

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

ADA	American Diabetes Association (Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ)
AGEs	Advance glycation end products
ALT	Alanin amino transferase
AST	Aspartat amino transferase
BDHN	Bổ dưỡng hoàn ngũ
BMI	Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
Cho	Cholesterol
CRP	C-reactive protein
DAG	Diacylglycerol
D0	Ngày trước điều trị
D30	Ngày điều trị thứ 30
ĐTĐ	Đái tháo đường
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Hiệp hội các nhà nghiên cứu đái tháo đường châu Âu)
IDF	International Diabetes Federation (Liên đoàn đái tháo đường quốc tế)
IL-6	Interleukin 6
HDL-C	High density lipoprotein - Cholesterol
LDL-C	Low density lipoprotein – Cholesterol
MLCT	Mức lọc cầu thận
STZ	Streptozocin
TNF α	Tumor Necrosis factor α (Yếu tố hoại tử khối u α)
Try	Tryglycerid
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

Phần A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh khá phổ biến trong các bệnh nội tiết và là một trong những vấn đề hàng đầu về sức khỏe của thế giới hiện nay. Biến chứng thận gặp trong 27 – 50% bệnh nhân ĐTĐ và là một trong những nguyên nhân chủ yếu gây suy thận ở người lớn tuổi. Cơ chế gây biến chứng do các rối loạn chuyển hóa glucose, lipid kéo dài, rối loạn hoạt động hệ renin-angiotensin, tăng sinh các gốc tự do, kích hoạt các quá trình viêm, tăng huyết áp, thay đổi áp lực mao mạch tiểu cầu thận... làm thay đổi chức năng nội mạc mạch máu, tổn thương màng lọc cầu thận. Điều trị biến chứng thận của ĐTĐ hiện nay vẫn chủ yếu là ổn định glucose máu, ổn định huyết áp và dùng thuốc ức chế men chuyển.

Sử dụng YHCT trong điều trị biến chứng thận ĐTĐ tít 2 còn ít được nghiên cứu. Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ có các đặc tính bổ khí và hoạt huyết thông lạc, đã được nhiều bệnh viện sử dụng trong điều trị các bệnh về mạch máu như tai biến mạch máu não, thiếu máu cơ tim, suy tim mạn tính; trên thực nghiệm bài thuốc BDHN có tác dụng hạ glucose máu, hạ lipid máu, chống viêm... nên có nhiều tiềm năng trong điều trị các biến chứng mạch máu của ĐTĐ, trong đó có biến chứng thận.

Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài **“Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ điều trị đái tháo đường tít 2 có biến chứng thận trong thực nghiệm và trên lâm sàng”**

MỤC TIÊU ĐỀ TÀI

1. *Đánh giá tác dụng của bài thuốc BDHN trên chuột cống trắng ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận.*
2. *Nhận xét tác dụng của bài thuốc BDHN trên bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận.*

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Đề tài tiến hành nghiên cứu trên một bệnh lý mà hiện nay đang trở thành vấn đề hàng đầu về sức khỏe, điều trị bằng y học hiện đại (YHHĐ) có nhiều kết quả song còn nhiều khó khăn trong điều trị cũng như một số bất cập về tác dụng phụ của thuốc và giá thành điều trị cao. Vì thế việc nghiên cứu dùng bài thuốc BDHN trong điều trị ĐTĐ có ý nghĩa thực tiễn cao.

Đề tài đã có đóng góp cải tiến về mô hình thực nghiệm ĐTĐ tít 2 trên động vật theo khía cạnh kéo dài thời gian nuôi bằng thức ăn giàu

chất béo và giảm liều hóa chất STZ. Đồng thời chúng tôi nhận thấy khả năng bước đầu gây biến chứng thận trên chuột ĐTD mà không cần phải bằng phương pháp lai tạo di truyền.

Qua thực nghiệm và lâm sàng, bài thuốc BDHN có tác dụng hạ glucose máu, hạ lipid máu và giảm protein niệu ; có triển vọng trở thành một phương pháp mới trong hỗ trợ điều trị biến chứng thận của ĐTD týp 2.

Việc dùng bài thuốc BDHN có tác dụng chính là bổ khí và hoạt huyết trong điều trị biến chứng của ĐTD góp phần bổ sung lý luận YHCT về chứng Tiêu khát : ngoài vai trò chính của âm hư, trong giai đoạn có biến chứng vai trò của khí hư và huyết ứ cũng cần được chú ý.

Cấu trúc của luận án:

Luận án chia làm 4 phần:

Chương 1. Tổng quan: 33 trang

Chương 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 21 trang

Chương 3. Kết quả: 30 trang

Chương 4. Bàn luận: 36 trang

Luận án có 41 bảng, 9 biểu đồ, 23 ảnh và phụ lục, 132 tài liệu tham khảo (48 tiếng Việt, 71 tiếng Anh, 13 tiếng Trung).

Phần B : NỘI DUNG LUẬN ÁN

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh đái tháo đường týp 2

1.1.1. Định nghĩa và phân loại

1.1.2. Các biến chứng mạn tính của ĐTD týp 2 :

Biến chứng mạch máu lớn : bệnh mạch vành, mạch não, mạch máu ngoại biên.

Biến chứng mạch máu nhỏ : biến chứng mắt, thận, thần kinh

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh các biến chứng của ĐTD týp 2 :

Thừa cân, béo phì gây rối loạn chuyển hoá ở các tế bào mỡ gây tăng tiết các yếu tố viêm như IL-6, TNF α , CRP và giảm yếu tố bảo vệ adiponectin dẫn đến đề kháng insulin ở mô và xơ mỡ động mạch.

Tăng glucose máu cao gây tăng AGEs, tăng sorbitol, tăng DAG, tăng Fructose 6 phosphat làm biến đổi chức năng nội mạc mạch máu và tăng sinh các yếu tố tăng trưởng gây các biến chứng mạch máu.

1.1.4. Điều trị ĐTD týp 2

1.2. Biến chứng thận của ĐTD týp 2

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh: các yếu tố viêm, yếu tố tăng trưởng, angiotensin II và các thay đổi huyết động gây tổn thương mao mạch tiểu cầu thận, tăng sinh xơ hoá tiểu cầu thận và khoảng kẽ

1.2.2. Hậu quả của tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTD týp 2: xuất hiện microalbumin niệu, protein niệu đại thể và giảm dần chức năng lọc tiểu cầu thận.

1.2.3. Lâm sàng bệnh thận ĐTD: theo ADA 2012 chia làm 5 giai đoạn theo tổn thương thận và mức lọc cầu thận.

1.2.4. Điều trị bệnh thận ĐTD: chủ yếu là điều trị ổn định glucose máu, ổn định huyết áp. Thuốc ức chế men chuyển có tác dụng giảm protein niệu.

1.3. Quan niệm của YHCT về ĐTD

1.3.1. Định danh bệnh ĐTD trong YHCT: các triệu chứng của ĐTD tương đương với chứng Tiêu khát của YHCT

1.3.2. Quan niệm về chứng tiêu khát trong YHCT: Tiêu khát theo lý thuyết kinh điển do âm hư gây nên, được chia thành 3 thể: phế, tỳ, thận. Hiện nay nhiều tác giả cho rằng trong cơ chế bệnh sinh tiêu khát có vai trò của khí hư và trong các biến chứng mạch máu có vai trò của huyết ứ

1.3.3. Điều trị ĐTD bằng YHCT: Hiện tại điều trị Tiêu khát chủ yếu dùng các vị thuốc và bài thuốc theo hướng bổ âm.

1.4. Các nghiên cứu về bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ

1.4.1. Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang

1.4.2. Các nghiên cứu về bài thuốc:

Nghiên cứu thực nghiệm các vị thuốc: Hoàng kỳ làm giảm đề kháng insulin, giảm rối loạn lipid máu, chống viêm, giảm protein niệu. Các vị thuốc còn lại (xuyên khung, đương quy, đào nhân, hồng hoa, địa long) chống viêm, chống đông máu, giảm lipid máu

Nghiên cứu lâm sàng: bài thuốc BDHN có hiệu quả trong điều trị tai biến mạch não, suy tim, bệnh mạch vành, đái tháo đường...

1.4.3. Lý do chọn bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ: bài thuốc có tính chất bổ khí và hoạt huyết, phù hợp với hướng nghiên cứu điều trị tình trạng khí hư và huyết ứ trong ĐTD. Về thực nghiệm cho thấy bài thuốc có tác dụng làm giảm glucose máu, giảm lipid máu, giảm protein niệu.

1.5. Mô hình đái tháo đường týp 2 trên động vật

1.5.1. Gây ĐTD týp 2 trên động vật bằng chế độ ăn và hoá chất:

Dùng chế độ ăn giàu chất béo kéo dài 4-8 tuần, sau đó dùng hoá chất phá huỷ một phần số lượng tế bào beta tuyến tụy để gây nên bệnh cảnh đề kháng insulin và tăng glucose máu, tương đương ĐTD týp 2 trên người

1.5.2. Gây ĐTĐ týp 2 trên động vật bằng phương pháp di truyền: gây tình trạng ĐTĐ týp 2 bằng chọn lọc di truyền hoặc đột biến gen

1.5.3. Gây biến chứng thận ĐTĐ trên động vật: biến chứng thận ĐTĐ được xác định bằng protein niệu và biến đổi đặc trưng của tiểu cầu thận. Các nghiên cứu gây biến chứng thận ĐTĐ chủ yếu đi theo hướng chọn lọc di truyền.

Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Chất liệu nghiên cứu: bài thuốc BDHN, dược liệu theo tiêu chuẩn dược điển Việt Nam 4, sắc cô cao lỏng 6g dược liệu/ml dùng trong thực nghiệm, trên lâm sàng bệnh nhân được sắc uống ngày 1 thang.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Phần thực nghiệm: chuột cống trắng chủng Wistar cả hai giống, 2 tháng tuổi, cân nặng 180-200g, nuôi trong nhiệt độ phòng, ăn uống tự do.

2.2.2. Phần lâm sàng: 30 bệnh nhân nhóm chứng, 30 bệnh nhân nhóm điều trị kết hợp BDHN

- Tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ týp 2 theo tiêu chuẩn của WHO 1999, đang điều trị tích cực nhằm đạt mục tiêu điều trị theo khuyến cáo của Bộ Y tế Việt Nam năm 2011 và ADA 2012 nhằm làm giảm và chậm tiến triển các biến chứng của ĐTĐ týp 2, có biến chứng thận ĐTĐ theo tiêu chuẩn ADA 2012. Tình nguyện tham gia nghiên cứu

- Tiêu chuẩn loại trừ khỏi tổng kết nghiên cứu: Bệnh nhân đang có biến chứng cấp tính của ĐTĐ, phụ nữ có thai, đang cho con bú, bệnh nhân có bệnh lý thận-tiết niệu không phải do nguyên nhân ĐTĐ, có bệnh về máu ảnh hưởng tới kết quả HbA1c. Không tuân thủ điều trị.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Phần thực nghiệm:

- Gây ĐTĐ týp 2 cho chuột cống trắng: chuột ăn chế độ ăn giàu chất béo với 40% calo do chất béo kéo dài 150 ngày, sau đó dò liều hoá chất streptozocin thích hợp gây ĐTĐ. Chuột có glucose máu > 11 mmol/l nuôi ổn định trong 2 tuần trước khi công nhận là đã có tình trạng ĐTĐ.

- Gây biến chứng thận cho chuột ĐTD: chuột sau khi đã có tình trạng ĐTD tiếp tục nuôi tiếp bằng chế độ ăn giàu chất béo 90 ngày. Sau đó xét nghiệm protein niệu và mô học tiểu cầu thận.

- Đánh giá tác dụng của BDHN với các liều 6g và 12 g/kg thể trọng chuột qua 5 thử nghiệm

Thử nghiệm 1: Test dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo

Chuột nuôi chế độ ăn thường và chế độ ăn giàu chất béo chia thành 4 lô, mỗi lô 5 con:

- Lô chuột đực nuôi thức ăn thường
- Lô chuột cái nuôi thức ăn thường
- Lô chuột đực nuôi thức ăn giàu chất béo
- Lô chuột cái nuôi thức ăn giàu chất béo

Tất cả chuột được uống dung dịch glucose liều 2g/kg thể trọng pha trong 1ml nước muối sinh lý. Xét nghiệm glucose máu các nhóm lúc: ngay trước khi uống glucose (0 giờ), sau uống glucose 1/2 giờ, 1 giờ và 2 giờ

Thử nghiệm 2: Đánh giá tác dụng của BDHN trên chuột bình thường

Chuột chứng chia thành 3 lô, mỗi lô 5 con:

- Lô chứng sinh lý: mỗi con uống 1 ml NaCl 0,9% ,

- Lô BDHN 6g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 6g BDHN/kg thể trọng (tương đương liều lâm sàng tính chuột cống hệ số 7)

- Lô BDHN 12g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 12g BDHN/kg thể trọng (tương đương gấp 2 lần liều lâm sàng)

Xét nghiệm glucose máu các lô ngay trước khi uống thuốc (0 giờ) và sau khi uống thuốc 1/2 giờ, 1 giờ, 2 giờ.

Thử nghiệm 3: Đánh giá ảnh hưởng của BDHN lên nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày

Chuột nuôi giàu chất béo chưa tiêm STZ chia thành 4 lô, mỗi lô 5 con. Tất cả được cho uống:

- Lô chứng sinh lý: mỗi con uống 1 ml NaCl 0,9% ,
- Lô chứng dương: mỗi con uống metformin với liều 150 mg/kg thể trọng pha trong 1 ml nước muối sinh lý .
- Lô BDHN 6g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 6g BDHN/kg thể trọng
- Lô BDHN 12g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 12g BDHN/kg thể trọng

Sau 2 giờ tất cả chuột được uống dung dịch glucose liều 2g/kg thể trọng pha trong 1ml nước muối sinh lý. Xét nghiệm glucose máu các

nhóm lúc: trước uống glucose 2 giờ, ngay trước khi uống glucose (0 giờ), sau uống glucose 1/2 giờ, 1 giờ và 2 giờ

Thử nghiệm 4: Đánh giá tác dụng hạ glucose máu của BDHN trên chuột ĐTD

Chuột ĐTD chia thành 4 lô, mỗi lô 10 con:

- Lô chứng sinh lý: mỗi con uống 1 ml NaCl 0,9% ,
- Lô chứng dương: mỗi con uống metformin với liều 150 mg/kg thể trọng pha trong 1 ml nước muối sinh lý .
- Lô BDHN 6g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 6g BDHN/kg thể trọng
- Lô BDHN 12g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 12g BDHN/kg thể trọng.

Xét nghiệm glucose máu các lô ngay trước khi uống BDHN (0 giờ) và sau uống thuốc 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ.

Thử nghiệm 5: Đánh giá tác dụng dài hạn của BDHN

Chuột nuôi thức ăn thường ngày 150 và chuột đã gây ĐTD chia thành 5 lô, mỗi lô 8 con, tiếp tục nuôi 90 ngày bằng các chế độ ăn khác nhau

- Lô chứng sinh lý: tiếp tục ăn thức ăn thường
- Lô chứng ĐTD: tiếp tục ăn thức ăn giàu chất béo 40% calo
- Lô chứng metformin: chuột ĐTD bằng thức ăn giàu chất béo 40% calo và trộn metformin sao cho đạt 150 mg/kg thể trọng chuột
- Lô BDHN 6g/kg: chuột ĐTD ăn thức ăn giàu chất béo 40% calo có trộn cao lỏng BDHN sao cho đạt 6g BDHN trên 1 kg thể trọng chuột.
- Lô BDHN 12g/kg: chuột ĐTD ăn thức ăn giàu chất béo 40% calo có trộn cao lỏng BDHN sao cho đạt 12g BDHN trên 1 kg thể trọng chuột

Sau 90 ngày hủy tất cả chuột để xét nghiệm máu glucose, cholesterol, triglycerid, ure, creatinin, AST, ALT, và protein niệu, lấy và gan, thận làm giải phẫu bệnh.

2.3.2. Phân lâm sàng:

- 60 bệnh nhân nghiên cứu chia thành 2 nhóm; nhóm YHHĐ gồm 30 bệnh nhân được điều trị tích cực theo khuyến cáo của Bộ Y tế 2011; nhóm YHCT gồm 30 bệnh nhân được điều trị bằng YHHĐ tương tự nhóm YHHĐ và kết hợp thêm BDHN ngày 1 thang. Liệu trình 30 ngày.

- Các chỉ tiêu theo dõi: triệu chứng cơ năng, huyết áp, BMI, glucose máu, lipid máu, AST, ALT, ure, creatin máu, mức lọc cầu thận, protein niệu.

Phác đồ điều trị ĐTD týp 2:

* **Ăn kiêng, tập luyện thể lực:** Ăn cân đối đủ chất, hạn chế bột đường, tăng cường rau, các loại hạt còn nguyên vỏ, chia nhỏ bữa ăn nhiều lần trong ngày, ăn đúng giờ, không bỏ bữa. Tập luyện thường xuyên, vừa sức, phù hợp với mức glucose máu. Đi bộ tối thiểu 30 phút/ngày, 150 phút/tuần.

* **Điều trị hạ glucose máu:** Nhanh chóng đưa glucose máu về mức tốt nhất, đạt được mức HbA1c từ 6,5 đến 7% trong vòng 3 tháng, không áp dụng phương pháp điều trị bậc thang mà dùng thuốc phối hợp sớm. Cụ thể:

- Nếu HbA1c trên 9%, glucose máu lúc đói trên 13 mmol/l chỉ định hai loại thuốc viên hạ glucose máu phối hợp

- Nếu HbA1c trên 9%, glucose máu lúc đói trên 15 mmol/l chỉ định dùng ngay insulin

- Lựa chọn các thuốc uống hạ glucose máu, chú ý giảm liều hoặc thay thuốc phù hợp khi MLCT giảm:

- + Nhóm sulphonylurea

- Glipizide từ 2,5 mg đến 20,0 mg/ngày.

- Gliclazide từ 40 – 320 mg/ngày

- Glimepiride từ 1,0 – 6,0 mg/ngày - cá biệt tới 8,0 mg/ngày.

- Glibenclamide từ 1,25 – 15,0 mg/ngày.

- + Metformin (Dimethylbiguanide): Liều khởi đầu viên 500 hoặc 850mg: 500 hoặc 850 mg (viên/ngày). Liều tối đa: 2500 mg một ngày
Ngưỡng liều hiệu quả lâm sàng trong khoảng 1500 mg đến 2000 mg/ngày, và liều tối đa là 2500 mg/ngày.

- +Ức chế Alpha – glucosidase: Acarbose, liều thuốc có thể tăng từ 25mg đến 50mg hoặc 100mg/mỗi bữa ăn.

- + Thiazolidinedione (glitazone): Thuốc chính sẵn có là Pioglitazone. Liều dùng: từ 15 đến 45 mg/ngày. Chống chỉ định của nhóm thuốc này là ở những người có triệu chứng hoặc dấu hiệu suy tim, tổn thương gan, thận. Nhiều chuyên gia, nhiều quốc gia cũng khuyến cáo không nên phối hợp nhóm thuốc glitazone với insulin.

- + Nhóm Gliptin: ức chế DPP-4, liều dùng:

- Sitagliptin liều 100 mg/ngày

- Vildagliptin liều 2x50 mg/ngày.

- Saxagliptin liều 2,5 - 5 mg/ngày.

+ Insulin: Dùng trong nghiên cứu này là insulin Mixtard 30/70, NHP. Liều lượng bắt đầu từ 0,1 đơn vị/ kg cân nặng loại NHP, trước lúc đi ngủ. Tăng liều insulin tùy thuộc vào mức độ glucose máu, dùng loại Mixtard ngày hai mũi. Điều chỉnh liều insulin 3 - 4 ngày /lần.

- **Điều trị hạ huyết áp:** Có thể dùng một hoặc nhiều loại thuốc nhằm đạt huyết áp mục tiêu HA < 130/80 mmHg. Các thuốc lựa chọn:

+ Nhóm ức chế men chuyển: enalapril liều từ 5 – 20 mg/ngày, peridopril liều từ 5 – 10 mg/ngày

+ Nhóm ức chế thụ thể angiotensin 2: losartan liều từ 50– 100 mg/ngày

+ Nhóm ức chế kênh can xi: amlodipin 5 – 10 mg/ngày

+ Nhóm ức chế beta giao cảm: atenolon 25 – 50 mg/ngày

- **Thuốc ức chế men chuyển:** Dùng trên tất cả bệnh nhân, kể cả bệnh nhân có huyết áp bình thường. Thuốc chọn lựa đầu tiên là enalapril 10 mg, nếu có triệu chứng suy tim nhiều, thay bằng lisinopril (zestril) 10 mg

- **Điều trị hạ lipid máu:** fenofibrate liều 200 - 300 mg/ngày

2.4. Đạo đức nghiên cứu: đã thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của cơ sở nghiên cứu.

2.5. Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học, bằng phần mềm SPSS 15.0.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phần thực nghiệm

3.1.2. *Nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột thường và chuột nuôi giàu chất béo*

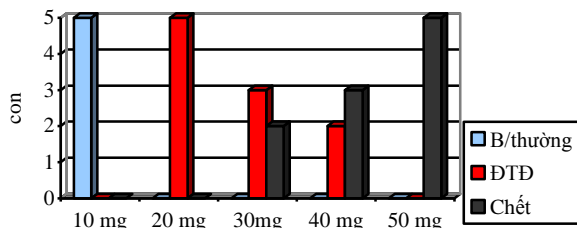
Bảng 3.3: Nghiệm pháp dung nạp glucose (mmol/L) trên chuột nuôi thường và nuôi giàu chất béo 150 ngày

Chuột n = 5	0 giờ ($\bar{X} \pm SD$)	½ giờ ($\bar{X} \pm SD$)	1 giờ ($\bar{X} \pm SD$)	2 giờ ($\bar{X} \pm SD$)	P
Đực thường	5,14 ± 0,18	8,27 ± 0,60	5,03 ± 0,93	5,63 ± 0,77	>0,05
Đực béo	6,62 ± 0,86	10,92 ± 4,02	14,70 ± 4,23	10,28 ± 3,18	<0,05
Cái thường	5,42 ± 0,26	6,44 ± 0,30	5,68 ± 0,18	4,86 ± 0,20	>0,05

Cái béo	6,44 ± 0,30	9,85 ± 1,89*	9,90 ± 2,16*	6,9 ± 0,70	*<0,05
---------	-------------	--------------	--------------	------------	--------

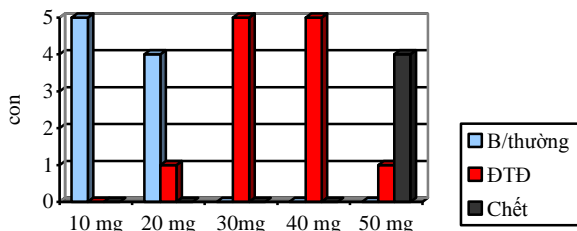
Nhận xét: Chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày có rối loạn dung nạp glucose máu, chuột đực rối loạn nặng hơn chuột cái.

3.1.3. Liều STZ gây ĐTĐ trên chuột nuôi giàu chất béo



Biểu đồ 3.2: Liều STZ gây ĐTĐ trên chuột đực (mỗi lô n = 5)

Nhận xét: Liều STZ gây ĐTĐ cho chuột đực nuôi giàu chất béo 150 ngày là 20 mg/kg cân nặng



Biểu đồ 3.3: Liều STZ gây ĐTĐ trên chuột cái (mỗi lô n = 5)

Nhận xét: Liều STZ gây ĐTĐ cho chuột cái nuôi giàu chất béo 150 ngày là 30 mg/kg cân nặng

3.1.4. Đánh giá tác dụng của BDHN trên glucose máu chuột bình thường

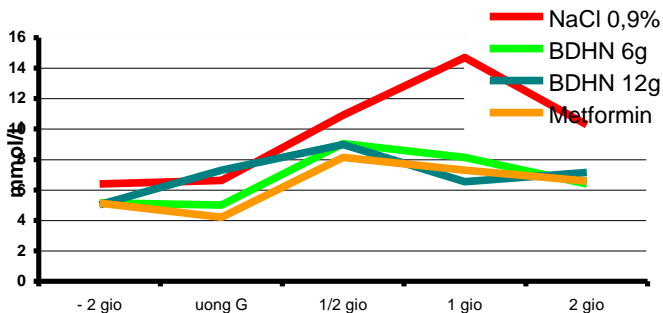
Bảng 3.4: Tác dụng hạ glucose máu (mmol/l) của BDHN trên chuột bình thường

Lô chuột n = 5	0 giờ ($\bar{X} \pm$ SD)	1/2 giờ ($\bar{X} \pm$ SD)	1 giờ ($\bar{X} \pm$ SD)	2 giờ ($\bar{X} \pm$ SD)	P

Chứng	5,16 ± 0,15	4,90 ± 0,25	5,07 ± 0,5	4,80 ± 0,31	> 0,05
BDHN 6g/kg	5,03 ± 0,20	5,18 ± 0,32	5,16 ± 0,50	5,02 ± 0,25	> 0,05
BDHN 12g/kg	5,14 ± 0,18	6,13 ± 1,30	5,50 ± 0,60	5,30 ± 0,42	> 0,05

Nhận xét: Trên chuột bình thường, BDHN liều lâm sàng (6g/kg, hệ số quy đổi là 7) và liều gấp 2 lần liều lâm sàng không có tác dụng hạ glucose máu.

3.1.5. Đánh giá ảnh hưởng của BDHN lên nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày



Biểu đồ 3.4: Ảnh hưởng của BDHN lên nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo

Nhận xét: Trên chuột nuôi giàu chất béo, BDHN liều 6g/kg và 12g/kg có tác dụng cải thiện tình trạng rối loạn dung nạp glucose tương đương như metformin liều 150 mg/kg.

3.1.6. Tác dụng của BDHN trên glucose máu chuột ĐTD

Bảng 3.5: Tác dụng hạ glucose máu của BDHN trên chuột ĐTD

Lô chuột n = 5		0 giờ	2 giờ	4 giờ	6 giờ	P
		($\bar{X} \pm$ SD)	($\bar{X} \pm$ SD)	($\bar{X} \pm$ SD)	($\bar{X} \pm$ SD)	
NaCl 0,9%	(mmol/L)	22,87 ± 5,12	20,92 ± 5,07	21,22 ± 6,66	19,56 ± 3,15	> 0,05
1 ml	(%)	0%	- 8,52%	- 7,21%	-14,47%	
BDHN	(mmol/L)	17,4 ± 2,15	14,81 ± 3,85	14,01 ± 2,30*	10,5 ± 4,02*	* < 0,05
6g/kg	(%)	0%	- 14,9 %	- 19,5 %	- 40%	
BDHN	(mmol/L)	18,37 ± 6,20	15,27 ± 2,24	13,47 ± 6,21*	8,46 ± 3,68**	* < 0,05 ** < 0,01
12g/kg	(%)	0%	- 16,9%	- 26,7%	- 53,95%	
Metformin	(mmol/L)	21,06 ± 3,18	9,86 ± 8,80	9,88 ± 8,98	10,12 ± 9,05	< 0,05
150 mg/kg	(%)	0%	- 53,2%	- 53,1%	- 51,95%	

Nhận xét: Khả năng hạ glucose máu của BDHN đến chậm hơn so với metformin, liều BDHN 12g/kg có tác dụng tương đương metformin.

3.1.7. Tác dụng của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTD

Bảng 3.6: Tác dụng trên cân nặng và glucose máu của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTD ($\bar{X} \pm SD$)

Lô chuột n = 8	C/nặng (g)	Glucose (mmol/L)
Chứng sinh lý	316 ± 57	6,41 ± 2,09
ĐTD	184 ± 42 *	22,26 ± 3,39*
BDHN 6g/kg	275 ± 99	18,6 ± 2,02**
BDHN 12g/kg	279 ± 71**	15,68 ± 5,78**
Metformin 150mg/kg	303 ± 99**	16,88 ± 6,41
p (Chứng-ĐTD)	*: < 0,05	*: < 0,05
p (ĐTD-Điều trị)	** : < 0,05	** : < 0,05

Nhận xét: Chuột điều trị bằng BDHN ít giảm cân nặng hơn so với lô chứng. BDHN giảm glucose máu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) so với lô chứng.

Bảng 3.7: Tác dụng hạ lipid máu của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTD ($\bar{X} \pm SD$)

Lô chuột n = 8	Cho (mmol/L)	Try (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Chứng sinh lý	0,57 ± 0,25	0,38 ± 0,17	0,25 ± 0,14	0,20 ± 0,14
ĐTD	1,69 ± 0,53*	1,80 ± 0,89*	0,55 ± 0,11 *	0,32 ± 0,07
BDHN 6g/kg	1,00 ± 0,17**	1,09 ± 0,32	0,31 ± 0,04**	0,23 ± 0,09
BDHN 12g/kg	1,11 ± 0,16**	0,65 ± 0,48**	0,41 ± 0,15	0,40 ± 0,18
Metformin 150mg/kg	1,23 ± 0,12	0,63 ± 0,27**	0,50 ± 0,18	0,43 ± 0,16
p (Chứng-ĐTD)	*: < 0,05	*: < 0,05	*: < 0,05	> 0,05
p (ĐTD-Bệnh)	** : < 0,05	** : < 0,05	** : < 0,01	> 0,05

Nhận xét: BDHN có tác dụng giảm cholesterol và tryglycerid máu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Bảng 3.8: Tác dụng của BDHN trên AST, ALT máu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTD

Lô chuột n = 8	AST (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)	ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Chứng sinh lý	182 ± 48	85 ± 35
ĐTD	214 ± 108	122 ± 56
BDHN 6g/kg	271 ± 172	107 ± 40
BDHN 12g/kg	432 ± 158*	209 ± 92
Metformin 150mg/kg	416 ± 288	133 ± 74
p (Chứng-ĐTD)	> 0,05	> 0,05
p (ĐTD-Điều trị)	*: < 0,05	> 0,05

Nhận xét: BDHN liều 12g/kg làm tăng men gan AST có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Bảng 3.9: Tác dụng của BDHN trên ure, creatinin máu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ

Lô chuột n = 8	Ure (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{X} \pm SD$)
Chứng sinh lý	4,14 \pm 0,42	80,96 \pm 13,38
ĐTĐ	12,3 \pm 4,05 *	115,58 \pm 58,56
BDHN 6g/kg	6,33 \pm 1.39 **	93,6 \pm 4,05
BDHN 12g/kg	9,91 \pm 4,41	92,4 \pm 3,84
Metformin 150mg/kg	6,39 \pm 3.17**	92,0 \pm 8,47
p (Chứng-ĐTĐ)	*: < 0,05	> 0,05
p (ĐTĐ-Điều trị)	** : < 0,05	> 0,05

Nhận xét: BDHN giảm ure máu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), nhưng giảm creatinin máu chưa có ý nghĩa thống kê

Bảng 3.10: Tác dụng của BDHN trên glucose niệu và protein niệu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ ($\bar{X} \pm SD$)

Lô chuột n = 8	Glucose niệu (mmol/L)	Protein niệu (mg/L)
Chứng sinh lý	0	60 \pm 13
ĐTĐ	40,8 \pm 13,1	1260 \pm 111*
BDHN 6g/kg	38,8 \pm 14,7	320 \pm 40**
BDHN 12g/kg	22,2 \pm 18	180 \pm 16**
Metformin 150mg/kg	38,6 \pm 24,5	460 \pm 66
p (Chứng-ĐTĐ)	-	*: < 0,05
p (ĐTĐ-Điều trị)	> 0,05	** : < 0,05

Nhận xét: BDHN có tác dụng làm giảm protein niệu có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

3.2. Phần lâm sàng:

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.15: Tình trạng kiểm soát glucose máu trước điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 n, (%)		p
	YHHĐ	BDHN	
Tốt	5 (16,7)	6 (20,0)	> 0,05
Chấp nhận	5 (16,7)	7 (23,3)	> 0,05
Kém	20 (66,7)	17(56,7)	> 0,05
Tổng	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét: Trước điều trị, đa số bệnh nhân có tình trạng kiểm soát đường máu kém.

Bảng 3.16: Tình trạng biến chứng thận ĐTĐ trước điều trị

Biến chứng thận ĐTĐ (MLCT)	YHHĐ n (%)	BDHN n (%)	p
Giai đoạn 1 (≥ 90 ml/ph)	2 (6,7%)	1 (3%)	> 0,05
Giai đoạn 2 (60 – 89 ml/ph)	14 (46,67%)	15 (50%)	> 0,05
Giai đoạn 3 (30 – 59 ml/ph)	14 (46,67%)	14 (46,67%)	> 0,05
Giai đoạn 4 (15 – 29 ml/ph)	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
Giai đoạn 5 (< 15 ml/ph)	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
Cộng	30 (100%)	30 (100%)	

Nhận xét: Biến chứng thận của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu ở giai đoạn 2 và 3.

3.2.2. Kết quả điều trị

3.2.2.2. Các chỉ số huyết áp và BMI trước và sau điều trị

Bảng 3.18: Chỉ số huyết áp và BMI trước sau điều trị

Chi số		D0		D30		p
		$(\bar{X} \pm SD)$		$(\bar{X} \pm SD)$		
		YHHĐ (n=30)	BDHN (n=30)	YHHĐ (n=30)	BDHN (n=30)	
Huyết áp (mmHg)	Tâm thu	134,8 \pm 25,6	130,7 \pm 15,6	128,3 \pm 12,8	126 \pm 12,5	> 0,05
	Tâm tr	78,5 \pm 7,2	88,3 \pm 8,2	79,8 \pm 6,2	81,0 \pm 6,1	> 0,05

BMI (kg/m ²)	22,79 ± 2,16	22,66 ± 2,85	22,69 ± 2,38	22,66 ± 2,85	> 0,05
--------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------

Nhận xét: Chỉ số huyết và chỉ số BMI duy trì suốt đợt điều trị và sự khác biệt giữa hai nhóm YHHĐ và BDHN không có ý nghĩa thống kê.

3.2.2.3. Sự thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị

Bảng 3.19: Sự thay đổi các chỉ số huyết học trước sau điều trị

Chỉ số	D0		D30		p (D0- D30)
	$(\bar{X} \pm SD)$		$(\bar{X} \pm SD)$		
	YHHĐ	BDHN	YHHĐ	BDHN	
Hồng cầu (10 ¹² /L)	4,21 ± 0,43	4,38 ± 0,36	4,49 ± 0,50	4,60 ± 0,56	> 0,05
Hemoglobin (g/dL)	12,08 ± 1,75	12,28 ± 1,52	12,16 ± 1,49	12,48 ± 1,70	> 0,05
Hematocrit (%)	40,06 ± 4,52	41,30 ± 4,67	41,34 ± 3,74	42,06 ± 5,50	> 0,05
Bạch cầu (10 ⁹ /L)	6,71 ± 1,22	6,01 ± 1,60	6,78 ± 1,22	7,41 ± 1,50	> 0,05
Tiểu cầu (10 ⁹ /L)	120 ± 38	110 ± 40	128 ± 26	125 ± 57	> 0,05

Nhận xét: Các chỉ số huyết học không thay đổi so với trước điều trị

3.2.2.4. Sự thay đổi các chỉ số glucose máu trước và sau điều trị

Bảng 3.21: Tình trạng kiểm soát glucose máu trước và sau điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 (n,%)		p	D30 (n,%)		p
	YHHĐ	BDHN		YHHĐ	BDHN	
Tốt	5 (16,7)	6 (20,0)	>0,05	4 (13,3)	10 (33,3)	<0,05
Chấp nhận	5 (16,7)	7 (23,3)	>0,05	7 (23,3)	8 (26,7)	>0,05
Kém	20(66,7)	17(56,7)	>0,05	19(63,3)	12(40,0)	<0,05
Tổng	30 (100)	30 (100)		30 (100)	30 (100)	

Nhận xét: Sau 30 ngày, mức độ kiểm soát glucose máu tốt của nhóm điều trị kết hợp BDHN tăng từ 20% lên 33,3%, thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.2.5. Sự thay đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị

Bảng 3.22: Lipid máu (mmol/L) của bệnh nhân trước và sau điều trị

Nhóm n=30	D0 ($\bar{X} \pm SD$)				D30 ($\bar{X} \pm SD$)				P (D0-D30)
	Cho	Try	HDL	LDL	Cho	Try	HDL	LDL	
YHHĐ	5,28 ± 1,15	2,85 ± 1,90	0,86 ± 0,22	3,27 ± 0,99	5,15 ± 0,79	2,71 ± 1,34	0,98 ± 0,28	2,96 ± 0,82	> 0,05
BDHN	5,13 ± 0,89	2,25 ± 1,42	0,95 ± 0,21	3,41 ± 1,06	5,00 ± 0,84	2,45 ± 1,31	1,27 ± 0,27**	2,75 ± 0,87*	* < 0,05 ** < 0,01
p(YHHĐ- BDHN)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	

Nhận xét: Sau điều trị, nhóm bệnh nhân điều trị BDHN có giảm lượng LDL-C và tăng HDL-C có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

3.2.2.6. Sự thay đổi các chỉ số men gan trước và sau điều trị

Bảng 3.27: Men gan (UI/L) của bệnh nhân trước và sau điều trị

Nhóm n=30	D0 ($\bar{X} \pm SD$)		D30 ($\bar{X} \pm SD$)		P (D0-D30)
	AST	ALT	AST	ALT	
YHHĐ	41,20 ±24,52	31,76 ±19,76	47,06 ±14,97	31,63 ±18,41	> 0,05
BDHN	35,96 ±15,29	30,10 ±12,71	42,83 ±19,53	31,20 ±15,77	> 0,05
p(YHHĐ-BDHN)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Bệnh nhân uống BDHN 30 ngày có gan AST, ALT không thay đổi so với trước điều trị và so với nhóm YHHĐ.

3.2.2.7. Sự thay đổi các chỉ số chức năng thận trước và sau điều trị

Bảng 3.29: Bình quân mức lọc cầu thận (ml/phút) của bệnh nhân trước và sau điều trị

Nhóm (n=30)	D0 ($\bar{X} \pm SD$)	D30 ($\bar{X} \pm SD$)	P (D0-D30)
YHHĐ	60,30 ± 19,48	61,00 ± 15,93	> 0,05
BDHN	62,30 ± 20,23	62,83 ± 13,98	> 0,05
p (YHHĐ - BDHN)	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: MLCT không có sự thay đổi sau 30 ngày điều trị ở cả hai nhóm.

Bảng 3.31: Protein niệu của bệnh nhân trước và sau điều trị

Nhóm (n=30)	D0 ($\bar{X} \pm SD$)	D30 ($\bar{X} \pm SD$)	p (D0 - D30)
YHHĐ (mg/L)	768 ± 102	720 ± 102	> 0,05
BDHN (mg/L)	718 ± 94	200 ± 34	< 0,01
p (YHHĐ - BDHN)	> 0,05	< 0,01	

Nhận xét: Nhóm điều trị BDHN giảm protein niệu so với trước điều trị và so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$)

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Về mô hình thực nghiệm ĐTĐ týp 2

- **Chọn lựa mô hình:** Trong điều kiện Việt Nam, chúng tôi sử dụng phương pháp gây ĐTĐ trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo kéo dài để gây tình trạng rối loạn dung nạp glucose sau đó dùng hoá chất streptozocin để phá huỷ một phần tế bào beta tuyến tụy, sẽ tạo ra bệnh cảnh ĐTĐ gần tương đương với ĐTĐ týp 2 trên người.

- **Một số cải tiến mô hình *in vivo* gây ĐTĐ týp 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo và streptozocin:** Kéo dài thời gian nuôi chuột bằng thức ăn giàu chất béo lên 150 ngày nhằm quan sát rõ hơn các rối loạn chuyển hóa và dò tìm liều STZ phù hợp cho chuột rối loạn chuyển hóa này. Qua thực nghiệm chúng tôi nhận thấy chuột đực nhạy cảm với STZ hơn chuột cái, liều STZ gây ĐTĐ cho chuột đực là 20 mg/kg và cho chuột cái 30 mg/kg. Trần Thị Chi Mai (2007) nuôi chuột cống bằng thức ăn giàu béo trong 4 tuần, sau đó tiêm màng bụng STZ liều duy nhất 50 mg/kg, đã gây được mô hình ĐTĐ týp 2 có glucose máu cao và rối loạn chuyển hóa lipid.

- **Mô hình biến chứng thận ĐTĐ týp 2:** Ở Việt nam chưa thấy có tác giả nào đề cập tới vấn đề này. Chúng tôi cố gắng xây dựng trên mô hình chuột ĐTĐ có biến chứng thận bằng chế độ ăn giàu chất béo

kéo dài 150 ngày kết hợp với STZ; sau khi đã gây được tình trạng glucose máu cao > 11 mmol/L ổn định, tiếp tục nuôi chuột ĐTD này bằng chế độ ăn giàu béo 90 ngày. Cuối đợt thử nghiệm, chúng tôi nhận thấy chuột ĐTD giảm cân 41,7% so với lô chứng, glucose máu rất cao, bình quân 22,26 mmol/L, protein niệu rất cao, bình quân 1260 mg/L, gấp 36 lần lô chứng (1260/60 mg/L). Mô học thận chuột có những biến đổi như giãn nở tiểu cầu thận và ống lượn, dày màng ngoài bao Bowman, tăng sinh nhẹ chất gian mao mạch tiểu cầu thận. Tuy nhiên trên tiêu bản thận chưa thấy xuất hiện các tổn thương nặng như các hạch thoái hóa tiểu cầu thận, hyalin hóa tiểu động mạch hay tình trạng tăng sinh xơ khoảng kẽ. Như vậy kết luận chúng tôi đã ***bước đầu gây được biến chứng thận cho chuột ĐTD tỳp 2 trên thực nghiệm.***

4.2. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Hầu hết bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tuổi từ 50 trở lên, nhóm tuổi từ 60 – 69 cao nhất, chiếm 40% ở nhóm chứng, 56% ở nhóm điều trị BDHN; nhóm tuổi từ 60 - 79 chiếm đa số (80% chứng, 84% BDHN). Tình trạng kiểm soát glucose máu kém của nhóm YHHĐ có 20/30 (66,7%) bệnh nhân, nhóm BDHN có 17/30 (56,7%). Tình trạng biến chứng thận ĐTD của bệnh nhân trước điều trị: hầu hết bệnh nhân nghiên cứu đã mắc bệnh thận ĐTD giai đoạn 2 (có albumin niệu, MLCT 60 – 89 ml/phút) và giai đoạn 3 (có albumin niệu, MLCT 30 – 59 ml/phút). Nhóm YHHĐ có 14/30 bệnh nhân có biến chứng thận giai đoạn 2, 14/30 bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 3. Nhóm BDHN có 15/30 bệnh nhân có biến chứng thận giai đoạn 2, 14/30 bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 3. Cả hai nhóm không có bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 4 hoặc 5.

Các chỉ số huyết học của hai nhóm trước điều trị nằm trong giới hạn bình thường sau điều trị cũng không có thay đổi có ý nghĩa thống kê; điều này phản ánh tính an toàn của bài thuốc.

Huyết áp trước nghiên cứu của hai nhóm là tương đương nhau, nhóm chứng 134,8/78,5 mmHg, nhóm BDHN 130,7/88,3. Sau 30 ngày điều trị, huyết áp của cả hai nhóm đều giảm nhẹ về mức kiểm soát tốt; (YHHĐ 128,3/79,8 mmHg, BDHN 126/81 mmHg), trong đó huyết áp tâm thu của nhóm chứng giảm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Mức độ giảm giữa hai nhóm không có sự khác biệt.

Chỉ số BMI của bệnh nhân nghiên cứu đều nằm trong mức kiểm soát tốt của WHO (từ 18,5 – 22,9). Giữa hai nhóm điều trị không có sự khác biệt. Sau 30 ngày điều trị, BMI không có sự thay đổi có ý nghĩa.

4.3. Tác dụng của BDHN trên glucose máu

Thử nghiệm trên chuột bình thường BDHN không có tác dụng hạ glucose máu. Trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày, qua test dung nạp glucose thấy BDHN có tác dụng cải thiện tình trạng đề kháng insulin. Trên chuột ĐTĐ tít 2 BDHN có tác dụng hạ glucose máu cả ngắn hạn và dài hạn. Trong thử nghiệm kéo dài 90 ngày, chuột ĐTĐ được tiếp tục nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo. Lô BDHN 6g/kg hạ glucose xuống 18,61 mmol/L, lô BDHN 12g/kg hạ còn 15,68 mmol/L so với lô chứng 22,26 mmol/L, $p < 0,05$. Như vậy qua 4 thử nghiệm trên, chúng tôi nhận thấy BDHN không có tác dụng hạ glucose máu trên chuột bình thường, mà chỉ có tác dụng hạ glucose máu trên chuột ĐTĐ tít 2. Mức độ hạ glucose máu của BDHN gần tương đương metformin ở liều thông thường, nhưng tác dụng đến chậm hơn so với metformin. Trên người sau 30 ngày điều trị BDHN, mức độ kiểm soát glucose máu của nhóm BDHN cải thiện rõ rệt so với trước điều trị: mức kiểm soát tốt tăng từ 6/30 bệnh nhân (20%) lên 10/30 bệnh nhân (33,3%), mức kiểm soát kém giảm từ 17/30 bệnh nhân (56,7%) xuống 12/30 bệnh nhân (40%). Khác biệt giữa nhóm YHHĐ và BDHN có ý nghĩa thống kê. Như vậy bài thuốc BDHN phối hợp với thuốc YHHĐ có tác dụng cải thiện tốt tình trạng kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân ĐTĐ hơn so với thuốc YHHĐ đơn thuần. Nghiên cứu sâu hơn về cơ chế tác dụng của BDHN, có thể tham

khảo các nghiên cứu về hoàng kỳ, vị thuốc chiếm lượng chủ yếu của bài thuốc BDHN. Yong Wu (2005) sau điều trị bằng Hoàng kỳ nhận thấy làm giảm lượng PTP1B trên cơ vân, nhưng không giảm trên gan. Như vậy Hoàng kỳ có tác dụng làm giảm sự đề kháng insulin trên cơ vân. Năm 2009, Aimin Xu thấy Hoàng kỳ làm tăng tiết Adiponectin, một cytokin tăng nhạy cảm insulin-tiết ra từ các tế bào mỡ, trên cả tế bào mỡ nuôi cấy 3T3-L1 và trên tế bào mỡ chuột. Tóm lại qua nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng chúng tôi nhận thấy bài thuốc BDHN có tác dụng hạ glucose máu trên ĐTĐ týp 2. Cơ chế tác dụng của BDHN theo con đường giảm đề kháng insulin ở các mô đích.

4.4. Tác dụng của BDHN trên rối loạn lipid máu do ĐTĐ týp 2

Điều trị BDHN 90 ngày trên chuột ĐTĐ lô BDHN 6g/kg có lipid máu giảm so với nhóm ĐTĐ là: cholesterol 1,00/1,69 mmol/L (giảm 40,82%), triglycerid 1,09/1,80 mmol/L; trong đó cholesterol hạ có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Nhóm BDHN 12g/kg có lipid máu so với nhóm ĐTĐ là: cholesterol 1,11/1,69 mmol/L (giảm 34,31%), triglycerid 0,65/1,80 mmol/L (giảm 63,88%); cả hai chỉ số đều hạ có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Về các thành phần của cholesterol thì nhóm BDHN 6g/kg còn hạ được LDL-C so với nhóm ĐTĐ có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$. Trên người, sau 30 ngày điều trị, lượng lipid máu của nhóm BDHN có cải thiện so với nhóm YHHĐ. Số bệnh nhân của nhóm điều trị bằng BDHN có mức cholesterol kiểm soát tốt tăng từ 5/30 bệnh nhân (16,7%) lên 9/30 bệnh nhân (30%); mức kiểm soát chấp nhận được giảm từ 13/30 bệnh nhân (43,3) xuống 9/30 bệnh nhân (30%); số bệnh nhân kiểm soát kém không thay đổi, so sánh với nhóm YHHĐ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tác dụng cải thiện về lipid máu còn thể hiện rõ hơn ở sự cải thiện thành phần của cholesterol. Sau điều trị, mức bình quân LDL-C giảm từ 3,41 mmol/L xuống 2,75 mmol/L, HDL-C tăng từ 0,95 mmol/L lên 1,27 mmol/L; sự thay đổi có ý nghĩa thống kê $p < 0,01$. Tạ Nhân Minh (1986) thấy bài thuốc BDHN có tác dụng hạ cholesterol máu và

chống xơ vữa động mạch, Giải Kiến Quốc (1993) trên mô hình nhũn não ở thỏ nhà, thấy BDHN giảm rõ mô nhũn não, giảm độ nhớt máu, giảm cholesterol máu. Ming-en Xu (2006) astragaloside IV (hoạt chất chính của vị thuốc hoàng kỳ) có tác dụng điều trị tốt hội chứng chuyển hoá, điều hoà các rối loạn lipid máu. Zang N (2011) nhận thấy astragaloside IV đã làm giảm mức độ triglycerid máu cũng như giảm mức độ đề kháng insulin trên chuột ăn giàu chất béo và fructose.

4.5. Tác dụng của BDHN trên gan

Lô chuột điều trị BDHN liều 6g/kg men gan AST, ALT thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô ĐTĐ. Lô chuột điều trị BDHN liều 12g/kg tăng men AST so với lô ĐTĐ với $p < 0,05$, men ALT tăng không có ý nghĩa thống kê. Lô điều trị metformin 150 mg/kg tăng men gan AST, ALT không có ý nghĩa thống kê so với lô ĐTĐ. Việc tăng men gan AST đơn lẻ ở liều BDHN 12g/kg nên cần được nghiên cứu thêm. Gần đây nhất Nguyễn Minh Hà (2010) đã báo cáo thử nghiệm độc tính của bài BDHN trên chuột thấy với liều 70g/kg cũng không ghi nhận độc tính gì. Hình ảnh vi thể cho thấy BDHN có tác dụng bảo vệ gan rõ rệt so với lô ĐTĐ và lô metformin. Trên lâm sàng, nhận thấy các bệnh nhân của nhóm điều trị BDHN có men AST, ALT không có thay đổi so với trước điều trị và so với nhóm chứng YHHD. Kết quả các chỉ số huyết học không thay đổi trên nhóm điều trị kết hợp BDHN.

4.6. Tác dụng của BDHN trên thận

Trên thực nghiệm lô BDHN 6g/kg và lô metformin giảm ure máu có ý nghĩa thống kê, lần lượt là 6,33/12,3 mmol/L, $p < 0,01$ và 6,39/12,3 mmol/L, $p < 0,05$. Creatinin ở tất cả các lô không có sự khác biệt. Protein niệu của lô ĐTĐ là 1260 mg/L, tăng gấp 33 lần so với nhóm chứng (1260/60 mg/L) $p < 0,05$, chứng tỏ chuột ĐTĐ ngày thứ 90 có tổn thương thận rõ rệt. Ở lô điều trị BDHN protein niệu giảm so với nhóm chứng ĐTĐ: BDHN 6g/kg là 320 mg/L, $p < 0,05$, BDHN 12g/kg là 180 mg/L, $p < 0,05$. Nhóm chuột điều trị metformin protein niệu là 460 mg/L

nhưng giảm chưa có ý nghĩa với nhóm chứng ĐTĐ. Như vậy nhóm chuột điều trị bằng BDHN có giảm protein niệu rõ rệt so với nhóm ĐTĐ, mức độ giảm protein niệu tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc. Trên người, protein niệu nhóm điều trị BDHN giảm rõ rệt sau nghiên cứu (từ 718 mg/L còn 200 mg/L). Mức độ giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với nhóm chứng, $p < 0,01$. Protein niệu của nhóm YHHĐ giảm nhẹ sau nghiên cứu (từ 768 mg/L còn 720 mg/L), tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Qua số liệu thử nghiệm trên lâm sàng cho thấy bài thuốc BDHN có tác dụng làm giảm protein niệu, nhưng chưa cải thiện về mức lọc cầu thận. Aimin Xu (2009) đã thấy Hoàng kỳ làm tăng tiết adiponectin. Shintaro Nakamaki (2011) có thực nghiệm cho thấy adiponectin làm giảm protein niệu trên chuột công ĐTĐ do STZ.

4.7. Tác dụng của BDHN theo YHCT

Tuy dấu hiệu âm hư là dấu hiệu chính của tiêu khát – ĐTĐ, nhưng không phải lúc nào cũng gặp ở bệnh nhân ĐTĐ. Hiện nay với sự chăm sóc sức khoẻ tốt hơn xưa kia rất nhiều, ĐTĐ được phát hiện và điều trị ngay từ khi chưa có các dấu hiệu lâm sàng của Tiêu khát.

Với bệnh cảnh bệnh ĐTĐ hiện nay chủ yếu là ĐTĐ týp 2, do hậu quả của lối sống dẫn đến hội chứng chuyển hoá với các biểu hiện béo phì, hay mệt mỏi thì liên quan nhiều đến tình trạng khí hư. Khí hư khiến công năng vận hoá giảm sút, thấp ú trệ sinh đàm. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy hiện nay triệu chứng cơ năng thường gặp nhất của bệnh nhân ĐTĐ lại là mệt mỏi, không có sức...là những dấu hiệu của khí hư. Như vậy trong Tiêu khát – ĐTĐ, thì ngoài âm hư thì khí hư có một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh.

Các biến chứng mạch máu của ĐTĐ như tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, bệnh lý bàn chân, bệnh thận ĐTĐ... có vai trò của huyết ú và điều trị cần phải hoạt huyết thông lạc. Như vậy vai trò quan trọng *khí hư* và *huyết ú* và dùng *thuốc bổ khí* và *hoạt huyết* trong điều trị biến chứng của Tiêu khát là bước tiến mới quan trọng của YHCT trong điều

trị biến chứng của bệnh ĐTĐ tít 2. Bài thuốc Bỏ dương hoàn ngũ với tính chất bổ khí và hoạt huyết vì thế rất phù hợp trong điều trị các chứng tiêu khát có biến chứng mạch máu.

KẾT LUẬN

1. Trên thực nghiệm, cao lỏng Bổ dưỡng hoàn ngũ có tác dụng giảm rối loạn dung nạp glucose, giảm lipid máu, giảm protein niệu trên chuột đái tháo đường týp 2 có biến chứng thận.

- Đã gây được đái tháo đường týp 2 trên chuột cống trắng bằng phương pháp kéo dài thời gian nuôi giàu chất béo 150 ngày và streptozocin liều 20 - 30 mg/kg. Đã bước đầu gây được biến chứng thận: có protein niệu cao và bước đầu biến đổi mô học thận.

- Cao lỏng Bổ dưỡng hoàn ngũ liều 6g/kg và 12g/kg không làm hạ glucose máu chuột thường

- Cao lỏng Bổ dưỡng hoàn ngũ liều 6g/kg và 12g/kg làm giảm rối loạn dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày so với nhóm chứng, $p < 0,01$.

- Cao lỏng Bổ dưỡng hoàn ngũ liều 6g/kg giảm 40%, liều 12g/kg giảm 53,95% glucose máu sau 6 giờ trên chuột ĐTD týp 2, $p < 0,05$ so với nhóm chứng

- Chuột ĐTD týp 2 điều trị 90 ngày với BDHN: liều 6g/kg giảm 16,44% glucose, 40,82% cholesterol; liều 12g/kg giảm 29,55% glucose, 34,31% cholesterol, 63,88% triglycerid so với nhóm chứng ĐTD, $p < 0,05$.

- Chuột ĐTD týp 2 điều trị 90 ngày với BDHN làm giảm protein niệu: liều 6g/kg giảm 74,60%, liều 12g/kg giảm 85,71% so với nhóm chứng ĐTD, $p < 0,05$.

2. Trên bệnh nhân ĐTD có biến chứng thận giai đoạn 2 và 3, bài thuốc Bổ dưỡng hoàn ngũ thang có tác dụng cải thiện các triệu chứng cơ năng, cải thiện tình trạng kiểm soát glucose máu, giảm LDL-C, tăng HDL-C, giảm protein niệu.

- Bài thuốc BDHN cải thiện rõ các triệu chứng cơ năng có ý nghĩa thống kê so với nhóm điều trị YHHĐ đơn thuần.

- Bài thuốc BDHN cải thiện tình trạng đường máu và lipid máu: mức độ kiểm soát tốt đường máu tăng được 13,3%, $p < 0,05$, mức độ kiểm soát kém giảm được 16,7%, $p < 0,05$. Lipid máu: giảm 19,54% LDL-C, $p < 0,01$. Tăng 33,68% HDL-C, $p < 0,05$.

- Tác dụng trên thận: bài thuốc BDHN đã làm giảm 72,14% protein niệu, $p < 0,01$, chưa làm thay đổi mức lọc cầu thận sau 30 ngày điều trị.

- Trên lâm sàng bài thuốc BDHN không làm thay đổi các chỉ số huyết áp, cân nặng cũng như các chỉ số huyết học và men gan của bệnh nhân.

ABBREVIATIONS

ADA	American Diabetes Association (Diabetes Association of the United States)
AGEs	Advance glycation end products
ALT	Alanine amino transferase
AST	Aspartate amino transferase
BDHN	Bu yang huan wu
BMI	Body mass index
Cho	Cholesterol
CRP	C-reactive protein
DAG	Diacylglycerol
D0	Day 0 of treatment
D30	Day 30 of treatment
ĐTĐ	Diabetes mellitus
EASD	European Association for the Study of Diabetes
IDF	International Diabetes Federation

IL-6	Interleukin 6
HDL-C	High density lipoprotein - cholesterol
LDL-C	Low density lipoprotein - cholesterol
MLCT	Glomerular filtration rate
STZ	Streptozocin
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
Try	Tryglycerid
YHCT	Traditional medicine
YHHD	Modern medicine
WHO	World Health Organization

Part A: INTRODUCTION DISSERTATION

1. BACKGROUND

Diabetes mellitus (diabetes) is a highly prevalent disease in endocrine diseases and is one of the top issues on the health of the world today. Renal complications seen in 27-50% of patients with diabetes and is a major cause of kidney failure in older adults. The mechanism causing complications from the disorder of glucose metabolism, lipid prolonged disorders, renin-angiotensin system activity, proliferation of free radicals, activation of inflammatory processes, increased blood pressure, capillary pressure changes glomerular ... alter endothelial function, glomerular filtration membrane damage. Treatment of renal complications of diabetes is still largely stable blood glucose, blood pressure stable and ACE inhibitors.

Use of traditional medicine in the treatment of renal complications of type 2 diabetes remains poorly studied. Bu yang huan wu (BDHN) nourishing the energy of body (Qi) and support the

circulation of blood, then many hospitals have been used in the treatment of vascular diseases such as cerebral vascular accident, myocardial ischemia, chronic heart failure. On experimental medicine, BDHN to lower blood glucose, lipid-lowering, anti-inflammatory ... should have much potential in the treatment of vascular complications of diabetes, including kidney complications.

We therefore conducted a study entitled "*Researches on the effects of Bu yang huan wu treat type 2 diabetes with renal complications in experimental and clinical* "

2. OBJECTIVES OF RESEARCHES

1. *To assess the effect of BDHN on white rats with type 2 diabetes with renal complications.*
2. *Comments effects of BDHN in patients with type 2 diabetes with renal complications.*

3. ACTUAL MEANING AND NEW CONTRIBUTIONS OF THE DISSERTATION

This researches on a disease that is now becoming the leading issues of health, treatment by modern medicine (YHHD) have many results but also many difficulties in treatment as well as some inadequacies of drug side effects and high costs of treatment. Thus the study of BDHN for the treatment of diabetes has high practical significance.

The researches has contributed improvements empirical model of type 2 diabetes in animals under prolonged aspect fed high-fat and reduced-dose STZ chemicals. And we also realize that the ability to initially cause renal complications in diabetic rats without using genetic methods.

Through experimental and clinical, BDHN tends to lower blood glucose, blood lipid and reduced proteinuria; become a promising new approach in support of treating renal complications of type 2 diabetes.

In the traditional medicine field, the effect of BDHN to treat diabetic complications contribute the change of theory about Tieu khat (name of diabete in a traditional medicine). In the past, the main causes of the disease are Yin failure, but now with the effect of BDHN, we think the role of Qi failure and blood stasis also need attention.

Structure of the Dissertation:

Apart from the background to the conclusion, the dissertation has 4 chapters:

Chapter 1. Overview: 33 pages

Chapter 2. Subjects and Methods research: 21 pages

Chapter 3. Result: 30 pages

Chapter 4. Discussion: 36 page

The dissertation has 41 tables, 9 charts, 23 pictures, 1 diagram and appendix, 131 references (48 Vietnamese, 70 English, 13 Chinese)

Part B: CONTENTS OF DISSERTATION

Chapter 1: OVERVIEW

1.1. Type 2 diabetes

1.1.1. Definition and classification

1.1.2. The chronic complications of type 2 diabetes:

Macrovascular complications: coronary artery disease, cerebrovascular, peripheral vascular.

Microvascular complications: complications of the eyes, kidneys, nerves

1.1.3. The pathogenesis of complications of type 2 diabetes:

Overweight, obesity causes metabolic disorders in adipocytes causes increased secretion of inflammatory factors such as IL-6, TNF α , CRP and adiponectin decreased protective factors leading to insulin resistance in tissue and atherosclerosis.

Increased blood glucose causes increased AGEs, increased sorbitol, increased DAG, increased fructose 6 phosphate alters endothelial function and proliferation of vascular growth factors that cause vascular complications.

1.1.4. Treatment of type 2 diabetes

1.2. Renal complications of type 2 diabetes

1.2.1. Pathophysiological mechanisms: inflammatory factors, growth factors, angiotensin II and hemodynamic changes hurt glomerular capillaries, fibrosis proliferative glomerulonephritis and interstitial about

1.2.2. Consequences of renal damage in patients with type 2 diabetes: appearance microalbuminuria, proteinuria age and declining glomerular filtration function.

1.2.3. Clinical diabetic nephropathy: ADA 2012 is divided into 5 stages according to renal injury and glomerular filtration rate.

1.2.4. Treatment of diabetic nephropathy: treatment primarily stable blood glucose, blood pressure stable. ACE inhibitors to reduce proteinuria.

1.3. Traditional notions about diabetes

1.3.1. Identification of diabetes in traditional medicine: the symptoms of diabetes equivalent the Tieu khat from traditional medicine.

1.3.2. The concept of Tieu khat in traditional medicine: Tieu khat from classical theory caused by damage Yin, they classification can be divided into three types: lung Yin failure, spleen Yin failure and kidney Yin failure. Currently, many authors suggest that the pathogenesis of Tieu khat are the combination of Yin failure, Qi failure and blood stasis.

1.3.3. Treatment of diabetes with traditional medicine: Current therapy is mainly used herbs which are nutrition yin.

1.4. The researches done about Bu yang huan wu

1.4.1. Components of Bu yang huan wu

1.4.2. The researches done about Bu yang huan wu:

Experimental research: *Astragalus membranaceus* decreases insulin resistance, dyslipidemia reduction, is an anti-inflammatory, reduces proteinuria. The remaining herbs (*Angelica sinensis*, *Ligusticum Wallichii*, *Paeonia lactiflora*, *Semen persicae*, *Flos Carthami*, *Pheretima asiatica*) have the effects anti-inflammatory, anti-clotting, and reducing blood lipids

Clinical research: BDHN are effective in the treatment of cerebral vascular accident, congestive heart failure, coronary artery disease, diabetes ...

1.4.3. The reason for choosing the *Bu yang huan wu*: the remedy have the effect on the nutrition Qi and promotion circulating blood, appropriate with research treatment Qi failure status and blood stasis in diabetes. Shows empirical remedies to lower blood glucose, blood lipid reduction, reduced proteinuria.

1.5. Model of type 2 diabetes in animals

1.5.1. Cause of type 2 diabetes in animals by diet and chemicals:

Use a high-fat diet lasts 4-8 weeks, then used chemicals to destroy a part number of pancreatic beta cells causing illness to insulin resistance and hyperglycemia, like type 2 diabetes in humans

1.5.2. Cause of type 2 diabetes in animals by genetic methods: causes of type 2 diabetes status by genetic selection or mutation

1.5.3. Renal complications of diabetes in animals: kidney complications of diabetes in rats is determined by hyperglycemia and the change of proteinuria and glomerular characteristic. The study kidney complications of diabetes mainly go towards by genetic selection methods.

Chapter 2: MATERIALS, SUBJECTS AND METHODS

2.1. Research Material: BDHN medicine, herbal according to pharmacopoeia standards Vietnam 4, patients drink 300 ml BDHN decoction per day, and BDHN decoction concentrate 6g / ml used in the experiment.

2.2. Research Subjects

2.2.1. Experimental part: white rats of Wistar strain with both sexes, 2 months old, weighing 180-200g, raising the temperature of the room, had free access to food and water.

2.2.2. Clinical part: 60 patients divide into control group of 30 patients and BDHN group with 30 patients

- Criteria for study entry: Patients with type 2 diabetes was diagnosed according to WHO criteria 1999, are treated aggressively to achieve treatment goals recommended by the Ministry of Health of Vietnam in 2011 and ADA 2012 to make reduce and slow the

progression of complications of type 2 diabetes, had renal complications of diabetes according to ADA 2012, volunteered for research.

- Criteria for exclusion from the study: Patients with acute complications of diabetes, pregnant women, nursing mothers, patients with renal-urinary diseases not caused by diabetes, disease affect blood HbA1c results, no treatment adherence.

2.3. Research Methodology

2.3.1. Experimental section:

- Making of type 2 diabetes for white rats: rats fed a high-fat diet with 40% calories from fat lasts 150 days, after that the STZ injection with appropriate dose to result diabetes. Rats with blood glucose > 11 mmol / L will be breeding stable in the 2 weeks prior had recognized diabetes status.

- Making renal complications in diabetic rats: rats after had diabetes status by continuing to feed high-fat diet for 90 days. Later tests proteinuria and glomerular histology.

- To evaluation the effect of the BDHN dose of 6g and 12 g / kg body weight over 5 experimental:

Experiment 1: Test glucose tolerance in rat a high-fat

Regular diet rats and high-fat diet is divided into four lots, each lot are 5 rats:

- Plot of male rats feed a normally foods.
- Plot of female rats a normally foods.
- Plot of male rats feed a high-fat foods.
- Plot of female rats feed a high-fat foods

All rats were provided oral glucose with dose 2g / kg body weight diluted in 1 ml physiological saline. Blood glucose testing at the time: oral glucose immediately (0 hours), after oral glucose half hour, 1 hour and 2 hours.

Experiment 2: Evaluation of the BDHN effect on normal rats.

Rats divided into 3 lots, each lot are 5 rats:

- Plot control: each rat drink 1 ml 0.9% NaCl,
- Plot BDHN 6g / kg: each rat drink oral liquid BDHN 6g / ml to maximize the amount of 6g BDHN / kg body weight (equivalent to the clinical dose in human with rats coefficient 7).

- Plot BDHN 12g / kg: each rat drink oral liquid BDHN 6g / ml to maximize the amount of 12g BDHN / kg body weight (equivalent to 2 times the clinical dose in human)

Blood glucose test immediately before taking medication (0 hours) and after taking 1/2 hour, 1 hour, 2 hours.

Experiment 3: Evaluation of BDHN impact on glucose tolerance test in rats with a high-fat 150 days diet.

High-fat diet rats not injected STZ divided into 4 plots, each plots are 5 rats. All were given:

- Plot control: each rat drink 1 ml 0.9% NaCl,
- Lot control + metformin: each rat drink metformin 150 mg / kg body weight diluted in 1 ml physiological saline.

- Plot BDHN 6g / kg: each rat drink liquid BDHN 6g / ml to maximize the amount of 6g BDHN / kg body weight

- Plot BDHN 12g / kg: each rat drink liquid BDHN 6g / ml to maximize the amount of BDHN 12g / kg of body weight

After 2 hours, all rats were drink glucose dose 2g / kg of body weight diluted in 1 ml physiological saline. Blood glucose testing at: 2 hours before oral glucose, oral glucose immediately before (0 hours), after oral glucose half hour, 1 hour and 2 hours

Experiment 4: Evaluation of BDHN on lowering blood glucose in diabetic rats.

Diabetic rats divided into 4 plots, each plots are 10 rats:

- Plot control: each rat drink 1 ml 0.9% NaCl,

- Lot control + metformin: each rat drink metformin 150 mg / kg body weight diluted in 1 ml physiological saline.

- Plot BDHN 6g / kg: each rat drink liquid BDHN 6g / ml to maximize the amount of 6g BDHN / kg body weight

- Plot BDHN 12g / kg: each drink liquid BDHN 6g / ml to maximize the amount of BDHN 12g / kg of body weight.

Blood glucose test just before drinking BDHN (0 hours) and after taking 2 hours, 4 hours, 6 hours.

Experiment 5: Evaluation of long-term effects of BDHN.

Diabetic rats were divided into five plots, each plot are 8 rat, continue to feed for 90 days with different diets

- Plot control: normal rats, continue eating normally food.

- Plot diabetes: diabetic rats, continue eating high - fat food.

- Plot diabetes + metformin: diabetic rats, continue eating high - fat food which mix metformin 150 mg / kg body rat

- Plot diabetes + BDHN 6g / kg: diabetic rats, diabetic rats, continue eating high - fat food which blend BDHN decoction that reaches 6g BDHN/1 kg body rat.

- Plot diabetes + BDHN 12g / kg: diabetic rats, diabetic rats, continue eating high - fat food which blend BDHN decoction that reaches 12g BDHN/1 kg body rat

After 90 days, these rats were collected blood and urine for test: glucose, cholesterol, triglycerides, urea, creatinine, AST, ALT, proteinuria, and were destroyed to take liver, renal for pathology.

2.3.2. Clinical Section:

- 60 patients divided into 2 groups; YHHD group of 30 patients received active modern treatment as recommended by the Ministry of Health, 2011; BDHN group included 30 patients who were treated with the same group YHHD and incorporates BDHN one dose per day. Treatment last 30 days.

- The monitoring indicators: functional symptoms, blood pressure, BMI, blood glucose, blood lipids, AST, ALT, urea, blood creatinine, glomerular filtration rate, proteinuria.

The treatment regimen for type 2 diabetes:

* Diet, physical exercise: Healthy eating, carbohydrate restriction; increasing vegetables, nuts peel intact, split meals several times a day, eat on time, do not skip meals. Regular exercise, moderate strength, consistent with the level of blood glucose. Walk at least 30 minutes / day, 150 minutes / week.

* Treatment of hypoglycaemia: Quickly put on the best blood glucose, hemoglobin A1c be from 6.5 to 7% in 3 months, no applied treatments by step that used the combination soon. Specifically:

- If above 9% HbA1c, fasting blood glucose above 13 mmol / l use two medications coordination to lower blood glucose.

- If above 9% HbA1c, fasting blood glucose above 15 mmol / l insulin to be administered immediately

- Selecting the oral hypoglycaemia, decreased the dose or changing medication doses when appropriate MLCT reduction:

+ Sulphonylurea group

- Glipizide from 2.5 mg to 20.0 mg / day.

- Gliclazide from 40-320 mg / day

- Glimpiride from 1.0 to 6.0 mg / day - individual to 8.0 mg / day.

- Glibenclamide from 1.25 to 15.0 mg / day.

+ Metformin (Dimethylbiguanide): A starting dose of 500mg or 850mg (one tablets / day). The maximum dose of 2500 mg a day, effective dose of about 1500 mg to 2000 mg / day, and doses up to 2500 mg / day.

+ Inhibition of Alpha - glucosidase: acarbose, dose may be increased from 25mg to 50mg or 100mg / every meal.

+ Thiazolidinediones (glitazones): Drugs Pioglitazone is available. Dosage: 15 to 45 mg / day. Contraindications This group is for people with symptoms or signs of heart failure, liver damage, kidney. Many

experts also recommend that countries should not cooperate with insulin glitazone class of drugs.

+ Group Gliptin: DPP-4 inhibitors, the dose:

- Sitagliptin 100 mg / day

- Vildagliptin dose of 2x50 mg / day.

- Saxagliptin dose of 2.5 to 5 mg / day.

+ Insulin: Used in this study was 30/70 insulin Mixtard, NHP. Starting dose of 0.1 units / kg weight, before bedtime. Increase insulin dose depending on blood glucose levels, using Mixtard two times per day. Adjusting insulin doses after 3-4 days.

- Antihypertension treatment: Can be used one or more drugs to achieve blood pressure target BP <130/80 mmHg. The drug of choice:

+ Group ACE inhibitors: enalapril doses of 5-20 mg / day, perindopril dose of 5-10 mg / day

+ Group inhibit angiotensin receptor 2: losartan doses of 50-100 mg / day

+ Group calcium channel blockers: amlodipine 5-10 mg / day

+ Group inhibition of sympathetic beta: atenolol 25-50 mg / day

- ACE inhibitors: Used on all patients, including patients with normal blood pressure. Is the first choice of drug enalapril 10 mg, if heart failure symptoms more, replaced with lisinopril (Zestril) 10 mg

- Lipid-lowering therapy: fenofibrate dose of 200-300 mg / day

2.4. Research Ethics: Council has adopted ethics in biomedical research by research institutions.

2.5. Data processing: the study's data is analyzed by the method biostatistics, using SPSS 15.0 software.

Chapter 3: RESEARCH RESULTS

3.1. Experimental section:

3.1.2. Glucose tolerance test on normal rats and high-fat feed rats

Table 3.3: Test glucose tolerance (mmol / L) in normal rats and high-fat feed rats.

Plot n = 5	0 hour ($\bar{X} \pm SD$)	½ hour ($\bar{X} \pm SD$)	1 hour ($\bar{X} \pm SD$)	2 hour ($\bar{X} \pm SD$)	P
Normal	5,14 ± 0,18	8,27 ± 0,60	5,03 ± 0,93	5,63 ± 0,77	>0,05

male					
High fat male	6,62 ± 0,86	10,92 ± 4,02	14,70 ± 4,23	10,28 ± 3,18	<0,05
Normal female	5,42 ± 0,26	6,44 ± 0,30	5,68 ± 0,18	4,86 ± 0,20	>0,05
High fat female	6,44 ± 0,30	9,85 ± 1,89*	9,90 ± 2,16*	6,9 ± 0,70	*<0,05

Comment: Rats that feed high fat 150 day are impaired blood glucose tolerance, and male rats have severe disorder than female rats.

3.1.3. STZ dose causes diabetes in a high-fat feed rats.

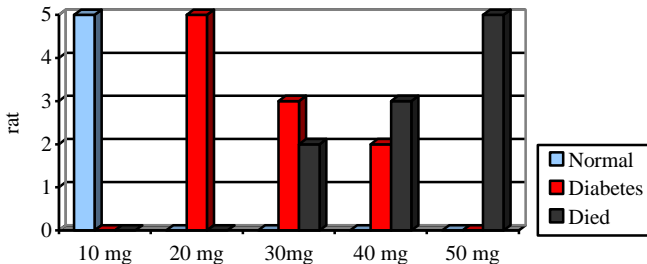


Chart 3.2: The dose of STZ causes diabetes in male rat (n = 5 per lot)

Comment: Dose STZ that caused diabetes in male high-fat feed rats 150 days are 20 mg / kg body weight.

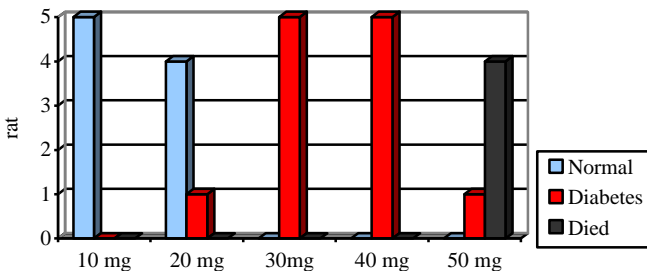


Chart 3.3: The dose of STZ causes diabetes in female rat (n = 5 per lot)

Comment: Dose STZ that caused diabetes in female high-fat feed rats 150 days are 30 mg / kg body weight.

3.1.4. Evaluation of the BDHN's effects on blood glucose normal rats.

Table 3.4: The effect lowering blood glucose (mmol / l) of BDHN on normal rats.

Plot n = 5	0 hour ($\bar{X} \pm SD$)	1/2 hour ($\bar{X} \pm SD$)	1 hour ($\bar{X} \pm SD$)	2 hour ($\bar{X} \pm SD$)	P
Control	5,16 ± 0,15	4,90 ± 0,25	5,07 ± 0,5	4,80 ± 0,31	> 0,05
BDHN 6g/kg	5,03 ± 0,20	5,18 ± 0,32	5,16 ± 0,50	5,02 ± 0,25	> 0,05
BDHN 12g/kg	5,14 ± 0,18	6,13 ± 1,30	5,50 ± 0,60	5,30 ± 0,42	> 0,05

Comment: In normal rats, BDHN's clinical dose (6 g / kg, the conversion of 7) and dose 2 times the clinical dose had no effect hypoglycaemia.

3.1.5. Assessing the impact of BDHN on glucose tolerance test in a 150 days high-fat feed rats.

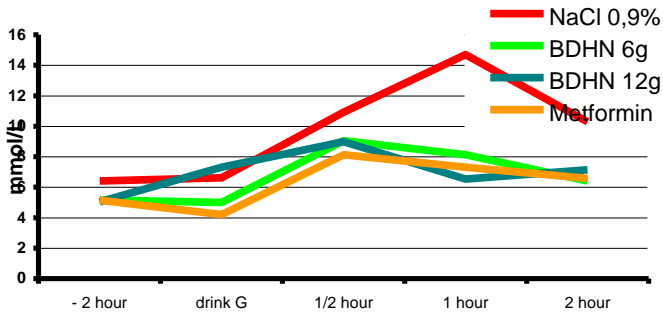


Chart 3.4: Effect of BDHN on glucose tolerance test in a high-fat feed rats.

Comment: In a high-fat rats, BDHN dose 6g / kg and 12 g / kg had effect to ameliorate glucose intolerance equivalent to metformin dose 150 mg / kg.

3.1.6. The effects of BDHN on blood glucose of diabetic rat

Table 3.5: Effects hypoglycaemia of BDHN in diabetic rats

Plot n = 5		0 hour ($\bar{X} \pm SD$)	2 hour ($\bar{X} \pm SD$)	4 hour ($\bar{X} \pm SD$)	6 hour ($\bar{X} \pm SD$)	P
NaCl 0,9% 1 ml	(mmol/L)	22,87 ± 5,12	20,92 ± 5,07	21,22 ± 6,66	19,56 ± 3,15	> 0,05
	(%)	0%	- 8,52%	- 7,21%	-14,47%	
BDHN 6g/kg	(mmol/L)	17,4 ± 2,15	14,81 ± 3,85	14,01 ± 2,30*	10,5 ± 4,02*	* < 0,05
	(%)	0%	- 14,9 %	- 19,5 %	- 40%	
BDHN	(mmol/L)	18,37 ±	15,27 ±	13,47 ±	8,46 ±	

12g/kg		6,20	2,24	6,21*	3,68**	* < 0,05
	(%)	0%	-16,9%	-26,7%	-53,95%	** < 0,01
Metformin	(mmol/L)	21,06 ±	9,86 ±	9,88 ±	10,12 ±	
150 mg/kg		3,18	8,80	8,98	9,05	< 0,05
	(%)	0%	-53,2%	-53,1%	-51,95%	

Comment: The BDHN's lowering blood glucose slower than metformin, the dose BDHN 12g / kg equivalent effect of metformin.

3.1.7. BDHN's effect after 90 days of use on diabetic rats

Table 3.6: Effects on body weight and blood glucose BDHN after 90 days of use on diabetic rats ($\bar{X} \pm SD$)

Plot n = 8	C/nặng (g)	Glucose (mmol/L)
Control	316 ± 57	6,41 ± 2,09
Diabetes	184 ± 42 *	22,26 ± 3,39*
BDHN 6g/kg	275 ± 99	18,6 ± 2,02**
BDHN 12g/kg	279 ± 71**	15,68 ± 5,78**
Metformin 150mg/kg	303 ± 99**	16,88 ± 6,41
p (Control-Diabetes)	*: < 0,05	*: < 0,05
p (Diabetes-Treated)	** : < 0,05	** : < 0,05

Comment: Rats treated with BDHN less weight loss than lots of control. BDHN decreased blood glucose diabetic rats with statistical significance ($p < 0,05$) compared to control plot.

Table 3.7: The effect of lipid-lowering BDHN after 90 days of use on diabetic rats ($\bar{X} \pm SD$)

Plot n = 8	Cho (mmol/L)	Try (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Control	0,57 ± 0,25	0,38 ± 0,17	0,25 ± 0,14	0,20 ± 0,14
Diabetes	1,69 ± 0,53*	1,80 ± 0,89*	0,55 ± 0,11 *	0,32 ± 0,07
BDHN 6g/kg	1,00 ± 0,17**	1,09 ± 0,32	0,31 ± 0,04**	0,23 ± 0,09
BDHN 12g/kg	1,11 ± 0,16**	0,65 ± 0,48**	0,41 ± 0,15	0,40 ± 0,18
Metformin 150mg/kg	1,23 ± 0,12	0,63 ± 0,27**	0,50 ± 0,18	0,43 ± 0,16
p (Control-	*: < 0,05	*: < 0,05	*: < 0,05	> 0,05

Diabetes) p (Diabetes-Treated)	**.: < 0,05	**.: <0,05	**.: < 0,01	> 0,05
-----------------------------------	-------------	------------	-------------	--------

Comment: BDHN reduce blood cholesterol and blood tryglycerid with statistical significance (p <0.05)

Table 3.8: Effects of BDHN on blood AST, ALT after 90 days of use on diabetic rats

Plot n = 8	AST (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)	ALT (UI/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Control	182 ± 48	85 ± 35
Diabetes	214 ± 108	122 ± 56
BDHN 6g/kg	271 ± 172	107 ± 40
BDHN 12g/kg	432 ± 158*	209 ± 92
Metformin 150mg/kg	416 ± 288	133 ± 74
p (Control-Diabetes)	> 0,05	> 0,05
p (Diabetes-Treated)	*.: < 0,05	> 0,05

Comment: BDHN dose of 12g / kg increased liver enzymes AST with statistical significance (p <0.05)

Table 3.9: Effects of BDHN on urea, serum creatinine after 90 days of use on diabetic rats

Plot n = 8	Ure (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{X} \pm SD$)
Control	4,14 \pm 0,42	80,96 \pm 13,38
Diabetes	12,3 \pm 4,05 *	115,58 \pm 58,56
BDHN 6g/kg	6,33 \pm 1.39 **	93,6 \pm 4,05
BDHN 12g/kg	9,91 \pm 4,41	92,4 \pm 3,84
Metformin 150mg/kg	6,39 \pm 3.17**	92,0 \pm 8,47
p (Control-Diabetes)	*: < 0,05	> 0,05
p (Diabetes-Treated)	** : < 0,05	> 0,05

Comment: BDHN decreased blood urea with statistical significance ($p < 0.05$), but blood creatinine did not decrease.

Table 3.10: Effect of BDHN on urinary glucose and proteinuria after 90 days of use on diabetic rats ($\bar{X} \pm SD$)

Plot n = 8	Urinary glucose (mmol/L)	Proteinuria (mg/L)
Control	0	60 \pm 13
Diabetes	40,8 \pm 13,1	1260 \pm 111*
BDHN 6g/kg	38,8 \pm 14,7	320 \pm 40**
BDHN 12g/kg	22,2 \pm 18	180 \pm 16**
Metformin 150mg/kg	38,6 \pm 24,5	460 \pm 66
p (Control-Diabetes)	-	*: < 0,05
p (Diabetes-Treated)	> 0,05	** : < 0,05

Comment: The BDHN's effect reduces proteinuria with statistical significance ($p < 0.05$)

3.2. Clinical Section:

3.2.1. Characteristics of study patients

Table 3:15: The status control blood glucose before treatment

Status	n ,(%)		p
	YHHĐ	BDHN	
Good control	5 (16,7)	6 (20,0)	> 0,05
Acceptable	5 (16,7)	7 (23,3)	> 0,05
Poor control	20 (66,7)	17(56,7)	> 0,05
	30 (100)	30 (100)	

Comments: Before treatment, the majority of patients with poor glycemic control status.

Table 3:16: The status of renal complications before treatment

Stage renal complications (MLCT)	YHHĐ n (%)	BDHN n (%)	p
Stage 1 (≥ 90 ml/ph)	2 (6,7%)	1 (3%)	> 0,05
Stage 2 (60 – 89 ml/ph)	14 (46,67%)	15 (50%)	> 0,05
Stage 3 (30 – 59 ml/ph)	14 (46,67%)	14 (46,67%)	> 0,05
Stage 4 (15 – 29 ml/ph)	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
Stage 5 (< 15 ml/ph)	0 (0%)	0 (0%)	> 0,05
	30 (100%)	30 (100%)	

Comments: Complications of kidney patients studied mainly in stage 2 and 3.

3.2.2. Results of treatment

3.2.2.2. The BMI index and blood pressure before and after treatment

Table 3:18: The blood pressure and BMI before after treatment

Index		D0 ($\bar{X} \pm SD$)		D30 ($\bar{X} \pm SD$)		p
		YHHĐ (n=30)	BDHN (n=30)	YHHĐ (n=30)	BDHN (n=30)	
Blood pressure (mmHg)	Systolic	134,8 \pm 25,6	130,7 \pm 15,6	128,3 \pm 12,8	126 \pm 12,5	> 0,05
	Diastolic	78,5 \pm 7,2	88,3 \pm 8,2	79,8 \pm 6,2	81,0 \pm 6,1	> 0,05
BMI (kg/m ²)		22,79 \pm 2,16	22,66 \pm 2,85	22,69 \pm 2,38	22,66 \pm 2,85	> 0,05

Comment: The blood pressure and the BMI maintain during treatment and the difference between the two groups YHHĐ and BDHN had no statistical significance.

3.2.2.3. The change of haematological index before and after treatment

Table 3:19: The change of haematological index before and after treatment

Index	D0 ($\bar{X} \pm SD$)		D30 ($\bar{X} \pm SD$)		p (D0- D30)
	YHHĐ	BDHN	YHHĐ	BDHN	
Erythrocyte ($10^{12}/L$)	4,21 ± 0,43	4,38 ± 0,36	4,49 ± 0,50	4,60 ± 0,56	> 0,05
Hemoglobin (g/dL)	12,08 ± 1,75	12,28 ± 1,52	12,16 ± 1,49	12,48 ± 1,70	> 0,05
Hematocrit (%)	40,06 ± 4,52	41,30 ± 4,67	41,34 ± 3,74	42,06 ± 5,50	> 0,05
Leukocyte ($10^9/L$)	6,71 ± 1,22	6,01 ± 1,60	6,78 ± 1,22	7,41 ± 1,50	> 0,05
Platelets ($10^9/L$)	120 ± 38	110 ± 40	128 ± 26	125 ± 57	> 0,05

Comment: The haematological parameters did not change compared with pre-treatment

3.2.2.4. The change of blood glucose before and after treatment

Table 3:21: The change of blood glucose status before and after treatment

Status	D0 (n,%)		p (1,2)	D30 (n,%)		P (3,4)
	YHHĐ (1)	BDHN (2)		YHHĐ (3)	BDHN (4)	
Good control	5 (16,7)	6 (20,0)	>0,05	4 (13,3)	10 (33,3)	<0,05
Acceptable	5 (16,7)	7 (23,3)	>0,05	7 (23,3)	8 (26,7)	>0,05
Poor control	20 (66,7)	17 (56,7)	>0,05	19 (63,3)	12 (40,0)	<0,05
	30 (100)	30 (100)		30 (100)	30 (100)	

Comments: After treatment, the good control by BDHN group increased from 20% to 33.3%, changing with statistical significance ($p < 0.05$).

3.2.2.5. *The change of blood lipid parameters before and after treatment*

Table 3:22: *Blood lipids (mmol / L) of the patients before and after treatment*

Group n=30	D0 ($\bar{X} \pm SD$)				D30 ($\bar{X} \pm SD$)				p (D0-D30)
	Cho	Try	HDL	LDL	Cho	Try	HDL	LDL	
YHHH	5,28 ± 1,15	2,85 ± 1,90	0,86 ± 0,22	3,27 ± 0,99	5,15 ± 0,79	2,71 ± 1,34	0,98 ± 0,28	2,96 ± 0,82	>0,05
BDHN	5,13 ± 0,89	2,25 ± 1,42	0,95 ± 0,21	3,41 ± 1,06	5,00 ± 0,84	2,45 ± 1,31	1,27 ± 0,27**	2,75 ± 0,87*	* < 0,05 ** < 0,01
p(YHHH- BDHN)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	

Comment: After treatment, the BDHN group reduce LDL-C and increased HDL-C with statistical significance (p < 0.05).

3.2.2.6. *The change in the index liver enzymes before and after treatment*

Table 3:27: *Liver enzymes (IU / L) of the patients before and after treatment*

Group n =30	D0 ($\bar{X} \pm SD$)		D30 ($\bar{X} \pm SD$)		P (D0 -D30)
	AST	ALT	AST	ALT	
YHHH	41,20 ±24,52	31,76 ± 19,76	47,06 ± 14,97	31,63 ± 18,41	> 0,05
BDHN	35,96 ±15,29	30,10 ± 12,71	42,83 ± 19,53	31,20 ± 15,77	> 0,05
p (YHHH-BDHN)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Comment: AST, ALT of BDHN group did not change compared to before treatment and compared with YHHH group.

3.2.2.7. *The change of kidney function status before and after treatment*

Table 3:29: *Average glomerular filtration rate (ml / min) of patients before and after treatment*

Group (n=30)	D0 ($\bar{X} \pm SD$)	D30 ($\bar{X} \pm SD$)	P (D0 -D30)
YHHH	60,30 ± 19,48	61,00 ± 15,93	> 0,05
BDHN	62,30 ± 20,23	62,83 ± 13,98	> 0,05
p (YHHH - BDHN)	> 0,05	> 0,05	

Comment: Glomerular filtration rate did not change after 30 days of treatment in both groups.

Table 3:31: Proteinuria of the patients before and after treatment

Group (n=30)	D0 ($\bar{X} \pm SD$)	D30 ($\bar{X} \pm SD$)	p (D0 - D30)
YHHĐ (mg/L)	768 ± 102	720 ± 102	> 0,05
BDHN (mg/L)	718 ± 94	200 ± 34	< 0,01
p (YHHĐ – BDHN)	> 0,05	<0,01	

Comments: Patients in BDHN group reduced proteinuria compared with pre-treatment and compared with a YHHĐ group with statistical significance (p <0.01).

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Experimental model of type 2 diabetes

- *Choose the model*: In condition of Vietnam, we used the method causes diabetic rats by prolonged high-fat diet to induce turmoil glucose tolerance then use streptozocin that destroyed a part of pancreatic beta cells. Diabetes will be generate in rats, equivalent to type 2 diabetes in humans.

- *Some improvements in vivo models of type 2 diabetes causes rats by high-fat diet and streptozocin*: Prolonged fed rats a high-fat food to 150 days in order to better observe disorders metabolism and detection dose STZ mouse suitable for metabolic disorders. Through experiments we found that male rats more sensitive to STZ female rats, causing dose STZ diabetic male rats at 20 mg / kg for female rats and 30 mg / kg. Tran Thi Chi Mai (2007) breeding rats with fatty foods for 4 weeks, then injected intraperitoneally a single dose of STZ 50 mg / kg, which caused model of type 2 diabetes have high blood glucose and metabolic disorders lipid.

- *Model renal complications of type 2 diabetes*: In Vietnam, there are few author refer to this issue. We're trying to build a rat model of diabetic renal complications in high-fat diet lasts 150 days combined with STZ; after the condition causing high blood glucose > 11 mmol / L stable diabetic rats, its continued to raise with high-fat diet for 90 days. Last round of study, we found that diabetic rats lose weight by 41.7% compared to plot control, high blood glucose, averaging 22.26 mmol / L, proteinuria is very high, averaging 1260 mg / L, more than 36 times control (1260/60 mg / L). In this rat, renal histological changes such as dilated glomeruli and tubules, thick membrane of Bowman's capsule,

proliferate mesangial between glomerular capillary space. However, the kidneys have not seen seriously injured as nodes degenerative glomerular, arteriolar hyaline or proliferative status about interstitial fibrosis. Thus we conclude initially caused renal complications of type 2 diabetes in rats experimentally.

4.2. Characteristics of study patients

Most patients of our study aged 50 or older, the group 60-69 years old is the highest, accounting for 40% in the YHHĐ group, 56% in the treatment BDHN group; group 60-79 accounted for the majority (80% YHHĐ, 84% BDHN). Status of poor blood glucose control with 20/30 YHHĐ group (66.7%) patients, with 17/30 BDHN group (56.7%). Condition of diabetic renal complications before therapy are: most patients were diabetic kidney disease stages 2 (urinary albumin, MLCT 60-89 ml / min) and stages 3 (with albuminuria, MLCT 30-59 ml / min). YHHĐ group had 14/30 patients with stage 2 renal complications, 14/30 patients with stage 3. BDHN group had 15/30 patients with stage 2 renal complications, 14/30 patients with stage 3. Both groups without renal complications stage 4 or 5.

The haematological indices of the two groups before treatment were normal and after treatment had no change significant statistics; this reflects the safety of all drugs.

Blood pressure before the two groups were similar, the YHHĐ group 134.8 / 78.5 mmHg, BDHN group 130.7 / 88.3. After 30 days of treatment, the blood pressure of both groups fell to good control; (YHHĐ 128.3 / 79.8 mmHg, 126/81 mmHg BDHN), in which systolic blood pressure of the control group had a statistically significant reduction, $p < 0.05$. Reduction between the two groups did not differ.

BMI of the study patients were good control (from 18.5 to 22.9) and did not differ between the two groups. After 30 days of treatment, BMI did not change.

4.3. The effect of BDHN on blood glucose.

BDHN had no effect hypoglycaemia on normal rats. On a 150 days high-fat feed rats, through the oral glucose tolerance test to see BDHN effects ameliorate insulin resistance. On a diabetic rats, BDHN have blood glucose lowering effects both short and long term. In the experiment lasted 90 days, diabetic rats fed with continued high-fat diet. Plot BDHN 6g / kg lowered glucose to 18.61 mmol / L, plot BDHN 12g / kg also lowered 15.68 mmol / L compared with plot diabetes is 22.26 mmol / L, $p < 0.05$. So over 4 trials, we found that BDHN have no effect hypoglycaemia in

normal rats, but only to lower blood glucose in type 2 diabetic rats. Lowered blood glucose ability of the BDHN nearly equivalent of metformin in normal doses, but BDHN effects delayed than metformin. In clinical trial, over the 30 days BDHN treatment, blood glucose control status improved compared to pre-treatment: a good control status increase from 6/30 patients (20%) to 10/30 patients (33.3%), poor control status decreased from 17/30 patients (56.7%) to 12/30 patients (40%). Differences of blood glucose control status between BDHN groups and YHHD group were statistical significance. Such, the BDHN coordinate with YHHD improved blood glucose control status in diabetic patients than alone YHHD. Further studies on the mechanism of action of BDHN, can refer to the study of *Astragalus*, the principal amount of the BDHN. Wu Yong (2005) after treatment with *Astragalus* reduces the amount of PTP1B found on skeletal muscle, but not in the liver decreased. *Astragalus* such work to reduce insulin resistance in skeletal muscle. In 2009, Aimin Xu see *Astragalus* increase secretion of adiponectin, an insulin-sensitizers cytokines secreted by an adipocytes, in both cultured adipocytes 3T3-L1 and adipocytes and in mice. In conclusion through experimental and clinical research, we found that BDHN have blood glucose lowering effect in type 2 diabetes. Mechanism of action of BDHN may be in the way reduces insulin resistance on target tissues.

4.4. Effects of BDHN on dyslipidemia of type 2 diabetes.

Treatment of BDHN on diabetic rats for 90 days, blood lipid of plot BDHN 6g / kg is reduced compared to the diabetic group: cholesterol 1.00 / 1.69 mmol / L (down 40.82%), triglycerides 1.09 / 1.80 mmol / L; that cholesterol lowering with statistical significance $p < 0.05$. Group BDHN 12g / kg compared with diabetic group were: cholesterol 1.11 / 1.69 mmol / L (down 34.31%), triglycerides 0.65 / 1.80 mmol / L (down 63.88%); both indices are lower with statistical significance $p < 0.05$. Regarding the composition of cholesterol, the group BDHN 6g / kg also lowered the LDL-C compared with diabetic group, that had a statistically significant $p < 0.05$. In the clinical research, following 30 days of treatment, blood lipid levels of BDHN group had improved compared with YHHD. The number of patients treated by BDHN had cholesterol levels good control increased from 5/30 patients (16.7%) to 9/30 patients (30%); acceptable level decreased from 13/30 patients (43.3) to 9/30 patients (30%); patients with poor control did not change, the different compared with YHHD group was statistically

significant. Effects on improved blood lipids also further demonstrate the improvement in the composition of cholesterol. After treatment, the average LDL-C decreased from 3.41 mmol / L to 2.75 mmol / L, HDL-C increased from 0.95 mmol / L to 1.27 mmol / L; change with statistical significance $p < 0.01$. Ta Nhan Minh (1986) found BDHN remedies to lower blood cholesterol and prevent atherosclerosis, Giai Kien Quoc (1993) in the house rabbit model of ischemic stroke, they saw clearly reduced tissue ischemic stroke by BDHN, reduce blood viscosity, reduce blood cholesterol. Xu Ming-en (2006) astragaloside IV (the main active ingredient of *Astragalus*) had good effects on metabolic syndrome and regulation of lipid disorders. Zhang N (2011) found that astragaloside IV decreased blood triglyceride levels and reduce insulin resistance in rats fed a high-fat and fructose.

4.5. Effects of BDHN on hepatic

Liver enzymes AST, ALT of plot BDHN treated rats dose 6g/kg, has not changed compared with diabetic plot. Lot BDHN treated rats dose 12g / kg increased AST compared with diabetic plot with $p < 0.05$, ALT increased but without statistical significance. Liver enzymes AST, ALT of plot treated metformin 150 mg / kg increased has no statistical significance compared with lots diabetes. The singly increase of AST in dose BDHN 12g / kg should be studied further. Most recently, Nguyen Minh Ha (2010) reported toxicity tests on rats found that BDHN at dose 70g/kg did not recognize what toxicity. Microscopic images showed BDHN have a protective liver effect compared with lots diabetes and lots metformin. Clinically, patients found the treatment group had BDHN AST, ALT has not changed compared to before treatment and compared with the control group YHHD. Results of haematological parameters did not change in the combined treatment group BDHN.

4.6. The effect of BDHN on renal

In the experimental research, on plot BDHN 6g / kg and plot metformin, BDHN reduces blood urea compared with diabetic plot, respectively, 6.33 / 12.3 mmol / L, $p < 0.01$ and 6.39 / 12.3 mmol / L, $p < 0.05$. Creatinine in all plots without a difference. Proteinuria of diabetic plot is 1260 mg / L, increased 33 times compared with the normal rats group (1260/60 mg / L) $p < 0.05$. It is indicating that 90 days diabetic rats were significantly nephropathy. In BDHN plots, proteinuria reduced compared with controls diabetes: BDHN 6 g / kg is 320 mg / L, $p < 0.05$,

BDHN 12g / kg to 180 mg / L, $p < 0.05$. Rats treated by metformin proteinuria was 460 mg / L, but did not reduce compare with the control group diabetes. Such rats treated with BDHN have markedly reduced proteinuria compared with diabetes, proteinuria reduction proportional to the drug concentration. On humans, proteinuria of BDHN treatment group decreased significantly after the study (from 718 mg / L to 200 mg / L). The level of reduction was significantly compared with before treatment and compared with the control group, $p < 0.01$. Proteinuria of YHHD group fell slightly after study (from 768 mg / L was 720 mg / L), but not statistical significance. The data on clinical trials showed that BDHN effective remedy reduces proteinuria, but not yet improvement in glomerular filtration rate. Aimin Xu (2009), *Astragalus* saw increases adiponectin secretion. Shintaro Nakamaki (2011) have empirically show that adiponectin reduces proteinuria in diabetic rats by STZ.

4.7. Explanation of BDHN effects under the traditional medicine theory.

According to the traditional medicine theory, Yin failure are the main signs of Tieu khat (the name of diabetes in traditional medicine). But nowadays, we did not always see its in a people with diabetes, because with health care are better so much than ancient, diabetes is detected early and treated without clinical signs of Yin failure.

With the current diabetes mainly is type 2 diabetes, as a result of lifestyle leads to metabolic syndrome that manifestations with obesity or fatigue, all of them related to the Qi failure status. Qi failure reduce digestibility of digestive organs, accumulate water and cause stasis phlegm. Many studies have shown that current functional symptoms of the most diabetic patients are tired, no strength ... that are the signs of Qi failure. Thus, we think that in the pathogenesis of Tieu khat - diabetes, beside the Yin failure, has also a significant role of Qi failure.

The vascular complications of diabetes, such as cerebral vascular accident, myocardial infarction, foot ulcer, diabetic kidney disease ... have the role of blood stasis and should be treated to promote circulation of blood through in meridiens. From important role of Qi failure and blood stasis in the Tieu khat to apply in the treatment of Tieu khat by tonify Qi and promoting circulation blood is an important step forward in the treatment of complications of type 2 diabetes by the traditional medicine. So Bu yang huan wu with tonify Qi and promoting circulation blood properties is a good choice for the treatment of diabetic vascular complications.

CONCLUSION

1. In the experimental research, Bu yang huan wu decoction have positive effects reduced glucose intolerance, lipid reduction, reduction of proteinuria in type 2 diabetic rats with renal complications.

- Has caused type 2 diabetes in the white rat by means of prolonged high-fat feed 150 days and streptozocin dose of 20-30 mg / kg. Initially caused renal complications: high proteinuria and initial renal histological changes.

- Bu yang huan wu decoction dose 6g / kg and 12 g / kg did not lower blood glucose in normal rats.

- Bu yang huan wu decoction dose 6g / kg and 12 g / kg reduces glucose intolerance in 150 days high-fat feed rats compared with the control group.

- Bu yang huan wu decoction dose 6g / kg after 6h in use decreased 40%, dose 12g / kg decreased 53.95% of blood glucose in type 2 diabetic rats, compared with control group.

- Rats with type 2 diabetes treated for 90 days with BDHN: 6g dose / kg glucose decreased 16.44%, 40.82% cholesterol; dose of 12 g / kg decreased 29.55% glucose, 34.31% cholesterol, triglyceride 63.88% compared to the diabetic control group.

- Rats with type 2 diabetes treated for 90 days with BDHN reduce urinary protein: 6g dose / kg decreased 74.60%, dose of 12g / kg decreased 85.71% compared to the diabetic control group.

2. In/ patients with renal complications of diabetes at stages 2 and 3, Bu yang huan wu decoction work to improve functional symptoms, improved blood glucose control status, reduce LDL-C, increases HDL C, reduced proteinuria.

- BDHN improved the functional symptoms had statistically significant compared with the treatment YHHD group alone.

- BDHN ameliorate blood glucose status and blood lipids status: the good control status of blood glucose is increased 13.3%, poor control of blood glucose is reduced 16.7%. In the hyperlipidemia status: LDL-C decreased 19.54%. HDL-C increased 33.68%.

- Effects on the renal: BDHN reduced proteinuria 72.14%, do not change the glomerular filtration rate after 30 days of treatment.

- In clinical, BDHN not alter the blood pressure, weight as well as haematological parameters and liver enzymes of patients.