Mối liên quan giữa rối loạn lipid máu và glucagon-like peptide-1 ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chẩn đoán lần đầu có thừa cân béo phì

The correlation between lipid disorder and serum glucagon like peptide-1 in newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with either overweight or obesity

Lê Đình Tuân*, Nguyễn Thị Phi Nga, Trần Thị Thanh Hóa***, Nguyễn Tiến Sơn**, Nguyễn Thị Hồ Lan***, Trần Thị Hằng*, Vũ Thanh Bình*, Dương Huy Hoàng*, Khương Tùng Ân*****

**Trường Đại học Y Dược Thái Bình,*
***Học viện Quân y,*
****Bệnh viện Nội tiết Trung ương ,*
*****Phòng Y tế, UBND huyện Tứ Kỳ, tỉnh Hải Dương*

Tóm tắt

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ rối loạn lipid máu và mối liên quan của nó với nồng độ glucagon-like peptid-1 ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chẩn đoán lần đầu có thừa cân béo phì. *Đối tượng và phương pháp:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 66 bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chẩn đoán lần đầu có thừa cân béo phì điều trị nội trú tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương. *Kết quả:* Nồng độ trung bình và tỷ lệ bệnh nhân rối loạn các thành phần lipid máu lần lượt là: Triglycerid (3,01 ± 2,18mmol/l, tăng là 69,7%), cholesterol (5,49 ± 1,34mmol/l, tăng là 60,6%), LDL-C (3,27 ± 1,03, tăng là 43,9%), HDL-C (1,20 ± 0,33, giảm là 16,7%), tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung là 84,8%. Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ GLP-1 khi đói với triglycerid (r = 0,367), tương quan nghịch mức độ vừa với LDL-C (r = -0,312). Có mối tương quan thuận mức độ chặt giữa nồng độ GLP-1 sau 2 giờ uống 75 gam glucose với triglycerid (r = 0,647). *Kết luận:* Bệnh nhân đái tháo đường týp 2 có thừa cân béo phì, tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung cao 84,8%, chủ yếu tăng triglycerid (69,7%). Có mối tương quan thuận giữa nồng độ GLP-1 với triglycerid và tương quan nghịch với LDL-C.

Từ khóa: Đái tháo đường týp 2 chẩn đoán lần đầu, glucagon-like peptid-1, rối loạn lipid máu, thừa cân béo phì.

Summary

Objective: To measure the percentage of lipid disorders and the relation between it and serum glucagon like peptide-1 levels among newly-diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with either comorbid overweight or obesity. *Subject and method:* A descriptional and cross-sectional study on 66 newly-diagnosed inpatients with type 2 diabetes mellitus and either comorbid overweight or obesity in the National Endocrinology Hospital. *Result:* Mean levels and the proportion of patients for each lipid disorder features were as follows: 3.01 ± 2.18mmol/l and 69.7% for triglyceride, 5.49 ± 1.34mmol/l and 60.6% for cholesterol, 3.27 ± 1.03 and 43.9% for LDL-C, and 1.20 ± 0.33 and 16.7% for HDL-C; the overall

Ngày nhận bài: 02/01/2021, ngày chấp nhận đăng: 21/01/2021

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

proportion of patients with lipid disorders regardless to specified features was 84.8%. There was a moderate positive correlation between fasting serum GLP-1 and triglyceride levels (r = 0.367), and a moderate negative correlation with LDL-C (r = -0.312). There was a strong positive correlation between serum GLP-1 after oral administration 75-grams of glucose and triglyceride (r = 0.647).

Conclusion: Type 2 diabetes mellitus patients with either overweight or obesity suffered from a high percentage of overall lipid disorders (84.8%) which mostly due to hypertriglyceridemia (69.7%). There was a significant positive linear relationship between serum GLP-1 levels and triglyceride and a negative linear relationship with LDL-C.

Keywords: Newly-diagnosed patients with type 2 diabetes mellitus, glucagon-like peptide-1, lipid disorders, overweight, and obesity.

1. Đặt vấn đề

Rối loạn chuyển hóa lipid ở bệnh nhân đái tháo đường (ĐTĐ) týp 2 là bệnh lý rất hay gặp, xuất hiện từ sớm, gây nên một số các bệnh như tổn thương mạch vành, tổn thương cơ tim, bệnh lý mạch máu não, bệnh lý mạch máu ngoại vi, tổn thương võng mạc, tổn thương thận, tăng huyết áp [4]… Béo phì nhất là béo phì vùng bụng là yếu tố nguy cơ độc lập của tăng huyết áp, các bệnh tim mạch, các rối loạn chuyển hóa và sau cùng là đái tháo đường. Béo phì làm tăng nguy cơ tim mạch thông qua các yếu tố nguy cơ như tăng triglycerid huyết tương lúc đói, LDL-C, HDL-C, tăng nồng độ glucose máu, tăng insulin. Incretin là những hormone dạng peptide chúng được tiết vào máu chỉ vài phút sau khi thức ăn tác động vào niêm mạc ruột [2], [4]. Ở người, các incretin chính bao gồm glucagon - like peptide -1 (GLP-1) và glucose - dependent insulinotroic polypeptide, chúng kích thích tiết insulin phụ thuộc vào glucose, có ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid, tăng cường kết nối thụ thể GLP-1 với ức chế DPP-4 (một emzym giáng hóa GLP-1) làm giảm hấp thu Apolipoprotein B-48 giàu triglycerid. GLP-1 kiểm soát chuyển hóa lipid ở gan, nó làm giảm lượng lipid trong gan, đồng thời thúc đẩy sự bộc lộ của các gen tham gia điều hòa oxi hóa acid béo [5], [7]... Các nghiên cứu cho thấy, ở bệnh nhân béo phì có sự suy giảm nồng độ GLP-1, tình trạng rối loạn chuyển hóa lipid làm tăng sự đề kháng insulin và cả 2 đều có vai trò nhất định trong cơ chế gây tăng glucose máu và phát sinh bệnh đái tháo đường týp 2 [7], [8]. Từ đó, người ta đã sử dụng các chất đồng vận thụ thể GLP-1 và ức chế DPP-4 như một phương pháp điều trị bệnh béo phì nhằm ngăn chặn sớm các rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân này [8]. Hiện nay, cùng với sự phát triển của kinh tế xã hội, tỷ lệ bệnh đái tháo đường týp 2 có thừa cân béo phì ngày càng tăng cao song song với tình trạng rối loạn lipid máu, tuy nhiên, còn ít nghiên cứu đề cập đến vấn đề này đặc biệt là ở đối tượng bệnh nhân mới được chẩn đoán đái tháo đường týp 2 lần đầu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *Khảo sát tỷ lệ rối loạn lipid máu và mối liên quan của nó với nồng độ glucagon-like peptid-1 ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2 chẩn đoán lần đầu có thừa cân béo phì.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Gồm 66 bệnh nhân (BN) đái tháo đường (ĐTĐ) týp 2 có thừa cân béo phì, tại Bệnh viện Nội tiết Trung ương từ tháng 1/2016 đến tháng 08/2017.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

BN ĐTĐ týp 2 phát hiện lần đầu, chưa điều trị bằng thuốc hạ glucose máu.

Chẩn đoán ĐTĐ theo khuyến cáo của ADA năm 2012 [4].

Chẩn đoán ĐTĐ týp 2: Theo IDF 2005 vận dụng phù hợp với Việt Nam [3].

Chẩn đoán thừa cân, béo phì: Thừa cân khi BN có $23 \le BMI < 25$ (kg/m^2); béo phì khi $BMI \ge 25$ (kg/m^2) (theo tiêu chuẩn phân loại của Hiệp hội ĐTĐ châu Á - Thái Bình Dương 2000) [3].

Tiêu chuẩn loại khỏi nghiên cứu

BN ĐTĐ týp 1, ĐTĐ có nguyên nhân: Sỏi tụy, viêm tụy mạn...

BN ĐTĐ týp 2 đã điều trị bằng thuốc uống hoặc insulin.

BN có biến chứng cấp tính hoặc các bệnh cấp tính khác, có nhiễm trùng.

Viêm gan, suy gan, suy tim, suy thận nặng, thiếu máu nặng, ung thư.

Phụ nữ có thai, BN già yếu, suy kiệt nặng, rối loạn tâm thần.

BN không hợp tác, không thu thập đủ chỉ tiêu nghiên cứu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu: Toàn bộ được lấy theo phương pháp tích lũy thuận tiện.

Nội dung nghiên cứu: Tất cả đối tượng nghiên cứu được hỏi, thăm khám lâm sàng tỉ mỉ, làm các xét nghiệm cận lâm sàng.

Hỏi bệnh sử, thăm khám tổng quát cơ quan: Hô hấp, tuần hoàn, tiết niệu…

Phân loại tăng huyết áp dựa vào tiêu chuẩn JNC VII (2003) [1].

Định lượng glucose máu lúc đói, HbA1c, làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống 75 gam glucose khan ở BN có nguy cơ bị ĐTĐ.

Định lượng các thành phần lipid máu:

Các thành phần: Cholesterol toàn phần, triglycerid, hight density lipoprotein cholesterol: HDL-C, low density lipoprotein cholesterol: LDL-C.

Định lượng trên máy AU 680 của Mỹ, bằng phương pháp enzym so màu.

Phân loại rối loạn lipid máu theo khuyến cáo của Hội Tim mạch học Việt Nam (2008) [1]: Tăng cholesterol khi ≥ 5,2mmol/l; tăng triglycerid khi ≥ 1,7mmol/l; tăng LDL-C khi ≥ 3,1mmol/l; giảm DHL-C khi ≤ 0,9mmol/l.

Rối loạn lipid máu: Được xác định khi có rối loạn 1 trong 4 thành phần lipid máu: Cholesterol toàn phần, triglycerid, HDL-C và LDL-C.

Định lượng GLP-1:

Nguyên lý: Dựa trên phản ứng đặc hiệu giữa kháng thể được gắn ở đáy giếng ELISA với kháng nguyên GLP-1 có trong huyết thanh, kết hợp với sự chuyển màu của cơ chất đặc hiệu trong phản ứng ELISA, đo màu ở máy phổ quang kế có bước sóng 450nm. Nơi tiến hành tại Trung tâm Sinh học Phân tử, Học viện Quân y. BN được lấy máu tĩnh mạch khi đói, nhịn ăn ít nhất 8 giờ (nhịn ăn qua 1 đêm) và sau bữa ăn sáng 2 giờ để định lượng GLP-1, đơn vị tính pmol/l.

Tất cả 66 BN đều được định lượng nồng độ GLP-1 lúc đói, trong đó có 11 BN được lấy máu sau 2 giờ làm nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống 75 gam glucose định lượng glucose và GLP-1 lần 2 (gọi tắt là GLP-1 sau ăn 2 giờ).

2.3. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0. Giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn ($\overline{X}$ ± SD) được áp dụng đối với biến định lượng hoặc dưới dạng tỷ lệ % hay tần suất với biến định tính, mức ý nghĩa thống kê được tính ở mức 95% hoặc 99%. Phân tích đơn biến sử dụng kiểm định ANOVA so sánh giá trị trung bình đối với các biến định lượng. Dùng hệ số tương quan "r" để tìm mối tương quan giữa hai biến: $|r| \geq 0,7$: Tương quan rất chặt chẽ; $0,5 \leq |r| < 0,7$: Tương quan khá chặt chẽ; $0,3 \leq |r| < 0,5$: Tương quan mức độ vừa; $|r| < 0,3$: Tương quan nhẹ; $r > 0$: Tương quan thuận; $r < 0$: Tương quan nghịch.

3. Kết quả

Nhóm BN nghiên cứu (n = 66) có tuổi trung bình là 57,1 ± 11,1 (năm), chủ yếu dưới 60 tuổi (60,6%); tỷ lệ nam là 51,5%, nữ là 48,5%; BMI trung bình là 25,07 ± 1,77 (kg/m^2), tỷ lệ thừa cân là 54,5%, béo phì là 45,5%; tỷ lệ tăng huyết áp là 40,9%; nồng độ glucose máu lúc đói trung bình là 11,39 ± 4,20mmol/l; nồng độ HbA1c trung bình là 9,12 ± 2,32%; nồng độ GLP-1 lúc đói trung bình là 6,48 ± 2,98 (pmol/l). Có 11 BN định lượng GLP-1 sau ăn 2 giờ có nồng độ trung bình là 13,71 ± 5,08 (pmol/l).

Bảng 1. Đặc điểm rối loạn lipid máu của đối tượng nghiên cứu

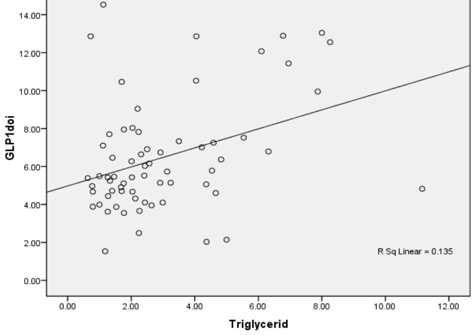
Chỉ tiêu		Số lượng (n = 66)	Tỷ lệ %
Cholesterol (mmol/l)	Tăng	40	60,6
	Trung bình	5,49 ± 1,34	
Triglycerid (mmol/l)	Tăng	46	69,7
	Trung bình	3,01 ± 2,18	
HDL-C (mmol/l)	Giảm	11	16,7
	Trung bình	1,20 ± 0,33	
LDL-C (mmol/l)	Tăng	29	43,9
	Trung bình	3,27 ± 1,03	
Rối loạn lipid máu chung		56	84,8

Nhận xét: Tỷ lệ BN tăng triglycerid cao nhất (69,7%), tăng cholesterol 60,6%, tăng LDL-C là 43,9%, giảm HDL-C thấp nhất (16,7%), tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung cao (84,8%).

Bảng 2. Liên quan giữa nồng độ GLP-1 khi đói với các thành phần lipid máu

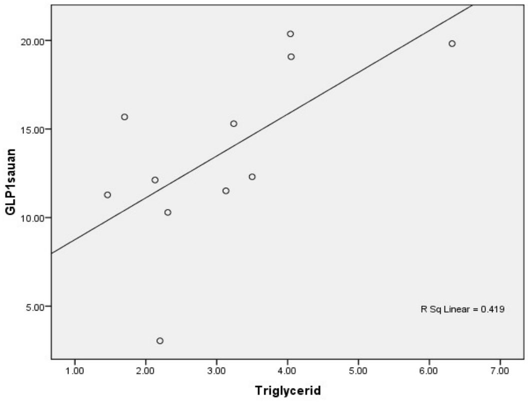
Các thành phần lipid máu		GLP-1 (pmol/l)	p
Cholesterol	Bình thường (n = 26)	6,36 ± 3,26	>0,05
	Tăng (n = 40)	6,56 ± 2,81	
Triglycerid	Bình thường (n = 18)	5,81 ± 3,01	>0,05
	Tăng (n = 46)	6,78 ± 2,85	
HDL-C	Giảm (n = 20)	5,25 ± 2,49	>0,05
	Bình thường (n = 52)	6,66 ± 2,92	
LDL-C	Tăng (n = 24)	5,32 ± 1,79	<0,01
	Bình thường (n = 29)	7,43 ± 3,16	
Rối loạn lipid	Có (n = 24)	6,54 ± 2,98	>0,05
	Không (n = 8)	6,15 ± 3,11	

Nhận xét: Nồng độ GLP-1 trung bình lúc đói ở nhóm có LDL-C bình thường là 7,43 ± 3,1 (pmol/l) cao hơn so với nhóm tăng LDL-C là 5,32 ± 1,79 (pmol/l) $p<0,05$.



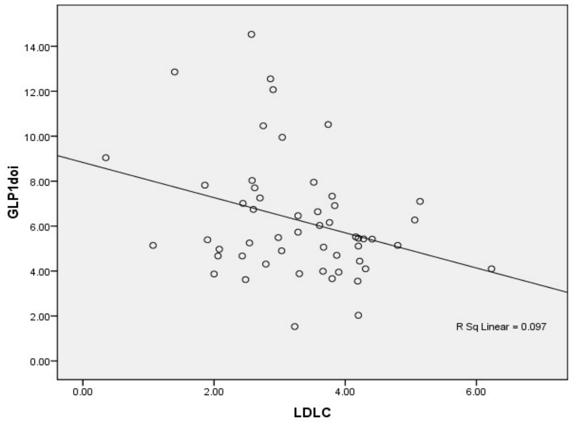
Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa nồng độ GLP-1 khi đói với triglycerid

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ GLP-1 với triglycerid (r=0,367, p<0,01).



Biểu đồ 2. Mối tương quan giữa nồng độ GLP-1 sau ăn 2 giờ với triglycerid

Nhận xét: Có mối tương quan thuận mức độ chặt giữa nồng độ GLP-1 sau 2 ăn giờ với triglycerid (r = 0,647, p<0,001).



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa nồng độ GLP-1 lúc đói với LDL-C

Nhận xét: Có mối tương quan nghịch mức độ vừa giữa nồng độ GLP-1 lúc đói với LDL-C (r = -0,312, p<0,01).

4. Bàn luận

Các nghiên cứu cho thấy rối loạn lippid máu ở BN ĐTĐ týp 2 làm tăng nguy cơ xơ vữa mạch máu, gây nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Theo Trung tâm Phòng ngừa và Kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ cho thấy khoảng 70 - 90% BN ĐTĐ týp 2 có rối loạn lipid máu, rối loạn lipid máu làm tăng nguy cơ bệnh mạch vành từ 2 - 4 lần, trong thử nghiệm can thiệp đa yếu tố nguy cơ cho thấy tăng cholesterol, hút thuốc lá, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ cao bệnh tim mạch ở người ĐTĐ, nhất là tăng triglycerid và giảm HDL-C được xem là dấu hiệu chỉ điểm quan trọng bệnh mạch vành ở BN ĐTĐ týp 2 [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi trên BN ĐTĐ týp 2 có thừa cân béo phì thấy tỷ lệ BN tăng triglycerid cao nhất (69,7%), tăng cholesterol 60,6%, tăng LDL-C là 43,9%, giảm HDL-C thấp nhất (16,7%), tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung cao (84,8%). Các nghiên cứu đã chỉ rằng, rối loạn chuyển hóa glucose hay đi song hành với rối loạn lipid, hai quá trình này tạo nên vòng xoắn bệnh lý rối loạn chuyển hóa ở BN ĐTĐ sản sinh các stress oxi hóa là xuất hiện và tăng sự tiến triển của các biến chứng mạn tính. Theo Trần Đức Thọ trong các công trình nghiên cứu của mình từ 1996 - 1998 cho thấy 100% bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có rối loạn lipid máu trong đó tăng tỷ số cholesterol/HDL-C gặp nhiều nhất chiếm 94,59%, sau đó đến giảm HDL-C và tăng

triglycerid lần lượt 91,89% và 81,82%. Nguyễn Thị Phi Nga [2] thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu chung là 81,2%, tăng cholesterol (54,7%), tăng LDL-C (50,4%), tăng triglycerid (42,7%), giảm HDL-C (9,4%). Nguyễn Thị Thu Thảo [3] thấy tỷ lệ rối loạn lipid máu chiếm 86,8%, tăng cholesterol (60,4%) và tăng triglycerid (51,3%). Teimoury A và cộng sự [4] thấy rối loạn lipid máu ở BN ĐTĐ týp 2 xuất hiện sớm, nghiên cứu trên 310 BN ĐTĐ týp 2 mới phát hiện thấy tăng cholesterol chiếm 61,3%, tăng triglycerid chiếm 61,6%, tăng LDL-C chiếm 77,3% và giảm HDL-C là 67,8%, vì thế bắt buộc phải kiểm tra lipid máu cho BN ĐTĐ týp 2 ngay khi mới được chẩn đoán.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có mối tương quan thuận giữa nồng độ GLP-1 cả lúc đói và sau 2 giờ uống 75 gam glucose với triglycerid ($p<0,01$), nồng độ GLP-1 trung bình ở nhóm có LDL-C bình thường cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tăng LDL-C ($p<0,05$). Nghiên cứu của nhiều tác giả có kết quả khác nhau: Nghiên cứu của Minako Yamaoka-Tojo và cộng sự [10] nhận thấy nồng độ GLP-1 có tương quan thuận với LDL-C ở đối tượng BN tiền hội chứng chuyển hóa ($r = 0,243$, $p<0,05$), tương quan nghịch với HDL-C ($r = -0,229$, $p<0,05$), không có tương quan với LDL-C ($r = 0,204$, $p<0,05$). Marian Alssema và cộng sự (2013) [7] nghiên cứu trên 163 đối tượng có dung nạp glucose máu bình thường, 20 BN có tăng glucose máu và 20 BN ĐTĐ týp 2, kết quả nghiên cứu cho thấy không thấy có mối liên quan giữa nồng độ GLP-1 khi đói với triglycerid, tuy nhiên có mối tương quan giữa sự biến thiên nồng độ GLP-1 theo thời gian sau khi sử dụng glucose bằng đường uống với triglycerid lúc đói và cả sau ăn. Kirsten Vollmer và cộng sự [8] thấy nồng độ GLP-1 có mối tương quan thuận mức độ vừa với nồng độ acid béo tự do máu khi đói ($r = 0,39$, $p=0,006$). Katja Piotrowski và cộng sự (2013) [9] thấy có mối tương quan thuận giữa GLP-1 với nồng độ triglycerid máu ($r = 0,35$, 95% CI (0,18 - 0,52)). Nghiên cứu của Fang Zhang và cộng sự (2012) [6], thực hiện trên 531 đối tượng (người bình thường, người có rối loạn dung nạp glucose và BN ĐTĐ týp 2 mới chẩn đoán) thấy nồng độ GLP-1 khi đói có mối tương quan thuận với HDL-C ($p=0,037$). Bethany P. Cummings và cộng sự (2010), nghiên cứu đã sử dụng liraglutide để điều trị BN ĐTĐ týp 2 kết quả thấy, sử dụng liraglutide là tăng nồng độ GLP-1 máu, làm giảm triglycerid máu, và giảm tình trạng gan nhiễm mỡ. Như vậy, qua các nghiên cứu thấy triglycerid là một yếu tố kích thích bài tiết GLP-1 khi đói, điều này phù hợp với lý thuyết và trong thực tế nồng độ GLP-1 tăng nhanh sau các bữa ăn giàu lipid [5]. Bên cạnh đó, khi phân tích mối liên quan với HDL-C và LDL-C thì thấy giảm ở các đối tượng có rối loạn chuyển hóa 2 yếu tố này, điều này có thể cho thấy, HDL-C, LDL-C không tham gia vào cơ chế kích thích bài tiết GLP-1 mà nhiều hơn là hậu quả song song với tình trạng giảm GLP-1. Như vậy, mối liên quan giữa tình trạng lipd máu với nồng độ GLP-1 có sự khác nhau ở các nghiên cứu. Sự khác nhau này có thể do sự khác nhau trong cách lựa chọn đối tượng nghiên cứu. Cơ chế ảnh hưởng của các thành phần lipid máu với sự bài tiết GLP-1 hiện nay vẫn còn đang tiếp tục được nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu đã thừa nhận GLP-1 có vai trò quan trọng trong điều chỉnh lipid máu ở BN ĐTĐ [8], [10]...

5. Kết luận

Qua nghiên cứu kháng insulin ở 66 BN ĐTĐ týp 2 chẩn đoán lần đầu có thừa cân béo phì chúng tôi rút ra một số kết luận:

Tình trạng rối loạn lipid máu

Nồng độ trung bình và tỷ lệ BN rối loạn các thành phần lipid máu lần lượt là: Triglycerid (3,01 ± 2,18mmol/l, tăng là 69,7%), cholesterol (5,49 ± 1,34mmol/l, tăng là 60,6%), LDL-C (3,27 ± 1,03, tăng là 43,9%), HDL-C (1,20 ± 0,33, giảm 16,7%), tỷ lệ rối loạn lipid máu nói chung là 84,8%.

Mối liên quan giữa lipid máu với GLP-1

Nồng độ GLP-1 trung bình ở nhóm có LDL-C bình thường (7,43 ± 3,1pmol/l) cao hơn so với nhóm tăng LDL-C (5,32 ± 1,79pmol/l), ($p<0,05$). Có mối tương quan thuận mức độ vừa giữa nồng độ GLP-1 khi đói với triglycerid ($r = 0,367$), tương quan nghịch mức độ vừa với LDL-C ($r = -0,312$). Có mối tương quan thuận mức độ chặt giữa nồng độ GLP-1 sau 2 giờ uống 75 gam glucose với triglycerid ($r = 0,647$).

Tài liệu tham khảo

1. Hội Tim mạch học Việt Nam (2008) *Khuyến cáo 2008 của hội tim mạch học Việt Nam về chẩn đoán, điều trị tăng huyết áp ở người lớn.* Khuyến cáo về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa giai đoạn 2006-2010, tr. 1-62.
2. Nguyễn Thị Phi Nga (2009) *Nghiên cứu nồng độ TNFα, CRP huyết thanh và liên quan với hình thái, chức năng động mạch cảnh gốc bằng siêu âm Doppler mạch ở BN ĐTĐ týp 2.* Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân y.
3. Nguyễn Thị Thu Thảo (2012) *Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và tình trạng kháng insulin trên bệnh nhân đái tháo đường týp 2 mới chẩn đoán*. Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân y.
4. ADA (2012) *Standards of medical care in diabetes - 2012.* Diabetes Care 35(1): 11-63.
5. Diva De Leon, Michael Crutchlow et al (2006) *Role of GLP-1 in the pathogenthesis and treatment of diabetes mellitus.* The International Journal of Biochemistry and Cell Biology 38: 845-859.
6. Fang Zhang, Xialian Tang, Hongyl Cao et al (2012) *Impaired secretion of total GLP-1 in people with impaired fasting glucose combined impaired glucose tolerance.* Medical Sciences 9(7): 574-581.
7. Marjan A et al (2013) *Preserved GLP-1 and exaggerated GIP in type 2 diabetes and relationships with triglycerides and ALT.* Endocrinology 169: 421-430.
8. Gavigan AK and Murphy KG (2012) *Gut hormones: The future of obesity treatment?.* Bristish Journal of Clinical Pharmacology 74(6): 911-919.
9. Katia Piotrowski et al (2013) *Circulating concentration of GLP-1 are associated with coronary atherosclerosis in humans.* Cardiovascular Diabetology 12(117): 1-7.
10. Tojo MY, Tojo T and Takahira N (2010) *Elevated circulating levels of an incretin hormone, GLP-1, are associated with metabolic components in high - risk patients with cardiovascular disease.* Cardiovascular Diabetology 9(17): 1- 10.