

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG KHỞI PHÁT Ở NGƯỜI TRẺ TUỔI THỂ 12 (MODY12): ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ

Nguyễn Hoàng Lan và Cấn Thị Bích Ngọc✉

Bệnh viện Nhi Trung ương

Đái tháo đường khởi phát sớm ở người trẻ (MODY) là thể đái tháo đường đơn gen do rối loạn chức năng tế bào beta, di truyền trội trên nhiễm sắc thể thường. Có 14 thể MODY (MODY1–14), mỗi thể có biểu hiện và điều trị khác nhau. Chúng tôi báo cáo trường hợp MODY12 do biến thể gây bệnh dị hợp tử c.3544C>T (p.Arg1182Trp) trên gen ABCC8 (mã hóa SUR1). Trẻ nam 14 tuổi nhập vì uống nhiều, đái nhiều, sụt cân; glucose huyết lúc đói 14,6 mmol/L, HbA1c 14,2%, C-peptid 1,04 ng/mL, insulin 3,75 mU/L, ceton niệu (++) . Gia đình có mẹ đái tháo đường típ 1 lúc 15 tuổi và bà ngoại đái tháo đường khi 60 tuổi đang điều trị insulin. Sau khi xác định biến thể gen, trẻ được chuyển từ insulin sang uống sulfonylurea thành công sau 3 ngày. Trường hợp này nhấn mạnh vai trò của phân tích gen trong chẩn đoán MODY ở những người có tiền sử gia đình nhiều thể hệ mắc đái tháo đường với đặc điểm lâm sàng không điển hình cho típ 1 hoặc 2, từ đó giúp tối ưu hóa điều trị và tránh dùng insulin không cần thiết.

Từ khóa: ABCC8-MODY, Maturity-onset diabetes of the young, MODY12.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

MODY là một thể ĐTĐ đơn gen có nguyên nhân từ khiếm khuyết trong sự phát triển của tế bào đảo tụy, dẫn đến suy giảm bài tiết insulin. Bệnh chiếm tỉ lệ 1 - 5% trong tất cả các ca bệnh ĐTĐ. Chẩn đoán dựa trên các yếu tố sau: khởi phát sớm trước 25 tuổi với tiền sử gia đình có nhiều thành viên mắc bệnh; biểu hiện ĐTĐ không điển hình típ 1 hoặc 2; xuất hiện sớm, không béo phì, glucose máu tăng nhẹ (100 - 150 mg/dL [5,6 - 8,5 mmol/L]), HbA1c 5,6% - 7,6%, có bằng chứng của tiết insulin nội sinh, kháng thể kháng tụy có thể xuất hiện trong MODY.¹

Hiện nay, 14 nhóm MODY đã được xác định, mỗi nhóm liên quan đến các đột biến gen riêng biệt.² Các biến thể gây bệnh phổ biến nhất bao gồm HNF1A (MODY 3), GCK (MODY 2), HNF4A

(MODY 1), và HNF1B (MODY 5), chiếm khoảng 95% các trường hợp.³ Ngược lại, các biến thể khác, trong đó ABCC8-MODY (MODY 12) rất hiếm, chỉ chiếm khoảng 1%.⁴ Các dạng MODY khác nhau về triệu chứng lâm sàng, mức độ nghiêm trọng, biến chứng liên quan và phương pháp điều trị. Do đó, xét nghiệm di truyền đóng vai trò quan trọng trong việc xác định chính xác loại MODY, từ đó giúp lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp.

Đối với MODY 12, không phải tất cả các đột biến trên gen ABCC8 đều gây bệnh; một số có thể lành tính hoặc chỉ đóng vai trò yếu tố nguy cơ.^{5,6} Vì vậy, xét nghiệm di truyền có ý nghĩa quan trọng nhưng cần kết hợp với đánh giá lâm sàng để đảm bảo chẩn đoán chính xác. Biểu hiện lâm sàng của MODY 12 rất đa dạng, ngay cả giữa các thành viên trong cùng một gia đình mang chung một biến thể. Tổng quan về các ca bệnh MODY 12 cho thấy bệnh có thể dao động từ mức độ nhẹ (rối loạn dung nạp glucose huyết) đến mức độ nặng (ĐTĐ phụ thuộc insulin).⁴

Tác giả liên hệ: Cấn Thị Bích Ngọc

Bệnh viện Nhi Trung ương

Email: ngocctb@nch.gov.vn

Ngày nhận: 11/04/2025

Ngày được chấp nhận: 23/04/2025

Chính vì sự khác biệt này, bệnh thường được chẩn đoán nhầm thành ĐTĐ típ 1 hoặc típ 2. Trong bài báo này, chúng tôi mô tả ca bệnh MODY12, gây ra bởi biến thể gây bệnh trên gen *ABCC8*, gen mã hóa cho protein sulfonylurea receptor 1 (SUR1) - tiểu đơn vị của kênh kali nhạy cảm ATP (K_{ATP}) trên màng tế bào beta. Thời điểm chẩn đoán ban đầu là ĐTĐ típ 1 và sử dụng insulin với phác đồ 4 mũi.

II. GIỚI THIỆU CA BỆNH

1. Bệnh cảnh lâm sàng và xét nghiệm

Trẻ nam 14 tuổi, vào viện vì uống nhiều, đái nhiều, sụt cân. Tiền sử bản thân: trẻ là con thứ nhất, sinh mổ đủ tháng với cân nặng lúc sinh 2,7 kg. Sau sinh khỏe mạnh, không ghi nhận tình trạng hạ hoặc tăng glucose huyết, không mắc bệnh lý đặc biệt trước đó. Tiền sử gia đình: mẹ được chẩn đoán đái tháo đường (ĐTĐ) típ 1 năm 15 tuổi, bà ngoại mắc ĐTĐ năm 60 tuổi, cả hai đều đang sử dụng insulin để kiểm soát glucose huyết.

Bệnh khởi phát 2 tháng trước nhập viện với các triệu chứng: uống nhiều hơn bình thường (~2 lít/ngày), đái đêm 1 lần/ngày (trước đó không đái đêm), ăn uống bình thường nhưng sụt 4 kg trong 2 tháng. Khám tại bệnh viện huyện phát hiện glucose máu cao (16 mmol/L), ceton niệu (+1) nên chuyển Bệnh viện Nhi Trung ương. Khám lâm sàng tại thời điểm nhập viện: thể trạng cân đối, cân nặng 46 kg, chiều cao 164cm, BMI 17,1 kg/m²; không rối loạn phân bố mỡ, không gai đen, không mất nước, nhịp thở 20 lần/phút, mạch 98 lần/phút.

Xét nghiệm tại thời điểm nhập viện: glucose máu lúc đói 14,6 mmol/L, khí máu không toan chuyển hóa với pH 7,334, HCO₃⁻ 26,5 mmol/L, BE 3,6; ceton niệu 2+. Các xét nghiệm khác bao gồm HbA1c 14,2%, C-peptide 1,04 ng/mL (344,33 pmol/L), chức năng gan thận bình thường, điện giải đồ bình thường, không có hội chứng chuyển hóa, hormon tuyến giáp bình thường (Bảng 1)

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm sinh hóa

	Kết quả	Giá trị bình thường
Ure	6,6	2,6 - 7,3 mmol/L
Creatinin	70,7	40 - 71 mmol/L
GOT	18	13 - 32 U/L
GPT	14	5 - 40 U/L
Cholesterol	4,92	2,88 - 5,23 mmol/L
Triglyceride	0,67	0,51 - 2,38 mmol/L
FT4	20,3	12 - 23 pmol/L
T3	1,8	1,31 - 2,9 mmol/L
TSH	3,49	0,7 - 6,4 mU/L
Anti-TG	17,2	< 115 U/mL
Anti-TPO	12,5	< 34 U/ml
TRAb	1,28	< 1,22 U/L

2. Chẩn đoán bệnh, thể bệnh

Dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của Hiệp hội Đái tháo đường Trẻ em và Vị thành niên thế giới (ISPAD), trẻ được chẩn đoán mắc bệnh ĐTĐ.⁷ Do khởi phát khi còn trẻ, triệu

chứng rầm rộ, không béo phì, ceton niệu 2+, chẩn đoán ban đầu hướng nhiều đến ĐTĐ típ 1. Trẻ được làm thêm các xét nghiệm kháng thể tự miễn: GAD65, IAA, anti-ZnT8, IA2 và ICA, với kết quả như Bảng 2.

Bảng 2. Kết quả kháng thể kháng tự

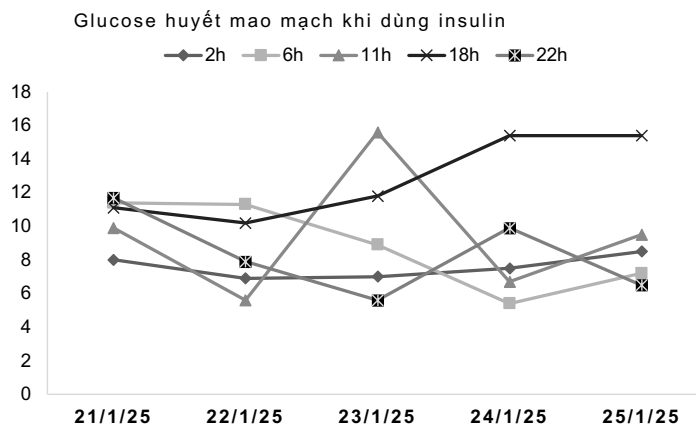
	Kết quả	Gía trị bình thường
GAD 65	6,59	< 17 U/ml
IAA	5,48	< 20 U/ml
Anti – Zn T8	20,1	< 15 U/ml
IA2	2,5	< 28 U/mls
ICA	4,01	< 28 U/ml

Mặc dù kết quả xét nghiệm cho thấy 1/5 kháng thể dương tính, do tiền sử gia đình rõ ràng, trẻ cần phân biệt với ĐTĐ MODY. Theo khuyến cáo của ISPAD, trẻ được thực hiện xét nghiệm phân tích gen tại GC Genome bằng công cụ xGen™ Exome Hybridization Panel – một bộ kit thiết kế để “bắt” chọn các đoạn exon từ DNA toàn phần, sau đó sử dụng công nghệ: nền tảng Novaseq 6000DX (một thiết bị giải trình tự thế hệ mới của Illumina) tạo ra các đoạn đọc 2 x 150bp (paired-end reads) – giúp tăng độ chính xác trong căn chỉnh và phát hiện biến thể. Các đoạn DNA sau đó được so

sánh với trình tự tham chiếu dựa trên bộ hệ gen người GRCh37/UCSC hg19 – là bản dựng hệ gen người tiêu chuẩn thường dùng trong nghiên cứu lâm sàng. Kết quả phát hiện biến thể dị hợp tử trội gây bệnh trên gen *ABCC8*: c.3544C>T (p.Arg1182Trp). Trẻ được chẩn đoán ĐTĐ thể MODY12.

3. Điều trị và hiệu quả điều trị

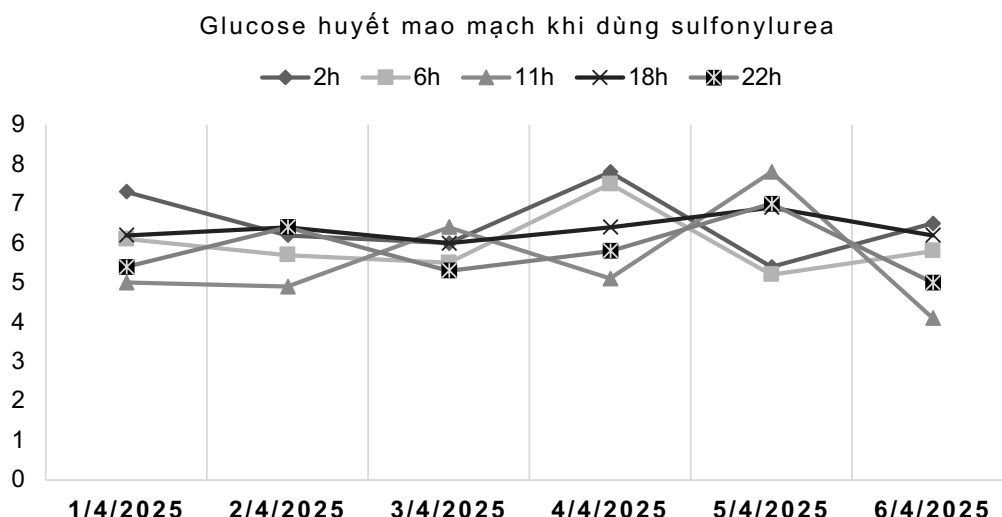
Trẻ đang được điều trị theo phác đồ insulin 4 mũi. Trong quá trình nằm viện, glucose máu trong giới hạn từ 5,4 đến 15,4 mmol/l với liều insulin 0,76 UI/kg/ngày; biến thiên glucose được biểu diễn theo Biểu đồ 1.



Biểu đồ 1. Biến thiên glucose sau khi dùng insulin

Tuy nhiên, sau khi có kết quả phân tích phân tử, trẻ được nhập viện để chuyển từ insulin sang uống sulfonylurea, và liều phù hợp là 0,08mg/

kg/ngày. Kết quả glucose máu được kiểm soát tốt hơn, biến thiên glucose máu được thể hiện trong Biểu đồ 2.



Biểu đồ 2. Biến thiên glucose sau khi dùng sulfonylurea

III. BÀN LUẬN

Trong bài báo cáo này, chúng tôi trình bày ca bệnh MODY 12 với biến thể dị hợp tử gây bệnh trên gen *ABCC8*: c.3544C>T (p.Arg1182Trp). Triệu chứng lâm sàng của bệnh MODY do đột biến gen *ABCC8* được đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu nhưng không tiến triển đến trạng thái nhiễm ceton, phát hiện được nồng độ C-peptide bình thường hoặc cao, không có kháng thể kháng tiểu đảo tụy, và nhạy cảm với sulfonylurea. Ban đầu, trẻ được chẩn đoán ĐTĐ típ 1 do tuổi trẻ, có nhiễm ceton, và 1/5 kháng thể kháng tiểu đảo tụy dương tính. Tuy nhiên, chẩn đoán này có 1 số điểm chưa phù hợp như: tiền sử bệnh trong gia đình có 2 thế hệ có người mắc ĐTĐ, trong đó mẹ khởi phát bệnh từ nhỏ, kết hợp với phát hiện nồng độ C-peptide ở giới hạn cao. Ngoài ra, trẻ không thuộc nhóm béo phì (BMI 17,1 kg/m²), không rối loạn phân bố mỡ, không gai đen, vì vậy có thể loại trừ chẩn đoán ĐTĐ típ 2. Điều thú vị ở đây là trẻ có kết quả kháng thể dương tính

với ZnT8. Tương tự như trường hợp của chúng tôi, báo cáo về ca bệnh của gia đình người Trung Quốc với 8 thành viên mắc bệnh, nhưng chỉ có proband có kết quả dương tính với ICA-IgG; còn lại 7 người đều âm tính với kháng thể kháng tụy.⁸ Một nghiên cứu khác trên 28 người bệnh MODY được khẳng định bằng kết quả phân tích gen tại Séc cho thấy 25% ca có kháng thể tự miễn (7/28) (hay gặp kháng thể GAD), tuy nhiên mức độ kháng thể giảm đi khi kiểm soát glucose huyết được cải thiện, cho thấy chúng có thể liên quan đến quá trình phá hủy tế bào beta do nguyên nhân không phải tự miễn.⁹ Như vậy, kháng thể tự miễn không chỉ có trong ĐTĐ típ 1, mà còn xuất hiện trong một số người bệnh MODY. Cơ chế gây ra kháng thể tự miễn trong MODY vẫn chưa được hiểu rõ và cần được nghiên cứu thêm để xác định liệu nó có liên quan đến tổn thương tụy hay chỉ là một phản ứng thứ phát.

Ngày nay, hơn 1000 biến thể của gen

ABCC8 được báo cáo liên quan đến bệnh ĐTĐ sơ sinh, tuy nhiên chỉ 55 biến thể gây bệnh trên gen *ABCC8* liên quan đến MODY 12.⁴ Phạm vi đột biến của gen *ABCC8* rất rộng, điều này phản ánh qua các biểu hiện kiểu hình phức tạp và đa dạng. Nếu đột biến mất chức năng của gen *ABCC8* (LOF - Loss of Function, đột biến bất hoạt), di truyền trội có thể gây 2 vấn đề: không có kênh K_{ATP} trên màng tế bào beta hoặc kênh K_{ATP} không mở khi có Mg-nucleotide sẽ gây cường insulin bẩm sinh do tế bào beta tiết insulin liên tục.¹⁰ Nếu đột biến *ABCC8* làm tăng chức năng kênh K_{ATP} (GOF - Gain of Function, đột biến hoạt hóa) hoặc đột biến mất chức năng (LOF) – di truyền lặn, làm kênh K_{ATP} luôn mở, dẫn đến không khử cực màng tế bào, không tiết insulin dù glucose máu tăng cao, sẽ gây ĐTĐ sơ sinh vĩnh viễn hoặc thoáng qua.¹¹ Một trường hợp ca bệnh đã được công bố năm 2021 có biến thể gây bệnh tương tự như ca bệnh của chúng tôi – đây là một đột biến rất hiếm, vì trước đó chỉ có một trường hợp được ghi nhận vào năm 2014, và trường hợp đó mắc bệnh ĐTĐ sơ sinh. Tuy nhiên, ca bệnh báo cáo năm 2021 có biến chứng vi mạch nghiêm trọng và bệnh Charcot, dẫn đến phải cắt cụt chi dưới.⁴ Mặc dù, nhiều trường hợp MODY 12 không có báo cáo về biến chứng, nhưng nếu có, thì biểu hiện và mức độ biến chứng rất khác nhau. Sự khác biệt này được cho là do loại đột biến và vị trí của nó trong gen *ABCC8*. Đối với ca bệnh của chúng tôi hiện tại chưa ghi nhận có biến chứng vi mạch, tuy nhiên, cần theo dõi lâu dài và đánh giá định kỳ, đặc biệt các biến chứng vi mạch của bệnh như: bệnh võng mạc ĐTĐ hoặc bệnh thận ĐTĐ.

Mặc dù, insulin có thể chỉ định điều trị nhưng không phải lựa chọn tốt nhất cho các trường hợp MODY12; trong khi đó glucose huyết có thể kiểm soát tốt bằng thuốc khác như sulfonylurea. Sulfonylurea hoạt động bằng cách đóng kênh K_{ATP} thông qua thụ thể SUR1

trên tế bào β tụy, từ đó đảo ngược tình trạng mở kênh K_{ATP} do đột biến gen *ABCC8* gây ra và bình thường hóa việc bài tiết insulin. Một số nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả của việc chuyển từ insulin sang sulfonylurea giúp cải thiện chức năng tế bào beta biểu hiện qua sự tăng nồng độ C-peptide, đồng thời giảm tỷ lệ hạ glucose huyết.^{4,12} Tuy nhiên, không phải tất cả các trường hợp MODY12 đều đáp ứng với sulfonylurea, phụ thuộc vào loại đột biến gen *ABCC8*, do một số loại đột biến này làm giảm khả năng gắn của sulfonylurea vào kênh K_{ATP} .¹³ Hiệu quả điều trị còn phụ thuộc vào mức độ rối loạn cấu trúc và chức năng do từng loại đột biến gây ra. Hiện nay có nhiều bằng chứng cho thấy nhóm thuốc incretin có vai trò trong MODY12. Đây là nhóm thuốc hormon đường tiêu hóa giúp kích thích tuyến tụy tiết insulin mà không phụ thuộc hoàn toàn vào kênh K_{ATP} ; khi incretin gắn vào thụ thể GLP-1 trên tế bào beta, dẫn đến tăng cAMP nội bào, kích hoạt PKA (Protein Kinase A) và kích thích tiết insulin.¹⁴ Các thuốc incretin gồm: GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) và DPP-4 inhibitors. Ca bệnh trong báo cáo của chúng tôi sau khi có kết quả phân tích gen, đã được chuyển sang điều trị sulfonylurea với liều 0,08 mg/kg/ngày; glucose máu lúc đói dao động trong khoảng từ 5,0 - 7,8 mmol/l và không ghi nhận tình trạng hạ glucose máu.

IV. KẾT LUẬN

Việc xác định nguyên nhân di truyền ở những trường hợp ĐTĐ ở trẻ thanh thiếu niên biểu hiện tăng glucose huyết nhẹ đến trung bình, không có biểu hiện nhiễm toan ceton, không có béo phì, có tiền sử gia đình nhiều thế hệ mắc ĐTĐ, không chỉ góp phần làm rõ cơ chế bệnh sinh, mà còn định hướng tiếp cận điều trị cá thể hóa, từ đó tối ưu hóa hiệu quả kiểm soát glucose huyết và giảm nguy cơ biến chứng lâu dài. Kết quả này nhấn mạnh vai trò của phân tích gen trong chẩn đoán, quản lý MODY và

nhu cầu nghiên cứu thêm về đột biến và biểu hiện lâm sàng của gen ABCC8 ở người Việt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024; 47(Suppl 1): S20-S42. doi:10.2337/dc24-S002.
2. Kim SH. Maturity-Onset Diabetes of the Young: What Do Clinicians Need to Know? *Diabetes Metab J*. 2015; 39(6): 468-477. doi:10.4093/dmj.2015.39.6.468.
3. Anik A, Çatlı G, Abacı A, Böber E. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015; 28(3-4): 251-263. doi:10.1515/jpem-2014-0384
4. Timmers M, Dirinck E, Lauwers P, Wuyts W, De Block C. ABCC8 variants in MODY12: Review of the literature and report of a case with severe complications. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021; 37(8): e3459. doi:10.1002/dmrr.3459.
5. Li M, Gong S, Han X, et al. Genetic variants of and phenotypic features in Chinese early onset diabetes. *Journal of Diabetes*. 2021; 13(7): 542-553. doi:10.1111/1753-0407.13144.
6. Riveline JP, Rousseau E, Reznik Y, et al. Clinical and Metabolic Features of Adult-Onset Diabetes Caused by ABCC8 Mutations. *Diabetes Care*. 2012; 35(2): 248-251. doi:10.2337/dc11-1469.
7. Libman I, Haynes A, Lyons S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2022; 23(8): 1160-1174. doi:10.1111/pedi.13454.
8. Tang C, Meng L, Zhang P, et al. Case Report: A Novel ABCC8 Variant in a Chinese Pedigree of Maturity-Onset Diabetes of the Young. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 758723. doi:10.3389/fendo.2021.758723.
9. Urbanová J, Rypáčková B, Procházková Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level. *Diabet Med*. 2014; 31(4): 466-471. doi:10.1111/dme.12314.
10. Kapoor RR, James C, Hussain K. Advances in the diagnosis and management of hyperinsulinemic hypoglycemia. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2009; 5(2): 101-112. doi:10.1038/ncpendmet1046.
11. Kapoor RR, Flanagan SE, James C, Shield J, Ellard S, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia. *Arch Dis Child*. 2009; 94(6): 450-457. doi:10.1136/adc.2008.148171.
12. Case report: Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY12) caused by ABCC8 gene mutations | International Journal of Diabetes in Developing Countries. Accessed April 6, 2025. <https://link.springer.com/article/10.1007/s13410-023-01179-3>.
13. Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations. *Diabetes Care*. 2008; 31(2): 204-209. doi:10.2337/dc07-1785.
14. Nakhleh A, Goldenberg-Furmanov M, Goldstein R, Shohat M, Shehadeh N. A beneficial role of GLP-1 receptor agonist therapy in ABCC8-MODY (MODY 12). *J Diabetes Complications*. 2023; 37(9): 108566. doi:10.1016/j.jdiacomp.2023.108566.

Summary

CLINICAL PRESENTATION AND MANAGEMENT OF MATURITY-ONSET DIABETES OF THE YOUNG (MODY12)

Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY) is a monogenic form of diabetes caused by beta-cell dysfunction, inherited in an autosomal dominant pattern. Fourteen MODY subtypes (MODY1–14) have been identified, each with distinct clinical features and management strategies. We report a case of MODY12 due to a heterozygous pathogenic variant c.3544C>T (p.Arg1182Trp) in the ABCC8 gene, which encodes the SUR1 subunit of the pancreatic K_{ATP} channel. A 14-year-old boy was admitted with polyuria, polydipsia, and weight loss. Laboratory tests showed fasting plasma glucose of 14.6 mmol/L, HbA1c of 14.2%, C-peptide 1.04 ng/mL, insulin 3.75 mU/L, and positive urine ketones (++). His mother was diagnosed with type 1 diabetes at age 15, and his maternal grandmother had diabetes diagnosed at age 60, currently treated with insulin. Following genetic confirmation of the ABCC8 variant, insulin therapy was successfully switched to oral sulfonylurea within three days. This case highlights the importance of genetic testing for MODY in individuals with a multi-generational family history of diabetes and clinical features atypical for either type 1 or type 2 diabetes, enabling optimized treatment and avoidance of unnecessary insulin therapy.

Keywords: Maturity-onset diabetes of the young, MODY12, ABCC8-MODY.