

SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ GLUCAGON LIKE PEPTIDE- 1 HUYẾT TƯƠNG Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG MỚI KHỞI PHÁT SAU GHEP THẬN

Nguyễn Thị Thùy Dung^{1}, Lê Việt Thắng¹, Nguyễn Minh Núi¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát sự thay đổi nồng độ glucagon-like peptide-1 (GLP-1) huyết tương ở người bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) mới khởi phát sau ghép thận (new-onset diabetes after transplantation - NODAT). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, theo dõi dọc trên 81 bệnh nhân (BN) NODAT, 81 BN sau ghép thận không mắc ĐTĐ (không NODAT) và 53 người khỏe mạnh, tương đồng tuổi và giới tính tại Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10/2021 - 12/2023. Các BN NODAT được điều chỉnh chế độ ăn, thể dục, dùng thuốc kiểm soát glucose máu, cá thể hoá từng BN. Đánh giá kết quả kiểm soát glucose máu sau 3 tháng. Định lượng nồng độ GLP-1 huyết tương vào thời điểm khi phát hiện (T0) và sau 3 tháng kiểm soát glucose máu (T3). **Kết quả:** Nồng độ GLP-1 của nhóm BN NODAT là 7,65 (5,99 - 9,26) pmol/L, thấp hơn nhóm BN không NODAT là 8,82 (6,67 - 12,69) pmol/L và thấp hơn ở nhóm người khỏe là 10,7 (8,14 - 13,19) pmol/L, $p < 0,001$. Tỷ lệ giảm nồng độ GLP-1 ở nhóm NODAT là 22,2%, cao hơn nhóm chứng bệnh là 8,6%, với $p < 0,05$. Sau 3 tháng, nồng độ GLP-1 huyết tương là 10,61 (8,65 - 13,5) pmol/L, cao hơn so với trước điều trị, $p < 0,001$. **Kết luận:** Ở BN NODAT có giảm nồng độ GLP-1 huyết tương, sau 3 tháng điều trị nồng độ GLP-1 huyết tương có cải thiện ở nhóm BN này.

Từ khóa: Ghép thận; Đái tháo đường mới khởi phát sau ghép thận; Glucagon-like peptide-1 huyết tương.

CHANGES IN PLASMA GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 CONCENTRATION IN PATIENTS WITH NEW-ONSET DIABETES AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Abstract

Objectives: To investigate the changes in plasma glucagon-like peptide-1 (GLP-1) level in patients with new-onset diabetes after transplantation (NODAT).

¹Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thùy Dung (bsdunga12@gmail.com)

Ngày nhận bài: 25/4/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 30/5/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i6.1313>

Methods: A cross-sectional descriptive, longitudinal study was conducted on 81 NODAT patients, 81 kidney transplant recipients without diabetes (non-NODAT), and 53 healthy individuals matched for age and sex at the Military Hospital 103 from October 2021 to December 2023. NODAT patients received individualized interventions, including dietary adjustments, physical exercise, and glucose-lowering medications. Blood glucose control was evaluated after 3 months. Plasma GLP-1 levels were quantified at diagnosis (T0) and after 3 months of glucose control (T3). **Results:** The GLP-1 level in the NODAT group was 7.65 (5.99 - 9.26) pmol/L, which was lower than in the non-NODAT group of 8.82 (6.67 - 12.69) pmol/L and the healthy control group of 10.7 (8.14 - 13.19) pmol/L, with $p < 0.001$. The proportion of individuals with reduced GLP-1 levels in the NODAT group was 22.2%, higher than that in the disease control group (8.6%), $p < 0.05$. After 3 months, the plasma GLP-1 level increased to 10.61 (8.65 - 13.5) pmol/L, significantly higher than before treatment ($p < 0.001$). **Conclusion:** Plasma GLP-1 levels were reduced in NODAT patients but improved after 3 months of treatment.

Keywords: Kidney transplantation; New-onset diabetes after kidney transplantation; Plasma glucagon-like peptide-1.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, ghép thận là phương pháp tối ưu để thay thế chức năng thận suy. NODAT là biến chứng tương đối phổ biến, được định nghĩa là tình trạng ĐTĐ xuất hiện sau khi ghép tạng. GLP-1 là incretin có tác dụng kích thích tiết insulin phụ thuộc vào glucose, làm chậm vơi dạ dày, làm giảm đường huyết sau ăn [1]. Ở BN ĐTĐ type 2 có tình trạng giảm nồng độ GLP-1 huyết tương, và nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của incretin trong kiểm soát glucose máu trên BN ĐTĐ type 2. Tuy nhiên, trên đối tượng NODAT nồng độ GLP-1 thay đổi như nào thì còn ít được đề cập. Do vậy, chúng tôi tiến hành

nghiên cứu nhằm: *Khảo sát nồng độ GLP-1 huyết tương ở người bệnh NODAT. Đánh giá sự thay đổi nồng độ GLP-1 huyết tương sau 3 tháng điều trị ở người bệnh NODAT.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 215 BN được chia thành 3 nhóm tại Khoa Thận và Lọc máu, Trung tâm Ghép tạng, Bệnh viện Quân y 103 từ tháng 10/2021 - 12/2023.

- Nhóm nghiên cứu: 81 BN NODAT.
- Nhóm chứng bệnh: 81 BN không có NODAT.

- Nhóm chứng thường: 53 người khỏe mạnh, không ghép thận, không bị rối loạn glucose máu, tương đồng về tuổi, giới tính với nhóm nghiên cứu và nhóm chứng bệnh.

** Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Nhóm nghiên cứu: BN sau ghép thận từ ≥ 18 tuổi, giai đoạn ổn định (> 3 tháng); được chẩn đoán xác định NODAT, chẩn đoán lần đầu; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng bệnh: BN sau ghép thận từ ≥ 18 tuổi, giai đoạn ổn định (> 3 tháng); không mắc ĐTĐ; đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm chứng thường: Không có tiền sử bệnh thận tiết niệu; nồng độ glucose máu lúc đói $< 5,6$ mmol/L, không rối loạn dung nạp glucose máu.

** Tiêu chuẩn loại trừ BN nhóm nghiên cứu và chứng bệnh:*

BN có bệnh lý cấp tính (nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim), nghi ngờ mắc bệnh ngoại khoa, có thai hoặc cho con bú.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc không can thiệp.

** Chọn mẫu nghiên cứu:* Thuận tiện.

** Nội dung nghiên cứu:*

Đối tượng được khai thác tiền sử bệnh, hỏi và khám bệnh, làm các xét nghiệm huyết học và sinh hoá. Các chỉ số nghiên cứu thu thập gồm: Tuổi, giới tính, đo vòng bụng, tính BMI, thời gian ghép, thuốc điều trị...

Định lượng GLP-1 huyết tương trên cùng mẫu máu xét nghiệm sinh hóa cơ bản, định lượng glucose và insulin (máu tĩnh mạch lúc đói). Sử dụng bộ kit Human GLP-1 ELISA (mã số BMS2194, Invitrogen, Thermo Fisher, Hoa Kỳ). Nơi tiến hành: Labo xét nghiệm, Bộ môn Sinh lý bệnh, Học viện Quân y. Nồng độ GLP-1 huyết tương được định lượng vào 2 thời điểm, khi phát hiện (T0) và sau 3 tháng điều trị (T3).

Bệnh nhân được chẩn đoán NODAT theo Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) và Hội Đồng thuận 2014, khi có 1 trong các tiêu chí sau: Glucose máu lúc đói (nhịn ăn trước xét nghiệm 8 tiếng) $\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL) hoặc glucose máu tại 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp 75g glucose đường uống $\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL) hoặc chỉ số HbA1C $\geq 6,5\%$ (≥ 48 mmol/mol) [2]. HbA1c khuyến cáo không dùng trong thời gian sớm sau ghép do tình trạng thiếu máu, thời gian chẩn đoán ≥ 45 ngày. Phân độ tăng huyết áp: Theo Hội Tim mạch Việt Nam (2018) [3]. Chẩn đoán rối loạn lipid máu: theo Bộ Y tế

Việt Nam năm 2015 [4]. Đánh giá chỉ số BMI theo tiêu chuẩn của WHO (2019) [5].

Bệnh nhân NODAT được hướng dẫn tiết chế ăn uống, sử dụng thuốc theo khuyến cáo Hội Đồng thuận năm 2014 (tái khám định kỳ hàng tháng). Sau 3 tháng đánh giá kết quả kiểm soát glucose máu. Vì đối tượng BN nghiên cứu của chúng tôi có glucose máu lúc đói không quá cao, tuổi trẻ và mới chẩn đoán nên chúng tôi chọn mốc: BN có $HbA1C \geq 6,5\%$ và/hoặc glucose $\geq 7,0$ mmol/L, được xác định không đạt mục tiêu. [6]

Đánh giá bất thường nồng độ GLP-1 huyết tương nhóm nghiên cứu dựa vào khoảng bách phân vị 2,5 - 97,5 chỉ số nhóm chứng khỏe (95%CI).

* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm SPSS 20.0 để phân tích thống kê, so sánh giá trị trung bình của các biến theo phân phối chuẩn bằng kiểm định independent T-test, với các phân phối không chuẩn: So sánh trung vị của các nhóm độc lập bằng kiểm định Mann-Whitney. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Quân y 103 theo Quyết định số 51/CNCHT HĐĐĐ ngày 21/9/2022. Số liệu nghiên cứu được Bệnh viện Quân y 103 cho phép sử dụng và công bố. Các thông tin của BN được bảo mật. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm nồng độ GLP-1 huyết tương của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. So sánh tuổi, giới tính giữa các đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm		Chứng thường		Chứng bệnh		Nhóm NODAT		p
		(n = 53)		(n = 81)		(n = 81)		
		n	%	n	%	n	%	
Giới tính	Nữ	24	45,3	25	30,9	26	32,1	> 0,05 ^b
	Nam	29	54,7	56	69,1	55	67,9	
Tuổi trung bình (tuổi), ($\bar{X} \pm SD$)		42,89 ± 9,72		43,54 ± 9,12		46,19 ± 9,43		> 0,05 ^a

(^a one-way ANOVA test, ^b Chi-square test)

Số BN nam gần gấp đôi so với BN nữ ở 2 nhóm NODAT và không NODAT. Tuy nhiên sự khác biệt về tuổi và giới tính giữa các nhóm không có ý nghĩa ($p > 0,05$).

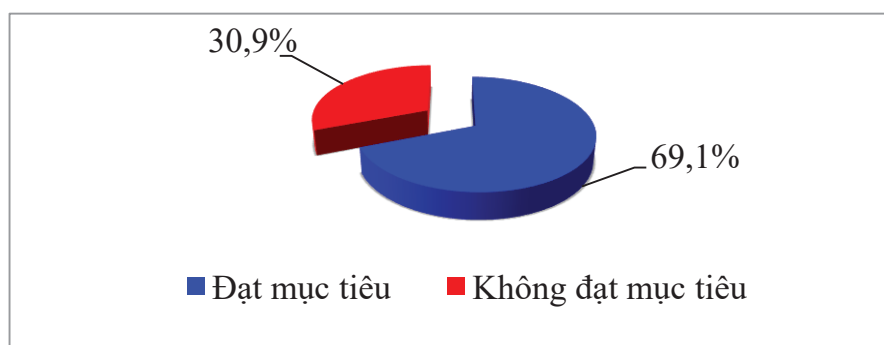
Bảng 2. So sánh nồng độ GLP-1 huyết tương ở 3 nhóm.

Đặc điểm	Chứng thường (n = 53)		Chứng bệnh (n = 81)		Nhóm NODAT (n = 81)		p
	n	%	n	%	n	%	
Trung vị (Tứ phân vị) (pmol/L)	10,7 (8,14 - 13,19)		8,82 (6,67 - 12,69)		7,65 (5,99 - 9,26)		< 0,001 ^a
Nhỏ nhất	5,58		4,48		3,19		
Lớn nhất	26,7		23,57		14,29		
Thay đổi GLP-1 theo giá trị bình thường của nhóm chứng thường							
Giảm	Tham chiếu		7	8,6	18	22,2	
Bình thường	Tham chiếu		74	91,4	63	77,8	< 0,05 ^b
Tăng	Tham chiếu		0	0	0	0	

(^a *Kruskal Wallis test*, ^b *Chi-square test*)

Nồng độ GLP-1 huyết tương thấp nhất ở nhóm NODAT và cao nhất ở nhóm người khỏe mạnh, sự khác biệt là có ý nghĩa với $p < 0,001$. Tỷ lệ BN có giảm nồng độ GLP-1 ở nhóm NODAT cao hơn nhóm chứng bệnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$.

2. Thay đổi nồng độ GLP-1 huyết tương sau 3 tháng kiểm soát glucose máu



Biểu đồ 1. Tỷ lệ BN kiểm soát glucose máu đạt mục tiêu theo khuyến cáo (n = 81).

Đa phần BN NODAT được kiểm soát glucose máu đạt mục tiêu, chỉ có 30,9% BN kiểm soát glucose không đạt mục tiêu.

Bảng 3. So sánh nồng độ GLP-1 huyết tương tại thời điểm T0 và T3.

Chỉ tiêu nghiên cứu	T0 (n = 81)	T3 (n = 81)	p
GLP-1 (pmol/L)			
Trung vị (Tứ phân vị)	7,65 (5,99 - 9,26)	10,61 (8,65 - 13,5)	< 0,001 ^a
Giảm, n (%)	18 (22,2)	0 (0)	N/A
Delta GLP-1			
Trung vị (Tứ phân vị)	N/A	3,42 (0,74 - 6,08)	N/A
Dương, n (%)	N/A	63 (77,8)	N/A
Âm, n (%)	N/A	18 (22,2)	N/A

(^a Wilcoxon test, ^b Mc Nemar test, N/A: Not Applicable (Không áp dụng))

Sau 3 tháng điều trị nồng độ GLP-1 huyết tương tăng đáng kể với $p < 0,001$. Tỷ lệ delta dương là 77,8% trong khi tỷ lệ delta âm chiếm 22,2% với giá trị trung vị delta GLP-1 là 3,42.

Bảng 4. Tương quan giữa sự thay đổi GLP-1 với một số đặc điểm cận lâm sàng sau 3 tháng điều trị ở nhóm BN NODAT (n = 81).

Chỉ tiêu	Delta GLP-1	
	r	p*
Glucose (mmol/L)	-0,103	> 0,05
HbA1C (%)	-0,069	> 0,05
Creatinine (μ mol/L)	0,047	> 0,05
Cholesterol (mmol/L)	-0,215	> 0,05
Triglycerid (mmol/L)	-0,117	> 0,05
Nồng độ Tacrolimus (ng/mL)	0,121	> 0,05

(* Tương quan Spearman)

Chưa thấy mối tương quan giữa thay đổi nồng độ GLP-1 huyết tương với một số đặc điểm xét nghiệm: Glucose máu, creatinine, HbA1c, nồng độ tacrolimus, cholesterol, triglycerid ở nhóm BN NODAT sau 3 tháng điều trị.

BÀN LUẬN

Kết quả của chúng tôi cho thấy tuổi của nhóm nghiên cứu khá trẻ, trung bình là $46,19 \pm 9,43$ tuổi, và phân bố về giới tính không đồng đều với BN nam chiếm 67,9%, gần gấp đôi so với BN nữ.

1. Đặc điểm nồng độ GLP-1 ở nhóm BN NODAT

Chúng tôi đã phân tích nồng độ GLP-1 ở người không ghép thận, không có rối loạn glucose máu, các mẫu GLP-1 lấy tại thời điểm khi đói, so sánh với nhóm nghiên cứu và chứng bệnh. Kết quả cho thấy nồng độ GLP-1 huyết tương giảm có ý nghĩa từ nhóm chứng thường (trung vị 10,7) xuống nhóm chứng bệnh (8,82) và nhóm NODAT (7,65). Nồng độ GLP-1 ở nhóm chứng thường trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác giả Lê Đình Tuấn (2018) là $12,97 \pm 5,85$ pmol/L [7], có thể do sự khác biệt về tuổi và cách chọn mẫu, nhóm chứng thường của chúng tôi có tuổi trung bình khá trẻ. Tỷ lệ BN giảm nồng độ GLP-1 ở nhóm NODAT chiếm 22,2% cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng bệnh là 8,6%, với $p < 0,05$. Kết quả của chúng tôi tương đồng với tác giả Halden khi nghiên cứu sự phục hồi tiết insulin và glucagon dưới tác dụng của GLP-1 ở BN NODAT [8].

2. Thay đổi nồng độ GLP-1 ở nhóm BN NODAT sau 3 tháng điều trị

Sau 3 tháng điều trị, nồng độ GLP-1 huyết tương tăng đáng kể từ trung vị 7,65 lên 10,61 pmol/L, với $p < 0,05$. Có 30,9% BN NODAT kiểm soát glucose không đạt mục tiêu nhưng chưa nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ GLP-1 giữa 2 nhóm này. Điều trị ĐTĐ sau ghép cũng giống như ĐTĐ type 2: Từ điều chỉnh chế độ ăn, thể dục, kiểm soát cân nặng, và cá thể hóa từng người bệnh. Các nghiên cứu đã chỉ ra có sự giảm bài tiết GLP-1 ở người thừa cân béo phì. GLP-1 cũng đã được chứng minh có vai trò làm hạ huyết áp, điều chỉnh lưu lượng máu động mạch ngoại vi thông qua các tín hiệu xuất phát từ hệ thống thần kinh trung ương, đồng thời GLP-1 có tác dụng bảo vệ tim mạch và bảo vệ thận [1]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng chưa ghi nhận mối tương quan giữa sự thay đổi nồng độ GLP-1 huyết tương với một số đặc điểm xét nghiệm ở BN NODAT sau 3 tháng điều trị như nồng độ glucose, tacrolimus, creatinine, HbA1c, cholesterol, triglyceride.

Nghiên cứu của chúng tôi còn một số hạn chế như không định lượng nồng độ GLP-1 huyết tương ở tất cả các nhóm sau 3 tháng để so sánh mà chỉ tập trung đánh giá sự thay đổi nồng độ GLP-1 huyết tương ở nhóm nghiên cứu (BN NODAT).

KẾT LUẬN

Đánh giá nồng độ GLP-1 huyết tương ở 81 BN NODAT chẩn đoán lần đầu, so với 81 người bệnh không NODAT và 53 người khỏe mạnh, đánh giá lại sau 3 tháng điều trị, chúng tôi có một số nhận xét sau:

Nồng độ GLP-1 huyết tương giảm dần từ nhóm chứng thường, chứng bệnh và nhóm NODAT ($p < 0,001$). Tỷ lệ giảm GLP-1 là 22,2% cao hơn ở nhóm NODAT so với nhóm chứng bệnh không NODAT (8,6%), $p < 0,05$.

Sau điều trị 3 tháng, nồng độ GLP-1 ở nhóm NODAT tăng cao hơn so với trước điều trị ($p < 0,05$). Chưa thấy mối tương quan giữa sự thay đổi nồng độ GLP-1 huyết tương với một số đặc điểm xét nghiệm ở nhóm NODAT sau 3 tháng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Phillips LK, Prins JB. Update on incretin hormones. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Dec 2011;1243:55-74.

2. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation

diabetes mellitus: Recommendations and future directions. *Am J Transplant*. Sep 2014; 14(9):1992-2000.

3. Hội Tim mạch học Việt Nam. Khuyến cáo chẩn đoán và điều trị tăng huyết áp. 2018:1-7.

4. Bộ Y tế. Rối loạn chuyển hóa lipid máu. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh nội tiết - chuyển hóa. *Nhà xuất bản Y học*. 2015:255-258.

5. Seo MH LWY, Kim SS, et al. Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea. *J Obes Metab Syndr*. 2019; 28(1):40-45.

6. Bộ Y tế. Quyết định về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường típ 2”. 2020.

7. Lê Đình Tuân. Khảo sát nồng độ glucagon - like peptide - 1 và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chẩn đoán lần đầu. Luận án tiến sĩ Y học. Học viện Quân y. 2018.

8. Halden TA, Egeland EJ, Åsberg A, et al. GLP-1 restores altered insulin and glucagon secretion in posttransplantation diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2016; 39(4):617-624.