

# MỐI LIÊN QUAN GIỮA FERRITIN HUYẾT THANH VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ Ở THAI PHỤ TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Trần Thị Thanh Thảo<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hồng Thắm<sup>2</sup>, Trần Nhật Thăng<sup>2,3</sup>

## TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Bằng chứng từ các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh: quá tải sắt toàn thân có thể góp phần gây ra chuyển hóa glucose bất thường qua trung gian tình trạng stress oxy hóa và đề kháng Insullin. Nghiên cứu ở Việt Nam về dự trữ sắt đầu thai kỳ và nguy cơ đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK) hiện rất ít.

**Mục tiêu:** Xác định mối liên quan giữa nồng độ Ferritin huyết thanh và đái tháo đường thai kỳ.

**Đối tượng - Phương pháp:** Nghiên cứu bệnh - chứng bao gồm 232 thai phụ có ĐTĐTK - bệnh và 464 thai phụ không có ĐTĐTK – chứng; khám thai tại khoa Phụ Sản bệnh viện ĐH Y Dược TP. Hồ Chí Minh, được thực hiện OGTT ở 24-28 tuần và xét nghiệm Ferritin huyết thanh thường quy theo phác đồ bệnh viện ở 10-14 tuần. Sử dụng hồi quy Logistic ước tính OR giữa Ferritin và ĐTĐTK.

**Kết quả:** Nhóm bệnh có độ tuổi cao hơn ( $30,47 \pm 4,27$  so với  $29,55 \pm 4,29$ ) và có BMI cao hơn ( $22,09 \pm 2,76$  so với  $20,97 \pm 2,71$ ) so với nhóm chứng. Nồng độ Ferritin huyết thanh đầu thai kỳ ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (trung vị: 92,5 (90,5) so với 81,86 (81,05) ng/mL,  $p=0,02$ ). Ferritin tăng làm tăng tỉ số chênh ĐTĐTK OR=1,024 (KTC 95%: 1,001-1,04). OR qua các ngũ phân vị Ferritin: 1,47 (KTC 95%: 0,97-2,22), 1,34 (KTC 95%: 0,97- 1,86), 1,38 (KTC 95%: 1,001-1,88) và 1,55 (KTC 95%: 1,06-2,27).

**Kết luận:** Nghiên cứu cho thấy tăng nồng độ Ferritin huyết thanh đầu thai kỳ có liên quan với tăng nguy cơ ĐTĐTK.

**Từ khóa:** Ferritin huyết thanh, ĐTĐTK, dự trữ sắt

## ABSTRACT

### THE ASSOCIATION BETWEEN SERUM FERRITIN LEVEL AND GESTATIONAL DIABETES IN PREGNANT WOMEN IN UNIVERSITY MEDICAL CENTER HCMC

Tran Thi Thanh Thao, Nguyen Thi Hong Tham, Tran Nhat Thang

\* Ho Chi Minh City Journal of Medicine \* Vol. 26 - No 1 - 2022: 125-132

**Background:** Evidences from experimental studies have demonstrated that overload/higher systemic iron can contribute to abnormal glucose metabolism mediated by oxidative stress and insulin resistance. In Vietnam, studies on iron store in early pregnancy and subsequent gestational diabetes mellitus (GDM) risk are sparse.

**Objective:** To determine the association between serum ferritin and gestational diabetes.

**Methods:** A case-control study of 232 GDM cases and 464 non-GDM controls was carried out at the Department of Obstetrics and Gynecology, University Medical Center HCMC, performed OGTT at 24-28 weeks and routine serum ferritin measurement according to the hospital protocol at 10-14 weeks. Logistic regression was used to estimate the OR of serum ferritin associated with GDM.

**Results:** Case group was older (Mean±SD:  $30.47 \pm 4.27$  compared with  $29.55 \pm 4.29$ ) and had higher BMI (Mean±SD:  $22.09 \pm 2.76$  compared with  $20.97 \pm 2.71$  kg/m<sup>2</sup>) than control group. Plasma concentration of ferritin in

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP. Hồ Chí Minh

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

<sup>3</sup>Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Tác giả liên lạc: TS.BS. Trần Nhật Thăng ĐT: 0906030441

Email: thang.tn@umc.edu.vn

early pregnancy was significantly higher in GDM case group than in control group (Median (IQR): 92.5 (90.5) compared with 81.86 (81.05) ng/mL,  $p=0.023$ ). Ferritin was positively and significantly associated with GDM risk, OR=1.024 (95%CI: 1.001-1.04). ORs across increasing quintiles of ferritin: 1.47 (95%CI: 0.97-2.22), 1.34 (95%CI: 0.97-1.86), 1.38 (95%CI: 1.001-1.88) and 1.55 (95%CI: 1.06-2.27).

**Conclusion:** These findings suggest that increased serum ferritin levels in early pregnancy are associated with an increased risk of GDM.

**Key words:** serum ferritin, gestational diabetes mellitus, iron stores

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK) là tình trạng đái tháo đường do thai kỳ gây ra, liên quan đến sự đề kháng insulin ngoại vi tăng cao trong thai kỳ mà không được bù trừ tốt. Theo báo cáo mới nhất của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ, tỉ lệ lưu hành của bệnh đã tăng lên và ảnh hưởng đến 15%-20% tổng số thai kỳ<sup>(1)</sup>; con số này là 20,9% vào năm 2017 tại Việt Nam. Vấn đề quan trọng nhất của ĐTĐTK là khả năng gây ra các kết cục sản khoa bất lợi cho cả mẹ và con<sup>(2)</sup>.

Sắt là một khoáng chất thiết yếu giúp cơ thể chúng ta vận chuyển và giải phóng oxy đến tất cả các tế bào nhưng đồng thời sắt cũng là chất xúc tác sản xuất các gốc hydroxyl từ Hydro peroxide, các gốc tự do gây hại. Khi tồn tại quá mức trong tế bào và mô, sắt phá vỡ sự cân bằng oxy hóa - khử và xúc tác sự hình thành ROS (Reactive Oxygen Species), dẫn đến stress oxy hóa<sup>(3)</sup>. Stress oxy hóa được cho là một yếu tố góp phần gây ra hiện tượng đề kháng insulin, bệnh Đái tháo đường<sup>(4)</sup>. Ty thể là nơi chính sản xuất ra các gốc tự do liên quan quá trình stress oxy hóa. Mang thai là yếu tố nguy cơ làm tăng stress oxy hóa vì nhau thai giàu ty thể. Ferritin là một protein lưu trữ sắt chính yếu, phản ánh gián tiếp được nguồn dự trữ sắt trong cơ thể. Ngày càng có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan giữa tăng Ferritin huyết thanh và sự phát triển của ĐTĐTK, nhưng mối liên quan chưa đủ mạnh<sup>(5)</sup>.

Thiếu máu thiếu sắt trong thai kỳ đã được chứng minh là có liên quan đến nhiều kết cục sản khoa bất lợi cho cả mẹ và con<sup>(6)</sup>. Theo khuyến cáo năm 2016 của Tổ chức Y tế thế giới (WHO), và Bộ Y tế Việt Nam, phụ nữ mang thai cần bổ sung từ 30-60 mg sắt nguyên tố mỗi ngày trong

suốt thai kỳ<sup>(7)</sup>. Tuy nhiên không phải mọi nơi trên thế giới đều đồng thuận với việc bổ sung sắt thường quy trong thai kỳ, khi những bằng chứng gần đây cho thấy không có sự chắc chắn về kết cục có lợi khi bổ sung sắt thường quy<sup>(8)</sup>. Bổ sung sắt dự phòng thường quy cần được xem xét. Có nên bổ sung sắt thường quy trong thai kỳ bất kể dự trữ sắt?

Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: “Mối tương quan giữa nồng độ Ferritin huyết thanh và Đái tháo đường thai kỳ ở thai phụ khám thai tại bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh” với mong muốn làm sáng tỏ mối quan hệ giữa dự trữ sắt trong cơ thể và ĐTĐTK. Trong bối cảnh bổ sung sắt trong thai kỳ thường quy như hiện nay, điều này sẽ cung cấp một số bằng chứng cho sự an toàn của việc bổ sung sắt trong thai kỳ về mặt phát triển ĐTĐTK.

## Mục tiêu

Xác định mối liên quan giữa nồng độ Ferritin huyết thanh và Đái tháo đường thai kỳ.

## ĐỐI TƯỢNG – PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Thai phụ đến khám thai tại khoa Phụ Sản bệnh viện Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh, được thực hiện OGTT (ở thời điểm thai 24-28 tuần) trong năm 2020-2021.

### Tiêu chuẩn chọn vào

Thai phụ từ 18 tuổi trở lên, khám và theo dõi thai kỳ tại khoa Phụ Sản bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Thai phụ được thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose 75gr đường uống ở thời điểm thai 24-28 tuần.

Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.

Nhóm bệnh: là thai phụ có kết quả OGTT-75gr dương tính.

Nhóm chứng: là thai phụ có kết quả OGTT-75gr âm tính vào cùng ngày thực hiện xét nghiệm với ca bệnh được chọn.

**Tiêu chuẩn loại trừ**

Các thai phụ được chẩn đoán đái tháo đường trước đó (type bất kì).

Hồ sơ khám thai không có định lượng Ferritin tại thời điểm 10-14 tuần và/hoặc không đầy đủ thông tin cho bảng thu thập số liệu.

Thai phụ có tình trạng viêm nhiễm cấp tính như viêm đường hô hấp, nhiễm trùng tiết niệu... tại thời điểm xét nghiệm Ferritin.

Thai phụ đang mắc các bệnh: lupus, bệnh lý ác tính, loạn trương lực cơ, tổn thương thận cấp hoặc bệnh thận mạn.

**Phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu**

Bệnh – chứng.

**Cỡ mẫu**

Công thức so sánh 2 tỉ lệ:

$$n_{bệnh} \geq \frac{\left[ Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(r+1)p(1-p)} + \right] \left[ Z_{1-\beta} \sqrt{rp_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{r(p_2 - p_1)^2}$$

$$n_{chứng} = n_{bệnh} \times r$$

Theo nghiên cứu của Cheng Y năm 2020<sup>(9)</sup>, ta có: P1=0,48, P2=0,61.

Áp dụng công thức: cỡ mẫu nghiên cứu là N=456. Cỡ mẫu tối thiểu chúng tôi chọn là 684 trường hợp, với tỉ lệ bệnh: chứng = 1:2, ta tính được cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm bệnh là 228 trường hợp và cỡ mẫu tối thiểu cho nhóm chứng là 456 trường hợp.

**Phương pháp tiến hành**

Lấy mẫu toàn bộ cho đến khi đủ mẫu.

Bước 1: Sàng lọc và lập danh sách đối tượng. Theo quy trình khám thai tại khoa Phụ Sản bệnh viện Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, từ danh sách thai phụ chờ khám sau khi có kết quả OGTT:

- Nhóm bệnh: chọn tất cả các trường hợp có kết quả OGTT dương tính đến khi đủ mẫu.

- Nhóm chứng: lựa chọn ngẫu nhiên một ca có kết quả OGTT âm tính. Trong trường hợp không có ca chứng phù hợp chúng tôi sẽ tiếp tục chọn ca chứng vào ngày hôm sau (±3 ngày).

Bước 2: Mời thai phụ tham gia nghiên cứu: Bệnh nhân được giải thích rõ về mục tiêu và phương pháp nghiên cứu, việc tham gia hoặc từ chối tham gia không ảnh hưởng tới quá trình điều trị của bệnh nhân, hoàn toàn tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu thể hiện bằng văn bản

Bước 3: Phỏng vấn và thu thập số liệu: Nghiên cứu viên phỏng vấn thai phụ bằng các câu hỏi đóng và thu thập thông tin từ hồ sơ bệnh án theo bảng thu thập số liệu thông qua hệ thống lưu trữ hồ sơ điện tử của bệnh viện.

Bước 4: Nhập và làm sạch số liệu. Loại bỏ các trường hợp không thỏa yêu cầu nghiên cứu, không thu thập đủ số liệu.

Bước 5: Hoàn tất và báo cáo nghiên cứu.

**Phương pháp xử lý và phân tích số liệu**

Nhập liệu bằng phần mềm Excel. Xử lý số liệu bằng phần mềm R.

Số liệu được mô tả dưới dạng tỉ lệ phần trăm, trung bình và trung vị cho từng biến số nghiên cứu trong mỗi nhóm bệnh và chứng.

Tìm các yếu tố liên quan ĐĐTĐTK bằng hồi quy tuyến tính, hồi quy Logistic đơn biến và đa biến (Ferritin huyết thanh là biến liên tục và biến phân nhóm theo bách phân vị).

Ý nghĩa thống kê được xác định khi p<0,05.

**Mô tả biến số**

ĐĐTĐTK.

Kết quả OGTT-75gr (Tiêu chuẩn chẩn đoán IADPSG):

- Dương tính: 1 trong 3 chỉ số đường huyết dương tính.

- Âm tính: cả 3 chỉ số đường huyết âm tính.

- Ferritin huyết thanh: biến định lượng (ng/mL), thời điểm: TCN1.

Yếu tố liên quan: dịch tễ, tiền căn, cận lâm sàng.

**Y đức**

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược TP. HCM, số: 862/HĐĐĐ-DHYD, ngày 12/11/2020.

**KẾT QUẢ**

**Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Từ 8/2020 đến 05/2021 tại khoa Phụ Sản, bệnh viện ĐH Y Dược TP. HCM có hơn 1000 trường hợp thai phụ đủ 18 tuổi, khám thai và được thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose 75gr đường uống ở tuổi thai 24-28 tuần, chúng tôi chọn vào 232 ca bệnh và 464 ca chứng thỏa tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

*Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu*

Đặc điểm	Bệnh (N=232)	Chứng (N=464)	P value
Tuổi (Trung bình)	30,47 (4,27)	29,55 (4,29)	0,007
Địa chỉ TP. HCM (%)	113 (48,7)	241 (51,9)	0,469
Nghề nghiệp (%)			0,726
Công nhân viên	168 (72,4)	333 (71,8)	
Nội trợ	38 (16,4)	70 (15,1)	
Khác	26 (11,2)	61 (13,1)	
Dân tộc Kinh (%)	232 (100)	464 (100)	
Phương thức thụ thai Tự nhiên (%)	232 (100)	464 (100)	
Số lần sinh Con rạ (%)	91 (39,2)	180 (38,8)	0,978
Tiền căn ĐTĐTK	1(0,43%)	0(0%)	1
Tiền căn gia đình ĐTĐ	3(1,3%)	1(0,002%)	0,62
Tuổi thai (Trung vị)	12,1 (9)	12,1 (8)	0,780
BMI TCN1 (Trung bình)	22,09 (2,76)	20,97 (2,71)	<0,001
Thiếu máu TCN1 (%)	14 (6,0)	37 (8,5)	0,318
Tuổi thai thời điểm OGTT (Trung vị)	25,8 (11)	26,0 (13)	0,123
BMI thời điểm OGTT (Trung bình)	24,42 (2,73)	23,35 (2,81)	<0,001
Thiếu máu cuối TCN2 (%)	25 (10,8)	75 (16,3)	0,071
Đường huyết đói	4,8 (0,74)	4,4 (0,42)	<0,001
Đường huyết 01 giờ	10,2 (1,73)	7,6 (1,85)	<0,001
Đường huyết 02 giờ	8,9 (1,31)	6,8 (1,52)	<0,001

Đặc điểm	Bệnh (N=232)	Chứng (N=464)	P value
Ferritin (Trung vị)	92,5 (90,5)	81,86 (81,05)	0,023
Bổ sung sắt (%)	232(100)	464(100)	

Các yếu tố dịch tễ, tiền căn, lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu được thể hiện trong *Bảng 1*. Nhìn chung: những thai phụ ở nhóm bệnh có độ tuổi trung bình, BMI ở cả 2 thời điểm (đầu thai kỳ và cuối TCN2) cao hơn so với nhóm chứng. Nồng độ Ferritin huyết thanh đầu thai kỳ ở nhóm thai phụ có ĐTĐTK cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có ĐTĐTK (92,5 (90,5) so với 81,86 (81,05), p=0,023). Đặc điểm tiền căn liên quan nguy cơ cao ĐTĐTK không khác biệt giữa hai nhóm. Tất cả thai phụ đều được chỉ định bổ sung sắt trong thai kỳ.

**Mối liên quan giữa Ferritin huyết thanh và ĐTĐTK**

Sử dụng phương pháp hồi quy tuyến tính đơn biến, hệ số tương quan r tìm được cho thấy nồng độ Ferritin huyết thanh đầu thai kỳ có tương quan tuyến tính thuận với các giá trị đường huyết trong nghiệm pháp. Mối tương quan thể hiện ở cả ba chỉ số đường huyết nhưng mức độ tương quan kém (r=0,11-0,14), (*Hình 1*).

Chúng tôi thực hiện phân tích đa biến bằng hồi quy Logistic, với các biến số tuổi mẹ, BMI TCN1, Ferritin huyết thanh. Kết quả cho thấy cả ba yếu tố đều liên quan nguy cơ ĐTĐTK có ý nghĩa thống kê, tuổi mẹ tăng 1 tuổi sẽ làm tăng tỷ số chênh ĐTĐTK 4,5% (OR=1,045, p=0,032), BMI càng lớn (càng thừa cân, béo phì) thì càng tăng nguy cơ mắc ĐTĐTK (OR =1,142, p<0,001), và tăng Ferritin mỗi 10 đơn vị sẽ làm tăng tỷ số chênh ĐTĐTK lên 2,1% (*Bảng 2*).

*Bảng 2: Phân tích hồi quy logistic các yếu tố liên quan ĐTĐTK*

Biến phụ thuộc	Biến độc lập	OR	KTC 95%	P**
ĐTĐTK	Tuổi	1,045	1,004-1,088	0,032
	BMI TCN1	1,142	1,072-1,217	<0,001
	Ferritin	1,021	1,001-1,041	0,037

P\*: Hồi quy Logistic đa biến

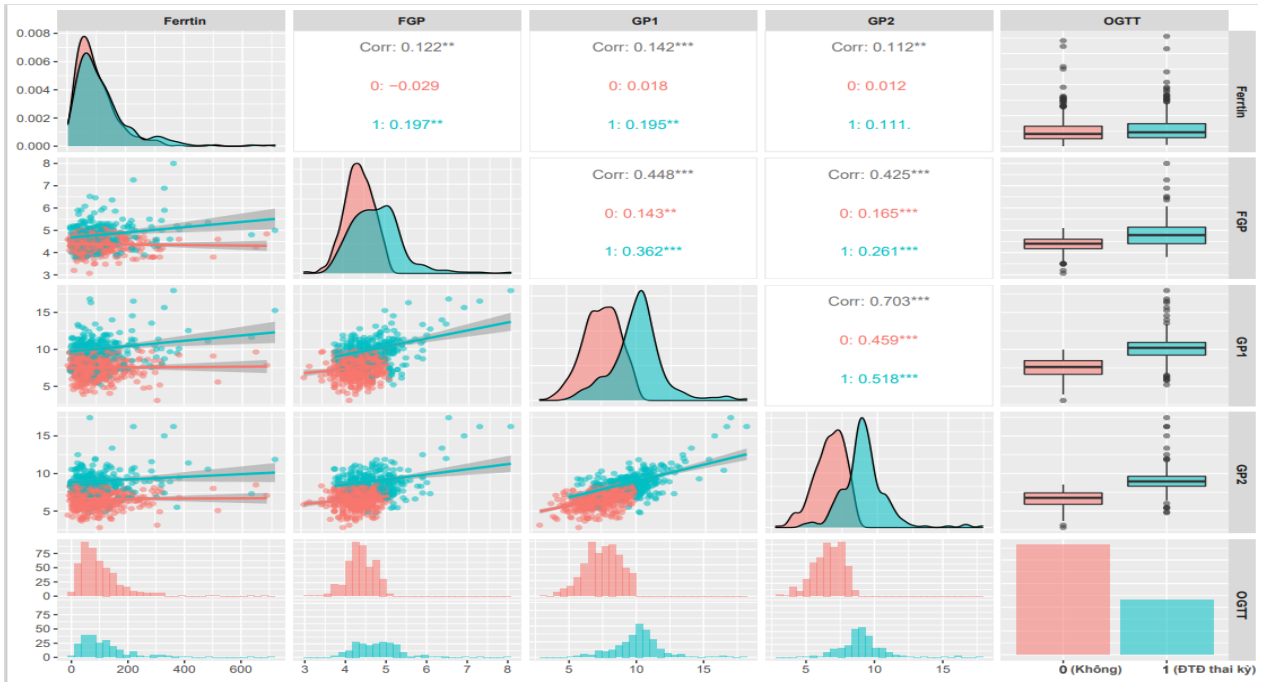
Ferritin huyết thanh được phân nhóm theo ngũ phân vị, tìm mối liên quan với ĐTĐTK

(Bảng 3, Hình 2).

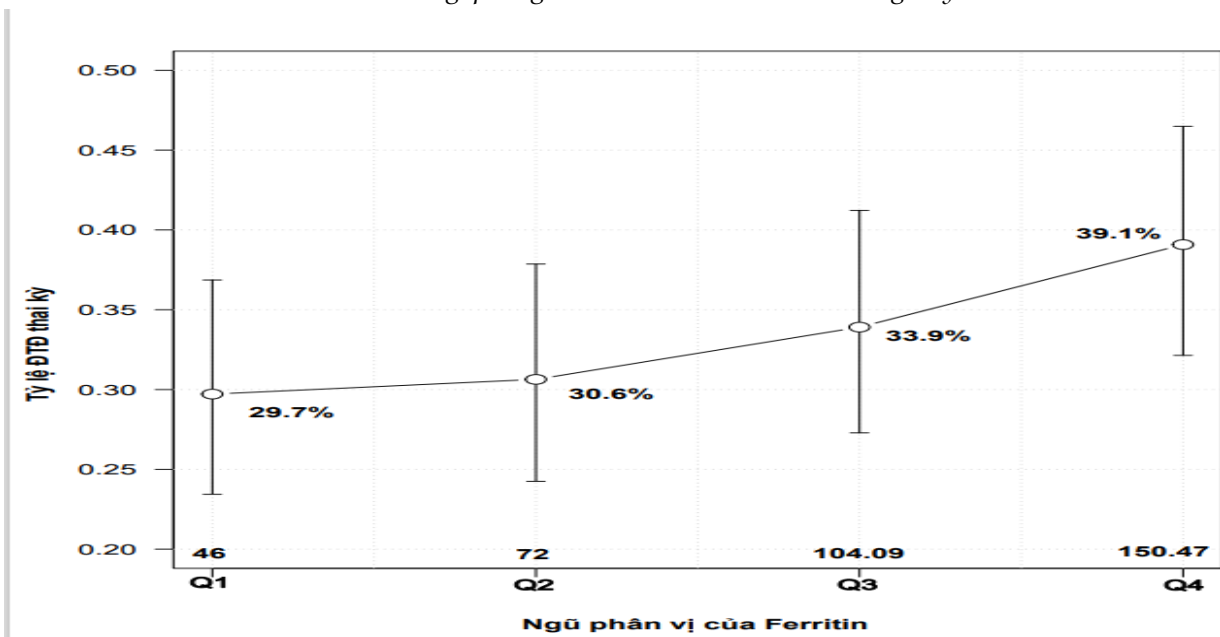
**Bảng 3:** Mối liên quan giữa Ferritin và ĐTĐTK

Ferritin (ng/mL)	AUC	OR (KTC 95%)	P	OR (KTC 95%) <sup>*</sup>	P <sup>*</sup>
Tăng mỗi 10 đơn vị	0,55	1,024 (1,01 - 1,04)	0,01	1,021 (1,01 – 1,04)	0,04
Q1 (46)	0,53	1,47 (0,97 - 2,22)	0,07	1,54 (0,97 - 2,45)	0,07
Q2 (72)	0,53	1,34 (0,97 - 1,86)	0,08	1,38 (0,95 - 1,97)	0,09
Q3 (104,09)	0,54	1,38 (1,001 - 1,89)	0,04	1,41 (0,99 - 2,01)	0,05
Q4 (150,47)	0,54	1,55 (1,06 - 2,27)	0,02	1,42 (0,94 - 2,16)	0,09

OR<sup>\*</sup> P<sup>\*</sup>: hiệu chỉnh cho tuổi và BMI TNC1



**Hình 1:** Tương quan giữa Ferritin và các chỉ số đường huyết



**Hình 2:** Ngũ phân vị Ferritin và tỷ lệ ĐTĐTK

**BÀN LUẬN**

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tuổi trung bình của các đối tượng tham gia là  $30,1 \pm 4,36$ , tuổi mang thai của thai phụ ngày càng cao, mang thai lần đầu ngày càng muộn. Có sự khác biệt về độ tuổi trung bình giữa nhóm bệnh và nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $p=0,007$ ). Trong nghiên cứu này, số trường hợp có tiền căn ĐĐTĐTK ở thai kỳ trước, tiền căn gia đình có người thân trực hệ mắc ĐĐTĐ có tỉ lệ rất thấp. Điều này một phần được lý giải do quy trình khám thai ở Khoa Phụ Sản bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM thực hiện tầm soát ĐĐTĐTK theo chiến lược tầm soát một bước. Những thai phụ nguy cơ cao ĐĐTĐTK như tiền căn có ĐĐTĐTK ở thai kỳ trước, tiền căn sinh con to  $\geq 4000\text{gr}$ , tiền căn gia đình có người thân trực hệ mắc ĐĐTĐ hầu như đã được tầm soát từ TCN1 và được quản lý như một thai kỳ nguy cơ cao, nên ở thời điểm 24-28 tuần tỉ lệ các trường hợp này rất thấp. Trung bình BMI ở ở thai phụ có ĐĐTĐTK cao hơn nhóm không có ĐĐTĐTK ở cả hai thời điểm ( $p<0,001$ ). Cân nặng trước mang thai, BMI, cũng như tốc độ tăng cân trong thai kỳ là yếu tố nguy cơ độc lập của ĐĐTĐTK và là yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nồng độ Ferritin huyết thanh thực hiện ở đầu thai kỳ không có phân phối chuẩn, giá trị thấp nhất là  $11\text{ng/mL}$ , giá trị cao nhất:  $711\text{ng/mL}$ . Trung vị nồng độ Ferritin ở nhóm không có ĐĐTĐTK là  $81,86$  ( $81,05$ ) thấp hơn so với nhóm có ĐĐTĐTK là  $92,5$  ( $90,5$ ), khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p=0,023$ ). Đồng thời, Ferritin huyết thanh ở cả hai nhóm bệnh và chứng trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao hơn so với tác giả Soheilykhah S (2017) là  $35,5 \pm 30,7$ ,  $41 \pm 35$ <sup>(10)</sup>, và tác giả Bowers KA (2016) là  $71,8 \pm 50,1$ ,  $80,6 \pm 56,0$ <sup>(11)</sup>.

Ferritin huyết thanh góp phần phản ánh tình trạng dự trữ sắt trong cơ thể. Ở thời điểm đầu thai kỳ, khi xét nghiệm định lượng Ferritin huyết thanh cho chúng ta cái nhìn tổng quan về tình trạng dự trữ sắt cơ bản của thai phụ đầu thai kỳ và trước khi mang thai. Khi tiếp cận một trường

hợp có nồng độ Ferritin huyết thanh tăng cao cần đánh giá có hay không có tình trạng quá tải sắt kèm theo. Ferritin tăng đi kèm tình trạng quá tải sắt thường gặp trong các bệnh lý tạo hồng cầu không hiệu quả (Thalassemia), truyền sắt hoặc truyền máu thường xuyên, và Việt Nam là một trong những quốc gia có tình trạng bệnh lý hồng cầu chiếm tỉ lệ cao trên thế giới<sup>(12)</sup>. Hơn nữa tất cả thai phụ đều được chỉ định bổ sung sắt ngay từ lần khám thai đầu tiên. Điều này góp phần làm cho dự trữ sắt trong dân số nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các dân số khác.

Chúng tôi tìm thấy mối tương quan tuyến tính thuận giữa nồng độ Ferritin và các chỉ số đường huyết trong OGTT, Ferritin càng cao thì đường huyết càng cao. Nhưng mối tương quan này không có ý nghĩa lâm sàng do mức độ tương quan rất kém ( $r=0,14$ ,  $p<0,05$ ). Kết quả này cũng tương đồng với các tác giả: Zein S (2015) và Cheng Y (2020)<sup>(9,13)</sup>. Nồng độ Ferritin huyết thanh đầu thai kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi thực sự có liên quan với nguy cơ ĐĐTĐTK ngay cả khi hiệu chỉnh với tuổi mẹ và BMI TCN1 (Bảng 2). Tuy nhiên tỉ số chênh từ nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả khác. Tác giả Soheilykhah S thực hiện nghiên cứu trên đoàn hệ gồm 1384 phụ nữ mang thai từ 12-16 tuần và định lượng ferritin huyết thanh thời điểm này. Kết luận rằng: nồng độ Ferritin huyết thanh cao có thể là yếu tố nguy cơ đáng kể đối với sự phát triển ĐĐTĐTK, với  $OR=1,38$  (KTC 95%:  $1,03-1,86$ )<sup>(10)</sup>. Một tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp các nghiên cứu quan sát được thực hiện bởi nhóm tác giả Fernández-Cao JC ghi nhận tình trạng dự trữ sắt tăng cao trong ba tháng đầu và ba tháng cuối thai kỳ có liên quan đến tăng nguy cơ ĐĐTĐTK,  $OR=2,09$  (KTC 95%:  $1,48-2,96$ )<sup>(14)</sup>.

Khi phân nhóm Ferritin huyết thanh theo ngũ phân vị, dùng hồi quy Logistic tìm OR giữa Ferritin và ĐĐTĐTK, ở nhóm có Ferritin cao từ  $104,09\text{ng/mL}$  trở lên sẽ làm tăng tỉ số chênh ĐĐTĐTK lên 1,38 đến 1,55 lần (KTC 95%:  $1,001-1,89$ ). Nhưng khi hiệu chỉnh OR với các yếu tố

tuổi mẹ và BMI TCN1, mỗi liên quan giữa Ferritin và ĐTĐTK không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3). Kết quả này tương đồng với tác giả Amir FN (2013): nồng độ Ferritin >80ng/mL làm tăng Odd ĐTĐTK lên 2,4 lần nhưng lại không có ý nghĩa thống kê với  $p=0,1^{(15)}$ . Tuy nhiên kết quả xét nghiệm định lượng Ferritin huyết thanh trong nghiên cứu này được thực hiện cùng thời điểm thực hiện OGTT, do đó Ferritin huyết thanh chỉ có thể phản ánh trữ lượng sắt tại thời điểm nửa sau thai kỳ. Thai kỳ có thể là tình trạng làm giảm trữ lượng sắt của mẹ từ TCN1 trở đi<sup>(6)</sup>. Mặt khác, nồng độ Ferritin huyết thanh cao khi bánh nhau đang phát triển ở TCN1 mới có thể là chỉ báo và/hoặc yếu tố liên quan đến tình trạng stress oxy hóa quá mức ngay khi bánh nhau đang ở thời kỳ nhạy cảm<sup>(16)</sup>. Điều này có thể liên quan đến sự phát triển ĐTĐTK sau đó.

Tóm lại những phát hiện từ nghiên cứu này cho thấy rằng nồng độ Ferritin huyết thanh cao trong giai đoạn đầu thai kỳ có thể liên quan đến tình trạng rối loạn dung nạp glucose và có mối liên quan tích cực đến sự phát triển của ĐTĐTK. Nhưng mỗi liên quan này yếu, không thể sử dụng Ferritin huyết thanh như là một chỉ báo riêng biệt dự đoán nguy cơ ĐTĐTK. Tuy nhiên những quan sát từ nghiên cứu vẫn góp phần ủng hộ giả thuyết rằng việc bổ sung sắt nên được cá nhân hóa để cân bằng lợi ích của bổ sung sắt đối với vấn đề thiếu máu thiếu sắt trong thai kỳ cũng như giảm thiểu nguy cơ rối loạn chuyển hóa glucose trong thai kỳ.

### Hạn chế

Thời điểm lấy mẫu là 24-28 tuần, do đó, đối tượng nguy cơ cao ĐTĐTK đã được làm OGTT-75gr từ trước và không có xuất hiện ở thời điểm lấy mẫu. Chúng tôi chỉ quan sát, không kiểm soát được mức độ sử dụng sắt và chế độ thực phẩm liên quan bổ sung sắt trong thai kỳ của đối tượng nghiên cứu, điều này có thể góp phần thay đổi dự trữ sắt trong cơ thể thai phụ.

### KẾT LUẬN

Nghiên cứu khảo sát trên 696 thai phụ được

thực hiện OGTT ở 24-28 tuần và định lượng Ferritin huyết thanh ở 10-14 tuần; chúng tôi rút ra được những kết luận sau:

Trung vị Ferritin huyết thanh ở đầu thai kỳ khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm có và không có ĐTĐTK: là 92,5 (90,5) và 81,86 (81,05),  $p=0,023$ .

Nồng độ Ferritin huyết thanh có mối tương quan tuyến tính thuận với cả ba chỉ số đường huyết trong OGTT-75gr, hệ số tương quan r từ 0,12-0,14 ( $p < 0,05$ ).

Nồng độ Ferritin huyết thanh cao ở đầu thai kỳ làm tăng nguy cơ ĐTĐTK: khi Ferritin huyết thanh đầu thai kỳ tăng 10ng/mL thì tỉ số chênh ĐTĐTK (OR ĐTĐTK) tăng 1,021 lần hay 2,1%,  $p < 0,05$ .

### KIẾN NGHỊ

Cần các nghiên cứu với thiết kế phù hợp (đoàn hệ) để xác định giả thuyết: "Ferritin huyết thanh cao đầu thai kỳ là nguyên nhân gây ra ĐTĐTK"

Cần nhắc đưa Ferritin huyết thanh vào xét nghiệm thường quy trong ba tháng đầu thai kỳ để cân bằng lợi ích của việc bổ sung sắt đối với vấn đề thiếu máu thiếu sắt và giảm nguy cơ rối loạn chuyển hóa đường trong thai kỳ.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association (2019). 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*, 42(Suppl 1):S165-s172.
2. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, et al (2017). Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*, 60(4):636-644.
3. Galaris D, Barbouti A, Pantopoulos K (2019). Iron homeostasis and oxidative stress: An intimate relationship. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1866(12):118535.
4. Feng Y, Feng Q, Lv Y, et al (2020). The relationship between iron metabolism, stress hormones, and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Nutr Diabetes*, 10(1):17.
5. Sun C, Wu QJ, Gao SY, et al (2020). Association between the ferritin level and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Investig*, 11(3):707-718.
6. Georgieff MK (2020). Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 223(4):516-524.
7. Bộ Y Tế (2018). Hướng dẫn quốc gia dự phòng và kiểm soát Đái tháo đường thai kỳ. Bộ trưởng Bộ Y Tế: Hà Nội. tr. 6-9.

8. Brannon PM, Taylor CL (2017). Iron Supplementation during Pregnancy and Infancy: Uncertainties and Implications for Research and Policy. *Nutrients*, 9:12.
9. Cheng Y, Li T, He M, et al (2020). The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. *Eur J Clin Nutr*, 74(5):741-748.
10. Soheilykhah S, Mojibian M, Jannati Moghadam M (2017). Serum ferritin concentration in early pregnancy and risk of subsequent development of gestational diabetes: A prospective study. *Int J Reprod Biomed*, 15(3):155-160.
11. Bowers KA, Olsen SF, Bao W, et al (2016). Plasma Concentrations of Ferritin in Early Pregnancy Are Associated with Risk of Gestational Diabetes Mellitus in Women in the Danish National Birth Cohort. *J Nutr*, 146(9):1756-61.
12. Palmer WC, Zaver HB, Ghoz HM (2020). How I Approach Patients With Elevated Serum Ferritin. *Am J Gastroenterol*, 115(9):1353-1355.
13. Zein S, Rachidi S, Awada S, et al (2015). High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *J Trace Elem Med Biol*, 30:220-5.
14. Fernández-Cao JC, Aranda N, Ribot B, et al (2017). Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr*, 13:4.
15. Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, et al (2013). Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *J Nat Sci Biol Med*, 4(2):302-5.
16. Lymperaki E, Tsikopoulos A, Makedou K, et al (2015). Impact of iron and folic acid supplementation on oxidative stress during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*, 35(8):803-6.

Ngày nhận bài báo: 16/12/2021

Ngày nhận phản biện nhận xét bài báo: 10/02/2022

Ngày bài báo được đăng: 15/03/2022