

NGHIÊN CỨU NỒNG ĐỘ VÀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA ADIPONECTIN HUYẾT THANH VỚI ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THAI KỲ

• Trần Khánh Nga*¹ • Lâm Đức Tâm² • Cao Ngọc Thành³ • Phạm Văn Linh⁴

¹ Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

² Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

² Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

³ Trường Đại học Quốc tế Hồng Bàng

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: xác định nồng độ và mối liên quan giữa adiponectin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu bệnh – chứng trên 136 thai phụ có tuổi thai từ 24 đến 28 tuần đến khám Bệnh viện Phụ sản Thành phố Cần Thơ, trong đó có 68 thai phụ ĐTĐTK và 68 thai phụ không có ĐTĐTK theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2018. Định lượng adiponectin bằng phương pháp miễn dịch liên kết men (ELISA). Kết quả: Nồng độ adiponectin huyết thanh của nhóm thai phụ ĐTĐTK là $3,49 \pm 0,95 \mu\text{g/ml}$, của nhóm thai phụ không có ĐTĐTK là $6,12 \pm 2,78 \mu\text{g/ml}$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,001$. Thai phụ có nồng độ adiponectin huyết thanh $< 3,66 \mu\text{g/ml}$ tăng nguy cơ ĐTĐTK gấp 4,29 lần (KTC95% là 1,96 – 9,36). Giá trị dự báo khả năng ĐTĐTK khi nồng độ adiponectin $< 3,66 \mu\text{g/ml}$ có độ nhạy 83,82%, độ đặc hiệu 61,76% (AUC=0,775). Kết luận: có mối liên quan giữa adiponectin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ, nồng độ adiponectin thấp tăng nguy cơ đái tháo đường thai kỳ.

Từ khóa: đái tháo đường thai kỳ, adiponectin

CORRELATION BETWEEN SERUM ADIPONECTIN CONCENTRATION WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

• Tran Khanh Nga • Lam Duc Tam • Cao Ngoc Thanh • Pham Van Linh

ABSTRACT

Objectives: to determine serum adiponectin concentration and the relationship between its with GDM. Materials and methods: A case - control study was conducted with 136 pregnant women from 24 to 28 weeks of gestation who have antenatal care at Can Tho obstetrics and gynecology hospital, selected 68 pregnant women with GDM as cases and 68 pregnant women without GDM as controls according to diagnostic criteria of the American Diabetes Association 2018. Serum adiponectin concentration was measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Results: Serum adiponectin concentrations were statistically significant lower in the subjects with GDM than in healthy pregnant subjects ($3,49 \pm 0,95 \mu\text{g/ml}$ vs. $6,12 \pm 2,78 \mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$), pregnant women with adiponectin concentrations less than $3,66 \mu\text{g/ml}$ experienced a 4,29-fold increased risk of GDM, serum adiponectin concentrations $< 3,66 \mu\text{g/ml}$ could be the predictor threshold point for GDM (sensitivity 83,82%, specificity 61,76% (AUC was 0,775). Conclusion: There was association found between serum concentrations of adiponectin were significantly lower in gestational diabetic women and this may associate with an increased risk of GDM.

Keyword: gestational diabetes mellitus, adiponectin

* Tác giả liên hệ: Ths Trần Khánh Nga, email: tknga@ctump.edu.vn

(Ngày nhận bài: 12/10/2022; Ngày nhận bản sửa: 29/10/2022; Ngày duyệt đăng: 10/11/2022)

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường thai kỳ (ĐTĐTK) là đái tháo đường (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. Nếu phụ nữ có thai 3 tháng đầu được phát hiện tăng glucose huyết thì xếp loại là ĐTĐ chưa được chẩn đoán / chưa được phát hiện hoặc ĐTĐ trước mang thai và dùng tiêu chí chẩn đoán như ở người không có thai [1]. 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 [2]. Trong nhiều yếu tố gây nên ĐTĐTK 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 [2],[3]. Mặc dù một số cơ chế sinh lý bệnh chính trong ĐTĐTK đã được mô tả rộng rãi, nhưng trong vài thập niên gần đây, một số adipokine 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.

Adiponectin là một protein liên quan đến bổ thể tế bào mỡ 30 kDa, được phát hiện lần đầu tiên vào năm 1995 và được mã hóa bởi các gen *adipoQ* nằm ở vùng nhiễm sắc thể 3q27 [4][5], có 3 dạng đồng phân lưu hành trong máu và 2 thụ thể là *adipoR1* và *adipoR2* [48]. Adiponectin có các tác dụng như tăng nhạy cảm với insulin, ngăn ngừa phản ứng viêm, tác dụng chống xơ vữa [6]. Các nghiên cứu thấy rằng ở thai phụ đái tháo đường, có sự giảm nồng độ adiponectin hơn so với thai phụ khỏe mạnh, cho thấy adiponectin có góp phần vào cơ chế bệnh sinh của ĐTĐTK, tuy nhiên, cũng có một số nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ adiponectin giữa thai phụ ĐTĐTK và không ĐTĐTK.

Hiện tại Việt Nam chỉ có một vài nghiên cứu khảo sát nồng độ adiponectin ở thai phụ đái tháo đường nhưng chưa có công trình nghiên cứu đánh giá mối liên quan giữa adiponectin huyết thanh với nguy cơ đái tháo đường thai kỳ, do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Nghiên cứu nồng độ và mối liên quan giữa adiponectin huyết thanh với đái tháo đường thai kỳ” với mục tiêu nghiên cứu là xác định nồng độ adiponectin huyết thanh và đánh giá mối liên quan của adiponectin với đái tháo đường thai kỳ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Thai phụ có tuổi thai từ 24 – 28 tuần đến khám tại phòng khám sản Bệnh viện Phụ sản Thành phố Cần Thơ có chỉ định làm nghiệm pháp dung nạp đường (NPDNĐ) 75g, đồng ý tham gia nghiên cứu được chia làm 2 nhóm: nhóm bệnh và nhóm chứng.

-Tiêu chuẩn chọn mẫu:

+ Nhóm bệnh: thai phụ có tuổi thai từ 24 – 28 tuần thực hiện NPDNĐ 75g được chẩn đoán ĐTĐTK theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2018.

+ Nhóm chứng: thai phụ có tuổi thai từ 24 – 28 tuần thực hiện NPDNĐ 75g được chẩn đoán không có ĐTĐTK.

+ Cả 2 nhóm thai phụ đều phải thỏa các tiêu chuẩn sau: nhớ rõ ngày kinh cuối hoặc có kết quả siêu âm trong 3 tháng đầu để xác định chính xác tuổi thai, đơn thai, đồng ý tham gia nghiên cứu.

-Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Không có khả năng thực hiện nghiệm pháp dung nạp glucose hoặc không thể lấy đủ 3 mẫu máu xét nghiệm hoặc từ chối trả lời phỏng vấn.

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

- + Đã được chẩn đoán đái tháo đường trước mang thai.
- + Đã được 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 hoá glucose: cường giáp, suy giáp, Cushing, hội chứng buồng trứng đa nang, bệnh lý gan, suy thận...
- + Đang mắc các bệnh lý ác tính, bệnh lý nội khoa nặng, bệnh tim mạch, bệnh tâm thần.
- + Đang sử dụng các thuốc có ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose: corticoide, salbutamol, thuốc chẹn giao cảm, lợi tiểu nhóm thiazide, thuốc chống loạn thần, acetaminophen, phenytoin, acid nicotinic...

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu bệnh chứng

- **Cỡ mẫu:** tính theo công thức so sánh hai trung bình $n = 2C / (ES)^2$. Theo nghiên cứu của Bozkurt và cộng sự (2018) [7], cỡ mẫu tính được cho mỗi nhóm là $n > 49$

- **Phương pháp chọn mẫu:**

+ Nhóm bệnh: chọn mẫu toàn bộ, chọn thai phụ được chẩn đoán ĐTĐTK cho đến khi đủ số lượng mẫu

+ Nhóm chứng: chọn mẫu kế tiếp, chọn thai phụ được chẩn đoán là không có ĐTĐTK, số lượng thai phụ được chọn phụ thuộc vào số lượng thai phụ ĐTĐTK với tỷ lệ 1:1.

+ Những thai phụ được chọn vào nhóm bệnh và nhóm chứng sẽ được giải thích rõ mục đích làm nghiên cứu, lấy máu xét nghiệm adiponectin, leptin. Thai phụ sẽ không chi trả thêm bất kỳ chi phí nào. Máu tĩnh mạch sau khi rút sẽ được quay ly tâm 4000 – 6000 vòng / phút trong 15 phút. Sau đó huyết thanh được tách ra và gửi mẫu xét nghiệm đến khoa Xét nghiệm, Trung tâm Chẩn đoán Y khoa Medic. Định lượng adiponectin bằng phương pháp miễn dịch liên kết men (ELISA) theo test kit của DRG (Đức) và thực hiện trên máy ELISA tự động EVOLIS (Mỹ).

- **Biến số chính trong nghiên cứu:** nồng độ adiponectin, ĐTĐTK, một số yếu tố nguy cơ của ĐTĐTK như tuổi mẹ, BMI trước mang thai, tăng cân trong thai kỳ, tiền sử gia đình và các tiền sử sản khoa...

Theo Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ 2018, chẩn đoán ĐTĐTK khi có ít nhất 1 trong 3 kết quả bằng hoặc lớn hơn giá trị ngưỡng như sau [2]:

Bảng 1. Ngưỡng giá trị chẩn đoán ĐTĐTK khi thực hiện NPDND 75g – 2 giờ

Đường huyết	Ngưỡng chẩn đoán	
	mg/dl	mmol/l
Lúc đói	92	5,1
1 giờ	180	10,0
2 giờ	153	8,5

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 68 ca (nhóm bệnh) và 68 ca (nhóm chứng) thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu.

Nhận xét

Tuổi mẹ và BMI của mẹ trước mang thai của nhóm bệnh ĐTĐTK cao hơn nhóm chứng, sự khác

Bảng 2. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Không ĐTĐTK (n=68)	ĐTĐTK (n=68)	p
Tuổi mẹ	29,47 ± 5,76	31,81 ± 5,29	0,015
Tuổi thai	25,76±1,07	25,63±1,20	0,538
BMI	21,37 ± 2,63	22,85 ± 3,25	0,004
Số lần mang thai	1,75±0,64	1,76±0,62	0,473

biệt có ý nghĩa thống kê.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh và nhóm chứng về tuổi thai và số lần mang thai.

Bảng 3. Nồng độ glucose huyết của mẫu nghiên cứu

	Không ĐTĐTK (n=68)	ĐTĐTK(n=68)	p
G0	4,41±0,34	4,88±0,78	0,000
G1	7,68±1,01	10,05±1,33	0,000
G2	6,81±0,88	9,14±1,36	0,000

Nhận xét

Nhóm bệnh có nồng độ glucose huyết ở 3 thời điểm: lúc đói, 1 giờ, 2 giờ trong NPDND 75g cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, $p < 0,01$.

Bảng 4. Nồng độ adiponectin huyết thanh của hai nhóm

Nồng độ Adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	Nhóm bệnh (n=68)	Nhóm chứng (n=68)	P
Trung bình ± độ lệch chuẩn	3,49 ± 0,95	6,12 ± 2,78	0,000
Trung vị	3,48	5,81	
Giá trị 25%	2,77	3,66	
Giá trị 75%	4,01	8,32	

Nhận xét

Nồng độ adiponectin huyết thanh ở nhóm ĐTĐTK 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.

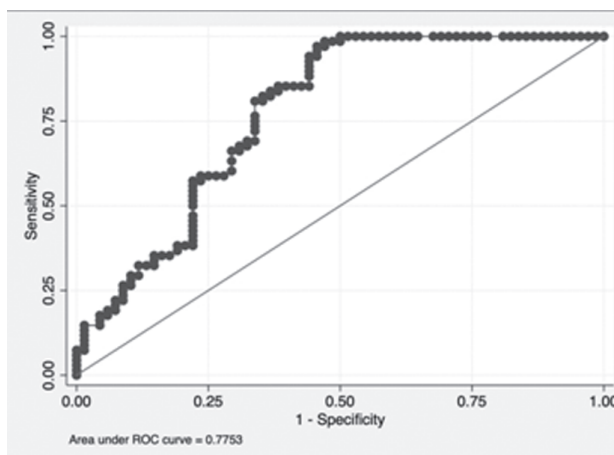
Bảng 5. Mối liên quan giữa giảm adiponectin và ĐTĐTK

Nồng độ Adiponectin ($\mu\text{g/ml}$)	Nhóm bệnh (n=68) (%)	Nhóm chứng (n=68) (%)	OR (KTC95%)	p
< 3,66	40 (70,18)	17 (29,82)	4,29(1,96-9,36)	0,000
≥ 3,66	28 (35,44)	51 (64,56)		

Nhận xét

Nhóm thai phụ có nồng độ adiponectin huyết thanh < 3,66 µg/ml có nguy cơ ĐTĐTK cao hơn so với nhóm thai phụ có nồng độ adiponectin huyết thanh ≥ 3,66 µg/ml (OR = 4,29, KTC95% là 1,96 – 9,36), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,001.

Khi nồng độ adiponectin < 3,66 µg/ml thì giá trị dự báo khả năng ĐTĐTK với diện tích dưới đường cong AUC=0,775 với độ nhạy là 83,82%, độ đặc hiệu là 61,76%.



Biểu đồ 1. Đường cong ROC của adiponectin

4. BÀN LUẬN

Bảng 6. Nồng độ adiponectin trong các nghiên cứu khác nhau

Nghiên cứu	Thời gian	Không ĐTĐTK	ĐTĐTK	p
Hedderon	2013	10,6±4,4	7,7±3,5	0,000
Saini V	2015	13,03±5,53	5,43±2,28	0,000
Mohammadi T	2017	7,9±3,5	5,1±2,2	0,001
Nguyễn Thị Thanh Hương	2015	6,8±2,0	4,0±1,2	0,001
Chúng tôi	2021	5,52 ±2,76	3,46 ±1,07	0,000

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng nồng độ adiponectin huyết thanh của nhóm thai phụ ĐTĐTK thấp hơn so với nhóm thai phụ không có ĐTĐTK, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu của Saini và cộng sự cho thấy nồng độ adiponectin thấp hơn ở thai phụ ĐTĐTK và tìm thấy mối tương quan nghịch giữa mức adiponectin và đường huyết lúc đói [8]. Các tác giả khác cũng cho kết quả tương tự là mức adiponectin của nhóm bệnh thấp hơn đáng kể so với nhóm chứng [9][10]. Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp đã chứng minh mức độ adiponectin giảm đáng kể ở nhóm ĐTĐTK so với nhóm không ĐTĐTK [11]. Adiponectin là một polypeptide cytokine được tiết ra bởi mô mỡ và đường như có vai trò quan trọng trong chuyển hóa toàn bộ cơ thể và cũng có đặc tính bảo vệ tim mạch. Mặc dù cơ chế mà adiponectin có thể có tác động đến các mô chưa rõ ràng nhưng có vẻ như khi adiponectin liên kết với các thụ thể và khi các protein kinase được kích hoạt dẫn đến tăng cường quá trình oxy hóa axit béo và cũng ngăn ngừa sự tân tạo glucose. Có ý kiến cho rằng adiponectin ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa carbohydrate và chất béo, nồng độ của

adiponectin ở tuổi thai 24-28 tuần bị ảnh hưởng bởi ĐTĐTK do có liên quan đến những thay đổi nội tiết tố trong thai kỳ. Việc giảm nồng độ của adiponectin trong thai kỳ được cho là làm tăng đề kháng insulin trong cơ xương, dẫn đến giảm hấp thu glucose, rối loạn chức năng tế bào tuyến tụy, tăng đường huyết và phát triển ĐTĐTK [12].

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, định nghĩa giảm adiponectin huyết thanh là khi nồng độ adiponectin nhỏ hơn tứ phân vị 25% của nhóm chứng, tương đương $< 3,66 \mu\text{g/ml}$. 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 nồng độ adiponectin huyết thanh $< 3,66 \mu\text{g/ml}$ có nguy cơ ĐTĐTK tăng gấp 4,29 lần so với nhóm thai phụ có nồng độ adiponectin huyết thanh $\geq 3,66 \mu\text{g/ml}$ (OR = 4,29, KTC95% 1,96 – 9,36), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu tiền cứu, bệnh chứng của tác giả Williams trên những thai phụ không mắc ĐTĐ trước mang thai hoặc tăng huyết áp mãn tính cho kết quả là nồng độ adiponectin huyết thanh $< 6,4 \mu\text{g/ml}$ sẽ tăng nguy cơ ĐTĐTK gấp 4,6 lần (KTC95% 1,8 – 11,6) và nguy cơ ĐTĐTK tăng thêm 20% cho mỗi một mức giảm $1 \mu\text{g/ml}$ [13]. Nghiên cứu của tác giả Chen thấy rằng sau khi hiệu chỉnh với tuổi mẹ, chủng tộc, số lần sinh, thói quen hút thuốc lá thì những thai phụ có nồng độ adiponectin giảm $< 9 \mu\text{g/ml}$ tăng nguy cơ ĐTĐTK gấp 2,53 lần (KTC95% 1,53 – 4,19) [14].

Trong những năm gần đây, việc xác định các dấu ấn sinh học cho ĐTĐTK đã thu hút sự quan tâm đáng kể. Một trong những dấu ấn sinh học tiềm năng là adiponectin, một loại adipokine chống viêm có đặc tính nhạy với insulin [4]. Việc giảm nồng độ adiponectin trong thai kỳ được cho là làm tăng đề kháng insulin trong cơ xương, dẫn đến giảm hấp thu glucose, rối loạn chức năng tế bào beta tuyến tụy, tăng đường huyết và phát triển 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. Nghiên cứu của tác giả Madhu năm 2019 chọn điểm cắt của nồng độ adiponectin ở thời điểm ba tháng đầu thai kỳ là $9,1 \mu\text{g/ml}$ ghi nhận nồng độ adiponectin có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu là 95,6% trong việc dự đoán ĐTĐTK [15]. Kết quả nghiên cứu của tác giả Wang thực hiện tại Trung Quốc năm 2020 trên 137 thai phụ (71 thai phụ ĐTĐTK và 66 thai phụ bình thường) ở tuổi thai 23 – 28 tuần cho thấy giá trị nồng độ adiponectin trong chẩn đoán ĐTĐTK có độ nhạy là 85,92%, độ đặc hiệu là 63,64% với AUC là 0,74 [16]. So với chẩn đoán ĐTĐTK bằng nghiệm pháp dung nạp đường, adiponectin có vẻ là một dấu ấn sinh học hứa hẹn vì thai phụ sẽ không cần nhịn ăn và rút máu nhiều lần. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đưa ra chính xác ngưỡng giá trị nào của nồng độ adiponectin để dự đoán hoặc chẩn đoán ĐTĐTK.

5. KẾT LUẬN

Nồng độ adiponectin huyết thanh ở nhóm ĐTĐTK 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.

Thai phụ có nồng độ adiponectin huyết thanh $< 3,66 \mu\text{g/ml}$ tăng nguy cơ ĐTĐTK gấp 4,29 lần (KTC95% là 1,96 – 9,36).

Giá trị dự báo khả năng ĐTĐTK khi nồng độ adiponectin $< 3,66 \mu\text{g/ml}$ có độ nhạy 83,82%, độ đặc hiệu 61,76% (AUC=0,775).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bộ Y tế (2018), “Hướng dẫn quốc gia Dự phòng và kiểm soát đái tháo đường thai kỳ”, *Vụ sức khỏe bà mẹ - trẻ em*.

- [2]. Plows J, Stanley JF, Baker PN (2018). “The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus”, *Int. J. Mol. Sci*, 19, 3342.
- [3]. Catalano PM (2014), “Trying to understand gestational diabetes”, *Diabet. Med.*, 31, 273–281.
- [4]. Choi HM, Doss HM, Kim KS (2020), “Multifaceted Physiological Roles of Era on Adiponectin in Inflammation and Diseases”. *Int. J. Mol. Sci*, 21, 1219.
- [5]. Scherer PE, Williams S, Fogliano M (1995), “A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes”. *J Biol Chem*; 270: 26746-9.
- [6]. Valencia-Ortega J, González-Reynoso R, Ramos-Martínez EG (2022). “New Insights into Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus”, *Int. J. Mol. Sci*, 23, 6279.
- [7]. Bozkurt L, Gbl CS, Baumgartner-Parzer (2018), “Adiponectin and leptin at early pregnancy: association to actual glucose dispoál and risk for GDM – a prospective cohort study”. *Int J Endocrinol*: 5463762.
- [8]. Saini V, Kataria M, Yadav A, Jain A (2015). Role of leptin and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a study in a North Indian tertiary care hospital. *Internet J Med Update*; 10:11-4.
- [9]. Hedderson MM, Darbinian J, Havel PJ (2013). Low prepregnancy adiponectin concentrations are associated with a marked increase in risk for development of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*; 36:3930-7.
- [10]. Mohammadi T, Paknahad Z (2017). “Adiponectin concentration in gestational diabetes women: a case – control study”, *Clin Nutr Res*, 6(4), pp. 267 - 276.
- [11]. Xu J, Zhao YH, Chen YP (2014). Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *ScientificWorldJournal*; 2014:926932.
- [12]. Pheiffer C, Dias S (2021). “Adiponectin as a potential biomarker for pregnancy disorders”, *Int J Mol Sci*, 22, 1326.
- [13]. Williams MA, Qiu C, Muiy-Rivera M (2004), “Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus”. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2306-2311.
- [14]. Chen X, Scholl T, Stein TP (2012), “Hypoadiponectinemia: Association with risk of varying degrees of gestational hyperglycemia and with maternal ethnicity”. *Journal of Diabetes Mellitus* 2, 196-202.
- [15]. Madhu SV, Bhardwaj S, Jhamb R (2019), “Prediction of gestational diabetes from first trimester serum adiponectin levels in Indian women”. *Indian J Endocrinol Metab* 23: 536-539.
- [16]. Wang Q, Du J, Liu F (2020) “Changes of Serum Adiponectin and Glycated Albumin Levels in Gestational Diabetes Mellitus Patients and Their Relationship with Insulin Resistance”. *Iran J Public Health*, 49(7), 1252-1261.