

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC**

**TRẦN KHÁNH NGA**

**NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG  
THAI KỲ VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA BỆNH VỚI  
ADIPONECTIN, LEPTIN HUYẾT THANH**

**Ngành: SẢN PHỤ KHOA  
Mã số : 9 72 01 05**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HUẾ - 2023**

Công trình được hoàn thành tại:  
**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ**

Người hướng dẫn khoa học:

**GS. TS. CAO NGỌC THÀNH**

**GS. TS. PHẠM VĂN LÌNH**

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp.....

Vào lúc.....giờ.....ngày.....tháng.....năm 2023

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế
- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế

## MỞ ĐẦU

### 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường thai kỳ là một típ trong phân loại bệnh đái tháo đường. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ thay đổi từ 1 – 14% ở các quốc gia trên thế giới. Có nhiều yếu tố tạo nên sự khác biệt về tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ như chủng tộc, ảnh hưởng xã hội, phương pháp chọn mẫu, chiến lược sàng lọc, tiêu chuẩn chẩn đoán... Năm 2018, Bộ Y tế Việt Nam chính thức khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ bằng nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 75g – 2 giờ. Dịch tễ học đái tháo đường thai kỳ đã được nghiên cứu ở một số tỉnh Đồng bằng sông Cửu Long, tuy nhiên, do trước đó có nhiều hướng dẫn về đái tháo đường thai kỳ nên kết quả rất khác nhau. Như vậy, với tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ mới được Bộ Y tế khuyến cáo, tình hình đái tháo đường thai kỳ tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long sẽ thay đổi như thế nào là một vấn đề đáng quan tâm.

Mặc dù một số cơ chế sinh lý bệnh chính trong đái tháo đường thai kỳ đã được mô tả rộng rãi, nhưng trong vài thập niên gần đây, các adipokines do mô mỡ tiết ra như adiponectin, leptin, resistin, chemerin, omentin... đã cho thấy có liên quan đến các thay đổi chuyển hóa cơ bản đái tháo đường thai kỳ. Trong đó, leptin và adiponectin được nghiên cứu khá nhiều, hứa hẹn là những dấu ấn sinh học tiềm năng liên quan đến đái tháo đường thai kỳ. Các nghiên cứu ghi nhận ở thai phụ đái tháo đường thai kỳ có sự gia tăng nồng độ leptin và giảm nồng độ adiponectin hơn so với thai phụ khỏe mạnh, cho thấy adiponectin và leptin có vai trò trong cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường thai kỳ.

Với mong muốn cung cấp số liệu dịch tễ học về bệnh lý rối loạn chuyển hóa thường gặp ở người phụ nữ mang thai, hơn thế nữa, hiện tại Việt Nam chưa có công trình nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa adiponectin cũng như leptin huyết thanh với nguy cơ đái

tháo đường thai kỳ, do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “**Nghiên cứu tình hình đái tháo đường thai kỳ và mối liên quan của bệnh với adiponectin, leptin huyết thanh**” với các mục tiêu:

1. *Xác định tỷ lệ và một số yếu tố liên quan với đái tháo đường thai kỳ tại Đồng bằng sông Cửu Long.*

2. *Xác định nồng độ và đánh giá mối liên quan của adiponectin, leptin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ.*

## **2. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN**

Việc có thêm nghiên cứu tình hình ĐTĐTK tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long theo tiêu chuẩn được Bộ Y tế khuyến cáo năm 2018 sẽ giúp hoàn thiện bản đồ dịch tễ học về bệnh lý ĐTĐTK tại Việt Nam.

Đây là nghiên cứu mới tại Việt Nam về mối liên quan giữa adiponectin, leptin huyết thanh với nguy cơ ĐTĐTK. Nghiên cứu của chúng tôi góp phần tạo tiền đề cho các nghiên cứu tiếp theo về vai trò của adiponectin và leptin trong dự báo ĐTĐTK.

## **3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án gồm 122 trang: đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 35 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 19 trang, kết quả nghiên cứu 28 trang, bàn luận 35 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 43 bảng, 12 hình, 1 sơ đồ, 9 biểu đồ, 150 tài liệu tham khảo (21 tài liệu tiếng Việt và 129 tài liệu tiếng Anh).

## **Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

### **1.1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ**

#### **1.1.1. Định nghĩa đái tháo đường thai kỳ**

Đái tháo đường thai kỳ là ĐTĐ được chẩn đoán trong ba tháng giữa hoặc ba tháng cuối của thai kỳ và không có bằng chứng về ĐTĐ típ 1, ĐTĐ típ 2 trước đó.

#### **1.1.2. Các yếu tố nguy cơ của đái tháo đường thai kỳ**

Nhiều yếu tố nguy cơ của ĐTĐTK đã được xác định. Những yếu tố được xem là yếu tố nguy cơ cao được công nhận rộng rãi bao

gồm mẹ lớn tuổi, thừa cân hoặc béo phì, chủng tộc, tiền sử ĐTĐTK và tiền sử gia đình thể hệ thứ nhất mắc ĐTĐ típ 2. Các yếu tố nguy cơ trung bình là tiền sử sinh con to, tiền sử sản khoa bất thường: thai chết lưu không rõ nguyên nhân, thai dị tật bẩm sinh, tiền sản giật, sẩy thai, sinh non, hội chứng buồng trứng đa nang, đa thai...

### **1.1.3. Bệnh sinh của đái tháo đường thai kỳ**

#### *1.1.3.1. Cơ chế điều hòa glucose trong thai kỳ bình thường*

Trong thai kỳ bình thường, sự thay đổi chuyển hóa carbohydrate ở thai phụ biểu hiện với 3 đặc điểm lớn là: giảm nhạy cảm với insulin, tăng nồng độ insulin huyết thanh và nồng độ glucose huyết thanh thấp khi đói dễ xảy ra.

#### *1.1.3.2. Sinh lý bệnh của đái tháo đường thai kỳ*

Có vẻ như các yếu tố di truyền, biểu sinh và môi trường đều góp phần vào sự hình thành ĐTĐTK, đồng thời các cơ chế có liên quan này khá phức tạp và tiến triển trong một khoảng thời gian không hề ngắn. Trong nhiều yếu tố thì tình trạng suy giảm chức năng tế bào beta tuyến tụy trên nền đề kháng insulin mạn tính trong suốt quá trình mang thai là chính yếu nhất. Thêm vào đó, một số cơ quan và hệ thống bị ảnh hưởng hoặc tham gia vào cơ chế sinh bệnh học của ĐTĐTK, bao gồm: não, mô mỡ, gan, cơ và nhau thai...

### **1.1.4. Tầm soát và chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ**

Tại Việt Nam, từ năm 2018, Bộ Y tế khuyến cáo sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK một bước của IADPSG đề xuất, được đồng thuận bởi WHO 2013 và ADA 2011, đó là thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 75g – 2 giờ và chẩn đoán ĐTĐTK khi có ít nhất 1 trong 3 kết quả bằng hoặc lớn hơn giá trị ngưỡng như sau:

- Đường huyết đói  $\geq 92$  mg/dL (5,1 mmol/L)
- Đường huyết sau ăn 1 giờ  $\geq 180$  mg/dL (10,0 mmol/L)
- Đường huyết sau ăn 2 giờ  $\geq 153$  mg/dL (8,5 mmol/L).

### 1.1.5. Hậu quả của đái tháo đường thai kỳ

Đái tháo đường thai kỳ gây nhiều hậu quả sức khỏe ngắn hạn và lâu dài cho cả mẹ và trẻ sơ sinh.

## 1.2. ADIPONECTIN VÀ LEPTIN

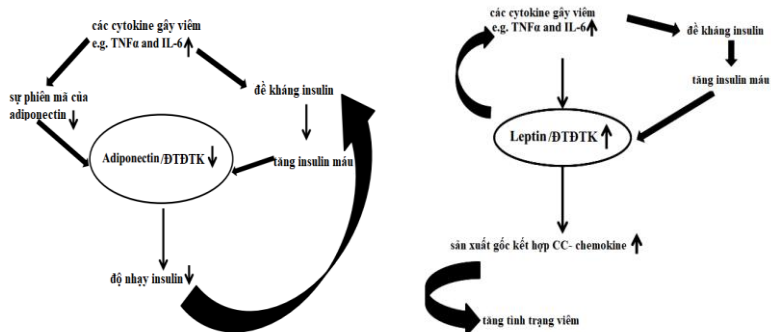
### 1.2.1. Hormon adiponectin

Adiponectin là một polypeptide có 244 acid amin, chủ yếu được sinh ra từ tế bào mỡ trắng, có trọng lượng phân tử khoảng 28 kDa. Có 3 dạng đồng phân: trimer, hexamer và multimer. Có hai thụ thể là adipoR1 và adipoR2, đây là các protein màng tích hợp bao gồm bảy vùng với đầu C bên ngoài màng tế bào và đầu N bên trong trong tế bào.

### 1.2.2. Hormon leptin

Leptin là một polypeptid có trọng lượng phân tử 16 kDa, chứa 167 acid amin với đầu tận gồm chuỗi tín hiệu 21 acid amin được xem như phần chức năng của phân tử leptin. Có 5 thụ thể leptin là: ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe. Các thụ thể đều hiện diện ở não, tuy nhiên, vùng dưới đồi lại là vị trí tác động chính của leptin trên điều hòa năng lượng.

### 1.2.3. Vai trò của adiponectin, leptin trong đái tháo đường thai kỳ



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

### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Thai phụ đến khám thai tại Khoa Khám bệnh của 4 Bệnh viện Phụ Sản thuộc các tỉnh thuộc khu vực Đồng bằng sông Cửu Long là Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, Bệnh viện Sản Nhi An Giang, Bệnh viện Chuyên khoa Sản Nhi Sóc Trăng và Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau trong thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 06/2017 đến tháng 06/2022.

#### **2.1.1. Tiêu chuẩn chọn mẫu**

**Mục tiêu 1:** đơn thai, tuổi thai từ 24 – 28 tuần được tính từ ngày đầu của kỳ kinh cuối hoặc siêu âm 3 tháng đầu thai kỳ, đồng ý tham gia nghiên cứu.

**Mục tiêu 2:** Thai phụ khám tại Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ có kết quả OGTT 75g, được chia làm hai nhóm:

- Nhóm bệnh: thai phụ được chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ.
- Nhóm chứng: thai phụ không có đái tháo đường thai kỳ.

#### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

Không có khả năng thực hiện OGTT, không thể lấy đủ 3 mẫu máu xét nghiệm.

Thụ thai do kích thích rụng trứng hoặc thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm.

Đã được chẩn đoán đái tháo đường trước mang thai hoặc chẩn đoán đái tháo đường từ nơi khác chuyển đến.

Đã được chẩn đoán là đang mắc các bệnh có khả năng ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose hoặc đang sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose

Đang mắc các bệnh lý ác tính, bệnh lý nội khoa nặng, bệnh tim mạch, bệnh tâm thần.

### **2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

#### **2.2.1. Thiết kế nghiên cứu**

Mục tiêu 1: Nghiên cứu cắt ngang

Mục tiêu 2: Nghiên cứu bệnh – chứng

### **2.2.2. Cỡ mẫu**

**Mục tiêu 1:** sử dụng công thức ước tính cho một tỷ lệ trong quần thể, với  $\alpha = 0,01$ , sai số tuyệt đối  $d = 0,02$ , hiệu lực thiết kế là 1,5 lần, cỡ mẫu tính được là 1712.

**Mục tiêu 2:** sử dụng công thức so sánh hai trung bình, với  $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,2$ , cỡ mẫu tính được là  $n \geq 56$  cho mỗi nhóm.

### **2.2.3. Cách tiến hành nghiên cứu**

Chọn địa phương: Thành phố Cần Thơ là nơi thực hiện chính của nghiên cứu này, chúng tôi sẽ chọn 3 tỉnh trong 6 tỉnh còn lại có Bệnh viện chuyên khoa phụ sản. Bằng cách bốc thăm ngẫu nhiên, chúng tôi chọn được 3 tỉnh là An Giang, Sóc Trăng và Cà Mau với các bệnh viện tương ứng là Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, Bệnh viện Sản Nhi An Giang, Bệnh viện Chuyên khoa Sản Nhi Sóc Trăng và Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau.

Tại các bệnh viện: Phân chia thời gian lấy mẫu tại 4 địa điểm như sau: trong 1 tháng, tại mỗi bệnh viện, chúng tôi sẽ chọn mẫu theo tiêu chuẩn chọn mẫu toàn bộ trong 1 tuần theo thứ tự cố định: tuần thứ 1 là An Giang, tuần thứ 2 là Sóc Trăng, tuần thứ 3 là Cà Mau, tuần thứ 4 là Cần Thơ. Tổng thời gian lấy mẫu dự kiến là 15 – 18 tháng. Thực tế, tổng cộng chúng tôi ghi nhận được 1727 trường hợp thai phụ tham gia nghiên cứu. Trong đó, Bệnh viện Sản Nhi An Giang: 412 thai phụ, Bệnh viện Chuyên khoa Sản Nhi Sóc Trăng: 433 thai phụ, Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau: 420 thai phụ, Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ: 462 thai phụ.

Tất cả các thai phụ thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu đều được chọn vào mẫu nghiên cứu.

Phòng vấn theo bộ câu hỏi được thiết kế sẵn và thăm khám bao gồm cân nặng, đo chiều cao, đo huyết áp ... để thu thập các thông tin nghiên cứu.

Tiến hành nghiệm pháp chẩn đoán: OGTT 75g – 2 giờ theo đúng tiêu chuẩn và hướng dẫn của Bộ Y tế.



### Ghi nhận kết quả OGTT

Tại Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, sau khi có kết quả của OGTT 75g - 2 giờ, chúng tôi thu thập mẫu nghiên cứu cho mục tiêu 2 như sau:

+ Nhóm bệnh: chọn thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK theo tiêu chuẩn chọn mẫu toàn bộ cho đến khi đủ số lượng mẫu đã tính.

+ Nhóm chứng: được chọn theo tiêu chuẩn chọn mẫu kế tiếp, là thai phụ có kết quả OGTT âm tính kế tiếp ngay sau đó (trong cùng một ngày hoặc ngày hôm sau).

Thực tế, chúng tôi thu thập được 68 trường hợp ĐTĐTK và 68 trường hợp không ĐTĐTK tham gia thực hiện xét nghiệm adiponectin và leptin.

#### 2.2.4. Biến số nghiên cứu

Các biến số nghiên cứu được định nghĩa và liệt kê chi tiết.

#### 2.2.5. Kiểm soát sai số

Xác định các sai số có thể xảy ra và có các phương pháp hạn chế sai số.

#### 2.2.6. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu được nhập theo phần mềm EpiData và xử lý theo chương trình Stata 16.0.

- Kiểm định có ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ .
- Biến định tính: khi phân tích mối liên quan của các yếu tố, sử dụng phép kiểm Chi bình phương hoặc phép kiểm chính xác Fisher. Sau phân tích đơn biến, các yếu tố có liên quan có  $p < 0,2$  sẽ đưa vào mô hình hồi quy logistic đa biến.
- Biến định lượng: So sánh sự khác biệt giữa 2 trung bình bằng phép kiểm phương sai. Nếu phương sai đồng nhất, phân tích mối liên quan bằng phép kiểm Student test. Đối với trường hợp phân phối không chuẩn, phân tích yếu tố liên quan theo phép kiểm phi tham số là kiểm định Mann-Whiney U khi phân tích ở 2 nhóm độc lập và khi cần kiểm định cho nhiều nhóm độc lập sẽ dùng phép kiểm định Kruskal-Wallis.

### 2.2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu này được thông qua Hội đồng xét duyệt đề cương, được Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học trường Đại học Y – Dược, Đại học Huế chấp thuận cho thực hiện nghiên cứu vào ngày 20/04/2016.

## Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. TỶ LỆ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Nghiên cứu tiến hành trên 1727 thai phụ đến khám tại Khoa Khám của các bệnh viện: Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, Bệnh viện Sản Nhi An Giang, Bệnh viện Chuyên khoa Sản Nhi Sóc Trăng, Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau. Kết quả thu được như sau:

#### 3.1.1. Đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

#### 3.1.2. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ

##### 3.1.2.1. Tỷ lệ đái tháo đường trong mẫu nghiên cứu

Trong 1727 thai phụ thực hiện OGTT có 296 thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK, chiếm tỷ lệ 17,1% (KTC95% 16,2–18,0).

**Bảng 3.5. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ của từng tỉnh**

Tỉnh	n	ĐTĐTK	Tỷ lệ
Cần Thơ	462	71	15,4
An Giang	413	72	17,5
Sóc Trăng	432	73	16,9
Cà Mau	420	80	19,0

##### 3.1.2.2. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ theo số giá trị đường huyết bất thường

**Bảng 3.6. Tỷ lệ ĐTĐTK theo số giá trị đường huyết bất thường**

Số giá trị DH bất thường	Số thai phụ ĐTĐTK (n=296)	Tỷ lệ (%)
1	163	55,1
2	82	27,7
3	51	17,2

## 3.1.2.3. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ theo thời điểm xét nghiệm

**Bảng 3.7. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ theo thời điểm xét nghiệm**

Thời điểm ĐH bất thường	Số thai phụ ĐĐTĐK (n=296)	Tỷ lệ (%)
<b>G<sub>0</sub></b>	65	22,0
<b>G<sub>1</sub></b>	30	10,1
<b>G<sub>2</sub></b>	68	23,0
<b>G<sub>0</sub> + G<sub>1</sub></b>	10	3,4
<b>G<sub>0</sub> + G<sub>2</sub></b>	11	3,7
<b>G<sub>1</sub> + G<sub>2</sub></b>	61	20,6
<b>G<sub>0</sub> + G<sub>1</sub> + G<sub>2</sub></b>	51	17,2

## 3.1.3. Các yếu tố liên quan với đái tháo đường thai kỳ

**Bảng 3.20. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan của đái tháo đường thai kỳ**

Yếu tố liên quan		Phân tích đơn biến		Phân tích hồi quy logistic đa biến	
		p	OR (KTC95%)	p	OR (KTC95%)
<b>Tuổi mẹ</b>	<25	<0,001	1	<b>0,006</b>	1
	≥ 25		2,22(1,56-3,16)		<b>1,72(1,17-2,55)</b>
<b>Dân tộc</b>	Khác	0,027	1	<b>0,031</b>	1
	Kinh		1,79(1,07-3,02)		<b>1,81(1,06-3,11)</b>
<b>Nơi cư trú</b>	Nông thôn	0,025	1	<b>0,039</b>	1
	Thành thị		1,34(1,04-1,74)		<b>1,34(1,02-1,77)</b>
<b>Trình độ học vấn</b>	≥THPT	0,018	1	<b>0,007</b>	1
	<THPT		1,36(1,05-1,76)		<b>1,46(1,11-1,93)</b>
<b>Tiền sử gia đình ĐTD</b>	Không	<0,001	1	<b>0,011</b>	1
	Có		2,42(1,70-3,46)		<b>1,68(1,13-2,50)</b>
<b>Tiền sử gia đình THA</b>	Không	<0,001	1	0,243	1
	Có		1,67(1,24-2,24)		1,22(0,87-1,70)
<b>BMI</b>	<25	<0,001	1	<b>&lt;0,001</b>	1
	≥ 25		3,39(2,45-4,70)		<b>2,79(1,98-3,93)</b>

<b>Tăng cân</b>	<12 kg	0,184	1	<b>0,043</b>	1
	≥12 kg		1,29(0,89-1,87)		<b>1,50(1,01-2,23)</b>
<b>Mang thai</b>	Con sơ	<0,001	1	0,903	1
	Con ẵ		1,58(1,22-2,05)		0,98(0,73-1,33)
<b>Tiền sử sảy thai</b>	Không	<0,001	1	<b>0,049</b>	1
	Có		1,67(1,25-2,23)		<b>1,36(1,00-1,85)</b>
<b>Sinh con to</b>	<4000g	<0,001	1	<b>&lt;0,001</b>	1
	≥ 4000g		5,39 (2,86-10,14)		<b>4,08(2,03-8,18)</b>
<b>Tiền sử ĐTĐTK</b>	Không	<0,001	1	<b>0,019</b>	1
	Có		14,9(3,97-56,11)		<b>5,66(1,33-24,09)</b>
<b>Tiền sử THATK</b>	Không	<0,001	1	0,172	1
	Có		3,24(1,59-6,61)		1,72(0,79-3,77)

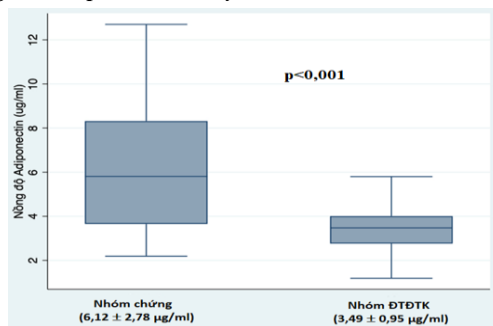
### 3.2. NỒNG ĐỘ VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA ADIPONECTIN, LEPTIN VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Tại Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, chúng tôi thu thập được 68 trường hợp ĐTĐTK và 68 trường hợp không ĐTĐTK tham gia thực hiện xét nghiệm adiponectin và leptin.

#### 3.2.1. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

#### 3.2.2. Nồng độ và mối liên quan của adiponectin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ

##### 3.2.2.1. Nồng độ adiponectin huyết thanh



**Biểu đồ 3.4. Nồng độ adiponectin huyết thanh ở 2 nhóm nghiên cứu**

3.2.2.3. Giảm nồng độ adiponectin huyết thanh và nguy cơ đái tháo đường thai kỳ

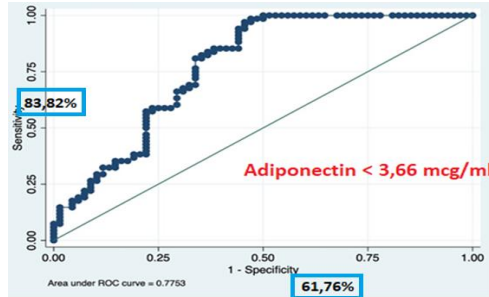
Giảm adiponectin là khi nồng độ adiponectin < 3,66  $\mu\text{g/ml}$ .

**Bảng 3.27. Mối liên quan giữa giảm adiponectin và ĐTĐTK**

<b>Giảm adiponectin</b>	<b>Nhóm bệnh (n=68)(%)</b>	<b>Nhóm chứng (n=68)(%)</b>	<b>OR (KTC95%)</b>	<b>p</b>
Không	28 (35,44)	51 (64,56)	<b>4,29</b> <b>(1,96-9,36)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Có	40 (70,18)	17 (29,82)		

**Bảng 3.28. Nguy cơ ĐTĐTK theo adiponectin và BMI**

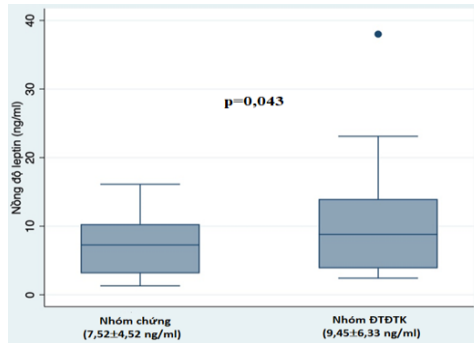
<b>Nồng độ Adiponectin (<math>\mu\text{g/ml}</math>)</b>	<b>BMI</b>	<b>Nhóm bệnh (n=68)(%)</b>	<b>Nhóm chứng (n=68)(%)</b>	<b>OR (KTC95%)</b>	<b>p</b>
$\geq 3,66$	< 25	19 (29,69)	45 (70,31)	1	
< 3,66	< 25	25 (64,10)	14 (35,90)	<b>4,23</b> <b>(1,71-10,43)</b>	<b>&lt;0,001</b>
$\geq 3,66$	$\geq 25$	9 (60,00)	6 (40,00)	<b>3,55</b> <b>(1,06-11,90)</b>	<b>0,028</b>
< 3,66	$\geq 25$	15 (83,33)	3 (16,67)	<b>11,84</b> <b>(2,58-54,27)</b>	<b>&lt;0,001</b>



**Biểu đồ 3.7. Đường cong ROC của adiponectin**

### 3.2.3. Nồng độ và mối liên quan của leptin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ

#### 3.2.3.1. Nồng độ leptin huyết thanh



**Biểu đồ 3.8. Nồng độ leptin huyết thanh ở 2 nhóm nghiên cứu**

#### 3.2.3.3. Tăng nồng độ leptin huyết thanh và nguy cơ đái tháo đường thai kỳ

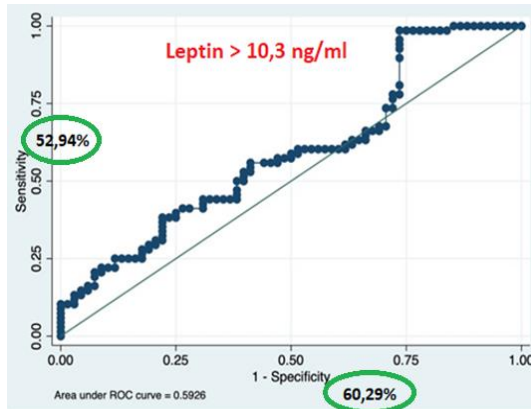
Tăng leptin là khi nồng độ leptin  $\geq 10,3$  ng/ml.

**Bảng 3.34. Mối liên quan giữa tăng leptin và ĐTĐTK**

Tăng leptin	Nhóm bệnh (n=68)(%)	Nhóm chứng (n=68)(%)	OR (KTC95%)	P
Không	41 (44,57)	51 (55,43)	1,97 (0,94-4,16)	0,068
Có	27 (61,36)	17 (38,64)		

**Bảng 3.35. Nguy cơ ĐTĐTK theo leptin và BMI**

<b>Nồng độ leptin (ng/ml)</b>	<b>BMI</b>	<b>Nhóm bệnh (n=68)(%)</b>	<b>Nhóm chứng (n=68)(%)</b>	<b>OR (KTC95%)</b>	<b>p</b>
< 10,3	< 25	25 (35,21)	46 (64,79)	1	
≥ 10,3	< 25	19 (59,38)	13 (40,62)	<b>2,69 (1,11-6,51)</b>	<b>0,022</b>
< 10,3	≥ 25	16 (76,19)	5 (23,81)	<b>5,89 (1,78-19,47)</b>	<b>0,001</b>
≥ 10,3	≥ 25	8 (66,67)	4 (33,33)	<b>3,68 (1,07-14,02)</b>	<b>0,041</b>

**Biểu đồ 3.10. Đường cong ROC của leptin**

## Chương 4: BÀN LUẬN

### 4.1. TỶ LỆ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi là 17,1% (KTC95% 16,2 - 18,0). Tỷ lệ này có sự tương đồng cũng như có sự khác biệt khi so sánh với kết quả các nghiên cứu về ĐTĐTK trong và ngoài nước. Tại Việt Nam, tỷ lệ ĐTĐTK trong nghiên cứu của các tác giả rất khác nhau, thay đổi trong khoảng từ 6% đến 40%. Chiến lược sàng lọc, các tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK là yếu tố quan trọng đưa đến tỷ lệ mắc ĐTĐTK khác nhau giữa các nghiên cứu. Một điều không thể phủ nhận là sau khi tiêu chí chẩn đoán của IADPSG được khuyến nghị và được chấp nhận áp dụng rộng rãi thì tỷ lệ ĐTĐTK trên toàn cầu tăng đáng kể, chênh lệch khoảng 7,6%.

Nghiên cứu tiến hành tại 4 bệnh viện sản nhi của khu vực đồng bằng sông Cửu Long là Cần Thơ, An Giang, Sóc Trăng, Cà Mau, kết quả ghi nhận tỷ lệ ĐTĐTK thấp nhất là ở Cần Thơ với tỷ lệ 15,4%, hai tỉnh An Giang và Sóc Trăng có tỷ lệ ĐTĐTK tương đương nhau lần lượt là 17,5% và 16,9%, cao nhất là Cà Mau với tỷ lệ là 19%. Đồng bằng sông Cửu Long là vùng đất quan trọng đối với Nam Bộ và cả nước trong phát triển kinh tế, hợp tác đầu tư và giao thương với các nước trong khu vực và thế giới. Có thể thấy sự gia tăng về chất lượng cuộc sống, nhu cầu vận động ít, tuổi kết hôn có khuynh hướng ngày càng cao hơn nên tuổi mang thai cũng muộn hơn đã kéo theo sự gia tăng số lượng thai phụ đái tháo đường. Nghiên cứu đã phản ánh phần nào tần suất ĐTĐTK đang có chiều hướng ngày càng tăng, nhất là nước ta nằm trong vùng Đông Nam Á là khu vực được dự đoán gia tăng bệnh lý ĐTĐ nói chung và ĐTĐTK nói riêng.

Nghiên cứu cũng phân tích tỷ lệ ĐTĐTK theo số lượng mẫu máu có kết quả cao hơn ngưỡng giá trị chẩn đoán. Kết quả cho thấy cùng một nghiệm pháp dung nạp đường 75g – 2 giờ với tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK chỉ cần một giá trị đường huyết bất thường sẽ cho



tỷ lệ ĐTĐTK cao hơn gần gấp đôi so với tiêu chuẩn trước đây là phải có ít nhất hai giá trị đường huyết bất thường mới được chẩn đoán ĐTĐTK. Đây cũng là lý do vì sao tỷ lệ ĐTĐTK trong các nghiên cứu theo tiêu chuẩn “mới” cao hơn hẳn so với các nghiên cứu dựa theo tiêu chuẩn “cũ”.

Ngoài đánh giá tỷ lệ ĐTĐTK theo số lượng mẫu đường huyết bất thường, nghiên cứu của chúng tôi cũng xác định tỷ lệ ĐTĐTK theo thời điểm xét nghiệm được đường huyết bất thường: lúc đói, 1 giờ và 2 giờ sau khi uống 75g glucose. Kết quả nghiên cứu cho thấy nếu chỉ dùng một chỉ số đường huyết đói  $G_0$  để chẩn đoán ĐTĐTK có thể bỏ sót khá nhiều trường hợp bị ĐTĐTK, khoảng 30,7% trường hợp. Bên cạnh đó, trong nỗ lực làm đơn giản hóa tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK, năm 1999, WHO lần đầu công nhận và áp dụng OGTT 75g cho thai phụ và để chẩn đoán ĐTĐTK chỉ cần có 1 giá trị bất thường khi xét nghiệm đường huyết ở hai thời điểm là lúc đói và sau uống glucose 2 giờ. Với 296 trường hợp ĐTĐTK được chẩn đoán trong nghiên cứu của chúng tôi, có 10,1% thai phụ có duy nhất 1 kết quả  $G_1$  bất thường. Như vậy, nếu thực hiện OGTT nhưng chỉ xét nghiệm  $G_0$  và  $G_2$  có thể bỏ sót khoảng 10% trường hợp ĐTĐTK.

## **4.2. CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ**

Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy các yếu tố có liên quan đến ĐTĐTK là:

### **4.2.1. Tuổi mẹ**

Kết quả cho thấy tỷ lệ ĐTĐTK gia tăng theo tuổi mẹ, tuổi mẹ càng cao thì nguy cơ ĐTĐTK càng tăng. Hiện nay, xu hướng mang thai của người Việt Nam ngày càng lớn tuổi nên chúng tôi cũng khuyến cáo tránh bỏ sót sàng lọc ĐTĐTK cho các thai phụ  $\geq 25$  tuổi.

### **4.2.2. Mối liên quan giữa đặc điểm dân số - xã hội với đái tháo đường thai kỳ**

*Nơi cư trú:* Nguy cơ ĐTĐTK của nhóm thai phụ ở thành thị cao gấp 1,34 lần với  $OR=1,34$  (KTC95% 1,02–1,77),  $p=0,039$ . Theo sự phát triển của

xã hội, cuộc sống ngày càng được nâng cao thì mức chênh lệch giữa thành thị và nông thôn ngày càng thu hẹp, tuy nhiên nhìn chung, thu nhập của người ở thành thị vẫn cao hơn so với ở nông thôn, do đó, thói quen sinh hoạt và kết cấu bữa ăn sẽ có nhiều nguy cơ mắc bệnh hơn.

**Trình độ học vấn:** So với nhóm thai phụ có trình độ trung học phổ thông trở lên, nhóm thai phụ có trình độ trung học phổ thông trở xuống tăng nguy cơ 1,46 lần (OR=1,46 (KTC95% 1,11–1,93)) với  $p=0,007$ . Lý giải có mối liên quan này có thể là do các thai phụ có trình độ học vấn thấp ít có cơ hội tiếp cận thông tin nên hiểu biết ít hơn về nguy cơ bệnh tật cũng như việc tự tìm hiểu để chăm sóc các vấn đề sức khỏe của bản thân.

**Dân tộc:** Vùng Đồng bằng sông Cửu Long có 4 cộng đồng dân tộc sinh sống là Kinh, Chăm, Khmer và Hoa, trong đó người Kinh chiếm đa số. Kết quả ghi nhận những thai phụ dân tộc Kinh sẽ tăng nguy cơ ĐTĐTK lên 1,81 lần so với thai phụ dân tộc khác với OR=1,81 (KTC95% 1,06–3,11),  $p=0,031$ . Lý giải mối liên quan này có thể là do các dân tộc khác nhau sẽ có thói quen ăn uống hoặc thói quen sinh hoạt, vận động khác nhau.

#### 4.2.3. Tiền sử gia đình

**Tiền sử gia đình bị đái tháo đường:** Tiền sử gia đình trực hệ bị ĐTĐ vốn được xem là yếu tố nguy cơ kinh điển của ĐTĐTK, nhiều nghiên cứu thăm dò cha mẹ của người ĐTĐTK cho thấy tỷ lệ bị rối loạn dung nạp glucose hoặc có ĐTĐ típ 2 là khá lớn. Điều này gợi ý rằng khả năng yếu tố di truyền trên nhiều gen hoặc ảnh hưởng của môi trường tới ĐTĐTK nhiều hơn là di truyền trên nhiễm sắc thể trội.

#### 4.2.4. Tiền sử mang thai

**Tiền sử sảy thai:** Nguy cơ ĐTĐTK của nhóm thai phụ có tiền sử sảy thai cao gấp 1,36 lần so với nhóm thai phụ không có tiền sử sảy thai với OR=1,36 (KTC95% 1,00–1,85),  $p=0,049$ . Lý giải nguyên nhân có thể liên quan đến trình độ học vấn, tình trạng kinh tế gia đình và chăm sóc sức khỏe trước khi mang thai và trước khi sinh không đầy đủ.

#### 4.2.5. Tiền sử thai kỳ trước

**Tiền sử sinh con to:** Nhóm thai phụ có tiền sử sinh con  $\geq 4000\text{g}$  sẽ có nguy cơ ĐĐTĐTK cao hơn nhóm thai phụ không có tiền sử sinh con  $\geq 4000\text{g}$  là 4,08 lần với  $\text{OR}=4,08$  ( $\text{KTC95\% } 2,03-8,18$ ),  $p<0,001$ . Sinh con to vừa là hậu quả của ĐĐTĐTK vừa là yếu tố nguy cơ cho mẹ trong những lần mang thai sau.

**Tiền sử đái tháo đường thai kỳ:** Thai phụ có tiền căn ĐĐTĐTK sẽ tăng nguy cơ lên 5,66 lần so với thai phụ không có tiền căn ĐĐTĐTK với  $\text{OR}=5,66$  ( $\text{KTC95\% } 1,33-24,09$ ),  $p=0,019$ . Đây là yếu tố có liên quan mạnh nhất với ĐĐTĐTK và là một trong những yếu tố nằm trong nhóm nguy cơ cao cần được tầm soát sớm.

#### 4.2.6. Chỉ số khối cơ thể (BMI) và mức độ tăng cân

**Béo phì trước khi mang thai:** Thai phụ béo phì khi mang thai có những thay đổi nội tiết, tình trạng kháng insulin dễ đưa đến ĐĐTĐTK. Người Châu Á thường có chỉ số BMI thấp hơn các chủng tộc khác nhưng rất dễ bị tích lũy mỡ nội tạng và béo bụng là những yếu tố thuận lợi cho suy giảm chức năng tế bào beta tuyến tụy và tình trạng đề kháng insulin. Kết quả cho thấy  $\text{BMI} \geq 25$  làm tăng nguy cơ ĐĐTĐTK gấp 2,79 lần với  $\text{OR}= 2,79$  ( $\text{KTC95\% } 1,98-3,93$ ) với  $p<0,001$ .

**Mức độ tăng cân của thai phụ:** Khi phân tích đơn biến, sự khác biệt tỷ lệ ĐĐTĐTK ở 2 nhóm thai phụ có mức tăng cân khác nhau là chưa có ý nghĩa thống kê với  $p=0,184$ . Tuy nhiên, phân tích hồi quy đa biến, kết quả cho thấy thai phụ tăng cân  $\geq 12$  kg tăng nguy cơ ĐĐTĐTK gấp 1,5 lần so với thai phụ tăng cân  $< 12$  kg với  $\text{OR}=1,50$  ( $\text{KTC95\% } 1,01-2,23$ ),  $p=0,043$ . Như vậy, quản lý cân nặng trước khi mang thai và kiểm soát tăng cân hợp lý trong quá trình mang thai có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa ĐĐTĐTK.

### 4.3. NỒNG ĐỘ VÀ MỐI LIÊN QUAN CỦA ADIPONECTIN, LEPTIN VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

#### 4.3.1. Adiponectin và đái tháo đường thai kỳ

##### *Nồng độ adiponectin*

Nồng độ adiponectin huyết thanh của nhóm thai phụ ĐĐTĐTK là  $3,49 \pm 0,95$   $\mu\text{g/ml}$ , thấp hơn nhóm chứng ( $6,12 \pm 2,78$   $\mu\text{g/ml}$ ) có ý

ngừa thống kê. Tại Việt Nam, có rất ít nghiên cứu về nồng độ adiponectin huyết thanh của phụ nữ mang thai bình thường và thai phụ ĐTĐTK. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hương thực hiện năm 2014 tại Hà Nội với 40 thai phụ ĐTĐTK và 40 thai phụ bình thường.

Đa số kết quả nghiên cứu nước ngoài cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ adiponectin huyết thanh của hai nhóm ĐTĐTK và không ĐTĐTK, nhưng nồng độ adiponectin huyết thanh trung bình của các tác giả Ấn Độ khá cao so với nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu khác. Nghiên cứu của tác giả Chen năm 2012 cho thấy thai phụ Mỹ gốc Phi có nồng độ adiponectin thấp hơn so với người gốc Tây Á, Ấn Độ và người Mỹ La tinh. Như vậy, sự chênh lệch giữa các nghiên cứu có thể là do sự khác biệt về chủng tộc cũng có thể là do yếu tố môi trường tác động đến mức adiponectin và cần có những nghiên cứu thêm về vấn đề này.

#### ***Giảm nồng độ adiponectin huyết thanh và nguy cơ ĐTĐTK***

Chưa có ngưỡng chính xác định nghĩa giảm adiponectin huyết thanh. Có thể thấy ngưỡng giá trị được xác định là giảm adiponectin tùy thuộc vào nồng độ adiponectin huyết thanh trung bình trong các nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, giảm adiponectin huyết thanh là khi nồng độ adiponectin nhỏ hơn tứ phân vị nhỏ nhất của nhóm chứng ( $<3,66 \mu\text{g/ml}$ ). Theo đó, tỷ lệ thai phụ ĐTĐTK có giảm nồng độ adiponectin huyết thanh là 58,82% (40/68 thai phụ). Nhóm thai phụ có giảm nồng độ adiponectin huyết thanh có nguy cơ ĐTĐTK cao hơn so với nhóm thai phụ không có giảm nồng độ adiponectin huyết thanh (OR=4,29, KTC95% 1,96–9,36) với  $p<0,001$ .

Kết hợp tình trạng giảm nồng độ adiponectin huyết thanh với BMI để đánh giá nguy cơ ĐTĐTK, nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng so với thai phụ không thừa cân, béo phì và không có tình trạng giảm adiponectin thì các tình trạng khác đều tăng nguy cơ ĐTĐTK, cụ thể thai phụ không thừa cân, béo phì nhưng có tình trạng giảm adiponectin sẽ tăng nguy cơ 4,23 lần (KTC95% 1,71–

10,43), thai phụ thừa cân, béo phì nhưng không có tình trạng giảm adiponectin thì tăng nguy cơ 3,55 lần (KTC95% 1,06–11,90), thai phụ vừa thừa cân, béo phì vừa có tình trạng giảm adiponectin thì nguy cơ ĐTĐTK tăng 11,84 lần (KTC95% 2,58–54,27).

### ***Giá trị của adiponectin trong chẩn đoán ĐTĐTK***

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng giá trị dự báo khả năng ĐTĐTK khi nồng độ adiponectin < 3,66  $\mu\text{g/ml}$  là độ nhạy 83,82%, độ đặc hiệu 61,76% với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,78. Chưa có nghiên cứu nào đưa ra chính xác ngưỡng giá trị của nồng độ adiponectin để dự đoán hoặc chẩn đoán ĐTĐTK. Thời điểm lấy máu để xét nghiệm adiponectin trong các nghiên cứu cũng trải dài từ ba tháng đầu đến ba tháng giữa thai kỳ. Do đó, cho đến hiện tại, tình trạng giảm adiponectin huyết thanh có thể coi là một yếu tố nguy cơ độc lập của ĐTĐTK dù rằng sinh lý bệnh của tình trạng giảm adiponectin trong đái tháo đường típ 2 và ĐTĐTK vẫn chưa được biết rõ. Các nhà nghiên cứu cho rằng tác dụng nhạy cảm với insulin của adiponectin có thể là kết quả của bốn cơ chế khác nhau: 1) tăng quá trình oxy hóa lipid; 2) cải thiện trực tiếp tín hiệu insulin tại mức độ thụ thể / sau thụ thể; 3) ức chế tạo gluconeogenesis, và 4) ức chế tín hiệu TNF- $\alpha$  trong mô mỡ.

### **4.3.2. Leptin và đái tháo đường thai kỳ**

#### ***Nồng độ leptin***

Tại Việt Nam, nghiên cứu về nồng độ leptin chủ yếu trên bệnh nhân ĐTĐ hoặc tiền ĐTĐ, chưa có công trình nào được công bố về nồng độ leptin trong máu của thai phụ bình thường và ĐTĐTK. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm thai phụ ĐTĐTK là  $9,45 \pm 6,33$  ng/ml, ở nhóm thai phụ bình thường là  $7,52 \pm 4,52$  ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,043$ . Hầu hết các nghiên cứu đều ghi nhận có mối liên quan giữa nồng độ leptin huyết thanh và ĐTĐTK. Kết quả nồng độ leptin trong các nghiên cứu phân bố khá rộng, từ 7 – 8 ng/ml đến 80 – 90 ng/ml,

có thể là do yếu tố chủng tộc cũng như thời điểm xét nghiệm không giống nhau, sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK theo những khuyến cáo khác nhau, ngoài ra, có thể do mối tương quan của leptin với mô mỡ cũng như có những yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ leptin như căng thẳng, thiếu ngủ hoặc tập thể dục....

### ***Tăng nồng độ leptin huyết thanh và nguy cơ ĐTĐTK***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm thai phụ có nồng độ leptin huyết thanh  $\geq 10,3$  ng/ml và  $< 10,3$  ng/ml với OR=1,97 (KTC95% 0,94–4,16),  $p=0,068$ . Có thể là cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn, nồng độ leptin được đo ở thời điểm tuổi thai khác hơn so với các nghiên cứu.

Kết quả cũng ghi nhận thai phụ có BMI  $< 25$  và nồng độ leptin  $\geq 10,3$  ng/ml tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=2,69 (KTC95% 1,11–6,51), thai phụ có BMI  $\geq 25$  và nồng độ leptin  $< 10,3$  ng/ml tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=5,89 (KTC95% 1,78–19,47), thai phụ có BMI  $\geq 25$  và nồng độ leptin  $\geq 10,3$  ng/ml tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=3,68 (KTC95% 1,07–14,02).

### ***Giá trị của leptin trong chẩn đoán ĐTĐTK***

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị dự báo khả năng ĐTĐTK khi nồng độ leptin huyết thanh  $\geq 10,3$  ng/ml có độ nhạy chỉ 52,94% và độ đặc hiệu là 60,29% với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,59. Tóm lại, có thể thấy có nhiều điểm cắt của nồng độ leptin được chọn lựa để làm ngưỡng chẩn đoán và giá trị của điểm cắt càng cao thì độ nhạy và độ đặc hiệu cũng thay đổi tốt hơn. Tương tự như adiponectin, cần có thêm những nghiên cứu tiền cứu thực hiện để tìm khoảng tham chiếu nồng độ leptin cụ thể cho từng tam cá nguyệt của thai kỳ và cần xác định ngưỡng giá trị cụ thể có thể tiên đoán hoặc chẩn đoán ĐTĐTK.

## **4.4. HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI**

Mặc dù nghiên cứu đã được thiết kế và tuân thủ khá chặt chẽ quy trình nghiên cứu nhưng nghiên cứu của chúng tôi cũng có những hạn chế nhất định.

Đề cương nghiên cứu được thông qua vào tháng 04/2016 là thời điểm tại Việt Nam vẫn chưa có hướng dẫn chính thức về tầm soát và chẩn đoán ĐTĐTK. Nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài với mong muốn cung cấp số liệu dịch tễ học về bệnh lý ĐTĐTK theo tiêu chuẩn “mới”. Tuy nhiên, do một số yếu tố khách quan và chủ quan, kết quả nghiên cứu được báo cáo sau khuyến cáo mới của Bộ Y tế (2018). Mặc dù có thể kết quả nghiên cứu không còn hiệu quả cao nhưng nghiên cứu tình hình ĐTĐTK tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long cũng giúp hoàn thiện bản đồ dịch tễ học về ĐTĐTK tại Việt Nam.

Đối với mục tiêu 1, chúng tôi chọn thiết kế cắt ngang. Mặc dù có ưu điểm là chi phí thấp và là phương pháp giúp ước tính tỷ lệ bệnh tương đối nhanh (tỷ lệ lưu hành của các ca bệnh hiện tại) nhưng nhược điểm lớn nhất của nghiên cứu cắt ngang là không thể ước đoán mối liên quan nhân quả cũng như tỷ lệ mới mắc của bệnh (sự xuất hiện của các ca bệnh mới). Kết quả nghiên cứu chỉ nói lên mối liên quan có – không giữa bệnh ĐTĐTK và một số yếu tố liên quan, không kết luận được mối tương quan mạnh mẽ về nhân – quả giữa bệnh và các yếu tố nguy cơ cao trong dân số nghiên cứu.

Đối với mục tiêu 2, thông thường có hai loại nghiên cứu phân tích có thể áp dụng là nghiên cứu bệnh – chứng và nghiên cứu đoàn hệ. Nghiên cứu đoàn hệ cần số lượng mẫu lớn, chi phí cao, dễ mất dấu mẫu nghiên cứu do thời gian theo dõi kéo dài. Vì vậy, chúng tôi chọn thiết kế nghiên cứu bệnh – chứng mặc dù các kết luận về mối liên hệ nhân quả giữa yếu tố phơi nhiễm và bệnh có tính thuyết phục không cao bằng nghiên cứu đoàn hệ. Bên cạnh đó, do hạn chế về tài chính, hạn chế về khả năng lưu trữ mẫu máu cũng như đảm bảo tính khả thi của nghiên cứu, chúng tôi chỉ xét nghiệm nồng độ adiponectin và leptin huyết thanh tại thời điểm 24 – 28 tuần cũng là thời điểm chẩn đoán ĐTĐTK. Ngoài ra, chúng tôi cũng đánh giá khả năng dự báo ĐTĐTK của adiponectin, leptin. Do thời điểm xét nghiệm hai chất này cùng lúc với thời điểm chẩn đoán bệnh nên khả năng dự báo ĐTĐTK của adiponectin và leptin chưa thể hiện được vai trò rõ ràng.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 1727 thai phụ đến khám tại các bệnh viện: Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, Bệnh viện Sản Nhi An Giang, Bệnh viện Chuyên khoa Sản Nhi Sóc Trăng, Bệnh viện Sản Nhi Cà Mau, kết luận như sau:

### 1. Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và các yếu tố liên quan

Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ là 17,1% (KTC95% 16,2–18,0), trong đó, Cần Thơ 15,4%, An Giang 17,5%, Sóc Trăng 16,9%, Cà Mau 19%

Thai phụ  $\geq 25$  tuổi tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 1,72 lần (KTC95% 1,17–2,55),  $p=0,006$

Thai phụ dân tộc Kinh tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 1,81 lần (KTC95% 1,06–3,11),  $p=0,031$

Thai phụ ở thành thị tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 1,34 lần (KTC95% 1,02–1,77),  $p=0,039$

Thai phụ có trình độ học vấn thấp hơn trung học phổ thông tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 1,46 lần (KTC95% 1,11–1,93),  $p=0,007$

Thai phụ có chỉ số khối cơ thể (BMI) trước mang thai  $\geq 25$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 2,79 lần (KTC95% 1,98–3,93),  $p<0,001$

Thai phụ tăng cân  $\geq 12$  kg tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 1,5 lần (KTC95% 1,01–2,23),  $p=0,043$

Thai phụ có tiền sử sẩy thai, sinh con to  $\geq 4000$ g tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ lần lượt là 1,36 lần (KTC95% 1,00–1,85),  $p=0,049$ ; 4,08 lần (KTC95% 2,03–8,18),  $p<0,001$

Tiền sử ĐTĐTK ở những lần mang thai trước tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ 5,66 lần (KTC95% 1,33–24,09),  $p=0,019$

Tiền sử gia đình thế hệ thứ nhất mắc đái tháo đường tăng nguy cơ 1,68 lần (KTC95% 1,13–2,50),  $p=0,011$



Chưa tìm thấy mối liên quan giữa đái tháo đường thai kỳ và nghề nghiệp, tình trạng kinh tế, số lần sinh con, tiền sử gia đình tăng huyết áp, tiền sử tăng huyết áp thai kỳ, tiền sử sinh non, thai chết lưu, thai dị tật.

## **2. Nồng độ của adiponectin, leptin huyết thanh và mối liên quan với đái tháo đường thai kỳ**

Nồng độ adiponectin huyết thanh ở nhóm đái tháo đường thai kỳ là  $3,49 \pm 0,95$   $\mu\text{g/ml}$  thấp hơn nhóm chứng ( $6,12 \pm 2,78$   $\mu\text{g/ml}$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nồng độ leptin huyết thanh ở nhóm đái tháo đường thai kỳ ( $9,45 \pm 6,33$   $\text{ng/ml}$ ) cao hơn nhóm chứng ( $7,52 \pm 4,52$   $\text{ng/ml}$ ), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Thai phụ có nồng độ adiponectin huyết thanh giảm  $< 3,66$   $\mu\text{g/ml}$  có nguy cơ đái tháo đường thai kỳ cao hơn (OR=4,29, KTC95% 1,96–9,36)

Thai phụ có BMI trước mang thai  $< 25$  và nồng độ adiponectin  $< 3,66$   $\mu\text{g/ml}$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=4,23 (KTC95% 1,71–10,43), thai phụ có BMI  $\geq 25$  và nồng độ adiponectin  $\geq 3,66$   $\mu\text{g/ml}$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=3,55 (KTC95% 1,06–11,90), thai phụ có BMI  $\geq 25$  và nồng độ adiponectin  $< 3,66$   $\mu\text{g/ml}$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=11,84 (KTC95% 2,58–54,27).

Thai phụ có BMI  $< 25$  và nồng độ leptin  $\geq 10,3$   $\text{ng/ml}$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=2,69 (KTC95% 1,11–6,51), thai phụ có BMI  $\geq 25$  và nồng độ leptin  $< 10,3$   $\text{ng/ml}$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=5,89 (KTC95% 1,78–19,47), thai phụ có BMI  $\geq 25$  và nồng độ leptin  $\geq 10,3$   $\text{ng/ml}$  tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ với OR=3,68 (KTC95% 1,07–14,02).

Giá trị dự báo khả năng đái tháo đường thai kỳ khi nồng độ adiponectin  $< 3,66$   $\mu\text{g/ml}$  có độ nhạy 83,82%, độ đặc hiệu 61,76% (AUC=0,775), khi nồng độ leptin  $> 10,3$   $\text{ng/ml}$  có độ nhạy 52,94%, độ đặc hiệu là 60,29% (AUC=0,59)

## KIẾN NGHỊ

Cần phải tầm soát đái tháo đường thai kỳ thường quy cho tất cả thai phụ có tuổi thai từ 24 – 28 tuần, đặc biệt là thai phụ  $\geq 25$  tuổi, thừa cân – béo phì, tăng cân quá nhanh, có tiền sử: sảy thai, sinh con  $\geq 4000\text{g}$ , đái tháo đường thai kỳ, gia đình thế hệ thứ nhất bị đái tháo đường.

Có thể sử dụng adiponectin, leptin huyết thanh để đánh giá nguy cơ ĐTĐTK.

Nghiên cứu trong thời gian sắp tới: thực hiện xét nghiệm adiponectin, leptin huyết thanh ở ba tháng đầu thai kỳ để có kết quả dự báo ĐTĐTK rõ hơn.

## **CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI**

1. Trần Khánh Nga, Ngũ Quốc Vĩ, Lâm Đức Tâm, Cao Ngọc Thành, Phạm Văn Linh (2019). Nghiên cứu tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Phụ Sản Thành phố Cần Thơ, *Tạp chí Y Dược học*, Trường Đại học Y Dược Huế, tập 9, số 6+7, tr.187-194
2. Nguyễn Việt Trí, Võ Huỳnh Trang, Ngũ Quốc Vĩ, Trần Khánh Nga (2021). Nghiên cứu tỷ lệ và kết cục thai kỳ ở sản phụ có đái tháo đường thai kỳ tại Bệnh viện Sản – Nhi Cà Mau, *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, số 40, tr.178-186
3. Lâm Đức Tâm, Trần Khánh Nga, Đoàn Thanh Điền, Lê Thị Gái, Lê Thị Nhân Duyên, Trương Quỳnh Trang, Nguyễn Thị Mỹ Hà, Dương Thị Hoàng Yến, Trần Thu Hận (2022). Tỷ lệ đái tháo đường thai kỳ và kết cục thai kỳ tại Bệnh viện chuyên khoa Sản – Nhi Sóc Trăng, *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, số 46, tr.8-15
4. Trần Khánh Nga, Lâm Đức Tâm, Cao Ngọc Thành, Phạm Văn Linh (2022). Nghiên cứu mối liên quan giữa nồng độ adiponectin, leptin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 517, tr.324-328

**HUE UNIVERSITY  
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

**TRAN KHANH NGA**

**EPIDEMIOLOGY OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS  
AND ITS ASSOCIATION WITH SERUM ADIPONECTIN AND LEPTIN**

**Speciality: OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

**Code: 9 72 01 05**

**SYNOPSIS OF DOCTORAL THESIS**

**HUE - 2023**

The research was implemented at:  
**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY, HUE UNIVERSITY**

Supervisors:

**Prof. CAO NGOC THANH**

**Prof. PHAM VAN LINH**

Reviewer 1:

Reviewer 2:

Reviewer 3:

The thesis will be defended in front of Hue University's doctoral committee

At.....time.....date.....month.....20....

Thesis could be found in:

1. National Library of Vietnam
2. Hue's university learning resource center
3. Library of University of Medicine and Pharmacy, Hue University

## INTRODUCTION

### 1. BACKGROUND

Gestational diabetes mellitus (GDM) is a subtype of diabetes. The prevalence of GDM ranges from 1 to 14% worldwide. GDM prevalence varies depending on many elements, including race/ethnicity, socioeconomic status, lifestyle, sample method, screening strategy, and diagnostic criteria... In 2018, the Vietnamese Ministry of Health officially recommended the 75g oral glucose tolerance test (OGTT) as a diagnostic tool for GDM. Studies on the epidemiology of GDM have been conducted in several Mekong Delta regions, however, the findings are quite variable because there are so many published GDM protocols. As a result, it is uncertain how the situation with GDM in the Mekong Delta would alter with the new diagnostic standards for the condition recommended by the Ministry of Health.

Although some of the main pathophysiological mechanisms in GDM have been described extensively, in recent decades, adipokines secreted by adipose tissue, such as adiponectin, leptin, resistin, chemerin, omentin...was shown to be associated with metabolic changes in GDM. Leptin and adiponectin have received a lot of attention since they hold promise as possible biomarkers for GDM. According to studies, compared to healthy pregnant women, women with GDM had higher levels of leptin and lower levels of adiponectin. This suggests that leptin and adiponectin may be involved in the pathogenesis of GDM.

To give epidemiological information on common metabolic abnormalities in pregnant women. In addition, there is presently no research in Vietnam assessing the link between adiponectin and leptin and the risk of GDM. Consequently, we pursue the study "*Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with serum adiponectin and leptin*" with the following goals in mind:

- 1. Determining the prevalence and some factors related to GDM in the Mekong Delta.*
- 2. Determining the concentration and evaluating the relationship of serum adiponectin and leptin with GDM.*

## **2. CONTRIBUTIONS OF THE THESIS**

Additional research on the state of GDM in the Mekong Delta region according to the standards proposed by the Ministry of Health in 2018 would contribute to the completion of the epidemiological map of GDM in Vietnam.

This is a novel study conducted in Vietnam that examines the association between serum adiponectin serum leptin, and GDM risk.

Our study contributes to the foundation for future research on the role of adiponectin and leptin in the prediction of GDM.

## **3. THESIS OUTLINE**

The thesis consists of 122 pages: 2 pages of background, 35 pages of literature overview, 19 pages of material and methods, 28 pages of study results, 35 pages of discussion, 2 pages of conclusion, 1 page of recommendations. The thesis has 43 tables, 12 figures, 1 diagram, 9 charts and 150 references (21 documents in Vietnamese and 129 documents in English).

## **Chapter 1: LITERATURE OVERVIEW**

### **1.1. GESTATIONAL DIABETES MELLITUS**

#### **1.1.1. Definition of GDM**

Gestational diabetes mellitus (GDM) is diabetes diagnosed during the second or third trimester of pregnancy and without evidence of prior type 1 or type 2 diabetes.

#### **1.1.2. Risk factors of GDM**

Numerous GDM risk factors have been identified. Maternal age, overweight or obesity, race, a history of GDM, and a first-

generation family history of type 2 diabetes are widely recognized as high-risk factors. Moderate risk factors include a history of unexplained antepartum stillbirth, birth defects, preeclampsia, spontaneous abortion, preterm birth, polycystic ovarian syndrome, and multifetal pregnancy...

### **1.1.3. Pathogenesis of GDM**

#### *1.1.3.1. Mechanism of glucose regulation in normal pregnancy*

In normal pregnancy, changes in carbohydrate metabolism in pregnant women manifest with 3 major features: decreased insulin sensitivity, increased serum insulin concentration and low fasting serum glucose concentration.

#### *1.1.3.2. Pathophysiology of GDM*

It is likely that genetic, epigenetic, and environmental factors all contribute to the development of GDM, and that the mechanisms involved are complex and advance over a substantial period of time. The most prevalent of the many factors is the combination of pancreatic beta-cell dysfunction and chronic insulin resistance during pregnancy. Several organs and systems, including the brain, adipose tissue, liver, muscle, and placenta, are also affected or involved in the pathogenesis of GDM.

### **1.1.4. Screening for and diagnosis of GDM**

In Vietnam, beginning in 2018, the Ministry of Health recommends using the “one-step” derived from the IADPSG criteria for GDM, in accordance with WHO 2013 and ADA 2011, which is to perform a 75g OGTT, with plasma glucose measurement when patient is fasting and at 1 and 2 hour, at 24 – 28 weeks of gestation. The diagnosis of GDM is made when any of the following plasma glucose values are met or exceeded:

- Fasting: 92 mg/dL (5,1 mmol/L)
- 1-hour: 180 mg/dL (10,0 mmol/L)
- 2-hour: 153 mg/dL (8,5 mmol/L)



### 1.1.5. Consequences of GDM

GDM has numerous short- and long-term health effects on both the mother and the infant.

## 1.2. ADIPONECTIN AND LEPTIN

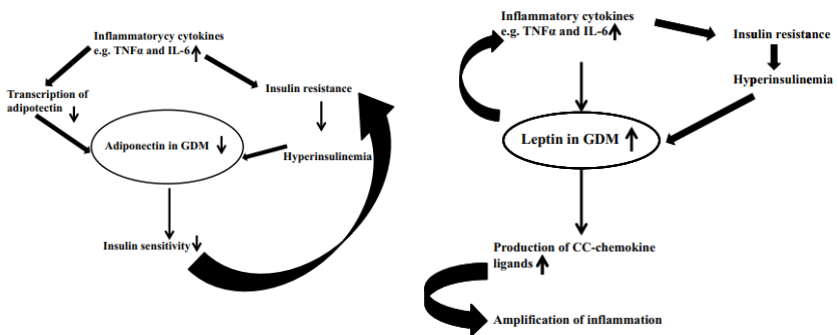
### 1.2.1. Adiponectin hormone

Adiponectin is a polypeptide with 244 amino acids and a molecular weight of approximately 28 kDa that is primarily produced by white adipocytes. Three isomers exist: LMW trimer, MMW hexamer, and HMW multimer. Two receptors, adipoR1 and adipoR2, are integral membrane proteins with seven regions, with the C-terminal outside the cell membrane and the N-terminal inside the cell.

### 1.2.2. Leptin hormone

Leptin is a 16 kDa polypeptide composed of 167 amino acids with a terminal consisting of a 21-amino acid signal chain, which is regarded as the functional portion of the leptin molecule. Leptin receptors include ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, and ObRe. The receptors are all present in the brain, however, the hypothalamus is the primary site of leptin's effect on energy regulation.

### 1.2.3. The role of adiponectin, leptin in GDM



## **Chapter 2: STUDY OBJECTS AND METHODS**

### **2.1. STUDY OBJECTS**

Pregnant women visited the clinic departments of four Obstetrics and Gynecology Hospitals in the Mekong Delta provinces, namely Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology, An Giang Hospital of Obstetrics and Pediatrics, Soc Trang Hospital of Obstetrics and Pediatrics and Ca Mau Hospital of Obstetrics and Pediatrics, during the study period from June 2017 to June 2022.

#### **2.1.1. Inclusion criteria**

**Objective 1:** Single pregnancy, gestational age from 24 to 28 weeks calculated from the first day of the last menstrual period or ultrasound in the first trimester of pregnancy, consented to participate in the study.

**Objective 2:** Pregnant women examined at Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology had 75g OGTT results, divided into two groups:

- Case group: pregnant women diagnosed with GDM.
- Control group: pregnant women without GDM.

#### **2.1.2. Exclusion criteria**

Inability to perform OGTT, unable to collect all 3 blood samples.

Conceive by inducing ovulation or performing *in vitro* fertilization.

Have been diagnosed with pre-pregnancy diabetes or transferred from another place with a diagnosis of diabetes.

Have been diagnosed with a medical condition that can affect glucose metabolism or are taking medications that affect glucose metabolism.

Currently suffering from malignancy, serious medical diseases, cardiovascular diseases, mental disorders.

### **2.2. STUDY METHODS**

#### **2.2.1. STUDY DESIGN**

Objective 1: a cross-sectional study

Objective 2: a case-control study

### 2.2.2. Study size

**Objective 1:** using the formula to estimate a proportion in the population, with  $\alpha = 0,01$ , absolute error  $d = 0,02$ , design validity is 1.5 times, calculated sample size is 1712.

**Objective 2:** using the formula to compare two means, with  $\alpha = 0,05$ ,  $\beta = 0,2$ , the calculated sample size is  $n \geq 56$  for each group.

### 2.2.3. Study process

Local selection: Can Tho city is the main site of this study, we would select 3 provinces from the remaining 6 provinces with the Hospital of Obstetrics and Gynecology. By random drawing, we selected 3 provinces, namely An Giang, Soc Trang and Ca Mau with the corresponding hospitals being An Giang Hospital of Obstetrics and Pediatrics, Soc Trang Hospital of Obstetrics and Pediatrics and Ca Mau Hospital of Obstetrics and Pediatrics.

At hospitals: Divide the sampling time at 4 locations as follows: within 1 month, at each hospital, we would select samples according to the standard of whole sampling within 1 week in a fixed order: 1st week was in An Giang, 2nd week was in Soc Trang, 3rd week was in Ca Mau, 4th week was in Can Tho. Total sampling time would be expected to be 15-18 months. In fact, in total, we recorded 1727 cases of pregnant women participating in the study. In which, An Giang Hospital of Obstetrics and Pediatrics: 412 pregnant women, Soc Trang Hospital of Obstetrics and Pediatrics: 433 pregnant women, Ca Mau Hospital of Obstetrics and Pediatrics: 420 pregnant women, Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology: 462 pregnant women.

All pregnant women who met the sampling criteria were included in the study sample.

Conducted interviews according to a set of pre-designed questions and measured weight, height, and blood pressure...to collect research information.

Performed diagnostic test: 75g OGTT in accordance with the standards and guidelines of the Ministry of Health.

Recorded results of OGTT

At Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology, after having the results of 75g OGTT, we collected study samples for objective 2 as follows:

+ Case group: selected pregnant women diagnosed with GDM according to the whole sample selection criteria until the number of calculated sample sizes was sufficient.

+ Control group: selected according to consecutive sampling criteria, were pregnant women with negative OGTT results in a short time later (within the same day or the next day).

In fact, we collected 68 cases of GDM and 68 cases of GDM to participate in adiponectin and leptin testing.

#### **2.2.4. Study variables**

Study variables were defined and listed in detail.

#### **2.2.5. Error correction**

Identified possible errors and had methods to limit errors.

#### **2.2.6. Data analysis**

The data were entered by EpiData and processed by Stata 16.0

- The test was statistically significant when  $p < 0,05$ .
- Qualitative variables: when analyzing the relationship of factors, used Chi-square test or Fisher's exact test. After univariate analysis, the relevant factors with  $p < 0,2$  would be included in the multivariable logistic regression model.
- Quantitative variables: The difference between two means was compared using a test of variance. If the variances were similar, the

relationship was analyzed using Student's test. In the case of a non-normal distribution, related factors were analyzed using a non-parametric test (the Mann-Whiney U test) to compare two independent groups. When testing was required for multiple independent groups, the Kruskal-Wallis test would be applied.

### **2.2.7. Ethical in study**

This study was approved by the Proposal Review Board, and was approved by the Ethics Committee for Biomedical Research at the University of Medicine and Pharmacy, Hue University on April 20, 2016.

## **Chapter 3: RESULTS**

### **3.1. PREVALENCE AND SOME FACTORS RELATED TO GDM**

There are 1727 pregnant women who visited the clinic departments of four hospitals: Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology, An Giang Hospital of Obstetrics and Pediatrics, Soc Trang Hospital of Obstetrics and Pediatrics and Ca Mau Hospital of Obstetrics and Pediatrics.

#### **3.1.1. Characteristics of research**

#### **3.1.2. The prevalence of GDM**

In 1727 pregnant women perform a 75g OGTT, there were 296 cases diagnosed with GDM, rate of 17,1% (CI95% 16,2–18,0).

**Table 3.5. The prevalence of GDM at four hospitals in the Mekong Delta region**

<b>Province</b>	<b>n</b>	<b>GDM</b>	<b>Rate (%)</b>
<b>Can Tho</b>	462	71	15,4
<b>An Giang</b>	413	72	17,5
<b>Soc Tran</b>	432	73	16,9
<b>Ca Mau</b>	420	80	19,0

**Table 3.6. The prevalence of GDM based on the number of abnormal results**

Number of abnormal results	GDM (n=296)	Rate (%)
1	163	55,1
2	82	27,7
3	51	17,2

**Table 3.7. The prevalence of GDM based on timing of abnormal results**

Timing of abnormal results	GDM (n=296)	Rate (%)
G <sub>0</sub>	65	22,0
G <sub>1</sub>	30	10,1
G <sub>2</sub>	68	23,0
G <sub>0</sub> + G <sub>1</sub>	10	3,4
G <sub>0</sub> + G <sub>2</sub>	11	3,7
G <sub>1</sub> + G <sub>2</sub>	61	20,6
G <sub>0</sub> + G <sub>1</sub> + G <sub>2</sub>	51	17,2

### 3.1.3. Some factors related to GDM

**Table 3.20. Some factors related to GDM in the multivariable logistic regression model**

Factor		Univariate analysis		The multivariable logistic regression model	
		p	OR (CI95%)	p	OR (CI95%)
Maternal age	<25	<0,001	1	<b>0,006</b>	1
	≥ 25		2,22(1,56-3,16)		<b>1,72(1,17-2,55)</b>
Ethnicity	Other	0,027	1	<b>0,031</b>	1
	Kinh		1,79(1,07-3,02)		<b>1,81(1,06-3,11)</b>
Location	Rural	0,025	1	<b>0,039</b>	1
	Urban		1,34(1,04-1,74)		<b>1,34(1,02-1,77)</b>

<b>Education level</b>	≥High school < High school	0,018	1 1,36(1,05-1,76)	<b>0,007</b>	1 <b>1,46(1,11-1,93)</b>
<b>Family history of diabetes</b>	No Yes	<0,001	1 2,42(1,70-3,46)	<b>0,011</b>	1 <b>1,68(1,13-2,50)</b>
<b>Family history of hypertension</b>	No Yes	<0,001	1 1,67(1,24-2,24)	0,243	1 1,22(0,87-1,70)
<b>BMI</b>	<25 ≥ 25	<0,001	1 3,39(2,45-4,70)	<b>&lt;0,001</b>	1 <b>2,79(1,98-3,93)</b>
<b>Weight gain</b>	<12 kg ≥12 kg	0,184	1 1,29(0,89-1,87)	<b>0,043</b>	1 <b>1,50(1,01-2,23)</b>
<b>Number of pregnancies</b>	1 ≥2	<0,001	1 1,58(1,22-2,05)	0,903	1 0,98(0,73-1,33)
<b>History of miscarriage</b>	No Yes	<0,001	1 1,67(1,25-2,23)	<b>0,049</b>	1 <b>1,36(1,00-1,85)</b>
<b>History of macrosomia</b>	<4000g ≥ 4000g	<0,001	1 5,39 (2,86-10,14)	<b>&lt;0,001</b>	1 <b>4,08(2,03-8,18)</b>
<b>Previous history of GDM</b>	No Yes	<0,001	1 14,9(3,97-56,11)	<b>0,019</b>	1 <b>5,66(1,33-24,09)</b>
<b>History of pregnancy-induced hypertension</b>	No Yes	<0,001	1 3,24(1,59-6,61)	0,172	1 1,72(0,79-3,77)

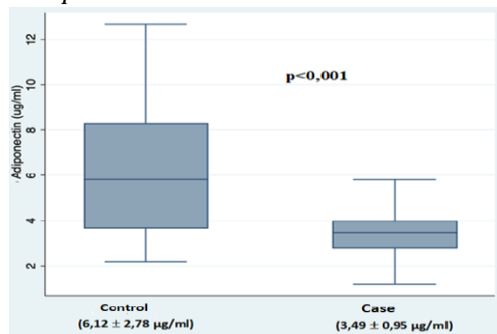
### 3.2. CONCENTRATION AND RELATIONSHIP OF SERUM ADIPONECTIN, LEPTIN WITH GDM

At Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology, we enrolled 68 pregnant women with GDM and 68 pregnant women without GDM.

#### 3.2.1. Characteristics of research

#### 3.2.2. Concentration and relationship of serum adiponectin with GDM

##### 3.2.2.1. Serum adiponectin concentration



**Chart 3.4. Serum adiponectin concentration in GDM and non GDM**

##### 3.2.2.3. Reduced serum adiponectin levels and the risk of GDM

The serum adiponectin concentration decreased when it was less than the lowest quartile of the control group ( $<3.66$  g/ml)

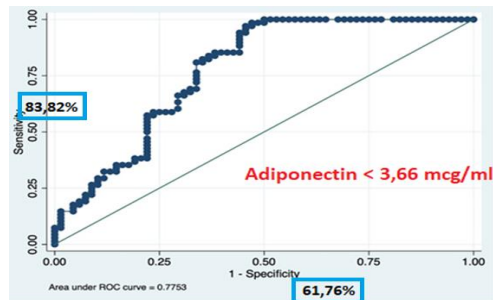
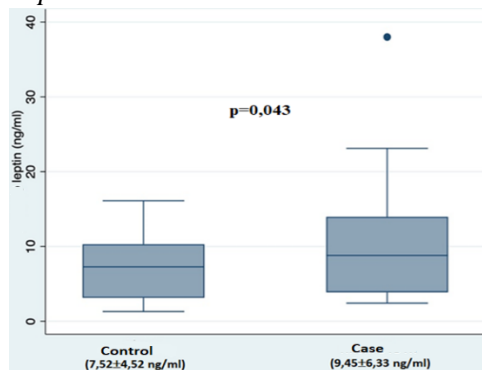
**Table 3.27. Reduced serum adiponectin levels and the risk of GDM**

Reduced adiponectin	GDM (n=68)(%)	Non GDM (n=68)(%)	OR (CI95%)	p
No	28 (35,44)	51 (64,56)	<b>4,29</b> <b>(1,96-9,36)</b>	<b>&lt;0,001</b>
Yes	40 (70,18)	17 (29,82)		



**Table 3.28. The risk of GDM with adiponectin and BMI**

Adiponectin ( $\mu\text{g/ml}$ )	BMI	GDM (n=68)(%)	Non GDM (n=68)(%)	OR (CI95%)	p
$\geq 3,66$	$< 25$	19 (29,69)	45 (70,31)	1	
$< 3,66$	$< 25$	25 (64,10)	14 (35,90)	<b>4,23</b> (1,71-10,43)	<b>&lt;0,001</b>
$\geq 3,66$	$\geq 25$	9 (60,00)	6 (40,00)	<b>3,55</b> (1,06-11,90)	<b>0,028</b>
$< 3,66$	$\geq 25$	15 (83,33)	3 (16,67)	<b>11,84</b> (2,58-54,27)	<b>&lt;0,001</b>

**Chart 3.7. ROC curve for adiponectin****3.2.3. Concentration and relationship of serum leptin with GDM***3.2.3.1. Serum leptin concentration***Chart 3.8. Serum leptin concentration in GDM and non GDM**

### 3.2.3.3. Elevated serum leptin levels and the risk of GDM

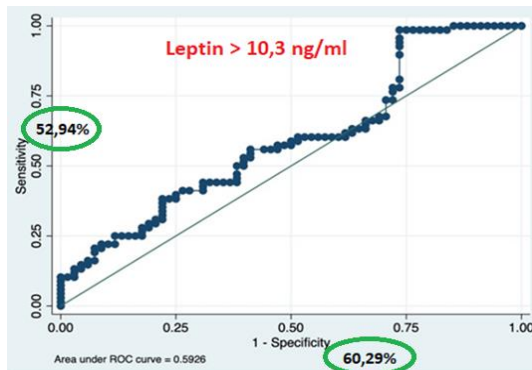
The serum leptin concentration elevated when it was high than the highest quartile of the control group ( $\geq 10,3$  ng/ml)

**Table 3.34. Elevated serum leptin levels and the risk of GDM**

Elevated leptin	GDM (n=68)(%)	Non GDM (n=68)(%)	OR (CI95%)	P
No	41 (44,57)	51 (55,43)	1,97 (0,94-4,16)	0,068
Yes	27 (61,36)	17 (38,64)		

**Table 3.35. The risk of GDM with leptin và BMI**

Leptin (ng/ml)	BMI	GDM (n=68)(%)	Non GDM (n=68)(%)	OR (CI95%)	P
< 10,3	< 25	25 (35,21)	46 (64,79)	1	
$\geq 10,3$	< 25	19 (59,38)	13 (40,62)	<b>2,69 (1,11-6,51)</b>	<b>0,022</b>
< 10,3	$\geq 25$	16 (76,19)	5 (23,81)	<b>5,89 (1,78-19,47)</b>	<b>0,001</b>
$\geq 10,3$	$\geq 25$	8 (66,67)	4 (33,33)	<b>3,68 (1,07-14,02)</b>	<b>0,041</b>



**Chart 3.10. ROC curve for leptin**

## **Chapter 4: DISCUSSION**

### **4.1. THE PREVALENCE OF GDM**

In our study, the prevalence of GDM was 17.1% (95% CI: 16.2 - 18.0). This rate has similarities and differences when compared to the findings of studies on GDM in Vietnam and other nations. According to the authors' research, the prevalence of GDM in Vietnam varies widely, from 6% to 40%. The screening method and diagnostic criteria for GDM are significant contributors to the variation in GDM prevalence between studies. After the diagnostic criteria of IADPSG were recommended and widely accepted, it is indisputable that the global prevalence of GDM increased significantly, with a 7.6% disparity.

The study was carried out at four hospitals of Obstetrics and Pediatrics in the Mekong Delta region, namely Can Tho, An Giang, Soc Trang, and Ca Mau. Can Tho had the lowest GDM rate with 15.4%, followed by An Giang and Soc Trang with comparable rates of 17.5% and 16.9%, respectively, and Ca Mau with the highest rate of 19%. The Mekong Delta is an important region for the economic development, investment cooperation, and international trade of the South and the entire country. It can be seen that as life quality improves, the need for exercise decreases, the average age of marriage rises, and the average age of pregnancy also rises, the number of pregnant women with diabetes has increased. The study revealed that the prevalence of GDM is on the upswing, particularly in Southeast Asia, where an increase in diabetes in general and GDM in particular is anticipated.

The study also analyzed the prevalence of GDM based on the number of blood samples with results higher than the diagnostic value threshold. Using the same 2-hour-75g OGTT, the current diagnostic criteria for GDM (only one abnormal blood glucose value is sufficient) would yield a rate of GDM that is almost twice as high as it was previously. Due to the previous criteria, the diagnosis of GDM required at least two abnormal blood glucose levels. This is also why

the prevalence of GDM in studies using "new" criteria is significantly higher than in studies using "old" criteria.

In addition to assessing the rate of GDM according to the number of abnormal blood glucose samples, our study also determined the rate of GDM according to the time when the blood glucose was abnormally tested: fasting, 1 hour and 2 hours after taking 75g glucose. Using only one fasting glucose level at G0 to diagnose GDM could miss approximately 30.7% of cases of GDM, according to study results. In an effort to simplify the diagnostic criteria for GDM, WHO first recognized and applied OGTT 75g for pregnant women in 1999, and only one abnormal value was required when testing for GDM at two time points (fasting and 2 hours after taking glucose) in order to diagnose GDM. In our study, which identified 296 cases of GDM, 10.1% of pregnant women had only one abnormal G1 result. Therefore, if OGTT is performed but only G0 and G2 tests are performed, approximately 10% of GDM cases can be missed.

## **4.2. FACTORS RELATED TO GDM**

The results of multivariable logistic regression analysis showed that the factors related to GDM were:

### **4.2.1. Maternal age**

The results indicate that the risk of GDM increases with maternal age; the older the mother, the greater the risk of GDM. Currently, the average age of Vietnamese mothers-to-be is increasing, so we also recommend not forgetting the GDM screening for women  $\geq 25$  years old.

### **4.2.2. The relationship between socio-demographic characteristics and GDM**

**Location:** Urban women were 1.34 times more likely to develop GDM, with an odds ratio of 1.34 (95% confidence interval 1.02–1.77),  $p=0.039$ . As a society develops, the standard of living improves and the gap between urban and rural areas narrows, but the average income of people in urban areas remains higher than that of those in rural areas. So lifestyle and dietary habits will increase disease risk.

**Education level:** Compared to the group of pregnant women with a high school diploma or higher, those with a high school diploma or less had a 1.46-fold increased risk (OR=1.46 (CI 95% 1, 11–1.93),  $p=0.07$ ). This association may be explained by the fact that pregnant women with lower levels of education have less access to information and, consequently, a poorer understanding of disease risk and self-education to manage their health issues.

**Ethnicity:** In the Mekong Delta, there are four distinct ethnic groups: Kinh, Cham, Khmer, and Hoa, with Kinh constituting the majority. The results indicated that pregnant women of Kinh ethnicity had a 1.81-fold increased risk of GDM compared to women of other ethnicities (OR = 1.81, 95% CI = 1.06–3.11,  $p = 0.031$ ). This correlation may be explained by the fact that different ethnic groups have distinct dietary or lifestyle preferences.

#### **4.2.3. Family history**

**Family history of diabetes:** The literature indicates that a first degree relative with diabetes mellitus is a classic risk factor for GDM. Numerous studies examining the parents of individuals with GDM have revealed that the prevalence of impaired glucose tolerance or type 2 diabetes is very high. This suggests that genetic factors or environmental influences are more likely than autosomal dominant inheritance in the development of GDM.

#### **4.2.4. History of pregnancy**

**History of miscarriage:** Women with a history of miscarriage were 1.36 times more likely to develop GDM than women without a history of miscarriage, OR = 1.36 (95% CI 1.00–1.85),  $p=0.049$ . Education, family economic status, and inadequate pre- and during-pregnancy health care may be contributing factors.

#### **4.2.5. History of previous pregnancy**

**History of fetal macrosomia:** The group of pregnant women with a history of childbirth  $\geq 4000$ g had a 4.08-fold higher risk of GDM than the group of women without a history of childbirth  $\geq 4000$ g, OR=4,08 (95% CI: 2,03–

8,18),  $p < 0,001$ . Sinh con to vừa là hậu quả của ĐTĐTK vừa là yếu tố nguy cơ cho mẹ trong những lần mang thai sau. Fetal macrosomia is both a consequence of GDM and a maternal risk factor for future pregnancies.

***Previous history of GDM:*** Pregnant women with a history of GDM would have an increased risk of 5.66 times compared with women without a history of GDM with OR=5.66 (95% CI 1.33–24.09),  $p=0.019$ . This is the factor that is most strongly associated with GDM and is one of the factors in the high-risk group that needs to be screened early.

#### **4.2.6. Body mass index (BMI) and weight gain**

***Obesity before pregnancy:*** Obese women experience hormonal changes during pregnancy, and insulin resistance can easily lead to GDM. In general, Asians have a lower BMI than other racial groups, but they are more susceptible to visceral fat accumulation and abdominal obesity, both of which are favorable factors for impaired pancreatic beta cell function and insulin resistance. The results indicated that a BMI  $\geq 25$  multiplied the risk of GDM by 2.79 times, with OR= 2.79 (95% CI: 1.98–3.93) and  $p < 0.001$ .

***Level of weight gain of pregnant women:*** Using univariate analysis, the difference in GDM prevalence between two groups of pregnant women with differing weight gain was not statistically significant ( $p = 0.184$ ). Nevertheless, multivariate regression analysis revealed that pregnant women who gain  $\geq 12$  kg had a 1.5-fold increased risk of GDM compared to those who gain  $< 12$  kg, OR=1,50 (95% CI: 1,01–2,23),  $p=0,043$ . Therefore, pre-pregnancy weight management and appropriate weight gain control during pregnancy can play a significant role in preventing GDM.

### **4.3. CONCENTRATION AND RELATIONSHIP OF ADIPONECTIN, LEPTIN WITH GDM**

#### **4.3.1. Adiponectin and GDM**

##### ***Serum adiponectin concentration***

The serum adiponectin concentration of pregnant women with GDM was significantly lower ( $3.49 \pm 0.95$  g/ml) than the control group

( $6.12 \pm 2.78$  g/ml). In Vietnam, serum adiponectin concentrations in normal pregnant women and women with GDM had been the subject of very few studies. The findings of our study were comparable with those of author Nguyen Thi Thanh Huong's study in 2014 in Hanoi, which included 40 pregnant women with GDM and 40 normal pregnant women.

In contrast to our study and other studies, the majority of foreign studies reveal that there was a statistically significant difference between the two groups of GDM and non-GDM in terms of their serum adiponectin levels. However, the mean serum adiponectin concentration of the Indian authors' studies was significantly higher than that of our study and other studies. A study by author Chen in 2012 found that African-American pregnant women had lower adiponectin levels than those of West Asian, Indian, and Latino descent. Thus, differences between studies could be due to differences in ethnicity as well as environmental factors that affect adiponectin levels; and more research was needed in this area.

### ***Reduced serum adiponectin levels and the risk of GDM***

There was no precise criterion for defining a serum adiponectin reduction. The threshold value defining a reduction in adiponectin is dependent on the mean serum adiponectin concentrations found in the studies. In our study, the serum adiponectin concentration decreased when it was less than the lowest quartile of the control group ( $<3.66$  g/ml). Accordingly, 58.82 % (40 of 68 pregnant women) of women with GDM had lower serum adiponectin levels. The group of pregnant women with decreased serum adiponectin concentration had an increased risk of GDM compared to the group of pregnant women without a reduction in serum adiponectin concentration (OR=4.29, 95% CI: 1.96–9.36,  $p<0.001$ ).

Combining the reduction in serum adiponectin concentrations with BMI to estimate the risk of GDM, we found that other conditions increased the risk of GDM compared with pregnant women who were not overweight, obese and did not have a reduced adiponectin concentration. Specifically, pregnant women with a reduction in serum

adiponectin who were neither overweight nor obese would have a risk increase of 4.23 times (95 % CI: 1.71-10.43), pregnant women who were overweight or obese but did not have a reduction in adiponectin had a risk increase of 3.55 times (95% CI: 1.06-11.90), the risk of GDM increased 11.84 times (95% CI: 2.58-54.27) in pregnant women who were both overweight and obese and had a reduction in adiponectin.

### ***Role of adiponectin in the diagnosis of GDM***

According to the findings of our study, the probability of GDM is predicted with a sensitivity of 83.82%, specificity of 61.76%, and area under the curve (AUC) of 0.78 when the adiponectin concentration is below 3.66 g/ml. There was no established adiponectin threshold value that can be used to predict or diagnose GDM. In the studies, adiponectin blood tests were taken between the first and second trimesters of pregnancy. Therefore, although the pathophysiology of decreased adiponectin in type 2 diabetes mellitus and GDM is unclear, serum adiponectin reduction can now be considered as an independent risk factor for GDM. The researchers suggested that the insulin-sensitizing effects of adiponectin could be the result of four different mechanisms: 1) increased lipid oxidation; 2) direct improvement of insulin signaling at the receptor/postreceptor level; 3) inhibit gluconeogenesis, and 4) inhibit TNF- $\alpha$  signaling in adipose tissue.

### **4.3.2. Leptin and GDM**

#### ***Serum leptin concentration***

In Viet Nam, there were no published studies on the serum leptin levels of healthy pregnant women and GDM; instead, research on leptin concentration focuses primarily on patients with diabetes or pre-diabetes. According to the findings of our study, the serum leptin concentration was  $9.45 \pm 6.33$  ng/ml in the group of pregnant women with GDM and  $7.52 \pm 4.52$  ng/ml in the group of pregnant women without GDM; this difference was statistically significant with a p value of 0.043. Most studies have revealed a link between serum leptin levels and GDM. Leptin concentrations in the studies ranged from 7-8



ng/ml to 80-90 ng/ml, possibly due to racial factors as well as different testing times and diagnostic criteria for GDM based on different recommendations. In addition, it may be due to the association between leptin and adipose tissue, as well as factors that influence leptin concentrations, such as stress, lack of sleep, and exercise.

### ***Elevated serum leptin concentrations and risk of GDM***

In our study, there was no statistically significant difference between pregnant women with serum leptin concentrations  $\geq 10,3$  ng/ml and  $< 10,3$  ng/ml, OR=1,97 (95% CI: 0,94–4,16),  $p=0,068$ . Comparing our sample size to leptin concentrations measured at different gestational ages in other studies, our sample size may have been insufficient.

The results also revealed that pregnant women with BMI  $< 25$  and leptin concentration  $\geq 10.3$  ng/ml had an increased risk of GDM (OR=2.69), while pregnant women with BMI  $\geq 25$  and leptin concentration  $< 10.3$  ng/ml had an increased risk of GDM (OR=5.89; 95% CI: 1.78–19.47), pregnant women with BMI  $\geq 25$  and leptin concentration  $\geq 10.3$  ng/ml increased the risk of GDM with an OR= 3.68 (95% CI 1.07–14.02).

### ***Role of leptin in the diagnosis of GDM***

In our study, the predictive value of the possibility of GDM when the serum leptin concentration  $\geq 10.3$  ng/ml had a sensitivity of only 52.94% and a specificity of 60.29% with an area under the curve (AUC) of 0.59. In conclusion, it was observed that multiple cut-off points of leptin concentration were selected as the diagnostic threshold, and the higher the cut-off value, the greater the improvement in sensitivity and specificity. As was the case with adiponectin, additional prospective studies were necessary to establish a specific leptin concentration reference range for each trimester of pregnancy and a specific threshold value that could predict or diagnose GDM.

## **4.4. THE LIMITATIONS OF THE STUDY**

Despite the fact that the study was designed and strictly followed during the study process, it does have some limitations.

In Vietnam, there was no official guideline for the screening and diagnosis of GDM when the study protocol was approved in April 2016. The research team conducted the project in order to collect epidemiological data on GDM in accordance with the "new" standard. Nonetheless, a number of objective and subjective factors necessitate that the research results be reported after the Ministry of Health's new recommendation (2018). Although the research results are no longer applicable, studying the situation of GDM in the Mekong Delta helps complete the epidemiological map of GDM in Vietnam,

We selected a cross-sectional design for the first objective. The greatest drawback of the cross-sectional study is its inability to estimate both the causal relationship and the incidence of the disease (the emergence of new cases), despite its low cost and relatively fast in estimating the proportion of disease (prevalence of current cases). The results of the study revealed only a yes-or-no relationship between GDM and associated factors, did not find a significant relationship between the disease and the high-risk factors in the population studied.

For objective 2, there were typically two types of analytic studies applicable: case-control study and cohort study. Due to the long follow-up period, cohort study required a large number of samples, entailed high costs, and made it simple to lose track of study samples. Therefore, we chose a case-control study design, even though the conclusions regarding the causal relationship between exposure and disease were less convincing than those from a cohort study. In addition, due to financial limitations and a limited capacity to store blood samples, as well as to ensure the study's viability, we only measured serum adiponectin and leptin concentrations at 24-28 weeks. During this time, GDM is also diagnosed. In addition, we assessed adiponectin and leptin's ability to predict GDM. The ability of adiponectin and leptin to predict GDM has not been demonstrated because these two substances are measured simultaneously with the disease diagnosis.

## CONCLUSION

After conducting a study on 1,727 pregnant women who visited: Can Tho Hospital of Obstetrics and Gynecology, An Giang Hospital of Obstetrics and Pediatrics, Soc Trang Hospital of Obstetrics and Pediatrics and Ca Mau Hospital of Obstetrics and Pediatrics, the following conclusions were reached:

### **1. Prevalence of gestational diabetes mellitus and related factors**

The prevalence of GDM was 17.1% (CI 95%: 16.2–18.0%), Can Tho (15.4%), An Giang (17.5%), Soc Trang (16.8%), and Ca Mau (19%).

Pregnant women  $\geq 25$  years old had a 1.72-fold (95% CI: 1.17 - 2.55) increased risk of GDM,  $p = 0.006$ .

Pregnant women of Kinh ethnicity had a 1.81-fold increased risk of GDM (95% CI: 1.06–3.11),  $p=0.031$ .

Pregnant women in urban areas had an increased risk of GDM 1.34 times (95% CI 1.02–1.77),  $p=0.039$ .

Pregnant women with an education level less than a high school diploma had a 1.46-fold increased risk of GDM (95% CI: 1.11- 1.93;  $p = 0.007$ ).

Pregnant women with a pre-pregnancy BMI of 25 were 2.79 times more likely to develop GDM (95% CI: 1.98-3.93;  $p=0.001$ ).

Pregnant women who gained weight  $> 12$  kg during pregnancy were 1.5 times more likely to develop GDM (95% CI: 1.01–2.23),  $p=0.043$ .

Pregnant women with a history of miscarriage, fetal macrosomia ( $\geq 4000$  g) were respectively 1.36 times (CI 95%, 1.00- 1.85;  $p=0.049$ ) and 4.08 times (CI 95%, 2.03-8.18;  $p<0.001$ ) more likely to develop GDM.

A history of GDM in prior pregnancies multiplied the risk of GDM by 5.66 (95% CI 1.33–24.09;  $p=0.019$ ).

A family history of diabetes in the first generation increased the risk 1.68-fold (95% CI: 1.13–2.50),  $p=0.011$ .

There was no relationship between GDM and occupation, socioeconomic status, number of births, a family history of hypertension, a history of gestational hypertension, a history of preterm birth, stillbirth, or fetal malformation.

## **2. Concentration and relationship between serum adiponectin, leptin with GDM**

It was statistically significant that the serum adiponectin concentration in the GDM group ( $3.49 \pm 0.95$  g/ml) was lower than in the control group ( $6.12 \pm 2.78$  g/ml).

The difference between the serum leptin concentration in GDM group ( $9.45 \pm 6.33$  ng/ml) and in control group ( $7.52 \pm 4.52$  ng/ml) was statistically significant.

Pregnant women with a decrease in serum adiponectin  $< 3.66$   $\mu$ g/ml had a higher risk of GDM (OR = 4.29, 95% CI: 1.96-9.36).

Pregnant women with pre-pregnancy BMI  $< 25$  and adiponectin concentration  $< 3.66$   $\mu$ g/ml had an increased risk of GDM with an OR=4.23 (95% CI: 1.71–10.43), pregnant women with BMI  $\geq 25$  and adiponectin concentration  $\geq 3.66$   $\mu$ g/ml increased the risk of GDM with OR=3.55 (95% CI: 1.06–11.90), pregnant women with BMI  $\geq 25$  and adiponectin concentration  $< 3.66$   $\mu$ g/ml increased the risk of GDM with OR=11.84 (95% CI: 2.58–54.27).

Pregnant women with BMI  $< 25$  and leptin concentration  $\geq 10.3$  ng/ml had an increased risk of GDM with OR= 2.69 (95% CI: 1.11–6.51), pregnant women with BMI  $\geq 25$  and leptin concentration  $< 10.3$  ng/ml increased the risk of GDM with OR= 5.89 (95% CI: 1.78–19.47),

pregnant women with BMI  $\geq 25$  and leptin concentration  $\geq 10.3$  ng/ml increased the risk of GDM with OR= 3.68 (95% CI: 1.07–14.02).

The predictive value of GDM when the adiponectin concentration was  $< 3.66$   $\mu\text{g/ml}$  had a sensitivity of 83.82%, a specificity of 61.76% (AUC=0,775) and when the leptin concentration was  $> 10.3$  ng/ml it had a sensitivity of 52.94 % and a specificity of 60.29% (AUC=0,59).

## **RECOMMENDATIONS**

All pregnant women with gestational ages between 24 and 28 weeks were required to undergo routine screening for GDM, especially those who were 25 years old and older, overweight-obese, who gained weight too quickly, and who had a history of: miscarriage, delivery of childbirth  $\geq 4000\text{g}$ , GDM, or first-generation family members had diabetes.

Leptin and adiponectin can be used to assess the risk of gestational diabetes mellitus.

Further study: perform adiponectin and serum leptin tests in the first trimester of pregnancy for improved GDM prediction.

## THE PUBLISHED ARTICLES RELATED TO THE STUDY

1. Tran Khanh Nga, Ngu Quoc Vi, Lam Duc Tam, Cao Ngoc Thanh, Pham Van Linh (2019), Prevalence of gestational diabetes mellitus and related factors at Can Tho obstetrics and Gynecology Hospital, *Journal of Medicine and Pharmacy*, Hue University of Medicine and Pharmacy, 2019, 9 (6+7), pp. 187-194
2. Nguyen Viet Tri, Vo Huynh Trang, Ngu Quoc Vi, Tran Khanh Nga (2021). Pregnancy outcome and prevalence of gestational diabetes mellitus at Ca Mau obstetrics and Pediatrics Hospital, *Cantho Journal of Medicine and Pharmacy*, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, 2021, 40, pp. 178-186
3. Lam Duc Tam, Tran Khanh Nga, Doan Thanh Dien, Le Thi Gai, Le Thi Nhan Duyen, Truong Quynh Trang, Nguyen Thi My Ha, Duong Thi Hoang Yen, Tran Thu Han (2022). Gestational diabetes mellitus and pregnancy outcomes at Soc Trang obstetrics and Pediatrics Hospital, *Cantho Journal of Medicine and Pharmacy*, Can Tho University of Medicine and Pharmacy, 2022, 46, pp. 8-15
4. Tran Khanh Nga, Lam Duc Tam, Cao Ngoc Thanh, Pham Van Linh (2022). Correlation between serum adiponectin, leptin concentration and risk of gestational diabetes mellitus, *Vietnam Medical Journal*, 2022, 517, pp. 324-328