

Tác động của bổ sung thuốc sitagliptin lên tình trạng kháng insulin, chức năng tế bào beta ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang dùng thuốc uống hạ đường máu

The effects of sitagliptin add-on insulin resistance, beta cell function in patients with type 2 diabetes who were taking oral hypoglycemic agent (s)

Lê Thị Việt Hà*, Đoàn Văn Độ**

*Bệnh viện Nội tiết Trung ương

**Học viện Quân y

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của bổ sung thuốc sitagliptin lên tình trạng kháng insulin, chức năng tế bào beta ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang dùng thuốc uống hạ đường máu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu so sánh tình trạng kháng insulin, chức năng tế bào beta bằng HOMA2 trước và sau bổ sung thuốc sitagliptin vào các thuốc uống hạ đường máu khác ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Tất cả bệnh nhân được dùng sitagliptin, liều 50mg/ ngày từ tuần 1 đến tuần 12 là 23,8% và tuần 12 đến tuần 24 là 26,7% và liều 100mg/ ngày từ tuần 1 đến tuần 12 là 76,4%, tuần 12 đến tuần 24 là 73,3%. **Kết quả:** Tuổi của đối tượng nghiên cứu $54,13 \pm 10,11$ tuổi, tỷ lệ nữ giới 52,5%, nam 47,5%. Glucose máu lúc đói trung bình (GMLĐ) $8,62 \pm 1,67$ mmol/l, HbA1c trung bình $7,83 \pm 0,83\%$. Sau 24 tuần điều trị, glucose máu lúc đói và HbA1c giảm so với ban đầu lần lượt là $1,91 \pm 1,90$ mmol/l và $1,45 \pm 1,0\%$, nồng độ C-peptid huyết tương lúc đói giảm $0,34 \pm 0,28$ nmol/l. Chỉ số tăng HOMA2-IR theo C-peptid giảm $1,04 \pm 0,81$, chỉ số giảm HOMA - %B theo C-peptid tăng $14,90 \pm 34,55$, tất cả đều có ý nghĩa thống kê. Sau 24 tuần tỷ lệ BN có tăng HOMA2-IR theo C-peptid giảm là 78,2% so với ban đầu (93,1%), có ý nghĩa. Tỷ lệ bệnh nhân có giảm HOMA2 - %B tính theo C-peptid giảm từ 69,1% xuống 50,6% có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Bổ sung thuốc sitagliptin vào điều trị ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 đang dùng các thuốc uống hạ đường máu khác có tác dụng cải thiện chức năng tế bào beta và giảm tình trạng kháng insulin bên cạnh cải thiện đường máu.

Từ khóa: Đái tháo đường type 2, sitagliptin, kháng insulin, chức năng tế bào beta.

Summary

Objective: To evaluate the effects of sitagliptin add-on on insulin resistance and beta cell function in patients with type 2 diabetes who were taking other oral hypoglycemic agent(s). **Subject and method:** The study compared insulin resistance and beta-cell function assessed with HOMA2 before and after sitagliptin to other oral hypoglycemic agent(s) in type 2 diabetic patients. 23.8% and 26.7% of the patients received 50mg of sitagliptin for week 1 to 12, and for week 12 to 24, respectively. 76.4% and 73.3% of the patients received 100mg of sitagliptin for those 2 periods, respectively. **Result:** The mean age was 54.13 ± 10.11 years old, the female and male made up 52.5% and 47.5%, respectively. The mean fasting plasma glucose (FPG) and HbA1c was 8.62 ± 1.67 mmol/l and $7.93 \pm 0.83\%$, respectively. After 24 weeks, FPG, HbA1c and fasting

Ngày nhận bài: 29/5/2018, ngày chấp nhận đăng: 06/6/2018

Người phản hồi: Lê Thị Việt Hà, Email: drvietha@gmail.com - Bệnh viện Nội tiết Trung ương

plasma C-peptide level decreased by 1.91 ± 1.90 mmol/l, $1.45 \pm 1.0\%$ and 0.34 ± 0.28 nmol/l, respectively. The HOMA2-IR assessed by C-peptide (HOMA2- IR-Cp) decreased by 1.04 ± 0.81 and HOMA %B assessed by C-peptide (HOMA2- %B-Cp) increased by $14.90 \pm 34.55\%$. All the changes were statistically significant. After 24 weeks, the percentage of patients with increased HOMA2-IR-Cp decreased from 93.1% (baseline) to 78.2%, and the percentage of patients with decreased HOMA2-%B-Cp decreased from 69.1% to 50.6%. The both changes were statistically significant. *Conclusion:* Sitagliptin addition to other hypoglycemic agent(s) in patients with type 2 diabetes improved beta-cell function and decreased insulin resistance along with improved blood glucose levels.

Keywords: Type 2 diabetes, sitagliptin, insulin resistance, beta cell function.

1. Đặt vấn đề

Kháng insulin và suy giảm chức năng tế bào beta là những cơ chế bệnh sinh chính của bệnh đái tháo đường (ĐTĐ) type 2. Hiện nay, các biện pháp điều trị nhằm tác động vào các cơ chế sinh bệnh trên. Mỗi loại thuốc điều trị tăng đường máu ở bệnh nhân (BN) ĐTĐ type 2 tác động đến các cơ chế bệnh sinh khác nhau. Các thuốc ức chế enzym dipeptidyl peptidase-4 inhibitor (DPP4) là nhóm thuốc uống tương đối mới có cơ chế tác động riêng biệt trong điều trị đái tháo đường type 2. Nhóm thuốc này ức chế enzym DPP4 do đó kéo dài thời gian tồn tại trong máu của các incretin nội sinh trong máu. Thông qua tác dụng của incretin nội sinh các thuốc ức chế DPP4 kích thích tế bào beta tăng tiết insulin và ức chế bài tiết glucagon phụ thuộc glucose [4], các nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh hiệu quả của các thuốc này cải thiện được đường máu, chức năng tế bào beta và riêng sitagliptin là một nhóm thuốc có cải thiện tình trạng kháng insulin [5]. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá đồng thời chức năng tế bào beta và kháng insulin được điều trị có sử dụng phối hợp thuốc ức chế enzym DPP4. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *"Tác dụng của bổ sung thuốc ức chế DPP4 lên tình trạng kháng insulin, chức năng tế bào beta ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 đang dùng thuốc uống hạ đường máu"* với mục tiêu: *Đánh giá sự thay đổi chức năng tế bào beta và kháng insulin sau khi bổ sung thuốc ức chế DPP4 vào các thuốc hạ đường máu khác ở bệnh*

nhân ĐTĐ type 2 đang dùng thuốc uống hạ đường máu.

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

BN ĐTĐ type 2 được chẩn đoán theo tiêu chuẩn của WHO (1998) và đang uống các thuốc hạ đường máu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

BN ĐTĐ type 2 được lựa chọn vào nghiên cứu đáp ứng các tiêu chí sau.

Mức HbA1c dao động từ 7,0% đến 10,0%.

Đang được điều trị thuốc uống hạ đường máu đơn trị hoặc kết hợp (không thuộc nhóm ức chế DPP-4) tại Bệnh viện Nội tiết ít nhất 3 tháng trước khi nghiên cứu.

Glucose máu lúc đói (GMLĐ) < 16mmol/l.

Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

BN đang trong tình trạng nặng hoặc cấp tính: Hôn mê, tiền hôn mê, hạ đường máu, cơn tăng huyết áp kịch phát, cơn đau thắt ngực không ổn định, tai biến mạch máu não, nhồi máu cơ tim, rối loạn đông máu, suy kiệt nặng.

Bệnh thận mạn giai đoạn 3 trở lên.

Sử dụng bất kỳ chất ức chế DPP4, antagonist GLP-1 hoặc insulin.

Men gan tăng ≥ 3 giá trị cao của bình thường.

Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Đánh giá sự thay đổi chức năng tế bào beta và kháng insulin sau khi bổ sung thuốc sitagliptin vào các thuốc hạ đường máu khác ở BN ĐTĐ tít 2 mà không đạt HbA1c mục tiêu dưới 7,0%. Các thuốc hạ đường máu đường uống ban đầu và liều lượng thuốc không thay đổi trong thời gian điều trị, sitagliptin (thuốc ức chế enzyme DPP-4), thêm vào với liều lượng bắt đầu 50mg/ ngày hoặc 100mg/ ngày, liều tăng lên 100mg/ ngày hoặc liều giảm đi 50mg/ ngày ở tuần 12 nếu HbA1c vẫn trên 7,0%. Thời gian can thiệp là 24 tuần.

Chọn mẫu: Theo phương pháp thuận tiện.

Phương pháp thu thập số liệu: Bao gồm tuổi, giới tính, BMI, GMLĐ, HbA1c, nồng độ C-peptid, chỉ số HOMA2-IR và HOMA2-%B lúc ban đầu và sau 24 tuần.

Tính chỉ số HOMA: Theo chỉ số glucose máu đói (mmol/l), C-peptid (nmol/l).

Tính chỉ số kháng insulin: Bằng phân mềm HOMA calculator phiên bản 2.2.3 (2013), do Đại học Oxford (Vương quốc Anh) theo từng cặp: HOMA2-%B tính theo C-peptid (HOMA2-%B-Cp) và HOMA2-IR tính theo C-peptid (HOMA2-IR-Cp).

Chẩn đoán kháng insulin: Dựa vào chỉ số HOMA - IR theo WHO 1999 [3].

Chẩn đoán giảm chức năng tế bào beta: Dựa vào chỉ số HOMA2 - %B.

2.3. Kỹ thuật phân tích số liệu

SPSS 20.0. Tính tỷ lệ, giá trị trung bình (t-test).

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Nam	48	47,5
Nữ	53	52,5
Chung (n) %	101	100,0
Tuổi (TB ± SD)	54,13 ± 10,11 tuổi	

BMI (TB ± SD)	23,19 ± 2,09 (kg/m ²)	
---------------	-----------------------------------	--

Nhận xét: Tổng số 101 BN ĐTĐ tít 2. Nữ 52,5% và nam 48,3%. Tuổi trung bình 54,13 tuổi, BMI trung bình 23,49kg/m². Sau 24 tuần còn 87 BN.

3.2. Đặc điểm sử dụng thuốc hạ đường máu trước nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm sử dụng thuốc hạ đường máu trước nghiên cứu

Sử dụng thuốc	Số lượng (n)	Tỷ lệ %
Metformin	61	60,4
Sulfonylurea + Metformin	40	39,6

Nhận xét: Trước khi can thiệp, tất cả các BN đều chỉ dùng thuốc hạ đường máu đường uống. Metformin đơn trị chiếm (60,4%). BN dùng thuốc phối hợp 39,6%.

3.3. Đặc điểm đường máu, kháng insulin, chức năng tế bào beta ban đầu

Bảng 3. Chỉ số glucose máu, kháng insulin, chức năng tế bào beta

Chỉ số glucose máu (n = 101)	Trung bình ± SD
GMLĐ (mmol/L) *	8,62 ± 1,67
HbA1c (%) *	7,93 ± 0,83
C-peptid (nmol/l)*	1,16 ± 0,36
Tỷ lệ tăng C-peptid [% (n)]	89,1 (90)
HOMA2-IR -Cp *	3,03 ± 0,97
Tỷ lệ tăng HOMA2-IR -Cp [% (n)]	91,1 (92)
HOMA2-%B -Cp *	73,51 ± 25,14
Tỷ lệ giảm HOMA2-%B -Cp [% (n)]	81,2 (82)

Trung bình ± SD.

3.4. Sự biến đổi đường máu, kháng insulin, chức năng tế bào beta sau 24 tuần

Bảng 4. Sử dụng thuốc sitagliptin trong thời gian nghiên cứu

Sử dụng sitagliptin	Tuần 1 - 12 n (%)	Tuần 12 - 24	p
Sitagliptin 50mg/ngày	24 (23,8)	27 (26,7)	>0,05
Sitagliptin 100mg/ngày	77 (76,2)	74 (73,3)	>0,05
TB $\pm$ SD (mg/ngày)	88,1 $\pm$ 21,4	86,6 $\pm$ 22,2	>0,05

Nhận xét: Trong suốt thời gian nghiên cứu. Tất cả các BN đều được dùng 50mg hoặc 100mg sitagliptin/ ngày. Liều sitagliptin 50mg tuần 1 đến tuần 12 chiếm 23,8% và liều 100mg chiếm 76,4%. Từ tuần 12 tuần đến tuần 24, liều sitagliptin từ 50mg đến 100mg/ ngày (từ 23,8% đến 26,7%) và liều sitagliptin từ 100mg xuống 50mg/ ngày (từ 76,2% xuống 73,3%), không có ý nghĩa.

Bảng 5. Biến đổi giá trị trung bình C-peptid, chỉ số HOMA2-%B-Cp, HOMA2-IR-Cp sau 24 tuần so với ban đầu

Chỉ số	Ban đầu (n = 87)	Sau 24 tuần (n = 87)	Biến đổi (%)	p
GMLĐ (mmol/L)	8,50 $\pm$ 1,61	6,59 $\pm$ 0,95	-1,91 $\pm$ 1,90	<0,001
HbA1c (%)	7,87 $\pm$ 0,82	6,41 $\pm$ 0,74	-1,45 $\pm$ 1,00	<0,001
C-peptid (nmol/l)	1,18 $\pm$ 0,36	0,84 $\pm$ 0,19	-0,34 $\pm$ 0,28	<0,001
HOMA2 -%B-Cp	76,06 $\pm$ 25,16	90,96 $\pm$ 27,51	14,90 $\pm$ 34,55	<0,001
HOMA2-IR- Cp	3,07 $\pm$ 0,97	2,03 $\pm$ 0,49	-1,04 $\pm$ 0,81	<0,001

Nhận xét: Sau điều trị 24 tuần nồng độ C-peptid huyết tương lúc đói, chỉ số HOMA2-IR-Cp giảm đi, tất cả đều có ý nghĩa thống kê.

Sau 24 tuần chỉ số HOMA2-%B theo C-peptid tăng đều có ý nghĩa.

Bảng 6. Biến đổi tỷ lệ HOMA2-IR-Cp, HOMA2-%B-Cp, sau 24 tuần so với ban đầu

Chỉ số	Ban đầu (n = 87)	24 tuần (n = 87)	p
HOMA2-IR-Cp (> 1,650)	81 (93,1)	68 (78,2)	0,001
HOMA2-%B-Cp (88,48)	60 (69,0)	44 (50,6)	<0,01

Nhận xét: Sau 24 tuần HOMA2-IR-Cp giảm, HOMA2-%B-Cp tăng, có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (ĐTNC)

Giới nghiên cứu của chúng tôi 47,5% nam và 52,5% nữ. Tỷ lệ mắc ĐTĐ type 2 ở hai giới thay đổi tùy thuộc các nghiên cứu và vùng dân cư

khác nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với kết quả Nguyễn Thị Hồ Lan (2015) nữ 64,6% cao hơn nam 35,4% và Nguyễn Thị Thu Thảo (2012) nữ 52,0% cao hơn nam 48% [1], [2].

Tuổi ĐTNC phản ánh ĐTĐ tít 2 phổ biến ở những người cao tuổi, nhưng cũng cho thấy xu hướng trẻ hóa khi mắc ĐTĐ tít 2, nghiên cứu chúng tôi tuổi trung bình 54,13 tuổi. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồ Lan và Nguyễn Thị Thu Thảo cũng ghi nhận xu thế này [1], [2]. BMI là 23,49kg/m², gần 2/3 là thừa cân hoặc béo phì (61,4%), tương tự Nguyễn Thị Thu Thảo (2014) [2]. Sự gia tăng tỷ lệ thừa cân hoặc béo phì ở BN ĐTĐ tít 2 có thể phản ánh xu hướng chung của dân số theo thời gian.

4.2. Sử dụng thuốc hạ glucose máu trước nghiên cứu

Tất cả các BN đã được dùng thuốc hạ đường máu trước khi bắt đầu nghiên cứu. Khoảng 2/3 (60,4%) BN dùng liệu pháp metformin đơn trị liệu và BN có kết hợp thuốc hạ đường phối hợp metformin và sulfonylurea chiếm 39,6%.

4.3. Đặc điểm đường máu, kháng insulin, chức năng tế bào beta ban đầu

GMLĐ và HbA1c lần lượt là 8,62mmol/l và 7,93%. Hầu hết các bệnh nhân không đạt được chỉ số GMLĐ của ADA năm 2015 là 81,2% và 88,1%. Tất cả các bệnh nhân có HbA1c > 7%, hầu hết các BN trong nghiên cứu của chúng tôi là BN ngoại trú kiểm soát lượng glucose trong máu của BN tốt hơn ở BN nhập viện trong các nghiên cứu ở Việt Nam. Tác giả Nguyễn Thị Hồ Lan nghiên cứu ở BN ĐTĐ tít 2 nhập viện tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, giá trị trung bình của GMLĐ và HbA1c lần lượt là 12,1mmol/L và 9,8% [1].

Charbonnel và cộng sự sau khi bổ xung sitagliptin (100mg/ ngày) ở nhóm BN ĐTĐ tít 2 điều trị ổn định metformin (> 1500mg/ ngày) HbA1c trung bình là 8% so với metformin đơn trị [5]. Sau 24 tuần GMLĐ và HbA1c nhóm sử dụng sitagliptin giảm đáng kể 0,9mmol/l và 0,67% (cả hai giá trị p<0,001), tương ứng, so với các chỉ số trong nhóm đơn trị liệu metformin. GMSA2h (glucose máu sau ăn 2 giờ) giảm đáng kể so với GMSA2h ban đầu so với nhóm chứng (p<0,001).

Hermansen và cộng sự [6] đã tiến hành một thử nghiệm đối chứng giả dược, ngẫu nhiên trên 441 BN ĐTĐ tít 2 (ở độ tuổi 18 - 75) với HbA1c ban đầu là 8,34% ở glimepirid (> 4mg/ ngày) đơn trị hoặc kết hợp với metformin (> 1500mg/ ngày) để so sánh hiệu quả của việc bổ sung sitagliptin 100mg x 1 lần/ ngày hoặc giả dược trong 24 tuần. Sau 24 tuần, sitagliptin làm giảm HbA1C xuống 0,74% (p<0,001) so với placebo. Ở nhóm bệnh nhân dùng glimepiride và metformin, sitagliptin làm giảm HbA1c 0,89% so với placebo, giảm 0,57% ở nhóm BN dùng glimepiride đơn độc.

Nồng độ C-peptid máu trung bình 1,16 ± 0,36 (nmol/l), tỷ lệ tăng C-peptid là 89,1% thấp hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Thảo [2], ghi nhận nồng độ C-peptid 2,81 ± 1,35ng/ml, tỷ lệ tăng C-peptid là 54,8%.

Chỉ số HOMA2-IR-Cp trung bình 3,03 ± 0,97. Tỷ lệ BN có tăng HOMA2-IR-Cp 91,1% phù hợp với kết quả Nguyễn Thị Thu Thảo (2012) đưa ra giá trị trung bình HOMA-IR-Cp là 3,06 ± 2,05ng/ml và tỷ lệ có kháng insulin ở BN ĐTĐ tít 2 mới chẩn đoán tính theo C-peptid là 84,7% tương tự nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu Nguyễn Thị Hồ Lan HOMA2-IR-Cp là 3,48 ± 3,50nmol/l.

Nghiên cứu chúng tôi chỉ số HOMA2-%B-Cp trung bình là 73,51 ± 25,14, tỷ lệ giảm chức năng HOMA2-%B-Cp là 81,2%. Kết quả này cao hơn so với kết quả Nguyễn Thị Thu Thảo tính HOMA2-%B-Cp là 51,91 ± 37,41ng/ml và cao hơn kết quả Nguyễn Thị Hồ Lan HOMA2-%B-Cp là 47,1 ± 36,6 và tác giả ngoài nước nghiên cứu Hanefeld M và cộng sự (2007) [7] sau 12 tuần điều trị sitagliptin đơn trị BN có giảm HOMA%B là 63,2 tăng lên 73,5 với p<0,05. Lý do trong nghiên cứu chúng tôi BN kháng insulin cao hơn thì chức năng tế bào beta giảm đi.

4.4. Việc bổ sung các thuốc sitagliptin trong nghiên cứu

Tất cả các thuốc hạ glucose máu sử dụng trước nghiên cứu và không thay đổi liều trong

suốt thời gian nghiên cứu. Các BN đều được dùng 50mg hoặc 100mg sitagliptin mỗi ngày cho đến tuần thứ 12. Liều sitagliptin 50mg tuần 1 đến tuần 12 chiếm 23,8% và liều 100mg chiếm 76,2%. Từ tuần 12 đến tuần 24, liều sitagliptin từ 50mg lên 100mg/ ngày (từ 23,8% lên 26,7%) và liều sitagliptin từ 100mg xuống 50mg/ ngày (từ 76,2% xuống 73,3%), không có ý nghĩa thống kê.

Điều đó làm giảm liều dùng hàng ngày trung bình từ 88,1mg xuống 86,6mg, không có ý nghĩa. Bổ sung sitagliptin cho những BN đã dùng thuốc ĐTĐ đơn trị liệu hoặc kết hợp thuốc kiểm soát lượng đường trong máu của BN đã được cải thiện đáng kể với việc giảm đáng kể GMLĐ, và HbA1c trung bình và tỷ lệ BN đạt được glucose máu mục tiêu cao.

Sau 24 tuần so với ban đầu, GMLĐ và HbA1C giảm lần lượt $1,91 \pm 1,90\text{mmol/l}$ và $1,45 \pm 1,0\%$. Nồng độ C-peptid huyết tương lúc đói giảm là $0,34 \pm 0,28\text{nmol/l}$. BN có tăng chỉ số HOMA2-IR-Cp giảm $1,04 \pm 0,81$. BN có giảm chỉ số HOMA2-%B-Cp tăng lên là $14,90 \pm 34,55\%$. Tất cả các thay đổi đều có ý nghĩa thống kê.

Sau 24 tuần tỷ lệ BN có tăng HOMA2-IR-Cp giảm đi có ý nghĩa thống kê (93,1% so với 78,2% với $p=0,001$). Tỷ lệ BN có giảm HOMA2-%B-Cp tăng lên, có ý nghĩa thống kê (69,0% tăng lên 50,6%, $p<0,01$).

5. Kết luận

BN ĐTĐ týp 2 không kiểm soát được bằng metformin đơn trị hoặc kết hợp các thuốc uống khác, sau bổ sung thêm thuốc ức chế sitagliptin sau 24 tuần đã cải thiện tình trạng kháng insulin và chức năng tế bào beta bên cạnh việc cải thiện đường máu. Tất cả đều có ý nghĩa thống kê.

Sau 24 tuần tỷ lệ BN có tăng kháng insulin giảm đi có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ BN có giảm chức năng tế bào beta tăng lên có ý nghĩa thống kê.

Khuyến nghị

Nên bổ sung sớm thuốc ức chế DPP4 vào điều trị ở BN ĐTĐ týp 2 đang dùng các thuốc uống hạ đường máu khác làm cải thiện chức năng tế bào beta và giảm tình trạng kháng insulin bên cạnh cải thiện đường máu.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Hồ Lan (2015) *Nghiên cứu nồng độ glucagon like peptide-I ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2 tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương*. Luận văn chuyên khoa 2.
2. Nguyễn Thị Thu Thảo (2012) *Nghiên cứu tình trạng đề kháng insulin và chức năng tế bào beta ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mới được chẩn đoán*. Y học thực hành 129: 929-930.
3. Katsuki AY, Sumida Y, Gabazza EC et al (2001) *Homeostasis model assessment is a reliable Indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes*. Diabetes Care: 362-365.
4. Ahren B, Foley JE (2016) *Improved glucose regulation in type 2 diabetic patients with DPP-4 inhibitors: Focus on alpha and beta cell function and lipid metabolism*. Diabetologia 59 (5): 907-917.
5. Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al (2006) *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone*. Diabetes Care 29(12): 2638-2643.
6. Hermansen K, Kipnes M, Luo E et al (2007) *Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 Inhibitor, sitagliptin, in patients with type 2 diabetes mellitus Inadequately controlled on glimepiride alone or on glimepiride and metformin*. Diabetes Obes Metab 9(5): 733-745.
7. Hanefeld M, Herman G A, Wu M et al (2007) *Once-daily sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, for the treatment of patients with type 2 diabetes*. Curr Med Res Op in 23(6): 1329-1339.

