

TÌNH TRẠNG KHÁNG THỂ KHÁNG GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHÔNG THỪA CÂN, BÉO PHÌ

Nguyễn Thị Thu Mai¹, Trần Hữu Dàng², Trần Thừa Nguyên³

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1. Xác định nồng độ và tỷ lệ hiện diện kháng thể kháng GAD (Glutamic acid decarboxylase) ở bệnh nhân đái tháo đường không thừa cân béo phì; 2. So sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ có và không có kháng thể kháng GAD.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 109 bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì tại Bệnh viện Hoàn Mỹ, thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 05/2009 -2/2010. Các bệnh nhân khi vào viện được ghi nhận các dữ liệu lâm sàng (tuổi, bệnh sử, chỉ số nhân trắc) và cận lâm sàng (glucose, bilan lipid, HbA1C, định lượng kháng thể kháng GAD). Được xem là có kháng thể kháng GAD nếu nồng độ kháng thể cao hơn 1,05 U/ml. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 13.0.

Kết quả: Nồng độ kháng thể kháng GAD trung bình là $0,71 \pm 0,56$ (u/ml). Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì có kháng thể kháng GAD là 11,01%. Ở nhóm bệnh nhân mới được phát hiện thì tỷ lệ này là 7,69%.

Bệnh nhân có kháng thể kháng GAD thì tuổi khởi phát bệnh nhỏ hơn (dưới 60 tuổi), không có tiền sử béo phì, tỷ lệ dùng insulin cao hơn, thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn hơn so với nhóm không có kháng thể kháng GAD

Kết luận: Nên tiến hành định lượng kháng thể kháng GAD ở bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân- béo phì.

Từ khóa: kháng thể kháng glutamic acid decarboxylase (GAD), thừa cân, béo phì.

ABSTRACT

GLUTAMIC ACID DECARBOXYLASE ANTIBODY IN NON OVERWEIGHT-OBESITY DIABETIC PATIENTS

Nguyen Thi Thu Mai¹, Tran Huu Dang², Tran Thua Nguyen³

Objective: 1. To determine concentration and the prevalence of glutamic acid decarboxylase antibody (GADA) positive in non overweight- obesity diabetic patients; 2. Compare some clinical, paraclinical and treatment characteristics between group with and without GADA.

Methods: A cross-sectional study on 109 non overweight- obesity diabetic patients at Hoan My hospital Ho Chi Minh city from May 2009 to February 2010. Clinical data were obtained and a blood sample taken to measure autoantibodies glutamic acid decarboxylase (anti-GAD), glucose, bilan lipid and HbA1C. Positive

1. Bệnh viện Hoàn Mỹ Tp HCM;
2. Đại học Y Dược Huế;
3. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (received): 14/8/2015; Ngày phản biện (revised): 20/8/2015;
- Ngày đăng bài (Accepted): 7/9/2015
- Người phản biện: Đào Thị Dừa
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Thu Mai
- Email: maithunguyen72@yahoo.com.vn; ĐT: 0918490606

anti- GAD was determined when autoantibodies to GAD concentration was higher than 1.05 U/ml. Data were analysed by SPSS version 13.0 software.

Results: In non overweight- obesity diabetic patients group, the average concentration of GADA was 0.71 ± 0.56 (u/ml). The prevalences of GADA positive was 11.01%. The prevalence of GADA positive patients initially diagnosed as non overweight- obesity diabetic was 7.69%.

The patient with GADA had not history of obesity. Comparing to the patient without GADA group, the onset-age (<60 years-old) and time of respond positively to oral medicine in this group were lower than. Inversely, the rate of using insulin in the patient with GADA group was earlier than.

Conclusion: It should be to determine the GADA concentration in non overweight- obesity diabetic patients

Key words: glutamic acid decarboxylase antibody (GADA), overweight, obesity.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) týp 1 được đặc trưng bởi sự phá hủy nhanh chóng chức năng tế bào β tuyến tụy do cơ chế tự miễn với sự hiện diện các kháng thể kháng GAD (Glutamic acid decarboxylase), kháng thể kháng đảo tụy (ICA), kháng thể kháng insulin (IAA), kháng thể kháng tyrosine phosphatase (IA-2A). Đái tháo đường týp 2 là do tình trạng đề kháng insulin kèm với sự khiếm khuyết tiết insulin. Một số dữ liệu gần đây đã xác định tần suất đái tháo đường tự miễn với sự hiện diện các kháng thể trên trong quần thể, đặc biệt là trong ĐTĐ týp 2 [1].

Việc định lượng nồng độ kháng thể kháng GAD trong huyết tương của bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì cho phép tầm soát ĐTĐ týp LADA và đánh giá gián tiếp chức năng của các tế bào beta của tụy nội tiết ở nhóm bệnh nhân đái tháo đường này.

Mục tiêu: 1. Xác định nồng độ và tỷ lệ hiện diện kháng thể kháng GAD ở bệnh nhân đái tháo đường không thừa cân béo phì; 2. So sánh một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ có và không có kháng thể kháng GAD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 109 bệnh nhân đái tháo đường tuổi trên 35, không thừa cân- béo phì ($BMI < 23$ vào thời điểm đến khám bệnh) tại phòng khám và nhập viện tại khoa Nội tiết Bệnh viện Hoàn Mỹ thành phố Hồ Chí Minh, từ tháng 05/2009 -2/2010.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có bệnh lý tự miễn về các tuyến nội tiết khác: Basedow, viêm giáp Hashimoto, Addison,...

- Tiền sử gia đình có người bị ĐTĐ týp 1: cha, mẹ, anh, chị, em

- Có tiền sử bị ĐTĐ thai kỳ

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, với cách chọn mẫu thuận tiện

2.2.1. Các tham số nghiên cứu

- Tuổi, giới tính

- Chỉ số nhân trắc: BMI: Dựa vào bảng phân loại thể lực theo chỉ số cơ thể (BMI) của WHO 2000, áp dụng cho Châu Á [1]

Chẩn đoán béo phì dạng nam khi số đo vòng bụng của nam ≥ 90 cm và nữ ≥ 80 cm theo tiêu chuẩn WHO 2000 [1]

- Glucose máu lúc đói: định lượng theo phương pháp enzyme màu.

- HbA1c: Định lượng theo phương pháp ức chế miễn dịch.

- Bilan Lipid: theo phương pháp so màu enzyme mastic clory metric sử dụng thuốc thử của ROCHE trên máy Cobas 6000.

- Định lượng nồng độ kháng thể kháng GAD trong máu bằng phương pháp ELISA (miễn dịch huỳnh quang), với thuốc thử là Isletest-GAD của BIOMERICA trên máy Evolis của hãng Bio-Rad. Được xem là có kháng thể kháng GAD nếu nồng độ kháng thể cao hơn ngưỡng người bình thường do hãng sản xuất qui định là 1,05 U/ml (Isletest-GAD của BIOMERICA).

2.2.2. Phương pháp thống kê: Xử lý bằng chương trình SPSS version 13.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm lâm sàng

Biến số		Giá trị
Tuổi (năm)		59,8±14,53
Giới tính	Nữ (%)	56,9
	Nam (%)	43,1
Tuổi phát hiện bệnh (năm)		54,88±14,03
Có tiền sử gia đình bệnh ĐTĐ (%)		30,3
Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ mới được phát hiện (%)		23,9
Thời gian mắc bệnh trung bình (năm)		3,98±4,48
Thời gian đáp ứng thuốc viên (năm) *	Trung bình	6,11±4,39
	Ngắn nhất	0,5
	Dài nhất	20
BMI (kg/m ²)	Lớn nhất	22,81±2,87
	Hiện tại	19,85±2,08
Vòng bụng (cm)		80,39±6,05

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới; thời gian mắc bệnh trung bình là gần 4 năm.

* Trong nghiên cứu, có 22/109 bệnh nhân sau thời gian điều trị thuốc uống phải chuyển sang dùng insulin

Bảng 3.2. Tình trạng kháng thể kháng GAD ở đối tượng nghiên cứu

Biến số	Giá trị
Nồng độ kháng thể kháng GAD (u/ml)	0,71±0,56
Tỷ lệ kháng thể kháng GAD dương tính	11,01% (12/109)
Tỷ lệ kháng thể kháng GAD dương tính trong nhóm ĐTĐ mới phát hiện	7,69% (2/26)

Tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng GAD là 11,01%. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu có 26 trường hợp ĐTĐ mới được phát hiện lần đầu.

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ có và không có kháng thể kháng GAD

Bảng 3.3. Một số đặc điểm lâm sàng và điều trị ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Kháng thể kháng GAD		P
		Có (n= 12)	Không (n= 97)	
Tuổi (năm)		59,08 ±13,24	59,93±14,74	>0,05
Giới	Nữ (%)	91,7	52,6	<0,01
	Nam (%)	8,3	47,4	<0,01
Tuổi phát hiện ĐTĐ (năm)		54,92±12,84	56±14,23	0,8

Bệnh viện Trung ương Huế

Tỷ lệ BN phát hiện ĐTĐ dưới 60 tuổi		75% (9/12)	57,7% (56/97)	>0,05
Có tiền sử gia đình bệnh ĐTĐ		33,3% (4/12)	29,9% (29/97)	>0,05
Thời gian mắc bệnh (năm)		4±3,83	3,97±4,57	>0,05
Thời gian đáp ứng thuốc viên (năm)		2,16±3,32	6,09±4,53	>0,05
BMI (kg/m ²)	Lớn nhất	22,03±3,05	22,91±2,85	>0,05
	Hiện tại	19,36±2,05	20,02±2,33	>0,05
Tỷ lệ béo phì		8,3% (1/12)	24,7% (24/97)	>0,05
Vòng bụng (cm)		79,25±6,77	80,53±5,98	>0,05
Tỷ lệ béo phì vùng bụng		41,7% (5/12)	34% (33/97)	>0,05
Dùng insulin		25% (3/12)	21,6% (21/97)	>0,05

Nhận xét: Đa số các đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm có và không có kháng thể kháng GAD khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng ở đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Kháng thể kháng GAD		P
	Có (n= 12)	Không (n= 97)	
HbA _{1C} (%)	10,24±2,91	9,53±2,91	>0,05
Cholesterol (mg%)	166,92±37,4	192,49±52,56	>0,05
Triglyceride (mg%)	215,25±190	193,66±143,42	>0,05
HDL-C (mg%)	36±14,35	37,71±12,58	>0,05
LDL-C (mg%)	88,08±30,15	107,05±40,02	>0,05
Nồng độ kháng thể kháng GAD (U/ml)	1,98±0,81	0,55±0,23	<0,01

Không có sự khác biệt về nồng độ HbA_{1C} và bilan lipid giữa hai nhóm.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tình trạng kháng thể kháng GAD ở bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì

Theo kết quả của bảng 3.2, tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ không thừa cân, béo phì có kháng thể kháng GAD của chúng tôi là 11,01% (n= 12/109)

Kết quả của chúng tôi gần tương đương với nghiên cứu của C.S. Kim thực hiện trên 647 người Hàn Quốc ĐTĐ tít 2 không béo phì: tỷ lệ có kháng thể kháng GAD là 10,1% [4]. Còn so sánh với các tác giả khác thì kết quả của chúng tôi đều cao hơn:

- F. Soriguer-Escofet và cộng sự: tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng GAD trong quần thể ĐTĐ là 4,4% [6]

- Nghiên cứu EHIME của Takeda (Nhật Bản) tiến hành trên 4980 bệnh nhân ĐTĐ từ 20 tuổi trở lên thì tỷ lệ này là 3,8% [11].

- Tác giả K.Hamaguchi (Nhật Bản) nghiên cứu trên 835 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có tuổi khởi phát > 30 và không dùng insulin ít nhất 6 tháng sau khi được chẩn đoán thì tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng GAD là 6,6% [7].

- Tác giả W.M.Wan Nazaimoon (Malaysia) nghiên cứu trên 597 bệnh nhân ĐTĐ tít 2 trẻ có tuổi khởi phát < 40 tại Malaysia, Trung Quốc và Ấn Độ: tỷ lệ có kháng thể kháng GAD lần lượt là 8,9%; 8,2% và 4,4% [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm ĐTĐ không thừa cân, béo phì mới được phát hiện: tỷ lệ bệnh nhân có kháng thể kháng GAD là 7,69% (n=2/26). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Niskanen LK

và cộng sự là 9% [8], tuy nhiên lại cao hơn so với kết quả của F. Soriguer-Escofet và cộng sự là 3,3% [6].

Vấn đề khác biệt về các tỷ lệ có thể do chủng tộc và tiêu chuẩn chọn mẫu khác nhau trong các nghiên cứu.

3.2. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ có và không có kháng thể kháng GAD

Theo kết quả bảng 3.3, có sự khác biệt rõ về giới: nhóm bệnh nhân ĐTĐ có kháng thể kháng GAD thì nữ giới chiếm tỷ lệ cao (91,7%). Trong khi đó, nhóm không có kháng thể kháng GAD thì tỷ lệ nam/ nữ gần ngang nhau, nữ giới chiếm 52,6%. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới: C.S. Kim [4], S. Furlanos [9]. Lý do có thể do mẫu nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nữ nhiều hơn nam. Tỷ lệ nữ/nam trong mẫu của chúng tôi là 1/1,3.

Tuổi khởi phát bệnh ĐTĐ cũng là yếu tố tiên đoán có hiện diện của kháng thể kháng GAD. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 75% bệnh nhân có kháng thể kháng GAD thì khởi phát bệnh lúc nhỏ hơn 60 tuổi so với nhóm không có kháng thể (57,7%) tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. S. Furlanos và cộng sự [10] cho rằng tuổi khởi phát dưới 50 tuổi là yếu tố tiên đoán có sự hiện diện của kháng thể kháng GAD.

Tiền sử có bị béo phì chiếm tỉ lệ thấp trong nhóm có kháng thể kháng GAD so với nhóm không có kháng thể (8,3% so với 24,7%). Kết quả này tương tự nghiên cứu của S. Furlanos và cộng sự [10]: bệnh nhân có kháng thể kháng GAD (thể LADA) thì có giá trị chỉ số BMI thấp hơn so với nhóm ĐTĐ tít 2. Nhiều nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự: E. Arian [5], K. Hamaguchi [7]. Tuy vậy trong nghiên cứu của chúng tôi sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

Về phương diện điều trị, những bệnh nhân ĐTĐ có kháng thể kháng GAD thì có thời gian đáp ứng thuốc viên ngắn hơn so với bệnh nhân không có kháng thể. Tỷ lệ dùng insulin trong nhóm bệnh nhân ĐTĐ có kháng thể kháng GAD cao hơn nhóm không có kháng thể (25% so với 21,6%) nhưng sự khác

biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Takeda (Ehime Study) tỉ lệ này là 51,6% và 10,1% [11]. Như vậy tỉ lệ phụ thuộc insulin trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn.

Nồng độ HbA1c trong nhóm có kháng thể kháng GAD cũng cao hơn nhóm không có kháng thể ($10,24 \pm 2,91$ so với $9,53 \pm 2,91$).

Các tác giả trên thế giới cũng nhận thấy rằng có sự liên quan giữa nồng độ kháng thể kháng GAD và các dấu hiệu lâm sàng và cận lâm sàng. Trong một nghiên cứu trên 4250 trường hợp ĐTĐ tít 2, Buzzetti và cộng sự nhận thấy nhóm bệnh nhân có nồng độ kháng thể kháng GAD cao thì tỷ lệ phụ thuộc insulin cao, nồng độ đường huyết lúc đói cao, giá trị HbA1c cao và BMI thấp và tỷ lệ có hội chứng chuyển hóa thấp [3].

Sự khác biệt đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa hai nhóm có và không có kháng thể kháng GAD thay đổi trong nhiều nghiên cứu của các tác giả khác nhau. Chẳng hạn nghiên cứu của Britten AC trên 500 bệnh nhân người châu Á bị ĐTĐ tít 2 sống ở Birmingham: chỉ thời gian mắc bệnh là khác biệt có ý nghĩa thống kê [2]. Các đặc điểm khác như: tuổi, BMI, HbA1C, điều trị insulin.... khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê như nghiên cứu của K. Hamaguchi [7]. Một nghiên cứu khác của E. Arian và cộng sự [5] thì có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi khởi phát, BMI, điều trị insulin, còn HbA1c, thời gian mắc bệnh, tiền sử gia đình về ĐTĐ thì khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy:

- Nồng độ kháng thể kháng GAD trung bình là $0,71 \pm 0,56$ (u/ml). Tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ tít 2 không thừa cân- béo phì có kháng thể kháng GAD là 11,01%. Trong đó nhóm bệnh nhân mới được phát hiện ĐTĐ thì tỷ lệ này là 7,69%.
- Bệnh nhân có kháng thể kháng GAD thì tuổi khởi phát bệnh nhỏ hơn (dưới 60 tuổi), không có tiền sử béo phì, tỷ lệ dùng insulin cao hơn, thời gian đáp ứng với thuốc viên ngắn hơn so với nhóm không có kháng thể kháng GAD.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tạ Văn Bình (2006), *Bệnh Đái tháo đường và tăng glucose máu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. Britten AC, Jones K, Törn C, Hillman M, Ekholm B, Kumar S, Barnett AH, Kelly MA (2007), "Latent autoimmune diabetes in adults in a South Asian population of the UK", *Diabetes Care*, 30(12): 3088-90.
3. Buzzetti R, Di Pietro S, Giaccari A, Petrone A, Locatelli M, Suraci C, Capizzi M, Arpi ML, Bazzigaluppi E, Dotta F, Bosi E (2007), "Non Insulin Requiring Autoimmune Diabetes Study Group. High titer of autoantibodies to GAD identifies a specific phenotype of adult-onset autoimmune diabetes", *Diabetes Care*, 30(4): 932-8.
4. C.S. Kim et al (2006), "Clinical and biochemical characteristics of nonobese type 2 diabetic patients with glutamic acid decarboxylase antibody in Korea", *Metabolism Clinical and Experimental*, 55: 1107-1112
5. E. Arikan et al (2005), "The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus", *Journal of Diabetes and Its Complications*, 19: 254-258
6. F. Soriguer-Escofet et al (2002), "Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 56: 213-220.
7. K. Hamaguchi et al (2004), "Clinical and genetic characteristics of GAD-antibody positive patients initially diagnosed as having type 2 diabetes", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 66: 163-171
8. Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa MI (1995), "GAD antibodies in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis", *Diabetes Care*, 18(12):1557-65.
9. S. Furlanos, F. Dotta, C. J. Greenbaum, J. P. Palmer, O. Rolandsson, P. G. Colman, L. C. Harrison (2005), "Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA) should be less latent", *Diabetologia*, 48: 2206-2212.
10. S. Furlanos, C. Perry, M.S. Stein, J. Stankovich, L.C. Harrison, P.G. Colman (2006), "Clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults", *Diabetes Care*, 29:970-975.
11. Takeda H, Kawasaki E, Shimizu I, Konoue E, Fujiyama M, et al (2002), "Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of adult-onset diabetic patients with GAD autoantibodies in Japan (Ehime Study)", *Diabetes Care*, 25(6): 995-1001
12. W.M. Wan Nazaimoon et al (1999), "Prevalence of glutamic acid decarboxylase antibodies amongst young Malaysian diabetics", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 43: 59-66