

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ KHÁNG THỂ ANTI-GAD VÀ ICA TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Phan Thị Minh Phương¹, Trương Đình Thành²

(1) Trường Đại học Y Dược Huế

(2) Bệnh viện Quận 3, thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Đặt vấn đề và mục tiêu: Các tự kháng thể anti GAD và ICA liên quan đến quá trình tự miễn ở bệnh nhân đái tháo đường. Việc phát hiện chúng ở những bệnh nhân đái tháo đường tiến triển là hết sức cần thiết bởi vì sự có mặt của anti GAD và ICA là dự báo diễn tiến thành đái tháo đường phụ thuộc insulin trong tương lai. Đề tài nhằm mục tiêu: (1) Xác định tỉ lệ dương tính, nồng độ kháng thể anti GAD và ICA trên bệnh nhân đái tháo đường. (2) Khảo sát mối liên quan giữa các tự kháng thể anti GAD, ICA với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân đái tháo đường. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 88 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn ADA 2014, 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 anti GAD và ICA, sinh phẩm do hãng DRG, Đức cung cấp. **Kết quả:** Tỉ lệ dương tính với anti GAD là 10,2%; nồng độ trung bình của anti GAD dương tính là $1,44 \pm 0,25\text{ U/mL}$. Tỉ lệ dương tính với ICA là 9,1%; nồng độ trung bình của ICA dương tính là $1,44 \pm 0,12\text{ U/mL}$. Tỉ lệ dương tính với anti GAD và/hoặc ICA là 19,3%. Liên quan giữa nồng độ anti GAD, ICA với một số đặc điểm lâm sàng chúng tôi chỉ ghi nhận được có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về đặc điểm nhìn mờ giữa nhóm nồng độ $\text{ICA} > 1,25\text{U/mL}$ với nhóm nồng độ $\text{ICA} < 1,25\text{U/mL}$. Về đặc điểm cận lâm sàng, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về $\text{HbA}_{1\text{C}} > 6,5\%$ giữa nhóm anti GAD $> 1,05\text{U/mL}$ với nhóm anti GAD $< 1,00\text{U/mL}$ cũng như giữa nhóm $\text{ICA} > 1,25\text{ U/mL}$ với nhóm $\text{ICA} < 1,25\text{ U/mL}$.

Từ khóa: Tự kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (GAD), tự kháng thể kháng tế bào đảo tụy, đái tháo đường.

Abstract

LEVEL OF ANTI GAD AND ICA AUTOANTIBODIES IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Phan Thi Minh Phuong¹, Truong Dinh Thanh²

(1) Hue University of Medicine and Pharmacy

(2) 3 District Hospital, Ho Chi Minh City

Background: Autoantibodies anti GAD and ICA are associated with the autoimmune process of patients with diabetes. Detection of these antibodies in progressive diabetic patients is necessary because the presence of anti GAD and ICA can predict the progression of the disease to insulin-dependent diabetes in the future. This study was carried out with aims: (1) to define the positive rate, anti GAD and ICA level in patients with diabetes. (2) to evaluate the correlation between anti GAD and ICA with several clinical and paraclinical features of diabetic patients. **Materials and method:** 88 patients diagnosed of diabetes by the criteria of ADA 2014, with fasting glucose $\geq 126\text{ mg/dL}$ (or $\geq 7,0\text{ mmol/L}$) and $\text{HbA}_{1\text{C}} > 6.5\%$. Indirect enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure those autoantibodies of anti GAD and ICA, kits were supplied by DRG company, Germany. **Results:** the anti GAD positive rate was 10.2%; mean of level of anti GAD was $1.44 \pm 0.25\text{ U/mL}$. ICA positive rate was 9.1%; mean of level of ICA was $1.44 \pm 0.12\text{ U/mL}$. Positive rate with anti GAD and/or ICA was 19.3%. About the correlation between level of anti GAD, ICA with some of clinical features, we found only the

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

DOI: 10.34071/jmp.2015.6.12

- Ngày nhận bài: 21/11/2015 * Ngày đồng ý đăng: 24/12/2015 * Ngày xuất bản: 12/01/2016

statistically significant difference with $p < 0.05$ between blur vision in the group of ICA level $> 1.25 \text{ U/mL}$ with group of ICA level $< 1.25 \text{ U/mL}$. About the paraclinical features, the difference with statistical significance ($p < 0.05$) of $\text{HbA}_{1\text{C}} > 6.5\%$ was found between the group with anti GAD $> 1.05 \text{ U/mL}$ and the one with anti GAD $< 1.00 \text{ U/mL}$ and also between the group of ICA $> 1.25 \text{ U/mL}$ and ICA $< 1.25 \text{ U/mL}$.

Key words: autoantibody anti glutamic acid decarboxylase, islet cell autoantibodies, diabetes mellitus.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa nội tiết phổ biến trên thế giới, bệnh có khuynh hướng ngày càng trẻ hóa và có xu hướng phụ thuộc insulin. Bệnh không chỉ gặp ở những nước phát triển mà còn được phát hiện ngày càng nhiều ở các nước đang phát triển [1], [4]. Theo ước tính của tổ chức y tế thế giới đến năm 2025 trên thế giới có khoảng 300 triệu người bị đái tháo đường type 2 chiếm 85% - 90%, trong đó hơn 75% là ở các nước đang phát triển, nhiều nhất ở độ tuổi 45 - 64 [1][Bình, 2007 #25665; Bình, 2004 #25666; Bình, 2007 #25672]. Các biến chứng cấp và mạn tính của bệnh như hôn mê, nhiễm trùng, mù lòa, suy thận, đột quỵ không những là vấn đề nan giải và tốn kém cho ngành y tế mà còn ảnh hưởng đến chất lượng sống và làm việc của mỗi cá nhân trong gia đình và xã hội. Vì vậy, việc tìm ra các chỉ điểm huyết thanh góp phần phân loại chính xác và điều trị đái tháo đường là hết sức cần thiết để giảm thiểu các biến chứng ảnh hưởng đến chất lượng sống và tính mạng của bệnh nhân [4].

Các chất chỉ điểm đang được quan tâm hiện nay là các tự kháng thể trong đó có anti GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) và ICA (Islet cell antibodies), chúng liên quan đến quá trình tự miễn ở bệnh nhân đái tháo đường. Sự hiện diện các tự kháng thể này giúp chẩn đoán phân biệt đái tháo đường type 2 với đái tháo đường tự miễn tiềm ẩn ở người lớn thể LADA. Việc phát hiện kháng thể anti GAD ở những bệnh nhân đái tháo đường tiến triển là rất cần thiết vì nó là yếu tố quan trọng nhất đối với việc dự 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 [2]. ICA là kháng thể trên tế bào tiểu đảo, sự hiện diện của kháng thể ICA chứng tỏ có nguy cơ diễn tiến thành đái tháo đường phụ thuộc insulin; đặc biệt là khi ICA xuất hiện cùng với các tự kháng thể khác như GAD và IAA[2],[14]. Theo tổng kết của chương trình phòng chống biến chứng và kiểm soát đái tháo đường, những người không bị đái tháo đường type 1 nhưng ICA dương tính thì 61% trường hợp sẽ có nguy cơ tiến triển thành đái tháo đường type 1 sau 5 năm và 50% trường hợp còn lại có nguy cơ

chuyển thành đái tháo đường type 1 sau 10 năm. Từ những thực tế trên đề tài này được thực hiện với hai mục tiêu: (1) xác định tỉ lệ dương tính, nồng độ kháng thể anti GAD và ICA trên bệnh nhân đái tháo đường. (2) Khảo sát mối liên quan giữa các tự kháng thể anti GAD, ICA với một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân đái tháo đường.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi nghiên cứu trên 88 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn ADA 2014 [8], gồm 44 nam và 44 nữ, tuổi từ 7 đến 81 tuổi.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn glucose máu đói và $\text{HbA}_{1\text{C}}$ để chẩn đoán gồm: Glucose máu $\geq 126 \text{ mg/dL}$ (hoặc $\geq 7,0 \text{ mmol/L}$) và $\text{HbA}_{1\text{C}} > 6,5\%$.

Chúng tôi không đưa vào trong nghiên cứu những đối tượng như phụ nữ đang mang thai, bệnh nhân suy thận, suy gan; viêm tụy mạn, viêm tụy cấp. Những bệnh nhân có 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 chèn β , thiazid.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Tất cả 88 bệnh nhân đái tháo đường đưa vào nghiên cứu được định lượng nồng độ Cholesterol, Triglycerid, HDL, LDL bằng phương pháp so màu dùng enzyme, giá trị bình thường lần lượt là 150-250mg/dL, 36-165mg/dL, 32-76mg/dL và $< 130 \text{ mg/dL}$. Nồng độ Insulin và C-peptid được đo bằng kỹ thuật miễn dịch hóa phát quang, giá trị bình thường lần lượt là $\geq 20 \mu\text{U/mL}$ và $\geq 3,2 \text{ ng/mL}$.

Kháng thể anti GAD, ICA trong huyết thanh được đo bằng kỹ thuật ELISA gián tiếp. Sinh phẩm được cung cấp bởi hãng DRG, Đức. Các bước tiến hành: cho 100 μl chứng âm, chứng dương, chuẩn... vào các giếng theo quy định; cho 100 μl huyết thanh bệnh nhân đã pha loãng vào các giếng còn lại, ủ trong vòng 16-20 giờ ở 2-8°C. Rửa các giếng 3 lần, mỗi lần dùng 300 μl dung dịch rửa. Thêm 100 μl dung dịch cộng hợp vào mỗi giếng, ủ tối

trong 1 giờ ở 20-32°C, rửa 3 lần (300 µl dung dịch rửa). Thêm 100 µl dung dịch cơ chất vào mỗi giếng, ủ tối khoảng 30 phút ở nhiệt độ 20-32°C. Thêm 100 µl dung dịch ngừng phản ứng vào các giếng. Đọc kết quả ở bước sóng 405 nm bằng máy quang phổ kế trong vòng 30 phút.

Nhận định kết quả của anti GAD < 1,00 U/mL: âm tính; 1,00 U/mL ≤ anti GAD ≤ 1,05 U/mL:

nghi ngờ, thực hiện lại lần 2; anti GAD > 1,05 U/mL: dương tính. Kết quả của ICA < 1,25 U/mL: âm tính; ICA = 1,25 U/mL: nghi ngờ, thực hiện lại lần 2, ICA > 1,25 U/mL: dương tính. Kỹ thuật được thực hiện tại bộ môn Miễn dịch-Sinh lý bệnh, Trường Đại học Y-Dược Huế.

Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm thống kê SPSS 17.0

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Tỷ lệ dương tính của anti GAD, ICA ở bệnh nhân đái tháo đường nghiên cứu

Kháng thể	Tổng số	Số trường hợp	Tỷ lệ %
anti GAD (>1,05 U/ml)	88	9	10,2
ICA (>1,25 U/ml)	88	8	9,1
ICA và/hoặc anti GAD	88	17	19,3

Bảng 2. Nồng độ trung bình của anti GAD và ICA ở bệnh nhân đái tháo đường

Tự kháng thể	Số trường hợp	X ± SD
Anti GAD (>1,05 U/mL)	9	1,44 ± 0,25
ICA (>1,25 U/mL)	8	1,44 ± 0,12

Bảng 3. Liên quan giữa nồng độ anti GAD với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	Anti GAD		p
		> 1,05 U/mL n (%)	< 1,00 U/mL n (%)	
Tiểu nhiều	70	9 (10,2)	61 (69,3)	0,24
Sụt cân	64	9 (10,2)	55 (62,5)	0,12
Nhìn mờ	27	1 (1,1)	26 (29,5)	0,34

Bảng 4. Liên quan giữa nồng độ ICA với một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	ICA		p
		> 1,25 U/mL n (%)	< 1,25 U/mL n (%)	
Tiểu nhiều	70	8 (9,1)	62 (70,5)	0,30
Sụt cân	64	5 (5,7)	59 (67,0)	0,79
Nhìn mờ	27	7 (8,0)	20 (22,7)	0,01

Bảng 5. Liên quan giữa nồng độ anti GAD với một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng	n	Anti GAD		p
		> 1,05 U/mL n (%)	< 1,00 U/mL n (%)	
Cholesterol (> 250 mg/dL)	7	0	7 (8,0)	0,35
Triglycerid (> 165 mg/dL)	54	7 (8,0)	47 (53,7)	0,28
HDL-C (< 32 mg/dL)	2	0	2 (2,3)	0,73
LDL-C (> 130 mg/dL)	32	4 (4,5)	28 (31,8)	0,65
HbA _{1c} (> 6,5%)	88	9 (10,2)	79 (89,8)	0,01
C-Peptid (< 3,2 ng/mL)	71	9 (10,2)	62 (70,5)	0,15
Insulin (< 20 mcrU/mL)	55	7 (8,0)	48 (54,5)	0,35

Bảng 6. Liên quan giữa nồng độ ICA với một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm CLS	n	ICA		P
		> 1,25 U/mL (%)	< 1,25 U/mL (%)	
Cholesterol (> 250 mg/dL)	7	1 (1,1)	6 (6,8)	0,62
Triglycerid (> 165 mg/dL)	54	5 (5,7)	49 (55,7)	0,95
HDL-C (< 32 mg/dL)	2	0	2 (2,3)	0,75
LDL-C (>130 mg/dL)	32	5 (5,7)	27 (30,7)	0,12
HbA _{1c} (> 6,5%)	88	8 (9,1)	80 (90,9)	0,01
C- Peptid (< 3,2 ng/mL)	71	7 (8,0)	64 (72,7)	0,61
Insulin (< 20 mcrU/mL)	55	6 (6,8)	49 (55,7)	0,43

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ dương tính, nồng độ trung bình kháng thể anti GAD

Anti GAD là xét nghiệm quan trọng để phát hiện ĐTĐ týp 1 hoặc ĐTĐ tự miễn tiềm ẩn ở người lớn. Kháng thể anti GAD liên quan với 70% bệnh nhân ĐTĐ týp 1 và 60% ĐTĐ týp 1 chậm hoặc tiềm ẩn. Nó có thể xuất hiện đồng thời với kháng thể kháng insulin. Kháng thể anti GAD có thể là kháng thể duy nhất trong ĐTĐ týp 1 khởi phát chậm và là yếu tố tiên lượng bệnh nhân sẽ chuyển sang thể phụ thuộc insulin trong tương lai. Việc thực hiện xét nghiệm phát hiện anti GAD ở tất cả các bệnh nhân ĐTĐ là yếu tố dự báo rất quan trọng để yêu cầu liệu pháp insulin.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 1), có 9 trường hợp anti GAD > 1,05 U/mL chiếm tỷ lệ 10,2%. Kết quả này phù hợp với kết quả của tác giả Lâm Xuân Uyên và cộng sự nghiên cứu trên 100 bệnh nhân ĐTĐ týp 2, tỷ lệ anti GAD dương tính là 9 trường hợp, chiếm tỷ lệ 9,0% [6]. Nghiên cứu của tác giả Lê Văn Don tại bệnh viện 108 Hà Nội ghi nhận tỷ lệ anti GAD dương tính ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1 là 96% (48/50) và ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 là 11,93%. Tác giả còn nhận thấy rằng ở những bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có diễn biến phức tạp, đáp ứng điều trị kém thì tỷ lệ kháng thể anti GAD, ICA cao hơn nhóm thông thường một cách điển hình [2]. Điều đó cho thấy, các tự kháng thể này không những là chỉ tiêu phân týp ĐTĐ mà còn là chỉ tiêu có giá trị tiên lượng ĐTĐ. Có nhiều tự kháng thể trong bệnh ĐTĐ, tuy nhiên trong thực tế lâm sàng xét nghiệm anti GAD có giá trị hơn cả. Theo tác giả để chẩn đoán ĐTĐ tự miễn, bao gồm ĐTĐ týp 1 và thể LADA nên có thêm tiêu chuẩn là các tự kháng thể [2].

Nghiên cứu của Barova H. (2004), trên 210 bệnh nhân ĐTĐ ở cộng hòa Czech ghi nhận được

kháng thể anti GAD dương tính chiếm 46% ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1 và anti GAD âm tính với tất cả bệnh nhân ĐTĐ týp 2 [9]. Ghi nhận của tác giả Salah M. E. (2006), ở Mỹ về kháng thể anti GAD và ICA trên 80 bệnh nhân ĐTĐ týp 1, có 21,25% (23/80) trường hợp dương tính với ICA và 6,25% (5/80) trường hợp dương tính với kháng thể anti GAD và tác giả cho rằng đây là yếu tố có nguy cơ cao cho sự phát triển thành ĐTĐ týp 1 [17].

Tỷ lệ kháng thể anti GAD và mối liên quan của nó với một số dấu hiệu tự miễn đã được Becker nghiên cứu từ năm 1988 trên 88 trẻ em mắc bệnh ĐTĐ týp 1. Tác giả kết luận rằng tự kháng thể anti GAD liên quan nhiều đến sự tiến triển của bệnh ĐTĐ týp 1 hơn ICA. Kháng thể này được phát hiện thường xuyên hơn ở những bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh lâu dài, kháng thể này được xem như dấu hiệu để chẩn đoán bệnh [10].

Theo nghiên cứu của Yang L. và cộng sự (2005), theo dõi trong vòng 6 năm, mỗi 6 tháng một lần về chức năng tế bào beta ở 2 nhóm bệnh nhân ĐTĐ tự miễn tiềm ẩn người lớn, một nhóm có anti GAD dương tính và một nhóm anti GAD âm tính (tương ứng với theo dõi ĐTĐ týp 2). Kết quả cho thấy những bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ týp 2 có anti GAD dương tính tế bào đảo tuy sẽ mau suy kiệt hơn và trở nên phụ thuộc vào insulin nhanh hơn so với bệnh nhân ĐTĐ týp 2 âm tính với tự kháng thể này [20].

Tác giả Molo (2013) nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và bài tiết insulin với bệnh ĐTĐ tiềm ẩn tự miễn ở người lớn thể LADA. Nghiên cứu này cũng so sánh những đặc điểm lâm sàng ở những người bệnh ĐTĐ týp 2 có anti GAD âm tính và người lớn khởi phát bệnh ĐTĐ týp 1 cho các đối tượng thể LADA có anti GAD dương tính. Kết quả glucose máu ở bệnh nhân LADA còn tồi tệ hơn bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Cuối cùng bệnh nhân

thể LADA nhanh chóng tiến triển đến điều trị insulin [14]. Việc xác định anti GAD có thể hữu ích cho việc phân loại lâm sàng của bệnh ĐTĐ trong trường hợp không rõ ràng về mặt lâm sàng. Anti GAD dương tính có thể tồn tại trong bất kỳ bệnh nhân ĐTĐ týp 1 với khởi phát ở tuổi trưởng thành và cuối ĐTĐ tự miễn ở người lớn (LADA) nhiều năm sau khi xuất hiện của ĐTĐ. Kết quả của nghiên cứu này còn khẳng định rằng sự hiện diện của anti GAD dương tính phù hợp với việc điều trị sớm bằng insulin [19].

4.2. Tỷ lệ dương tính, nồng độ kháng thể ICA

ICA là kháng thể trên tế bào tiểu đảo và được xem như là công cụ hữu ích để chẩn đoán phân biệt ĐTĐ týp 1 và các thể ĐTĐ khác [15]. Sự hiện diện của ICA chứng tỏ có nguy cơ ĐTĐ, đặc biệt nếu nồng độ ICA cao hoặc xuất hiện cùng với các tự kháng thể khác như anti GAD, IAA. Tương tự anti GAD, kháng thể ICA được phát hiện khoảng 70% đến 80% người bị ĐTĐ týp 1 giai đoạn sớm. Ngoài ra, ICA còn dương tính ngay sau khi bệnh nhân được chẩn đoán là ĐTĐ týp 1, sau 10 năm tỉ lệ này vẫn còn là 50%. Theo nghiên cứu thử nghiệm về phòng chống ĐTĐ, những người không bị ĐTĐ týp 1 nhưng sàng lọc ICA dương tính thì 61% trường hợp có nguy cơ tiến triển thành ĐTĐ týp 1 sau 5 năm và 50% số còn lại thì có nguy cơ sau 10 năm [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 1) có 8 trường hợp dương tính với ICA chiếm tỷ lệ 9,1%. Theo tác giả Lê Văn Don, tỉ lệ ICA dương tính ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1 là 92% và bệnh nhân ĐTĐ týp 2 là 7,95% [2]. Ghi nhận của một số tác giả ngoài nước khác cũng cho thấy tỉ lệ ICA dương tính trên bệnh nhân ĐTĐ týp 1 ở Singapore 41,7%, ở Causasia là 60 - 90% [16]. Có thể nhận thấy rằng tỉ lệ ICA dương tính trên bệnh nhân ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trong và ngoài nước khác trên bệnh nhân đái tháo đường týp 1 và ở týp 2 thì tương đối phù hợp. Sự khác biệt này có thể là do cách lấy mẫu (chúng tôi không phân týp trước đó), cũng có thể là sự khác nhau về vùng địa lý, yếu tố môi trường và yếu tố di truyền trong mỗi chủng tộc.

Ngoài ra, điều khá lý thú ở đây là những trường hợp ICA dương tính trong nghiên cứu của tác giả Lê Văn Don đều dương tính với anti GAD nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi thì những trường hợp ICA dương tính đều không dương tính với anti GAD. Vì đây chỉ là một nghiên cứu mô tả cắt ngang nên chưa thể khẳng định được gì, tuy nhiên cần khuyến cáo phải lưu ý theo dõi những trường hợp ICA dương tính này vì đây cũng là

đái tháo đường tự miễn nên sẽ phụ thuộc insulin trong tương lai. Theo các tác giả Yang L và cộng sự (2005), thì anti GAD dương tính, ICA âm tính là ĐTĐ tự miễn tiềm tàng và trường hợp anti GAD dương tính, ICA dương tính là ĐTĐ tự miễn [20].

Như vậy, kết quả nghiên cứu của các tác giả đều cho rằng cả hai loại tự kháng thể là ICA và anti GAD đều có giá trị tiên lượng sự phụ thuộc insulin ở bệnh nhân ĐTĐ, tuy nhiên kháng thể anti GAD được cho là có giá trị tiên lượng tốt hơn. Anti GAD được xem là dấu ấn miễn dịch chính để chẩn đoán ĐTĐ tự miễn tiềm ẩn ở người trưởng thành. Việc xác định anti GAD, ICA còn hữu ích cho việc phân týp của bệnh ĐTĐ trong trường hợp không rõ ràng về mặt lâm sàng.

4.3. Liên quan giữa nồng độ kháng thể anti GAD, ICA với một số đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi không phát hiện mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa nhóm anti GAD > 1,05 U/mL và anti GAD < 1,00 U/mL cũng như ICA > 1,25 U/mL và ICA < 1,25 U/mL với một số đặc điểm lâm sàng. Tuy nhiên khi phân tích đơn thuần anti GAD dương tính, ICA dương tính với đặc điểm lâm sàng, bảng 3 và 4 cho thấy: 9/9 trường hợp (100%) anti GAD > 1,05 U/mL có triệu chứng tiểu nhiều, sụt cân; 1/9 trường hợp (11,1%) có triệu chứng nhìn mờ. Tương tự 8/8 trường hợp (100%) ICA > 1,25 U/mL có tiểu nhiều, 7/8 trường hợp (87,5%) có nhìn mờ, 5/8 trường hợp (62,5%) có sụt cân. Điều này một lần nữa chứng tỏ sự đặc hiệu của các tự kháng thể anti GAD và ICA trong ĐTĐ.

Theo kết quả nghiên cứu của Bế Thu Hà trên 159 bệnh nhân ở Thái Nguyên (2009), sụt cân chiếm 47,3%, tiểu nhiều chiếm 75,4%, nhìn mờ chiếm 20,1%, còn đặc điểm thay đổi trạng thái tâm thần chiếm tỉ lệ rất cao 79,9% [3]. Có sự khác nhau này là do tác giả Bế thu Hà nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trên bệnh nhân ĐTĐ còn chúng tôi nghiên cứu so với nồng độ kháng thể anti GAD, ICA dương tính trên bệnh nhân ĐTĐ. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có nồng độ ICA > 1,25 U/mL với nhóm nồng độ ICA < 1,25 U/mL về đặc điểm nhìn mờ ($p < 0,01$).

Khi glucose máu tăng cao sẽ thải qua nước tiểu khi đó thận sẽ kéo nước từ trong lòng mạch để pha loãng nước tiểu và làm khối lượng nước tiểu tăng dẫn đến tiểu nhiều. Sụt cân do glucose không đi vào trong tế bào nên bắt buộc cơ thể phải huy động chuyển hóa lipid để sinh năng lượng nên bệnh nhân sụt cân nhanh và rõ rệt [4]. Nhìn mờ là do mất dịch cơ thể làm thấu kính ở mắt xẹp xuống

dẫn đến giảm khả năng điều tiết hay do biến chứng mạch máu ở giai đoạn muộn của bệnh tại nội mô võng mạc.

4.4. Liên quan giữa nồng độ kháng thể anti GAD, ICA với các đặc điểm cận lâm sàng

4.4.1. Liên quan với HbA_{1c}

HbA_{1c} là chỉ số biểu thị glucose trên bề mặt hồng cầu. HbA_{1c} là một chỉ tiêu quan trọng để đánh giá hiệu quả điều trị và là thước đo chất lượng chăm sóc bệnh nhân ĐTĐ. Mặc dù HbA_{1c} có một số lợi thế so với tiêu chuẩn glucose truyền thống, tuy nhiên nó có một số nhược điểm: bệnh về hemoglobin, bệnh thiếu máu, yếu tố tác động hồng cầu nhỏ, nhiễm độc niệu, tăng bilirubin máu và thiếu sắt có thể làm thay đổi kết quả xét nghiệm HbA_{1c} [13].

Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu của chúng tôi áp dụng theo ADA 2014 với glucose máu đói ≥ 126 mg/dL và HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ cho kết quả nồng độ trung bình glucose máu là $215,3 \pm 37,4$ mg/dL và nồng độ trung bình HbA_{1c} là $9,0 \pm 1,4\%$ (không trình bày ở kết quả). So với nghiên cứu của Lê Văn Don [2] là $8,12 \pm 1,68$ thì nồng độ trung bình HbA_{1c} của chúng tôi cao hơn. Điều này có thể lý giải là do trong nghiên cứu của tác giả này thì đa số bệnh nhân đã được điều trị. Bảng 5 và bảng 6 còn cho thấy có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) giữa anti GAD dương tính và ICA dương tính với HbA_{1c}.

4.4.2. Liên quan với Lipid

Sự tăng glucose máu kéo dài dẫn đến rối loạn chuyển hóa, tác động lên hệ thống vi mạch qua nhiều cơ chế khác nhau mà biểu hiện hai vị trí tổn thương đặc hiệu: các vi mạch và các tiểu động mạch tiền mao mạch. Hậu quả của các tổn thương mạch máu này trên lâm sàng là bệnh lý võng mạc, cầu thận, bệnh lý thần kinh và mạch vành được gọi chung là bệnh lý vi mạch do ĐTĐ. Các bệnh lý này tiến triển nặng dần theo thời gian phát hiện bệnh và mức độ nặng của tăng glucose máu. Đây là một biến chứng thường gặp và ảnh hưởng rất lớn đến chất lượng sống của bệnh nhân ĐTĐ [5].

Mức độ cao của cholesterol chủ yếu là LDL-C cao đã được chứng minh có liên quan với sự phát triển xơ vữa động mạch và bệnh tim. Khi nồng độ LDL-C cao, Cholesterol xâm nhập vào màng của thành mạch máu, mạch máu hẹp dần, màng thành mạch cũng trở nên gồ ghề cản trở sự lưu thông của các tế bào máu, các thành phần của máu và các thành phần khác bám vào thành mạch máu nơi gồ ghề, tạo thành các cục máu đông ngày càng lớn hơn, lòng mạch bị thu hẹp dần, cuối cùng làm tắc nghẽn hoàn toàn mạch máu, nếu là mạch vành gây nhồi máu cơ

tim [11], [12], [18]. Nồng độ HDL-C 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 glucose máu ổn định, bệnh nhân ăn uống và luyện tập đúng cách [4], [5].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho tỉ lệ rối loạn lipid máu là 69,3% (61/88). Với ICA dương tính có 5/8 (62,5%) trường hợp rối loạn lipid máu (bảng 5), trong đó rối loạn cholesterol có 1/8 (12,5%), triglyceride có 5/8 (62,5%), LDL -C có 5/8 (62,5%) (bảng 6). Còn anti GAD dương tính có 7/9 (77,8%), rối loạn lipid máu (bảng 5), trong đó rối loạn triglyceride có 7/9 (77,8%), LDL -C có 4/9 (44,4%). Tuy nhiên không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) giữa nồng độ anti GAD, ICA với rối loạn lipid máu.

4.4.3. Liên quan với C-Peptid

Khác với insulin bị phân hủy khi tham gia chuyển hóa đường, C-peptid không bị phân hủy sau khi được tiết vào máu. Do đó định lượng C-peptid trong máu là biện pháp tốt nhất để đánh giá chức năng tế bào beta. Nồng độ C-Peptid được xem như là một dấu chỉ điểm của insulin nội sinh.

Ngoài ra, C-Peptid còn được sử dụng để chẩn đoán phân biệt ĐTĐ týp 1 và 2. Nếu C-Peptid huyết thanh $< 0,32$ nmol/L ($< 3,2$ ng/mL) có thể chẩn đoán ĐTĐ týp 1 do giảm nồng độ insulin nội sinh và chức năng tế bào β với độ đặc hiệu 90%. Nếu C-Peptid $> 1,1$ nmol/L có thể chẩn đoán ĐTĐ týp 2 nồng độ insulin cao nhưng không có độ nhạy với độ đặc hiệu 90%. Tuy nhiên, không thể dựa vào nồng độ C-Peptid để đưa ra những quyết định điều trị vì sẽ dẫn đến những sai lầm nghiêm trọng. Sự phá hủy tế bào beta được xem như là cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ týp 1, dẫn đến nồng độ C-Peptid thấp hoặc không thể định lượng được trong khi đó ĐTĐ týp 2 là do sự đề kháng insulin nên nồng độ C-Peptid sẽ bình thường hoặc tăng cao. Hơn nữa, các tự kháng thể trên tế bào tiểu đảo thường hay xuất hiện trên bệnh nhân ĐTĐ týp 1 hơn là týp 2. Từ đó có thể nhận định rằng những bệnh nhân có tự kháng thể sẽ có nồng độ C-Peptid thấp hơn những bệnh nhân không có tự kháng thể.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân có anti GAD $> 1,05$ U/mL và có nồng độ C-Peptid thấp $< 3,2$ ng/mL, chiếm tỉ lệ cao là 100% (9/9 trường hợp). Còn đối với ICA $> 1,25$ U/mL có nồng độ C-Peptid thấp $< 3,2$ ng/mL là 87,5% (7/8 trường hợp). Có nghĩa là khi nồng độ C-peptid $< 3,2$ ng/mL thì kháng thể anti GAD và ICA dương tính chiếm tỉ lệ khá cao, chứng tỏ có sự suy giảm chức năng tế bào beta.

4.4.4. Liên quan với Insulin

Insulin là một hormone điều chỉnh việc sử dụng glucose của cơ thể. Nồng độ insulin là một chỉ tiêu để phân biệt ĐTĐ týp 1 và týp 2. Đa số bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có nồng độ insulin cao. Mặc dù nồng độ insulin cao nhưng bệnh nhân vẫn mắc ĐTĐ do tình trạng kháng insulin.

Kết quả bảng 5 và 6 trong nghiên cứu của chúng tôi, cho thấy có 7/9 trường hợp (chiếm tỉ lệ 77,8%) anti GAD > 1,05 U/mL với nồng độ insulin < 20 mcrU/mL và 6/8 trường hợp (chiếm tỉ lệ 75%) ICA > 1,25 U/mL với nồng độ insulin < 20 mcrU/mL. Như vậy, đa số trường hợp có các tự kháng thể dương tính thì nồng độ insulin máu giảm. Khi so sánh nồng độ insulin giữa nhóm bệnh nhân ĐTĐ týp 1 và ĐTĐ týp 2 thì tác giả Lê Văn Don cũng nhận thấy rằng nồng độ insulin ở bệnh nhân ĐTĐ týp 1 thấp hơn [2]. Như vậy các tự kháng thể có thể có tác dụng làm giảm nồng độ insulin, C-peptid máu. Xét nghiệm insulin và C-peptid có thể là những chỉ tiêu có giá trị chẩn đoán sớm ĐTĐ thể LADA.

Tóm lại, các tự kháng thể anti GAD, ICA là đặc trưng của bệnh ĐTĐ týp 1. Chúng được phát hiện trước khi khởi phát bệnh và xác định được các dưới nhóm của bệnh nhân ĐTĐ tự miễn tiềm

ẩn ở người lớn. Xét nghiệm về các tự kháng thể ngày càng sẵn có và hỗ trợ rất nhiều cho các bác sĩ lâm sàng. Xét nghiệm kháng thể rất hữu ích trong việc phân týp bệnh ĐTĐ.

5. KẾT LUẬN

Qua kết quả nghiên cứu trên 88 bệnh nhân đái tháo đường, chúng tôi có những kết luận sau:

-Tỉ lệ dương tính với anti GAD, ICA lần lượt là 10,2% và 9,1%. Nồng độ trung bình của anti GAD dương tính và ICA dương tính lần lượt là $1,44 \pm 0,25$ U/mL và $1,44 \pm 0,12$ U/mL. Tỉ lệ dương tính với anti GAD và/hoặc ICA là 19,3%.

- Về liên quan giữa nồng độ anti GAD, ICA với một số đặc điểm lâm sàng chúng tôi chỉ ghi nhận được có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về đặc điểm nhìn mờ giữa nhóm nồng độ ICA > 1,25U/ml với nhóm nồng độ ICA < 1,25U/ml.

-Về đặc điểm cận lâm sàng, không phát hiện được mối liên quan giữa nồng độ của anti GAD, ICA với cholesterol, triglycerid, HDL-C, LDL-C cũng như với C-peptid, insulin. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về HbA_{1c} > 6,5% giữa nhóm anti GAD > 1,05U/ml với nhóm anti GAD < 1,00U/ml cũng như giữa nhóm ICA > 1,25 U/mL với nhóm ICA < 1,25 U/mL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạ Văn Bình (2007), *Bệnh đái tháo đường - Tăng glucose máu*, NXB Y học tr. 18 - 372.
2. Lê Văn Don (2010), *Nghiên một số yếu tố tự miễn dịch ở bệnh nhân đái tháo đường để tiên lượng và định hướng điều trị*, Luận án tiến sỹ y học, Viện 108, Hà Nội, tr. 40 - 60.
3. Bế Thu Hà (2010), *Nghiên cứu thực trạng bệnh đái tháo đường điều trị tại bệnh viện Bắc Cạn*, Luận văn thạc sỹ Y học, Đại học Thái Nguyên, tr. 40 - 60.
4. Nguyễn Thy Khuê (2011), *Sổ tay lâm sàng nội tiết*, NXB tổng hợp Tp.HCM, tr. 7 - 25.
5. Nguyễn Hải Thủy (2009), *Bệnh tim mạch trong đái tháo đường*, NXB Đại học Huế, tr. 29 - 241.
6. Lâm Xuân Uyên và cộng sự (2010), “102 kháng thể kháng GAD và nồng độ C-Peptide trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mới chẩn đoán”. *Y học tp.Hồ Chí Minh*, 14, (2), tr. 558 - 564.
7. Achenbach P., et al (2004), “Stratification of type 1 diabetes risk on the basis of islet autoantibody characteristics”, *Diabetes*, 53 (2), pp. 384 - 92.
8. ADA (2014), “Standards of medical care in Diabetes-2014”, *Diabetes Care*, 37 (1), S14-80.
9. Barova H., et al (2004), “Anti GAD positive patients with type 1 diabetes mellitus have higher prevalence of autoimmune thyroiditis than anti GAD negative patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus”, *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*, 53 (3), pp. 279 - 86.
10. Becker F., et al (1988), “Islet cell (ICA), insulin (IAA) and other autoantibodies in type I diabetic patients and their families: prevalence and clinical correlation”, *Verh Dtsch Ges Inn Med*, 94, pp. 1 - 6.
11. Eliasson B., et al (2013), “LDL-cholesterol versus non-HDL-to-HDL-cholesterol ratio and risk for coronary heart disease in type 2 diabetes”, *European journal of preventive cardiology*, pp. 17 - 87.
12. Fujihara K., et al (2013), “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), pp. 452 - 64.
13. Herman W. H., Cohen R. M. (2012), “Racial and ethnic differences in the relationship between HbA_{1c} and blood glucose: implications for the diagnosis of diabetes”, *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (4), pp. 1067 - 72.
14. Mollo A., 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*, pp. 446 - 51.

15. Okada H., et al (2013), "Visit-to-visit blood pressure variability is a novel risk factor for the development and progression of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 36 (7), pp. 1908 - 12.
16. Porksen S., et al (2010), "Disease progression and search for monogenic diabetes among children with new onset type 1 diabetes negative for ICA, GAD and IA-2 Antibodies", *BMC Endocr Disord*, 10, pp. 16.
17. Salah M. E. et al (2006), "Prevalence of diabetes-associated Antibodies and Impaired insulin response to glucose in first degree relatives of diabetic patients", *Journal of Medical Sciences*, 6, pp. 139 - 48.
18. Sanchez-Quesada J. L., et al (2013), "Impact of the LDL subfraction phenotype on Lp-PLA2 distribution, LDL modification and HDL composition in type 2 diabetes", *Cardiovasc Diabetol*, 12, pp. 112.
19. Weber P., et al (2011), "GAD antibodies in T1D and LADA--relations to age, BMI, c-peptide, IA-2 and HLA-DRB1*03 and DRB1*04 alleles". *Adv Gerontol*, 24 (2), pp.312-8.
20. Yang L., et al (2005), "Six-year follow-up of pancreatic beta cell function in adults with latent autoimmune diabetes", *World J Gastroenterol*, 11 (19), pp. 2900 - 5.