

NGHIÊN CỨU TỰ KHÁNG THỂ KHÁNG GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE 65 (GAD-65) VÀ KHÁNG INSULIN (IAA) TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THỂ TRẠNG GẦY

Phan Thị Minh Phương
Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Đặt vấn đề và mục tiêu: Các tự kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase 65 (GAD-65) và kháng insulin (IAA) là các chất chỉ điểm huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường thể tự miễn. Sự hiện diện của các tự kháng thể này ở bệnh nhân đái tháo đường lớn tuổi giúp phân biệt được đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) với đái tháo đường type 2. Những người có kháng thể tự miễn được xem là nhóm nguy cơ cao và sẽ tiến triển thành thể đái tháo đường phụ thuộc insulin trong vòng 5 – 7 năm. Đề tài nhằm mục tiêu: (1) Xác định tỉ lệ dương tính, nồng độ tự kháng thể kháng GAD-65, IAA trên bệnh nhân đái tháo đường thể trạng gầy. (2) Khảo sát mối liên quan giữa sự hiện diện của tự kháng thể kháng GAD-65, IAA với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở những bệnh nhân trên. **Đối tượng và phương pháp:** 86 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn ADA 2015, với glucose máu đói $\geq 126\text{mg/dL}$ (hoặc $\geq 7,0\text{ mmol/L}$) và $\text{HbA}_{1\text{C}} > 6,5\%$. Kỹ thuật ELISA gián tiếp được thực hiện để định lượng các tự kháng thể kháng GAD-65 và IAA. Sinh phẩm xét nghiệm là AESKULISA GAD-65 của hãng AESKU – Đức và sinh phẩm xét nghiệm IAA ELISA của hãng DRG- Đức. **Kết quả:** Tỷ lệ dương tính với kháng thể anti GAD-65 là 48,84% và IAA là 30,23%; tỷ lệ dương tính với một trong hai loại kháng thể là 55,81%; dương tính với cả hai loại 23,26%. Nồng độ trung bình của kháng thể kháng GAD-65 dương tính là $51,08 \pm 16,86\text{ IU/mL}$; của kháng thể IAA dương tính là $1,46 \pm 0,27\text{ U/mL}$. Về mối liên quan giữa nồng độ kháng GAD-65, IAA với đặc điểm cận lâm sàng: có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa kháng GAD-65 dương tính với nồng độ insulin. Có khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kháng GAD-65 dương tính với tăng triglycerid máu giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($p < 0,05$).

Từ khóa: Tự kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (GAD), tự kháng thể kháng insulin, đái tháo đường

Abstract

GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE 65 (GAD-65) AUTOANTIBODY AND ANTI-INSULIN AUTOANTIBODY IN LEAN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Phan Thi Minh Phuong
Hue University of Medicine and Pharmacy

Introduction and objectives: The Glutamic acid decarboxylase 65 (GAD-65) autoantibody and anti-insulin autoantibody (IAA) are serum markers of autoimmune diabetic patients. The presence of these autoantibodies in aging diabetic patients can differentiate the latent autoimmune diabetes in adults (LADA) from type 2 diabetes. Patients with these auto-antibodies were considered high risk group and will progress into insulin dependent in 5-7 years. This study was carried out with aims: (1) To define the positive rate, the concentration of GAD-65 autoantibody and IAA on lean patients with diabetes. (2) To identify the correlation between the presence of GAD-65 autoantibody, IAA and several clinical and

- Địa chỉ liên hệ: Phan Thị Minh Phương, email: phuong66@gmail.com

DOI: 10.34071/jmp.2016.1.18

- Ngày nhận bài: 19/1/2016 *Ngày đồng ý đăng: 25/2/2016 * Ngày xuất bản: 7/3/2016

laboratory characteristics of these patients. **Objects and methods:** 86 patients diagnosed of diabetes following the ADA 2015 criteria, fasting glucose ≥ 126 mg/dL (or ≥ 7.0 mmol/L) and HbA1C $> 6.5\%$. Indirect ELISA technique was performed to measure anti GAD-65 autoantibody and IAA. Kits used in the study were AESKULISA GAD-65 from AESKU Company- Germany and IAA ELISA from DRG Company- Germany. **Results:** the positive rate with anti GAD-65 and IAA was 48.84% and 30.23% respectively. The positive rate with one of the two antibodies was 55.81%; the positive rate with both antibodies was 23.26%. Mean concentration of GAD-65 positive was 51.08 ± 16.86 IU/mL; The average concentration of IAA positive was 1.46 ± 0.27 U/mL. Regarding the correlation between the concentration of GAD-65, IAA and laboratory data: there is a statistically significant difference ($p < 0.05$) between positive GAD-65 antibody and insulin concentration. A statistically significant difference between GAD-65 antibody and hypertriglyceridemia in the studied and control group ($p < 0.05$) is also observed.

Key words: *glutamic acid decarboxylase (GAD) autoantibody, insulin autoantibody, diabetes mellitus*

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa carbohydrat khi hormone insulin của tụy bị thiếu hay giảm tác dụng, biểu hiện bằng mức glucose trong máu cao. Bệnh không lây nhưng tốc độ phát triển rất nhanh và có những biến chứng nguy hiểm. Theo dự báo của WHO thì đến năm 2025 trên thế giới có khoảng 300 triệu người bị đái tháo đường type 2 chiếm 85 -90% tổng số bệnh nhân mắc bệnh đái tháo đường, tập trung ở độ tuổi 45 - 64 [1]. Các tự kháng thể kháng Glutamic Acid Decarboxylase (GAD-65) và kháng insulin (IAA) là các chất chỉ điểm huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường thể tự miễn. Sự hiện diện của chúng ở bệnh nhân đái tháo đường lớn tuổi giúp phân biệt được đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn (LADA) với đái tháo đường type 2 [15]. Tự kháng thể kháng GAD-65 và IAA còn là các thông số quan trọng để phát hiện đái tháo đường type 1 hoặc đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn tuổi. Việc phát hiện tự kháng thể kháng GAD-65 ở những bệnh nhân đái tháo đường tiến triển là hết sức cần thiết vì nó là yếu tố quan trọng nhất đối với việc tiên đoán sử dụng liệu pháp insulin trong vòng 3 năm ở những bệnh nhân đái tháo đường trưởng thành trẻ tuổi không được xếp vào đái tháo đường type 1 trên lâm sàng. Khi đái tháo đường có phá hủy tuyến tụy thì đây là chỉ tiêu chẩn đoán sớm, chính xác đái tháo đường phụ thuộc insulin [15].

Nhiều bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường type 2 có nồng độ insulin máu thấp và

có xu hướng cạn kiệt insulin. Bệnh nhân dùng thuốc hạ glucose máu như metformin hoặc kết hợp với sulphonylurea không hiệu quả mà phải nhờ đến insulin ngoại sinh để giảm nồng độ glucose máu. Hơn nữa, trong thực tế có những bệnh nhân được chẩn đoán đái tháo đường type 2 nhưng ngay từ đầu đã được chỉ định dùng insulin ngoại sinh. Theo nghiên cứu của các tác giả Lê Văn Don và Trương Ngọc Dương tỷ lệ các tự kháng thể như kháng GAD và IAA dương tính tập trung ở những bệnh nhân đái tháo đường có chỉ số BMI thấp, những bệnh nhân này cũng có biểu hiện cạn kiệt nguồn insulin nội sinh và phải điều trị insulin ngoại sinh để cân bằng glucose máu [2], [3].

Theo tổng kết của chương trình phòng chống biến chứng và kiểm soát đái tháo đường, những người không thuộc đái tháo đường type 1 nhưng có tự kháng thể kháng GAD-65, IAA thì 61% trường hợp có nguy cơ phát triển thành đái tháo đường type 1 sau 5 năm và 50% trường hợp còn lại có nguy cơ sau 10 năm [6]. Vì vậy, nhằm góp thêm cơ sở khoa học giúp cho các nhà lâm sàng phân type đái tháo đường chính xác hơn và chỉ định sớm việc sử dụng insulin cho bệnh nhân, chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

1. *Xác định tỉ lệ dương tính, nồng độ tự kháng thể kháng GAD-65, IAA trên bệnh nhân đái tháo đường thể trạng gầy*

2. *Khảo sát mối liên quan giữa sự hiện diện của tự kháng thể kháng GAD-65, IAA với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở những bệnh nhân trên.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

86 bệnh nhân gồm 47 nam và 39 nữ được chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn ADA 2015 [7]. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn glucose máu đói và HbA_{1c} để chẩn đoán gồm: glucose máu $\geq 126\text{mg/dL}$ (hoặc $\geq 7,0\text{ mmol/L}$) và HbA_{1c} $> 6,5\%$.

Chúng tôi không đưa vào nghiên cứu những trường hợp sau: phụ nữ đang mang thai, bệnh nhân suy thận, suy gan; viêm tụy mạn, viêm tụy cấp. Các bệnh nội tiết khác ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose như hội chứng Cushing, Basedow, to đầu chi. Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc làm thay đổi chuyển hóa glucose mà không thể ngưng điều trị được trong thời gian quy định để tiến hành nghiên cứu như các steroids kích thích hoặc chẹn β , thiazid.

Bệnh nhân ĐTĐ được chia thành 2 nhóm: nhóm nghiên cứu gồm 43 bệnh nhân ĐTĐ có thể trạng gầy (tại thời điểm lấy mẫu) dựa theo chỉ số BMI $<18,5$ và nhóm chứng gồm 43 bệnh nhân ĐTĐ có thể trạng không gầy (tại thời điểm lấy

mẫu) dựa theo chỉ số BMI $\geq 18,5$.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Các xét nghiệm định lượng HbA_{1c}, glucose, Cholesterol, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, Triglycerid, được thực hiện theo phương pháp so màu dùng enzym trên máy Cobas 501. Nhận định kết quả: tăng cholesterol khi $\geq 5,2\text{mmol/l}$; tăng triglycerid khi $\geq 2,3\text{mmol/l}$; giảm HDL-Cholesterol khi $<0,9\text{mmol/l}$; tăng LDL-Cholesterol khi $\geq 3,5\text{mmol/l}$. Định lượng insulin bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang theo nguyên lý sandwich, trên máy Cobas e601. Kết quả nồng độ insulin giảm khi $<2,6\mu\text{IU/ml}$.

Kháng thể kháng GAD, IAA trong huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA gián tiếp. Sinh phẩm được cung cấp bởi hãng AESKU, DRG, Đức. Nhận định kết quả: kháng GAD-65 $\leq 30\text{IU/mL}$: âm tính, $> 30\text{IU/mL}$: dương tính [5]. IAA $< 0,95\text{ U/mL}$: âm tính; $> 1,05\text{ U/mL}$: dương tính; từ $0,95 - 1,05$: nghi ngờ, làm lại lần 2 [9]. Kỹ thuật được thực hiện tại Bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y Dược Huế. Xử lý số liệu trên phần mềm Medcalc 11.3.1.0

3. KẾT QUẢ

Bảng 3.1. Tỷ lệ dương tính của kháng GAD-65, IAA

Chỉ số	Nhóm nghiên cứu (n=43)		Nhóm chứng (n=43)		p
	Số TH	Tỷ lệ %	Số TH	Tỷ lệ %	
kháng GAD-65 ($> 30\text{ IU/mL}$)	21	48,84	8	18,60	$<0,05$
IAA ($> 1,05\text{ U/mL}$)	13	30,23	9	20,93	$>0,05$
kháng GAD-65 và IAA dương tính	10	23,26	06	13,95	$>0,05$
kháng GAD-65 hoặc IAA dương tính	24	55,81	11	25,58	$<0,05$

Bảng 3.2. Nồng độ trung bình kháng GAD-65 và IAA

	Kháng GAD-65 dương tính ($> 30\text{ IU/mL}$)		IAA dương tính ($> 1,05\text{ U/mL}$)	
	Nhóm NC (n=21)	Nhóm chứng (n=08)	Nhóm NC (n=13)	Nhóm chứng (n=09)
$\bar{X}$	51,08	50,62	1,46	1,42
SD	16,68	19,15	0,27	0,43
P	$>0,05$		$>0,05$	

Bảng 3.3. Liên quan giữa kháng GAD-65 với một số đặc điểm lâm sàng

Kháng GAD-65 dương tính					
Đặc điểm lâm sàng	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tiểu nhiều	21	52,50	8	26,67	>0,05
Sụt cân	21	52,50	8	32,00	>0,05
Nhìn mờ	11	57,89	5	29,41	>0,05

Bảng 3.4. Liên quan giữa IAA với một số đặc điểm lâm sàng

IAA dương tính					
Đặc điểm lâm sàng	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Tiểu nhiều	13	30,23	09	30,00	>0,05
Sụt cân	13	30,23	08	32,00	>0,05
Nhìn mờ	10	52,63	04	23,53	>0,05

Bảng 3.5. Liên quan giữa kháng GAD dương tính với Insulin

Chỉ số	Kháng GAD dương tính				
	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Insulin ($<2,6 \mu\text{IU/mL}$)	11	78,57	03	60,00	$>0,05$
Insulin ($\geq 2,6 \mu\text{IU/mL}$)	10	34,48	05	13,16	$>0,05$
p	$<0,05$		$>0,05$		

Bảng 3.6. Liên quan giữa IAA dương tính với Insulin

Chỉ số	IAA dương tính				
	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Insulin ($<2,6 \mu\text{IU/mL}$)	06	42,86	04	80,00	$>0,05$
Insulin ($\geq 2,6 \mu\text{IU/mL}$)	07	24,14	05	13,16	$>0,05$
p	$>0,05$		$>0,05$		

Bảng 3.7. Liên quan giữa kháng GAD-65 với một số đặc điểm cận lâm sàng khác

Chỉ số	Kháng GAD-65 dương tính				
	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
HbA1c (≥ 6,5%)	21	48,84	08	18,60	<0,05
Glucose (≥ 7,0 mmol/l)	21	48,84	08	18,60	<0,05
Cholesterol (≥ 5,2 mmol/l)	08	44,44	03	18,75	>0,05
Triglycerid (≥ 2,3 mmol/l)	12	60,00	04	19,05	<0,05
HDL-Cholesterol (<0.9 mmol/l)	06	60,00	01	16,67	>0,05
LDL-Cholesterol (≥ 3,5 mmol/l)	07	50,00	03	27,27	>0,05

Bảng 3.8. Liên quan giữa IAA với một số đặc điểm cận lâm sàng khác

Chỉ số	IAA dương tính				
	Nhóm nghiên cứu		Nhóm chứng		p
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
HbA1c (≥ 6,5%)	13	30,23	09	20,93	>0,05
Glucose (≥ 7,0 mmol/l)	13	30,23	09	20,93	>0,05
Cholesterol (≥ 5,2 mmol/l)	06	33,33	03	18,75	>0,05
Triglycerid (≥ 2,3 mmol/l)	09	45,00	05	23,81	>0,05
HDL-Cholesterol (<0.9 mmol/l)	03	30,00	01	16,67	>0,05
LDL-Cholesterol (≥3,5 mmol/l)	05	35,71	03	27,27	>0,05

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ dương tính, nồng độ trung bình kháng thể kháng GAD-65, IAA ở bệnh nhân đái tháo đường nghiên cứu

Trên lâm sàng, bệnh nhân ĐTĐ týp 1 và týp 2 đôi khi rất khó phân biệt. Bệnh ĐTĐ týp 1 là bệnh tự miễn, sự thiếu hụt insulin là do tế bào β bị phá hủy. Bệnh ĐTĐ týp 2 đặc trưng bởi sự thiếu insulin tương đối, không có sự hiện diện của các yếu tố tự miễn, lúc đầu do sự đề kháng insulin và sau đó là do khiếm khuyết tiết insulin. ĐTĐ thể LADA khởi phát muộn và có sự hiện diện của các tự kháng thể như anti GAD-65 và IAA [13].

Kết quả ở nhóm nghiên cứu của chúng tôi có 21 trường hợp kháng GAD-65 dương tính trong tổng số 43 trường hợp chiếm tỷ lệ 48,84% (Bảng 3.1). Nồng độ trung bình kháng GAD-65 dương tính của nhóm nghiên cứu là $51,08 \pm 16,86$ IU/mL (Bảng 3.2). Ở nhóm chứng, có 8 trường hợp kháng GAD-65 dương tính chiếm tỷ lệ 18,6%. Nồng độ trung bình kháng GAD-65 ở nhóm chứng là $50,62 \pm 19,15$ IU/mL. Từ kết quả trên cho thấy tỷ lệ dương tính với kháng GAD-65 ở nhóm nghiên cứu (bệnh nhân ĐTĐ thể trạng gầy: BMI <18,5) cao hơn rất nhiều so với nhóm chứng (thể trạng không gầy: BMI $\geq$ 18,5). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này đồng nghĩa với việc những bệnh nhân ĐTĐ thể trạng gầy có nguy cơ cao với thể tự miễn hơn so

với những bệnh nhân ĐTĐ thể trạng không gầy.

Nghiên cứu của Shilpa Oak và cộng sự (2014) trên 384 bệnh nhân ĐTĐ lớn tuổi thì có 171 trường hợp có kháng thể kháng GAD chiếm tỷ lệ 44,53%. Tác giả Molo khi so sánh những đặc điểm lâm sàng ở những người bệnh ĐTĐ týp 2 có anti GAD-65 âm tính và người lớn khởi phát bệnh ĐTĐ týp 1 cho các đối tượng thể LADA có anti GAD-65 dương tính. Kết quả glucose máu ở bệnh nhân thể LADA còn tồi tệ hơn bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Cuối cùng bệnh nhân thể LADA nhanh chóng tiến triển đến điều trị insulin. Theo tác giả việc xác định anti GAD-65 có thể hữu ích cho việc phân loại lâm sàng của bệnh ĐTĐ trong trường hợp không rõ ràng về mặt lâm sàng[12].

Về IAA, kết quả bảng 3.1 cho thấy có 13 trường hợp dương tính với IAA chiếm tỷ lệ 30,23%; nồng độ trung bình của IAA dương tính là $1,46 \pm 0,27$ U/mL. Ở nhóm chứng có 9 trường hợp dương tính chiếm tỷ lệ 20,93%; nồng độ trung bình là $1,42 \pm 0,43$ U/mL. Như vậy, tỷ lệ dương tính và nồng độ tự kháng thể IAA ở nhóm nghiên cứu cao hơn so với nhóm chứng. Theo tác giả Lê Văn Don nghiên cứu trên 226 bệnh nhân ĐTĐ thì có 17 trường hợp dương tính với kháng thể IAA chiếm tỷ lệ 5,75%. Tuy nhiên nhóm được chẩn đoán là ĐTĐ týp 1 thì tỷ lệ dương tính với IAA là 20% (10/50). Nhóm còn lại được chẩn đoán là ĐTĐ týp 2, có tỷ lệ IAA dương tính 3,97% [2]. Một kết quả khác của Yu

Lipping và cộng sự (2013) nghiên cứu trên 47 trẻ em được chẩn đoán là tiền ĐTĐ, kết quả rất bất ngờ vì tỷ lệ dương tính với kháng thể IAA là rất cao 44 trường hợp chiếm tỷ lệ 93,6% trong khi đó tỷ lệ anti GAD-65 dương tính chỉ chiếm 36,2% [17]. Từ kết quả đó cho thấy IAA dương tính ở những bệnh nhân tiền ĐTĐ là rất cao. Do vậy, IAA xuất hiện trong máu có thể là dấu hiệu cảnh báo sớm của bệnh ĐTĐ trong tương lai. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân ĐTĐ có thể trạng gầy có tỷ lệ IAA dương tính cao hơn so với nhóm chứng. Vì vậy, những bệnh nhân ĐTĐ thể trạng gầy có IAA dương tính sẽ là nhóm có nguy cơ cao tiến triển thành ĐTĐ thể tự miễn so với nhóm còn lại.

Như vậy, sự xuất hiện của các kháng thể tự miễn như kháng GAD-65, IAA rất có giá trị trong chẩn đoán và phân loại các type của ĐTĐ cũng như theo dõi sự tiến triển của bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số trường hợp dương tính với ít nhất một trong hai tự kháng thể kháng GAD-65 và IAA là 24 trường hợp chiếm tỷ lệ 55,81%. Sự có mặt của các tự kháng thể kháng GAD-65 và IAA đều có giá trị tiên lượng sự phụ thuộc insulin ở bệnh nhân ĐTĐ, tuy nhiên kháng thể kháng GAD-65 được xem là dấu ấn miễn dịch chính để chẩn đoán ĐTĐ tự miễn tiềm ẩn ở người trưởng thành.

4.2. Liên quan giữa nồng độ kháng thể anti GAD-65, IAA với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân ĐTĐ tương đối đa dạng, các đặc điểm thường gặp là tiểu nhiều và sụt cân... Sự thiếu hụt insulin hay đề kháng insulin sẽ làm tăng nồng độ glucose trong máu gây nên hiện tượng tiểu nhiều do tăng áp lực thẩm thấu (glucose là chất có áp lực thẩm thấu cao). Chính vì vậy đa phần những bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ đều có triệu chứng lâm sàng này. Hơn nữa, lượng glucose máu bị đào thải qua đường nước tiểu không được tái hấp thu, vì vậy cơ thể bắt buộc phải huy động phân giải mô cơ, mô mỡ để cung cấp năng lượng nên người bệnh bị sụt cân [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được đặc điểm lâm sàng tiểu nhiều và sụt cân có tỷ lệ cao nhất là 93,02%, nhìn mờ chiếm tỷ lệ 44,19% (không trình bày trong kết quả). Khi khảo sát về mối liên quan giữa anti GAD-65 với những đặc

điểm lâm sàng trên, kết quả bảng 3.3. cho thấy tỷ lệ tiểu nhiều, sụt cân, nhìn mờ ở nhóm nghiên cứu đều cao hơn nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Về mối liên quan giữa IAA dương tính với các đặc điểm lâm sàng như tiểu nhiều, sụt cân và nhìn mờ (Bảng 3.4) cũng không thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm.

4.3. Liên quan giữa kháng thể kháng GAD-65, IAA với Insulin

Nồng độ insulin là một chỉ tiêu để phân biệt ĐTĐ type 1 và type 2. Tuy nhiên, nồng độ insulin bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như khả năng tiết của tế bào β , chuyển hóa glucose, các yếu tố đối kháng insulin... Nghiên cứu của Yang Lin theo dõi trong vòng sáu năm, kiểm tra mỗi 6 tháng một lần về chức năng tế bào β ở 2 nhóm bệnh nhân ĐTĐ tự miễn tiềm ẩn ở người lớn, một nhóm có anti GAD-65 dương tính và một nhóm có anti GAD-65 âm tính, tương ứng như theo dõi ĐTĐ type 2. Kết quả cho thấy những bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ type 2 có anti GAD-65 dương tính thì tế bào β đảo tụy sẽ sớm bị suy kiệt hơn so với bệnh nhân ĐTĐ type 2 âm tính với tự kháng thể này [16]. Theo tác giả Dores Jorge, bệnh ĐTĐ type 2 ngày càng tăng cùng với sự tiến triển của bệnh mà phải kết hợp nhiều loại thuốc khác nhau. Insulin là một thuốc có hiệu quả nhất để kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân ĐTĐ, tuy nhiên bệnh nhân ĐTĐ type 2 thường không được điều trị insulin đủ liệu trình. Điều này dẫn đến việc mất kiểm soát glucose máu và tụy ngày càng hạn chế việc sản xuất insulin [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù không thống kê được có bao nhiêu bệnh nhân đã từng điều trị với insulin hay chưa nhưng tỷ lệ bệnh nhân giảm insulin máu ở nhóm nghiên cứu (nhóm bệnh nhân thể trạng gầy) là tương đối cao (32,56%); trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng (nhóm bệnh nhân thể trạng không gầy) chỉ là 11,63% (không trình bày trong phần kết quả). Xét về mối liên quan giữa sự hiện diện tự kháng thể kháng GAD-65, IAA với giảm nồng độ insulin máu, Bảng 3.5, Bảng 3.6 cho thấy tình trạng giảm insulin máu chiếm tỷ lệ rất cao ở cả nhóm nghiên cứu và nhóm chứng (lần lượt là 78,57% 42,86%; 60% và 80%). Ở nhóm nghiên cứu có mối liên quan có ý nghĩa

thống kê về sự hiện diện của kháng GAD-65 với giảm nồng độ insulin trong máu ($p < 0,05$). Điều này cho thấy sự hiện diện của các tự kháng thể trong bệnh ĐTĐ như kháng GAD-65, IAA làm suy kiệt insulin máu bất kể thể trạng bệnh nhân gầy hay không gầy. Vì vậy, những bệnh nhân ĐTĐ có anti GAD-65 dương tính, IAA dương tính nên được điều trị insulin sớm và đủ liều trình để tránh tình trạng suy kiệt tế bào β đảo tụy.

4.4. Liên quan giữa kháng thể kháng GAD-65, IAA với Glucose và HbA1c

Trước đây, xét nghiệm glucose máu luôn là ưu tiên hàng đầu ở những bệnh nhân ĐTĐ nhưng kỹ thuật này không có tính đặc hiệu cao (glucose máu thường thay đổi theo chế độ ăn và tùy từng thời điểm xét nghiệm trong ngày). HbA1c là liên hợp giữa glucose và hemoglobin trong hồng cầu. HbA1c ổn định với thời gian lưu hành của hồng cầu trong máu ngoại vi là 110- 120 ngày và không bị ảnh hưởng bởi các yếu tố dinh dưỡng[11]. Vì vậy hiện nay xét nghiệm HbA1c thường được chỉ định để chẩn đoán và theo dõi khả năng đáp ứng điều trị của bệnh ĐTĐ. Theo ADA 2015, một trong bốn tiêu chuẩn để chẩn đoán ĐTĐ là chỉ số $HbA1c \geq 6,5\%$ [7]. Mặc dù chỉ số HbA1c có lợi thế so với tiêu chuẩn glucose truyền thống nhưng nó cũng có một số nhược điểm như các bệnh về hemoglobin, thiếu máu, hồng cầu nhỏ, tuổi tế bào, nhiễm độc niệu, tăng bilirubin máu và thiếu sắt có thể làm thay đổi kết quả HbA1c [11].

Theo tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu của chúng tôi, mẫu được chọn có chỉ số glucose máu đói $\geq 7,0$ mmol/l và $HbA1c \geq 6,5\%$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được glucose có nồng độ trung bình là $10,56 \pm 3,43$ mmol/l và HbA1c trung bình là $9,06 \pm 1,52\%$. (không trình bày trong phần kết quả). Xét liên quan giữa kháng GAD-65, IAA với HbA1C và glucose máu Bảng 3.7 và 3.8 cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Khi kháng GAD-65 và IAA xuất hiện trong máu, kháng GAD-65 sẽ phá hủy protein màng tế bào tiểu đảo β , bên cạnh đó IAA làm giảm tác dụng của insulin dẫn đến insulin ngày càng cạn kiệt, glucose trong máu tăng cao và mất kiểm soát từ đó HbA1c cũng sẽ tăng theo.

4.5. Liên quan giữa kháng thể kháng GAD-65, IAA với Lipid máu

Đái tháo đường thường đi kèm với rối loạn nồng độ lipid và lipoprotein máu cũng như rối loạn về chất lượng các lipoprotein, đây cũng là yếu tố chính gây xơ vữa động mạch. Đặc điểm nổi bật là tăng cholesterol toàn phần, tăng hàm lượng triglycerid, tăng LDL-Cholesterol và giảm HDL-Cholesterol. Mức độ cao của cholesterol chủ yếu là LDL-Cholesterol cao đã được chứng minh có liên quan với sự phát triển xơ vữa động mạch và bệnh tim[1], [10], [14]. Nồng độ HDL-Cholesterol hạ thấp trong máu là yếu tố nguy cơ quan trọng của biến chứng mạch máu lớn. Rối loạn chuyển hóa lipid có thể cải thiện rõ rệt khi đường huyết ổn định, bệnh nhân ăn uống và tập luyện đúng cách[4].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trên 43 trường hợp ĐTĐ có 18 bệnh nhân (41,86%) tăng cholesterol với nồng độ trung bình là $6,06 \pm 0,54$ mmol/l, trong số này có 8 bệnh nhân kháng GAD-65 dương tính chiếm tỷ lệ 44,44% (Bảng 3.7). Có 6 trường hợp IAA dương tính trong số 18 bệnh nhân tăng cholesterol máu chiếm tỷ lệ 33,33%.

20 bệnh nhân (46,51%) tăng triglycerid với nồng độ trung bình là $3,87 \pm 1,11$ mmol/l, trong đó 12 bệnh nhân dương tính với kháng GAD-65 chiếm tỷ lệ 60% và 9 bệnh nhân dương tính với IAA chiếm tỷ lệ 45%. 14 bệnh nhân (32,56%) tăng LDL-Cholesterol với nồng độ trung bình là $4,19 \pm 0,48$ mmol/l. trong đó có 7 bệnh nhân kháng GAD-65 dương tính chiếm tỷ lệ 50% và 5 bệnh nhân IAA dương tính chiếm tỷ lệ 35,71%. 10 bệnh nhân (23,26%) giảm HDL-Cholesterol với nồng độ trung bình là $0,78 \pm 0,09$ mmol/l, trong đó 6 bệnh nhân dương tính với kháng GAD-65 chiếm 60% và 3 bệnh nhân dương tính với IAA chiếm 30%.

Như vậy, chúng tôi tìm thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu ở nhóm bệnh nhân ĐTĐ thể trạng gầy (nhóm nghiên cứu) cao hơn nhóm không gầy (nhóm chứng) ở cả trường hợp kháng GAD dương tính, IAA dương tính. Đặc biệt là tăng triglycerid máu khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm với kháng GAD-65 dương tính ($p < 0,05$).

5. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên 86 bệnh nhân ĐTĐ thì tỷ lệ dương tính với tự kháng thể kháng GAD-65 ở bệnh nhân đái tháo đường thể trạng gầy là 48,84%; IAA là 30,23%. Tỷ lệ dương tính với ít nhất một trong hai loại là 55,81%. Tỷ lệ dương tính với tự kháng thể kháng GAD-65 ở nhóm nghiên cứu cao hơn nhóm chứng ($p < 0,05$). Chúng tôi chưa ghi nhận được mối liên quan

có ý nghĩa thống kê giữa kháng GAD-65, IAA với một số đặc điểm lâm sàng như tiểu nhiều, sụt cân, nhìn mờ. Chúng tôi tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa kháng GAD-65 dương tính với giảm nồng độ insulin. Trong những trường hợp kháng GAD-65 dương tính thì nhóm ĐTĐ thể trạng gầy có tỷ lệ tăng glucose, HbA1C và triglycerid máu cao hơn nhóm không gầy ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạ Văn Bình (2007), *Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường tăng glucose máu*, NXB Y học, Hà Nội, trang 23-76.
2. Lê Văn Don (2010), *Nghiên cứu một số yếu tố tự miễn dịch ở bệnh nhân đái tháo đường để tiên lượng và định hướng điều trị*, Đề tài Nghiên cứu khoa học, Viện 108, Hà Nội, trang 3-47.
3. Trương Ngọc Dương (2009), *Nghiên cứu nồng độ C-peptid, insulin, tự kháng thể kháng insulin, một số chỉ số oxy hóa/ chống oxy hóa ở bệnh nhân đái tháo đường type 1*, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y, Hà Nội, trang 7-14.
4. Nguyễn Hải Thủy (2009), *Bệnh tim mạch trong đái tháo đường*, NXB Đại học Huế, trang 91-98.
5. AESKULISA (2014), *Gad65 Instruction manual*, Aesku, Germany, pp.1-9.
6. Achenbach Peter, Warncke Katharina, Reiter Jürgen et al (2004), "Stratification of Type 1 Diabetes Risk on the Basis of Islet Autoantibody Characteristics", *Diabetes*, 53, 384-392.
7. ADA (2015), "Standards of Medical Care in Diabetes-2015 Abridged for Primary Care Providers", *Diabetes Care*, 33(2), 97-111.
8. Does Jorge (2013), "Insulin therapy in type 2 diabetes", *Rev Port Cardiol*, 32(Supl.1), 25-31.
9. DRG (2015), *DRG IAA Elisa*, EIA-1593, USA, pp.1-9.
10. Fujihara Kazuya, Suzuki Hiroaki, Sato Akira et al (2012), "Carotid Artery Plaque and LDL-to-HDL Cholesterol Ratio Predict Atherosclerotic Status in Coronary Arteries in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes Mellitus", *J Atheroscler Thromb*, 20(5), 452-464.
11. Herman William H. and Cohen Robert M. (2012), "Racial and Ethnic Differences in the Relationship between HbA1c and Blood Glucose: Implications for the Diagnosis of Diabetes", *J Clin Endocrinol Metab*, 97(4), 1067-1072.
12. Molo A., Hernandez M., Marsal J. R., et al (2013), "Latent autoimmune diabetes (LADA) is perched between type 1 and type 2: evidence from adults in one region of Spain", *Diabetes Metab Res Rev*, 29(6), pp.446-51.
13. Sanchez-Quesada Jose Luis, Vinagre Irene, De Juan-Franco Elena et al (2013), "Impact of the LDL subfraction phenotype on Lp-PLA2 distribution, LDL modification and HDL composition in type 2 diabetes", *Cardiovascular Diabetology*, 12(112), 1-8.
14. Stenstrom Gunnar, Gottsater Anders, Bakhtadze Ekaterine et al (2005), "Latent Autoimmune Diabetes in Adults Definition, Prevalence, β -Cell Function, and Treatment", *Diabetes*, 54(2), S68-72.
15. Winter William E. and Schatz Desmond A. (2011), "Autoimmune Markers in Diabetes", *Clinical Chemistry*, 57(2), 168-175.
16. Yang Lin, Zhou Zhi-Guang, Huang Gan et al (2005), "Six-year follow-up of pancreatic β cell function in adults with latent autoimmune diabetes", *World Journal of Gastroenterology*, 11(19), 2900-2905.
17. Yu Lipping, Dong Fran, Miao Dong Mei et al (2013), "Proinsulin/Insulin Autoantibodies Measured With Electrochemiluminescent Assay Are the Earliest Indicator of Prediabetic Islet Autoimmunity", *Diabetes Care*, 36, 2266-2270.