BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**LÊ QUANG TOÀN**

NGHI£N CøU MèI LI£N QUAN gi÷a NåNG §é 25-HYDROXYVITAMIN D HUYÕT T¦¥NG Víi kh¸ng insulin vµ HIÖU QU¶ Bæ SUNg VITAMIN D ®èi víi KH¸NG INSULIN TRONG §¸I TH¸O §¦êNG THAI kú

Chuyên ngành: Nội tiết

Mã số: 62720145

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

 **AA**

**HÀ NỘI – 2016**

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH

TẠI TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

 **1. PGS.TS. Đỗ Trung Quân**

 **2. TS. Nguyễn Văn Tiến**

**Phản biện 1: PGS.TS. Hoàng Trung Vinh**

**Phản biện 2: GS.TS. Nguyễn Hải Thủy**

**Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Khoa Diệu Vân**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường

vào hồi: giờ, ngày tháng năm

 Có thể tìm hiểu luận án tại:

 - Thư viện Quốc gia

 - Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

 - Thư viện thông tin Y học Trung ương

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 an 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.

**CÁC CHỮ VIẾT TẮT**

|  |  |
| --- | --- |
| 1,25(OH)2D | 1,25-dihydroxyvitamin D |
| 25(OH)D | 25-hydroxyvitamin D |
| ĐTĐ/ĐTĐTK | Đái tháo đường/Đái tháo đường thai kỳ |
| GHt | Glucose huyết tương |
| HbA1c | Hemoglobin glycosyl hóa A1c |
| HOMA | Mô hình cân bằng nội môi |
| HOMA2-IR-Cp | HOMA2-IR theo glucose và C-peptid Htlúc đói |
| HOMA2-IR-In | HOMA2-IR theo glucose và insulin Ht lúc đói |
| Ht | Huyết tương |
| KI | Kháng insulin |
| MT | Mang thai |
| Nđ | Nồng độ |
| NPDNG | Nghiệm pháp dung nạp glucose |

**ĐẶT VẤN ĐỀ**

 Thiếu vitamin D rất phổ biến trên thế giới và phụ nữ mang thai là nhóm có nguy cơ cao bị thiếu vitamin D. Ở Việt Nam thiếu vitamin D ở phụ nữ cũng rất phổ biến với tỷ lệ từ 52,0 – 60,0%.Trong vài thập kỷ gần đây nhiều vai trò khác của vitamin D, ngoài các vai trò kinh điển, được phát hiện, trong đó có vai trò đối với kháng insulin (KI) trong đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK).

 Tỷ lệ ĐTĐTK đang gia tăng nhanh trong thời gian gần đây trên thế giới và Việt Nam, lên đến 20,3% theo tiêu chuẩn chẩn đoán mới tại một đô thị lớn. Bệnh gây nhiều hậu quả cho cả mẹ và thai nhi nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời, hiệu quả. Hai yếu tố bệnh sinh cơ bản của ĐTĐTK là suy giảm chức năng tế bào beta của tiểu đảo tụy và KI, bao gồm KI sinh lý của thai nghén và KI mạn tính có từ trước mang thai. Hiện nay các thuốc uống hạ glucose máu với cơ chế giảm kháng insulin hay tăng bài tiết insulin chưa được chấp thuận cho sử dụng ở thai phụ mắc ĐTĐTK. Vì vậy nghiên cứu các yếu tố có hiệu quả làm giảm KI và có thể sử dụng ở phụ nữ mắc ĐTĐTK có ý nghĩa khoa học và thực tiễn.

 Nồng độ 25-hydroxyvitamin D huyết tương – chỉ số đánh giá tình trạng vitamin D - có tương quan nghịch với KI và bổ sung vitamin D so với placebo hoặc bổ sung vitamin D liều cao so với liều thấp có hiệu quả giảm KI, cải thiện glucose máu trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, các nghiên cứu này bao gồm cả phụ nữ mắc và không mắc ĐTĐTK, có thiếu và không thiếu vitamin D. Vì vậy nghiên cứu mối liên quan này chỉ riêng ở phụ nữ mắc ĐTĐTK và hiệu quả bổ sung vitamin D đối với kháng insulin chỉ riêng ở phụ nữ mắc ĐTĐTK mà có thiếu vitamin D là cần thiết. Mặt khác ở Việt Nam chưa có nghiên cứu đề cập đến các vấn đề này.

 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 mắc đái tháo đường thai kỳ có thiếu vitamin D.*

***Những điểm mới về mặt khoa học và giá trị thực tiễn của đề tài***

- Đề tài xác định được tỷ lệ thiếu vitamin D ở phụ nữ mắc ĐTĐTK, làm cơ sở cho xây dựng khuyến cáo về sàng lọc phát hiện thiếu vitamin D và bổ sung vitamin D cho nhóm đối tượng này.

- Kết quả của đề tài khẳng định nồng độ 25(OH)D huyết tương có liên quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK và xác định được hiệu quả vượt trội của bổ sung vitamin D liều cao hơn so với liều thấp hơn về làm giảm sự gia tăng của kháng insulin từ giữa thai kỳ đến cuối thai kỳ. Đây là cơ sở để đưa ra khuyến cáo bổ sung vitamin D cho phụ nữ mắc ĐTĐTK và có thiếu vitamin D, cũng như cơ sở cho các nghiên cứu tiếp theo về hiệu quả của bổ sung vitamin D trong dự phòng và điều trị hỗ trợ ĐTĐTK.

***Cấu trúc của luận án***

 Luận án này gồm 117 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), với 4 chương, 27 bảng, 12 biểu đồ, 6 hình và 143 tài liệu tham khảo. Đặt vấn đề 3 trang, tổng quan tài liệu 36 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 16 trang, kết quả nghiên cứu 26 trang, bàn luận 34 trang, kết luận 2 trang và kiến nghị 1 trang.

**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***

 Vitamin D gồm 2 loại là Cholecalciferol (Vitamin D3) và Ergocalciferol (Vitamin D2). Khi đi vào máu vitamin D được hydroxyl hóa lần đầu ở gan để tạo ra 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) và lần thứ 2 ở thận để chuyển thành 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25(OH)2D) – chất chuyển hóa có tác dụng sinh học, nên được coi là một hormon.

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

 Nđ 25(OH)D Ht được chọn là chỉ số đánh giá tình trạng vitamin D vì liên quan trực tiếp với thu nhập vitamin D, có thời gian bán hủy dài nhất và không chịu tác động của các yếu tố điều hòa so với vitamin D và 1,25(OH)2D.

 Hiện nay chưa có sự đồng thuận rộng rãi về tiêu chuẩn đánh giá tình trạng thiếu vitamin D (bảng 1.2). Tiêu chuẩn của Hội Nội tiết Mỹ năm 2011 được đa số các tác giả trên thế giới ủng hộ và dựa trên các bằng chứng từ các nghiên cứu về mối liên quan giữa Nđ 25(OH)D Ht với hormon cận giáp trạng, hấp thụ calci ở ruột và các hậu quả của thiếu vitamin D ở xương.

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Tác giả** | **Tình trạng vitamin D theo Nđ 25(OH)D huyết tương (nmol/L)** |
| **Thiếu nặng** | **Thiếu nhẹ** | **Đủ** | **Ngộ độc** |
| Hollis 2005  | < 80 | 80 - 225 | > 225 |
| Holick 2007  | <50 | 50 - <75 | 75 – 225 | > 225 |
| Viện Y học Mỹ 2010 | < 30 | 30 - <50 | ≥ 50 |  |
| Hội Nội tiết Mỹ 2011 | < 50 | 50 - <75 | 75 – 250 | > 250 |

***1.1.3. Thiếu vitamin D***

 Thiếu vitamin D là tình trạng rất phổ biến, đặc biệt là phụ nữ mang thai trên thế giới. Ở Việt Nam thiếu vitamin D ở phụ nữ cũng rất phổ biến với tỷ lệ từ 52,0 – 60,0%.

***1.1.4. Khuyến cáo về bổ sung vitamin D và điều trị thiếu vitamin D***

 Hiện nay cũng chưa có sự đồng thuận về khuyến cáo bổ sung vitamin D và điều trị thiếu vitamin D. Viện Y học Mỹ khuyến cáo nhu cầu vitamin D hàng ngày cho người lớn là 600 IU/ngày (2010). Hội Nội tiết Mỹ (2011) khuyến cáo nhu cầu vitamin D đối với phụ nữ mang thai là 600 IU/ngày, cho thai phụ có nguy cơ bị thiếu vitamin D là 600–1000 IU/ngày ở tuổi 14–18 và 1500–2000 IU/ngày ở tuổi 19-50.

\* ***Giới hạn dung nạp trên về vitamin D*** cho người lớn (kể cả phụ nữ mang thai) theo Viện Y học Mỹ là 4.000 IU/ngày (2010) và theo Hội Nội tiết Mỹ năm là 10.000 IU/ngày (2011).

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

***1.2.1. Định nghĩa và tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐTK***

 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 theo định nghĩa của WHO năm 1999. Đến 2010, Hội Quốc tế các nhóm nghiên cứu ĐTĐ trong thai nghén (IADPSG) phân biệt 2 thể ĐTĐ phát hiện lần đầu ở phụ nữ mang thai: 1) ĐTĐTKvà 2) “ĐTĐ rõ” - được chẩn đoán khi có glucose máu đạt ngưỡng chẩn đoán ở người không mang thai, tiêu chuẩn được Hội ĐTĐ Mỹ áp dụng từ 2011 và WHO khuyến cáo từ 2013:

*Bảng 1.2.* **Phân loại và tiêu chuẩn chẩn đoán tăng glucose máu phát hiện lần đầu ở phụ nữ mang thai (ADA 2011, WHO 2013)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tiêu chí** | **ĐTĐ thai kỳa** | **ĐTĐ rõ/ĐTĐmang thaia** |
| GHt lúc đói b | 5,6 – 6,9 | ≥ 7,0 |
| GHt 1 giờ b | ≥ 10,0 | - |
| GHt 2 giờ b | 8,5 – 11,0 | ≥ 11,1 |
| GHt bất kỳ c | - | ≥ 11,1 |

*Chú thích:* Đơn vị glucose máu là mmol/L, a: Chẩn đoán khi có ≥ 1 tiêu chuẩn; b: Kết quả NPDNG; c: + triệu chứng lâm sàng.

***1.2.2. Kháng insulin trong ĐTĐTK***

 KI là tình trạng khi nồng độ (Nđ) bình thường của insulin tạo ra các đáp ứng sinh học thấp hơn bình thường về kích thích các quá trình thu nhận glucose vào tế bào, tổng hợp glycogen, tổng lipid và ức chế các quá trình ly giải glycogen, tân tạo glucose, ly giải lipid.

 KI ở phụ nữ mắc ĐTĐTK bao gồm KI sinh lý của thai nghén và KI mạn tính có từ trước mang thai, cao hơn so với thai phụ không mắc ĐTĐTK, bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến trước khi đẻ. KI trong thai nghén và ĐTĐTK liên quan đến sự tăng tổng hợp, bài tiết các hormon nhau thai và các cytokin viêm, tăng khối lượng mỡ cơ thể của mẹ và các yếu tố khác.

***1.2.3. Đánh giá KI bằng mô hình cân bằng nội môi (HOMA)***

 Đánh giá KI bằng HOMA (Homeostasis Model Assessment) được xây dựng dựa trên mối tương tác giữa nồng độ glucose và insulin huyết tương (Ht) ở trạng thái ổn định lúc đói, từ các phương trình không tuyến tính rút ra từ thực nghiệm.

 - HOMA1 do Mathews đề xuất năm 1985, sử dụng phương trình toán học đơn giản để tính chỉ số KI.

 - Mô hình HOMA cập nhật, còn gọi là HOMA vi tính hóa hay HOMA2 (Đại học Oxford, Anh) so với HOMA1 có các ưu điểm chính sau: Đánh giá KI chính xác hơn bằng chương trình vi tính, có thể sử dụng xét nghiệm insulin toàn phần hoặc insulin đặc hiệu, C-peptid có thể thay thế cho insulin.

 Ưu điểm chính của HOMA: thực hiện đơn giản nhưng kết quả tương quan chặt chẽ với phương pháp tham chiếu là kỹ thuật kẹp insulin (hệ số tương quan r từ 0,73 - 0,87).

***1.2.4. Nghiên cứu về vitamin D và KI trong ĐTĐTK***

 Nđ 25(OH)D có tương quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK cả khi được hiệu chỉnh bởi các yếu tố khác liên quan với kháng insulin (Maghbooli 2008, Lacroix 2014). Bổ sung vitamin D so với placebo (2 NC của Asemi 2013) hoặc bổ sung liều cao vitamin D so với liều thấp (Soheilykhah 2013) làm giảm tuyệt đối hoặc giảm sự gia tăng kháng insulin ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK.

***1.2.5. Cơ chế tác động của vitamin D lên KI***

 Vitamin D làm giảm KI thông qua các cơ chế: 1) Tăng biểu lộ thụ thể insulin; 2) Kích thích tổng hợp PPARδ - yếu tố sao mã các gen tổng hợp các protein tham gia chuyển hóa lipid; 3) Điều hòa cân bằng nội môi calci và ổn định calci nội bào; 4) Ức chế tổng hợp các cytokin viêm gây KI và 5) Ức chế hệ renin-angiotensin.

**Chương 2.ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

 Đối tượng NC là các thai phụ ở tuần thai 24 – 28 tại BV Phụ sản TW và BV Nội tiết TW, gồm 2 nhóm :

 - Nhóm mắc ĐTĐTK

 - Nhóm chứng [không mắc ĐTĐTK –(KĐTĐTK)]

 ĐTĐ TK được xác định theo tiêu chuẩn Hội ĐTĐ Mỹ 2011:

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

|  |  |
| --- | --- |
| **Thời điểm** | **Nđ glucose Ht tĩnh mạch (mmol/L)** |
| Lúc đói | 5,1 - 6,9 |
| 1 giờ | ≥10,0 |
| 2 giờ | 8,5 - 11,0 |

***- Tiêu chuẩn chọn nhóm ĐTĐTK bổ sung vitamin D***

Thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK như trên và có thiếu vitamin D theo tiêu chuẩn của Hội Nội tiết Mỹ 2011 (bảng 2.2).

*Bảng 2.2.* **Tình trạng vitamin D theo Hội Nội tiết Mỹ 2011**

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

***- Tiêu chuẩn loại trừ đối với nhóm ĐTĐTK***

 1) ĐTĐ trước khi có thai hoặc ĐTĐ mang thai; 2)Đã/đang mắc các bệnh ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose; 3) Đang dùng các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose; 4) Đang dùng các thuốc có chứa vitamin D; 5) Đang mắc các bệnh cấp tính; 6) Đang bị nhiễm độc thai nghén và 6) Không đồng ý tham gia nghiên cứu

***- Tiêu chuẩn loại trừ đối với các nhóm bổ sung vitamin D***

 - Đang dùng các thuốc chứa vitamin D

 - Có tăng calci máu: Calci toàn phần Ht > 2,5 mmol/L

***- Tiêu chuẩn loại trừ đối với nhóm chứng***

 1) Tiền sử gia đình ĐTĐ; 2) Tiền sử ĐTĐTK ở lần mang thai trước; 3) Tiền sử THA, rối loạn lipid máu; 4) BMI trước mang thai ≥ 23kg/m2; 5) Tiền sử sản khoa xấu.

**2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu**

 Nghiên cứu được tiến hành tại BV Phụ Sản TW và BV Nội tiết TW từ tháng 4/2012 đến tháng 4/2014.

**2.3.Thiết kế nghiên cứu:**Thiết kế NC mô tả để giải quyết các mục tiêu 1 và 2, thiết kế NC can thiệp có đối chứng so sánh 2 liều vitamin D về hiệu quả đối với KI để giải quyết mục tiêu 3

**2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu:** Là cỡ mẫu lớn nhất trong các cỡ mẫu cho 3 mục tiêu của đề tài: cỡ mẫu xác định tỷ lệ thiếu vitamin D, cỡ mẫu khảo sát tương quan tuyến tính giữa Nđ 25(OH)D Ht với HOMA2-IR, cỡ mẫu so sánh HOMA2-IR giữa 2 nhóm sau bổ sung vitamin D. Cỡ mẫu chung là 95 thai phụ mắc ĐTĐTK. Cỡ mẫu thực tế của nhóm ĐTĐTK là 104, nhóm chứng là 55.

**2.5. Tiến hành nghiên cứu**

***2.5.1. Chọn mẫu:*** Chọn mẫu tích lũy và phân bổ ngẫu nhiên khối.

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

 Các thai phụ mắc ĐTĐTK, có thiếu vitamin D và đồng ý tham gia nghiên cứu được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm dùng vitamin D3: Nhóm dùng liều 500IU/ngày (khuyến cáo của Viện Y Học Mỹ) và nhóm dùng liều 1500 IU/ngày (khuyến cáo của Hội Nội tiết Mỹ).

 Chế phẩm vitamin D3: Aquadetrim của hãng Medana Pharma (Ba Lan): dung dịch vitamin D3 hàm lượng 15.000 UI/ml, 500 IU/giọt (có bộ phận nhỏ giọt gắn liền), lọ 10 ml.

 Thai phụ không dùng các thuốc khác có chứa vitamin D trong thời gian can thiệp.

 Các lần khám đánh giá sau lần khám (LK) 1: Lần khám 2 vào tuần thai 31 – 33 và 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 (đánh dấu x)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thông số** | **LK 1** | **LK 2** | **LK 3** |
|  | **KĐTĐTK** | **ĐTĐTK** | **ĐTĐTK** |
| Tuổi | x | x |  |  |
| Tiền sử ĐTĐ, thai sản  | x | x |  |  |
| Tuần thai | x | x | x | x |
| Cân nặng trước MT | x | x |  |  |
| Cân nặng tại LK | x | x | x | x |
| Chiều cao | x | x |  |  |
| GHt 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 |  |  |
| HDL-C Ht lúc đói |  | x |  |  |
| Calci ion và toàn phần Ht |  | x | x | x |
| 25(OH)D Ht | x | x |  | x |

***2.5.4. Điều trị ĐTĐTK***

 Tất cả các thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK được theo dõi điều trị tại BV Nội tiết TW bằng hướng dẫn như nhau về chế độ luyện tập, ăn uống. Sau 2 tuần áp dụng chế độ ăn và luyện tập, nếu glucose máu không đạt mục tiêu điều trị, insulin được kết hợp.

**2.6. Phương pháp thu thập số liệu**

***2.6.1. Hỏi bệnh/phỏng vấn, đo các chỉ số nhân trắc***

 - Thu thập thông tin dân số học, tiền sử bản thân, gia đình và sản khoa, cân nặng trước khi mang thai, tuần thai.

 - Đo cân nặng, chiều cao

**Thai phụ ở tuần thai**

**24 – 28**

**Đủ vitamin D**

**(n = 19)**

**ĐTĐTK (n = 104)**

**KĐTĐTK (n = 55)**

**Thiếu vitamin D**

**(n = 85)**

**Vitamin D3**

**500 IU/ngày (n = 30)**

**-Tỷ lệ thiếu vitamin D**

**-Insulin, C-peptid, HOMA2-IR**

**-Liên quan 25(OH)D huyết tương với**

 **HOMA2-IR**

**So sánh:**

**- Insulin, C-peptid**

**- HOMA2-IR**

***Hình 2.1.* Sơ đồ thiết kế nghiên cứu**

**Vitamin D3**

**1500 IU/ngày (n = 30)**

**So sánh ban đầu (LK 1):**

**- Tăng cân, BMI**

**- 25(OH)D huyết tương**

**- Glucose máu, HbA1c,**

**- Insulin, C-peptid, HOMA2-IR**

**So sánh tuần thai 36-38 (LK3):**

**- Tăng cân, BMI**

**- 25(OH)D huyết tương**

**- Glucose máu, HbA1c**

**- Insulin, C-peptid, HOMA2-IR**

**So sánh tuần thai 31-33 (LK2):**

**- Tăng cân, BMI**

**- Glucose máu, HbA1c**

***2.6.2. Xét nghiệm hóa sinh***

- NPDNG uống 75g 3 thời điểm

- Định lượng insulin, C-peptid Ht bằng phương pháp miễn dịch hoá phát quang (kit của Roche, máy Hitachi E170, tại BV Nội tiết TW).

- Định lượng 25(OH)D Ht bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang (kit Architech 25(OH)D của Abbott, trên máy Architech j2000 tại Viện Dinh dưỡng).

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

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

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

- Đánh giá chỉ số khối cơ thể (BMI) của thai phụ trước mang thai theo tiêu chuẩn của Hiệp hội ĐTĐ quốc tế giành cho người châu Á:

 Tăng: BMI ≥ 23,0 kg/m2; Không tăng: BMI < 23,0 kg/m2

- Đánh giá insulin và C-peptid Ht lúc đói: lấy ngưỡng bình thường là  ± 1SD của nhóm chứng (KĐTĐTK).

- Đánh giá kháng insulin bằng HOMA2 calculator phiên bản 2.2.3.năm 2013 của Đại học Oxford, Vương quốc Anh:

 Chỉ số HOMA2 KI bằng Nđ glucose với insulin HT lúc đói (HOMA2-IR-In) và C-peptid Ht lúc đói (HOMA2-IR-Cp).

- Xác định KI: Lấy điểm cắt tứ phân vị trên của HOMA-IR của nhóm chứng theo WHO 1999.

**2.8. Xử lý và phân tích số liệu**

 Sử dụng các phần mềm thống kê SPSS 13.0.

 - Mục tiêu 1: Tính tỷ lệ thiếu vitamin D bằng phần trăm.

 - Mục tiêu 2: Khảo sát tương quan tuyến tính giữa Nđ 25(OH)D Ht với các chỉ số HOMA2-IR; liên quan giữa thiếu vitamin D với các chỉ số HOMA2-IR (so sánh giá trị HOMA2-IR).

 - Mục tiêu 3: So sánh giữa 2 nhóm bổ sung vitamin D về các chỉ số HOMA-IR sau 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 được đưa vào nghiên cứu.

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi** | **KĐTĐTK (n = 55)** | **ĐTĐTK (n = 104)** | **p** |
| **n** | **Tỷ lệ %** | **n** | **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*** |
|  ± SD | 28,9 ± 4,3 | 30,8 ± 4,4 |  ***0,01*** |

***- Tuần thai:*** Giữa 2 nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK không có khác biệt về phân bố theo tuần thai và về tuần thai trung bình (giá trị tương ứng của 2 nhóm là 26,6 ± 1,3 và 26,9 ± 1,3 tuần, p > 0,05).

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

Tỷ lệ thiếu vitamin D ở nhóm ĐTĐTK là 81,7%



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

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  *(SD)*

 Nhóm ĐTĐTK có Nđ 25(OH)D Ht thấp hơn và tỷ lệ thiếu vitamin D cao hơn có YNTK, nguy cơ mắc ĐTĐTK do thiếu vitamin D tăng 2,18 lần (95%CI 1,03 – 4,61) (biểu đồ 3.2)

*Bảng 3.2.* **Tương quan tuyến tính giữa nồng độ 25(OH)D huyết tương và một số yếu tố ở nhóm ĐTĐTK**

| **Yếu tố** | **Hệ số r** | **Giá trị p** |
| --- | --- | --- |
| Tuổi mẹ | 0,130 | *0,189* |
| Tuần thai | 0,019 | *0,486* |
| BMI trước MT  | 0,006 | *0,951* |
| Tăng cân từ khi MT – LK 1  | -0,201 | ***0,041*** |
| Tăng BMI từ khi MT – LK 1  | -0,230 | ***0,019*** |
| BMI LK 1  | -0,122 | *0,219* |

*Bảng 3.3.* **Tương quan giữa Nđ 25(OH)D với glucose Ht trong NPDNG uống**

| **GHt**(mmol/L) | **KĐTĐTK****(n = 55)** | **ĐTĐTK****(n = 104)** | **Chung****(n = 159)** |
| --- | --- | --- | --- |
| **r** | **p** | **r** | **p** | **r** | **p** |
| 0 giờ | -0,158 | *0,248* | -0,074 | *0,456* | -0,186 | ***0,019*** |
| 1 giờ | -0,206 | *0,132* | -0,033 | *0,740* | -0,232 | ***0,003*** |
| 2 giờ | -0,093 | *0,500* | 0,106 | *0,282* | -0,117 | 0,143 |

 Khi gộp chung hai nhóm, nồng độ 25(OH)D Ht có tương quan nghịch có YNTK với nồng độ GHt lúc đói và 1 giờ (bảng 3.3).

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

*Bảng 3.4.* **Chỉ số HOMA2-IR-In ở nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **KĐTĐTK****(n = 55)** | **ĐTĐTK****(n = 104)** | **p** |
| HOMA2-IR-In |  ± SD | 1,16 ± 0,44 | 1,44 ± 0,63 | ***0,001*** |
| *Độ lệch trung bình* | *24,1%* |  |
| Giới hạn trên | 1,42 |  |
| Tăng (n, %) |  13 (23,6%) | 45 (43,3%) | ***<0,05*** |

Nhóm ĐTĐTK có HOMA2-IR-In trung bình cao hơn 24,1% và tỷ lệ tăng HOMA2-IR-In cao hơn so với nhóm KĐTĐTK (bảng 3.4).

*Bảng 3.5.* **Các chỉ số HOMA2-IR theo tình trạng BMI trước mang thai ở nhóm ĐTĐTK**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **BMI trước MT** | **n** | **HOMA2-IR-In** | **HOMA2-IR-Cp** |
| < 23 (kg/m2) | 86 | 1,39 ± 0,61 | 1,45 ± 0,59 |
| ≥ 23 (kg/m2) | 18 | 1,72 ± 0,67 | 1,82 ± 0,59 |
| *Giá trị p* |  | ***< 0,05*** | ***< 0,05*** |

 Nhóm có tăng BMI trước MT (≥ 23kg/m2) có các chỉ số HOMA2-IR cao hơn có YNTK so với nhóm không tăng BMI trước MT (< 23 kg/m2) (bảng 3.5).

 Các chỉ số HOMA2-IR có tương quan thuận có YNTK với BMI trước MT, tăng cân và tăng BMI từ khi MT đến LK 1, BMI LK 1 và Nđ triglycerid Ht lúc đói (bảng 3.6).

*Bảng 3.6.* **Tương quan tuyến tính giữa các chỉ số HOMA2-IR với một số yếu tố ở nhóm ĐTĐTK (n = 104)**

| **Yếu tố** | **HOMA2-IR-In** | **HOMA2-IR-Cp** |
| --- | --- | --- |
|  **r** |  ***p*** |  **r** |  ***p*** |
| Tuổi mẹ  | -0,009 | *0,913* | -0,121 | *0,220* |
| Tuần thai | 0,054 | *0,203* | 0,195 | ***0,047*** |
| BMI trước MT | 0,250 | ***0,001*** | 0,286 | ***0,003*** |
| Tăng cân từ khi MT-LK 1  | 0,354 | ***< 0,001*** | 0,274 | ***0,005*** |
| BMI LK 1 | 0,387 | ***< 0,001*** | 0,371 | ***<0,001*** |
| Tăng BMI từ khi MT-LK 1 | 0,356 | ***< 0,001*** | 0,277 | ***0,004*** |
| Triglycerid Ht lúc đói | 0,323 | ***0,001*** | 0,197 | ***0,045*** |
| HDL-C Ht lúc đói | -0,006 | *0,952* | 0,137 | *0,166* |

**3.4. Mối liên quan giữa nồng độ 25(OH)D Ht và kháng insulin**

***3.4.1. Tương quan tuyến tính giữa Nđ 25(OH)D Ht với KI***



*Biểu đồ 3.3****.* Tương quan giữa Nđ 25(OH)D huyết tương các chỉ số HOMA2-IR**

 Nồng độ 25(OH)D Ht có tương quan nghịch có YNTK với các chỉ số HOMA2-IR.

*Bảng 3.7.* **Tương quan giữa 25(OH)D Htvới 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**  |  ***p*** |  **Hệ số**  |  ***p*** |
| Chung của mô hình | 0,464 | ***<0,001*** | 0,496 | ***<0,001*** |
| Hằng số | 0,218 | *0,877* | -1,809 | *0,170* |
| Tuần thai  | 0,040 | *0,591* | 0,190 | ***0,039*** |
| BMI trước MT | 0,158 | *0,102* | 0,278 | ***0,003*** |
| Tăng BMI từ khi MT-LK1  | 0,158 | *0,129* | 0,121 | *0,215* |
| 25(OH)D Ht | -0,225 | ***0,018*** | -0,283 | ***0,002*** |
| Triglycerid Ht lúc đói | 0,199 | ***0,041*** | 0,038 | *0,688* |

 Nđ 25(OH)D Ht vẫn có tương quan nghịch có YNTK với các chỉ số HOMA-IR trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến.

***3.4.2. Liên quan giữa tình trạng vitamin D và kháng insulin***

*Bảng 3.8.* **Các chỉ số HOMA2-IR theo tình trạng vitamin D ở nhóm ĐTĐTK**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Thiếu vitamin D****(n = 85)** | **Đủ vitamin D****(n = 19)** | ***p*** |
| HOMA2-IR-In | 1,51 ± 0,64 | 1,15 ± 0,50 | ***<0,05*** |
| HOMA2-IR-Cp | 1,58 ± 0,61 | 1,20 ± 0,45 | ***<0,05*** |

 Nhóm thiếu vitamin D có các chỉ số HOMA2-IR cao hơn có YNTK so với nhóm đủ vitamin D (bảng 3.8).

*Bảng 3.9****.* Mô hình phân tích phương sai hiệp biến với các chỉ số HOMA2-IR ở nhóm ĐTĐTK**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Yếu tố** | **HOMA2-IR-In** | **HOMA2-IR-Cp** |
| ***p*** | **PES** | ***p*** | **PES** |
| Mô hình chung  | ***<0,001*** | 0,211 | ***<0,001*** | 0,206 |
| Hệ số chặn | *0,755* | 0,001 | *0,383* | 0,008 |
| Tình trạng vitamin D | ***0,028*** | 0,048 | ***0,009*** | 0,067 |
| Tăng BMI trước MT | *0,082* | 0,030 | ***0,020*** | 0,054 |
| Tuần thai LK 1 | *0,729* | 0,001 | *0,071* | 0,033 |
| Tăng BMI từ khi MT-LK1 | *0,067* | 0,034 | *0,102* | 0,027 |
| Triglycerid Htlúc đói | ***0,016*** | 0,057 | *0,344* | 0,009 |

*Chú thích:* PES (Partial Eta Squared): Hệ số ảnh hưởng riêng phần

 Trong các mô hình phương sai hiệp biến (đa biến) tình trạng vitamin D vẫn có liên quan có YNTK với HOMA2-IR-In (*p = 0,028*) và HOMA-IR-Cp (*p = 0,009*) (bảng 3.9).

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

 60 thai phụ mắc ĐTĐTK ở tuần thai 24 – 28, có thiếu vitamin D được phân bổ ngẫu nhiên vào 2 nhóm bổ sung vitamin D3 (n = 30 mỗi nhóm): nhóm dùng liều 500IU/ngày và nhóm dùng liều 1500IU/ngày.

***3.5.1. Các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu trước và sau bổ sung vitamin D***

 - Trước bổ sung vitamin D, không có sự phác biệt có YNTK giữa 2 nhóm bổ sung vitamin D về tuổi mẹ, tuần thai, BMI trước MT, tăng cân và tăng BMI từ khi MT đến LK1, BMI ở LK1, tiền sử sản khoa và tiền sử gia đình ĐTĐ, các chỉ số sinh hóa máu và các chỉ số HOMA2-IR.

 - Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tuần thai tại các lần khám 1, 2, 3, về thời gian bổ sung vitamin D (9,7 ± 1,5 tuần ở nhóm 500 IU/ngày và 9,9 ± 1,7 tuần ở nhóm 1500 IU/ngày, *p > 0,05*), về tăng cân và tăng BMI từ khi MT đến các làn khám 1, 2, 3 và về BMI tại các lần khám 1, 2 và 3.

***3.5.2. Thay đổi về vitamin D sau bổ sung vitamin D***

*Biểu đồ 3.4****.* Nđ 25(OH)D Httrước và sau bổ sung vitamin D**

*Chú thích:* Giá trị trình bày  (SD); p: so sánh giữa 2 nhóm tại mỗi LK; so sánh trong mỗi nhóm giữa LK 1 với LK 3:† *p < 0,01*, ‡ *p < 0,001.*

 Sau bổ sung vitamin D nhóm 1500 UI/ngày có nồng độ 25(OH)D Ht cao hơn (79,82 ± 10,11 so với 67,41 ± 10,62 nmol/L, *p < 0,001*) và mức tăng cao hơn có YNTK (16,91 ± 9,64 so với 6,00 ± 10,48 nmol/L, *p < 0,001* (biểu đồ 3.4).

*Biểu đồ 3.5.* **Tình trạng vitamin D sau bổ sung vitamin D**

 Sau bổ sung vitamin D, tỷ lệ đủ vitamin D ở nhóm 1500 IU/ngày cao hơn có YNTK so với nhóm 500 IU/ngày (biểu đồ 3.5).

***3.5.3. Điều trị ĐTĐ thai kỳ***

 Tỷ lệ thai phụ phải điều trị kết hợp insulin (với chế độ ăn) là 6,7% (n = 2) ở nhóm 500 IU/ngày và 10,0% (n = 3) ở nhóm 1500 IU/ngày, khác biệt không có YNTK.

***3.5.4. Thay đổi về glucose máu và HbA1c sau bổ sung vitamin D***

*Biểu đồ 3.6.* **Glucose Ht lúc đói và HbA1c trong thời gian theo dõi**

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  (SD); p: so sánh giữa 2 nhóm tại cùng LK; so sánh trong cùng một nhóm giữa LK 1 với các LK 2 và 3: NS: không có YNTK, \*: *p < 0,05*; †: *p < 0,01*; ‡: *p < 0,001*

 - GHt lúc đói ở LK 3 của nhóm 1500 IU/ngày thấp hơn nhóm 500UI/ngày. Ở nhóm 500 IU/ngày, GHt lúc đói vào LK 2 và 3 không thấp hơn có YNTK so với LK 1. Ở nhóm 1500 IU/ngày, GHt lúc đói ở LK 2 và 3 đều thấp hơn có YNTK so với LK 1.

 - HbA1c của nhóm 500 UI/ngày vào LK 2 và 3 đều tăng có YNTK so với LK 1, còn ở nhóm 1500 UI/ngày, HbA1c vào LK 2 và 3 không tăng có YNTK so với LK 1.

***3.5.5. Thay đổi về các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung vitamin D***

*Biểu đồ 3.7.* **Các chỉ số HOMA2-IR từ LK 1 đến LK 3**

*Chú thích:* Số liệu sau loại trừ thai phụ điều trị insulin; giá trị trình bày là  (SD); p: so sánh giữa 2 nhóm trong cùng LK; so sánh LK 1 với LK 3 trong mỗi nhóm: NS: không có YNTK, \*: *p < 0,05*, †: *p < 0,01*, ‡ : *p < 0,001*.

 - Vào LK 3 nhóm 1500 IU/ngày có HOMA2-IR-In thấp hơn (1,64 ± 0,54 so với 2,05 ± 0,54, *p < 0,01*) và HOMA2-IR-Cp thấp hơn (1,62 ± 0,50 so với 2,01 ± 0,50, *p < 0,01*).

 - Thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ LK 1 (tuần thai 24 – 28) đến LK 3 (tuần thai 36 – 38) sau bổ sung vitamin D: Ở nhóm 500 IU/ngày các chỉ số HOMA2-IR đều tăng có YNTK, ở nhóm 1500 IU/ngày HOMA2-IR-In tăng có YNTK nhưng HOMA2-IR-Cp không tăng có YNTK.

 - So sánh mức thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ LK 1 đến LK 3: nhóm 1500 IU/ngày mức tăng chỉ số HOMA2-IR-In thấp hơn (0,18 ± 0,41 so với 0,58 ± 0,57, *p < 0,01*)và mức tăng HOMA2-IR-Cp thấp hơn (0,10 ± 0,33 so với 0,48 ± 0,47, *p = 0,001*).



*Biểu đồ 3.8.* **Thay đổi các chỉ số HOMA2-IR từ LK 1 đến LK 3 theo phần trăm**

*Chú thích:* Giá trị trình bày là  (SD); giá trị p: so sánh giữa 2 nhóm

 - Nhóm 1500 IU/ngày có mức tăng các chỉ số HOMA2-IR theo phần trăm thấp hơn có YNTK so với nhóm 500 IU/ngày: tăng HOMA2-IR-In 18,6 ± 31,1% so với 64,6 ± 74,7% (*p < 0,01*); tăng HOMA2-IR-Cp 9,4 ± 20,8% so với 41,6 ± 38,6% (*p < 0,001*).

 - Khi lấy mức tăng chỉ số HOMA-IR ở nhóm 500 IU/ngày là 100%, mức tăng HOMA-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.

**Chương 4. BÀN LUẬN**

**4.1. Đối tượng nghiên cứu**

 Tổng số 104 thai phụ mắc ĐTĐTK và 55 thai phụ không mắc ĐTĐTK được đưa vào nghiên cứu, đáp ứng được yêu cầu về cỡ mẫu của đề tài.

 Đối tượng tương đối đồng nhất về tuần thai (24 – 28 tuần) và mức glucose máu (loại trừ các thai phụ mắc “ĐTĐ rõ”, có mức glucose máu cao hơn) giúp làm làm giảm các yếu tố nhiễu khi khảo sát các mối liên quan giữa vitamin D với kháng insulin.

**4.2. Tình trạng vitamin D và các mối liên quan**

***4.2.1. Tỷ lệ thiếu vitamin D***

 Ở nhóm ĐTĐTK tỷ lệ thiếu vitamin D nhẹ là 73,1% và thiếu vitamin D nặng là 8,6% và tỷ lệ thiếu vitamin D chung là 81,7% (biểu đồ 3.1). Tỷ lệ này cao hơn khá nhiều so với nghiên cứu ở trong nước ở các phụ nữ không mang thai và mang thai: 58,6% ở phụ nữ độ tuổi sinh đẻ ở nội thành Hà Nội, 52% ở nụ nữ cùng độ tuổi ở nông thôn Hải Dương (V.T.T. Hiền và CS, 2007); 60% ở phụ nữ mang thai ở nông thôn Hà Nam (Hanieh và CS, 2014). Như vậy, mặc dù nằm ở vùng nhiệt đới, thiếu vitamin D ở Việt Nam rất phổ biến, đặc biệt ở phụ nữ mang thai ở khu vực Hà Nội. Bổ sung vitamin D thường quy cho phụ nữ mang thai, đặc biệt ở khu vực phía Bắc là cần thiết.

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

 Nđ 25(OH)D Ht 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*) (bảng 3.2). Mối liên quan giữa thừa cân với thiếu vitamin D liên quan với sự tăng giam giữ vitamin D ở mô mỡ trong tình trạng thừa cân, béo phì.

**4.3. Kháng insulinvà một số yếu tố liên quan**

Nhóm ĐTĐTK có giá trị trung bình của HOMA2-IR-In và tỷ lệ tăng HOMA2-IR-In cao hơn nhóm KĐTĐTK (bảng 3.4).Thai phụ mắc ĐTĐTK có tăng KI so với thai phụ không mắc ĐTĐTK do ngoài KI sinh lý của thai nghén thai phụ mắc ĐTĐTK còn có KI mạn tính có từ trước mang thai (Catalano 1997, Xiang 1999).

 Các chỉ số HOMA2-IR của nhóm ĐTĐTK có tương quan thuận có YNTK với BMI trước MT, tăng cân từ khi MT đến LK 1, BMI LK 1, tăng BMI từ khi MT đến LK 1, Nđ triglycerid Ht đói (bảng 3.6) - các đặc điểm của KI trong hội chứng chuyển hóa, ĐTĐ týp 2 và ĐTĐTK, trong đó KI là trung tâm.

**4.4. Liên quan giữa vitamin D với kháng insulin, glucose máu và ĐTĐTK**

***4.4.1. Liên quan giữa vitamin D với kháng insulin***

*\*Tương quan tuyến tính giữa Nđ 25(OH)D Ht với KI*

 Nđ 25(OH)D Ht ở nhóm ĐTĐTK có tương quan tuyến tính nghịch có YNTK với các chỉ số HOMA2-IR trong phân tích đơn biến (biểu đồ 3.3). Trong mô hình hồi quy tuyến tính đa biến với các yếu tố liên quan đến KI (tuần thai, BMI trước MT và hiện tại ở LK 1, tăng BMI từ khi MT đến LK 1, Nđ triglycerid Ht đói) Nđ 25(OH)D Ht vẫn có tương quan nghịch có YNTK với HOMA2-IR-In và HOMA2-IR-Cp với hệ số tương quan chuẩn hóa β tương ứng bằng -0,225 (*p = 0,018*) và -0,283 (*p = 0,002*) (bảng 3.7). *Như vậy, Nđ 25(OH)D Ht có tương quan nghịch tuyến tính độc lập với KI ở phụ nữ mắc ĐTĐTK.*

*\*Liên quan giữa tình trạng vitamin D với KI*

 Nhóm thiếu vitamin D có các chỉ số HOMA2-IR cao hơn có YNTK so với nhóm đủ vitamin D (bảng 3.8). Trong phân tích phương sai hiệp biến với các chỉ số HOMA2-IR là biến phụ thuộc, còn các biến độc lập là tình trạng vitamin D và các yếu tố liên quan với KI bao gồm tình trạng BMI trước mang thai (< 23 và ≥ 23 kg/m2), BMI ở LK 1, tăng BMI từ khi mang thai đến LK 1 và Nđ triglycerid Ht đói, thiếu vitamin D vẫn có liên quan có YNTK với tăng HOMA2-IR-In và với tăng HOMA2-IR-Cp (bảng 3.9). *Như vậy, thiếu vitamin D có liên quan độc lập với tăng kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK.*

 Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng có kết quả tương tự: Nghiên cứu của Maghbooli và CS, 2008: Nđ 25(OH)D Ht tương quan nghịch có YNTK với HOMA-IR (r = -0,20; *p = 0,002*) ở phụ nữ mang thai ở tuần thai 24 – 28 và mối liên quan vẫn có YNTK khi được hiệu chỉnh bởi BMI và số lần đẻ trong phân tích đa biến. Nghiên cứu của Lacroix và CS (2014): Nđ 25(OH)D Ht 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, mối tương quan giữa Nđ 25(OH)D Ht với HOMA-IR vẫn có YNTK khi được hiệu chỉnh bởi vòng bụng của thai phụ ở tuần thai 6-13 và nồng độ hormon cận giáp.

 *Tóm lại, kết quả của đề tài cho thấy Nđ 25(OH)D Ht có liên quan nghịch với kháng insuin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK và mối liên quan này có thể là độc lập, nghĩa là thiếu vitamin D có thể góp phần gây tăng kháng insulin. Đây có thể là một trong lý do giải thích mối liên quan giữa Nđ 25(OH)D Ht thấp với tăng Nđ glucose máu và tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK như đã bàn luận ở trên.*

***4.4.3. Liên quan giữa vitamin D với glucose máu***

 Khi gộp chung 2 nhóm ĐTĐTK và KĐTĐTK, Nđ 25(OH)D Ht có tương quan nghịch có YNTK với Nđ glucose máu tại thời điểm lúc đói và 1 giờ trong NPDNG (bảng 3.3). Các nghiên cứu tương tự cho thấy Nđ 25(OH)D Ht có tương quan nghịch với Nđ glucose Ht lúc đói với r = - 0,20 (CI95% -0,31 − -0,08) (Clifton-Bligh và CS, 2008) và tương quan nghịch với Nđ glucose Ht lúc đói và 2 giờ trong NPDNG với r = - 0,16 và *p = 0,05* trong cả 2 tương quan (Lau và CS, 2011).

***­4.4.4. Liên quan giữa vitamin D với ĐTĐTK***

 Nhóm ĐTĐTK có Nđ 25(OH)D Ht thấp hơn có YNTK so với nhóm KĐTĐTK và nguy cơ mắc ĐTĐTK do thiếu vitamin D tăng 2,18 lần (95%CI 1,03 – 4,61) (biểu đồ 3.2). Các phân tích gộp cho thấy nguy cơ ĐTĐTK do thiếu vitamin D tăng 1,609 lần với CI95%: 1,19 – 2,17 (Poel và CS 2012) và tăng 1,49 lần với CI95%: 1,18 – 1,89 (Aghajafari và CS 2013).

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

***4.5.1. Thiết kế nghiên cứu***

 KI ở phụ nữ mang thai bắt đầu tăng từ nửa sau của thai kỳ và tăng dần cho đến khi đẻ, vì thế thiết kế nghiên cứu so sánh vitamin D với placebo có thể không xác định được hiệu quả vitamin D do vitamin D có thể chỉ làm giảm sự gia tăng của KI chứ không giảm KI ở cuối thai kỳ (tuần thai 36 – 38) thấp hơn so với giữa thai kỳ (tuần thai 24 – 28). Thiết kế 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 KI từ tuần thai 24 – 28 đến cuối thai kỳ ít hơn so với liều thấp hơn.

 Đề tài đã chọn 2 liều vitamin D3, liều 500 IU/ngày, gần với khuyến cáo của Viện Y học Mỹ (600 IU/ngày) và liều 1500 IU/ngày, nằm trong ngưỡng khuyến cáo của Hội Nội tiết Mỹ (1500 – 2000 IU/ngày) để so sánh hiệu quả lên KI. Khác biệt giữa 2 liều là khá lớn để có thể phân biệt được sự khác biệt giữa 2 liều về hiệu quả đối với KI.

***4.5.2. Đặc điểm của các đối tượng nghiên cứu trong thời gian bổ sung vitamin D***

 Giữa 2 nhóm bổ sung vitamin D không có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng liên quan đến KI và các chỉ số HOMA2-IR trước bổ sung vitamin D, cũng không có khác biệt về tăng cân, tăng BMI và tuần thai tại các lần khám. Tất cả những điều này đảm bảo cho sự so sánh kết quả can thiệp của hai nhóm không bị nhiễu bởi các yếu tố này.

***4.5.3. Thời gian bổ sung vitamin D***

 Thời gian bổ sung vitamin D trung bình của 2 nhóm tương đương nhau (9,7 ± 1,5 và 9,9 ± 1,7, *p > 0,05*). Thời gian bổ sung vitamin D như vậy đủ dài để phát hiện hiệu quả của vitamin D lên KI. Hai nghiên cứu của Asemi cho thấy sung vitamin D ở phụ nữ mang thai trong 6 tuần và 9 tuần đều làm giảm rõ rệt KI.

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

 Bổ sung 1500 UI/ngày có hiệu quả cao hơn rõ rệt so với 500 IU/ngày về Nđ 25(OH)D Ht (79,82 ± 10,11 so với 67,41 ± 10,62 nmol/L, p < 0,001) và về mức tăng Nđ 25(OH)D Ht (16,91 ± 9,64 so với 6,00±10,48 nmol/L, *p < 0,001*) (biểu đồ 3.4) và về tỷ lệ đủ vitamin D (70,0% so với 23,3%, *p < 0,001*, biểu đồ 3.5).

***4.5.5. Điều trị ĐTĐ thai kỳ***

 Nhóm 500 IU/ngày có 2 (6,7%) thai phụ và nhóm 1500 IU/ngày có 3 (10,0%) thai phụ điều trị insulin, khác biệt không có YNTK với p > 0,50. Các thai phụ điều trị insulin được loại khỏi phân tích liên quan đến insulin, C-peptid và các chỉ số HOMA2-IR. Sự không khác biệt giữa 2 nhóm về tỷ lệ điều trị insulin hạn chế ảnh hưởng của việc loại bỏ các đối tượng đến việc so sánh hiệu quả bổ sung vitamin D giữa 2 nhóm.

***4.5.6. Thay đổi về glucose máu, HbA1c và các chỉ số HOMA2-IR sau bổ sung vitamin D***

*­4.6.6.1. Diễn biến về tình trạng glucose máu*

 Nhóm 1500 IU/ngày có GHt lúc đói diễn biến tốt hơn nhóm 500 IU/ngày: GHt lúc đói thấp hơn vào LK 3 so với nhóm 500IU/ngày, GHt lúc đói vào LK 2 và 3 thấp hơn LK 1 có YNTK trong khi GHt lúc đói của nhóm 500IU/ngày vào LK 2 và 3 không thấp hơn có YNTK so với LK 1 có (biểu đồ 3.6).

 Nhóm 1500IU/ngày có HbA1c diễn biến tốt hơn nhóm 500 IU/ngày: HbA1c ở nhóm 1500IU/ngày không tăng có YNTK từ LK 1 đến LK 2 và 3 trong khi HbA1c ở nhóm 500IU/ngày vào LK 2 và 3 tăng có YNTK so với LK 1 (biểu đồ 3.6)

 Vì 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, bổ sung vitamin D liều 1500 IU/ngày có thể là một nguyên nhân giúp cải thiện glucose máu so với liều 500 IU/ngày.

*4.5.6.2. Thay đổi về các chỉ số HOMA2-IR*

 Nhóm 1500IU/ngày có tình trạng KI tốt hơn rõ rệt so với nhóm 500 IU/ngày ***sau bổ sung vitamin D***:

- Chỉ có HOMA2-IR tăng có YNTN còn HOMA2-IR-Cp không tăng có YNTK trong khi nhóm 500 IU/ngày có cả 2 chỉ số này tăng có YNTK (biểu đồ 3.7).

- Các chỉ số HOMA2-IR-In thấp hơn nhóm 500 IU/ngày ở LK 3 (biểu đồ 3.7).

- Mức tăng các chỉ số HOMA2-IR từ lần khám 1 đến lần khám 3 thấp hơn nhóm 500 IU/ngày (biểu đồ 3.7).

- Mức tăng các chỉ số HOMA-IR theo phần trăm thấp hơn có YNTK so với nhóm 500IU/ngày (biểu đồ 3.8).

- Khi lấy mức tăng các chỉ số HOMA-IR ở nhóm 500 IU/này là 100%, mức tăng của nhóm 1500 IU/ngày giảm được 71,2% về HOMA2-IR-In và 77,4% về HOMA2-IR-Cp (biểu đồ 3.8).

 KI 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 KI, nhưng hạn chế được rõ rệt sự gia tăng KI trong giai từ tuần thai 24 – 28 đến tuần thai 36 – 38 so với bổ sung 500 IU/ngày.*

 Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy bổ sung vitamin D so với placebo hoặc liều cao vitamin D so với liều thấp hơn làm giảm kháng insulin ở phụ nữ mang thai mắc và không mắc ĐTĐTK.

 - Nghiên cứu của Asemi, Samimi và CS 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, nhóm vitamin D có giảm Nđ glucose Ht lúc đói nhiều hơn nhóm placebo (-0,65 so với -0,12 mg/dL, *p = 0,01*), giảm HOMA-IR so với tăng ở nhóm placebo (-0,34 so với +0,60, *p= 0,06*).

 - Nghiên cứu của Asemi, Hashemi và CS 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, nhóm dùng vitamin D có giảm có YNTK các chỉ số glucose Ht lúc đói (-17,12 ± 14,84mg/dl, *p < 0,001*), HOMA-IR (-1,21 ± 1,41, *p = 0,001*). Trong khi đó nhóm chứng có các chỉ số này không thay đổi có YNTK sau bổ sung vitamin D.

 - Nghiên cứu của Soheilykhah và CS so sánh liều vitamin D khác nhau bổ sung cho phụ nữ mang thai ở tuần 12 cho đến khi đẻ. Sau bổ sung, so với nhóm 200 IU/ngày, nhóm 50.000 IU/mỗi 2 tuần có mức tăng Nđ insulin Ht lúc đói ít hơn (3,58 ± 4,16 so với 6,9 ± 7 IU/ml, *p = 0,01*), mức tăng HOMA1-IR ít hơn (0,7 ± 1,04 so với 1,46 ± 1,69, *p = 0,02*).

 KI 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. Đề tài so sánh hiệu quả của liều vitamin D 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 KI, nhưng giảm được mức độ gia tăng KI so với nhóm 500 IU/ngày. Kết quả này phù hợp với kết quả của Soheilykhah bổ sung vitamin D với các liều khác nhau (200, 2000 và 4000 IU/ngày) từ đầu thai kỳ cho đến cuối thai kỳ, mặc dù tất cả các liều cũng đều không giảm được tuyệt đối KI nhưng liều cao hơn giảm được mức độ gia tăng KI nhiều hơn so với liều thấp hơn.

 Vitamin D làm làm giảm KI 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 KI và vitamin D, bao gồm: Tăng biểu lộ thụ thể insulin; kích thích tổng hợp PPARδ – yếu tố sao mã các chất tham gia chuyển hóa lipid; ổn định nồng độ calci ion nội bào; ức chế tổng hợp các cytokin viêm gây KI như TNF-α, Interleukin-1β, Interleukin-6; ức chế hệ renin - angiotensin.

**KẾT LUẬN**

 Qua nghiên cứu 104 thai phụ mắc ĐTĐTK tại BV Phụ sản TW và BV Nội tiết TW chúng tôi thu được kết quả sau:

**1. Tỷ lệ thiếu vitamin D ở thai phụ mắc ĐTĐTK**ở tuần thai 24 – 28 đến khám tại BV Phụ sản TW và BV Nội tiết TW là 81,7%.

**2. Nồng độ 25(OH)D huyết tươngcó liên quan nghịch với kháng insulin ở phụ nữ mắc ĐTĐTK vào tuần thai 24 – 28.**

 Nồng độ25(OH)D Ht có tương quan tuyến tính nghịch với kháng insulin với r = -0,298 và *p = 0,002* đối với HOMA2 tính bằng insulin và r = -0,314 và *p = 0,001* đối với HOMA2 tính bằng C-peptid. Mối tương quan nghịch này 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 có liên quan với tăng kháng insulin. Mối liên quan này 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 Nđ triglycerid Htlúc 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 kháng insulin so với liều 500 IU/ngày trong giai đoạn này.**

 Sau bổ sung vitamin D, 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 500 IU/ngày.

**KIẾN NGHỊ**

1. Do tình trạng thiếu vitamin D rất phổ biến ở thai phụ mắc ĐTĐTK, cần phát hiện thường quy thiếu vitamin D ở nhóm đối tượng này và 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 ĐTĐTK ở thai phụ có thiếu vitamin D, đặc biệt là thiếu vitamin D nặng, nghiên cứu hiệu quả dự phòng ĐTĐTK từ giai đoạn sớm của thai kỳ, đặc biệt ở thai phụ có nguy cơ cao mắc ĐTĐTK và thiếu vitamin D.