

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**ĐỖ NAM KHÁNH**

**NGHIÊN CỨU THỰC TRẠNG  
THỪA CÂN, BÉO PHÌ VÀ MỘT SỐ ĐẶC  
ĐIỂM GEN, THÓI QUEN DINH DƯỠNG  
VÀ HOẠT ĐỘNG THỂ LỰC Ở  
TRẺ MẦM NON**

Chuyên ngành: Dinh dưỡng

Mã số : 9720401

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. GS.TS. Lê Thị Hương
2. PGS.TS. Trần Quang Bình

**HÀ NỘI – 2020**

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Thừa cân, béo phì (TC, BP) được xem là một “đại dịch” mới của thế kỷ XXI bởi sự gia tăng nhanh chóng và những hệ quả nghiêm trọng về sức khỏe và gánh nặng bệnh tật mà nó gây ra. Hậu quả của thừa cân, béo phì trẻ em đặc biệt là trẻ dưới 5 tuổi cần đặc biệt quan tâm vì đó là mối đe dọa lâu dài đến sức khỏe khi trưởng thành.

Theo số liệu của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2016 thế giới có hơn 1,9 tỷ người trên 18 tuổi bị thừa cân, trong đó có 650 triệu người bị béo phì. Không chỉ ở các nước có thu nhập cao mà ngay tại các nước có thu nhập thấp và trung bình thì tỷ lệ thừa cân, béo phì cũng tăng, nhất là ở các khu vực đô thị. Tại Việt Nam, tỷ lệ thừa cân-béo phì ở trẻ dưới 5 tuổi có xu hướng gia tăng, đặc biệt ở các thành phố lớn như Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh - nơi có tỷ lệ thừa cân, béo phì trẻ em cao nhất trên toàn quốc.

Thừa cân, béo phì là một bệnh đa nhân tố, không chỉ do chế độ ăn uống thiếu khoa học (mất cân bằng với nhu cầu cơ thể) mà còn do những yếu tố có liên quan (gen di truyền, giảm hoạt động thể lực, stress, ô nhiễm môi trường và cả những vấn đề xã hội) cũng như sự tương tác giữa gen và môi trường.

Với mục tiêu thực hiện một nghiên cứu trên đối tượng trẻ mầm non một cách bài bản, có cỡ mẫu đủ lớn, đại diện cho cho Hà Nội và góp phần cung cấp một bức tranh cập nhật về thực trạng thừa cân, béo phì và giải đáp phần nào những câu hỏi về yếu tố gen, thói quen dinh dưỡng, hoạt động thể lực ảnh hưởng thế nào đến thừa cân, béo phì ở trẻ em các trường mầm non của Hà Nội, luận án **“Nghiên cứu thực trạng thừa cân, béo phì và một số đặc điểm gen, thói quen dinh dưỡng, hoạt động thể lực ở trẻ mầm non”** được thực hiện nhằm 2 mục tiêu sau:

1. ***Đánh giá thực trạng thừa cân, béo phì và một số yếu tố liên quan ở trẻ mầm non Hà Nội năm 2019.***
2. ***Xác định kiểu gen một số đa hình đơn nucleotid ở gen *ADRB3*, *FTO*, *MC4R* và phân tích mối liên quan giữa yếu tố môi trường và kiểu gen với tình trạng béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội năm 2019.***

## **CHƯƠNG 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1. Dịch tễ học thừa cân, béo phì trẻ em thế giới và tại Việt Nam**

##### ***1.1.1. Dịch tễ học thừa cân, béo phì trẻ em trên thế giới***

Béo phì được coi là một trong những thách thức nghiêm trọng nhất đối với y tế công cộng trong thế kỉ XXI với số lượng người béo phì năm 2014 đã cao hơn gấp đôi so với năm 1980. TC, BP là yếu tố nguy cơ thứ 5 gây tử vong với gần 2,8 triệu người trưởng thành tử vong hàng năm. TC, BP không chỉ là vấn đề sức khỏe cộng đồng ở các quốc gia phát triển mà ngay cả các quốc gia đang phát triển số lượng người béo phì cũng đang tăng nhanh, đặc biệt là ở khu vực thành thị. Điều đáng lo ngại là sự gia tăng tỷ lệ béo phì ở trẻ em toàn cầu đang ở mức báo động. Ước tính đến năm 2030, gần một phần ba dân số thế giới có thể bị TC, BP.

Theo Tổ chức Y tế thế giới, tỷ lệ béo phì trên toàn thế giới đã tăng gần gấp ba lần từ năm 1975 đến năm 2016. Năm 2016, ước tính có 41 triệu trẻ em dưới 5 tuổi bị thừa cân hoặc béo phì. TC, BP từng được coi là một vấn đề của quốc gia có thu nhập cao, nhưng tình trạng này đang gia tăng ở cả các nước thu nhập thấp và trung bình, đặc biệt là ở các khu vực thành thị.

##### ***1.1.2. Dịch tễ học TC, BP trẻ em tại Việt Nam***

Tại Việt Nam, tỷ lệ TC, BP ở trẻ em tăng gấp đôi từ 3,3% lên 6,6% trong giai đoạn 2000-2005 và 6,6% lên 12% trong giữa 2005 -2010 và tăng gần gấp rưỡi từ 12% lên 17,5% trong giai đoạn 2010 -2015. Trong vòng 15 năm, tỷ lệ thừa cân trẻ em tăng hơn 4 lần từ 3,3% (2000) lên 17,5% (2015). Ở nước ta tỷ lệ trẻ TC, BP ở học sinh tiểu học có xu hướng tăng cao đặc biệt tại các thành phố lớn như Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh.

#### **1.2. Các phương pháp đánh giá tình trạng TC, BP ở trẻ em**

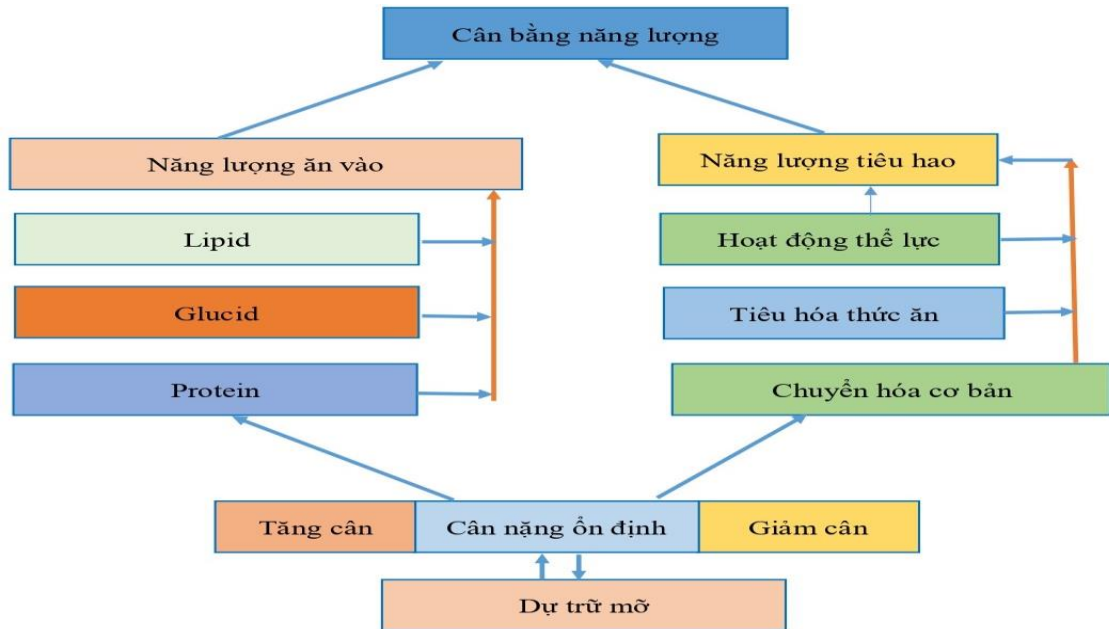
Đánh giá TC, BP thường dựa vào các phương pháp chính sau đây: đánh giá dựa trên các chỉ số nhân trắc; đánh giá bằng các chỉ số lâm sàng và hóa sinh; đánh giá bằng khẩu phần ăn.

### 1.3. Hậu quả của TC, BP ở trẻ em

#### 1.3.1. Béo phì làm tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong

- Béo phì làm tăng nguy cơ bệnh tim mạch
- Béo phì làm tăng nguy cơ bệnh nội tiết và hội chứng chuyển hóa
- Béo phì làm tăng nguy cơ bệnh xương khớp
- Béo phì làm tăng nguy cơ bệnh tiêu hóa
- Béo phì và ung thư
- Béo phì ở trẻ em làm tăng nguy cơ béo phì ở tuổi trưởng thành<sup>57</sup>
- Béo phì ảnh hưởng tới kinh tế xã hội
- Béo phì tác động đến tâm lý, khả năng lao động, học tập

### 1.4. Các yếu tố nguy cơ dẫn đến TC, BP ở trẻ em



**Hình 1.1. Mô hình nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của béo phì**

- **Mối liên quan giữa dinh dưỡng và béo phì ở trẻ em**
- Khẩu phần ăn và thói quen ăn uống ở trẻ TC, BP, thói quen ăn uống và TC,

BP, thức ăn ưa thích (đồ ăn nhanh, nước giải khát, đồ ngọt), chế biến thức ăn, thời gian ăn, tốc độ ăn

- **Mối liên quan giữa hoạt động thể lực và béo phì ở trẻ em**

- Thời gian hoạt động thể lực, thời gian xem tivi và chơi điện tử, thời gian ngủ tối

- **Một số nguyên nhân và yếu tố liên quan khác và béo phì ở trẻ em**

- Tuổi xuất hiện TC BP, điều kiện kinh tế văn hoá xã hội, cân nặng sơ sinh, suy dinh dưỡng thể thấp còi

- **Mối liên quan giữa yếu tố gen và béo phì ở trẻ em**

Những nghiên cứu GWAS và phân tích tổng hợp (meta-analysis) đã phát hiện nhiều SNP có ảnh hưởng đến các tính trạng béo phì và kết quả lặp lại ở nhiều cộng đồng dân cư Châu Âu, Châu Á, Châu Phi. Fall và Ingelsson đã thống kê được 88 SNP nằm trên các gen có liên quan đến béo phì và các tính trạng của béo phì được công bố từ nghiên cứu GWAS.

Theo Zhao và Grant thống kê, đến năm 2011, có 20 gen được báo cáo liên quan đến béo phì ở trẻ em như: *ADCY5*, *ADRB3*, *BDNF*, *CCNLI*, *ETV5*, *FAIM2*, *FTO*, *GNPDA2*, *KCNJ11*, *KCTD15*, *MC4R*, *MSRA*, *MTCH2*, *NEGR1*, *PFKP*, *PTER*, *SDCCAG8*, *SEC16B*, *SH2B1*, *TFAP2B*, *TMEM18*... Nghiên cứu này lựa chọn 3 gen *FTO*, *MC4R*, *ADRB3* để lần đầu tiên thực hiện phân tích mối liên quan đến béo phì ở trẻ em mầm non Hà Nội bởi vì mức độ liên quan mạnh của các gen này với béo phì đã được báo cáo từ nghiên cứu GWAS thực hiện trên các đối tượng trẻ em trên thế giới cũng như sự hiểu biết về chức năng sinh lý của những gen này.

## CHƯƠNG 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

\* **Địa điểm nghiên cứu:** Nghiên cứu được tiến hành tại 36 trường mầm non công lập đại diện cho 3 vùng đặc trưng của Hà Nội gồm:

- + Vùng trung tâm nội đô: quận Hoàn Kiếm (18 trường)
- + Vùng ven nội đô: quận Hoàng Mai (9 trường)
- + Vùng nông thôn: huyện Đông Anh (9 trường).

\* **Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2020

#### 2.2. Đối tượng nghiên cứu

- (1) Trẻ mầm non, (2) người trực tiếp chăm sóc nuôi dưỡng trẻ ở nhà và (3) cô giáo trực tiếp nuôi dạy trẻ ở trường.

#### 2.3. Phương pháp nghiên cứu

##### 2.3.1. Thiết kế nghiên cứu: Chia làm 2 giai đoạn

- Giai đoạn 1: Mô tả cắt ngang
- Giai đoạn 2: Nghiên cứu bệnh chứng

##### 2.3.2. Cỡ mẫu:

\* **Giai đoạn 1:** Áp dụng công thức tính ước lượng một tỷ lệ cho một quần thể:

$$\text{Áp dụng công thức: } n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p.\varepsilon)^2}$$

Trong đó:

$p$ : Tỷ lệ trẻ TC, BP là 0,13 (được tính toán từ nghiên cứu thử trên 100 trẻ mầm non Hoàn Kiếm, 100 trẻ mầm non Hoàng Mai và 100 trẻ mầm non huyện Đông Anh);

$\varepsilon$ : Sai số tương đối, là tỷ lệ sai lệch mong muốn giữa tỷ lệ thu được từ mẫu và quần thể:  $\varepsilon=0,042$ ;

$Z_{(1-\alpha/2)}$ : hệ số tin cậy, với mức ý nghĩa thống kê  $\alpha = 0,05$ , tương ứng với độ tin cậy là 95% thì  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  ;

Thay các giá trị vào tính được cỡ mẫu tối thiểu là  $n=14.574$ , thêm 5% không đáp ứng được 15.300 trẻ tiểu học.

Trên thực tế đã điều tra được 16.550 trẻ, sau khi đã loại trừ các trẻ vắng mặt trong những lần cân đo, lấy mẫu tế bào niêm mạc má; phụ huynh của trẻ, cô giáo mầm non không trả lời phiếu hỏi tự điền hoặc phiếu điền không đủ thông tin, sau khi làm sạch số liệu, nghiên cứu thu được 14.720 mẫu đủ điều kiện để phân tích. Trong đó có 14.720 trẻ mầm non (4615 trẻ của Hoàn Kiếm, 4871 trẻ ở Hoàng Mai và 5234 trẻ ở Đông Anh), 14.720 người chăm sóc trẻ và 930 cô giáo nuôi dạy trẻ ở 465 lớp (mỗi lớp 2 cô giáo).

### ***Giai đoạn 2:***

- Cỡ mẫu trong mô hình tương tác giữa gen và môi trường được tính toán bằng phần mềm Quanto cho nghiên cứu bệnh chứng (<http://quanto.software.informer.com>) và dựa trên các thông số được ước tính từ các nghiên cứu trước đây ở Việt Nam và các dân tộc Châu Á, cụ thể:

- Tỷ lệ mắc béo phì ở trẻ 1-5 tuổi: 4,5 %
- Số SNP đưa vào khảo sát: 3
- Sai số loại I ( $\alpha$ ): 0,01 với giả thuyết kiểm định 2 phía đã điều chỉnh; lực mẫu là 0,85.
- Tỷ lệ alen quan tâm (minor alen) là 0,15-0,3 với mô hình di truyền cộng hợp.
- Tỷ lệ đối tượng có yếu tố môi trường tương tác: 0,2-0,3.
- Ảnh hưởng chính về di truyền (main effect of genetics): 1,25; ảnh hưởng chính về môi trường (main effect of environment): 1,25; ảnh hưởng tương tác gen-môi trường: 3,0-6,0.
- Tỷ lệ bệnh : chứng là 1:2, cỡ mẫu tính toán làm tròn là 320 trẻ béo phì và 640 trẻ bình thường. Kết quả thu thập thực tế cuối cùng được là 354 trẻ bị béo phì và 708 trẻ bình thường.

### ***2.3.3. Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu nhiều giai đoạn***

• **Giai đoạn 1: Chọn mẫu cho nghiên cứu cắt ngang**

\* Điều tra sàng lọc, chọn đối tượng cho nghiên cứu bệnh chứng

- Xin chấp thuận tiến hành nghiên cứu từ Phòng giáo dục của 3 quận huyện.

Dựa trên điều kiện thực tế và để đảm bảo cỡ mẫu tối thiểu như tính toán, nghiên cứu tiến hành chọn chủ đích 36 trường mầm non công lập ở Hà Nội (18 trường thuộc Hoàn Kiếm, 9 trường thuộc Hoàng Mai và 9 trường thuộc Đông Anh). Từ các trường được chọn lấy toàn bộ số trẻ mầm non của mỗi trường.

- Nhóm nghiên cứu gửi thư chấp thuận tham gia nghiên cứu đến phụ huynh và các cô giáo mầm non, tiến hành cân đo nhân trắc từng trẻ mầm non ở 36 trường. Sau đó gửi phiếu tự điền đến các cô giáo mầm non và phụ huynh trẻ mầm non.

- Sau 3 tuần gửi phiếu nhóm nghiên cứu đến 36 trường mầm non để thu phiếu tự điền từ phụ huynh và cô giáo mầm non về kiểm tra, làm sạch số liệu và nhập số liệu.

• **Giai đoạn 2: Chọn mẫu cho nghiên cứu bệnh chứng**

\* Sau giai đoạn 1 nghiên cứu phân loại được tình trạng dinh dưỡng theo tiêu chuẩn WHO 2006 và 2007, cụ thể như sau:

- *Trẻ béo phì*: lựa chọn trẻ béo phì theo tiêu chuẩn WHO 2006 cho trẻ dưới 5 tuổi<sup>44</sup> và WHO 2007 cho trẻ trên 5 tuổi:

+ Với trẻ dưới 5 tuổi (<60 tháng tuổi) được lựa chọn là béo phì khi có Z-score cân nặng/chiều cao > +3SD.

+ Với trẻ trên 5 tuổi (≥60 tháng tuổi) được lựa chọn là béo phì khi có Z-score BMI/tuổi lớn > +2SD.

- *Trẻ bình thường*:

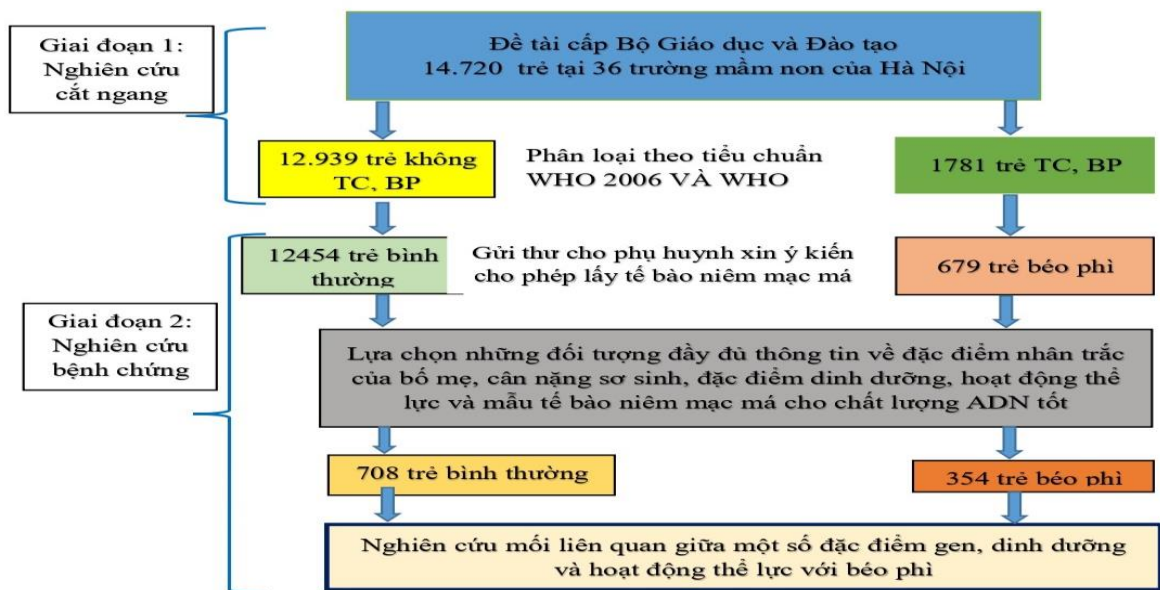
+ Với trẻ dưới 5 tuổi: Theo WHO 2006, trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình thường khi Z-score cân nặng/ chiều cao nằm trong khoảng -2SD đến +2SD, nhưng để loại trừ những trẻ tiệt cận suy dinh dưỡng và tiệt cận thừa cân, nghiên cứu chỉ chọn trẻ bình thường cho nghiên cứu này khi có Z-score cân nặng/chiều cao nằm trong khoảng -1SD đến +1SD.

+ Với trẻ trên 5 tuổi: Theo WHO 2007, trẻ có tình trạng dinh dưỡng bình



thường khi có Z-score BMI nằm trong khoảng  $-2SD$  đến  $+1SD$ , nhưng để loại trừ những trẻ tiêm cận suy dinh dưỡng hay tiêm cận thừa cân, nghiên cứu chọn trẻ bình thường cho nghiên cứu này khi có Z-score BMI nằm trong khoảng từ  $-1SD$  đến Mean.

- Nghiên cứu lựa chọn được 12454 thuộc nhóm tình trạng dinh dưỡng bình thường (nay gọi tắt là bình thường) và 679 béo phì là đối tượng của nghiên cứu bệnh chứng và được chọn để phân tích ADN. Tiếp đến, nghiên cứu chọn nhóm bệnh và nhóm chứng theo tỷ lệ ghép cặp 1 béo phì : 2 bình thường (cùng tuổi, cùng giới, cùng lớp học) để lấy mẫu tế bào niêm mạc má cho phân tích ADN. Sau khi trừ đi những trẻ béo phì nghỉ học hoặc không lấy được mẫu tế bào niêm mạc má và căn cứ vào điều kiện thực tế, nghiên cứu cuối cùng lựa chọn được 354 trẻ béo phì và 708 trẻ bình thường cho phân tích mẫu ADN tế bào niêm mạc má sau này.



**Sơ đồ 3.1. Sơ đồ các bước nghiên cứu**

### 2.3.4. Kỹ thuật và công cụ nghiên cứu

#### 2.3.4.1. Phương pháp đo chiều cao đứng.

Chiều cao được đo bằng thước gỗ đo chiều cao (độ chính xác 0,1cm).

#### 2.3.4.2. Phương pháp đo cân nặng.

Cân nặng được đo bằng cân điện tử Tanita với độ chính xác 0,1 kg, kết quả tính bằng kg và ghi với 1 số lẻ.

#### 2.3.4.3. Phương pháp lấy mẫu tế bào niêm mạc má

\* Ghi nhãn cho các ống nghiệm

- Ghi mã code học sinh theo code trong file số liệu, lớp của học sinh

\* Lấy mẫu

- Trước khi lấy mẫu phải kiểm tra lại bằng mắt thường để đánh giá sơ bộ có phải trẻ bình thường hay béo phì giống với danh sách lấy mẫu mang theo không? Hỏi lại tên học sinh xem có đúng với tên ghi trong danh sách mang cùng không?

- Lấy mẫu tế bào niêm mạc má theo danh sách 1 béo phì: 2 bình thường (đối chứng), trong trường hợp nhóm đối chứng nghi học thì lấy bù bằng bạn dự phòng ghi trong danh sách (số 1 là béo phì, số 2 chứng- bình thường; số 3 dự phòng)

- Cho trẻ súc miệng bằng nước sạch trước khi lấy mẫu 10 phút

- Dùng 1 tấm bông lấy mẫu cho 2 má, mỗi bên trong má ngoáy 30-50 lần.

- Sau đó cho tấm bông đã lấy mẫu vào các ống nghiệm, bảo quản trong thùng lạnh lưu mẫu và mang ngay về Labo Trung tâm Trường Đại học Y Hà Nội để tách chiết ADN.

#### 2.3.4.4. Phương pháp tách chiết ADN từ tế bào niêm mạc má

- Xây dựng protocol tách chiết ADN từ tế bào niêm mạc má và thực hiện tại Labo Trung tâm Trường Đại học Y Hà Nội để tách chiết ADN.

#### 2.3.4.5. Phương pháp xác định kiểu gen của SNP nghiên cứu

Luận án Tiến sĩ này sử dụng Phương pháp đặc hiệu alen trong xác định kiểu gen SNP rs1297034 gen MC4R; Phương pháp đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn trong xác định kiểu gen SN rs9939609 gen FTO và rs4994 gen ADRB3

#### 2.3.5. Vật liệu nghiên cứu

2.3.5.1. Trang thiết bị nghiên cứu: tại Labo Trung tâm Viện Đào tạo Y học dự phòng và YTCC- Trường Đại học Y Hà Nội.

### 2.3.5.2. Hoá chất

Một số hóa chất sử dụng trong đề tài gồm:

- Hóa chất để tách chiết ADN: bộ kit tách chiết ADN Winzard® Genomic DNA Purification Kit (Promega Corporation, Mỹ).
- Hóa chất sử dụng để PCR: nước khử ion (Fermentas, Mỹ), DreamTaq Green PCR Master Mix (2X) (Fermentas, Mỹ), môi (Fermentas, Mỹ).
- Hóa chất để ủ enzyme cắt giới hạn: nước khử ion, enzyme cắt giới hạn và dung dịch đệm tương ứng (Fermentas, Mỹ).
- Hóa chất để điện di: agarose, đệm TBE (Fermentas, Mỹ), redsafe (Intron, Hàn Quốc), marker  $\Phi$ X174 DNA/HaeIII (Promega, Mỹ), nước cất.

## 2.4. Phương pháp và ngưỡng tiêu chí đánh giá TC, BP bằng các chỉ số nhân trắc

*Phương pháp đánh giá TC, BP bằng các chỉ số nhân trắc*

Căn cứ theo tiêu chuẩn của WHO năm 2006 dựa trên Z-score cân nặng/chiều cao cho trẻ dưới 5 tuổi và theo tiêu chuẩn WHO năm 2007 dựa trên Z-score BMI/tuổi cho trẻ trên 5 tuổi, cụ thể:

- + Với trẻ dưới 5 tuổi: thừa cân khi có Z-score cân nặng/chiều cao lớn hơn +2SD; béo phì khi có Z-score cân nặng/chiều cao lớn hơn +3SD.
- + Với trẻ trên 5 tuổi: thừa cân khi có Z-score BMI/tuổi lớn hơn +1SD; béo phì khi có Z-score BMI/tuổi lớn hơn +2SD.

## 2.5. Đạo đức nghiên cứu

- Nghiên cứu này sử dụng một phần số liệu trong đề tài nghiên cứu cấp Bộ Giáo dục và Đào tạo “Xây dựng mô hình dự báo nguy cơ béo phì ở trẻ mầm non dựa trên một số gen di truyền, thói quen dinh dưỡng và hoạt động thể lực”. Nghiên cứu đã được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Hà Nội số 03NCS17/HMU IRB ngày 08 tháng 02 năm 2018.

**CHƯƠNG 3**  
**KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Thực trạng thừa cân, béo phì và một số yếu tố liên quan ở trẻ mầm non Hà Nội**

*Bảng 3. 1. Phân bố tỷ lệ thừa cân béo phì theo tháng tuổi và giới của đối tượng nghiên cứu*

Đặc điểm		Hoàn Kiếm (n,%)		Hoàng Mai (n,%)		Đông Anh (n,%)		Chung (n,%)		p(1,3,5) †	p(2,4,6) †
		Thừa cân (1)	Béo phì (2)	Thừa cân (3)	Béo phì (4)	Thừa cân (5)	Béo phì (6)	Thừa cân	Béo phì		
Tháng tuổi	24-35,9	39 (4,7)	25 (3,0)	16 (4,5)	4 (1,1)	39 (4,1)	11 (1,2)	94 (4,4)	40 (1,9)	<b>&lt;0,01</b>	<b>&lt;0,05</b>
	36-47,9	60 (6,1)	32 (3,3)	43 (3,7)	25 (2,1)	48 (3,4)	18 (1,3)	151 (4,2)	75 (2,1)		
	48-59,9	179 (9,4)	74 (3,9)	135 (6,1)	83 (3,7)	85 (4,3)	48 (2,4)	399 (6,5)	205 (3,3)		
	60-72	172 (19,0)	147 (16,5)	182 (16,3)	134 (12)	104 (12,4)	78 (9,3)	458 (16,0)	359 (12,5)		
Giới	Nam	281 (11,5)	205 (8,4)	218 (8,7)	166 (6,6)	158 (5,6)	112 (4,0)	657 (8,5)	482 (6,2)	0,28	0,27
	Nữ	169 (7,8)	73 (3,4)	158 (6,7)	80 (3,4)	118 (4,9)	43 (1,8)	445 (6,4)	196 (2,8)		
<b>Tổng</b>		<b>450 (9,6)</b>	<b>278 (6,2)</b>	<b>376 (7,7)</b>	<b>246 (5,1)</b>	<b>276 (5,2)</b>	<b>155 (3,0)</b>	<b>1102 (7,5)</b>	<b>679 (4,6)</b>		

†Kiểm định  $\chi^2$  Tính chung ở cả 3 quận huyện thì trẻ thừa cân (1102 trẻ chiếm tỷ lệ 7,5% tổng số trẻ) nhiều hơn so với số trẻ béo phì (679 trẻ chiếm 4,6% tổng số trẻ). Trong số các trẻ mầm non này, nhóm tuổi càng cao thì tỷ lệ TC, BP càng cao. Nếu tính ở mỗi quận huyện, trẻ ở quận Hoàn Kiếm có tỷ lệ TC, BP cao nhất, lần lượt chiếm 9,6 và 6,2 %; trẻ ở huyện Đông Anh có tỷ lệ TC, BP thấp nhất, lần lượt là 5,2 và 3,0.

**3.2. Kiểu gen một số SNP ở gen ADRB3, FTO, MC4R và phân tích một số yếu tố nguy cơ của môi trường và kiểu gen ảnh hưởng đến béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội.**

*Bảng 3. 2. Đặc điểm của nhóm trẻ béo phì và nhóm trẻ bình thường ở Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng*

Đặc điểm		Nhóm bình thường (n = 708)	Nhóm béo phì (n = 354)	p
Nhóm tuổi	24-35,9	40	20	0,687*
	36-47,9	70	35	
	48-59,9	248	124	
	≥60	350	175	
	Tổng	708	354	
Giới tính	Nam	532	266	1
	Nữ	176	88	
Cân nặng (kg)	Nam	17,8 ± 2,9	26,2 ± 4,0	<0,01**
	Nữ	17,1 ± 2,8	25,2 ± 3,6	
Chiều cao (cm)	Nam	107,0 ± 7,0	110,8 ± 7,7	<0,01**
	Nữ	105,6 ± 7,7	108,2 ± 8,5	
	Nữ	-0,2 ± 1,0	2,2 ± 0,8	
Z-score CN/CC	Nam	0,2 ± 1,2	3,8 ± 0,6	<0,01**
	Nữ	0,01 ± 0,9	3,6 ± 0,5	
Z-score BMI	Nam	0,08 ± 1,1	3,5 ± 0,9	<0,01**
	Nữ	-0,11 ± 0,9	3,2 ± 0,9	

\* Kiểm định  $\chi^2$ ; \*\* Kiểm định t test

Cân nặng trung bình của trẻ nam và trẻ nữ ở nhóm bình thường (nhóm chứng) lần lượt là 17,8 kg và 17,1 kg, trong khi ở nhóm béo phì (nhóm bệnh) là 26,2 kg và 25,2 kg, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Chiều cao trung bình của trẻ nam trong nhóm bình thường là 107 cm, ở nhóm béo phì là 110,8 cm. Chiều cao trẻ nữ ở nhóm bình thường là 105,6 cm và ở nhóm béo phì là 108,2 cm ( $p < 0,01$ ). Chỉ số Z-score cân nặng theo chiều cao với trẻ dưới 5 tuổi và Z-score BMI với tất cả trẻ nam và nữ thuộc nhóm béo phì đều lớn hơn rõ rệt so với trẻ thuộc nhóm bình thường ( $p < 0,01$ ).

- **Đặc điểm kiểu gen và alen của SNP rs9939609 gen FTO, rs12970134 gen MC4R, rs4994 gen ADRB3 ở trẻ em mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng.**

**Bảng 3.3. Tỷ lệ kiểu gen và alen SNP rs9939609 gen FTO, rs12970134 gen MC4R, rs4994 gen ADRB3 ở trẻ em mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng**

SNP	Nhóm bình thường	Nhóm béo phì	<i>p</i>	
rs4994 gen ADRB3	<b>Kiểu gen</b>			<b>&lt;0,01*</b>
	CC	14 (2,0)	15 (4,2)	
	CT	139 (19,6)	86 (24,3)	
	TT	555 (78,4)	253 (71,5)	

	<b>Alen</b>			
	C	167	116	<0,05
	T	1249	592	
	p-HWE	0,15	<b>0,049</b>	
<b>rs9939609</b> <b>gen <i>FTO</i></b>	<b>Kiểu gen</b>			
	AA	30 (4,2)	16 (4,5)	0,11*
	AT	235 (33,2)	140 (39,6)	
	TT	443 (62,6)	198 (56,0)	
	<b>Alen</b>			
	A	295	172	0,17
	T	1121	536	
	p-HWE	1	0,19	
<b>rs12970134</b> <b>gen <i>MC4R</i></b>	<b>Kiểu gen</b>			
	AA	35 (4,9)	23 (6,5)	0,55*
	AG	209 (29,5)	106 (29,9)	
	GG	464 (65,6)	225 (63,6)	
	<b>Alen</b>			
	A	279	152	0,57
	G	1137	556	
p-HWE	0,075	0,04		

*Số liệu biểu diễn ở dạng n (%)*                      \* *Kiểm định  $\chi^2$* ;  
 \*\* *Kiểm định t test*

Ở SNP rs4994 gen *ADRB3*, trong cả nhóm bình thường và béo phì, tỷ lệ kiểu gen TT là lớn nhất, tiếp đến là kiểu gen CT và nhỏ nhất là kiểu gen CC. Có sự khác biệt về tỷ lệ kiểu gen ở hai nhóm đối tượng nghiên cứu

( $p = 0,016$ ), trong đó nhóm bình thường có tỷ lệ kiểu gen đồng hợp TT cao hơn so với nhóm béo phì (78,4% so với 71,5%) còn tỷ lệ hai kiểu gen CC và CT ở nhóm bình thường đều thấp hơn ở nhóm béo phì (2,0% so với 4,2% và 19,6% so với 24,3%, tương ứng). Có sự khác biệt về tần số alen ở hai nhóm bình thường và béo phì ( $p = 0,036$ ).

Ở 2 SNP rs9939609 gen *FTO*, rs12970134 gen *MC4R* đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ kiểu gen và tần số alen giữa hai nhóm bình thường và béo phì. Alen có tần số thấp với SNP rs9939609 là alen A, với SNP rs12970134 là alen A.

- ***Mối liên quan giữa một số yếu tố môi trường với béo phì ở trẻ em của nhóm bệnh và nhóm chứng***

***Bảng 3.4. Các yếu tố liên quan về bà mẹ & gia đình với béo phì trong nghiên cứu bệnh chứng (phân tích đơn biến)***

<b>Đặc điểm</b>	<b>Bình thường (n,%)</b>	<b>Béo phì (n,%)</b>	<b>OR (95%CI)</b>
-----------------	------------------------------	--------------------------	-----------------------



BMI của cha mẹ	Cả cha mẹ đều có BMI < 23	413 (58,3)	103 (29,1)	1
	Cha hoặc mẹ có BMI ≥ 23	232 (32,8)	200 (56,5)	3,5 (2,6-4,7)
	Cả cha mẹ đều có BMI ≥ 23	63 (8,9)	51 (14,4)	3,2 (2,1-5,0)
Cân nặng của mẹ tăng khi mang thai (kg)	10-12	168 (23,7)	60 (16,9)	1
	<10	112 (15,8)	37 (10,5)	0,93 (0,58-1,49)
	≥12	428 (60,5)	257 (72,5)	1,49 (1,2-2,35)
Stress khi mang thai	Không	578 (81,6)	299 (84,5)	1
	Có	130 (18,4)	55 (15,5)	0,82 (0,58-1,16)
Hình thức đẻ	Đẻ thường	478 (67,5)	211 (59,6)	1
	Đẻ mổ	230 (32,5)	143 (40,4)	1,41 (1,08-1,84)
Cân nặng sơ sinh của trẻ	2.500 – 3.500	558 (78,8)	257 (72,6)	1
	< 2.500	16 (2,3)	5 (1,4)	0,68 (0,25-1,87)

	3.500 - 4.000	95 (13,4)	63 (17,8)	1,44 (1,01-2,05)
	≥ 4.000	39 (5,5)	29 (8,2)	2,05 (0,98-2,68)
Được bú sữa mẹ	Có	665 (93,9)	328 (92,7)	1
	Không	43 (6,1)	26 (7,3)	1,23 (0,74-2,03)
Uống thêm sữa bột ở 6 tháng đầu	Không	161 (22,7)	71 (20,1)	1
	Có	547 (77,3)	283 (79,9)	1,17 (0,86-1,61)
Tháng bắt đầu ăn bổ sung	≥ 6 tháng	521 (73,6)	198 (55,9)	1
	<6 tháng	187 (26,4)	156 (44,1)	2,2 (1,67-2,88)
Tháng cai sữa mẹ	≥ 24 tháng	83 (11,7)	35 (9,9)	1
	<24 tháng	625 (88,3)	319 (90,1)	1,21 (0,8-1,83)

Những trẻ có 1 trong 2 cha mẹ hoặc cả 2 cha mẹ có BMI  $\geq 23$  thì con có nguy cơ béo phì lần lượt là 3,5 và 3,2 lần so với những trẻ có mà cha mẹ có BMI  $<23$ . Những trẻ có mẹ tăng cân hơn 12 kg trong quá trình mang thai có nguy cơ béo phì cao hơn 1,49 lần so với trẻ có mẹ tăng cân khi mang thai từ 10-12 kg ( $p=0,002$ ). Những trẻ

đẻ mổ có nguy cơ béo phì cao hơn 1,4 lần so với những trẻ đẻ thường (95% CI, p: 1,08-1,84). Cân nặng sơ sinh của trẻ từ 3500 đến 4000 gram có nguy cơ béo phì cao hơn 1,44 lần so với những trẻ có cân nặng khi sinh từ 2500 -3500 gram. Những trẻ bắt đầu ăn bổ sung từ trước tháng thứ 6 có nguy cơ béo phì cao gấp 2,2 lần so với những trẻ ăn bổ sung sau 6 tháng (p<0,01).

• *Ảnh hưởng tổng hợp của yếu tố gen và môi trường đến béo phì của trẻ mầm non Hà Nội*

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng tổng hợp của yếu tố gen và môi trường đến béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng khi phân tích đa biến**

<b>Yếu tố nguy cơ</b>	<b><math>\beta \pm SE</math></b>	<b><math>p^*</math></b>
<b>ân nặng mẹ tăng khi mang thai</b>		
10-12 kg	0	
<10 kg	0,14 $\pm$ 0,27	0,60
>12 kg	0,61 $\pm$ 0,19	<0,01
<b>háng bắt đầu ăn bổ sung</b>		
$\geq 6$ tháng	0	
<6 tháng	0,76 $\pm$ 0,16	<0,01
<b>ặc điểm háu ăn</b>		
Bình thường	0	
Háu ăn	1,52 $\pm$ 0,18	<0,01
Lười ăn	(-2,10 $\pm$ 0,62)	<0,01

**ốc độ ăn**

<i>Bình thường</i> (20-40 phút)	0	
<i>Nhanh</i> (>40 phút)	0,45 ± 0,20	0,02
<i>Chậm</i> (<20 phút)	(-0,45 ± 0,37)	0,22

**Uống sữa, ăn nhẹ trước khi ngủ đêm**

Không	0	
Có	0,48 ± 0,17	<0,01

**hích ăn rau, hoa quả**

Không	0	
Có	(-0,28 ± 0,16)	0,04

**hời gian vận động thể dục/ngày**

60-120 phút	0	
>120 phút	(-0,39 ± 0,21)	<0,05

**4994 gen *ADRB3* đồng trội**

<i>TT</i>	0	
<i>CT</i>	0,16 ± 0,15	0,36
<i>CC</i>	1,00 ± 0,43	0,02

**9939609 gen *FTO* trội**

<i>TT</i>	0	
<i>AT+AA</i>	0,30 ± 0,15	<0,05
<i>Hàng số</i>	-1,59 ± 0,71	< <b>0,05</b>

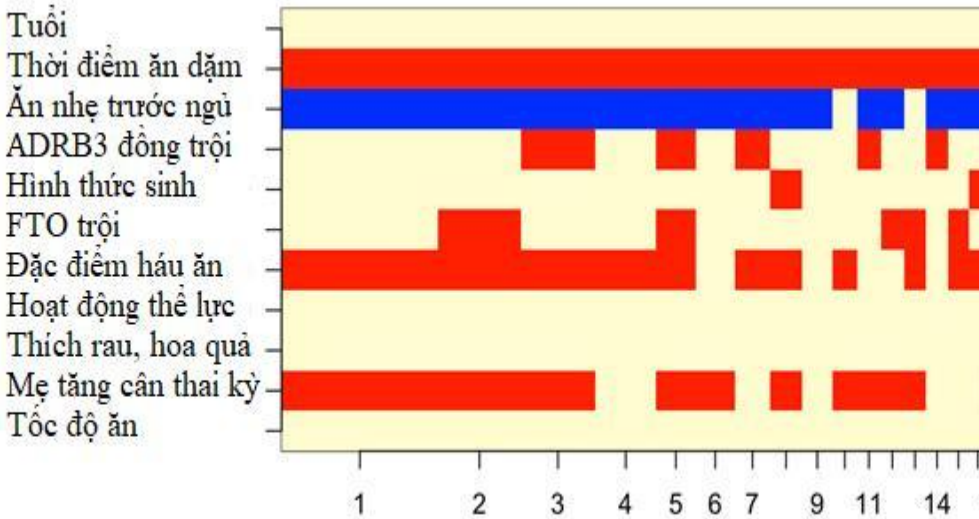
\* nhận được từ phân tích hồi quy logistic đa biến

Khi phân tích tổng hợp các yếu tố gen và môi trường thì có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến béo phì như cân nặng của mẹ tăng hơn 12 kg, ăn bổ sung trước 6 tháng, háu ăn, tốc độ ăn nhanh, uống sữa hoặc ăn nhẹ trước khi

ngủ đêm, rs4994 gen *ADRB3* đồng trội, rs9939609 gen *FTO* trội.

- **Mô hình dự đoán tối ưu khả năng bị béo phì của trẻ mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng**

### 3.3.3.1. Mô hình tối ưu khi sử dụng phương pháp BMA (Bayesian Model Averaging)



**Hình 3.1. Những mô hình dự đoán khả năng béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội khi sử dụng phương pháp BMA**

Mô hình 1 bao gồm 4 yếu tố: thời điểm ăn dặm,

uống sữa hoặc ăn nhẹ trước khi đi ngủ, đặc điểm háu ăn, cân nặng của mẹ tăng khi mang thai. Mô hình 5, ngoài 4 yếu tố giống mô hình 1 còn thêm 2 yếu tố rs4994 gen *ADRB3* đồng trội và rs9939609 gen *FTO* trội.

## **CHƯƠNG 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đánh giá thực trạng TC, BP và các yếu tố liên quan ở trẻ em mầm non Hà Nội.**

Các chỉ số nhân trắc ở trẻ em như cân nặng, chiều cao, BMI, tỷ lệ mỡ cơ thể thay đổi theo tuổi và giới. Trong nghiên cứu này có cả trẻ dưới 60 tháng tuổi và trên 60 tháng tuổi nên nghiên cứu này áp dụng phương pháp xác định tình trạng dinh dưỡng của trẻ theo tiêu chuẩn của WHO 2006 và WHO 2007 là dựa trên 2 chỉ số: Z-score cân nặng/ chiều cao với trẻ dưới 60 tháng tuổi và Z-score BMI với trẻ trên 60 tháng tuổi.

Kết quả trong đề tài luận án này cho thấy, trẻ mầm non ở cả 3 quận huyện có tình trạng dinh dưỡng bình thường ở mức xấp xỉ 89%. Quận Hoàn Kiếm có tỷ lệ trẻ thừa cân béo phì cao nhất (15,8%) trong 3 quận huyện và huyện Đông Anh có tỷ lệ thừa cân béo phì thấp nhất (8,2%). Điều này có thể được giải thích do quận Hoàn Kiếm là quận trung tâm của thành phố Hà Nội với điều kiện kinh tế phát triển nên trẻ có được điều kiện chăm sóc

đinh dưỡng tốt hơn trẻ các quận huyện khác. Bên cạnh đó, ở Hoàn Kiếm lại có diện tích nhỏ, dân số đông, các lớp học cho trẻ mầm non rất nhỏ, chật chội, các khu vực để trẻ có thể vui chơi, tham gia các hoạt động thể chất lại ít hơn hẳn so với quận Hoàng Mai và quận Đông Anh. Do đó, chính yếu tố về kinh tế xã hội phát triển tốt và hạn chế về không gian cho hoạt động thể lực này có thể là yếu tố nguy cơ làm tăng tỷ lệ thừa cân béo phì ở Hoàn Kiếm so với hai quận huyện còn lại.

Bên cạnh tỷ lệ thừa cân béo phì ở trẻ mầm non chiếm tỷ lệ cao thì Hà Nội vẫn chịu gánh nặng kép về dinh dưỡng khi tỷ lệ SDD vẫn còn khoảng 3,3% và đặc biệt tỷ lệ TC, BP ở trẻ dưới 60 tháng tuổi trong nghiên cứu này chiếm 7,7% trong khi tỷ lệ này ở trẻ trên 60 tháng tuổi là 12,2%. So sánh với kết quả điều tra trên toàn quốc năm 2017 của Viện Dinh dưỡng Quốc gia, thì Hà Nội năm 2018 có tỷ lệ trẻ mầm non SDD đã giảm đáng kể (chỉ còn 3,3% so với tỷ lệ 13,4% năm 2017 trên cả nước), còn tỷ lệ thừa cân béo phì thì cao hơn rõ rệt (12,16% so với 7,6% của toàn quốc<sup>136</sup>). Tuy nhiên, so sánh với kết quả điều tra



của các nghiên cứu khác thì cho thấy tỷ lệ trẻ SDD nghiên cứu này thấp hơn xã Nam Hồng huyện Đông Anh, Hà Nội năm 2019 (4,2%) và thấp hơn trẻ nông thôn Thanh Hoá (14,8%), Phú Thọ (17,1%). Ngược lại tỷ lệ trẻ TC, BP lại thấp hơn so với nội thành Hà Nội (11,7%) và cao hơn đáng kể so với trẻ nông thôn Thanh Hoá, Phú Thọ (0,9%-3,3%).

#### **4.2. Đặc điểm kiểu gen và alen của SNP rs9939609 gen FTO, rs12970134 gen MC4R, rs4994 gen ADRB3 của trẻ em mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng.**

Nghiên cứu trên tổng hợp trên cả 1062 trẻ (354 trẻ béo phì và 708 trẻ bình thường) với 3 SNP bao gồm rs 4994 của gen *ADRB3*, rs9939609 của gen *FTO* và rs 12970134 của gen *MC4R* đều không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê liên quan đến đặc điểm nhân trắc ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng. Chỉ có đặc điểm cân nặng và Z-score cân nặng/tuổi ở SNP rs4994 ở gen *ADRB3* có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Trẻ mang gen CC ở gen *ADRB3* có xu hướng có mức cân nặng cao

nhất và điểm Z-score cân nặng theo tuổi là cao nhất.

- **Mối liên quan của 3 SNP trên 3 gen nghiên cứu và béo phì ở trẻ em mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng**

➤ **Gen *ADRB3*:** Gen *ADRB3* ( $\beta$ -3 adrenergic receptor), biểu hiện chủ yếu ở mô mỡ, tham gia vào điều hòa quá trình phân giải lipid, sinh nhiệt, vận chuyển axit béo tự do và được coi là một trong những yếu tố chìa khoá của hệ thống cân bằng năng lượng ở người. Trong nghiên cứu này ở 3 mô hình di truyền trội, đồng trội và lặn cho thấy SNP rs 4994 trên gen *ADRB3* có ảnh hưởng đến béo phì. Có sự khác biệt về cân nặng và Z-score cân nặng/tuổi ở 3 nhóm kiểu gen của SNP rs 4994 trên gen *ADRB3* giữa nhóm bình thường và nhóm béo phì ( $p < 0,05$ ).

➤ **Gen *FTO*:** gen *FTO* đã được báo cáo liên quan đến cân nặng sơ sinh, BMI và béo phì ở trẻ em. Nghiên cứu này cho thấy ảnh hưởng của SNP rs9939609 ở cả 3 mô hình di truyền trội, đồng trội và siêu trội với nguy cơ béo phì hơn 1,3 lần và  $p < 0,05$  ở cả 3 mô hình di truyền.

➤ **Gen *MC4R*:** gen *MC4R* nằm trên NST số 18, tại

vị trí 18q22, có kích thước 1438 kb và chỉ gồm 1 exon duy nhất. Protein *MC4R* đóng vai trò quan trọng trong việc điều tiết cân bằng năng lượng vì là thụ thể của neuropeptide gây chán ăn  $\alpha$ MSH ở vùng dưới đồi. Nghiên cứu này không phát hiện thấy ảnh hưởng của SNP rs12970134 đến béo phì ở trẻ em tiểu học Hà Nội trong tất cả mô hình di truyền giả định.

#### ***4.3.3. Mô hình dự đoán tối ưu khả năng bị béo phì của trẻ mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng***

Để xây dựng được mô hình dự đoán cần phải phân tích ảnh hưởng đồng thời tất cả các yếu tố nguy cơ đã được trình bày liên quan đến dinh dưỡng, hoạt động thể lực và gen ở nhóm bệnh và nhóm chứng của nghiên cứu này, phương pháp Stepwise đã được sử dụng để xác định xác suất mà mỗi yếu tố nguy cơ được đưa vào các mô hình dự đoán béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội. Đối với ảnh hưởng của các SNP nghiên cứu, mô hình di truyền cho mỗi SNP được lựa chọn dựa vào chỉ số BIC (Bayesian Information Criterion) thấp nhất,  $r^2$  lớn nhất.

Đối tượng nghiên cứu của đề tài luận án là trẻ ở lứa

tuổi mầm non, đây là lứa tuổi mà trẻ bắt đầu chuyển qua một giai đoạn mới rất quan trọng cho việc phát triển thể chất và tinh thần. Do đó các yếu tố chăm sóc của gia đình như cho uống sữa hoặc ăn nhẹ trước khi đi ngủ sẽ làm tăng nguy cơ béo phì, cân nặng mẹ tăng khi mang thai, ăn bổ sung sớm. Mặt khác, ở lứa tuổi này trẻ chưa có ý thức cao trong việc điều chỉnh ăn uống sao cho khoa học hay sao cho phù hợp với ngoại hình của trẻ nên trẻ thường ăn uống theo nhu cầu và tính cách của bản thân. Chính vì lý do này mà đặc điểm “háu ăn hay lười ăn” quyết định lớn đến lượng thức ăn ăn vào hàng ngày của trẻ và là đặc điểm có xác suất cao.

Để lựa chọn những mô hình dự đoán có khả năng ứng dụng trong thực tế nghiên cứu này lựa chọn 3 tiêu chí: hiệu quả, có ý nghĩa thực tiễn, ít yếu tố ảnh hưởng nhất. Do đó, dựa trên các mô hình dự đoán trên thế giới và Việt Nam nghiên cứu này sẽ xây dựng 2 công thức để dự đoán khả năng béo phì của trẻ mầm non Hà Nội dựa trên 4 yếu tố môi trường và gen *FTO*, gen *ADRB3* của nghiên cứu này.

- **Công thức 1: Công thức dự đoán béo phì ở cộng đồng (Không cần phân tích gen)**

**Công thức 1:**

$$P = e^y / (1 + e^y)$$

Trong đó:

- $P$  là khả năng bị béo phì của trẻ;
- $e$  là cơ số của logarit tự nhiên, có giá trị xấp xỉ 2,718;
- $y = \beta_{\text{Đặc điểm háu ăn}} + \beta_{\text{Cân nặng mẹ tăng >12kg khi mang thai}} + \beta_{\text{ăn dặm trước 6 tháng đầu}} + \beta_{\text{Uống sữa_ăn nhẹ trước khi ngủ đêm}} - 2.08$ .

- **Công thức 2: Công thức dự đoán béo phì ở các phòng nghiên cứu (Cần phân tích gen)**

**Công thức 2:**

$$P = e^y / (1 + e^y)$$

Trong đó:

- $P$  là khả năng bị béo phì của trẻ;
- $e$  là cơ số của logarit tự nhiên, có giá trị xấp xỉ 2,718;
- $y = \beta_{\text{rs4994 gen ADRB3 đồng trội là CT}} + \beta_{\text{Đặc điểm háu ăn}} + \beta_{\text{Cân nặng mẹ tăng >12kg khi mang thai}} + \beta_{\text{Tốc độ ăn nhanh}} + \beta_{\text{rs9939609}}$

gen *FTO* trội là AT/AA +  $\beta$ Bổ sung ăn dặm trước 6 tháng đầu +  $\beta$ Uống  
sữa\_ăn nhẹ trước khi ngủ đêm - 2,35.

Một số điểm mạnh trong nghiên cứu này là: Thứ nhất, đây là nghiên cứu đầu tiên ở Việt Nam phân tích ảnh hưởng của rs4994 gen *ADRB3*, rs9909609 gen *FTO*, rs12970134 gen *MC4R* đến béo phì ở trẻ mầm non. Thứ hai nghiên cứu có cỡ mẫu lớn (14.720) cung cấp bức tranh toàn cảnh, đánh tin cậy về thực trạng dinh dưỡng của trẻ mầm non Hà Nội. Thứ ba, nghiên cứu này đã phân tích tổng hợp được ảnh hưởng của một số yếu tố gen, dinh dưỡng và hoạt động thể lực đến béo phì ở trẻ tiểu học Hà Nội, đã xác định được vai trò quan trọng của các yếu tố nguy cơ trong việc xây dựng mô hình dự đoán béo phì của trẻ và đã xây dựng được mô hình dự đoán tối ưu đối với béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội.

Tuy nhiên, hạn chế của nghiên cứu là chưa xác định được khẩu phần ăn và mức độ hoạt động thể lực của trẻ, mới chỉ phân tích được 3 SNP thuộc 3 gen ở trẻ em mầm non Hà Nội. Chính vì vậy, trong tương lai cần mở rộng

nghiên cứu trên nhiều đối tượng ở các độ tuổi, khu vực địa lý khác nhau và phân tích nhiều SNP trên nhiều gen hơn cũng như phân tích ảnh hưởng của khẩu phần và hoạt động thể lực đến béo phì. Bên cạnh trực tiếp cân đo nhân trắc và lấy mẫu tế bào niêm mạc má ở từng trẻ, nghiên cứu còn thu thập số liệu qua phiếu câu hỏi tự điền gửi đến phụ huynh và cô giáo. Mặc dù đã điều tra thử bộ câu hỏi, đã tập huấn kĩ càng bộ câu hỏi cho các cô giáo và phụ huynh cũng như gửi lại số điện thoại của các nghiên cứu viên cho các cô giáo và phụ huynh nhưng nghiên cứu cũng có thể những sai sót, tỷ lệ thu lại phiếu thấp hơn cỡ mẫu dự kiến.

## KẾT LUẬN

### ***1. Thực trạng thừa cân, béo phì và một số yếu tố liên quan ở trẻ mầm non Hà Nội***

- Tỷ lệ thừa cân, béo phì tính theo Z-score BMI ở tất cả 14.720 trẻ mầm non Hà Nội (gồm cả trẻ dưới và trên 60 tháng tuổi) là 12,16%. Tỷ lệ thừa cân, béo phì tính theo Z-score cân nặng/chiều cao ở 11.855 trẻ dưới 60 tháng tuổi ở Hà Nội là 7,67%. Tỷ lệ thừa cân, béo phì giảm dần theo các quận Hoàn Kiếm, Hoàng Mai và Đông Anh. Tỷ lệ thừa cân ở quận Hoàn Kiếm, Hoàng Mai, Đông Anh lần lượt là 9,6 %; 7,7% và 5,2%; tỷ lệ béo phì lần lượt là 6,2%; 5,1% và 3,0%.
- Một số yếu tố liên quan đến béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội gồm: háu ăn, ăn theo ý thích, ăn nhanh, uống sữa hoặc ăn nhẹ trước khi đi ngủ, ăn nhiều, và các loại đồ ăn ngọt, thức ăn béo, BMI cha mẹ  $\geq 23$ , stress khi mang thai, ăn bổ sung trước 6 tháng, cai sữa mẹ trước 24 tháng, xem ti vi trên 120 phút/ngày, thời gian thể dục dưới 60 phút/ngày.

### ***2. Kiểu gen một số SNP ở gen ADRB3, FTO, MC4R và phân tích mối tương quan giữa yếu tố môi trường và kiểu gen ảnh hưởng đến béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội***



**(nghiên cứu bệnh chứng với 1062 trẻ)**

- Trong 3 đa hình gen nghiên cứu, đa hình rs4994 gen *ADRB3* và SNP rs9939609 gen *FTO* liên quan đến béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội.
- Các yếu tố liên quan làm tăng nguy cơ béo phì ở trẻ mầm non Hà Nội trong nghiên cứu bệnh chứng gồm: háu ăn, thích ăn đồ béo, trẻ lười vận động, BMI của cha mẹ  $\geq 23$ , cân nặng của mẹ khi mang thai  $\geq 12$ kg, đẻ mổ, cân nặng của trẻ sơ sinh từ 3,5-4kg, ăn bổ sung trước 6 tháng.
- Xây dựng được 2 công thức dự đoán béo phì cho trẻ mầm non bao gồm 1 công thức áp dụng ở cộng đồng (không cần phân tích gen) và 1 công thức áp dụng trong phòng thí nghiệm (có cần phân tích gen).

## **KHUYẾN NGHỊ**

➤ Cần khuyến cáo cho cộng đồng các hành vi có thể dẫn đến thừa cân béo phì ở trẻ như: mẹ bị stress khi mang thai, mẹ tăng cân hơn 12 kg khi mang thai, cho trẻ ăn bổ sung sớm trước 6 tháng, không cho trẻ bú sữa mẹ hoàn toàn 6 tháng đầu, ăn nhanh (dưới 20 phút), ăn nhiều đồ béo, ăn nhiều đồ ngọt, hạn chế thời gian xem tivi (dưới 120 phút mỗi ngày), tăng cường thời gian vui chơi, tham gia các hoạt động tập thể cho trẻ mầm non.

➤ Tiếp tục thực hiện nghiên cứu trên nhiều gen, nhiều SNP khác nhằm xây dựng được mô hình dự đoán béo phì sớm dựa trên phân tích gen ngay ở giai đoạn sớm (sơ sinh, mẫu máu) để đưa ra chế độ dinh dưỡng, hoạt động thể lực phù hợp nhất với mỗi trẻ ngay từ giai đoạn tuổi nhỏ.

➤ Tiếp tục nghiên cứu mở rộng để xác định vai trò của các yếu tố môi trường, di truyền đến béo phì ở các độ tuổi, nhiều khu vực sống khác nhau của người Việt Nam.

➤ Sử dụng 2 công thức dự đoán khả năng béo phì ở trẻ mầm non ở các trường học, gia đình, chương trình tư vấn dinh dưỡng, cơ sở y tế (công thức 1) và các cơ sở có khả năng phân tích gen (công thức 2) để xác định nguy cơ bị béo phì của từng trẻ, từ đó đưa ra lời khuyên về dinh dưỡng cũng như hoạt động thể lực phù hợp với từng trẻ ở giai đoạn sớm khi trẻ đang học mầm non.

## INTRODUCTION

Overweight-obesity is considered a new "pandemic" of the twenty-first century because of the rapid increase and serious consequences on the health and the burden of disease that it causes. Consequences of overweight and obesity in children, especially children under 5 years old, need special attention because it is a long-term threat to the health of adulthood.

According to the World Health Organization (WHO) in 2016, the world has more than 1.9 billion people over 18 years old who are overweight, of which 650 million are obese. Not only in high-income countries but also in low-income and middle-income countries, the rate of overweight and obesity also increases, especially in urban areas. In Vietnam, the overweight-obesity rate among children under 5 years old tends to increase, especially in big cities such as Hanoi and Ho Chi Minh City, where the prevalence of child overweight and obesity the highest in the country.

Overweight-obesity is a multifactorial disease, not only due to lack of science diet (imbalance with body needs) but also related factors (genetic inheritance, decreased physical activity, stress, environmental pollution and social problems) as well as the interactions between genes and the environment.

With the aim of conducting a research on preschool children methodically, with a large enough sample size, representing Hanoi and contributing to provide an updated picture of the current overweight-obesity status and partially answering questions about genetic factors, nutritional habits, how physical activity affects overweight and obesity in preschool children in Hanoi, the thesis "*Study on overweight, obesity status and some factors of genetic, nutritional habits, physical activity among preschool children*" is implemented with the following 2 objectives:

- 1. To assess overweight, obesity status and some related factors in preschool children in Hanoi in 2019.***
- 2. To determine genotypes of some single nucleotide polymorphisms in the ADRB3, FTO, MC4R genes, to analyze the relationship between environmental factors and genotypes with obesity in preschool children in Hanoi in 2019.***

## CHAPTER 1: LITERATURE REVIEW

### 1.2. Epidemiology of overweight-obesity in the world and Vietnam

Obesity is considered to be one of the most serious public health challenges in the twenty-first century, with the number of obese people in 2014 more than twice as high as in 1980. Overweight-obesity is the fifth risk factor of deaths with nearly 2.8 million adults dying each year. Overweight-obesity is not only a public health issue in developed countries but also in developing countries the number of obese people is increasing rapidly, especially in urban areas. It is worrying that the global rise in childhood obesity is at an alarming rate. It is estimated that by 2030, nearly one third of the world's population will be affected by overweight-obesity.

According to the World Health Organization, worldwide obesity rates nearly tripled between 1975 and 2016. In 2016, an estimated 41 million children under 5 were overweight or obese. Overweight-obesity used to be considered a problem for high-income countries, but this situation is increasing in both low-income and middle-income countries, especially in urban areas.

#### 1.2.1. *Epidemiology of overweight-obesity in Vietnam*

In Vietnam, the percentage of overweight-obesity in children doubled from 3.3% to 6.6% in the period 2000-2005 and 6.6% to 12% between 2005 and 2010 and nearly doubled from 12% to 17.5% in the period 2010-2015. Within 15 years, the child overweight rate increased more than 4 times from 3.3% (2000) to 17.5% (2015). In our country, the rate of overweight-obesity in primary school students tends to increase, especially in big cities like Hanoi and Ho Chi Minh City.

### 1.3. Methods of assessing overweight-obesity status in children

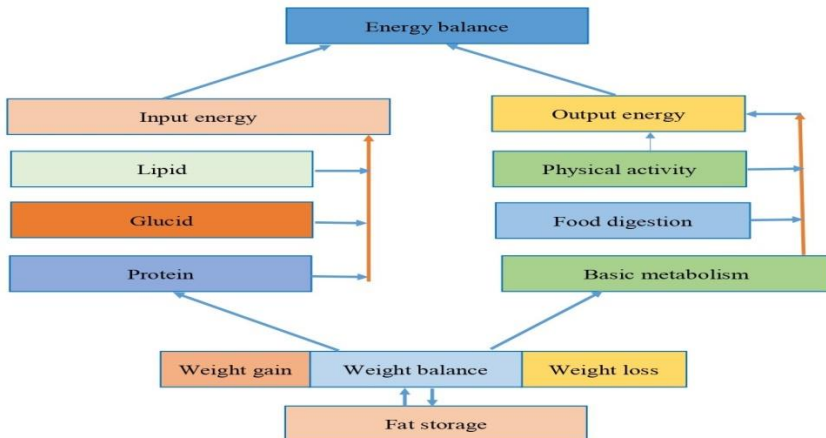
Overweight-obesity assessments are usually based on the following main methods: assessment based on anthropometric indicators; assessed by clinical and biochemical indicators; and diet

### 1.4. Consequences of overweight and obesity in children Hậu quả của TC, BP ở trẻ em

### ***1.4.1. Overweight and obesity increases the risk of diseases and deaths***

- Obesity increases the risk of cardiovascular disease
- Obesity increases the risk of endocrine diseases and metabolic syndrome
- Obesity increases the risk of osteoarthritis
- Obesity increases the risk of digestive diseases
- Obesity and cancer
- Child obesity increases the risk of obesity in adulthood
- Obesity affects socioeconomics
- Obesity affects psychology, ability to work and study

### **1.5. Risks of overweight and obesity in children**



***Figure 1. Cause model and pathogenesis of obesity***

- ***Relationship between nutrition and obesity in children***
  - Diet and eating habits in overweight -obesity children, favorite foods (snacks, soft drinks, sweets), food preparation, meal times, speed of meal
- ***Relationship between physical activity and obesity in children***

- Time of physical activity, time of television watching, games, time of night sleep.

- ***Some other relevance factors of obesity in children***

- Age of overweight-obesity, socio-economic conditions, birth weight, stunting

- ***Relationship between gene factors and obesity***

GWAS studies and meta-analysis have found that many SNPs affect obesity traits and repeat outcomes in many communities in Europe, Asia, and Africa. Fall and Ingelsson recorded SNPs on the genes involved in obesity and obesity traits published from the GWAS study.

According to Zhao and Grant statistics, by 2011, there were 20 genes reported related to obesity in such children: *ADCY5*, *ADRB3*, *BDNF*, *CCNL1*, *ETV5*, *FAIM2*, *FTO*, *GNPDA2*, *KCNJ11*, *KCTD15*, *MC4R*, *MSRA*, *MTCH2*, *NEGR1*, *PFKP*, *PTER*, *SDCCAG8*, *SEC16B*, *SH2B1*, *TFAP2B*, *TMEM18*... This study selected 3 genes, *FTO*, *MC4R*, and *ADRB3* for the first time to perform an analysis of obesity association in preschool children in Hanoi because the strong association of these genes with obesity has been reported. Report from the study of GWAS in children in the world as well as the understanding of the physiological function of these genes.

## CHAPTER 2: METHODOLOGY

### 2.1. Location and duration of the study

\* **Location:** The study was conducted at 36 public preschools representing three typical regions of Hanoi including: Inner urban: Hoan Kiem district (18 schools); Semi-urban: Hoang Mai district (9 schools); Rural: Dong Anh district (9 schools).

\* **Time:** From January, 2018 to June, 2020

### 2.2. Study subjects

- (1) Preschool children, (2) care-givers of preschool children at home, (3) teachers.

### 2.3. Methodology

#### 2.3.1. Study design: 2 stages

- Stage1: Cross-sectional study
- Stage 2: Case control study

#### 2.3.2. Sample size:

\* **Stage 1:** Apply formula to estimate a rate for a population:

Apply a formula:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(p.\varepsilon)^2}$$

In which:

n: minimum sample size

p: overweight-obesity is 0,13 (calculated from a pilot study on 100 Hoan Kiem preschool children, 100 Hoang Mai preschool children and 100 preschool children in Dong Anh district);

$\alpha$  : is a level of statistical significance ( $\alpha = 0.05$  with 95% confidence interval.

$\varepsilon$ : Relative error, which is the desired rate of deviation between the rate obtained from the sample and the population,  $\varepsilon = 0,042$ ;

Z: is the value from the standard distribution,  $Z_{(1-\alpha/2)}^2 = 1,96$  with  $\alpha = 0,05$ .

Substituting the values for the minimum sample size of  $n = 14,574$ , adding 5% does not meet the 15,300 primary school children.

In fact, 16,550 children have been investigated, after excluding the absent children from the time of weighing and taking samples



of cheek mucosa cells; Parents of children, preschool teachers did not answer self-filled questionnaires or incomplete forms. After cleaning data, the study collected 14,720 qualified samples for analysis. In which, there are 14,720 preschool children (4615 children of Hoan Kiem, 4871 children in Hoang Mai and 5234 children in Dong Anh), 14,720 child care providers and 930 teachers raising children in 465 classes (2 teachers in each class).

\* **Stage 2:**

– The sample size in the genetic-environmental interaction model was calculated using Quanto software for control studies (<http://quanto.software.informer.com>) and based on estimated parameters from studies. Previous studies in Vietnam and other Asian peoples, in particular:

– The rate of obesity in children 1-5 years old: 4.5%  
 – Number of SNP to be surveyed: 3  
 – Type I error ( $\alpha$ ): 0.01 with the adjusted 2-sided test hypothesis; sample force is 0.85.

– The rate of alleles of interest (minor alleles) is 0.15-0.3 with the conjugate genetic pattern.

– The rate of objects with interactive environmental factors: 0.2-0.3.

– Main effect of genetics: 1,25; main effect of environment: 1,25; Effects of gene-environment interaction: 3.0-6.0.

– The rate of disease: control is 1: 2, the sample size calculated to round is 320 obese children and 640 normal children. The final results gathered were 354 obese children and 708 normal children.

**2.3.3. Sampling method: Multi-stage sampling**

• **Stage 1: Sampling for Cross sectional study**

\* Screening investigation, selecting subjects for next case-control study.

- To take consent to conduct research from the Education Office of the 3 districts. Based on the actual conditions and to ensure the

minimum sample size as calculated, the study deliberately selected 36 public preschools in Hanoi (18 schools in Hoan Kiem, 9 schools under Hoang Mai and 9 schools belonging to Dong Anh). From the selected schools, take the total number of preschool children from each school.

- The research team sent informed consent forms to participate in the study to parents and preschool teachers, conducted anthropometric measurements for each preschool child at 36 schools. Then send the self-filling form to preschool teachers and preschool parents.

- After 3 weeks of questionnaires sending, the research group to 36 preschools to collect self-filling forms from parents and preschool teachers to check, clean and enter data.

- **Stage 2:** Sampling for case control study

\* After the first stage, the study classified the nutritional status according to WHO 2006 and 2007 standards, as follows:

- Obese children: selecting obese children according to WHO 2006 standards for children under 5 years old and WHO 2007 for children over 5 years old:

+ For children under 5 years old (<60 months old) is selected as obese when present Z-score of weight / height > + 3SD.

+ For children over 5 years old (≥60 months old) is selected as obese when present Z-score BMI / older age > + 2SD.

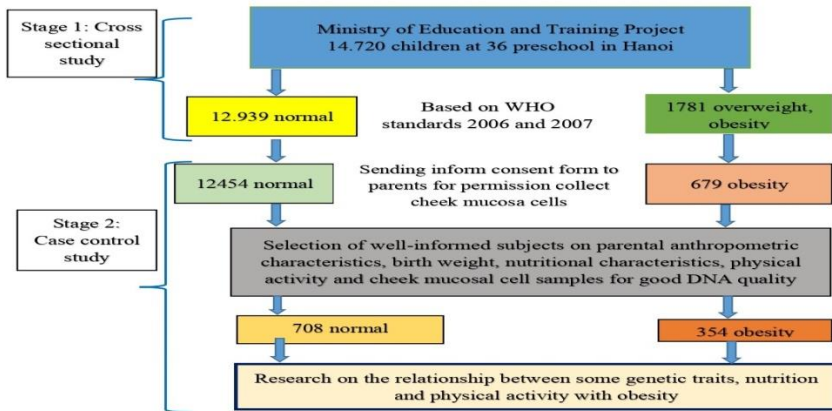
- Normal children:

+ For children under 5 years old: According to WHO 2006, children have normal nutritional status when the Z-score of weight / height is between -2SD to + 2SD, but to exclude children who are near malnourished and undernourished. Near overweight, the study only selected normal children for this study when the weight / height Z-score ranged from -1SD to + 1SD.

+ For children over 5 years old: According to WHO 2007, children have normal nutritional status when the Z-score BMI ranges from -2SD to + 1SD, but to exclude children who are near malnourished or near excess. For weight, the study selected normal children for this study when the BMI Z-score ranged from -1SD to Mean.

\* Research selected 12454 belonging to the group of normal nutritional status (now referred to as normal) and 679

obesity are the subject of case-control studies and are selected for DNA analysis. Next, the study selected the disease group and the control group according to the obesity 1: 2 normal pairing ratio (same age, same sex, same class) to take samples of cheek lining cells for DNA analysis. After subtracting the obese children who missed school or could not get the cheek mucosal cell samples and based on actual conditions, the final study selected 354 obese children and 708 normal children for DNA sample analysis from cheek mucosa cells later.



**Diagram 2.1. Steps of the study**

## 2.3.4. Technique and tools of the research

### 2.3.4.1. Method of measuring standing height

Height is measured with a wooden ruler measuring height (0.1cm accuracy).

### 2.3.4.2. Method of measuring weight.

Weight is measured by Tanita electronic balance with 0.1 kg accuracy, the result is in kg and recorded with an odd number.

### 2.3.4.3. Method of collect cheek mucosa cells

\* Labeling for test tubes

- Write the student code according to the code in the data file, children's class

\* Sampling

- Before taking the sample, must check with the eye to preliminary assess whether the child is

normal or obese is the same as the list of carry-on samples? Check the children's name again to see if it matches the name on the bring-along list?

- Sampling according to the list of 1 obesity: 2 normal (control), in case the control group is absent from school, compensate with the backup listed in the list (number 1 is obesity, number 2 controls - normal; number 3 prophylaxis)

- Let children rinse their mouth with clean water 10 minutes before sampling

- Use 1 cotton swab to take samples for 2 parts which inside the mouth, each cheek wipes 30-50 times.

- Then put the sampled cotton swab into test tubes, store in a cold container to store the sample and bring immediately to Labo Center of Hanoi Medical

University for DNA extraction.

#### 2.3.4.6. *Method to extract DNA from cheek mucosa cells*

- Develop protocol to extract DNA from cheek mucosa cells and perform at Labo Center of Hanoi Medical University to extract DNA.

#### 2.3.4.7. *Method to determine genotype of Single Nucleotide Polymorphism*

- This doctoral thesis apply method Allele Specific - Polymerase Chain Reaction (AS-PCR) to determine SNP rs1297034 of *MC4R* gene and Method of Restriction fragment length polymorphism – PCR to determine SNP rs9939609 of FTO gene and rs4994 of ADRB3 gene.

### 2.3.5. *Study materials*

2.3.5.1. *Study equipments*: at the Centre Laboratory of Preventive medicine and Public health Institute- Hanoi Medical University.

#### 2.3.5.2. *Chemicals*

Some chemicals used in the topic include:

- Chemicals for DNA extraction: Winzard ® Genomic DNA

Purification Kit (Promega Corporation, USA).

- Chemicals used to PCR: deionized water (Fermentas, USA), DreamTaq Green PCR Master Mix (2X) (Fermentas, USA), primer (Fermentas, USA).

- Chemicals for incubation of restriction enzymes: deionized water, restriction enzyme and corresponding buffer solution (Fermentas, USA).

- Chemicals for electrophoresis: agarose, buffer TBE (Fermentas, USA), redsafe (Intron, Korea), marker  $\Phi$ X174 DNA / HaeIII (Promega, USA), distilled water.

#### **2.4. Methods and assessment criteria for overweight-obesity by anthropometric indicators**

*Evaluation method of overweight-obesity by anthropometric indicators:*

Based on WHO standards in 2006 with Z-score of weight / height for children under 5 years old and WHO standards in 2007 with Z-score BMI / age for children over 5 years, specifically:

- + For children under 5 years old: overweight when having Z-score weight / height  $> + 2SD$ ; obesity with weight / height Z-score  $> + 3SD$ .

- + For children over 5 years old: overweight when having Z-score BMI/age  $> + 1SD$ ; obesity with a BMI / age  $> + 2SD$ .

#### **2.5. Ethical considerations.**

- This study uses a part of data in the research project at the Ministry of Education and Training level “Building a predictive model of obesity risk in preschool children based on some genetic genes, nutritional habits and physical activity ”. The study was approved by the Ethical Council in Biomedical Research of Hanoi Medical University No. 03NCS17 / HMU IRB dated February 8, 2018.

### CHAPTER 3: RESULTS

#### 3.1. Status of overweight-obesity and some relevance factors of preschool children in Hanoi

*Table 3. 5. Distribution of overweight-obesity by age and sex of subjects*

Cháiteristics		Hoan Kiem (n.%)		Hoang Mai (n.%)		Dong Anh (n.%)		Total (n,%)		p(1, 3,5) †	p(2, 4,6) †
		Over weight (1)	Obe sity (2)	Over weight (3)	Obe sity (4)	Over weight (5)	Obe sity (6)	Over weight	Obe sity		
Age of months	24-35.9	39 (4.7)	25 (3.0)	16 (4.5)	4 (1.1)	39 (4.1)	11 (1.2)	94 (4.4)	40 (1.9)	<0.01	<0.05
	36-47.9	60 (6.1)	32 (3.3)	43 (3.7)	25 (2.1)	48 (3.4)	18 (1.3)	151 (4.2)	75 (2.1)		
	48-59.9	179 (9.4)	74 (3.9)	135 (6.1)	83 (3.7)	85 (4.3)	48 (2.4)	399 (6.5)	205 (3.3)		
	60-72	172 (19.0)	147 (16.5)	182 (16.3)	134 (12)	104 (12.4)	78 (9.3)	458 (16.0)	359 (12.5)		
Sex	Male	281 (11.5)	205 (8.4)	218 (8.7)	166 (6.6)	158 (5.6)	112 (4.0)	657 (8.5)	482 (6.2)	0.28	0.27
	Female	169 (7.8)	73 (3.4)	158 (6.7)	80 (3.4)	118 (4.9)	43 (1.8)	445 (6.4)	196 (2.8)		
<b>Total</b>		<b>450 (9.6)</b>	<b>278 (6.2)</b>	<b>376 (7.7)</b>	<b>246 (5.1)</b>	<b>276 (5.2)</b>	<b>155 (3.0)</b>	<b>1102 (7.5)</b>	<b>679 (4.6)</b>		

†  $\chi^2$  test

Generally, in all 3 districts, children were overweight (1102 children accounted for 7.5% of the total number of children) more than the number of obese children (679 children accounted for 4.6% of the total number of children). Among these preschool children, the higher the age group, the higher the percentage of overweight-obesity. If calculating in each district, children in Hoan Kiem district had the highest percentage of Overweight-obesity,

accounting for 9.6 and 6.2%, respectively; Children in Dong Anh district had the lowest Overweight-obesity rates, at 5.2 and 3.0, respectively.

### 3.2. Genotypes of some SNPs of *ADRB3*, *FTO*, *MC4R* genes and analyzing some environmental risk factors and genotypes affecting obesity in preschool children in Hanoi.

**Table 3. 6. Characteristics of preschool children in normal and obesity group in case-control study**

Charisteristics		Normal group (n = 708)	Obesity group (n = 354)	p
Age group	24-35.9	40	20	0.68*
	36-47.9	70	35	
	48-59.9	248	124	
	≥60	350	175	
	Total	708	354	
Sex	Male	532	266	1
	Female	176	88	
Weight (kg)	Male	17.8 ± 2.9	26.2 ± 4.0	<0.01**
	Female	17.1 ± 2.8	25.2 ± 3.6	
Height (cm)	Male	107.0 ± 7.0	110.8 ± 7.7	<0.01**
	Female	105.6 ± 7.7	108.2 ± 8.5	
	Male	-0.2 ± 1.0	2.2 ± 0.8	
Z-score CN/CC	Female	0.2 ± 1.2	3.8 ± 0.6	<0.01**
	Male	0.01 ± 0.9	3.6 ± 0.5	
Z-score BMI	Female	0.08 ± 1.1	3.5 ± 0.9	<0.01**
	Male	-0,11 ± 0,9	3,2 ± 0,9	

\*  $\chi^2$  test; \*\* t test

The mean weight for boys and girls in the normal group (control group) was 17.8 kg and 17.1 kg, respectively, while in the obese group (disease group) it was 26.2 kg and 25.2 kg. kg, the difference was statistically significant with  $p < 0.01$ . The average height of boys in the normal group is 107 cm, in the obese group it is 110.8 cm. The height of children in the normal group was 105.6 cm and in the obese group was 108.2 cm ( $p < 0.01$ ). Weight-for-height Z-score for children under 5 years of age and Z-score BMI for all boys and girls in the obese group were significantly larger than those in the normal group ( $p < 0.01$ ).

- **Charisteristics of genotypes and alleles of SNP *FTO* rs9939609, *MC4R* rs12970134, *ADRB3*rs4994 in case-control study.**

**Table 3.7. Rate of genotypes and allele SNP *FTO* rs9939609, *MC4R* rs1297013, *ADRB3*rs4994 in case-control study**

SNP	Normal group	Obesity group	p	
<i>ADRB3</i> rs4994	<b>Genotypes</b>		<0.01*	
	CC	14 (2.0)		15 (4.2)
	CT	139 (19.6)		86 (24.3)
	TT	555 (78.4)	253 (71.5)	
	<b>Allele</b>		<0.05	
	C	167		116
	T	1249		592
p-HWE	0.15	<b>0.049</b>		
<i>FTO</i> rs9939609	<b>Genotypes</b>		0.11*	
	AA	30 (4.2)		16 (4.5)
	AT	235 (33.2)		140 (39.6)
	TT	443 (62.6)	198 (56.0)	



	Allele			0.17
	A	295	172	
	T	1121	536	
	p-HWE	1	0.19	
MC4R rs12970134	Genotypes			0.55*
	AA	35 (4.9)	23 (6.5)	
	AG	209 (29.5)	106 (29.9)	
	GG	464 (65.6)	225 (63.6)	
	Allele			0.57
	A	279	152	
	G	1137	556	
	p-HWE	0.075	0.04	

\*  $\chi^2$  test, \*\* t test

In SNP rs4994 ADRB3 gene, in both normal and obese groups, the TT genotype rate was the largest, followed by CT genotype and the smallest was CC genotype. There are differences in genotype rates in the two study subjects ( $p = 0.016$ ), in which the normal group had a higher rate of homozygous genotype than the obese group (78.4% compared to 71.5%) and the rate of two genotypes CC and CT in the average group are typically lower in the obese group (2.0% vs 4.2% and 19.6% vs 24.3%, respectively). there were differences in allele frequencies in normal and obese groups ( $p = 0.036$ ).

In 2 SNP rs9939609 gene FTO, rs12970134 gene MC4R, there was no statistically significant difference between the genotype rate and allele frequency between normal and obese groups. The low frequency allele with SNP rs9939609 is the A allele, with SNP rs12970134 being the A allele.

- **Relationship between some environmental factors and obesity in case-control study**  
**Table 3.8. Some maternal & family factors and obesity in case control study (single variable analysis)**

Characteristics		Normal (n, %)	Obesity (n.%)	OR (95%CI)
Parental's BMI	Both parent's BMI < 23	413 (58.3)	103 (29.1)	1
	Father of mother's BMI $\geq$ 23	232 (32.8)	200 (56.5)	3.5 (2.6-4.7)
	Both parent's BMI $\geq$ 23	63 (8.9)	51 (14.4)	3.2 (2.1-5.0)
Weight gain during pregnancy (kg)	10-12	168 (23.7)	60 (16.9)	1
	<10	112 (15.8)	37 (10.5)	0.93 (0.58-1.49)
	$\geq$ 12	428 (60.5)	257 (72.5)	1.49 (1.2-2.35)
Pregnancy's stress	No	578 (81.6)	299 (84.5)	1
	Yes	130 (18.4)	55 (15.5)	0.82 (0.58-1.16)
Delivery mode	Normal	478 (67.5)	211 (59.6)	1
	Caesarean	230 (32.5)	143 (40.4)	1.41 (1.08-1.84)
Birth weight	2.500 – 3.500	558 (78.8)	257 (72.6)	1

	< 2.500	16 (2.3)	5 (1.4)	0.68 (0.25-1.87)
	3.500 - 4.000	95 (13.4)	63 (17.8)	1.44 (1.01-2.05)
	≥ 4.000	39 (5.5)	29 (8.2)	2.05 (0.98-2.68)
Have breast-feeding	Yes	665 (93.9)	328 (92.7)	1
	No	43 (6.1)	26 (7.3)	1.23 (0.74-2.03)
Formular milk before 6 months	No	161 (22.7)	71 (20.1)	1
	Yes	547 (77.3)	283 (79.9)	1.17 (0.86-1.61)
Time of supplement foods	≥ 6 months	521 (73.6)	198 (55.9)	1
	<6 months	187 (26.4)	156 (44.1)	2.2 (1.67-2.88)
Time of weaning	≥ 24 months	83 (11.7)	35 (9.9)	1
	<24 months	625 (88.3)	319 (90.1)	1.21 (0.8-1.83)

Children who has 1 in 2 parents or both parents with BMI  $\geq 23$  had a 3.5 and 3.2 times greater risk of obesity than children whose parents had BMI  $<23$ . Children whose mothers gained more than 12 kg during pregnancy were 1.49 times more likely to be obese than babies whose mothers gained 10-12 kg of weight during pregnancy ( $p = 0.002$ ). C-section babies have a 1.4 times higher risk of obesity than normal babies (95% CI,  $p: 1.08-1.84$ ). Babies with a birth weight between 3500 and 4000 grams have a 1.44 times higher risk of obesity than babies with a birth weight between 2500 and 3500 grams. Children who started supplementation before 6 months had a 2.2 times higher risk of obesity compared to children who started supplementing after 6 months ( $p < 0.01$ ).

- **Total effects of genetic and environmental factors to obesity of preschool children in Hanoi**

**Bảng 3.5. Total effects of genetic and environmental factors to obesity of preschool children in Hanoi (multivariate analysis)**

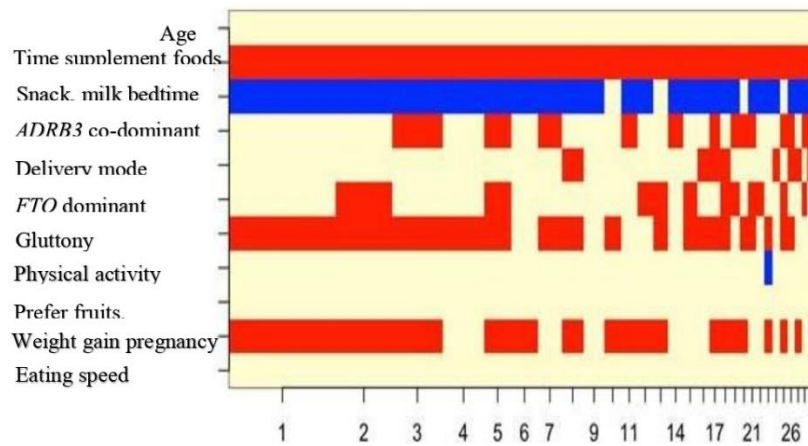
Risk factors	$\beta \pm SE$	$p^*$
<b>Mother's weight gain during pregnancy</b>		
10-12 kg	0	
<10 kg	0.14 $\pm$ 0.27	0.60
>12 kg	0.61 $\pm$ 0.19	<0.01
<b>Time of supplement food</b>		
$\geq 6$ months	0	
<6 months	0.76 $\pm$ 0.16	<0.01
<i>Normal</i>	0	
<i>Gluttony</i>	1.52 $\pm$ 0.18	<0.01
<i>Anorexic</i>	(-2.10 $\pm$ 0.62)	<0.01
<b>Speed of eating</b>		
<i>Normal(20-40 minutes)</i>	0	
<i>Fast (&gt;40 minutes)</i>	0.45 $\pm$ 0.20	0.02
<i>Slow (&lt;20 minutes)</i>	(-0.45 $\pm$ 0.37)	0.22
<b>Have milk, snack before bedtime</b>		
No	0	
Yes	0.48 $\pm$ 0.17	<0.01
<b>Prefer vegetables, fruits</b>		
No	0	
Yes	(-0.28 $\pm$ 0.16)	0.04
<b>Duration of physical activity</b>		
60-120 minutes	0	
>120 minutes	(-0.39 $\pm$ 0.21)	<0.05
<b>rs4994 of ADRB3 co-dominant</b>		
<i>TT</i>	0	
<i>CT</i>	0.16 $\pm$ 0.15	0.36
<i>CC</i>	1.00 $\pm$ 0.43	0.02
<b>rs9939609 of FTO dominant</b>		
<i>TT</i>	0	
<i>AT+AA</i>	0.30 $\pm$ 0.15	<0.05
<i>Constants</i>	-1.59 $\pm$ 0.71	<0.05

$p^*$  from multi-variate logistics analysis

When analyzing the synthesis of genetic and environmental factors, there are many factors affecting obesity such as mother's weight gain more than 12 kg, supplementation before 6 months, gluttony, fast food speed, drinking milk or snack before bedtime, rs4994 co-dominant ADRB3 gene, rs9939609 dominant FTO gene

- **Model optimally predicts obesity of preschool children in Hanoi.**

3.3.3.1. The optimal model when using the method BMA (Bayesian Model Averaging)



**Figure 3.1. Model predicting obesity of preschool children in Hanoi when using BMA method**

Model 1 includes 4 factors: the time to eat solids, drink milk or a snack before bed, the characteristics of gluttonous food, the mother's weight increases during pregnancy. In Model 5, in addition to 4 factors similar to model 1, there are 2 more factors, rs4994 of the co-dominant *ADRB3* gene, and rs9939609 of the dominant *FTO* gene.

## CHAPTER 4: DISCUSSION

### 4.1. Overweight-obesity status and some relevance factors of preschool children in Hanoi.

The anthropometric indicators in children such as weight, height, BMI, and body fat percentage vary with age and sex. In this study, there are both children under 60 months old and over 60 months old, so this study applies the method of determining the nutritional status of children according to WHO 2006 and WHO 2007 standards based on 2 indicators: Z-score weight / height for children under 60 months old and Z-score BMI for children over 60 months old

The results in this dissertation show that preschool children in all 3 districts have normal nutritional status at approximately 89%. Hoan Kiem district has the highest rate of overweight and obesity children (15.8%) among the three districts and Dong Anh district has the lowest rate of overweight and obesity (8.2%). This can be explained by the fact that Hoan Kiem district is the central district of Hanoi city with developed economic conditions, so children have better nutritional care conditions than children in other districts. Besides, in Hoan Kiem, there is a small area, a large population, the classes for preschool children are very small, cramped, the areas for children to play and participate in physical activities are less. compared to Hoang Mai district and Dong Anh district. Therefore, it is the well-developed socio-economic factor and limited space for physical activity that may be a risk factor for an increase in the rate of overweight and obesity in Hoan Kiem compared to the other two districts. again.

In addition to the high rate of overweight and obesity among preschool children, Hanoi still has a double burden of nutrition when the malnutrition rate is still about 3.3% and especially the percentage of overweight-obesity in children under 60. Months of age in this study accounted for 7.7% while this rate in children over 60 months old was 12.2%. Compared to the results of a nationwide survey in 2017 by the National Institute of Nutrition, Hanoi in 2018 had a significant decrease in the rate of preschool children malnourished (only 3.3% compared to the rate of 13.4). % in 2017 nationwide), while the rate of overweight and fat is significantly higher (12.16% compared to 7.6% nationally). However, compared with the survey results of other studies, It shows that the rate of malnourished children in this study is lower than Nam Hong commune, Dong Anh district, Hanoi in 2019 (4.2%) and lower than rural children Thanh Hoa (14.8%), Phu Tho (17.1). In contrast, the rates of Overweight-obesity children were lower than those in the inner city of Hanoi (11.7%) and significantly higher than those in rural Thanh Hoa, Phu Tho (0.9% -3, 3%).

### 4.2. Characteristics of genotypes and allele of *FTO* rs9939609, *MC4R* rs12970134, *ADRB3* rs4994 of preschool children in case control study.

The study on 1062 children (354 obese children and 708 normal children) with 3 SNPs including rs 4994 of *ADRB3* gene, rs9939609 of *FTO* gene and rs 12970134 of *MC4R* gene did not show any significant difference. statistical significance related to anthropometric characteristics in both the control group and the control group. Only the weight characteristics and weight / age Z-score of SNP rs4994 in *ADRB3* gene differed statistically with  $p < 0.05$ . Children with CC genotype in the *ADRB3* gene tended to have the highest body weight and the Z-score for weight for age was the highest.

• **Relationship of 3 SNPs in 3 genes and obesity status of preschool children in case-control study.**

➤ ***ADRB3* gene:** The gene *ADRB3* ( $\beta$ -3 adrenergic receptor), expressed mainly in adipose tissue, is involved in the regulation of lipolysis, thermogenesis, and free fatty acid transport and is considered to be one of the key factors of Energy balance systems in humans. In this

study, in 3 dominant, co-dominant and recessive genetic models, SNP rs 4994 on *ADRB3* gene affects obesity. There was a difference in weight and weight / age Z-score of 3 genotypes groups of SNP rs 4994 on *ADRB3* gene between normal group and obese group ( $p < 0.05$ ).

➤ **FTO gene:** The FTO gene has been reported in association with infant weight, BMI, and obesity in children. This study showed the effect of SNP rs9939609 in all 3 genetic models dominant, co-dominant and super-dominant with a risk of obesity more than 1.3 times and  $p < 0.05$  in all 3 genetic models.

➤ **MC4R gene:** MC4R gene is located on chromosome number 18, at position 18q22, has size 1438 kb and consists of only 1 exon. The MC4R protein plays an important role in the regulation of energy balance because it is the receptor of the anorexic neuropeptide  $\alpha$ MSH in the hypothalamus. This study did not detect the effect of SNP rs12970134 on obesity among primary school children in Hanoi in all hypothetical genetic models.

#### 4.3.3. Models predicting obesity of preschool children in case-control study of Hanoi.

In order to build a predictive model, it is necessary to analyze the effects of all presented risk factors related to nutrition, physical activity and genes in the disease and control groups of this study at the same time. Stepwise method was used to determine the probability that each risk factor was included in the models predicting obesity in preschool children in Hanoi. For the effects of the SNPs studied, the genetic pattern for each SNP was selected based on the lowest BIC (Bayesian Information Criterion) index, the largest  $r^2$ .

The subject of the thesis research is preschool children, this is the age at which the child begins to move through a new stage, which is very important for physical and mental development. Therefore, family care factors such as feeding milk or a snack before bed will increase the risk of obesity, maternal weight increase during pregnancy complementary food early. On the other hand, at this age, children do not have a high sense of how to adjust their diet to science or to suit their appearance, so they often eat according to their needs and personality. It is for this reason that the characteristic "gluttonous or anorexic" greatly determines the child's daily food intake and is a highly probable feature.

To choose predictive models that can be applied in practice, this research chooses 3 criteria: efficiency, practical significance, least influencing factors. Therefore, based on predictive models in the world<sup>2</sup> and Vietnam this study will build two formulas to predict obesity ability of preschool children in Hanoi based on 4 environmental factors and *FTO* gene, the *ADRB3* gene of this study.

• **Formula 1: Formula for predicting obesity in the community (No need for genetic analysis)**

##### Formula 1:

$$P = e^y / (1 + e^y)$$

In which:

- $P$  is the child's ability to suffer from obesity;
- $e$  is the base of the natural logarithm, with approximate value 2,718;
- $y = \beta_{\text{Gluttony}} + \beta_{\text{mother weight gain >12kg during pregnancy}} + \beta_{\text{Supplement foods before 6 months}} + \beta_{\text{Formular milk, snack before bedtime}} - 2.08$ .

• **Formula 2: Formula for predicting obesity in the Laboratory ( need for genetic analysis)**

##### Formula 2:

$$P = e^y / (1 + e^y)$$

In which:

- $P$  is the child's ability to suffer from obesity;
- $e$  is the base of the natural logarithm, with approximate value 2,718;
- $y = \beta_{rs4994}$  of co-dominant *ADRB3* is CT +  $\beta_{rs9939609}$  of dominant *FTO* is AT/AA +  $\beta_{Gluttony}$  +  $\beta_{mother\ weight\ gain > 12kg\ during\ pregnancy}$  +  $\beta_{Supplement\ foods\ before\ 6\ months}$  +  $\beta_{Formular\ milk,\ snack\ before\ bedtime}$  - 2,35.

Some strong points in this study are: Firstly, this is the first study in Vietnam to analyze the effect of *ADRB3* rs4994, *FTO* rs9909609, *MC4R* rs12970134 on obesity in preschool children. Second, the study has a large sample size (14,720), providing a comprehensive and reliable assessment of the nutritional status of preschool children in Hanoi. Third, this study has analyzed the effect of some genetic factors, nutrition and physical activity on obesity in primary school children in Hanoi, has identified the important roles of these factors. Risks in building a child obesity prediction model and an optimal predictive model for obesity in preschool children in Hanoi has been built.

However, the limitations of the study are that the diet and physical activity level of the children have not been determined yet, only 3 SNPs belonging to 3 genes were analyzed in Hanoi preschool children. Therefore, in the future, it is necessary to expand research on many subjects of different ages and geographical areas and analyze more SNPs on more genes as well as analyze the effects of diet and physical activity. to obesity. In addition to directly weighing anthropometric measurements and sampling cheek mucosa cells in each child, the study also collected data through self-filled questionnaires sent to parents and teachers. Although the questionnaire has been investigated, the questionnaire has been thoroughly trained for teachers and parents as well as sent back the phone numbers of researchers to teachers and parents, but the study is also possible. The errors, the return rate of the questionnaire were lower than the expected sample size.

## CONCLUSIONS

### **1. Overweight, obesity status and some related factors of preschool children in Hanoi**

- The rate of overweight and obesity calculated by Z-score BMI in all 14,720 preschool children in Hanoi (including children under and over 60 months old) is 12.16%. The rate of overweight and obesity calculated by weight / height Z-score in 11,855 children under 60 months old in Hanoi was 7.67%. The rates of overweight and obesity decreased gradually according to Hoan Kiem, Hoang Mai and Dong Anh districts. The overweight rates in Hoan Kiem, Hoang Mai and Dong Anh districts were 9.6%, respectively; 7.7% and 5.2%; the obesity rate is 6.2% respectively; 5.1% and 3.0%.
- Some factors related to obesity in preschool children in Hanoi include: gluttony, eating as you like, eating fast, drinking milk or a snack before bed, eating a lot, and sweets and foods Fat eating, parent BMI  $\geq 23$ , stress during pregnancy, complementary meals before 6 months, weaning before 24 months, watching TV over 120 minutes / day, exercise time less than 60 minutes / day.

### **2. Genotypes of some SNPs on *ADRB3*, *FTO*, *MC4R* genes; correlation analysis between environmental factors and genotypes affecting obesity in preschool children in Hanoi (case-control study with 1062 children).**

- Among the 3 studied SNPs, rs4994 of *ADRB3* gene and SNP rs9939609 of *FTO* gene related to obesity in preschool children in Hanoi.
- The related factors that increase the risk of obesity in preschool children in Hanoi in a control study include: gluttony, prefer fatty foods, inactive children, parents' BMI  $\geq 23$ , mother's weight gain  $\geq 12$ kg pregnancy, cesarean section, infant weight 3.5-4kg, supplemental food before 6 months.
- Developed 2 formula for predicting obesity for preschool children, including 1 formula applied in the community (without genetic analysis) and 1 formula applied in the laboratory (with genetic analysis required).

## RECOMEMDATION

➤ It is necessary to recommend to the community behaviors that can lead to overweight and obesity in children such as: mothers under stress during pregnancy, mothers gaining more than 12 kg of weight during pregnancy, feeding children early before 6 months, no exclusive breastfeeding for the first 6 months, eating fast (less than 20 minutes), eating a lot of fatty foods, eating a lot of sweets, limiting TV viewing time (less than 120 minutes per day), increasing play time family activities for preschool children.

➤ Continuing to carry out research on many genes, many other SNPs to build early obesity prediction models based on genetic analysis at an early stage (neonatal, preschool) to provide nutrition, Physical activity is best for each child from a young age.

➤ Continuing to do extensive research to determine the role of genetic and environmental factors in obesity at different ages and living areas of the Vietnamese people.

➤ Using 2 formulas to predict the likelihood of obesity in preschool children in schools, families, nutrition counseling programs, health care facilities (formula 1) and facilities capable of genetic analysis (formula 2) to determine the obesity risk of each child, thereby giving advice on nutrition and physical activity suitable for each child at an early stage when the child is in preschool.