rất lớn về mặt kinh tế, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh cũng như tối ưu hóa quá trình điều trị [5], [6].

Gout là bệnh do rối loạn chuyển hóa nhân purine, có đặc điểm chính là tăng uric acid máu. Hậu quả của bệnh gout phổ biến gồm gây xương, sỏi thận, đột quỵ - là những biến chứng nguy hiểm có thể gây tàn phế, thậm chí dẫn đến tử vong [7]. Tăng uric acid máu là nguyên nhân chính gây ra bệnh gout. Do đó, người mắc bệnh gout sẽ điều trị tình trạng này bằng thuốc theo đơn. Viêm khớp gout cấp tính thường được điều trị để giảm đau, chống viêm; còn điều trị bệnh gout tập trung vào việc làm giảm nồng độ uric acid trong máu [8]-[11]. Một số đa hình nucleotide đơn (Single Nucleotide Polymorphisms – SNPs) ở vùng mã hóa của gene có liên quan đến điều trị bệnh gout với sự khác biệt trong đáp ứng thuốc đã được xác định như: *CYP2C9*, *HLA-B* và *G6PD*. Năm 2021, Victoria và cộng sự đã có các khuyến nghị về liều lượng sử dụng thuốc trong điều trị bệnh gout dựa trên các kiểu gene từ các gene này [12]. Trên cơ sở đó, bài báo này phân tích các nguy cơ ảnh hưởng của một số biến thể gene *CYP2C9*, *HLA-B* và *G6PD* trong điều trị bệnh gout từ đó đưa ra giải pháp y học cá thể hóa để tối ưu hóa liệu pháp điều trị và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

2. Phương pháp nghiên cứu

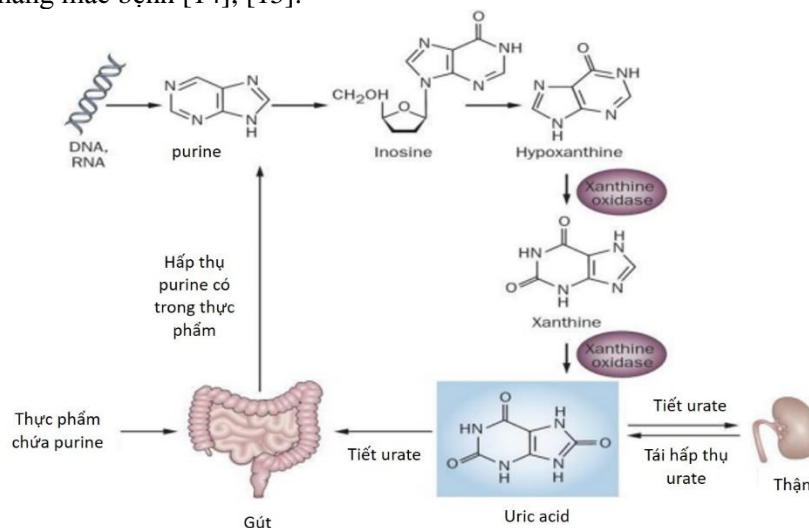
Nghiên cứu này đã phân tích đặc điểm bệnh lý học của gout, phương pháp điều trị gout, sự phân bố của *CYP2C9**2, *CYP2C9**3 gene *CYP2C9*, *HLA-B**58:01 gene *HLA-B*, Viangchan gene *G6PD* và mối liên quan với các phản ứng có hại trong điều trị gout từ 57 tài liệu đã được công bố đến năm 2022.

3. Kết quả và bàn luận

Bệnh gout – triệu chứng, nguyên nhân và hậu quả

Bệnh gout là một trong những loại viêm khớp phổ biến nhất, tỷ lệ mắc bệnh gout rất khác nhau tùy theo dân số được nghiên cứu và các phương pháp được sử dụng nhưng tỷ lệ hiện mắc <1% đến 6,8% và tỷ lệ này hiện đang gia tăng [13]. Biểu hiện của bệnh gout là xảy ra phản ứng viêm khớp do sự tích tụ của các tinh thể monosodium urate (urate), nồng độ uric acid trong máu cao, bệnh gout thường có khớp vô cùng đau đớn, sưng tấy - được gọi là viêm khớp gout cấp tính. Ở một số ít người, tăng uric acid máu kéo dài dẫn đến bệnh gout mãn tính - liên quan đến sự lắng đọng của các tinh thể urate được gọi là tophi [8], [9]. Thông thường, uric acid được hòa tan trong máu và đào thải ra khỏi cơ thể qua nước tiểu qua thận. Nếu một người tạo ra quá nhiều uric acid hoặc không bài tiết hết, nó có thể tích tụ và hình thành các tinh thể giống như kim. Những nguyên nhân này gây ra tình trạng viêm và đau ở khớp và mô xung quanh. Ở người mắc bệnh

gout, các tinh thể urate lắng đọng trong mô chính là hệ quả của tình trạng có quá nhiều uric acid trong máu liên quan đến vấn đề rối loạn chuyển hóa purine. Uric acid có thể được chính cơ thể tổng hợp hoặc lấy từ môi trường bên ngoài nên nguyên nhân hàm lượng của hợp chất này quá cao thường do: giảm bài tiết uric acid; tăng lượng uric acid sản sinh; rối loạn chuyển hóa enzyme tham gia vào quá trình chuyển hóa uric acid và chế độ ăn uống chứa nhiều purine (Hình 1). Do đó, có nhiều yếu tố khác có thể làm tăng uric acid máu và bệnh gout: tuổi tác, giới tính, lối sống, tiếp xúc chì, cân nặng, các bệnh đi kèm và yếu tố di truyền, tiền sử gia đình mắc bệnh gout có thể làm tăng khả năng mắc bệnh [14], [15].



Hình 1. Cơ chế phát sinh bệnh gout [16]

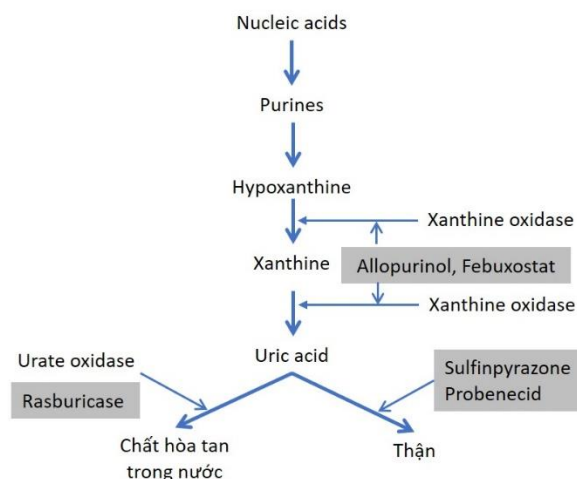
Vì gout không chỉ lắng đọng tinh thể urate vào khớp và phần mềm quanh khớp, mà còn lắng đọng trong tổ chức như da, thận, tim... gây tăng huyết áp, suy thận; tim gây tổn thương vào trong các mạng lưới thần kinh tự động trong tim, gây rối loạn nhịp tim, rung nhĩ, tắc các mạch máu làm cho suy tim, thậm chí còn gây nên đột quỵ ở tim như nhồi máu cơ tim, đột quỵ ở mạch máu não gây tai biến liệt nửa người. Do đó, hậu quả của bệnh gout phổ biến gồm gãy xương, sỏi thận, đột quỵ - là những bệnh lý nguy hiểm có thể gây tàn phế, thậm chí dẫn đến tử vong [7].

Phương pháp điều trị và các phản ứng có hại của thuốc

Các loại thuốc được Bác sĩ kê đơn nhằm điều trị các triệu chứng của cơn gout, ngăn ngừa các đợt bùng phát trong tương lai và giảm nguy cơ biến chứng như sỏi thận và hạt tophi. Bệnh nhân gout có thể sử dụng các loại thuốc để giảm sản xuất uric acid hoặc cải thiện khả năng loại bỏ uric acid ra khỏi cơ thể qua thận [14]. Viêm khớp gout cấp tính thường được điều trị bằng cách sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (Non-steroidal antiinflammatory drug – NSAID), colchicin, hoặc cả hai; còn điều trị bệnh gout tập trung vào việc sử dụng các thuốc làm giảm nồng độ uric acid trong máu [8], [9], [17]. Có 3 nhóm thuốc giảm uric acid chính được sử dụng hiện nay: 1) thuốc ức chế xanthine oxidase làm giảm sản xuất uric acid như allopurinol, febuxostat; 2) thuốc ức chế tái hấp thụ uric acid ở thận như benzbromarone, probenecid và lesinurad; 3) thuốc giúp chuyển đổi uric acid thành chất chuyển hóa dễ hòa tan hơn như pegloticase và rasburicase [12].

NSAID được sử dụng phổ biến nhất để điều trị viêm, sốt và đau, ước tính có hơn 30 triệu người sử dụng NSAID hàng ngày trên toàn thế giới. Đến nay, có hơn 40 loại NSAID được cấp phép sử dụng. Một số NSAID cân kê đơn (celecoxib và piroxicam...) hoặc không (aspirin, ibuprofen và naproxen...), khoảng 25% dân số đã trải qua các tác dụng phụ liên quan đến NSAID cần được chăm sóc y tế. Celecoxib được sử dụng để điều trị viêm khớp gout cấp tính và được chuyển hóa thành chất chuyển hóa không có hoạt tính. Mặc dù có thể bảo vệ dạ dày tốt hơn các NSAID khác, celecoxib vẫn gây nên nguy cơ biến cố tim mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quỵ và các tác dụng phụ nghiêm trọng về đường tiêu hóa như chảy máu, loét và thủng [10].

Thuốc NSAID được sử dụng để điều trị các đợt bùng phát bệnh gout cấp tính, điều trị bệnh gout cần dùng thuốc giảm uric acid liên tục để duy trì nồng độ trong huyết thanh dưới mức cần thiết nhằm ngăn chặn sự hình thành tinh thể urate. Allopurinol là thuốc thường được kê đơn để kiểm soát bệnh gout, làm giảm sản xuất uric acid bằng cách ức chế xanthine oxidase – enzyme xúc tác chuyển đổi hypoxanthine và xanthine thành uric acid. Allopurinol bị oxy hóa nhanh chóng trong gan thành chất chuyển hóa có hoạt tính oxypurinol, là chất ức chế chính của xanthine oxidase. Allopurinol được đánh giá là thuốc điều trị chính cho bệnh gout - nó có hiệu quả trong việc hạ nồng độ uric acid, giảm tần suất các đợt bùng phát gout cấp tính và góp phần giải quyết các hạt tophi. Allopurinol có thể gây nên phản ứng có hại nghiêm trọng ở da (Severe cutaneous adverse reactions-SCAR) có khả năng dẫn đến tử vong. SCAR bao gồm hội chứng Stevens-Johnson (SJS - Stevens-Johnson syndrome) hoặc hoại tử biểu bì nhiễm độc (toxic epidermal necrolysis - TEN)... [9]. Mặt khác, trong quá trình điều trị bệnh gout, lesinurad được chỉ định bổ sung cho những bệnh nhân không đạt được mức uric acid mục tiêu mặc dù đã được điều trị bằng chất ức chế xanthine oxidase. Các chất ức chế xanthine oxidase làm giảm uric acid bằng cách ức chế sản xuất nó, trong khi lesinurad làm giảm uric acid bằng cách ngăn chặn sự tái hấp thu ở thận. Lesinurad là loại thuốc uricosuric mới nhất được phê duyệt để điều trị bệnh gout. Tuy nhiên, kể từ khi allopurinol được giới thiệu vào những năm 1960, thuốc uricosuric không được sử dụng phổ biến. Điều này là do chúng có liên quan đến nhiều tương tác thuốc và tác dụng phụ [8]. Giống như tất cả các tác nhân uricosuric, các phản ứng có hại của liệu pháp lesinurad bao gồm các vấn đề về thận và tăng nguy cơ biến cố tim mạch [8]. Ngoài ra, pegloticase được sử dụng để điều trị dành riêng cho những người bị bệnh gout mãn tính, có triệu chứng, những người không đáp ứng hoặc không thể sử dụng các phương pháp điều trị bệnh gout thông thường. Pegloticase là urate oxidase – một enzyme xúc tác quá trình oxy hóa uric acid thành 5-hydroxyisourate và hydrogen peroxide ở hầu hết các loài động vật có vú. Tuy nhiên, urate oxidase không hoạt động ở người do đột biến bất hoạt trong gene. Pegloticase oxy hóa uric acid và khử carboxyl của 5-hydroxyisourate dẫn đến sự hình thành chất chuyển hóa dễ hòa tan hơn (allantoin) được bài tiết qua thận [11] (hình 2).



Hình 2. Con đường tạo uric acid từ purine và vị trí tác dụng của một số loại thuốc dùng trong điều trị gout và tăng uric acid máu [18]

Liệu pháp cá thể hóa trong điều trị gout

Trong điều trị bệnh nhân gout, celecoxib có thể được sử dụng là thuốc điều trị giảm viêm, sốt và đau; còn lesinurad được chỉ định bổ sung cho những bệnh nhân không đạt được mức uric acid mong muốn. Cả hai loại thuốc này đều được chuyển hóa chủ yếu bởi CYP2C9, celecoxib được chuyển hóa thành celecoxib carboxylic acid (CCA) và lesinurad biến đổi thành chất chuyển hóa không hoạt động [8], [10]. Nhiều nghiên cứu cho rằng tính đa hình di truyền của CYP2C9 có ảnh

hưởng đáng kể đến dược động học của thuốc và sự xuất hiện các phản ứng có hại của thuốc. CYP2C9 là một enzyme thuộc họ Cytochrome P450 - đóng vai trò quan trọng trong quá trình oxy hóa các hợp chất nội sinh và ngoại sinh ở gan, chiếm khoảng 20% tổng lượng Cytochrom P450 trong microsom ở gan, tham gia chuyển hóa >15% loại thuốc trên lâm sàng [19-21]. Gene mã hóa CYP2C9 nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 10 (10q24), có kích thước >50kb, bao gồm 9 exon và 8 intron, mã hóa 362 amino acid. Cho đến nay, hơn 60 biến thể CYP2C9 khác nhau đã được biết đến ở các vùng điều hòa và mã hóa của gene. Hai biến thể phổ biến liên quan đến giảm hoạt động và làm mất chức năng của CYP2C9, tương ứng là: CYP2C9*2 (rs1799853) và CYP2C9*3 (rs1057910), CYP2C9*2 thuộc exon 2, trong khi CYP2C9*3 thuộc exon 7. Dựa vào sự có mặt của các biến thể này và biến thể kiểu dại (CYP2C9*1) sẽ tạo các tổ hợp kiểu gene. Hiệp hội thực hành di truyền dược lâm sàng (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium – CPIC) đã đề xuất ở người có các loại kiểu gene tương ứng với các loại kiểu hình CYP2C9 chuyển hóa celecoxib khác nhau để khuyến nghị điều trị: chuyển hóa yếu (PM- Poor metabolizer); chuyển hóa bình thường (NM- Normal metabolizer) và chuyển hóa chậm (IM- Intermediate Metabolizer). Các kiểu gene của CYP2C9 tương ứng với các kiểu hình này được CPIC khuyến cáo điều trị cho sử dụng celecoxib được mô tả ở bảng 1 [10]. Đối với thuốc lesinurad, FDA (Food and Drug Administration) khuyến nghị nồng độ thuốc lesinurad tăng lên khi dùng đồng thời lesinurad với các chất ức chế CYP2C9 và ở những người CYP2C9 chuyển hóa yếu. Lesinurad nên được sử dụng thận trọng ở những bệnh nhân dùng thuốc ức chế CYP2C9 vừa phải (fluconazole, amiodarone) và ở những người CYP2C9 chuyển hóa yếu [8].

Bảng 1. Kiểu gene và kiểu hình chuyển hóa thuốc celecoxib của CYP2C9 và khuyến cáo điều trị

Kiểu gene CYP2C9	Kiểu hình chuyển hóa	Khuyến cáo điều trị của CPIC
*1/*1	Chuyển hóa bình thường - NM	- Bắt đầu điều trị với liều khởi đầu được khuyến cáo; - Hãy sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng cá nhân.
*1/*2	Chuyển hóa chậm	- Bắt đầu điều trị với liều khởi đầu được khuyến cáo; - Hãy sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng cá nhân.
*1/*3, *2/*2	(Trung gian) – IM	- Bắt đầu điều trị với liều khởi đầu khuyến cáo thấp nhất. Chuẩn độ liều lên đến hiệu quả lâm sàng hoặc liều khuyến cáo tối đa một cách thận trọng; - Theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ, chẳng hạn như huyết áp và chức năng thận trong quá trình điều trị.
*2/*3; *3/*3	Chuyển hóa yếu – PM	- Bắt đầu điều trị với 25–50% liều khởi đầu được khuyến cáo thấp nhất. Điều chỉnh liều tăng dần đến mức có hiệu quả lâm sàng hoặc 25–50% liều khuyến cáo tối đa một cách thận trọng. - Hãy sử dụng liều lượng thấp nhất có hiệu quả trong thời gian ngắn nhất phù hợp với mục tiêu điều trị của từng cá nhân. - Không nên điều chỉnh liều tăng dần cho đến khi đạt được trạng thái ổn định (ít nhất 8 ngày đối với celecoxib). Theo dõi cẩn thận các tác dụng phụ như huyết áp và chức năng thận trong quá trình điều trị. - Hãy xem xét một liệu pháp thay thế không được chuyển hóa bởi CYP2C9 hoặc không bị ảnh hưởng nhiều bởi các biến thể di truyền CYP2C9

Mặc dù đã có sẵn các thuốc làm giảm uric acid như probenecid và sulfinpyrazone, allopurinol vẫn là thuốc hạ acid uric được sử dụng thường xuyên nhất do chế độ dùng thuốc thuận tiện, hiệu quả toàn diện, an toàn và lâu dài. Tuy nhiên, allopurinol có tác dụng phụ SCAR. Biến thể HLA-B*58:01 gene HLA-B có liên quan chặt chẽ với SCAR trong điều trị gout bằng allopurinol [9]. HLA-B thuộc hệ thống kháng nguyên bạch cầu người (human leucocyte antigen - HLA) - là một phần quan trọng của hệ miễn dịch và được kiểm soát bởi các gene nằm trên nhiễm sắc thể số 6

với tính đa hình cao. Gene *HLA-B* biểu hiện nhiều nhất ở lách, sau đó là phổi, hạch bạch huyết, đại tràng và ruột non... *HLA-B* có kích thước vùng phiên mã dài 3855 bp bao gồm 7 exon và 6 intron, mã hóa 362 amino acid (NG_023187). Hướng dẫn sử dụng thuốc allopurinol được FDA cấp phép sử dụng liều tối thiểu có hiệu quả là 100–200 mg mỗi ngày và liều khuyến cáo tối đa là 800 mg mỗi ngày. Để giảm khả năng bùng phát bệnh gout, người bệnh nên bắt đầu với liều thấp allopurinol viên (100 mg mỗi ngày) và tăng 100 mg mỗi tuần cho đến khi đạt được mức uric acid huyết thanh từ 6 mg/dL trở xuống, nhưng không vượt quá liều lượng khuyến cáo tối đa. Năm 2020, CAR (American College of Rheumatology) khuyến cáo nên xét nghiệm *HLA-B**58:01 trước khi bắt đầu sử dụng allopurinol cho người dân gốc Đông Nam Á và người Mỹ gốc Phi, những người được cho là có tỷ lệ biến thể *HLA-B**58:01 cao. Các khuyến cáo điều trị khi giảm uric acid đối với người có các loại kiểu gene của *HLA-B* được trình bày ở bảng 2 [9].

Bảng 2. Kiểu gene và kiểu hình của *HLA-B* và khuyến cáo điều trị gout

Kiểu gene <i>HLA-B</i>	Kiểu hình	Khuyến cáo điều trị của CPIC và DPWG
Các kiểu gene khác của <i>HLA-B</i>	Nguy cơ thấp hoặc giảm SCAR do allopurinol gây ra	Sử dụng allopurinol theo hướng dẫn (CPIC)
*58:01/*X *58:01/*58:01	Tăng đáng kể nguy cơ SCAR do allopurinol gây ra	+ Chống chỉ định allopurinol (CPIC) + Chọn một giải pháp thay thế, chẳng hạn thuốc febuxostat; Một lựa chọn khác là tạo ra sự dung nạp allopurinol trước tiên: tăng liều allopurinol sau 3 ngày cho đến khi đã đạt được liều 100 mg/ngày vào ngày thứ 28. Các liều hàng ngày liên tiếp trong phác đồ cảm ứng là 50 µg, 100 µg, 200 µg, 500 µg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg và 100 mg (DPWG)

Ghi chú: DPWG: Hiệp hội di truyền học Hà Lan (Dutch Pharmacogenetics Working Group, Royal Dutch Pharmacists Association)

Ở người, các tế bào hồng cầu thiếu enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) rất nhạy cảm với tổn thương oxy hóa gây ra bởi các tác nhân như hydrogen peroxide. Sau khi tiếp xúc, các tế bào hồng cầu bị thay đổi về cấu trúc và nhanh chóng bị phá vỡ (tan máu). Điều này có thể dẫn đến sự thiếu hụt các tế bào hồng cầu trưởng thành (thiếu máu huyết tán) và sản xuất các tế bào hồng cầu có nồng độ methemoglobin cao bất thường (methemoglobin huyết). Thiếu G6PD là một nhóm các rối loạn di truyền liên kết với X, do đột biến gene *G6PD*. Những đột biến này dẫn đến các biến thể protein với mức độ hoạt động của enzyme giảm và có mối tương quan với một loạt các kiểu hình sinh hóa và lâm sàng. Tùy thuộc vào mức độ hoạt động của enzyme, G6PD đã được phân loại thành bốn loại: Thiếu G6PD loại I thường xảy ra với bệnh thiếu máu tan máu và khá hiếm. Ngược lại, loại II và III là những khiếm khuyết phổ biến nhất trong bệnh thiếu máu tán huyết cấp tính và loại IV thường không có triệu chứng với sự thiếu nhẹ hoặc tăng hoạt động của enzyme. Gene *G6PD* thuộc nhiễm sắc thể X (Xq28) có kích thước 18 kb, vùng phiên mã bao gồm 13 exon, 12 intron, mã hóa 515 amino acid (NG_009015). Hầu hết các trường hợp thiếu G6PD là do đột biến SNP dẫn đến thay đổi một amino acid. Hơn 180 biến thể di truyền của gene *G6PD* đã được xác định, với khoảng 400 biến thể sinh hóa và enzyme. FDA khuyến cáo rằng những người có nguy cơ thiếu G6PD nên được sàng lọc di truyền gene *G6PD* trước khi bắt đầu điều trị bằng pegloticase [11].

Tình hình nghiên cứu mối liên quan của đa hình nucleotide các gene đến đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh gout ở trên thế giới

Nhiều nghiên cứu báo cáo rằng tính đa hình di truyền của *CYP2C9* có ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của celecoxib và sự xuất hiện các phản ứng có hại của thuốc. Trong hai biến thể phổ biến liên quan đến hoạt động của enzyme *CYP2C9* bị giảm, *CYP2C9**2 phổ biến hơn ở người da trắng (10–20%), so với người châu Á (1–3%) hoặc người châu Phi (0–6%). *CYP2C9**3 ít phổ biến hơn, chiếm <10% ở hầu hết các quần thể và hiếm gặp ở các quần thể Châu Phi. Bên

cạnh các nghiên cứu về sự phân bố của các biến thể gene trong quần thể, nhiều công bố đã nghiên cứu mối liên quan của thuốc celecoxib với các kiểu gene *CYP2C9* (*CYP2C9**1/*1, *CYP2C9**1/*3 và *CYP2C9**3/*3) [10]. Nghiên cứu của Liu và cộng sự (2015) ở 52 nam giới người Trung Quốc khỏe mạnh đề nghị rằng người có kiểu gene *CYP2C9**1/*3 tăng phơi nhiễm và làm chậm quá trình phân hủy celecoxib [22]. Kết quả tương tự cũng được chỉ ra trong nghiên cứu ở người Hàn Quốc [23]. Năm 2021, Kim và cộng sự nghiên cứu mô hình dược động học lâm sàng với một liều duy nhất 200 mg celecoxib cho 39 đối tượng Hàn Quốc khỏe mạnh với các kiểu gene *CYP2C9* (*CYP2C9**1/*3, *CYP2C9**1/*13 và *CYP2C9**3/*3). Nghiên cứu này xác định liều celecoxib thích hợp cho từng cá nhân thông qua thông tin gene *CYP2C9*. Cách tiếp cận này có thể góp phần làm giảm các phản ứng có hại của thuốc của celecoxib và tạo cơ sở cho y học cá thể hóa [24]. Đến nay, mối liên quan giữa lesinurad, kiểu gene *CYP2C9* và các tác dụng phụ chưa được nghiên cứu. Các nghiên cứu chủ yếu tập trung vào hiệu quả điều trị gout khi kết hợp sử dụng lesinurad và allopurinol [25]-[27].

Phản ứng bất lợi trên da phát triển ở 2–3% bệnh nhân dùng allopurinol [28], với tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân SCAR do allopurinol cao tới 26% [29]. Cho đến nay, mặc dù cơ chế phản ứng có hại của thuốc allopurinol với *HLA-B**58:01 vẫn chưa rõ ràng, một số nghiên cứu đề xuất rằng allopurinol hoặc chất chuyển hóa của nó, oxypurinol có thể được kết hợp với các peptide của tế bào đích để tạo thành một hapten. Sau đó, hapten này sẽ trải qua quá trình xử lý kháng nguyên trước khi được *HLA-B**58:01 trình diện để kích hoạt các tế bào T-CD8(+), kích hoạt phản ứng quá mẫn qua trung gian tế bào T [30]-[33]. Tần số của *HLA-B**58:01 khác nhau giữa các nhóm dân tộc. Tần số biến thể *HLA-B**58:01 ở người Hán, Đài Loan, Hàn Quốc và dân số châu Âu tương ứng là 10–15%, 12%, 6–8% và 1–2% [34]-[37]. Các nghiên cứu trước đây đã đề xuất rằng *HLA-B**58:01 có liên quan chặt chẽ với SCAR do allopurinol gây nên. Tần số của *HLA-B**58:01 ở bệnh nhân mắc SCAR do allopurinol, bệnh nhân dung nạp và người khỏe mạnh lần lượt là khoảng 90–100%, 10–15% và 8–10% [11]-[22]. *HLA-B**58:01 cho thấy tính nhạy cảm di truyền đối với SCAR do allopurinol ở các quần thể Đài Loan [38], Thái Lan [39], Nhật Bản [40] và Hàn Quốc [41], Malaysia [42], Australia [43].

Mặt khác, thiếu G6PD là tình trạng phổ biến nhất ở người, ảnh hưởng đến 500 triệu người trên toàn thế giới, với tỷ lệ phổ biến trên toàn thế giới là khoảng 5%. Ở Châu Phi và các nước Đông Nam Á, tỷ lệ thiếu G6PD được ước tính là hơn 10%. Trong khi ở Nhật Bản, Bắc Trung Quốc và các nước Bắc Âu, tỷ lệ thiếu G6PD thấp hơn 0,1% [44]. Một số biến thể thiếu G6PD bao gồm: *G6PD* A- (202G>A, rs1050828 và 376A>G rs1050829, loại III) có liên quan đến tan máu từ nhẹ đến trung bình và gặp ở 15% người Mỹ gốc Phi. Đột biến Mediterranean (563C>T, rs5030868, loại II) có thể gây tan máu nghiêm trọng và là biến thể bất thường phổ biến nhất người da trắng và Viangchan (871G>A, rs137852327) có thể gây tan máu nặng và gặp ở người châu Á [11], [45]. Do đó, kết quả sàng lọc đột biến gene *G6PD* ở mỗi quần thể sẽ là một công cụ hữu ích góp phần xây dựng liệu pháp điều trị cá thể hóa hiệu quả.

Tình hình nghiên cứu mối liên quan của đa hình nucleotide các gene đến đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh gout ở Việt Nam

Các nghiên cứu về biến thể gene *CYP2D9*, *HLA-B* và *G6PD* ở người Việt Nam khỏe mạnh và một số bệnh đã và đang được quan tâm nghiên cứu. Đối với biến thể gene *CYP2C9*, nhóm nghiên cứu của Lee và cộng sự (2005) đã nghiên cứu đa hình của gene *CYP2C9* ở 157 người Kinh Việt Nam và phát hiện tần số *CYP2C9**3 có tỷ lệ 2,2%, không phát hiện được *CYP2C9**2 [46]. Gần đây, nhóm nghiên cứu của Nguyễn Hải Hà và cộng sự đã tập trung nghiên cứu biến thể thuộc *CYP2C9* ở một số dân tộc người Việt Nam, người Việt Nam mắc bệnh ung thư vú. Nghiên cứu đa hình toàn bộ các vùng exon của gene *CYP2C9* ở 100 người Kinh Việt Nam và xác định tần số hai biến thể *CYP2C9**2 và *CYP2C9**3 ở 573 cá thể thuộc dân tộc Kinh, Tày, Nùng, Mường và H'Mong, kết quả nghiên cứu cho thấy không có *CYP2C9**2, còn *CYP2C9**3 chiếm 3,23%. Nhóm nghiên cứu đã phát hiện được biến thể mới ở vị trí nucleotide 42627 (C>T) dẫn đến sự thay đổi amino acid 363 (Pro>His) ở người Kinh, sự thay đổi này đã được phân tích là có thể ảnh hưởng

đến chức năng của *CYP2C9*. Số cá thể mang *CYP2C9**3 không chức năng tồn tại ở trạng thái dị hợp chiếm 7% ở người Kinh Việt Nam [47], [48].

Đối với biến thể *HLA-B**58:01 gene *HLA-B*, biến thể này lần đầu tiên được phát hiện ở người Kinh Việt Nam năm 2007 [49]. Năm 2015, tổng hợp của Galarza và cộng sự cho rằng, *HLA-B**58:01 ở người Việt Nam chiếm tỉ lệ 6,5–6,9% [50]. Tần số *HLA-B**58:01 tương tự cũng được chỉ ra ở bệnh nhân gout trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Định và cộng sự (2020) [51]. Năm 2019, Đỗ Duy Anh và cộng sự đã khẳng định mối liên hệ rõ rệt giữa *HLA-B**58:01 và dị ứng da nặng do allopurinol trên người Việt Nam và đề nghị nên tầm soát gene trước khi dùng allopurinol trên bệnh nhân gout sẽ giúp giảm thiểu biến cố dị ứng nặng do thuốc này gây ra [52]. Chỉ định tương tự cũng được đề xuất bởi Đỗ Minh Đức và cộng sự (2020) [53]. Nguyễn Văn Định và cộng sự (2021) nghiên cứu mối liên quan đặc điểm một số biến thể gene *HLA-B* ở bệnh nhân gout có phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do allopurinol, kết quả cho thấy *HLA-B**58:01 có liên quan chặt chẽ với các SCAR do allopurinol và tương quan chặt chẽ với SNP rs9263726 [54]. Công bố gần đây nhất của Chu Văn Sơn và cộng sự (2021) cho rằng ngoài *HLA-B**58:01, sự hiện diện của các biến thể gene *HLA-A* cũng có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc xuất hiện các phản ứng có hại do Allopurinol gây ra ở bệnh nhân gout người Việt Nam [55].

Ở người dân miền Bắc Việt Nam, tỷ lệ thiếu G6PD rất khác nhau giữa các dân tộc. Tần suất thiếu G6PD ở nhóm dân tộc Kinh và Mông thấp, lần lượt là 0,5% và 0,7%. Trong khi tỷ lệ thiếu G6PD ở các dân tộc sống ở 4 tỉnh miền núi phía Bắc Việt Nam (Thanh Hóa, Sơn La, Hà Giang và Hòa Bình) dao động từ 9,7% đến 31%. Nguyễn Thị Huệ và cộng sự (2009) công bố tỷ lệ thiếu G6PD và các biến thể gene *G6PD* giữa nhóm bệnh nhân haemoglobin niệu có G6PD bình thường và thiếu đã được nghiên cứu bằng phương pháp xác định trình tự các đoạn exon gene *G6PD*, kết quả cho thấy có sự khác biệt về trình tự nucleotide giữa nhóm người Kinh mắc bệnh haemoglobin niệu và đối chứng [56]. Nghiên cứu của Germana Bancone và cộng sự (2019) cho rằng người Việt Nam có tỷ lệ thiếu G6PD là 8,9%; các biến thể gene từ một số đoạn exon đã được xác định [57]. Năm 2021, phân tích của Tantula và cộng sự đã chỉ ra rằng biến thể Viangchan gene *G6PD* chiếm tỷ lệ cao ở người Kinh Việt Nam (59,6%) và 46,3% ở người K'Ho và Stieng [45].

4. Kết luận

Biến thể *CYP2C9**3 gene *CYP2C9*, *HLA-B**58:01 gene *HLA-B* và Viangchan gene *G6PD* có liên quan đến các tác dụng phụ của các thuốc trong điều trị bệnh gout (celecoxib, allopurinol, lesinurad và pegloticase). Tần số của các biến thể này ở người Việt Nam chiếm tỷ lệ không nhỏ. Do đó, việc nghiên cứu mối liên quan của các biến thể *CYP2C9**3, *HLA-B**58:01 và Viangchan với tác dụng phụ và đặc điểm cận lâm sàng ở các bệnh nhân gout là cần thiết làm cơ sở để nghiên cứu xây dựng liệu pháp điều trị cá thể hóa nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Lời cảm ơn

Công trình thực hiện được hỗ trợ kinh phí từ đề tài cấp Bộ Giáo dục và Đào tạo, mã số B2023-TNA-03.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. B. Spear, M. Heath-Chiozzi, and J. Huff, "Clinical application of pharmacogenetics," *Trends in Molecular Medicine*, vol. 7, no. 5, p. 201-4, 2001.
- [2] M. Pirmohamed, S. James, S. Meakin, C. Green, A. K. Scott, T. J. Walley, K. Farrar, B. K. Park, and A. M. Breckenridge, "Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients," *British medical journal*, vol. 329, no. 7456, p. 15-9, 2004.
- [3] H. M. Dunnenberger, K. R. Crews, J. M. Hoffman, K. E. Caudle, U. Broeckel, S. C. Howard, R. J. Hunkler, T. E. Klein, W. E. Evans, and M. V. Relling, "Preemptive clinical pharmacogenetics implementation: current programs in five US medical centers," *Annual review of pharmacology and toxicology*, vol. 55, no. p. 89-106, 2015.

- [4] Z. W. Zhou, X. W. Chen, K. B. Sneed, Y. X. Yang, X. Zhang, Z. X. He, K. Chow, T. Yang, W. Duan, and S. F. Zhou, "Clinical association between pharmacogenomics and adverse drug reactions," *Drugs*, vol. 75, no. 6, p. 589-631, 2015.
- [5] O. Osanlou, M. Pirmohamed, and A. K. Daly, "Pharmacogenetics of Adverse Drug Reactions," *Journal of advanced clinical pharmacology*, vol. 83, pp. 155-190, 2018.
- [6] K. K. Reynolds, D. L. Pierce, F. Weitendorf, and M. W. Linder, "Avoidable drug-gene conflicts and polypharmacy interactions in patients participating in a personalized medicine program," *Journal of Personalized Medicine*, vol. 14, no. 3, pp. 221-233, 2017.
- [7] Thu Ky, "Causes, symptoms and consequences of gout," (in Vietnamese), 2021. [Online]. Available: <https://vnexpress.net/nguyen-nhan-trieu-chung-va-hau-qua-cua-benh-gout-4357255.html> [Accessed Feb. 08, 2024].
- [8] L. Dean, "Lesinurad Therapy and CYP2C9 Genotype," 2019. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537366/> [Accessed Oct. 15, 2023].
- [9] L. Dean and M. Kane, "Allopurinol therapy and HLA-B* 58: 01 genotype," 2020. [Online]. Available: <https://europepmc.org/article/nbk/nbk127547> [Accessed 16/10/2023].
- [10] L. Dean and M. Kane, "Celecoxib therapy and CYP2C9 genotype," 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK379478/> [Accessed Oct. 16, 2023].
- [11] L. Dean and M. Kane, "Pegloticase therapy and G6PD genotype," 2020. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562620/> [Accessed Oct. 16, 2023].
- [12] M. P. Victoria, A. S. Stuart, P. Munir, E. Bernard, S. K. Megan, L. Brandi, and J. M. Adriana, "Medical Genetics Summaries, Last Updated: December 17, 2021," 2021. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK61999/> [Accessed Oct. 12, 2023].
- [13] M. Dehlin, L. Jacobsson, and E. Roddy, "Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 16, no. 7, p. 380-390, 2020.
- [14] M. James and B. Stella, "Everything you need to know about gout," 2021. [Online]. Available: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/144827> [Accessed Dec. 22, 2023].
- [15] Nguyen Thi Ngoc Lan, "Gout disease," in *Internal medicine musculoskeletal pathology (in Vietnamse)*. Ha Noi: Medical Publishing House, pp. 187-21, 2015.
- [16] K. L. Rock, H. Kataoka, and J.-J. Lai, "Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities," *Nature Reviews Rheumatology*, vol. 9, no. 1, pp. 13-23, 2013.
- [17] MSD manual, "Gout Disease, According Lawrence M. Ryan, MD, Medical College of Wisconsin (in Vietnamse)," 2015. [Online]. Available: <https://www.msdmanuals.com> [Accessed 15/02/2024].
- [18] Clinical Reference, "Gout," 2024. [Online]. Available: <https://clinref.com/rheumatology/gout/> [Accessed Nov. 12, 2023].
- [19] A. Gupta, L. Zheng, V. Ramanujam, and J. Gallagher, "Novel use of pharmacogenetic testing in the identification of CYP2C9 polymorphisms related to NSAID-induced gastropathy," *Pain Medicine*, vol. 16, no. 5, pp. 866-869, 2015.
- [20] A. Isvoran, M. Louet, D. L. Vladiou, D. Craciun, M.-A. Lorient, B. O. Villoutreix, and M. A. Miteva, "Pharmacogenomics of the cytochrome P450 2C family: impacts of amino acid variations on drug metabolism," *Drug Discovery Today*, vol. 22, no. 2, pp. 366-376, 2017.
- [21] D. Van Booven, S. Marsh, H. McLeod, M. W. Carrillo, K. Sangkuhl, T. E. Klein, and R. B. Altman, "Cytochrome P450 2C9-CYP2C9," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 20, no. 4, pp. 277-281, 2010.
- [22] R. Liu, C. Gong, L. Tao, W. Yang, X. Zheng, P. Ma, and L. Ding, "Influence of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its two main metabolites in healthy Chinese subjects," *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 79, pp. 13-19, 2015.
- [23] S.-H. Kim, D.-H. Kim, J.-Y. Byeon, Y.-H. Kim, D.-H. Kim, H.-J. Lim, C.-M. Lee, S. S. Whang, C.-I. Choi, and J.-W. Bae, "Effects of CYP2C9 genetic polymorphisms on the pharmacokinetics of celecoxib and its carboxylic acid metabolite," *Archives of pharmacal research*, vol. 40, pp. 382-390, 2017.
- [24] Y.-H. Kim, P. Kang, C. K. Cho, E. H. Jung, H.-J. Park, Y. J. Lee, J. W. Bae, C.-G. Jang, and S.-Y. Lee, "Physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling for prediction of celecoxib pharmacokinetics according to CYP2C9 genetic polymorphism," *Archives of pharmacal research*, vol. 44, pp. 713-724, 2021.
- [25] A. M. Abeles, "Lesinurad in combination with allopurinol: risk without reward? Comment on the article by Saag et al," *Arthritis Rheumatology*, vol. 69, no. 5, pp. 1122-1122, 2017.

- [26] T. Bardin, R. T. Keenan, P. P. Khanna, J. Kopicko, M. Fung, N. Bhakta, S. Adler, C. Storgard, S. Baumgartner, and A. So, "Lesinurad in combination with allopurinol: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with gout with inadequate response to standard of care (the multinational CLEAR 2 study)," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 76, no. 5, pp. 811-820, 2017.
- [27] J. A. Singh, "Lesinurad combination therapy with allopurinol in gout: do CLEAR studies make the treatment of gout clearer?," *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 76, no. 5, pp. 779-781, 2017.
- [28] X. Zhang, H. Ma, C. Hu, B. Yu, W. Ma, Z. Wu, X. Luo, H. Zou, and M. Guan, "Detection of HLA-B* 58: 01 with TaqMan assay and its association with allopurinol-induced sCADR," *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, vol. 53, no. 3, pp. 383-390, 2015.
- [29] X. Zhang, H. Ma, C. Hu, B. Yu, W. Ma, Z. Wu, X. Luo, H. Zou, M. J. C. C. Guan, and L. Medicine, "Detection of HLA-B* 58: 01 with TaqMan assay and its association with allopurinol-induced sCADR," *Clinical Chemistry Laboratory Medicine*, vol. 53, no. 3, pp. 383-390, 2015.
- [30] C.-H. Lin, J.-K. Chen, T.-M. Ko, C.-Y. Wei, J.-Y. Wu, W.-H. Chung, S.-Y. Chen, Y.-D. Liao, S.-I. Hung, and Y.-T. Chen, "Immunologic basis for allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: HLA-B* 58: 01-restricted activation of drug-specific T cells and molecular interaction," *Journal of Allergy Clinical Immunology*, vol. 135, no. 4, pp. 1063-1065, 2015.
- [31] R. Pavlos, S. Mallal, D. Ostrov, S. Buus, I. Metushi, B. Peters, and E. Phillips, "T cell-mediated hypersensitivity reactions to drugs," *Annual review of medicine*, vol. 66, pp. 439-454, 2015.
- [32] W. J. Pichler, A. Beeler, M. Keller, M. Lerch, S. Posadas, D. Schmid, Z. Spanou, A. Zawodniak, and B. Gerber, "Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the pi concept," *Allergology International*, vol. 55, no. 1, pp. 17-25, 2006.
- [33] J. Yun, M. J. Marcaida, K. K. Eriksson, H. Jamin, S. Fontana, W. J. Pichler, and D. Yerly, "Oxypurinol directly and immediately activates the drug-specific T cells via the preferential use of HLA-B* 58: 01," *The Journal of Immunology*, vol. 192, no. 7, pp. 2984-2993, 2014.
- [34] Z.-h. Cao, Z.-y. Wei, Q.-y. Zhu, J.-y. Zhang, L. Yang, S.-y. Qin, L.-y. Shao, Y.-t. Zhang, J.-k. Xuan, and Q.-l. Li, "HLA-B* 58: 01 allele is associated with augmented risk for both mild and severe cutaneous adverse reactions induced by allopurinol in Han Chinese," *Pharmacogenomics*, vol. 13, no. 10, pp. 1193-1201, 2012.
- [35] T.-M. Ko, C.-Y. Tsai, S.-Y. Chen, K.-S. Chen, K.-H. Yu, C.-S. Chu, C.-M. Huang, C.-R. Wang, C.-T. Weng, and C.-L. Yu, "Use of HLA-B* 58: 01 genotyping to prevent allopurinol induced severe cutaneous adverse reactions in Taiwan: national prospective cohort study," *British medical journal*, vol. 351, 2015, doi: 10.1136/bmj.h4848.
- [36] C. Lonjou, N. Borot, P. Sekula, N. Ledger, L. Thomas, S. Halevy, L. Naldi, J.-N. Bouwes-Bavinck, A. Sidoroff, and C. De Toma, "A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 18, no. 2, pp. 99-107, 2008.
- [37] H. J. Park, Y. J. Kim, D. H. Kim, J. Kim, K. H. Park, J.-W. Park, and J.-H. Lee, "HLA allele frequencies in 5802 Koreans: varied allele types associated with SJS/TEN according to culprit drugs," *Yonsei medical journal*, vol. 57, no. 1, pp. 118, 2016.
- [38] S.-I. Hung, W.-H. Chung, L.-B. Liou, C.-C. Chu, M. Lin, H.-P. Huang, Y.-L. Lin, J.-L. Lan, L.-C. Yang, and H.-S. Hong, "HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 11, pp. 4134-4139, 2005.
- [39] W. Tassaneeyakul, T. Jantararungton, P. Chen, P.-Y. Lin, S. Tiamkao, U. Khunarkornsiri, P. Chucherd, P. Konyoung, S. Vannaprasaht, and C. Choonhakarn, "Strong association between HLA-B* 5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 19, no. 9, pp. 704-709, 2009.
- [40] M. Tohkin, N. Kaniwa, Y. Saito, E. Sugiyama, K. Kurose, J. Nishikawa, R. Hasegawa, M. Aihara, K. Matsunaga, and M. Abe, "A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients," *The pharmacogenomics journal*, vol. 13, no. 1, pp. 60-69, 2013.
- [41] H.-R. Kang, Y. K. Jee, Y.-S. Kim, L. C. Hwa, J.-W. Jung, S. H. Kim, H.-W. Park, Y.-S. Chang, I.-J. Jang, S.-H. Cho, K.-U. Min, S.-H. Kim, and W. L. Kyung, "Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 21, no. 5, pp. 303-307, 2011.

- [42] D. E. Low, A. F. Nurul-Aain, W. C. Tan, J. J. Tang, M. F. Bakhtiar, S. Murad, C. C. Chang, C. L. Too, and M. M. Tang, "HLA-B* 58: 01 association in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the implication of ethnicity and clinical phenotypes in multiethnic Malaysia," *Pharmacogenetics Genomics*, vol. 30, no. 7, pp. 153-160, 2020.
- [43] T. Tse, B. Wu, S. Vaghokar, and S. Willcock, "Allopurinol for gout: Consider the case for limited HLA-B 5801 screening," *Australian Journal of General Practice*, vol. 51, no. 10, p. 813-814, 2022.
- [44] H. Matsuoka, D. T. V. Thuan, H. van Thien, T. Kanbe, A. Jalloh, M. Hirai, M. Arai, and F. Kawamoto, "Seven different glucose-6-phosphate dehydrogenase variants including a new variant distributed in Lam Dong Province in southern Vietnam," *Acta Medica Okayama*, vol. 61, no. 4, pp. 213-219, 2007.
- [45] I. S. Tantar and F. Kawamoto, "Distribution of G6PD deficiency genotypes among Southeast Asian populations," *Tropical Medicine Health*, vol. 49, no. 1, pp. 1-7, 2021.
- [46] S. S. Lee, K.-M. Kim, H. Thi-Le, S.-S. Yea, I.-J. Cha, and J.-G. Shin, "Genetic polymorphism of CYP2C9 in a Vietnamese Kinh population," *Therapeutic drug monitoring*, vol. 27, no. 2, p. 208-210, 2005.
- [47] P.T.T, "Research on genetic diversity CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 gene in healthy Vietnamese and breast cancer patients (in Vietnamese)," 2021. [Online]. Available: <https://www.vista.gov.vn/news/ket-qua-nghien-cuu-trien-khai/nghien-cuu-da-dang-di-truyen-cac-gen-cytochrome-450-cyp2c9-cyp2c19-va-cyp2d6-tren-cac-nhom-nguoi-viet-nam-khoe-manh-va-benh-nhan-ung-thu-vu-4370.html> [Accessed Feb. 11, 2024].
- [48] N. P. Vu, T. T. H. Ma, N. T. B. Tran, H. T. T. Huynh, T. D. Nguyen, D. T. Nguyen, H. Van Nong, M. T. M. Lee, and H. H. Nguyen, "Polymorphic analysis of CYP2C9 gene in Vietnamese population," *Molecular biology reports*, vol. 45, no. 5, pp. 893-900, 2018.
- [49] B. Hoa, N. Hang, K. Kashiwase, J. Ohashi, L. Lien, T. Horie, J. Shojima, M. Hijikata, S. Sakurada, and M. Satake, "HLA-A,-B,-C,-DRB1 and-DQB1 alleles and haplotypes in the Kinh population in Vietnam," *Tissue antigens*, vol. 71, no. 2, pp. 127-134, 2008.
- [50] F. F. González-Galarza, L. Y. Takeshita, E. J. Santos, F. Kempson, M. H. T. Maia, A. L. S. d. Silva, A. L. T. e. Silva, G. S. Ghataoraya, A. Alfievic, and A. R. Jones, "Allele frequency net 2015 update: new features for HLA epitopes, KIR and disease and HLA adverse drug reaction associations," *Nucleic acids research*, vol. 43, no. D1, pp. D784-D788, 2015.
- [51] D. V. Nguyen, H. C. Chu, C. Vidal, J. Anderson, N. N. Nguyen, N. Q. T. Do, T. L. Tran, T. N. Nguyen, H. T. T. Nguyen, and R. B. Fulton, "Gene expression profiling in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Vietnamese," *Pharmacogenomics*, vol. 21, no. 14, pp. 985-994, 2020.
- [52] D. A. Do, G. H. L. Le, M. D. Do, and P. T. Mai, "Prevalence of carrying the HLA-B*58:01 allele in patients with skin allergic gout due to allopurinol treatment," *Medical Research*, vol. 23, no. 1, 2019.
- [53] M. D. Do, T. P. Mai, A. D. Do, Q. D. Nguyen, N. H. Le, L. G. H. Le, V. A. Hoang, A. N. Le, H. Q. Le, and P. Richette, "Risk factors for cutaneous reactions to allopurinol in Kinh Vietnamese: results from a case-control study," *Arthritis research therapy*, vol. 22, no. 1, pp. 1-10, 2020.
- [54] D. V. Nguyen, H. C. Chu, C. Vidal, R. B. Fulton, N. N. Nguyen, N. Q. T. Do, T. L. Tran, T. N. Nguyen, H. T. T. Nguyen, and H. H. Chu, "Genetic susceptibilities and prediction modeling of carbamazepine and allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions in Vietnamese," *Pharmacogenomics*, vol. 22, no. 1, pp. 1-12, 2021.
- [55] V. S. Chu, T. H. L. Nguyen, H. T. Tran, X. T. Le, B. K. Nguyen, T. H. N. Le, V. H. Nguyen, N. Q. Tran, V. L. Nguyen, and D. T. Pham, "Predominant HLA Alleles and Haplotypes in Mild Adverse Drug Reactions Caused by Allopurinol in Vietnamese Patients with Gout," *Diagnostics*, vol. 11, no. 9, p. 1611, 2021.
- [56] H. T. Nguyen, J. P. Charlier, C. T. H. Tran, N. Day, J. J. Farrar, H. T. Tran, and S. J. Dunstan, "Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations and haemoglobinuria syndrome in the Vietnamese population," *Malaria journal*, vol. 8, no. 1, pp. 1-8, 2009.
- [57] G. Bancone, D. Menard, N. Khim, S. Kim, L. Canier, C. Nguong, K. Phommasone, M. Mayxay, S. Dittrich, and M. Vongsouvath, "Molecular characterization and mapping of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations in the Greater Mekong Subregion," *Malaria journal*, vol. 18, no. 1, pp. 1-15, 2019.