

THỰC TRẠNG NHIỄM HUMAN PAPILLOMA VIRUS Ở CỔ TỬ CUNG CỦA PHỤ NỮ TRONG ĐỘ TUỔI SINH Đẻ TỈNH QUẢNG BÌNH

NGUYỄN VĂN PHONG; TRẦN THỊ SƠN TRÀ; PHAN THỊ HẰNG

Bệnh viện Hữu Nghị Việt Nam - Cu Ba Đồng Hới

1. Đặt vấn đề

Ung thư cổ tử cung là bệnh lý ác tính thường gặp ở phụ nữ. Ung thư cổ tử cung là một trong những nguyên nhân tử vong hàng đầu của giới nữ, nhất là ở những nước đang phát triển. Trên thế giới, mỗi ngày có khoảng 1.400 phụ nữ được chẩn đoán mắc ung thư cổ tử cung, 750 người chết vì bệnh này, hằng năm có trên 500.000 trường hợp mới mắc và trên 270.000 trường hợp tử vong. Tại Việt Nam, trung bình mỗi ngày có 17 trường hợp ung thư cổ tử cung mới được chẩn đoán và 9 trường hợp tử vong do ung thư cổ tử cung. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã khẳng định sự liên quan mật thiết giữa Human Papilloma Virus (HPV) và ung thư cổ tử cung [1], [2].

HPV có trên 100 type, có thể phân làm hai nhóm: nhóm nguy cơ cao và nhóm nguy cơ thấp. Bệnh nhân nhiễm HPV nguy cơ cao thì khả năng phát triển thành ung thư cổ tử cung gấp 300 lần bình thường. HPV nguy cơ cao có trên 15 type khác nhau. Ngoài trừ type 16,18 hay gặp và phổ biến trên thế giới [1], [2].

Trong thập niên 70, HPV được mô tả như là một trong những tác nhân gây biến đổi tế bào cổ tử cung (loạn sản cổ tử cung), tiền đề của ung thư cổ tử cung. Nguy cơ ung thư cổ tử cung do HPV chiếm khoảng 82% ở các nước đang phát triển. Ngoài ra nó còn có vai trò trong ung thư vùng hậu môn, âm hộ, âm đạo và dương vật cũng như một số ung thư vùng hầu họng. Nghiên cứu cho thấy các type có nguy cơ thấp ít khi làm tiến triển đến ung thư và các type nguy cơ cao thường gây ung thư [1].

Theo số liệu từ Niên giám thống kê năm 2015, dân số Quảng Bình đạt 872.925 người. Trên địa bàn Quảng Bình hàng năm phát hiện nhiều trường hợp ung thư cổ tử cung mới và tỷ lệ mắc bệnh đang có xu hướng gia tăng. Vấn đề sàng lọc và phát hiện sớm ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm tế bào học âm đạo và định type HPV chưa được triển khai rộng rãi, vì vậy để xác định tỷ lệ và phân bố các type HPV trên địa bàn tỉnh Quảng Bình làm cơ sở đánh giá tình hình dịch tễ virus HPV và bước đầu làm cơ sở triển khai chương trình sàng lọc phát hiện sớm ung thư cổ tử cung bằng xét nghiệm HPV. Xuất phát từ những vấn đề nêu trên, Bệnh viện Hữu nghị Việt Nam - Cu Ba Đồng Hới tiến hành nghiên cứu nhiệm vụ KH&CN này nhằm mục tiêu xác định tỷ lệ nhiễm HPV ở cổ tử cung phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình và các yếu tố liên quan.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nhiệm vụ triển khai năm 2018 đến tháng 1 năm 2020 trên 420 phụ nữ đại diện cho toàn bộ phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình: từ 18-49 tuổi, chưa tiêm phòng vắc xin HPV.

Nhiệm vụ sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang. Theo đó, chọn mẫu chùm theo phương pháp PPS (Probability Proportionate to size - xác suất tỷ lệ với cỡ của quần thể) cho kết quả 30 xã/phường: Đồng Phú, Hải Thành, Đức Ninh, Ba Đồn, Quảng Thọ, Quảng Hòa, Quảng Thủy, Hóa Hợp, Trung Hóa, Duy Ninh, Lương Ninh, Võ Ninh, Phù Hóa, Quảng Hưng, Quảng Phương, Quảng Xuân, Hưng Hóa, Sơn Hóa, Văn Hóa, Cự Nẫm, Hạ Trạch, Lâm Trạch, Phú Định,

Thanh Trạch, Vạn Trạch, Cam Thủy, Kim Thủy, Ngự Thủy Bắc, Sơn Thủy, Xuân Thủy. Sau đó tiếp tục chọn 14 phụ nữ trong danh sách phụ nữ tuổi 18-49 của mỗi xã trên. Quy trình khám được thực hiện là phỏng vấn → khám lâm sàng → lấy mẫu thực hiện realtime PCR+PAP's.

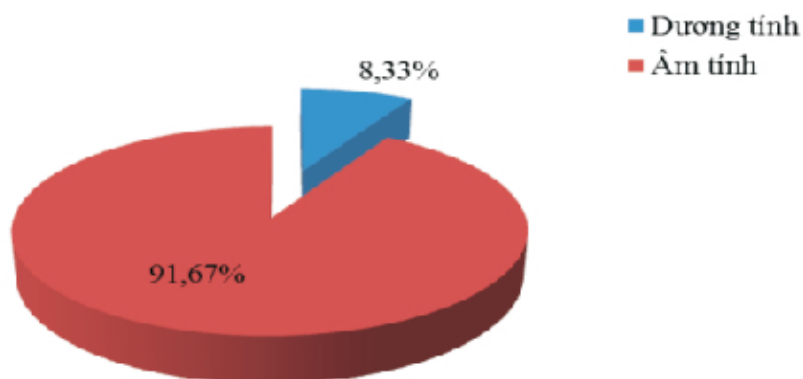
3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của phụ nữ là 36,99 tuổi. Địa dư là nông thôn chiếm tỷ lệ cao nhất 45,24%. Trình độ học vấn là đại học và cao đẳng chiếm tỷ lệ cao nhất 34,05%. Chủ yếu là phụ nữ đã kết hôn và đang chung sống chiếm 93,1%. Tỷ lệ phụ nữ chưa được sàng lọc ung thư cổ tử cung chiếm 90,24%.

3.2. Tỷ lệ nhiễm HPV

Biểu đồ 1: Tỷ lệ nhiễm HPV



Tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình là 8,33%.

3.3. Phân bố tỷ lệ nhiễm theo các type

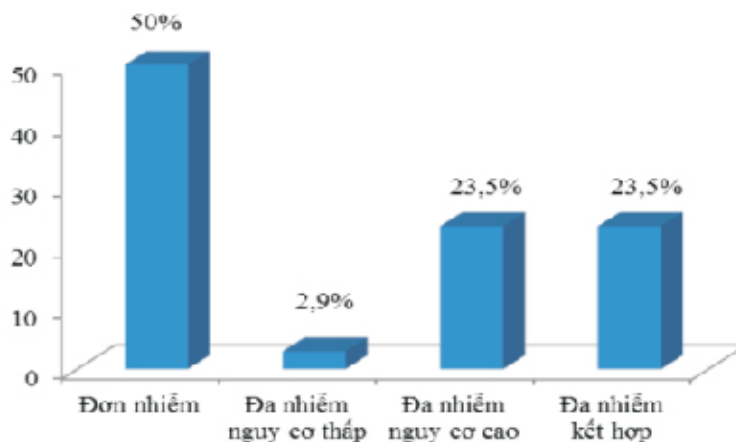
Bảng 1: Tỷ lệ nhiễm HPV theo các type

Các type HPV	N	Tần suất %
6	11	32,4%
11	5	14,7%
81	2	5,9%
16	10	29,4%
18	5	14,7%
31	1	2,9%
35	1	2,9%
45	1	2,9%
51	3	8,8%
52	5	14,7%
53	1	2,9%
56	1	2,9%
58	3	8,8%
59	2	5,9%
66	2	5,9%

Trong các type HPV chiếm tỷ lệ cao nhất là type 6 chiếm 32,4%, đứng thứ hai là type 16 chiếm 29,4%, tiếp theo type 11, 18, 52 chiếm 14,7%.

3.4. Phân bố tỷ lệ theo số lượng nhiễm kết hợp

Biểu đồ 2: Phân bố tỷ lệ theo số lượng nhiễm kết hợp



Phụ nữ đơn nhiễm HPV chiếm tỷ lệ cao nhất 50%. Tiếp theo là nhóm đa nhiễm nhóm nguy cơ cao và đa nhiễm kết hợp chiếm 23,5%.

3.5. Mối liên quan giữa tuổi, địa dư, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân với tỷ lệ nhiễm HPV

Bảng 2: Một số yếu tố liên quan với tỷ lệ nhiễm HPV

Yếu tố liên quan		HPV DNA				OR	95% CI	P
		Dương tính		Âm tính				
		n	%	N	%			
Tuổi	≤ 25	2	8,7%	21	91,3%	1		0,91
	> 25	32	8,1%	365	91,9%	0,92	0,21 - 4,11	
Địa dư	Thành phố	8	11,1%	64	88,9%	1		0,19
	Nông thôn	12	6,3%	178	93,7%	0,54	0,21 - 1,39	
Trình độ học vấn	≤ Tiểu học	2	10,5%	17	89,5%	1		
	THCS	7	5,6%	118	94,4%	0,5	0,09 - 2,66	0,41
	THPT	12	9,0%	121	91,0%	0,84	0,17 - 4,12	0,83
	≥ CĐ, ĐH	13	9,1%	130	90,9%	0,85	0,18 - 4,12	0,84
Tình trạng hôn nhân	Độc thân	0	0,0%	4	100,0%			
	Đang chung sống	31	7,9%	360	92,1%			
	Ly dị	3	12,0%	22	88,0%			

Tỷ lệ nhiễm HPV nhóm trên 25 tuổi thấp hơn nhóm từ 25 tuổi trở xuống.

Tỷ lệ nhiễm HPV nhóm ở nông thôn thấp hơn nhóm ở thành phố.

Tỷ lệ nhiễm HPV khác nhau ở các nhóm trình độ học vấn khác nhau nhưng chưa phản ánh xu hướng và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.6. *Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HPV và tiền sử sản phụ khoa*

Bảng 3: Mối liên quan giữa tỷ lệ nhiễm HPV và tiền sử sản phụ khoa

Yếu tố liên quan		HPV DNA				OR	95% CI	P
		Dương tính		Âm tính				
N	%	n	%					
Tiền sử phụ khoa	Không	17	6,2	258	93,8	1		0,039
	Viêm âm đạo, Sùi mào gà	17	11,7	128	88,3	2,02	1,92 - 2.12	
Tình trạng sử dụng BCS	Không dùng, dùng không thường xuyên	30	9,5	285	90,5	1		0,043
	Thường xuyên	4	3,8	101	96,2	0,38	0,18 - 0,57	

Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm âm đạo cao gấp 2,02 lần nhóm phụ nữ không có tiền sử phụ khoa với $p=0,039$.

Nhóm phụ nữ dùng bao cao su thường xuyên có tỷ lệ nhiễm HPV chỉ bằng 0,38 lần nhóm phụ nữ không dùng hoặc dùng không thường xuyên với $p=0,043$.

4. **Bàn luận**

Tỷ lệ nhiễm HPV của phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình là 8,33%. Theo báo cáo kết quả phân tích tổng hợp năm 2007 từ 78 nghiên cứu khác nhau trên 157.879 phụ nữ có xét nghiệm tế bào học cổ tử cung bình thường, tỷ lệ nhiễm HPV trên toàn thế giới là 10,4%, trong đó: châu Phi 22,1%, Trung Mỹ 20,4%, châu Âu 8,1% và châu Á 8% [3], [4], [5]. Năm 2010, một nghiên cứu của Bruni và cộng sự phân tích tổng hợp trên một triệu phụ nữ có xét nghiệm tế bào học cổ tử cung bình thường cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV là 11,7%, trong đó châu Phi và châu Mỹ vẫn là hai châu lục có tỷ lệ nhiễm cao nhất trên thế giới [6]. Các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nhiễm HPV đang có xu hướng tăng nhanh trên toàn cầu.

Ở Việt Nam, theo kết quả nghiên cứu năm 2003 của tác giả Phạm Thị Hoàng Anh và cộng sự về tỷ lệ nhiễm HPV trên cộng đồng dân cư ở phụ nữ 15-69 tuổi tại Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh cho thấy sự khác biệt lớn về tỷ lệ nhiễm HPV của hai miền. Tỷ lệ nhiễm HPV ở cộng đồng dân cư nữ miền Nam 10,9% cao gấp khoảng 5 lần so với Hà Nội (2%). Kết quả này giải thích cho sự khác biệt tỷ lệ ung thư cổ tử cung ở miền Nam cao gấp 4 lần ở miền Bắc [7].

Trong các type HPV chiếm tỷ lệ cao nhất là type 6 chiếm 32,4%, đứng thứ hai là type 16 chiếm 29,4%, tiếp theo type 11, 18, 52 chiếm 14,7%. Khác với nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Lâm Đức Tâm và cộng sự cho thấy trong số phụ nữ thành phố Cần Thơ nhiễm HPV, HPV-52 chiếm tỷ lệ cao nhất 29%, tiếp sau đó là HPV-16 16%, HPV-51 13% [8]. Trong các type nguy cơ cao, tỷ lệ

nh nhiễm type 16 và 18 cao nhất: 29,4% và 14,7%. Nếu tính tổng tỷ lệ nhiễm cả hai type lên đến 44,1%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu thế giới và Việt Nam. Theo nghiên cứu của tác giả đến năm 2007, ước tính chung có khoảng 291 triệu phụ nữ trên thế giới nhiễm HPV, khoảng 30% trong số họ nhiễm HPV-16, HPV-18 và khoảng 80% phụ nữ nhiễm HPV ít nhất một lần trong suốt đời sống tình dục [3], [4], [5]. Ngoài hai type 16 và 18, HPV-52 chiếm tỷ lệ khá cao 14,7% ngang mức với HPV-18. Kết quả này tương tự như một số nghiên cứu tại Việt Nam: Lâm Đức Tâm và cộng sự nghiên cứu trên phụ nữ Cần Thơ, sự khác biệt này có thể giải thích do các quần thể khác nhau có một vài type nổi trội tại quần thể nơi đó. Như vậy, ngoài type 16,18 như các nghiên cứu khác type nguy cơ cao 52 là type nổi trội ở quần thể phụ nữ sinh đẻ tỉnh Quảng Bình. Nghiên cứu trên đối tượng gái mại dâm ở Hải Phòng cũng cho thấy HPV-52 chiếm tỷ lệ cao nhất [9].

Phụ nữ đơn nhiễm HPV chiếm tỷ lệ cao nhất 50%. Tiếp theo là nhóm đa nhiễm nhóm nguy cơ cao và đa nhiễm kết hợp chiếm 23,5%. Trong đa số các nghiên cứu, tình trạng đơn nhiễm hoặc đa nhiễm liên quan đến các yếu tố như: tuổi, tình trạng hôn nhân, tình trạng nhiễm các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả rất thấp về tuổi bắt đầu quan hệ tình dục và tỷ lệ mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục, do vậy đơn nhiễm chiếm tỷ lệ cao nhất 50%.

Mặc dù trong nghiên cứu này, kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa tuổi phụ nữ và tỷ lệ nhiễm HPV, tuy nhiên tỷ lệ nhiễm HPV nhóm tuổi trên 25 cao hơn nhóm tuổi dưới 25. Tỷ lệ nhiễm HPV tập trung trong nhóm tuổi 26-45, chiếm 85,3% tổng số nhiễm HPV. Đa số các nghiên cứu ở Việt Nam và trên thế giới có kết quả ngược lại, tỷ lệ nhiễm HPV phân bố chủ yếu ở nhóm tuổi dưới 25 tuổi. Nghiên cứu của Lâm Đức Tâm và cộng sự cho thấy, nhóm tuổi dưới 20 chiếm tỷ lệ cao nhất trong tất cả các nhóm tuổi [8]. Một nghiên cứu tổng hợp dịch tễ học về sự phân bố của HPV theo nhóm tuổi của nhóm tác giả Trường Đại học Bắc Carolina nước Anh trên 70 quốc gia cho thấy, tỷ lệ nhiễm HPV thay đổi theo lứa tuổi, đạt đỉnh cao nhất ở phụ nữ trẻ dưới 25 tuổi. So sánh tỷ lệ nhiễm HPV của nhóm tuổi dưới 25 và trên 45 tuổi cho thấy tỷ lệ nhóm tuổi dưới 25 mắc HPV cao gấp 10 lần so với nhóm tuổi trên 45 [5]. Sự khác biệt này có thể giải thích do nhóm tuổi bắt đầu quan hệ tình dục khác nhau giữa các khu vực. Ở các nước phát triển tuổi quan hệ tình dục đầu tiên đang có xu hướng giảm dần, tuổi bắt đầu quan hệ tình dục thường duy trì trong khoảng 15-24 tuổi. Do vậy, nhóm tuổi nhiễm HPV cao nhất của các nghiên cứu trên thế giới là dưới 25 tuổi. Mặt khác, tuổi chọn vào nghiên cứu của chúng tôi là 18, cao hơn các nghiên cứu khác. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu khác là: tỷ lệ nhiễm HPV từ nhóm tuổi trên 25 trở lên giảm dần. Sự phân bố theo độ tuổi của HPV có thể giải thích do tỷ lệ nhiễm đạt đỉnh cao nhất trong 3 năm đầu sau khi hoạt động tình dục, chiếm khoảng 50% tổng số trường hợp nhiễm mới [5]. Đồng thời sự thay đổi về môi trường pH âm đạo theo tuổi vừa là hậu quả vừa là nguyên nhân liên quan đến các bệnh lây nhiễm qua đường tình dục và sự nhiễm dai dẳng HPV đường sinh dục. Theo nghiên cứu của trung tâm dịch tễ học Hoa Kỳ, tỷ lệ nhiễm HPV liên quan chặt chẽ với tình trạng tăng pH âm đạo [5].

Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ nông thôn thấp hơn phụ nữ thành phố. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với nghiên cứu của Lâm Đức Tâm và cộng sự: phụ nữ ở thành thị có tỷ lệ nhiễm HPV cao gấp 2 lần so với phụ nữ ở nông thôn (8,65/4,4%). Có mối liên quan giữa nơi cư trú với tình trạng nhiễm HPV ở phụ nữ thành phố Cần Thơ, với $p = 0,001$ [8].

Tỷ lệ nhiễm HPV khác nhau ở các nhóm trình độ học vấn khác nhau nhưng chưa phản ánh xu hướng và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu khác.

Trình độ học vấn ở Việt Nam liên quan chặt chẽ đến nghề nghiệp. Ở các nhóm ngành nghề, nghề mại dâm có tỷ lệ nhiễm HPV cao nhất. Theo một nghiên cứu trên gái mại dâm ở thành phố Hải Phòng 51,4% [10]. Ở một số quốc gia lân cận như Tokyo - Nhật Bản 52,6% [11], Bengal - Ấn Độ 73,3% [12]. Như vậy, theo các nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam, tỷ lệ nhiễm HPV của nhóm ngành nghề mại dâm cao vượt trội so với cộng đồng. Theo một nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp từ 11 nghiên cứu về tỷ lệ nhiễm HPV trên 4.198 gái mại dâm ở châu Á là 12,8-84,4% cao gấp 10 lần ở cộng đồng [13].

Tỷ lệ nhiễm HPV ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm âm đạo cao gấp 2,02 lần nhóm phụ nữ không có tiền sử phụ khoa với $p=0,039$. Theo các nghiên cứu trên thế giới, tỷ lệ nhiễm HPV liên quan chặt chẽ với các bệnh lây nhiễm qua đường tình dục như: HIV, HCV, lậu cầu, sùi mào gà... Tỷ lệ nhiễm HPV tăng cao ở nhóm phụ nữ có các bệnh này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số trường hợp có tiền sử mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục rất ít, chủ yếu là viêm âm đạo do các nguyên nhân thông thường. Có thể tình trạng mất cân bằng pH âm đạo khi viêm âm đạo làm tăng tỷ lệ nhiễm HPV trên nhóm phụ nữ này.

Nhóm phụ nữ dùng bao cao su thường xuyên có tỷ lệ nhiễm HPV chỉ bằng 0,38 lần nhóm phụ nữ không dùng hoặc dùng không thường xuyên với $p=0,043$. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với các nghiên cứu khác. Việc sử dụng bao cao su cho các hành vi tình dục an toàn là yếu tố góp phần làm giảm nguy cơ lây nhiễm qua đường tình dục, đặc biệt là lây nhiễm HIV và HPV [14].

5. Kết luận

Tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ tỉnh Quảng Bình là 8,33%.

Tỷ lệ nhiễm HPV type 6 cao nhất chiếm 32,4%. Tỷ lệ nhiễm 2 type nguy cơ cao 16, 18 chiếm 44,1%. HPV-52 là type nguy cơ cao nổi bật ở phụ nữ tỉnh Quảng Bình.

Nguy cơ nhiễm HPV tăng lên ở nhóm phụ nữ có tiền sử viêm nhiễm âm đạo và không sử dụng bao cao su khi quan hệ tình dục ■

Tài liệu tham khảo:

1. Châu Khắc Tú, Nguyễn Vũ Quốc Huy (2011), *Ung thư cổ tử cung từ dự phòng đến can thiệp sớm*, Nxb Đại học Huế.
2. Lâm Đức Tâm (2017), *Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma Virus, một số yếu tố liên quan và kết quả điều trị các tổn thương cổ tử cung ở phụ nữ thành phố Cần Thơ*, Luận án Tiến sĩ y học, 63-77.
3. Bao Y.P, Smith J.S, Qiao (2008), Human papilloma virus type distribution in women from Asia, *International Journal of Gynecology cancer*, 81 (1), 71-79.
4. de Sanjose (2007), Worldwide prevalence and genotype, *Lancet Infectious Disease* 7, 453-459.
5. Franceschi S, Herrero R, Clifford C.M at al (2006), Variation in the age- specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide, *International Journal of Cancer*, 119 (11), 2677-2684.
6. Bruni L, Diaz M, de Sanjoses at al (2010), Cervical Human Papillomavirus prevalence in 5 Continents, *The Journal of Infectious Disease*, 202 (12), 1789-1799.
7. Anh P.T.H, Hieu N.T, Franceschi S at al (2003), Human Papillomavirus infection among women in South and North Viet Nam, *International Journal of Cancer*, 104 (2), 213-230.
8. Hoàng Thị Thanh Huyền (2014), *Xác định tỷ lệ nhiễm Genotype Human Papillomavirus trên gái mại dâm tại Hải Phòng, Việt Nam*, Luận án Tiến sĩ y học.
9. Hoàng Thị Thanh Huyền (2014), *Xác định tỷ lệ nhiễm và genotype của Human Papilloma virus trên gái mại dâm tại Hải Phòng, Việt Nam*, Luận án Tiến sĩ y học, 52-83.

10. Matsushita K, Miyashita M, Ishiyaki A et al (2011), Oral and cervical Human Papillomavirus infection among female sex workers in Japan, *Japan Journal of infectious disease*, 64, 34-39.
11. Ghosh I, Ghosh P, Bharti A.C et al (2012), Prevalence of human Papillomavirus and co-existent sexually transmitted infections among female sex workers, men having sex with men and injectable drug abusers from eastern India, *Asian Pac J Cancer Prev*, 13 (3), 799-802.
12. Peng R.R, Li M.H, Chang H et al (2012), Prevalence and genotype distribution of cervical human papilloma virus infection among female sex workers in Asia: a systematic review and meta-analysis, *Sexual Health*, 9 (2), 113-119.
13. Lee J, Jung S-Y, Park B.J et al (2010), Condom Use and Prevalence of Genital Chlamydia trachomatis Among the Korean female sex workers, *Epidemiology and Health*, 32, 1211-1217.

NGHIÊN CỨU ĐỀ KHÁNG INSULIN... (Tiếp theo trang 67)

nguy cơ đặc biệt là người béo phì, qua đó phòng ngừa sự tiến triển tới ĐTD type 2 và các biến chứng tim mạch; Sử dụng chỉ số Leptin máu như một yếu tố tiên lượng nguy cơ kháng Insulin, ĐTD type 2 cũng như các rối loạn chuyển hóa khác; Áp dụng các biện pháp phòng ngừa kháng Insulin và ĐTD type 2 bao gồm giảm cân nặng, giảm vòng bụng, tăng vận động thể lực, bỏ hút thuốc lá, giảm uống rượu bia nhằm hạn chế sự phát triển của bệnh, qua đó ngăn ngừa các biến chứng ■

Tài liệu tham khảo:

1. Bộ Y tế (2017), *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2*.
2. Bộ Y tế (2017), *Quy trình lâm sàng chẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2*.
3. Hoàng Thị Hạnh (2015), *Nghiên cứu khả năng tiết Insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
4. Phạm Thị Nhuận (2012), *Đánh giá tình trạng kháng Insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại bệnh viện đa khoa Thái Nguyên*.
5. Hoàng Hải Phú (2016), *Nghiên cứu đề kháng Insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 có tăng huyết áp*, Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
6. Võ Minh Phương (2018), *Nghiên cứu nồng độ Leptin, Adiponectin huyết tương và tỷ lệ Leptin/Adiponectin trên đối tượng thừa cân béo phì*, Luận văn Tiến sĩ y học, 2018: p. 62-78.
7. Trần Minh Triết (2019), *Khảo sát nồng độ Leptin huyết thanh và một số yếu tố nguy cơ tim mạch ở bệnh nhân đái tháo đường*, Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y dược Huế.
8. ADA (2018), *Standards of Medical Care in Diabetes, with Notable New Recommendations for People with Cardiovascular Disease and Diabetes*. 2018: p. 1- 150.
9. Davis CL1, Gutt M., Llabre MM (2013), *History of gestational diabetes, insulin resistance and coronary risk*. Diabetes Complications, 2013. 13(4): p. 216-23.
10. Drexel, H. (2003), *Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians*. Diabetes care, , 2003. (26),: p. pp.861-867.
11. IDF (2019), *IDF Diabetes Atlas 2019*. 9th edition, 2019.
12. Shuang Zheng, Peihong Wu, Jun Zheng, Lihua Wang, Wei Liu (2017), *Associations of lipid profiles with insulin resistance and β cell function in adults with normal glucose tolerance and different categories of impaired glucose regulation*. PLoS One. 2017; , 2017. 12(2): e01722219.