

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



LÊ QUANG TOÀN

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ  
25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG VỚI KHÁNG  
INSULIN VÀ HIỆU QUẢ BỔ SUNG VITAMIN D ĐỐI VỚI  
KHÁNG INSULIN TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2016

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

**LÊ QUANG TOÀN**

**NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ  
25-HYDROXYVITAMIN D HUYẾT TƯƠNG VỚI KHÁNG  
INSULIN VÀ HIỆU QUẢ BỔ SUNG VITAMIN D ĐỐI VỚI  
KHÁNG INSULIN TRONG ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ**

Chuyên ngành: Nội tiết

Mã số: 62720145

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Đỗ Trung Quân
2. TS. Nguyễn Văn Tiến

**HÀ NỘI – 2016**

## MỤC LỤC

LỜI CẢM ƠN

LỜI CAM ĐOAN

DANH MỤC CÁC BẢNG

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

DANH MỤC CÁC HÌNH

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ĐẶT VẤN ĐỀ .....	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....	4
1.1. Tổng quan về vitamin D .....	4
1.1.1. Bản chất hóa học và chuyển hóa của vitamin D .....	4
1.1.1.1. Bản chất hóa học và nguồn cung cấp vitamin D .....	4
1.1.1.2. Chuyển hóa vitamin D .....	4
1.1.2. Cơ chế hoạt động và vai trò sinh lý của vitamin D .....	5
1.1.2.1. Cơ chế hoạt động của vitamin D .....	5
1.1.2.2. Vai trò sinh lý của vitamin D .....	5
1.1.3. Đánh giá tình trạng vitamin D .....	6
1.1.4. Thiếu vitamin D .....	8
1.1.4.1. Nguyên nhân của thiếu vitamin D .....	8
1.1.4.2. Liên quan của thiếu vitamin D với các bệnh lý .....	8
1.1.4.3. Tình hình thiếu vitamin D trên thế giới và Việt Nam .....	9
1.1.5. Khuyến cáo về bổ sung vitamin D, điều trị và dự phòng thiếu vitamin D .	10
1.2. Đái tháo đường thai kỳ và kháng insulin .....	11
1.2.1. Định nghĩa và chẩn đoán ĐTĐ đường thai kỳ .....	11
1.2.1.1. Định nghĩa ĐTĐ thai kỳ	
1.2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ .....	12
1.2.1.3. Sàng lọc ĐTĐ trong thai kỳ và sau đẻ .....	14
1.2.2. Các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ thai kỳ .....	14
1.2.3. Kháng insulin trong ĐTĐ thai kỳ .....	15
1.2.3.1. Vai trò và cơ chế hoạt động của insulin trong chuyển hóa .....	15
1.2.3.2. Khái niệm kháng insulin .....	16

1.2.3.3. Các nguyên nhân kháng kháng insulin .....	16
1.2.3.4. Kháng insulin tại các mô nhạy cảm với insulin .....	17
1.2.3.5. Các nguyên nhân mắc phải gây kháng insulin .....	18
1.2.3.6. Kháng insulin trong thai nghén và ĐTĐ thai kỳ .....	19
1.2.3.7. Các yếu tố gây kháng insulin trong thai nghén bình thường và ĐTĐ thai kỳ .....	20
1.2.4.8. Các cơ chế phân tử của kháng insulin trong thai nghén và ĐTĐ thai kỳ .....	21
1.2.4. Các phương pháp đánh giá độ nhạy/kháng insulin .....	22
1.2.4.1. Đánh giá trực tiếp độ nhạy/kháng insulin .....	22
1.2.4.2. Đánh giá gián tiếp độ nhạy/kháng insulin .....	22
1.2.4.3. Các chỉ số thay thế được xây dựng ở trạng thái ổn định lúc đói .....	23
1.2.4.4. Các chỉ số thay thế được xây dựng trên các test động .....	26
1.2.5. Điều trị ĐTĐ thai kỳ .....	26
1.2.5.1. Mục tiêu điều trị .....	26
1.2.5.2. Điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập.....	26
1.2.5.3. Điều trị bằng thuốc .....	27
1.3. Cơ chế tác động của vitamin D lên kháng insulin .....	27
1.3.1. Tác động của vitamin D làm tăng biểu lộ thụ thể insulin .....	27
1.3.2. Tác động của vitamin D kích thích tổng hợp PPAR $\delta$ .....	29
1.3.3. Tác động của vitamin D điều hòa cân bằng nội môi calci và PTH .....	29
1.3.4. Tác động của vitamin D ức chế tổng hợp các cytokin viêm .....	29
1.3.5. Tác động của vitamin D ức chế hệ renin-angiotensin .....	30
1.4. Các nghiên cứu về vitamin D và kháng insulin trong ĐTĐ thai kỳ .....	30
1.4.1. Nghiên cứu về liên quan giữa kháng insulin và vitamin D ở phụ nữ mang thai .....	30
1.4.2. Nghiên cứu về hiệu quả của bổ sung vitamin D lên tình trạng vitamin D ở phụ nữ mang thai .....	32
1.4.3. Nghiên cứu về hiệu quả bổ sung vitamin lên kháng insulin ở người không mang thai .....	33
1.4.4. Nghiên cứu về hiệu quả bổ sung vitamin lên kháng insulin ở phụ nữ mang thai .....	34

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	39
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn .....	39
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	40
2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu .....	41
2.3. Thiết kế nghiên cứu .....	41
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	41
2.5. Tiến hành nghiên cứu .....	44
2.5.1. Chọn mẫu và đánh giá ban đầu .....	44
2.5.2. Can thiệp bổ sung vitamin D .....	44
2.5.3. Các số liệu thu thập tại các lần khám .....	45
2.5.4. Điều trị ĐTĐTK và thiếu vitamin D .....	47
2.6. Phương pháp thu thập số liệu .....	47
2.7. Các tiêu chuẩn chẩn đoán và đánh giá .....	49
2.8. Các biến số nghiên cứu .....	51
2.9. Xử lý và phân tích số liệu .....	51
2.10. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	54
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....	55
3.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu .....	55
3.1.1. Các đặc điểm chung .....	55
3.1.2. Đặc điểm về hóa sinh .....	57
3.2. Tình trạng vitamin D và một số yếu tố liên quan .....	58
3.3. Kháng insulin và một số yếu tố liên quan .....	61
3.4. Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin .....	65
3.4.1. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D HT với kháng insulin ..	65
3.4.2. Liên quan giữa tình trạng vitamin D với kháng insulin .....	67
3.5. Hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin .....	69
3.5.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu trước bổ sung vitamin D .....	69
3.5.2. Tuần thai, thời gian dùng vitamin D, cân nặng và BMI của thai phụ tại các lần khám .....	72
3.5.3. Thay đổi về vitamin D sau bổ sung vitamin D .....	73
3.5.4. Điều trị ĐTĐ thai kỳ .....	74

3.5.5. Thay đổi về glucose máu và HbA1c sau bổ sung vitamin D .....	75
3.5.6. Thay đổi về insulin, C-peptid HT lúc đói và các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung vitamin D.....	76
3.5.7. Thay đổi nồng độ calci huyết tương sau bổ sung vitamin D .....	79
Chương 4. BÀN LUẬN .....	81
4.1. Đối tượng nghiên cứu và một số đặc điểm .....	81
4.1.1. Lựa chọn đối tượng nghiên cứu .....	81
4.1.2. Tuần thai .....	82
4.1.3. Tăng cân và thể trạng từ khi mang thai .....	82
4.2. Tình trạng vitamin D và một số yếu tố liên quan .....	83
4.2.1. Tỷ lệ thiếu vitamin D .....	83
4.2.2. Nồng độ 25(OH)D huyết tương và một số yếu tố liên quan .....	84
4.3. Kháng insulin và một số yếu tố liên quan .....	86
4.3.1. Tình trạng kháng insulin .....	86
4.3.2. Liên quan giữa kháng insulin và một số yếu tố .....	88
4.4. Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin, glucose máu và ĐTĐTK .....	90
4.4.1. Phân tích số liệu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D HT với kháng insulin .....	90
4.4.2. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin .....	91
4.4.3. Liên quan giữa tình trạng vitamin D với kháng insulin .....	94
4.4.4. Liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với glucose máu .....	98
4.5.2. Liên quan giữa tình trạng vitamin D với ĐTĐTK .....	99
4.5. Hiệu quả bổ sung vitamin D lên kháng insulin .....	100
4.5.1. Đối tượng và thiết kế nghiên cứu .....	100
4.5.2. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu trước can thiệp.....	102
4.5.3. Tuần thai, thời gian dùng vitamin D, cân nặng và BMI của thai phụ tại các lần khám .....	103
4.5.4. Thay đổi về vitamin D sau bổ sung vitamin D .....	104
4.5.5. Điều trị ĐTĐ thai kỳ .....	107
4.5.6. Thay đổi về glucose máu và HbA1c, insulin và C-peptid HT lúc đói,	

các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung vitamin D .....	107
4.6.7. Nồng độ calci toàn phần và calci ion HT sau bổ sung vitamin D .....	113
KẾT LUẬN .....	115
KIẾN NGHỊ .....	117
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

## LỜI CẢM ƠN

Để hoàn thành luận án này, tôi đã nhận được sự ủng hộ, giúp đỡ, hướng dẫn và kiến thức vô cùng quý báu từ Nhà trường, cơ quan, các thầy cô, bạn bè, đồng nghiệp và gia đình mà tôi hết sức trân trọng và xin bày tỏ lòng biết ơn tới:

Ban Giám hiệu trường Đại học Y Hà Nội, Phòng quản lý Đào tạo sau đại học Trường Đại học Y Hà Nội, các thầy giáo, cô giáo Bộ môn Nội tổng hợp Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Nội tiết Trung ương đã tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận án.

PGS.TS. Đỗ Trung Quân, cán bộ giảng dạy Bộ môn Nội tổng hợp Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy hướng dẫn đã dẫn dắt, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Ban điều hành Dự án Phòng chống đái tháo đường quốc gia đã cung cấp kinh phí vô cùng quý báu để thực hiện đề tài.

TS. Nguyễn Văn Tiến, Nguyên giám đốc Bệnh viện Nội tiết Trung ương, người thầy hướng dẫn đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

GS.TS. Ngô Quý Châu, Chủ nhiệm Bộ môn Nội tổng hợp, PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân, Bộ môn Nội tổng hợp đã tận tình giảng dạy, cung cấp những kiến thức quý báu, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu vừa qua.

PGS.TS. Trần Ngọc Lương, Giám đốc Bệnh viện Nội tiết TW, đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi để tôi được học tập và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

ThS. Đỗ Trung Thành, TS. Nguyễn Vinh Quang, TS. Trần Thị Thanh Hóa, ThS. Phan Hương Dương - Phó Giám đốc Bệnh viện Nội tiết Trung ương đã tạo mọi điều kiện, giúp đỡ, động viên tôi trong quá trình học tập, thu thập số liệu để hoàn thành luận văn này.

Tập thể Khoa Đái tháo đường, PGS.TS. Phạm Thị Hồng Vân, Nguyên Trưởng khoa Hóa sinh và tập thể Khoa Hóa sinh, tập thể Khoa Dinh dưỡng lâm sàng và tiết chế, Phòng NCKH và Đào tạo, Trung tâm Đào tạo và Chỉ đạo tuyến 5



của Bệnh viện Nội tiết Trung ương đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi, giúp tôi trong quá trình nghiên cứu, thu thập số liệu để hoàn thành luận án này.

Ban giám đốc, Phòng quản lý NCKH và Khoa Khám bệnh, Bệnh viện Phụ sản Trung ương, Ban giám đốc và Khoa Hóa sinh, Viện Dinh dưỡng đã nhiệt tình hợp tác và giúp đỡ tôi thu thập đối tượng nghiên cứu và thực hiện xét nghiệm phục vụ đề tài.

Các bạn bè, đồng nghiệp đã cho tôi những kiến thức, những tài liệu khoa học và luôn chân thành giúp đỡ, động viên, cổ vũ, giúp tôi vượt qua mọi trở ngại trong công việc và cuộc sống để hoàn thành nhiệm vụ học tập.

Tôi vô cùng biết ơn Cha, Mẹ, đã sinh thành, nuôi dưỡng, dạy dỗ tôi lên người. Tôi xin cảm ơn vợ và các con tôi đã luôn ủng hộ, tạo mọi điều kiện thuận lợi, là nguồn động viên to lớn để tôi yên tâm học tập và hoàn thành luận án này.

*Hà Nội, ngày 20 tháng 5 năm 2015*

Tác giả

Lê Quang Toàn

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Lê Quang Toàn, nghiên cứu sinh khóa 28, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội tiết, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Đỗ Trung Quân và TS. Nguyễn Văn Tiến.
  2. Công trình này không trùng lặp với bất kì nghiên cứu nào khác đã từng công bố tại Việt Nam từ trước tới nay.
  3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp nhận của cơ sở nơi nghiên cứu.
- Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm về lời cam đoan này.

*Hà Nội, ngày 20 tháng 5 năm 2016*

Tác giả

Lê Quang Toàn

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Các tiêu chuẩn phân loại tình trạng vitamin D .....	7
Bảng 1.2. Khuyến cáo thu nhập vitamin D của Viện Y học Mỹ 2010 và Hội Nội tiết Mỹ 2011 .....	10
Bảng 1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ phát hiện lần đầu ở phụ nữ mang thai theo IADPSG, Hội ĐTĐ Mỹ 2011 và WHO .....	13
Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK bằng NPDNG uống 75g theo Hội ĐTĐ Mỹ 2011 .....	39
Bảng 2.2. Phân loại tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ 2011 .....	40
Bảng 2.3. Các số liệu thu thập tại các lần khám .....	45
Bảng 2.4. Phân loại thể trạng dựa trên BMI theo tiêu chuẩn của WHO và Hiệp hội ĐTĐ quốc tế giành cho người châu Á .....	50
Bảng 3.1. Phân bố đối tượng theo nhóm tuổi và tuổi trung bình .....	55
Bảng 3.2. Tuần thai khi chẩn đoán ĐTĐTK .....	56
Bảng 3.3. Cân nặng và BMI trước khi mang thai đến lần khám 1 .....	57
Bảng 3.4. Kết quả NPDNG uống chẩn đoán ĐTĐTK .....	57
Bảng 3.5. Các chỉ số hóa sinh máu của nhóm ĐTĐTK .....	58
Bảng 3.6. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương và một số yếu tố ở nhóm ĐTĐTK .....	60
Bảng 3.7. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với glucose máu trong NPDNG uống và HbA1c .....	60
Bảng 3.8. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK .....	61
Bảng 3.9. Chỉ số HOMA2-IR-In ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK .....	62
Bảng 3.10. Tương quan tuyến tính giữa các chỉ số HOMA2-IR với một số yếu tố ở nhóm ĐTĐTK .....	63
Bảng 3.11. Các chỉ số HOMA-IR theo nhóm tuổi, tuần thai, tiền sử gia đình ĐTĐ và BMI ở nhóm ĐTĐTK .....	64
Bảng 3.12. Tương quan giữa 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến ở nhóm ĐTĐTK .....	66
Bảng 3.13. Mô hình phân tích phương sai hiệp biến với các chỉ số HOMA2-	

IR ở nhóm ĐTĐTK .....	68
Bảng 3.14. Các đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm trước bổ sung vitamin D .....	69
Bảng 3.15. Các đặc điểm tiền sử và sản khoa của 2 nhóm trước bổ sung vitamin D.....	70
Bảng 3.16. NPDNG uống, các chỉ số hóa sinh và HOMA2-IR ở 2 nhóm trước bổ sung vitamin D .....	71
Bảng 3.17. Tuần thai tại các lần khám và thời gian bổ sung vitamin D .....	72
Bảng 3.18. Thay đổi về nồng độ calci toàn phần và calci ion huyết tương trước và sau bổ sung vitamin D .....	79
Bảng 4.1. So sánh HOMA1-IR giữa thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK trong các nghiên cứu khác nhau.....	88
Bảng 4.2. Liều bổ sung vitamin D và mức tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương ở phụ nữ mang thai và cho con bú theo các nghiên cứu .....	105

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố thai phụ theo tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK....	58
Biểu đồ 3.2. Tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK .....	59
Biểu đồ 3.3. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D HT với nồng độ insulin và C-peptid HT lúc đói, các chỉ số HOMA-IR .....	65
Biểu đồ 3.4. Các chỉ số HOMA2-IR theo tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK .....	67
Biểu đồ 3.5. Tăng cân, BMI trong thời gian bổ sung vitamin D .....	72
Biểu đồ 3.6. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trước và sau bổ sung vitamin D .	73
Biểu đồ 3.7. Tình trạng vitamin D sau bổ sung vitamin D .....	74
Biểu đồ 3.8. Phương pháp điều trị ĐTĐTK.....	74
Biểu đồ 3.9. Diễn biến nồng độ glucose huyết tương lúc đói và HbA1c trong thời gian theo dõi .....	75
Biểu đồ 3.10. Nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói từ lần khám 1 đến lần khám 3 .....	76
Biểu đồ 3.11. Các chỉ số HOMA2-IR từ lần khám 1 đến lần khám 3 .....	77
Biểu đồ 3.12. Thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ lần khám 1 đến lần khám 3 theo phần trăm.....	78

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Sơ đồ tóm tắt các con đường tín hiệu insulin.....	15
Hình 1.2. Biểu đồ tương quan giữa glucose và insulin máu trong các mô hình HOMA1 (A) và HOMA2 (B) .....	24
Hình 1.3. Các cơ chế tác động của vitamin D lên kháng insulin .....	28
Hình 1.4. Nồng độ glucose và insulin HT trong NPDNG uống 75g .....	35
Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu.....	46
Hình 2.2. Sơ đồ phân tích số liệu liên quan giữa nồng độ 25(OH)D HT với kháng insulin .....	52

## CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AMPK	Adenosine monophosphate-activated protein kinase - Protein kinase được hoạt hóa bởi adenosin monophosphat
BMI	Body mass index – Chỉ số khối cơ thể
95%CI	95% Confidence interval - Khoảng tin cậy 95%
ĐT	Đái tởng
ĐTĐ	Đái tháo đường
ĐTĐTK	Đái tháo đường thai kỳ
GHT	Glucose huyết tởng
GLUT	Glucose transporter – Chất vận chuyển glucose
HbA1c	Glycosylated Hemoglobin – Hemoglobin glycosyl hóa
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol - Cholesterol của lipoprotein tỷ trọng cao
HOMA	Homeostasis model assessment – Đánh giá bằng mô hình cân bằng nội môi
HOMA2-IR	Chỉ số kháng insulin đánh giá bằng HOMA2
HOMA2-IR-In	Chỉ số kháng insulin đánh giá bằng HOMA2 theo insulin
HOMA2-IR-Cp	Chỉ số kháng insulin đánh giá bằng HOMA2 theo C-peptid
HT	Huyết tởng
IADPSG	Hội quốc tế các nhóm nghiên cứu ĐTĐ và thai nghén
IK	kháng insulin
IR	Insulin receptor – Thụ thể insulin
IRS	Insulin receptor substrate – Chất nền của thụ thể insulin
JNK	c-Jun N-terminal kinase
LK	Lần khám
MAPK	Mitogen activated protein kinase – Protein kinase được hoạt hóa bởi chất kích thích phân bào
MT	Mang thai
mRNA	Messenger ribonucleic acid – acid ribonucleic thông tin
NF-κB	Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – Yếu tố nhân tăng sao mã chuỗi nhẹ kappa của tế bào B được hoạt hóa
NPDNG	Nghiệm pháp dung nạp glucose
25(OH)D	25-hydroxyvitamin D
1,25(OH) <sub>2</sub> D	1,25-dihydroxyvitamin D

PI	Phosphatidylinositol
PKB	Protein kinase B
PPAR $\delta$	Peroxisome proliferator-activated receptor delta - Thụ thể được hoạt hóa bởi yếu tố biệt hóa ở peroxisome delta
PTH	Parathyroid hormone – Hormon cận giáp trạng
SD	Độ lệch chuẩn
TNF- $\alpha$	Tumor necrotic factor $\alpha$ - Yếu tố hoại tử u $\alpha$
VDRE	Vitamin D response element – Thành tố đáp ứng với vitamin D
VDR	Vitamin D receptor – Thụ thể vitamin D
$\bar{X}$	Giá trị trung bình
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới



## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Thiếu vitamin D rất phổ biến trên thế giới, kể cả ở các nước vùng nhiệt đới và phụ nữ mang thai có nguy cơ cao bị thiếu vitamin D. Tỷ lệ thiếu vitamin D nặng ở phụ nữ mang thai trên thế giới dao động từ 18 đến 84% [1]. Ở Việt Nam thiếu vitamin D ở phụ nữ cũng rất phổ biến, với tỷ lệ là 58,6% tại nội thành Hà Nội và 52,0% tại nông thôn Hải Dương ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ [2], 46% ở phụ nữ trưởng thành tại Thành phố Hồ Chí Minh [3] và 60,0% ở phụ nữ mang thai tại vùng nông thôn Hà Nam [4]. Thiếu vitamin D không chỉ gây ra các rối loạn chuyển hóa calci và photpho, các bệnh lý ở xương. Trong vài thập kỷ gần đây mối liên quan của thiếu vitamin D với các bệnh lý khác nhau được phát hiện, trong đó có đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK).

Tỷ lệ ĐTĐTK đang gia tăng nhanh trong thời gian gần đây trên thế giới song hành cùng bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) tít 2, đặc biệt ở các nước đang phát triển. Ở Việt Nam, tỷ lệ ĐTĐTK trong các nghiên cứu ở khu vực thành thị tăng lên theo thời gian, từ 3,6% vào năm 2000 [5] lên 5,9% vào năm 2002 [6] và 7,8% vào năm 2009 [7] theo tiêu chuẩn chẩn đoán trước đây, và lên đến 20,3% vào năm 2012 [8] theo tiêu chuẩn chẩn đoán mới gần đây. ĐTĐTK có thể gây nhiều biến chứng nặng cho cả mẹ và thai nhi nếu không được chẩn đoán, điều trị kịp thời và hiệu quả [9]. Bệnh ĐTĐTK phát triển trên nền suy giảm chức năng tế bào beta của tiểu đảo tụy kết hợp với kháng insulin mạn tính mạn tính có từ trước khi mang thai và kháng insulin sinh lý của thai nghén [10],[11]. Cho đến nay các thuốc hạ đường huyết thông qua cơ chế giảm kháng insulin hoặc kích thích bài tiết insulin chưa được chấp thuận cho sử dụng ở phụ nữ mang thai mắc ĐTĐTK. Vì vậy, nghiên cứu các yếu tố có liên quan, có khả năng cải thiện kháng insulin và có thể sử dụng ở phụ nữ mang thai mắc ĐTĐTK có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

Mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin trong ĐTĐTK được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương - chỉ số đánh giá tình trạng vitamin D - có tương quan nghịch với kháng insulin hay tương quan thuận với độ nhạy insulin ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK, và các mối tương quan này vẫn có ý nghĩa thống kê sau khi được hiệu chỉnh bởi các yếu tố khác liên quan với kháng insulin [12],[13],[14],[15]. Bổ sung vitamin D bằng 1,25-dihydroxyvitamin D trong nghiên cứu của Rudnicki và CS [16], bổ sung vitamin D so với placebo trong 2 nghiên cứu của Asemi và CS [17],[18] và bổ sung vitamin liều cao so với liều thấp trong nghiên cứu của Soheilykhah và CS [19] có hiệu quả làm giảm kháng insulin, cải thiện glucose máu ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK.

Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu trong mỗi nghiên cứu trên bao gồm cả thai phụ mắc và thai phụ không mắc ĐTĐTK, cả thai phụ có thiếu và thai phụ không thiếu vitamin D. Kháng insulin là một yếu tố bệnh sinh chính của ĐTĐTK và thiếu vitamin D có liên quan với tăng kháng insulin, do đó nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin chỉ riêng ở phụ nữ mắc ĐTĐTK và đánh giá hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin chỉ ở riêng thai phụ mắc ĐTĐTK có kèm thiếu vitamin D là cần thiết. Ở Việt Nam cho đến nay chưa có nghiên cứu đề cập đến vitamin D nói chung cũng như mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK. Nghiên cứu xác định mức độ phổ biến của thiếu vitamin D, mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin và hiệu quả của bổ sung vitamin D đối với kháng insulin trong ĐTĐTK cung cấp cơ sở cho bổ sung vitamin D ở phụ nữ mắc ĐTĐTK và tiền đề cho nghiên cứu tiếp theo về dự phòng và điều trị hỗ trợ ĐTĐTK bằng vitamin D.

Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài “*Nghiên cứu mối liên quan giữa*

***nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin và hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin trong đái tháo đường thai kỳ” với các mục tiêu sau:***

- 1. Xác định tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ mắc đái tháo đường thai kỳ đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Nội tiết Trung ương.*
- 2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương với kháng insulin ở phụ nữ mắc đái tháo đường thai kỳ.*
- 3. Bước đầu nhận xét hiệu quả của bổ sung vitamin D đối với kháng insulin ở phụ nữ mắc đái tháo đường thai kỳ có thiếu vitamin D.*

# Chương 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Tổng quan về vitamin D

#### 1.1.1. Bản chất hóa học và chuyển hóa của vitamin D [20],[21],[22]

##### 1.1.1.1. Bản chất hóa học và nguồn cung cấp vitamin D

Vitamin D gồm 2 loại là Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) - dẫn suất 27 nguyên tử carbon của cholesterol và Ergocalciferol (Vitamin D<sub>2</sub>) - dẫn suất 28 nguyên tử carbon của sterol ergosterol thực vật.

Nguồn cung cấp vitamin D chủ yếu cho cơ thể là tổng hợp vitamin D<sub>3</sub> ở da, chiếm 90 – 95% tổng thu nhập vitamin D của cơ thể. Quá trình tổng hợp vitamin D<sub>3</sub> xảy ra dưới tác động của tia cực tím trong ánh nắng mặt trời với bước sóng 290 – 315 nm. Nguồn cung cấp thứ yếu vitamin D là từ thức ăn, chiếm 5 – 10% tổng thu nhập vitamin D của cơ thể, phần lớn là vitamin D<sub>2</sub>.

##### 1.1.1.2. Chuyển hóa vitamin D

Khi đi vào trong máu vitamin D được hydroxyl hóa bởi 25-hydroxylase ở gan để chuyển thành 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), sau đó 25(OH)D được hydroxyl hóa bởi 1 $\alpha$ -hydroxylase ở thận để chuyển thành 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)<sub>2</sub>D). 1,25(OH)<sub>2</sub>D được bài tiết từ thận vào máu đến các cơ quan trong cơ thể để tạo ra hiệu ứng sinh học, do đó nó được coi là một hormon. Bên cạnh đó, nhiều tế bào khác trong cơ thể như neuron thần kinh, tế bào bạch cầu, các tế bào ở tuyến vú, tiền liệt tuyến, đại tràng ... cũng có 1 $\alpha$ -hydroxylase để chuyển 25(OH)D thành 1,25(OH)<sub>2</sub>D cho sử dụng tại chỗ. Đây là hiện tượng tự nội tiết (autocrine).

#### 1.1.2. Cơ chế hoạt động và vai trò sinh lý của vitamin D

##### 1.1.2.1. Cơ chế hoạt động của vitamin D

Dạng hoạt động của vitamin D – 1,25(OH)<sub>2</sub>D – là hormon tác động

thông qua gắn lên hoạt hóa thụ thể vitamin D (vitamin D receptor - VDR) ở nhân tế bào. Khi được hoạt hóa, VDR gắn với một thụ thể có cấu trúc tương tự là thụ thể retinoid-X (retinoid-X-receptor- RXR), tạo thành phức hợp 2 chuỗi không đồng nhất (heterodimer) và thu nạp thêm các yếu tố đồng hoạt hóa khác. Các chất đồng hoạt hóa liên kết phức hợp thụ thể này với bộ máy sao mã và như thế điều hòa quá trình sao chép các gen đích, dẫn đến các hiệu ứng sinh học của vitamin D.

Vitamin D còn có cơ chế tác động không thông qua bộ gen, mà thông qua thụ thể trên màng tế bào của  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , bao gồm: mở kênh calci hoặc chlorid, hoạt hóa các con đường tín hiệu thứ cấp như quay vòng phosphoinositide, hoạt hóa protein kinase C, kinase được điều hòa bởi tín hiệu ngoại bào, protein kinase được hoạt hóa bởi yếu tố kích thích phân bào (MAPK), kháng lại con đường tín hiệu JNK.

#### *1.1.2.2. Vai trò sinh lý của vitamin D*

##### *\* Vai trò của vitamin D trong chuyển hóa calci, phốt-pho và xương*

Vitamin D tham gia duy trì ổn định nồng độ ion calci ( $\text{Ca}^{2+}$ ) và phosphat ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) trong máu. Khi nồng độ  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{3-}$  trong máu giảm, sản xuất  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ở thận tăng lên thông qua các cơ chế khác nhau. Giảm nồng độ  $\text{PO}_4^{3-}$  trong máu hoạt hóa  $1\alpha$ -hydroxylase ở thận và giảm nồng độ  $\text{Ca}^{2+}$  máu kích thích bài tiết hormon cận giáp trạng (PTH) - hormon gây hoạt hóa  $1\alpha$ -hydroxylase ở thận. Hoạt hóa  $1\alpha$ -hydroxylase dẫn đến tăng sản xuất  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , hormon này làm tăng hấp thụ  $\text{Ca}^{2+}$  và  $\text{PO}_4^{3-}$  từ ruột vào máu, tăng tái hấp thụ  $\text{Ca}^{2+}$  ở thận. Dưới tác động của PTH và  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  tế bào tạo xương (osteoblast) được hoạt hóa và gây chuyển tế bào tiền hủy xương (preosteoclast) thành tế bào hủy xương trưởng thành (osteoclast). Tế bào hủy xương trưởng thành gây tiêu xương và giải phóng  $\text{Ca}^{2+}$  và  $\text{PO}_4^{3-}$  vào máu. Kết quả của các quá trình trên dẫn đến tăng nồng độ hai ion này trong máu.

Ngược lại, khi nồng độ hai ion này trong máu tăng, sản xuất  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  ở thận giảm và các quá trình làm tăng 2 ion này trong máu ở trên giảm đi.

*\* Các vai trò khác của vitamin D*

Vitamin D tham gia vào sự điều hòa các quá trình tăng trưởng, tăng sinh và biệt hóa tế bào, đặc biệt là ở tuyến vú, tiền liệt tuyến và đại tràng, do vậy vitamin D có vai trò ngăn ngừa bệnh ung thư ở các cơ quan này. Vitamin D cũng tham gia vào sự điều biến miễn dịch thông qua tác động lên bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, nhờ đó nó có tác dụng ngăn chặn bệnh tự miễn và giúp kiểm soát vi khuẩn. Vitamin D còn đóng vai trò trong sự phát triển hệ thần kinh, điều hòa huyết áp, bảo vệ hệ tim mạch, đảm bảo chức năng bình thường của cơ, tăng nhạy cảm insulin hay giảm kháng insulin.

**1.1.3. Đánh giá tình trạng vitamin D**

Thời gian bán hủy của  $25(\text{OH})\text{D}$  là 2 – 3 tuần, dài hơn rất nhiều so với vitamin D với thời gian bán hủy là 1 – 2 ngày và  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  với thời gian bán hủy khoảng 4 giờ. Mặt khác, nồng độ  $25(\text{OH})\text{D}$  trong máu liên quan trực tiếp với thu nhập vitamin D được tạo thành ở da dưới sự xúc của tia cực tím và hấp thụ từ thức ăn, trong khi nồng độ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  được kiểm soát chủ yếu bởi nồng độ calci, phosphat và PTH máu, và không liên quan trực tiếp với thu nhập, dự trữ vitamin D. Do đó nồng độ  $25(\text{OH})\text{D}$  huyết tương là chỉ số đánh giá tốt nhất tình trạng dinh dưỡng của vitamin D [23], [24]. Vitamin D và các chất chuyển hóa của nó được dự trữ chủ yếu ở mô mỡ. Ngoài ra, do thời gian bán hủy trong máu kéo dài đến 2 – 3 tuần, lượng  $25(\text{OH})\text{D}$  trong máu cũng là một dạng dự trữ đáng kể của vitamin D.

Cho đến nay chưa có sự đồng thuận về ngưỡng  $25(\text{OH})\text{D}$  huyết tương trong đánh giá tình trạng thiếu vitamin D. Các tác giả, các tổ chức y tế khác nhau đã đưa ra các tiêu chuẩn đánh giá tình trạng vitamin D khác nhau:

**Bảng 1.1. Các tiêu chuẩn phân loại tình trạng vitamin D**

Tác giả	Tình trạng vitamin D theo nồng độ 25(OH)D huyết tương (nmol/L)			
	Thiếu nặng (Deficiency)	Thiếu nhẹ (Insufficiency)	Đủ (Sufficiency)	Ngộ độc (Intoxication)
Hollis 2005 [25]		< 80	80 - 225	> 225
Holick 2007 [21]	<50	50 - <75	75 – 225	> 225
Viện Y học Mỹ 2010 [23]	< 30	30 - <50	≥ 50	
Hội Nội tiết Mỹ 2011 [24]	< 50	50 - <75	75 – 250	> 250

Ngưỡng thiếu vitamin D khi nồng độ 25(OH)D huyết tương dưới 75 nmol/L theo quan điểm của Hội Nội tiết Mỹ năm 2011 [24] được đa số các tác giả trên thế giới ủng hộ do dựa trên các bằng chứng từ các nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với tình trạng PTH huyết tương, hấp thụ calci ở ruột và các hậu quả của thiếu vitamin D như tổn thương xương vi thể, còi xương, nhuyễn xương, loãng xương và nguy cơ gãy xương:

Nồng độ PTH huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ 25(OH)D huyết tương cho đến khi nồng độ 25(OH)D đạt 75 – 100 nmol/L, từ mức này của 25(OH)D, nồng độ PTH huyết tương có dạng bình nguyên. Vận chuyển calci từ ruột vào máu tăng 45 – 65% ở phụ nữ khi nồng độ 25(OH)D tăng từ 50 lên 80 nmol/L. Nghiên cứu của Priemel và CS về mối liên quan giữa các thông số cấu trúc xương trên sinh thiết xương chậu ở 675 người cho thấy không có sự tích lũy khuôn xương bất thường - chưa hóa vôi (osteoid) ở xương khi nồng độ 25(OH)D huyết tương trên 75 nmol/L. Trong Điều tra sức khỏe và dinh dưỡng toàn quốc ở Mỹ lần thứ 3 trên hơn 13 nghìn người mật độ xương ở cổ xương đùi có tương quan thuận với nồng độ 25(OH)D huyết tương trong suốt giải nồng độ từ 22,5 – 92,5 nmol/L [26], có nghĩa là nồng độ 25(OH)D huyết tương trên 75 nmol/L vẫn có lợi đối với mật độ xương. Một

phân tích gộp công bố vào năm 2005 cho thấy hiệu quả chống gãy xương xuất hiện khi nồng độ 25(OH)D huyết tương đạt được tối thiểu là 75 nmol/L [24].

#### ***1.1.4. Thiếu vitamin D [21],[22]***

##### ***1.1.4.1. Nguyên nhân của thiếu vitamin D***

Các nguyên nhân của thiếu vitamin D được chia thành 4 nhóm chính: giảm tổng hợp vitamin D ở da, giảm hấp thụ vitamin D ở ruột, rối loạn chuyển hóa vitamin D và rối loạn đáp ứng với vitamin D.

##### ***1.1.4.2. Liên quan của thiếu vitamin D với các bệnh lý***

Thiếu vitamin D có liên quan đến nhiều bệnh lý khác nhau ngoài các rối loạn về chuyển hóa calci và các bệnh lý ở xương. Sau đây là các bệnh lý có liên quan hoặc là hậu quả của thiếu vitamin D:

- Còi xương ở trẻ em; loãng xương, nhuyễn xương, tăng nguy cơ gãy xương ở người lớn, đặc biệt là ở phụ nữ mãn kinh, người cao tuổi.
- Suy giảm cơ lực, tăng nguy cơ ngã ở người cao tuổi
- Tăng kháng insulin dẫn đến tăng nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ 2 và hội chứng chuyển hóa
- Tăng huyết áp và các protein phản ứng viêm dẫn đến tăng nguy cơ bệnh tim mạch
- Tăng nguy cơ mắc các bệnh ung thư, đặc biệt là ung thư vú, đại tràng và tiền liệt tuyến
- Tăng nguy cơ mắc các bệnh tự miễn như ĐTĐ týp 1, lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp, xơ cứng rải rác, bệnh Crohn....
- Giảm khả năng miễn dịch chống vi khuẩn như trực khuẩn lao
- Tăng nguy cơ mắc bệnh tâm thần phân liệt, trầm cảm

*\* Thiếu vitamin D trong thời kỳ mang thai còn gây thêm một số hậu quả sau:*

- Đối với mẹ: tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK, tăng nguy cơ tiền sản giật



- Đối với thai nhi và trẻ em: chậm tăng trưởng thai nhi, cân nặng sơ sinh thấp, hạ calci máu, còi xương ở trẻ sơ sinh, tăng nguy cơ hen phế quản ở trẻ em.

#### *1.1.4.3. Tình hình thiếu vitamin D trên thế giới và Việt Nam*

Thiếu vitamin D là tình trạng rất phổ biến ở dân số chung cũng như ở phụ nữ và phụ nữ mang là nhóm có nguy cơ cao bị thiếu vitamin D. Tỷ lệ thiếu vitamin D rất nặng với nồng độ 25(OH)D huyết tương  $<25$  nmol/L ở phụ nữ dao động từ 26 – 84% ở các nước khác nhau [1]. Thậm chí ở cả vùng nhiệt đới tỷ lệ thiếu vitamin D cũng rất cao ở phụ nữ: ở một vùng thuộc Nam Ấn Độ tỷ lệ thiếu vitamin D nặng là 92%, ở phụ nữ Hong Kong tỷ lệ thiếu vitamin D là trên 90% và tỷ lệ thiếu vitamin D nặng là 40% [27], ở phụ nữ Thái Lan tỷ lệ thiếu vitamin D là 57% [28], ở phụ nữ Malaysia tỷ lệ thiếu vitamin D là 49% [29]. Tỷ lệ thiếu vitamin D rất nặng với nồng độ 25(OH)D huyết tương  $< 25$  nmol/L ở phụ nữ mang thai ở các vùng khác nhau trên thế giới dao động từ 18 – 84%: 25% ở Tiểu vương quốc Ả rập thống nhất; 80% ở Iran; 42% ở Bắc Ấn Độ; 61% ở New Zealand và 60-80% ở phụ nữ mang thai da màu ở Hà Lan [1].

Ở Việt Nam còn có ít nghiên cứu về vitamin D, nhưng cũng cho thấy thiếu vitamin D ở phụ nữ cũng rất phổ biến. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ 15 – 49 tuổi tại nội thành Hà Nội là 58,6% và tại nông thôn Hải Dương là 52,0% [2], ở phụ nữ 18 – 87 tuổi tại Thành phố Hồ Chí Minh là 46% [3], ở phụ nữ mang thai vào tuần thai 32 tại nông thôn Hà Nam là 60% [4].

Cho đến nay còn chưa có sự thống nhất về nhu cầu vitamin D, liều vitamin D cho dự phòng và điều trị thiếu vitamin D. Trong gian gần đây các tổ chức y tế đưa ra các khuyến cáo tăng mức thu nhập vitamin D. Năm 1997 Viện Y học Mỹ (Institute of Medicine) [30] khuyến cáo mức thu nhập đủ

vitamin D là 200 IU/ngày cho trẻ em và người lớn đến 50 tuổi, 400 UI/ngày cho người tuổi 51 – 70, 600 UI/ngày cho người trên 70 tuổi, 200 UI/ngày cho phụ nữ mang thai từ 14 – 50 tuổi. Đến năm 2010 Viện Y học Mỹ đã đưa ra khuyến cáo mới [23], nâng mức thu nhập vitamin D lên 600 UI/ngày cho độ tuổi 1 – 70, kể cả phụ nữ mang thai và cho con bú, 800 UI/ngày cho người trên 70 tuổi (bảng 1.2).

### 1.1.5. Khuyến cáo về bổ sung vitamin D, điều trị và dự phòng thiếu vitamin D

**Bảng 1.2. Khuyến cáo thu nhập vitamin D**

Độ tuổi	Viện Y tế Mỹ 2010 [23]		Hội Nội tiết Mỹ 2011 [24]		
	Khuyến cáo thu nhập hàng ngày (RDA)	Giới hạn dung nạp trên (UL)	Nhu cầu hàng ngày (DR)	Giới hạn dung nạp trên (UL)	
0 – 6 tháng	400	1000	400 - 1000	2000	
7– 12 tháng	400	1500	400 - 1000	2000	
1 - 3 tuổi	400	2500	600 - 1000	4000	
4 – 8 tuổi	400	3000	600 - 1000	4000	
9 – 18 tuổi	600	4000	600 - 1000	4000	
19- 70 tuổi	600	4000	1500 - 2000	10000	
> 70 tuổi	800	4000	1500 - 2000	10000	
Phụ nữ mang thai, cho con bú	14-18 tuổi	600	4000	600 - 1000	4000
	19-50 tuổi	600	4000	1500 - 2000	10000

*Chú thích:* Đơn vị vitamin D là đơn vị quốc tế (IU)

Căn cứ vào các nghiên cứu bổ sung vitamin D, đa số các tác giả đều thống nhất rằng bổ sung vitamin D theo mức khuyến cáo trên đây của Viện Y học Mỹ không đạt được mức bình thường của 25(OH)D huyết tương [31],[32]. Năm 2011 Hội Nội tiết Mỹ (Endocrine Society) [24] đã đưa ra khuyến cáo về nhu cầu vitamin D, cao hơn khá nhiều so với khuyến cáo của Viện Y học Mỹ,

cụ thể đối với phụ nữ mang thai và cho con bú ở độ tuổi 19 – 50 nhu cầu tối thiểu là 600 IU/ngày và có thể cần 1500 – 2000 UI/ngày để duy trì mức 25(OH)D huyết tương > 75 nmol/L, nhu cầu hàng ngày cho thai phụ có nguy cơ cao bị thiếu vitamin D ở độ tuổi 14 – 18 là 600 – 1000 IU/ngày và ở độ tuổi 19 – 50 là 1500 – 2000 IU/ngày.

**\* *Liều an toàn:***

Năm 2010 Viện Y học Mỹ khuyến cáo mức giới hạn dung nạp trên (Tolerable upper intake level) cho người lớn, kể cả phụ nữ mang thai, cho con bú là 4.000 UI/ngày (bảng 1.3) mà không cần theo dõi [23]. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu chứng minh rằng liều vitamin D cao hơn rất nhiều so với mức này là an toàn. Liều 5.000 UI vitamin D<sub>3</sub>/ngày trong 5 tháng được chứng minh là an toàn trong một nghiên cứu, khi chỉ làm tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương thêm 36,8 nmol/l, từ 27,7 nmol/L lên 64,5 nmol/L. Thậm chí liều 10.000 UI/ngày trong 5 tháng không làm tăng nồng độ 25(OH)D lên quá 90 nmol/l (từ 26,2 lên 90,0 nmol/l) [33]. Vì vậy năm 2011 Hội Nội tiết Mỹ khuyến cáo mức giới hạn dung nạp trên cho người lớn, kể cả phụ nữ mang thai, cho con bú là 10.000 UI/ngày (bảng 1.3) [24].

## **1.2. Đái tháo đường thai kỳ và kháng insulin**

### ***1.2.1. Định nghĩa và chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ***

#### ***1.2.1.1. Định nghĩa ĐTĐ thai kỳ***

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 1999 [34] ĐTĐTK là tình trạng rối loạn dung nạp glucose ở bất kỳ mức độ nào, khởi phát hoặc được phát hiện lần đầu tiên trong lúc mang thai. Định nghĩa này không loại trừ khả năng rối loạn dung nạp glucose có thể xảy ra từ trước khi mang thai nhưng không được phát hiện. Định nghĩa này được áp dụng bất kể insulin có cần được sử dụng để kiểm soát glucose máu hay không hoặc tình trạng này có tồn tại sau đẻ hay không.

Do những thay đổi về tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK trong những năm gần đây, một số khía cạnh của định nghĩa trên cần được hiệu chỉnh.

#### *1.2.1.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ*

Từ trước 2010 các tổ chức y tế khác nhau khuyến cáo áp dụng các tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK khác nhau, phổ biến nhất là các tiêu chuẩn của O'Sullivan và Mahan [35], được Carpenter – Coustan hiệu chỉnh năm 1982, tiêu chuẩn của Hội nghị Quốc tế về ĐTĐTK lần thứ 4 năm 1998 [36] và tiêu chuẩn của WHO năm 1999 [34]. Các tiêu chuẩn này được xây dựng bằng nghiệm pháp dung nạp glucose (NPDNG) uống 75g 2 giờ 3 thời điểm hoặc 100g 3 giờ 4 thời điểm và xác định ngưỡng chẩn đoán từ giá trị trung bình và độ lệch chuẩn của mẫu nghiên cứu. Do đó nhược điểm quan trọng của các tiêu chuẩn này là không dựa trên mối liên quan giữa glucose máu mẹ và các kết cục sản khoa.

Năm 2010 Hội Quốc tế các nhóm nghiên cứu ĐTĐ trong thai nghén (IADPSG) [37] đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK đầu tiên dựa vào bằng chứng về mối liên quan giữa glucose máu của mẹ ở giai đoạn giữa thai kỳ với các kết cục sản khoa bất lợi trong một nghiên cứu tiền cứu trên hơn 25 nghìn thai phụ. Tiêu chuẩn này được xây dựng bằng NPDNG uống 75g 2 giờ 3 thời điểm, lấy ngưỡng chẩn đoán là mức glucose có tăng tỷ suất chênh 1,75 lần so với giá trị trung bình của mẫu nghiên cứu về các kết cục sản khoa bất lợi. ĐTĐTK được chẩn đoán xác định khi có  $\geq 1$  mẫu bằng hoặc vượt ngưỡng chẩn đoán. Hội ĐTĐ Mỹ áp dụng tiêu chuẩn này từ 2011 [38] và WHO cũng khuyến cáo áp dụng tiêu chuẩn này năm 2013 [39].

Một điểm mới nữa trong tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK mới năm 2010 của IADPSG [37] là phân biệt 2 thể ĐTĐ phát hiện lần đầu khi mang thai: ĐTĐTK (gestational diabetes mellitus) và “ĐTĐ rõ” (overt diabetes) do sự

gia tăng tỷ lệ ĐTD týp 2 trong dân số, kể cả ở độ tuổi sinh đẻ của phụ nữ. Tiêu chuẩn này được Hội ĐTD Mỹ áp dụng từ năm 2011 [38] và WHO ủng hộ năm 2013, nhưng dùng thuật ngữ “ĐTD mang thai” (diabetes mellitus in pregnancy) thay cho “ĐTD rõ” [40]. ĐTDTK được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của IADPSG và ĐTD rõ/ĐTD mang thai được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của WHO năm 2006 áp dụng cho người không mang thai (bảng 1.3). Như vậy, tăng glucose máu được phát hiện lần đầu tại bất kỳ thời điểm nào khi mang thai được phân thành ĐTD thai kỳ hoặc ĐTD mang thai. ĐTD rõ/ĐTD mang thai có mức glucose máu cao hơn ĐTDTK, cần được theo dõi, điều trị tích cực hơn trong khi mang thai và sau đẻ.

**Bảng 1.3. Phân loại và tiêu chuẩn đoán các thể tăng glucose máu phát hiện lần đầu khi mang thai**

Tiêu chí	Tăng glucose máu phát hiện lần đầu khi mang thai	
	ĐTD thai kỳ	ĐTD mang thai /ĐTD rõ
GHT lúc đói <sup>a</sup>	5,6 – 6,9	≥ 7,0
GHT 1 giờ <sup>a</sup>	≥ 10,0	-
GHT 2 giờ <sup>a</sup>	8,5 – 11,0	≥ 11,1
GHT bất kỳ + triệu chứng lâm sàng của ĐTD <sup>b</sup>	-	≥ 11,1
HbA1c <sup>c</sup>		≥ 6,5

*Chú thích:* Đơn vị glucose máu là mmol/L, đơn vị HbA1c là %; Chẩn đoán khi có ≥1 tiêu chuẩn; <sup>a</sup>: NPDNG 75g uống; <sup>b</sup>: chẩn đoán ĐTD rõ cần được khẳng định lại bằng glucose HT lúc đói hoặc HbA1c; <sup>c</sup>: tiêu chuẩn do Hội ĐTD Mỹ áp dụng.

Tóm lại, khái niệm ĐTD thai kỳ đã được thu hẹp so trước đây và định nghĩa ĐTD TK năm 1999 của WHO cần thiết phải được hiệu chỉnh lại. Vì vậy, Hội Nội tiết Mỹ (Endocrine Society) [41] vào năm 2013 đã định nghĩa

lại "ĐTĐ thai kỳ là tình trạng liên quan đến tăng glucose máu của mẹ với mức độ thấp hơn so với ĐTĐ rõ nhưng liên quan đến tăng nguy cơ các kết cục sản khoa bất lợi".

### *1.2.1.3. Sàng lọc ĐTĐ trong thai kỳ và sau đẻ*

Hiện nay đã có sự đồng thuận rộng rãi về sàng lọc phát hiện ĐTĐ trong thai kỳ. Do sự gia tăng tỷ lệ ĐTĐ týp 2 ở cả người trẻ tuổi, hầu hết các tổ chức y tế hiện nay, trong đó có Hiệp hội ĐTĐ Quốc tế (2009), Hội ĐTĐ Mỹ (từ 2011), đều khuyến cáo xét nghiệm phát hiện ĐTĐ ở thai phụ có nguy cơ vào lần khám thai đầu tiên [38],[42]. Các tổ chức y tế cũng đều thống nhất rằng tất cả mọi thai phụ không biết có mắc ĐTĐ từ trước đó đều được sàng lọc ĐTĐTK vào tuần thai 24 - 28 [38],[42]. Tại mỗi thời điểm trên tăng glucose máu được phân loại thành một trong hai thể: ĐTĐTK hoặc ĐTĐ mang thai/ĐTĐ rõ như đã đề cập ở trên.

Các tổ chức y tế cũng khuyến cáo mọi thai phụ mắc ĐTĐTK cần được làm NPDNG vào 6 - 12 tuần sau đẻ để xác định ĐTĐ còn tồn tại [38],[42], nhưng không phải để xem xét lại chuẩn đoán ĐTĐTK đã xác định trong thai kỳ trước đó.

### *1.2.2. Các nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ thai kỳ*

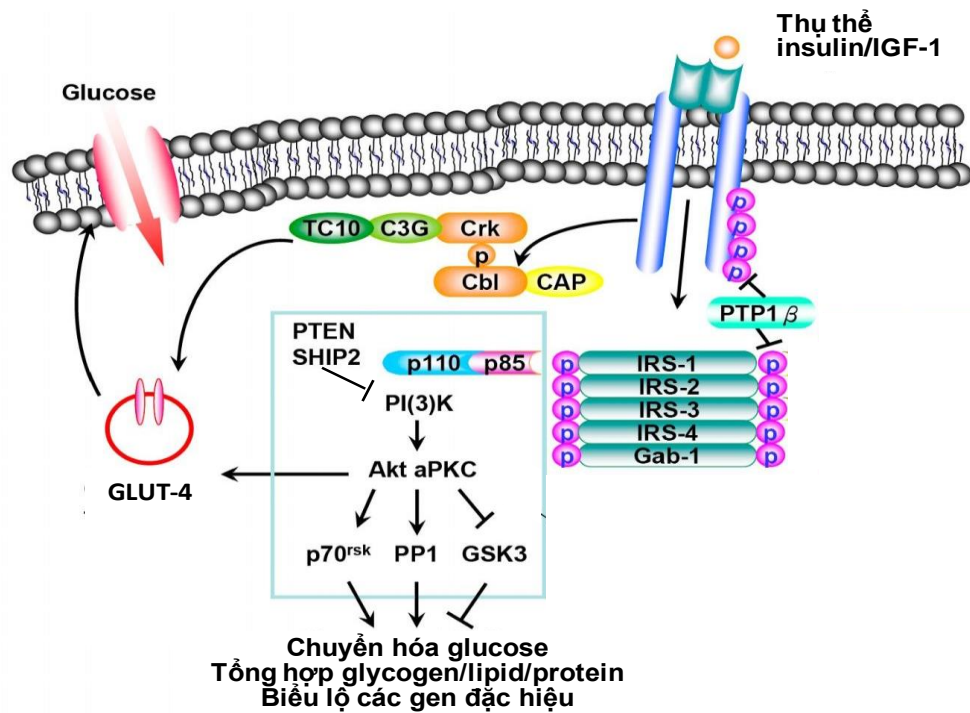
Các thể ĐTĐ xuất hiện ở phụ nữ mang thai bao gồm ĐTĐ týp 1, ĐTĐ đơn gen và ĐTĐ phát triển trên nền kháng insulin mạn tính kết hợp với suy giảm chức năng tế bào beta [43],[44].

ĐTĐ týp 1 và ĐTĐ đơn gen chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ trong các trường hợp ĐTĐ phát hiện lần đầu ở phụ nữ mang thai [44]. Trong đa số các trường hợp còn lại, tăng glucose máu xuất hiện trên nền rối loạn chức năng tế bào beta và kháng insulin mạn tính tương tự như bệnh sinh của ĐTĐ týp 2, kết hợp với tăng kháng insulin sinh lý của thai nghén, đây là ĐTĐTK thực sự. Mặt khác, phụ nữ mắc ĐTĐTK có nguy cơ cao mắc ĐTĐ týp 2 sau này. Đó đó có thể

coi ĐTĐTK là giai đoạn sớm trong quá trình tiến triển đến ĐTĐ tít 2. Phụ nữ mang thai mắc ĐTĐTK có tăng kháng insulin so với thai phụ không mắc ĐTĐTK. Đồng thời, ở phụ nữ mắc ĐTĐTK đáp ứng bài tiết insulin giảm tương đối so với tình trạng tăng kháng insulin. Khi bài tiết insulin không bù lại được tình trạng kháng insulin, glucose máu tăng lên và ĐTĐTK xuất hiện [45].

### 1.2.3. Kháng insulin trong ĐTĐ thai kỳ

#### 1.2.3.1. Vai trò và cơ chế hoạt động của insulin trong chuyển hóa [46]



Hình 1.1. Sơ đồ tóm tắt các con đường tín hiệu insulin

Nguồn: Saltiel AR and Kahn CR[47]

#### Chú giải:

Insulin là một hormon được bài tiết từ tế bào beta của tiểu đảo tụy. Các hiệu ứng về chuyển hóa chính của insulin bao gồm kích thích thu nhận glucose vào các tế bào cơ và mỡ, kích thích tổng hợp glycogen ở cơ và gan, ức chế ly giải glycogen và tân tạo glucose ở gan, kích thích tổng hợp lipid và

ức chế ly giải lipid ở mô mỡ. Các hiệu ứng sinh học của insulin xảy ra là kết quả của các chuỗi phản ứng hóa sinh nối tiếp nhau, được khởi phát khi insulin gắn lên thụ thể đặc hiệu trên màng tế bào, được gọi là các con đường tín hiệu insulin. Các con đường tín hiệu insulin chủ yếu xảy ra theo trình tự sau: Gắn insulin lên thụ thể insulin (IR) trên màng tế bào - hoạt hóa với phosphoryl hóa IR - hoạt hóa với phosphoryl hóa các chất nền của IR (IRS) - hoạt hóa Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3 kinase) với 2 tiểu đơn vị điều hòa (p85) và xúc tác (p110) - hoạt hóa Akt/protein kinase B (Akt/PKB) và protein kinase C không điển hình (aPKC). Đến đây sự truyền tín hiệu được phân theo các nhánh: (1) Kích thích chuyển vị chất vận chuyển glucose – 4 (GLUT-4) từ trong bào tương đến màng tế bào để vận chuyển glucose vào trong tế bào; (2) Hoạt hóa Phosphorylase Phosphatase 1 (PP1) và ức chế Glycogen Synthase Kinase (GSK), dẫn đến hoạt hóa các enzym tổng hợp glycogen và ức chế các enzym tham gia tân tạo glucose. Con đường tín hiệu insulin thứ 2 dẫn đến chuyển vị GLUT-4 không thông qua các IRS mà diễn ra theo chuỗi phản ứng với sự tham gia của các protein CAP, Cbl, Crk, C3G và TC10.

#### *1.2.3.2. Khái niệm kháng insulin [48]*

Kháng insulin là tình trạng khi nồng độ bình thường của insulin trong máu tạo ra đáp ứng sinh học thấp hơn bình thường. Kháng insulin liên quan đến chuyển hóa glucose và lipid được biểu hiện bằng giảm thu nhận và chuyển hóa glucose dưới kích thích của insulin ở cơ và mô mỡ, giảm ức chế bài xuất glucose từ gan, giảm ức chế ly giải mỡ.

#### *1.2.3.3. Các nguyên nhân kháng insulin [48],[49]*

Các nguyên nhân kháng insulin bao gồm:

- Cấu trúc bất thường, khiếm khuyết chức năng của insulin và thụ thể insulin do đột biến cấu trúc gen insulin, đây là các nguyên nhân hiếm gặp.
- Các chất đối kháng insulin lưu hành, bao gồm các hormon và các chất



không phải hormon: glucagon, cortisol, hormon tăng trưởng và các catecholamin; các acid béo tự do; các cytokin viêm như yếu tố hoại tử u alpha (TNF- $\alpha$ ) và interleukin -6; các kháng thể kháng insulin và các kháng thể kháng thụ thể insulin.

- Các khiếm khuyết tại khâu truyền tín hiệu insulin hậu thụ thể ở các tế bào của mô đích nhạy cảm với insulin là các nguyên nhân chủ yếu của kháng insulin, bao gồm: 1) rối loạn cấu trúc và/hoặc chức năng của các protein, enzym tham gia vào dẫn truyền tín hiệu insulin; 2) tăng chức năng quá mức của các yếu tố và hệ thống ức chế truyền tín hiệu insulin: protein kinase C; kinase c-Jun có tận cùng nitơ (JNK); yếu tố nhân hoạt hóa trình tự tăng cường sao mã chuỗi nhẹ kappa (NF- $\kappa$ B) - yếu tố sao mã các gen tổng hợp các cytokin viêm gây kháng insulin; kinase của yếu tố ức chế NF- $\kappa$ B- $\beta$  (IKK $\beta$ ); các cơ chế cảm nhận dinh dưỡng như các con đường hexosamin, đích rapamycin của động vật có vú (mTOR).

#### *1.2.3.4. Kháng insulin tại các mô nhạy cảm với insulin [48, 49],[50]*

##### *\* Kháng insulin ở cơ*

Kháng insulin ở cơ dẫn đến giảm hấp thụ glucose và giảm tổng hợp glycogen ở cơ, chủ yếu do khiếm khuyết truyền tín hiệu insulin hậu thụ thể: tăng phosphoryl serin hóa IRS-1 và tăng phân hủy IRS-1, giảm hoạt tính của PI3 kinase, khiếm khuyết của các protein tham gia vận chuyển GLUT-4 đến màng tế bào; giảm tổng hợp glycogen do giảm phosphoryl hóa glucose, giảm hoạt tính hexokinase II và của các enzym khác tham gia tổng hợp glycogen.

##### *\* Kháng insulin ở gan*

Kháng insulin ở gan dẫn đến tăng sản xuất glucose ở gan cả trong tình trạng đói và sau ăn, tăng sản xuất lipoprotein trọng lượng phân tử rất thấp. Kháng insulin ở gan liên quan đến tăng triglycerid trong tế bào gan, được gọi là tình trạng gan nhiễm mỡ không do rượu. Tăng triglycerid trong tế bào gan gây

kháng insulin do làm tăng 2 chất chuyển hóa lipid là các ceramid và diacylglycerol. Các ceramid gây tăng tổng hợp các cytokin kháng insulin còn Diacylglycerol hoạt hóa protein kinase C $\epsilon$  (PKC $\epsilon$ ), chất gắn vào và ức chế các chất tham gia truyền tín hiệu insulin như tyrosin kinase của IR và IRS-2.

*\* Kháng insulin ở mô mỡ*

Kháng insulin ở mô mỡ được đặc trưng bởi sự giảm tác dụng chống ly giải mỡ của insulin, thiếu hụt adiponectin và hiện tượng viêm. Tăng ly giải mỡ dẫn đến tăng giải phóng các acid béo tự do không ester hóa vào máu, dẫn đến tăng tích lũy triglycerid ở cơ và gan và hậu quả là tăng kháng insulin ở 2 mô này. Trong tình trạng kháng insulin có giảm adiponectin - một hormon do mô mỡ sản xuất, có tác dụng chống viêm, tăng nhạy cảm insulin và giảm lượng mỡ. Hiện tượng viêm ở mô mỡ xảy ra với sự thâm nhiễm đại thực bào và tăng sản xuất các protein viêm như TNF- $\alpha$ , Interleukin -6 và các chemokin như protein hóa hướng động bạch cầu đơn nhân đóng vai trò làm tăng kháng insulin ở mô mỡ và các mô khác như ở gan.

*1.2.3.5. Các nguyên nhân mắc phải gây kháng insulin*

Các nguyên nhân mắc phải gây kháng insulin bao gồm béo phì, ít hoạt động thể lực và tăng glucose máu mạn tính.

- Béo phì dẫn đến tăng các acid béo không ester hóa sản xuất từ mô mỡ và tích tụ mỡ trong các tế bào cơ. Các acid béo không ester hóa ức chế hoạt tính của PI3 kinase và tăng hoạt tính của protein kinase C- $\theta$  - yếu tố hoạt hóa yếu tố sao mã NF- $\kappa$ B của các gen tổng hợp các cytokin viêm gây kháng insulin.

- Ít hoạt động thể lực làm tăng kháng insulin do làm giảm protein kinase được hoạt hóa bởi adenosin monophosphat (AMPK) nội bào – yếu tố kích thích chuyển vị GLUT-4 đến màng tế bào để vận chuyển glucose vào

trong tế bào. Ít hoạt động thể lực cũng làm giảm số lượng GLUT-4 ở tế bào cơ vân.

- Tăng glucose máu dẫn đến chuyển chuyển hóa glucose nội tế bào sang con đường thứ yếu là sinh tổng hợp hexosamin, tạo ra N-acetylglucosamin (GlcNAc). GlcNAc được gắn qua liên kết oligosaccharid (O-glycosyl hóa) vào và ức chế các chất tham gia truyền tín hiệu insulin là IR, IRS-1, Akt/PKB và GLUT-4.

#### *1.2.3.6. Kháng insulin trong thai nghén và ĐTD thai kỳ*

##### *\* Vai trò của kháng insulin sinh lý trong thai nghén [51]*

Nguồn cung cấp năng lượng chủ yếu của thai nhi là glucose và các acid amin. Glucose được vận chuyển qua nhau thai theo cơ chế khuếch tán thuận lợi, do đó phụ thuộc vào nồng độ glucose máu của mẹ.

Kháng insulin sinh lý của thai nghén bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến khi đẻ, tạo thuận lợi cho sự chuyển các chất dinh dưỡng từ mẹ sang thai nhi như sau. Sự gia tăng của kháng insulin làm tăng ly giải mỡ lúc đói – đây được gọi là hiện tượng “tăng đói” (accelerated starvation), dẫn đến tăng giải phóng và sử dụng acid béo, đi kèm với giảm hấp thụ và o-xy hóa glucose ở mẹ, tạo thuận lợi cho sự chuyển glucose và các acid amin từ mẹ sang thai nhi ở giai đoạn đói, xa bữa ăn trong ngày. Nồng độ glucose máu sau ăn có xu hướng tăng liên tục trong suốt thời kỳ mang thai cũng do tình trạng tăng kháng insulin, tạo thuận lợi cho sự chuyển glucose từ mẹ sang thai nhi ở giai đoạn sau ăn.

##### *\* Kháng insulin trong ĐTD thai kỳ*

Phụ nữ mắc ĐTDTK, ngoài kháng insulin sinh lý của thai nghén, còn có kháng insulin mạn tính có từ trước khi mang thai. Phụ nữ mắc ĐTDTK có tăng kháng insulin so với phụ nữ không mắc ĐTDTK từ trước khi mang thai [52], trong khi mang thai [52],[53],[54] và sau đẻ [54],[55],[56].

Kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK cũng bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến trước khi đẻ. Theo nghiên cứu của Catalano và CS trên thai phụ mắc ĐTĐTK, độ nhạy insulin đánh giá bằng kỹ thuật kẹp ở ba tháng thai cuối giảm 43,1% so với ba tháng thai đầu của thai kỳ [52]. Theo nghiên cứu của Sivan và CS bằng kỹ thuật kẹp insulin ở thai phụ mắc ĐTĐTK, hấp thụ glucose vào cơ ở ba tháng thai thứ 3 giảm 28%, oxy hóa carbohydrat giảm 46% và ức chế sản xuất glucose ở gan giảm 39% so với ba tháng thai thứ 2 [57].

#### *1.2.3.7. Các yếu tố gây kháng insulin trong thai nghén bình thường và ĐTĐ đường thai kỳ*

##### *\* Các hormon [58]*

Các hormon từ nhau thai như hormon kích thích tiết sữa từ nhau thai người (human placental lactogen - hLP), hormon tăng trưởng từ nhau thai người (human placental growth hormon - hPGH), estrogen và progesteron, hormon vỏ thượng thận cortisol đều được tăng sản xuất, bài tiết vào máu. Nồng độ huyết tương của chúng tăng dần và đạt cực đại vào ba tháng thai cuối, cao gấp nhiều lần so với ở đầu thai kỳ. Các hormon này gây ra các hiệu ứng kháng insulin như tăng tân tạo glucose ở gan, ức chế hấp thụ glucose vào cơ vân và mô mỡ, tăng ly giải mỡ dẫn đến tăng acid béo tự do trong máu [59]. Các cơ chế gây kháng insulin của các hormon này thông qua tác động vào quá trình truyền tín hiệu insulin, bao gồm: giảm thụ thể insulin và ức chế PI3 bởi hPGH [60],[61] và cortisol [62], giảm biểu lộ các IRS bởi estrogen [63],[64] và cortisol [62], kích thích sản xuất yếu tố đồng hoạt hóa thụ thể được hoạt hóa bởi yếu tố biệt hóa ở perixosom gamma- 1 (PGC-1) - yếu tố gây tăng biểu lộ các enzyme tham gia vào tân tạo glucose bởi cortisol [65].

##### *\* Các adipokin*

TNF- $\alpha$ , leptin và adiponectin là các adipokin, nhưng không chỉ được

bài tiết từ các tế bào mỡ mà còn được bài tiết từ các loại tế bào khác nhau và được bài tiết nhiều từ nhau thai. Nồng độ huyết tương của TNF- $\alpha$  tăng rõ rệt ở giai đoạn muộn của thai kỳ, của leptin tăng từ giai đoạn sớm và duy trì đến giai đoạn muộn của thai kỳ, còn của adiponectin lại giảm dần theo thời gian mang thai. Nồng độ TNF- $\alpha$  [66],[67],[68] và leptin [69],[70] có tương quan thuận, trong khi adiponectin [71] có tương quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK. Phụ nữ mắc ĐTĐTK có nồng độ TNF- $\alpha$  [67],[68] và leptin [72],[73] cao hơn và adiponectin [74] thấp hơn so với phụ nữ mang thai không mắc ĐTĐTK.

TNF- $\alpha$  gây kháng insulin thông qua tác động làm tăng phosphoryl hóa serin IRS-1 và IRS-2 [75], leptin gây kháng insulin do kích thích sản xuất TNF- $\alpha$  [76]. Adiponectin làm giảm kháng insulin thông qua tác động hoạt hóa AMPK, yếu tố làm tăng vận chuyển glucose vào cơ vân và ức chế sản xuất glucose ở gan [10].

#### \* *Tăng cân*

Thừa cân, béo phì là yếu tố gây kháng insulin mắc phải đã được chứng minh và thừa nhận như đã đề cập ở trên. Các nghiên cứu cho thấy tăng cân ở phụ nữ mang thai có liên quan với tăng kháng insulin [77], thai phụ mắc ĐTĐTK có tăng cân nhiều hơn từ khi mang thai đến tuần thai 24 so với thai phụ không mắc ĐTĐTK [78] và tăng cân nhiều ở phụ nữ mang thai làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK [79], [80] thông qua cơ chế gây tăng kháng insulin.

#### 1.2.3.8. *Các cơ chế phân tử của kháng insulin trong thai nghén và ĐTĐTK*

Các cơ chế phân tử liên quan đến kháng insulin trong thai kỳ và ĐTĐTK bao gồm:

- Giảm phosphoryl hóa IR ở cơ vân [81]
- Giảm biểu lộ và giảm phosphoryl hóa tyrosin IRS-1 (giảm hóa IRS-1) ở cơ vân với mức giảm nhiều hơn ở phụ nữ mắc ĐTĐTK [81]. Tuy nhiên, ở

mô mỡ chỉ phụ nữ mắc ĐTĐTK có giảm biểu lộ IRS-1 [82].

- Tăng phosphoryl hóa serin các IRS (gây ức chế các IRS) [10].

- Tăng biểu lộ tiểu đơn vị điều hòa p85 của PI3 kinase dẫn đến ức chế hoạt hóa protein kinase này [81].

- Giảm đáp ứng chuyển vị của GLUT-4 ở tế bào cơ vân và tế bào mỡ, giảm rõ rệt sự biểu lộ GLUT-4 ở mô mỡ (sao mã và tổng hợp) [74].

#### **1.2.4. Các phương pháp đánh giá độ nhạy/kháng insulin [83],[84]**

Khái niệm nhạy cảm insulin dùng để chỉ sự đáp ứng với tác động của insulin, như vậy nó có nghĩa đối lập với kháng niệm kháng insulin. Vì vậy khi chỉ số đánh giá độ nhạy insulin giảm thì chỉ số đánh giá kháng insulin tăng và ngược lại.

##### *1.2.4.1. Đánh giá trực tiếp độ nhạy/kháng insulin*

Kỹ thuật kẹp tăng insulin – glucose máu bình thường được sử dụng để đánh giá độ nhạy insulin ở trạng thái ổn định khi insulin được “kẹp” ở nồng độ cao và glucose được “kẹp” ở mức bình thường bằng điều chỉnh tốc độ truyền tĩnh mạch glucose. Khi đó lượng glucose được truyền vào chính bằng lượng glucose được hấp thụ vào các cơ quan và nó tỷ lệ thuận với độ nhạy của insulin. Đây là phương pháp đánh giá trực tiếp độ nhạy insulin của toàn bộ cơ thể và được coi là phương pháp chuẩn tham chiếu để đánh giá độ nhạy/kháng insulin. Tuy nhiên phương pháp này rất phức tạp và chỉ được sử dụng trong các phòng xét nghiệm nghiên cứu hiện đại.

##### *1.2.4.2. Đánh giá gián tiếp độ nhạy/kháng insulin*

Mô hình phân tích tối thiểu NPDNG tĩnh mạch nhiều mẫu (Frequently sampled intravenous glucose tolerance tests - FSIVGTT) là phương pháp động đánh giá gián tiếp độ nhạy insulin trong điều kiện nồng độ insulin và glucose thay đổi sau truyền một lượng glucose và insulin định sẵn, nhiều mẫu máu (25 mẫu) được lấy để định lượng glucose và insulin. Một phần mềm vi tính

MINMOD được sử dụng để tính độ nhạy insulin là lượng glucose thoát đi (glucose disappearance) trên một đơn vị nồng độ insulin. Phương pháp này đơn giản hơn và độ nhạy insulin thu được có tương quan chặt chẽ so với độ nhạy thu được bằng phương pháp chuẩn là kỹ thuật kẹp. Mặc dù vậy, phương pháp này còn khá phức tạp và thường đánh giá độ nhạy insulin thấp hơn thực sự.

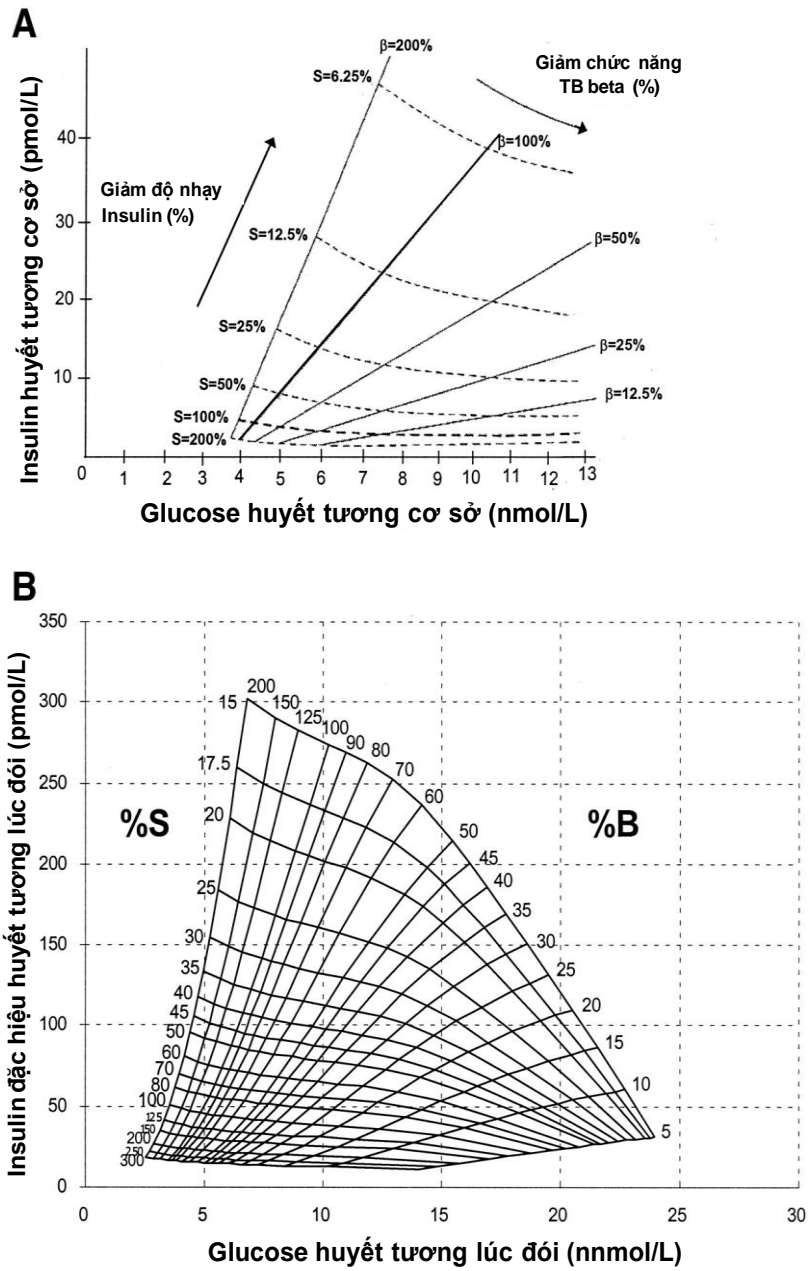
#### 1.2.4.3. Các chỉ số thay thế được xây dựng ở trạng thái ổn định lúc đói

Các chỉ số thay thế dựa trên nồng độ insulin và glucose ở trạng thái đói - trạng thái ổn định cơ sở khi nồng độ glucose máu được duy trì ổn định, nồng độ insulin không thay đổi nhiều, và có sự cân bằng giữa bài xuất glucose từ ở gan và sự thu nhận glucose vào các mô của cơ thể. Các chỉ số thay thế được xây dựng ở trạng thái đói thường được sử dụng là:

\* *Đánh giá bằng mô hình cân bằng nội môi (Homeostasis model assessment – HOMA)* (hình 2.1).

Mô hình được xây dựng dựa trên các phương trình không tuyến tính rút ra từ thực nghiệm. Trong thực hành, Mathews và CS (1985) sử dụng một phương trình toán học đơn giản mô tả gần đúng mối tương quan không tuyến tính này để tính chỉ số HOMA kháng insulin ( $HOMA1-IR$ ) =  $[\text{Insulin lúc đói } (\mu\text{U/ml}) \times \text{Glucose lúc đói } (\text{mmol/l})] / 22,5$ . Trong đó 22,5 là hệ số chuẩn hóa, bằng tích các giá trị bình thường lúc đói của nồng độ glucose (4,5 mmol/l) và insulin (5  $\mu\text{U/ml}$ ). Đây được gọi là mô hình HOMA1 (phần A hình 1.2) .

Mô hình HOMA cập nhật, còn gọi là HOMA vi tính hóa hay HOMA2 được Đại học Oxford (vương quốc Anh) xây dựng năm 1996 từ HOMA gốc nhưng có các ưu điểm so với HOMA1: HOMA2 tính toán bằng chương trình vi tính các phương trình không tuyến tính gốc của mô hình một cách chính xác hơn. HOMA2 còn tính đến kháng glucose của gan (giảm tác dụng của tăng glucose máu ức chế sản xuất glucose ở gan) và kháng glucose ở ngoại vi (giảm tác dụng của tăng glucose máu kích thích hấp thụ glucose vào cơ và mô mỡ).



Hình 1.2. Biểu đồ tương quan giữa glucose và insulin máu trong các mô hình HOMA1 (A) và HOMA2 (B)

Nguồn: Wallace và CS [84]

Chú thích: Các đường theo chiều dưới trái – trên phải biểu diễn chức năng tế bào beta; các đường theo chiều trên trái – dưới phải biểu diễn độ nhạy insulin; mỗi cặp nồng độ glucose (trục hoành) và insulin (trục tung) HT lúc đói tương ứng với một điểm có giá trị độ nhạy insulin nằm trên đường độ nhạy insulin và giá trị chức năng tế bào beta nằm trên đường chức năng tế bào beta; %S: độ nhạy insulin tính bằng %; %B/% $\beta$ : chức năng tế bào beta tính bằng %.



HOMA2 cũng tính đến sự tăng bài tiết insulin đáp ứng với nồng độ glucose huyết tương từ 10 mmol/l trở lên và thải glucose qua thận. Mô hình có thể sử dụng xét nghiệm insulin toàn phần hoặc insulin đặc hiệu, C-peptid có thể thay thế cho insulin.

C-peptid là peptid nối 2 chuỗi peptid của phân tử proinsulin. Trước khi bài tiết từ tế bào beta vào máu, proinsulin được tách thành C-peptid và insulin. Như vậy, C-peptid và insulin được bài tiết vào máu với số lượng phân tử như nhau và nồng độ C-peptid máu cũng phản ánh chức năng bài tiết insulin của tế bào beta và tình trạng kháng insulin tương tự như nồng độ insulin máu. Tuy nhiên, nồng độ C-peptid huyết tương cao hơn insulin nhiều lần do thời gian bán hủy trong huyết tương của C-peptid dài hơn insulin nhiều lần (30 phút so với 4 phút). Mặt khác, C-peptid không có tác động lên chuyển hóa glucose. Do vậy chỉ số HOMA dựa vào C-peptid được ưu tiên sử dụng để đánh giá chức năng tế bào beta, còn HOMA dựa vào insulin được ưu tiên sử dụng để đánh giá kháng insulin.

Ưu điểm chính của đánh giá kháng insulin bằng HOMA là sự đơn giản nhưng cho kết quả có tương quan chặt chẽ với chỉ số độ nhạy insulin thu được từ kỹ thuật kẹp, với hệ số tương quan r từ 0,73 đến 0,87 trong các nghiên cứu khác nhau. Do đó HOMA là phương pháp đánh giá kháng insulin được sử dụng phổ biến nhất trong nghiên cứu và thực hành lâm sàng.

\* *Chỉ số kiểm tra định lượng độ nhạy insulin (Quantitative insulin sensitivity check index – QUICKI)*

Các tỷ số  $1/\text{Insulin}$  lúc đói và  $\text{Glucose}/\text{Insulin}$  lúc đói là các chỉ số đánh giá độ nhạy/kháng insulin nhưng không chính xác ở những đối tượng có tăng glucose máu và suy giảm chức năng tế bào beta. Khi đó, logarit hóa các chỉ số này thu được chỉ số đánh giá kháng insulin có tương quan chặt chẽ hơn với chỉ số độ nhạy insulin thu được bằng kỹ thuật kẹp. QUICKI là một chỉ số

đánh giá kháng insulin thu được bằng thực nghiệm từ chuyển dạng toán học logarit hóa mối tương quan giữa glucose và insulin lúc đói: QUICKI =  $1/[\log(\text{Insulin lúc đói, } \mu\text{U/ml}) + \log(\text{Glucose lúc đói, mmol/l})]$ . Về mặt toán học QUICKI tỷ lệ nghịch với HOMA-IR, thực chất là QUICKI tỷ lệ thuận với  $1/\log(\text{HOMA-IR})$ .

#### *1.2.4.4. Các chỉ số thay thế được xây dựng trên các test động*

Mô hình tối thiểu được áp dụng trong xây dựng mô hình động glucose và insulin trong thời gian thực hiện test dung nạp glucose uống/bữa ăn hoặc test dung nạp glucose tĩnh mạch. Các chỉ số được xây dựng trên test động tính đến mức glucose và insulin cả ở trạng thái ổn định lúc đói và trạng thái động sau tải glucose như chỉ số độ nhạy insulin Matsuda, chỉ số Gutt, chỉ số Strumvol, chỉ số Avignon. Các phương pháp này thu được chỉ số kháng insulin có tương quan tương đối chặt chẽ với chỉ số thu được bằng kỹ thuật kẹp, đồng thời cũng đánh giá được chức năng tế bào beta. Tuy nhiên, khi chỉ quan tâm đến kháng insulin thì các chỉ số thu được từ trạng thái đói có ưu thế hơn do thực hiện đơn giản hơn.

#### **1.2.5. Điều trị ĐTDĐ thai kỳ**

##### *1.2.5.1. Mục tiêu điều trị*

Theo dõi glucose máu mao mạch nhiều lần trong ngày là phương pháp đánh giá tốt nhất tình trạng glucose ở phụ nữ mắc ĐTDĐTK. Mục tiêu glucose máu lúc đói < 5,3 mmol/L, glucose máu 1 giờ sau ăn < 7,8 mmol/L và glucose máu 2 giờ sau ăn < 6,7 mmol/L (lựa chọn 1 trong 2 thời điểm sau ăn) [38],[42]. HbA1c không được công nhận rộng rãi là chỉ số đánh giá tình trạng glucose lựa chọn ở thai phụ mắc ĐTDĐTK.

##### *1.2.5.2. Điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập [43],[85],[86].*

Điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập được áp dụng cho mọi thai phụ mắc ĐTDĐTK. Nhu cầu năng lượng được dựa vào cân nặng lý tưởng, nhu cầu năng lượng của mẹ (25- 35kcal/cân nặng/ngày tùy theo mức hoạt động thể

lực) và năng lượng cung cấp cho thai (360 kcal/ngày cho 3 tháng thai giữa và 475 kcal/ngày cho 3 tháng thai cuối). Đối với thai phụ béo phì trước mai thai cần hạn chế thu nhập năng lượng ở mức 25 kcal/kg/cân nặng/ngày [43] hoặc giảm 30% nhu cầu năng lượng [86]. Thành phần các chất dinh dưỡng được phân bổ: Carbohydrat: 45 – 60%, lựa chọn thức ăn có chỉ số đường máu thấp; Protein: 20%; Lipid: 25 - 35% tổng calo/ngày (acid béo bão hòa < 10% và acid béo không no chiếm 4 – 01%). Phân bổ năng lượng vào các bữa ăn: Chia nhỏ bữa ăn: 3 bữa chính và 2 -3 bữa phụ, phân chia tổng calo/ngày: bữa sáng 20%, bữa trưa 30%, bữa tối 30% và các bữa phụ 20%.

Các thai phụ mắc ĐTĐ thai cần luyện tập thể lực mức độ nhẹ - trung bình thường xuyên 30 phút/ngày, trong 5 - 7 ngày/tuần.

#### *1.2.5.3. Điều trị bằng thuốc*

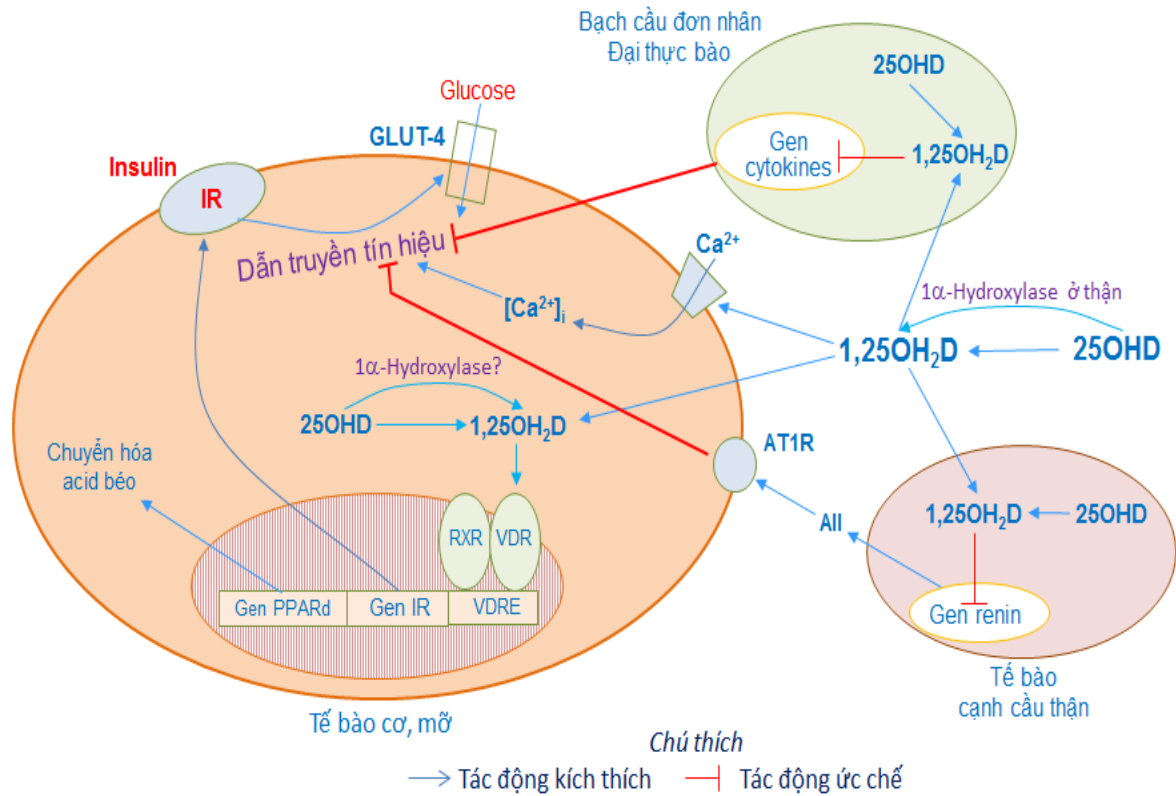
Cho đến nay insulin là thuốc duy nhất được chính thức khuyến cáo sử dụng trong điều trị ĐTĐTK [38],[43]. Trước kia khi chưa phân biệt ĐTĐTK với ĐTĐ mang thai, insulin được chỉ định ngay khi chuẩn đoán ĐTĐTK nếu glucose máu đói  $\geq 7,0$  mmol/L và hoặc glucose máu 2 giờ sau ăn  $\geq 11,1$  mmol/L [7],[86]. Với việc áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK mới, các trường hợp mắc ĐTĐTK đều có glucose máu lúc đói < 7,0 mmol/L và glucose máu 2 giờ < 11,0 mmol/L. Do đó, bước đầu tiên trong điều trị ĐTĐTK là áp dụng chế độ ăn và luyện tập trong vòng 2 tuần. Nếu không đạt mục tiêu glucose máu thì kết hợp với insulin. Phác đồ insulin cần được cá thể hóa, căn cứ vào đặc điểm glucose máu của mỗi bệnh nhân [87].

### **1.3. Cơ chế tác động của vitamin D lên kháng insulin (hình 1.3)**

#### ***1.3.1. Tác động của vitamin D làm tăng biểu lộ thụ thể insulin***

Khi  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  gắn vào phức hợp thụ thể của vitamin D với thụ thể retinoid-X(VDR-RXR) trong nhân tế bào, phức hợp này được hoạt hóa và gắn

với thành tố đáp ứng với vitamin D (vitamin D response element - VDRE) nằm trên trình tự khởi động của gen IR, gây hoạt hóa gen IR và dẫn đến tăng tổng hợp IR [88]. Trong thực nghiệm,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  làm tăng mRNA của IR, tăng sản xuất IR và tăng vận chuyển glucose vào trong tế bào [89].



Hình 1.3. Các cơ chế tác động của vitamin D lên kháng insulin

*Chú thích:*  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  được tạo ra ở thận và có thể ở các tế bào khác (tế bào cơ, mỡ, cạnh cầu thận, bạch cầu đơn nhân, đại thực bào).  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  kích thích gen thụ thể insulin (IR) và gen PPAR $\delta$  (perisoxome proliferator activated receptor delta), ức chế gen cytokin và gen renin; AII: Angiotensin II; AT1R: Thụ thể angiotensin 1; GLUT4: chất vận chuyển glucose - 4; VDR: Thụ thể vitamin D; RXR: Thụ thể retinoid; VDRE: Thành tố đáp ứng với vitamin D

*Nguồn:* Eliades M [88], Teegarden D [90], Chagas C.E.A [91], Rammos G [92], Yuan W [93].

### ***1.3.2. Tác động của vitamin D kích thích tổng hợp PPAR $\delta$***

Tương tự như gen của IR, gen của thụ thể được hoạt hóa bởi yếu tố biệt hóa ở peroxisome delta [Peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR $\delta$ )] cũng có VDRE. Như vậy, 1,25(OH) $_2$ D cũng kích thích tổng hợp PPAR $\delta$  - yếu tố sao mã các protein tham gia vào điều hòa chuyển hóa lipid, carbohydrat, dẫn đến giảm kháng insulin [94]. Trong thực nghiệm 1,25(OH) $_2$ D làm tăng biểu lộ PPAR $\delta$  từ 1,5 – 3,2 lần ở các dòng tế bào ung thư vú và tiền liệt tuyến [95].

### ***1.3.3. Tác động của vitamin D điều hòa cân bằng nội môi calci và PTH***

1,25(OH) $_2$ D đóng vai trò quan trọng trong điều hòa nồng độ ion calci ngoại bào, dòng calci vào tế bào và nồng độ ion calci nội bào. Thay đổi nồng độ calci ion nội bào trong tình trạng thiếu vitamin D dẫn đến tăng kháng insulin.

Mặt khác, nồng độ 25(OH)D huyết tương tương quan nghịch với nồng độ PTH huyết tương. Do đó, khi nồng độ 25(OH)D tăng (tình trạng đủ vitamin D), nồng độ PTH huyết tương giảm và kháng insulin giảm vì PTH gây tăng kháng insulin. PTH gây tăng kháng insulin thông qua ức chế chuyển vị GLUT-4 từ trong bào tương đến màng tế bào và làm tăng nồng độ calci nội bào. Tăng calci nội bào gây kháng insulin thông qua ức chế truyền tín hiệu insulin nội bào như khử phosphoryl của enzym glycogen synthase và GLUT-4, giảm phosphoryl tyrosin hóa PI3-kinase.

### ***1.3.4. Tác động của vitamin D ức chế tổng hợp các cytokin viêm***

Viêm mạn tính mức độ nhẹ là một trong các cơ chế bệnh sinh của nhiều tình trạng bệnh lý bao gồm kháng insulin, béo phì, hội chứng chuyển hóa, xơ vữa động mạch,.... Hoạt hóa con đường phản ứng viêm dẫn đến kháng insulin thông qua hoạt hóa các kinase như JNK và IKK $\beta$ , có tác dụng ức chế truyền tín hiệu insulin thông qua phosphoryl serine hóa IRS-1. Mặt khác, IKK $\beta$  gây

kháng insulin thông qua hoạt hóa yếu sao mã NF- $\kappa$ B các gen của các cytokin viêm gây kháng insulin như TNF- $\alpha$ , Interleukin -1 $\beta$  và Interleukin -6 [91].

Trong thực nghiệm 1,25(OH) $_2$ D $_3$  ức chế bài tiết TNF- $\alpha$  ở đại thực bào chuột được kích thích bởi lipopolysaccharid – yếu tố khởi động phản ứng viêm [96]- và ở bạch cầu đơn nhân thông qua ức chế sao mã gen tổng hợp thụ thể TLR4 - thụ thể tiếp nhận các kích thích gây viêm [97].

### ***1.3.5. Tác động của vitamin D ức chế hệ renin-angiotensin (RAS)***

Hoạt hóa hệ renin-angiotensin dẫn đến tăng angiotensin II. Tác động của angiotensin lên thụ thể angiotensin t $_1$  (angiotensin type 1 receptor - AT1R), ngoài gây tăng huyết áp, còn dẫn đến kháng insulin do ức chế truyền tín hiệu insulin hậu thụ thể thông qua bất hoạt các IRS và ức chế hoạt hóa Akt/PKB [92].

1,25(OH) $_2$ D $_3$  ức chế gen renin, thông qua chặn sự hình thành phức hợp 3 protein, bao gồm thành tố đáp ứng AMP vòng (CRE), protein gắn thành tố đáp ứng AMP vòng (CREB) và protein gắn protein gắn thành tố đáp ứng AMP vòng (CBP). Phức hợp CRE-CREB-CBP hoạt hóa RNA polymerase II – enzym xúc tác sao mã gen renin [93]. Trong thực nghiệm 1,25(OH) $_2$ D $_3$  làm giảm mRNA của renin ở tế bào thận của chuột [98].

## **1.4. Các nghiên cứu về vitamin D và kháng insulin trong ĐTDĐ thai kỳ**

Cho đến nay ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đề cập đến mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin nói chung cũng như ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTDĐ thai kỳ nói riêng. Sau đây là các nghiên cứu trên thế giới đề cập đến vấn đề này.

### ***1.4.1. Nghiên cứu về liên quan giữa kháng insulin và vitamin D ở phụ nữ mang thai***

Các nghiên cứu cho thấy có mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin ở phụ nữ mang thai và phụ nữ mắc

## ĐTĐTK.

- Nghiên cứu của Clifton-Bligh và CS [12] trên 307 thai phụ ở ba tháng thai thứ 2 và thứ 3, thuộc các chủng tộc khác nhau ở Úc cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với nồng độ insulin huyết tương lúc đói ( $r = -0,2$ ; 95%CI:  $-0,31 - -0,08$ ) và với HOMA-IR ( $r = -0,21$ , 95%CI:  $-0,32 - -0,09$ ).

- Maghbooli và CS [13] nghiên cứu mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin trên 741 phụ nữ mang thai ở tuần thai 24 – 28 ở I-ran. Nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với HOMA-IR ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,002$ ) và mối tương quan vẫn có YNTK khi được hiệu chỉnh bởi các yếu tố có liên quan đến kháng insulin là chỉ số khối cơ thể (BMI) trong mô hình hồi quy với hệ số tương quan chuẩn hóa  $\beta = -0,29$ ,  $p = 0,001$ . Đồng thời, nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan thuận với chỉ số độ nhạy insulin được xác định trong NPDNG uống ( $r = 0,462$ ,  $p = 0,011$ ) và mối tương quan cũng còn có YNTK khi được hiệu chỉnh bởi BMI trong mô hình hồi quy với hệ số  $\beta = -0,21$ ,  $p = 0,025$ . Nhóm thiếu vitamin D có tỷ lệ HOMA-IR  $\geq 3,0$  cao hơn có YNTK so với nhóm đủ vitamin D (43,3% so với 30,5%,  $p = 0,003$ ).

- Wang và CS [99] tiến hành nghiên cứu bệnh chứng về mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với chuyển hóa glucose và kháng insulin ở 200 thai phụ có glucose máu bình thường và 200 thai phụ mắc ĐTĐTK vào tuần thai 26 – 28 ở Bắc Kinh, Trung Quốc. Kết quả cho thấy ở thai phụ mắc ĐTĐTK, nhóm thiếu vitamin D có tỷ lệ chỉ số HOMA-IR  $\geq 3,0$  cao hơn có YNTK so với nhóm đủ vitamin D (18,3% so với 7,8%,  $p = 0,041$ ).

- Nghiên cứu của Perez-Ferre và CS [14] trên 266 thai phụ ở tuần thai 24 – 28 ở Tây Ban Nha cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ glucose máu lúc đói và 1 giờ trong NPDNG uống,

HbA1c, nồng độ insulin huyết tương lúc đói và chỉ số HOMA-IR ( $r = -0,251$ ,  $p < 0,001$ ).

- Lacroix và CS [15] nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương ở tuần thai 6-13 với kháng insulin ở tuần thai 24 – 28 trên 665 thai phụ ở Canada. Nồng độ 25(OH)D huyết tương ở tuần thai 6-13 trong phân tích đa biến, khi được hiệu chỉnh bởi vòng bụng thai phụ và PTH huyết tương, có tương quan nghịch với chỉ số HOMA-IR với hệ số tương quan chuẩn hóa  $\beta = -0,08$ ,  $p = 0,03$  và tương quan thuận với chỉ số độ nhạy insulin Mastuda ( $\beta = 0,13$ ,  $p = 0,001$ ) ở tuần thai 24-28.

Ngoài mối liên quan với kháng insulin, các nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan nghịch giữa thiếu vitamin D với nguy cơ mắc ĐTĐTK. Thai phụ mắc ĐTĐTK có nồng độ 25(OH)D thấp hơn so với thai phụ không mắc ĐTĐTK, thiếu vitamin D ở giai đoạn sớm của thai kỳ làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK ở giai đoạn muộn hơn của thai kỳ ở phụ nữ mang thai trong các nghiên cứu bệnh chứng [13],[99],[100]. Thiếu vitamin D làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK lên 1,609 lần (95%CI: 1,19 – 2,17) trong phân tích gộp của Poel và CS [101] và tăng 1,49 lần (95%CI: 1,18 – 1,89) trong phân tích gộp của Aghajafari và CS [102].

*Tóm lại, nồng độ 25(OH) huyết tương có tương quan nghịch với các chỉ số kháng insulin và/hoặc tương quan thuận với các chỉ số độ nhạy insulin ở phụ nữ mang thai không mắc và mắc ĐTĐTK. Sự tương quan vẫn có YNTK sau khi được hiệu chỉnh bởi các yếu tố có liên quan đến kháng insulin, chứng tỏ vitamin D có thể liên quan độc lập với tình trạng kháng insulin.*

#### **1.4.2. Nghiên cứu về hiệu quả của bổ sung vitamin D lên tình trạng vitamin D ở phụ nữ mang thai**

Các nghiên cứu bổ sung vitamin D ở phụ nữ mang thai, cho con bú đã sử dụng các liều uống hàng ngày rất khác nhau với hiệu quả tăng nồng độ



25(OH)D huyết tương rất khác nhau. Liều bổ sung vitamin D3 trong các nghiên cứu làm tăng thêm nồng độ 25(OH)D huyết tương như sau: liều 400UI/ngày tăng thêm từ 9,25 đến 17,3 nmol/L [33],[103],[104],[18]; liều 1000UI/ngày làm tăng thêm từ 12,0 đến 40 nmol/L [33], liều 2000UI/ngày làm tăng thêm từ 21,25 đến 57,5 nmol/L [33],[104]; liều 4000UI/ngày làm tăng thêm từ 29,75 đến 52,8 nmol/L [33],[104] và liều 10.000UI/ngày làm tăng thêm 59,5 nmol/L [33]. Theo mô hình hồi quy tuyến tính của Heaney [105], 1 $\mu$ g vitamin D3/ngày (40 UI/ngày) bổ sung làm tăng 0,70 nmol/L nồng độ 25(OH)D huyết tương.

Các nghiên cứu bổ sung vitamin D với liều cao cũng sử dụng các liều rất khác nhau, một liều duy nhất hoặc một số liều cách nhau một đến vài tuần và cũng có hiệu quả tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương rất khác nhau. Liều 80.000 IU duy nhất vào tuần thai 32 làm tăng nồng độ 25(OH)D 13,5 nmol/L [106], liều 50.000UI/tuần làm tăng 25,4 nmol/L [107], liều 50.000UI 2 lần cách nhau 3 tuần làm tăng 46,3 nmol/L sau 6 tuần [18], liều 50.000 IU mỗi 4 tuần làm tăng 49,8 nmol/L và liều 50.000 IU mỗi 2 tuần làm tăng 67,0 nmol/L [108], liều 35.000IU/tuần làm tăng 89,0 nmol/L [109] và liều 300.000IU duy nhất tiêm bắp làm tăng 37,85 nmol/L [110].

#### ***1.4.3. Nghiên cứu về hiệu quả bổ sung vitamin lên kháng insulin ở người không mang thai***

Các nghiên cứu can thiệp chứng minh bổ sung vitamin D làm giảm kháng insulin ở nhiều đối tượng khác nhau.

Nghiên cứu của Pittas và CS [111] đánh giá hiệu quả bổ sung vitamin D3 liều 700 IU/ngày kết hợp với calci liều 500 mg/ngày so với placebo trên 314 người Mỹ da trắng có rối loạn glucose máu lúc đói. Sau 3 năm, nhóm được bổ sung vitamin D và calci có glucose máu lúc đói và HOMA-IR tăng ít hơn có YNTK so với nhóm dùng placebo, HOMA-IR hầu như không thay đổi

ở nhóm can thiệp trong khi tăng rõ rệt ở nhóm placebo (0,05 so với 0,91,  $p = 0,031$ ).

Nghiên cứu của Nagpal và CS [112] đánh giá hiệu quả của bổ sung vitamin D3 với 3 liều 120.000 IU cách nhau 2 tuần so với placebo lên độ nhạy insulin ở người tuổi trung niên có béo trung tâm. Kết quả cho thấy độ nhạy insulin đánh giá bằng NPDNG tăng lên ở nhóm can thiệp và giảm ở nhóm chứng, khác biệt giữa 2 nhóm có YNTK. Sự khác biệt vẫn có YNTK kể sau khi được hiệu chỉnh bởi tuổi, tỷ số eo/hông, sử dụng thuốc lá nhai và nồng độ 25(OH)D huyết tương ban đầu.

Von Hurst và CS [113] đánh giá hiệu quả của bổ sung vitamin D lên kháng insulin ở phụ nữ Nam Á sống ở New Zealand có kháng insulin với HOMA-IR > 1,9 và thiếu vitamin D nặng với nồng độ 25(OH)D huyết tương < 50 nmol/L. Độ nhạy insulin và kháng insulin sau can thiệp được đánh giá bằng HOMA2. 42 phụ nữ ở nhóm can thiệp được dùng vitamin D3 với liều 4.000 IU/ngày trong 6 tháng, 39 phụ nữ ở nhóm chứng được dùng placebo. Sau 6 tháng, so với ban đầu, nhóm can thiệp có giảm nồng độ insulin huyết tương lúc đói, tăng độ nhạy insulin và giảm kháng insulin. Trong khi đó, nhóm chứng không có sự thay đổi có YNTK về các chỉ số này. Đồng thời, sau 6 tháng, nhóm can thiệp có nồng độ insulin huyết tương thấp hơn, độ nhạy insulin cao hơn và kháng insulin thấp hơn có YNTK so với nhóm chứng.

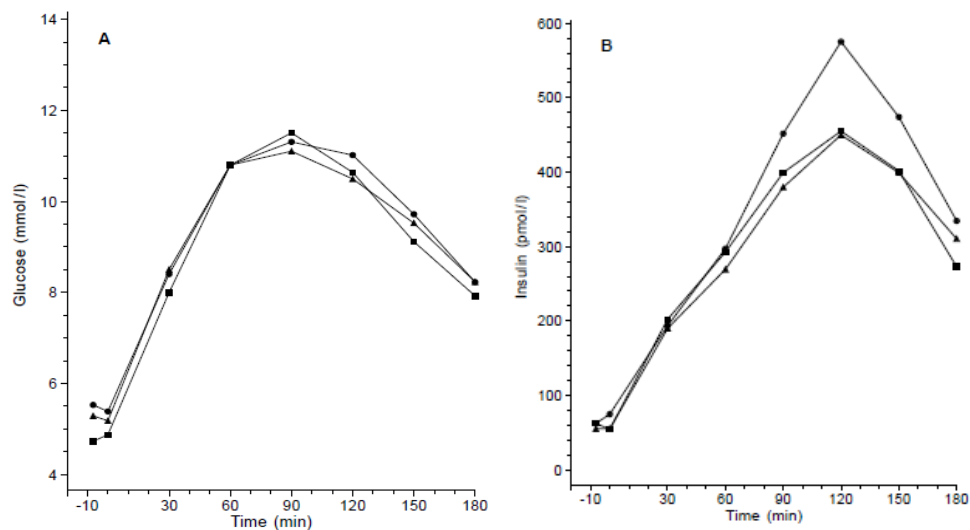
#### ***1.4.4. Nghiên cứu về hiệu quả bổ sung vitamin lên kháng insulin ở phụ nữ mang thai***

*\* Nghiên cứu của Rudnicki và CS [16]*

Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả của 1,25(OH)<sub>2</sub>D lên chuyển hóa glucose ở 12 thai phụ mắc ĐTĐTK được chẩn đoán ở tuần thai 17 - 33. Các thai phụ được làm NPDNG uống 75g lần 1 với lấy máu mỗi 30 phút trong vòng 180 phút (7 mẫu). Hai giờ trước làm NPDNG lần 2 vào ngày thứ 2 các

thai phụ được tiêm tĩnh mạch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  liều  $2\mu\text{g}/\text{m}^2$ . Sau đó các thai phụ được uống  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  liều  $0,25\mu\text{g}/\text{ngày}$  trong 14 ngày tiếp theo cho đến khi làm NPDNG lần 3 vào ngày thứ 16.

Sau tiêm  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , nồng độ glucose máu giảm so với trước khi tiêm. Trong khi đó, nồng độ insulin huyết tương lúc đói không khác biệt trước và sau khi tiêm  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Điều này chứng tỏ bổ sung vitamin D làm giảm glucose máu thông qua cơ chế làm giảm kháng insulin. Sau tiêm và sau uống  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ , nồng độ insulin huyết tương vào các thời điểm 90, 120, 150 và 180 phút trong NPDNG thấp hơn so với trước khi bổ sung vitamin D và khác biệt có YNTK ở thời điểm 120 phút sau tiêm vitamin D ( $723 \pm 292\%$  so với  $926 \pm 306\%$  - lấy mức insulin lúc đói là  $100\%$ ;  $p < 0,05$ ). Trong khi đó nồng độ glucose huyết tương vào các thời điểm này không có sự khác biệt trước và sau bổ sung vitamin D. Điều này cũng chứng tỏ bổ sung vitamin D làm giảm kháng insulin (hình 1.4).



**Hình 1.4. Nồng độ glucose và insulin HT trong NPDNG uống 75g**

**Chú thích:** **Bên trái:** Nồng độ glucose huyết tương; **Bên phải:** Nồng độ insulin HT trong NPDNG; trước dùng (●), 2 giờ sau tiêm tĩnh mạch (■) và 14 ngày sau uống (▲)  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$

*Nguồn: Rudnicki và CS [16].*

Nghiên cứu này có một số hạn chế, chủ yếu là không sử dụng nhóm chứng, do vậy không loại trừ được ảnh hưởng của các yếu tố nhiễu lên hiệu quả của bổ sung vitamin D. Mặt khác, nghiên cứu chỉ sử dụng nồng độ insulin huyết tương trong NPDNG mà không sử dụng chỉ số đánh giá kháng insulin chuyên biệt nên không đánh giá được chính xác mức độ kháng insulin. Một điểm khác nữa là nghiên cứu không đề cập đến tình trạng vitamin D của các bệnh nhân trước khi bổ sung vitamin D.

\* *Nghiên cứu của Asemi, Hashemi và CS [17]*

Đây là một thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, đánh giá hiệu quả của bổ sung vitamin D ở thai phụ được chẩn đoán mắc ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28 ở Iran, trong đó nhóm can thiệp ( $n = 27$ ) dùng vitamin D3 với 2 liều 50.000 IU vào lúc bắt đầu nghiên cứu và 3 tuần sau đó, nhóm chứng dùng placebo ( $n = 27$ ). Mẫu nghiên cứu một tỷ lệ không nhỏ đối tượng có nồng độ 25(OH)D huyết tương trên 30 ng/L, tức là không có thiếu vitamin D.

Các thông số được đánh giá bao gồm glucose huyết tương lúc đói, insulin huyết tương lúc đói, chỉ số HOMA-IR, chỉ số kiểm tra định lượng độ nhạy insulin (QUICKI). Sau 6 tuần, khi so sánh với nhóm placebo, nhóm dùng vitamin D có giảm glucose huyết tương lúc đói nhiều hơn ( $-17,12 \pm 14,84$  so với  $-0,9 \pm 16,6$  mg/dL  $p < 0,001$ ), giảm insulin huyết tương lúc đói so với tăng ( $-3,08 \pm 6,62$  so với  $+1,34 \pm 6,51$   $\mu$ IU/L,  $p = 0,01$ ), giảm HOMA-IR so với tăng ( $-1,21 \pm 1,41$  so với  $+0,34 \pm 1,79$ ,  $p < 0,001$ ) và tăng chỉ số độ nhạy insulin QUICKI so với giảm ( $+0,03 \pm 0,03$  so với  $-0,001 \pm 0,02$ ,  $p = 0,003$ ). Trong mô hình phân tích đa biến để khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố khác biệt nêu trên giữa 2 nhóm sau bổ sung vitamin D vẫn có YNTK, ngoại trừ khác biệt về nồng độ glucose huyết tương lúc đói trở thành không có YNTK ( $p = 0,09$ ). Như vậy bổ sung vitamin D làm giảm rõ rệt kháng insulin và tăng độ nhạy insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK.

*\* Nghiên cứu khác của Asemi, Samimi và CS [18]*

Đây cũng là thử nghiệm ngẫu nhiên, có đối chứng, đánh giá hiệu quả bổ sung vitamin D lên kháng insulin. Đối tượng được đưa vào nghiên cứu là 54 thai phụ không mắc ĐTĐTK ở tuần thai 25 ở Iran, được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm: nhóm can thiệp dùng vitamin D3 liều 400 UI/ngày và nhóm chứng dùng placebo, trong thời gian 9 tuần. Hầu hết thai phụ có thiếu vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương trung bình ở nhóm placebo và nhóm can thiệp tương ứng là  $14,56 \pm 1,2$  và  $17,86 \pm 1,3 \mu\text{g/L}$ , đủ vitamin D khi giá trị  $\geq 30 \mu\text{g/L}$ ). Sau 9 tuần, khi so sánh với nhóm placebo, nhóm vitamin D có glucose huyết tương lúc đói giảm nhiều hơn ( $-0,65 \pm 0,11$  so với  $-0,12 \pm 0,17 \text{ mg/dL}$ ,  $p = 0,01$ ), insulin huyết tương lúc đói giảm so với tăng ( $-1,0 \pm 0,9$  so với  $+2,6 \pm 1,4 \mu\text{IU/mL}$ ,  $p = 0,04$ ), HOMA-IR giảm so với tăng ( $-0,34 \pm 0,19$  so với  $0,60 \pm 0,46$ ,  $p = 0,06$ ) và chỉ số kiểm tra độ nhạy insulin định lượng QUICKI tăng so với giảm ( $+0,02 \pm 0,007$  so với  $-0,02 \pm 0,008$ ,  $p = 0,006$ ).

*\* Nghiên cứu của Soheilykhah và CS [108]*

Thử nghiệm này so sánh hiệu quả của các liều vitamin D3 khác nhau lên kháng insulin. Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ mang thai ở tuần thai 12 tuần hoặc sớm hơn, được phân bổ ngẫu nhiên vào 3 nhóm bổ sung vitamin D3: nhóm dùng liều 200 UI/ngày, nhóm dùng 50.000 UI/mỗi 4 tuần và nhóm dùng 50.000 UI/mỗi 2 tuần cho đến khi đẻ. Ở cuối thai kỳ, ở tất cả các nhóm đều có tăng nồng độ insulin huyết tương lúc đói và tăng HOMA-IR có YNTK so với ban đầu phù hợp với diễn biến tăng kháng insulin theo thời gian mang thai. Mức tăng insulin huyết tương và HOMA-IR giảm dần từ nhóm 200 UI/ngày đến nhóm 50.000 UI/mỗi 4 tuần rồi đến nhóm 50.000 UI/mỗi 2 tuần. Mức tăng insulin huyết tương lúc đói lần lượt ở các nhóm là  $6,9 \pm 7$ ,  $4,83 \pm 4,9$  và  $3,58 \pm 4,16 \text{ mU/L}$ , trong đó mức tăng của nhóm liều cao nhất, 50.000

UI/mỗi 2 tuần, thấp hơn có YNTK so với nhóm liều thấp nhất, 200 UI/ngày ( $p = 0,01$ ). Tương tự, mức tăng HOMA-IR lần lượt là  $1,46 \pm 1,69$ ,  $1,01 \pm 1,01$  và  $0,7 \pm 1,04$  và mức tăng ở nhóm 50.000 UI/mỗi 2 tuần là thấp hơn có YNTK so với nhóm 200 UI/ngày ( $p = 0,02$ ). Như vậy, trong khi kháng insulin có xu hướng tăng dần từ nửa sau của thai kỳ và đạt cực đại vào cuối thai kỳ, liều vitamin D3 50.000 UI/mỗi 2 tuần làm giảm mức tăng kháng insulin rõ rệt so với liều 200 UI/ngày.

Tóm lại, các nghiên cứu ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK cho thấy bổ sung vitamin D làm giảm kháng insulin và hoặc làm tăng độ nhạy insulin so với trước bổ sung [16] hoặc so với placebo [17], hoặc liều cao vitamin D làm cải thiện kháng insulin và/hoặc độ nhạy insulin so với liều thấp hơn [18],[108].

Trong các nghiên cứu trên còn một số tồn tại. Nghiên cứu của Rudnicki thiếu nhóm đối chứng. Hai nghiên cứu của Asemi bao gồm cả thai phụ thiếu và không thiếu vitamin D trước bổ sung, trong đó một nghiên cứu bao gồm cả thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK. Nghiên cứu của Soheilykhah cũng bao gồm cả thai phụ thiếu và không thiếu vitamin D, và một tỷ lệ nhỏ mắc ĐTĐTK. Thai phụ mắc ĐTĐTK có tình trạng tăng kháng insulin so với thai phụ không mắc ĐTĐTK và có thể có đáp ứng với bổ sung vitamin D khác so với thai phụ không mắc ĐTĐTK. Mặt khác, thai phụ thiếu vitamin D cũng có thể có đáp ứng với tác động của vitamin D lên kháng insulin khác so với thai phụ không thiếu vitamin D. Do vậy, nghiên cứu hiệu quả bổ sung vitamin D lên kháng insulin ở thai phụ vừa mắc ĐTĐTK và vừa có thiếu vitamin D là cần thiết.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là các thai phụ ở tuần thai 24 – 28 đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Nội tiết Trung ương, chưa biết có mắc ĐTĐ trước đó, được lựa chọn vào 2 nhóm dựa vào NPDNG uống:

- **Nhóm ĐTĐTK:** Các thai phụ được chẩn đoán xác định mắc ĐTĐTK
- **Nhóm chứng:** Các thai phụ không mắc ĐTĐTK (KĐTĐTK).

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

##### 2.1.1.1. Tiêu chuẩn chọn nhóm ĐTĐTK

Thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28 theo tiêu chuẩn của Hội ĐTĐ Mỹ 2011 bằng NPDNG uống 75g [38]:

**Bảng 2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK bằng NPDNG uống 75g theo Hội ĐTĐ Mỹ 2011 [38]**

Thời điểm	Nồng độ glucose HT tĩnh mạch (mmol/L)
Lúc đói	5,1 – 6,9
1 giờ	$\geq 10,0$
2 giờ	8,5 – 11,0

*Chú thích:* - Chẩn đoán ĐTĐTK khi có ít nhất một trong 3 tiêu chuẩn trên.  
- Không dùng chẩn đoán ĐTĐ sau đẻ 6 - 12 tuần để xét lại chẩn đoán ĐTĐ thai kỳ

##### 2.1.1.2. Tiêu chuẩn chọn nhóm chứng

Thai phụ ở tuần thai 24 – 28 có NPDNG uống 75g bình thường theo tiêu chuẩn của Hội ĐTĐ Mỹ 2011.

### 2.1.1.3. Tiêu chuẩn chọn nhóm ĐTĐTK bổ sung vitamin D

Thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28 theo tiêu chuẩn của Hội ĐTĐ Mỹ năm 2011 và có thiếu vitamin D theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết Mỹ 2011 (nồng độ 25(OH)D huyết tương < 75 nmol/L) (bảng 2.2).

**Bảng 2.2. Phân loại tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ 2011 [24]**

Tình trạng vitamin D	Nồng độ 25(OH)D huyết tương (nmol/L)
Thiếu nặng (deficiency)	< 50
Thiếu nhẹ (insufficiency)	50 – <75
Đủ (sufficiency)	75 - 250

### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

#### 2.1.2.1. Tiêu chuẩn loại trừ đối với nhóm ĐTĐTK

Loại trừ khỏi nghiên cứu các thai phụ nếu có một trong các yếu tố sau đây:

- Đã được chẩn đoán ĐTĐ từ trước khi có thai hoặc ĐTĐ mang thai/ĐTĐ rõ.
- Tiền sử có mắc hoặc đang mắc các bệnh có ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose: Basedow, suy giáp, bệnh tuyến cận giáp, hội chứng Cushing, u tủy thượng thận, hội chứng Conn, to đầu chi, bệnh lý gan, suy thận.
- Đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose: corticoid, thuốc kích thích  $\beta$  giao cảm, thuốc chẹn  $\beta$  giao cảm, lợi tiểu nhóm thiazide.
- Đang sử dụng các thuốc có chứa vitamin D
- Đang mắc các bệnh nhiễm trùng cấp tính và các bệnh cấp tính khác
- Đang bị nhiễm độc thai nghén
- Thai phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu

#### 2.1.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối với các nhóm ĐTĐTK bổ sung vitamin D

Không đưa vào các nhóm bổ sung vitamin D các thai phụ:



- Đang dùng các thuốc chứa vitamin D
- Có tăng calci máu: Calci toàn phần HT > 2,5 mmol/L [114]

### 2.1.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ đối với nhóm chứng

Không thu nạp vào nhóm chứng các thai phụ có một trong các yếu tố sau đây:

- Tiền sử gia đình ĐTĐ
- Tiền sử ĐTĐTK ở lần mang thai trước
- Tiền sử tăng huyết áp, rối loạn lipid máu
- BMI trước mang thai  $\geq 23\text{kg/m}^2$
- Tiền sử sản khoa xấu: thai lưu, sảy thai nhiều lần, đẻ con trên 4000g

## 2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương và Bệnh viện Nội tiết Trung ương từ tháng 4/2012 đến tháng 4/2014.

## 2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng thiết kế mô tả và can thiệp có đối chứng.

## 2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu

### 2.4.1. Cỡ mẫu xác định tỷ lệ thiếu vitamin D ở thai phụ mắc ĐTĐTK

Áp dụng công thức cho nghiên cứu mô tả:

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

Trong đó:

n: Số thai phụ mắc ĐTĐTK

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  tương ứng với độ tin cậy 95%

p: Tỷ lệ thiếu vitamin D ở thai phụ mắc ĐTĐTK ước tính bằng 60% [115]

d: Sai số tuyệt đối, bằng 0,1

**Tính ra cỡ mẫu n = 95**

### 2.4.2. Cỡ mẫu khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D và kháng insulin

a/ Cỡ mẫu khảo sát tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với chỉ số HOMA-IR

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu tương quan giữa 2 biến liên tục [116]:

$$n = \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{\frac{1}{4} \left[ \log_e \left( \frac{1+r}{1-r} \right) \right]^2} + 3$$

Trong đó:

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  - tương ứng độ tin cậy 95%

$Z_{1-\beta} = 0,84$  - tương ứng với lực mẫu bằng 80%

r: Hệ số tương quan tuyến tính, lấy bằng 0,3

**Tính được n = 92.**

b/ Cỡ mẫu so sánh trung bình của HOMA1-IR giữa nhóm đủ và nhóm thiếu vitamin D

Áp dụng công thức so sánh 2 giá trị trung bình [117]:

$$n_1 = \frac{2\sigma^2 (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\lambda + 1) / \lambda}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n_2 = \lambda n_1$$

Trong đó :

-  $n_1$  và  $n_2$ : Số thai phụ mắc ĐTĐTK tương ứng ở nhóm đủ vitamin D và nhóm thiếu vitamin D

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ , tương ứng độ tin cậy 95%

$Z_{1-\beta} = 0,84$  tương ứng với lực mẫu 80%

$\sigma$  : Độ lệch chuẩn của chỉ số HOMA1-IR, lấy bằng 0,75 [99]

$\lambda$ : Tỷ số  $n_1:n_2$

$\mu_1 - \mu_2$  : Khác biệt về giá trị trung bình HOMA1-IR giữa 2 nhóm, lấy bằng 0,6

Tính ra cỡ mẫu:

$$\lambda = 1: \quad n_1 = n_2 = 30$$

$$\lambda = 2: \quad n_1 = 22; n_2 = 44$$

$$\lambda = 3: \quad n_1 = 20; n_2 = 59$$

$$\lambda = 4: \quad n_1 = 19; n_2 = 73$$

**Cỡ mẫu tối đa là 92 người**

### **2.4.3. Tính cỡ mẫu đánh giá hiệu quả của bổ sung vitamin D**

Áp dụng công thức cho so sánh 2 giá trị trung bình của thay đổi chỉ số HOMA-IR sau bổ sung vitamin D ở 2 nhóm dùng liều vitamin D khác nhau:

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

Trong đó :

n: Số thai phụ mắc ĐTĐTK thiếu vitamin D ở 2 nhóm được bổ sung vitamin D theo 2 liều khác nhau.

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$  - tương ứng độ tin cậy 95%

$Z_{1-\beta} = 0,84$  - tương ứng với lực mẫu bằng 80%

$\sigma$ : Độ lệch chuẩn của thay đổi HOMA1-IR sau bổ sung vitamin D, lấy bằng 1,66[18],[19].

$\mu_1 - \mu_2$ : Khác biệt về giá trị trung bình của thay đổi HOMA1-IR của 2 nhóm sau thiệp lấy bằng 1,21 [18],[19].

Tính được  $n \approx 25$ .

**Lấy dư cỡ mẫu 27 thai phụ cho mỗi nhóm.**

**\*Cỡ mẫu chung cho cả 3 mục tiêu: 95 thai phụ mắc ĐTĐTK.**

Với cỡ mẫu xác định tỷ lệ thiếu vitamin D là 95, tỷ lệ ước tính thiếu vitamin D là 60%, ước tính có 57 thai phụ thiếu vitamin D và 38 đủ vitamin D, đủ cỡ mẫu cho so sánh 2 nhóm thiếu với đủ vitamin D và chia vào 2 nhóm 2 thiệp mỗi nhóm 28 người.

## **2.5. Tiến hành nghiên cứu**

### **2.5.1. Chọn mẫu và đánh giá ban đầu**

Thai phụ mắc ĐTĐTK và không có các tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nghiên cứu theo cách chọn mẫu tích lũy. Thai phụ không mắc ĐTĐTK và không có tiêu chuẩn loại trừ được đưa vào nhóm chứng. Các số liệu ở đối tượng nghiên cứu được thu thập tại lần khám ban đầu (lần khám 1).

### **2.5.2. Can thiệp bổ sung vitamin D**

#### **2.5.2.1. Chọn và phân bổ thai phụ vào nghiên cứu bổ sung vitamin D**

Các thai phụ mắc ĐTĐTK và đồng thời có thiếu vitamin D, không có các tiêu chuẩn loại trừ về bổ sung vitamin D, đồng ý tham gia nghiên cứu bổ sung vitamin D được và phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm bổ sung vitamin D bằng kỹ thuật phân bổ ngẫu nhiên khối, mỗi bệnh nhân ở một khối được bốc thăm ngẫu nhiên vào một trong 2 nhóm bổ sung vitamin D.

#### **2.5.2.2. Bổ sung vitamin D**

Nhóm 1 được bổ sung vitamin D liều 500 IU/ngày dựa trên khuyến cáo của Viện Y Học Mỹ [23], nhóm 2 được bổ sung vitamin D liều 1500 IU/ngày dựa trên khuyến cáo của Hội Nội tiết Mỹ [24].

Chế phẩm vitamin D được sử dụng là Aquadetrim của hãng Medana Pharma (Ba Lan), dung dịch chứa vitamin D<sub>3</sub> với hàm lượng 15.000 UI/ml, 500 IU/giọt (có bộ phân nhỏ giọt gắn lên), lọ 10 ml.

Trong thời gian can thiệp bổ sung vitamin D, thai phụ được chỉ dẫn không dùng các thuốc khác có chứa vitamin D.

### 2.5.2.3. Đánh giá sau bổ sung vitamin D

Thai phụ mắc ĐTĐTKở 2 nhóm bổ sung vitamin D được khám đánh giá 2 lần sau lần khám 1 (lần khám trước bổ sung):

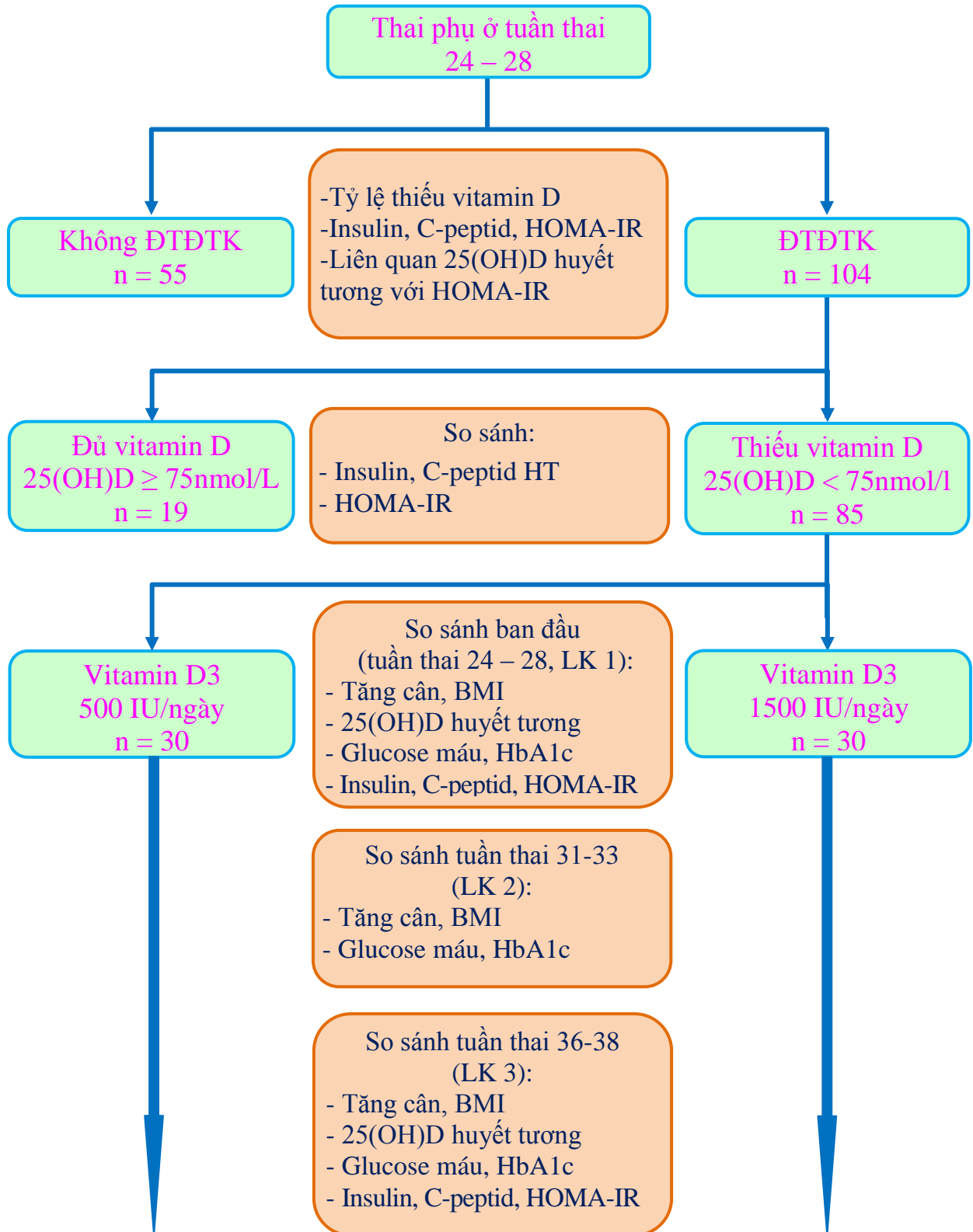
- Lần khám 2 vào tuần thai 31 – 33
- Lần khám 3 vào tuần thai 36 – 38.

### 2.5.3. Các số liệu thu thập tại các lần khám

**Bảng 2.3. Các số liệu thu thập tại các lần khám**

Thông số	Lần khám 1		Lần khám 2	Lần khám 3
	KĐTĐTK	ĐTĐTK	ĐTĐTK	
Tuổi	x	x		
Tiền sử liên quan ĐTĐTK và thai sản	x	x		
Tuần thai	x	x	x	x
Cân nặng trước mang thai	x	x		
Cân nặng	x	x	x	x
Chiều cao	x	x		x
Glucose HT lúc đói	x	x	x	x
HbA1c		x	x	x
Insulin HT lúc đói	x	x		x
C-peptid HT lúc đói		x		x
Triglycerid HT lúc đói		x		x
HDL-C HT lúc đói		x		x
Calci ion HT		x	x	x
Calci toàn phần HT		x	x	x
25(OH)D huyết tương	x	x		x

*Chú thích:* Các thông tin được thu thập được đánh dấu x ở LK tương ứng



Hình 2.1. Sơ đồ thiết kế nghiên cứu

## **2.5.4. Điều trị ĐTĐTK và thiếu vitamin D**

### **2.5.4.1. Điều trị ĐTĐTK**

Tất cả các thai phụ mắc ĐTĐTK được theo dõi điều trị tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương:

- Hướng dẫn chế độ luyện tập, ăn uống và bổ sung vi chất theo khuyến cáo hiện hành của Viện Dinh dưỡng [85],[118] áp dụng như nhau cho tất cả các thai phụ mắc ĐTĐTK, bao gồm cả các thai phụ ở 2 nhóm bổ sung vitamin D và các phụ không tham gia nghiên cứu bổ sung vitamin D.

- Hướng dẫn theo dõi glucose máu nhiều lần hàng ngày bằng máy đo glucose máu cá nhân.

- Sau 2 tuần áp dụng chế độ ăn và luyện tập, nếu glucose máu không đạt mục tiêu điều trị theo khuyến cáo của Hội ĐTĐ Mỹ 2010 (glucose máu mao mạch lúc đói < 5,3 mmol/L, 1 giờ sau ăn < 7,8 mmol/L, 2 giờ sau ăn < 6,7 mmol/L) insulin được điều trị kết hợp.

### **2.5.4.2. Điều trị thiếu vitamin D**

- Thai phụ mắc ĐTĐTK và tham gia nghiên cứu bổ sung vitamin D được bổ sung vitamin D theo thiết kế nghiên cứu.

- Tất cả các thai phụ (mắc và không mắc ĐTĐTK) có thiếu vitamin D và không tham gia nghiên cứu bổ sung vitamin D được hướng dẫn bổ sung vitamin D theo khuyến cáo của Viện Dinh dưỡng.

## **2.6. Phương pháp thu thập số liệu**

### **2.6.1. Hỏi bệnh, đo các chỉ số nhân trắc**

- Các thông tin thu được bằng hỏi bệnh:

- + Tuổi

- + Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ ở thế hệ cận kề (bố mẹ, anh chị em ruột)

- + Tiền sử ĐTĐ thai kỳ ở lần mang thai trước

+ Tiền sử sản khoa: số lần mang thai, số lần sảy thai, số lần đẻ, số lần đẻ non, số lần thai lưu, sinh con to > 4000g, số lần mổ đẻ.

+ Tuần thai hiện tại và tại mỗi lần khám tính theo ngày đầu tiên của kỳ kinh nguyệt cuối cùng.

+ Cân nặng trước khi mang thai.

- Đo cân nặng: Dùng cân bàn có gắn thước đo chiều cao. Bệnh nhân chỉ mặc bộ quần áo mỏng. Cân chính xác đến 0,1 kg.

- Đo chiều cao: Dùng cân bàn có gắn thước đo chiều cao. Người được đo đứng thẳng mặt nhìn về phía trước, 2 chân sát mặt sau của cân. Hạ thanh ngang của thước đo xuống, khi thanh ngang chạm điểm cao nhất của đỉnh đầu thì dừng lại và ghi kết quả chiều cao. Đo chính xác đến cm.

## **2.6.2. Xét nghiệm hóa sinh**

### **2.6.2.1. Nghiệm pháp dung nạp glucose (NPDNG) uống**

Kỹ thuật làm NPDNG uống được thực hiện theo quy trình khuyến cáo của Hội nghị quốc tế lần thứ 4 về ĐTĐTK [36] như sau:

+ Thai phụ có chế độ ăn không hạn chế carbohydrat (lượng carbohydrat  $\geq 150$ g/ngày) trong 3 ngày trước đó.

+ Lấy máu xét nghiệm glucose máu buổi sáng sau nhịn đói 8 – 12 giờ.

+ Uống uống 75g glucose khan (82,5g glucose monohydrate) pha trong 250ml nước lọc trong vòng 5 phút.

+ Lấy máu xét nghiệm glucose máu vào thời điểm 1 và 2 giờ tính từ khi bắt đầu uống glucose .

Từ khi uống glucose đến khi lấy mẫu máu lúc 2 giờ thai phụ nghỉ ngơi, không hoạt động thể lực, không sử dụng thức ăn, nước uống có năng lượng.



#### 2.6.2.2. Các xét nghiệm hóa sinh khác

Các chỉ số sinh hóa dưới đây được định lượng từ mẫu máu tĩnh mạch lấy vào lúc đói, buổi sáng sau 8 – 12 giờ nhịn đói qua đêm.

- *Định lượng nồng độ glucose HT* bằng kỹ thuật phân tích đo quang dùng hệ enzym GOD-POD trên máy AU2700 của hãng Beckman Coulter tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, đơn vị mmol/L.

- *Định lượng HbA1c* bằng phương pháp miễn dịch đo độ đục trên máy Integra 400 plus của hãng Roche tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, đơn vị %.

- *Định lượng triglycerid, HDL-C và calci toàn phần HT* bằng phương pháp enzym so màu trên máy AU2700 của hãng Beckman Coulter tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, đơn vị mmol/L.

- *Định lượng calci ion HT* bằng phương pháp trao đổi ion trên máy EasyLyteCalcium Na/K/Ca/pH Analyzer của hãng Medica tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, đơn vị mmol/L.

- *Định lượng insulin và C-peptid HT* bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang bằng kit của hãng Roche trên máy Hitachi E 170 tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, đơn vị của insulin HT là pmol/L và của C-peptid HT là nmol/L.

- *Định lượng 25(OH)D huyết tương tĩnh mạch* bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang với kit Architech 25-OH vitamin D của hãng Abbott trên máy Architech j2000 tại Viện Dinh dưỡng, đơn vị nmol/L.

### 2.7. Các tiêu chuẩn chẩn đoán và đánh giá

#### 2.7.1. Chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ

ĐTĐTK được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của Hội Đái tháo đường Mỹ 2011 bằng NPDNG uống 75g.

#### 2.7.2. Đánh giá tình trạng vitamin D

Đánh giá tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ năm 2011.

### 2.7.3. Đánh giá BMI trước mang thai

**Bảng 2.3. Phân loại thể trạng dựa trên BMI theo tiêu chuẩn của WHO và Hiệp hội ĐTĐ quốc tế dành cho người châu Á [119]:**

Thể trạng	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Gầy	< 18,5
Bình thường	18,5 - 22,9
Thừa cân	23,0 – 24,9
Béo phì	≥ 25

BMI được tính theo công thức:

$$BMI = \text{Cân nặng}(kg) / \text{Chiều cao}(m)^2$$

BMI của thai phụ *trước mang thai* (dựa vào cân nặng trước mang thai từ phòng vấn và chiều cao hiện tại của thai phụ) được đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO và Hiệp hội ĐTĐ quốc tế dành cho người châu Á (bảng 2.3).

### 2.7.4. Đánh giá nồng độ insulin và C-peptid HT lúc đói

Nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói được coi là bình thường khi nằm trong khoảng  $\bar{X} \pm 1SD$ , tăng khi  $> \bar{X} + 1SD$  và giảm khi  $< \bar{X} - 1SD$  giá trị của nhóm chứng (KĐTĐTK) [120],[121].

### 2.7.5. Đánh giá kháng insulin

Đánh giá kháng insulin theo HOMA2 bằng phần mềm HOMA calculator phiên bản 2.2.3. năm 2013 chạy trên Excel do Đại học Oxford (Vương quốc Anh) cung cấp trên trang web:

<http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php> [122]:

+ HOMA2-IR-In: chỉ số HOMA2 kháng insulin tính bằng nồng độ glucose và insulin huyết tương lúc đói

+ HOMA2-IR-Cp: chỉ số HOMA2 kháng insulin tính bằng nồng độ glucose và C-peptid huyết tương lúc đói.

- Xác định kháng insulin: Lấy điểm cắt tứ phân vị trên của chỉ số HOMA2-IR của nhóm chứng theo khuyến cáo của WHO năm 1999 [34].

## **2.8. Các biến số nghiên cứu (Phụ lục 5)**

### *1/ Nhóm biến số đặc điểm chung*

Tuổi thai phụ, tiền sử bản thân, tiền sử gia ĐTĐ và sản khoa, tuần thai, tình trạng dinh dưỡng của thai phụ trước mang thai và LK1

### *2/ Nhóm biến số về glucose, lipid và calci máu ở lần khám 1*

### *3/ Nhóm biến số về tình trạng kháng insulin ở lần khám 1*

### *4/ Nhóm biến số về vitamin D ở lần khám 1*

### *5/ Nhóm biến số về bổ sung vitamin D và điều trị ĐTĐTK*

### *6/ Nhóm biến số về thay đổi tuần thai cân nặng và BMI trong thời gian theo dõi*

### *7/ Nhóm biến số về thay đổi glucose và calci máu trong thời gian theo dõi*

### *8/ Nhóm biến số về thay đổi vitamin D trong thời gian theo dõi*

### *9/ Nhóm biến số về thay đổi kháng insulin trong thời gian theo dõi*

## **2.9. Xử lý và phân tích số liệu**

### **2.9.1. Phần mềm và test thống kê sử dụng**

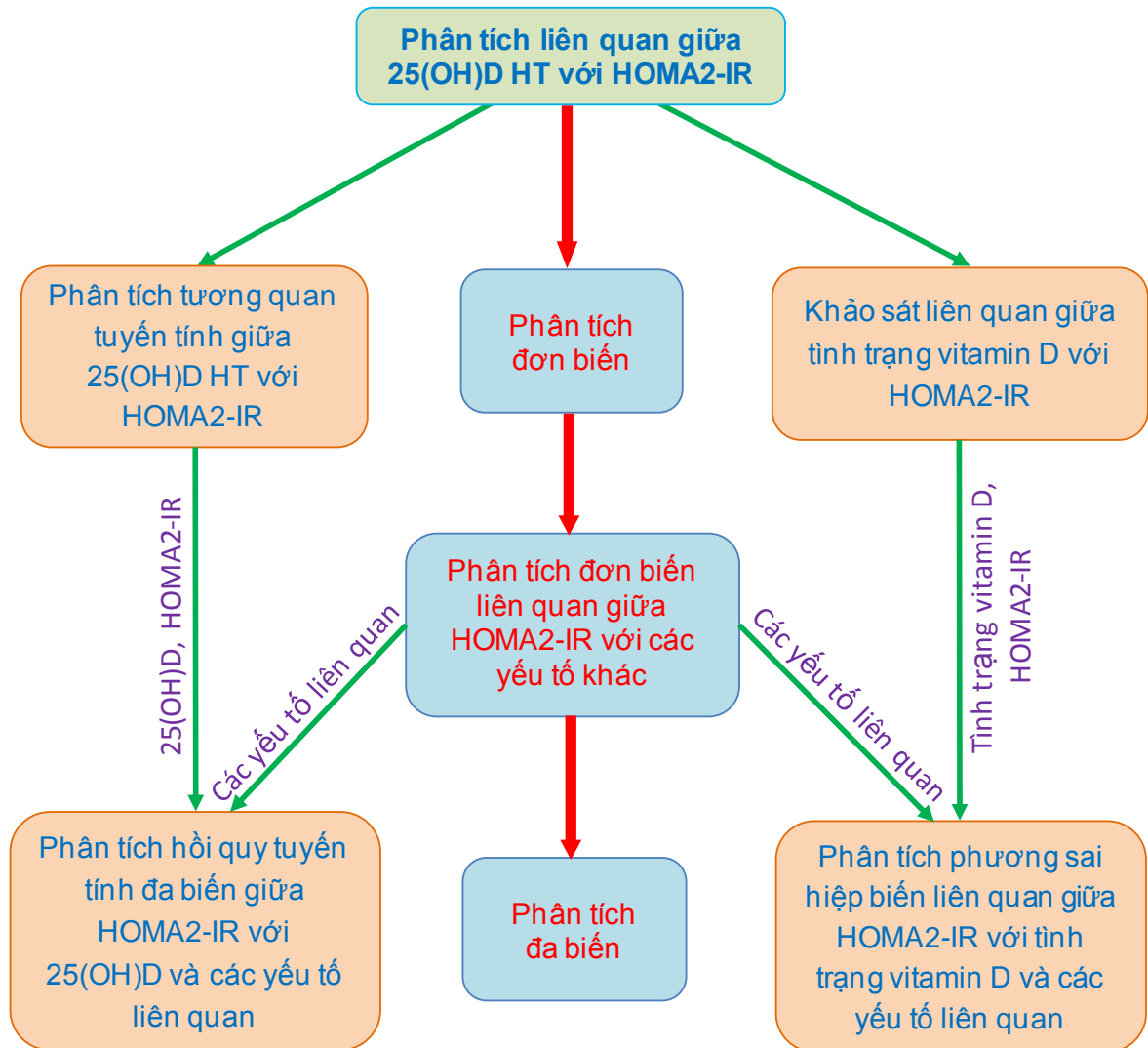
Sử dụng các phần mềm thống kê SPSS13.0 để xử lý và phân tích số liệu theo các thuật toán thống kê sử dụng trong y học: T-test để so sánh các giá trị trung bình giữa 2 nhóm, phân tích phương sai để so sánh các giá trị trung bình khi có nhiều hơn 2 nhóm, T-test cặp để so sánh các giá trị trung bình trong mỗi nhóm trước và sau bổ sung vitamin D, test  $\chi^2$  để so sánh các tỷ lệ, test Fisher chính xác để so sánh các tỷ lệ khi có giá trị kỳ vọng  $< 5$ .

### **2.9.2. Xác định tỷ lệ thiếu vitamin D**

- Tính tỷ lệ thiếu vitamin D bằng phần trăm
- So sánh tỷ lệ thiếu vitamin D giữa nhóm KĐTĐTK và ĐTĐTK, tính

tỷ suất chênh (OR).

### 2.9.3. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin (hình 2.2)



**Hình 2.2. Sơ đồ phân tích số liệu liên quan giữa nồng độ 25(OH)D HT với kháng insulin**

- Khảo sát mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR (phân tích đơn biến và đa biến)
- Phân tích liên quan giữa tình trạng thiếu vitamin D với HOMA2-IR (so sánh HOMA2-IR giữa nhóm thiếu và nhóm đủ vitamin D) bằng T-test (phân tích đơn biến) và phân tích phương sai hiệp biến (phân tích đa biến).

### 2.9.4. Nhận xét hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin

#### 2.9.4.1. So sánh trước bổ sung vitamin D

So sánh giữa 2 nhóm trước bổ sung vitamin D về nồng độ 25(OH)D huyết tương và các chỉ số HOMA2-IR.

#### 2.9.4.2. So sánh trong mỗi nhóm trước với sau bổ sung vitamin D

So sánh trong mỗi nhóm theo chiều dọc (so sánh trước – sau bổ sung vitamin D) về các chỉ số HOMA2-IR (giá trị trung bình và thay đổi), nồng độ 25(OH)D

#### 2.9.4.3. So sánh giữa 2 nhóm sau bổ sung vitamin D

Trước bổ sung vitamin D 2 nhóm được so sánh về các chỉ số HOMA2-IR và nồng độ 25(OH)D huyết tương (về giá trị trung bình và thay đổi).

#### 2.9.4.4. Đánh giá thay đổi các chỉ số HOMA-IR sau bổ sung vitamin D

- Tính giá trị tuyệt đối của thay đổi các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung (lần khám 3) so với trước bổ sung vitamin D (lần khám 1) trong mỗi nhóm:

$$HOMA_C = HOMA_B - HOMA_A \quad (1)$$

- Tính thay đổi các chỉ số HOMA2-IR theo phần trăm trong mỗi nhóm:

$$HOMA_C(\%) = \frac{HOMA_B - HOMA_A}{HOMA_A} \times 100\% \quad (2)$$

*Trong đó:*

+  $HOMA_C$  và  $HOMA_C(\%)$ : Thay đổi chỉ số HOMA từ trước đến sau bổ sung vitamin D tương ứng theo giá trị tuyệt đối và phần trăm

+  $HOMA_A$ : Chỉ số HOMA trước bổ sung vitamin D

+  $HOMA_B$ : Chỉ số HOMA sau bổ sung vitamin D

- Tính mức giảm tương đối (chênh lệch tương đối) về gia tăng chỉ số

HOMA2-IR ở nhóm 1500 IU/ngày so với nhóm 500 IU/ngày từ lần khám 1 - trước bổ sung đến lần khám 3 - sau bổ sung vitamin D:

$$HOMA_{C_{2-1}}(\%) = \frac{HOMA_{C_1} - HOMA_{C_2}}{HOMA_{C_1}} \times 100\% \quad (3)$$

*Trong đó:*

+  $HOMA_{C_{2-1}}(\%)$ : Mức giảm tương đối (chênh lệch tương đối) về gia tăng chỉ số HOMA2-IR từ trước đến sau bổ sung vitamin D của nhóm 1500 IU/ngày so với nhóm 500 IU/ngày.

+  $HOMA_{C_1}$  và  $HOMA_{C_2}$ : Thay đổi chỉ số HOMA2-IR theo phần trăm sau bổ sung so với trước bổ sung vitamin D tương ứng ở nhóm 500 IU/ngày và nhóm 1500 IU/ngày (tính theo công thức (2) ở trên).

## **2.10. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

- Tất cả các thai phụ tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích cụ thể về mục đích, nội dung của nghiên cứu và đồng ý tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

- Tất cả các thai phụ mắc ĐTĐTK và gia đình đều được động viên và thông cảm, được tư vấn và hướng dẫn cách tự theo dõi, điều trị bệnh, được chỉ định điều trị theo các khuyến cáo hiện hành.

- Tất cả các thai phụ mắc ĐTĐTK tham gia và không tham gia nghiên cứu bổ sung vitamin D, đều được theo dõi điều trị. Tất cả các thai phụ thiếu vitamin D mắc hay không mắc ĐTĐTK, tham gia hay không tham gia nghiên cứu bổ sung vitamin D đều được chỉ định điều trị bổ sung vitamin D.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tổng số 104 phụ nữ mắc ĐTĐTK và 55 thai phụ không mắc ĐTĐTK xác định ở tuần thai 24 – 28, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu.

#### 3.1.1. Các đặc điểm chung

**Bảng 3.1. Phân bố đối tượng theo nhóm tuổi và tuổi trung bình**

Nhóm tuổi	KĐTĐTK (n = 55)		ĐTĐTK (n = 104)		Giá trị p
	Số đối tượng	Tỷ lệ %	Số đối tượng	Tỷ lệ %	
< 25	9	16,4	5	4,8	< 0,05*
25 – 29	21	38,2	39	37,5	> 0,05*
30 – 34	20	36,3	36	34,6	> 0,05*
≥ 35	5	9,1	24	23,1	< 0,05*
Thấp nhất	22		21		
Cao nhất	38		42		
$\bar{X} \pm SD$	28,9 ± 4,3		30,8 ± 4,4		0,01 <sup>#</sup>

Chú thích: \*: Test  $\chi^2$ ; #: T-test

*Nhận xét:*

Phần lớn thai phụ có tuổi từ 25 – 34, chiếm 74,5% ở nhóm KĐTĐTK và 72,1% ở nhóm ĐTĐTK. Nhóm ĐTĐTK có độ tuổi < 25 thấp hơn và độ tuổi  $\geq$  35 cao hơn có ý nghĩa thống kê (YNTK) so với nhóm KĐTĐTK. Tuổi thấp nhất là 22 ở nhóm KĐTĐTK và 21 ở nhóm ĐTĐTK, tuổi cao nhất tương ứng là 38 và 42. Nhóm ĐTĐTK có tuổi trung bình là  $30,8 \pm 4,3$  tuổi, cao hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK là  $28,9 \pm 4,3$  với  $p = 0,01$ .

**Bảng 3.2. Tuần thai khi chẩn đoán ĐTĐTK**

Tuần thai	KĐTĐTK (n = 55)		ĐTĐTK (n = 104)		Giá trị p
	Số đối tượng	Tỷ lệ %	Số đối tượng	Tỷ lệ %	
24 – <25	8	14,5	14	13,5	> 0,05*
25 – <26	8	14,5	8	7,7	
26 – <27	10	18,2	19	18,2	
27 – 28	29	52,8	63	60,6	
$\bar{X} \pm SD$	$26,6 \pm 1,3$		$26,9 \pm 1,3$		> 0,05 <sup>#</sup>

*Chú thích:* \*: Test  $\chi^2$ ; #: T-test

*Nhận xét:*

Đa số thai phụ có tuần thai từ 27 – 28 tuần, chiếm 52,8% ở nhóm KĐTĐTK và 60,6% ở nhóm ĐTĐTK. Không có sự khác biệt về phân bố đối tượng theo tuần thai và về tuần thai trung bình giữa 2 nhóm.



**Bảng 3.3. Cân nặng và BMI trước khi mang thai đến lần khám 1**

Đặc điểm		KĐTĐTK (n = 55)	ĐTĐTK (n = 104)	Giá trị P
$\bar{X} \pm SD$		20,0 ± 1,8	20,9 ± 2,0	< 0,05 <sup>#</sup>
BMI trước MT (kg/m <sup>2</sup> )	< 23	Số đối tượng 55 (100%)	86 (82,7%)	< 0,001*
	≥ 23	(tỷ lệ) 0 (0%)	18 (17,3%)	
Tăng cân từ khi MT đến LK 1 (kg)		8,1 ± 3,3	9,5 ± 3,4	> 0,05 <sup>#</sup>
BMI lần khám 1 (kg/m <sup>2</sup> )		23,4 ± 2,4	24,8 ± 2,6	0,001 <sup>#</sup>
Tăng BMI từ khi MT đến LK 1 (kg/m <sup>2</sup> )		3,4 ± 1,4	3,9 ± 1,5	> 0,05 <sup>#</sup>

Chú thích: \*: Test  $\chi^2$ ; #: T-test

Nhận xét:

Nhóm ĐTĐTK có BMI trước mang thai (MT), tỷ lệ tăng BMI trước MT ( $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>) và BMI lần khám (LK) 1 cao hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK.

### 3.1.2. Đặc điểm về hóa sinh

**Bảng 3.4. Kết quả NPDNG uống chẩn đoán ĐTĐTK**

Glucose máu	KĐTĐTK (n = 55)	ĐTĐTK (n = 104)	Giá trị p
Glucose HT 0 giờ (mmol/L)	4,33 ± 0,37	4,99 ± 0,69	< 0,001
Glucose HT 1 giờ (mmol/L)	7,42 ± 1,30	10,49 ± 1,46	< 0,001
Glucose HT 2 giờ (mmol/L)	6,37 ± 0,98	8,83 ± 1,44	< 0,001

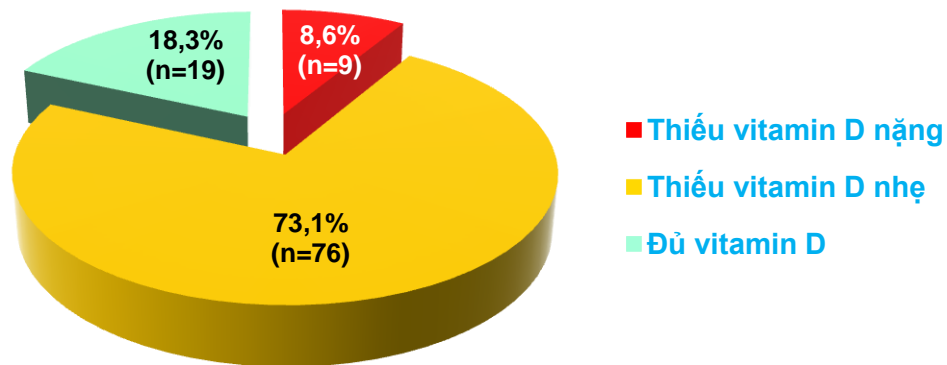
Nhận xét:

Nhóm ĐTĐTK có nồng độ glucose HT tại các thời điểm 0 giờ, 1 giờ và 2 giờ trong NPDNG uống cao hơn rõ rệt và có YNTK so với nhóm KĐTĐTK với p < 0,001.

**Bảng 3.5. Các chỉ số hóa sinh máu ở nhóm ĐTĐTK**

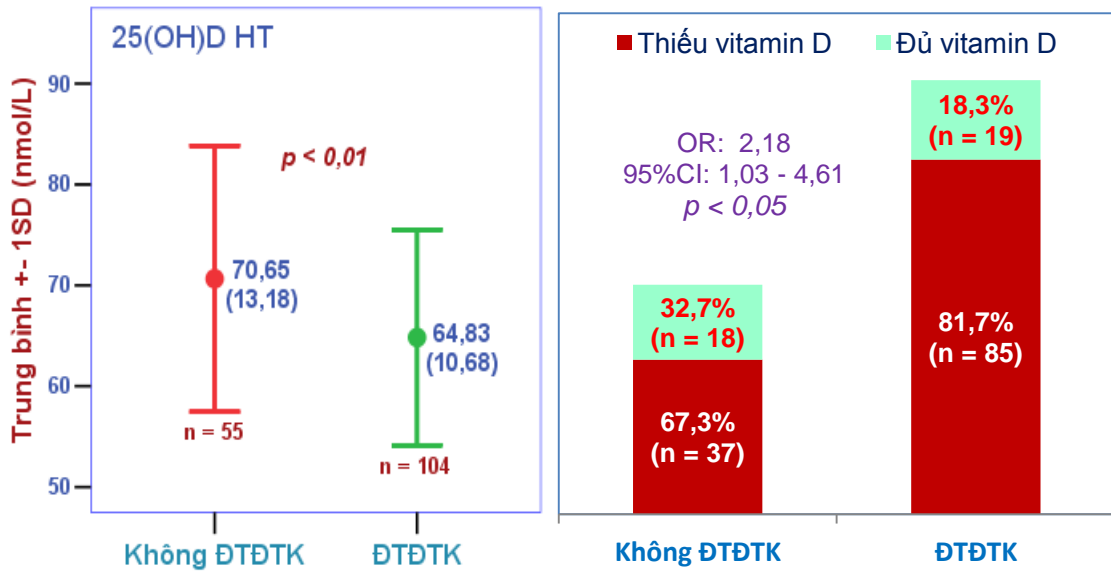
Chỉ số	n	$\bar{X} \pm SD$
Glucose HT lúc đói (mmol/L)	104	4,73 ± 0,55
Insulin HT lúc đói (pmol/L)	104	69,20 ± 30,36
C-peptid HT lúc đói (nmol/L)	104	0,70 ± 0,28
Calci toàn phần HT (mmol/L)	104	2,19 ± 0,08
Calci ion HT (mmol/L)	104	1,15 ± 0,05
Triglycerid HT lúc đói (mmol/L)	104	2,94 ± 1,40
HDL-C HT lúc đói (mmol/L)	104	1,64 ± 0,42

### 3.2. Tình trạng vitamin D và một số yếu tố liên quan

**Biểu đồ 3.1. Phân bố thai phụ theo tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK**

*Nhận xét:*

Trong 104 thai phụ mắc ĐTĐTK, có 9 thai phụ thiếu vitamin D nặng, chiếm 8,6%; 76 thai phụ có thiếu vitamin D nhẹ, chiếm 73,1%, tỷ lệ thiếu vitamin D chung là 81,7%; 19 thai phụ đủ vitamin D, chiếm 18,3%.



**Biểu đồ 3.2. Tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK**

*Chú thích:* **Bên trái:** Nồng độ 25(OH)D huyết tương, giá trị trình bày là  $\bar{X}$  (SD), giá trị p: T-test so sánh giữa 2 nhóm; **Bên phải:** Tỷ lệ thiếu vitamin D, OR: tỷ suất chênh, 95%CI: khoảng tin cậy 95%, p: Test  $\chi^2$  so sánh giữa 2 nhóm

*Nhận xét:*

- Nhóm thai phụ mắc ĐTĐTK có nồng độ 25(OH)D huyết tương thấp hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK ( $64,83 \pm 10,68$  nmol/L so với  $70,65 \pm 13,18$  nmol/L,  $p < 0,01$ ).

- Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm ĐTĐTK là 81,7%, cao hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK với tỷ lệ là 67,3%, nguy cơ mắc ĐTĐTK do thiếu vitamin D tăng 2,18 lần, có YNTK với 95%CI 1,03 – 4,61 và  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.6. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương và một số yếu tố ở nhóm ĐTĐTK**

Yếu tố	Hệ số tương quan r	Giá trị p
Tuổi mẹ	0,130	0,189
Tuần thai	0,019	0,486
BMI trước mang thai	0,006	0,951
Tăng cân từ khi mang thai đến LK 1	-0,201	<b>0,041</b>
Tăng BMI từ khi mang thai đến LK 1	-0,230	<b>0,019</b>
BMI lần khám 1	-0,122	0,219

*Nhận xét:*

Ở nhóm ĐTĐTK, nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với tăng cân từ khi mang thai đến lần khám 1 ( $r = -0,201$ ,  $p = 0,041$ ) và tăng BMI từ trước khi mang thai đến lần khám 1 ( $r = -0,230$ ,  $p = 0,019$ ).

**Bảng 3.7. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với glucose máu trong NPDNG uống và HbA1c**

Yếu tố	KĐTĐTK (n = 55)		ĐTĐTK (n = 104)		Chung (n = 159)	
	r	p	r	p	r	p
GHT 0 giờ (mmol/L)	-0,158	0,248	-0,074	0,456	-0,186	<b>0,019</b>
GHT 1 giờ (mmol/L)	-0,206	0,132	-0,033	0,740	-0,232	<b>0,003</b>
GHT 2 giờ (mmol/L)	-0,093	0,500	0,106	0,282	-0,117	0,143
HbA1c (%)			-0,121	0,222		

*Nhận xét:*

- Nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với nồng độ glucose HT lúc đói và 1 giờ trong NPDNG uống khi gộp chung 2 nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK.

### 3.3. Kháng insulin và một số yếu tố liên quan

**Bảng 3.8. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK**

	Chỉ số	KĐTĐTK (n = 55)	ĐTĐTK (n = 104)	Giá trị p
	$\bar{X} \pm SD$	60,76 $\pm$ 22,57	69,20 $\pm$ 30,36	< 0,05*
	Chỉ số giới hạn	38,19 – 83,33		
Insulin HT lúc đói (pmol/L)	Tăng	8 (14,5%)	30 (28,8%)	< 0,05 <sup>#</sup>
	Bình thường	39 (71,0%)	57 (54,9%)	> 0,05 <sup>#</sup>
	Giảm	8 (14,5%)	17 (16,3%)	> 0,05 <sup>#</sup>

*Chú thích:* \*: T-Test; #: Test  $\chi^2$

*Nhận xét:*

Nhóm ĐTĐTK có nồng độ insulin huyết tương lúc đói cao hơn có YNTK ( $p < 0,05$ ) so với nhóm KĐTĐTK. Giá trị giới hạn của nồng độ insulin huyết tương lúc đói lấy bằng trung bình  $\pm$  1SD giá trị của nhóm KĐTĐTK là 38,19 – 83,33 pmol/L. So với nhóm KĐTĐTK, nhóm ĐTĐTK có tỷ lệ tăng insulin huyết tương lúc đói cao hơn có YNTK (28,8% so với 14,5%,  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Chỉ số HOMA2-IR-In ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK**

Chỉ số		Không ĐTĐTK (n = 55)	ĐTĐTK (n = 104)	Giá trị p
$\bar{X} \pm SD$		1,16 $\pm$ 0,44	1,44 $\pm$ 0,63	<b>0,001*</b>
Độ lệch trung bình		24,1%		
Giới hạn trên		1,42		
HOMA2- IR-In	Tăng	Số đối tượng	13	45
		Tỷ lệ	23,6%	43,3%
	Không tăng	Số đối tượng	42	59
		Tỷ lệ	76,4%	56,7%

**< 0,05<sup>#</sup>**

Chú thích: \*: T-Test; #: Test  $\chi^2$

Nhận xét:

- Nhóm ĐTĐTK có chỉ số trung bình của HOMA2-IR-In cao hơn có YNTK so với nhóm không ĐTĐTK (1,44  $\pm$  0,63 so với 1,16  $\pm$  0,44,  $p < 0,001$ ). Nếu lấy giá trị HOMA2-IR-In của nhóm không ĐTĐTK là 100%, nhóm ĐTĐTK có chỉ số này (độ lệch trung bình) tăng 24,1%.

- Giới hạn trên (tứ phân vị trên cùng của nhóm KĐTĐTK) của HOMA2-IR-In là 1,42. Nhóm ĐTĐTK có tỷ lệ tăng HOMA2-IR-In cao hơn có YNTK (43,3% so với 23,6%,  $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.10. Tương quan tuyến tính giữa các chỉ số HOMA2-IR với một số yếu tố ở nhóm ĐTĐTK**

Yếu tố	HOMA2-IR-In (n = 104)		HOMA2-IR-Cp (n = 104)	
	r	p	r	p
Tuổi mẹ	-0,009	0,913	-0,121	0,220
Tuần thai	0,054	0,203	0,195	<b>0,047</b>
BMI trước MT	0,250	<b>0,001</b>	0,286	<b>0,003</b>
Tăng cân từ khi MT đến LK 1	0,354	<b>&lt; 0,001</b>	0,274	<b>0,005</b>
BMI LK 1	0,387	<b>&lt; 0,001</b>	0,371	<b>&lt; 0,001</b>
Tăng BMI từ khi MT đến LK 1	0,356	<b>&lt; 0,001</b>	0,277	<b>0,004</b>
Triglycerid HT lúc đói	0,323	<b>0,001</b>	0,197	<b>0,045</b>
HDL-C HT lúc đói	-0,006	0,952	0,137	0,166

*Chú thích:* Hệ số r và giá trị p của tương quan tuyến tính

*Nhận xét:*

Các chỉ số HOMA2-IR có tương quan thuận có YNTK với BMI trước mang thai (MT), tăng cân và tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1, BMI lần khám 1 và nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói. Các chỉ số HOMA2-IR không có tương quan có YNTK với tuổi mẹ, nồng độ HDL-C huyết tương lúc đói. Với tuần thai, chỉ có HOMA2-IR-Cp có tương quan thuận có YNTK.

**Bảng 3.11. Các chỉ số HOMA2-IR theo nhóm tuổi, tuần thai, tiền sử gia đình ĐTĐ và BMI trước mang thai ở nhóm ĐTĐTK**

Yếu tố	n	HOMA2-IR-In	HOMA2-IR-Cp	
Tuổi	< 25	5	1,36 ± 0,45	1,38 ± 0,46
	25 - 29	39	1,54 ± 0,68	1,59 ± 0,60
	30 - 34	36	1,43 ± 0,62	1,51 ± 0,64
	≥ 35	24	1,34 ± 0,63	1,40 ± 0,59
	<i>Giá trị p*</i>		> 0,05	> 0,05
Tuần thai	24 - <25	14	1,40 ± 0,56	1,36 ± 0,41
	25 - <26	9	1,33 ± 0,72	1,37 ± 0,55
	26 - <27	18	1,46 ± 0,67	1,48 ± 0,72
	27 - 28	63	1,46 ± 0,64	1,57 ± 0,61
	<i>Giá trị p*</i>		> 0,05	> 0,05
Tiền sử gia đình ĐTĐ	Không	81	1,44 ± 0,67	1,47 ± 0,63
	Có	23	1,46 ± 0,52	1,64 ± 0,50
	<i>Giá trị p*</i>		> 0,05	> 0,05
BMI trước MT (kg/m <sup>2</sup> )	< 23	86	1,39 ± 0,61	1,45 ± 0,59
	≥ 23	18	1,72 ± 0,67	1,82 ± 0,59
	<i>Giá trị p*</i>		< 0,05	< 0,05

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  $\bar{X} \pm SD$ ; \*: T-Test

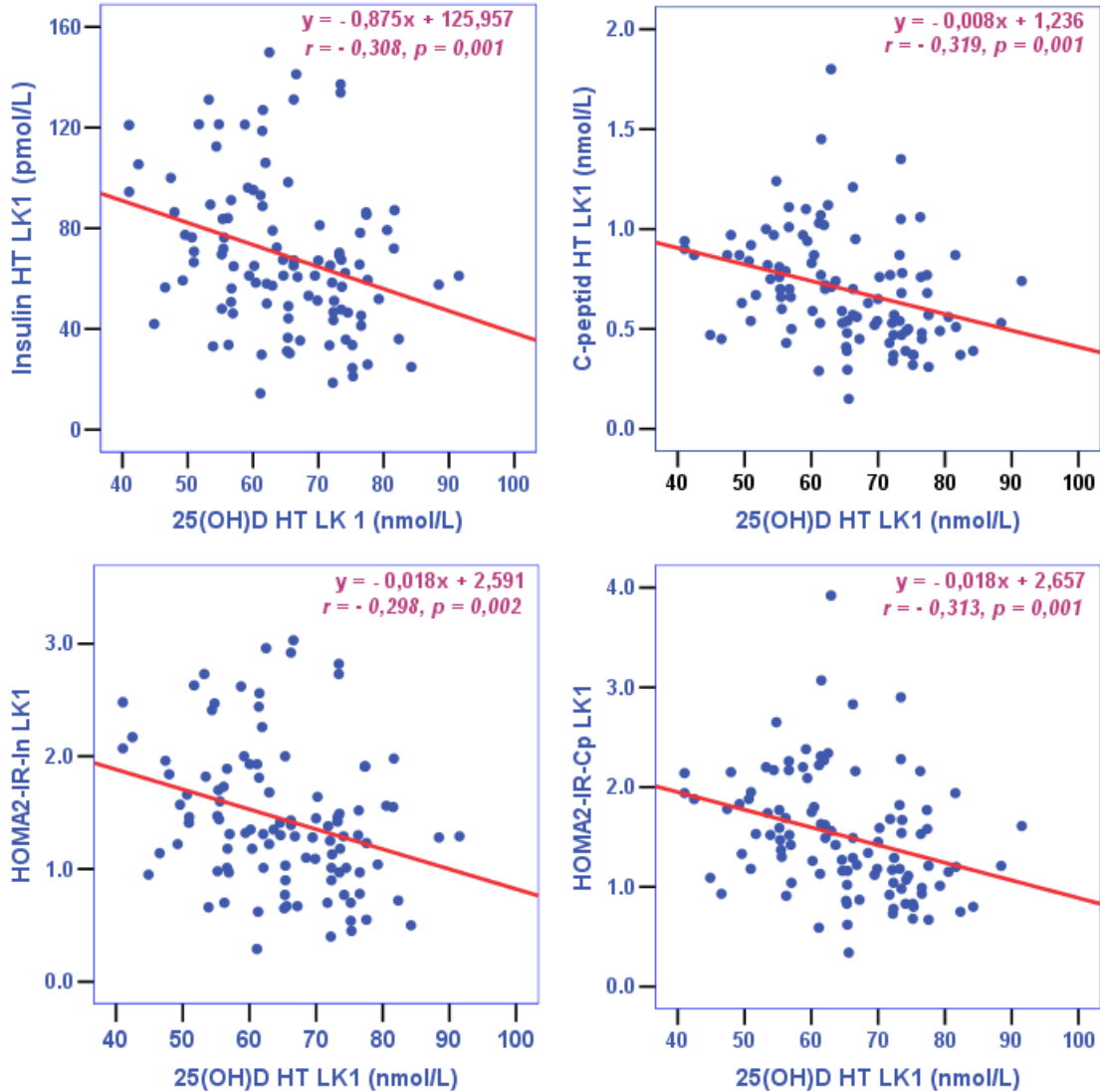
*Nhận xét:*

Chỉ có sự khác biệt có YNTK về các chỉ số HOMA2-IR giữa 2 nhóm phân theo BMI trước mang thai: Nhóm tăng BMI trước mang thai ( $\geq 23\text{kg/m}^2$ ) có các chỉ số HOMA2-IR cao hơn có YNTK so với nhóm không tăng BMI trước mai thai ( $< 23\text{kg/m}^2$ ).



### 3.4. Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin

#### 3.4.1. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin



**Biểu đồ 3.3. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D với nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói, các chỉ số HOMA2-IR**

*Nhận xét:*

Nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói, các chỉ số HOMA2-IR với các phương trình tuyến tính như sau:

$$- \text{Insulin}_{\text{HT lúc đói}} (\text{pmol/L}) = -0,875 \times 25(\text{OH})\text{D} (\text{nmol/L}) + 125,947$$

$$r = -0,308; p = 0,001.$$

$$- C\text{-peptid}_{\text{HT}} \text{ lúc đói (nmol/L)} = - 0,008 \times 25(\text{OH})\text{D (nmol/L)} + 1,236$$

$$r = -0,319; p = 0,001.$$

$$- \text{HOMA2-IR-In} = - 0,018 \times 25(\text{OH})\text{D (nmol/L)} + 2,591$$

$$r = -0,298; p = 0,002.$$

$$- \text{HOMA2-IR-Cp} = - 0,018 \times 25(\text{OH})\text{D (nmol/L)} + 2,657$$

$$r = -0,313; p = 0,001.$$

**Bảng 3.12. Tương quan giữa 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến ở nhóm ĐTĐTK**

Yếu tố	HOMA2-IR-In		HOMA2-IR-Cp	
	Hệ số	<i>p</i>	Hệ số	<i>p</i>
Chung của mô hình	0,464 <sup>a</sup>	<0,001	0,496 <sup>a</sup>	<0,001
Hằng số	0,218 <sup>b</sup>	0,877	-1,809 <sup>b</sup>	0,170
Tuần thai	0,040 <sup>c</sup>	0,591	0,190 <sup>c</sup>	<b>0,039</b>
BMI trước MT	0,158 <sup>c</sup>	0,102	0,278 <sup>c</sup>	<b>0,003</b>
Tăng BMI từ khi MT đến LK 1	0,158 <sup>c</sup>	0,129	0,121 <sup>c</sup>	0,215
25(OH)D huyết tương	-0,225 <sup>c</sup>	<b>0,018</b>	-0,283 <sup>c</sup>	<b>0,002</b>
Triglycerid huyết tương lúc đói	0,199 <sup>c</sup>	<b>0,041</b>	0,038 <sup>c</sup>	0,688

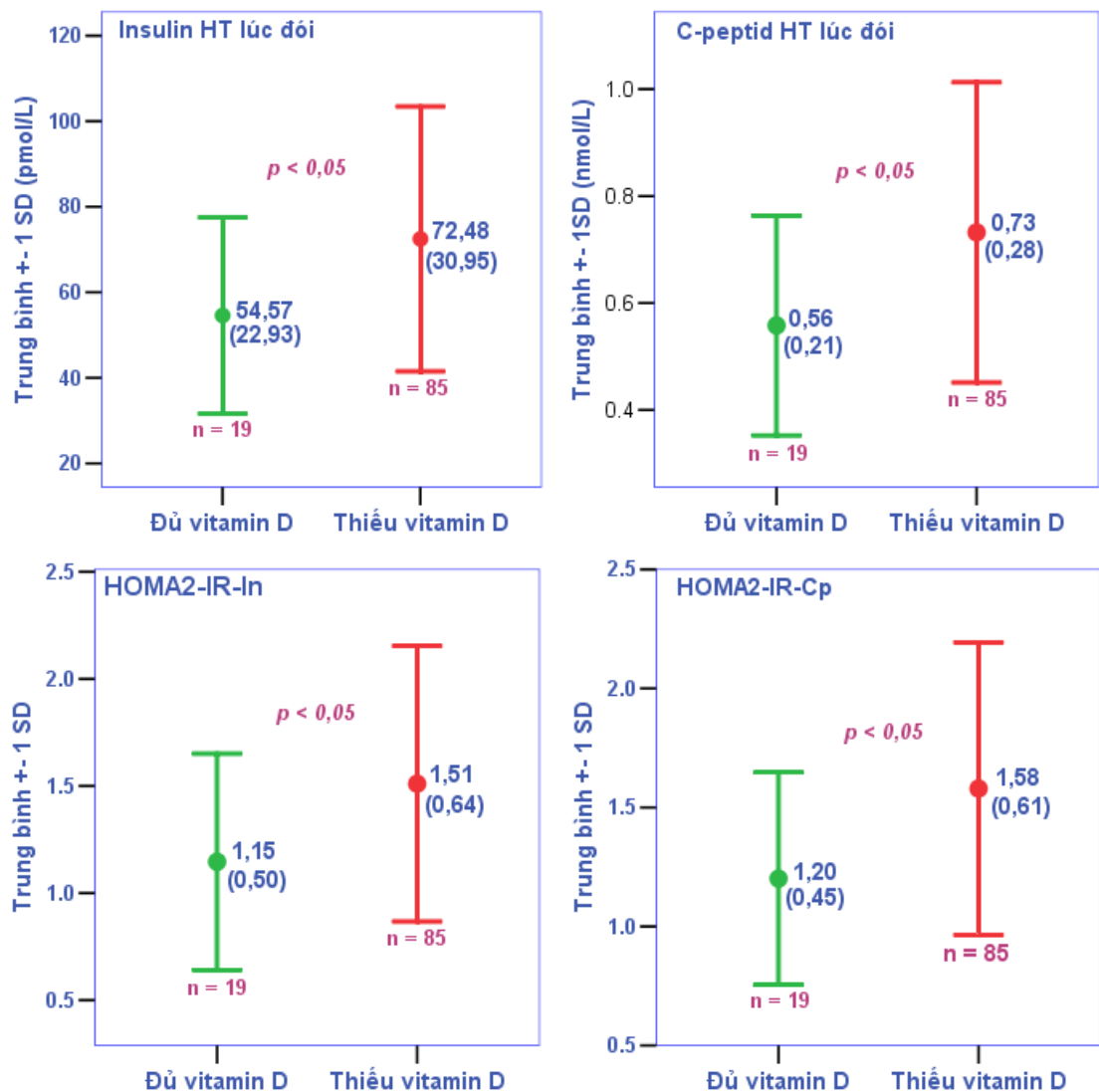
*Chú thích:* <sup>a</sup>: hệ số tương tuyến tính; <sup>b</sup>: hệ số tương quan  $\beta$  không chuẩn hóa; <sup>c</sup>: hệ số tương quan  $\beta$  chuẩn hóa

*Nhận xét:*

Các yếu tố có liên quan với kháng insulin, bao gồm tuần thai, BMI trước mang thai, tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1, nồng độ triglycerid và 25(OH)D huyết tương lúc đói được đưa vào mô hình phân tích hồi quy tuyến tính đa biến như các biến độc lập, với biến phụ thuộc là lần lượt là các chỉ số HOMA2-IR. Nồng độ 25(OH)D huyết tương vẫn có tương quan nghịch có

YNTK với các chỉ số HOMA2-IR: với HOMA2-IR-In có  $\beta = -0,225$ ,  $p = 0,018$  và với HOMA2-IR-Cp có  $\beta = -0,284$ ,  $p = 0,002$ . Tuần thai và BMI trước mang thai có tương quan thuận có YNTK trong mô hình với HOMA2-IR-Cp, nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói có tương quan thuận có YNTK trong mô hình với HOMA2-IR-In.

### 3.4.2. Liên quan giữa tình trạng vitamin D với kháng insulin



**Biểu đồ 3.4. Các chỉ số HOMA2-IR theo tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK**

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  $\bar{X}$  (SD)

*Nhận xét:*

So với nhóm đủ vitamin D, nhóm thiếu vitamin D có:

- Nồng độ insulin huyết tương lúc đói cao hơn ( $72,48 \pm 30,95$  so với  $54,57 \pm 22,39$  pmol/L) và nồng độ C-peptid huyết tương lúc đói cao hơn ( $0,73 \pm 0,28$  so với  $0,56 \pm 0,21$  nmol/L), đều có YNTK với  $p < 0,05$ .

- Chỉ số HOMA2-IR-In cao hơn ( $1,51 \pm 0,64$  so với  $1,15 \pm 0,50$ ) và HOMA2-IR-Cp cao hơn ( $1,58 \pm 0,61$  so với  $1,20 \pm 0,45$ ), đều có YNTK với  $p < 0,05$ .

**Bảng 3.13. Mô hình phân tích phương sai hiệp biến với các chỉ số HOMA2-IR ở nhóm ĐĐTĐTK**

Yếu tố	HOMA2-IR-In		HOMA2-IR-Cp	
	Giá trị p	PES	Giá trị p	PES
Mô hình chung	<b>&lt;0,001</b>	0,211	<b>&lt;0,001</b>	0,206
Hệ số chặn	0,755	0,001	0,383	0,008
Tình trạng vitamin D	<b>0,028</b>	0,048	<b>0,009</b>	0,067
Tăng BMI trước MT	0,082	0,030	<b>0,020</b>	0,054
Tuần thai LK 1	0,729	0,001	0,071	0,033
Tăng BMI từ khi MT đến LK 1	0,067	0,034	0,102	0,027
Triglycerid HT	<b>0,016</b>	0,057	0,344	0,009

*Chú thích:* PES (Partial Eta Squared): Hệ số ảnh hưởng riêng phần (bằng tỷ số phương sai của biến số/tổng phương sai của các biến số và sai số)

*Nhận xét:*

Mỗi mô hình phân tích đa biến phương sai hiệp biến bao gồm các biến số sau: chỉ số HOMA2-IR-In hoặc HOMA2-IR-Cp như biến định lượng phụ thuộc; các biến nhị phân độc lập: tình trạng vitamin D (thiếu và đủ vitamin D), tăng BMI trước mang thai (có:  $\geq 23$ ; không  $< 23$  kg/m<sup>2</sup>) và các biến độc lập định lượng: tuần thai, tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1, nồng độ

triglycerid HT lúc đói. Trong các mô hình này tình trạng vitamin D vẫn có liên quan có YNTK với HOMA2-IR-In ( $p = 0,028$ ) và với HOMA-IR-Cp ( $p = 0,009$ ). Tăng BMI trước mang thai ( $BMI \geq 23 \text{ kg/m}^2$ ) có liên quan có YNTK với HOMA2-IR-Cp ( $p = 0,028$ ), nồng độ triglycerid HT lúc đói liên quan có YNTK với HOMA2-IR-In ( $p = 0,016$ ).

### 3.5. Hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin

Tổng số 60 thai phụ mắc ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28, có thiếu vitamin D, thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ được đưa vào nghiên cứu bổ sung vitamin D và phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm dùng D3: nhóm dùng liều 500 IU/ngày và nhóm dùng liều 1500 IU/ngày.

#### 3.5.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu trước bổ sung vitamin D

**Bảng 3.14. Các đặc điểm lâm sàng của 2 nhóm trước bổ sung vitamin D**

Đặc điểm	500 IU/ngày (n = 30)	1500 IU/ngày (n = 30)	Giá trị p (T-test)
Tuổi mẹ	30,9 ± 3,6	30,2 ± 5,3	> 0,05
Tuần thai	27,0 ± 1,3	26,7 ± 1,3	> 0,05
BMI trước MT ( $\text{kg/m}^2$ )	20,8 ± 1,8	20,4 ± 2,3	> 0,05
Tăng cân từ khi MT đến LK 1 (kg)	9,4 ± 3,7	9,1 ± 3,6	> 0,05
BMI lần LK 1 ( $\text{kg/m}^2$ )	24,7 ± 2,3	24,1 ± 2,9	> 0,05
Tăng BMI từ khi MT đến LK1 ( $\text{kg/m}^2$ )	3,9 ± 1,6	3,7 ± 1,4	> 0,05

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  $\bar{X} \pm SD$

*Nhận xét:*

Trước bổ sung vitamin D, không có sự khác biệt có YNTK giữa 2 nhóm về tuổi mẹ, tuần thai, BMI trước mang thai và lần khám 1, tăng cân từ khi mang thai đến lần khám 1 và tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1.

**Bảng 3.15. Các đặc điểm tiền sử và sản khoa của 2 nhóm trước bổ sung vitamin D**

Đặc điểm	500 IU/ngày (n = 30)		1500 IU/ngày (n = 30)		Giá trị p (Test $\chi^2$ )
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Tiền sử gia đình ĐTĐ	6	20,0	9	30,0	> 0,05
Tiền sử ĐTĐTK	0	0,0	0	0,0	> 0,05
Đã sinh con	15	50,0	16	53,3	> 0,05
Tiền sử sảy thai	3	10,0	4	13,3	> 0,05
Tiền sử đẻ non	2	6,7	1	3,3	> 0,05
Tiền sử thai lưu	3	10,0	6	20,0	> 0,05
Tiền sử mổ đẻ	7	23,3	4	13,3	> 0,05
Tiền sử sinh con > 4000g	1	3,3	1	3,3	> 0,05
Tiền sử sản khoa xấu	11	36,7	12	40,0	> 0,05

*Nhận xét:*

Trước khi bổ sung vitamin D, giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa về các tỷ lệ: tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, tiền sử bản thân mắc ĐTĐTK, đã sinh con trước đây, sảy thai, thai lưu, đẻ non, mổ đẻ, sinh con cân nặng > 4000g. Cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tiền sử sản khoa xấu khi có ít nhất một trong các tiền sử thai lưu, đẻ non, mổ đẻ và sinh con cân nặng > 4000g (30,0% so với 40,0%,  $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16. NPDNG uống, các chỉ số hóa sinh và HOMA2-IR ở 2 nhóm trước bổ sung vitamin D**

Chỉ số	500 IU/ngày (n = 30)	1500 IU/ngày (n = 30)	Giá trị p (T-test)
Glucose HT 0 giờ (mmol/L)*	4,96 ± 0,62	4,88 ± 0,60	> 0,05
Glucose HT 1 giờ (mmol/L)*	10,17 ± 1,58	10,52 ± 1,20	> 0,05
Glucose HT 2 giờ (mmol/L)*	8,87 ± 1,47	8,70 ± 1,49	> 0,05
Glucose HT lúc đói (mmol/L)	4,71 ± 0,52	4,74 ± 0,35	> 0,05
HbA1c (%)	5,25 ± 0,38	5,29 ± 0,47	> 0,05
Insulin HT lúc đói (pmol/L)	69,53 ± 30,32	69,50 ± 29,44	> 0,05
C-peptid HT lúc đói (nmol/L)	0,71 ± 0,26	0,70 ± 0,26	> 0,05
HOMA2-IR-In	1,45 ± 0,63	1,45 ± 0,59	> 0,05
HOMA2-IR-Cp	1,52 ± 0,58	1,50 ± 0,55	> 0,05
Triglycerid HT lúc đói (mmol/L)	2,66 ± 0,80	2,94 ± 1,74	> 0,05
HDL-C HT lúc đói (mmol/L)	1,70 ± 0,48	1,63 ± 0,41	> 0,05

*Chú thích:* Giá trị trình bày:  $\bar{X} \pm SD$ ; \*: Nghiệm pháp dung nạp glucose uống  
*Nhận xét:*

Trước bổ sung vitamin D không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm về nồng độ glucose huyết tương tại các thời điểm trong NPDNG uống, nồng độ huyết tương lúc đói của glucose, insulin, C-peptid, triglycerid và HDL-C, HbA1c, HOMA2-IR-In và HOMA2-IR-Cp.

### 3.5.2. Tuần thai, thời gian dùng vitamin D, cân nặng và BMI của thai phụ tại các lần khám

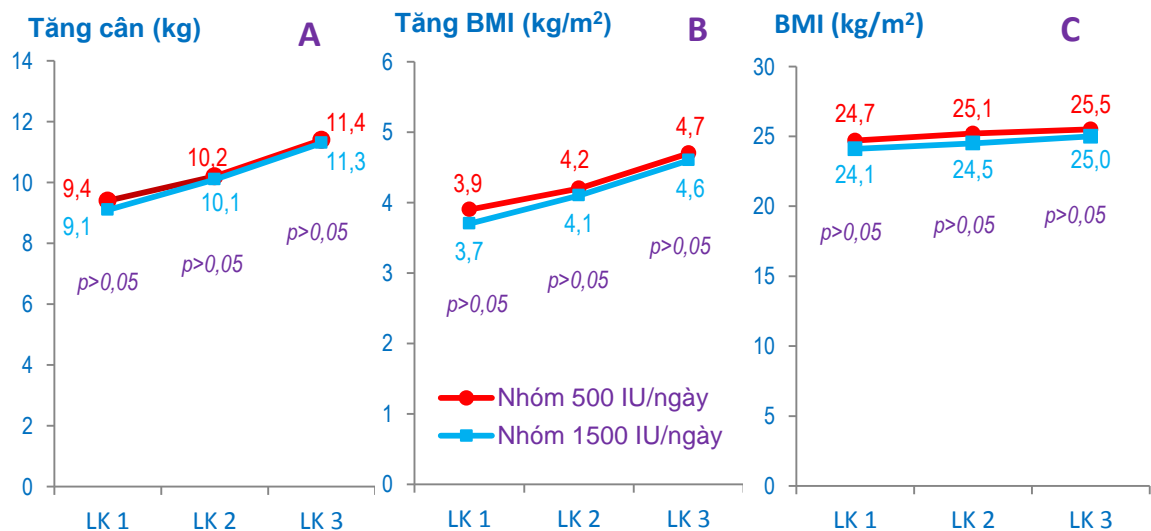
**Bảng 3.17. Tuần thai tại các lần khám và thời gian bổ sung vitamin D**

	500 IU/ngày (n = 30)	1500 IU/ngày (n = 30)	Giá trị p (T-test)
Tuần thai lần khám 1	27,0 ± 1,3	26,7 ± 1,3	> 0,05
Tuần thai lần khám 2	31,8 ± 0,7	31,9 ± 1,0	> 0,05
Tuần thai lần khám 3	36,8 ± 0,6	36,6 ± 1,1	> 0,05
Thời gian bổ sung vitamin D	9,7 ± 1,5	9,9 ± 1,7	> 0,05

Chú thích: Giá trị trình bày là  $\bar{X} \pm SD$

Nhận xét:

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tuần thai tại các lần khám 1, 2, 3 và về thời gian bổ sung vitamin D ( $9,7 \pm 1,5$  tuần ở nhóm 500 UI/ngày và  $9,9 \pm 1,7$  tuần ở nhóm 1500 UI/ngày,  $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.5. Tăng cân, BMI trong thời gian bổ sung vitamin D**

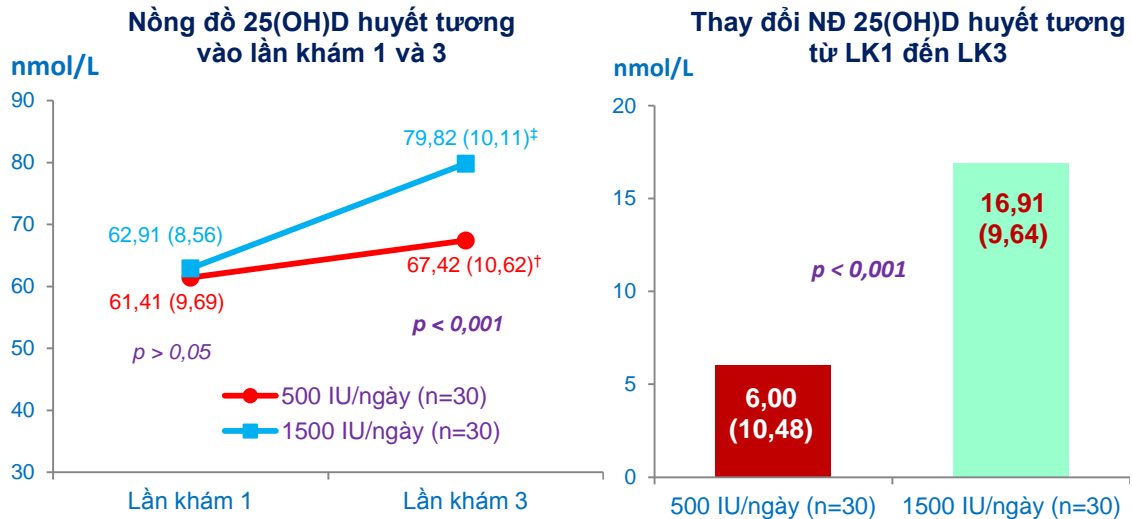
Chú thích: **A:** Tăng cân từ khi mang thai đến các lần khám 1, 2 và 3; **B:** Tăng BMI từ khi mang thai đến các lần khám 1, 2 và 3; **C:** BMI tại các lần khám 1, 2 và 3; giá trị p: T-test so sánh giữa 2 nhóm ở cùng lần khám



*Nhận xét:*

Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tăng cân và tăng BMI từ khi mang thai đến các lần khám 1, 2, 3 và về BMI tại các lần khám 1, 2 và 3 giữa 2 nhóm bổ sung vitamin D.

### 3.5.3. Thay đổi về vitamin D sau bổ sung vitamin D



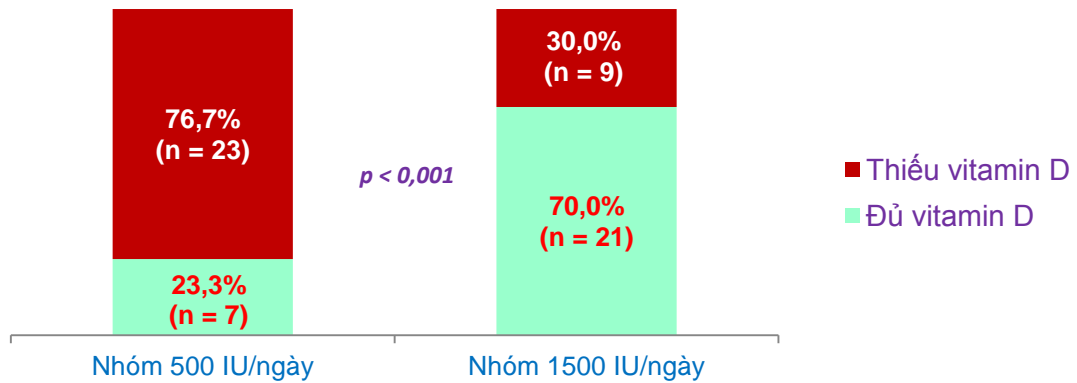
**Biểu đồ 3.6. Nồng độ 25(OH)D huyết tương trước và sau bổ sung vitamin D**

*Chú thích:* Giá trình bày là  $\bar{X}$  (SD); giá trị *p*: T-test so sánh giữa 2 nhóm tại mỗi lần khám; T-test cặp so sánh trong mỗi nhóm giữa lần khám 1 với lần khám 3: <sup>†</sup> *p* < 0,01, <sup>‡</sup> *p* < 0,001.

*Nhận xét:*

Trước bổ sung vitamin D (tuần thai 24 – 28), giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK giữa 2 nhóm về nồng độ 25(OH)D huyết tương. Sau bổ sung vitamin D (tuần 36 – 38) cả 2 nhóm đều có tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương có YNTK, nhưng nhóm 1500 UI/ngày có nồng độ 25(OH)D huyết tương cao hơn ( $79,82 \pm 10,11$  so với  $67,42 \pm 10,62$  nmol/L, *p* < 0,001) và mức tăng cao hơn có YNTK ( $16,91 \pm 9,64$  so với  $6,00 \pm 10,48$  nmol/L, *p* < 0,001).

Sau bổ sung vitamin D, nồng độ 25(OH)D cao nhất ở nhóm 500 IU/ngày và 1500 IU/ngày tương ứng là 91,10 và 93,60 nmol/L.

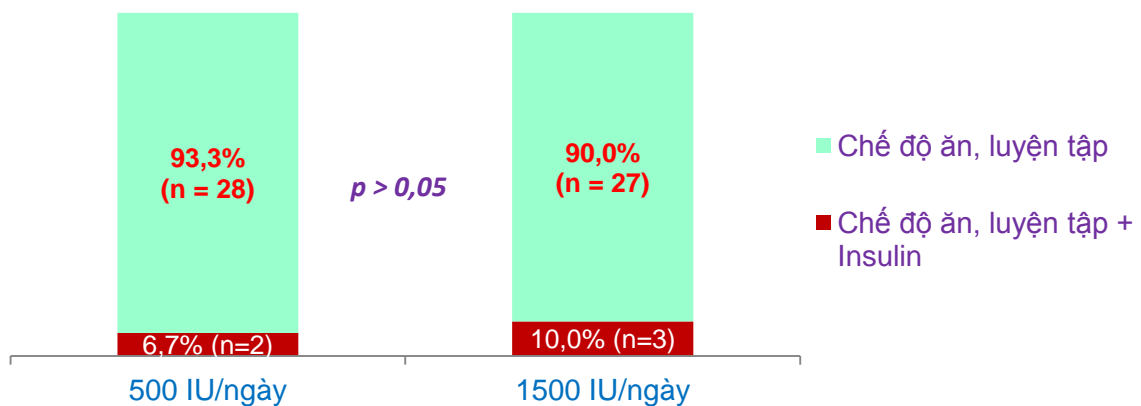


**Biểu đồ 3.7. Tình trạng vitamin D sau bổ sung vitamin D**

*Nhận xét:*

Trước bổ sung vitamin D, tất cả các thai phụ đều bị thiếu vitamin D. Sau bổ sung vitamin D, tỷ lệ đủ vitamin D ở nhóm 1500 IU/ngày là 70,0%, cao hơn có YNTK so với nhóm 500 IU/ngày với tỷ lệ là 23,3%,  $p < 0,001$ .

#### 3.5.4. Điều trị ĐTDĐ thai kỳ

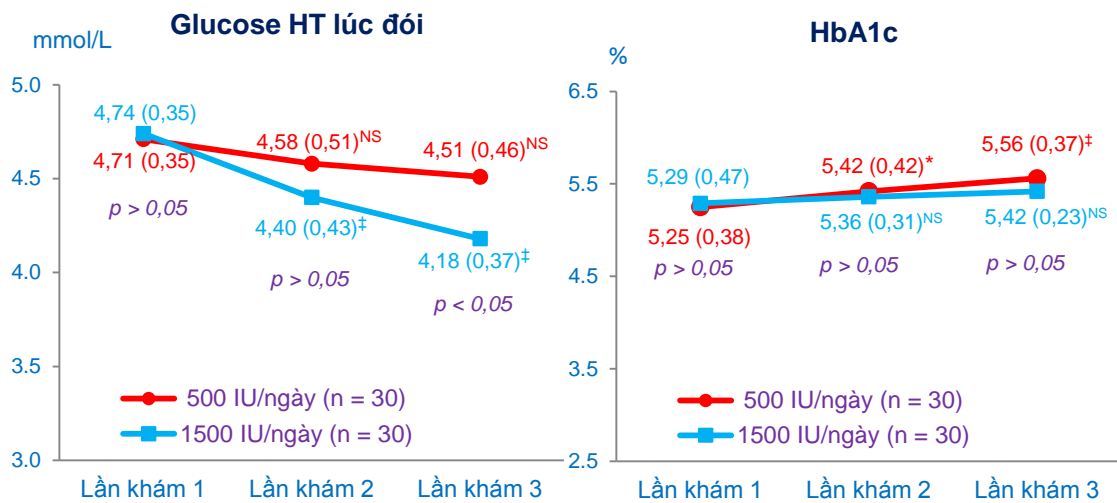


**Biểu đồ 3.8. Phương pháp điều trị ĐTDĐTK**

*Nhận xét:*

Trong thời gian theo dõi, nhóm 500 IU/ngày có 2 (6,7%) thai phụ và nhóm 1500 IU/ngày có 3 (10,0%) thai phụ được điều trị chế độ ăn, luyện tập kết hợp với insulin, khác biệt không có YNTK. Các trường hợp này đều được bắt đầu điều trị insulin trong khoảng thời gian giữa lần khám 1 và 2. Tỷ lệ điều trị kết hợp insulin chung cho 2 nhóm là 8,3%.

### 3.5.5. Thay đổi về glucose máu và HbA1c sau bổ sung vitamin D



**Biểu đồ 3.9. Diễn biến nồng độ glucose HT lúc đói và HbA1c trong thời gian theo dõi**

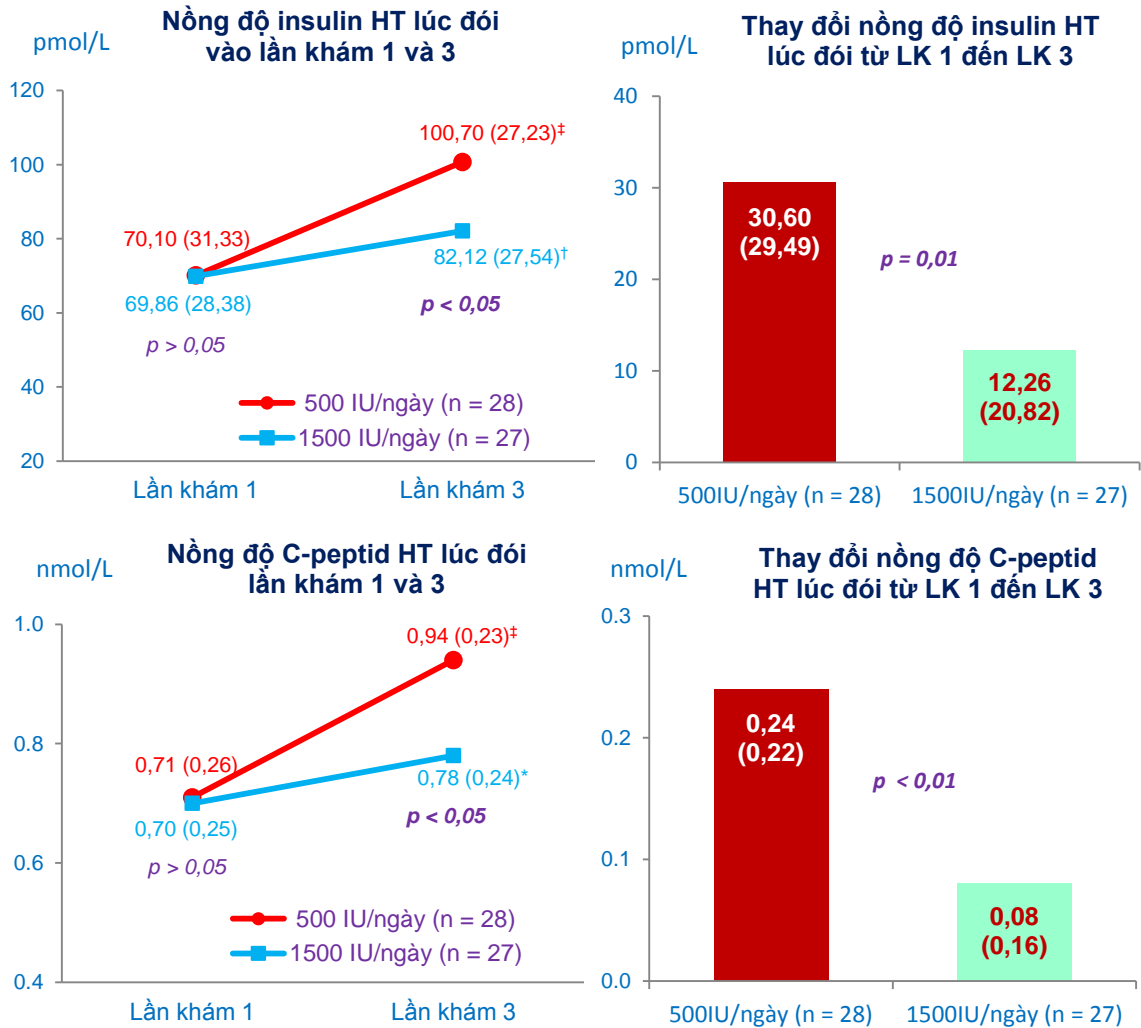
*Chú thích:* Giá trị trình bày là  $\bar{X}$  (SD); giá trị p: T-test so sánh giữa 2 nhóm tại cùng lần khám; T-test cặp so sánh trong cùng một nhóm giữa lần khám 1 với các lần khám 2 và 3: NS: không có YNTK, \*:  $p < 0,05$ ; †:  $p < 0,01$ ; ‡:  $p < 0,001$

*Nhận xét:*

- Glucose HT lúc đói: Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK về glucose HT lúc đói ở lần khám 1 và 2. Vào lần khám 3, nhóm 1500 IU/ngày có nồng độ glucose HT lúc đói thấp hơn có YNTK so với nhóm 500 UI/ngày. Ở nhóm 500 IU/ngày, glucose HT lúc đói vào lần khám 2 và 3 không thấp hơn có YNTK so với lần khám 1 trong khi ở nhóm 1500 IU/ngày, glucose HT lúc đói giảm dần từ lần khám 1 đến lần khám 2, 3 và giá trị ở lần khám 2 và 3 đều thấp hơn có YNTK so với lần khám 1.

- HbA1c: Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK về HbA1c ở lần khám 1, 2 và 3. Ở cả 2 nhóm, HbA1c có xu hướng tăng dần từ lần khám 1 đến lần khám 2 và 3. Tuy nhiên, chỉ ở nhóm 500 UI/ngày HbA1c ở lần khám 2 và 3 đều tăng có YNTK so với lần khám 1, còn ở nhóm 1500 UI/ngày, HbA1c ở lần 2 và 3 không tăng có YNTK so với lần khám 1.

### 3.5.6. Thay đổi về insulin, C-peptid HT lúc đói và các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung vitamin D



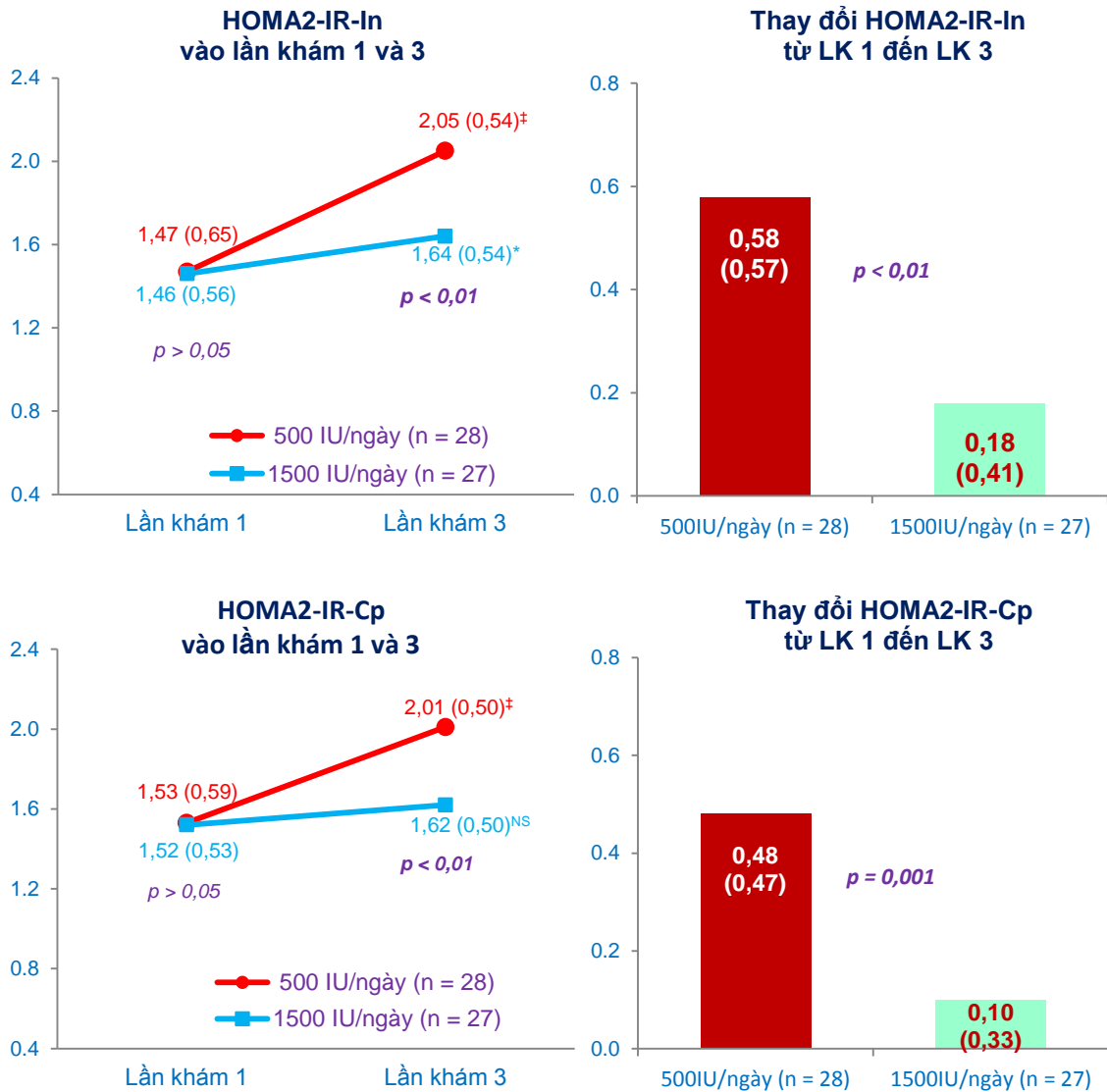
**Biểu đồ 3.10. Nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói từ lần khám 1 đến lần khám 3**

*Chú thích:* Số liệu sau khi loại trừ các thai phụ có điều trị bằng insulin; giá trị trình bày là  $\bar{X}$ (SD); giá trị p: T-test so sánh giữa 2 nhóm trong cùng lần khám; T-test cặp so sánh lần khám 1 với lần khám 3 trong mỗi nhóm: \*:  $p < 0,05$ , †:  $p < 0,01$ , ‡:  $p < 0,001$ .

*Nhận xét:*

Trước bổ sung vitamin D, vào lần khám 1 (tuần thai 24 – 28), không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói. Sau bổ sung vitamin D từ lần khám 1 đến lần khám 3 (tuần thai 36 – 38) nồng

độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói tăng có YNTK ở 2 nhóm. Nhóm 1500 IU/ngày có nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói thấp hơn vào lần khám 3, và mức tăng các chỉ số này từ lần khám 1 đến lần khám 3 thấp hơn có YNTK so với nhóm 500 IU/ngày.



**Biểu đồ 3.11. Các chỉ số HOMA2-IR từ lần khám 1 đến lần khám 3**

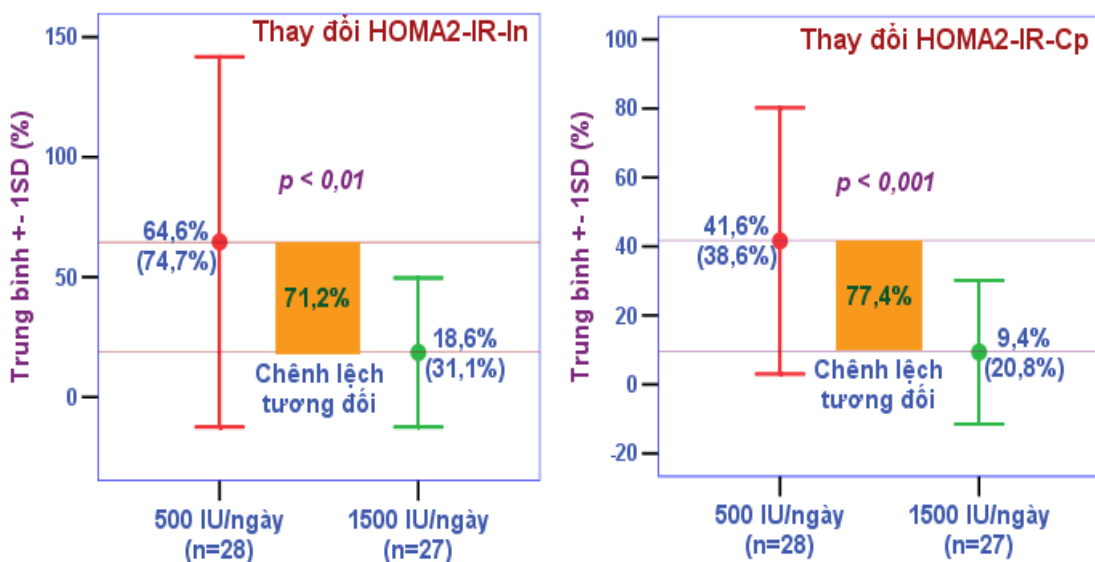
*Chú thích:* Số liệu sau khi loại trừ các thai phụ có điều trị insulin; giá trị trình bày là  $\bar{X}$  (SD); giá trị p: T-test so sánh giữa 2 nhóm trong cùng lần khám; T-Test cặp sánh lần khám 1 với lần khám 3 trong mỗi nhóm: \*:  $p < 0,05$ , †:  $p < 0,01$ , ‡:  $p < 0,001$ .

*Nhận xét:*

- So sánh giữa 2 nhóm trước và sau bổ sung vitamin D: Trước bổ sung vitamin D (lần khám 1) không có sự khác biệt về các chỉ số HOMA2-IR giữa 2 nhóm; sau bổ sung vitamin D (lần khám 3) nhóm 1500 IU/ngày có các chỉ số HOMA2-IR thấp hơn có YNTK so với nhóm 500 IU/ngày.

- So sánh sự thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ trước đến sau khi bổ sung vitamin D ở mỗi nhóm: Ở nhóm 500 IU/ngày các chỉ số HOMA2-IR đều tăng có YNTK. Ở nhóm 1500 IU/ngày chỉ có HOMA2-IR-In tăng có YNTK, còn HOMA2-IR-Cp không tăng có YNTK.

- So sánh mức thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ trước bổ sung đến sau bổ sung vitamin D giữa 2 nhóm: nhóm 1500 IU/ngày đều có các mức tăng các chỉ số HOMA2-IR thấp hơn có YNTK so với nhóm 500 IU/ngày: HOMA2-IR-In tăng  $0,16 \pm 0,42$  so với  $0,63 \pm 0,56$ ,  $p < 0,01$ ; HOMA2-IR-Cp tăng  $0,11 \pm 0,31$  so với  $0,51 \pm 0,44$ ,  $p < 0,01$ .



**Biểu đồ 3.12. Thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ lần khám 1 đến lần khám 3 theo phân trăm**

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  $\bar{X}$  (SD); giá trị p: T-test so sánh giữa 2 nhóm

*Nhận xét:*

Cả 2 nhóm đều có tăng các chỉ số HOMA2-IR từ trước bổ sung (lần khám 1) đến sau bổ sung vitamin D (lần khám 3) tính theo phần trăm, trong đó nhóm 1500 IU/ngày có mức tăng thấp hơn có YNTK so với nhóm 500IU/ngày: HOMA2-IR-In tăng  $18,6 \pm 77,2\%$  so với  $64,6 \pm 77,2\%$ ,  $p < 0,01$ ; HOMA2-IR-Cp tăng  $9,4 \pm 20,8\%$  so với  $41,6 \pm 38,6\%$ ,  $p < 0,001$ .

Khi lấy mức tăng chỉ số các HOMA2-IR ở nhóm 500 IU/ngày là 100%, mức tăng các chỉ số HOMA2-IR ở nhóm 1500 IU/ngày (chênh lệch tương đối) giảm 71,2% về HOMA2-IR-In và giảm 77,4% về HOMA2-IR-Cp.

**3.5.7. Thay đổi nồng độ calci huyết tương sau bổ sung vitamin D**

**Bảng 3.18. Thay đổi về nồng độ calci toàn phần và calci ion huyết tương trước và sau bổ sung vitamin D**

Chỉ số	Nhóm	Lần khám 1	Lần khám 2	Lần khám 3	
Cacli toàn phần (mmol/L)	500 IU/ngày	$\bar{X} \pm SD$	$2,15 \pm 0,07$	$2,15 \pm 0,07^{NS}$	$2,20 \pm 0,09^{\dagger}$
	n = 30	Cao nhất	2,30	2,30	2,32
	1500 IU/ngày	$\bar{X} \pm SD$	$2,20 \pm 0,08$	$2,19 \pm ,06^{NS}$	$2,22 \pm 0,07^{NS}$
	n = 30	Cao nhất	2,40	2,30	2,40
	<i>Giá trị p</i>		<b>&lt; 0,05</b>	<b>&lt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>
	Calci ion (mmol/L)	500 IU/ngày	$\bar{X} \pm SD$	$1,15 \pm 0,04$	$1,13 \pm 0,05^{NS}$
n = 30		Cao nhất	1,22	1,22	1,23
1500 IU/ngày		$\bar{X} \pm SD$	$1,15 \pm 0,04$	$1,15 \pm 0,04^{NS}$	$1,17 \pm 0,04^{NS}$
n = 30		Cao nhất	1,25	1,23	1,24
<i>Giá trị p</i>		<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	<b>&gt; 0,05</b>	

*Chú thích:* Giá trị p: so sánh giữa 2 nhóm tại mỗi lần khám; so sánh lần khám 1 với các lần khám 2 và 3 trong mỗi nhóm: NS: không có YNTK;  $^{\dagger} p < 0,01$ .

*Nhận xét:*

Nồng độ calci toàn phần huyết tương của nhóm 1500 UI/ngày cao hơn có YNTK so với nhóm 500 UI/ngày ở các lần khám 1 và 2 với mức khác biệt không lớn, không khác biệt có YNTK ở lần khám 3. Giữa 2 nhóm không có khác biệt về nồng độ calci ion huyết tương tại tất cả các lần khám. Không có sự thay đổi nhiều về nồng độ calci toàn phần và calci ion huyết tương trong thời gian theo dõi. Không có thai phụ nào có nồng độ calci toàn phần hoặc calci ion huyết tương tăng trên giới hạn bình thường tại tất cả các lần khám.



## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. Đối tượng nghiên cứu và một số đặc điểm**

##### **4.1.1. Lựa chọn đối tượng nghiên cứu**

Tổng số 104 thai phụ mắc ĐTĐTK và 55 thai phụ không mắc ĐTĐTK thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được đưa vào nghiên cứu, đáp ứng được yêu cầu về cỡ mẫu của đề tài.

Thời điểm và tiêu chuẩn đoán ĐTĐTK áp dụng trong đề tài giúp hạn chế các ảnh hưởng đến các mục tiêu nghiên cứu của đề tài:

- Thời điểm chẩn đoán ĐTĐTK: Tất cả các thai phụ chưa được chẩn đoán ĐTĐ trước đó được làm NPDNG uống ở tuần thai 24 – 28 để phát hiện ĐTĐTK. Nghiên cứu hiện tại khảo sát về kháng insulin trong ĐTĐTK, yếu tố luôn thay đổi theo thời gian mang thai và bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ. Vì vậy việc chọn đối tượng được chẩn đoán ĐTĐTK trong khoảng tuần thai tương đối hẹp như vậy làm giảm tác động của yếu tố thời gian mang thai lên khảo sát mối liên quan giữa kháng insulin với các yếu tố khác.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK: Nghiên cứu này áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK mới theo IADPSG (2010)/ADA(2011)/WHO(2013), khi loại trừ các thai phụ có mức glucose máu cao hơn, đạt mức tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ như ở người không mang thai, được gọi là “ĐTĐ rõ” (“overt diabetes” theo IADPSG và Hội ĐTĐ Mỹ) hay “ĐTĐ mang thai” (“diabetes in pregnancy” theo WHO), thể ĐTĐ được coi là ĐTĐ tít 2 không được phát hiện trước đó và có mức glucose máu cao hơn. Việc áp dụng tiêu chuẩn này cũng giúp cho mẫu thu được đồng nhất hơn, chỉ gồm các đối tượng mắc ĐTĐTK thực sự, làm giảm các yếu tố nhiễu khi khảo sát các mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin.

#### **4.1.2. Tuần thai**

Đa số các thai phụ được phát hiện ĐTĐTK ở tuần thai 27 – 28, chiếm 60,6% (bảng 3.2). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Lê Thanh Tùng [123] với tỷ lệ 57,6%, của Thái Thị Thanh Thúy [124] với tỷ lệ trên 50%. Điều này phản ánh tình trạng thai phụ thường đến khám thai sản tại các cơ sở y tế tương đối muộn cũng như xét nghiệm phát hiện ĐTĐTK được tiến hành muộn. Trong nghiên cứu của Lê Thanh Tùng, trong số 1811 thai phụ được làm xét nghiệm phát hiện ĐTĐTK, tỷ lệ thai phụ ở tuần thai 28 chiếm 58,1%.

Tuần thai trung bình ở thai phụ mắc ĐTĐTK là  $26,9 \pm 1,3$  tuần, (bảng 3.2). Kết quả của nghiên cứu này tương tự như nghiên cứu của Thái Thị Thanh Thúy [124] với tuần thai trung bình là  $27,17 \pm 1,57$  tuần.

#### **4.1.3. Tăng cân và thể trạng từ khi mang thai**

BMI trung bình trước mang thai của thai phụ mắc ĐTĐTK trong đề tài là  $20,9 \pm 2,0 \text{kg/m}^2$  (bảng 3.3), cao hơn so với dân số thai phụ chung trong các nghiên cứu ở trong nước của Nguyễn Đức Vy và CS ( $19,57 \pm 2,12 \text{kg/m}^2$ ) [6], của Nguyễn Thị Kim Chi và CS ( $19,7 \pm 2,3 \text{kg/m}^2$ ) [125] và của Thái Thị Thanh Thúy ( $19,65 \pm 1,95 \text{kg/m}^2$ ) [124]. Mặt khác, tỷ lệ thừa cân béo phì trước mang thai ( $\text{BMI} \geq 23 \text{kg/m}^2$ ) của thai phụ mắc ĐTĐTK trong nghiên cứu này là 17,3%, cũng cao hơn so với dân số thai phụ chung trong các nghiên cứu trên với tỷ lệ tăng BMI trước mang thai từ 3,6% đến 9,9% [6],[7], [124],[125]. Như vậy, nhóm thai phụ mắc ĐTĐTK trong nghiên cứu này có tăng tình trạng thừa cân béo phì, yếu tố đã được chứng minh làm tăng nguy cơ ĐTĐ tít 2 cũng như ĐTĐTK thông qua cơ chế gây kháng insulin.

So với nhóm KĐTĐTK, nhóm ĐTĐTK có mức tăng cân từ khi mang thai đến lần khám 1 cao hơn ( $9,5 \pm 3,4$  so với  $8,1 \pm 3,3$  kg) và mức tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1 cao hơn ( $3,9 \pm 1,5$  so với  $3,4 \pm 1,4 \text{kg/m}^2$ ) (bảng 3.3), tuy nhiên các khác biệt không đạt mức YNTK. Mặt khác, nhóm

ĐTĐTK có BMI ở lần khám 1 cao hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK ( $24,8 \pm 2,6$  so với  $23,4 \pm 2,4$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,001$ ) (bảng 3.3). Tăng cân nhiều trong thai kỳ cũng là yếu tố nguy cơ mắc ĐTĐTK do tăng kháng insulin. Theo nghiên cứu của Hedderson và CS [79], nhóm thai phụ tăng trên 0,27kg/tuần ở 3 tháng thai đầu có nguy cơ mắc ĐTĐTK tăng gấp 1,43 lần so với nhóm tăng dưới 0,27kg/tuần.

## **4.2. Tình trạng vitamin D và một số yếu tố liên quan**

### **4.2.1. Tỷ lệ thiếu vitamin D**

Trong đề tài này ở thai phụ mắc ĐTĐTK, tỷ lệ đủ vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương  $\geq 75$ nmol/L) là 18,3%, thiếu vitamin D nhẹ (nồng độ 15(OH)D huyết tương  $50 - < 75$ nmol/L) là 73,1% và thiếu vitamin D nặng (nồng độ 25(OH)D huyết tương  $< 50$ nmol/L) là 8,6%. Gộp chung, tỷ lệ thiếu vitamin D là 81,7% (biểu đồ 3.1).

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở thai phụ mắc ĐTĐTK trong nghiên cứu này cao hơn khá nhiều so với nghiên cứu ở trong nước ở các phụ nữ không mang thai và mang thai. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ trong các nghiên cứu ở khu vực đồng bằng Bắc Bộ dao động từ 52 – 60%. Trong nghiên cứu của Vũ Thị Thu Hiền và CS [115] tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ ở một quận nội thành Hà Nội là 58,6%, cao hơn so với ở một huyện của Hải Dương với tỷ lệ là 52%. Tỷ lệ thiếu vitamin D trong nghiên cứu của Hanieh và CS [4] ở thai phụ vào tuần thai 32 ở nông thôn của Tỉnh Hà Nam là 60%. Ở Nam Bộ, gần xích đạo so với Bắc Bộ, tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ thấp hơn, nhưng cũng phổ biến. Trong nghiên cứu của Ho-Pham LT và CS [3] trên người trưởng thành 18 – 87 tuổi ở các quận khác nhau ở TP Hồ Chí Minh tỷ lệ thiếu vitamin D ở nữ là 46%.

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ cũng rất phổ biến trên thế giới. Kể cả ở các nước nhiệt đới trong khu vực Đông Nam Á với vị trí gần xích đạo hơn

Bắc Bộ và tương đương Nam Bộ của Việt Nam, tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ cũng rất cao, lên đến 57% ở Thái Lan [28] và 49% ở Malaysia [29]. Tỷ lệ thiếu vitamin D cao và cao hơn ở nữ giới so với nam giới cũng gặp ở các nước nhiệt đới khác như ở Singapore theo nghiên cứu của Hawkins [126] với tỷ lệ thiếu vitamin D ở nam giới là 70% và nữ giới là 85%, ở Thái Lan theo nghiên cứu của Chailurkit [28] với tỷ lệ thiếu vitamin D ở nam là 32,6% và nữ là 57,3%. Như vậy, ở phụ nữ tỷ lệ thiếu vitamin D rất cao.

Phụ nữ mang thai là nhóm nguy cơ cao bị thiếu vitamin D. Tỷ lệ thiếu vitamin D *rất nặng* với nồng độ 25(OH)D huyết tương  $< 25 \text{ nmol/L}$  ở phụ nữ mang thai tại các vùng khác nhau trên thế giới dao động từ 18 – 84%: 25% ở Tiểu vương quốc Ả rập thống nhất; 80% ở Iran; 42% ở Bắc Ấn Độ; 61% ở New Zealand và 60-80% ở phụ nữ mang thai da màu ở Hà Lan[1].

Như vậy, mặc dù nằm ở vùng nhiệt đới, tỷ lệ thiếu vitamin D ở Việt Nam rất phổ biến, cao hơn ở khu vực phía Bắc và ở nữ giới so với nam giới, đặc biệt ở phụ nữ mắc ĐTĐTK. Điều này liên quan đến thái độ của phụ nữ Việt Nam đối ánh nắng mặt trời, họ thường áp dụng các biện pháp phòng tránh tiếp xúc với ánh nắng mặt trời, trong đó phụ nữ đang trong thời kỳ mang thai, phụ nữ ở đô thị áp dụng các biện pháp này triệt để hơn.

*Tóm lại, thiếu vitamin D rất phổ biến ở thai phụ mắc ĐTĐTK tại khu vực phía Bắc. Xét nghiệm nồng độ 25(OH)D huyết tương để phát hiện tình trạng thiếu vitamin D ở phụ nữ mang thai, đặc biệt là phụ nữ mắc ĐTĐTK và bổ sung vitamin D thường quy cho phụ nữ mang thai là cần thiết.*

#### **4.2.2. Nồng độ 25(OH)D huyết tương và một số yếu tố liên quan**

Nồng độ 25(OH)D huyết tương ở phụ nữ mắc ĐTĐTK trong đề tài là  $64,84 \pm 10,68 \text{ nmol/L}$  (biểu đồ 3.2), thấp hơn so với nghiên cứu của Ho-Pham [3] ở phụ nữ 18 – 87 tuổi tại TP Hồ Chí Minh ( $75,25 \pm 14,7 \text{ nmol/L}$ ), nơi có thời gian nắng trong năm cao hơn so với miền Bắc.

Khảo sát tương quan tuyến tính ở nhóm ĐTĐTK cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với tăng cân từ khi mang thai đến lần khám 1 ( $r = -0,201, p = 0,041$ ), tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1 ( $r = -0,231, p = 0,019$ ), nhưng không tương quan với BMI trước mang thai (bảng 3.6).

Mối liên quan giữa thừa cân/béo phì với vitamin D không hoàn toàn nhất quán trong các nghiên cứu trên phụ nữ mang thai:

- Trong nghiên cứu của Bodnar [127] ở Mỹ, nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan tuyến tính nghịch với BMI trước mang thai, nhóm thai phụ béo phì trước mang thai ( $BMI \geq 30\text{kg/m}^2$ ) có nồng độ 25(OH)D huyết tương thấp hơn và tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn nhóm thai phụ có BMI bình thường ( $BMI < 25\text{kg/m}^2$ ). Trong một nghiên cứu khác ở Mỹ của Burris [128] BMI trước mang thai giảm dần từ nhóm có nồng độ 25(OH)D huyết tương thấp đến nhóm có nồng độ 25(OH)D huyết tương cao hơn.

- Tuy nhiên, kết quả của đề tài phù hợp với kết quả nghiên cứu của Hanieh và CS [4] ở thai phụ tuần thai 32 tại Hà Nam (Việt Nam), trong đó không có sự khác biệt về nồng độ 25(OH)D huyết tương giữa nhóm thai phụ có BMI trước mang thai  $< 18,5\text{kg/m}^2$  và nhóm thai phụ có BMI trước mang thai  $18,5 - 25\text{kg/m}^2$  ( $70,7 \pm 22,4\text{nmol/L}$  so với  $69,8 \pm 21,4\text{nmol/L}$ ). Sự khác biệt về mối liên quan giữa BMI trước mang thai với nồng độ 25(OH)D huyết tương của các nghiên cứu ở Việt Nam, trong đó có đề tài này, với các nghiên cứu ở nước ngoài có thể một phần là do mức độ thừa cân/béo phì trong dân số nghiên cứu ở Việt Nam thấp hơn so với nước ngoài.

- Có rất ít nghiên cứu đề cập mối liên quan giữa BMI ở phụ mang thai với nồng độ 25(OH)D huyết tương. Kết quả của đề tài phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lau và CS [129] trong đó không có mối tương quan giữa BMI

với nồng độ 25(OH)D huyết tương ở thai phụ đa chủng tộc mắc ĐTĐTK ở tuần thai 26 –28.

Kết quả của đề tài tìm thấy mối tương quan nghịch giữa tăng cân và tăng BMI từ khi mang thai với nồng độ 25(OH)D huyết tương như đã nêu trên (bảng 3.6). Trên thế giới cho đến nay còn rất ít nghiên cứu đề cập giữa tăng cân khi mang thai với tình trạng vitamin D. Trong nghiên cứu của Viljakainen [130] ở Phần Lan, nhóm thai phụ có nồng độ 25(OH)D huyết tương thấp có tăng cân từ khi mang thai nhiều hơn so với nhóm có nồng độ 25(OH)D huyết tương cao, tuy nhiên, chưa có YNTK ( $14,0 \pm 4,6$  so với  $12,8 \pm 3,7\text{kg}$ ,  $p = 0,113$ ). Tăng cân và chỉ số BMI khi mang thai cũng một phần phản ánh sự tăng khối lượng mỡ của cơ thể mẹ và do đó có thể liên quan nghịch đến nồng độ 25(OH)D huyết tương.

Mối liên quan giữa thừa cân với thiếu vitamin D được cho là liên quan đến một số cơ chế [131]. Thứ nhất, thụ thể vitamin D được biểu lộ rất cao ở các tế bào mỡ và có đáp ứng với  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . Thứ hai, vitamin D tan trong mỡ nên có thể bị tăng giam giữ ở mô mỡ trong tình trạng thừa cân, béo phì. Tuy nhiên, nghiên cứu trên mô hình động vật không ủng hộ mối liên quan này khi động vật bị gây đột biến không có thụ thể vitamin D lại có giảm khối lượng mỡ cơ thể và tăng tiêu thụ năng lượng. Như vậy vấn đề liên quan giữa thừa cân/béo phì và tăng cân khi mang thai với tình trạng vitamin D cần được tiếp tục nghiên cứu và làm sáng tỏ, bao gồm cả các nghiên cứu can thiệp về tác động của giảm cân đối với tình trạng vitamin D.

### **4.3. Kháng insulin và một số yếu tố liên quan**

#### **4.3.1. Tình trạng kháng insulin**

- So sánh tình trạng kháng insulin giữa nhóm KĐTĐTK và nhóm ĐTĐTK

Nồng độ insulin huyết tương lúc đói của nhóm ĐTĐTK cao hơn có

YNTK so với nhóm KĐTĐTK ( $69,20 \pm 30,36$  so với  $60,76 \pm 22,57$  pmol/L,  $p < 0,05$ ) (bảng 3.8). Nếu lấy  $\bar{X} \pm 1SD$  của nhóm KĐTĐTK là giới hạn bình thường như theo các tác giả thường sử dụng [120],[121], chỉ số giới hạn của nồng độ insulin huyết tương lúc đói là 38,19 – 83,33 pmol/L. Phân loại theo giá trị giới hạn này, nhóm ĐTĐTK có tỷ lệ tăng insulin huyết tương lúc đói cao hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK (28,8% so với 14,5%,  $p < 0,05$ ).

Chỉ số HOMA2-IR-In của nhóm thai phụ mắc ĐTĐTK cao hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK ( $1,44 \pm 0,63$  so với  $1,16 \pm 0,44$ ;  $p < 0,001$ ) (bảng 3.9) và tăng 24,1%. Nếu lấy điểm cắt của chỉ số HOMA2-IR-In là tứ phân vị trên cùng của nhóm KĐTĐTK theo WHO [34], giới hạn trên của HOMA2-IR-In là 1,42. Tỷ lệ tăng kháng insulin ở nhóm ĐTĐTK là 43,3%, cao hơn nhóm KĐTĐTK là 23,6%, có YNTK với  $p < 0,05$ .

Kết quả của đề tài phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới về sự tăng kháng insulin ở thai phụ mắc ĐTĐTK so với thai phụ không mắc ĐTĐTK. Thai phụ mắc ĐTĐTK có tình trạng kháng insulin mạn tính từ trước khi mang thai, trong khi mang thai cùng với kháng insulin sinh lý của thai nghén, và sau khi đẻ [11],[45]. Các nghiên cứu của Catalano và CS [52], của Xiang và CS [132] cho thấy thai phụ mắc ĐTĐTK có giảm độ nhạy cảm insulin xác định bằng kỹ thuật kẹp từ trước khi mang thai, ở cả giai đoạn sớm và muộn của thai kỳ so với thai phụ không mắc ĐTĐTK. Trong nghiên cứu của Xiang [132], ở tuần thai 28 – 34 thai phụ mắc ĐTĐTK có độ nhạy insulin xác định bằng kỹ thuật kẹp thấp hơn so với thai phụ không mắc ĐTĐTK với mức giảm 8,6% ở trạng thái kẹp cơ sở và 20% ở trạng thái kẹp tăng insulin máu. Kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK cũng bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến trước khi đẻ.

Các nghiên cứu trên các chủng tộc khác nhau, sử dụng chỉ số HOMA-IR cũng cho thấy thai phụ mắc ĐTĐTK có tăng kháng insulin so với thai phụ

không mắc ĐTĐTK (bảng 4.1).

**Bảng 4.1. So sánh HOMA-IR giữa thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK trong các nghiên cứu khác nhau**

Tác giả	Tuần thai	KĐTĐTK	ĐTĐTK	p
Maghbooli [13]	24 - 28	2,45 ± 1,78	5,98 ± 6,62	0,001
Lacroix [15]	24 - 28	1,2 (0,9 – 1,7)	1,7 (1,2 – 3,2)	< 0,0001
Xu [133]	26,3 ( $\bar{X}$ )	1,2 (0,9 – 1,7)	1,7 (1,2 – 2,3)	0,007
Pan [134]	24 - 28	1,57 ± 0,88	2,25 ± 1,50	< 0,01
Wang [99]	26 - 28	1,3 (0,9 – 1,8)	1,7 (1,2 – 2,2)	< 0,001

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  $\bar{X} \pm SD$  hoặc  $\bar{X}$  (khoảng tứ phân vị)

*Như vậy, thai phụ mắc ĐTĐTK có tình trạng tăng kháng insulin so với thai phụ không mắc ĐTĐTK, biểu hiện bằng tăng các chỉ số HOMA-IR và tăng tỷ lệ có tăng kháng insulin.*

#### **4.3.2. Liên quan giữa kháng insulin và một số yếu tố**

Trong phân tích tương quan tuyến tính đơn biến, các chỉ số HOMA2-IR của nhóm ĐTĐTK có tương quan thuận có YNTK với BMI trước mang thai, tăng cân từ khi mang thai đến lần khám 1, BMI lần khám 1, tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1, nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói, và không có tương quan với tuổi mẹ, tuần thai và nồng độ HDL-C huyết tương lúc đói (bảng 3.10). Mặt khác nhóm thai phụ có tăng BMI trước mang thai ( $BMI \geq 23\text{kg/m}^2$ ) có các chỉ số HOMA2-IR cao hơn nhóm không tăng BMI trước mang thai ( $BMI < 23\text{kg/m}^2$ ) (bảng 3.11).

Thừa cân/béo phì, tăng triglycerid máu và giảm HDL-C máu là các đặc điểm của kháng insulin trong hội chứng chuyển hóa [34],[135]. Trong đó, thừa cân/béo phì là một trong các yếu tố gây kháng insulin mắc phải thông qua cơ chế tăng tích tụ acid béo không ester hóa ở cơ và gan [49], [50].



Kháng insulin trong ĐTĐTK bao gồm kháng insulin mạn tính có từ trước khi mang thai và kháng insulin sinh lý do thai nghén. Thừa cân, béo phì là một trong các nguyên nhân gây kháng insulin mạn tính trước mang thai ở thai phụ mắc ĐTĐTK. Tăng cân và BMI ở phụ nữ mang thai một phần là do tăng khối lượng mỡ của cơ thể mẹ, do đó cũng liên quan đến tăng kháng insulin ở mẹ, đặc biệt từ nửa sau của thai kỳ. Các nghiên cứu cho thấy tăng cân ở phụ nữ mang thai có liên quan với tăng kháng insulin [77], thai phụ mắc ĐTĐTK có tăng cân nhiều hơn từ khi mang thai đến tuần thai 24 so với thai phụ không mắc ĐTĐTK [78] và tăng cân nhiều ở phụ nữ mang thai làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK [79], [80] do tăng kháng insulin.

Tăng triglycerid máu và giảm HDL-C máu là hậu quả của tình trạng tăng kháng insulin [49]. Sự giảm ức chế của insulin đối với sản xuất lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) ở gan do kháng insulin dẫn đến tăng sản xuất lipoprotein này ở gan và hậu quả là tăng triglycerid máu. Tăng triglycerid máu gây ra tăng trao đổi cholesterol ester của HDL-C với triglycerid, dẫn đến giảm HDL-C máu. Trong đề tài này các chỉ số HOMA2-IR có tương quan nghịch với nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói, nhưng không có tương quan với nồng độ HDL-C huyết tương lúc đói. Tuy nhiên, nồng độ HDL-C thường tăng trong ba tháng thai thứ 2 và ba tháng thai thứ 3 của thai kỳ [136], [137], do tình trạng tăng estrogen máu đi kèm trong thai nghén. Kết quả của đề tài cũng cho thấy nồng độ HDL-C là  $1,64 \pm 1,42$  mmol/L (bảng 3.6), cao hơn đáng kể so với phụ nữ không mang thai trong các nghiên cứu ở Việt Nam [138], [139]. Thay đổi về nồng độ HDL-C trong thời gian mang thai có thể là nguyên nhân của thiếu sự tương quan giữa kháng insulin và nồng độ HDL-C máu.

Trong đề tài này không thấy mối liên quan giữa kháng insulin với một số yếu tố, bao gồm tuổi, tuần thai và tiền sử gia đình mắc ĐTĐ của thai phụ

(bảng 3.9 và bảng 3.10). Kháng insulin có xu hướng tăng theo tuổi, chủ yếu liên quan đến tăng tình trạng thừa cân/béo phì và ít hoạt động thể lực. Tuy nhiên, với khoảng tuổi tương đối hẹp từ 22 đến 38 và tập trung chủ yếu ở nhóm tuổi 25 – 34, chiếm 72,1% (bảng 3.1), tác động của tuổi đối với kháng insulin chưa rõ ràng. Kháng insulin tăng dần từ nửa sau của thai kỳ. Nhưng với khoảng tuần thai tương đối hẹp từ 24 – 28, tập trung chủ yếu ở tuần thai >27 – 28, chiếm 60,6% (bảng 3.2), ảnh hưởng của tuần thai đối với kháng insulin chưa rõ ràng. Tiền sử gia đình mắc ĐTĐ tít 2 ở thế hệ cận kề (bố mẹ, anh chị em ruột) là yếu tố nguy cơ cao mắc ĐTĐ tít 2 và ĐTĐTK, liên quan đến không chỉ gen kháng insulin mà còn liên quan đến gen rối loạn chức năng tế bào beta. Mặt khác, tình trạng thừa cân/béo phì và ít hoạt động thể lực – các yếu tố mắc phải gây kháng insulin – ở thế hệ cha mẹ của các thai phụ thấp hơn so với thế hệ thai phụ hiện nay nên các gen kháng insulin chưa có điều kiện thể hiện. Đó có thể là những nguyên nhân của sự không có khác biệt về kháng insulin giữa thai phụ có và không có tiền sử gia đình mắc ĐTĐ.

#### **4.4. Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin, glucose máu và ĐTĐTK**

##### ***4.4.1. Phân tích số liệu mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D HT với kháng insulin***

Đề tài khảo sát mối tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin ở thai phụ mắc ĐTĐTK theo hai khía cạnh. Thứ nhất là khảo sát mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR như 2 biến liên tục, trong đó các chỉ số HOMA2-IR là biến phụ thuộc, còn nồng độ 25(OH)D huyết tương là biến độc lập. Thứ hai là so sánh giá trị trung bình của các chỉ số HOMA2-IR theo tình trạng vitamin D, tức là so sánh giữa nhóm thiếu vitamin D và nhóm đủ vitamin D. Trong trường hợp này các chỉ số HOMA2-IR là biến liên tục phụ thuộc và tình trạng

vitamin D là biến định tính nhị phân độc lập.

Trong cả 2 trường hợp khảo sát trên, ban đầu các phân tích đơn biến được thực hiện. Tuy nhiên, để xác định tính độc lập của mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin các phân tích đa biến được tiến hành. Trong phân tích đa biến, các yếu tố gây kháng insulin hoặc là các dấu ấn của kháng insulin được đưa vào mô hình phân tích như các biến độc lập, cùng với nồng độ 25(OH)D huyết tương hoặc tình trạng vitamin D. Như vậy, trong các mô hình phân tích đa biến này, mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương hoặc tình trạng vitamin D với các chỉ số HOMA2-IR được hiệu chỉnh bởi các yếu tố nhiều liên quan đến kháng insulin và tính độc lập của mối liên quan được đánh giá.

#### ***4.4.2. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin***

*- Sử dụng HOMA đánh giá kháng insulin trong đề tài*

HOMA là mô hình phản ánh mối tương tác giữa insulin và glucose máu ở trạng thái đói cũng như mối tương tác giữa bài xuất glucose từ gan và bài tiết insulin từ tế bào beta, nhưng đồng thời cũng còn liên quan đến hấp thụ glucose vào cơ, mô mỡ và các mô khác của cơ thể. Mô hình HOMA ban đầu được xây dựng dựa trên thực nghiệm và rút ra các phương trình không tuyến tính giữa nồng độ insulin và glucose huyết tương lúc đói. Một công thức đơn giản hơn, phản ánh gần đúng mối tương quan không tuyến tính này được Mathews và CS đưa ra để đánh giá tình trạng kháng insulin, sau này được gọi là HOMA1 [83],[84].

Mô hình HOMA cập nhật, còn được gọi là HOMA2 hay HOMA vi tính hóa, có nhiều ưu điểm hơn HOMA1. Trong HOMA2 các phương trình không tuyến tính về tương quan giữa insulin và glucose máu được tính toán chính

xác hơn bằng chương trình vi tính, thay cho công thức đơn giản gần đúng. Đồng thời, HOMA2 còn tính đến các biến thiên về đề kháng glucose ở gan (giảm tác dụng của tăng glucose máu ức chế bài tiết glucose từ gan) và ở ngoại vi (giảm tác dụng của tăng glucose máu kích thích hấp thụ glucose vào cơ và mô mỡ). Mô hình có thể sử dụng xét nghiệm insulin toàn phần hoặc insulin đặc hiệu, C-peptid có thể thay thế cho insulin [83],[84].

Ưu điểm chính của đánh giá kháng insulin bằng HOMA là thực hiện đơn giản nhưng cho kết quả có tương quan chặt chẽ với chỉ số độ nhạy insulin thu được từ kỹ thuật kẹp - phương pháp tham chiếu để đánh giá độ nhạy/kháng insulin, với hệ số tương quan từ trên 0,7 đến 0,87 trong các nghiên cứu khác nhau [84],[83]. Do đó, đây là phương pháp đánh giá kháng insulin được sử dụng rộng rãi nhất trong các nghiên cứu và thực hành lâm sàng.

*- Tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR trong phân tích hồi quy tuyến tính đơn biến*

Trong đề tài này nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có ý nghĩa với nồng độ insulin huyết tương lúc đói ( $r = -0,308, p = 0,001$ ) và với nồng độ C-peptid huyết tương lúc đói ( $r = -0,319, p = 0,001$ ) (biểu đồ 3.3). Điều này chứng tỏ nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với kháng insulin vì nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói cũng phản ánh tình trạng kháng insulin, đặc biệt khi nồng độ glucose máu trong giới hạn bình thường hoặc không tăng nhiều như ở các thai phụ mắc ĐTĐTK. Tuy nhiên, sử dụng các chỉ số HOMA2-IR đánh giá chính xác hơn tình trạng kháng insulin so với nồng độ insulin và C-peptid huyết tương đơn thuần.

Kết quả của đề tài cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương cũng tương quan nghịch với các chỉ số HOMA2-IR trong phân tích đơn biến:  $r = -0,298,$

$p = 0,002$  với HOMA2-IR-In và  $r = -0,314$ ,  $p = 0,001$  với HOMA2-IR-Cp (biểu đồ 3.3).

Nhiều nghiên cứu trên thế giới ở thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với tình trạng kháng insulin:

- Nghiên cứu của Clifton-Bligh và CS[12] trên 307 thai phụ ở ba tháng thai thứ 2 và thứ 3, thuộc các chủng tộc khác nhau ở Úc cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch và có YNTK với nồng độ insulin huyết tương lúc đói ( $r = -0,2$ ; CI95%:  $-0,31 - -0,08$ ) và với HOMA-IR ( $r = -0,21$ , CI 95%:  $-0,32 - -0,09$ ).

- Trong nghiên cứu của Maghbooli và CS[13] trên 741 phụ nữ mang thai (527 có glucose máu bình thường, 162 rối loạn dung nạp glucose và 52 ĐTĐTK) ở tuần thai 24 – 28 ở I-ran, nồng độ 25(OH)D huyết tương tương quan nghịch có YNTK với HOMA-IR ( $r = -0,20$ ;  $p = 0,002$ ), tương quan thuận với chỉ số độ nhạy insulin được xác định bằng NPDNG uống ( $r = 0,462$ ,  $p = 0,011$ ).

- Nghiên cứu của Perez-Ferre và CS [14] trên 266 thai phụ ở tuần thai 24 – 28 ở Tây Ban Nha: nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với chỉ số HOMA-IR ( $r = -0,251$ ,  $p < 0,001$ ).

- Nghiên cứu của Lacroix và CS [15] về mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương ở tuần thai 6-13 với kháng insulin ở tuần thai 24 – 28 trên 665 thai phụ (601 có glucose máu bình thường và 54 mắc ĐTĐTK) ở Canada: Nồng độ 25(OH)D huyết tương ở tuần thai 6-13 có tương quan nghịch với chỉ số HOMA-IR ( $r = -0,08$ ,  $p = 0,03$ ) và tương quan thuận với chỉ số độ nhạy insulin Mastuda ( $r = 0,13$ ,  $p = 0,001$ ) ở tuần thai 24-28.

- *Tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR trong phân tích hồi quy tuyến tính đa biến*

Như vậy, trong đề tài này có mối tương quan nghịch tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR ở thai phụ mắc ĐTĐTK trong phân tích đơn biến. Bước tiếp theo, để khảo sát tính độc lập của mối tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR đề tài đã tiến hành phân tích tương quan tuyến tính đa biến. Trong mô hình này, mỗi trong các chỉ số HOMA2-IR-In và HOMA2-IR-Cp được đưa vào như biến phụ thuộc. Các biến liên tục không phụ thuộc được đưa vào mô hình là các yếu tố có thể gây kháng insulin về mặt cơ chế bệnh sinh, bao gồm tuần thai, BMI trước mang thai và BMI hiện tại ở lần khám 1, tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1 và nồng độ triglycerid huyết tương lúc đối.

Kết quả phân tích cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương vẫn có tương quan nghịch có YNTK với HOMA2-IR-In và HOMA2-IR-Cp với hệ số tương quan chuẩn hóa  $\beta$  tương ứng bằng  $-0,225$  ( $p = 0,018$ ) và  $-0,283$  ( $p = 0,002$ ) (bảng 3.13). Như vậy, sau khi được hiệu chỉnh bởi các yếu tố liên quan đến kháng insulin, mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với các chỉ số HOMA2-IR vẫn có YNTK. Điều này chứng tỏ khả năng mối tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin là độc lập.

*Tóm lại, nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch độc lập với các chỉ số HOMA2-IR ở thai phụ mắc ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28.*

#### **4.4.3. Liên quan giữa tình trạng vitamin D với kháng insulin**

- *So sánh các nồng độ insulin và C-peptid huyết tương, các chỉ số HOMA2-IR giữa nhóm thiếu và nhóm đủ vitamin D ở thai phụ mắc ĐTĐTK.*

Đề khảo sát mối liên quan giữa tình trạng vitamin D với kháng insulin,

nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói, các chỉ số HOMA2-IR được so sánh giữa nhóm thiếu vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương  $< 75$  nmol/L) và nhóm đủ vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương  $\geq 75$  nmol/L).

Trong đề tài này, so với nhóm đủ vitamin D, nhóm thiếu vitamin D có nồng độ insulin huyết tương lúc đói cao hơn ( $72,48 \pm 30,95$  so với  $54,57 \pm 22,93$  pmol/L;  $p < 0,05$ ) và nồng độ C-peptid huyết tương lúc đói cao hơn ( $0,73 \pm 0,28$  so với  $0,56 \pm 0,21$  nmol/L;  $p < 0,05$ ) (biểu đồ 3.4). Tuy nhiên, đánh giá chính xác hơn tình trạng kháng insulin là các chỉ số HOMA2-IR. Nhóm thiếu vitamin D có các chỉ số HOMA2-IR cao hơn có YNTK so với nhóm đủ vitamin D: HOMA2-IR-In:  $1,51 \pm 0,64$  so với  $1,15 \pm 0,50$ ,  $p < 0,05$  và HOMA2-IR-Cp:  $1,58 \pm 0,61$  so với  $1,20 \pm 0,45$ ,  $p < 0,05$  (biểu đồ 3.4).

Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Perez-Ferre và CS [14] và nghiên cứu của Walsh và CS [140]:

- Nghiên cứu của Perez-Ferre và CS [14] chia phụ nữ mang thai ở tuần thai 24 – 28 thành các nhóm nồng độ có nồng độ 25(OH)D huyết tương tăng dần:  $< 25$  nmol/L; 25 -  $< 50$  nmol/L; 50 -  $< 75$  nmol/L và  $\geq 75$  nmol/L. Nồng độ insulin huyết tương lúc đói trung vị giảm dần tương ứng theo các nhóm vitamin D là 7,8; 5,1; 4,7 và  $3,7 \mu\text{U/mL}$  ( $p < 0,01$ ) và HOMA1-IR trung vị cũng giảm dần tương ứng là 2,1; 1,6; 1,3 và 1,0 ( $p < 0,01$ ).

- Trong nghiên cứu của Walsh [140] trên 60 thai phụ ở tuần thai 28, nhóm thai phụ với nồng độ 25(OH)D huyết tương dưới mức trung vị có HOMA1-IR cao hơn so với nhóm thai phụ có nồng độ 25(OH)D huyết tương trên mức trung vị ( $3,05 \pm 3,1$  so với  $1,72 \pm 1,7$ ), tuy nhiên chưa đạt mức YNTK ( $p = 0,07$ ), một phần vì cỡ mẫu tương đối nhỏ.

- *Đánh giá mối liên quan giữa tình trạng vitamin D với kháng insulin ở thai phụ mắc ĐTĐTK trong mô hình phân tích đa biến*

Như vậy, trong phân tích đơn biến như bàn luận ở trên thiếu vitamin D

có liên quan đến tăng các chỉ số HOMA2-IR. Để khảo sát tính độc lập của mỗi liên quan giữa thiếu vitamin D với kháng insulin, đề tài tiến hành phân tích phương sai hợp biến. Trong phân tích này, mỗi trong các chỉ số HOMA2-IR được đưa vào mô hình như biến liên tục phụ thuộc. Các biến độc lập được đưa vào mô hình phân tích bao gồm biến nhị phân tình trạng vitamin D (thiếu và không thiếu vitamin D) và các biến độc lập khác là các yếu tố liên quan với kháng insulin: biến nhị phân BMI trước mang thai (2 giá trị là  $< 23$  và  $\geq 23$  kg/m<sup>2</sup>), các biến định lượng là BMI lần khám 1, tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1, nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói. Trong các mô hình này thiếu vitamin D vẫn có liên quan có YNTK với sự tăng các chỉ số HOMA2-IR, cụ thể với HOMA2-IR-In:  $p = 0,028$  và với HOMA-IR-Cp:  $p = 0,008$  (bảng 3.14).

*Tóm lại, thiếu vitamin D có liên quan độc lập với tăng kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK.*

Các nghiên cứu trên thế giới về mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin cũng tiến hành phân tích đa biến, hiệu chỉnh bởi các yếu tố khác liên quan đến kháng insulin. Kết quả tương tự với đề tài được tìm thấy trong nghiên cứu của Maghbooli và CS và nghiên cứu của Lacroix và CS trích dẫn ở trên khi HOMA-IR là biến phụ thuộc và các yếu tố khác liên quan đến kháng insulin như các biến độc lập được đưa vào mô hình phân tích đa biến.

- Nghiên cứu của Maghbooli và CS [13] đưa BMI và số lần đẻ như biến độc lập vào phân tích đa biến. Trong mô hình này, nồng độ 25(OH)D huyết tương vẫn tương quan có YNTK với HOMA1-IR (hệ số tương quan chuẩn hóa  $\beta = -0,29$  và  $p = 0,001$ ) và tương quan thuận với BMI ( $\beta = 0,2$ ,  $p = 0,002$ ), nhưng tương quan không có YNTK với số lần đẻ ( $\beta = -0,12$ ,  $p = 0,054$ ).



- Trong nghiên cứu của Lacroix và CS [15] khi sử dụng vòng bụng của thai phụ ở tuần thai 6 – 13 và nồng độ hormon cận giáp huyết tương như các biến độc lập, mối tương quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với HOMA-IR vẫn có YNTK với hệ số tương quan chuẩn hóa  $\beta = -0,09$  và  $p = 0,03$ .

Tác động của vitamin D làm giảm kháng insulin thông qua một số cơ chế đã được chứng minh trên thực nghiệm. Thứ nhất, 1,25(OH)<sub>2</sub>D hoạt hóa gen thụ thể insulin ở các tế bào nhạy cảm với insulin như tế bào cơ, dẫn đến tăng tổng hợp thụ thể insulin ở các tế bào này [88], [89]. Thứ hai, 1,25(OH)<sub>2</sub>D hoạt hóa gen của PPAR $\delta$  dẫn đến giảm kháng insulin. PPAR $\delta$  là yếu tố sao mã các protein tham gia vào điều hòa chuyển hóa lipid và carbohydrate, dẫn đến giảm kháng insulin thông qua giảm tích lũy triglycerid và các ceramid ở cơ vân, tăng quá trình sinh nhiệt và oxy hóa acid béo ở mô mỡ, giảm bài xuất glucose do tăng thoái giáng glucose [94], [95]. Thứ ba, thông qua tác động điều hòa cân bằng nội môi calci và điều hòa bài tiết hormon cận giáp, 1,25(OH)<sub>2</sub>D giúp ổn định nồng độ calci ion nội bào, điều kiện cần thiết để cho các chất tham gia truyền tín hiệu insulin nội bào hoạt động bình thường [90], [141]. Thứ tư, 1,25(OH)<sub>2</sub>D ức chế các yếu tố sao mã các gen của các yếu tố viêm gây kháng insulin như TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6 [91],[96],[97]. Thứ năm, 1,25(OH)<sub>2</sub>D ức chế gen renin, dẫn giảm bài tiết renin và kết quả là giảm kháng insulin. Renin gây hoạt hóa thụ thể angiotensin t $\acute{y}$ p 1 (AT1R) trên cơ trơn mạch máu và cơ vân, dẫn đến kháng insulin thông qua qua bất hoạt các các IRS và ức chế hoạt hóa Akt/PKB – các yếu tố tham gia truyền tín hiệu insulin nội bào [92],[98].

*Tóm lại, kết quả của đề tài cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương có liên quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK và mối liên quan này có thể là độc lập, nghĩa là thiếu vitamin D có thể là nguyên nhân góp*

phần gây tăng kháng insulin trong ĐTĐTK. Mỗi liên quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin có thể là một trong lý do giải thích mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương thấp với tăng nồng độ glucose máu và tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK như đã bàn luận dưới đây.

#### **4.4.4. Liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với glucose máu**

Trong đề tài này, không có mối tương quan có YNTK giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với nồng độ glucose máu ở các thời điểm trong NPDNG uống riêng rẽ ở nhóm KĐTĐTK và ĐTĐTK (bảng 3.7), một phần là do cỡ mẫu chưa đủ lớn. Tuy nhiên khi gộp chung 2 nhóm, nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với nồng độ glucose máu tại thời điểm lúc đói và 1 giờ: 0 giờ với  $r = -0,186$  và  $p = 0,019$ ; 1 giờ với  $r = -0,232$  và  $p = 0,003$ . Nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ HbA1c nhưng không có YNTK ở nhóm ĐTĐTK ( $r = -0,113$ ,  $p = 0,222$ ).

Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với glucose máu được tìm thấy trong nhiều nghiên cứu trên thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK. Trong nghiên cứu của Clifton-Bligh và CS [12] trên 307 thai phụ đa chủng tộc ở giữa thai kỳ, logarit nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch có YNTK với nồng độ glucose huyết tương lúc đói ( $r = -0,20$ , CI95%  $-0,31 - -0,08$ ). Trong nghiên cứu của Lau và CS [129] trên 147 thai phụ mắc ĐTĐTK ở tuần thai 26 – 28 tại Úc, nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan nghịch với nồng độ glucose huyết tương lúc đói và 2 giờ trong NPDNG với  $r = -0,16$  và  $p = 0,05$  trong cả 2 trường hợp. Nghiên cứu của Wang và CS [99] trên 400 thai phụ (200 thai phụ mắc và 200 thai phụ không mắc ĐTĐTK ở tuần thai 26 – 28 tại Trung Quốc có kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi khi nồng độ 25(OH)D huyết tương không có tương quan có YNTK với nồng độ glucose huyết tương tại các thời điểm trong

NPDNG uống 100g riêng rẽ ở từng nhóm, nhưng có tương quan với các chỉ số này khi gộp chung 2 nhóm với các giá trị của  $r$  và  $p$  tương ứng là: 0 giờ với  $r = -0,194$  và  $p < 0,001$ ; 1 giờ với  $r = -0,179$  và  $p < 0,001$ ; 2 giờ với  $r = -0,169$  và  $p < 0,001$ ; 3 giờ với  $r = -0,107$  và  $p = 0,034$  và nồng độ 25(OH)D huyết tương cũng có tương quan nghịch có YNTK với HbA1c riêng ở nhóm ĐTĐTK ( $r = -0,185$ ,  $p = 0,018$ ).

*Như vậy, thiếu vitamin D hay nồng độ 25(OH)D thấp liên quan đến tăng glucose máu ở phụ nữ mang thai và phụ nữ mắc ĐTĐTK.*

#### **4.4.5. Liên quan giữa tình trạng vitamin D với ĐTĐTK**

Nhiều nghiên cứu trên thế giới, bao gồm cả các phân tích gộp cho thấy có mối liên quan giữa thiếu vitamin D với tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK và ĐTĐTK có liên quan với giảm nồng độ 25(OH)D huyết tương.

Phân tích gộp của Poel và CS [101] so sánh nồng độ 25(OH)D huyết tương giữa thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK trong 7 nghiên cứu. Trong phân tích gộp này, 4 nghiên cứu của Zhang [142], Clifton-Bligh [12], Maghbooli [13] và Soheilykhah [143] cho thấy nồng độ 25(OH)D huyết tương ở thai phụ mắc ĐTĐTK thấp hơn có YNTK so với thai phụ không mắc ĐTĐTK. Trong 2 nghiên cứu khác, thai phụ mắc ĐTĐTK có nồng độ 25(OH)D huyết tương cao hơn nhưng khác biệt không có YNTK. Trong một nghiên cứu còn lại không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Kết quả phân tích gộp cho thấy thai phụ mắc ĐTĐTK có nồng độ 25(OH)D thấp hơn 5,33 nmol/L so với thai phụ không mắc ĐTĐTK, khác biệt có YNTK với CI95% -9,7 đến -0,9nmol/L và thiếu vitamin D làm tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK với OR bằng 1,609, có YNTK với 95%CI từ 1,19 – 2,17. Một phân tích gộp khác của Aghajafari và CS [102] từ 10 nghiên cứu cho thấy thiếu vitamin D làm tăng có YNTK nguy cơ mắc ĐTĐTK với OR = 1,49 (95%CI: 1,18 – 1,89).

Kết quả của đề tài phù hợp với kết quả của các phân tích gộp trên khi nồng độ 25(OH)D huyết tương của nhóm ĐTĐTK thấp hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK ( $64,83 \pm 10,68$  nmol/L so với  $70,65 \pm 13,18$  nmol/L,  $p < 0,01$ ) và tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ mắc ĐTĐTK cao hơn có YNTK so với thai phụ không mắc ĐTĐTK (81,7% so với 67,3%,  $p < 0,05$ ), nguy cơ mắc ĐTĐTK do thiếu vitamin D tăng 2,18 lần (CI95% 1,03 – 4,61) (biểu đồ 3.2). Tuy nhiên, đề tài không nhằm mục tiêu nghiên cứu mối liên quan giữa thiếu vitamin D với nguy cơ mắc ĐTĐTK. Mặt khác, đây một nghiên cứu cắt ngang, do đó không thể đánh giá được mối liên quan nhân quả giữa thiếu vitamin D và nguy cơ mắc ĐTĐTK. Vì vậy, cần có các nghiên cứu với thiết kế ưu điểm hơn như thuần tập tiền cứu và tối ưu nhất là can thiệp bổ sung vitamin D để đánh giá chính xác mối liên quan này.

*Như vậy, thiếu vitamin D hay nồng độ 25(OH)D thấp liên quan đến tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK.*

#### **4.5. Hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin**

##### **4.5.1. Đối tượng và thiết kế nghiên cứu**

- Về đối tượng can thiệp:

Đối tượng của can thiệp là các thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK theo tiêu chuẩn của Hội ĐTĐ Mỹ 2011 ở tuần thai 24 – 28 và có thiếu vitamin D. Điều này giúp cho đối tượng có sự đồng nhất về nhiều yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin, bao gồm:

- Chẩn đoán ĐTĐTK ở khoảng tuần thai tương đối hẹp, từ tuần 24 – 28, giúp hạn chế sự chênh lệch nhiều về kháng insulin liên quan đến thời gian mang thai.

- Loại trừ thai phụ mắc ĐTĐ rõ/ĐTĐ mang thai với mức glucose máu cao hơn theo tiêu chuẩn của Hội ĐTĐ Mỹ 2011 cũng giúp cho mẫu thu được đồng nhất hơn, chỉ gồm các đối tượng mắc ĐTĐTK thực sự, làm giảm các

yếu tố nhiều khi khảo sát các mối liên quan với kháng insulin.

- Các thai phụ được chọn vào can thiệp đều có thiếu vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương < 75 nmol/L) theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết Mỹ năm 2011. Thiếu vitamin D liên quan đến tăng kháng insulin và rối loạn glucose máu, do vậy việc loại bỏ các đối tượng không thiếu vitamin D giúp cho hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin biểu hiện rõ rệt hơn. Các thai phụ đang sử dụng thuốc bổ sung vitamin D cũng không được đưa vào can thiệp để loại trừ ảnh hưởng.

- *Về thiết kế nghiên cứu:*

Nghiên cứu sử dụng thiết kế can thiệp nhằm đánh giá hiệu quả của bổ sung vitamin D đối với kháng insulin. Kháng insulin là một trong hai yếu tố bệnh sinh cơ bản của ĐTĐTK và bao gồm kháng insulin mạn tính và kháng insulin sinh lý của thai nghén. Kháng insulin bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến khi đẻ. Do sự tăng dần của kháng insulin trong ĐTĐTK nên bổ sung vitamin D có thể chỉ làm giảm *mức độ gia tăng* kháng insulin mà không hạ thấp được mức kháng insulin vào cuối thai kỳ so với khi bắt đầu can thiệp vào tuần thai 24 – 28. Do vậy sử dụng thiết kế nghiên cứu can thiệp không có nhóm đối chứng có thể không đánh giá được hiệu quả làm giảm kháng insulin của bổ sung vitamin D trong ĐTĐTK. Thiết kế so sánh vitamin D với placebo là lý tưởng để đánh giá hiệu quả bổ sung vitamin D lên kháng insulin, tuy nhiên không được cho phép về phương diện đạo đức do các đối tượng đều bị thiếu vitamin D. Vì vậy, thiết kế nghiên cứu so sánh 2 liều vitamin D khác nhau là phù hợp với mục đích kiểm chứng giả thiết liều vitamin D3 cao hơn sẽ có mức gia tăng kháng insulin ít hơn so với liều thấp hơn.

- *Về liều vitamin D bổ sung:*

Các tác giả khác nhau đã sử dụng các liều vitamin D rất khác nhau

trong các nghiên cứu bổ sung vitamin D ở phụ nữ mang thai. Liều vitamin D sử dụng trong các nghiên cứu bổ sung vitamin cho phụ nữ mang thai dao động từ 200 IU/ngày đến 4000 IU/ngày và liều cao lên đến 50.000 IU mỗi 2 tuần [19]. Các tổ chức y tế khác nhau cũng khuyến cáo bổ sung vitamin D cho phụ nữ mang thai với các liều khác nhau. Viện Y tế Mỹ năm 2010 khuyến cáo thu nhập vitamin D hàng ngày cho phụ nữ mang thai là 600 IU/ngày [23]. Tuy nhiên, nhiều tác giả cho rằng bổ sung vitamin D với liều như vậy không đạt được tình trạng đủ vitamin D [31], [32]. Đồng tình với đa số tác giả này, Hội Nội tiết Mỹ năm 2011 khuyến cáo nhu cầu vitamin D cho phụ nữ mang thai tuổi 19 – 50 là 1500 – 2000 IU/ngày và thừa nhận rằng đây là lượng vitamin D tối thiểu để duy trì tình trạng đủ vitamin D với nồng độ 25(OH)D huyết tương > 75 nmol/L [24]. Căn cứ vào các khuyến cáo này, đề tài đã chọn 2 liều vitamin D<sub>3</sub>, liều 500 IU/ngày, gần với khuyến cáo của Viện Y học Mỹ và liều 1500 IU/ngày, ngưỡng dưới theo khuyến cáo của Hội Nội tiết Mỹ để so sánh hiệu quả lên kháng insulin ở thai phụ mắc ĐTĐTK có thiếu vitamin D.

Mặt khác, sự khác biệt giữa liều vitamin D 500IU/ngày và 1500IU/ngày là khá lớn để có thể cho thấy được sự khác biệt về hiệu quả đối với kháng insulin giữa 2 liều này.

Các thai phụ không sử dụng các thuốc chứa vitamin D trong thời gian can thiệp bổ sung vitamin D để tránh gây nhiễu đến hiệu quả của liều can thiệp.

#### **4.5.2. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu trước can thiệp**

*- Các đặc điểm lâm sàng:*

Trước can thiệp giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK về các yếu tố có thể có liên quan đến kháng insulin, bao gồm tuổi mẹ, tuần thai, BMI trước mang thai, tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1 (bảng 3.14). Trước khi bổ sung vitamin D, giữa 2 nhóm cũng không có sự khác biệt có

YNTK về các tỷ lệ: tiền sử gia đình mắc ĐTĐ, tiền sử bản thân mắc ĐTĐTK, mang thai lần đầu, đã sinh con trước đây, sảy thai, thai lưu, đẻ non, mổ đẻ, sinh con cân nặng > 4000g. Cũng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ tiền sử sản khoa xấu (khi có ít nhất 1 trong các tiền sử sảy thai, thai lưu, đẻ non, mổ đẻ và sinh con cân nặng > 4000g) (bảng 3.15).

- *Các đặc điểm cận lâm sàng:*

Trước can thiệp, giữa 2 nhóm cũng không có khác biệt về các chỉ số nồng độ glucose máu trong NPDNG uống, glucose máu lúc đói, insulin và C-peptid máu lúc đói, các chỉ số HOMA2-IR-In, HOMA2-IR-Cp, nồng độ triglycerid và HDL-C huyết tương lúc đói (bảng 3.16).

Như vậy, trước bổ sung vitamin D giữa 2 nhóm có sự tương đồng về các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng liên quan đến kháng insulin, các chỉ số glucose máu và HOMA2-IR. Điều này đảm bảo cho sự so sánh hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin giữa 2 nhóm không bị nhiễu bởi các yếu tố này.

#### ***4.5.3. Tuần thai, cân nặng, BMI tại các lần khám và thời gian bổ sung vitamin D***

Tuần thai tại các lần khám 1, 2 và 3 không có sự khác biệt giữa 2 nhóm bổ sung vitamin D (bảng 3.17). Do kháng insulin tăng dần từ nửa sau của thai kỳ, sự tương đồng về tuần thai giữa 2 nhóm tại các lần khám giúp hạn chế ảnh hưởng của của thời gian mang thai lên sự so sánh kháng insulin giữa 2 nhóm sau bổ sung vitamin D.

Thời gian bổ sung vitamin D trung bình của nhóm 500 IU/ngày là  $9,7 \pm 1,5$  tuần, của nhóm 1500 IU/ngày là  $9,9 \pm 1,7$  tuần, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.17). Thời gian bổ sung vitamin D tương đương giữa 2 nhóm giúp loại bỏ ảnh hưởng của yếu tố này đến so sánh hiệu quả của 2 liều vitamin D lên kháng insulin. Mặt khác, thời gian bổ sung

vitamin D trong đề tài là đủ dài để phát hiện hiệu quả của vitamin D đối với kháng insulin. Các nghiên cứu về hiệu quả bổ sung vitamin D ở phụ nữ mang thai sử dụng thời gian bổ sung vitamin D khác nhau. Nghiên cứu của Asemi và CS [18] bổ sung vitamin D trên phụ nữ mang thai bắt đầu từ tuần thai 25 và kéo dài 9 tuần. Một nghiên cứu khác của Asemi và CS [17] bổ sung vitamin D trên phụ nữ mắc ĐTĐTK bắt đầu ở tuần thai 24 – 28 và kéo dài 6 tuần. Các nghiên cứu này đều cho thấy hiệu quả làm giảm kháng insulin của vitamin D so với placebo hoặc của liều vitamin D cao hơn so với liều vitamin D thấp hơn.

Mức tăng cân và tăng BMI từ khi mang thai đến lần khám 1, 2, 3 và BMI tại các lần khám 1, 2, 3 của 2 nhóm can thiệp tại các lần khám không có sự khác biệt (biểu đồ 3.5). Thừa cân, béo phì là yếu tố mắc phải gây kháng insulin, một trong các thành phần trong hội chứng chuyển hóa [34],[135]. Ở phụ nữ mang thai tăng cân là yếu tố quan trọng gây tăng kháng insulin và tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK [79]. Sự tương đồng về tăng cân và BMI ở 2 nhóm can thiệp trước và trong thời gian bổ sung vitamin D như vậy giúp làm giảm ảnh hưởng nhiều của các yếu tố này lên hiệu quả của vitamin D đối với kháng insulin.

#### ***4.5.4. Thay đổi về vitamin D sau bổ sung vitamin D***

Trước bổ sung vitamin D (tuần thai 24 – 28), giữa 2 nhóm không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về nồng độ 25(OH)D huyết tương. Sau bổ sung vitamin D (tuần 36 – 38) cả 2 nhóm đều có tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương có YNTK, nhưng nhóm 1500 UI/ngày đạt nồng độ 25(OH)D huyết tương cao hơn ( $79,82 \pm 10,11$  so với  $67,42 \pm 10,62$  nmol/L,  $p < 0,001$ ) và mức tăng cao hơn có YNTK ( $16,91 \pm 9,64$  so với  $6,00 \pm 10,48$  nmol/L,  $p < 0,001$ ) (biểu đồ 3.6).



Các nghiên cứu về bổ sung vitamin D ở phụ nữ mang thai và cho con bú với cùng một liều cho mức tăng khác nhau về nồng độ 25(OH)D huyết tương (bảng 4.2). Như vậy, với cùng một liều vitamin D bổ sung, mức tăng khác nhau khá nhiều trong các nghiên cứu khác nhau. Điều này là do sự khác biệt về đối tượng, khu vực địa lý, mức độ tiếp xúc ánh nắng và các yếu tố khác giữa các nghiên cứu. Theo mô hình hồi quy của Heaney [105], mỗi 40 IU vitamin D bổ sung, nồng độ 25(OH)D huyết tương tăng 0,7 nmol/L.

**Bảng 4.2. Liều bổ sung vitamin D và mức tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương ở phụ nữ mang thai và cho con bú theo các nghiên cứu [18],[33],[104].**

Tác giả	Liều vitamin D (IU/ngày)	Thời gian dùng	Tăng 25(OH)D (nmol/L)
Cockburn	400	4 tháng	3,75
Asemi	400	009 tuần	9,25
Hollis	400	Tuần thai 12-39	17,8
Heaney	1000	5 tháng	12
Mallet	1000	3 tháng	15,75
Delvin	1000	3 tháng	32,5
Ala-Houhala	1000	4,5 tháng	40
Hollis	2000	3 tháng	21,25
Hollis	2000	Tuần thai 12-39	47,1
Ala-Houhala	2000	4,5 tháng	57,5
Lê Quang Toàn	500	9,8 ± 1,7 tuần	5,6
	1500	9,9 ± 1,6 tuần	17,2
Mô hình hồi quy Heaney [105]	Mỗi 40 IU		0,7

Mức tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương của đề tài hơi thấp hơn so với tính toán theo lý thuyết dựa trên mô hình của Heaney. Tuy nhiên, mức tăng nồng độ 25(OH)D huyết tương trong đề tài nằm trong khoảng giữa mức tăng cao nhất và thấp nhất ở các nghiên cứu khác nhau với liều bổ sung vitamin D gần tương đương.

Về tình trạng vitamin D sau bổ sung, ở nhóm 1500 IU/ngày, tỷ lệ đủ vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương  $\geq 75$  nmol/L) là 70,0%, cao hơn so với nhóm 500 IU/ngày với tỷ lệ đủ vitamin D là 23,3% với  $p < 0,001$  (biểu đồ 3.7). Như vậy, ở thai phụ mang thai mắc ĐTĐTK trong đề tài, bổ sung 500 và 1500 IU/ngày không loại bỏ được tình trạng thiếu vitamin D ở tất cả các thai phụ bị thiếu vitamin D trước bổ sung, chỉ đạt khoảng 2/3 ở nhóm 1500 IU/ngày và dưới 1/3 ở nhóm 500 IU/ngày. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy liều cao vitamin D cũng không loại bỏ được hoàn toàn tình trạng thiếu vitamin D ở phụ nữ mang thai. Theo nghiên cứu của Soheilikhah và CS [19], bổ sung vitamin D trong 5 tháng ở phụ nữ mang thai với liều 200 IU/ngày, 50.000 IU/mỗi 4 tuần và 50.000 IU/mỗi 2 tuần chỉ đạt được tỷ lệ đủ vitamin D tương ứng là 11,4%, 39,5% và 62,5%. Trong nghiên cứu của Hollis và CS [104], bổ sung vitamin D liều 4000 IU/ngày trong 3 tháng ở phụ nữ mang thai với nồng độ 25(OH)D huyết tương trung bình ban đầu là  $81,5 \pm 17,25$  nmol/L cũng chỉ duy trì được nồng độ 25(OH)D huyết tương ở mức  $\geq 80$  nmol/L ở 83,9% thai phụ.

Ở 2 nhóm can thiệp sau bổ sung vitamin D, nồng độ 25(OH)D huyết tương cao nhất tương ứng là 91,10 và 93,60 nmol/L, thấp hơn rất nhiều so với ngưỡng ngộ độc vitamin D là 225 - 250 nmol/L [17],[21],[25].

*Như vậy, liều 1500 IU/ngày có hiệu quả hơn liều 500 IU/ngày về tăng mức nồng độ 25(OH)D huyết tương và tăng tỷ lệ đủ vitamin D, và an toàn ở thai phụ mắc ĐTĐTK.*

#### **4.5.5. Điều trị đái tháo đường thai kỳ**

Nhóm 500 IU/ngày có 2 (6,7%) thai phụ và nhóm 1500 IU/ngày có 3 (10,0%) thai phụ phải điều trị kết hợp insulin, khác biệt không có YNTK với  $p > 0,50$  (biểu đồ 3.8). Điều này chứng tỏ 2 nhóm tương đương nhau về tình trạng glucose máu trước bổ sung vitamin D. Các hai phụ có điều trị insulin được loại khỏi phân tích liên quan đến insulin và C-peptid máu cũng như các chỉ số HOMA2-IR. Sự không khác biệt về tỷ lệ điều trị insulin giữa 2 nhóm hạn chế ảnh hưởng của việc loại bỏ các đối tượng điều trị insulin đến sự so sánh hiệu quả của vitamin D lên kháng insulin giữa 2 nhóm.

Tỷ lệ điều trị kết hợp insulin chung cho cả 2 nhóm là 8,3%. Tỷ lệ này thấp hơn so với tỷ lệ điều trị insulin trong nghiên cứu của Vũ Bích Nga [7] với tỷ lệ là 22,3%. Điều này một phần là do đề tài áp dụng tiêu chuẩn chẩn đoán mới của Hội ĐTD Mỹ 2011 với ngưỡng chẩn đoán thấp hơn và loại trừ các trường hợp ĐTD rõ với mức glucose máu cao hơn nên thai phụ mắc ĐTDTK trong đề tài có tăng glucose máu ở mức độ thấp hơn so với nghiên cứu của Vũ Bích Nga nêu trên.

#### **4.5.6. Thay đổi về glucose máu và HbA1c, insulin và C-peptid huyết tương lúc đói, các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung vitamin D**

##### **4.5.6.1. Thay đổi về tình trạng glucose máu**

###### **\* Glucose máu lúc đói**

Ở cả 2 nhóm bổ sung vitamin D đều có giảm glucose máu lúc đói từ lần khám 1 đến lần khám 2 và 3 (biểu đồ 3.9), với giá trị trung bình dưới 5 mmol/L ở tất cả các lần khám, tương tự như nghiên cứu của Vũ Bích Nga [7].

Nồng độ glucose huyết tương lúc đói ở lần khám 1, 2 và 3 tương ứng ở:

- nhóm 500 IU/ngày:  $4,71 \pm 0,52$ ;  $4,58 \pm 0,51$  và  $4,51 \pm 0,46$  mmol/L
- nhóm 1500 IU/ngày:  $4,74 \pm 0,35$ ;  $4,40 \pm 0,43$  và  $4,18 \pm 0,37$  mmol/L

Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK về glucose huyết tương

lúc đói vào lần khám 1 và 2. Vào lần khám 3, nhóm 1500 IU/ngày có nồng độ glucose huyết tương lúc đói thấp hơn có YNTK so với nhóm 500 UI/ngày. Ở nhóm 500 IU/ngày, glucose huyết tương lúc đói ở lần khám 2 và 3 không thấp hơn có YNTK so với lần khám 1. Ở nhóm 1500 IU/ngày, glucose huyết tương lúc đói giảm dần từ lần khám 1 đến lần khám 2, 3 và giá trị ở lần khám 2 và 3 đều thấp hơn có YNTK so với lần khám 1.

\* *Nồng độ HbA1c*

Ở cả 2 nhóm bổ sung vitamin D đều có tăng nhẹ mức HbA1c từ lần khám 1 đến lần khám 2 và lần khám 3 (biểu đồ 3.9). Nghiên cứu của Vũ Bích Nga [7] cũng cho kết quả tương tự khi HbA1c tăng nhẹ trong thời gian theo dõi so với lúc chẩn đoán. HbA1c phản ánh nồng glucose máu trong thời gian khoảng 3 tháng trước đó. Glucose trong ĐTĐTK tương bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ. Do đó vào thời điểm chẩn đoán ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28 thời gian tăng glucose máu chưa dài nên HbA1c cũng chưa tăng nhiều. Trong thời gian sau khi chẩn đoán, glucose máu có giảm do điều trị, nhưng vẫn cao hơn so với ở nửa đầu của thai kỳ, vì thế HbA1c vẫn tiếp tục tăng nhẹ.

Nồng độ HbA1c ở các lần khác 1, 2 và 3 tương ứng ở:

- nhóm 500 IU/ngày: 5,25 ± 0,38; 5,42 ± 0,42 và 5,56 ± 0,37%
- nhóm 1500 IU/ngày: 5,29 ± 0,47; 5,36 ± 0,31 và 5,42 ± 0,23%

Nồng độ HbA1c ở 2 nhóm không có khác biệt ở lần khám 1, nhưng có xu hướng tăng dần vào lần 2 và 3. Trong đó, mức tăng HbA1c ở nhóm 500 IU/ngày nhiều hơn so với ở nhóm 1500 IU/ngày. Ở nhóm 500 IU/ngày, HbA1c vào lần khám 2 và 3 cao hơn có YNTK so với lần khám 1 ( $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ ). Trong khi đó, HbA1c ở nhóm tăng không có YNTK vào lần khám 2 và lần khám 3 so với lần khám 1. Tuy nhiên, giữa 2 nhóm không có sự khác biệt có YNTK về HbA1c tại mỗi lần khám.

Như vậy, nhóm 1500 IU/ngày có tình trạng glucose máu đánh giá bằng

glucose máu lúc đói và HbA1c tốt hơn so với nhóm 500 IU/ngày, tuy nhiên sự khác biệt không nhiều. Do 2 nhóm có tình trạng glucose máu trước can thiệp tương đương nhau và được hướng dẫn như nhau về chế độ luyện tập và ăn uống trong thời gian can thiệp, có khả năng là bổ sung vitamin D liều 1500 IU/ngày giúp cải thiện glucose máu so với liều 500 IU/ngày.

#### 4.5.6.2. Thay đổi về nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói

Trước bổ sung vitamin D (lần khám 1 vào tuần thai 24 – 28) không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói. Sau bổ sung vitamin D (lần khám 3 vào tuần thai 36 – 38) so với trước bổ sung vitamin D, cả 2 nhóm bổ sung vitamin D đều tăng có YNTK nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói (biểu đồ 3.10). Sau bổ sung vitamin D nhóm 1500 IU/ngày đều có insulin và C-peptid huyết tương thấp hơn và mức tăng 2 chỉ số này thấp hơn so với nhóm 500 IU/ngày, đều có YNTK. Như vậy, nhóm 1500 IU/ngày có tăng nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói ít hơn so với nhóm 500 IU/ngày sau bổ sung vitamin D từ giữa thai kỳ đến cuối thai kỳ. Tăng insulin và C-peptid máu lúc đói là biểu hiện của tăng kháng insulin, chứng tỏ nhóm 1500 IU/ngày có sự gia tăng kháng insulin ít hơn so với nhóm 500 IU/ngày. Tuy nhiên, để đánh giá chính xác hơn về sự gia tăng kháng insulin, cần sử dụng các chỉ số đánh giá chuyên biệt như các chỉ số HOMA2-IR.

#### 4.5.6.3. Thay đổi về các chỉ số HOMA2-IR

Sau bổ sung vitamin D từ tuần thai 24 – 28 đến tuần thai 36 – 38, nhóm 1500 IU/ngày có tình trạng kháng insulin thấp hơn rõ rệt so với nhóm 500 IU/ngày (biểu đồ 3.11 và 3.12):

- Các chỉ số HOMA2-IR không tăng có YNTK ở nhóm 1500IU/ngày, nhưng tăng rõ rệt và có YNTK ở nhóm 500IU/ngày (biểu đồ 3.11)

- Các chỉ số HOMA2-IR-In thấp hơn (HOMA2-IR-In:  $1,64 \pm 0,54$  so với  $2,05 \pm 0,54$ ,  $p < 0,01$ ; HOMA2-IR-Cp:  $1,62 \pm 0,50$  so với  $2,01 \pm 0,50$ ,  $p < 0,01$ ) (biểu đồ 3.11).

- Mức tăng các HOMA2-IR từ lần khám 1 (tuần thai 24 – 28) đến lần khám 3 (tuần thai 36 – 38) thấp hơn (tăng HOMA2-IR-In:  $0,18 \pm 0,41$  so với  $0,58 \pm 0,57$ ,  $p < 0,01$ ; tăng HOMA2-IR-Cp:  $0,10 \pm 0,33$  so với  $0,48 \pm 0,47$ ,  $p = 0,001$ ) (biểu đồ 3.11).

- Mức tăng các chỉ số HOMA2-IR theo phần trăm từ lần khám 1 đến lần khám 3 ở nhóm 1500 IU/ngày thấp hơn so với nhóm 500 IU/ngày: tăng HOMA2-IR-In:  $18,6 \pm 31,1\%$  so với  $64,6 \pm 74,7\%$ ,  $p < 0,01$  và tăng HOMA2-IR-Cp:  $9,4 \pm 20,8\%$  so với  $41,6 \pm 38,6\%$ ,  $p < 0,001$  (biểu đồ 3.12).

- Khi lấy mức tăng các chỉ số HOMA2-IR trong giai đoạn này ở nhóm 500 IU/ngày là 100%, mức tăng của nhóm 1500 IU/ngày giảm được 71,2% đối với HOMA2-IR-In và 77,4% đối với HOMA2-IR-Cp (biểu đồ 3.12).

Kháng insulin có xu hướng tăng từ đầu nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến khi đẻ. *Như vậy, bổ sung vitamin D liều 1500 IU/ngày không giảm được tuyệt đối kháng insulin, nhưng hạn chế được rõ rệt sự gia tăng kháng insulin trong giai từ tuần thai 24 – 28 đến tuần thai 36 – 38 so với bổ sung 500 IU/ngày. Sự cải thiện tình trạng kháng insulin có thể là một trong những nguyên nhân cải thiện tình trạng glucose máu ở nhóm 1500 IU/ngày so với nhóm 500 IU/ngày như đã bàn luận ở trên.*

Các nghiên cứu ở đối tượng không mang thai thuộc các chủng tộc khác nhau cho thấy bổ sung vitamin D làm giảm nồng độ insulin máu và hoặc HOMA-IR so với placebo. Trong nghiên cứu của Pittas và CS [111] trên người Mỹ da trắng trưởng thành có rối loạn glucose máu lúc đói, nhóm được bổ sung vitamin D trong 3 năm có HOMA-IR không thay đổi, trong khi nhóm

placebo có tăng chỉ số này. Trong nghiên cứu của Nagpal và CS [112] trên người trung niên có béo trung tâm, độ nhạy insulin đánh giá bằng NPDNG uống tăng ở nhóm được bổ sung 3 liều vitamin D3 120.000 IU mỗi 2 tuần nhưng giảm ở nhóm placebo. Trong nghiên cứu của von Hurst và CS [113] trên phụ nữ Nam Á sống ở New Zeland, nhóm được bổ sung vitamin D liều 4.000 IU/ngày trong 6 tháng có giảm nồng độ insulin và C-peptid huyết tương lúc đói và HOMA2-IR, trong khi nhóm placebo có tăng chỉ số này.

Các nghiên cứu về bổ sung vitamin D trên thai phụ mắc và không mắc ĐTĐTK cho thấy bổ sung vitamin D làm giảm kháng insulin so với placebo hoặc liều cao vitamin D làm cải thiện tình trạng kháng insulin so với liều thấp:

- Nghiên cứu của Rudnicki và CS [16] thực hiện 3 lần NPDNGuồng trên thai phụ mắc ĐTĐTK trước dùng vitamin D, 2 giờ sau tiêm tĩnh mạch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  liều  $2 \mu\text{g}/\text{m}^2$  và 14 ngày sau uống  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  liều  $0,5 \mu/\text{ngày}$ . Sau tiêm và uống vitamin D, nồng độ glucose máu lúc đói giảm nhưng nồng độ insulin máu không giảm chứng tỏ có giảm kháng insulin. Tại các thời điểm sau uống glucose, nồng độ glucose máu không khác biệt giữa 3 lần NPDNG, nhưng nồng độ insulin máu giảm rõ rệt ở các thời điểm 90, 120 và 150 phút sau uống glucose ở lần nghiệm pháp sau tiêm và lần nghiệm pháp sau uống vitamin D, chứng tỏ có giảm kháng insulin sau tiêm hoặc uống vitamin D.

- Nghiên cứu của Asemi, Samimi và CS [18] so sánh bổ sung vitamin D liều 400 IU/ngày với placebo trong 9 tuần ở phụ nữ mang thai bắt đầu từ tuần thai 25. Sau 9 tuần, khi so sánh với nhóm placebo, nhóm vitamin D có glucose huyết tương lúc đói giảm nhiều hơn ( $-0,65 \pm 0,11$  so với  $-0,12 \pm 0,17$  mg/dL,  $p = 0,01$ ), insulin huyết tương lúc đói giảm so với tăng ( $-1,0 \pm 0,9$  so với  $+2,6 \pm 1,4 \mu\text{IU}/\text{mL}$ ,  $p = 0,04$ ), HOMA-IR giảm so với tăng ( $-0,34 \pm 0,19$  so với  $0,60 \pm 0,46$ ,  $p = 0,06$ ) và chỉ số kiểm tra độ nhạy insulin định lượng

QUICKI tăng so với giảm ( $+0,02 \pm 0,007$  so với  $-0,02 \pm 0,008$ ,  $p = 0,006$ ).

- Một nghiên cứu khác của Asemi, Hashemi và CS [17] trên thai phụ mắc ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28 so sánh vitamin D liều 50.000 IU 2 lần cách nhau 2 tuần với placebo cũng cho kết quả tương tự. Sau 6 tuần, khi so với nhóm placebo, nhóm dùng vitamin D có giảm glucose huyết tương lúc đói nhiều hơn ( $-17,12 \pm 14,84$  so với  $-0,9 \pm 16,6$  mg/dL  $p < 0,001$ ), giảm insulin huyết tương lúc đói so với tăng ( $-3,08 \pm 6,62$  so với  $+1,34 \pm 6,51$   $\mu\text{IU/L}$ ,  $p = 0,01$ ), giảm HOMA-IR so với tăng ( $-1,21 \pm 1,41$  so với  $+0,34 \pm 1,79$ ,  $p < 0,001$ ) và tăng chỉ số độ nhạy insulin QUICKI so với giảm ( $+0,03 \pm 0,03$  so với  $-0,001 \pm 0,02$ ,  $p = 0,003$ ).

- Nghiên cứu của Soheilykhah và CS [19] so sánh liều vitamin D 200 IU/ngày, 2000 IU/ngày và 4000 IU/ngày bổ sung cho phụ nữ mang thai từ tuần thai 12 cho đến khi đẻ. Sau bổ sung vitamin D, nhóm dùng liều vitamin D cao hơn có tăng nồng độ insulin huyết tương lúc đói và tăng HOMA1-IR ít hơn so với nhóm dùng liều vitamin D thấp hơn. Trong đó, so với nhóm 200 IU/ngày, nhóm 50.000 IU/mỗi 2 tuần có mức tăng nồng độ insulin huyết tương lúc đói ít hơn ( $3,58 \pm 4,16$  so với  $6,9 \pm 7$  IU/L,  $p = 0,01$ ), mức tăng HOMA1-IR ít hơn ( $0,7 \pm 1,04$  so với  $1,46 \pm 1,69$ ,  $p = 0,02$ ), đều có YNTK.

Kháng insulin ở phụ nữ mang thai, đặc biệt là phụ nữ mang thai mắc ĐTĐTK bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến cuối thai kỳ [52],[57]. Đề tài so sánh hiệu quả của liều 1500 IU/ngày so với liều 500 IU/ngày. Kết quả cho thấy nhóm 1500 IU/ngày có tình trạng glucose máu tốt hơn và mặc dù không giảm được tuyệt đối mức kháng insulin, nhưng giảm được mức độ gia tăng kháng insulin so với nhóm 500 IU/ngày. Kết quả này phù hợp với kết quả của Soheilykhah và CS [19] trong đó bổ sung vitamin D với các liều khác nhau (200, 2000 và 4000 IU/ngày) từ đầu thai kỳ cho đến



cuối thai kỳ, liều cao hơn giảm được mức độ gia tăng kháng insulin nhiều hơn so với liều thấp hơn chứ tất cả các liều cũng đều không giảm được tuyệt đối mức kháng insulin. Trong hai nghiên cứu của Asemi và CS [17],[18] các liều vitamin D rất cao (2 liều vitamin D 50.000 IU cách nhau 2 tuần, 50.000 IU/mỗi 4 tuần và 50.000/mỗi 2 tuần) làm giảm được tuyệt đối mức kháng insulin. Đề tài sử dụng liều vitamin D thấp hơn nhiều, đó có thể là một trong lý do không giảm được tuyệt đối mức kháng insulin từ giai đoạn giữa thai kỳ đến cuối thai kỳ.

Vitamin D làm làm giảm kháng insulin theo một số cơ chế đã được chứng minh trong thực nghiệm như đã bàn luận ở phần mối liên quan giữa các chỉ số kháng insulin và vitamin D, bao gồm: hoạt hóa gen thụ thể insulin [88], [89], hoạt hóa gen PPAR $\delta$  [94], [95], ổn định nồng độ calci ion nội bào [90], [141], ức chế các yếu tố sao mã các gen của các yếu tố viêm như gây kháng insulin TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 $\beta$ , Interleukin-6[91],[96],[97], ức chế gen renin [92],[98].

#### ***4.5.7. Nồng độ calci toàn phần và calci ion HT sau bổ sung vitamin D***

Trong thời gian bổ sung vitamin D, không có sự thay đổi nhiều về nồng độ calci toàn phần và calci ion huyết tương ở cả 2 nhóm, với các giá trị cao nhất không vượt ngưỡng bình thường (bảng 3.19). Như vậy liều vitamin D 500 IU/ngày và 1500 IU/ngày không gây tình trạng ngộ độc vitamin D. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy liều cao vitamin D đến 4000 IU/ngày ở phụ nữ mang thai không gây bất kỳ tác dụng không mong muốn nào, bao gồm cả tăng calci máu [104] và thậm chí liều 10.000 UI/ngày trong 5 tháng không làm tăng nồng độ 25(OH)D lên quá 90 nmol/l (từ 26,2 lên 90,0 nmol/l) trong một nghiên cứu khác [33]. Năm 2010 Viện Y học Mỹ khuyến cáo mức giới hạn dung nạp trên (Tolerable upper intake level) cho người lớn, kể cả phụ nữ mang thai, cho con bú là 4.000 UI/ngày mà không cần theo dõi [23] và năm

2011 Hội Nội tiết Mỹ khuyến cáo mức giới hạn dung nạp trên cho người lớn, kể cả phụ nữ mang thai, cho con bú là 10.000 UI/ngày (bảng 1.3).

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 104 thai phụ mắc ĐTĐ thai kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Nội tiết Trung ương chúng tôi thu được kết quả sau:

**1.** Tỷ lệ thiếu vitamin D (nồng độ 25(OH)D huyết tương < 75 nmol/L) ở thai phụ mắc ĐTĐTK vào tuần thai 24 – 28 đến khám tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Nội tiết Trung ương là 81,7%

**2.** Nồng độ 25(OH)D huyết tương có liên quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐ thai kỳ, thể hiện qua 2 mối liên quan:

- Nồng độ 25(OH)D huyết tương có tương quan tuyến tính nghịch với kháng insulin ở thai phụ mắc ĐTĐ thai kỳ vào tuần thai 24 – 28. Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với HOMA2 tính bằng insulin có  $r = -0,298$  ( $p = 0,002$ ) và với HOMA2 tính bằng C-peptid có  $r = -0,314$  ( $p = 0,001$ ). Mối tương quan nghịch giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương với kháng insulin vẫn có ý nghĩa thống kê khi được hiệu chỉnh bởi tuần thai, BMI trước mang thai, BMI hiện tại, tăng BMI từ khi mang thai và nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói.

- Thiếu vitamin D (nồng độ nồng độ 25(OH)D huyết tương < 75 nmol/L) có liên quan với tăng kháng insulin ở thai phụ mắc ĐTĐ thai kỳ vào tuần thai 24 - 28. Mối liên quan vẫn có ý nghĩa thống kê khi được hiệu chỉnh bởi các yếu tố tăng BMI trước mang thai, mức tăng BMI từ khi mang thai đến tuần thai 24 - 28, BMI hiện tại và nồng độ triglycerid huyết tương lúc đói.

**3.** Bổ sung vitamin D liều 1500 IU/ngày từ tuần thai 24 – 28 đến tuần thai 36 – 38 ở thai phụ mắc ĐTĐ thai kỳ và thiếu vitamin D có hiệu quả làm giảm sự gia tăng của kháng insulin trong giai đoạn này so với so với liều 500 IU/ngày.

Sau bổ sung vitamin D từ tuần thai 24 – 28 đến tuần thai 36 - 38, nhóm 1500 IU/ngày có giảm sự gia tăng kháng insulin 71,2% theo HOMA2 tính bằng insulin và 77,4% theo HOMA2 tính bằng C-peptid so với nhóm bổ sung 500 IU/ngày.

## **KIẾN NGHỊ**

Qua kết quả nghiên cứu thu được, chúng tôi có một số kiến nghị sau:

1. Do tình trạng thiếu vitamin D rất phổ biến ở thai phụ mắc đái tháo đường thai kỳ, cần phát hiện thường quy thiếu vitamin D ở nhóm đối tượng này bổ sung vitamin D cho thai phụ có thiếu vitamin D.
2. Cần tiếp tục nghiên cứu về hiệu quả bổ sung vitamin D trong điều trị hỗ trợ bệnh đái tháo đường thai kỳ ở thai phụ có thiếu vitamin D, đặc biệt là thiếu vitamin D nặng, nghiên cứu hiệu quả dự phòng đái tháo đường thai kỳ từ giai đoạn sớm của thai kỳ, đặc biệt ở thai phụ có nguy cơ cao mắc đái tháo đường thai kỳ và thiếu vitamin D nặng.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Lê Quang Toàn, Đỗ Trung Quân, Nguyễn Văn Tiến (2014). Nhận xét hiệu quả bổ sung vitamin D lên kháng insulin trong đái tháo đường thai kỳ. *Tạp chí Y học thực hành*, 8(928), 53 – 55.
2. Lê Quang Toàn, Đỗ Trung Quân, Nguyễn Văn Tiến (2014). Mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin ở phụ nữ mắc đái tháo đường thai kỳ. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*, 91 (6), 31 – 37.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dawodu A, Wagner CL (2007). Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch. Dis. Child*, 92, 737-740.
2. Vũ Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Lâm, Lưu Hồng Anh và cs (2007). Thiếu vitamin D và các yếu tố liên quan ở phụ nữ 15-49 tuổi tại Hà Nội và Hải Dương. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực hành*, 6 (3), 40 - 47.
3. Ho-Pham LT, Nguyen ND, Lai TQ et al (2010). Vitamin D status and parathyroid hormone in a urban population in Vietnam. *Osteoporos Int*, Published online 23 april 2010
4. Hanieh, Tran T. Ha, Simpson JA et al (2014). Maternal Vitamin D Status and Infant Vietnam: A Prospective Cohort Study. *PloS One*, 9, e9905.
5. Nguyễn Thị Kim Chi (2001). *Phát hiện tỷ lệ đái tháo đường thai nghén ở Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và tìm hiểu các yếu tố liên quan*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Đức Vy (2004). *Tìm hiểu tỷ lệ Đái tháo đường thai nghén và một số yếu tố liên quan ở phụ nữ quản lý thai nghén tại bệnh viện Phụ Sản trung ương và bệnh viện Phụ Sản Hà Nội*, Đề tài nhánh cấp Nhà nước, Mã số KC.10.15.02.
7. Vũ Bích Nga (2009). *Nghiên cứu ngưỡng glucose máu lúc đói để sàng lọc đái tháo đường thai kỳ và bước đầu đánh giá hiệu quả điều trị*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. Hirst JE, Tran TS, Do MAT et al (2012). Consequences of Gestational Diabetes in an Urban Hospital in Viet Nam: A Prospective Cohort Study. *PLoS Medicine*, 9 (7), 1 - 10.
9. Shou C and Yang H (2010). Burdens of Gestational Diabetes in developing countries. *Gestational Diabetes during and after Pregnancy*, Springer, London, 85 - 90.
10. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL et al (2007). Cellular

Mechanisms for Insulin Resistance in Normal Pregnancy and Gestational Diabetes. *Diabetes care*, 30 (suppl 2), 112 – 119.

11. Buchanan TA and Xiang AH (2005). Gestational diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(3), 485 – 491.

12. Clifton-Bligh R J, McElduff P, McElduff A (2008). Maternal vitamin D deficiency, ethnicity and gestational diabetes. *Diabetic Medicine*, 25 (6), 678-684.

13. Maghbooli Z, Hossein-Nezhad A, Karimi F et al (2008). Correlation between vitamin D3 deficiency and insulin resistance in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*, 24(1), 27-32.

14. Perez-Ferre N, Torrejon MJ, FuentesM et al (2012). Association of low serum 25-hydroxyvitamin D levels in pregnancy with glucose homeostasis and obstetric and newborn outcomes. *Endocr Pract*, 18(5), 676 - 684.

15. Lacroix M, Battista MC, Doyon M et al (2014). Lower vitamin D levels at first trimester are associated with higher risk of developing gestational diabetes mellitus. *Acta Diabetol, online*

16. Rudnicki PM and Mølsted-Pedersen L (1997). Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*, 40(1), 40 - 44.

17. Asemi Z, Hashemi T, Karamali M et al (2013). Effects of vitamin D supplementation on glucose metabolism, lipid concentrations, inflammation, and oxidative stress in gestational diabetes: a double-blind randomized controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr*, 98, 1425–1432.

18. Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z et al (2013). Vitamin D Supplementation Affects Serum High-Sensitivity C-Reactive Protein, Insulin Resistance, and Biomarkers of Oxidative Stress in Pregnant Women. *J. Nutr.*, 143, 1432–1438.

19. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ et al (2013). The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol*, 29, 396–399.



20. Holick M (2005). The Vitamin D Epidemic and its Health Consequences. *J. Nutr*, 135, 2739S–2748S.
21. Holick M (2007). Vitamin D deficiency. *New Eng J Med*, 357, 266-281.
22. Holick M, Chen T (2008). Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr*, 87(4), 1080S – 1086S.
23. Institute of Medicine (2010). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. <<http://www.nap.edu/catalog/13050.html>>. Ngày truy cập: 17.3.2012.
24. Endocrine Society (2011). Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency. *Journal of Clin Endocrinol & Metab*, 96(7), 1911-1930.
25. Hollis BW (2005). Circulating 25-hydroxyvitamin D levels indicative of vitamin D sufficiency: implications for establishing a new effective dietary intake recommendation for vitamin D. *J Nutr*, 136, 317 - 322.
26. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC et al (2006). Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr*, 84, 18 – 28.
27. Woo J, Lam CWK, Leung J et al (2008). Very high rates of vitamin D insufficiency in women of child-bearing age living in Beijing and Hong Kong. *British Journal of Nutrition*, 99, 1330 – 1334.
28. Chailurkit L, Aekplakorn W and Ongphiphadhanakul B (2011). Regional variation and determinants of vitamin D status in sunshine-abundant Thailand. *BMC Public Health*, 11, e1-7.
29. Malhotra N and Mithal A (2009). Vitamin D status in Asia. [http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vitamin\\_D\\_Asia.pdf](http://www.iofbonehealth.org/sites/default/files/PDFs/Vitamin_D_Asia.pdf). Ngày truy cập: 15.3.2012.
30. Institute of Medicine (1997) Dietary Reference Intakes for Calcium, phosphorus, magnesium, Vitamin D, and fluoride. <[http://www.nap.edu/openbook.php?record\\_id=5776&page=270-287](http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=5776&page=270-287)>. Ngày truy cập: 17.3.2012.

31. Cannell JJ and Hollis BW (2008). Use of vitamin D in clinical practice. *Alternative Medicine Review*, 13, 6 – 20.
32. Grant WB (2011). Is the Institute of Medicine Report on Calcium and Vitamin D Good Science? *Biol Res Nurs published online 10 January 2011*, <<http://brn.sagepub.com/content/early/2011/01/06/1099800410396947>>, 1 - 3. Ngày truy cập: 17.3.2012.
33. Hollis BW and Wagner CL (2004). Assessment of dietary vitamin D requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr*, 79, 717-726.
34. World Health Organization (1999). Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. WHO/NCD/NCS/99.2.
35. Knopp R (2002). John B. O’Sullivan: A Pioneer in the Study of Gestational Diabetes. *Diabetes care*, 25, 934.
36. Metzger BE and Coustan DM (1998). Summary and recommendations of the Fourth international Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 21 (Suppl 2), B161-B167.
37. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel, Metzger BE, Gabbe SG, Persson et al (2010). International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*, 33, 676 - 682
38. American Diabetes Association (2011). Standards of medical care in diabetes – 2011. *Diabetes care*, 34 (suppl 1), S15.
39. World Health Organization (2013). Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. In WHO/NMH/MND/13.2.
40. World Health Organization (2013). Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycemia First Detected in Pregnancy. In WHO/NMH/MND/13.2
41. Endocrine Society (2013). Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, 19.

42. International Diabetes Federation (2009). Global guideline for pregnancy and diabetes. 5 - 15.
43. Metzger BE, Buchanan TA (2007). Summary and Recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 30 (supple 2), S251 - 260.
44. Buchanan TA, Xiang AH (2007). Gestational Diabetes Mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 115 (3), 485 – 491
45. Buchanan TA and Xiang AH (2010). What causes gestational diabetes? *Gestational Diabetes during and after Pregnancy*, Springer, London, 113 - 115.
46. Wu X, Garvey WT (2010). Insulin action. *Textbook of Diabetes*, 4th edition, Holt RIG et al, Wiley and Blackwell, Singapore, 104 – 121.
47. Saltiel AR and Kahn CR (2001). Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*, [http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/fig\\_tab/414799a\\_ft.html](http://www.nature.com/nature/journal/v414/n6865/fig_tab/414799a_ft.html), 414, 799-806. Ngày truy cập: 14.2.2013.
48. Courtney CH and Olefsky JM (2006). Type 2 Diabetes Mellitus: Etiology, Pathogenesis, and Natural History. *Endocrinology*, 5th edition, DeGroot LJ et al, Elsevier Saunders, Philadelphia, 1093 – 1108.
49. Yji-Jarvinen (2010). Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Textbook of Diabetes*, 4th edition, Holt RIG et al, Wiley – Blackwell, Philadelphia, 174 – 188.
50. Buse JB, Polonsky K, Burant CF (2011). Type 2 Diabetes Mellitus. *Williams textbook of Endocrinology*, 12th edition, Melmed S et al, Elseviers Saunders, Philadelphia, 819 – 832.
51. Đỗ Trung Quân (2005). Đái tháo đường thai nghén. *Bệnh nội tiết chuyển hoá thường gặp*, NXB Y Học, Hà Nội: 54-75
52. Catalano PM, Tyzbir ED, Wolfe RR et al (1993). Carbohydrate metabolism during pregnancy in control subjects and women with gestational diabetes. *A J Physiol*, 264

53. Xiang AH, Peters RK, Trigo E et al (1999). Multiple Metabolic Defects During Late Pregnancy in Women at High Risk for Type 2 Diabetes. *Diabetes*, 48, 848 – 854.
54. Kautzky-Willer A, Prager R, Waldhausl W et al (1997). Pronounced insulin resistance and inadequate beta-cell secretion characterize lean gestational diabetes during and after pregnancy. *Diabetes Care*, 20(11) 1717-1723.
55. Osei K, Gaillard TR, Schuster DP (1998). History of gestational diabetes leads to distinct metabolic alterations in nondiabetic african-American women with a parental history history of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 21, 1250–1257.
56. Damm P, Vestergaard H, Kuhl C et al (1996). Impaired insulin-stimulated nonoxidative glucose metabolism in glucose-tolerant women with previous gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 174, 722–729.
57. Sivan E, Chen X, Homko CJ et al (1997). Longitudinal study of carbohydrate metabolism in healthy obese pregnant women. *Diabetes Care*, 20 (9), 1470 - 1475.
58. Braunstein GD (2011). Endocrine Changes in Pregnancy. *Williams textbook of Endocrinology*, 12th edition, Melmed S et al, Elsviers Saunders, Philadelphia, 1371 - 1392.
59. McCurly CE and Friedman JE (2010). Mechanisms underlying insulin resistance in human pregnancy and gestational diabetes. *Gestational Diabetes during and after Pregnancy*, Springer, London, 125 - 134.
60. Barbour LA, Shao J, Qiao L et al (2002). Human placental growth hormone causes severe insulin resistance in transgenic mice. *Am J Obstet Gynecol*, 186(3), 512-517.
61. Barbour L, Shao J, Qiao L et al (2002). Human placental growth hormone increases expression of the p85 regulatory unit of phosphatidylinositol 3-kinase and triggers severe insulin resistance in skeletal muscle. *Endocrinology*, 145 (3), 1144-1150.
62. Turnbow M, Keller S, Rice K et al (1994). Dexamethasone downregulation

of insulin receptor substrate - 1 in 3T3 - L1 adipocytes. *J Biol Chem*, 269, 2516 – 2520.

63. Collison M, Campbell IW, Salt IP et al (2000). Sex hormones induce insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes by reducing cellular content of IRS proteins. *Diabetologia*, 43, 1374 -1380.

64. González C, Alonso A, Grueso NA et al (2001). Effect of Treatment with Different Doses of 17- $\beta$ -Estradiol on Insulin Receptor Substrate-1. *JOP. J. Pancreas*, 2(4), 140-149.

65. Alsat E, Guiberdenche J, Luton D et al (1997). Human placental growth hormone. *Am J Obstet Gynecol*, 177, 1526-1534.

66. Kirwan JP, Hauguel-De Mouzon S, Lepercq J et al (2002). TNF- $\alpha$  Is a Predictor of Insulin Resistance in Human Pregnancy. *Diabetes*, 51, 2207 – 2213.

67. Winkler G1, Cseh K, Baranyi E et al (2002). Tumor necrosis factor system in insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*, 56(2), 93 - 99.

68. Kinalski M, Kuźmicki M, Telejko B et al (2002). Tumor necrosis factor- $\alpha$  system in patients with gestational diabetes. *Przegl Lek*, 63(4), 173-175.

69. McLachlan KA, O’Neal D, Jenkins A et al (2006). Do adiponectin, TNF $\alpha$ , leptin and CRP relate to insulin resistance in pregnancy? Studies in women with and without gestational diabetes, during and after pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev*, 22, 131–138.

70. McIntyre HD, Chang AM, Callaway et al (2010). Hormonal and Metabolic Factors Associated With Variations in Insulin Sensitivity in Human Pregnancy. *Diabetes Care*, 33, 356–360.

71. Cseh K, Baranyi E, Melczer Z et al (2004). Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance. *Diabetes Care*, 27, 274 –275.

72. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D et al (2001). Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes.

*Gynecol Obstet Invest*, 51 (1), 17-21.

73. Ategbro JM, Grissa O, Yessoufou A et al (2006). Modulation of Adipokines and Cytokines in Gestational Diabetes and Macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*, 91, 4137–4143.

74. Okuno S, Akazawa S, Yasuhi I et al (1995). Decreased expression of the GLUT4 glucose transporter protein in adipose tissue during pregnancy. *Horm Metab Res*, 27, 231–234.

75. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A et al (1996). IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF- $\alpha$ - and obesity-induced insulin resistance. *Science*, 271(5249), 665-668.

76. Miehle K, Stepan H, Fasshauer M (2012). Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. *Clinical Endocrinology*, 76, 2–11.

77. Walsh JM, McGowan CA, Mahony RM et al (2014). Obstetric and metabolic implications of excessive gestational weight gain in pregnancy. *Obesity (Silver Spring)*, 22(7), 1594-1600.

78. Gibson KS, Waters TP, Catalano PM (2012). Maternal weight gain in women who develop gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol.*, 119(3), 560 - 565.

79. Hedderon MM, Gunderson EP, Ferrara A (2010). Gestational Weight Gain and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Obstetrics & Gynecology*, 115, 597-604.

80. Liu Z, Ao D, Yang H et al (2014). Gestational weight gain and risk of gestational diabetes mellitus among Chinese women. *Chin Med J (Engl)*, 127(7), 1255-1260.

81. Friedman JE, Ishizuka T, Shao J et al (1999). Impaired glucose transport and insulin receptor tyrosine phosphorylation in skeletal muscle from obese women with gestational diabetes. *Diabetes*, 48, 1807-1814.

82. Catalano PM, Nizielski SE, Shao J et al (2002). Downregulated IRS-1 and PPARgamma in obese women with gestational diabetes: relationship to FFA during pregnancy. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 282, E522–E533.
83. Muniyappa R, Lee S, Chen H et al (2007). Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Metab*, 294, E15 – 26.
84. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR (2004). Use and Abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*, 27(6), 1487-1495.
85. Lê Thị Hợp, Hà Huy Khôi, Nguyễn Công Khẩn et al (2012). *Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam*, NXB Y học Hà Nội, 18 - 150.
86. American Diabetes Association (2000). Gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 23 (Suppl. 1), S77–S79.
87. Coustan DR, Jovanovic L, David M et al (2014). Medical management and follow-up of gestational diabetes mellitus.  
<http://www.uptodate.com/contents/medical-management-and-follow-up-of-gestational-diabetes-mellitus>. Ngày truy cập: 22.5.2015
88. Eliades M, Pittas AG (2009). Vitamin D and Type 2 Diabetes. *Clinic Rev of Bone and Miner Metab* 7, 185 – 198.
89. Maestro B, Campion J, Davila N et al (2000). Stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3 of insulin receptor expression and insulin responsiveness for glucose transport in U-937 human promonocytic cells. *Endocr J*, 47, 383–391.
90. Teegarden D, Donkin SS (2009). Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutrition research reviews*, 22(01), 82 – 92.
91. Chagas CEA, Borges MC, Martini LA et al (2012). Focus on Vitamin D, Inflammation and Type 2 diabetes. *Nutrients*; 4, 52 – 67.
92. Rammos G, Tseke P, Ziakka S (2008). Vitamin D, the renin-angiotensin system, and insulin resistance. *Int Urol Nephrol*, 40(2), 419-426.

93. Yuan W, Pan W, Kong J et al (2007). 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> Suppresses Renin Gene Transcription by Blocking the Activity of the Cyclic AMP Response Element in the Renin Gene Promoter. *J Biol Chem*, 282(41), 28921 – 29830.
94. Takahashi S, Tanaka T, Juro S (2007). New Therapeutic Target for Metabolic Syndrome: PPAR $\delta$ . *Endocrine journal*, 54(3), 347-357.
95. Dunlop TW, Väisänen S, Frank C et al (2005). The human peroxisome proliferator-activated receptor delta gene is primary target of 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and its nuclear receptor. *J Mol Biol*, 349(2), 248-260.
96. Cohen-Lahav M, Douvdevani A, Chaimovitz C et al (2001). Regulation of TNF-alpha by 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in human macrophages from CAPD patients. *Kidney Int*, 59, 69–75.
97. Sadeghi K, Wessner B, Laggner U et al (2006). Vitamin D<sub>3</sub> down-regulates monocyte TLR expression and triggers hyporesponsiveness to pathogen-associated molecular patterns,. *Eur. J. Immunol*, 36, 361–370.
98. Li YC, Kong J, Wei M et al (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Invest.*, 110, 229–238.
99. Wang O, Nie M, Hu YY, Zhang K et al (2012). Association between vitamin D insufficiency and the risk for gestational diabetes mellitus in pregnant Chinese women. *Biomed Environ Sci*, 25(4), 399-406.
100. Zhang C, Qiu C, Hu FB et al (2008). Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, 3(11), e3753
101. Poel YH, Hummel P, Lips P et al (2012). Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*, 23, 465–469.
102. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE et al (2013). Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*,



346, 10.

103. Hollis BW (2007). Vitamin D Requirement During Pregnancy and Lactation. *J Bone Miner Res* 22 (suppl 2), V39 - V44.

104. Hollis BW, Johson D, Hulsey TC (2011). Vitamin D Supplementation during Pregnancy: Double Blind, Randomized Clinical Trial of Safety and Effectiveness. *J Bone Miner Res.*, 26(10), 2341–2357.

105. Heaney RP, Davies KM, Chen TC et al (2003). Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. *Am J Clin Nutr*, 77, 204–210.

106. Madelenat P, Bastian H, Menn S (2001). Supplémentation hivernale au 3e trimestre de la grossesse par une dose de 80 000 UI de vitamine D. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 30, 761-767.

107. Emadi SA and Hammoudeh M (2013). Vitamin D study in pregnant women and their babies. *Qatar Medical Journal*, 2013(1), 32 - 37.

108. Soheilykhah S, Mojibian M, Moghadam MJ et al (2013). The effect of different doses of vitamin D supplementation on insulin resistance during pregnancy. *Gynecol Endocrinol Early online*, , 1-4.

109. Roth DE, Mahmud AA, R.R.e.a. (2013). Randomized placebo-controlled trial of high-dose prenatal third-trimester vitamin D3 supplementation in Bangladesh: the AViDD trial. *Journal of Nutrition*, 14(47), 2-16.

110. Hosseinzadeh-Shamsi-Anar1 M, Mozaffari-Khosravi H, Salami MA et al (2012). The Efficacy and Safety of a High Dose of Vitamin D in Mothers with Gestational Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Iran J Med Sci*, 37(3), 159 – 165.

111. Pittas AG, Harris SS, Stark PC et al (2007). The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care*, 30 (4), 980–986.

112. Nagpal J, Pande JN, Bhartia A (2009). A double-blind, randomized,

placebo-controlled trial of the short-term effect of vitaminD3 supplementation on insulin sensitivity in apparently healthy, middle-aged, centrally obese men. *Diabetic Medicine*, 26 (1), 19–27.

113. von Hurst PR, Stonehouse1 W, Coad J (2010). Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial. *British Journal of Nutrition*, 103, 549–555.

114. Sundeep Khosla (2010). Approach to hypercalcemia and hypocalcemia. *Harrison's Endocrinology*, 2nd Edition, New York, 406 - 408.

115. Vũ Thị Thu Hiền, Nguyễn Thị Lâm, Lưu Hồng Anh và cs (2007). Thiếu vitamin D và các yếu tố liên quan ở phụ nữ 15-49 tuổi tại Hà Nội và Hải Dương. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực hành*, 6 (3), 40 - 47.

116. Nguyễn Văn Tuấn (2008). Phần II. Những vấn đề thiết kế nghiên cứu. *Y học thực chứng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội., 90 - 91.

117. Dương Đình Thiện (1998). Cỡ mẫu trong thử nghiệm lâm sàng. . *Dịch tễ học lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 58 - 68.

118. Nguyễn Thanh Hà và Nguyễn Thị Lâm (2002). Chế độ ăn trong bệnh đái tháo đường. *Dinh dưỡng lâm sàng*, NXB Y học Hà Nội, 202 - 217.

119. Inoue S, Zimmet P et al (2000). The Asia - Pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia Pty Limited, 18 - 25.

120. Nguyễn Thị Thu Thảo (2012). *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mới được chẩn đoán*, Luận án Tiến sỹ y học, Học Viện Quân Y.

121. Nguyễn Đức Ngọc (2009). *Nghiên cứu tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có rối loạn lipid máu*. Luận án tiến sỹ y học. Học viện Quân Y.

122. University of Oxford, Diabetes Trials Unit - The Oxford Center for

Diabetes, Endocrinology and Metabolism (2013). HOMA caculator. <<http://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/download.php/>>. Ngày truy cập: 22.12.2013.

123. Lê Thanh Tùng (2010). *Nghiên cứu tỷ lệ mắc, một số yếu tố nguy cơ và đặc điểm lâm sàng của đái tháo đường thai kỳ*, Luận án tiến sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.

124. Thái Thị Thanh Thúy (2012). *Nghiên cứu đái tháo đường thai kỳ theo tiêu chuẩn ADA năm 2011 và một số yếu tố nguy cơ*, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

125. Nguyễn Thị Kim Chi, Đỗ Trung Quân, Trần Đức Thọ (2000). *Phát hiện tỷ lệ đái tháo đường thai nghén và tìm hiểu các yếu tố liên quan*, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.

126. Hawkins RC (2009). 25-OH vitamin D3 concentrations in Chinese, Malays, and Indians. *Clin Chem*, 55, 1749 – 1751.

127. Bodnar LM, Catov JM, Roberts et al (2007). Prepregnancy Obesity Preidicts Poor Vitamin D Status in Mothers and Their Neonates. *The Journal of Nutrition*, 137, 2437 - 2442.

128. Burris HH, Rifas-Shiman SL, Kleinman et al (2012). Vitamin D Deficiency in Pregnancy and Gestational Diabetes. *Am J Obstet Gynecol*, 207(3), 182.e181–182.e188

129. Lau SL, Gunton JE, Athayde NP et al (2011). Serum 25-hydroxyvitamin D and glycated haemoglobin levels in women with gestational diabetes mellitus. *MJA*, 194, 334 – 337.

130. Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T et al (2010). Maternal Vitamin D Status Determines Bone Variables in the Newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 95, 1749–1757.

131. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD et al (2012). The Nonskeletal Effects of Vitamin D: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews*, 33, 456–492.

132. Xiang A.H, Peters R.K, Trigo E. et al (1999). Multiple metabolic defects during late pregnancy in women at high risk for type 2 diabetes. *Diabetes*, 48, 848 – 854
133. Xu L, Ping F, Yin J et al (2012). Elevated Plasma SPARC Levels Are Associated with Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, 8 (12), e81615
134. Pan J, Zhang F, Zhang L et al (2013). Influence of insulin sensitivity and secretion on glycated albumin and hemoglobin A1c in women with gestational diabetes. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 121, 252 - 256.
135. International Diabetes Federation (2006.). The IDF concensus worldwide definition of metabolic syndrome. Brussel, Belgium.
- 136 van Stiphout WA, Hofman A, de Bruijn AM (1987). Serum lipids in young women before, during, and after pregnancy. *Am J Epidemiol*, 126(5), 922 - 928.
137. Parchwani D and Patel D (2011). Status of lipid profile in pregnancy. *National Journal of Medical Research*, 1(1), 10 - 12.
138. Nguyễn Trung Chính (1989). *Nghiên cứu 5 chỉ số lipoprotein góp phần nhận định nguy cơ vữa xơ động mạch trên bệnh nhân động vành, tai biến mạch máu não*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
139. Lê Quang Toàn (2005). *Nghiên cứu một số chỉ số lipid máu và biến đổi estradiol ở phụ nữ độ tuổi quanh mãn kinh (47 ± 3)*. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
140. Walsh JM, McGowan CA, Kilbane M et al (2012). The Relationship Between Maternal and Fetal Vitamin D, Insulin Resistance, and Fetal Growth. *Reproductive Sciences*, 20(5), 536 - 541.
141. Alvarez JA, Ashraf A (2010). Role of Vitamin D in Insulin Secretion and Insulin Sensitivity for Glucose Homeostasis. *International Journal of Endocrinology*, 2010, 1 – 18.
142. Zhang C, Qiu C, Hu FB et al (2008). Maternal Plasma 25-Hydroxyvitamin

D Concentrations and the Risk for Gestational Diabetes Mellitus. *PLoS ONE*, 3(11), 3753 - 3756.

143. Soheilykhah S, Mojibian M, Rashidi M et al (2010). Maternal Vitamin D Status in Gestational Diabetes Mellitus. *Nutr Clin Pract.*, 25, 524 - 527.

PHỤ LỤC 1

**HỒ SƠ KHÁM BAN ĐẦU  
BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ**

Mã số NC: | | | | |

Số hồ sơ: .....

Nội dung		Kết quả	
<b>A. HÀNH CHÍNH</b>			
1	Ngày khám	...../...../201...	
2	Họ và tên thai phụ .....		
3	Ngày tháng năm sinh	...../...../.....	
4	Địa chỉ: .....	Số ĐT:.....	
5	Trình độ học vấn	Không biết đọc, không biết viết =1 [ ] Trình độ Tiểu học = 2 [ ] Tốt nghiệp TH cơ sở = 3 [ ] Tốt nghiệp THPT/THCN =4 [ ] Cao đẳng/Đại học = 5 [ ] Trên đại học = 6 [ ]	
6	Nghề nghiệp.....		
<b>B. TIỀN SỬ BẢN THÂN, GIA ĐÌNH</b>			
7	Tiền sử bản thân	Có                      Không Đái tháo đường thai nghén ở những lần mang thai trước [ ]                      [ ] Tăng huyết áp [ ]                      [ ] Rối loạn lipid máu [ ]                      [ ] Bệnh khác (ghi rõ)..... [ ]                      [ ]	
8	Có bố mẹ, anh chị em ruột mắc đái tháo đường	Có                      Không Nếu có ghi rõ ai:..... [ ]                      [ ]	
<b>C. TIỀN SỬ SẢN PHỤ KHOA CỦA BẢN THÂN</b>			
9	Tuổi bắt đầu có kinh nguyệt	[ ] [ ]	
10	Bệnh phụ khoa trước đây (Có = 1, Không = 2)	[ ]	
	Nếu có, ghi rõ .....		
11	Bệnh phụ khoa hiện nay (có=1, không=2)	[ ]	
	Nếu có, ghi rõ .....		

Nội dung		Kết quả
12	<b>Tiền sử sản khoa:</b> Số lần mang thai (tính cả lần này) Số lần sảy thai Số lần đẻ Số lần mổ đẻ Số lần đẻ non Số lần thai chết lưu Con nặng nhất lúc sinh Con nhẹ nhất lúc sinh Số lần mang thai có nhiễm độc thai nghén Khác .....	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] g [ ] [ ] [ ] [ ] g [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>D. SINH HOẠT, SỬ DỤNG CHẾ PHẨM CHỨA VITAMIN D</b>		
13	Tính chất hoạt động thể lực của công việc Tĩnh tại = 1, Nhẹ = 2, Trung bình = 3, Nặng = 4	[ ]
14	Luyện tập thể lực ngoài thời gian làm việc	Có [ ] Không [ ]
15	<i>Nếu có</i> , Loại hoạt động Cường độ (nhẹ =1; trung bình =2; nặng=3) Số ngày tập trung bình/tuần Thời gian tập trung bình/ngày	..... [ ] [ ] ..... phút
16	Dùng thuốc chứa vitamin D trong vòng 4 tuần gần đây Tên thuốc:..... Liều dùng:..... từ tuần thai ..... đến ..... Tên thuốc:..... Liều dùng:..... từ tuần thai ..... đến ..... Tên thuốc:..... Liều dùng:..... từ tuần thai ..... đến .....	
17	Dùng sữa trong vòng 4 tuần gần đây Tên sữa :..... Lượng dùng:..... từ tuần thai..... đến..... Tên sữa :..... Lượng dùng:..... từ tuần thai..... đến..... Tên sữa :..... Lượng dùng:..... từ tuần thai..... đến.....	
18	Thời gian ở ngoài trời trung bình/tuần trong thời gian có ánh nắng mặt trời	..... phút
19	Khi ở ngoài trời nắng phần nào của cơ thể không được che nắng?	.....
<b>E. TÌNH TRẠNG THAI SẢN HIỆN TẠI, KHÁM LÂM SÀNG</b>		
20	Ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng	...../...../.....
21	Tuổi thai hiện tại	..... .. tuần
22	Diễn biến bất thường lần mang thai này (nếu có): .....	

Nội dung		Kết quả
23	Cân nặng của thai phụ trước khi có thai	[ ] [ ] . [ ] kg
24	Cân nặng hiện tại của thai phụ	[ ] [ ] . [ ] kg
25	Chiều cao của thai phụ	[ ] [ ] [ ] . [ ] cm
26	Mạch của thai phụ	[ ] [ ] [ ] /phút
27	Huyết áp (mmHg)	...../.....mmHg
28	Tim thai	[ ] [ ] [ ] /phút
29	Cân nặng thai	[ ] [ ] [ ] [ ] g
30	Các bệnh lý khác:..... .....	
<b>G. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM</b>		
31	Nghiệm pháp dung nạp glucose (Glucose HT)	Lúc đói .....mmol/l Sau 1h .....mmol/l Sau 2h .....mmol/l
32	Glucose (lúc đói) ..... mmol/l HbA1c ..... % Insulin (lúc đói) .....pmol/l C-peptide (lúc đói) .....nmol/l PHT ..... pmol/l 25(OH)D .....nmol/l	Urê .....mmol/l Creatinin .....µmol/l CaTP .....mmol/l Ca <sup>+2</sup> .....mmol/l TG .....mmol/l TC .....mmol/l HDL-C .....mmol/l LDL-C .....mmol/l
33	XN nước tiểu	Glucose niệu .....mmol/l Protein niệu .....g/l Ceton niệu .....mmol/l
34	Liều Vitamin D3 (Aquadetrim)	Không dùng [ ] 500 UI/ngày [ ] 1.500 UI/ngày [ ]
<b>H CHẾ ĐỘ ĐIỀU TRỊ ĐTDĐ THAI NGHÉN</b>		
35		Chỉ dùng chế độ ăn [ ] Chế độ ăn kết hợp insulin [ ]

BÁC SỸ KHÁM



PHỤ LỤC 2

**HỒ SƠ SẢN KHOA  
NHÓM KHÔNG MẮC ĐTĐTK**

Mã số NC: | | | | |

Số hồ sơ: .....

Nội dung		Kết quả	
<b>A. HÀNH CHÍNH</b>			
1	Ngày khám	...../...../201...	
2	Họ và tên thai phụ .....		
3	Ngày tháng năm sinh	...../...../.....	
4	Địa chỉ: .....	Số ĐT:.....	
5	Trình độ học vấn	Không biết đọc, không biết viết = 1	[ ]
		Trình độ Tiểu học = 2	[ ]
		Tốt nghiệp TH cơ sở = 3	[ ]
		Tốt nghiệp THPT/THCN = 4	[ ]
		Cao đẳng/Đại học = 5	[ ]
		Trên đại học = 6	[ ]
6	Nghề nghiệp.....		
<b>B. TIỀN SỬ BẢN THÂN, GIA ĐÌNH</b>			
7	Tiền sử bản thân	Có	Không
	Đái tháo đường thai nghén ở những lần mang thai trước	[ ]	[ ]
	Tăng huyết áp	[ ]	[ ]
	Rối loạn lipid máu	[ ]	[ ]
	Bệnh khác (ghirō).....	[ ]	[ ]
8	Có bố mẹ, anh chị em ruột mắc đái tháo đường	Có	Không
	Nếu có ghi rõ ai:.....	[ ]	[ ]
<b>C. TIỀN SỬ SẢN PHỤ KHOA CỦA BẢN THÂN</b>			
9	Tuổi bắt đầu có kinh nguyệt	[ ]	[ ]
10	Bệnh phụ khoa trước đây	Có	Không
	Nếu có, ghi rõ : .....	[ ]	[ ]
10	Bệnh phụ khoa hiện nay	Có	Không
	Nếu có, ghi rõ : .....	[ ]	[ ]

Nội dung		Kết quả
12	<b>Tiền sử sản khoa:</b> Số lần mang thai (tính cả lần này) Số lần sảy thai Số lần đẻ Số lần mổ đẻ Số lần đẻ non Số lần thai chết lưu Con nặng nhất lúc sinh Con nhẹ nhất lúc sinh Số lần mang thai có nhiễm độc thai nghén Khác .....	[ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] [ ] g [ ] [ ] [ ] [ ] g [ ] [ ] [ ] [ ]
<b>D. SINH HOẠT, SỬ DỤNG CHẾ PHẨM CHỨA VITAMIN D</b>		
13	Tính chất hoạt động thể lực của công việc Tĩnh tại = 1, Nhẹ = 2, Trung bình = 3, Nặng = 4	[ ]
14	Luyện tập thể lực ngoài thời gian làm việc	Có [ ] Không [ ]
15	<i>Néucó</i> , Loại hoạt động Cường độ (nhẹ = 1; trung bình = 2; nặng = 3) Số ngày tập trung bình/tuần Thời gian tập trung bình/ngày	..... [ ] [ ] ..... phút
16	Dùng thuốc chứa vitamin D trong vòng 4 tuần gần đây Tên thuốc:.....Liều dùng:..... từ tuần thai ..... đến..... Tên thuốc:.....Liều dùng:..... từ tuần thai ..... đến..... Tên thuốc:.....Liều dùng:..... từ tuần thai ..... đến.....	
17	Dùng sữa trong vòng 4 tuần gần đây Tên sữa:.....Lượng dùng:..... từ tuần thai..... đến..... Tên sữa:.....Lượng dùng:..... từ tuần thai..... đến..... Tên sữa:.....Lượng dùng:..... từ tuần thai..... đến.....	
18	Thời gian ở ngoài trời trung bình/tuần trong thời gian có ánh nắng mặt trời	..... phút
19	Khi ở ngoài trời nắng phần nào của cơ thể không được che nắng?	.....
<b>E. TÌNH TRẠNG THAI SẢN HIỆN TẠI, KHÁM LÂM SÀNG</b>		
20	Ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng	...../...../.....
21	Tuổi thai hiện tại	.....tuần
22	Diễn biến bất thường lần mang thai này ( <i>néucó</i> ): .....	

<b>Nội dung</b>		<b>Kết quả</b>
23	Cân nặng của thai phụ trước khi có thai	[ ] [ ] . [ ] kg
24	Cân nặng hiện tại của thai phụ	[ ] [ ] . [ ] kg
25	Chiều cao của thai phụ	[ ] [ ] [ ] . [ ] cm
26	Mạch của thai phụ	[ ] [ ] [ ] /phút
27	Huyết áp (mmHg)	...../.....mmHg
28	Tim thai	[ ] [ ] [ ] /phút
29	Cân nặng thai	[ ] [ ] [ ] [ ] g
30	Các bệnh lý khác:..... .....	
<b>G. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM</b>		
31	Nghiệm pháp dung nạp glucose (Glucose HT)	Lúc đói .....mmol/l Sau 1h .....mmol/l Sau 2h .....mmol/l
32	Insulin HT (lúc đói) 25(OH)D HT	.....pmol/l .....nmol/l

BÁC SỸ KHÁM

PHỤ LỤC 3

HỒ SƠ THEO DÕI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Mã số NC: | | | | |

1	Họ và tên thai phụ .....2. Năm sinh:.....		
	<b>Lần khám</b>	<b>Lần 2 (tuần thai 31-33)</b>	<b>Lần 3 (tuần thai 36-38)</b>
2	Ngày khám	...../...../201	...../...../201
<b>A. THÓI QUEN HOẠT ĐỘNG THỂ LỰC</b>			
3	Làm việc hiện tại	Có [ ] Không [ ]	Có [ ] Không [ ]
4	Nếu có, tích chất hoạt động thể lực của công việc	Nặng [ ] Trung bình [ ] Nhẹ [ ] Tĩnh tại [ ]	
5	Luyện tập thể lực ngoài công việc? <i>Nếu có:</i> Loại hoạt động Mức độ hoạt động thể lực Số ngày tập/tuần Thời gian tập/ngày	Có [ ] Không [ ] ..... Nặng [ ] TB [ ] Nhẹ [ ] [ ] ..... phút	Có [ ] Không [ ] ..... Nặng [ ] TB [ ] Nhẹ [ ] [ ] ..... phút
6	Thời gian ở ngoài trời trung bình/tuần trong thời gian có ánh nắng mặt trời	.....	.....
7	Khi ở ngoài trời nắng phần nào của cơ thể không được che nắng?	.....	.....

<b>B. TÌNH TRẠNG THAI SẢN</b>			
8	Mạch của thai phụ	[ ] [ ] [ ] /phút	[ ] [ ] [ ] /phút
9	Huyết áp của thai phụ	...../.....mmHg	...../.....mmHg
10	Cân nặng của thai phụ	[ ] [ ] [ ] , [ ] kg	[ ] [ ] [ ] , [ ] kg
11	Tuần thai	.....	.....
12	Tim thai	[ ] [ ] [ ] /phút	[ ] [ ] [ ] /phút
13	Cân nặng thai	[ ] [ ] [ ] [ ] g	[ ] [ ] [ ] [ ] g
14	Tình trạng thai sản đặc biệt, bệnh lý mới xuất hiện từ lần khám trước (ghi rõ)	..... ..... .....	..... ..... .....
<b>C. DÙNG THUỐC, SỬA VÀ ĐIỀU TRỊ</b>			
15	Số ngày dùng Vitamin D3 (Aquadetrim trong 4 tuần qua)	[ ] [ ]	[ ] [ ]
16	Dùng thuốc vitamin trong 4 tuần gần đây (tên, liều dùng)	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....

17	Dùng sữa uống trong 4 tuần gần đây? (loại sữa, lượng uống/ngày)	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....
18	Chế độ điều trị	Chỉ dùng chế độ ăn [ ] Chế độ ăn kết hợp insulin [ ]	Chỉ dùng chế độ ăn [ ] Chế độ ăn kết hợp insulin [ ]
19	Dùng insulin (loại, liều)	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....
20	Các thuốc khác (tên, liều dùng)	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....	1.....từ..... 2.....từ..... 3.....từ.....

#### **D. KẾT QUẢ XÉT NGHIỆM**

21	Glucose HTLĐ (mmol/l)		
22	HbA1c (%)		
23	Insulin HTLĐ (pmol/l)		
24	C-peptide HTLĐ (nmol/l)		
25	25(OH)D (nmol/l)		

26	PTH (pmol/l)		
27	Urê (mmol/l)		
28	Creatinin ( $\mu\text{mol/l}$ )		
29	CaTP (mmol/l)		
30	Ca <sup>+2</sup> (mmol/l)		
31	Glucose niệu		
32	Protein niệu		
33	Ceton niệu		
34	Xét nghiệm glucose máu tại nhà	Đạt mục tiêu: [ ] Không đạt mục tiêu [ ] Hạ đường máu [ ]	Đạt mục tiêu: [ ] Không đạt mục tiêu [ ] Hạ đường máu [ ]
35	Chế độ điều trị tiếp theo	Chỉ dùng chế độ ăn [ ] Chế độ ăn kết hợp insulin [ ]	Chỉ dùng chế độ ăn [ ] Chế độ ăn kết hợp insulin [ ]
36	Dùng insulin (loại, liều)	1..... 2..... 3.....	1..... 2..... 3.....
	<b>BÁC SỸ KHÁM</b>		

## PHỤ LỤC 4

### CÁC BIẾN SỐ VÀ CHỈ SỐ NGHIÊN CỨU

Nhóm biến số/chỉ số	TT	Tên biến số	TT	Tên chỉ số	
Các đặc điểm chung	1.	Tuổi			
	2.	Nhóm tuổi			
	3.	Tiền sử ĐTĐTK			
	4.	Tiền sử gia đình ĐTĐ			
	5.	Số lần mang thai	6.	Mang thai lần đầu	
	7.	Số lần sinh con	8.	Đã từng sinh con	
	9.	Tiền sử sảy thai			
	10.	Tiền sử thai lưu			
	11.	Tiền sử đẻ non			
	12.	Tiền sử mổ đẻ			
	13.	Tiền sử sinh con > 4000g			
	14.	Tiền sử sản khoa xấu			
	15.	Tuần thai			
	16.	Cân nặng trước MT			
	17.	Cân nặng LK1			
	18.	Tăng cân từ khi MT - LK1			
	19.	BMI trước MT	20.	Thừa cân/béo phì trước MT	
	21.	BMI LK1			
	22.	Tăng BMI từ khi MT - LK1			
	Nhóm biến số/chỉ số	TT	Tên biến số	TT	Tên chỉ số



<b>Nhóm biến số/chỉ số</b>	<b>TT</b>	<b>Tên biến số</b>	<b>TT</b>	<b>Tên chỉ số</b>
Tình trạng glucose, lipid và calci máu LK1	23.	Nồng độ GHT 0h (NPDNG)	24.	ĐTĐ thai kỳ
	25.	Nồng độ GHT 1h (NPDNG)		
	26.	Nồng độ GHT 2h (NPDNG)		
	27.	Nồng độ GHT lúc đói LK1		
	28.	HbA1c LK1		
	29.	Nồng độ Triglycerid HT đói LK1		
	30.	Nồng độ HDL-C HT LK1		
Tình trạng kháng insulin LK1	31.	Nồng độ insulin HT đói LK1	32.	HOMA2-IR-In LK1
	33.	Nồng độ C-peptide HT đói LK1	34.	HOMA2-IR-Cp LK1
Vitamin D LK1	35.	Nồng độ 25(OH)D HT LK1	36.	Tình trạng vitamin D LK1
Bổ sung vitamin D và điều trị ĐTĐTK	37.	Nhóm bổ sung vitamin D		
	38.	Phương pháp điều trị ĐTĐTK		
Thay đổi tuần thai cân nặng và BMI trong thời gian theo dõi	39.	Tuần thai LK2		
	40.	Tuần thai LK3		
	41.	Cân nặng LK2		
	42.	Cân nặng LK3		
	43.	Tăng cân từ khi MT- LK2		
	44.	Tăng cân từ khi MT- LK3		
	45.	Tăng BMI từ khi MT-LK2		
	46.	Tăng BMI từ khi MT -		

<b>Nhóm biến số/chỉ số</b>	<b>TT</b>	<b>Tên biến số</b>	<b>TT</b>	<b>Tên chỉ số</b>
		LK3		
Thay đổi glucose và calci máu trong thời gian theo dõi	47.	Nồng độ GHT đói LK2		
	48.	HbA1c LK2		
	49.	Nồng độ GHT đói LK3		
	50.	Nồng độ calci toàn phần HT LK2		
	51.	Nồng độ calci ion HT LK2		
	52.	HbA1c LK3		
	53.	Nồng độ calci toàn phần HT LK3		
	54.	Nồng độ calci ion HT LK3		
Thay đổi kháng insulin trong thời gian theo dõi	55.	Nồng độ insulin HT đói LK3	56.	HOMA2-IR-In LK3
			57.	Thay đổi HOMA2-IR-In từ LK1 đến LK3
			58.	Thay đổi HOMA2-IR-In từ LK1 đến LK3 theo %
	59.	Nồng độ C-peptide HT đói LK3	60.	HOMA2-IR-Cp LK3
			61.	Thay đổi HOMA2-IR-Cp từ LK1 đến LK3
Thay đổi vitamin D trong thời gian theo dõi	63.	Nồng độ 25(OH)D HT LK3	64.	Tình trạng vitamin D LK3
	65.	Thay đổi ND 25(OH)D HT từ LK1 đến LK3	66.	

## PHỤ LỤC 5

### HƯỚNG DẪN CHẾ ĐỘ ĂN CHO THAI PHỤ MẮC ĐTĐTK

Hướng dẫn chế độ ăn cho thai phụ mắc ĐTĐTK được thực hiện qua các bước sau:

#### **1. Đánh giá chế độ ăn hiện tại của thai phụ**

Thai phụ được phỏng vấn về chế độ ăn uống hiện tại, bao gồm hỏi ghi thức ăn sử dụng trong 24 giờ qua, thói quen ăn uống, cách chế biến thực phẩm. Từ đó đánh giá tổng thu nhập calo/ngày, thành phần chế độ ăn về các chất dinh dưỡng (carbohydrat, protein, lipid, chất xơ) và các nhóm thực phẩm (rau củ, ngũ cốc, đạm, sản phẩm sữa và trái cây), các loại thức ăn ưa thích và cách chế biến thức ăn.

#### **2. Tính nhu cầu năng lượng hiện tại cho thai phụ**

Nhu cầu năng lượng hiện tại cho thai phụ được tính toán dựa trên: cân nặng lý tưởng trước mang thai, mức tăng cân từ khi mang thai đến thời điểm hiện tại, tuần thai, qua các bước sau:

Nhu cầu calo cho thai phụ =

Năng lượng calo giữ cân nặng lý tưởng + calo để nuôi thai

- Cân nặng lý tưởng trước khi mang thai =  $22 \text{ (BMI lý tưởng)} \times \text{chiều cao (m)}^2$
- Lượng calo giữ cân nặng lý tưởng = nhu cầu calo/kg cân nặng lý tưởng/ngày x cân nặng lý tưởng
- Nhu cầu calo/kg cân nặng/ngày lấy từ 25 – 35 kcal/kg, tùy thuộc vào: mức lao động (nhẹ hay trung bình), mức tăng cân của thai phụ từ khi mang thai đến thời điểm hiện tại so với mức tăng cân hợp lý theo BMI của thai phụ trước mang thai:

<i>BMI trước mang thai (kg/m<sup>2</sup>)</i>	<i>Tổng mức tăng cân (kg)</i>	<i>Tăng cân ở 3 tháng thai thứ 2 và 3 (kg/tuần)</i>
< 18,5	12,5 – 17,0	0,44 – 0,58
18,5 – 22,9	11,5 – 16,0	0,35 – 0,50
22,9 – 24,9	7,0 – 11,5	0,25 – 0,33
≥ 25,0	5,0 – 9,0	0,17 – 0,27

Tăng nhu cầu calo/kg cân nặng nếu mức lao động cao hoặc mức tăng cân của thai phụ thấp so với mức tăng cân thích hợp dựa trên BMI trước mang thai của thai phụ. Ngược lại, giảm nhu cầu calo/kg cân nặng nếu mức lao động nhẹ hơn hoặc mức tăng cân của thai phụ cao hơn so với mức tăng cân thích hợp.

- Lượng calo để nuôi thai = 360 kcal/ngày cho 3 tháng thai giữa và 475 kcal/ngày cho 3 tháng thai cuối.

### **3. Xây dựng thực đơn cho thai phụ**

- Phân bố nhu cầu năng lượng/ngày (tổng calo/ngày) cho 3 thành phần dinh dưỡng như sau:

- + Carbohydrat: 45 – 60% tổng calo/ngày
- + Protein: 20% tổng calo/ngày (= nhu cầu bình thường + 10 đến 15g ở 6 tháng thai đầu và + 12 đến 18g ở 3 tháng thai cuối)
- + Lipid: 25 - 35% tổng calo/ngày (acid béo bão hòa < 10% và acid béo không no chiếm 4 – 01%)

- Phân bố năng lượng vào 5 nhóm thức ăn:

- + Nhóm ngũ cốc: chọn ngũ cốc nguyên hạt, hàm lượng xơ cao (chỉ số đường máu thấp giúp hạn chế tăng đường máu sau ăn, làm giảm lượng thức ăn nhờ tác dụng làm đầy dạ dày)
- + Nhóm rau củ: cung cấp chất xơ, khoáng chất, vitamin
- + Nhóm đạm: lựa chọn thịt nạc ít mỡ với cách chế biến loại bỏ mỡ, cá, các loại

đậu hạt

+ Nhóm sản phẩm sữa: cung cấp protein và calci. Nên dùng sữa dành riêng cho người ĐTĐ ít béo, hấp thụ chậm, có bổ sung thêm chất xơ. + Nhóm trái cây: chọn loại ít ngọt (chỉ số đường máu thấp), nhiều xơ, vitamin, khoáng chất. Nên ăn nguyên quả, hạn chế vắt nước.

- Phân bố năng lượng vào các bữa ăn:

Chia nhỏ bữa ăn: 3 bữa chính và 2 -3 bữa phụ, phân chia tổng calo/ngày: bữa sáng 20%, bữa trưa 30%, bữa tối 30% và các bữa phụ 20%.

- Các thức ăn cần tránh:

+ Thức ăn nhiều chất béo: socola, bánh kem, thịt mỡ

+ Chất béo bão hòa: mỡ động vật, bơ

+ Các loại thức ăn có chỉ số đường máu cao (chứa nhiều đường): mật ong, mứt, hoa quả khô, nước ngọt, socola, bánh ngọt, kem, trái cây ngọt.

- Tính đến sở thích cá nhân, điều kiện sinh hoạt và hoàn cảnh kinh tế của thai phụ để lập thực đơn cho phù hợp.

- Sử dụng đa dạng các loại thực phẩm để đảm bảo cung cấp đủ các thành phần dinh dưỡng, đặc biệt là acid béo không no, các khoáng chất, vi chất và các vitamin:

*Nhu cầu các vitamin và khoáng chất/ngày cho thai phụ:*

Calci: 1000mg                      Sắt: + thêm 15-30mg so với không mang thai

Kẽm: 3 tháng đầu: 3,4-11mg, 3 tháng giữa: 4,2-14, 3 tháng cuối: 6-20mg

Phospho: 700-1250mg      Selen: 26 - 30 mg                      I-ốt: 200µg

Vitamin A: 800 µg                      Vitamin D: 200 IU                      Vitamin E: 12 mg

Vitamin C: 80 mg                      Vitamin B1: 1,4mg                      Vitamin B2: 1,4mg

Vitamin B3: 18mg                      Vitamin B6: 1,9 mg                      Folat: 600 µg

Vitamin B12: 2,6 µg                      Vitamin K: 51mg

Ngoài chế độ ăn giàu vitamin và vi chất, thai phụ cần bổ sung thêm sắt với lượng 60mg/ngày và acid folic với lượng 400µg/ngày, ăn muối và bột canh i-ốt.

- Sử dụng phần mềm hỗ trợ để tính toán tự động các thành phần dinh dưỡng của các thức ăn và thực đơn cho cả ngày để đảm bảo cung cấp đủ năng lượng và các thành phần dinh dưỡng (carbohydrat, protein, lipid, khoáng chất, vi chất và vitamin).

## DANH SÁCH THAI PHỤ THAM GIA ĐỀ TÀI

*Nghiên cứu mối liên quan giữa kháng insulin với nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương và bước đầu nhận xét hiệu quả bổ sung vitamin D lên kháng insulin trong đái tháo đường thai nghén.*

### 1. DANH SÁCH THAI PHỤ Ở BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

#### 1.1. Nhóm không mắc đái tháo đường thai nghén

TT	Họ và tên	Địa chỉ	Năm sinh	Mã bệnh án	Ngày khám
1	Đoàn Thị L.	Hoàng Mai - Hà Nội	1998	26297001	6/8/2012
2	Nguyễn Thị V.	Thanh Trì - Hà Nội	1990	124764003	6/8/2012
3	Phạm Thị Cẩm G.	Hoàng Mai - Hà Nội	1987	17843004	7/8/2012
4	Vũ Thùy L.	Đông Đa - Hà Nội	1988	257721224	7/8/2012
5	Đỗ Thị D.	Đông Đa - Hà Nội	1980	13204005	7/8/2012
6	Phạm Thị Q.	Hoàng Mai - Hà Nội	1980	116980221	7/8/2012
7	Cao Thị M.	Văn Lâm - Hưng Yên	1980	35736002	7/8/2012
8	Trần Thị Thúy H.	Hoàng Mai - Hà Nội	1980	41564002	3/8/2012
9	Vũ Thị Hoàng Y.	Đông Đa - Hà Nội	1982	12872003	7/8/2012
10	Vân Thị H.	Hiệp Hòa - Bắc Giang	1985	40208002	13/8/2012
11	Nguyễn Thị O.	Từ Liêm - Hà Nội	1988	11246026	8/8/2012
12	Nguyễn Phương N.	Đông Đa - Hà Nội	1974	13189008	8/8/2013
13	Dương Thị Quỳnh H.	Long Biên - Hà Nội	1981	15653002	8/8/2013
14	Vũ Hồng N.	Hoàn Kiếm - Hà Nội	1987	124403003	8/8/2012
15	Đào Thị V.	Khoái C. - Hưng Yên	1990	38343002	8/8/2012
16	Vũ Ngọc L.	Thanh Trì - Hà Nội	1990	11325703	8/8/2012
17	Trương T. Phương M.	Đông Đa - Hà Nội	1982	31110001	8/8/2012
18	Vũ Thị H.	Duy Tiên - Hà Nam	1980	8565062	9/8/2012
19	Nguyễn Thị N.	Chương Mỹ - Hà Nội	1987	26417004	9/8/2012
20	Nguyễn Bích N.	HB Trung - Hà Nội	1995	7373007	13/8/2013
21	Bùi Bích P.	Long Biên - Hà Nội	1978	1132081	9/8/2013
22	Lê Thị Phương L.	Yên Mỹ - Hưng Yên	1981	6479011	9/8/2012
23	Nguyễn Thị N.	Chương Mỹ - Hà Nội	1984	20025037	9/8/2012
24	Lê Thị Thu H.	Văn Lâm - Hưng Yên	1989	10879005	10/8/2012
25	Nguyễn Minh T.	Ba Đình - Hà Nội	1982	42282992	13/8/2012
26	Nguyễn Thúy H.	HB Trung - Hà Nội	1983	128856003	10/8/2012
27	Đặng Thị Thùy D.	Từ Liêm - Hà Nội	1985	128850003	10/8/2012

<b>TT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Địa chỉ</b>	<b>Năm sinh</b>	<b>Mã bệnh án</b>	<b>Ngày khám</b>
28	Trịnh Thị T.	Thọ Xuân-Thanh Hóa	1980	42190002	10/8/2012
29	Phạm Thị T.	Thanh Trì - Hà Nội	1974	11647005	24/8/2012
30	Nguyễn Thị D.	Từ Sơn - Bắc Ninh	1974	43551002	23/8/2012
31	Nguyễn Thị Bích V.	Cẩm G. - Hải Dương	1985	22848004	9/10/2012
32	Nguyễn Thị H.	Thuận T. - Bắc Ninh	1983	3696001	10/10/2012
33	Ngô Thị L.	Mê Linh - Hà Nội	1988	36937001	8/10/2012
34	Nguyễn Thị Minh T.	Ứng Hòa - Hà Nội	1986	33579002	9/10/2012
35	Ngô Thị L.	Nông C. - Thanh Hóa	1989	14891008	9/10/2012
36	Cung Thị C.	Đông Anh - Hà Nội	1987	37386002	8/10/2012
37	Tạ Thị N.	Thượng Tín - Hà Nội	1988	9833011	9/10/2012
38	Lê Ngọc A.	Hoàn Kiếm - Hà Nội	1986	37070001	9/10/2012
39	Nguyễn Thị Q.	TP Hải Dương	1978	13373036	10/10/2012
40	Phạm Thị P.	Xuân T. - Nam Định	1986	39446002	10/10/2012
41	Nguyễn Ngọc A.	Đông Anh - Hà Nội	1984	10459001	4/12/2012
42	Nguyễn Yên K.	HB Trung - Hà Nội	1974	17765022	4/12/2012
43	Đình Thị Thu H.	Ba Đình - Hà Nội	1981	46111002	4/12/2012
44	Nguyễn Thị H.	Gia Lâm - Hà Nội	1987	29165001	4/12/2012
45	Khuất Thị Thu H.	Sơn Tây - Hà Nội	1984	134700003	4/12/2012
46	Đỗ Thị N.	Yên Phong-Bắc Ninh	1991	147305003	15/4/2014
47	Tổng Thị Vân A.	Vũ Thư – Thái Bình	1986	161805003	17/4/2014
48	Trịnh Thị L.	Thanh Trì – Hà Nội	1982	68857051	18/4/2014
49	Nguyễn Thị Minh H.	TP Hưng Yên	1989	71876051	18/4/2014
50	Lê Thị Hương L.	Hoàng Mai – Hà Nội	1983	90302051	21/4/2014
51	Nguyễn Thị L.	ĐôngHưng-Thái Bình	1986	22074005	22/4/2014
52	Nguyễn Thị Q.	Kim Động-Hung Yên	1983	36629062	22/4/2014
53	Phạm Thị Hồng H.	Hà Đông – Hà Nội	1984	90784051	23/4/2014
54	Nguyễn Thị Phương T.	Hoàn Kiếm – Hà Nội	1978	6864067	25/4/2014
55	Lê Linh C.	Ba Đình – Hà Nội	1981	32541008	25/4/2014

## **1.2. Nhóm mắc đái tháo đường thai nghén**

<b>TT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Địa chỉ</b>	<b>Năm sinh</b>	<b>Mã bệnh án</b>	<b>Ngày chẩn đoán</b>
1	Nguyễn Thị P.	Phú Xuyên - Hà Nội	1982	20106004	10/5/2012
2	Đào Thị Thu T.	HB Trung - Hà Nội	1982	8247011	15/5/2012
3	Dương Thị Lý	Bình Lục - Hà Nam	1984	8715011	18/5/2012



4	Nguyễn Thị N.	Gia Bình - Bắc Ninh	1979	6489011	6/6/2012
5	Nguyễn Thị Bích H.	Lê Lợi - Hưng Yên	1987	21715004	5/6/2012
6	Nguyễn Thị V.	Thanh Trì - Hà Nội	1980	6142002	7/6/2012
7	Nguyễn Thị H.	Thượng Tín - Hà Nội	1989	8785011	15/6/2012
8	Đặng Thị H.	Ân Thi - Hưng Yên	1987	11558011	18/6/2012
9	Nguyễn Thị T.	Quế Võ- Bắc Ninh	1981	7673011	29/6/2012
10	Phương Thị N.	Hoàng Mai - Hà Nội	1981	13389008	15/6/2012
11	Đỗ Thị P.	Long Biên - Hà Nội	1979	27943001	16/7/2012
12	Dương Thu H.	Hoàng Mai - Hà Nội	1978	28472001	17/7/2012
13	Nguyễn Thị Thu T.	Long Biên - Hà Nội	1987	127935003	23/7/2012
14	Nguyễn Thị T.	Đống Đa - Hà Nội	1982	126265003	25/7/2012
15	Nguyễn Thị Bích N.	Phú Xuyên - Hà Nội	1983	3511021	24/7/2012
16	Vũ Thị Xuân M.	HB Trung - Hà Nội	1980	29438002	8/8/2012
17	Lê Thị N.	Tiên Lữ - Hưng Yên	1982	127107003	9/9/2012
18	Đào Thị B.	Tiên Du - Bắc Ninh	1976	42098002	9/8/2012
19	Chữ Thị Kim D.	Vĩnh Quỳnh - Hà Nội	1977	2104021	14/8/2012
20	Nguyễn Thị D.	Trực Ninh-Nam Định	1985	128462003	2/8/2012
21	Ngô Thị H.	Hà Đông - Hà Nội	1984	1751097	15/8/2012
22	Nguyễn Thị Thanh N.	HB Trung - Hà Nội	1981	1104045	14/8/2012
23	Mai Thị Mỹ H.	Hoàng Mai - Hà Nội	1983	27510004	29/8/2012
24	Vũ Thị M.	Ân Thi - Hưng Yên	1974	13642005	27/8/2012
25	Đào Thị Thu H.	Hà Đông - Hà Nội	1984	21310213	30/8/2012
26	Cao Ngọc B.	Hoàng Mai - Hà Nội	1985	13303004	21/9/2012
27	Nguyễn Thị B.	Gia Lâm - Hà Nội	1987	20475004	18/9/2012
28	Nguyễn Thị Thu H.	Thanh Xuân - Hà Nội	1975	2787061	11/10/2012
29	Trần Thị H.	Yên Mô - Ninh Bình	1987	132239003	12/10/2012
30	Nguyễn Thị H.	Ứng Hòa - Hà Nội	1990	126418003	17/10/2012
31	Phạm Thu H.	Hoàn Kiếm - Hà Nội	1975	38147001	20/10/2012

32	Bùi Huyền H.	Phú Xuyên - Hà Nội	1980	27320004	22/10/2012
33	Mai Thị L.	Thanh Oai - Hà Nội	1984	132444003	22/10/2012
34	Phạm Thị T.	Thanh Xuân - Hà Nội	1981	10790011	22/10/2012
35	Nguyễn Thị Thu L.	Ninh Xá - Bắc Ninh	1980	49535002	24/10/2012
36	Vũ Thị Q.	Sóc Sơn - Hà Nội	1984	37794002	31/10/2012
37	Nguyễn Thị Y.	Ninh Xá - Bắc Ninh	1983	31585052	31/10/2012
38	Phạm Nguyệt H.	Ba Đình - Hà Nội	1979	16023008	2/11/2012
39	Kiều Thị L.	Thạch Thất - Hà Nội	1982	17297022	2/11/2012
40	Nguyễn Thủy C.	HB Trung - Hà Nội	1978	14758052	7/11/2012
41	Nguyễn Thanh T.	Cầu Giấy - Hà Nội	1977	8161062	10/11/2012
42	Vũ Thị L.	Từ Sơn - Bắc Ninh	1981	29109004	12/11/2012
43	Nguyễn Thị Thu T.	Long Biên - Hà Nội	1986	10652011	9/11/2012
44	Đỗ Thị Y.	Gia Lâm - Hà Nội	1985	44454002	9/11/2012
45	Nguyễn Thị Thu H.	Từ Sơn - Bắc Ninh	1984	5331061	12/11/2012
46	Nguyễn Ngọc L.	Hoàng Mai - Hà Nội	1982	38960001	13/11/2012
47	Nguyễn Thị Thu H.	Gia Lâm - Hà Nội	1980	25948004	13/11/2012
48	Nguyễn Thị H.	Chương Mỹ - Hà Nội	1979	133631003	13/11/2012
49	Nguyễn Thanh T.	Long Biên - Hà Nội	1980	16452008	13/11/2012
50	Nguyễn Ngọc L.	Đông Đa - Hà Nội	1973	48650002	9/11/2012
51	Đỗ Thu T.	Long Biên - Hà Nội	1988	17509022	15/11/2012
52	Hồ Thị Cam L.	Long Biên - Hà Nội	1980	13060005	16/11/2012
53	Hà Thị Lệ H.	Yên Mỹ - Hưng Yên	1991	37058001	19/11/2012
54	Trịnh Thị V.	Mỹ Hào - Hưng Yên	1984	30745004	19/11/2012
55	Nguyễn Kim Vân A.	HB Trung - Hà Nội	1981	5423061	8/11/2012
56	Tổng Thị Bạch L.	HB Trung - Hà Nội	1975	875027	20/11/2012
57	Nguyễn Thu T.	Đông Anh - Hà Nội	1984	11780026	19/11/2012
58	Đình Thị H.	Văn Giang-Hưng Yên	1989	122145003	22/11/2012
59	Hoàng Thị H.	TX Cao Bằng	1975	133360003	7/11/2012

60	Phạm Thị A.	Long Biên - Hà Nội	1985	30916004	19/11/2012
61	Ngô Minh L.	Thanh Xuân-Hà Nội	1975	52618002	29/11/2012
62	Định Thị L.	Nghĩa H.-Nam Định	1984	134711003	4/12/2012
63	Trương Thị H.	Hậu Lộc-Thanh Hóa	1985	47271002	30/11/2012
64	Ngô Thị C.	Tây Hồ - Hà Nội	1979	7740008	13/11/2012
65	Vũ Thị Bích H.	Ba Vì - Hà Nội	1983	30425001	7/12/2012
66	Phạm Thanh H.	Thanh Trì - Hà Nội	1975	28505004	18/12/2012
67	Nguyễn Thị Y.	Long Biên - Hà Nội	1981	13323008	19/12/2012
68	Nguyễn Thị Ngọc A.	Ba Đình - Hà Nội	1976	49164002	18/12/2012
69	Nguyễn Bích H.	Thường Tín-Hà Nội	1976	135702003	20/12/2012
70	Nguyễn Thị Mai T.	Đống Đa - Hà Nội	1978	13251036	26/12/2012
71	Đỗ Thị X.	Khoái C.- Hưng Yên	1981	26814004	27/12/2012
72	Chữ Thị L.	Thanh Trì - Hà Nội	1981	41744001	20/12/2012
73	Phạm Thị Minh P.	Hoàng Mai - Hà Nội	1986	9167007	4/1/2013
74	Nguyễn Thị C.	Từ Sơn - Bắc Ninh	1986	36747001	11/1/2013
75	Nguyễn Thị L.	Mỹ Đức - Hà Nội	1988	30614004	10/1/2013
76	Nguyễn Thị Anh Đ.	TP Sơn La	1980	136641003	11/1/2013
77	Nguyễn Thùy D.	HB Trung - Hà Nội	1985	30330002	15/1/2013
78	Chu Thị Hải Đ.	Văn Lâm Hưng Yên	1983	44465002	21/1/2013
79	Vũ Thị Bích D.	Từ Liêm - Hà Nội	1977	15515008	22/1/2013
80	Nguyễn Thị C.	Thường Tín-Hà Nội	1979	34746004	30/1/2013
81	Phạm Thị A.	Tây Hồ - Hà Nội	1973	3962012	30/1/2013
82	Trần Thị T.	Hoàn Kiếm - Hà Nội	1975	29066004	1/2/2013
83	Trần Thị M.	Thanh Sơn-Phú Thọ	1982	57291002	5/2/2013
84	Nguyễn Thị T.	Hoàn Kiếm - Hà Nội	1986	9846021	5/2/2013
85	Nguyễn Thị Hồng H.	Đống Đa - Hà Nội	1979	34944004	5/2/2013
86	Đặng Thị N.	Mỹ Hào - Hưng yên	1985	39942001	5/2/2013
87	Tường Thị P.	Cầu Giấy - Hà Nội	1978	9007021	19/2/2013

88	Nguyễn Thị Như H.	Sóc Sơn - Hà Nội	1987	137764003	1/2/2013
89	Nguyễn Thị Hồng N.	Hoàng Mai - Hà Nội	1978	39471052	24/2/2013
90	Bùi Thị Y.	Hoàng Mai - Hà Nội	1984	138788003	8/3/2013
91	Lê Thị Thúy H.	Trần Yên - Yên Bái	1983	36019004	6/3/2013
92	Phạm Thị Thanh H.	Long Biên - Hà Nội	1976	21608008	22/4/2013
93	Vũ Thị H.	Phú Xuyên - Hà Nội	1971	135578003	7/5/2013
94	Nguyễn Thị Thanh H.	Hoàng Mai - Hà Nội	1987	46868001	7/5/2013
95	Nguyễn Huyền T.	Thọ Sơn - Việt Trì	1986	24921005	7/11/2013

**CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**

**TRƯỞNG PHÒNG  
NGHIÊN CỨU KHOA HỌC**

**PGS.TS. Đỗ Trung Quân**

**TS.BS. Đỗ Quan Hà**

## **2. DANH SÁCH THAI PHỤ Ở BỆNH VIỆN NỘI TIẾT TRUNG ƯƠNG**

### **Nhóm đái tháo đường thai nghén**

<b>TT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Địa chỉ</b>	<b>Năm sinh</b>	<b>Mã bệnh án</b>	<b>Ngày chẩn đoán</b>
1	Dương Thị Hương G.	Từ Liêm - Hà Nội	1985	12060673	22/5/2012
2	Nguyễn Thị H.	Hoàng Mai - Hà Nội	1977	12060450	23/5/2012
3	Bùi Mai C.	Ba Đình - Hà Nội	1983	12067670	7/6/2012
4	Nguyễn Thị H.	Yên Mỹ - Hưng Yên	1986	12071274	13/6/2012
5	Nguyễn Thị H.	Thanh Xuân - Hà Nội	1977	12087118	16/7/2012
6	Lương Thị H.	Hoàng Mai - Hà Nội	1987	12132853	11/10/2012
7	Đặng Thị Hương L.	Phúc Thọ - Hà Nội	1976	12141303	24/10/2012
8	Nguyễn Thị C.	Ứng Hòa - Hà Nội	1984	12175803	27/12/2012
9	Bùi Thị Thu H.	Cầu Giấy - Hà Nội	1973	13042420	28/4/2013

**CÁN BỘ HƯỚNG DẪN**

**KT. GIÁM ĐỐC  
PHÓ GIÁM ĐỐC**

**PGS.TS. Đỗ Trung Quân**

**PGS.TS. Trần Ngọc Lương**