

## KHẢO SÁT KHÁNG THỂ TỰ MIỄN DỊCH ICA VÀ GADA Ở TRẺ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 1 TẠI BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Trịnh Thị Tuyết Minh<sup>1</sup>, Huỳnh Thị Vũ Quỳnh<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đái tháo đường típ 1 ở trẻ em ngày càng phổ biến, và chủ yếu do nguyên nhân tự miễn, thể hiện qua các tự kháng thể miễn dịch. Mục tiêu của nghiên cứu này nhằm mô tả tỉ lệ dương tính và hiệu giá tự kháng thể miễn dịch ICA và GADA ở trẻ đái tháo đường típ 1 tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu ở những trẻ mắc đái tháo đường típ 1 tại Bệnh viện Nhi Đồng 2 nhập viện lần đầu từ 01/01/2014 đến 31/03/2019.

**Kết quả:** Có 77 trường hợp phù hợp với tiêu chí nghiên cứu. Tỉ lệ ICA dương tính là 3,9% với giá trị trung vị là 0,46 (0,36; 0,60) OD. Tỉ lệ GADA dương tính là 79,2% với giá trị trung vị là 16,28 (6,43; 21,77) U/mL. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, giới tính, đường huyết, và peptid C giữa nhóm tự kháng thể dương tính và âm tính. Riêng ở nhóm ICA dương tính có HbA1C cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm ICA âm tính ( $p < 0,05$ ).

**Kết luận:** Tỉ lệ ICA dương tính thấp, tỉ lệ GADA dương tính cao hơn ở trẻ ĐTD típ 1, không có sự khác biệt về tuổi tác, giới tính, đường huyết, peptid C giữa 2 nhóm có tự kháng thể dương và âm tính.

**Từ khóa:** đái tháo đường típ 1, ICA, GADA

### ABSTRACT

#### THE POSITIVE RATES AND TITRES OF AUTOANTIBODIES TO ICA AND GADA IN CHILDREN WITH DIABETES MELLITUS TYPE 1 AT CHILDREN'S HOSPITAL 2

Trịnh Thị Tuyết Minh, Huỳnh Thị Vũ Quỳnh

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 26 - No 1 - 2022: 346-349

**Objective:** Diabetes mellitus type 1 in children is increasingly common, and it is mainly due to the cause of autoimmune disease, manifested by autoantibodies to immunity. The purpose of this study was to describe the positive rates and titres of autoantibodies to ICA and GADA in children with diabetes mellitus type 1 at Nhi Dong 2 Hospital.

**Methods:** We conducted retrospective studies of children with diabetes mellitus type 1 at Nhi Dong 2 Hospital for the first time from January 1, 2014 to March 31, 2019.

**Results:** There were 77 cases matching the research criteria. The positive ICA rate was 3.9% with the median value of 0.46 (0.36; 0.60) OD. The positive GADA rate was 79.2% with a median value of 16.28 (6.43; 21.77) U/mL. There was no statistically significant difference in age, sex, blood glucose, and peptide C between positive and negative autoantibodies. Particularly in the positive ICA group, HbA1C was significantly higher than the negative ICA group ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The rate of positive ICA was low, the rate of positive GADA was higher among children with diabetes type 1, there was no difference in age, sex, blood sugar, peptide C between the two positive and negative antibodies groups.

**Keywords:** diabetes mellitus type 1, ICA, GADA

<sup>1</sup>Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh  
Tác giả liên lạc: TS.BS. Huỳnh Thị Vũ Quỳnh

<sup>2</sup>Bệnh viện Nhi Đồng 2  
ĐT: 0989350127 Email: quynh.huynh@ump.edu.vn

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) típ 1 là rối loạn chuyển hóa carbohydrat mạn tính do thiếu hụt insulin từ quá trình phá hủy tự miễn dịch qua trung gian tế bào đến các tiểu đảo Langerhans ở tụy<sup>(1)</sup>. Các tự kháng thể miễn dịch là dấu ấn quan trọng cho phép nhận biết và xác định ĐTĐ típ 1, bao gồm ICA, GADA, IAA, IA-2A, ZnT8A<sup>(2,3,4,5,6)</sup>. Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về các tự kháng thể ở bệnh nhân ĐTĐ, tuy nhiên ở Việt Nam, những nghiên cứu này còn hạn chế, cùng với tỉ lệ trẻ mắc ĐTĐ típ 1 ngày càng gia tăng<sup>(7)</sup>. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá tỉ lệ dương tính và hiệu giá của các tự kháng thể này. Tuy nhiên, tại Bệnh viện Nhi Đồng 2, hiện nay chỉ có 2 xét nghiệm kháng thể ICA và GADA được thực hiện.

### Mục tiêu

Mô tả tỉ lệ dương tính và hiệu giá tự kháng thể miễn dịch ICA và GADA ở trẻ đái tháo đường típ 1 tại Bệnh viện Nhi Đồng 2.

## ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhi từ 6 tháng đến 15 tuổi, nhập khoa Thận Nội tiết bệnh viện Nhi Đồng 2 từ 01/01/2014 đến 31/03/2019 được chẩn đoán đái tháo đường típ 1 lần đầu, thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường theo Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ và có nồng độ peptid C nhỏ hơn 1,1 ng/ml<sup>(8)</sup>.

### Tiêu chí loại trừ

Những trẻ không thỏa các tiêu chí trên, trẻ đang mắc bệnh lý cấp tính làm tăng đường huyết giả tạo, trẻ thừa cân, béo phì.

### Phương pháp nghiên cứu

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, cắt ngang mô tả.

Biến số nghiên cứu

Các biến số đường huyết, insulin máu, nồng độ peptid C máu, HbA1C, các tự kháng thể miễn dịch: ICA, GADA, TRAb, TPOAb,

Antithyroglobulin được thu thập dựa trên hồ sơ bệnh án.

### Phân tích số liệu

Nhập số liệu bằng phần mềm Exel và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến số đường huyết, insulin máu, nồng độ peptid C máu, HbA1C, các tự kháng thể miễn dịch: ICA, GADA, TRAb, TPOAb, Antithyroglobulin được mô tả dưới dạng tỉ lệ, trung bình và độ lệch chuẩn (với các biến có phân bố chuẩn), trung vị và khoảng tứ phân vị (với các biến không có phân phối chuẩn), sử dụng phép kiểm Independent Samples T test, thể hiện kết quả dưới dạng bảng hoặc biểu đồ.

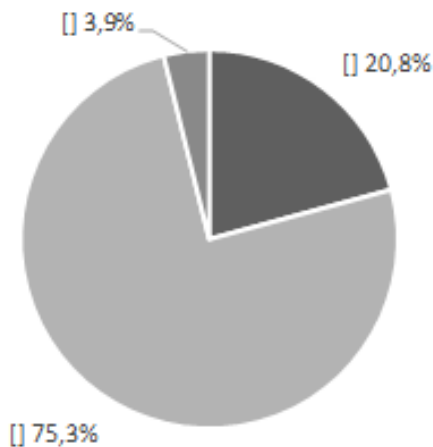
## KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu từ 01/01/2014 đến 31/03/2019 tại khoa Thận Nội tiết bệnh viện Nhi Đồng 2 có 214 trường hợp được chẩn đoán ĐTĐ típ 1 nhập viện lần đầu, trong đó có 77 trường hợp hội đủ tiêu chuẩn chọn vào của nghiên cứu.

### Tỉ lệ ICA và GADA

**Bảng 1:** Nồng độ ICA, GADA trung bình và tỉ lệ kháng thể ICA, GADA dương tính

|      | Dương tính | Trung vị (Khoảng tứ vị)  | Trị số cao nhất | Trị số nhỏ nhất |
|------|------------|--------------------------|-----------------|-----------------|
| ICA  | 3 (3,9%)   | 0,46 (0,36; 0,60) OD     | 2,14 OD         | 0,20 OD         |
| GADA | 16 (20,8%) | 16,28 (6,43; 21,77) U/mL | 244,21 U/mL     | 0,41 U/mL       |



**Hình 1.** Tỉ lệ ICA và GADA dương tính và âm tính

**Kết quả so sánh giữa nhóm ICA dương tính và âm tính**

**Bảng 2.** Đặc điểm cơ bản của nhóm bệnh nhi có ICA dương tính và âm tính (N=77)

| Đặc điểm      | ICA (-)         | ICA (+)        | p     |
|---------------|-----------------|----------------|-------|
| Tuổi          | 8,57 ± 3,92     | 9,33 ± 3,06    | 0,740 |
| Giới (Nam/Nữ) | 40/37           | 2/1            | 0,679 |
| Đường huyết   | 415,38 ± 186,74 | 509,33 ± 86,03 | 0,391 |
| HbA1C         | 12,3 ± 2,72     | 14 ± 0         | 0,000 |
| Peptid C      | 0,423 ± 0,28    | 0,392 ± 0,15   | 0,850 |

Dữ liệu trình bày theo trung bình và độ lệch chuẩn. Sử dụng phép kiểm Independent Samples T test

Trong 77 bệnh nhi, có 3 trường hợp dương tính với tỉ lệ là 3,9%. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi tác, giới tính, đường huyết và nồng độ peptid C giữa 2 nhóm dương và âm tính. Tuy nhiên ở nhóm bệnh nhi có ICA dương tính có HbA1C cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,05) thể hiện tình trạng kiểm soát glucose máu kém hơn (Bảng 2).

**Kết quả so sánh giữa nhóm GADA dương tính và âm tính**

**Bảng 3.** Đặc điểm cơ bản của nhóm bệnh nhi có GADA dương tính và âm tính (N=77)

| Đặc điểm      | GADA (-)        | GADA (+)        | p     |
|---------------|-----------------|-----------------|-------|
| Tuổi          | 8,13 ± 4,41     | 8,72 ± 3,76     | 0,587 |
| Giới (Nam/Nữ) | 11/5            | 36/25           | 0,20  |
| Đường huyết   | 455,42 ± 203,12 | 411,38 ± 180,39 | 0,449 |
| HbA1C         | 11,69 ± 2,63    | 12,52 ± 2,71    | 0,306 |
| Peptid C      | 0,405 ± 0,35    | 0,426 ± 0,26    | 0,820 |

Dữ liệu trình bày theo trung bình và độ lệch chuẩn. Sử dụng phép kiểm Independent Samples T test

Trong 77 bệnh có 61 trường hợp dương tính với tỉ lệ là 79,2%. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi tác, giới tính, đường huyết, HbA1C và nồng độ peptid C giữa 2 nhóm dương và âm tính (Bảng 3).

**Kết quả so sánh giữa 2 nhóm có ICA (-), GADA (-) và ICA (-), GADA (+)**

Chúng tôi phân nhóm như sau:

Nhóm có ICA (-) và GADA (-) là nhóm 1; nhóm có ICA (-) và GADA (+) là nhóm 2.

Trong 77 bệnh có 3 trường hợp cả ICA và GADA dương tính, 16 trường hợp cả ICA và GADA âm tính, 58 trường hợp ICA âm và GADA

dương tính. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi tác, giới tính, đường huyết, HbA1C và nồng độ peptid C giữa 2 nhóm dương và âm tính (Bảng 4).

**Bảng 4.** Đặc điểm cơ bản của nhóm bệnh nhi có GADA và ICA dương tính và âm tính

| Đặc điểm      | Nhóm 1 (16TH, 20,8%) | Nhóm 2 (58TH, 75,3%) | p     |
|---------------|----------------------|----------------------|-------|
| Tuổi          | 8,13 ± 4,41          | 8,96 ± 3,81          | 0,613 |
| Giới (nam/nữ) | 11/5                 | 28/30                | 0,183 |
| Đường huyết   | 455,42 ± 203,12      | 405,39 ± 183,39      | 0,410 |
| HbA1C         | 11,69 ± 2,63         | 12,46 ± 2,74         | 0,347 |
| Peptid C      | 0,405 ± 0,35         | 0,428 ± 0,26         | 0,806 |

Dữ liệu trình bày theo trung bình và độ lệch chuẩn. Sử dụng phép kiểm Independent Samples T test

**BÀN LUẬN**

Trong số 77 bệnh nhi chỉ có 3/77 trường hợp có ICA dương tính chiếm 3,9%, tương tự như kết quả của Võ Thị Mỹ Thịnh là 3,4%<sup>(9)</sup>, tỉ lệ này dường như rất thấp so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của Neufeld M trên 504 bệnh nhi ĐTĐ típ 1 tại bệnh viện Đại học Florida, trong đó có 404 trẻ da trắng và 100 trẻ da đen, ghi nhận tỉ lệ ICA dương tính ở trẻ da trắng là 74%, trong khi ở trẻ da đen tỉ lệ dương tính thấp hơn 33%<sup>(10)</sup>. Điều này có thể giải thích bằng các khả năng sau đây: (1) Các chủng tộc kháng nhau có tỉ lệ dương tính với tự kháng thể khác nhau, (2) sự khác biệt về các xét nghiệm được sử dụng. Thứ nhất: nói đến vấn đề chủng tộc là nói đến hệ di truyền, có vẻ như các nghiên cứu thực hiện trên chủng tộc da trắng cho tỉ lệ tự kháng thể dương tính trong dân số ĐTĐ típ 1 khá cao, có thể lên đến 89-90% vào thời điểm chẩn đoán so với các chủng tộc khác<sup>(11)</sup>, Nhưng ở chủng tộc da vàng (chủng tộc châu Á) khả năng có ĐTĐ típ 1 đa số là vô căn (típ 1B) với tỉ lệ tự kháng thể dương tính thấp. Thứ hai, tính đa dạng và sự khác biệt về độ chuyên và độ nhạy của các phương pháp định lượng và định tính các tự kháng thể, ngưỡng dương tính của tự kháng thể được sử dụng đã làm cho việc so sánh kết quả giữa các nhóm nghiên cứu trở nên khác nhau. Xét nghiệm ICA và GADA tại bệnh viện Nhi Đồng 2 được gửi qua thực hiện tại Trung tâm

chẩn đoán Y Khoa Medic Hòa Hảo, với phương pháp miễn dịch hấp phụ enzyme ELISA. Tuy nhiên, nghiên cứu của Neufeld Michel và cộng sự lại sử dụng phương pháp miễn dịch huỳnh quang gián tiếp để phát hiện các tự kháng thể<sup>(10)</sup>.

Trong 77 bệnh nhi có 61 trường hợp GADA dương tính chiếm tỉ lệ 79,2%, cao hơn kết quả của Võ Thị Mỹ Thịnh là 21,4%<sup>(9)</sup>. Kết quả này tương đồng với những nghiên cứu khác trên thế giới với tỉ lệ GADA dương tính khoảng 70-80% ở trẻ ĐTĐ típ 1 mới khởi phát, ví dụ như nghiên cứu của nhóm tác giả Libman IM ở 437 trẻ ĐTĐ típ 1, trong đó có 394 trẻ da trắng và 43 trẻ da đen. Ghi nhận tỉ lệ dương tính của tự kháng thể GADA là 70-73% ở trẻ da trắng và 70% ở trẻ da đen<sup>(11)</sup>.

Ghi nhận tỉ lệ dương tính của tự kháng thể GADA cao hơn hẳn so với ICA (79,2% so với 3,9%), và kết quả tương đồng so với các nghiên cứu khác trên thế giới. Điều này cho thấy sự ổn định của xét nghiệm GADA hơn hẳn ICA, và trong thực tế đa số các nghiên cứu về tự kháng thể miễn dịch trên bệnh nhân ĐTĐ đều tập trung vào GADA và xem đây là dấu ấn tự miễn dịch chính ở ĐTĐ.

Ngoài ra chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi tác, giới tính, đường huyết và nồng độ peptid C giữa 2 nhóm có tự kháng thể dương tính và âm tính. Tuy nhiên ở nhóm bệnh nhân ICA dương tính có HbA1C cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) so với nhóm bệnh nhân ICA âm tính, thể hiện tình trạng kiểm soát glucose máu kém hơn.

### KẾT LUẬN

Mặc dù tự kháng thể là một trong những dấu ấn miễn dịch chỉ điểm cho đái tháo đường típ 1. Tuy nhiên, các kháng thể dương tính với tỉ

lệ khác nhau, 3,9% đối với ICA và 79,2% đối với GADA. Kháng thể âm tính cũng không thể loại trừ đái tháo đường típ 1 mà còn phải dựa vào các chỉ điểm khác như chủng tộc, lâm sàng, nồng độ Insulin, peptid C.

### Lời cảm ơn

Các tác giả xin chân thành cảm ơn Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh đã hỗ trợ kinh phí cho chúng tôi thực hiện đề tài này.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Becker JM, Weber B (1995). Pathophysiology of diabetes mellitus. *Clinical Peadiatric Endocrinology*, 3th ed: 616-641.
2. Baekkeskov S (1990). Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 347(6289):151.
3. Bottazzo G (1974). Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet*, 304 (7892):1279-1283.
4. Cai T (2001). Analysis of the coding and promoter regions of the autoantigen IA-2 in subjects with and without autoantibodies to IA-2. *Diabetes*, 50(10):2406-2409.
5. Lichten L (2009). Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annual Review of Nutrition*, 29:153-176.
6. Palmer J (1983). Insulin antibodies in insulin-dependent diabetics before insulin treatment. *Science*, 222(4630):1337-1339.
7. Huỳnh Thị Vũ Quỳnh (2020). Đái tháo đường típ 1, Nhi Khoa tập 2, pp.113-133. *Nhà Xuất Bản Đại học Quốc Gia Thành phố Hồ Chí Minh*.
8. American Diabetes Association (2018). Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*, 41(1):13-27.
9. Võ Thị Mỹ Thịnh (2018). Đặc điểm dịch tễ học, lâm sàng, cận lâm sàng, điều trị nhiễm toan ceton do đái tháo đường typ 1 tại khoa Hồi sức tích cực-Chống độc Bệnh viện Nhi Đồng 1 từ năm 2000-2018. *Luận Văn Thạc Sĩ Y Học*, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.
10. Neufeld M, et al (1980). Islet cell and other organ-specific antibodies in US Caucasians and Blacks with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*, 29(8):589-592.
11. Libman I (1998). Islet cell autoimmunity in white and black children and adolescents with IDDM. *Diabetes Care*, 21(11):1824-1827.

|                                       |            |
|---------------------------------------|------------|
| Ngày nhận bài báo:                    | 06/10/2021 |
| Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: | 10/02/2022 |
| Ngày bài báo được đăng:               | 15/03/2022 |