

MỐI LIÊN QUAN GIỮA PAPP-A TRONG TAM CÁ NGUYỆT THỨ NHẤT VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Lâm Hoàng Duy,
Nguyễn Thị Thanh Hà,
Nguyễn Duy Tài

Tóm tắt

Đặt vấn đề và mục tiêu nghiên cứu: Xác định mối liên quan giữa nồng độ PAPP-A trong tam cá nguyệt đầu và bệnh đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK) là một vấn đề rất hời hợt trong việc tầm soát sớm dân số nguy cơ cao bị ĐTĐTK.

Địa điểm: Khoa Phụ Sản - bệnh viện Đại Học Y Dược (nay là Bệnh viện phụ sản Mèkông)

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Sử dụng phương pháp nghiên cứu bệnh chứng không bắt cặp, tỷ lệ 1:1. Các thai phụ 24 - 28 tuần 6 ngày chưa được chẩn đoán đái tháo đường được thực hiện xét nghiệm dung nạp 75 gram glucose để chọn ra hai nhóm bệnh và chứng. PAPP-A (đã được hiệu chỉnh theo MoM) được tra cứu trong hồ sơ khám thai của các đối tượng được chọn (đã thực hiện lúc 11 - 13 tuần 6 ngày). Xác định mối tương quan bằng phân tích hồi quy đa biến không chế các yếu tố gây nhiễu. Thông qua giản đồ Bayes của Đại Học Stanford (2012) tính ra khả năng dự báo nguy cơ ĐTĐTK bằng PAPP-A.

Kết quả: Từ 01/10/2012 đến 31/03/2013, chọn được 240 đối tượng vào mỗi nhóm. Nồng độ PAPP-A của thai phụ bị ĐTĐTK có trung vị là 0,772 MoM (Tứ phân vị (TPV): 0,543-1,055) thấp hơn nhóm không bị ĐTĐTK là 1,166 MoM (TPV: 0,936-1,621) ($p < 0,001$). So với thai phụ có PAPP-A $> 1,282$ MoM, nguy cơ ĐTĐTK càng tăng khi PAPP-A càng thấp: nếu PAPP-A $\leq 0,711$ MoM, nguy cơ ĐTĐTK tăng 16 lần (KTC95%: 8,2-31,7). Qua giản đồ Bayes, nếu thai phụ có PAPP-A lần lượt là 0,71 MoM, 0,65 MoM, 0,57 MoM khả năng bị ĐTĐTK lần lượt là 55%, 67%, 82%.

Kết luận: PAPP-A càng thấp càng làm tăng nguy cơ ĐTĐTK.

SUMMARY

Objective: To determine the correlation between PAPP-A in the first trimester and gestational diabetes mellitus (GDM).

Design: The study design was unmatched case-control study with ratio 1:1. From October 10, 2012 to March 03, 2013. At Mèkông Obstetrics and Gynecology Hospital, among women from 24 weeks to 28 weeks 6 days of pregnancy underwent an oral 75-gr glucose tolerance test, 240 women with positive result were selected in the case group and 240 women with negative result were selected in the control group. PAPP-A (adjusted to MoM) results were obtained from participants' medical records. PAPP-A tests were performed at 11 weeks to 13 weeks 6 days of pregnancy. Multiple regression was used to analyze data. The Bayes nomogram of Stanford University (2012) was used to predict the risk of

GDM.

Result: The adjusted multiple of median PAPP-A in the case group was 0.772 MoM (IQR: 0.936-1.621), less than that in the control group which was 1.166 MoM (IQR: 0.936-1.621, $p < 0.001$). Women with PAPP-A $\leq 0,711$ MoM have 16 times increased risk of GDM compared to women with PAPP-A $> 1,282$ MoM (95%CI: 8,2- 31,7). Results from Bayes nomogram indicated that pregnant women who had PAPP-A level of 0.71 MoM, 0.65 MoM, 0.57 MoM would have 55%, 67%, 82% chances to develop GDM, respectively.

Conclusions: Low PAPP-A increases risk of GDM.

Đặt vấn đề

ĐTĐTK cho đến nay vẫn là một trong những bệnh lý chuyển hóa đang được quan tâm hàng đầu. Bệnh đang có khuynh hướng tăng nhanh trên toàn thế giới cũng như tại Việt Nam^{[6],[9]}. Sau nghiên cứu khảo sát về "Tăng đường huyết và các kết cục xấu trong thai kỳ" (2010) đã chứng minh được tầm quan trọng của việc chẩn đoán sớm và quản lý tốt ĐTĐTK có thể làm giảm biến chứng cũng như tử suất của mẹ và thai^[19]. Tuy rằng nhờ vào những thay đổi tích cực trong quy trình sàng lọc đã làm tăng khả năng phát hiện ĐTĐTK trong dân số nhưng việc phát hiện từ sớm các đối tượng có nguy cơ cao bị rối loạn dung nạp đường mới chính là mục tiêu được các nhà khoa học quan tâm nhất hiện nay.

Về mặt sinh lý, người ta ghi nhận từ lâu có sự xuất hiện và tăng dần tình trạng đề kháng insulin ở mẹ ở nửa sau thai kỳ^[3], nhưng chỉ khoảng một thập niên gần đây người ta mới tìm thấy cơ chế đề kháng này là do các hormone tăng trưởng liên quan đến nhau thai gây ra nhằm "chuyển hướng năng lượng cũng như nguồn dinh dưỡng từ mẹ sang cho thai nhi". Các dấu ấn chuyển hóa này có thể biểu hiện từ rất sớm, trong đó có PAPP-A, một loại peptid thuộc nhóm pappalysins, xuất hiện trong máu từ sau 28 ngày thụ thai. PAPP-A đã được biết là có vai trò điều hòa sự xâm lấn tế bào nuôi vào trong mạch máu, cũng như thông qua cơ chế điều hòa IGF giúp làm gia tăng lưu lượng máu từ qua nhau thai. Vì thế nếu như ngay đầu thai kỳ, PAPP-A giảm thấp có thể dẫn đến giảm lưu lượng máu qua thai, làm gia tăng nhu cầu năng lượng cho thai nhi, nên càng làm nặng thêm tình trạng đề kháng insulin. Nếu như lượng insulin tiết ra không đủ để bù trừ thì rối loạn dung nạp đường là điều khó tránh.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng nồng độ PAPP-A trong huyết thanh của những bệnh nhân bị ĐTĐTK thường thấp hơn ở các thai phụ bình thường^[6]. Như vậy, nếu có thể sử

dụng PAPP-A như một phương tiện để dự báo nguy cơ ĐĐTĐK trong dân số ở đầu thai kỳ là rất hứa hẹn, bởi vì hiện tại PAPP-A vẫn đang được sử dụng thường quy trong quy trình sàng lọc lệch bội ở ba tháng đầu (Double test) mà phần lớn các thai phụ đều đồng ý thực hiện. Hiện nay chưa có nghiên cứu nào thực hiện trong nước về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm trả lời cho giả thuyết “có tồn tại mối liên quan giữa PAPP-A trong tam cá nguyệt thứ nhất và bệnh ĐĐTĐK.”

Phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu bệnh chứng không bắt cặp, tỷ lệ 1:1. Mẫu được chọn từ các thai phụ 24 - 28 tuần 6 ngày chưa được chẩn đoán đái tháo đường đến khám ở Bệnh viện phụ sản Mêkông từ ngày 01/10/2012 đến 31/03/2013. Các thai phụ sau khi thực hiện xét nghiệm dung nạp 75 gram glucose (thai 24 tuần - 28 tuần 6 ngày) được chia ra thành hai nhóm bệnh và chứng. Đường huyết được định lượng bằng máy Cobas 6000, thuốc thử GLUC3 (Cat. No. 04404483 190), Clibrator (Cat.No.10759350 190), Precinorm U (Cat.No.10171778 122) của công ty Roche. Phương pháp định lượng enzymatic dựa trên nguyên tắc phản ứng phosphoryl oxy hóa glucose tạo thành gluconat-P và NADPH+H+ nhờ hai enzym Hexokinase, G-6-PDH và sự có mặt của NADP+. Lượng NADPH+H+ hình thành tỷ lệ với nồng độ glucose trong huyết tương, từ đó xác định được nồng độ glucose trong máu. Đơn vị tính là mmol/L. Chẩn đoán ĐĐTĐK khi kết quả dung nạp đường có ít nhất một giá trị đường huyết vượt ngưỡng sau đây [2]: Đường huyết đói ≥ 92 mg/dl (5,1 mmol/l), đường huyết sau ăn 1 giờ ≥ 180 mg/dl (10,0 mmol/l), đường huyết sau ăn 2 giờ ≥ 153 mg/dl (8,5 mmol/l).

Các thông tin có liên quan đến bệnh ĐĐTĐK được thu thập thông qua bảng câu hỏi phỏng vấn và tra cứu hồ sơ khám thai. Xét nghiệm PAPP-A (được hiệu chỉnh theo MoM) được tra cứu trong bộ tầm soát lệch bội trong 3 tháng đầu (Double test), được thực hiện thường quy vào thời điểm 11 tuần đến 13 tuần 6 ngày, sử dụng máy của Roche, thuốc thử Cobas e411, kỹ thuật miễn dịch điện hóa phát quang “ECLIA”.

Các số liệu được mã hoá, nhập vào máy tính và quản lý bằng phần mềm SPSS 16.05. Các phép thống kê và kiểm định được sử dụng: Kiểm định Chi bình phương, kiểm định Fisher đối với biến số định tính, kiểm định phi tham số Mann-Whitney U đối với các biến số định lượng phân phối không chuẩn, vẽ đường cong ROC xác định mối liên quan giữa kết cục là bệnh ĐĐTĐK và yếu tố nguy cơ là PAPP-A. Sử dụng phương pháp phân tích hồi quy đa biến số để không chế yếu tố gây nhiễu theo phương pháp được Hosmer và Lemeshow đề nghị [7]. Sử dụng giải đồ Bayes của Đại Học Stanford (2012) để xác định khả năng dự báo nguy cơ ĐĐTĐK của xét nghiệm PAPP-A.

Kết quả và bàn luận

Trong thời gian từ 01/10/2012 đến 31/03/2013, chúng tôi ghi nhận có 264 thai phụ có xét nghiệm dung nạp 75 gram glucose uống (+). Có 24 thai phụ từ chối tham gia nghiên cứu, chúng tôi đã chọn được 240 đối tượng vào mỗi nhóm bệnh và không bệnh ĐĐTĐK.

Không có trường hợp nào có bệnh lý nội khoa (tăng huyết áp mãn tính, bệnh lý tim mạch), sử dụng rượu hay chất kích thích, sử dụng thuốc corticoid trong thời gian kéo dài, tiền căn thai lưu sau 20 tuần.

Bảng 1: Mối liên quan giữa ĐĐTĐK và một số yếu tố trước và sau khi phân tích hồi quy đa biến.

Các yếu tố	Trước hiệu chỉnh		Sau hiệu chỉnh (*)		
	p	OR	p	OR	(KTC95%)
PAPP-A					
$\leq 0,711$ (BPV 75)	<0,001	17,100	<0,001	16,122	8,189-31,741
0,711 - 0,976 (BPV 50- 75)	<0,001	5,141	<0,001	4,690	2,561-8,587
0,976 - 1,282 (BPV 25- 50)	0,002	2,481	0,010	2,242	1,212-4,149
Tuổi \geq 35	<0,001	2,924	0,028	2,174	1,088-4,344
BMI \geq 23	0,001	2,122	0,003	2,214	1,312-3,736
Tăng cân nhanh	<0,001	2,122	<0,001	2,441	1,499-3,975
TC gia đình bị ĐĐTĐ	<0,001	8,429	0,004	6,007	1,766-20,432
TC sinh con ra	0,042	1,508	0,710	1,096	0,676-1,776
TC thai lưu nhỏ	0,023	1,795	0,339	1,358	0,725-2,542
TC sảy thai	0,166	1,753	0,277	1,705	0,651-4,469
TC sinh con to	0,011	9,312	0,370	3,259	0,247-43,055
TC ĐĐTĐK	0,018	8,241	0,136	6,522	0,554-76,785

Chú thích: (*) Logistic regression

Qua phân tích hồi quy đa biến, các yếu tố sau đây là nguy cơ đối với ĐĐTĐK bao gồm: thai phụ ≥ 35 tuổi nguy cơ tăng 2,1 lần (KTC95%: 1,1-4,3); thai phụ dư cân hoặc béo phì nguy cơ tăng 6,0 lần (KTC95%: 1,3-3,7); thai phụ tăng cân nhanh trong ba tháng giữa nguy cơ tăng 2,4 lần (KTC95%: 1,5-4,0); tiền căn có người trực hệ bị ĐĐTĐ nguy cơ ĐĐTĐK tăng 6,0 lần (KTC95%: 1,8-20,4). Các điểm này phù hợp như y văn thế giới đã báo cáo [3,1,19]

Điểm đặc biệt là nếu so sánh nguy cơ ĐĐTĐK ở nhóm có PAPP-A càng thấp với nhóm PAPP-A lớn hơn BPV 75, OR tính ra được càng cao, cụ thể là nhóm PAPP-A dưới bách phân vị 25 có nguy cơ bị ĐĐTĐK tới 16,1 lần (KTC95%: 8,2-31,7), ở bách phân vị 25 - 50 thì nguy cơ là 4,7 lần (KTC95%: 2,6-8,9), trong khi ở bách phân vị 50 - 75 thì nguy cơ này chỉ còn 2,2 lần (KTC95%: 1,2-4,1).

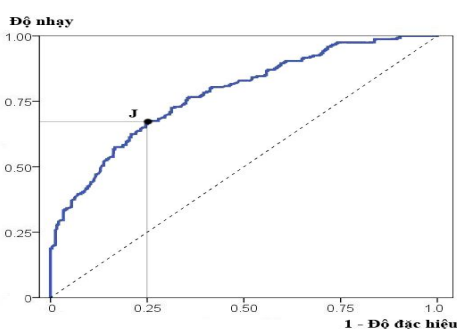
Tuy kết quả phân tích của chúng tôi cao hơn so với của Beneventi và cộng sự (2013), nhưng điểm chung là PAPP-A càng thấp càng liên quan mạnh với bệnh ĐĐTĐK (bảng 2). Có thể khác biệt giữa 2 nghiên cứu

là do người Việt Nam là một trong những chủng tộc có nguy cơ bị ĐTĐTK cao hơn người Ý [2],[4].

Bảng 2: So sánh OR giữa các khoảng tử phân vị khác nhau của 2 nghiên cứu.

PAPP-A	Beneventi (2013) [5]			Lâm Hoàng Duy (2013)		
	OR	(KTC95 %)	p	OR	(KTC95 %)	p
≤ BPV 25	2,81	(1,68-4,69)	<0,001	16,12	(8,19-31,74)	<0,001
BPV 26 - 50	1,89	(1,17-3,05)	0,01	4,69	(2,56-8,59)	<0,001
BPV 51 - 75	1,16	(0,71-1,88)	0,55	2,24	(1,21-4,15)	0,010

Chúng tôi vẽ đường cong ROC dựa trên mối liên quan giữa PAPP-A và bệnh ĐTĐTK (hình 1). Diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,78 (KTC95%: 0,73-0,81, p < 0,001). Như vậy nồng độ PAPP-A thấp có khả năng dự báo cho bệnh lý ĐTĐTK [1].



Hình 1: Đường cong ROC thể hiện mối tương quan giữa PAPP-A và ĐTĐTK

Điểm J (Chỉ số Youdex) [1] được tính bằng giá trị lớn nhất của (độ nhạy + độ đặc hiệu - 1), là điểm sát với đỉnh của đường cong ROC nhất, J = 0,4208 tương ứng với PAPP-A là 0,938 MoM, tại đây có độ nhạy là 67,1%, độ đặc hiệu là 75%.

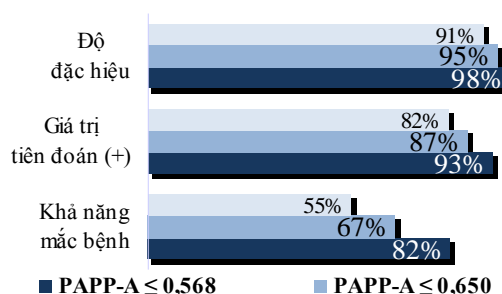
Bảng 3. Phân tích giá trị của xét nghiệm PAPP-A ở các ngưỡng bách phân vị khác nhau trong liên lượng khả năng thai phụ bị ĐTĐTK.

PAPP-A		Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán (+)	Tỉ số khả dĩ (+)
BPV	(MoM)	(%)	(%)	(%)	(%)
5	(0,398)	10,0	100,0		
10	(0,510)	19,6	99,6	97,9	47,00
15	(0,568)	27,9	97,9	93,1	13,40
20	(0,650)	34,6	94,6	86,5	6,38
25	(0,711)	41,2	90,8	81,8	4,50
30	(0,761)	47,5	87,5	79,2	3,80
35	(0,815)	53,8	83,8	76,8	3,31
40	(0,870)	60,0	80,0	75,0	3,00
45	(0,930)	65,4	75,4	76,7	2,66
J	(0,936)	67,1	75,0	72,9	2,68
50	(0,976)	70,0	69,6	69,7	2,30

Qua đó, tuy rằng ở các ngưỡng giá trị PAPP-A thấp, độ nhạy cũng thấp, về lý thuyết có khả năng sẽ

bỏ sót một số lượng bệnh nhân bị ĐTĐTK nhưng về bệnh sinh của ĐTĐTK, 12 tuần chưa phải là thời điểm gia tăng đề kháng insulin đủ để dẫn đến ĐTĐTK hay có thể xuất hiện biến chứng của bệnh. Đồng thời PAPP-A cũng không phải là một xét nghiệm mang tính chất chẩn đoán ĐTĐTK mà chỉ là một dấu ấn sinh hóa gợi ý khả năng mắc bệnh. Vì vậy, đối với chủng tộc Việt Nam là dân số có nguy cơ cao bị ĐTĐTK [18], cần lựa chọn một ngưỡng "bất thường" càng chính xác càng tốt. Chính vì thế, lựa chọn ngưỡng giá trị có độ nhạy xét nghiệm thấp là có thể chấp nhận được. Đồng thời, rõ ràng ở các ngưỡng PAPP-A càng thấp, không những độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+) càng cao mà tỉ số khả dĩ (+) cũng cao, như vậy càng khẳng định được giá trị tiên đoán nguy cơ ĐTĐTK trong dân số.

Chúng tôi đã áp dụng phương pháp Bayes được trường Đại học Stanford đề nghị năm 2012 nhằm giúp nhà lâm sàng có thể ước tính nhanh khả năng mắc bệnh qua một xét nghiệm dựa vào tỉ số hiện mắc và tỉ số khả dĩ dương [10]. Tại Bệnh viện Mêkông, xác suất mắc bệnh ĐTĐTK là 25% (ghi nhận từ báo cáo của Phòng Kế Hoạch Tổng Hợp). Như vậy, một thai phụ có xét nghiệm PAPP-A dưới 0,568 MoM (BPV 15), khả năng thai phụ bị ĐTĐTK là 82%; PAPP-A dưới 0,650 MoM (BPV 20), thì khả năng mắc bệnh là 67%; còn nếu PAPP-A dưới 0,711 MoM (BPV 25), thì khả năng mắc bệnh là 55% (Hình 2). Rõ ràng ở thai phụ có PAPP-A càng cần thiết được theo dõi sát để phát hiện sớm và hướng dẫn điều trị sớm, tránh các biến chứng về sau.



Hình 2: So sánh độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán (+), xác định khả năng mắc bệnh ở các ngưỡng PAPP-A khác nhau

Nghiên cứu của chúng tôi còn tồn tại các mặt hạn chế: Tuy rằng độ mạnh của thiết kế bệnh chứng không bằng thiết kế đoàn hệ tiền cứu cũng như cỡ mẫu 480 thai phụ chưa đủ cho chúng tôi đưa ra một ngưỡng giá trị duy nhất của PAPP-A trong sàng lọc ĐTĐTK. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không đề cập đến các yếu tố có khả năng tương tác đến mối liên quan giữa PAPP-A và ĐTĐTK. Ngoài ra còn có các sai lệch do hồi tưởng, sai lệch do chọn lựa (đa số thai phụ đến khám ở bệnh viện phụ sản Mêkông là tầng lớp tri thức, kinh tế trung bình - khá, dinh dưỡng khi mang thai có phần

đầy đủ hơn ở những nơi khác mà đa phần là người lao động, nên vô hình chung kết quả có thể không đại diện cho mẫu dân miền nam Việt Nam)

KẾT LUẬN, KIẾN NGHỊ

Việc kết quả định lượng PAPP-A (MoM) của thai phụ càng thấp càng có nguy cơ bị ĐĐTĐTK trong tương lai. Vì thế, trong thực hành lâm sàng, ngoài các yếu tố nguy cơ đã ghi nhận (như dư cân - béo phì, tăng cân nhanh trong thai kỳ, thai phụ lớn tuổi, tiền căn rối loạn dung nạp đường, tiền căn gia đình thai phụ có người trực hệ bị ĐĐTĐ). Do đó ở những đối tượng này, bác sĩ lâm sàng nên có kế hoạch tư vấn, theo dõi, thực hiện nghiệm pháp dung nạp 75 gram glucose uống ở thời điểm sớm hơn nếu nghi ngờ thai phụ bị rối loạn dung nạp đường để điều trị sớm, giảm các kết cục thai kỳ xấu gây ra do ĐĐTĐTK.

Chúng tôi đề nghị thêm những nghiên cứu với thiết kế có độ mạnh hơn và mở rộng thêm về cỡ mẫu khẳng định giả thuyết và xác định ngưỡng tiên lượng thích hợp của PAPP-A cho cộng đồng người Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Ngọc Rạng (2012), *ứng dụng đường cong ROC trong nghiên cứu y học*
2. American Diabetes, A. (2012), "Standards of medical care in diabetes-2012". *Diabetes Care*, 35 Suppl 1, S11-63.
3. Ben Whitelaw, Carol Gayle (2010), "A review about gestational diabetes". *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine*, 21(2).
4. Ben Whitelaw, Carol Gayle (2010), "Gestational diabetes". *Obstetrics, gynaecology and reproductive medicine*(2), 5.
5. Beneventi, F., Lovati, E., Simonetta, M., Laneri, M., Quarleri, L., Scudeller, L., et al. (2013), "Gestational diabetes mellitus: Including serum pregnancy-associated plasma protein-A testing in the clinical management of primiparous women? A case-control study". *Diabetes Res Clin Pract.*
6. Beneventi, F., Simonetta, M., Lovati, E., Albonico, G., Tinelli, C., Locatelli, E., et al. (2011), "First trimester pregnancy-associated plasma protein-A in pregnancies complicated by subsequent gestational diabetes". *Prenat Diagn*, 31(6), 523-528.
7. Bertolini, G., D'Amico, R., Nardi, D., Tinazzi, A., Apolone, G. (2000), "One model, several results: the paradox of the Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test for the logistic regression model". *J Epidemiol Biostat*, 5(4), 251-253.
8. Ferrara, A. (2007), "Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective". *Diabetes Care*, 30 Suppl 2, S141-146.
9. Jane Hirst, T. S. T., Do Thi My An, Morris JM, Jeffery HE (2012), "Consequences of Gestational Diabetes in an Urban Hospital in Viet Nam: A Prospective Cohort Study". *PLoS Med*, 9(7), e1001272. doi:1001210.1001371.
10. Joe Marasco, Ron Doerfler, Leif Roschier. (Apr 11, 2012). *Bayes, Medical Diagnostics, and Nomograms*. Stanford university, USA, from www.stanford.edu/class/ee380/Abstracts/120411.html