

## GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 1 CỦA MỘT SỐ KHÁNG THỂ TỰ MIỄN

Vũ Thị Tú Uyên<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Huệ<sup>1</sup>, Trần Thị Chi Mai<sup>2</sup>,  
Trịnh Thị Phương Dung<sup>2</sup>, Trần Thị Thu Trang<sup>1</sup>,  
Phạm Thị Thu Trang<sup>3</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định giá trị chẩn đoán đái tháo đường typ 1 của các kháng thể tự miễn ICA, IA2A, GADA và ZnT8A. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nhóm bệnh gồm 60 bệnh nhi mới được chẩn đoán đái tháo đường typ 1. Nhóm chứng gồm 60 trẻ cùng lứa tuổi với nhóm bệnh, không mắc đái tháo đường, có kết quả nồng độ glucose máu khi đói < 5,6 mmol/L. Định lượng các kháng thể tự miễn ICA, IA2A, ZnT8A, GADA bằng phương pháp ELISA. Xác định giá trị chẩn đoán ĐTD typ 1 của các kháng thể tự miễn đơn lẻ hoặc phối hợp sử dụng ngưỡng của nhà sản và phân tích đường cong ROC được dùng để tìm điểm cắt tối ưu trong chẩn đoán đái tháo đường typ 1 của các tự kháng thể nêu trên. Kết quả: Tỷ lệ dương tính của các kháng thể IA2A, ZnT8A, GADA, ICA lần lượt là: 61,7%; 46,7%; 38,3% và 36,7%. Tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 trong 4 kháng thể là 86,7%. Phân tích đường cong ROC cho thấy khi sử dụng đơn lẻ giá trị chẩn đoán của tự kháng thể GADA và ICA ở mức không tốt (AUC < 0,7 với p < 0,05), IA2A và ZnT8 ở mức trung bình (AUC > 0,7). Tuy nhiên khi kết hợp 4 kháng thể dương tính diện tích dưới đường cong ROC ghi nhận được là

0,817. Tại ngưỡng tối ưu của các tự kháng thể trong chẩn đoán ĐTD typ 1, độ nhạy đều là 100% và độ đặc hiệu cao hơn khi sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất, trừ GADA có độ đặc hiệu thấp hơn. **Kết luận:** Sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất, giá trị chẩn đoán ĐTD typ 1 của các kháng thể tự miễn đơn lẻ thấp, độ nhạy tăng lên khi phối hợp 2, 3 hay 4 kháng thể. Phân tích đường cong ROC, ngưỡng tối ưu của các tự kháng thể trong chẩn đoán ĐTD typ 1 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất, trừ GADA có độ đặc hiệu giảm đi.

**Từ khóa:** đái tháo đường typ 1, ICA, IA2A, GADA, ZnT8A

### SUMMARY

#### DIAGNOSTIC VALUE OF TYPE 1 DIABETES MELLITUS OF ISLET AUTOANTIBODIES

**Objective:** To evaluate the diagnostic value of type 1 diabetes of autoantibodies ICA, IA2A, GADA and ZnT8A. **Subjects and Methods:** 60 pediatric patients newly diagnosed with type 1 diabetes were included. Control group consisted of 60 children of the same age as the disease group, without diabetes, with a fasting blood glucose concentration < 5.6 mmol/L. Serum islet autoantibodies ICA, IA2A, ZnT8A, GADA were quantitated by ELISA method. Diagnostic value of type 1 diabetes of autoantibodies alone or in combination using the manufacturer's threshold was determined. ROC curve analysis was used to find the optimal cut-off value in the diagnosis of

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Trung ương,

<sup>2</sup>Đại học Y Hà Nội,

<sup>3</sup>Đại học Y Dược Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Tú Uyên

Email: vu.tu.uyen.2008@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.11.2021

Ngày phản biện khoa học: 27.11.2021

Ngày duyệt bài: 30.11.2021

type 1 diabetes of these autoantibodies. **Results:** The positive rate of IA2A, ZnT8A, GADA, ICA were 61.7%, 46.7%; 38.3% and 36.7% respectively. The positive rate with at least 1 out of 4 autoantibodies is 86.7%. ROC curve analysis showed that when used alone, the diagnostic value of GADA and ICA autoantibodies was not good (AUC < 0.7, p < 0.05), IA2A and ZnT8 were moderate (AUC > 0.7). However, when combining 4 positive antibodies, the area under the curve was 0.817. At the optimal cut-off values, their sensitivity in the diagnosis of type 1 diabetes was 100% and their specificity was higher than using the manufacturer's threshold, except for GADA. **Conclusion:** Using the manufacturer's threshold, the diagnostic value of type 1 diabetes of single autoantibodies is low, the sensitivity increases when combining 2, 3 or 4 antibodies. Analysis of the ROC curve, the optimal threshold of autoantibodies in the diagnosis of type 1 diabetes has higher sensitivity and specificity when using the manufacturer's threshold, except for GADA with reduced specificity.

**Key words:** type 1 diabetes mellitus, ICA, IA2A, GADA, ZnT8A

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) typ 1 là một trong những rối loạn tự miễn gây ra bởi sự phá hủy qua trung gian miễn dịch các tế bào  $\beta$  sản xuất insulin trong đảo tụy, dẫn đến thiếu hụt tuyệt đối insulin và hậu quả gây tăng glucose máu [1]. Các nghiên cứu cho thấy 95% những người mắc bệnh đái tháo đường typ 1 xuất hiện kháng thể tự miễn đặc hiệu [2], bao gồm các kháng thể kháng acid glutamic decarboxylase (GADA), kháng thể kháng protein liên quan đến u tiết insulin (IA2A), kháng thể kháng tế bào đảo tụy (ICA), kháng thể kháng protein vận chuyển kẽm (ZnT8A)

trong máu [3]. Các tự kháng thể này là những dấu hiệu có giá trị để dự đoán bệnh ĐTĐ typ 1 và có thể được phát hiện nhiều tháng hoặc nhiều năm trước khi bệnh khởi phát. Các tự kháng thể này rất hữu ích trong phân biệt bệnh ĐTĐ typ 1 khởi phát muộn với ĐTĐ typ 2 ra ở tuổi thanh niên [3]. Ngoài ra, chúng đã được sử dụng để xác định quá trình tự miễn dịch trong ĐTĐ thai kỳ và để phân biệt bệnh ĐTĐ typ 1 với các loại bệnh ĐTĐ không do nguyên nhân tự miễn khác như bệnh đái đường khởi phát ở tuổi trưởng thành ở người trẻ hoặc bệnh đái đường liên quan đến đột biến ADN ty thể [3]. Hiểu biết tần số của những tự kháng thể trong quần thể là một bước quan trọng để hiểu rõ hơn và chẩn đoán bệnh đái đường typ 1. Theo hiểu biết của chúng tôi, có rất ít các nghiên cứu về tự kháng thể trong ĐTĐ typ 1 ở Việt Nam. Một câu hỏi đặt ra là giá trị của các tự kháng thể trong chẩn đoán ĐTĐ typ 1 là như thế nào, sử dụng giá trị ngưỡng của nhà sản xuất cung cấp hay ngưỡng xác định từ nghiên cứu trên quần thể cụ thể có hiệu quả cao hơn. Do vậy, nghiên cứu này được tiến hành nhằm xác định giá trị chẩn đoán ĐTĐ typ 1 của một số xét nghiệm định lượng kháng thể tự miễn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: nhóm bệnh gồm 60 trẻ từ 6 tháng đến 18 tuổi được chẩn đoán mới mắc đái tháo đường typ 1 theo tiêu chuẩn ADA năm 2019 [4] tại Khoa Nội tiết – Chuyển hóa – Di truyền, Bệnh viện Nhi Trung ương. Tiêu chí lựa chọn: Tuổi từ 6 tháng đến 18 tuổi biểu hiện cấp tính, có nhiễm toan ceton, không có gai đen và không béo phì. Tiêu chuẩn loại trừ: trẻ chưa xác định được loại bệnh ĐTĐ, không đủ thông

tin nghiên cứu, bệnh nhân đã được chẩn đoán và đang điều trị. Thông tin thu thập bao gồm tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao, đặc điểm khởi phát, các xét nghiệm hóa sinh. Nhóm đối chứng gồm 60 trẻ cùng lứa tuổi với nhóm bệnh không mắc đái tháo đường, có kết quả nồng độ Glucose máu khi đói < 5,6 mmol/L.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội tiết-Chuyển hóa- Di truyền và Khoa Hóa sinh, Bệnh viện Nhi Trung Ương.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01 đến tháng 10 năm 2020.

**2.2 Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Thu thập các thông tin về nhân trắc học (tuổi, giới, chiều cao, cân nặng), thông tin lâm sàng trong hồ sơ bệnh án của bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Lấy 2ml máu tĩnh mạch của bệnh nhân và nhóm chứng theo quy trình chuẩn. Tiến hành định lượng

HbA1C, glucose, C-peptid, Insulin trên mẫu bệnh nhân và nhóm chứng.

- Định lượng các tự kháng thể ICA, IA2A, ZnT8A bằng phương pháp ELISA (kit của hãng MEDIPAN) và GADA (hãng DGR, Đức). Xác định giá trị chẩn đoán ĐTĐ typ 1 của các kháng thể tự miễn đơn lẻ hoặc phối hợp bằng tính độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự đoán âm tính (NPV), giá trị dự đoán dương tính (PPV) sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất (ICA là 1,0 binding index; IA2A là 10,0; GADA là 1,05 và ZnT8A là 15,0 IU/ml). Phân tích đường cong ROC được dùng để tìm điểm cắt (cut-off value) tối ưu trong chẩn đoán ĐTĐ typ 1 của các tự kháng thể nêu trên.

### 2.3. Đạo đức nghiên cứu

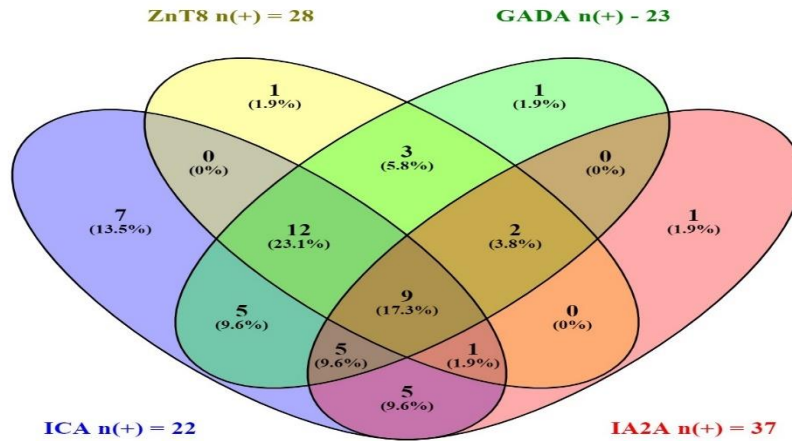
Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật. Nghiên cứu thực hiện vì mục đích khoa học, không vì bất kỳ mục đích nào khác

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ĐTĐ Typ 1**

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	Kết quả	Khoảng tham chiếu
Nữ, n (%)	28/60 (46,7%)	
Tuổi chẩn đoán (năm)	7,65 ± 3,786	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15,75 ± 2,811	
Nhiễm toan ceton	17/60 (28,3%)	
Triệu chứng cổ điển (khát nhiều, đái nhiều, sút cân)	59/60 (98,3%)	
Triệu chứng khác	1/60 (1,7%)	
Glucose máu khi đói (mmol/L)	25,38 ± 12,770	3,9-5,5
HbA1C mới nhập viện (%)	11,56 ± 3,003	4-6,2
Insulin (mIU/L) (Min- Max) (Trung vị)	0,2-12,38 (3,62)	3 – 25
C – peptid (ng/ml) (Min- Max) (Trung vị)	0,01-4,47 (0,72)	0,81 – 3,85

**Nhận xét:** Tất cả các bệnh nhi có thể trạng gầy; phần lớn bệnh nhân có các triệu chứng lâm sàng kinh điển như khát nhiều, đái nhiều, sút cân, nồng độ glucose máu khi đói và HbA1C cao, nồng độ Insulin và C-peptid thấp.



**Hình 1. Biểu đồ Venn về sự kết hợp các kháng thể tự miễn ở những bệnh nhân ĐTĐ typ 1 có kháng thể tự miễn dương tính**

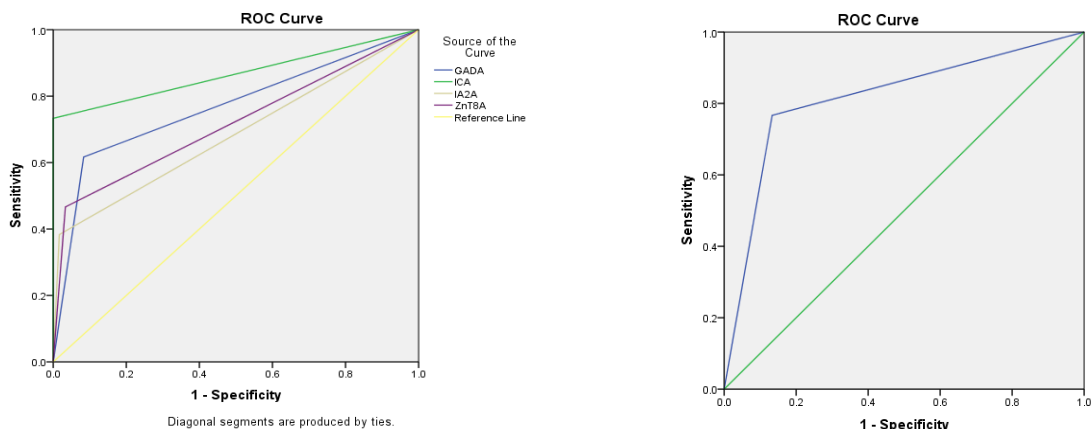
**Nhận xét:** có 22/60 bệnh nhân dương tính với ICA, 23/60 bệnh nhân dương tính với GADA, 28/60 bệnh nhân dương tính với ZnT8A, 37/60 bệnh nhân dương tính với IA2A và có 9 bệnh nhân dương tính với cả 4 loại kháng thể tự miễn. Tỷ lệ dương tính của các kháng thể IA2A, ZnT8A, GADA, ICA lần lượt là: 61,7%; 46,7%; 38,3% và 36,7%. Tỷ lệ dương tính với ít nhất 1 trong 4 kháng thể là 86,7%.

**Bảng 2. Giá trị chẩn đoán ĐTĐ typ 1 của các kháng thể tự miễn sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất**

Kháng thể		Tỷ lệ hiện mắc	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán âm tính	Giá trị dự đoán dương tính
GADA	%	23,3	38,3	91,7	59,8	82,1
	95%CI	15,8-30,9	26,0-50,5	84,7-98,7	49,8-69,8	68,0-96,3
IA2A	%	31,7	61,7	98,3	72,0	97,4
	95%CI	23,3-40,0	49,4-74,0	95,1-101,6	62,2-81,7	92,3-102,5
ICA	%	18,3	36,7	100	61,2	100
	95%CI	11,4-25,3	24,5-48,9	100	51,6-70,9	100
ZnT8A	%	25,0	46,67	96,67	64,4	93,3

Kháng thể		Tỷ lệ hiện mắc	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị dự đoán âm tính	Giá trị dự đoán dương tính
	<b>95%CI</b>	17,3-32,7	34,0-59,3	92,1-101,2	54,6-74,3	84,4-102,3
<b>GADA &amp; IA2A</b>	%	36,4	68,0	90,0	77,1	85,0
	<b>95%CI</b>	27,4-45,4	55,1-80,9	82,4-97,6	67,3-87,0	73,9-96,1
<b>GADA &amp; ICA</b>	%	28,3	48,3	91,7	64,0	85,3
	<b>95%CI</b>	20,3-36,4	35,7-61,0	84,7-98,7	53,8-74,1	73,4-97,2
<b>GADA &amp; ZnT8A</b>	%	38,3	65,0	88,3	71,6	84,8
	<b>95%CI</b>	29,6-47,0	52,9-77,1	80,2-96,5	61,3-81,9	74,4-95,3
<b>IA2A &amp; ICA</b>	%	36,7	71,7	98,3	77,6	97,7
	<b>95%CI</b>	28,0-45,3	60,3-83,1	95,1-101,6	68,3-87,0	93,3-102,1
<b>IA2A &amp; ZnT8A</b>	%	35,0	65,0	95,0	73,1	92,9
	<b>95%CI</b>	26,5-43,5	52,9-77,1	89,5-100,5	63,2-82,9	85,1-100,6
<b>ICA &amp; ZnT8A</b>	%	32,5	61,7	96,7	71,6	94,9
	<b>95%CI</b>	24,1-40,9	49,4-74,0	92,1-101,2	61,8-81,4	87,9-101,8
<b>GADA &amp; IA2A &amp; ICA</b>	%	42,5	75,0	90,0	78,3	88,2
	<b>95%CI</b>	33,7-51,3	64,0-86,0	82,4-97,6	68,5-88,0	79,4-97,1
<b>GADA &amp; IA2A &amp; ZnT8A</b>	%	44,2	75,0	86,7	77,6	84,9
	<b>95%CI</b>	35,3-53,1	64,0-86,0	78,1-95,3	67,6-87,6	75,3-94,5
<b>GADA &amp; ICA &amp; ZnT8A</b>	%	40,0	68,3	88,3	73,6	85,4
	<b>95%CI</b>	31,2-48,8	56,6-80,1	80,2-96,5	63,4-83,8	75,4-95,4
<b>IA2A &amp; ICA &amp; ZnT8A</b>	%	39,2	73,3	95,0	78,1	93,6
	<b>95%CI</b>	30,4-47,9	62,1-84,5	89,5-100,5	68,6-87,6	86,6-100,6
<b>GADA &amp; IA2A &amp; ICA &amp; ZnT8A</b>	%	45,0	76,7	86,7	78,8	85,2
	<b>95%CI</b>	36,1-53,9	66,0-87,4	78,1-95,3	68,9-88,7	75,7-94,7

**Nhận xét:** Sử dụng giá trị ngưỡng của nhà sản xuất, độ nhạy chẩn đoán của IA2A là cao nhất, ICA là thấp nhất. Độ đặc hiệu của các kháng thể đều trên 80%, cao nhất là ICA (100%), thấp nhất là GADA (91,7%). Giá trị dự đoán âm tính của IA2A cao nhất, của GADA thấp nhất. Giá trị dự đoán dương tính của ICA cao nhất (100%), của GADA thấp nhất (82,1%). Khi kết hợp đồng thời 4 kháng thể thì tăng độ nhạy nhưng giảm độ đặc hiệu.



**Hình 2. Đường cong ROC của GADA, IA2A, ICA, ZnT8A và kết hợp 4 kháng thể trong chẩn đoán đái tháo đường typ 1**

**Nhận xét:** Cả 4 kháng thể tự miễn đều có diện tích dưới đường cong (AUC) ở mức trung bình. AUC của GADA, IA2A, ICA và ZnT8A huyết tương lần lượt là: 0,65, 0,80, 0,683 và 0,717. Khi kết hợp 4 kháng thể làm cải thiện giá trị chẩn đoán đái tháo đường typ 1 (AUC là 0,817).

**Bảng 4. So sánh độ nhạy và độ đặc hiệu của các tự kháng thể trong chẩn đoán đái đường typ 1 sử dụng điểm cắt tối ưu từ phân tích ROC với ngưỡng nhà sản xuất**

Kháng thể	Ngưỡng của nhà sản xuất			Ngưỡng tối ưu từ phân tích ROC		
	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)
ZnT8A (IU/ml)	15	46,7	96,7	10,233	100	98,9
IA2A (IU/ml)	10	61,7	98,3	8,447	100	100
GADA (IU/ml)	1,05	38,3	91,7	0,97	100	85,9
ICA (Binding index)	1,0	36,7	100	0,8005	100	100

**Nhận xét:** Khi sử dụng ngưỡng tối ưu từ phân tích ROC, độ nhạy cải thiện nhiều và độ đặc hiệu phần lớn cao hơn khi sử dụng ngưỡng nhà sản xuất (trừ GADA có độ đặc hiệu giảm đi).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên 60 bệnh nhi đái tháo đường typ 1, trong đó số tỷ lệ trẻ nam gặp 53,3% nhiều hơn trẻ nữ 46,7%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Các trẻ trong nghiên cứu đều có triệu chứng cấp tính: đái nhiều, uống nhiều, gầy sút cân, 28,3% nhiễm toan chuyển hóa, và các xét nghiệm cận lâm sàng đường huyết khi đói, HbA1c cao, còn C-peptid, Insulin giảm (Bảng 1). Điều này phù hợp với biểu hiện điển hình của ĐTĐ typ 1 ở trẻ em là đái nhiều, uống nhiều, và khoảng 1/3 các trường hợp có nhiễm toan ceton [5].

Trong nghiên cứu này, khi sử dụng riêng từng tự kháng thể thì độ nhạy chẩn đoán không cao tại ngưỡng nhà sản xuất đưa ra (bảng 2). Khi phối hợp 2 kháng thể, độ nhạy chẩn đoán cao nhất khi kết hợp IA2A và ICA (71,7%), thấp nhất khi kết hợp GADA và ICA (48,3%) Tuy nhiên khi kết hợp IA2A và GADA, ICA làm tăng độ nhạy chẩn đoán lên cao nhất (75%) (bảng 2). Kết quả của chúng tôi có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác. Một số nghiên cứu đã ghi nhận rằng sử dụng ZnT8A kết hợp với GADA và IA2A đã được chứng minh là làm tăng độ nhạy chẩn đoán lên đến 93–98% ở quần thể người da trắng [7,8]. Sử dụng kết hợp ZnT8A và GADA độ nhạy chẩn đoán lên đến 100%. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi khi kết hợp 3 kháng thể này, độ nhạy chỉ đạt 75%, độ đặc hiệu là 86,7%, thấp hơn so với việc kết hợp IA2A và GADA, ICA; mặc dù hầu như tất cả bệnh nhân dương tính với ICA trong nghiên cứu này đều có GADA hoặc ZnT8A dương tính. Nghiên cứu của Chayanis (2018) ghi nhận rằng sử dụng kết hợp ZnT8A và GADA đã xác định được 100% bệnh nhân dương tính với kháng thể [6]. Các thử nghiệm kết hợp giữa ZnT8A và

GADA trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có thể xác định được 80% bệnh nhân ĐTĐ typ 1 dương tính với tự kháng thể.

Phân tích đường cong ROC cho thấy khi sử dụng đơn lẻ giá trị chẩn đoán của tự kháng thể GADA và ICA ở mức không tốt ( $AUC < 0,7$  với  $p < 0,05$ ), IA2A và ZnT8 ở mức trung bình ( $AUC > 0,7$ ) (hình 2). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của Chayanis (2018) [6]. Tuy nhiên khi kết hợp 2 hay 3 hay 4 kháng thể dương tính, diện tích dưới đường cong ROC tăng lên đáng kể. Đặc biệt khi kết hợp 4 kháng thể dương tính diện tích dưới đường cong ROC ghi nhận được là 0,817 (hình 2). Như vậy có thể thấy sử dụng kết hợp nhiều kháng thể dương tính giá trị chẩn đoán ĐTĐ typ 1 tăng lên mức tốt. Phân tích đường cong ROC, ngưỡng tối ưu của các tự kháng thể trong chẩn đoán ĐTĐ typ 1 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất, trừ GADA có độ đặc hiệu giảm đi (bảng 4). Do đó việc sử dụng phối hợp các tự kháng thể và áp dụng ngưỡng tối ưu cho quần thể, giá trị chẩn ĐTĐ typ 1 của các tự kháng thể tốt hơn.

#### V. KẾT LUẬN

Sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất, giá trị chẩn đoán ĐTĐ typ 1 của các kháng thể tự miễn đơn lẻ thấp, độ nhạy tăng lên khi phối hợp 2, 3 hay 4 kháng thể. Phân tích đường cong ROC, ngưỡng tối ưu của các tự kháng thể trong chẩn đoán ĐTĐ typ 1 có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn khi sử dụng ngưỡng của nhà sản xuất, trừ GADA có độ đặc hiệu giảm đi.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Terri H.L, Lorraine E.L.K, Sarah J.R et al (2013). Increasing incidence of type 1