

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**BỘ Y TẾ**



**NGUYỄN THỊ THUÝ HỒNG**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ BỔ SUNG SẢN PHẨM  
GIÀU ACID AMIN VÀ VI CHẤT DINH DƯỠNG  
(VIAMINOKID) CHO TRẺ 1-3 TUỔI  
SUY DINH DƯỠNG THẤP CÒI**

Chuyên ngành : Nhi khoa  
Mã số : 62720135

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ 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. Nguyễn Thị Lâm**
- 2. PGS.TS. Nguyễn Thị Yến**

**Phản biện 1: GS.TS. Lê Thị Hương**

**Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Thị Phương**

**Phản biện 3: GS.TS. Lê Thị Hợp**

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 luận án tại:

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

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng suy dinh dưỡng thấp còi và thiếu vi chất dinh dưỡng ở trẻ em dưới 5 tuổi đang là vấn đề có ý nghĩa về sức khỏe cộng đồng được quan tâm. Thiếu vi chất dinh dưỡng ảnh hưởng nhiều đến sự phát triển trí tuệ, tâm vóc cơ thể, tâm sinh lý của trẻ em hiện tại cũng như tương lai. Hậu quả là không chỉ làm cho trẻ thấp bé, nhẹ cân mà còn làm giảm khả năng lao động và học tập, tăng nguy cơ mắc bệnh và tử vong. Thiếu protein và vi khoáng chất thường diễn liên quan chặt chẽ với tình trạng SDD. Khi trẻ ăn không đủ về số lượng và chất lượng thành phần protein và vi khoáng chất sẽ làm giảm miễn dịch, góp phần làm tăng tần xuất mắc bệnh nhiễm trùng như tiêu chảy, nhiễm khuẩn đường hô hấp ở trẻ. Việc bổ sung các chất dinh dưỡng vào khẩu phần ăn thiếu hụt sẽ làm tăng khả năng miễn dịch và cải thiện sức đề kháng, phá vỡ được vòng xoắn bệnh lý này, giúp cải thiện tình trạng dinh dưỡng ở trẻ em.

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu can thiệp bổ sung đa vi chất cho trẻ SDD thấp còi. Tuy nhiên, ở nước ta vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá về hiệu quả của việc bổ sung sản phẩm dinh dưỡng giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Do vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: ***“Nghiên cứu hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) cho trẻ 1 - 3 tuổi bị suy dinh dưỡng thấp còi”*** với mục tiêu như sau:

1. Đánh giá hiệu quả bổ sung Viaminokid đối với tình trạng tăng trưởng ở trẻ 1 - 3 tuổi suy dinh dưỡng thấp còi sau can thiệp.
2. Đánh giá sự thay đổi các chỉ số: Hb máu, ferritin, kẽm huyết thanh, IGF-1, IgA ở trẻ 1 - 3 tuổi suy dinh dưỡng thấp còi sau can thiệp bổ sung Viaminokid.
3. Đánh giá hiệu quả can thiệp của Viaminokid đối với tần suất mắc nhiễm khuẩn hô hấp và tiêu chảy ở trẻ suy dinh dưỡng thấp còi sau can thiệp.

### 1. Tính cấp thiết của đề tài

Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu can thiệp bổ sung các sản phẩm dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Tại Việt Nam, gần đây cũng đã có

nhiều nghiên cứu can thiệp cho trẻ SDD thấp còi tại cộng đồng như: bổ sung vi chất dinh dưỡng (canxi, sắt, kẽm, vitamin A, vitamin D) cũng đã thu được những thành công nhất định. Tuy nhiên, những nghiên cứu can thiệp này chủ yếu tập trung vào sử dụng sản phẩm vi chất đơn lẻ hoặc đa vi chất mà chưa có can thiệp nào nghiên cứu về hiệu quả bổ sung các acid amin cần thiết và vi chất dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Do vậy, can thiệp bằng bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng có thể là biện pháp hữu hiệu cắt đứt chuỗi vòng xoắn liên quan giữa thiếu ăn và bệnh tật. Xuất phát từ nhu cầu thực tế đó, sản phẩm Viaminokid bổ sung các acid amin cần thiết và vi khoáng chất đáp ứng được 30 - 50% nhu cầu hàng ngày là cần thiết cho trẻ SDD thấp còi, đặc biệt cho trẻ em ở các vùng sâu vùng xa, vùng đặc biệt khó khăn.

### 2. Những đóng góp mới của luận án

Đây là nghiên cứu can thiệp đầu tiên ở Việt Nam về sản phẩm dinh dưỡng có bổ sung đầy đủ các acid amin cần thiết và vi chất dinh dưỡng cho trẻ SDD thấp còi. Nghiên cứu đã cung cấp bằng chứng khoa học để khẳng định ngoài vai trò vi chất dinh dưỡng thì việc bổ sung acid amin là vô cùng cần thiết cho trẻ SDD thấp còi, bởi lẽ trong thực tế tình trạng thiếu protein trong khẩu phần ăn của trẻ em ở vùng nông thôn, miền núi còn khá phổ biến.

Nghiên cứu đã đánh giá toàn diện hiệu quả của sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) trong việc cải thiện chỉ số nhân trắc, chỉ số sinh hoá máu cũng như tình trạng miễn dịch cho trẻ SDD thấp còi. Tỷ lệ SDD thấp còi giảm một nửa so với trước can thiệp. Tương tự, tình trạng thiếu sắt đã giảm 18%, thiếu kẽm giảm 46,2% so với trước can thiệp. Chỉ số tăng trưởng IGF-1 và chỉ số miễn dịch cũng đã được cải thiện đáng kể ở nhóm được can thiệp. Bên cạnh đó, tình trạng mắc bệnh NKHH và bệnh lý tiêu hóa (tiêu chảy, biếng ăn) cũng đã được cải thiện đáng kể.

### 3. Bố cục của luận án

Luận án gồm 128 trang. Ngoài phần đặt vấn đề (3 trang), phần kết luận (2 trang) và phần kiến nghị (1 trang) còn có 4 chương bao gồm: Chương 1: Tổng quan 39 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu 21 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu 32 trang; Chương 4: Bàn luận: 30 trang. Luận án gồm 27 bảng, 8 sơ đồ, 2 hình, 17 biểu đồ, 139 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt: 35; Tiếng Anh: 104).

## Chương 1 TỔNG QUAN

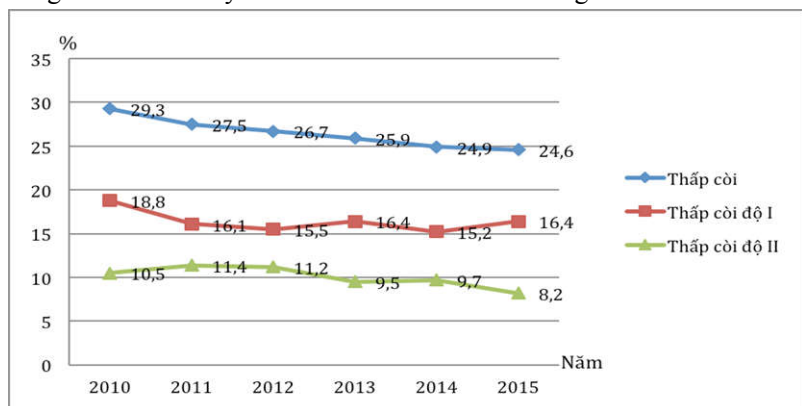
### 1.1. Thực trạng suy dinh dưỡng thấp còi.

#### ✓ Trên thế giới

Phân tích dữ liệu trên 576 khảo sát ở 148 nước phát triển và đang phát triển cho thấy, số trẻ thấp còi giảm từ 253 triệu (1990) xuống còn 171,4 triệu (2010), dự kiến sẽ tiếp tục giảm còn 142 triệu vào năm 2020.

#### ✓ Tại Việt Nam

Tại Việt Nam, dù đã có nhiều thành tựu trong công tác phòng chống SDD, nhưng tỷ lệ SDD thấp còi ở trẻ em nước ta vẫn còn ở mức cao. Trong đó, giai đoạn trẻ có nguy cơ SDD thấp còi cao nhất là từ 12 - 24 tháng tuổi và vẫn duy trì ở mức cao cho đến 60 tháng tuổi.



Biểu đồ 1.1. Diễn biến SDD thấp còi của trẻ dưới 5 tuổi ở Việt Nam

### 1.2. Thực trạng thiếu acid amin, vi chất dinh dưỡng và giải pháp can thiệp.

#### ✓ Trên thế giới

Tại các nước đang phát triển, khẩu phần ăn của các hộ gia đình chủ yếu là ngũ cốc. Do đó, tình trạng thiếu các acid amin thiết yếu và VCDD còn phổ biến. Vì vậy, bổ sung acid amin vào thực phẩm cũng đã được triển khai ở nhiều quốc gia. Gần đây, nghiên cứu tổng hợp của 18 nghiên cứu thử nghiệm can thiệp (2017) trên trẻ 6-35 tháng tuổi nhận thấy, bổ sung protein có tác dụng cải thiện tăng trưởng cả về cân nặng và chiều

cao cho trẻ SDD thấp còi.

Bên cạnh đó, tình trạng thiếu vi chất dinh dưỡng ở các nước đang phát triển vẫn còn ở mức cao. Hiện nay, trên thế giới có khoảng 2 tỷ người có nguy cơ thiếu đa vi chất. Ước tính có khoảng 17,3% dân số thế giới có nguy cơ thiếu kẽm, 600-700 triệu người bị thiếu máu thiếu sắt. Nghiên cứu mới đây của Shafique (2016) về hiệu quả bổ sung vi chất trong 6 tháng cho 467 trẻ sơ sinh đủ tháng cân nặng thấp ở Bangladesh đã chỉ ra rằng, tỷ lệ SDD thấp còi ở nhóm trẻ được bổ sung giảm hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng.

#### ✓ Tại Việt Nam

Theo điều tra của Viện Dinh dưỡng (2015), tỷ lệ thiếu máu ở trẻ em dưới 5 tuổi là 27,8%, tỷ lệ thiếu là 69,4%. Bên cạnh đó, tình trạng thiếu vitamin D cũng khá phổ biến ở trẻ dưới 5 tuổi. Nghiên cứu của Trần Thị Nguyệt Nga (2017) trên 263 trẻ 12-36 tháng tuổi tại huyện Gia Lộc, tỉnh Hải Dương cho thấy, tỷ lệ thiếu vitamin D còn ở mức cao (44,1-56,8%).

Đã có nhiều nghiên cứu về hiệu quả bổ sung các sản phẩm dinh dưỡng tại một số địa phương như: bổ sung lysine và vi chất dinh dưỡng cho trẻ 6-12 tháng tuổi của Nguyễn Thị Hải Hà (2012). Tương tự, nghiên cứu của Trần Thuý Nga (2015) về hiệu quả của việc bổ sung sản phẩm đa vi chất dinh dưỡng cho thấy có sự cải thiện đáng kể tình trạng thiếu kẽm, thiếu sắt cũng như tình trạng dinh dưỡng của trẻ.

### 1.3. Vai trò của acid amin và vi chất dinh dưỡng đối với trẻ SDD thấp còi.

#### 1.3.1. Vai trò của acid amin đối với chức năng miễn dịch và tăng trưởng.

Ở trẻ em, quá trình đồng hóa diễn ra mạnh mẽ, vai trò của protein hay chính xác hơn là vai trò của các acid amin vô cùng quan trọng. Có 4 acid amin thiết yếu hay bị thiếu hụt trong khẩu phần ăn đó là: lysine, threonine, tryptophan và methionine. Vì thế, khi trẻ ăn không đủ về số lượng và chất lượng thành phần protein sẽ làm giảm khả năng miễn dịch, góp phần làm tăng tần xuất mắc các bệnh nhiễm trùng.

Bên cạnh đó, thiếu protein trường diễn cũng liên quan chặt chẽ với



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

**2.1.1. Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang.

**2.1.2. Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 9 năm 2011 đến tháng 12 năm 2013.

**2.2. Đối tượng nghiên cứu:** Trẻ em từ 1 đến 3 tuổi sinh sống tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang.

##### 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Trẻ trong độ tuổi từ 1 - 3 tuổi bị SDD thấp còi với Z-score chiều cao/tuổi < -2 (Theo tiêu chuẩn của WHO, 2006).
- Không mắc các bệnh mạn tính hoặc dị tật bẩm sinh.
- Không sử dụng các sản phẩm VCDD khác trong quá trình nghiên cứu.
- Gia đình đồng ý cho trẻ tham gia nghiên cứu.

##### 2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Trẻ có tiền sử đẻ non, cân nặng sơ sinh thấp < 2500 gram, SDD bào thai.
- Trẻ thiếu máu nặng (Hb < 6 g/dl).
- Trẻ sử dụng đạt dưới 70% số sản phẩm tại thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Đang hoặc đã tham gia vào một thử nghiệm sử dụng dinh dưỡng khác.

#### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

##### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp thử nghiệm cộng đồng, ghép cặp ngẫu nhiên có đối chứng và đánh giá trước - sau can thiệp.

##### 2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Sử dụng công thức cho nghiên cứu can thiệp sự khác biệt giá trị trung bình giữa 2 nhóm nghiên cứu khi kết thúc can thiệp. Áp dụng công thức:

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

Cỡ mẫu cho chỉ số Z-score: Ước tính sự khác biệt giữa 2 nhóm bệnh và nhóm chứng về chỉ số Z-score:  $\mu_1 - \mu_2 = 0,5$  cm;  $\sigma = 0,95$ ;  $n = 76$  trẻ/nhóm. Cỡ mẫu cho sự khác biệt về nồng độ IgA:  $\mu_1 - \mu_2 = 0,5$  mg/mL;

$\sigma = 1,3$ ;  $n = 71$  trẻ/nhóm. Sau tính toán, cỡ mẫu chung là 76 trẻ/nhóm, dự phòng 20% trẻ bỏ cuộc. Như vậy, sẽ có là 90 trẻ/nhóm, tổng số đối tượng của 2 nhóm là 180 trẻ.

##### 2.3.3. Chọn mẫu và phân nhóm nghiên cứu

###### Bước 1: Chọn xã vào nghiên cứu

Chọn huyện: Chọn chủ đích huyện Lục Ngạn thuộc tỉnh Bắc Giang.

Chọn xã: Chọn 2 xã có điều kiện kinh tế và mức sống tương đồng nhau.

###### Bước 2: Chọn đối tượng nghiên cứu

Áp dụng phương pháp chọn mẫu nhiều giai đoạn:

- Điều tra sàng lọc trẻ SDD thấp còi: Tại mỗi xã, lập danh sách trẻ từ 1 đến 3 tuổi đáp ứng các tiêu chuẩn trên.
- Chọn đối tượng vào can thiệp: Trẻ bị SDD thấp còi đủ tiêu chuẩn.
- Ghép cặp đối tượng nghiên cứu: Toàn bộ số trẻ SDD thấp còi của 2 xã được chia làm 3 nhóm tuổi, phù hợp theo nhóm tuổi và giới (Nhóm 1: 12-23 tháng, nhóm 2: 24-35 tháng, nhóm 3: 36-47 tháng).

###### Bước 3: Phân nhóm nghiên cứu thành 2 nhóm:

- Nhóm 1 (Nhóm can thiệp): Là nhóm ăn uống bình thường tại gia đình, sử dụng sản phẩm Viaminokid trong 9 tháng.
- Nhóm 2 (Nhóm chứng): Là nhóm trẻ ăn uống bình thường tại gia đình, sử dụng gói Placebo trong 9 tháng.

##### 2.3.4. Các bước tiến hành nghiên cứu

###### 2.3.4.1. Điều tra đối tượng nghiên cứu

- Điều tra sàng lọc: Trên 796 trẻ từ 1 - 3 tuổi sinh sống tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn) chọn được 220 trẻ bị SDD thấp còi. Sau sàng lọc chọn được 184 trẻ SDD thấp còi có đủ tiêu chuẩn.
- Điều tra ban đầu ( $T_0$ ): Tiến hành trên 184 trẻ đủ tiêu chuẩn lựa chọn.
- Điều tra trong giai đoạn can thiệp ( $T_0 - T_9$ ): Trong 9 tháng can thiệp, có 24 trẻ không đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Vì vậy, kết quả được phân tích trên 160 trẻ (nhóm chứng 80 trẻ và nhóm can thiệp là 80 trẻ).
- Sau 6 tháng dừng can thiệp ( $T_{1,5}$ ), có tiếp 24 trẻ bị loại khỏi nghiên cứu. Như vậy, số liệu sau 6 tháng dừng can thiệp được phân tích trên 136 trẻ.

#### 2.3.4.2. Lựa chọn và tập huấn cán bộ tham gia nghiên cứu

- ✓ *Lựa chọn cộng tác viên và giám sát viên.*
- Mỗi thôn chọn 2 CTV tham gia nghiên cứu.
- Toàn bộ quá trình nghiên cứu có sự giám sát của 2 GSV Trung ương (1 GSV là nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Hà Nội, 1 GSV Viện Dinh Dưỡng) và 1 GSV của TTYT huyện Lục Ngạn.

✓ *Tập huấn cho giám sát viên và cộng tác viên và người chăm sóc trẻ.*

#### 2.3.4.3. Tiến hành can thiệp

- Nhóm can thiệp: Trẻ được uống Viaminokid (2 gói/ngày).
- Nhóm chứng: Trẻ được uống Placebo (2 gói/ngày). Sau khi kết thúc nghiên cứu, nhóm chứng sẽ được sử dụng miễn phí 3 tháng sản phẩm Viaminokid.

✓ *Vấn đề mù đơn trong nghiên cứu:* CTV, bà mẹ không biết bản chất của 2 loại sản phẩm. Sản phẩm được trình bày ngoài bao bì với tên Viaminokid. CTV, bà mẹ chỉ nhận diện qua tên sản phẩm là Viaminokid (Viaminokid 1) và Placebo (Viaminokid 2), việc nhận diện bằng con số 1 và 2.

✓ *Thành phần gói Viaminokid và Placebo:*

\*) Gói Viaminokid (Dành cho nhóm can thiệp là Viaminokid 1): Thành phần chính là các acid amin từ cao nấm men của Thụy Sĩ và hỗn hợp vi khoáng (Premix) của Đan Mạch bao gồm: 5 acid amin (lysine, threonine, arginine, methionine, taurin), 8 vitamin (A, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) và 6 khoáng chất (sắt, kẽm, selen, iod, canxi, mangan).

\*) Gói Placebo (Dành cho nhóm chứng là Viaminokid 2): Thành phần chính là đường glucose và lactose với vị ngọt mùi hương sữa với tên sản phẩm là Viaminokid 2.

\*) *Sản phẩm Viaminokid và Placebo:* Trung tâm ứng dụng Dinh dưỡng của Viện Dinh Dưỡng Quốc gia nghiên cứu, phối hợp với Công ty cổ phần dược vật tư Y tế Hải Dương HADUPHACO sản xuất, đã được thử nghiệm về tính an toàn và sự chấp nhận của trẻ. Sản phẩm sau khi sản xuất được kiểm tra ngẫu nhiên về chất lượng sản phẩm.

#### 2.3.5. Phương pháp thu thập số liệu và chỉ tiêu đánh giá

Thông tin được thu thập bao gồm: Thông tin chung về nhân khẩu học, khẩu phần ăn, chỉ số nhân trắc, tình trạng bệnh tật và chỉ số xét nghiệm tại các thời điểm can thiệp (T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub>) và sau khi dừng can thiệp (T<sub>15</sub>).

✓ *Các chỉ số nhân trắc*

- Cân nặng, chiều cao: Phương pháp cân, đo dựa trên kỹ thuật WHO, 2006.
- Cách tính tuổi cho trẻ dựa vào tiêu chuẩn của WHO (2006).
- Phân loại tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo WHO (2006): Trẻ được đánh giá là SDD khi các chỉ số WAZ, HAZ, WHZ < -2.

#### 2.3.5.3. Chỉ số bệnh tật

Tiêu chuẩn chẩn đoán tiêu chảy và NKHH được áp dụng theo hướng dẫn của chương trình xử trí lồng ghép bệnh trẻ em (IMCI).

- *Nhiễm khuẩn hô hấp:* Trẻ được chẩn đoán là NKHH khi có các biểu hiện: Ho, sốt, sổ mũi, khó thở, nhịp thở nhanh ( $\geq 40$  lần/phút).
- *Tiêu chảy:* Trẻ được coi là tiêu chảy khi đi ngoài phân lỏng tóe nước hoặc có máu  $\geq 3$  lần/ngày. Thời gian của đợt tiêu chảy <14 ngày được chẩn đoán là tiêu chảy cấp, nếu >14 ngày là tiêu chảy kéo dài, nếu có nhầy máu trong phân là hội chứng lỵ.
- *Biếng ăn:* 1) Từ chối ăn (không ăn 2 bữa/ngày) hoặc ngậm thức ăn lâu trong miệng (quá 30 phút/bữa); 2) Không ăn hết 1/2 lượng thức ăn của trẻ so với lứa tuổi (theo 1 ngày); 3) Hoặc trẻ ăn được >1/2 lượng thức ăn 1 bữa chính nhưng do bị ép và thời gian ăn lâu (quá 30 phút).

#### 2.3.5.4. Các chỉ số xét nghiệm

Xét nghiệm được thực hiện tại Labo khoa Vi chất dinh dưỡng - Viện Dinh dưỡng Quốc gia và Bệnh viện Medlatec. Các chỉ số xét nghiệm được đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO:

- Chỉ số Hb: Khi nồng độ < 110 g/L là thiếu máu.
- Chỉ số ferritin huyết thanh: Khi nồng độ < 12  $\mu$ g/L là thiếu sắt.
- Chỉ số kẽm huyết thanh: Khi nồng độ < 10,7  $\mu$ mol/L là thiếu kẽm.
- Chỉ số IgA huyết thanh: Khi nồng độ < 70 mg/dL là giảm.
- Chỉ số IGF-1: Khi nồng độ < 50 ng/mL là giảm.

### 2.3.6. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm EPIDATA. Số liệu về nhân trắc được xử lý bằng phần mềm Anthro của WHO, 2006. Tất cả số liệu được chuyển và phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. Các test ( $\chi^2$  test, t-test ghép cặp, Mann-Whitney và Fisher exact test) được lựa chọn phù hợp để đảm bảo độ chính xác.

### 2.3.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức của Viện Dinh dưỡng quốc gia. Cha mẹ trẻ được thông báo về mục đích, quyền lợi và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu, kí cam kết tự nguyện tham gia. Trẻ tham gia nghiên cứu được tư vấn chế độ dinh dưỡng trước khi tiến hành can thiệp.

## Chương 3 KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. THÔNG TIN CHUNG VỀ MẪU NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại 2 xã (Tân Hoa và Giáp Sơn). 796 trẻ trong độ tuổi từ 1 đến 3 tuổi được điều tra sàng lọc, 184 trẻ SDD thấp còi có đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, 24 trẻ bị loại khỏi nghiên cứu. Vì vậy, kết quả nghiên cứu được đánh giá trên 160 trẻ (nhóm chứng 80 trẻ và nhóm can thiệp là 80 trẻ). Tương tự, sau 6 tháng dùng can thiệp, có tiếp 24 trẻ bị loại khỏi nghiên cứu, vì vậy số liệu được phân tích trên 136 trẻ.

#### 3.1.1. Đặc điểm cơ bản đối tượng nghiên cứu

- Đa số các bà mẹ có trình độ học vấn từ cấp 2 trở lên và nghề nghiệp chủ yếu là làm ruộng và lâm nghiệp.
- Tuổi trung bình của trẻ trong nhóm nghiên cứu là  $29,1 \pm 9,6$  (tháng). Tỷ lệ SDD ở trẻ trai là 56,2% nhiều hơn trẻ gái là 43,8%.

#### 3.1.2. Tình trạng dinh dưỡng và chỉ số sinh hoá, bệnh tật của trẻ tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $T_0$ ).

- Không có sự khác biệt về chỉ số nhân trắc cũng như tỷ lệ SDD giữa 2 nhóm tại thời điểm bắt đầu can thiệp ( $p > 0,05$ ).
- Tương tự, không có sự khác biệt về nồng độ sinh hoá máu (sắt, kẽm, IGA, IGF-1) giữa 2 nhóm.

## 3.2. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN CÁC CHỈ SỐ NHÂN TRẮC

### 3.2.1. Hiệu quả can thiệp sau 9 tháng can thiệp ( $T_0$ - $T_9$ )

Bảng 3.1. Hiệu quả trên chỉ số nhân trắc

Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)	p*
Cân nặng $\bar{X} \pm SD$ (kg)	$T_0$	$10,29 \pm 1,91$	$10,30 \pm 1,63$	$>0,05$
	$T_5$	$10,75 \pm 1,62$	$11,23 \pm 1,46$	$<0,05$
	$T_9$	$11,61 \pm 1,61$	$12,09 \pm 1,50$	$<0,01$
	$T_0$ - $T_5$	$0,40 \pm 1,05$	$0,79 \pm 1,02$	$<0,05$
	$T_0$ - $T_9$	$1,32 \pm 0,93$	$1,78 \pm 1,22$	$<0,05$
Chiều cao $\bar{X} \pm SD$ (cm)	$T_0$	$81,04 \pm 6,42$	$81,10 \pm 6,42$	$>0,05$
	$T_5$	$84,72 \pm 6,13$	$85,09 \pm 6,11$	$<0,01$
	$T_9$	$87,98 \pm 6,04$	$89,43 \pm 5,58$	$<0,01$
	$T_0$ - $T_5$	$3,42 \pm 1,20$	$3,94 \pm 2,18$	$>0,05$
	$T_0$ - $T_9$	$6,94 \pm 1,54$	$7,85 \pm 2,15$	$<0,05$

\*) Mann-Whitney test.

Nhận xét: Ở giai đoạn  $T_0$ - $T_9$ , nhóm can thiệp có mức tăng cân trung bình ( $1,78 \pm 1,22$  kg) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $1,32 \pm 0,93$  kg) với  $p < 0,05$ . Tương tự, mức tăng chiều cao trung bình ở nhóm can

thiệt ( $7,85 \pm 2,15$  cm) cũng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ( $6,94 \pm 1,54$  cm).

**Bảng 3.2. Thay đổi chỉ số Z-score**

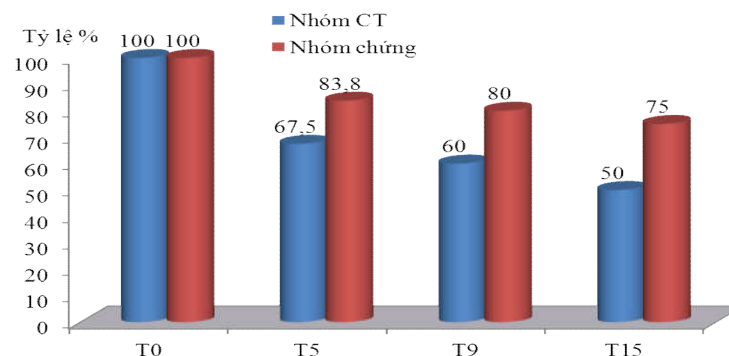
Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n=80)	Nhóm can thiệp (n=80)
Cân nặng/tuổi (WAZ) $\bar{X} \pm SD$	T <sub>0</sub>	-1,84 ± 0,88	-1,78 ± 0,91
	T <sub>5</sub>	-1,88 ± 0,71	-1,65 ± 0,64 <sup>*,a</sup>
	T <sub>9</sub>	-1,80 ± 0,64	-1,55 ± 0,79 <sup>*,b</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	-0,05 ± 0,69	0,13 ± 0,75
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,04 ± 0,61	0,25 ± 0,87
Chiều cao/tuổi (HAZ) $\bar{X} \pm SD$	T <sub>0</sub>	-2,68 ± 0,54	-2,65 ± 0,53
	T <sub>5</sub>	-2,58 ± 0,56	-2,39 ± 0,60 <sup>*,a</sup>
	T <sub>9</sub>	-2,46 ± 0,65	-2,30 ± 0,56 <sup>*,a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,09 ± 0,33	0,28 ± 0,65 <sup>*</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,22 ± 0,42	0,39 ± 0,35 <sup>**</sup>
Cân nặng/chiều cao (WHZ) $\bar{X} \pm SD$	T <sub>0</sub>	-0,65 ± 0,86	-0,61 ± 0,79
	T <sub>5</sub>	-0,62 ± 0,82	-0,54 ± 0,68
	T <sub>9</sub>	-0,58 ± 0,72 <sup>a</sup>	-0,44 ± 0,84 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,02 ± 0,81	0,05 ± 0,83
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,07 ± 0,75	0,18 ± 0,93

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp, chỉ số Z-score đã thay đổi một cách rõ rệt ở cả 3 thể SDD. Chỉ số HAZ-score ở nhóm được can thiệp ( $0,39 \pm 0,35$ ) cải thiện có ý nghĩa hơn so với nhóm chứng ( $0,22 \pm 0,42$ ) với  $p < 0,05$ . Tương tự, chỉ số WAZ-score ở nhóm can thiệp ( $0,25 \pm 0,87$ ) cũng cao hơn so với nhóm chứng ( $0,04 \pm 0,61$ ) với  $p < 0,05$ .

### 3.2.2. Hiệu quả sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)

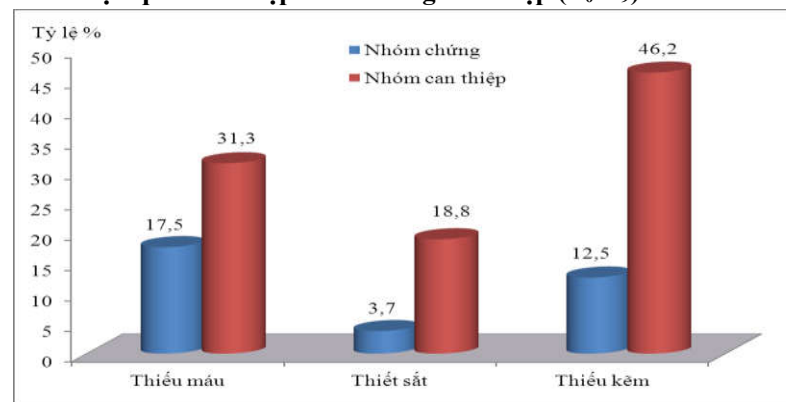


**Biểu đồ 3.1. Hiệu quả giảm tỷ lệ SDD thấp còi**

Nhận xét: Tỷ lệ trẻ bị SDD thấp còi đã giảm một cách rõ rệt qua các giai đoạn can thiệp. Từ 100% trẻ bị thấp còi, sau 9 tháng can thiệp tỷ lệ này đã giảm xuống còn 60% và sau 6 tháng dùng can thiệp số trẻ bị thấp còi đã giảm được một nửa (50%).

### 3.3. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN CÁC CHỈ SỐ SINH HOÁ

#### 3.3.1. Hiệu quả can thiệp sau 9 tháng can thiệp (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)



**Biểu đồ 3.2. Mức giảm tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt và thiếu kẽm**

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp tình trạng thiếu máu, thiếu sắt và thiếu kẽm đã được cải thiện rõ rệt ở nhóm can thiệp, mức giảm cao hơn rõ rệt so với nhóm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .



**Bảng 3.3. Thay đổi nồng độ IgA và IGF-1**

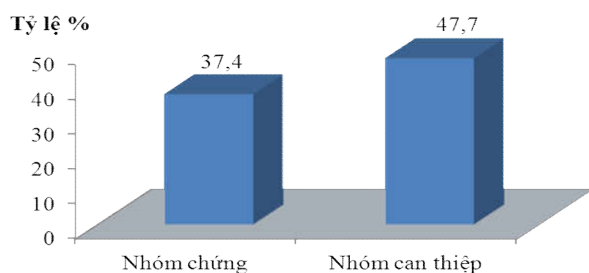
Chỉ số	Thời gian	Nhóm chứng (n = 80)	Nhóm can thiệp (n = 80)
IgA trung bình $\bar{X} \pm SD$ (mg/dL)	T <sub>0</sub>	80,6 ± 35,9	79,8 ± 33,7
	T <sub>5</sub>	83,7 ± 45,0	94,2 ± 41,8 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub>	81,9 ± 31,8	90,7 ± 29,5 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	2,30 ± 37,09	13,08 ± 34,37
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,91 ± 25,45	13,06 ± 33,69 <sup>*</sup>
IGF-1 trung bình $\bar{X} \pm SD$ (ng/mL)	T <sub>0</sub>	84,6 ± 37,6	81,9 ± 34,3
	T <sub>9</sub>	95,0 ± 25,4	110,0 ± 26,2 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	9,23 ± 37,82	26,48 ± 35,73 <sup>**</sup>

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  so với nhóm chứng (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ , so sánh trước và sau can thiệp cùng nhóm (t-test ghép cặp).

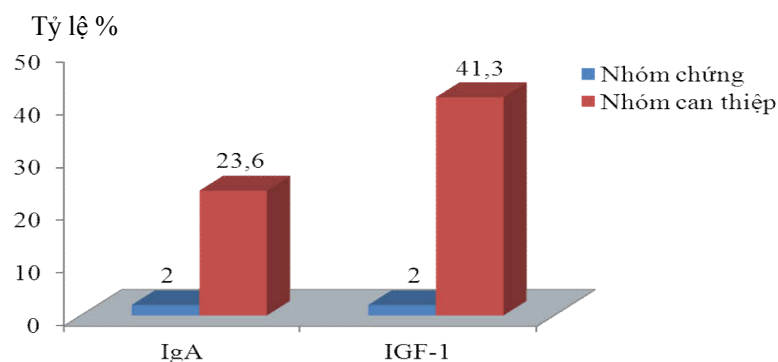
Nhận xét: Nồng độ IGF-1 đã cải thiện rõ rệt ở nhóm được can thiệp (110,0 ± 26,2 ng/mL) so với nhóm chứng (95,0 ± 25,4 ng/mL) sau 9 tháng can thiệp. Tương tự, nồng độ IgA của nhóm can thiệp có xu hướng tăng hơn so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê.

### 3.3.2. Hiệu quả sau 6 tháng dùng can thiệp (T<sub>9</sub>-T<sub>15</sub>)



**Biểu đồ 3.3. Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ thiếu sắt**

Nhận xét: Sau 6 tháng dùng can thiệp, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu sắt vẫn được duy trì ở nhóm được can thiệp là 47,7% cao hơn so với nhóm chứng là 37,4% ( $p < 0,05$ ).

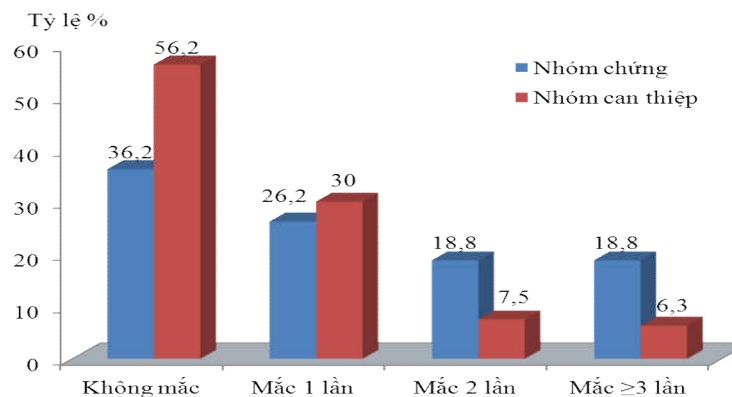


**Biểu đồ 3.4. Chỉ số hiệu quả thô về giảm tỷ lệ thiếu IgA và IGF-1**

Nhận xét: Hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu IGF-1 được duy trì ở mức cao ở nhóm được can thiệp (41,3%), trong khi đó tỷ lệ này ở nhóm chứng là 2% ( $p < 0,05$ ). Tương tự, hiệu quả thô trong việc giảm tỷ lệ thiếu IgA ở nhóm can thiệp là 23,6% cao hơn so với nhóm chứng 2%.

## 3.4. HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRÊN TÌNH TRẠNG BỆNH TẬT

### 3.4.1. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh lý NKHH sau 9 tháng can thiệp

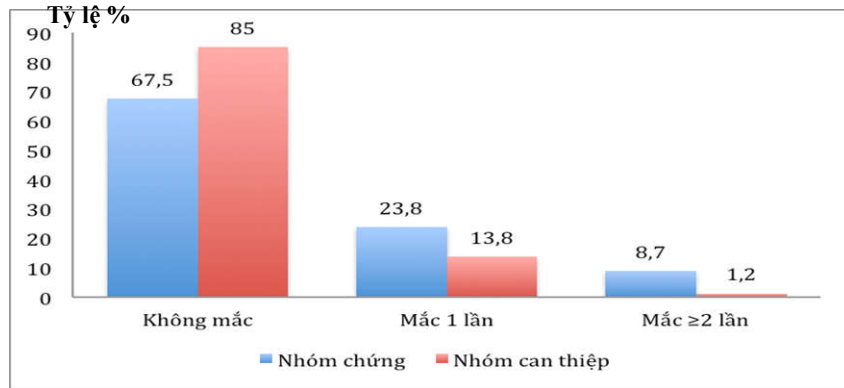


**Biểu đồ 3.5. Tần số mắc nhiễm khuẩn hô hấp**

Nhận xét: Tình trạng NKHH ở trẻ bị SDD thấp còi được cải thiện có ý nghĩa. Tỷ lệ trẻ không mắc NKHH lần nào ở nhóm can thiệp cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (56,2% so với 36,2%,  $p < 0,05$ ). Tần số mắc

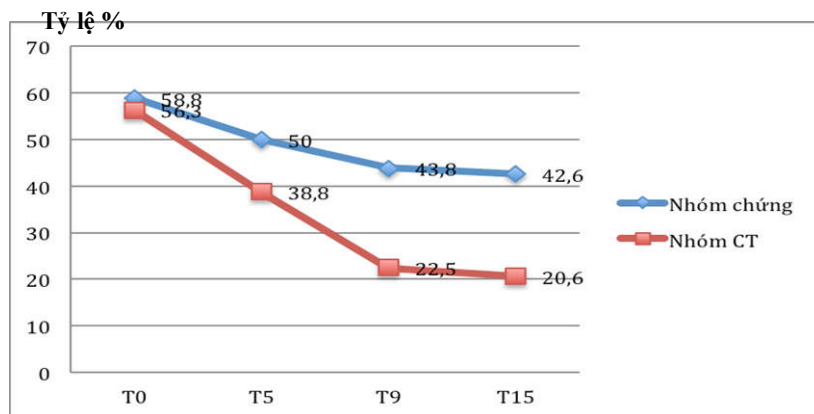
NKHH >2 lần trong 9 tháng can thiệp cũng giảm đáng kể ở nhóm được can thiệp so với nhóm chứng với  $p < 0,05$ .

### 3.4.2. Hiệu quả can thiệp đối với bệnh lý tiêu hoá sau 9 tháng can thiệp



**Biểu đồ 3.6. Tần số mắc tiêu chảy cấp**

Nhận xét: Sau 9 tháng can thiệp, số trẻ không mắc tiêu chảy lần nào ở nhóm can thiệp cao hơn hẳn so với nhóm chứng (85,0% so với 67,5%,  $p < 0,05$ ). Tương tự, số lần mắc tiêu chảy cũng đã giảm đáng kể ở nhóm được can thiệp so với nhóm chứng.



**Biểu đồ 3.7. Cải thiện tình trạng biếng ăn tại các thời điểm can thiệp**

Nhận xét: Tình trạng biếng ăn ở nhóm được can thiệp đã được cải thiện một cách rõ rệt, từ 56,3% số trẻ có biểu hiện biếng ăn đã giảm xuống còn 22,5% sau 9 tháng can thiệp và tỷ lệ này tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp (20,6%).

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ CHỈ SỐ SINH HOÁ MÁU CỦA TRẺ TẠI THỜI ĐIỂM BẮT ĐẦU NGHIÊN CỨU (T<sub>0</sub>)

##### 4.1.1. Tình trạng dinh dưỡng của trẻ tại thời điểm T<sub>0</sub>.

Tuổi trung bình của trẻ trong nhóm nghiên cứu là:  $29,1 \pm 9,6$  (tháng). Tỷ lệ SDD ở trẻ trai là 56,2% nhiều hơn trẻ gái là 43,8%. Không có sự khác biệt giữa các nhóm tuổi của trẻ trong nhóm nghiên cứu. Tương tự, tỷ lệ các thể SDD ở 2 nhóm nghiên cứu là tương đồng nhau: 100% trẻ SDD thấp còi; 3,8% là trẻ SDD thể gầy còm và SDD thể nhẹ cân là 35 - 41,3%.

##### 4.1.2. Các chỉ số sinh hoá tại thời điểm T<sub>0</sub>

Không có sự khác biệt về nồng độ hemoglobin, ferritin, kẽm huyết thanh, yếu tố tăng trưởng IGF-1 cũng như chỉ số miễn dịch IgA giữa 2 nhóm can thiệp và nhóm chứng ( $p > 0,05$ ). Tình trạng thiếu sắt và kẽm trên trẻ SDD thấp còi đều ở mức độ cao (>50%). Sở dĩ tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các vùng khác là do đối tượng tham gia nghiên cứu là trẻ SDD thấp còi. Hơn nữa, lứa tuổi gia nghiên cứu là 1-3 tuổi, đây là thời kỳ trẻ phát triển mạnh nhất, dễ bị ảnh hưởng bởi chế độ dinh dưỡng không hợp lý.

#### 4.2. HIỆU QUẢ SAU 9 THÁNG CAN THIỆP

##### 4.2.1. Hiệu quả can thiệp đối với các chỉ số nhân trắc

Sau 9 tháng can thiệp, cân nặng của trẻ ở cả nhóm chứng và nhóm can thiệp đều tăng, tuy nhiên cân nặng trung bình của nhóm can thiệp là

12,09 ± 1,50 kg cao hơn so với nhóm chứng (11,61 ± 1,61 kg) ( $p < 0,01$ ). Tương tự, chiều cao trung bình của nhóm can thiệp (89,43 ± 5,58 cm) cao hơn so với nhóm chứng (87,98 ± 6,04 cm) ( $p < 0,01$ ). Cụ thể, mức tăng chiều cao trung bình ở nhóm can thiệp (7,85 ± 2,15 cm) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (6,94 ± 1,54 cm),  $p < 0,05$ . Hiệu quả đạt được là, tỷ lệ thấp còi ở nhóm can thiệp đã giảm một nửa (50%) sau 9 tháng can thiệp. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm chứng tuy có giảm nhưng thấp hơn (25%).

Như vậy, chỉ số cân nặng và chiều cao cũng như chỉ số Z-score ở trẻ SDD thấp còi đã được cải thiện đáng kể sau 9 tháng can thiệp. Có thể nhận thấy sự tác động trực tiếp của Viaminokid đến tình trạng dinh dưỡng của trẻ SDD thấp còi trong nghiên cứu là khá rõ ràng. Bởi lẽ, ngoài việc cung cấp các thành phần acid amin, thì sự có mặt đầy đủ về số lượng của các thành phần như: canxi, phosphor, sắt, kẽm, selen, iod, vitamin A, vitamin D3, vitamin B1, B3, B6, B12 đã góp phần làm khâu phần ăn hàng ngày của trẻ có đủ dinh dưỡng. Hơn nữa, các acid amin, vitamin và khoáng chất tham gia vào hầu hết các quá trình chuyển hoá của cơ thể, do đó nó có vai trò trực tiếp hoặc gián tiếp đến tăng trưởng của cơ thể. Các tác động gián tiếp của vi khoáng chất là góp phần kích thích sự ngon miệng làm trẻ ăn nhiều hơn, vì vậy lượng thức ăn trẻ ăn vào cũng như lượng protein được cung cấp nhiều hơn nên tác động nhanh đến tình trạng tăng trưởng của trẻ. Hơn nữa, trẻ SDD thấp còi thường thiếu hụt nhiều vi chất cùng một lúc, kết hợp với chế độ ăn nghèo chất dinh dưỡng, thiếu năng lượng trường diễn nên bổ sung đa vi chất và acid amin là cần thiết để giúp trẻ đạt được tăng trưởng tối ưu. Tuy nhiên, cần có những nghiên cứu tiếp theo để đánh giá một cách khách quan về hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) cho trẻ thấp còi cũng như những trẻ có nguy cơ thấp còi.

#### **4.2.2. Hiệu quả can thiệp đối với chỉ số Hb, chỉ số sinh hoá máu, chỉ số tăng trưởng và chỉ số miễn dịch.**

##### **✓ Sự thay đổi chỉ số Hb và tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, nồng độ Hb trung bình sau 9 tháng can thiệp đã tăng lên đáng kể (123,4 ± 11,1 g/L) so với thời điểm ban đầu To

(108,8 ± 11,4 g/L) và cao hơn so với nhóm chứng (117,5 ± 10,7 g/L) với  $p < 0,05$ . Tương tự, tỷ lệ thiếu máu đã giảm 31,3%, thiếu sắt giảm 18,8%. Như vậy, bổ sung Viaminokid có khả năng hồi phục tình trạng thiếu máu, thiếu sắt của trẻ SDD thấp còi. Sự cải thiện về nồng độ hemoglobin, sắt huyết thanh trong nghiên cứu này có thể là do sự có mặt của sắt, vitamin B12 và các acid amin là thành phần dinh dưỡng cơ bản trong việc tạo hồng cầu vì vậy làm tăng lượng Hb cũng như tăng dự trữ sắt cho cơ thể.

##### **✓ Sự thay đổi nồng độ kẽm huyết thanh và tỷ lệ thiếu kẽm**

Sau 9 tháng can thiệp, nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm can thiệp (12,0 ± 1,4 μmol/L) cao hơn có ý nghĩa so với nồng độ kẽm huyết thanh của nhóm chứng (10,7 ± 2,0 μmol/L) với  $p < 0,05$ . Tương tự, mức giảm tỷ lệ thiếu kẽm ở nhóm can thiệp (46,2%) cao hơn so với nhóm chứng (12,5%). Điều này có thể lý giải, bên cạnh bổ sung hàm lượng kẽm cao (đáp ứng 100% nhu cầu của trẻ), Viaminokid còn cung cấp thêm các yếu tố vi lượng và acid amin thiết yếu giúp hấp thu kẽm tốt hơn, vì thế làm giảm đáng kể tình trạng thiếu kẽm ở trẻ. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Thanh Hà (2012), Trần Thị Lan (2013): bổ sung đa vi chất trên trẻ SDD thấp còi có tác dụng cải thiện nồng độ kẽm huyết thanh cũng như tỷ lệ thiếu kẽm.

##### **Sự thay đổi chỉ số tăng trưởng IGF-1**

Điểm đáng ghi nhận trong nghiên cứu này là sự thay đổi về chỉ số tăng trưởng IGF-1. Nồng độ IGF-1 đã tăng hơn có ý nghĩa ở nhóm được can thiệp (110,0 ± 26,2 ng/mL) so với nhóm chứng (95,0 ± 25,4 ng/mL) với  $p < 0,05$ . Lý giải cho việc cải thiện chỉ số IGF-1 sau can thiệp là do Viaminokid có đầy đủ acid amin và vi chất dinh dưỡng cần thiết (kẽm, selen, iod), trong đó phải kể đến vai trò của kẽm đã giúp cải thiện nồng độ IGF-1 huyết thanh của trẻ. Kẽm là chất xúc tác không thể thiếu của ARN-polymeraza, có vai trò quan trọng trong quá trình nhân đôi AND, tổng hợp protein. Bên cạnh đó, sự có mặt của kẽm đã thúc đẩy quá trình sinh tổng hợp và điều hòa chức năng của trục hormone dưới đồi GH, vì thế làm tăng nồng độ IGF-1 trong huyết thanh. Kết quả của chúng tôi

cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Ninh, có mối tương quan giữa nồng độ kẽm với nồng độ IGF-1 trong cơ thể. Tác giả cũng nhận thấy, nồng độ IGF-1 huyết thanh tăng ở nhóm được bổ sung kẽm.

#### ***Sự thay đổi về chỉ số miễn dịch IgA***

Hiệu quả can thiệp đối với chỉ số IgA chưa thực sự rõ ràng, nhưng sự thay đổi về nồng độ IgA có xu hướng tăng sau 9 tháng can thiệp. Nồng độ IgA của nhóm can thiệp ( $90,7 \pm 29,5$  mg/dL) tăng hơn so với nhóm chứng ( $81,9 \pm 31,8$  mg/dL). Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Điều này có thể lý giải, các acid amin và vi chất dinh dưỡng đã góp phần trực tiếp điều hòa và tăng tính miễn dịch cho cơ thể trẻ. Bên cạnh đó, việc bổ sung thêm các thành phần dinh dưỡng khác như: vitamin A, D, kẽm, selen trong Viaminokid cũng có tác dụng hỗ trợ tăng cường miễn dịch thông qua cải thiện miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào.

#### **4.2.3. Hiệu quả can thiệp đối với tình trạng bệnh tật của trẻ**

##### ***Hiệu quả đối với bệnh lý hô hấp:***

Điểm đáng ghi nhận trong nghiên cứu là tình trạng mắc bệnh đường hô hấp đã cải thiện đáng kể sau 9 tháng can thiệp. Có tới 56,2% số trẻ không bị NKHH lần nào trong khoảng thời gian can thiệp. Như vậy, bổ sung Viaminokid đã có hiệu quả trong việc giảm tỷ lệ cũng như tần suất mắc NKHH ở trẻ SDD thấp còi. Có thể lý giải rằng, Viaminokid với thành phần chính là kẽm, selen, vitamin A, D và các acid amin đã tác động tích cực đến chức năng và sự hồi phục của biểu mô và hệ thống các cơ quan trong cơ thể làm giảm nguy cơ nhiễm trùng, đặc biệt NKHH. Bởi lẽ, vòng xoắn bệnh lý nhiễm trùng ở trẻ SDD được hình thành từ nguyên nhân thiếu protein và các vi chất dinh dưỡng. Khi trẻ ăn không đủ về số lượng và chất lượng thành phần protein và vi khoáng chất sẽ làm giảm miễn dịch, góp phần làm tăng tần suất mắc các bệnh nhiễm trùng, đặc biệt NKHH ở trẻ em.

##### ***Hiệu quả đối với bệnh tiêu hoá:***

Điểm đáng ghi nhận nữa trong nghiên cứu của chúng tôi là tình trạng mắc bệnh đường tiêu hóa đã cải thiện đáng kể sau 9 tháng can thiệp. Có tới 85% số trẻ không bị tiêu chảy lần nào trong khoảng thời gian can thiệp. Đồng thời, tỷ lệ trẻ mắc 1 lần tiêu chảy ở nhóm chứng là 23,8% còn ở nhóm được can thiệp chỉ gặp 13,8% các trường hợp. Lý do cải thiện tình trạng tiêu chảy của trẻ có lẽ do thành phần bổ sung của Viaminokid có hàm lượng kẽm, vitamin A và vi chất dinh dưỡng cao đã giúp duy trì sự toàn vẹn của tế bào niêm mạc ruột và tế bào biểu mô thông qua thúc đẩy sự phát triển của tế bào giúp bảo vệ tế bào, chống lại sự phá huỷ của các gốc tự do trong những phản ứng viêm, ngăn cản tình trạng tiêu chảy.

##### ***Hiệu quả đối với tình trạng biếng ăn:***

Kết quả nghiên cứu cho thấy, từ 56,3% số trẻ có biểu hiện biếng ăn, sau 9 tháng can thiệp đã giảm xuống còn 22,5%. Trong khi đó, tỷ lệ này ở nhóm chứng tuy có giảm nhưng không đáng kể từ 58,8% xuống 43,8%. Điều này có thể lý giải, do thành phần bổ sung có chứa lysine và kẽm đã kích thích sự ngon miệng nên làm giảm tình trạng biếng ăn của trẻ.

#### **4.3. HIỆU QUẢ DUY TRÌ SAU 6 THÁNG DỪNG CAN THIỆP**

##### **4.3.1. Hiệu quả cải thiện trên chỉ số nhân trắc**

Hiệu quả can thiệp Viaminokid trên chỉ số cân nặng, cũng như chỉ số Z-score vẫn được duy trì và kéo dài sau 6 tháng dừng can thiệp. Mức tăng chiều cao tích lũy ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng 1,22cm. Tương tự, có sự thay đổi rõ rệt về mức tăng chỉ số Z-score CC/T và mức giảm tỷ lệ SDD thấp còi ở các giai đoạn can thiệp. Điều đó gợi ý rằng, can thiệp bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng cần khoảng thời gian đủ dài để phát huy tác dụng của vi chất dinh dưỡng, bởi lẽ vốn dĩ trẻ SDD thấp còi có tình trạng thiếu dinh dưỡng trầm trọng. Bên cạnh đó, một số vitamin và vi chất dinh dưỡng không được dự trữ trong cơ thể kết hợp với khẩu phần ăn của trẻ chưa đáp ứng đủ nhu cầu nên sau khi dừng can thiệp tác dụng duy trì có xu hướng giảm.

#### 4.3.2. Hiệu quả cải thiện trên các chỉ số sinh hoá máu

Sau 6 tháng can thiệp, nồng độ ferritin của nhóm được bổ sung Viaminokid vẫn tăng duy trì cao hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, nồng độ kẽm huyết thanh của cả nhóm can thiệp và nhóm chứng là ít thay đổi, thậm chí nồng độ Hb có xu hướng giảm nhưng vẫn duy trì trong giới hạn bình thường. Tương tự, tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt, thiếu kẽm, thiếu IgA, IGF-1 ở nhóm can thiệp vẫn tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp.

### KẾT LUẬN

#### 1. Bổ sung Viaminokid có hiệu quả cải thiện các chỉ số nhân trắc cho trẻ SDD thấp còi:

- Sau 9 tháng can thiệp: Có sự cải thiện rõ rệt cả về cân nặng, chiều cao cũng như chỉ số Z-score ở nhóm được bổ sung Viaminokid. Tỷ lệ SDD thấp còi giảm ở nhóm can thiệp (40,0%) nhiều hơn so với mức giảm ở nhóm chứng (20,0%).

- Sau 6 tháng dừng can thiệp: Cân nặng và chiều cao của trẻ vẫn tiếp tục tăng duy trì ở nhóm được bổ sung Viaminokid ( $p < 0,05$ ). Tương tự, chỉ số Z-score cũng như tỷ lệ các thể SDD vẫn được duy trì cải thiện ở cả 2 nhóm, tuy nhiên mức cải thiện ở nhóm can thiệp cao hơn.

#### 2. Bổ sung Viaminokid có hiệu quả tích cực trên một số chỉ số huyết học và hóa sinh ở trẻ SDD thấp còi:

- Sau 9 tháng can thiệp: Có sự cải thiện rõ rệt cả về tỷ lệ và nồng độ Hb, ferritin, kẽm huyết thanh cũng như chỉ số miễn dịch IgA, yếu tố tăng trưởng IGF-1 ở nhóm bổ sung Viaminokid ( $p < 0,05$ ). Mức giảm tỷ lệ thiếu sắt, kẽm ở nhóm can thiệp lần lượt là 18,8% và 46,2% cao hơn mức giảm ở nhóm chứng là 3,7% và 18,8% ( $p < 0,05$ ).

- Sau 6 tháng dừng can thiệp: Ở nhóm can thiệp, tỷ lệ thiếu máu, thiếu sắt, thiếu kẽm, thiếu IgA, IGF-1 vẫn tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp.

#### 3. Bổ sung Viaminokid đã có hiệu quả cải thiện tình trạng mắc bệnh NKHH và tiêu chảy và biếng ăn ở trẻ SDD thấp còi:

- Sau 9 tháng can thiệp: Tình trạng mắc bệnh NKHH, tiêu chảy và biếng ăn được cải thiện ở nhóm trẻ được bổ sung Viaminokid. Số ngày mắc và số lần mắc NKHH, tiêu chảy ở nhóm can thiệp thấp hơn nhóm chứng qua các giai đoạn can thiệp. Tỷ lệ trẻ không mắc NKHH, tiêu chảy ở nhóm can thiệp (56,2% và 85%) cao hơn rõ rệt so với nhóm chứng (36,2% và 67,5%) với  $p < 0,05$ .

- Sau 6 tháng dừng can thiệp: Tình trạng trẻ mắc các bệnh NKHH và bệnh lý tiêu hoá vẫn tiếp tục giảm duy trì sau 6 tháng dừng can thiệp.

### KHUYẾN NGHỊ

Để hoạt động phòng chống SDD thấp còi ở nước ta có hiệu quả, mô hình bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng (Viaminokid) tại huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang nên được đẩy mạnh triển khai tại cộng đồng, đặc biệt cho trẻ em ở các vùng sâu, xa nơi điều kiện kinh tế còn khó khăn và tỷ lệ SDD thấp còi còn ở mức cao.

Đẩy mạnh công tác tuyên truyền để cộng đồng hiểu rõ sự cần thiết của chế độ dinh dưỡng hợp lý cũng như vai trò của bổ sung acid amin và vi chất dinh dưỡng đối với sức khoẻ và bệnh tật ở trẻ em.

Cần có những nghiên cứu tương tự, tiếp theo về hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng cho những trẻ thấp còi cũng như những trẻ có nguy cơ thấp còi với qui mô rộng hơn và ở nhiều vùng sinh thái.

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU  
ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên, Trương Tuyết Mai (2014). Hiệu quả bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng trên bệnh tiêu hoá và nhiễm khuẩn hô hấp của trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 12-47 tháng tuổi. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 6, 129-136.
2. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên (2014). Cải thiện tình trạng dinh dưỡng thông qua bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng trên trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 12-47 tháng tuổi. *Tạp chí Y học thực hành*, 9 (931), 7-8.
3. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên (2014). Tình trạng nhiễm khuẩn hô hấp và tiêu hoá trên trẻ suy dinh dưỡng thấp còi 12-47 tháng tuổi tại một số xã thuộc huyện Lục Ngạn, tỉnh Bắc Giang. *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 10(1), 64-71.
4. Nguyễn Thị Thuý Hồng, Trương Tuyết Mai, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Thị Yên, Trần Thị Giáng Hương (2015). Cải thiện yếu tố tăng trưởng IGF-1 và tình trạng dinh dưỡng trên trẻ suy dinh dưỡng thấp còi thông qua bổ sung sản phẩm giàu acid amin và vi chất dinh dưỡng. *Tạp chí Nhi khoa*, 8(6), 40-46.

MINISTRY OF EDUCATION & TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

**HANOI MEDICAL UNIVERSITY**



**NGUYEN THI THUY HONG**

**STUDY ON EFFECTIVENESS OF AMINO  
ACIDS AND MICRONUTRIENTS (VIAMINOKID)  
SUPPLEMENTATION FOR CHILDREN AGED  
1-3 YEARS OLD WITH STUNTING**

Specialized : Pediatrics

Code : 62720135

**SUMMARY OF DOCTORAL THESIS**

**HÀ NỘI - 2018**  
**THE THESIS IS COMPLETED IN HANOI UNIVERSITY**

**Supervisor:** 1. Ass Prof. PhD. MD. Nguyen Thi Lam  
2. Ass Prof. PhD. MD. Nguyen Thi Yen

**Reviewer 1:** Prof. PhD. MD. Le Thi Huong

**Reviewer 2:** Ass Prof. PhD. MD. Nguyen Thi Phuong

**Reviewer 3:** Prof. PhD. MD. Le Thi Hop

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

**At the time of day month year**

The contents of the thesis can be found at:

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

## INTRODUCTION

Stunting and micronutrient deficiencies in children under 5 years old are significant public health concern. Lack of micronutrients influences the development of the mind, the physique, the physiology of children. As a consequence, not only does the child become stunting or underweight but also reduces the ability to learn, increases the risk of illness and death. Lack of protein and minerals are closely related to nutrition status. When children do not eat enough in quantity and quality of protein and minerals will reduce immunity, contributing to increasing the frequency of infections such as diarrhea, respiratory infections in children.

In the world, there are many studies that intervene in multicenter supplementation for stunted children. However, in our country, few studies have evaluated the effect of amino acids and micronutrient supplementation for stunted children. Therefore, we proceed with the topic: *"Study on effectiveness of Viaminokid supplementation for children aged 1-3 years old with stunting"* with the following objectives:

1. Evaluate the efficacy of Viaminokid supplementation for growth status in children aged 1-3 years old with stunting after intervention.
2. Evaluation of changes blood biochemical parameters: Hemoglobin, ferritin, serum IGF-1, IgA in children aged 1-3 years old with stunting after supplemental intervention Viaminokid.
3. Evaluate the effectiveness of Viaminokid interventions for the frequency of respiratory infections and diarrhea in children aged 1-3 years old with stunting after intervention.

### 1. Necessity of the research

In the world, many studies have intervened to supplement nutritional products for stunted children. In Vietnam, recent studies that have intervened for children with stunting at community as micronutrient supplements (calcium, iron, zinc, vitamin A, vitamin D). However, these interventions were mainly focused on the use of multiple micronutrients without any intervention in the efficacy of essential amino acids and micronutrients for children with stunting. Thus, intervention by supplementation of amino acids and micronutrient supplementation may be effective measures to break the chain of twists associated with malnutrition and disease. Based on the actual needs, Viaminokid products contain essential amino acids and micronutrients meeting 30 - 50% of daily needs is necessary for stunted children, especially for children in remote areas, especially difficult areas.

### 2. New contributions of the thesis

This is the first intervention study in Vietnam on nutritional products supplemented with essential amino acids and micronutrients for stunted children. Research has provided scientific evidence to confirm that in addition to the role of micronutrients, the addition of amino acids is essential for stunted children. In fact, that lack of protein in children's diets in rural and mountainous areas is quite common.

The research has evaluated the effect of products with amino acids and micronutrients rich (Viaminokid) in improving the anthropometric indicators, blood biochemical parameters as well as immunization status for stunted children. Stunting was halved compared with pre-intervention. Similarly, iron deficiency was reduced by 18%, zinc deficiency was 46.2% lower than pre-intervention. The IGF-1 growth rate and immunological index were also significantly improved in the intervention group. In



addition, the respiratory infections disease and digestive diseases (diarrhea, anorexia) have also been significantly improved.

### 3. Thesis structure.

The thesis is presented in 128 pages. In addition to the introduction (3 pages), the conclusion (2 pages) and the recommendation (1 page), there are 4 chapters including: Chapter 1: Literature review (38 pages); Chapter 2: Methodology (21 pages); Chapter 3: Results (32 pages); Chapter 4: Discussion (31 pages). The thesis has 27 tables, 8 figures, 17 charts, 139 references (Vietnamese: 35; English: 104).

## Chapter 1 LITERATURE REVIEW

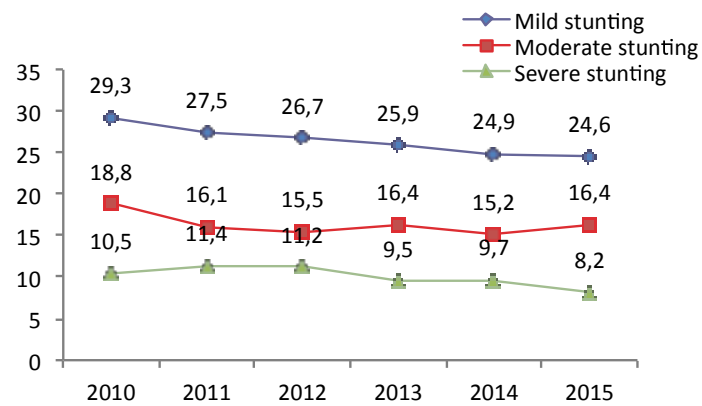
### 1.1. Stunting overview.

#### ✓ *In the world*

Analysis of data on 576 surveys in 148 developed and developing countries showed that the number of stunted children has decreased from 253 million (1990) to 171.4 million (2010), which is expected to decrease to 142 million by 2020.

#### ✓ *In Vietnam*

In Vietnam, despite many achievements in the prevention of malnutrition, the prevalence of stunted children in our country is still high. In particular, the period of highest risk of stunting was from 12-24 months old and remained high for up to 60 months.



**Figure 1.1. The situation of stunted children under 5 years old in Vietnam**

### 1.2. The situation of amino acids and micronutrient deficiencies and interventions

#### ✓ *In the world*

In developing countries, the diets of households are mainly cereals. As a result, deficiency of essential amino acids and micronutrients is also common. Therefore, amino acid supplementation in food has also been implemented in many countries. Recently, a combined study of 18 intervention trials (2017) in children aged 6-35 months found that protein supplements improved growth both weight and height for stunted children.

In addition, micronutrient deficiencies in developing countries are high. Currently, around 2 billion people worldwide are at risk of multiple micronutrient deficiencies. It is estimated that around 17.3% of the world population is at risk of zinc deficiency, 600-700 million people in iron deficiency anemia. Recent research by Shafique (2016) on the effects of micronutrient supplementation in

6 months for 467 low birth weight infants in Bangladesh has shown that the prevalence of stunting in the supplemented children was significantly lower than in the control group.

#### ✓ *In Vietnam*

According to the National Institute of Nutrition (2015), the prevalence of anemia in children under 5 years old is 27.8%. The research by Tran Thi Nguyet Nga (2017) on 263 children aged 12-36 months showed that the prevalence of vitamin D deficiency was high (44.1-56.8%).

There were many studies on the efficacy of nutritional supplements such as lysine and micronutrient supplement for children aged 6-12 month old by Nguyen Thi Hai Ha (2012). Similarly, research by Tran Thuy Nga (2015) on the efficacy of multivitamin supplementation has shown a significant improvement in zinc deficiency, iron deficiency, and nutritional status.

### 1.3. The role of amino acids and micronutrients in stunted children.

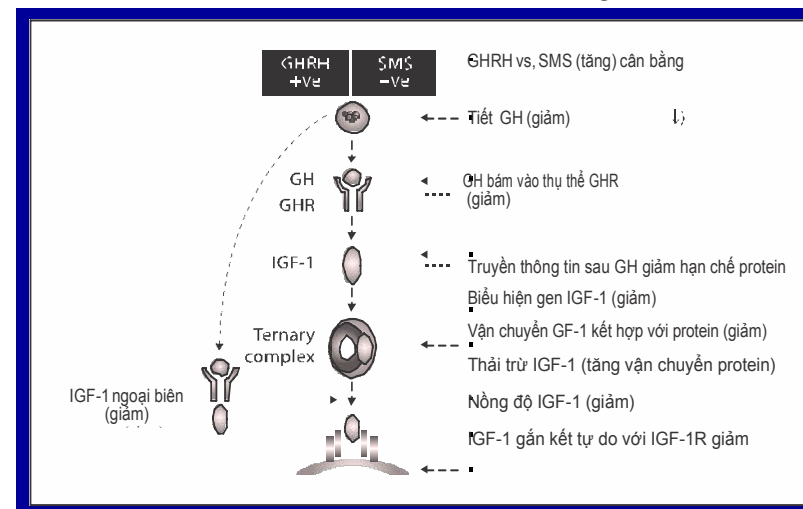
#### 1.3.1. The role of amino acids in immune function and growth.

In children, the assimilation process strongly takes place, the role of the amino acids is extremely essential. There are four essential amino acids or deficiencies in the diet: lysine, threonine, tryptophan and methionine. Therefore, when children do not eat enough in quality and quantity of protein can be reduced the immunity, contributing to increasing the frequency of infections. In addition, protein deficiency is also closely related to stunting.

#### 1.3.2. Effect of GH/IGF-1 hormone on growth in children.

In recent years, more and more studies have examined the role of GH/IGF-1 in the growth and development of children. Many studies show that lack of energy protein deficiency, zinc deficiency

reduces the process of IGF-1 biosynthesis from the liver. Serum IGF-1 levels were closely correlated, linear with the Z-score (WA, HW). Children with WAZ or HAZ less than -2SD had significantly lower IGF-1 levels than those with WAZ or HAZ greater than -2SD.



*Chart 1.1. Summary of abnormalities in the GH-IGF-1 axis caused by protein-calorie malnutrition*

### 1.3.3. The role of micronutrients in immune function and growth in stunted children

Recent studies have shown that children with stunting often lack many micronutrients such as vitamin A, vitamin D, iron, zinc, calcium, selenium, etc.

Zinc is a necessary cofactor for the activity of many enzymes and hormones. Zinc deficiency leads to reduce the function of most immune cells, including T-cells, B-cells and macrophages and increasing the risk of infection. In addition, iron's role in growth and immunity has been documented in many studies. Iron deficiency of the immune response decreases and affects the

activity of macrophages. Similarly, calcium also has an important role, especially during the growth of children. If calcium is not adequately provided, it will affect the growth of the skeleton resulting in rickets, stunting. At present, the role of selenium is becoming more and more known. Selenium is a micronutrient, essential for antioxidant activity to protect cell membranes and cell nuclei from damage. Furthermore, selenium also has an important role in the growth and development of the body.

In addition to the role of the vitamins are also important. Vitamin A is one of the vitamins that have an essential role in the body's immune system. The role of vitamin D is enrolled to activate a non-specific immune system and decreasing the specific immune system. Vitamin D deficiency is associated with increasing risk of influenza virus infection and acute respiratory infections in children. Furthermore, vitamin D has important role in the growth of height in children. Other micronutrients are also known for growth and immunity, such as iodine, folic acid, B vitamins, etc.

## Chapter 2 METHODOLOGY

### 2.1. Location and time

**2.1.3. Location:** Tan Hoa and Giap Son Village, Luc Ngan district, Bac Giang province.

**2.1.4. Time:** From 2011 September to 2013

**2.2. Subject:** Children from 1-3 years old living in 2 communes (Tan Hoa and Giap Son) at Luc Ngan district, Bac Giang province.

#### 2.2.1. Selection Criteria

- Stunted children with Z-score height/weight < - 2 (criteria WHO, 2006).
- Without any chronic disease or birth defects.

- Not using any micronutrients supplementations.
- Agreement of the family to let the child participate in the study.

#### 2.2.2. Exclusion criteria

- The baby has a history of preterm birth, low birth weight <2500 grams, fetal preterm.
- Severe anemia (Hb < 6 g/dl).
- Children who use less than 70% of products at the end of the study
- Children have been involved in another nutritional use trial.

### 2.3. Study design

#### 2.3.1. Study design

Community intervention trial, randomized controlled patients and pre - post intervention assessment.

#### 2.3.2. Sample size

Use the formula for intervention trial to assess the mean difference between two study groups at the end of the intervention.

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

Sample size for Z-score: Estimated difference between disease group and control group for Z-score:  $\mu_1 - \mu_2 = 0.5$  cm;  $\alpha = 0.95$ ;  $n = 76$  children/group. Sample size for difference in IgA concentration:  $\mu_1 - \mu_2 = 0.5$  mg/mL;  $\alpha = 1,3$ ;  $n = 71$  children/group. After calculation, the sample size was 76 children/group, plus 20% of children who maybe give up. Thus, there will be 90 children/group, the total number of subjects of the two groups is 180 children.

#### 2.3.3. Sample size technique.

##### Step 1: Choose village and district

- Choose district: Luc Ngan district of Bac Giang.
- Choose village: Select 2 villages with similar economic conditions and living standards

## Step 2: Sample technique

Use the multi-stage sampling method:

- Screening of children with stunting: In each village, make a list of children from 1-3 years old meet the above criteria.
- Targeted subjects: Stunted children met all the criteria.
- Paired: The total number of stunted children in the 2 villages is divided into 3 age groups, suitable for age group and sex (Group 1: 12-23 months, group 2: 24-35 months, group 3: 36-47 months).

## Step 3: Group:

- Group 1 (Intervention group): Normal diet with viaminokid in 9 months.
- Group 2 (Control group): Normal diet with placebo in 9 months

### 2.3.4. Study process.

#### 2.3.4.1. Subject investigation.

- Screening: Over 796 children from 1-3 years old living in 2 villages (Tan Hoa and Giap Son), we selected 220 children with stunting. After screening, 184 stunted children were eligible.
- The first survey (T<sub>0</sub>): Conducted with 184 eligible children.
- During the intervention period (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>): During 9 months of intervention, 24 children were not eligible for the intervention. Therefore, the results were analyzed in 160 infants (control group with 80 children and intervention group with 80 children).
- After 6 months after interventional time (T<sub>15</sub>), 24 children were excluded from the study. Thus, the data after 6 months of intervention was analyzed on 136 children.

#### 2.3.4.2 Selection and training of staff involved in the study

- ✓ *Select collaborators and supervisors.*
- 2 collaborators / 1 village.
- The whole process of research was supervised by 2 central supervisors (1 supervisors were Hanoi Medical University researcher,

1 supervisor of nutritional institute) and supervisor of Luc Ngan district's medical center.

✓ *Training for supervisors and collaborators and caregivers.*

#### 2.3.4.3. Intervention

- Intervention group: Viaminokid (2 packs per day).
- Control group: Children are given Pabebo (2 packs per day). At the end of the study, the control group will receive 3 months free Viaminokid.

✓ **Single blind in research:** Collaborators, mothers do not know the nature of the two types of products. The product is presented in the oral packaging as Viaminokid. Collaborators, mothers only identified Viaminokid (Viaminokid 1) and Placebo (Viaminokid 2) via the name with numbers 1 and 2.

#### ✓ **Viaminokid and Placebo components:**

\*) Viaminokid (For intervention group with the name is Viaminokid 1): The main ingredients are Swiss yeast amino acids and Danish premixes: 5 amino acids (lysine, threonine, arginine, methionine, taurin), 8 vitamins (A, D, E, B<sub>1</sub>, B<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub>) và 6 minerals (sắt, kẽm, selen, iod, canxi, mangan).

\*) Placebo (For control group with the name is Viaminokid 2): The main ingredient is glucose and lactose, with the sweet smell of milk.

\*) Viaminokid and Placebo: The Nutrition Center of the National Institute of Nutrition Research, in collaboration with the Hai Duong Pharmaceutical Products HADUPHACO production, has been tested on the safety and acceptability of children. Post-production products are randomly checked for product quality.

### 2.3.5. Method of data collection and assessment criteria

The information collected included: General information on demographics, diet, anthropometric indicators, disease status and test indices at T<sub>0</sub>, T<sub>5</sub>, T<sub>9</sub> and after stopping the intervention (T<sub>15</sub>)

#### **Indicators of anthropometry**

- Weight, height: weighing method, based on WHO technique, 2006.
- Age based on WHO criteria (2006).
- Classification of nutritional status of children according to WHO (2006): Children were assessed as malnutrition when WAZ, HAZ, WHZ < -2SD.

#### ***Disease index***

Diagnosis criteria for diarrhea and acute respiratory infections are in accordance with the guidelines of the Integrated Management of Children Infection (IMCI).

- Respiratory infections: Children are diagnosed with acute respiratory syndrome when they have cough, fever, runny nose, shortness of breath, rapid breathing ( $\geq 40$  times / minute).
- Diarrhea: Children are considered to be diarrhea when they have loose stools or have blood stool  $\geq 3$  times a day. The duration of diarrhea <14 days was diagnosed as acute diarrhea, > 14 days was prolonged diarrhea, if bloody mucus in the stool is dysentery.
- Picky eating: 1) Refuse to eat (do not eat 2 meals a day) or take long food in mouth (over 30 minutes/meal); 2) Do not eat half the amount of food compared to the age (one day); 3) Oral intake > 1/2 the amount of food, but due to force to eat and over time eat (over 30 minutes).

#### ***Test indicators***

Tests carried out in Micronutrients Department of the National Institute of and Medlatec Hospital. Test parameters are assessed according to WHO criteria:

- Hb: When blood hemoglobin levels <110 g/L: anemic.
- Serum ferritin: When concentrations <12  $\mu\text{g/L}$ : iron deficiency.

- Serum zinc: When the concentration is <10.7  $\mu\text{mol/L}$ : zinc deficiency.
- Serum IgA: When concentration <70 mg/dL: reduced.
- IGF-1: When concentration <50 ng/mL: reduced.

#### ***Data processing and analysis***

Data was entered by EPIDATA software. Anthropometric data was processed by WHO Anthro software, 2006. All data were analyzed by using SPSS 16.0 software. Tests ( $\chi^2$  test, test t-pair, Mann-Whitney test, Fisher exact test) are appropriately selected to ensure accuracy.

#### **2.3.8. Ethics**

The study was approved by the Ethics Council of the National Institute of Nutrition. Parents are informed about the purpose, rights and responsibilities of participating in the study and voluntarily participate in the study. The study participants received nutritional counseling before intervention.

## **Chapter 3 RESULTS**

### **3.1. GENERAL INFORMATION**

The study was conducted in two communes (Tan Hoa and Giap Son). 796 children aged 1-3 years old were screened, 184 stunted children were eligible to participate in the study, and 24 were excluded from the study. Therefore, the results of the study were evaluated on 160 children (control group 80 children and intervention group 80 children). Similarly, after 6 months of

stopping intervention, 24 children were excluded, so data were analyzed on 136 children

### 3.1.1. Demographic characteristics of the participants

- The main occupations of mothers are farming and forestry.
- The average age of the subjects was  $29,1 \pm 9,6$  (months).
- The prevalence of stunted children in boys was 56.2%, in girls was 43.8%.

### 3.1.2. Nutritional status and biochemical index of children at the time of initiation of intervention (T<sub>0</sub>).

- There was no difference in the anthropometric index as well as nutritional status between the two groups at baseline ( $p > 0.05$ ).
- Similarly, there were no differences in blood biochemical parameters (iron, zinc, IgA, IGF-1) between the two groups.

## 3.2. EFFICIENCY OF INTERVENTION ON THE ANTHROPOMETRIC INDICATORS

### 3.2.1. Efficiency of intervention after 9 months (T<sub>0</sub>-T<sub>9</sub>)

*Table 3.1. Efficacy on anthropometry*

Variable	Time	Control Group	Intervention Group	p*
		(n=80)	(n=80)	
Weight (kg)	T <sub>0</sub>	10,29 ± 1,91	10,30 ± 1,63	>0,05
	T <sub>5</sub>	10,75 ± 1,62	11,23 ± 1,46	<0,05
	T <sub>9</sub>	11,61 ± 1,61	12,09 ± 1,50	<0,01
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,40 ± 1,05	0,79 ± 1,02	<0,05
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	1,32 ± 0,93	1,78 ± 1,22	<0,05
Height (cm)	T <sub>0</sub>	81,04 ± 6,42	81,10 ± 6,42	>0,05
	T <sub>5</sub>	84,72 ± 6,13	85,09 ± 6,11	<0,01
	T <sub>9</sub>	87,98 ± 6,04	89,43 ± 5,58	<0,01
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	3,42 ± 1,20	3,94 ± 2,18	>0,05
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	6,94 ± 1,54	7,85 ± 2,15	<0,05

\*) Mann-Whitney test.

Values expressed as median ±SD

The table shows that intervention group with mean weight gain ( $1.78 \pm 1.22$  kg) was significantly higher than control group ( $1.32 \pm 0.93$  kg) with  $p < 0.05$ . Similarly, the mean height increase in the intervention group ( $7.85 \pm 2.15$  cm) was also significantly higher than in the control group ( $6.94 \pm 1.54$  cm).

**Table 3.2. Change the Z-score**

Variable	Time	Control group (n=80)	Intervention group (n=80)
Weight/Age (WAZ)	T <sub>0</sub>	- 1,84 ± 0,88	- 1,78 ± 0,91
	T <sub>5</sub>	- 1,88 ± 0,71	- 1,65 ± 0,64 <sup>*,a</sup>
	T <sub>9</sub>	- 1,80 ± 0,64	- 1,55 ± 0,79 <sup>*,b</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	- 0,05 ± 0,69	0,13 ± 0,75
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,04 ± 0,61	0,25 ± 0,87
Height/Age (HAZ)	T <sub>0</sub>	- 2,68 ± 0,54	- 2,65 ± 0,53
	T <sub>5</sub>	- 2,58 ± 0,56	- 2,39 ± 0,60 <sup>*,a</sup>
	T <sub>9</sub>	- 2,46 ± 0,65	- 2,30 ± 0,56 <sup>*,a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,09 ± 0,33	0,28 ± 0,65 <sup>*</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,22 ± 0,42	0,39 ± 0,35 <sup>**</sup>
Weight/Height (WHZ)	T <sub>0</sub>	- 0,65 ± 0,86	- 0,61 ± 0,79
	T <sub>5</sub>	- 0,62 ± 0,82	- 0,54 ± 0,68
	T <sub>9</sub>	- 0,58 ± 0,72 <sup>a</sup>	- 0,44 ± 0,84 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	0,02 ± 0,81	0,05 ± 0,83
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,07 ± 0,75	0,18 ± 0,93

<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  compared with the control group (Mann-Whitney test).

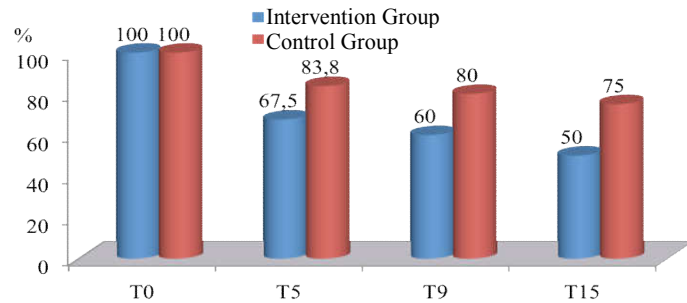
<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ ; <sup>b</sup>,  $p < 0,01$ ; comparison before and after the intervention of the same group (t-test-pair).

Values expressed as median ±SD

The table demonstrates that after 9 months of intervention, the Z-score changed significantly in all groups. The HAZ score in the intervention group ( $0.39 \pm 0.35$ ) was significantly higher than in the control group ( $0.22 \pm 0.42$ ) with  $p < 0.05$ . Similarly, the WAZ-

score in the intervention group ( $0.25 \pm 0.87$ ) was also higher than the control group ( $0.04 \pm 0.61$ ) with  $p < 0.05$ .

### 3.2.2. Effective after 6 months of stopping intervention (T9-T15)

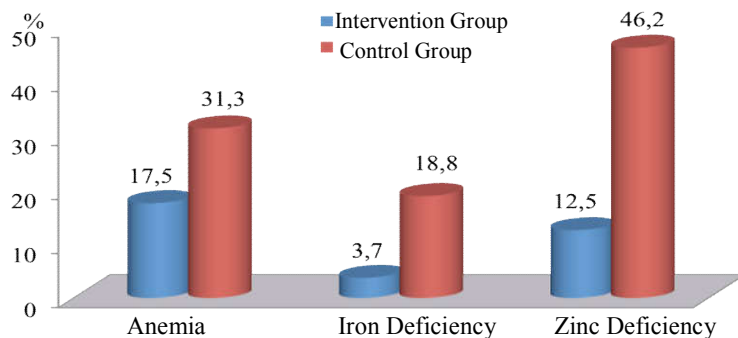


**Figure 3.1. Effective on the rate of stunting.**

The figure illustrates that the prevalence of stunting has been significantly reduced through intervention periods. After 9 months of intervention, the prevalence of children with stunting was reduced to 60% and after 6 months of stopping intervention, stunting was reduced by half (50%).

## 3.3. EFFICIENCY OF INTERVENTION ON BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS

### 3.3.1. Effective after 9 months of intervention (T0-T9)



### Figure 3.2. The rate of anemia, iron deficiency and zinc deficiency.

The results indicate that after 9 months of intervention, anemia, iron and zinc deficiencies were significantly improved in the intervention group, statistically significant differences with  $p < 0.05$ .

**Table 3.3. Changes in IgA and IGF-1 levels**

Variable	Time	Control group (n = 80)	Intervention group (n = 80)
IgA (mg/dL)	T <sub>0</sub>	80,6 ± 35,9	79,8 ± 33,7
	T <sub>5</sub>	83,7 ± 45,0	94,2 ± 41,8 <sup>a</sup>
	T <sub>9</sub>	81,9 ± 31,8	90,7 ± 29,5 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>5</sub>	2,30 ± 37,09	13,08 ± 34,37
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	0,91 ± 25,45	13,06 ± 33,69 <sup>*</sup>
IGF-1 (ng/mL)	T <sub>0</sub>	84,6 ± 37,6	81,9 ± 34,3
	T <sub>9</sub>	95,0 ± 25,4	110,0 ± 26,2 <sup>a</sup>
	T <sub>0</sub> -T <sub>9</sub>	9,23 ± 37,82	26,48 ± 35,73 <sup>**</sup>

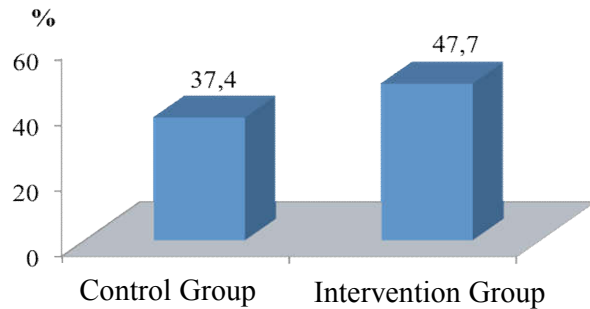
<sup>\*</sup>,  $p < 0,05$ , <sup>\*\*</sup>,  $p < 0,01$  compared with the control group (Mann-Whitney test).

<sup>a</sup>,  $p < 0,05$ , comparison before and after the intervention of the same group (t-test pairing).

The table demonstrates that IGF-1 levels were significantly improved in the intervention group ( $110.0 \pm 26.2$  ng/mL) compared with control group ( $95.0 \pm 25.4$  ng/mL) after 9 months of intervention. Similarly, IgA concentration of the intervention group tended to increase more than the control group, but the difference was not statistically significant.

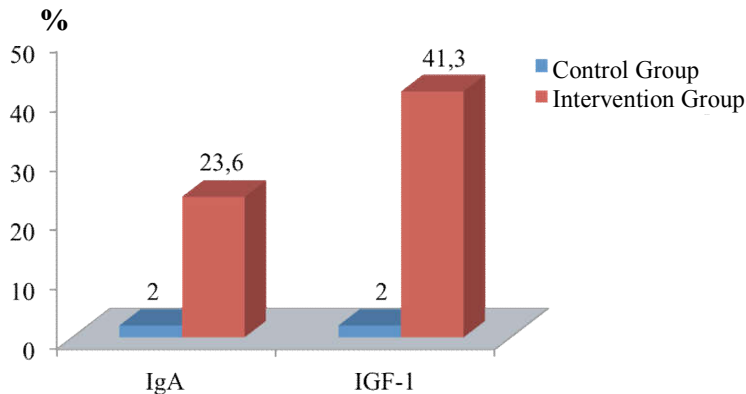
### 3.3.2. Effective after 6 months of stopping intervention (T9-T15)





**Figure 3.3. Effective in reducing iron deficiency.**

The figure shows that after 6 months of stopping intervention, the reduction in iron deficiency was maintained in the intervention group of 47.7%, compared with 37.4% in the control group ( $p < 0.05$ ).



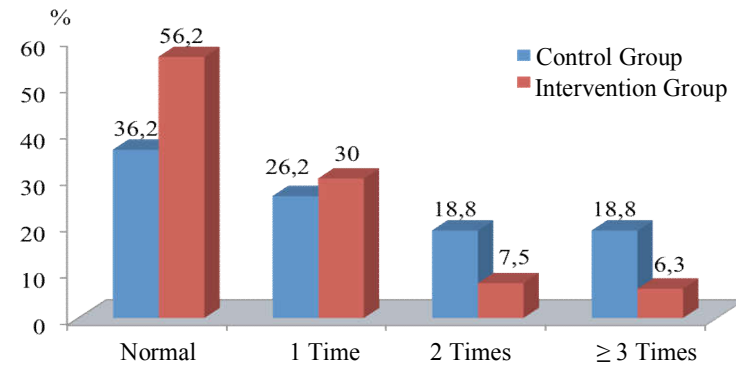
**Figure 3.4. Effective in reducing the rate of IgA and IGF-1 deficiencies.**

The figure illustrates that effective in reducing IGF-1 deficiency was maintained at a high level in the intervention group (41.3%), while the control group was 2% ( $p < 0.05$ ). Similarly, IgA

deficiency in the intervention group was 23.6% higher than in the control group with 2%.

**3.4. EFFICIENCY OF INTERVENTION ON DISEASES STATUS**

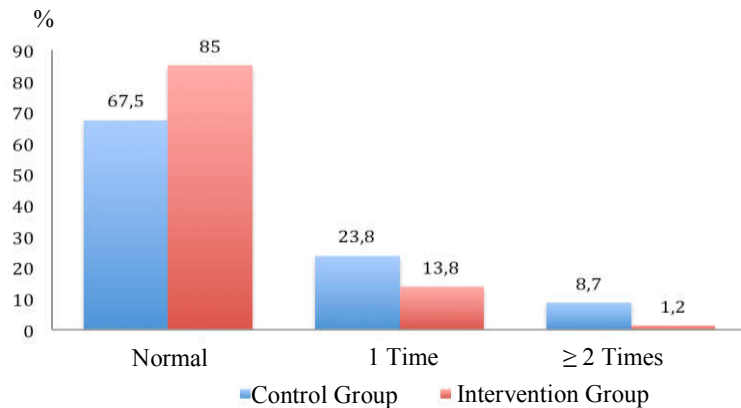
**3.4.1. Efficiency of intervention for respiratory infections after 9 months of intervention.**



**Figure 3.5. Frequency of respiratory infections.**

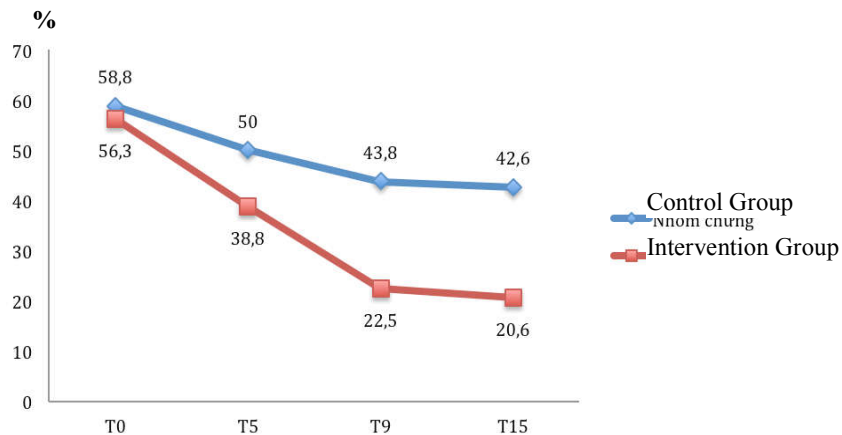
The figure gives the information about the percentage of children who did not have acute respiratory infections in the intervention group was significantly higher than in the control group (56.2% and 36.2% with  $p < 0.05$ ). Frequency of acute respiratory infections > 2 times during 9 months intervention was significantly reduced in intervention group compared with control group ( $p < 0.05$ ).

**3.4.2. EFFICIENCY OF INTERVENTION ON DIGESTIVE DISEASE AFTER 9 MONTHS OF INTERVENTION**



**Figure 3.6. Frequency of acute diarrhea**

The results illustrate after 9 months of intervention, the number of children without diarrhea in the intervention group was significantly higher than the control group (85.0% compared with 67.5%,  $p < 0.05$ ). Similarly, the frequency of diarrhea was also significantly reduced in the intervention group compared to the control group.



**Figure 3.7. Picky eating status**

According to the figure above, picky eating in the intervention group was significantly improved, with 56.3% of children reduced to 22.5% after 9 months of intervention and maintained at 20.6% after 6 months of stopping intervention.

## Chapter 4 DISCUSSION

### 4.1. NUTRITIONAL STATUS AND BLOOD BIOCHEMICAL PARAMETERS OF CHILDREN AT THE BEGINNING OF THE RESEARCH (T<sub>0</sub>)

#### 4.1.1. Nutritional status of children at time T<sub>0</sub>.

The mean age of children in the study group was  $29.1 \pm 9.6$  (months). The prevalence of malnutrition in boys was 56.2%, 43.8% more than girls. There was no difference between the age groups of children in the study group. Similarly, the prevalence of malnutrition in the two study groups was similar: 100% of stunting and underweight with range 35% - 41.3%.

#### 4.1.2. Blood biochemical parameters at time T<sub>0</sub>.

There was no difference in hemoglobin, ferritin, serum zinc levels, IGF-1 growth factor as well as IgA immune indices between the intervention groups and the control group ( $p > 0.05$ ). Iron and zinc deficiency in stunted children is high ( $> 50\%$ ). This proportion is higher in our study than in other regions due to participants were stunted children. In addition, the age of

participants was 1-3 years, this is the period of the strongest child, which is easily affected by unbalanced nutrition.

## **4.2. EFFICIENCY OF INTERVENTION AFTER 9 MONTHS OF INTERVENTION**

### **4.2.1. Efficiency of intervention on the anthropometric indicators**

After 9 months of intervention, the weight of children in both control and intervention groups increased, but the median weight of the intervention group was  $12.09 \pm 1.50$  kg higher than that of the control group with  $11.61 \pm 1.61$  kg ( $p < 0.01$ ). Similarly, median height of intervention group ( $89.43 \pm 5.58$  cm) was higher than control group ( $87.98 \pm 6.04$  cm) ( $p < 0.01$ ). Specifically, the median height increase in the intervention group was significantly higher ( $7.85 \pm 2.15$  cm) than the control group ( $6.94 \pm 1.54$  cm) with  $p < 0.05$ . As a result, the rate of stunting in the intervention group was halved (50%) after 9 months of intervention, this rate in control group was 25%.

Thus, the weight and height index as well as the Z-score in stunted children were significantly improved after 9 months of intervention. The direct impact of Viaminokid on the nutritional status of stunted children in the study is clear. Because, in addition to providing amino acids components, there is sufficient presence in the number of ingredients such as calcium, phosphorus, iron, zinc, selenium, iodine, vitamin A, vitamin D3, vitamins B1, B3, B6, B12 contribute to the children's diet. In addition, amino acids, vitamins and minerals are involved in most of metabolism of the body. The indirect effect of micronutrients that it contributes to stimulating appetite of children. Therefore, the amount of food to

eat as well as the amount of protein is provided more rapid impact on the growth of children. In addition, stunted children often lack micronutrients at the same time, combined with a poor diet, nutrient deficiency, chronic energy deficiency so multiple micronutrients and amino acids supplements are needed for optimum growth.

### **4.2.2. Efficiency of intervention on blood biochemical parameters**

#### **✓ *Changes in the Hemoglobin index and the prevalence of anemia and iron deficiency***

Results of our study showed that the median Hb concentration after 9 months of intervention increased significantly ( $123.4 \pm 11.1$  g/L) compared to baseline T<sub>0</sub> ( $108.8 \pm 11.4$  g/L) and higher than control group ( $117.5 \pm 10.7$  g/L) with  $p < 0.05$ . Similarly, the prevalence of anemia was reduced by 31.3%, iron deficiency by 18.8%. Thus, supplemental Viaminokid is able to recover anemia, iron deficiency of children with stunting. The improvement in blood hemoglobin levels in this study may be due to the presence of iron, vitamin B12 and amino acids. Because these nutrients that contribute to the blood-forming process.

#### **✓ *Changes in serum zinc levels and the prevalence of zinc deficiency***

After 9 months of intervention, serum zinc level in the intervention group ( $12.0 \pm 1.4$   $\mu\text{mol/L}$ ) was significantly higher than serum zinc level ( $10.7 \pm 2.0$   $\mu\text{mol/L}$ ) with  $p < 0.05$ . Similarly, the reduction of the rate of zinc deficiency in the intervention group (46.2%) was higher than the control group (12.5%). This can be explained by the addition of high zinc, Viaminokid also

provides additional trace elements and essential amino acids for better absorption of zinc. Our results fit with research by Nguyen Thanh Ha (2012), Tran Thi Lan (2013): Multiple micronutrients supplementation in stunted children improves serum zinc levels as well as inadequate zinc.

✓ ***Changes in IGF-1 growth index***

IGF-1 levels were significantly higher in the intervention group ( $110.0 \pm 26.2$  ng / mL) compared with control group ( $95.0 \pm 25.4$  ng/mL) with  $p < 0.05$ . The reason for this, Viaminokide are essential amino acids and micronutrients (zinc, selenium, iodine), especially the role of zinc. Zinc is an indispensable catalyst of RNA polymerase, which plays an important role in DNA duplication and protein synthesis. Our results are also consistent with research by Nguyen Xuan Ninh.

✓ ***Changes in the IgA immune index***

Intervention effectiveness for IgA was not clear, but changes in IgA levels tended to increase after 9 months of intervention. IgA levels in the intervention group ( $90.7 \pm 29.5$  mg/dL) were significantly higher than the control group ( $81.9 \pm 31.8$  mg/dL). However, the difference was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). This can be explained by the fact that amino acids and micronutrients contribute directly to the regulation and increase the immunity of the body. In addition, the addition of other nutrients such as vitamins A, D, zinc, selenium in Viaminokid is also effective in enhancing immune system.

**4.2.3. Efficiency of intervention on disease status**

✓ **Efficiency of intervention for respiratory disease:**

Up to 56.2% of children who did not have respiratory infections during the intervention period. Thus, supplementation with Viaminokid has been effective in reducing the incidence and frequency of respiratory infections in stunted children. Because, Viaminokide with zinc, selenium, vitamins A, D and amino acids have a positive effect on the function and recovery of the epithelium and system of organs in the body to reduce the risk of infection. When children do not eat enough in quantity and quality of protein and micro minerals can be reduced the immunity, contributing to increasing frequency of infections, especially in children with respiratory infections.

✓ **Efficiency of intervention for digestive disease:**

Gastrointestinal status improved significantly after 9 months of intervention. There were 85% of children who had no diarrhea during the intervention period. At the same time, the percentage of diarrhea in the control group was 23.8%, while in the intervention group was 13.8%. It is probably due to Viaminokide has a high content of zinc, vitamin A and micronutrients that help maintain the integrity of intestinal and epithelial cells. By promoting the growth of cells that help protect cells, against the destruction of free radicals in inflammatory responses, preventing diarrhea.

✓ **Efficiency of intervention for picky eating status**

Our results show that 56.3% of children have anorexia, after 9 months of intervention has decreased to 22.5%. Meanwhile, this rate in the control group was slightly reduced from 58.8% to 43.8%. This can be explained by the fact that the supplement contains lysine and zinc which stimulates appetite.

### **4.3. EFFICIENCY OF INTERVENTION AFTER 6 MONTHS OF INTERVENTION**

#### **4.3.1. Efficiency of intervention on the anthropometric indicators**

Effectiveness of Viaminokid interventions on weight index, as well as Z-score, was maintained and persisted after 6 months of intervention. The increase in cumulative height in the intervention group was higher than the control group with 1.22 cm. Similarly, there was a significant change in the increase in the Z-score of height/weight and the decrease in the rate of stunting at intervals. This suggests that interventions to supplement amino acids and micronutrients take long enough to promote the effects of micronutrients because stunted children have severe nutritional deficiencies status.

#### **4.3.2. Efficiency of intervention on blood biochemical parameters**

After 6 months of intervention, the ferritin level of the supplemented Viaminokid group was significantly higher ( $p < 0.05$ ) than the control group. However, the serum zinc level of the intervention group and the control group was not changed, even the Hb concentration tended to decrease but remained within the normal range. Similarly, the rate of anemia, iron deficiency, zinc deficiency, IgA deficiency, and IGF-1 deficiency in the intervention group continued to decline after 6 months of intervention.

### **CONCLUSION**

### **1. Viaminokid supplementation effectively improves anthropometric indicators for stunted children:**

*After 9 months of intervention:* There was remarkably improved in both weight and height as well as the Z-score in the supplemented Viaminokid group. Stunting in the intervention group (40.0%) was lower than in the control group (20.0%).

*After 6 months of stopping intervention:* Children's weight and height were maintained constant in the supplemented Viaminokid group ( $p < 0.05$ ). Similarly, the Z-score as well as the rate of malnutrition were maintained in both groups, but the improvement in the intervention group was higher than the control group.

### **2. Viaminokid supplementation has a positive effect on some biochemical parameters in stunted children:**

*After 9 months of intervention:* There was remarkably improved in both serum hemoglobin, ferritin, zinc levels as well as IgA immunoassay, IGF-1 growth factor in the Viaminokid supplement group ( $p < 0.05$ ). The reduction of iron and zinc deficiencies in the intervention group was 18.8% and 46.2%, respectively, which was higher than the control group with 3.7% and 18.8%, respectively  $p < 0.05$ .

*After 6 months of stopping intervention:* In the intervention group, the rate of anemia, iron deficiency, zinc deficiency, lack of IgA, IGF-1 continued to decrease.

### **3. Supplementation of Viaminokid effectively interferes with acute respiratory infections and diarrhea in children with stunting:**

*After 9 months of intervention:* The prevalence of acute respiratory infections, diarrhea and picky eating was improved in children in the intervention group. The frequency of acute respiratory infections, diarrhea in the intervention group decreased significantly compared with the control group. The rate of diarrhea in the intervention group (56.2% and 85%) was significantly higher than the control group (36.2% and 67.5%) with  $p < 0.05$ .

*After 6 months of stopping intervention:* The status of children with acute respiratory infections and digestive diseases continues to decrease.

### RECOMMENDATION

To effectively prevent stunting in our country, the model of supplementation of amino acids and micronutrients (Viaminokid) in Luc Ngan district, Bac Giang province should be promoted in the community, especially for children in remote areas where economic conditions are difficult and the percentage of children with stunting is also high.

Promote communication so that the community understands the need for the balanced diet as well as the role of amino acids and micronutrient supplementation in health and disease.

There is a need for similar studies, followed by the effects of amino acids and micronutrient supplementation for stunted children at many ecological areas.

### LIST OF PAPERS RELATED TO THESIS

5. Nguyen Thi Thuy Hong, Nguyen Thi Lam, Nguyen Thi Yen, Truong Tuyet Mai (2014). Efficacy of amino acids and micronutrient supplementation on gastrointestinal and respiratory infections for stunted children aged 12-47 months. *Journal of Medical Research*, 6, 129-136.
6. Nguyen Thi Thuy Hong, Truong Tuyet Mai, Nguyen Thi Lam, Nguyen Thi Yen (2014). Improved nutritional status through supplementation of amino acids and micronutrients in stunted children aged 12-47 months. *Journal of Practical Medicine*, 9(931), 7-8.
7. Nguyen Thi Thuy Hong, Truong Tuyet Mai, Nguyen Thi Lam, Nguyen Thi Yen (2014). Respiratory and digestive infections in stunted children aged 12-47 months in some communes in Luc Ngan district, Bac Giang province. *Journal of Nutrition and Food*, 10(1), 64-71.
8. Nguyen Thi Thuy Hong, Truong Tuyet Mai, Nguyen Thi Lam, Nguyen Thi Yen, Tran Thi Giang Huong (2015). Improving IGF-1 growth factor and nutritional status in stunted children through supplementation of amino acids and micronutrient. *Pediatric Journal*, 8(6), 40-46.