

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ C - PEPTID, IAA, INSULIN Ở 93 BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 1

*Trương Ngọc Dương**
*Nguyễn Thị Hoàn***
*Trần Xuân Trường****
*Trịnh Thanh Hùng*****

TÓM TẮT

Nghiên cứu sự thay đổi các chỉ số C - peptid, insulin và IAA ở 93 bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) typ 1 theo tiêu chuẩn của WHO (1998, điều trị tại Viện Nhi TW và 38 người khỏe mạnh làm chứng. Kết quả cho thấy nồng độ C - peptid ở BN ĐTĐ typ 1 giảm thấp hơn so với nhóm chứng. BN có có thời gian khởi bệnh trước 5 tuổi, tế bào beta bị tổn thương nhiều hơn và nồng độ C - peptid giảm thấp hơn nhóm chứng. Với BN đã điều trị insulin, nồng độ insulin cao hơn so với nhóm chưa điều trị và nhóm chứng. Nồng độ IAA của 93 BN ĐTĐ typ 1 có xu hướng tăng cao hơn theo thời gian.

* Từ khóa: Đái tháo đường typ 1; Nồng độ C - peptid; IAA; Insulin.

STUDY OF CHANGES OF C - PEPTIDE CONCENTRATION, IAA, INSULIN IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES

Truong Ngoc Duong
Nguyen Thi Hoan
Tran Xuan Truong
Trinh Thanh Hung

SUMMARY

The cross-sectional, compared study was carried out on 93 patients with type 1 diabetes, diagnosed under WHO's standard (1999), treated at the Central Paediatric Hospital, 38 healthy persons as controls. The results: C - peptide levels in type 1 diabetes were lower than in control group. The patients who onset at the age younger than 5 had more injury beta cells and C - peptide level is lower than in control group. In the cases that had been treated with insulin, the insulin level is higher than in nontreated insulin and control groups. The IAA level in 93 patients with type 1 diabetes is prone to increase with the duration disease.

* Key words: Type 1 diabetes; C - peptide concentration; IAA; Insulin.

*Học viện Quân y

** Viện Nhi TW

*** Bệnh viện Bạch Mai

**** Bộ Khoa học Công nghệ

Phản biện khoa học: GS. TS. Nguyễn Phú Kháng

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường týp 1 là bệnh tự miễn mạn tính, do tế bào beta của đảo tụy bị hủy hoại, giảm chức năng tiết insulin, nên cần phải sử dụng insulin ngoại lai để duy trì chuyển hóa, dự phòng tình trạng nhiễm toan ceton gây hôn mê và tử vong. Tổn thương tế bào beta ở BN ĐTĐ týp 1 được phản ánh bởi sự tồn tại các kháng thể trong máu như kháng thể kháng tế bào đảo tụy ICA (islet cell antibody), tự kháng thể kháng insulin IAA (insulin autoantibody), kháng thể chống GAD (glutamic acid decarboxylase), ICA 515 (hay IA-2) và gần đây là kháng thể kháng ZnT8. Nồng độ C - peptid, IAA và insulin biến đổi theo từng giai đoạn của bệnh, theo biến chứng, theo liệu pháp điều trị insulin...

Ở Việt Nam đã có nghiên cứu về ĐTĐ týp 2, nhưng còn ít nghiên cứu về các yếu tố miễn dịch, C - peptid ở ĐTĐ týp 1. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá sự biến đổi nồng độ C - peptid, IAA, insulin ở 93 BN ĐTĐ týp 1.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu.

Chọn ngẫu nhiên 131 người gồm 93 BN ĐTĐ týp 1, được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của WHO (1998) và 38 người bình thường, có độ tuổi tương đồng với nhóm mắc bệnh để làm chứng. Tất cả các đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, xét nghiệm và làm bệnh án.

2. Phương pháp nghiên cứu.

Nghiên cứu: mô tả cắt ngang có so sánh nhóm bệnh, chứng thường.

Xác định nồng độ insulin và C - peptid trong máu theo phương pháp miễn dịch phóng xạ (IRMA), xác định IAA máu theo phương pháp miễn dịch phóng xạ (Radioimmunometric assay-RIA). Quy trình xét nghiệm theo hướng dẫn kit xét nghiệm của hãng Cis - Bio.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

1. Đặc điểm mẫu nghiên cứu.

Bảng 1: Một số đặc điểm chung ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

CHỈ TIÊU	GIÁ TRỊ	p
Tuổi (năm)	12,3 ± 5,7	
<i>Giới</i>		> 0,05
- Nam	42 (45,2%)	
- Nữ	51 (54,8%)	
<i>Tiền sử bản thân</i>		
- Bình thường	89	
- Đẻ non, đẻ ngạt	03	
<i>Tiền sử gia đình</i>		
- Bình thường	88	
- Trong gia đình có người ĐTĐ	5	
<i>Tuổi khởi phát</i>		
- < 5 tuổi	35 (37,6%)	
- 5 - < 10 tuổi	38 (40,9%)	
- 10 - < 15 tuổi	17 (18,3)	
- ≥ 15 tuổi	3 (3,2%)	
<i>Thời gian phát hiện bệnh</i>		
< 1 năm	34,4%	
> 10 năm	30,1%	
Biến chứng	33,3%	
HbA1c (%)	11,3 ± 3,0	

Tỷ lệ BN nữ (54,8%) nhiều hơn nam (45,2%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Các BN còn nhỏ, trung bình

12,3 ± 5,7 tuổi (cao nhất là 24 tuổi, thấp nhất 2 tháng tuổi). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa hai giới ($p > 0,05$). 4,4% BN có bất thường trong tiền sử bản thân, chỉ có 5,4% BN có thân nhân bị ĐTĐ týp 1.

Đa số (74,2%) BN phát bệnh ở lứa tuổi 1 - 10, rất ít BN phát hiện bệnh trước 1 tuổi (4,3%) và sau 15 tuổi (3,2%). Thời gian phát hiện bệnh của BN nghiên cứu dưới 01 năm (34,4%), BN phát hiện bệnh > 10 năm là 30,1%.

Các triệu chứng của ĐTĐ gặp theo thứ tự: gày sút (77,4%), đái nhiều (72,0%), uống nhiều (3,8%), ăn nhiều (8,3%), 33,3% BN có biến chứng; biến chứng thận cao nhất (16,1%); biến chứng mắt 15,1%; biến chứng hôn mê do tăng ceton máu 7,5%. Trong đó, 29,3% BN có 01 biến chứng; 3,2% BN có 2 loại biến chứng và 1,1% BN có 3 biến chứng. Đa số BN (93,5%) có nồng độ HbA_{1c} cao hơn giá trị bình thường.

2. Biến đổi nồng độ C - peptid, insulin và IAA.

Bảng 2: Nồng độ C - peptid, insulin, IAA ở nhóm ĐTĐ týp 1 chưa điều trị và đã điều trị insulin.

CHỈ TIÊU	NHÓM CHỨNG (n = 38)	NHÓM CHƯA ĐIỀU TRỊ INSULIN (n = 31)	NHÓM ĐÃ ĐIỀU TRỊ INSULIN (n = 62)	p
C - peptid (nmol/l)	0,93 ± 0,07	0,16 ± 0,20	0,12 ± 0,18	< 0,001
Insulin (μU/ml)	8,36 ± 4,08	4,46 ± 2,94	22,23 ± 14,06	< 0,001
IAA (%)	4,00 ± 0,55	24,06 ± 20,62	21,43 ± 16,75	< 0,001

Theo H. Borg (2002), nồng độ IAA ở BN đã điều trị insulin thời điểm sau cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ IAA ở thời điểm chẩn đoán. IAA thường thấy ở những BN sau điều trị insulin (63 BN = 91%), còn ở thời điểm chẩn đoán chỉ có 30 BN (46%) dương tính với IAA. Nồng độ IAA ở BN đã điều trị insulin trong 7 - 10 năm không thay đổi có ý nghĩa thống kê. Nồng độ IAA ở BN đã điều trị insulin ở các thời điểm sau chẩn đoán không tương quan với tuổi so với lúc chẩn đoán.

Bảng 3: Nồng độ C - peptid, insulin, IAA ở nhóm ĐTĐ týp 1 theo biến chứng.

CHỈ TIÊU	NHÓM CHỨNG (n = 38)	NHÓM CHƯA BIẾN CHỨNG (n = 62)	NHÓM ĐÃ CÓ BIẾN CHỨNG (n = 31)	p
C- peptid (nmol/l)	0,93 ± 0,07	0,15 ± 0,19	0,10 ± 0,19	< 0,001
Insulin (μU/ml)	8,36 ± 4,08	15,64 ± 13,99	17,63 ± 15,08	> 0,05
IAA (%)	4,00 ± 0,55	20,96 ± 18,63	25,01 ± 16,83	< 0,01

So với nhóm chứng, BN ĐTĐ týp 1 chưa có biến chứng có nồng độ C - peptid trung bình thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$), nồng độ insulin và IAA cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $p < 0,001$). Ở nhóm BN ĐTĐ týp 1 có biến chứng, nồng độ C - peptid thấp hơn, trong khi đó nồng độ insulin và IAA cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Có sự biến đổi nồng độ C - peptid, IAA, insulin giữa 2 nhóm nguy cơ và không có nguy cơ.

Bảng 4: Nồng độ C - peptid, insulin và IAA ở hai nhóm ĐTĐ tít 1 dưới và trên 10 tuổi.

CHỈ TIÊU	NHÓM ≤ 10 NĂM TUỔI (n = 34)	NHÓM > 10 NĂM TUỔI (n = 59)	p
C - peptid (nmol/l)	0,13 ± 0,18	0,14 ± 0,19	< 0,05
Insulin (μU/ml)	10,25 ± 13,06	19,80 ± 13,92	< 0,05
IAA (%)	24,46 ± 20,46	21,07 ± 16,58	< 0,05

Theo H. Borg (2002), ngược lại với các kháng thể tiểu đảo, có mối liên quan giữa IAA và tuổi. Những BN dương tính với IAA thường có độ tuổi trẻ hơn, có ý nghĩa thống kê so với BN âm tính với IAA (tương ứng là 6 ± 5 và 9 ± 6 năm). Thực tế, tất cả BN 1 - 3 tuổi đều dương tính với IAA ở thời điểm chẩn đoán so với chỉ có 9/36 BN (25%) ở độ tuổi 8 - 15 dương tính với IAA. Hơn nữa, BN ở độ tuổi 1 - 3 có nồng độ IAA cao hơn so với BN 4 - 15 tuổi ($3,8 \pm 2,3$ U/ml và $1,9 \pm 1,5$ U/ml).

Bảng 5: Nồng độ C - peptid, insulin và IAA ở hai nhóm ĐTĐ tít 1 khởi bệnh trên và dưới 5 tuổi.

CHỈ TIÊU	NHÓM ĐTĐ TÍT 1 KHỞI BỆNH KHI ≤ 5 TUỔI (n = 44)	NHÓM ĐTĐ TÍT 1 KHỞI BỆNH > 5 TUỔI (n = 49)	p
C - peptid (nmol/l)	0,09 ± 0,16	0,18 ± 0,22	< 0,05
Insulin (μU/ml)	18,88 ± 14,9	13,99 ± 13,79	< 0,05
IAA (%)	23,14 ± 17,00	21,56 ± 19,11	< 0,05

Nồng độ C - peptid ở nhóm BN có tuổi khởi phát bệnh sau 5 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm khởi bệnh trước 5 tuổi. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Jorma Komulainen (1999) trên 801 trẻ mắc ĐTĐ tít 1. Theo nghiên cứu này nhóm trẻ em < 2 tuổi ở thời điểm chẩn đoán có nồng độ C - peptid thấp nhất và kéo dài trong những tháng tiếp theo. Có thể thấy nồng độ C - peptid giảm thấp nhất ở nhóm ĐTĐ tít 1 < 2 tuổi và như vậy nồng độ HbA1c ở nhóm > 5 tuổi sẽ cao nhất, phản ánh tăng glucose máu mạn tính kéo dài. Định lượng insulin ở nhóm này cho thấy khả năng tiết insulin nội sinh ở nhóm nhỏ tuổi bị suy giảm nhanh hơn nhóm lớn tuổi hơn.

Bảng 6: Nồng độ C - peptid, insulin và IAA ở hai nhóm ĐTĐ tít 1 có thời gian mắc bệnh trên và dưới 5 năm.

CHỈ TIÊU	NHÓM CÓ THỜI GIAN MẮC BỆNH < 5 năm (n = 52)	NHÓM CÓ THỜI GIAN MẮC BỆNH ≥ 5 năm (n = 41)	p
C - peptid (nmol/l)	0,16 ± 0,20	0,10 ± 0,16	> 0,05
Insulin (μU/ml)	10,58 ± 11,72	23,57 ± 14,11	< 0,05
IAA (%)	20,00 ± 18,62	25,33 ± 17,11	< 0,05

Rõ ràng thời gian mắc bệnh càng lâu, nồng độ C - peptid càng giảm, phản ánh quá trình phá hủy và giảm chức năng tế bào beta. Theo Atkinson và Eisenbarth, so sánh về khối lượng tế bào beta còn lại theo thời gian cho thấy khối lượng tế bào beta giảm dần theo thời gian, sau khoảng 10 năm, nồng độ C - peptid giảm dần và mất hẳn.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nồng độ IAA, insulin và C - peptid ở 93 BN ĐTĐ týp 1, chúng tôi nhận thấy:

Nồng độ C - peptid ở BN ĐTĐ týp 1 giảm thấp hơn so với nhóm người bình thường, ở cả nhóm đã điều trị và chưa điều trị insulin, đã có biến chứng hay chưa có biến chứng. Những BN có có thời gian khởi bệnh trước 5 tuổi, tế bào beta bị tổn thương và giảm chức năng nhiều hơn do nồng độ C - peptid giảm thấp hơn so với người có tuổi khởi phát bệnh sau 5 tuổi.

Nồng độ insulin ở BN ĐTĐ giảm thấp hơn so với chứng. Tuy nhiên, với những trường hợp đã điều trị insulin, nồng độ insulin cao hơn so với nhóm chưa điều trị và nhóm chứng.

Ở BN ĐTĐ týp 1 chưa điều trị và nhóm đã điều trị bằng insulin, ở nhóm chưa có biến chứng và nhóm có biến chứng thấy nồng độ IAA cao hơn so với ở nhóm chứng. Nồng độ IAA ở nhóm có thời gian mắc bệnh ≥ 5 năm cao hơn so với nhóm có thời gian mắc bệnh < 5 năm. Nồng độ IAA của 93 BN ĐTĐ týp 1 có xu hướng tăng cao hơn theo thời gian.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. *Tạ Văn Bình*. Những nguyên lý nền tảng bệnh ĐTĐ - tăng glucose máu .NXB Y học, Hà Nội. 2007.
2. *Atkinson MA, Eisenbarth GS*. Type 1A diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* . 2001, 358, pp.221-9.
3. *Devasenan Devendra, Edwin Liu, George S Eisenbarth*. Type 1 diabetes: recent developments. *BMJ*. 2004, 328, pp.750-754.
4. *George S. Eisenbarth, Joy Jeffrey*. The natural history of type 1A diabetes. *Arq Bras endocrinol Metab*. 2008, 52/2, pp.146-155.
5. *H. Borg, A. Gottsäter, M. Landin-Olsson, P. Fernlund and G. Sundkvist*. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future β -cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001, Vol. 86, No. 7, pp.3032-3038.
6. *Jorma Komulainen, P Kulmala, K Savola, R Lounamaa, J Ilonen, H Reijonen, M Knip and HK Akerblom*. Clinical, autoimmune, and genetic characteristics of very young children with type 1 diabetes. *Childhood diabetes in Finland (DiMe) Study Group. Diabetes Care*. 1999, Vol 22, Issue 12, pp.1950-1955.
7. *Michael Brownlee*. The pathobiology of diabetic complications. *Diabetes*,. 2005, Vol. 54.
8. *Nicole A. Sherry, Emily B. Tsai, and Kevan C. Herold*. Natural history of beta - cell function type 1 diabetes. *Diabetes*. 2005, 54 (Suppl. 2), S32 - S39.

