

Khảo sát sự thay đổi nồng độ glucagon-like peptide-1 sau điều trị bằng đơn trị liệu sitagliptin ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chẩn đoán lần đầu

Assess the change of glucagon-like peptide-1 concentration after treatment with monotherapy sitagliptin in patients with firstly-diagnosed type 2 diabetes mellitus

Lê Đình Tuân*, Nguyễn Thị Phi Nga**,
Trần Thị Thanh Hóa***, Nguyễn Thị Hồ Lan***

*Đại học Y Dược Thái Bình
**Học viện Quân y
***Bệnh viện Nội tiết Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ glucagon-like peptide-1 khi đói và sự thay đổi nồng độ glucagon-like peptide-1 khi đói sau điều trị bằng sitagliptin đơn trị liệu ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chẩn đoán lần đầu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu trên 44 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chẩn đoán lần đầu can thiệp điều trị bằng sitagliptin đơn trị liệu 100mg/ngày trong 12 - 14 tuần, 48 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 đã được điều trị trên 1 năm và 52 người bình thường tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương. **Kết quả:** Nồng độ trung bình glucagon-like peptide-1 của nhóm nghiên cứu là $6,84 \pm 3,12$ pmol/l thấp hơn nhóm chứng bệnh và chứng thường, tỷ lệ bệnh nhân giảm nồng độ glucagon-like peptide-1 là 65,9%. Sau điều trị bằng sitagliptin 100mg/ngày, nồng độ trung bình glucagon-like peptide-1 ($12,83 \pm 5,78$ pmol/l) tăng cao hơn so với trước điều trị ($p < 0,001$), cao hơn so với nhóm chứng bệnh ($p < 0,05$), khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p > 0,05$), tỷ lệ bệnh nhân giảm glucagon-like peptide-1 giảm gấp 12,24 lần so với trước điều trị ($p < 0,001$). Nồng độ trung bình glucagon-like peptide-1 tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức kiểm soát glucose máu khi đói, HbA1c, tốt, chấp nhận ($p < 0,05$). **Kết luận:** Ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 chẩn đoán lần đầu có giảm bài tiết glucagon-like peptide-1 khi đói. Đơn trị liệu bằng sitagliptin làm tăng có ý nghĩa thống kê nồng độ glucagon-like peptide-1 khi đói và có liên quan tới sự kiểm soát tốt glucose, HbA1c.

Từ khóa: Đái tháo đường típ 2 chẩn đoán lần đầu, glucagon-like peptide-1, sitagliptin đơn trị liệu.

Summary

Objective: To determine the concentrations and assess the changes of fasting glucagon-like peptide-1 concentration after treatment with monotherapy sitagliptin in patients with firstly-diagnosed type 2 diabetes mellitus (fT2DM). **Subject and method:** Studied on 44 fT2DM, who were selected for monotherapy treatment with sitagliptin (100mg/day) for 12 - 14 weeks, 48

Ngày nhận bài: 9/4/2018, ngày chấp nhận đăng: 20/5/2018

Người phản hồi: Lê Đình Tuân, Email: letuan985@gmail.com - Đại học Y Dược Thái Bình

patients with T2DM who are being treated over one year (T2DM group) and 52 healthy people in National Endocrinology Hospital. *Result:* The study results showed: The mean fasting GLP-1 in the T2DM group was 6.84 ± 3.12 pmol/l, lower than that in the T2DM group and the control group. The prevalence of patients with the decreasing fasting glucagon-like peptide-1 concentration was 65.9%. After sitagliptin treatment (100mg/day), the glucagon-like peptide-1 concentration (12.83 ± 5.78 pmol/l) increased higher than that before treatment (6.84 ± 3.12 pmol/l) ($p < 0.001$), be higher than the T2DM group ($p < 0.05$) and as high as the control group ($p > 0.05$). The prevalence of patients with the decreasing glucagon-like peptide-1 concentration decreased 12.24 times as high as before treatment ($p < 0.001$). The mean glucagon-like peptide-1 concentration was higher than that in the patients with well-accepted fasting blood glucose and HbA1c control ($p < 0.05$). *Conclusion:* In patients with firstly-diagnosed type 2 diabetes mellitus, the fasting glucagon-like peptide-1 was reduced. After treatment with monotherapy sitagliptin, the glucagon-like peptide-1 concentration increased higher than that before treatment and this state related with well-accepted fasting blood glucose and HbA1c control ($p < 0.05$).

Keywords: Firstly-diagnosed type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1, monotherapy sitagliptin.

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh nội tiết chuyển hóa mạn tính, tỷ lệ bệnh tăng rất nhanh trên toàn thế giới. Những lý thuyết mới về bệnh ĐTĐ liên tục được cập nhật trong đó có incretin. Incretin là những hormone dạng peptide, bao gồm glucagon-like peptide-1 (GLP-1) và glucose-dependent insulinotropic polypeptide. GLP-1 được tạo thành ở ruột non và đại tràng, nó kích thích tiết insulin phụ thuộc vào glucose làm giảm glucose máu. Các nghiên cứu cho thấy GLP-1 còn có nhiều tác dụng có lợi như: Kích thích tái sinh và tăng sinh, chống lại sự chết theo chương trình của tế bào β , bảo vệ thần kinh, bảo vệ tim... Hiện nay, trên thế giới đã đưa liệu pháp incretin như là một phương pháp mới, hiệu quả, trong kiểm soát glucose máu ở bệnh nhân (BN) ĐTĐ type 2. Ở Việt Nam, mặc dù liệu pháp incretin đã được áp dụng trên lâm sàng từ vài năm nay, thuốc phổ biến được dùng là các thuốc thuộc nhóm ức chế dipeptidyl peptidase - 4, trong đó sitagliptin được dùng nhiều nhất. Ở BN ĐTĐ type 2, đặc biệt với BN chẩn đoán lần đầu, nồng độ GLP-1, cũng như ảnh hưởng của sitagliptin tới nồng độ GLP-1 như thế nào cần được khảo sát và đánh giá để góp phần chẩn đoán, tiên lượng, theo dõi và điều trị bệnh nhân

tốt hơn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu:

1. *Khảo sát nồng độ GLP-1 huyết thanh ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chẩn đoán lần đầu.*

2. *Nhận xét sự thay đổi nồng độ GLP-1 sau điều trị bằng Sitagliptin đơn trị liệu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chẩn đoán lần đầu.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 144 người chia thành 3 nhóm: Nhóm nghiên cứu (Nhóm NC): 44 BN ĐTĐ type 2 chẩn đoán lần đầu can thiệp điều trị bằng đơn trị liệu sitagliptin. Nhóm chứng bệnh: 48 BN đang điều trị ĐTĐ type 2. Nhóm chứng thường: 52 người bình thường.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu: BN được lấy tại Khoa Khám bệnh hoặc vào điều trị nội trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương. BN được chẩn đoán ĐTĐ type 2 lần đầu, chưa được điều trị bằng thuốc hạ glucose máu. Dựa trên phác đồ khuyến cáo điều trị ĐTĐ type 2 của Hiệp Hội các nhà Lâm sàng Nội tiết học Hoa Kỳ (AACE/ACE) năm 2009, chúng tôi can thiệp điều trị bằng đơn trị liệu sitagliptin

100mg/ngày, theo dõi trong 12 - 14 tuần. Tiêu chuẩn lựa chọn vào can thiệp: Thất bại kiểm soát glucose máu bằng chế độ ăn và luyện tập thể lực; HbA1c < 7,5%; nồng độ glucose máu khi đói < 13,0mmol/l. Chẩn đoán ĐTĐ theo ADA năm 2015, chẩn đoán ĐTĐ tít 2 theo IDF 2015.

Nhóm chứng bệnh: BN ĐTĐ tít 2 đã được chẩn đoán và điều trị trên một năm, có tuổi, giới tương đương với nhóm nghiên cứu. BN được lấy tại khoa Khám bệnh hoặc vào điều trị tăng glucose máu nội trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương.

Nhóm chứng thường: Các đối tượng không bị ĐTĐ, không bị rối loạn dung nạp glucose, lấy tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, có tuổi, giới tương đương với nhóm nghiên cứu.

Các đối tượng (ở cả 3 nhóm) phải đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu: ĐTĐ tít 1, ĐTĐ có nguyên nhân, BN có bệnh lý nặng kèm theo (hôn mê, suy tim...), BN có glucose máu khi đói $\geq 25\text{mmol/l}$ hoặc $\leq 3,9\text{mmol/l}$ và nồng độ C-peptid $\geq 3,5\text{nmol/l}$ hoặc $\leq 0,2\text{nmol/l}$, các bệnh nhiễm trùng, có thai, BN già yếu, suy kiệt nặng, rối loạn tâm thần, BN đang điều trị ung thư, nghiện rượu, BN đã phẫu thuật tiêu hóa, đang điều trị các bệnh tiêu hóa.

Nhóm chứng bệnh: BN dùng liệu pháp incretin (chất đồng vận thụ thể GLP-1 hoặc chất ức chế DPP-4) trong điều trị ĐTĐ. Các tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu của nhóm nghiên cứu.

Nhóm chứng thường: Người đã phẫu thuật ống tiêu hóa (cắt dạ dày, cắt đoạn ruột), người nghiện rượu, người đang điều trị các bệnh lý ống tiêu hóa từ trước, đang điều trị các bệnh lý cấp tính khác, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp, thừa cân béo phì.

Các đối tượng (ở cả 3 nhóm) không hợp tác, không thu thập đủ chỉ tiêu nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, can thiệp theo dõi dọc trước và sau điều trị, so sánh với nhóm chứng. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương, thời gian nghiên cứu từ tháng 11/2014 đến tháng 06/2016.

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

2.2.2. Nội dung và các biến số sử dụng trong nghiên cứu

Nhóm nghiên cứu:

Nhóm các biến số về các triệu chứng lâm sàng: Tuổi, giới, BMI, huyết áp...

Nhóm các biến số về xét nghiệm: Định lượng glucose máu khi đói, HbA1c, insulin, C-peptid, GLP-1 khi đói, tính các chỉ số HOMA2. Tiêu chuẩn đánh giá kiểm soát glucose và HbA1c của BN ĐTĐ tít 2 theo Hội Nội tiết và ĐTĐ Việt Nam năm 2009: Mức kiểm soát glucose tốt, chấp nhận khi $\leq 7,0\text{mmol/l}$ (kém khi $> 7,0\text{mmol/l}$), mức kiểm soát HbA1c tốt, chấp nhận khi $\leq 7,5\%$ (kém khi $> 7,5\%$).

Điều trị, theo dõi nhóm bệnh nhân đái tháo đường tít 2 chẩn đoán lần đầu được điều trị bằng sitagliptin:

44 BN ĐTĐ tít 2 chẩn đoán lần đầu dùng thống nhất phác đồ điều trị hạ glucose máu bằng đơn trị liệu sitagliptin 100mg/ngày trong 12 - 14 tuần. Ngoài ra các BN được kiểm soát huyết áp và lipid máu theo khuyến cáo nhằm đạt mục tiêu điều trị. BN được tư vấn làm xét nghiệm kiểm tra glucose máu, các chỉ số lipid máu, GOT, GPT, ure, creatinin hàng tháng. BN được khám lâm sàng, làm xét nghiệm sau 12 - 14 tuần điều trị: Glucose máu, GLP-1 khi đói, C-peptid, HbA1c, insulin tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương.

Loại khỏi can thiệp: Trong quá trình điều trị xuất hiện viêm gan, suy thận, viêm phổi, lao, có một trong các biến chứng cấp tính của ĐTĐ, có các bệnh nặng khác. Nếu glucose máu lúc đói $\geq 13,1\text{mmol/l}$ sau mỗi lần xét nghiệm kiểm tra lại, bắt buộc phải chuyển phác đồ khác nhằm kiểm soát glucose máu tốt hơn. BN được phân loại ở nhóm chấp hành chưa tốt chế độ điều trị.

Nhóm chứng bệnh: Tuổi, giới, BMI, huyết áp. Định lượng glucose máu khi đói, HbA1c, C-peptid, GLP-1 khi đói, tính các chỉ số HOMA2.

Nhóm chứng thường: Tuổi, giới, BMI, huyết áp, định lượng glucose máu khi đói, insulin, C-peptid, GLP-1 khi đói, tính các chỉ số HOMA2.

2.2.3. Định lượng glucagon-like peptid-1

Nguyên lý: Dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể được gắn ở đáy giếng ELISA với kháng nguyên GLP-1 trong huyết thanh của BN, kết hợp với sự chuyển màu cơ chất đặc hiệu trong phản ứng ELISA, đo màu ở máy phổ quang kế bước sóng 450nm.

Các bước tiến hành: Lấy máu tĩnh mạch lúc đói cho vào ống nghiệm EDTA (có sẵn DDP-4 inhibitor), lắc đều, li tâm tách lấy phần huyết thanh. Tiến hành làm phản ứng ELISA. Tính toán kết quả, đơn vị tính: pmol/l. Tiến hành xét nghiệm tại Trung tâm Nghiên cứu ứng dụng Y Sinh Dược - Học viện Quân y.

Nhận xét kết quả: Dựa theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn về nồng độ GLP-1 của nhóm chứng thường ($\bar{X}$; SD): Giảm: Nồng độ GLP-1 < $\bar{X}$ - SD của nhóm chứng. Không giảm: Nồng độ GLP-1 $\geq \bar{X}$ - SD của nhóm chứng.

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm chung của các nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm về tuổi và giới của ba nhóm nghiên cứu

Chỉ tiêu		Nhóm NC (n = 44) ⁽³⁾	Chứng bệnh (n = 48) ⁽²⁾	Chứng thường (n = 52) ⁽¹⁾
Giới	Nam	21 (47,7)	20 (41,7)	22 (42,3)
	Nữ	23 (52,3)	28 (58,3)	30 (57,7)
	$p^{(1,2,3)} > 0,05$			
Tuổi	Trung bình (năm)	52,70 $\pm$ 10,30	55,92 $\pm$ 9,46	52,73 $\pm$ 9,93
	$p^{(1,2,3)} > 0,05$			
BMI	Trung bình	22,75 $\pm$ 2,76	22,59 $\pm$ 2,90	20,67 $\pm$ 1,78
	$p^{(2,3)} > 0,05$; $p^{(1,2)} < 0,01$; $p^{(1,3)} < 0,001$			
Glucose khi đói (mmol/l)	Trung bình	9,51 $\pm$ 2,18	11,62 $\pm$ 4,92	5,29 $\pm$ 0,50
	$p^{(1,2)} < 0,001$; $p^{(1,3)} < 0,001$; $p^{(2,3)} > 0,05$			
HbA1c (%)	Trung bình	7,04 $\pm$ 0,59	8,80 $\pm$ 2,48	-
	$p^{(2,3)} < 0,05$			

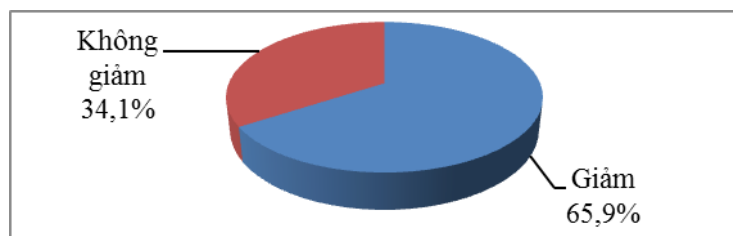
Nhận xét: Không có sự khác biệt về tuổi và giới giữa ba nhóm nghiên cứu. Không có sự khác biệt về BMI, nồng độ glucose máu khi đói, C-peptid và các chỉ số HOMA2 của nhóm NC so với nhóm chứng bệnh ($p > 0,05$).

3.2. Nồng độ glucagon-like peptid-1 ở BN ĐTĐ týp 2 chẩn đoán lần đầu

Bảng 2. So sánh giá trị trung bình glucagon-like peptid-1 khi đói của ba nhóm nghiên cứu

GLP-1	Nhóm NC (n = 44) ⁽³⁾	Chứng bệnh (n = 48) ⁽²⁾	Chứng thường (n = 52) ⁽¹⁾
GLP-1 (pmol/l)	6,84 $\pm$ 3,12	10,17 $\pm$ 3,01	12,97 $\pm$ 5,85
p	$p^{(2,3)} < 0,01$; $p^{(1,3)} < 0,001$; $p^{(1,2)} < 0,05$		
	Chỉ số giới hạn GLP-1 của nhóm chứng thường: $\bar{X}$ - SD: 7,12		

Nhận xét: Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm nghiên cứu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng bệnh và chứng thường. Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm chứng bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng thường.



Biểu đồ 1. Tỷ lệ thay đổi nồng độ GLP-1 của nhóm nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ BN có giảm nồng độ GLP-1 ở nhóm nghiên cứu là 65,9%.

3.3. Sự thay đổi nồng độ glucagon-like peptid-1 của nhóm nghiên cứu sau điều trị

Bảng 3. Sự thay đổi nồng độ trung bình và tỷ lệ giảm GLP-1 trước và sau điều trị

GLP-1		Nhóm NC (trước điều trị) (n = 44) ⁽³⁾	Nhóm NC (sau điều trị) (n = 44) ⁽⁴⁾	$\bar{\Delta X}$ (n = 44)	p
Trung bình (pmol/l)		6,84 ± 3,12	12,83 ± 5,78	+5,99 ± 6,09	<0,001
Tỷ lệ thay đổi	Giảm	29 (65,9)	6 (13,6)	23 (52,3)	<0,001
	Bình thường	15 (24,1)	38 (86,4)		
	OR = 12,24 (95%CI: 4,23 - 35,45)				

Nhận xét: Nồng độ trung bình GLP-1 tăng ở BN sau điều trị so với trước điều trị ($p < 0,001$). Tỷ lệ BN giảm GLP-1 giảm gấp 12 lần sau điều trị so với trước điều trị ($p < 0,001$).

Bảng 4. So sánh giá trị trung bình GLP - 1 của các nhóm chứng với nhóm sau điều trị

GLP-1	Nhóm NC (sau điều trị) (n = 44) ⁽⁴⁾	Chứng bệnh (n = 48) ⁽²⁾	Chứng thường (n = 52) ⁽¹⁾
GLP-1 (pmol/l)	12,83 ± 5,78	10,17 ± 3,01	12,97 ± 5,85
p	$p^{(2,4)} < 0,05$		
	$p^{(1,4)} > 0,05$		

Nhận xét: Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm chứng bệnh thấp hơn so với nhóm sau điều trị ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm nghiên cứu sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p > 0,05$).

Bảng 5. Nồng độ trung bình, tỷ lệ giảm GLP-1 khi đói của bệnh nhân theo các mức kiểm soát HbA1c và glucose máu khi đói sau điều trị

Glucose và HbA1c		GLP-1 (pmol/l) (n = 44)	
		Trung bình	Tỷ lệ giảm
Glucose (mmol/l)	Tốt, chấp nhận (n = 34)	13,88 ± 5,73	2 (5,9)
	Kém (n = 10)	9,28 ± 4,57	4 (40,0)
	p	<0,05	<0,05
HbA1c (%)	Tốt, chấp nhận (n = 40)	13,40 ± 5,76	5 (12,5)
	Kém (n = 4)	7,18 ± 0,41	1 (25,0)
	p	<0,05	>0,05

Nhận xét: Nồng độ trung bình GLP-1 tăng có ý nghĩa thống kê ở BN có mức kiểm soát glucose máu khi đói hoặc kiểm soát HbA1c tốt, chấp nhận so với nhóm BN có mức kiểm soát kém sau điều trị ($p < 0,05$).

4. Bàn luận

4.1. Đặc điểm về nồng độ GLP-1 ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 chẩn đoán lần đầu

Kết quả nghiên cứu này cho thấy: Nồng độ trung bình của GLP-1 lúc đói ở BN ĐTĐ type 2 chẩn đoán lần đầu thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường (Bảng 2). Kết quả nghiên cứu này tương đồng với một số tác giả đã công bố trên thế giới như Nielsen MT (2001), Vilsboll T (2001) và Ryskjaer J điều này cho thấy, ở BN ĐTĐ type 2 ngay từ giai đoạn mới chẩn đoán đã có sự giảm bài tiết GLP-1 so với người không bị ĐTĐ, tình trạng giảm bài tiết GLP-1 không liên quan với chủng tộc, màu da hay sự khác biệt về địa lý của các cá thể mắc bệnh, nó xuất hiện ngay từ giai đoạn sớm của quá trình phát sinh bệnh ĐTĐ type 2.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy ở nhóm BN ĐTĐ type 2 đã được điều trị: Nồng độ trung bình của GLP-1 lúc đói ở BN ĐTĐ type 2 đã điều trị cao hơn so với BN ĐTĐ type 2 chẩn đoán lần đầu, nhưng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p < 0,05$) (Bảng 2). Kết quả của nhiều nghiên cứu trên thế giới về nồng độ GLP-1 ở các đối tượng BN ĐTĐ type 2

đã được điều trị bằng các phương pháp khác nhau cũng cho thấy nồng độ GLP-1 ở các đối tượng này có xu hướng tăng, như nghiên cứu của Ryskjaer J, Alssema M (2013), Yabe D (2010), Nyholm B (1999). Điều này cho thấy sự suy giảm bài tiết GLP-1 có thể được hồi phục sau điều trị, có lẽ do sự kiểm soát tốt glucose máu và đa yếu tố (cân nặng, huyết áp, rối loạn lipid máu...) có vai trò nào đó trong sự hồi phục bài tiết GLP-1, hoặc là các thuốc điều trị làm hạ glucose máu khác có ảnh hưởng đến sự bài tiết GLP-1 theo một cơ chế gián tiếp nào khác. Wang XC (2015) tổng kết nhiều nghiên cứu thấy sự bài tiết GLP-1 thay đổi ngoài phụ thuộc vào tình trạng bệnh lý (ĐTĐ, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bệnh buồng trứng đa nang), chế độ dinh dưỡng, tình trạng phẫu thuật dạ dày ruột... còn liên quan tới một số thuốc điều trị ĐTĐ (acarbose, miglitol, metformin, insulin...).

4.2. Sự thay đổi nồng độ GLP-1 sau điều trị bằng sitagliptin

Kết quả nghiên cứu (Bảng 3) cho thấy nồng độ GLP-1 ở nhóm BN sau điều trị bằng sitagliptin cao hơn so với nhóm trước điều trị ($p < 0,001$). Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p > 0,05$) (Bảng

4). Như vậy, thông qua việc ức chế enzym DPP-4, sitagliptin đã làm tăng rõ rệt nồng độ GLP-1 khi đói trong huyết thanh người bệnh, đạt nồng độ tương đương với người bình thường. Khi so sánh với đối tượng BN ĐTĐ tít 2 đã được điều trị trên một năm (không dùng liệu pháp incretin), mặc dù ở các đối tượng này có tăng bài tiết GLP-1 hơn so với đối tượng BN ĐTĐ tít 2 chẩn đoán lần đầu, nhưng nồng độ GLP-1 của các đối tượng này vẫn thấp hơn so với nhóm BN được dùng sitagliptin (Bảng 4). Kết quả nghiên cứu này cũng tương tự nghiên cứu của Marques C (2014), Sangle GV (2011) và nghiên cứu của Marney A (2012).

Kết quả nghiên cứu (Bảng 5) cũng cho thấy, nồng độ GLP-1 ở nhóm có kiểm soát HbA1c và glucose máu ở mức tốt, chấp nhận được cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN có mức kiểm soát kém ($p < 0,05$). Như vậy, nồng độ GLP-1 ở trạng thái cơ bản của đối tượng có nồng độ glucose máu hoặc HbA1c sau điều trị ở mức kiểm soát tốt chấp nhận tăng cao đạt mức gần như nồng độ của người bình thường. Sự tăng nồng độ GLP-1 làm tăng hoạt tính sinh học của GLP-1 qua đó làm tăng hiệu ứng incretin, đây cũng là một trong những cơ chế làm giảm glucose máu và HbA1c.

5. Kết luận

5.1. Nồng độ GLP-1 ở bệnh nhân đái tháo đường tít 2 chẩn đoán lần đầu

Nồng độ trung bình của GLP-1 lúc đói của nhóm nghiên cứu là $6,84 \pm 3,12 \text{ pmol/l}$ thấp hơn nhóm chứng bệnh và chứng thường.

Tỷ lệ BN giảm nồng độ GLP-1 lúc đói là 65,9%.

5.2. Sự thay đổi nồng độ GLP-1 sau đơn trị liệu bằng sitagliptin

Sau điều trị bằng sitagliptin 100mg/ngày, nồng độ trung bình GLP-1 ($12,83 \pm 5,78 \text{ pmol/l}$)

tăng cao hơn so với trước điều trị. Tỷ lệ BN giảm GLP-1 giảm gấp 12,24 lần ($p < 0,001$).

Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm chứng bệnh thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sau điều trị ($p < 0,05$). Nồng độ trung bình GLP-1 của nhóm sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm người bình thường ($p > 0,05$).

Sau điều trị, nồng độ trung bình GLP-1 tăng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có mức kiểm soát glucose máu khi đói, HbA1c, tốt, chấp nhận ($p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thy Khuê và Mai Thế Trạch (2003) *Nội tiết học đại cương*. Bệnh đái tháo đường, Nhà Xuất bản TP. Hồ Chí Minh, tr. 335-400.
2. Thái Hồng Quang (2010) *Thực hành lâm sàng bệnh Đái tháo đường*. Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Alssema M, Rijkkelijkhuizen JM, Holst JJ et al (2013) *Preserved GLP-1 and exaggerated GIP in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT*. Endocrinology 169: 421-430.
4. Campbell IW and Day C (2007) *Sitagliptin - enhancing incretin action*. British Journal Diabetes and Vascular Disease 7: 134-139.
5. Cho NH, Whiting D, Forouhi N et al (2015) *Diabetes Atlas*. "Chapter 1", "Chapter 2", "Chapter 3", Seventh edition, International Diabetes Federation Press.
6. Grant RW, Donner TW, Fradkin JE et al (2015) *Standards of medical care in diabetes*. Diabetes Care 38: 1-94.
7. Holst JJ (2007) *The physiology of glucagon-like peptide -1*. Physiol Reviews 87: 1400-1437.
8. Holst JJ (2014) *Pharmacology of GLP-1-Based therapies*. British Journal Diabetes and Vascular Disease 8(2): 10-18.
9. Phillips LK and Prins JB (2012) *Update on incretin hormones*. Annals of the New York Academy Sciences 0077-8923: 0-20.

10. Immuno - Biological Laboratories CO, Ltd (2014) *GLP-1 (active) ELISA IBL International Immunoassays for Clinical Diagnostics and Research*: 1-2.
11. Ryskjaer J, Deacon CF, Carr RD et al (2006) *Plasma dipeptidyl peptidase-4 activity in patients with type 2 diabetes mellitus correlates positively with HbA1c levels, but is not acutely affected by food intake*. *Endocrinology* 155: 485-493.
12. Wang X, Liu H, Chen J et al (2015) *Multiple factors related to secretion of GLP-1*. *Endocrinology* (ID 651757): 1-11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/651757>.