

NGHIÊN CỨU TÌNH TRẠNG GAN NHIỄM MỠ VÀ NỒNG ĐỘ LIPID MÁU Ở TRẺ THỪA CÂN-BÉO PHÌ TẠI TRUNG TÂM NHỊ BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Trần Thị Ngọc Vân¹, Nguyễn Thị Cự¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay, béo phì trẻ em đang là vấn đề sức khỏe ưu tiên thứ 2 trong công tác phòng chống các bệnh tại các nước Châu Á. Ở Việt Nam, béo phì ở trẻ em tuy đã được báo động nhưng vẫn chưa được quan tâm đúng mức bởi gia đình và nhân viên y tế. Các công trình nghiên cứu về béo phì và các vấn đề liên quan đến béo phì ở người lớn tương đối nhiều nhưng các nghiên cứu về vấn đề này ở trẻ em còn ít. Có bằng chứng cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa béo phì với rối loạn lipid máu và gan nhiễm mỡ ở trẻ em mà chính những rối loạn đó làm ảnh hưởng đến sức khỏe, sự phát triển thậm chí là tính mạng của trẻ em [7].

Mục tiêu: khảo sát nồng độ lipid máu và tình trạng gan nhiễm mỡ ở trẻ bị thừa cân- béo phì.

Đối tượng và PPNC: Đối tượng gồm 40 trẻ thừa cân- béo phì (TC – BP) từ 2 đến 15 tuổi đến khám tại Trung tâm Nhi BVTW Huế từ 5/2011 đến 6/2012. PPNC: mô tả cắt ngang. Trẻ trong nghiên cứu sẽ được làm xét nghiệm Lipid máu và siêu âm gan để đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ.

Kết quả: Có sự biến đổi về nồng độ ở tất cả các chỉ số Lipid máu ở trẻ TC-BP so với nhóm chứng. 37,5% trẻ có tăng cholesterol máu; 50% trẻ tăng triglycerid (TG), 25% trẻ giảm nồng độ HDL-C máu; 17,5% trẻ TC - BP trong nghiên cứu có tăng nồng độ LDL-C máu. Tình trạng gan nhiễm mỡ (GNM) chiếm 40% trẻ TC-BP. Chủ yếu là GNM độ I (chiếm 81,3%). Tỷ lệ GNM tăng lên dần theo tuổi tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Có sự liên quan nồng độ TG máu và cholesterol máu và tình trạng gan nhiễm mỡ.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy có sự rối loạn nồng độ lipid máu và tình trạng gan nhiễm mỡ và có mối liên quan nồng độ TG máu và cholesterol máu với tình trạng gan nhiễm mỡ ở trẻ TC-BP.

Từ khóa: thừa cân-béo phì, gan nhiễm mỡ, rối loạn lipid máu

ABSTRACT

STUDY THE STATUS OF FATTY LIVER AND BLOOD LIPID CONCENTRATIONS IN OVERWEIGHT-OBESE CHILDREN 2-15 YEARS OLD AT PEDIATRICS CENTER, HUE CENTRAL HOSPITAL

Tran Thi Ngoc Van¹, Nguyen Thi Cu¹

Background: Currently, obesity in children is the 2nd most prioritized health problem in the prevention of diseases in Asian countries. In Vietnam, obesity in children was alarming but not widely appreciated by

1. Trường ĐHYD Huế

- Ngày nhận bài (received): 12/3/2013; Ngày phản biện (revised): 16/12/2013;

Ngày đăng bài (Accepted): 18/12/2013

- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS Trần Thừa Nguyên

- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Cự

- Email: binhcu@yahoo.com

Nghiên cứu tình trạng gan nhiễm mỡ và nồng độ lipid máu ở trẻ...

the family and medical staff. The researchs on obesity and obesity-related problems in adults are relatively better-investigated but in children they are much fewer and rather sporadic. There is evidence that there is a close association between obesity and dyslipidemia and fatty liver in children; such disorders affect health, the development and even the lives of children.

Objective: to evaluate blood lipid levels and fatty liver of overweight-obese children.

Subjects and Methods: 40 overweight- obese children from 2 to 15 years olds were consulted at the Pediatrics Center of Hue Central Hospital from May 2011 to June 2012. Total number of patients was chosen as 40 children. Method: descriptive cross-sectional study. Children in the study were tested for the concentration of serum lipids and liver ultrasound to evaluate the status of fatty liver.

Results: There is a change in concentration of all lipid indices in overweight-obese compared to the control group. 37.5% of children with hypercholesterolemia; 50% of children with increased serum triglycerides, 25% of children with low serum levels of HDL-C; 17.5% of children with elevated serum LDL-C levels. 40% of children with fatty liver condition, mainly steatosis grade I (81.3%). Fatty liver ratio increased gradually with age but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There is an association between blood levels of triglycerides, cholesterol and fatty liver.

Conclusion: The study showed disturbances in serum lipid concentrations and fatty liver in overweight-obese children, and a correlation between serum levels of triglycerides, cholesterol with fatty liver status.

Keywords: overweight-obesity, Fatty liver, disturbances serum lipids

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Béo phì trẻ em hiện nay đã trở thành vấn đề sức khỏe ưu tiên thứ 2 trong công tác phòng chống các bệnh tại các nước Châu Á và đang được xem như là một thách thức lớn đối với dinh dưỡng, sức khỏe của thế giới thế kỷ 21. Ở Việt Nam, béo phì ở trẻ em tuy đã được báo động nhưng vẫn chưa được quan tâm đúng mức bởi gia đình và nhân viên y tế. Các công trình nghiên cứu về béo phì và các vấn đề liên quan đến béo phì ở người lớn tương đối nhiều nhưng các nghiên cứu về vấn đề này ở trẻ em còn ít, lẻ tẻ. Có bằng chứng cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa béo phì với rối loạn lipid máu ở trẻ em mà chính những rối loạn đó làm ảnh hưởng đến sức khỏe, sự phát triển thậm chí là tính mạng của trẻ em [7].

Mục tiêu: 1. Khảo sát nồng độ lipid máu và mức độ gan nhiễm mỡ ở trẻ từ 2 đến 15 tuổi thừa cân - béo phì tại Khoa Nhi BVTW Huế; 2. Tìm hiểu mối liên quan giữa tình trạng rối loạn lipid máu, gan nhiễm mỡ và mức độ thừa cân - béo phì.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng: 40 trẻ thừa cân-béo phì (TC – BP) từ 2 đến 15 tuổi đến khám tại trung tâm Nhi bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian khoảng từ tháng 5 năm 2011 đến tháng 6 năm 2012.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang.

Tiêu chuẩn mẫu: Trẻ TC - BP đơn thuần từ 2 đến 15 tuổi. Không có bệnh lý làm ảnh hưởng đến lipid máu và gan nhiễm mỡ.

Tiêu chuẩn chẩn đoán TC - BP và phân mức độ của TC – BP: Dựa theo phân loại của WHO với quần thể tham chiếu theo Chuẩn tăng trưởng của WHO 2007 [11].

Chẩn đoán độ nặng của TC - BP:

- $95^{th} > BMI \geq 85^{th}$: thừa cân
- $99^{th} > BMI \geq 95^{th}$: béo phì mức độ trung bình
- $BMI \geq 99^{th}$: béo phì nặng

Tiêu chuẩn loại trừ: - Những trẻ có bệnh lý khác như hội chứng thận hư, xơ gan cổ chướng, hội chứng Cushing, bệnh gan bẩm sinh, di truyền, viêm gan do vi khuẩn, vi rút.

- Trẻ có rối loạn lipid máu do dùng thuốc trước đó: động kinh, bệnh tim mạch, thuốc ức chế miễn dịch, cortisonc...

Kỹ thuật: Trẻ được khám lâm sàng, làm xét nghiệm lipid máu và làm siêu âm gan để đánh giá tình trạng gan nhiễm mỡ. Đánh giá rối loạn lipid máu bằng cách so sánh với lipid máu của nhóm chứng là những trẻ bình thường. Đánh giá mức độ gan nhiễm mỡ trên siêu âm dựa theo Hagen - Anseret [3].

III. KẾT QUẢ

3.1. Đánh giá sự biến đổi lipid máu ở trẻ thừa cân - béo phì

Bảng 3.1: Phân bố nồng độ trung bình Cholesterol máu của trẻ TC - BP và nhóm chứng theo tuổi

Tuổi	Nồng độ trung bình CT trẻ TC - BP		Nồng độ trung bình CT nhóm chứng		p
	n	(x±SD) mmol/l	n	(x±SD) mmol/l	
< 6	10	4,40 ± 1,01	10	3,27 ± 0,78	< 0,05
6 - 10	17	4,36 ± 0,83	17	3,63 ± 0,57	< 0,05
> 10 - 15	13	4,89 ± 0,79	13	3,98 ± 0,63	< 0,01
Chung	40	4,55 ± 0,87	40	3,65 ± 0,68	< 0,05

Bảng 3.2: Nồng độ trung bình Triglycerid máu của nhóm TC - BP và nhóm chứng theo tuổi

Tuổi	Nồng độ trung bình TG nhóm TC - BP		Nồng độ trung bình TG nhóm chứng		p
	n	(x±SD) mmol/l	n	(x±SD) mmol/l	
< 6	10	2,40 ± 1,53	10	1,38 ± 0,47	>0,05
6 - 10	17	2,46 ± 1,27	17	1,46 ± 0,58	<0,01
> 10 - 15	13	3,09 ± 0,98	13	1,78 ± 0,32	<0,01
Chung	40	2,66 ± 1,26	40	1,55 ± 0,50	<0,01

Bảng 3.3: Nồng độ trung bình HDL máu của nhóm TC - BP và nhóm chứng theo tuổi

Tuổi	Nồng độ trung bình HDL-C nhóm TC - BP		Nồng độ trung bình HDL-C nhóm chứng		p
	n	(X±SD) mmol/l	n	(X±SD) mmol/l	
< 6	10	1,15 ± 0,34	10	1,29 ± 0,24	>0,05
6 - 10	17	1,17 ± 0,19	17	1,45 ± 0,23	<0,01
> 10 - 15	13	1,20 ± 0,37	13	1,57 ± 0,23	<0,05
Chung	40	1,18 ± 0,29	40	1,44 ± 0,23	<0,01

Bảng 3.4: Nồng độ trung bình LDL-C máu của nhóm TC - BP và nhóm chứng

Tuổi	Nồng độ trung bình LDL-C nhóm TC - BP		Nồng độ trung bình LDL-C nhóm chứng		p
	n	(x±SD) mmol/l	n	(x±SD) mmol/l	
< 6	10	2,26 ± 0,98	10	1,76 ± 0,53	>0,05
6 - 10	17	2,16 ± 0,84	17	1,87 ± 0,54	
> 10 - 15	13	2,34 ± 0,72	13	1,89 ± 0,55	
Chung	40	2,25 ± 0,82	40	1,85 ± 0,54	

Nghiên cứu tình trạng gan nhiễm mỡ và nồng độ lipid máu ở trẻ...

Bảng 3.5: Tần suất rối loạn các thành phần lipid máu ở trẻ thừa cân-béo phì theo tuổi

Tuổi	Tăng Cholesterol		Tăng Triglycerid máu		Giảm HDL		Tăng LDL-C máu	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 6 (n = 10)	2	20,0	4	40,0	2	20,0	2	20,0
6 - 10 (n = 17)	7	41,2	5	29,4	3	17,6	3	17,6
>10 - 15 (n = 13)	6	46,2	11	84,6	5	38,5	2	15,4
p	>0,05		< 0,05		>0,05		>0,05	
Chung (n = 40)	15	37,5	20	50,0	10	25,0	7	17,5

3.2. Tình trạng gan nhiễm mỡ ở trẻ thừa cân-béo phì

Bảng 3.6: Tỷ lệ các mức độ gan nhiễm mỡ (GNM)

	Phân độ gan nhiễm mỡ			Tổng
	Độ I	Độ II	Độ III	
n	13	2	1	16
%	81,3	12,5	6,2	100,0

Bảng 3.7: Phân bố GNM theo một số chỉ số lâm sàng

Chỉ số lâm sàng		GNM		p
		n	%	
Tuổi	< 6 (n = 10)	3	30,0	> 0,05
	6 - 10 (n = 17)	7	41,2	
	>10 -15 (n = 13)	6	46,2	
Giới	Nam (n = 32)	12	37,5	> 0,05
	Nữ (n= 8)	4	50,0	
Mức độ TC-BP	Nhóm TC (n = 4)	1	25	> 0,05
	Nhóm BP (n = 36)	15	41,7	
Kiểu béo phì	Trung tâm (n = 10)	6	60	> 0,05
	Ngoại biên (n = 30)	10	33,3	

3.3. Mối liên quan giữa tình trạng gan nhiễm mỡ và lipid máu ở trẻ thừa cân-béo phì 2-15 tuổi

Bảng 3.8: Nồng độ trung bình của các chỉ số lipid máu của nhóm có và không có GNM

Thông số	Nồng độ trung bình các chỉ số lipid máu (X ± SD mmol/l)		p
	Nhóm có GNM	Nhóm không có GNM	
CT	4,96 ± 0,91	4,29 ± 0,75	< 0,05
TG	3,29 ± 1,47	2,25 ± 0,95	< 0,05
LDL-C	2,48 ± 0,96	2,10 ± 0,70	>0,05
HDL-C	1,16 ± 0,25	1,19 ± 0,32	>0,05

Bảng 3.9: Liên quan giữa tình trạng gan nhiễm mỡ và rối loạn lipid máu

	Gan nhiễm mỡ	
	Có	Không
Tăng choleserol máu	8	7
Tăng TG	12	8
Giảm HDL-C	5	5
Tăng LDL-C	5	2

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sự biến đổi Lipid máu ở trẻ thừa cân-béo phì

Hiện nay ở Việt Nam, chưa có một tiêu chuẩn nào dành cho việc chẩn đoán rối loạn lipid máu ở trẻ em. Một số trường hợp người ta sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn lipid máu ở trẻ em theo Nelson 2007, nhưng tiêu chuẩn này dành cho người nước ngoài do đó kết quả nghiên cứu có thể bị ảnh hưởng vì vậy chúng tôi quyết định lấy lipid của nhóm chứng để so sánh.

Sự biến đổi thành phần cholesterol máu: Cholesterol là thành tố chủ yếu của màng tế bào và cũng là yếu tố chính để tổng hợp các nội tố như glucocorticoid, aldoseron và acid mật. Ngoài ra cholesterol còn là nguyên liệu để tổng hợp nên vitamin D₃ trong cơ thể. Như vậy Lipid có vai trò rất quan trọng đối với cơ thể, tuy nhiên chúng chỉ có lợi khi ở trong cơ thể với một lượng thích hợp, nếu bị rối loạn các thành phần này sẽ gây ra những hậu quả xấu. Những nghiên cứu cho thấy khi hàm lượng cholesterol trong máu quá cao thì sẽ tích đọng lại trên thành động mạch vành và dẫn đến bệnh xơ vữa động mạch vành với nhiều biến chứng. Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự biến đổi rõ rệt thành phần cholesterol máu ở trẻ TC-BP. 37,5% trẻ trong nghiên cứu có tăng nồng độ cholesterol máu, không có sự khác biệt về sự rối loạn này theo các lứa tuổi (bảng 3.5). Nồng độ trung bình cholesterol ở trẻ TC – BP là 4,55 ± 0,87 mmol/l, so với nhóm chứng 3,65 ± 0,68 mmol/l (bảng 3.1). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự của một số tác giả khác [4],[5].

Sự biến đổi thành phần triglycerid máu:

Triglyceride cũng là một dạng chất béo có trong máu, tích tụ phần lớn ở các mô mỡ, có vai trò là nguồn năng lượng dự trữ cho các hoạt động của cơ thể. Tuy nhiên, nếu hàm lượng triglycerid trong cơ thể cao mà HDL-C thấp hoặc LDL-C cao thì cũng có thể gây tổn hại không nhỏ cho sức khoẻ. Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng tăng TG là yếu tố nguy cơ độc lập của xơ vữa động mạch, tác động xấu đến bệnh mạch vành, vì vậy sự phát hiện rối loạn TG máu và tăng TG ở bệnh nhân béo phì có ý nghĩa trong việc phòng ngừa các tai biến tim mạch [10]. Kết quả bảng 3.2 và 3.5 cho thấy nồng độ trung bình triglycerid ở nhóm trẻ TC-BP cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ở tất cả các lứa tuổi ngoại trừ ở nhóm trẻ < 6 tuổi. 50% trẻ TC-BP trong nghiên cứu có tăng triglycerid máu. Nồng độ trung bình triglycerid ở trẻ TC – BP là 2,66 ± 1,26 mmol/L, nhóm chứng là 1,55 ± 0,50 mmol/L. Theo nghiên cứu của Hoàng Thị Tín nồng độ trung bình triglycerid là 1,83 ± 1,29 mmol [4], của Bùi Hùng Việt nồng độ trung bình triglycerid là 2,0±0,6 mmol/l [5]. Như vậy nồng độ trung bình triglycerid trong kết quả của chúng tôi hơi cao hơn các tác giả khác, ngay cả nồng độ trung bình triglycerid của nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn so với của Nelson. Phải chăng do chế độ ăn của các vùng khác nhau dẫn đến nồng độ triglycerid máu khác nhau, điều này cần nghiên cứu thêm. Tỷ lệ tăng TG trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả khác trong nước (Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa: 72,9% [2], nghiên cứu của Hoàng Thị Tín là 67,7% [4], Bùi Hùng Việt tỷ lệ này là 88% [5]) nhưng lại cao hơn một số nghiên

cứu tại nước ngoài. Điều này có lẽ do tập quán ăn uống của đối tượng nghiên cứu khác nhau cũng như sử dụng tiêu chí đánh giá khác nhau.

Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL): được coi là loại cholesterol “có lợi”. Kết quả bảng 3.5 cho thấy: 25% trẻ TC-BP trong nghiên cứu có giảm nồng độ HDL-C máu. Kết quả của chúng tôi tương đương với các tác giả khác [2], [4], [5].

LDL-C được gọi là cholesterol “có hại” do tích tụ nhiều ở động mạch, góp phần trong việc hình thành các mảng xơ vữa động mạch khiến động mạch ngày càng hẹp đi, cản trở tuần hoàn máu, dễ dẫn đến các bệnh lý tim mạch cũng như nhiều biến chứng khác. Hạ thấp nồng độ LDL-C trong máu là mục đích chủ yếu của các phương pháp điều trị tăng cholesterol máu. Nếu nồng độ LDL-C trong máu cao (>100mg/dl) sẽ làm tăng nguy cơ mắc các bệnh mạch vành, bệnh mạch máu ngoại biên và đột quỵ.

Kết quả bảng 3.4 và 3.5 cho thấy 17,9% trẻ TC-BP trong nghiên cứu có tăng nồng độ LDL-C máu. Không có sự khác biệt về tần suất tăng LDL-C theo lứa tuổi trẻ bị TC-BP ($p>0,05$). Nồng độ trung bình của LDL-C trẻ TC- BP trong nghiên cứu là $2,25 \pm 0,82$ mmol/l. Không có sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ trung bình của LDL-C theo lứa tuổi ($p>0,05$).

Như vậy trẻ trong nghiên cứu của chúng tôi có sự rối loạn cả bốn chỉ số lipid máu, đó là một chỉ điểm xấu cho tiên lượng sau này: nguy cơ hội chứng chuyển hoá, biến chứng tim mạch. Vì vậy cần phải có kế hoạch tầm soát điều trị ngay cho trẻ.

4.2. Tình trạng gan nhiễm mỡ ở trẻ thừa cân-béo phì

Thường quá trình nhiễm mỡ xuất hiện khoảng 3 tuần sau khi tác động của bệnh nguyên và có thể biến mất khoảng 6 ngày với chế độ điều trị tốt. Nếu không phát hiện và không điều trị thì từ gan nhiễm mỡ đơn thuần có thể diễn tiến tới viêm gan mỡ, xơ gan và ung thư gan [3], [5]. Kết quả của chúng tôi cho thấy đa số trẻ bị gan nhiễm mỡ ở mức độ nhẹ nhưng cũng đã xuất hiện GNM độ II, III ở trẻ TC-BP. Vì vậy việc tầm soát GNM ở trẻ TC-BP là rất cần thiết để phát hiện kịp thời và có biện pháp điều trị càng sớm càng tốt.

Tuy sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê (có thể do số mẫu còn nhỏ) nhưng kết quả cũng cho thấy tình trạng gan nhiễm mỡ gặp tần suất cao hơn ở trẻ bị béo phì so với trẻ thừa cân. Vì vậy cần chú ý tầm soát tình trạng GNM ngay khi trẻ chỉ mới bị thừa cân và đưa ra biện pháp điều trị càng sớm càng tốt. Kết quả cũng cho thấy những trẻ có kiểu béo phì trung tâm có tỷ lệ bị gan nhiễm mỡ cao hơn nhóm trẻ béo ngoại vi. Điều này cũng đã được đề cập trong y văn.

Mặc dù tỷ số WRH chưa được xác định cho trẻ em nhưng theo nhiều nghiên cứu cho thấy khi trẻ có tỷ số WRH càng cao thì nguy cơ bị GNM càng tăng. Ở người lớn, dạng BP liên quan đến mức độ nặng của GNM, BPTT là yếu tố nguy cơ của GNM [6], [9]. Trong nghiên cứu của Ajay Duseja có 92% trường hợp gan nhiễm mỡ bị béo phì trung tâm [6].

Nghiên cứu ở người lớn của Bùi Thị Hoa ghi nhận gan nhiễm mỡ gặp nhiều ở bệnh nhân béo phì dạng nam, trong đó vòng bụng trung bình ở bệnh nhân nam là $94,92 \pm 6,47$ cm, và bệnh nhân nữ là $91,54 \pm 8,96$ cm [1].

4.3. Mối liên quan giữa tình trạng gan nhiễm mỡ và các chỉ số lipid máu

Kết quả nghiên cứu cho thấy có sự tăng cao rõ rệt nồng độ TG máu và Cholesterol máu ở trẻ có gan nhiễm mỡ (bảng 3.8). Theo nghiên cứu của G. Perseghin [8] cho thấy có mối liên quan giữa tình trạng tăng TG máu và gan nhiễm mỡ. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự ghi nhận của một số tác giả khác [1], [4], [8].

Mặc dù cơ chế gây gan nhiễm mỡ ở trẻ TC-BP vẫn chưa được biết một cách đầy đủ nhưng nhiều tài liệu đã cho thấy có mối liên quan giữa tăng TG và gan nhiễm mỡ. Gan nhiễm mỡ là một quá trình tích tụ TG dưới dạng những hạt vi mỡ trong tế bào gan.

V. KẾT LUẬN

5.1. Sự biến đổi lipid máu và tình trạng gan nhiễm mỡ ở trẻ TC- BP

5.1.1. Sự biến đổi Lipid máu:

- 37,5% trẻ TC- BP trong nghiên cứu có tăng cholesterol máu. Có sự tăng một cách rõ rệt nồng độ cholesterol máu ở trẻ thừa cân - béo phì ở tất cả các

Bệnh viện Trung ương Huế

nhóm tuổi so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

- 50% trẻ TC- BP trong nghiên cứu có tăng TG. Nồng độ trung bình triglycerid ở nhóm trẻ TC-BP cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ở tất cả các lứa tuổi ngoại trừ ở nhóm trẻ < 6 tuổi.

- 25 % trẻ TC- BP trong nghiên cứu có giảm nồng độ HDL-C máu. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nồng độ HDL-CT ở trẻ TC- BP so với nhóm chứng ($p < 0,01$), đặc biệt ở trẻ ≥ 6 tuổi.

- 17,5% trẻ TC- BP trong nghiên cứu có tăng nồng độ LDL-C máu.

5.1.2. Tình trạng gan nhiễm mỡ ở trẻ thừa cân-béo phì

- 40% trẻ TC-BP có tình trạng gan nhiễm mỡ. Chủ yếu là GNM độ I (chiếm 81,3%). Chỉ có 1 trường hợp có tình trạng GNM độ 3 (6,2%). Tỷ lệ GNM tăng lên dần theo tuổi tuy nhiên sự khác biệt

không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

- Tình trạng GNM tăng theo mức độ thừa cân-béo phì: 41,7% trẻ béo phì có tình trạng gan nhiễm mỡ, nhiều hơn so với trẻ thừa cân (25%), tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

- 60% trẻ béo phì trung tâm có tình trạng gan nhiễm mỡ, cao hơn so với trẻ béo phì ngoại vi (33,3%) tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

5.2. Liên quan tình trạng gan nhiễm mỡ và lipid máu

- Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ trung bình các chỉ số CT và TG máu giữa 2 nhóm có GNM và không có GNM ở trẻ TC - BP.

- Không có sự khác biệt về nồng độ trung bình các chỉ số LDL-C và HDL-C máu giữa 2 nhóm có GNM và không có GNM ở trẻ TC - BP.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Thị Thu Hoa (2007), *Nghiên cứu bilan lipid ở bệnh nhân gan nhiễm mỡ phát hiện qua siêu âm*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y - Dược Huế.

2. Nguyễn Thị Hoa (2010), *Đặc điểm bệnh nhân béo phì và hiệu quả điều trị béo phì tại khoa Dinh dưỡng bệnh viện Nhi Đồng I (1998-2008)*, TC.DD & TP 6 (3+4), tr. 127-129

3. Nguyễn Phước Bảo Quân (2006), *Siêu âm bụng tổng quát*, Nhà xuất bản Y học, tr.115-147.

4. Hoàng Thị Tín (2006), *Đặc điểm của trẻ thừa cân - béo phì, siêu âm có gan nhiễm mỡ tại khoa Dinh dưỡng Bệnh viện Nhi Đồng I - Năm 2005 - 2006*, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh.

5. Bùi Hùng Việt (2010), *Nghiên cứu những biến đổi hình thái và chức năng thất trái ở trẻ em 5 - 15 tuổi thừa cân - béo phì tại bệnh viện Nhi đồng Cần Thơ*, Luận án chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y - Dược Huế.

6. Ajay Duseja, R Murlidharan, A Bhansali, Sunil Sharma, Ashim Das et al (2004), *Assessment of insulin resistance and effect of metformin in nonalcoholic steahepatitis - a premilinari report*, Indian Journal of Gastroentorology, 23 (1), pp. 12-15.

7. Ting Fei Ho, FRCP Edin (2009), *Cardiovascular Risks Associated With Obesity in children and adolescents*, Ann Acad Med Singapore 2009

8. G. Pereghin, R. Bonfanti, S. Magni, G. Lattuada, F. De Cobelli et al (2006), *Insulin resistance and whole body energy homeostasis in obese adolescents with fatty liver disease*, Am J Physiol Endocrino Metab, 9 (1), pp. 1-2.

9. F. Peres - Aguilar, S. Benllooch, M. Berenguer, J. Berenguer (2004), *Nonalcoholic steatohepatitis: Physiopathological, clinical and therapeutic implication*, Revista Espanola Enfemedades Digestivas, Aran Ediciones, S.L, 96(9), pp 628 - 684.

10. Sarah E. Barlow and the Expert Committee (2007), "Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report", *PEDIATRICS*, 120 Supplement December 2007, pp. S164-S192 (doi:10.1542/peds.2007-2329C).

11. WHO (2007), *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*, WHO technical Report Series 894 Geneva

CHẨN ĐOÁN THIẾU ALPHA 1 ANTITRYPSIN Ở TRẺ BỊ BỆNH GAN

Hoàng Thu Hà¹, Nguyễn Gia Khánh²

TÓM TẮT

Thiếu Alpha-1-antitrypsin (A1AT) là một rối loạn về di truyền, do đột biến gen mã hóa tổng hợp protein tạo ra những biến thể A1AT bất thường có khả năng gây bệnh tại gan, phổi và một số cơ quan khác. Trên thế giới thiếu A1AT là một trong những nguyên nhân di truyền hay gặp gây bệnh gan ở trẻ em. Tại Việt Nam có rất ít nghiên cứu về A1AT.

Mục tiêu: Đề tài được thực hiện để bước đầu tìm hiểu về tình hình thiếu A1AT ở trẻ bị bệnh gan.

Phương pháp: Phát hiện biến thể thiếu hụt A1AT bằng kỹ thuật miễn dịch độ đục định lượng nồng độ A1AT. Xác định kiểu hình bằng phương pháp điện di hội tụ đẳng điện. Xác định đột biến bằng kỹ thuật giải trình tự trên máy tự động, so sánh kết quả với trình tự gen A1AT gốc.

Kết quả: Trong 130 trẻ bị bệnh gan, đồng hợp tử biến thể PI*MM gặp nhiều nhất (95,4%), 3,1% bệnh nhân có kiểu gen PI*MXchristchurch, đặc biệt 2,3% bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử biến thể thiếu hụt hiếm gặp trên thế giới PI*MZbristol.

Kết luận: Phát hiện được những trường hợp đầu tiên có biến thể thiếu hụt A1AT cho thấy sự cần thiết phải áp dụng thường qui các kỹ thuật chẩn đoán thiếu A1AT, góp phần chẩn đoán nguyên nhân bệnh gan ở trẻ em.

Từ khóa: Alpha-1-antitrypsin, trẻ bị bệnh gan

ABSTRACT

DIAGNOSIS OF ALPHA 1 ANTITRYPSIN DEFICIENCY IN CHILDREN WITH LIVER DISEASE

Hoang Thu Ha¹, Nguyen Gia Khanh²

Deficit Alpha-1-antitrypsin (A1AT) is a hereditary disorder which results from mutations in the SERPINA1 gene. Such gene mutations can result in the production of abnormal form of the A1AT variants. People with A1AT deficiency may increase the risk of COPD, liver disease, and several other conditions. A1AT deficiency is recognized globally as a common genetic cause of liver disease in children. The importance of A1AT deficiency in Viet Nam is unclear.

Objective: to determine the A1AT deficiency in pediatric patients with liver diseases.

Methods: A1AT levels were determined by immunoturbidimetry. Phenotype analysis of A1AT was performed by isoelectric focusing. Genotype analyses to determine A1AT mutations were performed by direct sequencing.

1. BV Saint Paul, Hà Nội
2. BV Nhi Trung ương

- Ngày nhận bài (received): 04/5/2013; Ngày phản biện (revised): 16/12/2013;
Ngày đăng bài (Accepted): 18/12/2013
- Người phản biện: TS. Phạm Hoàng Hưng; TS. Trần Kiên Hào
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Gia Khánh
- Email: Nguyengiakhanh1945@gmail.com

Results: Among the 130 patients enrolled, results revealed that 95.4% were homozygous for the M allele; 3.1% were identified as the heterozygous PI*MXchristchurch; 2.3% patients had a rare variant of A1AT named Zbristol.

Conclusions: These are the first two cases of a rare A1AT deficiency allele to be found in Viet Nam clearly inferring that the laboratory diagnosis of A1AT deficiency including A1AT concentration determination and phenotype and genotype testing should form part of the routine differential diagnosis of pediatric liver disease of indeterminate etiology in Vietnamese patients.

Key words: Alpha-1-antitrypsin, pediatric patients with liver diseases.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thiếu Alpha-1-antitrypsin (A1AT) là một rối loạn về di truyền, do đột biến gen mã hóa tổng hợp protein tạo ra những biến thể A1AT bất thường gây ra. Đến nay đã xác định được hơn 30 biến thể bất thường trong đó biến thể gây bệnh điển hình nhất ở người da trắng là PI-Z và PI-S. Các protein bất thường kết dính với nhau tồn ú trong tế bào làm tổn thương gan. Đồng thời các protein có chức năng ức chế protease này không được đưa vào máu làm lượng A1AT trong máu giảm, dẫn đến mất cân bằng hệ thống protease – protease inhibitor trong cơ thể, gây tổn thương phổi và một số bệnh lý khác [3].

Đặc điểm của tổn thương gan do thiếu A1AT là triệu chứng phong phú, không đặc hiệu và khó chẩn đoán. Tổn thương gan thường âm ỉ kéo dài không có triệu chứng cho đến khi xuất hiện xơ gan nhưng đôi khi cũng diễn biến rầm rộ, ồ ạt và nhanh chóng làm bệnh nhân suy gan và tử vong. Bệnh gan do thiếu A1AT có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi từ trẻ nhỏ (sơ sinh) đến người trưởng thành. Các biểu hiện lâm sàng hay gặp của tổn thương gan do thiếu A1AT là viêm gan gây vàng da ú mật ở trẻ nhỏ, xơ gan và ung thư tế bào gan. Bệnh nhân thiếu A1AT cũng có thể bị viêm gan mạn tính, hoặc không có triệu chứng gì ngoài gan to, hoặc tình cờ xét nghiệm thấy tăng AST, ALT. Viêm gan gây vàng da ú mật (còn gọi là viêm gan sơ sinh, ú mật sơ sinh) xuất hiện sớm ở trẻ nhỏ từ 1-2 tháng tuổi.

Ở các nước phương Tây, thiếu A1AT cùng với teo mật bẩm sinh là các nguyên nhân hàng đầu gây vàng da ú mật ở lứa tuổi sơ sinh đến 6 tháng. Hai nguyên nhân này khó phân biệt được về lâm sàng và có hướng xử trí khác nhau. Trẻ bị teo mật bẩm

sinh cần được phẫu thuật Kasai càng sớm càng tốt, vì vậy cần phải phát hiện sớm rối loạn di truyền do A1AT để chẩn đoán loại trừ. Bên cạnh các triệu chứng của ú mật như vàng da, phân nhạt màu hoặc mất màu vàng, nước tiểu sẫm màu, hầu hết trẻ thiếu A1AT có gan to và 50% trường hợp có lách to. Xét nghiệm thấy có tăng bilirubin trực tiếp và tăng hoạt độ AST, ALT. Khoảng 5% trường hợp có biểu hiện dễ chảy máu. Các triệu chứng gặp khi bệnh kéo dài là chướng bụng, ngứa, ăn kém, chậm lên cân. Đôi khi trẻ nhập viện trong tình trạng nặng có suy gan, rối loạn đông máu, chảy máu ở nhiều nơi vì vậy cần lưu ý để chẩn đoán được sớm các trường hợp này. Sinh thiết gan có thể thấy hình ảnh tổn thương rất đa dạng và khó chẩn đoán phân biệt với teo mật bẩm sinh hoặc các bệnh gan do nguyên nhân di truyền khác. Bệnh tiến triển mạn tính dẫn đến xơ gan nhưng cũng có thể giảm dần và nhiều trẻ sẽ lớn lên bình thường [3]. Trẻ lớn và người lớn thiếu A1AT có khả năng bị viêm gan mạn tính nguy cơ tiến triển đến xơ gan [5]. Triệu chứng của xơ gan do thiếu A1AT không có gì khác biệt với xơ gan do nguyên nhân khác. Người thiếu A1AT cũng dễ bị ung thư tế bào gan. Người thiếu A1AT cần được tiêm phòng viêm gan A và B để tránh nguy cơ đồng nhiễm làm bệnh nặng thêm. Còn khi bệnh đã tiến triển đến giai đoạn xơ gan thì ghép gan là biện pháp điều trị duy nhất hiện nay.

A1AT được tổng hợp ở gan nhưng hoạt động chức năng chủ yếu là ở phổi. A1AT có vai trò quan trọng là bảo vệ phế nang phổi khỏi bị neutrophil elastase tiêu hủy, vì vậy người thiếu A1AT có nguy cơ bị các bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) như khí phế thũng, viêm phế quản mạn hay giãn phế

quản. Người thiếu A1AT thường bị khí phế thũng sớm trước 40 tuổi, tiến triển sẽ nặng hơn nếu hút thuốc lá. Có thể điều trị bằng cách tiêm tĩnh mạch chế phẩm A1AT, liều 60 mg/kg cân nặng mỗi tuần hoặc khí dung đưa A1AT vào phổi [4].

Ngoài ra, thiếu A1AT có liên quan đến một số bệnh lý khác như viêm hoạt tử mô mỡ dưới da, rối loạn đông máu và chảy máu kéo dài (biến thể Pittsburgh), viêm mạch, viêm tụy mạn, viêm thận, bệnh u hạt Wegener, có túi phình động mạch chủ bụng, giãn mạch nội sọ [3], [4].

Mặc dù thiếu A1AT gặp ở nhiều nơi trên thế giới và trong nhiều bệnh cảnh lâm sàng khác nhau nhưng vẫn thường bị bỏ sót không được chẩn đoán hoặc được chẩn đoán muộn. Nguyên nhân của việc chậm được chẩn đoán là do các triệu chứng không đặc hiệu, bác sĩ chưa quan tâm đúng mức đến bệnh này và qui trình chẩn đoán bệnh cũng còn chưa thống nhất [4]. Thiếu A1AT nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời sẽ có thể ngăn ngừa được sự phát sinh bệnh phổi hoặc tiến triển của xơ gan, cải thiện được chất lượng sống, giảm tàn phế và tử vong cho bệnh nhân.

Thiếu A1AT gặp ở nhiều nơi trên thế giới và tương đối hay gặp ở người da trắng. Ở Mỹ, tần suất thiếu A1AT ước tính khoảng 1/2000 đến 1/5000 người. Tại Việt Nam, mới có rất ít nghiên cứu về A1AT. Hàng năm, nhiều trẻ bị bệnh về gan nhập viện mà không xác định được nguyên nhân nên việc. **Mục tiêu:** chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm bước đầu tìm hiểu về tình hình thiếu A1AT ở các trẻ bị bệnh gan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

130 trẻ bị viêm gan chưa rõ nguyên nhân điều trị tại khoa tiêu hóa bệnh viện Nhi trung ương và 30 trẻ nhóm chứng được lấy máu theo qui trình thống nhất. Bệnh phẩm huyết thanh và máu toàn phần được chia nhỏ và bảo quản ở -80°C để làm xét nghiệm tại labo Hóa sinh bệnh viện Xanh Pôn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Xét nghiệm định lượng nồng độ A1AT trong huyết thanh bằng kỹ thuật miễn dịch đo độ đục thực hiện trên máy tự động Olympus AU400 [1].

- Xác định kiểu hình A1AT bằng kỹ thuật điện di hội tụ đẳng điện (isoelectric focusing – IEF). Kỹ thuật sử dụng các kháng thể kháng A1AT đặc hiệu và mẫu chuẩn kiểu hình do Đại học Monash (Australia) cung cấp.

- Xác định kiểu gen A1AT bằng phương pháp giải trình tự trên máy tự động. Đoạn gen qui định tổng hợp A1AT của bệnh nhân được khuếch đại nhờ phản ứng PCR với mỗi đặc hiệu (theo Prins 2008) rồi xác định trình tự nucleotide [9]. So sánh trình tự DNA của bệnh nhân với dữ liệu trình tự gốc trên GenBank để xác định kiểu gen.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Trong số 130 trẻ bị bệnh gan từ 2 tuần đến 24 tháng tuổi, độ tuổi dưới 7 tháng chiếm ưu thế và tỷ lệ nam so với nữ là 1,95. Nồng độ A1AT huyết thanh của nhóm bệnh là $132,85 \pm 32,25$ mg/dL, trong khi của nhóm chứng là $148,93 \pm 33,48$ mg/dL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

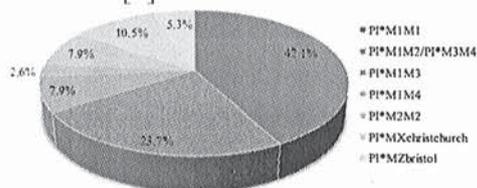
Trong nhóm trẻ bị bệnh gan, 11,54% trường hợp có nồng độ A1AT huyết thanh thấp hơn hoặc bằng giới hạn thấp của khoảng bình thường (93 mg/dL). Tỷ lệ này trong nghiên cứu của Mowat (Anh) là 18% trong viêm gan ứ mật, của Odievre (Pháp) là 17%. Tác giả Lee (Malaysia) thấy 6% bệnh nhân vàng da ứ mật có A1AT thấp hơn 80mg/dl [6].

Xét nghiệm kiểu hình A1AT bằng IEF cho kết quả 100% nhóm chứng là đồng hợp tử PI-MM bình thường. Phối hợp xét nghiệm kiểu hình và phân tích kiểu gen A1AT của nhóm bệnh chúng tôi thấy 95,4% bệnh nhân có kiểu gen bình thường PI*MM, trong đó kiểu đồng hợp tử PI*M1M1 là chủ yếu (42,1%), kiểu dị hợp tử PI*M1M2/M3M4 chiếm 23,7%, PI*M1M3 là 7,9%, PI*M1M4 là 2,6%, PI*M2M2 chiếm 7,9%.

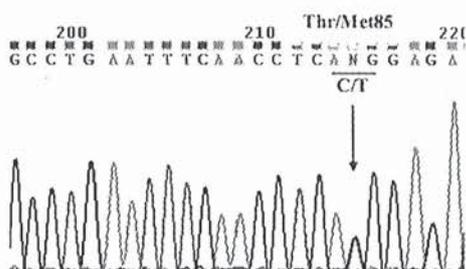
Ngoài ra trong nhóm bệnh có 3,1% bệnh nhân có kiểu gen PI*MXchristchurch, đặc biệt có 2,3% bệnh nhân có kiểu gen dị hợp tử biến thể thiếu hụt hiếm

Bệnh viện Trung ương Huế

gặp trên thế giới PI*MZbristol. Biến thể Zbristol được Lovegrove phát hiện năm 1997 ở một phụ nữ có tiền sử đẻ con 3 lần (2 trai 1 gái) đều bị tử vong sau đẻ vì bệnh gan cấp. Biến thể này cũng được tìm thấy ở cha của người phụ nữ này và ở một trong hai con trai của bà [7].



Biểu đồ 1. Phân bố về tỷ lệ các kiểu gen A1AT ở trẻ bị bệnh gan



Biểu đồ 2. Giải trình tự xác định đột biến dị hợp tử MZbristol.

(Mũi tên chỉ dị hợp tử đột biến (g.12781C>T, p.Thr85Met) của biến thể Zbristol)

Đối chiếu kết quả định lượng nồng độ A1AT với kết quả phân tích kiểu hình, kiểu gen A1AT và phân tích ROC chúng tôi đưa ra giá trị ngưỡng để phát hiện biến thể thiếu hụt là 106 mg/dl (độ nhạy 100%, độ đặc hiệu 80,5%). Giá trị ngưỡng này phụ thuộc từng tác giả. Nếu lấy ngưỡng phát hiện thấp thì độ đặc hiệu cao nhưng độ nhạy lại thấp. Một số tác giả sử dụng ngưỡng 80 hoặc 90 hoặc 100 mg/dL. Tác giả Kalsheker (2009) sử dụng ngưỡng 110 mg/dL, còn Zorzetto (2008) là 113 mg/dL, Simsek (2011) là 100,5 mg/dL [3].

Nghiên cứu về A1AT ở trẻ bị bệnh gan, ngoài các biến thể bình thường nhóm M, chúng tôi đã phát hiện được biến thể thiếu hụt hiếm gặp PI*Zbristol và không phát hiện thấy các biến thể bất thường khác. Sự xuất hiện của biến thể A1AT ở các dân tộc có sự khác nhau. Biến thể PI*Z, PI*S hay gặp ở người da trắng, còn Siiyama (Ser53Phe) gây bệnh

gan và phổi đặc biệt gặp ở người Nhật, biến thể QOhongkong và biến thể Pittsburgh gặp ở người Trung Quốc.v.v.. [6],[8], [10]. Việc phát hiện thấy biến thể thiếu hụt bất thường ở trẻ Việt Nam bị bệnh gan cho thấy sự cần thiết phải chú ý đến chẩn đoán thiếu A1AT di truyền trong nhóm bệnh này.

Để chẩn đoán thiếu A1AT cần phối hợp các kỹ thuật xét nghiệm khác nhau.

Theo khuyến cáo của tổ chức nghiên cứu về A1AT (ATS/ERS), xét nghiệm định lượng nồng độ A1AT được chỉ định để sàng lọc trong các trường hợp bệnh nhân COPD xuất hiện bệnh sớm trước 40 tuổi, hoặc bệnh nhân có tổn thương gan không rõ nguyên nhân, hoặc có triệu chứng viêm hoại tử mô mỡ dưới da, bệnh nhân có tiền sử gia đình. Xét nghiệm định lượng A1AT có thể phát hiện được các trường hợp nồng độ thấp trong máu. Tuy vậy xét nghiệm này không đủ nhạy do A1AT là một protein pha cấp nên nồng độ sẽ tăng khi bệnh nhân đang trong tình trạng viêm. Ngoài ra A1AT di truyền đồng trội nên bệnh nhân mang gen dị hợp tử 1 biến thể bình thường 1 biến thể bất thường cũng sẽ biểu hiện nồng độ bình thường.

Chính vì vậy bước tiếp theo để chẩn đoán cần phải xét nghiệm kiểu hình hoặc kiểu gen A1AT. Xét nghiệm kiểu hình A1AT bằng kỹ thuật IEF là kỹ thuật tiêu chuẩn để xác định biến thể bất thường, nhưng tương đối tốn thời gian và việc phiên giải kết quả điện di cũng là một thách thức vì A1AT có tính đa hình. Để xác định kiểu gen A1AT thì có nhiều cách khác nhau, tuy nhiên thường mỗi phản ứng nhân gen chỉ xác định được một vài đột biến, trong khi A1AT có đến hơn 120 biến thể.

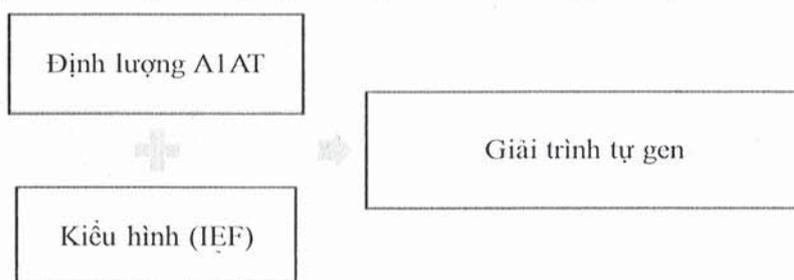
Giải trình tự toàn bộ gen A1AT mặc dù là thước đo tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán đột biến nhưng khá là tốn kém, nên sử dụng khi đã có định hướng.

Như vậy mỗi xét nghiệm đều có ưu nhược điểm và mỗi nhà nghiên cứu lại có cách riêng để phối hợp các kỹ thuật này khi chẩn đoán thiếu A1AT. Trong bối cảnh những nghiên cứu ban đầu về A1AT mới được thực hiện ở Việt Nam, chưa biết rõ tần suất phân bố của các biến thể bình thường cũng như đột biến, để tiếp cận chẩn đoán phát hiện được các biến thể A1AT bất thường, chúng tôi đề xuất phối hợp định lượng nồng độ A1AT và điện di IEF xác định

Chẩn đoán thiếu Alpha 1 Antitrypsin ở trẻ bị bệnh gan

kiểu hình để lựa chọn trường hợp có nồng độ A1AT huyết thanh thấp và/hoặc có kiểu hình bất thường để giải trình tự tìm đột biến. Trong trường hợp không

thực hiện kỹ thuật IEF, có thể sử dụng giá trị cut-off 106 mg/dL để lựa chọn cá thể cần giải trình tự gen tìm đột biến, phát hiện biến thể A1AT thiếu hụt.



Sơ đồ 1. Sơ đồ tiếp cận chẩn đoán đề xuất thực hiện

IV. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Với việc phát hiện được những trường hợp đầu tiên có biến thể bất thường A1AT ở Việt Nam, chúng tôi thấy cần phải quan tâm đến chẩn đoán

thiếu A1AT ở những trẻ bị bệnh gan và những đối tượng có nguy cơ khác để có thể điều trị kịp thời và đưa ra lời khuyên tư vấn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoàng Thu Hà, Phạm Thiệu Ngọc, Nguyễn Gia Khánh. (2010), “Định lượng nồng độ Alpha 1 antitrypsin bằng kỹ thuật miễn dịch độ đục”, *Y học Việt Nam*, 372 (8 -2), tr. 84-90.
2. Lê Thị Lan Ngọc (2006), *Nghiên cứu tình hình các bệnh gan mật trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung Ương trong 10 năm từ năm 1996 - 2005*, Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ chuyên khoa cấp II, trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
3. ATS/ERS (2003), “American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency”, *Am J Respir Crit Care Med*, 168 (7), pp. 818-900.
4. Kaplan A. Cosentino L. (2010), “Alpha1-antitrypsin deficiency: forgotten etiology”, *Can Fam Physician*, 56 (1), pp. 19-24.
5. Kok K.F., Wahab P.J., Houwen R.H., Drenth J.P., de Man R.A., van Hoek B., Meijer J.W., Willekens F.L.de Vries R.A. (2007), “Heterozygous alpha-I antitrypsin deficiency as a co-factor in the development of chronic liver disease: a review”, *Neth J Med*, 65(5), pp. 160-166.
6. Lee W.S., Yap S.F.Looi L.M. (2007), “alpha1-Antitrypsin deficiency is not an important cause of childhood liver diseases in a multi-ethnic Southeast Asian population”, *J Paediatr Child Health*, 43(9), pp. 636-639.
7. Lovegrove J.U., Jeremiah S., Gillett G.T., Temple I.K., Povey S.Whitehouse D.B. (1997), “A new alpha 1-antitrypsin mutation, Thr-Met 85, (PI Zbristol) associated with novel electrophoretic properties”, *Ann Hum Genet*, 61 (Pt 5), pp. 385-391.
8. Miyahara N., Seyama K., Sato T., Fukuchi Y., Eda R., Takeyama H.Harada M. (2001), “Compound heterozygosity for alpha-1-antitrypsin (S(iiyama) and QO(clayton)) in an Oriental patient”, *Intern Med*, 40 (4), pp. 336-340.
9. Prins J., van der Meijden B.B., Kraaijenhagen R.J.Wielders J.P. (2008), “Inherited chronic obstructive pulmonary disease: new selective-sequencing workup for alpha1-antitrypsin deficiency identifies 2 previously unidentified null alleles”, *Clin Chem*, 54(1), pp. 101-107.
10. Sifers R.N., Brashears-Macatee S., Kidd V.J., Muensch H.Woo S.L. (1988), “A frameshift mutation results in a truncated alpha 1-antitrypsin that is retained within the rough endoplasmic reticulum”, *J Biol Chem*, 263(15), pp. 7330-7335.
11. Topic A., Alempijevic T., Milutinovic A.S.Kovacevic N. (2009), “Alpha-1-antitrypsin phenotypes in adult liver disease patients”, *Ups J Med Sci*, 114(4), pp. 228-234.