

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN THỊ DIỆP ANH**

**NGHIÊN CỨU MỘT SỐ CHỈ SỐ HÓA SINH LIÊN QUAN  
ĐẾN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG SẮT, VITAMIN A  
Ở PHỤ NỮ MANG THAI ĐƯỢC BỔ SUNG THỰC PHẨM**

Chuyên ngành : Hóa sinh

Mã số : 62720112

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2018**

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**Người hướng dẫn khoa học: 1. PGS.TS. Phạm Thiện Ngọc  
2. PGS.TS. Lê Bạch Mai**

**Phản biện 1: PGS.TS. Nguyễn Thị Hà**

**Phản biện 2: GS.TS. Lê Thị Hợp**

**Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Gia Bình**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

*Vào hồi giờ ngày tháng năm 2018*

Có thể tìm hiểu toàn bộ nội dung luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

### **1. Tính cấp thiết của đề tài.**

Thiếu máu, thiếu vitamin A (Vit.A) thường xảy ra ở phụ nữ có thai (PNCT). Bệnh gây ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi và tác động không tốt đến quá trình tăng trưởng của trẻ sau này. Dinh dưỡng kém ở phụ nữ trước và trong khi có thai là nguyên nhân cơ bản gây nên tình trạng thiếu máu thiếu sắt, thiếu Vit.A.

Thực phẩm là nguồn cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho con người. Các chất dinh dưỡng trong thực phẩm đóng vai trò quan trọng cho PNCT tuy nhiên các nghiên cứu về thử nghiệm bổ sung thực phẩm tự nhiên để cải thiện tình trạng vi chất dinh dưỡng cho PNCT còn ít. Hơn nữa các nghiên cứu đánh giá tình trạng sắt, Vit.A mới chủ yếu dựa vào các chỉ số hemoglobin (Hb), ferritin và Vit.A huyết thanh. Do vậy một nghiên cứu được thiết kế khoa học, sử dụng thêm các chỉ số hóa sinh: Transferrin-receptor (sTfR), body iron (BI), hepcidin và retinol binding protein (RBP) để đánh giá can thiệp bổ sung thực phẩm giàu dinh dưỡng sẵn có tại địa phương cho phụ nữ từ trước và trong khi có thai, nhằm cải thiện tình trạng dinh dưỡng sắt và Vit.A ở phụ nữ có thai là thực sự cần thiết.

### **2. Mục tiêu của đề tài.**

- 1. Xác định tình trạng sắt, vitamin A ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu tại huyện Cẩm Khê Phú Thọ.*
- 2. Đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai đến khi thai được 32 tuần.*
- 3. Đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ có thai được bổ sung thực phẩm từ khi thai ở tuần 16 đến khi thai được 32 tuần.*

### **3. Ý nghĩa khoa học và thực tiễn của đề tài.**

Nghiên cứu đã cung cấp bộ số liệu khoa học cụ thể về tình trạng sắt, Vit.A và thiếu máu của phụ nữ tiền thai kỳ ở một vùng nông thôn điển hình miền bắc Việt Nam. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam sử dụng chỉ số sắt cơ thể (Body Iron) và Hepcidin trong đánh giá tình trạng sắt cũng như đánh giá hiệu quả hấp thu sắt trong nghiên cứu

can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất dinh dưỡng.

Can thiệp dựa vào thực phẩm là loại can thiệp bền vững nhưng cho tới nay có ít nghiên cứu thực hiện. Đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam sử dụng thực phẩm tự nhiên giàu vi chất sẵn có tại địa phương bổ sung cho phụ nữ từ trước và trong khi có thai nhằm cải thiện tình trạng dinh dưỡng sắt và vitamin A. Nghiên cứu đã cung cấp bằng chứng khoa học để khẳng định vai trò của việc bổ sung thực phẩm tự nhiên, giàu vi chất, sẵn có tại địa phương cho phụ nữ trước và trong khi có thai là can thiệp bền vững, giúp cải thiện tình trạng sắt và Vit.A, có thể ứng dụng tại gia đình và cộng đồng, có ý nghĩa khoa học nhân văn sâu sắc.

### **4. Cấu trúc luận án.**

- Luận án được trình bày trong 157 trang (không kể tài liệu tham khảo và phần phụ lục). Luận án được chia làm 7 phần: Mở đầu: 3 trang; Chương 1: Tổng quan tài liệu 40 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 29 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu 48 trang; Chương 4: Bàn luận 34 trang; Kết luận: 2 trang; Khuyến nghị: 1 trang.

- Luận án gồm 44 bảng, 27 hình vẽ, sơ đồ, biểu đồ và 163 tài liệu tham khảo, trong đó có 32 tài liệu tiếng Việt và 131 tài liệu tiếng Anh. Phần phụ lục gồm: Kết quả so sánh thành phần các chất dinh dưỡng trong khẩu phần của phụ nữ nghiên cứu ở giai đoạn thai 16 tuần và khi thai 32 tuần; Các biểu mẫu điều tra đánh giá, thu thập mẫu; Các biểu mẫu kiểm tra giám sát việc thu thập mẫu cũng như việc giám sát thực hiện chế biến và bổ sung thực phẩm cho đối tượng nghiên cứu; Danh sách phụ nữ tham gia nghiên cứu; Danh sách đối tượng tham gia nghiên cứu.

## **Chương 1: TỔNG QUAN**

### **1. Thực trạng và hậu quả của thiếu máu thiếu sắt, thiếu vitamin A ở phụ nữ có thai**

Thiếu máu dinh dưỡng là vấn đề toàn cầu, phổ biến ở mọi quốc gia, ảnh hưởng sâu sắc đến PNCT. Theo báo cáo của WHO năm 2000, có khoảng 52% PNCT bị thiếu máu, trên 90% trong số này ở các nước đang phát triển. Tính đến năm 2011 tỷ lệ này là 38% trong đó trên 50% thiếu máu ở PNCT là do thiếu sắt. Cùng với tỷ lệ thiếu máu cao

tỷ lệ thiếu Vit.A còn khá phổ biến. Theo báo cáo của UNICEF (2015), hàng năm trên thế giới có 7,2 triệu bà mẹ có thai bị thiếu Vit.A, 136 triệu bà mẹ có nồng độ Vit.A máu thấp và 6,2 triệu phụ nữ có thai có nguy cơ mắc bệnh khô giác mạc.

Ở Việt Nam, kết quả điều tra trên toàn quốc năm 2014 cho thấy, tỷ lệ thiếu máu ở PNCT là 32,8%, trong đó thiếu máu do thiếu sắt chiếm 54,3%. Tỷ lệ thiếu máu rất khác nhau ở các vùng miền. Ngoài thành Hà Nội tỷ lệ thiếu máu của PNCT là 36,3%; ở Hưng Yên tỷ lệ này là 25,1%; trong khi ở Đắk Lắk tỷ lệ PNCT bị thiếu máu là 50,1%. Tại thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ thiếu máu ở PNCT là 17,5%;, thiếu sắt là 42,7% và thiếu máu thiếu sắt ở PNCT là 9,9%.

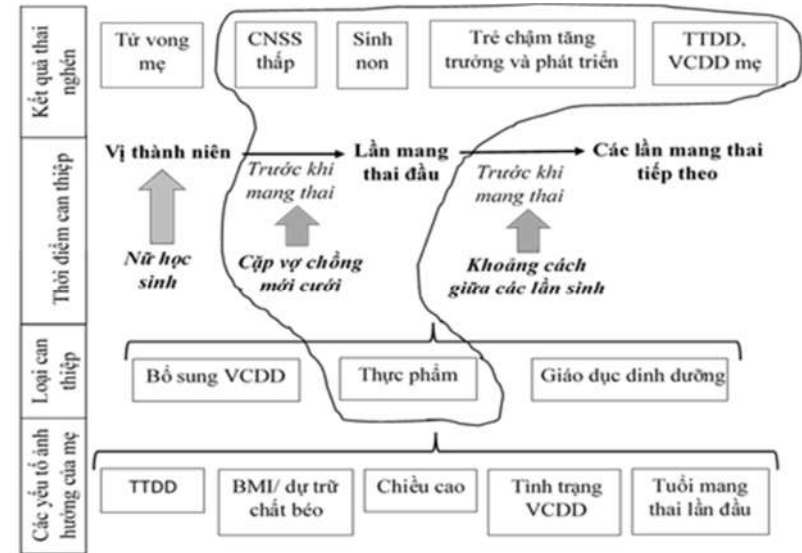
Chương trình phòng chống thiếu Vit.A ở Việt Nam đã được triển khai từ năm 1988. Sau 10 năm triển khai, tỷ lệ thiếu Vit.A lâm sàng đã được đẩy lùi và giữ ở mức thấp hơn YNSKCĐ tuy nhiên thiếu Vit.A thể tiền lâm sàng (Vit.A-TLS) vẫn còn rất phổ biến ở nhiều vùng. Năm 1998, thiếu Vit.A trong sữa mẹ ở phụ nữ cho con bú là 56,3%, trong đó có những tỉnh có tỷ lệ thiếu Vit.A trong sữa rất cao như Hà Tây là 72%. Kết quả điều tra trên toàn quốc năm 2015 cho thấy, tỷ lệ thiếu Vit.A trong sữa mẹ là 34,8% ở mức rất cao trong đó thành thị là 26,1%; nông thôn (37,6%) và miền núi (37,9%).

**Hậu quả thiếu máu thiếu sắt và thiếu vitamin A:** Thiếu máu có ảnh hưởng không tốt đến sự phát triển nhận thức, vận động, gây mệt mỏi và giảm năng suất lao động. Thiếu máu thiếu sắt ở PNCT ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi và tác động không tốt đến quá trình tăng trưởng của trẻ sau này. Tại Việt Nam nghiên cứu cho thấy, PNCT bị thiếu máu có nguy cơ sẩy thai cao gấp 2,25 lần và nguy cơ sinh non gấp 2,61 lần so với phụ nữ bình thường. Các nghiên cứu cho thấy thiếu Vit.A làm tăng tình trạng thiếu máu, đặc biệt ở những vùng có khẩu phần cả Vit.A và sắt đều thấp. Nghiên cứu tại Ai cập (2013) cho thấy tình trạng thiếu Vit.A của phụ nữ trong thời gian có thai có liên quan tới tình trạng thiếu máu của mẹ và trẻ sau khi sinh.

## 2. Can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ có thai.

Theo khuyến cáo của WHO, đa dạng hoá bữa ăn được xem là một trong những chiến lược dài hạn, bền vững nhằm cải thiện tình trạng thiếu hụt các vi chất dinh dưỡng. Mặc dù bổ sung thực phẩm là bền vững, tận dụng được nguồn thực phẩm giàu dinh dưỡng sẵn có, giá thành không cao nhưng chưa có nhiều nghiên cứu được triển khai do

rất phức tạp và tốn kém. Các nghiên cứu hồi cứu trên phụ nữ là nạn nhân của nạn đói năm 1944 - 1945 tại Hà Lan và phụ nữ tham gia Chương trình WIC tại Mỹ những năm 80 cho thấy: ăn uống kém trong thời gian dài ở phụ nữ có thai gây ảnh hưởng không tốt đến kết quả thai nghén, gây giảm nhận thức và tăng nguy cơ mắc bệnh ở con khi trưởng thành.



Hình 1.1. Khung lý thuyết các giai đoạn và can thiệp dinh dưỡng tiềm năng để cải thiện kết quả thai nghén

(CNSS: cân nặng sơ sinh; TTDD: tình trạng dinh dưỡng; VCDD: vi chất dinh dưỡng)

Hình 1.1 là khung lý thuyết thể hiện các yếu tố của mẹ có ảnh hưởng đến kết quả thai nghén cũng như các loại can thiệp dinh dưỡng và giai đoạn can thiệp tiềm năng có thể cải thiện kết quả thai nghén. Từ những bằng chứng khoa học đã được công bố, nghiên cứu lựa chọn can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên, giàu dinh dưỡng kéo dài từ trước khi có thai cho đến khi sinh cho phụ nữ mới kết hôn và chưa có thai nhằm cải thiện tình trạng vi chất sắt và Vit.A của PNCT.

## Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

## 2.1. Địa điểm và đối tượng nghiên cứu

*Địa điểm nghiên cứu:* 29 xã thuộc huyện Cẩm Khê, tỉnh Phú Thọ.

*Đối tượng nghiên cứu:* phụ nữ 18-30 tuổi mới kết hôn, chưa có thai, dự định có thai ngay.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng:* Phụ nữ 18-30 tuổi, mới kết hôn, chưa có thai, dự định có thai sớm và tình nguyện tham gia.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng:* Phụ nữ hiện đang có thai hoặc đã sinh con, mắc bệnh thận, tim mạch, đái tháo đường, sốt rét, lao, HIV. Phụ nữ hút thuốc, hiện không sống cùng chồng, hoặc có dự định đi làm xa.

**2.2. Thời gian nghiên cứu:** Triển khai thu thập mẫu tại thực địa, từ tháng 9/2011 đến tháng 2/2015.

## 2.3. Phương pháp nghiên cứu.

**2.3.1. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu gồm 2 phần.

\* **Phần 1:** Nghiên cứu mô tả có phân tích.

\* **Phần 2:** Nghiên cứu can thiệp có đối chứng trên cộng đồng. Đối tượng được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm.

- Nhóm 1 (CT1): Phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ khi đăng ký tham gia nghiên cứu cho đến khi sinh con.

- Nhóm 2 (CT2): Phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ khi có thai 16 tuần cho đến khi sinh con.

- Nhóm 3 (chứng): Phụ nữ không được bổ sung thực phẩm.

### 2.3.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

\* *Nghiên cứu mô tả đánh giá tình trạng sắt, Vit.A của phụ nữ trước khi có thai.*

$$n = Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}^2 \frac{[p(1-p)]}{\Delta^2}$$

Trong đó: p là tỷ lệ thiếu máu hoặc tỷ lệ Vit.A thấp của phụ nữ tuổi sinh đẻ tại cộng đồng dựa vào nghiên cứu trước.  $\Delta$  là khoảng sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu (p) và tỷ lệ của quần thể, ước tính  $\Delta=0.045$ . Với độ tin cậy 95% ta có  $Z_{((1-\alpha/2))}=1,96$  với  $\alpha=0,05$ .

Tỷ lệ bỏ cuộc dự kiến 7%, mục tiêu này cần 416 đối tượng. Nghiên cứu đã thu thập được 411 phụ nữ nghiên cứu.

\* *Cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp*

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 + (n-1)\rho)}{n [(\mu_1 - \mu_2)/\sigma]^2}$$

Trong đó:  $\alpha$  và  $\beta$  là xác suất mắc phải sai lầm loại 1 và 2;  $n^*$  là số thời điểm đánh giá;  $p$  là hệ số tương quan giả định;  $(\mu_1 - \mu_2)$  là kỳ vọng sự khác biệt trung bình giữa 2 nhóm;  $\sigma$  là phương sai giả định chung giữa 2 nhóm. Với độ tin cậy 95%, lực mẫu 0,80; tỉ lệ bỏ cuộc dự kiến 20%, mục tiêu này cần 207 đối tượng (69 đối tượng/nhóm).

\* *Cỡ mẫu đánh giá sự thay đổi nồng độ hepcidin giữa nhóm CT1 với nhóm chứng. Theo công thức tính cỡ mẫu can thiệp, đánh giá này cần 54 đối tượng (27 đối tượng/nhóm). Thực tế đã làm 60 đối tượng.*

\* *Cách chọn mẫu nghiên cứu.*

- Phụ nữ sau khi khám sàng lọc đáp ứng đủ yêu cầu, tự nguyện ký thỏa thuận tham gia và trở thành đối tượng của nghiên cứu.

- Chia phụ nữ ngẫu nhiên vào các nhóm nghiên cứu, lấy cho đến khi đủ số đối tượng cần có để tham gia vào nghiên cứu.

### 2.3.3. Tổ chức nghiên cứu can thiệp

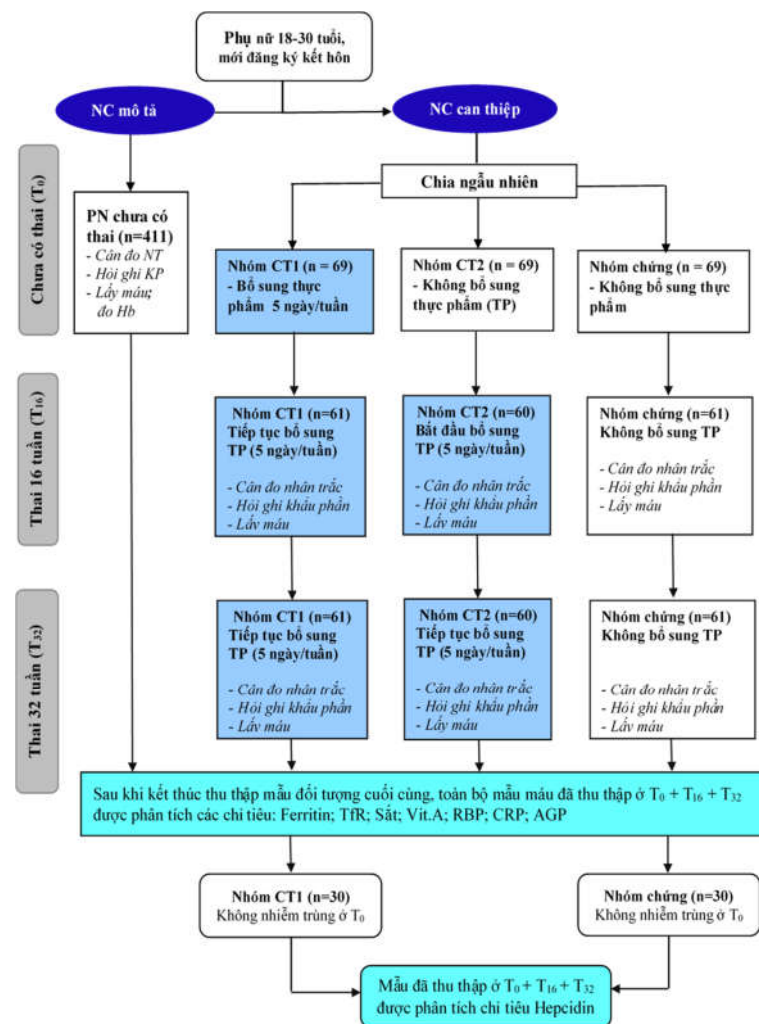
\* *Thực phẩm bổ sung cho phụ nữ thuộc nhóm can thiệp:* Sử dụng thịt lợn nạc, thịt lợn ba chỉ, gan lợn, tiết lợn, tôm đồng, trứng vịt lộn và rau có lá màu xanh thẫm theo mùa (rau muống, rau cải, cải cúc, rau giền, mồng tơi) để xây dựng 10 thực đơn quay vòng sử dụng trong suốt thời gian nghiên cứu.

Bảng 2.1: Thành phần dinh dưỡng của khẩu phần bổ sung

Chất dinh dưỡng	Hàm lượng
Năng lượng (kcal)	193
Sắt (mg)	15,5
Kẽm (mg)	5,2
Vitamin A ( $\mu\text{g}$ RAE*)	1.541
Vitamin B <sub>12</sub> ( $\mu\text{g}$ )	7,6
Folate ( $\mu\text{g}$ )	407

\* *Chế biến thực phẩm bổ sung:* có 3 điểm nấu tại thượng, trung và hạ huyện. Thực phẩm tươi sống được chế biến hàng ngày, giống nhau ở

cả ba bếp nấu, theo đúng thực đơn và trọng lượng đã được xây dựng theo 10 thực đơn.



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu

(cân đo nhân trắc: cân đo NT; hỏi ghi khẩu phần: hỏi ghi KP)

\* **Địa điểm ăn:** Mỗi xã có một điểm ăn tập trung, Không ăn tại nhà đối tượng. Mỗi xã có 1 người tổ chức ăn. Người tổ chức ăn tổ chức cho các đối tượng ăn, cân và ghi lại lượng thực phẩm thực tế được đối tượng tiêu thụ.

\* **Thời gian ăn thực phẩm bổ sung:** từ 9h00 đến 9h30' sáng, 5 ngày/tuần, trừ các ngày cuối tuần và lễ tết. Trung bình các đối tượng thuộc nhóm CT1 ăn kéo dài trong vòng 11,5 tháng, nhóm CT2 ăn trong khoảng 5,5 tháng.

\* **Loại đối tượng:** Đối tượng không đến ăn trong vòng 10 ngày liên tiếp hoặc thời gian ăn kéo dài quá 1 năm mà vẫn chưa có thai bị loại khỏi nghiên cứu.

\* **Tổ chức, quản lý và giám sát nghiên cứu.** Trường trạm y tế là người chịu trách nhiệm chính, quản lý đối tượng tham gia tại xã. Trong thời gian triển khai, nghiên cứu luôn duy trì cố định số cán bộ thu thập số liệu. Các cán bộ tại thực địa được tập huấn, kiểm tra trước khi tham gia và thường xuyên được kiểm tra lại trong quá trình triển khai.

### 2.3.4. Phương pháp thu thập số liệu

\* **Phòng vấn; Cân đo nhân trắc; Hỏi ghi khẩu phần 24 giờ qua trong 2 ngày không liên tiếp. Xét nghiệm máu:** lấy máu tĩnh mạch.

### \* Các chỉ số xét nghiệm và phương pháp thực hiện

Chỉ số	Phương pháp	Nơi tiến hành
Ferritin	Miễn dịch đo độ đục	Bệnh viện Bạch Mai
sTfR	Miễn dịch đo độ đục	Bệnh viện Bạch Mai
Hepcidin	ELISA	Viện Dinh dưỡng
Sắt	ICP-MS	Viện nghiên cứu, bệnh viện nhi Oakland, Hoa kỳ
Hb	Cyanmethemoglobin	Tại thực địa
Vit.A	LC-MS	Bevital, Na Uy
Retinol Biding Protein	ELISA	Viện Dinh Dưỡng
C-reactive protein	Miễn dịch đo độ đục	Bệnh viện Bạch Mai
α-1-acid-glycoprotein	ELISA	Viện Dinh Dưỡng

### 2.3.5. Tiêu chuẩn đánh giá.

#### \* Đánh giá tình trạng sắt và thiếu máu

- Đánh giá tình trạng thiếu sắt khi đối tượng nghiên cứu không bị nhiễm trùng, với các tiêu chuẩn như trong bảng sau:

Chỉ số	Ferritin (µg/L)	sTfR (mg/L)	BI (mg/kg)
Các dạng thiếu sắt			
Thiếu sắt dự trữ	< 20	> 4,4	-
Thiếu sắt tạo hồng cầu	< 12	> 8,5	-
Thiếu sắt trong mô cơ thể (BI <0mg/kg)	-	-	< 0

$$BI (mg/kg) = \frac{-[\log(TfR/ferritin) - 2,8]}{0,1207}$$

- Thiếu máu khi Hb <12 (g/dL) ở phụ nữ không có thai và Hb <11 (g/dL) ở phụ nữ có thai.

- Thiếu máu thiếu sắt khi phụ nữ đồng thời có thiếu máu và thiếu sắt.

#### \* Đánh giá tình trạng Vit.A

- Vit.A thấp khi nồng độ Vit.A trong huyết thanh < 1,05 (µmol/L).

- Thiếu Vit.A khi nồng độ Vit.A huyết thanh < 0,7 (µmol/L) hoặc nồng độ RBP < 0,7 (µmol/L).

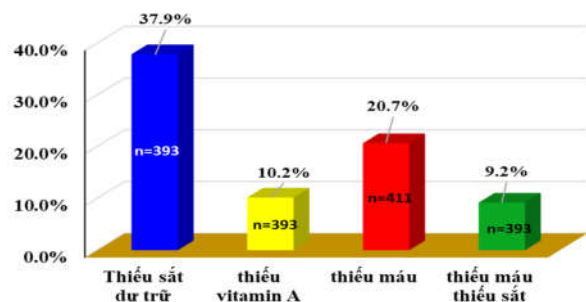
\* **Nhiễm trùng:** khi CRP > 5,0 (mg/L) hoặc AGP > 1,0 (g/L).

**2.3.7. Phân tích và xử lý số liệu.** Sử dụng phần mềm STATA 14.2 MP để phân tích. Các test thống kê được lựa chọn phù hợp để đảm bảo độ chính xác.

**2.3.8. Đạo đức nghiên cứu.** Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức của Viện Nghiên cứu sức khỏe trẻ em Oakland, Mỹ và Hội đồng Đạo đức của Viện Dinh dưỡng Việt Nam.

## Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Tình trạng dinh dưỡng sắt và vitamin A của phụ nữ trước khi có thai tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ



Hình 3.1. Tỷ lệ (%) thiếu sắt, thiếu vitamin A, thiếu máu và thiếu máu thiếu sắt của phụ nữ trước thai kỳ

*Nhận xét:* Ở 411 phụ nữ tuổi từ 18-30 mới đăng ký kết hôn và chưa có thai tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ cho thấy, tỷ lệ thiếu sắt dự trữ là 37,9%; tỷ lệ thiếu Vit.A là 10,2%; tỷ lệ thiếu máu ở là 20,7% và tỷ lệ thiếu máu thiếu sắt là 9,2%.

### 3.2. Hiệu quả can thiệp thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần

Bảng 3.1. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở phụ nữ được can thiệp từ trước khi có thai

		Nhóm CT1		Nhóm chứng	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Ferritin (µg/L)	T <sub>0</sub>	69	45,2 (24,4; 88,4)	69	51,1 (32,1; 83,0)
	T <sub>16</sub>	61	<b>50,25 (30,2; 90,9)*</b>	61	<b>69,9 (49,3; 119,4)*</b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>16,4 (5,5; 23,2)*</b>	61	<b>8,8 (0,1; 18,2)*</b>
sTfR (mg/L)	T <sub>0</sub>	69	3,8 (3,0; 4,6)	69	3,6 (3,0; 4,7)
	T <sub>16</sub>	61	2,85 (2,2; 3,5)	61	2,6 (2,2; 3,2)
	T <sub>32</sub>	61	4,2 (3,4; 5,4)	61	4,4 (3,7; 6,0)
BI (mg/kg)	T <sub>0</sub>	69	7,45 (5,4; 10,1)	69	8,0 (6,2; 10,2)
	T <sub>16</sub>	61	<b>9,1 (6,8; 12,0)*</b>	61	<b>10,7 (7,5; 12,3)*</b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>3,0 (-1,2; 4,9)*</b>	61	<b>0,7 (-13,7; 3,6)*</b>
Sắt (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	15,1 (12,3; 19,0)	69	15,7 (13,4; 21,3)
	T <sub>16</sub>	61	20,1 (16,8; 22,9)	61	19,6 (16,8; 22,4)
	T <sub>32</sub>	61	14,5 (11,7; 20,7)	61	14,8 (11,2; 19,0)

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm, với \*  $p < 0,05$ .

*Nhận xét:* Tại thời điểm ban đầu, không có sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa nhóm CT1 và nhóm chứng. Sau can thiệp khi thai 16 tuần, trung vị nồng độ ferritin và nồng độ BI ở nhóm CT1 lần lượt là: 50,25 µg/L và 9,1 mg/kg, thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng: 69,9 µg/L và 10,7 mg/kg. Tuy nhiên ở thời điểm thai 32 tuần, trung vị nồng độ ferritin (16,4 µg/L) và nồng độ BI (8,8 µg/L) của nhóm CT1 cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng: 8,8 µg/L và 0,7 mg/kg.

**Kết quả phân tích tỷ lệ % phụ nữ tự uống bổ sung viên sắt trong thai kỳ giữa nhóm CT1 với nhóm chứng cho thấy:** Trước khi có thai, không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ uống viên sắt-folic ở nhóm CT1 (0%) so với nhóm chứng (2,9%). Tại thời điểm thai 16 tuần, tỷ lệ uống viên sắt-folic ở nhóm CT1 là 23,0% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (44,3%). Tới thời điểm thai 32 tuần, không thấy sự khác biệt về tỷ lệ % phụ nữ uống viên sắt-folic giữa nhóm CT1 (34,4%) so với nhóm chứng (50,8%) với  $p > 0,05$ .

Bảng 3.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt giữa các thời điểm nghiên cứu của phụ nữ được can thiệp sớm

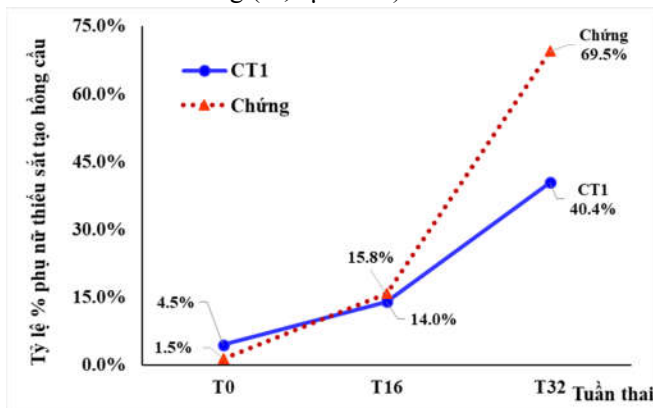
Chỉ số hóa sinh		Nhóm CT1 n = 61		Nhóm chứng n = 61	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Ferritin (µg/L)	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	8,1 (-6,4; 27,0)	61	12,4 (-13,7; 45,4)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	<b>-33,1 (-73,8; -16,6)**</b>	61	<b>-60,6 (-98,0; -39,2)**</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>-25,7 (-78,4; -9,6)**</b>	61	<b>-49,1 (-73,1; -28,9)**</b>
sTfR (mg/L)	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>-1,1 (-2,0; -0,5)*</b>	61	<b>-0,7 (-1,2; -0,4)*</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	1,3 (0,8; 2,0)	61	1,5 (1,0; 2,1)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>0,4 (-0,6; 1,0)***</b>	61	<b>0,7 (0,4; 1,7)***</b>
BI (mg/kg)	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	1,89 (0,55; 3,73)	61	2,02 (-0,20; 3,08)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	<b>-6,81 (-13,3; -3,97)**</b>	61	<b>-9,33 (-24,66; -6,34)**</b>
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>-4,3 (-11,3; -1,4)***</b>	61	<b>-7,9 (-21,2; -5,5)***</b>
Sắt (µmol/L)	T <sub>16</sub> – T <sub>0</sub>	61	5,0 (0,0; 8,4)	61	3,6 (-1,7; 6,2)
	T <sub>32</sub> – T <sub>16</sub>	61	-5,0 (-8,4; 1,4)	61	-5,6 (-9,0; -0,6)
	T <sub>32</sub> – T <sub>0</sub>	61	<b>0,0 (-3,9; 6,2)*</b>	61	<b>-2,2 (-6,7; 2,8)*</b>

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm.

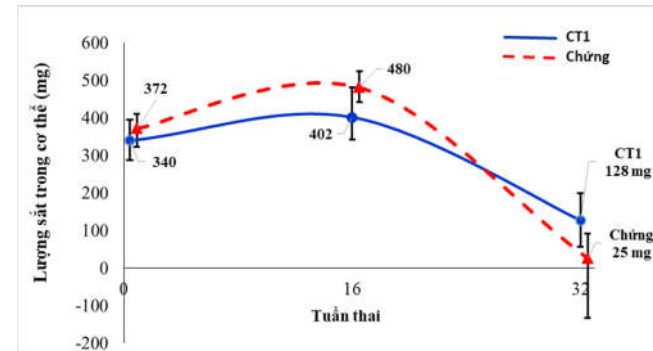
·:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$

**Nhận xét:** Không thấy sự khác biệt về chênh lệch nồng độ ferritin giữa thời điểm ( $T_{16} - T_0$ ) của nhóm can thiệp so với nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên chênh lệch nồng độ ferritin giữa ( $T_{32} - T_{16}$ ) và ( $T_{32} - T_0$ ) ở nhóm CT1 lần lượt là:  $-33,1 \mu\text{g/L}$  và  $-25,7 \mu\text{g/L}$  cao hơn so với nhóm chứng tương ứng là:  $-60,6 \mu\text{g/L}$  và  $-49,1 \mu\text{g/L}$  với  $p < 0,01$  trong cả 2 trường hợp. Trung vị chênh lệch nồng độ sTfR giữa thời điểm ( $T_{16} - T_0$ ) ở nhóm CT1 ( $-1,1 \text{ mg/L}$ ) thấp hơn so với nhóm chứng ( $-0,7 \text{ mg/L}$ ) với  $p < 0,05$ . Tương tự chênh lệch nồng độ sTfR giữa thời điểm ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm can thiệp là:  $0,4 \text{ mg/L}$  thấp hơn so với nhóm chứng ( $0,7 \text{ mg/L}$ ) với  $p < 0,001$ . Chênh lệch nồng độ BI giữa ( $T_{32} - T_{16}$ ) của nhóm CT1 là:  $-6,81 \text{ mg/kg}$  cao hơn so với nhóm chứng ( $-9,33 \text{ mg/kg}$ ) với  $p < 0,01$ ; tương tự, chênh lệch nồng độ BI giữa ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm can thiệp ( $-4,3 \text{ mg/kg}$ ) cao hơn so với nhóm chứng ( $-7,9 \text{ mg/kg}$ ) với  $p < 0,001$ . Chênh lệch nồng độ sắt huyết tương ở giai đoạn ( $T_{32} - T_0$ ) của nhóm CT1 là  $0,0 \mu\text{mol/L}$  cũng cao hơn có YNTK so với nhóm chứng ( $-2,2 \mu\text{mol/L}$ ).



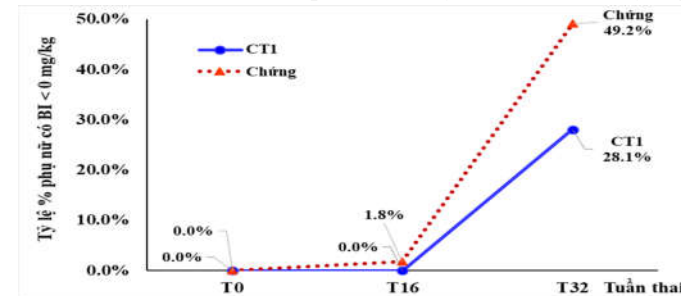
Hình 3.2. So sánh tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu giữa nhóm CT1 và nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ

**Nhận xét:** Tại thời điểm thai được 32 tuần, tỷ lệ % thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT1 (40,4%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,49%) với  $p < 0,01$ ; Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ này ở thời điểm trước khi có thai và khi thai 16 tuần.



Hình 3.3. So sánh tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ nhóm CT1 với nhóm chứng trong thai kỳ

**Nhận xét:** Tại thời điểm thai 32 tuần, trung vị ( $p_{25}$ ;  $p_{75}$ ) của tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ ở nhóm CT1 là: 128 (57; 200) mg cao hơn có YNTK so với nhóm chứng là 25 (-133; 92) mg với  $p < 0,05$ . Không thấy sự khác biệt có YNTK về tổng lượng sắt trong cơ thể của nhóm CT1 so với nhóm chứng trong cả 2 thời điểm trước khi có thai và thai 16 tuần, với  $p > 0,05$  trong tất cả các trường hợp.



Hình 3.4. So sánh tỷ lệ (%) phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) giữa nhóm CT1 với nhóm chứng trong thai kỳ

**Nhận xét:** Không có sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) giữa nhóm can thiệp với nhóm chứng ở thời điểm trước khi có thai và khi thai 16 tuần. Ở thời điểm thai 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 (mg/kg) của nhóm CT1 là: 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p < 0,05$ .



Bảng 3.3. Mô hình hồi quy logistic đa biến đánh giá hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 mg/kg ở tuần thai 32 trong nhóm phụ nữ được can thiệp sớm

Các biến độc lập trong mô hình		OR (tỷ suất chênh)	p	95% (CI)
	Nhóm CT1	0,61	< 0,05	0,41 – 0,92
	Nhóm chứng*	1	-	-
Tuổi	< 20 tuổi	1,08	> 0,05	0,93 – 1,25
	≥ 20 tuổi*	1	-	-
Nghề nghiệp	Có lương	0,74	> 0,05	0,32 – 1,73
	Không lương*	1	-	-
CRP khi thai 32 tuần	< 5,0 mg/L	0,96	> 0,05	0,83 – 1,12
	≥ 5,0 mg/L*	1	-	-
AGP khi thai 32 tuần	< 1 g/L	1,0	> 0,05	1,0 – 1,0
	≥ 1 g/L*	1	-	-
Uống bổ sung viên sắt, folic khi thai 16 tuần	Có uống	0,81	> 0,05	0,57 – 1,15
	Không uống*	1	-	-
Uống bổ sung viên sắt, folic khi thai 32 tuần	Có uống	0,82	> 0,05	0,63 – 1,06
	không uống	1	-	-

Ghi chú: cỡ mẫu phân tích (n) = 122; \* là: tham khảo

Nhận xét: Mô hình hồi quy chỉ ra có mối liên quan giữa tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ BI < 0 mg/kg với việc can thiệp bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần, sau khi kiểm soát các yếu tố: tuổi, nghề, tình trạng nhiễm trùng và việc bổ sung viên sắt vi chất trong thời kỳ có thai. Kết quả cho thấy sau can thiệp tại thời điểm thai 32 tuần, những phụ nữ ở nhóm CT1 có nguy cơ bị thiếu sắt cơ thể (BI<0 mg/kg) thấp hơn 0,61 lần so với những phụ nữ ở nhóm chứng với p<0,05.

Bảng 3.4. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ hepcidin và các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp

		Nhóm can thiệp (n=30)	Nhóm chứng (n=30)	p
		Median (p25; p75)		
Hepcidin (ng/ml)	T <sub>0</sub>	13,3 (5,5; 21,8)	11,8 (5,4; 19,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	14,1 (7; 17,6)	12,1 (8,2; 15,8)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>5,2 (3; 6,8)</b>	<b>1,8 (0,8; 3,8)</b>	<b>&lt; 0,001</b>

Ferritin (µg/L)	T <sub>0</sub>	35,9 (21,7; 98,2)	54,3 (38,1; 75,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	59,6 (30,2; 92,0)	63,6 (51,8; 119,4)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>19,2 (12,1; 27,4)</b>	<b>3,6 (0,1; 12,2)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
sTfR (mg/L)	T <sub>0</sub>	4,1 (3,0; 5,6)	3,7 (3,0; 4,2)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	2,9 (2,2; 3,9)	2,6 (2,4; 3,3)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	3,9 (3,4; 5,1)	4,5 (3,9; 6,0)	= 0,06
BI (mg/kg)	T <sub>0</sub>	<b>6,2 (3,3; 9,9)</b>	<b>7,9 (7,5; 9,6)</b>	<b>&lt; 0,05</b>
	T <sub>16</sub>	9,4 (6,7; 11,5)	10,7 (7,9; 12,1)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>4,1 (2,6; 5,7)</b>	<b>-3,2 (-15,3; 2,6)</b>	<b>&lt; 0,001</b>
Sắt (µmol/L)	T <sub>0</sub>	17,3 (15,1; 22,4)	15,1 (12,3; 21,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	19,0 (15,7; 21,8)	19,2 (17,3; 22,4)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>16,8 (13,4; 22,9)</b>	<b>13,9 (8,9; 17,3)</b>	<b>= 0,01</b>

Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giữa hai nhóm.

Nhận xét: Tại thời điểm thai 32 tuần, nồng độ hepcidin; ferritin; BI; sắt huyết tương của nhóm can thiệp tương ứng là: 5,2 ng/mL; 19,2 µg/L; 4,1 mg/kg và 16,8 µmol/L đều cao hơn có YNTK so với nhóm chứng lần lượt là: 1,8 ng/mL; 3,6 µg/L; -3,2 mg/kg và 13,9 µmol/L.

Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt giữa 2 nhóm ở thời điểm trước can thiệp và khi thai được 16 tuần ngoại trừ chỉ số BI tại T<sub>0</sub> của nhóm CT (6,2 mg/kg) thấp hơn so với nhóm chứng (7,9 mg/kg) với p<0,05.

Bảng 3.5. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp sớm

		Nhóm CT1		Nhóm chứng	
		n	Trung bình ± SD	n	Trung bình ± SD
Vit.A (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	<b>1,59 ± 0,38<sup>a</sup></b>	69	<b>1,68 ± 0,77<sup>b</sup></b>
	T <sub>16</sub>	61	<b>1,71 ± 0,31<sup>a,b</sup></b>	61	<b>1,75 ± 0,71<sup>c</sup></b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>1,54 ± 0,34<sup>b</sup></b>	61	<b>1,51 ± 0,55<sup>b,c</sup></b>
RBP (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	<b>1,10 ± 0,37<sup>b,d</sup></b>	69	1,16 ± 0,48
	T <sub>16</sub>	61	<b>1,27 ± 0,44<sup>b,c</sup></b>	61	1,27 ± 0,60
	T <sub>32</sub>	61	<b>1,52 ± 0,67<sup>c,d</sup></b>	61	1,34 ± 0,48

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD).

Sử dụng t-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm ở cùng thời điểm nghiên cứu hoặc để so sánh giá trị giữa các thời điểm trong cùng một nhóm (T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> hoặc T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub>). Với <sup>a,b,c,d</sup> là giá trị của "p" khi so sánh trong cùng một nhóm, <sup>a</sup> là: p < 0,05; <sup>b</sup> là: p < 0,01; <sup>c</sup> là: p < 0,001 và <sup>d</sup> là: p < 0,0001.

Nhận xét: Ở nhóm CT1, nồng độ Vit.A tại thời điểm thai 16 tuần là 1,71 μmol/L cao hơn so với lúc chưa có thai (1,59 μmol/L) với p<0,05. Khi thai 32 tuần, nồng độ Vit.A ở nhóm CT1 và nhóm chứng lần lượt là: 1,54 μmol/L và 1,51 μmol/L đều thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A khi thai 16 tuần tương ứng ở nhóm CT1 (1,71 μmol/L) và nhóm chứng (1,75 μmol/L). Không thấy sự khác biệt về nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần so với trước khi có thai ở nhóm CT1 (p>0,05) trong khi ở nhóm chứng, nồng độ Vit.A trung bình khi thai 32 tuần (1,51 μmol/L) thấp hơn so với trước khi có thai (1,68 μmol/L) với p<0,001.

Nồng độ RBP của nhóm CT1 ở T<sub>16</sub> là 1,27 μmol/L và ở T<sub>32</sub> là 1,52 μmol/L đều cao hơn so với trước khi có thai (1,10 μmol/L) tương ứng với p<0,01 và p<0,0001. Nồng độ RBP ở thời điểm T<sub>32</sub> của nhóm CT1 (1,52 μmol/L) cao hơn so với thời điểm T<sub>16</sub> (1,27 μmol/L) với p<0,001; Ở nhóm chứng, không thấy sự khác biệt về nồng độ RBP giữa các thời điểm nghiên cứu: T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> và T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub>.

Không có sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A, RBP, giữa nhóm CT1 với nhóm chứng tại cùng thời điểm nghiên cứu.

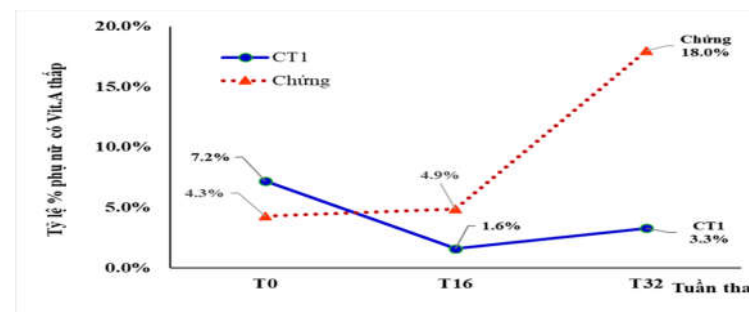
Bảng 3.6. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên chênh lệch nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp sớm

Chỉ số hóa sinh	Nhóm CT1 (n = 61)		Nhóm chứng (n = 61)		
	n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)	
Vit.A (μmol/L)	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	0,13 (-0,05; 0,36)	61	0,07 (-0,14; 0,29)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	-0,16 (-0,35; 0)	61	-0,16 (-0,46; 0,02)
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	-0,05 (-0,36; 0,19)	61	-0,19 (-0,41; 0,18)
RBP (μmol/L)	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	0,15(-0,03; 0,37)	61	0,08 (-0,09; 0,30)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	<b>0.20 (0.08; 0.53)*</b>	61	<b>0.10 (-0.15; 0.35)*</b>
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>0.28 (0.16; 0.63)**</b>	61	<b>0.12 (0.02; 0.41)**</b>

Số liệu được trình bày: median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm. \*p<0,05; \*\* p<0,01.

Nhận xét: Trung vị của chênh lệch nồng độ RBP giữa (T<sub>32</sub>-T<sub>16</sub>) và giữa (T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub>) ở nhóm CT1 lần lượt là: 0.20 μmol/L và 0.28 μmol/L cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là 0.10 μmol/L và 0,12 μmol/L. Không thấy sự khác biệt có YNTK về chênh lệch nồng độ Vit.A, giữa nhóm CT1 với nhóm chứng tại các giai đoạn nghiên cứu (T<sub>16</sub>-T<sub>0</sub>); (T<sub>32</sub>-T<sub>16</sub>) và (T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub>).



Hình 3.5. So sánh tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp giữa nhóm CT1 với nhóm chứng trong thai kỳ

Nhận xét: Ở thời điểm thai 32 tuần tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở nhóm CT1 là 3,3% thấp hơn có YNTK so với tỷ lệ này ở nhóm chứng (18,0%) với p<0,01. Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp giữa 2 nhóm tại thời điểm

trước khi có thai và khi thai được 16 tuần.

### 3.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ tuần thai thứ 16 đến tuần thai thứ 32

Bảng 3.7. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ

Các chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2		Nhóm chứng	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Ferritin (µg/L)	T <sub>0</sub>	69	46,2 (33,5; 92,0)	69	51,1 (32,1; 83,0)
	T <sub>16</sub>	60	65,35 (30,1; 109,3)	61	69,9 (49,3; 119,4)
	T <sub>32</sub>	60	10,0 (1,9; 20,5)	61	8,8 (0,1; 18,2)
sTfR (mg/L)	T <sub>0</sub>	69	3,7 (3,1; 4,7)	69	3,6 (3,0; 4,7)
	T <sub>16</sub>	60	2,7 (2,2; 3,4)	61	2,6 (2,2; 3,2)
	T <sub>32</sub>	60	4,3 (3,3; 5,6)	61	4,4 (3,7; 6,0)
BI (mg/kg)	T <sub>0</sub>	69	8,2 (5,8; 10,6)	69	8,0 (6,2; 10,2)
	T <sub>16</sub>	60	10,4 (6,4; 12,7)	61	10,7 (7,5; 12,3)
	T <sub>32</sub>	60	1,6 (-4,7; 4,3)	61	0,7 (-13,7; 3,6)
Sắt (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	16,8 (13,4; 20,7)	69	15,7 (13,4; 21,3)
	T <sub>16</sub>	60	20,4 (16,8; 23,5)	61	19,6 (16,8; 22,4)
	T <sub>32</sub>	60	16,8 (11,8; 21,3)	61	14,8 (11,2; 19,0)

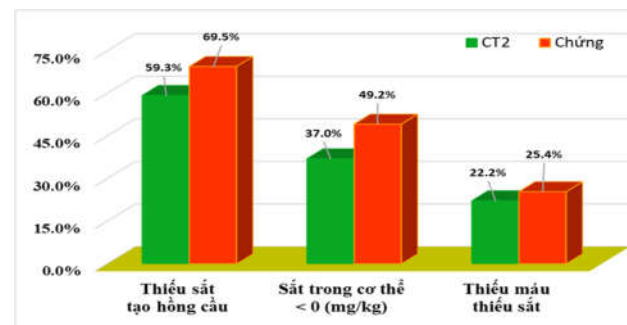
Số liệu được trình bày dưới dạng median (p25; p75).

Sử dụng Wilcoxon rank sum-test để so sánh giá trị trung vị giữa hai nhóm.

Nhận xét: Không có sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt: Ferritin; sTfR; BI và sắt huyết tương giữa nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ khi thai 16 tuần so với các nồng độ này của phụ nữ ở nhóm chứng.

So sánh về tỷ lệ uống bổ sung viên sắt-folic của nhóm CT2 và nhóm

chứng cho thấy, không có sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ uống bổ sung viên sắt giữa 2 nhóm ở cả 3 thời điểm trước khi có thai, thai 16 tuần và khi thai được 32 tuần.



Hình 3.6. So sánh tình trạng sắt của phụ nữ ở nhóm CT2 với nhóm chứng khi thai được 32 tuần

Nhận xét: Tại thời điểm sau can thiệp khi thai 32 tuần, phụ nữ trong nhóm CT2 có tỷ lệ % thiếu sắt tạo hồng cầu (59,3%); tỷ lệ % phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể < 0mg/kg là 37,0% và tỷ lệ % thiếu máu thiếu sắt là 22,2% đều thấp hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt không có YNTK với p>0,05 trong cả 3 trường hợp.

Bảng 3.8. Nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng vitamin A của phụ nữ được can thiệp từ giữa thai kỳ

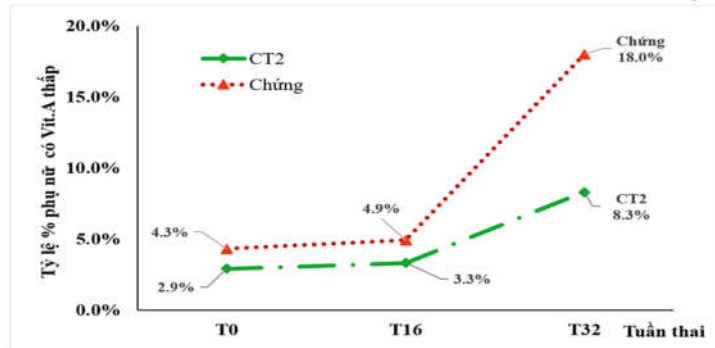
Các chỉ số hóa sinh		Nhóm CT2		Nhóm chứng	
		n	Trung bình ± SD	n	Trung bình ± SD
Vit.A (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	1,65 ± 0,39 <sup>a</sup>	69	1,68 ± 0,77 <sup>b</sup>
	T <sub>16</sub>	60	1,68 ± 0,37 <sup>b</sup>	61	1,75 ± 0,71 <sup>c</sup>
	T <sub>32</sub>	60	1,55 ± 0,39 <sup>a,b</sup>	61	1,51 ± 0,55 <sup>b,c</sup>
RBP (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	1,17 ± 0,51	69	1,16 ± 0,48
	T <sub>16</sub>	60	1,28 ± 0,58	61	1,27 ± 0,60
	T <sub>32</sub>	60	1,37 ± 0,53	61	1,34 ± 0,48

Số liệu được trình bày: (trung bình ± SD).

Sử dụng t-test để so sánh giá trị giữa hai nhóm ở cùng thời điểm nghiên cứu hoặc để so sánh giá trị tại các thời điểm (T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> hoặc T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub>) trong cùng một nhóm, với <sup>a,b,c</sup> là giá trị của p khi so sánh trong cùng một nhóm. Với <sup>a</sup>: p < 0,05; <sup>b</sup>: p < 0,01; <sup>c</sup>: p < 0,001.

Nhận xét: Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng Vit.A giữa nhóm CT2 và nhóm chứng tại cùng

thời điểm T<sub>0</sub>; T<sub>16</sub> và T<sub>32</sub>. So sánh trong cùng 1 nhóm cho thấy, sau can thiệp T<sub>32</sub> nồng độ Vit.A của nhóm CT2 (1,55 μmol/L) và nhóm chứng (1,51 μmol/L) đều thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A tại thời điểm trước can thiệp T<sub>16</sub> (nhóm CT2 là 1,68 μmol/L và nhóm chứng là 1,75 μmol/L) và cũng thấp hơn có YNTK so với nồng độ Vit.A ở T<sub>0</sub> (nhóm CT2: 1,65 μmol/L và chứng: 1,68 μmol/L). Không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ RBP giữa các thời điểm: T<sub>0</sub> với T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> với T<sub>32</sub> và T<sub>16</sub> với T<sub>32</sub> ở cả nhóm CT2 và nhóm chứng.



Hình 3.7. So sánh tỷ lệ % phụ nữ có vitamin A thấp giữa nhóm CT2 với nhóm chứng trong các giai đoạn thai kỳ

**Nhận xét:** Không thấy sự khác biệt có YNTK về tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp giữa nhóm CT2 so với tỷ lệ này ở nhóm chứng tại cả 3 thời điểm, trước can thiệp (T<sub>0</sub> và T<sub>16</sub>) và thời điểm sau can thiệp khi thai 32 tuần.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Tình trạng sắt và vitamin A của phụ nữ trước khi có thai

411 phụ nữ mới kết hôn và chưa có thai tham gia nghiên cứu đã được làm xét nghiệm hemoglobin. Tuy nhiên chỉ 393 phụ nữ thu thập đầy đủ các chỉ tiêu hóa sinh đánh giá tình trạng sắt và Vit.A. Kết quả cho thấy, tỷ lệ thiếu máu ở phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu là 20,7% thuộc mức trung bình về ý nghĩa sức khỏe cộng đồng (YNSKCD). Tỷ lệ này thấp hơn so với kết quả điều tra toàn quốc năm 2015 là 25,5%, và tương ứng với tỷ lệ này ở thành thị (20,8%). Mặc dù tỷ lệ thiếu máu trong nghiên cứu là 20,7% nhưng có tới 37,9% phụ nữ bị thiếu sắt, cao hơn so với kết quả tổng điều tra toàn quốc năm 2015 của viện Dinh dưỡng (23,6%) và cũng cao hơn so với kết quả nghiên cứu năm 2012 của tác giả T.H.Son (23,8%). Kết quả

cho thấy, rất nhiều phụ nữ bị thiếu sắt nhưng chưa biểu hiện thiếu máu. Do vậy, việc bổ sung sắt cho nhóm đối tượng nghiên cứu này là rất cần thiết, vì những phụ nữ này khi có thai, nhu cầu tăng thêm 29 mg sắt mỗi ngày sẽ làm tăng nguy cơ bị thiếu máu. Tỷ lệ thiếu máu trong quần thể nghiên cứu là 20,7% nhưng chỉ có 9,2% phụ nữ bị thiếu máu thiếu sắt. Như vậy, nếu giải pháp can thiệp đơn thuần là bổ sung viên sắt folic cho phụ nữ bị thiếu máu thì chúng ta mới chỉ giải quyết chưa được một nửa tình trạng thiếu máu. Thiếu máu không chỉ do nguyên nhân thiếu sắt, nên việc bổ sung bằng thực phẩm giàu vi chất (TPGVC) như sắt, kẽm, folat, B12, Vit.A... là rất cần thiết cho phụ nữ trước và trong thai kỳ, đây cũng chính là giải pháp trong nghiên cứu can thiệp của đề tài.

Phân tích tình trạng Vit.A trên 393 phụ nữ trong nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ thiếu Vit.A tiền lâm sàng của phụ nữ trước khi có thai trong nghiên cứu là 10,2% thuộc mức trung bình thấp về YNSKCD. Tỷ lệ thiếu Vit.A ở vùng nghiên cứu thấp hơn so với tỷ lệ này ở tỉnh Lai Châu (24,3%) và ở tỉnh Kon Tum (22,8%) trong điều tra của tác giả T.H. Sơn năm 2012. Tỷ lệ thiếu Vit.A trong nghiên cứu này cũng thấp hơn so với tỷ lệ thiếu Vit.A tính chung trên toàn quốc (13,0%) của năm 2015.

### 4.2. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai cho tới thời điểm thai 32 tuần

Bổ sung TPGVC 5 ngày/tuần cho phụ nữ từ trước khi có thai cho tới khi sinh có hiệu quả lên tình trạng Vit.A nhưng chưa thấy tác dụng lên tình trạng sắt tại thời điểm thai 16, hiệu quả của can thiệp thể hiện rõ lên tình trạng sắt khi thai được 32 tuần.

Mặc dù nhóm can thiệp được bổ sung thực phẩm giàu: sắt; kẽm; Vit.A; folate; B<sub>12</sub> ... từ trước khi có thai nhưng trong giai đoạn đầu của thai kỳ (T<sub>16</sub>), khi nhu cầu sắt chưa phải là cao nhất, với tỷ lệ (%) phụ nữ uống bổ sung viên sắt-folic ở nhóm CT1 (23%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (44,3%) là nguyên nhân khiến nồng độ ferritin và nồng độ BI của nhóm CT1 (50,25 μg/L và 9,1 mg/kg) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,9 μg/L và 10,7 mg/kg). Hiệu quả bổ sung TPGVC thể hiện rõ ở thời điểm thai 32 tuần, với trung vị nồng độ ferritin và BI của nhóm CT1 lần lượt là: 16,4 (μg/L) và 3,0 (mg/kg) cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là: 8,8 (μg/L) và 0,7 (mg/kg); tỷ lệ % phụ nữ thiếu sắt tạo hồng cầu của nhóm CT1 (40,4%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,5%); tỷ lệ % phụ nữ có BI < 0 mg/kg của nhóm CT1 (28,1%) thấp hơn có

YNTK so với nhóm chứng (49,2%). Kết quả nghiên cứu cho thấy, việc uống viên sắt-folic chỉ đáp ứng tức thời và không mang tính bền vững như việc ăn bổ sung TPGVC. Việc sử dụng thực phẩm tự nhiên đặc biệt thực phẩm có nguồn gốc động vật với hàm lượng protein cao rất dễ hấp thu lượng vi chất vào cơ thể, tuy nhiên với một lượng hấp thu nhỏ hàng ngày đòi hỏi việc bổ sung phải thường xuyên lâu dài mới mang lại hiệu quả.

Kết quả mô hình hồi quy logistic cho thấy, sau can thiệp tại thời điểm thai 32 tuần, những phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai có nguy cơ bị thiếu sắt trong mô cơ thể (BI < 0 mg/kg) thấp hơn 0,61 lần so với những phụ nữ ở nhóm chứng với  $p < 0,05$ . Can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ có hiệu quả lên lượng sắt trong cơ thể, không phụ thuộc vào tuổi; nghề nghiệp; tình trạng nhiễm trùng cũng như việc uống bổ sung vi chất trong quá trình có thai.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã rút ra cỡ mẫu nhỏ từ nhóm CT1 và nhóm chứng (60 phụ nữ/2 nhóm) để đo thêm nồng độ hepcidin, nhằm khảo sát nồng độ hepcidin trong các giai đoạn thai kỳ ( $T_0$ ;  $T_{16}$  và  $T_{32}$ ), đồng thời đánh giá hiệu quả can thiệp bổ sung TPGVC lên tình trạng sắt trong nghiên cứu này. Kết quả nghiên cứu cho thấy, từ trước khi có thai cho đến cuối thai kỳ nồng độ hepcidin có tương quan tích cực thuận chiều với nồng độ ferritin và nồng độ BI. Kết quả này cho thấy rõ sự điều tiết hepcidin bởi sắt và quá trình tân tạo hồng cầu được duy trì trong suốt thai kỳ.

Nồng độ hepcidin trong thời kỳ có thai thay đổi với mức hepcidin thấp nhất ở giai đoạn cuối thai kỳ. Ở  $T_{32}$  nồng độ hepcidin của nhóm chứng (1,8 ng/ml) thấp hơn so với nhóm CT (5,2 ng/ml) với  $p < 0,001$ . Nồng độ hepcidin của cả 2 nhóm trong nghiên cứu này đều thấp hơn so với một số nghiên cứu của Finkenstedt ở phụ nữ có cùng giai đoạn thai kỳ. Nồng độ hepcidin ở  $T_{16}$  của nhóm CT (14,1 ng/ml) và nhóm chứng (12,1 ng/ml) ở Cẩm Khê đều thấp hơn so với nghiên cứu của Finkenstedt trên 42 phụ nữ có thai ở quý 1 (16 ng/ml), tương tự như vậy, ở  $T_{32}$  nồng độ hepcidin của nhóm CT (5,1 ng/ml) và nhóm chứng (1,8 ng/ml) cũng thấp hơn so với phụ nữ có thai ở quý 3 (9,5 ng/ml) trong nghiên cứu của Finkenstedt. Trong khi nồng độ hepcidin ở  $T_{32}$  của nhóm CT (5,1 ng/ml) cao hơn so với nghiên cứu của Gyarmati B. trên 38 phụ nữ có thai 40 tuần (2,52 ng/ml) và nghiên cứu của Toldi G trên 37 phụ nữ có thai 36 tuần (3,74 ng/ml) thì nồng độ hepcidin của nhóm chứng (1,8 ng/ml) trong nghiên cứu này lại thấp hơn so với cả 2 nghiên cứu của Gyarmati

(2,52 ng/ml) của Toldi G (3,74 ng/ml). Từ những phân tích trên cho thấy, nồng độ hepcidin của phụ nữ có thai 32 tuần ở nhóm CT trong nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn không cao so với các nghiên cứu khác tiến hành trên thai phụ phát triển bình thường, trong khi nồng độ hepcidin ở nhóm chứng (1,8 ng/ml) rất thấp, thậm chí thấp hơn so với nồng độ này ở những thai phụ trên 36 tuần trong các nghiên cứu của Gyarmati và nghiên cứu của Toldi. Kết quả này cho thấy sự tăng nồng độ hepcidin ở thời điểm  $T_{32}$  của phụ nữ trong nhóm CT cao hơn so với nhóm chứng là do dự trữ sắt của những phụ nữ trong nhóm CT cao hơn so với phụ nữ trong nhóm chứng và nhận định này được minh chứng thông qua việc so sánh nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở thời điểm thai 32 tuần giữa 2 nhóm nghiên cứu [ở  $T_{32}$ , trung vị nồng độ các chỉ số đánh giá tình trạng sắt của nhóm CT lần lượt: ferritin là 19,2 ( $\mu\text{g/L}$ ); BI là 4,1 (mg/kg) và sắt huyết tương là 16,8 ( $\mu\text{mol/L}$ ) đều cao hơn so với các chỉ số đánh giá tình trạng sắt ở nhóm chứng tương ứng: ferritin là 3,6 ( $\mu\text{g/L}$ ); BI là -3,2 mg/kg và sắt huyết tương là 13,9 ( $\mu\text{mol/L}$ ) lần lượt với  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  và  $p < 0,01$ ]. Kết quả đã thể hiện hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm sớm từ trước khi có thai và trong suốt thai kỳ mang lại.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, tại vùng nghiên cứu không có phụ nữ có nồng độ Vit.A huyết thanh < 0,7 ( $\mu\text{mol/L}$ ) trước và trong thai kỳ. Dù không có sự khác biệt về trung bình nồng độ Vit.A giữa 2 nhóm tại cùng thời điểm nghiên cứu, nhưng so sánh giữa các thời điểm trong cùng 1 nhóm đã cho thấy hiệu quả của can thiệp bổ sung TPGVC. Ở nhóm CT1 trung bình nồng độ Vit.A ở  $T_{16}$  (1,71  $\mu\text{mol/L}$ ) cao hơn có YNTK so với lúc chưa có thai (1,59  $\mu\text{mol/L}$ ), trong khi không thấy sự khác biệt có YNTK về nồng độ Vit.A giữa 2 thời điểm này ở nhóm chứng. Hàm lượng Vit.A huyết thanh giảm vào cuối thai kỳ ở cả 2 nhóm, tuy nhiên ở nhóm CT1 không thấy sự khác biệt nồng độ Vit.A ở  $T_{32}$  (1,54  $\mu\text{mol/L}$ ) so với  $T_0$  (1,59  $\mu\text{mol/L}$ ), trong khi nồng độ Vit.A ở  $T_{32}$  của nhóm chứng (1,51  $\mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn có YNTK so với trước khi có thai (1,68  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p < 0,01$ . Hiệu quả bổ sung TPGVC được thể hiện rõ ở cuối thai kỳ với tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A thấp ở nhóm CT1 là 3,3% thấp hơn so với nhóm chứng (18,0%) với  $p < 0,01$ .

#### **4.3. Hiệu quả bổ sung thực phẩm lên tình trạng sắt và vitamin A ở nhóm phụ nữ được can thiệp từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần**

Việc sử dụng thực phẩm tự nhiên đặc biệt thực phẩm có nguồn gốc động vật với hàm lượng protein cao rất dễ hấp thu lượng vi chất

vào cơ thể, tuy nhiên với 1 lượng hấp thu nhỏ hàng ngày đòi hỏi việc bổ sung phải thường xuyên lâu dài mới mang lại hiệu quả. Đây cũng chính là lý do mà nhóm CT2 mặc dù cũng được bổ sung TPGVC nhưng do chỉ bắt đầu bổ sung khi thai được 16 tuần nên tại thời điểm sau can thiệp ( $T_{32}$ ), nồng độ các chỉ số hóa sinh phản ánh tình trạng sắt và Vit.A của nhóm CT2 đều tốt hơn so với các chỉ số này ở nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có YNTK với  $p>0,05$  trong tất cả các trường hợp.

## KẾT LUẬN

Kết quả điều tra ở 411 phụ nữ tuổi từ 18-30 mới đăng ký kết hôn, chưa có thai tại một khu vực nông thôn đặc trưng Miền Bắc Việt nam (gồm 29 xã thuộc huyện Cẩm Khê, tỉnh Phú Thọ) và nghiên cứu can thiệp bổ sung thực phẩm tự nhiên trước và trong quá trình mang thai đã thu được kết quả:

### 1. Tình trạng dinh dưỡng sắt và vitamin A ở phụ nữ trước khi có thai lần đầu

- Tỷ lệ thiếu máu của phụ nữ trước khi có thai lần đầu ở mức trung bình (20,7%) có YNSKCD trong đó có 43,0% thiếu sắt. Tỷ lệ thiếu sắt ở phụ nữ nghiên cứu là 37,9%; Trung vị nồng độ ferritin và sTfR tương ứng là 42,8  $\mu\text{g/L}$  và 3,7  $\text{mg/L}$ ; Lượng sắt trung bình trong cơ thể của phụ nữ nghiên cứu là 7,3  $\text{mg/kg}$ .

- Tỷ lệ thiếu VitA tiền lâm sàng của phụ nữ trước khi có thai ở mức trung bình (10,2%) có YNSKCD; Nồng độ Vit.A trung bình là 1,65  $\mu\text{mol/L}$  và nồng độ RBP trung bình là 1,12  $\mu\text{mol/L}$ .

### 2. Hiệu quả của can thiệp bổ sung thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai đến thời điểm thai 32 tuần.

#### Về tình trạng sắt:

- Tại thời điểm thai 32 tuần, nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai có trung bình tổng lượng sắt trong cơ thể (128  $\text{mg}$ ) cao hơn có YNTK so nhóm chứng (25 $\text{mg}$ ). Tỷ lệ thiếu sắt tạo hồng cầu (40,4%) thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (69,5%); Tỷ lệ phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể  $< 0 \text{ mg/kg}$  là 28,1% thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng (49,2%).

- Những phụ nữ được bổ sung thực phẩm từ trước khi có thai tới thời điểm thai 32 tuần có nguy cơ bị thiếu sắt trong mô cơ thể ( $BI<0\text{mg/kg}$ ) thấp hơn 0,61 lần có YNTK so với phụ nữ không được

can thiệp ( $p<0,05$ ).

- Nồng độ hepcidin giảm dần theo thai kỳ, khi thai được 32 tuần trung bình nồng độ hepcidin của nhóm phụ nữ được bổ sung thực phẩm (5,2  $\text{ng/mL}$ ) cao hơn so với nhóm chứng (1,8  $\text{ng/mL}$ ) với  $p<0,001$ .

#### Về tình trạng vitamin A

- Khi thai 32 tuần, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$  ở nhóm can thiệp (3,3%) thấp hơn so với nhóm chứng (18,0%) với  $p<0,01$ .

- Nồng độ Vit.A của phụ nữ trong nghiên cứu đều tăng ở giai đoạn thai 16 tuần sau đó giảm vào cuối thai kỳ ( $T_{32}$ ). Khi thai 16 tuần, nồng độ Vit.A trung bình của nhóm can thiệp (1,71  $\mu\text{mol/L}$ ) tăng có YNTK so với trước khi can thiệp (1,59  $\mu\text{mol/L}$ ); Không thấy sự khác biệt về nồng độ Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần so với trước khi có thai ở nhóm can thiệp ( $p>0,05$ ), trong khi ở nhóm chứng nồng độ Vit.A trung bình khi thai 32 tuần (1,51  $\mu\text{mol/L}$ ) thấp hơn có YNTK so với trước khi có thai (1,68  $\mu\text{mol/L}$ ) với  $p<0,001$ .

- Nồng độ RBP tăng trong suốt thai kỳ với mức tăng nồng độ RBP ở giữa thai kỳ ( $T_{16}-T_0$ ) và mức tăng ở cuối thai kỳ so với trước khi có thai ( $T_{32}-T_0$ ) của phụ nữ ở nhóm can thiệp lần lượt là 0,20  $\mu\text{mol/L}$  và 0,28  $\mu\text{mol/L}$  cao hơn có YNTK so với nhóm chứng tương ứng là 0,11  $\mu\text{mol/L}$  và 0,18  $\mu\text{mol/L}$  với  $p<0,05$  và  $p<0,01$ .

### 3. Hiệu quả can thiệp thực phẩm đến tình trạng sắt, vitamin A ở nhóm phụ nữ có thai được bổ sung thực phẩm từ tuần thai 16 đến thời điểm thai 32 tuần.

- Can thiệp bổ sung thực phẩm cho phụ nữ từ thời điểm thai 16 tuần cho đến khi sinh con chưa cho thấy hiệu quả tới tình trạng sắt và Vit.A ở thời điểm thai 32 tuần.

- Tại thời điểm sau can thiệp, trung vị nồng độ ferritin của nhóm CT2 (10,0  $\mu\text{mol/L}$ ) cao hơn không có YNTK so với nhóm chứng (8,8  $\mu\text{mol/L}$ ). Trung bình tổng lượng sắt trong cơ thể của phụ nữ ở nhóm CT2 (99  $\text{mg}$ ) cao hơn không có YNTK so nhóm chứng (25 $\text{mg}$ ) với  $p>0,05$ . Tỷ lệ % phụ nữ có lượng sắt trong cơ thể  $< 0 \text{ (mg/kg)}$  ở nhóm CT2 (37,0%) thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng (49,2%) với  $p>0,05$ .

- Sau can thiệp, tỷ lệ % phụ nữ có nồng độ Vit.A  $< 1,05 \mu\text{mol/L}$  ở nhóm CT2 (8,3%) thấp hơn không có YNTK so với nhóm chứng (18,0%) với  $p>0,05$ .

## KHUYẾN NGHỊ

1. Bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất dinh dưỡng cho phụ nữ từ giữa thai kỳ ở vùng nông thôn không mang lại hiệu quả. Việc Bổ sung thực phẩm tự nhiên giàu vi chất dinh dưỡng cần được thực hiện sớm từ trước khi có thai và trong suốt quá trình mang thai có một ý nghĩa quan trọng trong cải thiện tình trạng vi chất đặc biệt là dinh dưỡng sắt, Vit.A và có tính khả thi cao. Cùng với việc bổ sung thực phẩm giàu vi chất, phụ nữ có thai cần phải xét nghiệm kiểm tra lượng sắt và nhu cầu sắt trong cơ thể để uống bổ sung viên sắt với liều lượng phù hợp. Các chương trình, kế hoạch truyền thông cần đưa ra thông điệp rõ ràng về loại thực phẩm cụ thể, sẵn có để khuyến khích phụ nữ tuổi sinh đẻ đặc biệt phụ nữ chuẩn bị có thai và phụ nữ có thai, nhằm cải thiện tình trạng vi chất của bản thân người phụ nữ giúp cung cấp đầy đủ cho sự phát triển của thai nhi.

2. Cần tiến hành thêm các nghiên cứu đánh giá nồng độ hepcidin liên quan đến tình trạng sắt, thiếu máu để đánh giá tình trạng sắt của cá thể và làm cơ sở cho các can thiệp về dinh dưỡng sắt trong những năm tới.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Diệp Anh, Lê Bạch Mai, Phạm Thiện Ngọc, Hoàng Thu Nga, Phí Ngọc Quyên, Từ Ngữ, Henri Diren, Janet King (2017). Tình trạng thiếu máu, thiếu sắt và thiếu vitamin A ở phụ nữ trước khi mang thai tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ. Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm, Tập 13, số 3, 71-78.
2. Nguyễn Thị Diệp Anh, Phạm Thiện Ngọc, Lê Bạch Mai, Từ Ngữ, Janet King, Henri Diren (2017). Hiệu quả bổ sung thực phẩm trước và khi có thai đến tổng lượng sắt cơ thể của phụ nữ tại huyện Cẩm Khê tỉnh Phú Thọ. Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 458, tháng 9 số đặc biệt, 91-97.
3. Ngu Tu, Janet C. King, Henri Dirren, Nga Hoang Thu, Quyen Phi Ngoc, Anh Nguyen Thi Diep (2014). Effect of animal-source food supplement prior to and during pregnancy on birthweight and prematurity in rural Vietnam: A brief study description. Food and Nutrition Bulletin, International Nutrition Foundation, Vol. 35, No. 4 (supplement) pp: S205-S208.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING    MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY



NGUYEN THI DIEP ANH

**STUDY ON SOME BIOCHEMICAL PARAMETERS  
RELATED TO IRON AND VITAMIN A STATUS IN  
PREGNANT WOMEN SUPPLEMENTED WITH FOOD**

Specialized : Biochemistry

Code : 62720112

**SUMMARY OF DOCTORAL THESIS**

**HÀ NỘI – 2018**

**THE THESIS IS COMPLETED IN HANOI UNIVERSITY**

**Supervisor : 1. Ass Prof. PhD. MD. Pham Thien Ngoc**

**2. Ass Prof. PhD. MD. Le Bach Mai**

**Reviewer 1: Ass Prof. PhD. Nguyen Thi Ha**

**Reviewer 2: Prof. PhD. Le Thi Hop**

**Reviewer 3: Ass Prof. PhD. Nguyen Gia Binh**

The thesis will be protected at the Board of University doctoral  
thesis evaluation at the Hanoi Medical University:

**At the time of day    month    2018**

The contents of the thesis can be found at :

- National Library of Vietnam
- Library of Hanoi Medical University
- Library of Central Medical Information



## INTRODUCTION

### 1. Necessity of the research.

Anemia and vitamin A (Vit.A) deficiency usually occurs in pregnant women (PW). Diseases affect the development of the fetus and negatively impact on the growth of children later. Poor nutrition in women prior to and during pregnancy is a major cause of Vit.A deficiency and iron deficiency anemia.

Food is a source of essential nutrients for humans. Nutrients in food play an important role for PW, however there are few experimental studies on natural food supplement for improving micronutrition status at PW. In addition, studies assessing iron and Vit.A status mainly based on parameters of hemoglobin (Hb), serum ferritin and Vit.A. Thus, a well-designed scientific study, using additional biochemical parameters: Transferrin-receptor (sTfR), body iron (BI), hepcidin and retinol binding protein (RBP) to evaluate supplemental food rich in nutrients which locally available for women from prior to and during pregnancy to improve iron and Vit.A nutritional status in pregnant women are essential.

### 2. Objective of the study.

1. *To determine the status of iron and vitamin A in women prior to the first pregnancy in Cam Khe District, Phu Tho Province.*
2. *To evaluate the effects of dietary supplementation on vitamin A and iron status in women who received food supplementation from prior to conception to the 32<sup>nd</sup> week of pregnancy.*
3. *To evaluate the effects of food supplementation on vitamin A and iron status in pregnant women who received food supplementation during gestation from the 16<sup>th</sup> to the 32<sup>nd</sup> week.*

### 3. The scientific and practical significance of the study.

The study provided a set of scientific data of the Vit.A and iron status, and anemia of women prior to conception in a typical rural area of the North of Vietnam. This is the first study in Vietnam to use parameters of Body Iron (BI) and Hepcidin in evaluating iron status as well as evaluating the effect of iron absorption in the intervention study of natural food supplements contained rich micronutrients.

Food-based interventions are a type of intervention that is sustainable, but so far only few studies have been done. This is the first study in Vietnam to use locally available micro-nutrient-rich foods supplementing women from prior to and during pregnancy to improve

the nutritional status of iron and vitamin A. The study has provided scientific evidence to confirm the role of locally available micro-nutrient supplementation for women prior to and during pregnancy, which is a viable and sustainable intervention that helps improvement of Vit.A and iron status. This intervention can be applied at home and in the community and has meaningful human sciences.

### 4. Thesis structure.

- The thesis is presented in 157 pages (excluding references and appendices). The thesis is divided into 7 sections: introduction: 3 pages; Chapter 1: Overview of 40 pages; Chapter 2: Subjects and Research Methods 29 pages; Chapter 3: Research Results 48 pages; Chapter 4: Discussion 34 pages; Conclusion: 2 pages; Recommendation: 1 page.

- The thesis consists of 44 tables, 27 drawings, diagrams, charts and 163 references, of which 32 are Vietnamese and 131 are English. Appendices include: Results of a comparison of nutrient compositions in women's diets from the 16<sup>th</sup> to 32<sup>nd</sup> week of gestation; Forms of survey, evaluation and sampling; Forms of monitor the collection of samples as well as the monitoring of the processing and food supplement for the subjects; The list of subjects participating the study.

## Chapter 1. OVERVIEW

### 1. Status and consequences of iron deficiency anemia, vitamin A deficiency in pregnant women

Nutritional anemia is a global problem, common in all countries, and has a profound effect on PW. According to a WHO report in 2000, about 52% of PW were anemic, more than 90% of those in developing countries. As of 2011, this rate was 38%, in which over 50% of anemia in PW was due to iron deficiency. In addition to the high prevalence of anemia, the prevalence of vitamin A deficiency is still widespread. According to UNICEF (2015), there are 7.2 million pregnant women with vitamin A deficiency in the world each year, 136 million mothers with low serum Vit.A levels and 6.2 million pregnant women were at risk of developing dry corneal disease.

In Vietnam, the national survey in 2014 showed that the prevalence of anemia in PW was 32.8%, in which iron deficiency anemia accounted for 54.3%. The incidence of anemia varies widely across regions. In Hanoi, the prevalence of anemia among PW was

36.3%; in Hung Yen, the rate was 25.1%; In Daklak, the incidence of anemia in PW was 50.1%. In Ho Chi Minh City, the prevalence of anemia in PW was 17.5%; iron deficiency was 42.7% and iron deficiency anemia was 9.9%.

The vitamin A deficiency prevention program in Vietnam has been in place since 1988. After 10 years of implementation, the prevalence of vitamin A deficiency has been repelled and kept at a lower level than that of the public health significance. However, pre-clinical vitamin A deficiency is still common in many regions. In 1998, lack of Vit.A in breast milk in breastfeeding women was 56.3%, in which provinces with high vitamin A deficiency in milk such as Ha Tay was 72%. Nationwide survey results in 2015 show that the prevalence of vitamin A deficiency in breast milk is 34.8% at very high levels in which urban areas are 26.1%; rural areas (37.6%) and mountainous areas (37.9%).

*Consequences of iron deficiency anemia and vitamin A deficiency:* Anemia has a negative effect on cognitive development, motor activity, fatigue, and reduced labor productivity. Iron deficiency anemia in PW affects fetal development and poorly affects growth in later infants. In Vietnam, research shows that PW with anemia have 2.25-fold higher risk of miscarriage and 2.61 times more risk of preterm delivery than normal women. Studies have shown that vitamin A deficiency increases anemia, especially in areas where both Vit.A and iron in diets are low. A study in Egypt (2013) found that women's vitamin A deficiency during pregnancy was associated with anemia of mother and children after birth.

## 2. Interventions of food supplements for pregnant women.

According to WHO recommendations, meal diversification is considered one of the long-term, sustainable strategies for improving micronutrient deficiencies. Although the food supplement is sustainable, taking advantage of the available nutrient-rich foods, the price is not high but many studies have not been implemented due to its complexity and cost. Resuscitative studies on women who were victims of famine in 1944-1945 in the Netherlands and women who participated in the WIC Program in the United States in the 1980s showed that long-term poor diet among pregnant women adverse effects on pregnancy resulted in cognitive decline and increased risk of disease in adulthood.

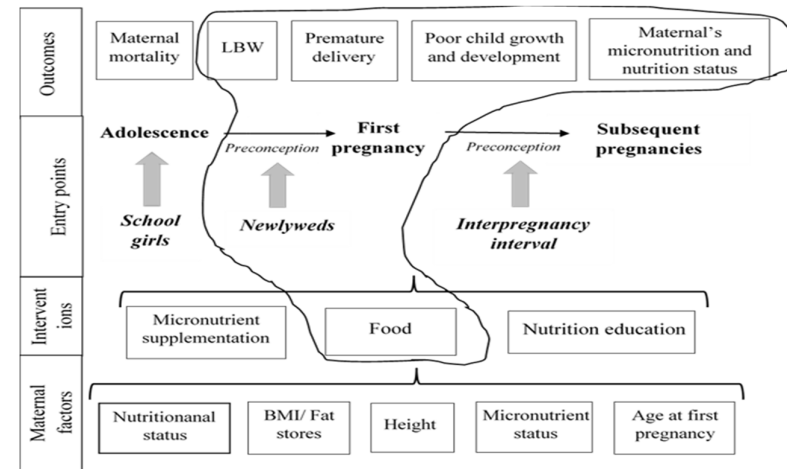


Figure 1.1. Conceptual framework of stages and potential nutritional intervention to improve birth outcomes

(LBW: low birth weight)

Figure 1.1 is a theoretical framework that illustrates maternal factors affecting pregnancy outcomes as well as types of nutritional interventions and potential intervention periods that may improve pregnancy outcomes. From the scientific evidence published, the study chooses to take natural, nutrient-rich dietary supplements that lasted from prenatal to postnatal for newly-married and non-pregnant women for improving the iron content and Vit.A status of PW.

## Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

### 2.1. Place and subjects of study

*Study sites:* 29 communes in Cam Khe district, Phu Tho province.

*Study subjects:* 18-30 year old women who are newly-married and not pregnant, planning to become pregnant immediately.

\* *Criteria for selection:* 18-30 year olds, newly-married, not pregnant, expecting early pregnancy and volunteering.

\* *Eligibility criteria:* Women who are pregnant or have had a baby, kidney disease, cardiovascular disease, diabetes, malaria, tuberculosis, or HIV. Women who smoke do not currently live with their husbands, or plan to work far away.

**2.2. Duration of the study:** from September 2011 to June 2017.

### 2.3. Methods.

**2.3.1. Study design:** The study consists of two parts.

\* Part 1: Descriptive research.

\* Part 2: Intervention Research on community with control group. Subjects were randomized into 3 groups.

- Group 1 (PC-T: pre-conception to term): Women received food supplement from enrollment to childbirth.

- Group 2 (MG-T: mid-gestation to term): Women received food supplement from the 16<sup>th</sup> week of gestation until delivery.

- Group 3 (RPC: Routine prenatal care): Women were not given food.

### 2.3.2. Sample size and sample selection

\* *Study describing the status of iron, Vit.A of women before conception.*

$$n = Z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)}^2 \frac{[p(1-p)]}{\Delta^2}$$

In which: p is the rate of anemia or low rate of Vit.A for women of childbearing age in the community based on previous research. Δ is the desired deviation between the rate obtained from the sample (p) and the population size, estimated to be Δ = 0.045. With a 95% confidence level, there is Z ((1-α / 2)) = 1,96 with α = 0.05. The dropout rate is 7%, this goal requires 416 subjects. The study has collected 411 women studies.

\* *Sample size for intervention study*

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 (1 + (n-1)\rho)}{n [(\mu_1 - \mu_2)/\sigma]^2}$$

Where: α and β are the probabilities of type 1 and type 2 errors; n \* is the number of evaluation periods; p is the assumed correlation coefficient; (μ1-μ2) is the expectation of the average difference between the two groups; σ is the general hypothesis variance between the two groups. With 95% confidence, 0.80 sample force, 20% abandonment rate, this goal requires 207 subjects (69 subjects/group).

\* *Sample size was assessed for change in Hepcidin concentration between PC-T group and RPC group. Based on the formula for intervention sample size, this assessment requires 54 participants (27 participants / group). In fact, 60 subjects have been made.*

\* *How to choose a research sample.*

- Women after the screening meet the requirements, voluntarily signed the agreement to participate and become the object of study.

- Divide women randomly into study groups, taking until enough subjects are needed to participate in the study.

### 2.3.3. Research organization of intervenes

\* *Food supplement for women in the intervention group:* Use pork meat, pork liver, pork blood, fresh-water shrimps, and embryonated duck eggs, and seasonally dark green leafy vegetables (spinach, elongated mustard, chrysanthemum, amaranth red or white, Ceylon spinach) to build 10 rounds of menus used throughout the study period.

Table 2.1: Dietary composition of supplemental diets

Nutrients	Content
Energy (kcal)	193
Iron (mg)	15.5
Zinc (mg)	5.2
Vitamin A (μg RAE *)	1,541
Vitamin B12 (μg)	7.6
Folate (μg)	407

\* *Food supplement processing:* There are 3 cooking spots in upper, middle and lower districts. Fresh food is processed daily, the same as for in all three cookers, according to the menu and weight that was built in 10 menus.

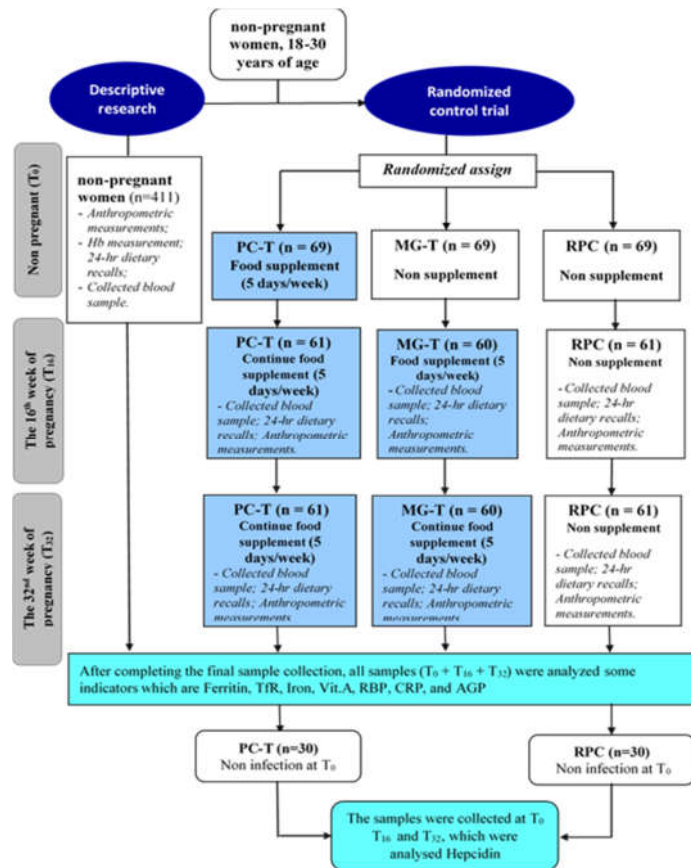


Figure 2.1. Study scheme

\* *Places to eat*: Each commune has an eating point, subjects do not eat at their homes. Each commune has one person for managing to eat. The organizer for the subject to eat, weigh and record the amount of food actually consumed by the subject.

\* *Food supplement time*: from 9 am to 9:30 am, 5 days/week, excluding weekends and holidays. On average, the subjects in the PC-T group continued to eat for 11.5 months, while the MG-T group consumed 5.5 months.

\* *Remove Subject*: The person who has not eaten for 10 consecutive days or the period of eating for more than one year but not yet pregnant was excluded from the study.

\* *Organizing, managing and supervising research*. The head of the clinic station in communes is the person in charge of managing the subjects. At the time of implementation, the study always maintains the number of data collectors. Field staffs were trained, checked prior to participation and regularly re-examined during the implementation.

### 2.3.4. The method of data collection

\* *Interview*. Anthropometric measurements. Dietary intakes: Ask and record food items for the past 24 hours for 2 non consecutive days. Blood Test: Take blood from a vein.

### \* Parameters of testing and methods of implementation

Parameter	Method	Place
Ferritin	Turbidity Immune measurement	Bach Mai Hospital
sTfR	Turbidity Immune measurement	Bach Mai Hospital
Hepcidin	ELISA	Nutritional Institute
Iron	ICP-MS	Research Institute, Oakland Children's Hospital, USA
Hb	Cyanmethemoglobin	In the local place
Vit.A	LC-MS	Bevital, Na Uy
Retinol Biding Protein	ELISA	Nutritional Institute
C-reactive protein	Turbidity Immune measurement	Bach Mai Hospital
$\alpha$ -1-acid-glycoprotein	ELISA	Nutritional Institute

### 2.3.5. Evaluation criteria.

#### \* *Assessment of iron status and anemia*

- Assessment of iron deficiency based on the criteria as in the following table, for the subjects that are not of infection:

Parameter	Ferritin ( $\mu\text{g/L}$ )	sTfR ( $\text{mg/L}$ )	BI ( $\text{mg/kg}$ )
<b>Types of iron deficiency</b>			
Iron depletion	< 20	> 4,4	-
Iron-deficient erythropoiesis	< 12	> 8,5	-
Deficiency of iron in body tissue (BI < 0mg/kg)	-	-	< 0

$$BI \text{ (mg/kg)} = \frac{-[\log(TfR/ferritin) - 2,822]}{0,1207}$$

- Anemia when Hb <12 (g/dL) in non-pregnant women and Hb <11 (g/dL) in pregnant women.

- Iron deficiency, anemia when women also have both anemia and iron deficiency.

\* **Vit.A status assessment**

- Vit.A is low when serum Vit.A concentration is <1.05 (μmol/L).

- Vit. A deficiency when Vit.A concentration is <0.7 (μmol/L) or RBP concentration <0.7 (μmol/L).

\* **Infection:** when CRP > 5.0 (mg/L) or AGP > 1.0 (g/L).

**2.3.7. Analysis and processing of data.** Use STATA 14.2 MP software for analysis. Selected statistical tests are used to ensure accuracy.

**2.3.8. Research ethics.** The research was approved by the Ethics Council of the Oakland Children's Research Institute and the Ethics Council of the Vietnam Nutrition Institute.

### Chapter 3: RESEARCH RESULTS

#### 3.1. Nutritional status of iron and vitamin A in women prior to pregnancy in Cam Khe district, Phu Tho province

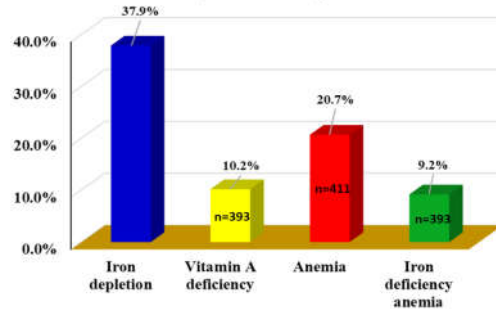


Figure 3.1. Percentage (%) iron depletion, vitamin A deficiency, anemia and iron deficiency anemia of women prior to pregnancy

*Comment:* In 411 women aged 18-30 newly married and not pregnant in Cam Khe district of Phu Tho province showed that deficiency ratio of iron depletion is 37.9%; Vit.A deficiency is 10.2%; the prevalence of anemia is 20.7% and the prevalence of iron deficiency anemia is 9.2%.

#### 3.2. Effect of dietary intervention on vitamin A and iron status in women who received food supplementation from prior to conception to the 32<sup>nd</sup> week of pregnancy

Table 3.1. Efficacy of food supplement on the concentration of iron status parameters in women interfered prior to pregnancy

		PC-T		RPC	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
<b>Ferritin (μg/L)</b>	T <sub>0</sub>	69	45,2 (24,4; 88,4)	69	51,1 (32,1; 83,0)
	T <sub>16</sub>	61	<b>50,25 (30,2; 90,9)*</b>	61	<b>69,9 (49,3; 119,4)*</b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>16,4 (5,5; 23,2)*</b>	61	<b>8,8 (0,1; 18,2)*</b>
<b>sTfR (mg/L)</b>	T <sub>0</sub>	69	3,8 (3,0; 4,6)	69	3,6 (3,0; 4,7)
	T <sub>16</sub>	61	2,85 (2,2; 3,5)	61	2,6 (2,2; 3,2)
	T <sub>32</sub>	61	4,2 (3,4; 5,4)	61	4,4 (3,7; 6,0)
<b>BI (mg/kg)</b>	T <sub>0</sub>	69	7,45 (5,4; 10,1)	69	8,0 (6,2; 10,2)
	T <sub>16</sub>	61	<b>9,1 (6,8; 12,0)*</b>	61	<b>10,7 (7,5; 12,3)*</b>
	T <sub>32</sub>	61	<b>3,0 (-1,2; 4,9)*</b>	61	<b>0,7 (-13,7; 3,6)*</b>
<b>Iron (μmol/L)</b>	T <sub>0</sub>	69	15,1 (12,3; 19,0)	69	15,7 (13,4; 21,3)
	T <sub>16</sub>	61	20,1 (16,8; 22,9)	61	19,6 (16,8; 22,4)
	T <sub>32</sub>	61	14,5 (11,7; 20,7)	61	14,8 (11,2; 19,0)

Data are presented in median form (p25; p75). Use the Wilcoxon rank sum-test to compare the median values between the two groups, with \*p < 0.05.

*Comment:* At the beginning, there was no difference of parameters iron status in PW between PC-T and RPC groups. After intervention and at the 16<sup>th</sup> week of gestation, median ferritin levels and BI in the PC-T group are 50.25 μg/L and 9.1 mg/kg, respectively that were lower (statistically significance) than those of the RPC group 69.9 μg/L and 10.7 mg/kg, respectively. However, at the 32<sup>nd</sup> week of gestation, median ferritin (16.4 μg/L) and BI (3.0 mg/kg) in the PC-T group was higher (statistically significance) than in the RPC group (8.8 μg/L) and (0.7 mg/kg), respectively with p < 0.05 in both cases.

**Results of analysis of the percentage of women taking iron supplement during pregnancy between the PC-T group and the RPC group showed that:** Prior to pregnancy, there was no difference in the percentage of women taking iron-folic pills in the PC-T group (0%) compared to the RPC group (2.9%). At the 16<sup>th</sup> week of gestation, The rate of taking iron-folic pills in the PC-T group was 23.0% lower than in the RPC group (44.3%) with p < 0.05. The 32<sup>nd</sup> week of gestation, there was no difference in the percentage of women taking iron-folic pills between the PC-T group (34.4%) versus the RPC group (50.8%) with p > 0.05.

Table 3.2. Efficacy of food supplement on iron status between two study times in women with early intervention

Clinical parameter		PC-T (n = 61)		RPC (n = 61)	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Ferritin (µg/L)	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	8,1 (-6,4; 27,0)	61	12,4 (-13,7; 45,4)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	<b>-33,1 (-73,8; -16,6)**</b>	61	<b>-60,6 (-98,0; -39,2)**</b>
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>-25,7 (-78,4; -9,6)**</b>	61	<b>-49,1 (-73,1; -28,9)**</b>
sTfR (mg/L)	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>-1,1 (-2,0; -0,5)*</b>	61	<b>-0,7 (-1,2; -0,4)*</b>
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	1,3 (0,8; 2,0)	61	1,5 (1,0; 2,1)
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>0,4 (-0,6; 1,0)**</b>	61	<b>0,7 (0,4; 1,7)**</b>
BI (mg/kg)	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	1,89 (0,55; 3,73)	61	2,02 (-0,20; 3,08)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	<b>-6,81 (-13,3; -3,97)**</b>	61	<b>-9,33 (-24,66; -6,34)**</b>
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>-4,3 (-11,3; -1,4)**</b>	61	<b>-7,9 (-21,2; -5,5)**</b>
Iron (µmol/L)	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	5,0 (0,0; 8,4)	61	3,6 (-1,7; 6,2)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	-5,0 (-8,4; 1,4)	61	-5,6 (-9,0; -0,6)
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>0,0 (-3,9; 6,2)*</b>	61	<b>-2,2 (-6,7; 2,8)*</b>

Data are presented in median form (p25; p75). Use the Wilcoxon rank sum-test to compare the median values between the two groups. \*:  $p < 0.05$ ; \*\*:  $p < 0.01$ ; \*\*\*:  $p < 0.001$

Comment: There was no difference in the ferritin levels between the times (T<sub>16</sub>-T<sub>0</sub>) of the PC-T group versus the RPC group ( $p > 0.05$ ). However, the difference between the ferritin levels (T<sub>32</sub>-T<sub>16</sub>) and (T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub>) in the PC-T group were -33.1 µg/L and -25.7 µg/L, respectively higher than the RPC group were -60.6 µg/L and -49.1 µg/L with  $p < 0.01$  in both cases. Median difference in the sTfR concentration between time (T<sub>16</sub> - T<sub>0</sub>) in group PC-T (-1.1 mg/L) was lower than that of RPC group (-0.7 mg/L) with  $p < 0.05$ . Similarly, the difference in serum sTfR between T<sub>32</sub> and T<sub>0</sub> was 0.4 mg/L which is less than that of RPC (0.7 mg/L) with  $p < 0.001$ . The difference of BI concentration between (T<sub>32</sub> - T<sub>16</sub>) of the PC-T group was -6.81 mg/kg, higher than that of the RPC group (-9.33 mg/kg) with  $p < 0.01$ ; Similarly, the difference of BI index between (T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub>) of the PC-T group (-4.3 mg/kg) was higher than that of the RPC group (-7.9 mg/kg) with  $p < 0.001$ . The difference in serum iron concentration (T<sub>32</sub> - T<sub>0</sub>) of the PC-T group was 0.0 µmol/L was also higher than that of the RPC group (-2.2 µmol/L) with  $p < 0.05$ .

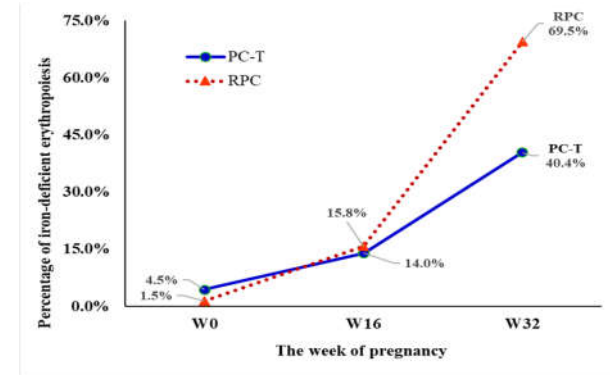


Figure 3.2. Comparison of percentage (%) of iron-deficient erythropoiesis in women between PC-T and RPC groups in different stages of pregnancy

Comment: At the time of the 32<sup>nd</sup> week of gestation, the percentage of iron-deficient erythropoiesis in the PC-T group (40.4%) was lower than that of the RPC group (69.49%) with  $p < 0.01$ ; There was no difference in this rate in PW prior to pregnancy and at the 16<sup>th</sup> week of gestation.

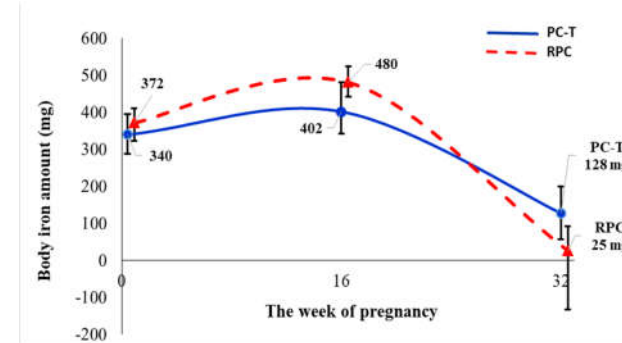


Figure 3.3. Comparison of total amount of body iron in women between PC-T and RPC groups during pregnancy

Comment: At the 32<sup>nd</sup> week of gestation, the median (p25; p75) of total body iron content of women in the PC-T group was 128 (57; 200) mg which was higher than that of the RPC group (25 (-133; 92) mg) with  $p < 0.05$ . There was no difference in total body iron content in the PC-T group compared to the RPC group at both times prior to pregnancy and at the 16<sup>th</sup> week of gestation with  $p > 0.05$  in both cases.

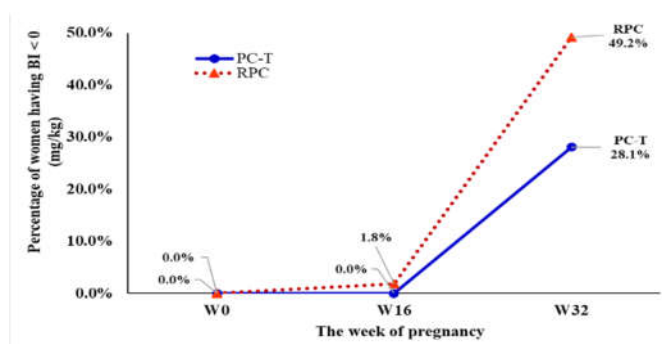


Figure 3.4. Comparison of percentage (%) of women having BI < 0 (mg/kg) between PC-T and RPC groups during pregnancy

Comment: There was no difference percentage of women with BI < 0 (mg/kg) between the PC-T and RPC groups prior to pregnancy and at the 16<sup>th</sup> week of gestation. At the 32<sup>nd</sup> week of gestation, the percentage of women with BMI < 0 (mg/kg) in the PC-T group was 28.1%, lower than that in the RPC group (49.2%) with  $p < 0.05$ .

Table 3.3. The logistic regression model evaluating the effect of dietary supplementation on percentage % in women having BI < 0 mg/kg at 32<sup>nd</sup> week of gestation in PC-T group

Independent variables in the model		OR (odds ratio)	p	95% (CI)
	PC-T	0,61	< 0,05	0,41 – 0,92
	RPC*	1	-	-
Age	< 20	1.08	> 0,05	0,93 – 1,25
	≥ 20*	1	-	-
Occupation	With salary	0,74	> 0,05	0,32 – 1,73
	Without salary*	1	-	-
CRP the 32 <sup>nd</sup> week of gestation	< 5,0 mg/	0,96	> 0,05	0,83 – 1,12
	≥ 5,0 mg/L*	1	-	-
AGP the 32 <sup>nd</sup> week of gestation	< 1 g/L	1,0	> 0,05	1,0 – 1,0
	≥ 1 g/L*	1	-	-
Take iron supplement, folic when the 16 <sup>th</sup> week of gestation	Take	0,81	> 0,05	0,57 – 1,15
	Do not take*	1	-	-
Take iron supplement, folic when 32 <sup>nd</sup> week of gestation	Take	0,82	> 0,05	0,63 – 1,06
	Do not take*	1	-	-

Note: sample size analysis (n) = 122; \* is: reference

Comment: The regression model showed a correlation between the percentage of women with a BI level < 0 mg/kg with food supplementation interventions from prenatal to 32 weeks postnatal with controlling factors such as age, occupation, infection status and micronutrient supplementation during pregnancy. Results showed that after intervention the 32<sup>nd</sup> week of gestation, women in group PC-T were at risk of body iron deficiency (BI < 0 mg / kg) 0.61 times lower than those in the RPC group with  $p < 0.05$ .

Table 3.4. Efficacy of food supplementation on hepcidin levels and iron status parameters of women intervened.

		PC-T (n=30)	RPC (n=30)	P
		Median (p25; p75)		
Hepcidin (ng/ml)	T <sub>0</sub>	13,3 (5,5; 21,8)	11,8 (5,4; 19,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	14,1 (7; 17,6)	12,1 (8,2; 15,8)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>5,2 (3; 6,8)</b>	<b>1,8 (0,8; 3,8)</b>	< <b>0,001</b>
Ferritin (µg/L)	T <sub>0</sub>	35,9 (21,7; 98,2)	54,3 (38,1; 75,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	59,6 (30,2; 92,0)	63,6 (51,8; 119,4)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>19,2 (12,1; 27,4)</b>	<b>3,6 (0,1; 12,2)</b>	< <b>0,001</b>
sTfR (mg/L)	T <sub>0</sub>	4,1 (3,0; 5,6)	3,7 (3,0; 4,2)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	2,9 (2,2; 3,9)	2,6 (2,4; 3,3)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	3,9 (3,4; 5,1)	4,5 (3,9; 6,0)	= 0,06
BI (mg/kg)	T <sub>0</sub>	<b>6,2 (3,3; 9,9)</b>	<b>7,9 (7,5; 9,6)</b>	< <b>0,05</b>
	T <sub>16</sub>	9,4 (6,7; 11,5)	10,7 (7,9; 12,1)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>4,1 (2,6; 5,7)</b>	<b>-3,2 (-15,3; 2,6)</b>	< <b>0,001</b>
Iron (µmol/L)	T <sub>0</sub>	17,3 (15,1; 22,4)	15,1 (12,3; 21,8)	> 0,05
	T <sub>16</sub>	19,0 (15,7; 21,8)	19,2 (17,3; 22,4)	> 0,05
	T <sub>32</sub>	<b>16,8 (13,4; 22,9)</b>	<b>13,9 (8,9; 17,3)</b>	= <b>0,01</b>

Data are presented in median form (p25; p75).

Use the Wilcoxon rank sum-test to compare the two groups.

Comment: at the 32<sup>nd</sup> week of gestation, hepcidin levels; ferritin; BI; plasma iron of the PC-T group was 5.2 ng/mL; 19.2 µg/L; 4.1 mg/kg and 16.8 µmol/L, higher (statistically significance) than those of the RPC group as 1.8 ng /mL; 3.6 µg/L; -3.2 mg/kg and 13.9 µmol/L, respectively.

There was no difference of serum iron status between the two groups at beginning and the 16<sup>th</sup> week of gestation except for BI of T<sub>0</sub> of PC-T

group (6.2 mg/kg) which was lower than that of the RPC group (7.9 mg/kg) with  $p < 0.05$ .

Table 3.5. Efficacy of food supplements on the vitamin A status parameters of women in PC-T group

		PC-T group		RPC	
		n	Mean $\pm$ SD	n	Mean $\pm$ SD
Vit.A ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	1,59 $\pm$ 0,38 <sup>a</sup>	69	1,68 $\pm$ 0,77 <sup>b</sup>
	T <sub>16</sub>	61	1,71 $\pm$ 0,31 <sup>a,b</sup>	61	1,75 $\pm$ 0,71 <sup>c</sup>
	T <sub>32</sub>	61	1,54 $\pm$ 0,34 <sup>b</sup>	61	1,51 $\pm$ 0,55 <sup>b,c</sup>
RBP ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>0</sub>	69	1,10 $\pm$ 0,37 <sup>b,d</sup>	69	1,16 $\pm$ 0,48
	T <sub>16</sub>	61	1,27 $\pm$ 0,44 <sup>b,c</sup>	61	1,27 $\pm$ 0,60
	T <sub>32</sub>	61	1,52 $\pm$ 0,67 <sup>c,d</sup>	61	1,34 $\pm$ 0,48

Data presented: (mean  $\pm$  SD). Use t-test to compare values between two groups at the same time of study or to compare the values between time periods in the same group (T<sub>0</sub> with T<sub>16</sub>, T<sub>0</sub> with T<sub>32</sub> or T<sub>16</sub> with T<sub>32</sub>). a, b, c, d is the value of "p" when compared in the same group, a is:  $p < 0.05$ , b is:  $p < 0.01$ , c is:  $p < 0.001$  and d is:  $p < 0.0001$ .

Comment: In the PC-T group, the Vit.A concentration at the 16<sup>th</sup> week of gestation was 1.71  $\mu\text{mol/L}$ , higher than those of prior to pregnancy (1.59  $\mu\text{mol/L}$ ) with  $p < 0.05$ . At the 32<sup>nd</sup> week of gestation, the Vit.A concentrations in the PC-T group and the RPC group were 1.54  $\mu\text{mol/L}$  and 1.51  $\mu\text{mol/L}$ , respectively, lower (statistically significant) than those at the 16<sup>th</sup> week of gestation (PC-T group (1.71  $\mu\text{mol/L}$ ) and RPC group (1.75  $\mu\text{mol/L}$ )). There was no difference in Vit.A levels the 32<sup>nd</sup> week of gestation compared to prior to pregnancy in PC-T ( $p > 0.05$ ). In the RPC group, the Vit.A concentration at the 32<sup>nd</sup> week of gestation (1.51  $\mu\text{mol/L}$ ) was lower than that of prior to pregnancy (1.68  $\mu\text{mol/L}$ ) with  $p < 0.001$ .

The RBP level of PC-T group at T<sub>16</sub> and T<sub>32</sub> is 1.27  $\mu\text{mol/L}$  and 1.52  $\mu\text{mol/L}$ , respectively were higher than prior to pregnancy (1.10  $\mu\text{mol/L}$ ) with  $p < 0.01$  and  $p < 0.0001$ . The RBP concentration at T<sub>32</sub> in PC-T (1.52  $\mu\text{mol/L}$ ) was higher than that of T<sub>16</sub> (1.27  $\mu\text{mol/L}$ ) with  $p < 0.001$ ; In the RPC group, there was no difference in RBP concentrations between the study periods: T<sub>0</sub> and T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> with T<sub>32</sub> and T<sub>16</sub> with T<sub>32</sub>.

There was no difference in Vit.A, RBP concentration between PC-T group and RPC group at the same research time.

Table 3.6. Efficacy of food supplements on differences of vitamin A status parameters of women in PC-T group

Clinical parameters		PC-T (n = 61)		RPC (n = 61)	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Vit.A ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	0,13 (-0,05; 0,36)	61	0,07 (-0,14; 0,29)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	-0,16 (-0,35; 0)	61	-0,16 (-0,46; 0,02)
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	-0,05 (-0,36; 0,19)	61	-0,19 (-0,41; 0,18)
RBP ( $\mu\text{mol/L}$ )	T <sub>16</sub> - T <sub>0</sub>	61	0,15(-0,03; 0,37)	61	0,08 (-0,09; 0,30)
	T <sub>32</sub> - T <sub>16</sub>	61	<b>0.20 (0.08; 0.53)*</b>	61	<b>0.10 (-0.15; 0.35)*</b>
	T <sub>32</sub> - T <sub>0</sub>	61	<b>0.28 (0.16; 0.63)**</b>	61	<b>0.12 (0.02; 0.41)**</b>

Data are presented: median (p25; p75). Use the Wilcoxon rank sum-test to compare the values between the two groups. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ .

Comment: The median difference in RBP level between T<sub>32</sub>-T<sub>16</sub> and T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub> in the PC-T group were 0.20  $\mu\text{mol/L}$  and 0.28  $\mu\text{mol/L}$ , respectively higher (statistically significant) than those of RPC groups (0.10  $\mu\text{mol/L}$  and 0.12  $\mu\text{mol/L}$ , respectively). There was no difference in Vit.A concentration, between PC-T group and RPC group at study stages (T<sub>16</sub>-T<sub>0</sub>); (T<sub>32</sub>-T<sub>16</sub>) and (T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub>).

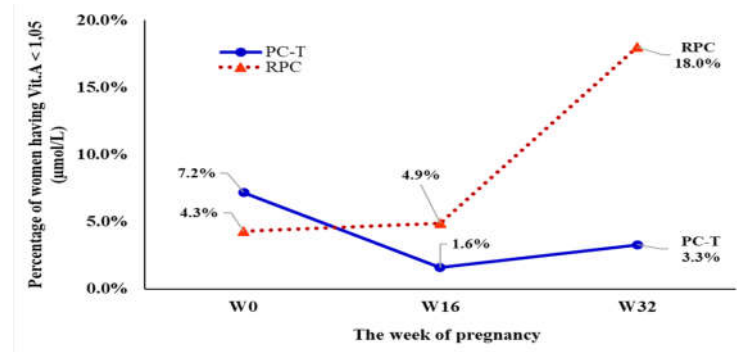


Figure 3.5. Comparison of percentage (%) of women having low Vit.A concentration between PC-T and RPC groups during pregnancy

Comment: At the time of 32<sup>nd</sup> week of gestation, the percentage of women who had a low level of Vit.A in the PC-T group was 3.3% lower than that in the RPC group (18.0%) with  $p < 0,01$ . There is no difference of the percentage of women with low Vit.A levels between the two groups at beginning and the 16<sup>th</sup> week.



### 3.3. Effect of food supplement on iron and vitamin A status in women who received food supplement from the 16<sup>th</sup> to the 32<sup>nd</sup> week of gestation

Table 3.7. Efficacy of food supplement on parameters of iron status of women intervened during pregnancy

Clinical parameters		MG-T		RPC	
		n	Median (p25; p75)	n	Median (p25; p75)
Ferritin (µg/L)	T <sub>0</sub>	69	46,2 (33,5; 92,0)	69	51,1 (32,1; 83,0)
	T <sub>16</sub>	60	65,35 (30,1; 109,3)	61	69,9 (49,3; 119,4)
	T <sub>32</sub>	60	10,0 (1,9; 20,5)	61	8,8 (0,1; 18,2)
sTfR (mg/L)	T <sub>0</sub>	69	3,7 (3,1; 4,7)	69	3,6 (3,0; 4,7)
	T <sub>16</sub>	60	2,7 (2,2; 3,4)	61	2,6 (2,2; 3,2)
	T <sub>32</sub>	60	4,3 (3,3; 5,6)	61	4,4 (3,7; 6,0)
BI (mg/kg)	T <sub>0</sub>	69	8,2 (5,8; 10,6)	69	8,0 (6,2; 10,2)
	T <sub>16</sub>	60	10,4 (6,4; 12,7)	61	10,7 (7,5; 12,3)
	T <sub>32</sub>	60	1,6 (-4,7; 4,3)	61	0,7 (-13,7; 3,6)
Iron (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	16,8 (13,4; 20,7)	69	15,7 (13,4; 21,3)
	T <sub>16</sub>	60	20,4 (16,8; 23,5)	61	19,6 (16,8; 22,4)
	T <sub>32</sub>	60	16,8 (11,8; 21,3)	61	14,8 (11,2; 19,0)

Data are presented in median form (p25; p75).

Use the Wilcoxon rank sum-test to compare the median values between the two groups.

*Comment:* There is no difference of iron status parameters: Ferritin; sTfR; BI and plasma iron among women who received food supplementation at the 16<sup>th</sup> week of gestation compared with those of women in the RPC group.

Comparison of percentage of iron-folic pill-supplementation between MG-T and RPC groups showed that there was no difference on the iron supplementation percentage between the two groups at all three periods: prior to pregnancy, 16<sup>th</sup> week and 32<sup>nd</sup> week of gestation.

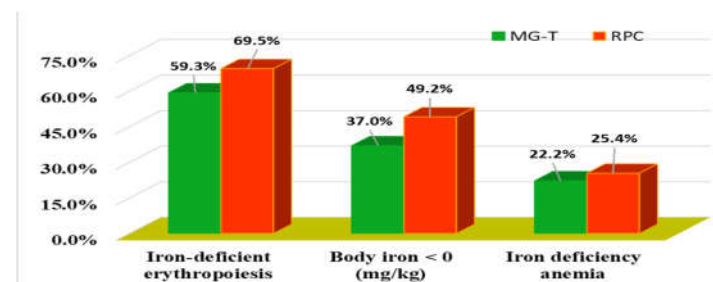


Figure 3.6. Comparison of iron status in women at the 32<sup>nd</sup> week of pregnancy between MG-T and RPC groups

*Comment:* After intervention at the 32<sup>nd</sup> week of gestation, women in the MG-T group had a percentage of iron deficient erythropoiesis (59.3%); the percentage of women with BI < 0mg/kg was 37.0% and the percentage of iron deficiency anemia was 22.2% that were all lower than those of the RPC group. However, the difference was not statistically significant with  $p > 0.05$  in all three cases.

Table 3.8. The concentration of vitamin A status parameters in women intervened during pregnancy

Clinical parameters		MG-T group		RPC	
		n	Average ± SD	n	Average ± SD
Vit.A (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	1,65 ± 0,39 <sup>a</sup>	69	1,68 ± 0,77 <sup>b</sup>
	T <sub>16</sub>	60	1,68 ± 0,37 <sup>b</sup>	61	1,75 ± 0,71 <sup>c</sup>
	T <sub>32</sub>	60	1,55 ± 0,39 <sup>a,b</sup>	61	1,51 ± 0,55 <sup>b,c</sup>
RBP (µmol/L)	T <sub>0</sub>	69	1,17 ± 0,51	69	1,16 ± 0,48
	T <sub>16</sub>	60	1,28 ± 0,58	61	1,27 ± 0,60
	T <sub>32</sub>	60	1,37 ± 0,53	61	1,34 ± 0,48

Data presented: (mean ± SD). Use t-test to compare values between two groups at the same time or to compare values at times (T<sub>0</sub> with T<sub>16</sub>, T<sub>0</sub> with T<sub>32</sub> or T<sub>16</sub> with T<sub>32</sub>) in the same group, with a, b, c is the value of p when comparing in the same group. With a:  $p < 0.05$ ; b:  $p < 0.01$ ; c:  $p < 0.001$ .

*Comment:* There is no difference of Vit.A status parameters between the MG-T group and the RPC group at the same time T<sub>0</sub>; T<sub>16</sub> and T<sub>32</sub>. Comparison in the same group showed that after intervention at T<sub>32</sub>, the Vit.A concentration of MG-T (1.55 µmol/L) and the RPC group (1.51 µmol/L) were lower than those at the time before intervention T<sub>16</sub> (MG-T group was 1.68 µmol/L and RPC group was 1.75 µmol/L); and T<sub>0</sub> (MG-T group: 1.65 µmol/L and RPC group: 1.68 µmol/L). No difference was found for RBP concentration between time T<sub>0</sub> and T<sub>16</sub>; T<sub>0</sub> with T<sub>32</sub> and T<sub>16</sub> with T<sub>32</sub> in both MG-T and RPC groups.

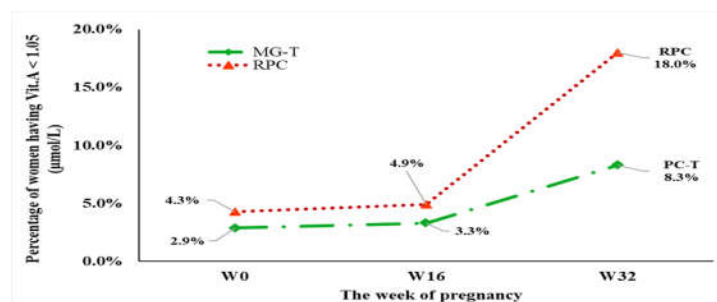


Figure 3.7. Comparison of percentage (%) of women having low vitamin A concentration between MG-T and RPC groups during pregnancy

*Comment:* There is no difference of percentage women with low Vit.A concentration between MG-T group and the RPC group at three times: before intervention ( $T_0$  and  $T_{16}$ ) and after intervention the 32<sup>nd</sup> week of gestation.

## CHAPTER 4: DISCUSSION

### 4.1. Iron and vitamin A status of women prior to pregnancy

411 newly married and non-pregnant women were enrolled in study and tested for hemoglobin. However, only 393 women have been fully collected the biochemical parameters of iron status and Vit.A. Results showed that the prevalence of anemia women prior to pregnancy in the study was 20.7% in the average level of public health significance. This rate is lower than that in the national survey in 2015 (25.5%), and corresponding to this figure in urban areas (20.8%). Although the prevalence of anemia in the study was 20.7%, but there is 37.9% of women with iron deficiency anemia, higher than that in the National Institute of Public Health's (2005) census of 23.6% and also higher than that in the study in 2012 by T.H.Son (23.8%).

The results showed that many women had iron deficiency but did not show anemia. Therefore, iron supplementation for this group of patients is very necessary, as these women, during pregnancy, the need to increase their daily iron intake by 29 mg will increase the risk of anemia. The prevalence of anemia in the study population was 20.7%, but only 9.2% of women had iron deficiency anemia. So, if the only solution is to supplement folic iron to anemic women, we are only dealing with less than half of the anemia status. Anemia is not only caused by iron deficiency, so the supplement of food with rich micronutrients such as iron, zinc, folate, B12, Vit.A ... is essential for

women prior to and during pregnancy, this is also the solution in the intervention study of the subject.

Analysis of Vit.A status on 393 women in the study showed that the prevalence of pre-clinical Vit.A deficiency in women prior to pregnancy was 10.2%, which was a low level in terms of social health care. The prevalence of Vit.A deficiency in the study was lower than that in Lai Chau province (24.3%) and Kon Tum province (22.8%) in the survey by T.H. Son in 2012. The rate of Vit.A deficiency in this study is also lower than the national rate of Vit.A deficiency (13.0%) in 2015.

### 4.2. Efficacy of food supplements on iron and vitamin A status in women who received food supplement from prior to pregnancy to the 32<sup>nd</sup> week of pregnancy.

Micronutrient rich food supplementation 5 days a week for women from pre-conception to term was effective on Vit.A status but no effect on iron status at the 16<sup>th</sup> week of gestation, effectiveness of intervention showed clearly changes of iron status at the 32<sup>nd</sup> week of gestation.

Although the intervention group was supplemented with rich foods in iron; zinc; Vit.A; folate; B12 ... from pre-conception but during the first period of pregnancy ( $T_{16}$ ), when the iron need is not the highest, the percentage (%) of women taking iron-folic supplement in PC-T group (23%) is lower than that of RPC group (44.3%). This is the reason that the ferritin and BI levels of PC-T (50.25  $\mu\text{g/L}$  and 9.1 mg/kg) were lower than those of RPC group (69.9  $\mu\text{g/L}$  and 10.7 mg/kg, respectively). The efficacy of rich micronutrient food supplement was clearly showed at the 32<sup>nd</sup> week of gestation. The median concentrations of ferritin and BI in the PC-T group were 16.4  $\mu\text{g/L}$  and 3.0  $\mu\text{g/kg}$ , respectively, higher than those of RPC group (8.8 ( $\mu\text{g/L}$ ) and 0.7 (mg/kg), respectively). The percentage of women with iron-deficient erythropoiesis in PC-T group (40.4%) is lower than that in RPC group (69.5%). The percentage of women with BI <0 mg/kg in the PC-T group (28.1%) was lower than that in the RPC group (49.2%). The results showed that taking iron-folic pills was only immediate and non-sustainable effects such as ingesting food rich in micronutrients. The use of natural foods, especially animal foods with high protein content, is easy to absorb micronutrients into the body, but with a small daily intake it is required long and regular replenishment.

The results of the logistic regression model showed that after the intervention at the time of 32<sup>nd</sup> week of gestation, women who received food supplement from pre-conception had a risk of iron deficiency in body tissue (BI <0 mg/kg) were 0.61 times lower than those in the RPC

group with  $p < 0.05$ . Dietary intervention for women from pre-conception and throughout pregnancy are effective on iron levels in the body, regardless of age; job; the infection status, as well as supplemented micronutrient during pregnancy.

In this study, we derived a small sample size from the PC-T group and the RPC group (60 women/2 groups) to further measure hepcidin levels, to investigate hepcidin levels during periods of pregnancy ( $T_0$ ,  $T_{16}$  and  $T_{32}$ ), and evaluated the effect of micronutrient rich food supplementation on iron status. The study found that from pre-gestation until the end of gestation, hepcidin levels were positively correlated with ferritin levels and BI levels. This result clearly demonstrates that hepcidin regulation by iron and erythropoiesis is maintained during all periods of pregnancy. Heparidin levels during pregnancy change with the lowest hepcidin levels at the end of pregnancy. At  $T_{32}$ , the hepcidin concentration in the RPC group (1.8 ng/mL) was lower than that in the PC-T group (5.2 ng/mL) with  $p < 0.001$ . The hepcidin levels of both groups in this study were lower than those in Finkenstedt's study in women with the same stage of pregnancy. The hepcidin levels in  $T_{16}$  of the PC-T group (14.1 ng/mL) and the RPC group (12.1 ng/mL) in Cam Khe were lower than those of Finkenstedt's study in 42 pregnant women in the 1<sup>st</sup> quarter. Similarly, in  $T_{32}$ , the hepcidin concentration in the PC-T group (5.1 ng/mL) and the RPC group (1.8 ng/mL) was lower than that in the third trimester (9.5 ng/mL) in Finkenstedt's study.

While hepcidine concentrations in  $T_{32}$  of the PC-T group (5.1 ng/mL) were higher than those of Gyarmati B's study in 38 pregnant women of the 40<sup>th</sup> week (2.52 ng/mL) and that of Toldi G's study in 37 pregnant women of the 36<sup>th</sup> week (3.74 ng/mL), the hepcidin concentration in the RPC group (1.8 ng/mL) was lower than those in both studies of Gyarmati (2.52 ng/mL) and Toldi G (3.74 ng/mL). From the above analysis, hepcidein concentration of pregnant women at the 32<sup>nd</sup> week of gestation in the PC-T group in our study was not higher compared to other studies conducted in normal-growing pregnant women, while the hepcidin level in the RPC group (1.8 ng/mL) was very low, even lower than this level in pregnant women of over 36 weeks in studies of Gyamati and Toldi. This finding indicates that the increase in hepcidin concentration at  $T_{32}$  in pregnant women in the PC-T group was higher than that in the RPC group because the iron store of the women in the PC-T group is higher than that in the women in the RPC group. This was evidenced by the comparison of iron status parameters at the 32<sup>nd</sup> week of gestation between the two groups in  $T_{32}$ ,

median plasma iron status parameters: ferritin was 19.2 ( $\mu\text{g/L}$ ); BI was 4.1 (mg/kg) and plasma iron was 16.8 ( $\mu\text{mol/L}$ ) were higher than those in the RPC group: ferritin was 3.6  $\mu\text{g/L}$ , BI was -3.2 mg/kg and plasma iron was 13.9  $\mu\text{mol/L}$ , respectively with  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$  and  $p < 0.01$ . The results showed the effectiveness of early intervention of food supplements prior to pregnancy and throughout pregnancy.

Results showed that there is no women with Vit.A serum level  $< 0.7$  ( $\mu\text{mol/L}$  before and during pregnancy), although there was no difference in serum Vit.A levels between the two groups at the same time of the study, the comparison between the time periods in the same group showed the effectiveness of micronutrient rich food supplementation. In the PC-T group, the Vit.A concentrations in  $T_{16}$  (1.71  $\mu\text{mol/L}$ ) were significantly higher than those in women prior to pregnancy (1.59  $\mu\text{mol/L}$ ), whereas no difference of Vit.A concentration was observed between the two periods in RPC group. The serum level of Vit.A decreased at the end of gestation in both groups, however, in the PC-T group, there is no the difference of Vit.A between at time of  $T_{32}$  (1.54  $\mu\text{mol/L}$ ) and  $T_0$  (1.59  $\mu\text{mol/L}$ ), while the Vit.A concentration at the  $T_{32}$  of the RPC group (1.51  $\mu\text{mol/L}$ ) was lower than that of pre-gestation (1.68  $\mu\text{mol/L}$ ) with  $p < 0.01$ . Effectiveness of micronutrient rich food supplementation was clearly demonstrated at the end of pregnancy, with low percentage of women with low vitamin A in the PC-T group being 3.3% lower than control group (18.0%) with  $p < 0.01$ .

#### **4.3. Efficacy of food supplement on iron and vitamin A status in women who received intervention from the 16<sup>th</sup> to the 32<sup>nd</sup> week of pregnancy**

The use of natural foods, especially animal foods with high protein content, is easy to absorb micronutrient into the body, but with a small amount of daily intake, it is required long and regular replenishment of micronutrient rich food to have effectiveness. This is also the reason that the MG-T group was also supplemented with micronutrient rich food but as it was only started at the 16<sup>th</sup> week of gestation, at the time of intervention ( $T_{32}$ ), the concentrations of biochemical parameters reflected iron status and Vit.A in MG-T group were better than those in the control group, however, the difference was not statistical significance with  $p > 0.05$  in all cases.

### **CONCLUSION**

Results of the survey of 411 women aged 18-30 that were newly married, not pregnant in a typical rural area of the North of Vietnam (including 29 communes in Cam Khe district, Phu Tho province) and

intervention study of natural food supplement before and during pregnancy have the following results:

### **1. Nutritional status of iron and vitamin A in women before the first pregnancy**

- The prevalence of anemia in women before the first pregnancy was moderate (20.7%) in which 43.0% was iron deficiency. The prevalence of iron deficiency in women is 37.9%; Median ferritin and sTfR concentrations were 42.8 µg/L and 3.7 mg/L; respectively. The average body iron content of women was 7.3 mg/kg.

- Prevalence of pre-clinical Vit.A deficiency in women before the first pregnancy was moderate (10.2%). The average Vit.A concentration was 1.65 µmol/L and RBP was 1.12 µmol/L.

### **2. Effectiveness of food supplementation intervention on iron and vitamin A status in women who received supplemental food from prior to pregnancy to the 32<sup>nd</sup> week of pregnancy.**

#### ***About iron status:***

- The 32<sup>nd</sup> week of gestation, total body iron content (128 mg) in women who received pre-pregnancy diets was higher than that in control (25 mg). The rate of iron-deficient erythropoiesis was lower (40.4%) than that of control group (69.5%). The percentage of women with body iron <0 mg/kg was 28.1% that was lower than that in the control group (49.2%).

- Women who received food supplement prior to pregnancy to the 32<sup>nd</sup> week of gestation were at risk of iron deficiency in body tissues (BI <0mg/kg) that was <0.61 times lower than those in women without intervention (p <0.05).

- The hepcidin concentration decreased gradually during pregnancy, at the 32<sup>nd</sup> week of gestation, the average hepcidin concentration of women receiving food (5.2 ng/mL) was higher than that in the control group (1.8 ng/mL) with p <0.001.

#### ***About vitamin A status***

- At the 32<sup>nd</sup> week of gestation, the percentage of women with a Vit.A level <1.05 (µmol/L) in the intervention group (3.3%) was lower than that in the control group (18.0%) with p<0.01.

- The women's Vit.A levels in the study increased at the the 16<sup>th</sup> week of gestation and then decreased in the late pregnancy (T<sub>32</sub>). At the 16<sup>th</sup> week of gestation, the mean Vit.A level of the intervention group (1.71 µmol/L) increased in comparison to before intervention (1.59 µmol /L). There was no difference in Vit.A concentration at the 32<sup>nd</sup> week of gestation in comparison to pre-gestation period (p>0.05), while in the control group Vit.A level at the 32<sup>nd</sup> week of gestation (1.51 µmol/L) was lower than that prior to pregnancy (1.68 µmol/L) with p<001.

- RBP levels increased during pregnancy, increased mean levels of RBP during pregnancy (T<sub>16</sub>-T<sub>0</sub>) and late pregnancy (T<sub>32</sub>-T<sub>0</sub>) in the intervention group were 0.20 µmol/L and 0.28 µmol/L, respectively and significantly higher than those of control groups of 0.11 µmol/L and 0.18 µmol/L, respectively with p<0.05 and p<0.01.

### **3. Efficacy of food intervention on iron and vitamin A status in pregnant women supplemented with food from the 16<sup>th</sup> to 32<sup>nd</sup> week of gestation.**

- Dietary intervention for women from the 16<sup>th</sup> to 32<sup>nd</sup> week of gestation has not been shown to be effective in iron and Vit.A status at the 32<sup>nd</sup> week of gestation.

- After intervention, the median ferritin concentration in the MG-T group (10.0 µmol/L) was not higher than that in the control group (8.8 µmol/L). The mean body iron content of women in the MG-T group (99 mg) was not higher than that in the control group (25 mg) with p>0.05. The percentage of women with BI <0 (mg/kg) in the MG-T group (37.0%) was not lower than in the control group (49.2%) with p>0.05.

- After intervention, the percentage of women with Vit.A concentration <1.05 µmol/L in the MG-T group (8.3%) was lower than that in the control group (18.0%) with p> 0.05.

## **RECOMMENDATIONS**

1. Supplementation of natural foods rich in micronutrients for women from the middle of pregnancy in rural areas is not effective. The supplementation of natural foods rich in micronutrients that need to be made early prior to pregnancy and during pregnancy is important for improving micronutrient status, especially iron, vitamins A and is highly feasible. Along with the addition of food rich in micronutrients, pregnant women need to be tested for the iron and iron need in the body to take iron supplement with appropriate dosage. Communication programs and plans should provide a clear message about specific foods available to encourage women of childbearing age, especially women who are about to become pregnant and pregnant women, to improve their micronutrient status and help to provide adequate substances for fetal development.

2. Further studies on hepcidin levels associated with iron status and anemia should be conducted to assess individual iron status and provide a basis for intervention of iron nutrition in the coming years.

## LIST OF PAPERS RELATED TO THESIS

4. Nguyen Thi Diep Anh, Le Bach Mai, Pham Thien Ngoc, Hoang Thu Nga, Phi Ngoc Quyen, Tu Ngu, Henri Diren, Janet King (2017). ***Status of anemia, deficiencies of iron and vitamin A in women prior to the first pregnancy in Cam Khe district, Phu Tho provice.*** Journal of Food and Nutrition Sciences, Vol 13, No 3, pp: 71-78.
5. Nguyen Thi Diep Anh, Pham Thien Ngoc, Le Bach Mai, Tu Ngu, Janet King, Henri Diren (2017). ***Effect of food supplementation prior to and during pregnancy on the total body iron of women in Cam Khe district, Phu Tho province.*** Journal of Vietnamese Medicine, Vol. 458, pp: 91-97.
6. Ngu Tu, Janet C. King, Henri Dirren, Nga Hoang Thu, Quyen Phi Ngoc, Anh Nguyen Thi Diep (2014). ***Effect of animal-source food supplement prior to and during pregnancy on birthweight and prematurity in rural Vietnam: A brief study description.*** Food and Nutrition Bulletin, International Nitrition Foundation, Vol. 35, No. 4 (supplement) pp: S205-S208.