

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là bệnh rối loạn chuyển hóa mạn tính phức tạp, có nhiều biến chứng để lại hậu quả nặng nề cho người bệnh. Các tác động của cuộc sống đã làm bệnh tăng nhanh ở hầu hết các nước, đặc biệt ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam [1]. Theo Liên đoàn đái tháo đường quốc tế (IDF), năm 2015 thế giới có khoảng 415 triệu người mắc bệnh ĐTĐ, và ước tính đến năm 2040 sẽ là 642 triệu người, vượt xa dự báo của IDF năm 2003 là 333 triệu người vào năm 2025 [2]. Ở Việt Nam, theo kết quả khảo sát của Bệnh viện Nội tiết trung ương 2013, tỉ lệ hiện mắc ĐTĐ là 5,7% [3]. Với tốc độ gia tăng bệnh hàng năm từ 8% -10%, Việt Nam đã và đang là một trong những quốc gia có tốc độ phát triển ĐTĐ nhanh nhất toàn cầu. Điều đó cho thấy, mặc dù hiện nay y học hiện đại (YHHĐ) đã đạt được rất nhiều tiến bộ trong việc nghiên cứu và phát triển các thuốc điều trị ĐTĐ nhưng việc quản lý và khống chế căn bệnh này vẫn đang còn là một thách thức lớn. Vì vậy, Tổ chức Y tế thế giới đã khuyến cáo, để hạn chế ĐTĐ-căn bệnh đã trở thành đại dịch của thế kỷ 21- không chỉ cần phát huy vai trò tích cực của YHHĐ với những thành tựu to lớn trong ngăn ngừa và điều trị bệnh mà còn cần phải khai thác, nghiên cứu và phát triển những tiềm năng của y học cổ truyền (YHCT), kết hợp những tinh hoa của hai nền y học, để hy vọng tạo hiệu quả tốt hơn trong quá trình ngăn chặn và trị liệu căn bệnh này [4].

Cho đến nay, các nhà nghiên cứu y học cổ truyền phương Đông đều cho rằng bệnh đái tháo đường của YHHĐ thuộc phạm vi chứng Tiêu khát của YHCT, có thể sử dụng phương pháp điều trị chứng Tiêu khát của YHCT trong điều trị bệnh ĐTĐ [5],[6]. Bên cạnh đó, với kỹ thuật nghiên cứu dược hiện đại đã làm sáng tỏ cơ chế tác động của các thảo dược vốn được sử dụng hàng trăm năm để điều trị đái tháo đường theo kinh nghiệm cổ truyền. Kết quả nghiên cứu cho thấy, một số thảo dược với ưu thế của sự kết hợp nhiều nhóm hoạt chất khác nhau đã làm giảm glucose máu theo

cơ chế tác động hiệp đồng đem lại hiệu quả điều trị đi kèm với tính an toàn cao của những nguyên liệu nguồn gốc thiên nhiên [7],[8]. Ở Việt Nam, tiềm năng về thuốc cổ truyền rất lớn tuy nhiên việc kế thừa, khai thác những kinh nghiệm quý cũng như các nghiên cứu chuyên sâu về hiệu quả của thuốc YHCT trong điều trị bệnh đái tháo đường còn chưa đáp ứng được nhu cầu thực tiễn.

Thuốc “Nhất đường linh” được bào chế trên cơ sở bài thuốc cổ phương “Nhất quán tiên” gia giảm [9],[10]. Trên lâm sàng thuốc mới chỉ dùng như một liệu pháp bổ sung để cải thiện chứng trạng mà chưa được quan tâm đến hiệu quả kiểm soát glucose máu trong điều trị ĐTĐ typ 2. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu thuốc Nhất đường linh với mục tiêu sau:

- 1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng hạ glucose máu của viên nang cứng Nhất đường linh trên thực nghiệm.**
- 2. Đánh giá tác dụng hỗ trợ hạ glucose máu của viên nang cứng Nhất đường linh trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2.**

# CHƯƠNG 1

## TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO QUAN ĐIỂM CỦA YHHĐ

#### 1.1.1. Định nghĩa

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO) năm 2002: “Đái tháo đường là một bệnh mạn tính gây ra do thiếu sản xuất insulin của tụy hoặc tác dụng insulin không hiệu quả do nguyên nhân mắc phải và/hoặc do di truyền với hậu quả tăng glucose máu. Tăng glucose máu gây tổn thương nhiều hệ thống trong cơ thể, đặc biệt là mạch máu và thần kinh” [11].

Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2004 định nghĩa: “Đái tháo đường là một nhóm các bệnh lý chuyển hoá đặc trưng bởi tăng glucose máu do khiếm khuyết insulin, khiếm khuyết hoạt động insulin hoặc cả hai. Tăng glucose máu mạn tính trong ĐTD sẽ gây tổn thương, rối loạn chức năng hay suy nhiều cơ quan, đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu” [12].

Năm 2014 ADA vẫn áp dụng định nghĩa này và cho đến nay vẫn nhận được sự đồng thuận của các chuyên gia nội tiết trên thế giới.

#### 1.1.2. Phân loại đái tháo đường

Tổ chức Y tế thế giới đã phân loại ĐTD thành các thể chính sau [11]:

- ĐTD typ 1 là một bệnh tự miễn đa gen chiếm khoảng từ 5-10% tổng số bệnh nhân ĐTD, phần lớn xảy ra ở trẻ em và người trẻ tuổi, được đặc trưng bởi tình trạng phá huỷ tiến triển của các tế bào  $\beta$  bài tiết insulin của tiểu đảo tụy, dẫn đến thiếu hụt insulin nghiêm trọng hoặc thậm chí mất hẳn.

- ĐTD typ 2 chiếm hơn 90% tổng số bệnh nhân ĐTD, chủ yếu gặp ở người trưởng thành, nhưng bệnh đang gia tăng gặp ở những người trẻ tuổi thậm chí cả trẻ em. Đặc trưng của ĐTD typ 2 là tình trạng kháng insulin kết hợp thiếu insulin tương đối hoặc giảm tiết insulin.

- ĐTĐ thai kỳ là trường hợp rối loạn dung nạp glucose được chẩn đoán lần đầu tiên khi có thai. Mặc dù trong đa số các trường hợp khả năng dung nạp glucose có cải thiện sau thời gian mang thai, nhưng vẫn có nguy cơ phát triển thành bệnh ĐTĐ typ 2 về sau.

- Một số thể ĐTĐ các typ đặc biệt khác như do đột biến gen của tế bào  $\beta$ , do bệnh lý của tụy (viêm tụy, xơ tụy...), do bệnh nội tiết khác (hội chứng Cushing, Basedow, to đầu chi...), do thuốc hoặc hoá chất (glucocorticoid, thiazide, T3, T4...), do di truyền (hội chứng Turner, Down, Klinefelter...).

### **1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường**

Theo ADA 2014, chẩn đoán ĐTĐ khi có một trong các tiêu chuẩn sau [13]:

- Glucose máu bất kỳ  $\geq 11,1$  mmol/l (200mg/dl) có kèm theo các triệu chứng của tăng glucose máu (khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, gầy sút cân).

- Glucose máu lúc đói (nhịn ăn ít nhất 8 giờ)  $\geq 7,0$  mmol/l (126mg/dl) định lượng ít nhất 2 lần.

- Glucose máu 2h sau khi uống 75g glucose  $\geq 11,1$  mmol/l (200mg/dl) (nghiệm pháp tăng glucose máu).

- HbA1c (định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp)  $\geq 6,5\%$ .

### **1.1.4. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh đái tháo đường typ 2**

#### **1.1.4.1. Nguyên nhân**

Bệnh ĐTĐ typ 2 xuất hiện do sự tương tác giữa các yếu tố môi trường không thuận lợi và yếu tố di truyền, tuy nhiên vai trò đóng góp của yếu tố di truyền trong bệnh sinh ĐTĐ typ 2 không mạnh mẽ như yếu tố môi trường.

Yếu tố môi trường là nhóm các yếu tố có thể can thiệp để làm giảm tỷ lệ mắc bệnh. Yếu tố môi trường không thuận lợi là sự thay đổi lối sống như giảm các hoạt động thể lực, thay đổi chế độ ăn uống theo hướng tăng tinh bột, nhiều chất béo, giảm chất xơ gây dư thừa năng lượng, stress về tâm lý... Ngoài ra tuổi thọ ngày càng tăng, nguy cơ mắc bệnh càng cao và đây là yếu tố không thể can thiệp được [14].

#### **1.1.4.2. Cơ chế bệnh sinh đái tháo đường typ 2**

ĐTĐ typ 2 là bệnh không đồng nhất, không phải là một bệnh duy nhất, mà là một tập hợp các hội chứng khác nhau. Bệnh sinh ĐTĐ typ 2 cho đến nay còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng nhưng người ta thường quan tâm nhiều đến hai cơ chế là rối loạn tiết insulin và đề kháng insulin [15],[16].

##### **➤ Rối loạn tiết insulin**

Ở người bình thường, khi glucose máu tăng sẽ xuất hiện tiết insulin sớm và đủ để có thể kiểm soát nồng độ glucose máu. Khi mới bị ĐTĐ typ 2 thì insulin có thể bình thường hoặc tăng lên nhưng tốc độ tiết insulin chậm (không có pha sớm, xuất hiện pha muộn) và không tương xứng với mức tăng của glucose máu. Nếu glucose máu vẫn tiếp tục tăng thì ở giai đoạn sau tiết insulin đáp ứng với glucose sẽ giảm sút hơn. Ngộ độc glucose, tăng acid béo tự do mạn tính... có vai trò tham gia vào quá trình gây rối loạn bài tiết insulin.

##### **➤ Kháng insulin**

Ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 insulin không có khả năng thực hiện những tác động của mình như người bình thường. Khi tế bào  $\beta$  không còn khả năng tiết insulin bù vào số lượng kháng insulin, glucose máu lúc đói sẽ tăng và xuất hiện ĐTĐ. Kháng insulin chủ yếu là ở gan, cơ, mô mỡ. Hậu quả của sự đề kháng insulin:

- Tăng sản xuất glucose ở gan.
- Giảm thu nạp glucose ở ngoại vi
- Giảm thụ thể insulin ở các mô ngoại vi [16]

#### **1.1.5. Các yếu tố nguy cơ bệnh ĐTĐ**

Béo phì, tăng huyết áp và rối loạn lipid máu là 3 yếu tố nguy cơ chính của ĐTĐ. Đây là nhân tố chính thúc đẩy làm xuất hiện bệnh, đồng thời làm cho bệnh nặng lên.

### ***1.1.5.1. Tăng huyết áp (THA)***

ĐTĐ typ 2 và THA là hai bệnh cảnh thường phối hợp với nhau, làm gia tăng nguy cơ bệnh lý tim mạch và thận. THA có thể xuất hiện trước hoặc sau khi có biểu hiện trên lâm sàng của bệnh ĐTĐ. Tỷ lệ THA gia tăng theo tuổi đời, tuổi bệnh, chỉ số khối cơ thể. THA ở người mắc bệnh ĐTĐ do rất nhiều cơ chế, nhiều yếu tố phối hợp nhau làm thúc đẩy các biến chứng vi mạch và biến chứng mạch máu lớn xuất hiện sớm, tổn thương nặng nề hơn [17]. Kiểm soát huyết áp là điểm cốt yếu trong phòng ngừa biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ vì có đến 3/4 số bệnh nhân ĐTĐ tử vong liên quan đến biến chứng tim mạch. THA trên bệnh nhân ĐTĐ có một số đặc điểm như tăng nhạy cảm với muối natri, thể tích tuần hoàn tăng, thường THA tâm thu đơn thuần, mất ngủ về đêm của biểu đồ THA, hạ huyết áp tư thế đứng, tăng đông, tăng ngưng tập tiểu cầu [18].

### ***1.1.5.2. Rối loạn lipid máu (RLLP máu)***

Các rối loạn chuyển hoá lipid máu làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch ở bệnh nhân ĐTĐ, thay đổi chức năng nội mạc mạch máu, tăng nguy cơ biến cố tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Người mắc bệnh ĐTĐ typ 2 có tỷ lệ rối loạn chuyển hoá lipid cao gấp 2-3 lần người không bị mắc ĐTĐ [17]. Những thay đổi thường gặp là tăng triglycerid (TG), giảm HDL-c, tăng LDL-c nhỏ đậm đặc (VLDL) [16].

Tăng TG thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có béo phì, béo bụng do tăng lượng glucose máu và acid béo tự do về gan dẫn đến tăng sản xuất quá mức VLDL, triglycerid. Ngoài ra, ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thường có khiếm khuyết trong sự thanh thải VLDL cùng với tình trạng đề kháng insulin, tăng glucose máu làm giảm tác dụng của enzym lipoprotein lipase (enzym đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá TG) [19].

Giảm HDL-c là một yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành trên bệnh nhân ĐTĐ. Ở bệnh nhân ĐTĐ thường có sự gia tăng thanh thải nồng độ HDL-c. Tăng hoạt tính của enzym lipase cũng dẫn đến giảm hình thành HDL-c [24].

Nhiều nghiên cứu cho thấy khi HDL-c < 0,9 mmol/l thì nguy cơ mạch vành tăng cao [21]. Ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 do tình trạng kháng insulin nên thường tăng VLDL có vai trò trong hình thành xơ vữa động mạch [19].

### **1.1.5.3. Thừa cân và béo phì**

Thừa cân và béo phì được xác định là yếu tố nguy cơ của bệnh ĐTĐ typ 2 [20]. Ở người thừa cân, béo phì lượng mỡ phân phối ở bụng nhiều dẫn đến tỷ lệ vòng eo/hông cao hơn bình thường. Béo bụng có liên quan chặt chẽ với hiện tượng kháng insulin do thiếu hụt sau thụ thể trong tác dụng của insulin dẫn đến sự thiếu insulin tương đối do giảm số lượng thụ thể ở các mô ngoại vi (chủ yếu mô cơ, mô mỡ). Do tính kháng insulin cộng với sự giảm tiết insulin dẫn tới giảm tính thấm màng tế bào với glucose ở tổ chức cơ và mỡ, ức chế quá trình phosphoryl hoá và oxy hoá glucose làm chậm quá trình chuyển hoá hydratcacbon thành mỡ, giảm tổng hợp glucose ở gan, tăng tân tạo glucose mới và ĐTĐ xuất hiện [19]. Ở người béo phì nguy cơ mắc bệnh tim mạch cao gấp 1,7 lần, nguy cơ THA cao gấp 2 lần và nguy cơ mắc ĐTĐ typ 2 tăng gấp 2-3 lần người có cân nặng bình thường [20].

### **1.1.5.4. Các yếu tố nguy cơ khác**

Phụ nữ có tiền sử đẻ con >4kg, ĐTĐ thai kỳ, trong gia đình có anh chị em, cha mẹ ruột bị bệnh ĐTĐ, người trung niên và cao tuổi từ 45-65 tuổi ít hoạt động, tiền sử rối loạn dung nạp glucose hoặc rối loạn glucose lúc đói. [21]

### **1.1.6. Biến chứng của đái tháo đường**

ĐTĐ có nhiều biến chứng, được chia thành biến chứng cấp tính và biến chứng mạn tính. Các biến chứng cấp tính của bệnh ĐTĐ thường là hậu quả của chẩn đoán muộn, điều trị không thích hợp hoặc do nhiễm khuẩn cấp tính... [22]. Biến chứng cấp tính có thể đe dọa tới tính mạng người bệnh.

#### ➤ **Biến chứng cấp:**

- Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu: Thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2
- Hôn mê nhiễm toan ceton: Thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ typ 1
- Hôn mê nhiễm toan acid lactic do tác dụng phụ của điều trị metformin
- Hạ glucose máu và hôn mê hạ glucose máu

➤ **Biến chứng mạn tính:** ĐTĐ là bệnh mạn tính, diễn biến kéo dài, thường sớm xuất hiện các biến chứng. Biến chứng ĐTĐ thường xảy ra cùng một lúc ở nhiều cơ quan khác nhau. Thời gian tăng glucose máu càng dài thì nguy cơ của các biến chứng mạn tính càng tăng [17]. Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thường có một thời gian dài tăng glucose máu mà không được phát hiện do vậy nhiều BN khi mới được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 đã xuất hiện nhiều biến chứng ở một số cơ quan đích. Biến chứng mạn tính chia làm biến chứng mạch máu và biến chứng không phải mạch máu.

- **Biến chứng mạch máu lớn:** Tổn thương chủ yếu do xơ vữa động mạch. Xơ vữa động mạch trên người ĐTĐ xảy ra sớm và lan rộng gây nên bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não, bệnh mạch máu ngoại vi [16].

- **Biến chứng mạch máu nhỏ** bao gồm các biến chứng mắt, thận, thần kinh. Những biến chứng này liên quan tới tình trạng glucose máu tăng cao mạn tính và có thể ngăn ngừa khi glucose máu được quản lý chặt chẽ [22].

- Một số biến chứng khác như bệnh lý thần kinh tự động, biến chứng nhiễm trùng, biến chứng bàn chân...

### **1.1.7. Điều trị đái tháo đường**

#### **1.1.7.1. Mục tiêu điều trị**

Hiện nay chưa có phương pháp điều trị khỏi bệnh, các biện pháp nhằm giảm các triệu chứng lâm sàng, kiểm soát glucose máu ở mức tối ưu, làm chậm xuất hiện các biến chứng. Theo ADA 2014:

- HbA1c < 7% là mục tiêu chung cho cả ĐTĐ typ 1 và 2 nhưng cần cá thể hoá.

- Glucose máu lúc đói nên duy trì ở mức 3,9-7,2 mmol/l (70-130mg/dl)

- Glucose máu 2 giờ sau ăn <10 mmol/l (<180mg/dl)

- Điều trị các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, rối loạn lipid máu...[13].

#### **1.1.7.2. Nguyên tắc điều trị**

- Thuốc kết hợp với chế độ ăn uống và luyện tập

- Phải phối hợp điều trị hạ glucose máu, điều chỉnh các rối loạn lipid, duy trì số đo huyết áp hợp lý, phòng chống các rối loạn đông máu...



- Khi cần phải dùng insulin trong các đợt cấp của bệnh, nhiễm trùng cấp tính, nhồi máu cơ tim, ung thư, phẫu thuật [17],[22].

### ***1.1.7.3. Phương pháp không dùng thuốc***

➤ **Chế độ dinh dưỡng:** Chế độ ăn là rất quan trọng, là nền tảng cơ bản trong điều trị bệnh ĐTĐ. Không thể điều trị có hiệu quả ĐTĐ typ 2 mà không thực hiện tốt chế độ ăn hợp lý, cung cấp đầy đủ các thành phần thức ăn và năng lượng đảm bảo cho cân nặng ổn định, phù hợp. Chế độ dinh dưỡng còn ảnh hưởng đến các yếu tố nguy cơ tim mạch như THA, RLLP máu và béo phì.

Theo khuyến cáo của ADA 2013 về điều trị dinh dưỡng cho bệnh nhân ĐTĐ mục đích của điều trị chế độ dinh dưỡng là:

- Nhằm cải thiện và cung cấp những chế độ ăn lành mạnh, nhấn mạnh nhiều loại thực phẩm dinh dưỡng khác nhau với số lượng thích hợp để cải thiện sức khoẻ toàn bộ và đặc biệt để đạt được những đích về glucose máu, huyết áp, lipid máu theo khuyến cáo của ADA gồm: HbA1c<7%; HA<140/80 mmHg; LDL-c <100mg/dL (<2,6mmol/l); TG <150mg/dL (<1,7 mmol/l); HDL-c >40mg/dL (>1 mmol/l) cho nam, >50mg/dL (>1,3 mmol/l) cho nữ.

- Đạt được và duy trì cân nặng lý tưởng

- Trì hoãn hoặc ngăn ngừa biến chứng ĐTĐ

- Đáp ứng được những nhu cầu dinh dưỡng cá thể dựa trên sở thích cá nhân và văn hoá, những tính toán hiểu biết về sức khoẻ, những đánh giá để chọn lựa thực phẩm lành mạnh...

- Cung cấp cho bệnh nhân những công cụ thực hành để có kế hoạch ăn uống theo ngày, hơn là chỉ tập trung vào thực phẩm dinh dưỡng đại lượng, dinh dưỡng vi lượng hoặc những thực phẩm đơn điệu [23].

**Bảng 1.1. Tỷ lệ các thành phần dinh dưỡng trong chế độ ăn của bệnh nhân ĐTĐ theo khuyến cáo của ADA 2013 [23]**

<b>Thành phần</b>	<b>Mức độ cho phép</b>
Protein	15-20%. * Đặc biệt 10-35% *Biến chứng thận: 0,8g/kg/ngày
Carbohydrat	45-65% nhưng không dưới 130g/ngày
Lipid	25-35%
Chất xơ	≥ 5 g chất xơ/khẩu phần ăn

➤ **Hoạt động thể lực:** Hoạt động thể lực và tập luyện đóng vai trò quan trọng trong điều trị ĐTĐ typ 2. Hoạt động thể lực làm tăng độ nhạy cảm insulin, cải thiện kiểm soát glucose máu và có thể giảm cân [24]. Bệnh nhân tập tăng dần cho đến khi đạt thời gian ít nhất 30 phút/ngày và 5 ngày/tuần.

Điều trị chế độ ăn và luyện tập là hai biện pháp điều trị phối hợp cơ bản xuyên suốt liệu trình điều trị với các biện pháp điều trị bằng thuốc. Khi điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập thể lực không đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu cần phải kết hợp với thuốc uống hạ glucose máu đơn trị liệu hoặc phối hợp đa trị liệu hoặc điều trị bằng insulin để đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu [22].

#### **1.1.7.4. Điều trị tăng glucose máu bằng thuốc**

Theo khuyến cáo của WHO (2002), IDF (2005) nên điều trị bằng thuốc khi chế độ ăn uống, luyện tập và công tác giáo dục không giúp người bệnh đạt được mục tiêu điều trị [25],[26]. Tùy thuộc vào nồng độ glucose máu, cân nặng của bệnh nhân, tình trạng các biến chứng cấp tính để lựa chọn phác đồ đơn trị liệu hay phối hợp. Các thuốc điều trị ĐTĐ hiện nay: [27].

➤ **Thuốc làm tăng tiết insulin**

\* **Sulfonylurea:**

- Cơ chế tác dụng: Làm tăng tiết insulin từ các tế bào  $\beta$  tụy
- Hiệu quả điều trị phụ thuộc vào chức năng tế bào  $\beta$ . Làm giảm HbA1c 1-1,5% [28]. Tỷ lệ thất bại tăng theo thời gian bị bệnh.
- Chỉ định: ĐTĐ typ 2 khi chế độ ăn và luyện tập không có kết quả.
- Chống chỉ định: ĐTĐ typ 1, ĐTĐ nhiễm toan ceton, suy gan, suy thận nặng, có thai hoặc dị ứng với sulfonylurea.

- Tác dụng phụ: Hạ glucose máu, tăng cân, dị ứng, tăng men gan...

Chế phẩm: Gliclazid (Diamicon MR 30 mg, Diamicon 80 mg) 30-120mg/ngày; Glimepirid (Amaryl 1/2/4 mg) 1-8 mg/ngày. Glibenclamid (Glibenhexal 2,5 mg) 5-15 mg/ ngày.

\***Nhóm glinid** (nhóm kích thích tụy bài tiết insulin không phải là sulfonylurea) gồm repaglinid và nateglinid.

- Cơ chế tác dụng: Kích thích tụy sản xuất insulin, tăng insulin trong thời gian ngắn.

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c khoảng 0,7-1,5% [28].

- Chỉ định: ĐTĐ typ 2 kết hợp với chế độ ăn và luyện tập ở những bệnh nhân không kiểm soát tốt glucose máu bằng chế độ ăn và luyện tập đơn thuần. Liều bắt đầu là 0,5 mg x 3 lần /ngày, uống trước bữa ăn. Liều tối đa 16mg/ngày. Có thể kết hợp với nhóm biguanid, có thể dùng cho bệnh nhân suy thận hoặc bệnh nhân có tuổi.

- Tác dụng phụ: Hạ glucose máu (ít hơn sulfonylurea)

➤ **Thuốc làm giảm đề kháng insulin**

\* **Nhóm Biguanid:** Thuốc duy nhất hiện còn được sử dụng là metformin (Glucophage viên 0,5; 0,85 và 1g).

-Tác dụng: giảm đề kháng insulin, giảm sản xuất glucose ở gan, tăng sử dụng glucose ở tổ chức ngoại vi, đặc biệt là tế bào cơ.

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c 1-1,5% [29]
  - Chống chỉ định: Bệnh gan, suy thận, suy tim, ĐTĐ typ 1, nhiễm toan ceton, thiếu ôxy tổ chức ngoại vi, có thai, trước và sau phẫu thuật.
  - Tác dụng phụ: Rối loạn tiêu hoá, nhiễm toan lactic.
  - Liều dùng từ 500-2550mg/ ngày, uống ngay sau các bữa ăn chính.
- Thuốc có thể sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp với các nhóm thuốc hạ glucose máu khác và insulin. Hiện nay có thuốc kết hợp giữa metformin và thuốc uống khác như: Metaglip (Metformin HCl/ Glipizide); ActosPlus Met (Metformin HCl/Pioglitazon); PrandiMet (Metformin HCl/Repaglinide); Avadamet (Metformin HCl/Rosiglitazone maleate); Janumet (Metformin HCl/Sitagliptin).

**\*Nhóm Thiazolidindion (TZDs):**

- Tác dụng chủ yếu làm tăng sử dụng glucose ở mô mỡ và cơ.
- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c 0,5-0,8% [30].
- Chỉ định: ĐT Đ typ 2, ưu tiên có rối loạn mỡ máu
- Chống chỉ định: Bệnh gan, suy tim
- Tác dụng phụ: Phù, tăng cân

Nhóm này hiện nay ít sử dụng vì một số thuốc nhóm này có xu hướng gây tăng cân và tràn dịch màng ngoài tim, làm tăng tỷ lệ mắc suy tim. Ngoài ra, thuốc làm gia tăng nguy cơ gãy xương, chủ yếu ở phụ nữ [31].

**➤ Nhóm ức chế men  $\alpha$ -glucosidase:**

- Cơ chế: Ức chế  $\alpha$ -glucosidase → giảm hấp thu glucose tại ruột → hạn chế tăng glucose máu sau ăn.
- Làm giảm HbA1c khoảng 0,5% [32]
- Chỉ định: Tăng glucose máu sau ăn
- Tác dụng phụ hay gặp là đầy hơi, chướng bụng, ỉa lỏng....
- Một số biệt dược Acarbose (Glucobay 50mg, Precose...); Miglitol (Glyset 25/50mg); Volglibose (Basen 0,2mg...).

### ➤ **Nhóm các thuốc incretin**

#### \* **Các thuốc đồng phân GLP-1 (Glucagon like peptid -1)**

- Cơ chế: Giảm tiết glucagon, làm chậm sự rỗng dạ dày, giảm cảm giác ăn ngon, hạn chế tăng glucose máu sau ăn.

- Chỉ định: ĐTĐ typ 2, tăng glucose máu sau ăn

- Liều lượng và cách dùng:

+ Exenatid (Byeta dạng bút tiêm), tiêm dưới da 5-10 µg/ngày, 2lần/ ngày, trước bữa ăn 60 phút. Thuốc có thể gây nôn, buồn nôn.

+ Liraglutid (Victoza): tiêm 1 ngày 1 lần, bơm tiêm định liều 0,6; 1,2; 1,8mg.

Tác dụng phụ: buồn nôn, hạ glucose máu có thể xảy ra khi dùng cùng thuốc kích thích tiết insulin [33].

#### \* **Các thuốc nhóm ức chế DPP-4(dipeptidyl peptidase-4)**

- Cơ chế: Ức chế enzym phân huỷ GLP-1 là DPP-4 (N-terminal endopeptidase dipeptidyl peptidase-4) làm tăng nồng độ và tác dụng của các GLP-1 nội sinh.

- Liều lượng và cách dùng:

◆ Sitagliptin (Januvia) viên 50-100mg. Liều 50-100mg.

◆ Vidagliptin (Galvus) viên 50-100mg. Liều 50-100mg.

◆ Saxagliptin (Onglyza) viên 2,5mg và 5 mg. Liều 2,5-5 mg.

◆ Linagliptin (Trajenta) viên 5 mg. Liều 5mg.

◆ Alogliptin (Nesina), viên 25 mg. Liều 25 mg.

- Chống chỉ định: Viêm tụy [33], [34]

- Tất cả các thuốc đều uống 1lần/ngày, riêng Galvus dùng 2 lần/ngày, không liên quan đến bữa ăn. Chỉnh liều khi BN ĐTĐ typ 2 có suy gan, suy thận (trừ Linagliptin).

### ➤ **Đồng đẳng Amylin**

- Cơ chế tác dụng: Giảm glucose máu sau ăn do ức chế tiết glucagon, chậm trống dạ dày, tăng cảm giác no, tăng cường GLP (*Glucose like peptid*).

- Làm giảm HbA1c từ 0,5-0,7% [35]

- Chỉ định: ĐTĐ typ 1 và ĐTĐ typ 2

- Liều lượng và cách dùng: Pramlintid (Symlin dạng bút tiêm), tiêm dưới da 30-120  $\mu\text{g}$  vào ngay trước bữa ăn chính.

- Tác dụng phụ: nôn, buồn nôn, chán ăn, đau đầu.

➤ **Thuốc ức chế chất đồng vận chuyển  $\text{Na}^+$ /glucose ở ống thận SGLT2 (*2 sodium-glucose transport protein*)**

Đây là một nhóm thuốc mới được sự chấp nhận của Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ FDA (Food and Drug Administration) trong điều trị ĐTD typ 2 từ đầu năm 2014, gồm canagliflozin, dapagliflozin và empagliflozin

- Cơ chế: Tái hấp thu glucose máu ở thận  $\rightarrow$  tăng đào thải glucose qua nước tiểu  $\rightarrow$  giảm glucose máu trong cơ thể.

- Hiệu quả điều trị: Giảm HbA1c từ 0,6-1,2% [36].

- Tác dụng phụ: Giảm cân, nhiễm trùng đường tiết niệu, âm đạo do tạo môi trường thuận lợi cho nấm men, vi khuẩn phát triển [37]

➤ **Insulin**

- Chỉ định điều trị: ĐTD typ 1, ĐTD thai kỳ, ĐTD typ 2 khi:

◆ Thất bại với các thuốc uống hạ glucose máu

◆ Mặc các bệnh cấp tính: Chấn thương, nhiễm khuẩn, nhồi máu cơ tim...

◆ Cần kiểm soát glucose máu tích cực hơn

◆ Có chống chỉ định dùng thuốc đường uống (có bệnh gan, thận)

◆ Khi glucose máu quá cao HbA1c > 9%, nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu.

**Bảng 1.2. Các loại insulin ở Việt Nam [38]**

Các loại insulin		Thời gian tác dụng		
Loại insulin	Tên	Bắt đầu	Đỉnh	Kết thúc
Rất nhanh	Lispro, Aspart	10-15 phút	1-2 h	4-8h
Nhanh	Actrapid	30 phút	2-4h	6-10h
Bán chậm	Insulartard, NPH	1-2h	6-12h	12-18h
Hỗn hợp	Mixtard	30 phút		12-18h
Nền	Glargine, Detemir	2-4h	Không có	20-26h

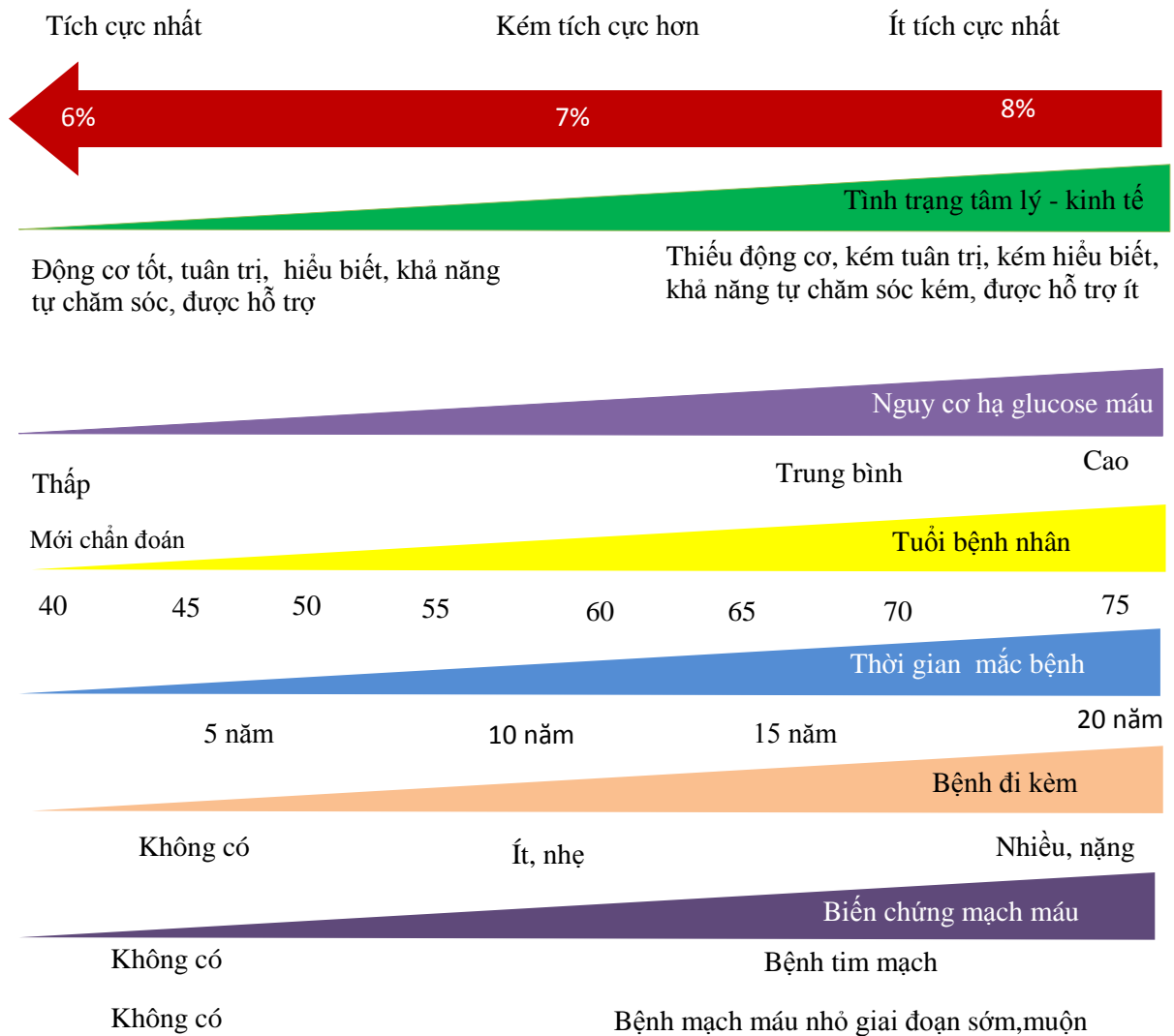
### **1.1.8. Lựa chọn thuốc, phương pháp điều trị và các phác đồ điều trị ĐTĐ typ 2 hiện nay**

Cho đến nay việc đưa ra một phác đồ điều trị ĐTĐ typ 2 thích hợp, hiệu quả là một vấn đề rất phức tạp, chưa có một phác đồ chung cho các bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Nhiều bệnh nhân có thể được điều trị hiệu quả chỉ bằng đơn trị liệu một loại thuốc, tuy nhiên theo diễn biến tự nhiên của bệnh thì phần lớn bệnh nhân cần phải kết hợp thuốc mới đạt và duy trì glucose máu mục tiêu [16],[17].

Việc lựa chọn loại thuốc điều trị ĐTĐ cần cân nhắc các yếu tố như khả năng làm giảm glucose máu, lợi ích làm giảm biến chứng lâu dài của bệnh, tính an toàn, mức độ dung nạp và giá thành của thuốc. Tuy nhiên cho đến nay còn ít các nghiên cứu so sánh đối chứng có giá trị về hiệu quả làm giảm glucose máu và HbA1c của các thuốc đang hiện hành [17]. Theo khuyến cáo của ADA 2014, yếu tố chính có vai trò quyết định chọn lựa loại thuốc hoặc thuốc nào trong nhóm để điều trị khởi đầu chính là nồng độ glucose máu. Hiệu quả kiểm soát glucose máu của mỗi loại thuốc hoặc mỗi phương pháp kết hợp thuốc trên các thử nghiệm lâm sàng không chỉ nằm ở ưu điểm của chính loại thuốc đó mà còn dựa trên mức glucose máu nền của bệnh nhân, thời gian mắc đái tháo đường, các biện pháp đã sử dụng trước đây và nhiều yếu tố khác [13],[17].

#### ***1.1.8.1. Lựa chọn thuốc điều trị***

Hướng dẫn xử trí tăng glucose máu của hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ ADA và hiệp hội nghiên cứu ĐTĐ châu Âu EASD (European Association for the Study of Diabetes) năm 2012 lần đầu tiên đề cập đến “tiếp cận bệnh nhân làm trung tâm” [39]. Trong cách tiếp cận này, mục tiêu kiểm soát glucose phải phù hợp với từng cá thể bệnh nhân dựa trên nhiều yếu tố như thái độ và sự cố gắng của bệnh nhân, thời gian mắc bệnh, triển vọng sống, nguy cơ hạ glucose máu, biến cố mạch máu, bệnh kèm theo và mức độ dồi dào của các nguồn lực. Tùy theo các yếu tố này mà việc kiểm soát glucose máu của từng bệnh nhân sẽ thay đổi từ mức tích cực thấp nhất (mục tiêu HbA1c 7,5-8%) đến mức tích cực cao nhất (mục tiêu HbA1c 6,0-6,5%).



**Hình 1.1. Cách tiếp cận để quản lý mục tiêu glucose máu [39]**

(Nguồn: S.E. Inzucchi et al, Diabetes Care, Jun 2012, 35(6): 1364-1379)

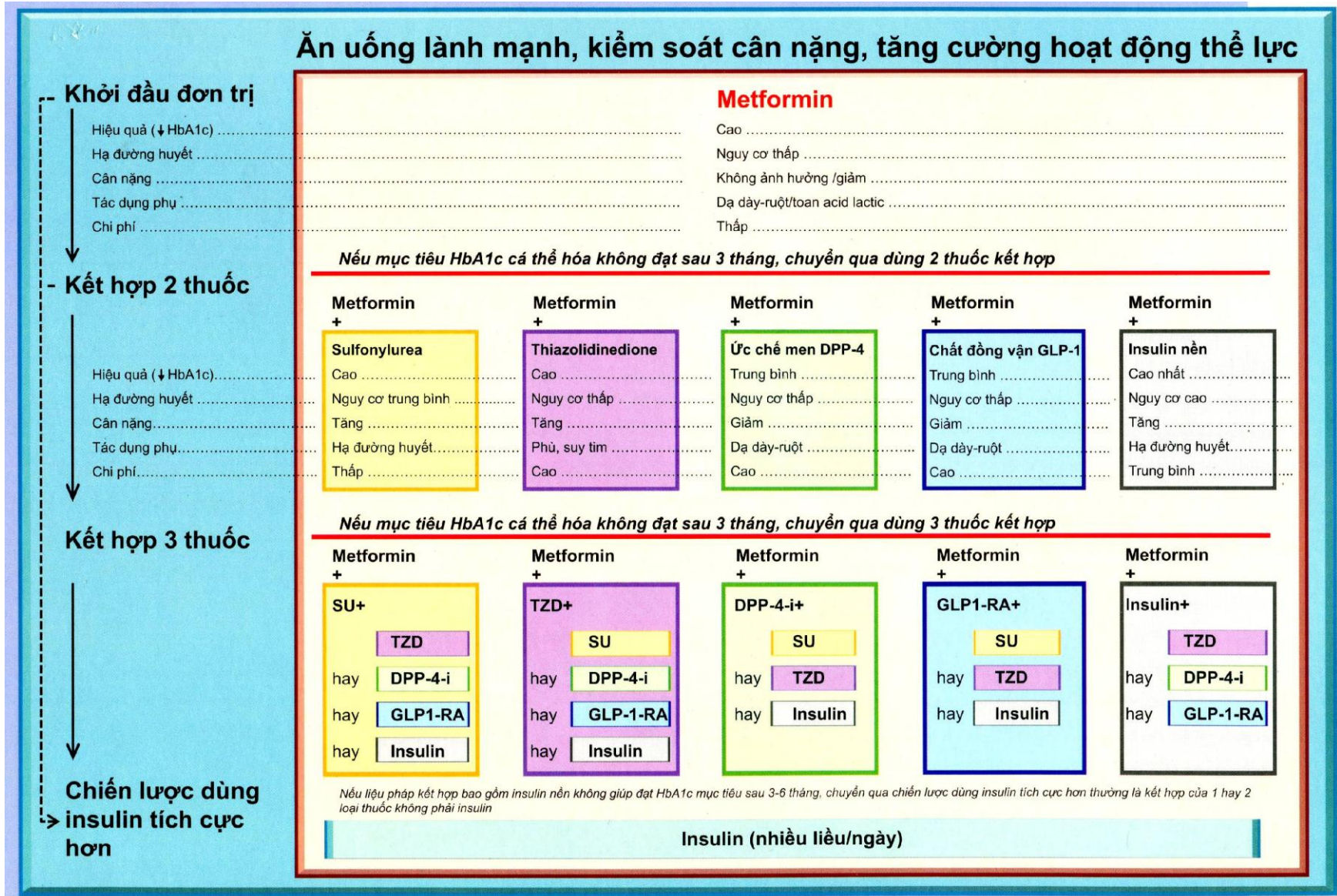
**1.1.8.2. Phác đồ điều trị ĐTĐ của ADA 2014**

Trong đa số các trường hợp, bên cạnh chế độ ăn kiêng, cố gắng giảm cân và tăng cường vận động thể lực, metformin là thuốc được lựa chọn hàng đầu. Nếu đã dùng liều metformin tối ưu nhưng sau 3 tháng vẫn không đạt được mục tiêu HbA1c thì sang bước kế tiếp là phối hợp metformin với một thuốc thứ hai như sulfonylurea, thiazolidinedion, thuốc ức chế DPP-4, thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 hoặc insulin nền.



Nếu đã dùng phối hợp hai thuốc với liều tối ưu trong 3 tháng mà vẫn chưa đạt mục tiêu HbA1c thì sang bước 3 là phối hợp ba thuốc. Nếu bước 3 thất bại trong việc kiểm soát glucose máu thì phải chuyển sang chế độ dùng insulin phức tạp với nhiều lần tiêm trong ngày. Liều pháp insulin dành cho bệnh nhân ĐTĐ tít 2 theo hướng dẫn của ADA 2014 đi từ đơn giản đến phức tạp:

- Insulin nền thường là bước đầu tiên của liệu pháp insulin. Liều insulin khởi đầu là 0,1-0,2 đơn vị/kg cân nặng tùy mức độ tăng glucose máu. Insulin nền thường được dùng chung với một hoặc hai thuốc kiểm soát glucose máu đường uống. Ở bệnh nhân muốn tiêm nhiều hơn một lần mỗi ngày và có HbA1c cao ( $\geq 9,0\%$ ), có thể xem xét dùng insulin trộn sẵn (premixed) tiêm hai lần/ngày. Khi liều insulin nền đã được chỉnh để đạt một mức glucose máu lúc đói chấp nhận được nhưng HbA1c vẫn cao hơn mục tiêu, xem xét phối hợp từ một đến ba mũi tiêm đồng dạng insulin tác dụng nhanh trước các bữa ăn với insulin nền (basal-bolus) [13]. Một giải pháp khác là chuyển từ insulin nền sang insulin trộn sẵn tiêm hai lần/ngày, và nếu thất bại thì mới chuyển sang dùng insulin tác dụng nhanh trước các bữa ăn phối hợp với insulin nền. Khi đã chuyển sang chế độ dùng insulin phức tạp thì nên ngưng các thuốc kích thích tiết insulin uống (sulfonylurea, glinid).



**Hình 1.2. Phác đồ điều trị ĐTĐ typ 2 theo ADA 2014 [13]**

( Nguồn: American Diabetes Association, Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014)

## 1.2 QUAN NIỆM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Trong YHCT không có bệnh danh đái tháo đường nhưng đối chiếu với các chứng trạng lâm sàng thì căn bệnh này thuộc phạm vi chứng Tiêu khát của YHCT [5],[6]. Chứng Tiêu khát với các chứng trạng lớn uống nhiều, ăn nhiều, đái nhiều, gầy mòn hay còn gọi là “tam đa nhất thiểu” đã sớm được miêu tả trong “Hoàng đế nội kinh”- một tác phẩm y học kinh điển nổi tiếng của y học phương Đông có từ 2000 năm trước [40].

Dựa trên cơ sở quan sát mối quan hệ giữa triệu chứng bệnh với các yếu tố tác động bên trong (nội nhân), bên ngoài (ngoại nhân) và mối quan hệ với gia đình dòng tộc (bẩm thụ tiên thiên) của người bệnh mà các y gia thời cổ đại đã tổng kết các nguyên nhân gây ra chứng Tiêu khát một cách đầy đủ biện chứng. YHCT cho rằng nguyên nhân gây nên chứng Tiêu khát là các yếu tố tiên thiên bất túc, ăn uống không điều hoà, tinh thần không thoải mái, an nhàn quá sức, hoặc phòng the quá sức thậm chí hao tổn, hoặc lạm dụng thuốc ôn bổ, lục dâm xâm phạm, dẫn đến ngũ tạng hư nhược [41],[42]. Những nguyên nhân gây bệnh trong YHCT phần nào tương đồng với những nguyên nhân gây bệnh ĐTĐ typ 2 mà YHHĐ mãi đến thế kỷ XVIII- XX mới được phát hiện và chứng minh, đó là yếu tố di truyền, chế độ ăn uống thừa đường mỡ, yếu tố môi trường, chế độ sinh hoạt, lao động, stress tinh thần [14],[16],[17].

Qua từng thời đại, YHCT phương Đông đã không ngừng nâng cao nhận thức về căn bệnh này. Chứng Tiêu khát được lưu chép trong các y văn qua nhiều triều đại còn lưu giữ đến ngày nay, trong đó có thể kể đến một số tác giả và tác phẩm tiêu biểu như “Kim quỹ yếu lược” của Trương Trọng Cảnh (đời Đông Hán) [43], “Đan Khê tâm pháp” của Chu Chấn Hanh (đời Nguyên) [44]; “Cảnh nhạc toàn thư” của Trương Cảnh Nhạc [45]; “Y quán” của Triệu Hiến Khả, (đời Minh); “Y tông kim giám”; “Chứng trị chuẩn thẳng” của Vương Khẩn Đường

(đời Thanh) [46]. Ở Việt Nam có “Nam dược thần hiệu” của Tuệ Tĩnh - thế kỷ XIV [47]; “Y trung quan kiện” của Hải Thượng Lãn Ông- thế kỷ XVIII [48].

Trong các sách này, có sách nói hiện tượng bệnh, có sách ghi tính chất bệnh, có sách ghi rõ cả cách điều trị, cách ăn uống để chữa cũng như dự phòng, tiên lượng bệnh. Điều đó cho thấy YHCT đã sớm xây dựng được một hệ thống lí luận cơ bản sâu sắc, đúc kết được kho tàng kinh nghiệm lâm sàng phong phú trong phòng và điều trị chứng Tiêu khát [46]. Tuy nhiên, cùng với những tiến bộ của YHĐ trong nghiên cứu cơ chế sinh bệnh, điều trị dự phòng cũng như điều trị chuyên sâu về bệnh ĐĐT typ 2 thì YHCT không chỉ kế thừa những kinh nghiệm của ông cha để lại mà còn không ngừng nghiên cứu phát triển, trên cơ sở đó ngày càng hoàn thiện hệ thống lý-pháp-phương-dược để phát huy được vai trò của YHCT trong điều trị bệnh ĐĐT typ 2-một căn bệnh thời đại của thế kỷ 21.

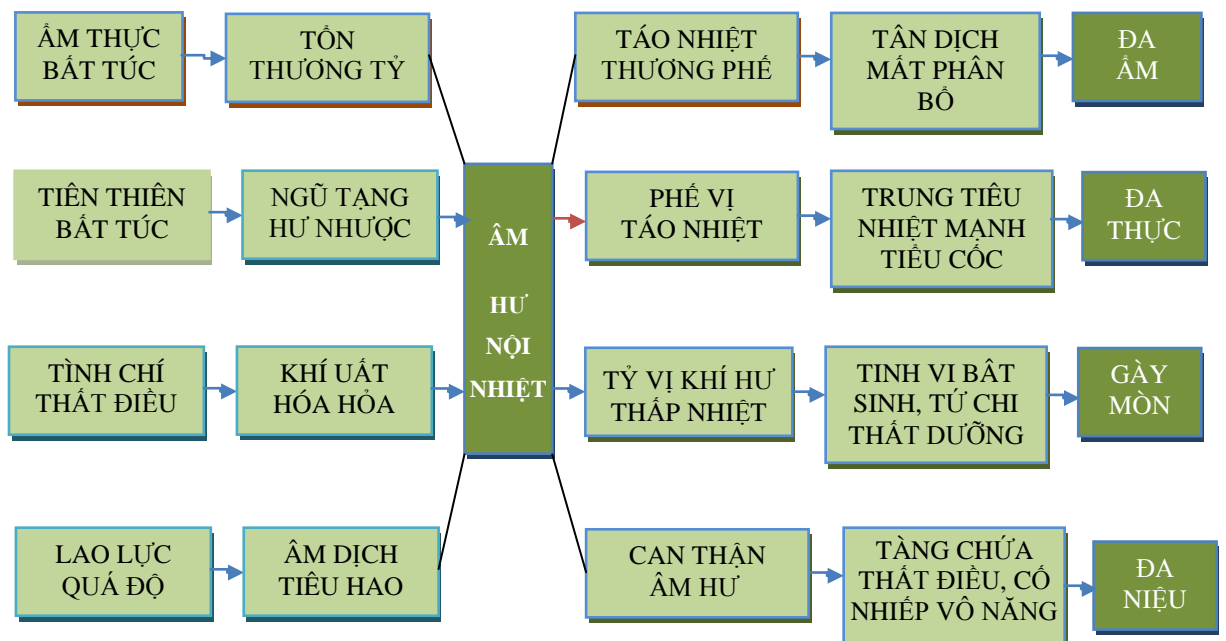
### **1.2.1. Cơ chế bệnh sinh**

Theo YHCT, cơ chế bệnh sinh chứng Tiêu khát có liên quan đến âm tinh hao tổn, tích nhiệt nội thịnh mà dẫn đến âm hư là chủ yếu. Âm hư là bản, tảo nhiệt là tiêu. Hai yếu tố này là nhân-quả suốt quá trình hình thành và phát triển chứng Tiêu khát [6], [42].

Thời kỳ đầu, do tảo nhiệt làm hao tổn âm dịch nên âm hư tảo nhiệt là cơ chế bệnh chủ yếu. Tảo nhiệt thương phế thì tân dịch không phân bố được, tân dịch không có để đưa lên trên nên miệng khát, uống nhiều nước, đi tiểu nhiều. Nhiệt tích sẽ làm tổn thương đến tỳ vị, vị hoả mạnh làm tỳ âm bất túc nên miệng khát uống nhiều, ăn nhiều mà vẫn đói. Vị hoả mạnh, đại trường tảo nhiệt hao tổn tân dịch, dẫn tới phủ thực, đại trường tảo kết. Bệnh đến trung kỳ, tảo nhiệt gây tổn thương âm phận đồng thời có thể nặng thêm một bước làm tiêu hao dương khí, xuất hiện khí âm lưỡng hư, đàm trọc huyết ứ nội trở. Đàm trọc, huyết ứ vốn là hậu quả của bệnh này, đồng thời cũng là hướng tiên triển của bệnh. Đến giai đoạn cuối, âm tổn ảnh hưởng đến dương, âm dương lưỡng hư hoặc có kèm theo đàm trọc, huyết ứ. Nếu tâm mạch bị cản trở, khí huyết không đến nuôi dưỡng được tạng tâm dẫn đến hung tỳ, tâm thống. Nếu kinh

mạch không điều hoà, huyết ú trệ thì gây tê bì chân tay. Thận âm suy tổn, can mất nhu dưỡng dẫn đến ù tai hoa mắt. Can dương thượng kháng hoặc dương kháng hóa phong, phong kèm theo đàm ú tý trở kinh mạch não lạc dẫn đến trúng phong. Tỳ thận lưỡng hư, tân dịch phân bố thất thường, thủy thấp tràn ra cơ phu nên thấy thủy thũng ở mặt ở chân, xâm phạm lên tâm phế, thì thấy tâm quý khí đoản, thở hỗn hển không thể nằm ngửa, tiểu ít, toàn thân thủy thũng...[42],[49].

Cơ chế bệnh sinh chứng Tiêu khát có thể tóm tắt trong sơ đồ sau:



**Hình 1.3: Sơ đồ tóm tắt cơ chế bệnh sinh chứng Tiêu khát [49]**

(Nguồn:王永炎,鲁兆麟(1998).消渴.中医内科学.人民卫生出版社,794-96).

Tuy nhiên với bệnh cảnh ĐTĐ typ 2 hiện nay thường được phát hiện sớm bằng các xét nghiệm khi glucose máu chưa quá cao thì nghiên cứu lý luận YHCT đã có những đối chiếu với YHHĐ [50]. Quan sát trên lâm sàng thấy phần lớn người bệnh ĐTĐ typ 2 trước khi có triệu chứng của tăng glucose máu đã có thời gian dài trước đó có lối sống ít vận động, ngại vận động, vận động hay mệt, ra nhiều mồ hôi... là những biểu hiện của khí hư theo YHCT [51]. Vì vậy lý luận YHCT đã bổ sung thêm vai trò của khí hư trong cơ chế bệnh sinh của chứng

Tiêu khát đồng thời cũng nhấn mạnh vai trò của đàm thấp, huyết ú, độc tố trong việc hình thành các biến chứng của ĐTĐ [51],[52].

## **1.2.2. Phân thể lâm sàng và điều trị**

### **1.2.2.1. Phân thể lâm sàng**

Lý luận kinh điển YHCT phân chứng Tiêu khát thành 3 thể thượng tiêu (phế táo), trung tiêu (vị nhiệt) và hạ tiêu (thận âm hư). Cả 3 thể này đều có các triệu chứng ăn nhiều, uống nhiều, tiểu nhiều, gầy nhiều biểu hiện với các mức độ khác nhau trên lâm sàng. Tuy nhiên với bệnh cảnh ĐTĐ hiện nay thì những triệu chứng này thường chỉ hay gặp ở ĐTĐ typ I với đặc điểm lâm sàng khởi phát đột ngột, biểu hiện râm rộ, thường gặp ở người dưới 40 tuổi và trẻ em, còn với ĐTĐ typ 2 đa số gặp ở người >40 tuổi có tiền triển âm thầm, ít bộc lộ rõ các triệu chứng lâm sàng, thường được phát hiện là nhờ xét nghiệm máu thì phương thức phân loại và biện chứng theo tam tiêu truyền thống tỏ ra chưa hoàn toàn thích hợp [51]. Bởi vậy từ thực tiễn lâm sàng, các nhà YHCT Trung Quốc đã nghiên cứu bổ sung những phương thức phân loại mới chứng Tiêu khát.

Trung y nội khoa (1998) chia Tiêu khát thành 7 thể: (1) Táo nhiệt thương phế; (2) Phế vị táo nhiệt; (3) Tỳ vị khí hư; (4) Thấp nhiệt trung trở; (5) Trường táo thương âm; (6) Can thận âm hư; (7) Âm dương lưỡng hư [49].

Theo Bộ Y tế Trung Quốc (2002), chứng Tiêu khát được chia thành 5 thể: (1) Âm hư nhiệt thịnh; (2) Thấp nhiệt khố tỳ; (3) Khí âm lưỡng hư; (4) Âm dương lưỡng hư, huyết ú thủy đình; (5) Huyết ú [53].

Căn cứ vào tiến triển tự nhiên của bệnh ĐTĐ typ 2 trên lâm sàng theo YHHĐ, phân hội Trung y của Hiệp hội đái tháo đường Trung Quốc chia Tiêu khát làm 3 giai đoạn hay 3 thời kỳ của Tiêu khát. Đây cũng là cách phân loại được nhiều thầy thuốc kết hợp YHCT và YHHĐ ở Trung Quốc hiện nay tham khảo. Trong khuôn khổ đề tài chúng tôi xin trình bày cách phân loại theo phân hội Trung y - Hiệp hội đái tháo đường Trung Quốc năm 2003 [54].



➤ **Thời kỳ thứ nhất** (còn gọi là thời kỳ sớm, thời kỳ kín đáo)

- Biểu hiện lâm sàng: Thể trạng còn khỏe, chưa giảm sút thể lực, ăn uống tốt, có thể hơi béo. Lưỡi đỏ, mạch sác. Xét nghiệm glucose máu bình thường hoặc có xu hướng tăng, thường không có glucose niệu. Khi gặp điều kiện không thuận lợi thì glucose máu tăng cao, lipid cao.

- Đặc điểm bệnh cơ: Âm hư là chủ, thường thấy 3 chứng hậu sau:

a) Âm hư can vượng:

\* Triệu chứng: Ăn nhiều, sợ nóng, ra mồ hôi nhiều. Đại tiện khô, tiểu vàng. Miệng đắng, họng khô, dễ cáu giận. Lưỡi đỏ, rêu vàng, mạch huyền tế sác.

\* Pháp điều trị: Dưỡng âm nhu can thanh nhiệt

\* Phương dược: Dưỡng âm nhu can thang

Sinh địa hoàng 20g, Huyền sâm 10g, Mạch đông 10g, Bạch thược 10g, Hà thủ ô 10g, Đan sâm 20g, Chỉ xác 10g, Chỉ thực 10g, Hoàng liên 10g, Kỷ tử 10g.

b) Âm hư dương kháng

\* Triệu chứng: Hay ăn nhiều chất béo, sợ nóng, thích mát, tính dễ cáu giận, đại tiện phân khô, nước tiểu vàng. Đầu vầng mắt hoa, chất lưỡi đỏ nhạt, rêu vàng, mạch huyền.

\* Pháp điều trị: Tư âm tiềm dương thanh nhiệt

\* Phương dược: Tư âm tiềm dương thang gia giảm

Sinh địa 30g, Huyền sâm 15g, Mạch môn 10g, Hà thủ ô 15g, Sinh thạch quyết minh 30g, Trân châu 30g, Ngưu tất 30g, Hoàng kỳ 10g, Hoàng bá 6g, Cát căn 20g, Thiên hoa phấn 20g.

c) Khí âm lưỡng hư

\* Triệu chứng: Hay mệt mỏi, ngại vận động, sợ nóng, tự hãn, đạo hãn. Phân khô, nước tiểu vàng. Rìa lưỡi hồng, rêu vàng, mạch tế vô lực.

\* Pháp điều trị: Ích khí, dưỡng âm, hoạt huyết, thanh nhiệt.

\* Phương dược: Ích khí dưỡng âm thang.

Sa sâm 15g, Hoàng tinh 20g, Sinh địa 20g, Xích thực 15 g, Địa cốt bì 30g, Hà thủ ô đỏ 20g, Hoàng liên 5g.

➤ **Thời kỳ thứ 2** (trương ứng với ĐTD typ 2 đã có các triệu chứng trên lâm sàng nhưng chưa có biểu hiện biến chứng trên lâm sàng).

- Đặc trưng lâm sàng: Người sợ nóng, thích mát, mệt mỏi, uống nhiều, đại nhiều, lưỡi đỏ rêu vàng, mạch sắc. Xét nghiệm glucose máu cao, lipid máu cao.

- Đặc điểm bệnh cơ: Âm hư hoá nhiệt làm chủ thường thấy 5 loại chứng hậu:

a) Táo nhiệt thương tân

\* Triệu chứng lâm sàng: Miệng khô khát nước, uống nhiều, đi tiểu nhiều, mau đói, ăn nhiều, đại tiện táo, chất lưỡi đỏ khô, rêu vàng mỏng hoặc ít rêu, mạch tế sắc.

\* Pháp điều trị: Tư âm nhuận phế, thanh nhiệt sinh tân.

\* Phương dược: Tư âm nhuận phế thang gia giảm

Sa sâm 15g, Sinh địa 30g, Huyền sâm 20g, Ngọc trúc 15g, Câu kỷ tử 10g, Thạch cao 30g, Tri mẫu 10g.

b) Vị tràng kết nhiệt

\* Triệu chứng: Đại tiện táo kết, dễ đói, miệng họng khô, uống nhiều, sợ nóng thích mát, lưỡi đỏ rêu vàng, mạch sắc có lực.

\* Pháp điều trị: Thanh tiết vị tràng

\* Phương dược: Thanh thư nhị dương thang gia giảm

Sài hồ 10g, Xích thực 20g, Bạch thực 20g, Hoàng cầm 10g, Hoàng liên 10g, Chi sắc 10g, Chi thực 10g, Đại hoàng 10g (gói riêng), Hậu phác 10g, Ngọc trúc 20g, Huyền sâm 20g, Sinh địa 15g, Huyền minh phần 3g (gói riêng)

c) Thấp nhiệt khốn tỳ

\* Triệu chứng: Ngực bụng đầy trướng, sau ăn đầy khó tiêu, khát không đói, tứ chi nặng nề, lưỡi đỏ, rêu vàng dính, tiểu tiện không thông, mạch hoạt mà sắc.

\* Pháp điều trị: Thanh hoá thấp nhiệt, lí khí kiện tỳ.

\* Phương dược: Thanh hoá thấp nhiệt thang.

Hoàng cầm 10g, Hoàng liên 10g, Thương truật 10g, Sinh cam thảo 6g.



## d) Can uất hóa nhiệt

\* Triệu chứng lâm sàng: Ngực sườn đầy tức, dễ cáu giận, miệng đắng họng khô, đầu choáng, mắt hoa, dễ mệt mỏi, lưỡi đỏ rêu vàng dính, mạch huyền tế sác.

\* Pháp điều trị: Nhu can thanh nhiệt

\* Phương dược: Nhu can thanh nhiệt thang gia giảm

Sài hồ 10g, Hoàng liên 10g, Hậu phác 10g, Chi xác 10g, Chi thực 10g, Bạch thược 20g, Thiên hoa phấn 20g, Cát căn 10g, Huyền sâm 20g, Sinh đại hoàng 8g.

## e) Khí âm lưỡng hư, kinh mạch thất dưỡng

\* Triệu chứng: Tinh thần mệt mỏi, sức yếu, chân tay vô lực, chất lưỡi hồng, mạch tế huyền sác.

\* Pháp điều trị: Ích khí dưỡng âm, thông kinh hoạt huyết

\* Phương dược: Ích khí dưỡng âm thông hoạt thang

Hoàng tinh 20g, Sinh địa 30g, Sơn thù 10g, Trư linh 20g, Trạch tả 10g, Đan sâm 20g, Kê huyết đằng 20g, Hoàng liên 6g.

➤ **Thời kỳ thứ 3** (thời kỳ này tương ứng với ĐTD typ 2 đã có biến chứng trên lâm sàng, chia thành 3 giai đoạn sớm, trung, muộn).

- Giai đoạn 3 sớm: Đặc điểm chủ yếu là khí âm lưỡng hư, kinh mạch bất hòa hoặc âm dương lưỡng hư, mạch lạc ứ trệ với các chứng trạng như đau mỏi lưng gối, tứ chi tê bì, nặng ngực, tức ngực, trí nhớ suy giảm, hoa mắt chóng mặt. Các triệu chứng này thường xuyên xuất hiện ảnh hưởng đến cuộc sống người bệnh.

- Giai đoạn 3 trung: Đặc điểm chủ yếu ở thời kỳ này là đàm thấp ứ kết, âm tổn hao khí, hao dương và dẫn đến khí âm lưỡng thương biểu hiện những chứng trạng như mệt mỏi nhiều, nặng đầu chóng mặt, tâm quý khí đoản, trí nhớ giảm sút, phù chân, lạnh chân, có thể kèm theo các bệnh lý về mắt, tim mạch, bệnh về thận, não, da... Các triệu chứng này ảnh hưởng nhiều đến cuộc sống người bệnh.

- Giai đoạn 3 muộn: Thời kỳ này khí huyết âm dương đều bị tổn hại, đàm thấp, uất, ứ hễ kết, ngũ tạng, lục phủ đều có thể bị tổn thương, người bệnh có thể xuất hiện hầu hết các biến chứng của bệnh ĐTĐ với mức độ nặng, nhanh chóng dẫn đến tàn phế và có thể tử vong.

#### **1.2.2.2. Điều trị**

Trên phương diện điều trị có thể chia hai biện pháp lớn là dùng thuốc và không dùng thuốc [6], [41]. Trong điều trị dùng thuốc thường theo ba phương thức là biện chứng luận trị, chuyên bệnh chuyên phương và vận dụng kinh nghiệm dân gian [51], [52]. W Xie, L Du (2011) trong một nghiên cứu phân tích gộp các công trình nghiên cứu về thảo dược điều trị ĐTĐ typ 2, đã thống kê một số vị thuốc được sử dụng với tần suất cao trong các phương thuốc điều trị chứng Tiêu khát trên lâm sàng, xếp theo mức độ hay dùng là Hoàng kỳ, Sinh địa, Thiên hoa phấn, Nhân sâm, Mạch môn, Sa sâm, Tri mẫu, Cát căn, Kỷ tử, Phục linh, Hoàng liên, Hoài sơn, Hoàng tinh, Đan sâm, Cam thảo, Hồ lô ba, Mướp đắng, Tỏi, Lô hội, Quế, Nghệ, Thổ phục linh, Giảo cổ lam... [55].

Điều trị không dùng thuốc là sử dụng các liệu pháp tự nhiên như châm cứu, bấm huyệt, xoa bóp, tập luyện khí công dưỡng sinh... Dùng dược thiện như chế độ ăn nên trọng dụng các loại thực phẩm như các chế phẩm của đậu tương, đậu nành, các loại rau xanh...thường xuyên dùng các loại trà dược như trà khổ qua, mạch đông sinh địa tiêu khát trà, cát phấn ngọc tuyền trà... [51],[56].

### **1.3. TỔNG QUAN VỀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN**

Nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc thảo dược theo hướng điều trị ĐTĐ đã được tiến hành ở nhiều quốc gia trên thế giới. Một số thảo dược với ưu thế của sự kết hợp nhiều nhóm hoạt chất khác nhau đã gây giảm glucose máu với một cơ chế tác dụng hiệp đồng do phối hợp nhiều cơ chế như cải thiện độ nhạy insulin, kích thích bài tiết insulin, tăng tổng hợp glycogen ở gan, ức chế hấp thu carbohydrat đường ruột, chống oxy hoá tế bào...[57],[58], đem lại hiệu quả điều trị đi kèm với tính an toàn cao của những nguyên liệu

nguồn gốc thiên nhiên. Đây chính là cơ sở để tiến hành nghiên cứu tác dụng của thuốc YHCT điều trị ĐTĐ typ 2 trên thực nghiệm và lâm sàng.

Cho đến nay, Trung quốc vẫn được coi là quốc gia đi đầu trong lĩnh vực nghiên cứu thuốc điều trị ĐTĐ typ 2 có nguồn gốc thảo dược [59]. Thuốc nghiên cứu có thể là các vị thuốc YHCT như Nhân sâm, Hoàng liên, Sinh địa, Kỷ tử... hoặc các bài thuốc YHCT như Lục vị địa hoàng hoàn, Bạch hổ thang, Kim kỳ giáng đường,...[60]; Một số thuốc công thức được bổ sung trực tiếp một hàm lượng nhỏ thuốc hạ glucose máu của YHHĐ (glibenclamid) và được coi như là một thành phần của công thức thuốc như Tiêu khát hoàn, Tiêu đường linh...[61].

Trong khuôn khổ đề tài, xin trình bày một số nghiên cứu trong và ngoài nước về tác dụng bài thuốc YHCT trong điều trị ĐTĐ typ 2.

### **1.3.1. Một số nghiên cứu của Trung quốc về tác dụng của bài thuốc YHCT trong điều trị ĐTĐ typ 2**

#### ***1.3.1.1. Lục vị địa hoàng hoàn***

Bài thuốc có xuất xứ từ “Tiểu nhi dược chứng trực quyết” của danh y Tiền Ất đời Tống [10]. Thành phần gồm có: Thục địa 20-32g, Sơn thù nhục 10-16g, Hoài sơn 10-16g, Trạch tả 8-12g, Phục linh 8-12g, Đan bì 8-12g. Công dụng: tư bổ can thận. Đây là bài thuốc tiêu biểu được sử dụng cho chứng hạ tiêu khát thể thận âm khuy hư, thận bất cố nhiếp.

Trên thực nghiệm Lục vị địa hoàng hoàn có tác dụng giảm glucose máu và cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu. Nghiên cứu của Đỗ Gia Minh và cộng sự (2007) trên mô hình chuột gây rối loạn dung nạp glucose và mô hình chuột cống trắng gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều 30mg/kg cho thấy Lục vị địa hoàng hoàn liều 35g dược liệu/kg cân nặng trong 4 tuần có tác dụng giảm glucose máu khi đói, giảm glucose máu 2 giờ sau ăn, HbA1c, giảm cholesterol toàn phần, triglycerid, giảm LDL-c ( $p < 0,05$ ), thay đổi HDL-c không rõ rệt [62].

Châu Bát, La Nhân (2005) trong một nghiên cứu phân tích gộp về tác dụng của Lục vị địa hoàng hoàn trong điều trị ĐTĐ typ 2 cho thấy Lục vị địa hoàng hoàn với các liều khác nhau trên lâm sàng có hiệu quả cải thiện triệu chứng lâm sàng ăn nhiều, khát nhiều, tiểu nhiều và tác dụng giảm glucose máu, lipid máu rõ rệt ( $p < 0,05$ ). Hiệu quả điều trị đạt từ 87- 92% [63].

### ***1.3.1.2. Nhân sâm bạch hổ thang***

Bài thuốc có xuất xứ từ Thương hàn luận [10]. Thành phần: Nhân sâm 12g, Tri mẫu 8-12g, Sinh thạch cao 40g, Cam thảo 4g, Ngạnh mễ 20g-30g. Tác dụng: Thanh nhiệt sinh tân.

Triệu Bảo Thắng, Cao Hiểu Yên, Lưu Dương (2012) khi nghiên cứu về tác dụng của Nhân sâm bạch hổ thang với các liều khác nhau (15g, 7,5g; 3,7g/kg thể trọng/ngày) trên mô hình chuột ĐTĐ typ 2 gây bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp trong 4 tuần. Sau 4 tuần, thuốc làm giảm nồng độ glucose máu, cholesterol, HbA1c, tăng nồng độ insulin, cải thiện tình trạng đề kháng insulin [64].

Hoàng Vĩnh (2015) sử dụng Nhân sâm bạch hổ thang điều trị 62 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mới phát hiện, kết quả sau điều trị tỷ lệ hiệu quả là 89,80%. Glucose máu khi đói, glucose máu 2h sau ăn, cholesterol, triglycerid đều giảm so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ) [65].

### ***1.3.1.3. Bổ dương hoàn ngũ thang***

Xuất xứ “Y lâm cải thác” của danh y Vương Thanh Nhậm, đời nhà Thanh [10]. Thành phần: Sinh hoàng kỳ, Quy vĩ, Xích thực, Xuyên khung, Đào nhân, Hồng hoa, Địa long. Tác dụng bổ khí, hoạt huyết, thông kinh mạch.

Đường Đông Huy, Lý Lợi, Phùng Sâm Kiên (2006) thông qua nghiên cứu phát hiện bài thuốc có tác dụng cải thiện glucose máu, giảm lipid máu và tình trạng kháng insulin [66]. Thân Hiểu Quang (2009) nghiên cứu cho thấy bài thuốc có tác dụng cải thiện tình trạng bệnh nhân ĐTĐ, tăng cường khả năng đề kháng, giảm độ nhớt máu. Trong nghiên cứu lâm sàng, sử dụng liều

lượng khác nhau điều trị ĐTĐ typ 2 đều cho thấy có tác dụng giảm glucose máu, điều hoà lipid máu khá rõ rệt ( $p < 0,05$ ) [67].

#### ***1.3.1.4 .Thuốc giảm đường Kim Kỳ***

Thành phần chủ yếu là Kim ngân hoa, Hoàng kỳ, Hoàng liên, có tác dụng thanh nhiệt, ích khí, giảm khát.

Trên mô hình chuột ĐTĐ typ 2 gây bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp thuốc có tác dụng cải thiện glucose máu và giảm lactat trong máu. Qua nghiên cứu lâm sàng với thuốc giảm đường Kim Kỳ, Lý Lợi Phần và Ngô Ngọc Hồng (2006) thấy sau điều trị các chỉ số glucose máu khi đói, HbA1c, cholesterol, triglycerid, LDL đều giảm và HDL tăng cao rõ rệt so với trước điều trị ( $p < 0,01$ ). Cơ chế tác dụng được cho là ức chế phân giải glucose ở gan, tăng hấp thu glucose, cải thiện tình trạng kháng insulin [68].

#### ***1.3.1.5. Viên uống Đường Mạch Khang***

Thành phần chính gồm Hoàng kỳ, Sinh địa, Đan sâm, Xích thược, Nguu tất, Hoàng liên, Hoàng tinh, Cát căn, Mạch môn, Tang diệp. Tác dụng dưỡng âm thanh nhiệt, hoạt huyết hoá ứ, ích khí cố thận.

Đường mạch khang có tác dụng cải thiện rối loạn dung nạp glucose [69]. Đỗ Vĩ và cộng sự (2010), quan sát trên 70 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mới được chẩn đoán. Sau 3 tháng các chỉ số glucose máu lúc đói, glucose máu 2h sau ăn, HbA1c, nồng độ insulin lúc đói, cholesterol, triglycerid, LDL-c, HDL-c đều giảm rõ rệt so với trước điều trị  $p < 0,05$  [70].

### **1.3.2. Một số nghiên cứu trong nước về bài thuốc YHCT điều trị ĐTĐ typ 2**

#### ***1.3.2.1. Chè tan Gamosa***

Thành phần: Mướp đắng, Bạch truật, Cỏ ngọt.

Nguyễn Kim Lư, Đỗ Thị Minh Thìn, Trịnh Thanh Hùng (2004) đã nghiên cứu trên 32 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ trung bình và nhẹ sử dụng chè tan Gamosa 24 g/ ngày trong thời gian 3 tuần. Kết quả sau 3 tuần uống thuốc, tỷ lệ BN giảm glucose máu ở mức độ tốt là 75%, chấp nhận được là 21,9% và kém là 3%. Tác dụng hạ glucose máu của chè tan Gamosa liều 24g/ngày tương đương với Maninil liều 5mg/ngày x 2 viên/ ngày [71].

### ***1.3.2.2. Tri bá địa hoàng hoàn (Bát vị tri bá)***

Xuất xứ từ Y tông kim giám[10]. Là bài Lục vị địa hoàng hoàn gia thêm Hoàng bá, Tri mẫu. Tác dụng: Tư âm, tả hoả, trị âm hư hoả vượng.

Năm 2004, Bùi Tiến Hưng, Dương Trọng Hiếu và cộng sự đã dùng Bát vị tri bá gia giảm dạng cốm tan “HTĐĐ” điều trị 90 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong thời gian 3 tháng cho thấy giảm glucose máu từ từ và kiểm soát HbA<sub>1c</sub> với mức độ tối ưu và tốt là 73,3%. Cải thiện triệu chứng lâm sàng như ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều [72].

### ***1.3.2.3. Thuốc tiểu đường Đông Đô***

Thành phần: Sinh địa, Mạch môn, Hoàng kỳ, Hoàng liên, Thiên hoa phấn, Ngũ vị tử, Mẫu đơn bì, Bạch linh, Nhân sâm, Thạch cao. Tác dụng: Dưỡng thận âm, sinh tân, trừ khát, bổ khí.

Năm 2005, Dương Đăng Hiền, Nguyễn Nhược Kim, Đặng Kim Thanh đánh giá tác dụng của “Tiểu đường Đông Đô” trong điều trị ĐTĐ typ 2 chưa có biến chứng thấy sau 1 tháng điều trị thuốc có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng, đặc biệt các triệu chứng ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, vã mồ hôi, đại tiện táo, có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Sau điều trị 3 tháng thuốc có tác dụng giảm glucose máu lúc đói trung bình  $1,5 \pm 0,15$  mmol/l, giảm glucose máu 2h sau ăn trung bình  $3,14 \pm 0,10$  mmol/l, HbA<sub>1c</sub> giảm trung bình  $0,38 \pm 0,03\%$  ( $p < 0,01$ ) [73].

### ***1.3.2.4. Viên nang Khổ qua***

Thành phần: Khổ qua, Sinh địa.

Lê Ngọc Thanh, Nguyễn Thị Bay (2009) quan sát trên 60 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 glucose máu lúc đói  $\geq 7$ mmol/l và  $\leq 12,22$ mmol/l và/hoặc HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7\%$ , được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, một nhóm dùng viên nang Khổ qua và một nhóm dùng Gliclazide MR 30mg. Thời gian theo dõi 12 tuần thông qua chỉ số glucose máu lúc đói mỗi 2 tuần/lần, HbA<sub>1c</sub> trước và sau 12 tuần điều trị. Kết quả: Viên nang Khổ qua làm giảm glucose máu trung bình 1,43 mmol/l,

HbA1c giảm trung bình 1,62%, tỉ lệ giảm HbA1c  $\geq 1\%$  là 46,67% sau 12 tuần điều trị. Kết quả có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). So với nhóm Gliclazide MR, kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) [74].

#### ***1.3.2.5. Giáng chỉ tiêu khát linh***

Thành phần chính: Đan sâm, Hoàng tinh, Hà thủ ô đỏ, Trạch tả, Sơn tra, Ngưu tất, Linh chi, Sinh hoàng kỳ, Thiên hoa phấn, Hoàng liên, Ích chí nhân. Tác dụng: Táo thấp hoá đàm, kiện tỳ ích vị, hoạt huyết tiêu thực.

Trên thực nghiệm Giáng chỉ tiêu khát linh có tác dụng giảm glucose máu và cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu. Nghiên cứu của Vũ Việt Hằng và cộng sự (2013) trên mô hình chuột rối loạn dung nạp glucose và mô hình chuột cống trắng gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều 30mg/kg cho thấy Giáng chỉ tiêu khát linh liều 840mg /kg cân nặng và 1260mg/kg cân nặng trong 60 ngày có tác dụng giảm glucose máu lúc đói, glucose 2h sau ăn, cholesterol, triglycerid, LDL-c, tăng HDL-c ( $p < 0,05$ ). Thuốc có tác dụng trên trạng thái chống oxy hóa ở chuột cống trắng rối loạn lipid máu và ĐTĐ typ 2 thực nghiệm, hoạt độ GPx (glutathion peroxidase) máu giảm ít hơn so với chuột không được uống thuốc, sự khác biệt với  $p < 0,05$  và  $p < 0,01$  [75].

Trần Thị Hải Vân (2011) quan sát trên 70 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 chia làm 2 nhóm. Nhóm nghiên cứu gồm 35 bệnh nhân dùng Giáng chỉ tiêu khát linh kết hợp với Zidenol 80mg x1 viên/ ngày. Nhóm chứng dùng Zidenol 80mg x 2 viên/ ngày trong 3 tháng. Chỉ tiêu quan sát glucose máu lúc đói, TC, TG, LDL, HDL trước và sau 3 tháng điều trị. Kết quả cho thấy thuốc Giáng chỉ tiêu khát linh có tác dụng hỗ trợ điều trị ĐTĐ typ 2 làm ổn định glucose máu của bệnh nhân  $< 7$  mmol/l, làm hạ huyết áp trên những bệnh nhân ĐTĐ có kèm tăng huyết áp, hạ cholesterol toàn phần ở bệnh nhân có kèm tăng lipid máu [76].

### ***1.3.2.6. Ngọc dịch thang***

Thành phần: Cát căn, Tri mẫu, Thiên hoa phấn, Sinh sơn dược, Sinh hoàng kỳ, Kê nội kim, Ngũ vị tử.

Trần Ngọc Quế, Đặng Kim Thanh (2010) nghiên cứu 45 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có glucose máu lúc đói từ 7-11,1 mmol/l bằng bài thuốc Ngọc dịch thang trong thời gian 3 tháng kết luận thuốc có tác dụng làm giảm glucose máu lúc đói và glucose máu 2h sau ăn từ  $10,4 \pm 1,6$  mmol/l và  $16,2 \pm 2,9$  mmol/l xuống  $7,1 \pm 1,4$  mmol/l và  $11,6 \pm 0,3$  mmol/l. Đánh giá theo tác dụng kiểm soát glucose máu bằng HbA<sub>1c</sub> thấy trước điều trị có 84,3% kiểm soát kém sau điều trị 100% kiểm soát tốt và rất tốt [77].

### ***1.3.2.7. Thập vị giáng đường phương***

Thành phần: Sa sâm, Hoài sơn, Thục địa, Kỷ tử, Đan sâm, Thiên hoa phấn, Ích chí nhân, Khiêm thực, Tri mẫu, Thổ phục linh. Tác dụng: Tư âm sinh tân, chỉ khát.

Trên thực nghiệm Thập vị giáng đường phương có tác dụng giảm glucose máu và cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu [78]. Tiêu Ngọc Chiến (2013) nghiên cứu 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ bằng cao lỏng Thập vị giáng đường phương trong thời gian 90 ngày cho thấy cao lỏng có tác dụng hạ glucose máu từ  $8,02 \pm 0,73$  mmol/l giảm còn  $6 \pm 0,66$  mmol/l. HbA<sub>1c</sub> giảm từ  $7,25 \pm 0,84$  còn  $6,23 \pm 0,94$  ( $p < 0,001$ ). Các chỉ số cholesterol, triglycerid, LDL-c giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ), HDL-c tăng sau 90 ngày điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  [79].

### ***1.3.2.8. Bổ dương hoàn ngũ***

Quan Thế Dân (2014) khi nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ điều trị đái tháo đường typ 2 có biến chứng thận trên thực nghiệm trong 90 ngày, qua test dung nạp glucose thấy Bổ dương hoàn ngũ có cải thiện tình trạng đề kháng insulin. Trên chuột ĐTĐ typ 2, Bổ dương hoàn ngũ có tác dụng hạ glucose máu, lipid máu. Với liều 6g/kg tác dụng hạ glucose máu sau 4 giờ là 19,5%, sau 6 giờ là 40%; Với liều 12g/kg tác dụng hạ



glucose sau 4h giảm được 26,7%, sau 6 giờ giảm được 53,9%, cholesterol giảm 34,31%, triglycerid giảm 63,88% [80].

Qua tìm hiểu một số nghiên cứu lâm sàng về thuốc YHCT trong hỗ trợ điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 thấy rằng một số bài thuốc YHCT có hiệu quả giảm glucose máu trên mô hình thực nghiệm cũng có hiệu quả giảm glucose máu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Hiệu lực giảm glucose máu của các thuốc YHCT tuy không mạnh bằng thuốc hóa dược nhưng thuốc YHCT thường ít gây tác dụng phụ hạ glucose máu, là một ưu điểm so với hóa dược điều trị ĐTĐ hiện hành [50]. Tác dụng giảm glucose máu của thuốc YHCT được cho là do phối hợp nhiều cơ chế như cải thiện độ nhạy insulin, kích thích bài tiết insulin, tăng tổng hợp glycogen ở gan, ức chế hấp thu carbohydrat đường ruột, chống oxy hoá tế bào...[7],[8]. Mặc dù thuốc YHCT đã được sử dụng rộng rãi trong điều trị ĐTĐ typ 2 nhưng cho đến nay vai trò của thuốc YHCT vẫn chưa được thiết lập trong việc quản lý bệnh theo các khuyến cáo của các Hiệp hội ĐTĐ do các thử nghiệm lâm sàng của thuốc YHCT điều trị ĐTĐ typ 2 theo qui chuẩn quốc tế còn khá khiêm tốn so với các nghiên cứu lâm sàng của thuốc hóa dược điều trị ĐTĐ typ 2 hiện hành. Vì vậy, các bằng chứng cho sự an toàn và hiệu quả của việc sử dụng thuốc YHCT để điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 cần được cung cấp bởi các thiết kế nghiên cứu nghiêm túc, chặt chẽ là vô cùng cần thiết để phục vụ y học bổ sung và thay thế có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

## **1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NHẤT ĐƯỜNG LINH**

### **1.4.1. Bài thuốc nghiên cứu**

Sinh địa	12g	Đương quy	12g
Sa sâm	10g	Bạch truật	12 g
Mạch môn	12g	Côn bố	10g
Kỷ tử	12 g		

- Bài thuốc nghiên cứu có xuất xứ từ phương thuốc cổ nổi tiếng “Nhất quán tiên” gia giảm. “Nhất quán tiên” được trích từ “Liễu châu y thoại” của tác giả Ngụy Chi Tú (1722-1772) đời nhà Thanh, thành phần gồm Sinh địa, Sa sâm, Mạch môn, Kỷ tử, Đương quy, Xuyên luyện tử [9],[10]. Trên lâm sàng các thầy thuốc YHCT thường sử dụng Nhất quán tiên để điều trị các bệnh lý về gan như viêm gan mạn, xơ gan, gan nhiễm mỡ ... Các vị thuốc trong bài như Sinh địa, Sa sâm, Mạch môn, Kỷ tử, Đương quy cũng là những dược liệu thường được sử dụng trong điều trị chứng Tiêu khát của YHCT. Nghiên cứu dược lý hiện đại cho thấy các vị thuốc này bên cạnh tác dụng bảo vệ gan, tăng cường chức năng chuyển hoá của tế bào gan còn có tác dụng hạ glucose máu với nhiều mức độ khác nhau [81],[82],[83],[84]. Từ kinh nghiệm điều trị kết hợp với y lý YHCT cũng như những hiểu biết về tác dụng dược lý của thuốc thảo dược đã giảm Xuyên luyện tử và gia vị Côn bố, Bạch truật là những vị thuốc có hiệu quả hạ glucose máu, lipid máu theo kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước trong những năm gần đây nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị của thuốc trong điều trị ĐTĐ [85], [86]

Bài thuốc có tác dụng dưỡng âm thanh nhiệt, ích khí, hoá đàm, hoạt huyết .

#### **1.4.2. Sơ bộ về các vị thuốc trong bài thuốc**

##### **1.4.2.1. Sinh địa**

- Tên khoa học: *Rehmannia glutinosa* [87],[88]
- Bộ phận dùng: Thân rễ phơi hay sấy khô của cây địa hoàng (*Rehmannia glutinosa* Libosch), thuộc họ Hoa mõm chó (Scrophulariaceae).
- Tính vị qui kinh: hàn, ngọt đắng vào kinh tâm, can, thận, tiểu trường.
- Công dụng: Bổ chân âm, thanh hỏa, lương huyết, bổ huyết, sinh tân chỉ khát.

- Ứng dụng lâm sàng: Chữa thương hàn ôn bệnh, yết hầu sưng đau, huyết nhiệt tân dịch khô kiệt, tiêu khát, thông huyết mạch.

- Thành phần hóa học: Chứa các thành phần có tác dụng hạ glucose máu (catapol, phytosterol), mannit  $C_6H_8(OH)_6$ , rehmanin là một glucosid và một ít carote, alkaloid [89].

- Tác dụng dược lý: Hạ glucose máu, trợ tim, lợi niệu, cầm máu, chống thiếu máu. Hoạt chất gây hạ glucose máu là các glycosid iridoid A, B, C, D [90]. Sinh địa cũng có tác dụng ức chế men aldose reductase, làm giảm tích lũy sorbitol trong tế bào, làm chậm các biến chứng đục thủy tinh thể của mắt và làm giảm các bệnh lý thần kinh ngoại biên ở bệnh nhân đái tháo đường do cải thiện vi tuần hoàn [91].

- Liều dùng: 10-30g/ngày.

#### **1.4.2.2. Kỷ tử**

- Tên khoa học: *Lycium sinense* Mill [92],[93]

- Bộ phận dùng: Quả chín phơi hay sấy khô của cây khởi tử (*Fructus Lycii*). Họ: cà (Soanaceae).

- Tính vị qui kinh: Vị ngọt, tính bình, qui kinh can, phế, thận.

- Công dụng: Tư bổ can thận, dưỡng huyết, minh mục và nhuận phế.

- Chủ trị: Tiêu khát, mệt mỏi, gầy yếu, mờ mắt, di mộng tinh.

- Thành phần hóa học: Trong Kỷ tử có chứa các thành phần có tác dụng hạ glucose máu (betain, polysacharid), vitamin C, acid nicotinic, Ca, P, Fe...). [94],[95]

- Tác dụng dược lý: Cải thiện và điều tiết công năng miễn dịch của cơ thể. Bảo vệ tế bào gan, ức chế sự lắng đọng mỡ trong gan [94]. Điều chỉnh rối loạn lipid máu, làm hạ cholesterol và làm chậm sự hình thành các mảng xơ vữa [96]. Hạ glucose máu [97], [98]. Tăng khả năng tạo máu, chống lão hoá, chống ung thư [95].

- Liều dùng: 6-15g dạng thuốc sắc.

### 1.4.2.3. Mạch môn

- Tên khoa học: *Ophiopogon japonicus* Wall [99],[100]
- Bộ phận dùng: Rễ củ phơi hay sấy khô của cây mạch môn đông (*Radix Ophiopogoni*). Họ Hành tỏi (Liliaceae).
- Tính vị quy kinh: Vị ngọt, hơi đắng, hơi lạnh vào kinh vị, tâm, phế.
- Công dụng: Nhuận phế thanh tâm, trừ phiền, dưỡng vị sinh tân dịch, nhuận táo thông tiện.
- Chủ trị: Chữa miệng họng khô khát, ho khan kéo dài do âm hư.
- Thành phần hóa học: Saponin steroid, Carbohydrat gồm có glucofructan và một số monosaccharid như glucose, fructose và saccharose; b-sitosterol, stigmasterol.[100].
- Tác dụng dược lý: Chống viêm, kháng khuẩn, giảm phù. Hạ glucose máu, giãn vành[101], [102],[103], [104],[105]
- Liều dùng: 6-12g

### 1.4.2.4. Sa sâm

- Tên khoa học: *Launae pinnatifida* Cass [106],[107]
- Bộ phận dùng: Rễ phơi sấy khô của cây sa sâm (*Radix Glehniae*). Họ: Cúc (Asteraceae).
- Tính vị qui kinh: Vị ngọt, hơi đắng, tính hàn, quy kinh phế.
- Công dụng: Dưỡng âm, trừ hư nhiệt, trừ ho, thanh phế, chỉ khát, tả hoả.
- Chủ trị: Phế âm hư gây khái thấu và sốt.
- Thành phần hoá học và tác dụng dược lý: Chứa saponin (triterpenoid) có tác dụng hạ glucose máu dịch chiết còn có tác dụng làm giảm nhẹ thân nhiệt thỏ, hạ nhiệt ở thỏ sốt do tiêm vaxcin [7],[108].
- Liều dùng: 6-12g/ ngày sắc uống.

#### 1.4.2.5. *Đương quy*

- Tên khoa học: *Angelicae sinensis* Diels [109],[110]
- Bộ phận dùng: Rễ phơi hay sấy khô của cây đương quy (*Radix Angelicae sinensis*). Họ: Hoa tán (Aparaceae).
- Tính vị qui kinh: Vị ngọt cay, tính ôn, vào 3 kinh tâm, can, tỳ.
- Công dụng: Bổ huyết, hoạt huyết, nhuận táo, thông kinh.
- Chủ trị: Trị sung đau, trừ phong thấp, thiếu máu, bế kinh, nhuận táo thông tiện.
- Thành phần hóa học: Chứa polysacharid, tinh dầu (chủ yếu là n-butylidenphtalit và n-valerophenon cacboxy acid) [111]
- Tác dụng dược lý: Ức chế co tử cung, giãn mạch, tăng lưu lượng máu cơ tim [112]. Ức chế ngưng tập tiểu cầu, ức chế tổng hợp thromboxan A2 và tăng tổng hợp prostacyclin PGI2 [112]. Giảm glucose máu [113], [114].
- Liều dùng: 6 - 16 g.

#### 1.4.2.6 *Bạch truật*

- Tên khoa học: *Atractylodes Macrocephalae* Koidz [115],[116]
- Bộ phận dùng: Thân rễ phơi hay sấy khô của cây bạch truật (*Rhizoma Atractylodis Macrocephalae*). Họ: Cúc (Asteraceae)
- Tính vị qui kinh: Vị đắng, ngọt, ấm qui kinh tỳ, vị.
- Công dụng: Kiện tỳ, ích khí, trừ thấp.
- Chủ trị: Chữa tỳ hư trướng mãn, hung cách phiến muộn, thủy thũng, đàm trệ, động thai.
- Thành phần hoá học và tác dụng dược lý: chứa Artractan có tác dụng hạ glucose máu [117]; Artractylon có tác dụng bảo vệ tế bào gan. Artractylenoid I, II, III có tác dụng chống viêm [118]. Giảm tiết dịch vị, chống viêm loét cơ quan tiêu hóa trên thực nghiệm. Ức chế đông máu trong trường hợp fibrin máu tăng cao. Lợi niệu, giảm phù đối với phù nhẹ. Tăng cường miễn dịch [119].
- Liều dùng: 6-12g

#### 1.4.2.7. Côn bố

- Tên khoa học: *Laminariae Thallus Eckloniae* [120],[121].
- Bộ phận dùng: Toàn cây khô của một loại tảo dẹt (*Laminariaceae japonica* Areschong). Họ: Côn bố (*Laminariaceae*).
- Tính vị quy kinh: Vị mặn, tính hàn, quy kinh can, tỳ, vị, thận.
- Công dụng: Tiêu đàm nhuyễn kiên, lợi thủy tiêu phù.
- Chủ trị: Cao huyết áp, tăng cholesterol máu, bướu cổ.
- Thành phần hóa học và tác dụng dược lý: Iod, riboflavin, acid alginic, laminarin, vitamin, manitol, fucosterol, saringosterol, laminine muối vô cơ (muối kali, iod, sắt, calci), vitamin B12, vitamin C, polysaccharide [122]. Tác dụng: hạ huyết áp [122],[123], hạ glucose máu [124],[125], hạ lipid máu [126],[127].
- Liều dùng: 6-12g.

## CHƯƠNG 2

### CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

##### 2.1.1. Thuốc nghiên cứu Nhất đường linh

*Bảng 2.1. Công thức bài thuốc*

<i>STT</i>	<i>Tên thuốc</i>	<i>Tên khoa học</i>	<i>Bộ phận dùng</i>	<i>Tiêu chuẩn</i>	<i>Số lượng (g)</i>
1	Sinh địa	<i>Radix Rehmanniae glutinosae</i>	Rễ	ĐDVN IV	12
2	Sa sâm	<i>Radix Glehniae</i>	Rễ	ĐDVN IV	10
3	Mạch môn	<i>Radix Ophiopogonis japonici</i>	Rễ	ĐDVN IV	12
4	Kỷ tử	<i>Fructus Lycii</i>	Quả	ĐDVN IV	12
5	Đương quy	<i>Radix Angelicae sinensis</i>	Thân rễ	ĐDVN IV	12
6	Côn bố	<i>Thallus Laminariae seu Eckloniae</i>	Toàn thân	TCCS	10
7	Bạch truật	<i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i>	Rễ	ĐDVN IV	12
<b>Tổng bài thuốc</b>					<b>80</b>

**\* Mẫu nghiên cứu:**

Thuốc “Nhất đường linh” được Trung tâm Dược, Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương nghiên cứu, thiết kế quy trình và bào chế theo tiêu chuẩn bào chế viên nang cứng của Dược điển Việt nam IV (Phụ lục).

*Tiêu chuẩn:* - Bán thành phẩm: Dạng cốm-Đạt tiêu chuẩn cơ sở

-Thành phẩm: Viên nang cứng 500mg-Đạt tiêu chuẩn cơ sở

Trong 1 viên nang chứa 500mg cốm tương đương 6,67g dược liệu.

Liều lượng thuốc uống cho chuột nghiên cứu thực nghiệm được tính theo hệ số chuyển đổi tương đương giữa người và chuột nhất là 1:12.

Trên thực nghiệm, trước khi cho súc vật uống, nghiền kỹ bột thuốc trong nang, pha với nước cất thành các nồng độ khác nhau tùy theo mục đích nghiên cứu. Chuẩn bị mẫu thuốc hàng ngày trước khi cho súc vật uống.

### **2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu dùng trong nghiên cứu thực nghiệm**

- Các hoá chất và thuốc dùng trên thực nghiệm: Streptozotocin lọ 1g của hãng Sigma-Aldrich, Singapore; Diamicon (gliclazid) viên nang 30mg do hãng Servier (France) sản xuất; Dung dịch đệm Citrat pH 4.5.

- Máy thử đường huyết, kit định lượng glucose của On Call EZII của hãng ACON Biotech, Mỹ.

- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, creatinin, triglycerid, HDL-C, cholesterol huyết thanh của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy XC-55 Chemistry analyzer (China).

- Dung dịch xét nghiệm máu ABX Minidil LMG của hãng ABX - Diagnostics, định lượng trên máy Vet abc<sup>TM</sup> Animal Blood Counter.

- Các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

### **2.1.3. Đối tượng nghiên cứu**

- Chuột nhắt trắng chủng *Swiss*, cả hai giống, khoẻ mạnh, trọng lượng trung bình 18 - 22g do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp, dùng để:

+ Nghiên cứu độc tính cấp

+Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên thực nghiệm



- Thỏ chủng *Newzealand White*, lông trắng, cả hai giống, khỏe mạnh, trọng lượng 1,8-2,5 kg do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp, dùng để nghiên cứu độc tính bán trường diễn.

Động vật thực nghiệm được nuôi dưỡng trong điều kiện đầy đủ thức ăn và nước uống tại phòng thí nghiệm của Bộ môn Dược lý, trường Đại học Y Hà Nội từ 3-7 ngày trước khi nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

#### **2.1.4. Địa điểm nghiên cứu**

Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội.

#### **2.1.5. Phương pháp nghiên cứu**

##### ***2.1.5.1. Nghiên cứu độc tính cấp***

Độc tính cấp được tiến hành theo phương pháp Litchfield – Wilcoxon và hướng dẫn của WHO [128].

Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Từng lô chuột nhất trắng, mỗi lô 10 con, được uống thuốc thử theo liều tăng dần từ 15ml (tương đương 125 g dược liệu/kg thể trọng/24 giờ) đến 75ml (tương đương 625g dược liệu/kg thể trọng/24 giờ) với lượng thuốc uống hằng định mỗi lần 0,25ml/10g cân nặng, uống 3 lần mỗi lần cách nhau 2 giờ. Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0%), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100%) và các liều trung gian. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết mỗi lô trong 72 giờ. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD<sub>50</sub> của thuốc thử. Sau đó tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu.

##### ***2.1.5.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn***

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn thường phải áp dụng đối với các thuốc có thời gian dùng dài. Thời gian thử độc tính phụ thuộc vào thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do thời gian dùng thuốc trên lâm sàng dài 90 ngày nên chúng tôi thử độc tính bán trường diễn trên thỏ trong thời gian 3 tháng với 2 liều thuốc thử. Liều 1 tương đương liều

dùng trên lâm sàng và liều 2 gấp 5 lần liều điều trị trên lâm sàng. Phương pháp như sau:

Thỏ được chia làm 3 lô, mỗi lô 10 con, mỗi con nhốt riêng một chuồng.

- Lô chứng: uống nước cất 2,5 ml/kg/ngày.

- Lô nghiên cứu 1: uống NĐL liều 4,8g dược liệu/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số 3).

- Lô nghiên cứu 2: Uống NĐL liều 24 g dược liệu /kg/ngày (gấp 5 lần lô nghiên cứu 1).

Thỏ được uống dung môi hoặc thuốc thử trong 12 tuần, mỗi ngày một lần vào buổi sáng. Sau 12 tuần uống thuốc, thỏ được ngừng uống thuốc và theo dõi, đánh giá khả năng gây ra độc tính của thuốc:

- Tình trạng chung, thể trọng của thỏ.

- Đánh giá chức phận tạo máu thông qua số lượng hồng cầu, thể tích trung bình hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu và số lượng tiểu cầu.

- Đánh giá mức độ hủy hoại tế bào gan qua hoạt độ enzym ALT, AST.

- Đánh giá chức năng gan thông qua định lượng một số chất chuyển hoá trong máu: bilirubin toàn phần, albumin và cholesterol toàn phần.

- Đánh giá chức năng thận thông qua định lượng nồng độ creatinin huyết thanh.

Các thông số theo dõi được kiểm tra vào trước lúc uống thuốc, sau 4 tuần uống thuốc, sau 8 tuần và sau 12 tuần uống thuốc.

*\* Mô bệnh học:*

- Sau 12 tuần uống thuốc, thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan.

- Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể được thực hiện tại Trung tâm nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư - Liên hiệp các hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam.

### 2.1.5.3. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 thực nghiệm

➤ **Gây mô hình chuột ĐTD typ 2 thực nghiệm** (theo phương pháp của Fabiola và Srinivasan) [129].

Chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu lipid trong 8 tuần liên tục để tạo chuột béo phì có rối loạn lipid máu, gây hiện tượng tăng đề kháng insulin ở mô, sau đó được tiêm STZ với liều 100mg/kg thể trọng (một liều duy nhất) để gây tình trạng phá hủy tế bào  $\beta$  tụy dẫn tới giảm tiết insulin, tạo nên tình trạng tăng đề kháng insulin và thiếu hụt insulin máu tương tự như cơ chế bệnh sinh ĐTD typ 2.

**Bảng 2.2. Chế độ ăn NFD và HFD tính trên 100g thức ăn [129]**

	Chế độ ăn bình thường (%) (NFD)	Chế độ ăn giàu chất béo (%)* (HFD)
Protein	28,05	18,23
Chất béo no	12,14	42,89
Carbonhydrat	59,81	38,88
Tổng (gam)	100	100
Năng lượng (kcal)	467,5	614,5

\*Siro fructose 55% (Daesang Corporation) được trộn thêm trong thức ăn của chuột nhắt có chế độ ăn HFD.

➤ **Cách tiến hành:**

- Chuột được chia thành 5 lô, mỗi lô 10 con, sau đó được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 1 khi bắt đầu tham gia nghiên cứu (nhịn đói qua đêm).
- Chuột lô 1 được nuôi bằng chế độ ăn bình thường NFD (normal fat diet). Chuột các lô từ 2 đến 5 được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo HFD

(high fat diet) trong 8 tuần liên tục. Sau 8 tuần, tất cả chuột được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 2 (nhịn đói qua đêm).

- Tiêm STZ liều 100mg/kg cho các lô chuột từ 2 đến 5, lô 1 tiêm dung dịch đệm citrat pH 4.5 là dung môi pha STZ. 72 giờ sau tiêm STZ và dung dịch đệm, định lượng glucose máu lần 3, chọn các chuột ở lô tiêm STZ bị đái tháo đường (có mức glucose lúc đói > 10 mmol/l) được tham gia nghiên cứu. Sau đó chuột được uống nước cất, thuốc chứng hoặc thuốc thử với các liều khác nhau trong 2 tuần:

Lô 1: Chế độ NFD + uống nước cất

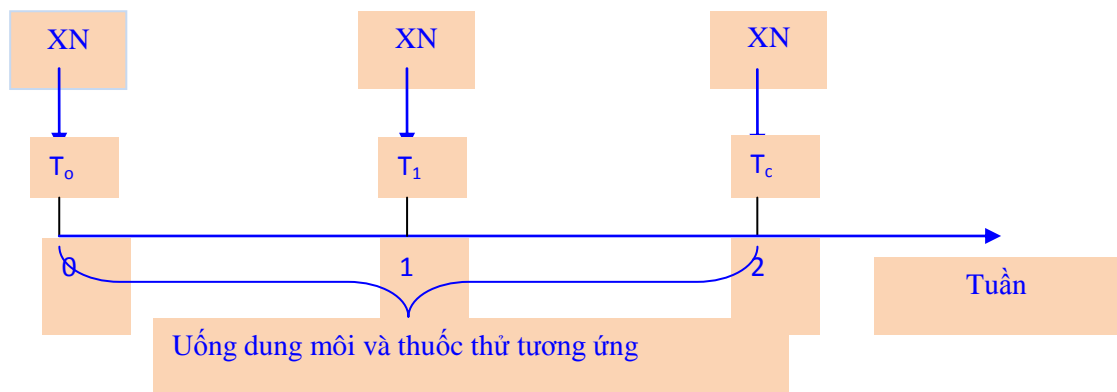
Lô 2: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống nước cất

Lô 3: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống gliclazid liều 80 mg/kg

Lô 4: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống NĐL liều 19,2g /kg/ngày ( tương đương liều lâm sàng).

Lô 5: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống NĐL liều 57,6 g dược liệu /kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng).

Sau 2 tuần chuột được nhịn ăn qua đêm, lấy máu toàn phần từ đuôi chuột, tiến hành định lượng glucose máu tại các thời điểm  $T_0$  (chưa uống thuốc),  $T_1$  (sau 1 tuần uống thuốc),  $T_c$  (sau 2 tuần uống thuốc), và chỉ số lipid máu tại thời điểm  $T_c$  (sau 2 tuần uống thuốc), đồng thời mổ chuột lấy gan, tụy để đánh giá cân nặng, đại thể, vi thể 30% số chuột mỗi lô.

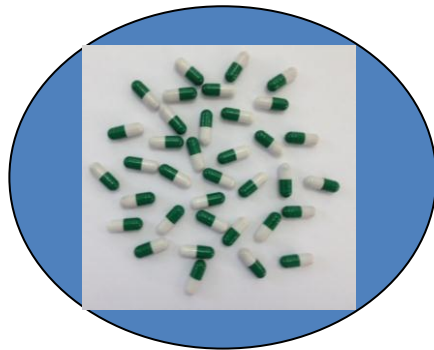


**Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên chuột nhắt ĐTĐ typ 2**

## 2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

### 2.2.1. Chất liệu nghiên cứu

\* **Thuốc nghiên cứu:** Viên nang cứng Nhất đường linh



- Dạng trình bày: Đóng lọ x 60 viên nang cứng.
- Nơi bào chế: Trung tâm dược-Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương
- Liều dùng: Ngày uống 12 viên chia 3 lần, trước ăn 30 phút.
- Viên nang có chứng nhận tiêu chuẩn cơ sở (Phụ lục).

### 2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Khám bệnh, khoa Người có tuổi - Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.
- Thời gian nghiên cứu: Từ 10/ 2014 đến 12/2015.

### 2.2.3. Đối tượng nghiên cứu

- Cỡ mẫu tính theo công thức nghiên cứu lâm sàng của Tổ chức y tế thế giới [130].

$$n \geq Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{(d)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu

p: Tỷ lệ dự kiến không đạt hiệu quả khi điều trị, ước tính khoảng 0,15

z (1- $\alpha$ /2): Hệ số tin cậy ở mức xác suất ở mức 95% (1,96).

d: Độ sai số. (Độ chính xác của nghiên cứu được dự tính >90% nên độ sai số cần phải thấp ( lấy khoảng 0,08).

Do đó thay vào được  $n \geq 76$

Trên thực tế đề tài đã chọn 80 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thoả mãn tiêu chuẩn chọn mẫu, không vi phạm những tiêu chuẩn loại trừ.

**\*Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:** Bệnh nhân được chẩn đoán xác định đái tháo đường typ 2 (theo tiêu chuẩn ADA 2014), chưa điều trị thuốc của YHHĐ hoặc đang điều trị bằng đơn trị liệu metformin, có  $7,2 \text{ mmol/l} < \text{glucose máu lúc đói} \leq 10 \text{ mmol/l}$  và  $\text{HbA1c} < 8\%$ .

Gồm 2 nhóm bệnh nhân:

- Nhóm NC 1: Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 chưa điều trị thuốc YHHĐ.
- Nhóm NC 2: Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đang điều trị bằng đơn trị liệu metformin, trong đó 3 tháng gần đây nhất sử dụng liều trung bình  $\geq 1000 \text{ mg/ ngày}$  nhưng không đạt mục tiêu điều trị ( $\text{HbA1c} \geq 7\%$ ).

- Điều trị ngoại trú, tự nguyện tham gia và có điều kiện tuân thủ quy trình nghiên cứu.

**Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ:** theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của Hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2014 [13]. Dựa vào các xét nghiệm và lâm sàng sau (các xét nghiệm phải được làm lại 1-2 lần trong những ngày sau đó):

- Glucose máu lúc đói  $\geq 7,0 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 126 \text{ mg/dl}$ ) đã nhịn ăn ít nhất 8 giờ. Hoặc:

- Glucose máu  $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống. Hoặc:

- Glucose máu bất kỳ  $\geq 11,1 \text{ mmol/l}$  ( $\geq 200 \text{ mg/dl}$ ) có kèm theo các triệu chứng của tăng glucose máu (khát nhiều, tiểu nhiều, ăn nhiều, gầy sút cân). Hoặc

-  $\text{HbA1c}$  (định lượng bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp)  $\geq 6,5\%$ .

### ***Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ typ 2***

Chẩn đoán ĐTĐ typ 2 theo tiêu chuẩn có vận dụng phù hợp với điều kiện Việt Nam [26],[27].

- Bệnh tiến triển từ từ
- Glucose máu tăng ở mức vừa phải
- Thường có cơ địa béo phì hiện tại hoặc trước đó.
- Không có chiều hướng nhiễm toan ceton.
- Glucose máu kiểm soát được khi áp dụng chế độ ăn hợp lý, vận động thể lực đều đặn, hoặc kết hợp với thuốc uống hạ glucose máu, hoặc insulin liều thấp.

### ***\*Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân***

- Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có glucose máu lúc đói  $>10\text{mmol/l}$ ,  $\text{HbA1c} \geq 8\%$ .
- Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có biến chứng cấp tính của ĐTĐ như nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, các nhiễm khuẩn cấp tính.
- Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có men gan AST, ALT tăng  $> 3$  lần giá trị bình thường, suy thận (creatinin  $> 120\mu\text{mol/l}$ ), suy tim, có các bệnh nặng phối hợp làm ảnh hưởng đến thời gian sống và đòi hỏi phải điều trị kéo dài.
- Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có THA ác tính, bệnh võng mạc ĐTĐ, bệnh thận ĐTĐ.
- Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có tiền sử nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tai biến mạch máu não. Không chọn những bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có các bệnh lý nội tiết kèm theo như Basedow, to đầu chi, bệnh Cushing, u tuỷ thượng thận...
- Bệnh nhân bị mất máu cấp hoặc mạn, thiếu sắt, xuất huyết tiêu hoá, một số bệnh huyết sắc tố...
- Phụ nữ có thai và cho con bú.

### ***\*Tiêu chuẩn đưa bệnh nhân ra khỏi nghiên cứu***

- Bệnh nhân không tái khám định kỳ, không làm đầy đủ các xét nghiệm, không uống thuốc đúng qui định, dùng thêm các thuốc hạ glucose máu khác.
- Bệnh tiến triển nặng dần không đáp ứng với điều trị.

## 2.2.4. Phương pháp nghiên cứu

### 2.2.4.1. Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh kết quả trước và sau điều trị.

### 2.2.4.2. Phương tiện nghiên cứu

#### ➤ Thiết bị nghiên cứu

- Hệ thống sinh hoá miễn dịch tự động Dimension R của Siemens Diagnostic

- Máy định lượng HbA1c: Ceragem-Medys

- Máy phân tích nước tiểu: Siemens climitex Advantus

- Máy thử glucose máu, kit định lượng glucose của OneTouch Ultra

- Cân, thước vải, máy đo huyết áp

#### ➤ Hoá chất nghiên cứu

- Kit định lượng glucose máu: GLUC Flex R, ref: DF 40.

- Kít định lượng HbA1c máu: Labona Check<sup>TM</sup>A1cHbA1c.

- Kít định lượng các enzym và chất chuyển hóa trong máu AST, ALT, ure, creatinin, cholesterol, triglycerid, LDL-c, HDL-c.

### 2.2.4.3. Quy trình nghiên cứu

- Trước khi điều trị, tất cả các BN chưa điều trị thuốc đái tháo đường của YHHĐ sẽ được hướng dẫn chế độ ăn theo hướng dẫn của Viện dinh dưỡng Việt nam và chế độ luyện tập trong 2 tuần (Phụ lục). Nếu sau 2 tuần, những BN có  $7,2 < \text{glucose máu khi đói} \leq 10$  (mmol/l) sẽ được lựa chọn.

- Trước khi điều trị BN được hướng dẫn khám chuyên khoa mắt để phát hiện sớm bệnh võng mạc ĐTĐ (để loại trừ), làm xét nghiệm microalbumin niệu để phát hiện sớm bệnh thận ĐTĐ (để loại trừ). Khám phát hiện các dấu hiệu cơn đau thắt ngực trên lâm sàng hoặc điện tâm đồ (để loại trừ). Được khám hệ thống mạch ngoại vi và thần kinh, hướng dẫn làm siêu âm Doppler mạch máu và khám chuyên khoa để phát hiện các biểu hiện hẹp hoặc tắc mạch, biến chứng sớm thần kinh (để loại trừ).



- Trước khi điều trị, BN được giải thích mục đích, ý nghĩa của nghiên cứu. Nếu bệnh nhân tình nguyện tham gia thì được thoả thuận bằng phiếu cam kết.

- Mỗi BN trong nghiên cứu được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, làm các xét nghiệm cận lâm sàng, và lập bệnh án theo một mẫu thống nhất. (Phụ lục)

- Các BN trong nghiên cứu được chia thành 2 nhóm:

- Nhóm NC1 (chưa dùng thuốc) : 45 bệnh nhân, uống viên nang NĐL 500mg x 12 viên/ngày, chia 3 lần, trước ăn 30 phút. Liệu trình 90 ngày.
- Nhóm NC 2 (đã dùng metformin): 35 bệnh nhân, uống viên nang NĐL 500mg x 12 viên/ngày, chia 3 lần trước ăn 30 phút kết hợp uống metformin với liều đang sử dụng. Liệu trình 90 ngày.

- Các BN trong nghiên cứu được hướng dẫn:

+ Chế độ ăn uống: Theo hướng dẫn chế độ ăn cho người bệnh đái tháo đường chưa biến chứng của Viện dinh dưỡng Việt Nam (Phụ lục).

+ Vận động thể lực: Hướng dẫn bệnh nhân trên cơ sở bệnh nhân thích môn thể thao nào. (Ví dụ: cầu lông, bóng bàn, đi bộ, tập thể dục buổi sáng...)

+ Đối với các bệnh lý đi kèm ĐTD typ 2 đang được điều trị (Ví dụ: Tăng huyết áp...) việc điều trị được tiếp tục giữ nguyên như trước khi tham gia nghiên cứu.

+Phát hiện các triệu chứng của hạ glucose máu

#### **2.2.4.4. Chỉ tiêu theo dõi**

➤ **Các chỉ tiêu theo dõi trên lâm sàng theo YHHD**

\* **Chỉ số khối cơ thể BMI được tính theo công thức:**

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng}}{\text{Chiều cao}^2}$$

Cân nặng (kg): Cân vào buổi sáng lúc đói bằng cân y tế trước và sau điều trị

Chiều cao (m): Đo một lần lúc vào viện

- Chỉ số BMI được đánh giá theo khuyến cáo của Tổ chức y tế thế giới đề nghị cho khu vực châu Á –Thái Bình Dương tháng 2/ 2000 [131].

Chỉ số BMI được coi là bình thường ở mức 18,5-22,9; thừa cân 23-24,9; béo phì độ 1: 25-29,9; béo phì độ 2  $\geq 30$ .

**\*Đánh giá tình trạng phân bố mỡ trên lâm sàng dựa vào chỉ số WHR**

$$WHR = \frac{\text{Vòng eo}}{\text{Vòng hông}}$$

Vòng eo: đo ngang qua nơi nhỏ nhất giữa rốn và mào chậu (cm)

Vòng hông: đo ngang qua hai mấu chuyển lớn (cm)

Chỉ số WHR được đánh giá theo theo khuyến cáo của Tổ chức Y tế thế giới đề nghị cho khu vực Châu Á- Thái Bình Dương tháng 2/2000 [131].

Nếu vòng eo/ vòng hông  $\geq 0,80$  ở nữ giới,  $\geq 0,90$  ở nam giới hoặc vòng bụng  $\geq 80\text{cm}$  ở nữ giới và  $\geq 90\text{cm}$  ở nam được xem như là phân bố nhiều mỡ vùng bụng, nội tạng, hay còn gọi là béo kiểu nam.

**\* Đánh giá tình trạng THA:** đo huyết áp bằng huyết áp kế thủy ngân, sau khi nghỉ ngơi thoải mái ít nhất 5 phút, đo 2 lần cách nhau 2 phút và lấy số trung bình.

Tiêu chuẩn chẩn đoán THA: Khi BN có tiền sử THA đã được chẩn đoán và hiện đang điều trị thuốc hạ huyết áp hoặc BN đủ tiêu chuẩn chẩn đoán THA theo Ủy ban phòng chống tăng huyết áp Hoa Kỳ năm 2003 (JNC-7: (Seventh Joint National Committee): huyết áp tâm thu  $\geq 140\text{mmHg}$  và /hoặc huyết áp tâm trương  $\geq 90\text{ mmHg}$  [132].

### ➤ Các chỉ tiêu theo dõi trên lâm sàng theo YHCT

Sau khi lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn của YHHĐ, dựa vào vọng, vấn, vấn, thiết để phân loại bệnh nhân thành các thể lâm sàng theo YHCT. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể lâm sàng gặp ở nhóm BN nghiên cứu là thể âm hư và tảo nhiệt thương tân.

**Bảng 2.3. Phân thể lâm sàng YHCT [54]**

<b>Tứ chẩn</b>	<b>Âm hư</b>	<b>Táo nhiệt thương tân</b>
<b>Vọng chẩn</b>	Thể trạng trung bình, có thể hơi béo Chất lưỡi đỏ, ít rêu	Thể trạng trung bình Chất lưỡi đỏ, rêu vàng mỏng hoặc ít rêu
<b>Vấn chẩn</b>	Tiếng nói to, rõ Hơi thở bình thường	Tiếng nói to, rõ Hơi thở bình thường hoặc hôi
<b>Vấn chẩn</b>	Miệng khô, họng ráo, hay uống nước, hay thèm ăn, sợ nóng, thích mát, ngũ tâm phiền nhiệt, mệt mỏi, vã mồ hôi, chóng mặt, đau đầu, mất ngủ, tiểu tiện vàng, đại tiện táo.	Miệng khô, khát nước, uống nhiều, tiểu nhiều, mau đói, ăn nhiều, người mệt mỏi, vã mồ hôi, đau đầu, mất ngủ, đại tiện táo.
<b>Thiết chẩn</b>	Mạch huyền tế hoặc tế sắc.	Mạch hoạt sắc hoặc huyền tế, tế sắc.

Các chỉ tiêu theo dõi trên lâm sàng theo YHCT gồm khô miệng, khát nước, uống nhiều, hay đói, thèm ăn, đại nhiều, mệt mỏi, vã mồ hôi, đau đầu, ngủ kém, đại tiện táo được đánh giá theo bảng điểm (Bảng 2.4).

Sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng được đánh giá dựa trên thay đổi tổng điểm trung bình trước điều trị và sau điều trị 30 ngày, 60 ngày, 90 ngày.

**Bảng 2.4. Đánh giá các triệu chứng YHCT[53]**

Triệu chứng	Mức độ			
	Không có (0 điểm)	Nhẹ (1 điểm)	Trung bình (2 điểm)	Nặng (3 điểm)
Khô miệng, khát nước	Không khô miệng, không khát, lượng nước uống bình thường	Có khô miệng, khát nhẹ, uống vào đỡ khát ngay, họng đỡ khô, lượng nước uống tăng hơn bình thường	Họng khô, khát nước vừa, lượng nước uống gấp 1,5 lần bình thường	Khát liên tục, uống nhiều vẫn khát, họng khô rõ rệt, lượng nước uống tăng gấp 2 lần bình thường
Đói, ăn nhiều	Không đói, ăn bình thường ( $\leq 3$ bát/ bữa, $\leq 4$ bữa/ ngày)	2-3 bát/ bữa, 4-5 bữa/ ngày. Hay có cảm giác đói, thèm ăn	4-5 bát/ bữa, $> 5$ bữa/ ngày. Có cảm giác đói, thèm ăn rõ, khó kiềm chế	Ăn nhiều, cảm giác đói, thèm ăn liên tục, nếu không ăn có thể có cơn hạ đường huyết
Tiểu nhiều	Bình thường ( $\leq 6$ lần/ ngày, lượng nước tiểu $< 2,5$ lít/ ngày)	Mức độ nhẹ (đi tiểu từ 6-10 lần/ ngày, lượng nước tiểu từ 2-2,5 l/ ngày).	Mức độ trung bình (đi tiểu từ 10-15 lần/ ngày, lượng nước tiểu từ 2,5-3 lít/ ngày)	Mức độ nặng (đi tiểu liên tục, nhiều hơn 15 lần/ ngày, lượng nước tiểu $> 3$ lít/ ngày)
Mệt mỏi, vã mồ hôi, ngủ kém, đại tiện táo, đau đầu	Không có	Nhẹ (thỉnh thoảng có cảm giác)	Vừa (có thể chịu đựng được)	Nặng (không thể chịu nổi)
Đánh giá	0 điểm	1-4 điểm	5-8 điểm	9-12 điểm

➤ **Các chỉ tiêu theo dõi trên cận lâm sàng**

Các xét nghiệm về máu và nước tiểu được thực hiện tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện YHCT trung ương, chất lượng xét nghiệm thường xuyên được kiểm tra bằng nội kiểm tra chất lượng xét theo khuyến cáo Hội hoá sinh lâm sàng và xét nghiệm y khoa quốc tế nghiệm (IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) và tham gia chương trình ngoại kiểm chất lượng (EQA: External Quality Assessment) của Trung tâm kiểm chuẩn chất lượng xét nghiệm Y học - Bộ Y tế - Đại học Y Hà Nội.

\* **Glucose máu:** Định lượng glucose máu tĩnh mạch bằng phương pháp đo quang phản ứng men Hexokinase. Định lượng glucose máu trong vòng 2h sau khi lấy máu (để tránh hiện tượng đường phân). Kết quả được biểu thị bằng mmol/l. Giá trị glucose máu bình thường là 3,9-6,4 mmol/l. Mẫu máu được lấy ở mỗi lần đến khám vào các ngày bắt đầu nghiên cứu D0, ngày thứ 30 (D30), 60 (D60), 90 (D90) vào lúc đói và sau ăn sáng 2h.

- Xét nghiệm glucose máu mao mạch (khi đói) được thực hiện 2 tuần/lần vào các thời điểm D15, D45, D75 trên máy OneTouch Ultra.

\* **HbA1c:** Định lượng HbA1c bằng phương pháp đo sắc ký. Xét nghiệm được làm ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (D0) và kết thúc nghiên cứu (D90).

\* **Lipid máu:** Định lượng cholesterol, HDL-c, LDL- c, triglycerid theo phương pháp đo quang trên máy tự động. Xét nghiệm được làm ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (D0) và kết thúc nghiên cứu (D90). Trị số bình thường của cholesterol là 3,9-5,2 mmol/l; triglycerid là 0,46- 1,88 mmol/l; HDL-c là  $\geq 0,9$  mmol/l ; LDL-c là  $\leq 3,4$  mmol/l.

- Chẩn đoán rối loạn lipid máu theo hướng dẫn của Chương trình quốc gia giáo dục về cholesterol Hoa Kỳ (NCEP-ATP III: Education Program-Adult Treatment Panel III) khi có một trong các giá trị sau đây bất thường thì được chẩn đoán RLLP máu:

TC  $\geq$  5,2 mmol/l ( $\geq$ 200mg/dl)

TG  $\geq$  1,7mmol/l ( $\geq$ 200mg/dl)

LDL-c  $\geq$  3,4 mmol/l ( $\geq$ 130mg/dl)

HDL-c  $\leq$  1,2mmo/l ( $\leq$ 45 mg/dl) đối với nữ và  $\leq$  1mmol/l ( $\leq$ 35 mg/dl) đối với nam [133].

\* *Các xét nghiệm ure, creatinin, AST, ALT*: được thực hiện vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu (D0) và khi kết thúc nghiên cứu (D90).

\* *Các xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu, tổng phân tích nước tiểu*: được thực hiện vào thời điểm bắt đầu nghiên cứu (D0) và khi kết thúc nghiên cứu (D90).

#### 2.2.4.5. *Đánh giá kết quả điều trị*

➤ Thay đổi các triệu chứng lâm sàng, nồng độ glucose máu Tb, HbA1c Tb, nồng độ cholesterol Tb, Triglycerid Tb, LDL-c, HDL-c trước và sau 90 ngày điều trị

➤ Hiệu quả điều trị glucose máu

- Đánh giá hiệu quả điều trị glucose máu qua tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu theo nhóm nghiên cứu.

**Bảng 2.5: Mục tiêu kiểm soát glucose máu [13]**

Chỉ số	Đạt mục tiêu điều trị	Không đạt mục tiêu điều trị
Glucose huyết		
- Lúc đói	3,9-7,2 mmol/l	> 7,2 mmol/l
- Sau ăn 2h	< 10 mmol/l	$\geq$ 10 mmol/l
HbA1c	< 7%	$\geq$ 7%

- Đánh giá hiệu quả điều trị glucose máu qua tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu ở các thể YHCT trong từng nhóm nghiên cứu .

➤ Hiệu quả điều trị lipid máu

- Đánh giá hiệu quả điều trị lipid máu qua tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu theo ADA -2014. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn mục tiêu kiểm soát lipid máu cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 chưa có biến chứng tim mạch [13]. Đó là:

Cholesterol < 5,2 mmol/l (200mg/dl)

TG < 1,7 mmol/l (<150mg/dl)

LDL-c < 2,6 mmol/l (<100mg/dl)

HDLc > 1mmol/l (>40mg/dl, nam), >1,3 mmol (>50mmol/l, nữ).

- Đánh giá hiệu quả điều trị lipid máu qua tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu ở các thể YHCT trong từng nhóm nghiên cứu .

➤ Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và xét nghiệm

- Theo dõi tác dụng không mong muốn trên lâm sàng: Trong quá trình điều trị các BN nghiên cứu đều được hướng dẫn tự phát hiện các triệu chứng cơ năng của hạ glucose máu (đói, vã mồ hôi, bủn rủn chân tay...). Ngoài ra còn theo dõi các triệu chứng đau bụng, buồn nôn, đại tiện lỏng, mất ngủ.

- Theo dõi tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm: Số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, huyết sắc tố, các xét nghiệm chức năng gan thận AST, ALT, ure, creatinin.

### 2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Các số liệu thu thập được xử lý theo thuật toán thống kê Y sinh học [134].

- Tính tỷ lệ phần trăm%. Tính giá trị trung bình  $\bar{X}$  và độ lệch chuẩn (SD).

- So sánh sự khác nhau giữa 2 tỷ lệ phần trăm: Test  $\chi^2$

- So sánh hai giá trị trung bình: Test T-student.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

## 2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

- Đề tài đã được thông qua Hội đồng đạo đức của Bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương.

- Viên nang cứng Nhất đường linh đã được bào chế tại Trung tâm Dược- Bệnh viện Y học cổ truyền trung ương và kiểm định tại Viện thực phẩm chức năng.

- Viên nang cứng Nhất đường linh đã được nghiên cứu về độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, tác dụng hạ glucose máu trên thực nghiệm tại Bộ môn dược lý Trường Đại học Y Hà Nội.

- Các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được giải thích rõ về mục đích nghiên cứu, biết được trách nhiệm và quyền lợi cụ thể của mình, tự nguyện tham gia và hợp tác, chấp hành đầy đủ các qui định trong quá trình nghiên cứu.

- Bệnh nhân có quyền rút ra khỏi nghiên cứu bất kỳ thời điểm nào. Nghiên cứu nhằm mục đích chăm sóc và bảo vệ sức khỏe cho cộng đồng, ngoài ra không có mục đích nào khác. Trong quá trình nghiên cứu nếu bệnh nặng hơn hoặc xuất hiện các tác dụng không mong muốn sẽ được ngừng thuốc ngay và được điều trị kịp thời.

- Bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị ngoại trú và được hướng dẫn sinh hoạt trong nhóm BN đái tháo đường, được hướng dẫn, tập luyện thể dục, chế độ ăn uống, sử dụng thuốc và được phát hiện kịp thời những phản ứng bất lợi khi dùng thuốc.



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

##### 3.1.1. Độ tính cấp và bán trường diễn của viên nang Nhất đường linh

###### 3.1.1.1. Độ tính cấp

*Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độ tính cấp của viên nang NĐL*

Lô chuột	Số chuột/ lô (con)	Thể tích uống (ml/kg)	Liều uống (gam dược liệu/kg)	Số chuột chết/lô (%)	Dấu hiệu bất thường
1	10	15	125	0	Bình thường
2	10	30	250	0	Bình thường
3	10	45	375	0	Bình thường
4	10	60	500	0	Tiêu chảy, sau 24 giờ bình thường
5	10	75	625	0	Tiêu chảy, sau 24 giờ bình thường

**Nhận xét:** Không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ ở tất cả các lô. Ở lô chuột uống 500g dược liệu/kg cân nặng đến 625g dược liệu /kg cân nặng, một số chuột trong lô có hiện tượng ỉa chảy trong vòng 24 giờ sau khi uống thuốc thử, những ngày sau trở về bình thường.

### 3.1.1.2. Độc tính bán trường diễn

#### ➤ Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

##### *Tình trạng chung*

Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở cả 3 lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

##### *Sự thay đổi thể trọng thỏ*

**Bảng 3.2: Ảnh hưởng của NDL đến thể trọng thỏ**

Thời gian	Lô chứng (n=10)		Lô trị 1 (n=10)		Lô trị 2 (n=10)		p so với chứng
	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	1,83 ± 0,13		1,82 ± 0,09		1,84 ± 0,16		> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	2,21 ± 0,32	20,34 ± 10,61	2,12 ± 0,13	16,51 ± 5,36	2,17 ± 0,22	17,74 ± 8,04	> 0,05
<b>p trước – sau</b>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 8 tuần uống thuốc	2,32 ± 0,16	26,90 ± 9,85	2,31 ± 0,21	27,03 ± 11,00	2,29 ± 0,17	25,38 ± 15,23	> 0,05
<b>p trước – sau</b>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 12 tuần uống thuốc	2,63 ± 0,10	44,37 ± 11,39	2,58 ± 0,12	41,87 ± 10,52	2,56 ± 0,25	39,34 ± 12,98	> 0,05
<b>p trước – sau</b>	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng, lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24 g dược liệu/kg) đều tăng so với trước khi nghiên cứu ( $p < 0,05$ ). Các lô thỏ uống thuốc NDL có xu hướng tăng trọng ít hơn lô chứng, tuy nhiên chưa có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng giữa lô chứng và các lô dùng thuốc NDL.

➤ **Đánh giá chức năng tạo máu:**

**Bảng 3.3: Ảnh hưởng của NĐL đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	4,59 ± 0,24	4,61 ± 0,44	4,75 ± 0,29	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	4,89 ± 0,23	5,00 ± 0,38	4,98 ± 0,53	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	4,80 ± 0,59	5,06 ± 0,46	4,85 ± 0,39	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	4,39 ± 0,50	4,33 ± 0,50	4,39 ± 0,62	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hàm lượng huyết sắc tố (g/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	10,25 ± 0,62	10,31 ± 0,82	10,55 ± 0,39	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	10,63 ± 1,92	10,29 ± 1,06	10,04 ± 1,20	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	10,42 ± 1,41	10,96 ± 0,81	10,92 ± 0,69	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	10,38 ± 0,82	10,90 ± 1,29	10,82 ± 1,18	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hematocrit (%) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	31,84 ± 2,74	31,72 ± 3,31	33,24 ± 1,77	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	32,86 ± 5,29	31,23 ± 2,82	30,76 ± 3,36	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	31,47 ± 4,46	33,37 ± 2,64	32,60 ± 2,14	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	32,45 ± 2,04	32,99 ± 3,56	32,40 ± 3,04	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	



**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, số lượng bạch cầu, và công thức bạch cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24 g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.5. Ảnh hưởng của NĐL đến số lượng tiểu cầu cầu trong máu thỏ**

Thời gian	Số lượng tiểu cầu (G/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	339,70 $\pm$ 44,07	374,10 $\pm$ 69,51	378,90 $\pm$ 77,40	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	325,20 $\pm$ 83,16	305,20 $\pm$ 57,01	323,50 $\pm$ 70,53	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	283,00 $\pm$ 95,98	313,30 $\pm$ 72,04	315,10 $\pm$ 82,87	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	321,80 $\pm$ 90,86	322,10 $\pm$ 53,59	319,40 $\pm$ 80,77	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24 g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p>0,05$ ).

➤ **Đánh giá chức năng gan**

**Bảng 3.6. Ảnh hưởng của NDL lên hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ**

Thời gian	Hoạt độ AST (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	39,50 ± 11,77	38,10 ± 8,36	38,20 ± 12,49	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	42,30 ± 11,54	43,70 ± 7,32	41,70 ± 13,96	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	40,20 ± 8,48	46,60 ± 10,39	44,80 ± 10,18	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	41,40 ± 9,22	42,30 ± 15,46	46,80 ± 13,62	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hoạt độ ALT (UI/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	54,10 ± 9,12	51,50 ± 9,28	51,10 ± 9,81	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	53,90 ± 10,25	62,20 ± 20,69	64,40 ± 21,40	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	53,80 ± 6,07	60,30 ± 15,22	57,90 ± 13,16	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	53,90 ± 6,51	62,30 ± 17,06	54,40 ± 9,51	> 0,05
<b>p</b> (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, hoạt độ AST, ALT trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24 g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.7. Ảnh hưởng của NDL đến nồng độ albumin trong máu thỏ**

Thời gian	Albumin (g/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=100)	
Trước uống thuốc	4,07 ± 0,28	4,16 ± 0,38	4,21 ± 0,51	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	4,30 ± 0,32	4,09 ± 0,28	4,19 ± 0,36	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	4,21 ± 0,33	4,15 ± 0,30	4,39 ± 0,38	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	3,94 ± 0,56	3,90 ± 0,28	3,82 ± 0,14	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, nồng độ albumin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24 g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.8. Ảnh hưởng của NDL đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ**

Thời gian	Bilirubin toàn phần (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	13,23 $\pm$ 0,39	13,24 $\pm$ 0,46	13,07 $\pm$ 0,96	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	13,19 $\pm$ 0,22	13,26 $\pm$ 0,52	13,43 $\pm$ 0,35	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	13,23 $\pm$ 0,37	13,37 $\pm$ 0,39	13,32 $\pm$ 0,35	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	12,79 $\pm$ 0,61	12,73 $\pm$ 0,70	12,45 $\pm$ 0,91	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.9. Ảnh hưởng của NDL đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ**

Thời gian	Cholesterol (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	2,84 $\pm$ 0,68	3,13 $\pm$ 0,71	2,44 $\pm$ 0,29	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	3,05 $\pm$ 0,55	3,39 $\pm$ 0,82	3,01 $\pm$ 0,84	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	3,01 $\pm$ 0,39	3,31 $\pm$ 0,88	3,04 $\pm$ 1,04	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	2,43 $\pm$ 0,56	2,49 $\pm$ 0,62	2,34 $\pm$ 0,56	> 0,05
<b>p</b> (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	



**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, nồng độ cholesterol trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24 g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ).

➤ **Đánh giá chức năng thận**

**Bảng 3.10. Ảnh hưởng của NĐL đến nồng độ creatinin trong máu thỏ**

Thời gian	Creatinin (mg/dl) ( $\bar{X} \pm SD$ )			p so với chứng
	Lô chứng (n=10)	Lô trị 1 (n=10)	Lô trị 2 (n=10)	
Trước uống thuốc	1,03 ± 0,05	1,07 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,03 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	1,07 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,04 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

**Nhận xét:** Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc, nồng độ creatinin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 (uống 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống 24g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ).

➤ **Thay đổi mô bệnh học**

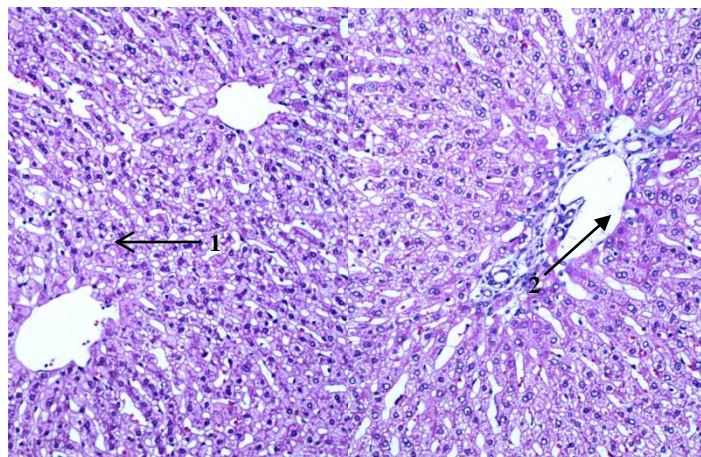
- **Đại thể:** Trên tất cả các thử thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thử.

- **Hình thái vi thể gan:**

+ Lô chứng: hình ảnh gan bình thường, có một số vị trí bị thoái hoá nhẹ.

+ Lô trị 1 (uống NĐL liều 4,8 g dược liệu/kg/ngày (*tương đương liều trên lâm sàng*)): phần lớn có hình ảnh gan bình thường, một vài vị trí bị thoái hoá nhẹ.

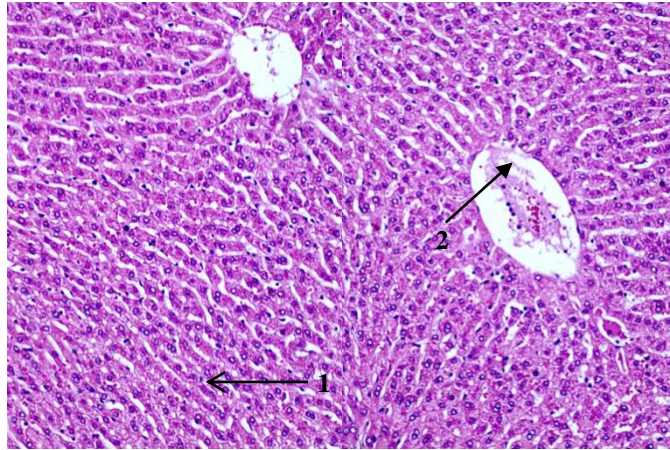
+ Lô trị 2 (uống NĐL liều 24g dược liệu /kg/ngày (*gấp 5 lần liều trên lâm sàng*)): có hình ảnh gan bình thường, một vài vị trí bị thoái hoá ở mức độ nhẹ



**Ảnh 3.1: Hình thái vi thể gan thử lô chứng (thử số 4) (HE x 400)**

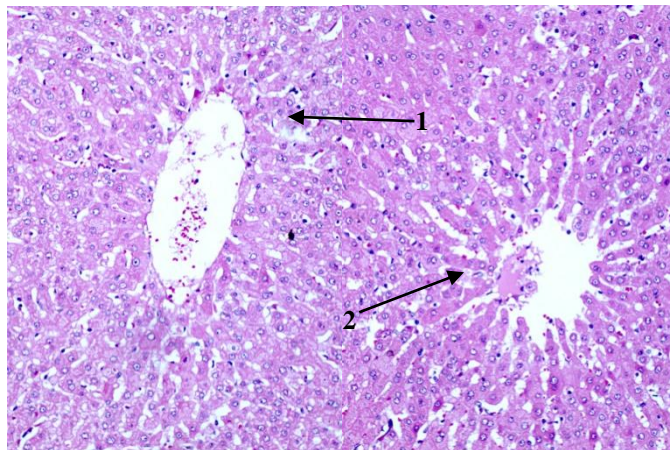
**1. Tế bào gan bình thường    2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**

(HE x 400: Nhuộm Hematoxylin - Eosin, độ phóng đại 400 lần)



***Ảnh 3.2: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (thỏ số 7) (HE x 400)***

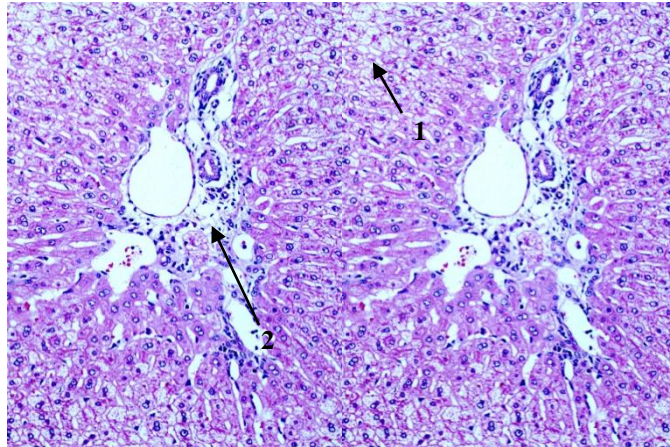
***1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ      2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy***



***Ảnh 3.3: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 19)***

**Sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

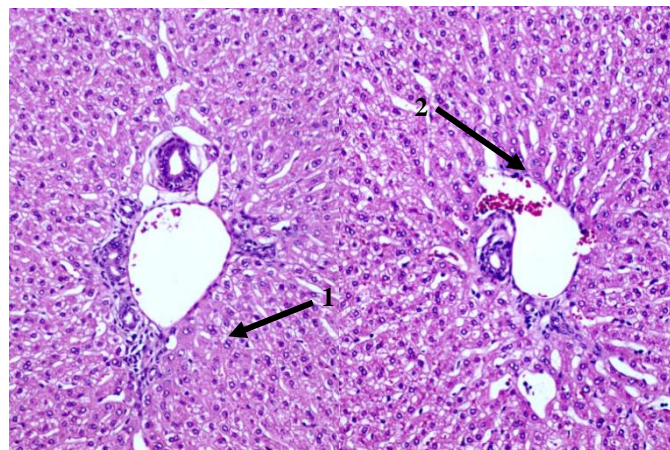
***1. Tế bào gan bình thường      2 Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy***



***Ảnh 3.4: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 (thỏ số 12)***

**Sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

- 1. Tế bào gan thoái hoá nhẹ      2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**

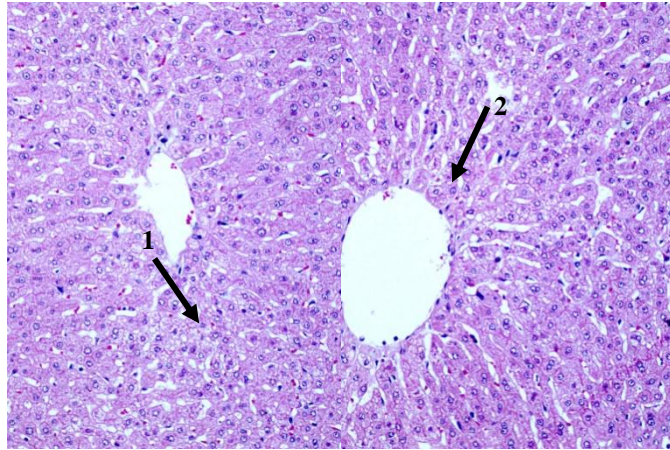


***Ảnh 3.5: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 21)***

**Sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

- 1. Tế bào gan bình thường      2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**





**Ảnh 3.6: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 (thỏ số 30)**

**Sau 12 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

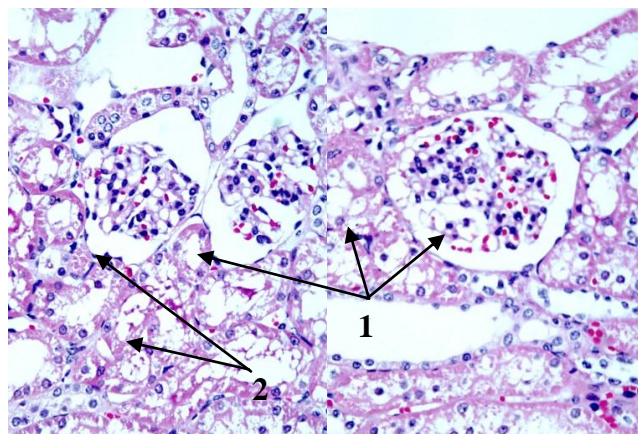
**1. Tế bào gan thoái hóa nhẹ    2. Tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy**

**- Hình thái vi thể thận:**

+ Lô chứng: hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ hoàn toàn bình thường.

+ Lô trị 1 (uống NĐL liều 4,8 g dược liệu/kg/ngày (tương đương liều trên lâm sàng): hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ hoàn toàn bình thường.

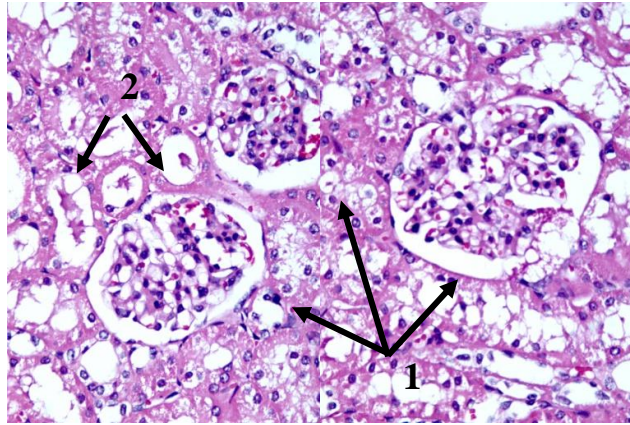
+ Lô trị 2 (uống NĐL liều 24 g dược liệu/kg/ngày (gấp 5 lần liều trên lâm sàng): hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ hoàn toàn bình thường.



**Ảnh 3.7: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (thỏ số 8) (HE x 400)**

**Thận bình thường**

**1. Cầu thận    2. Ống thận**

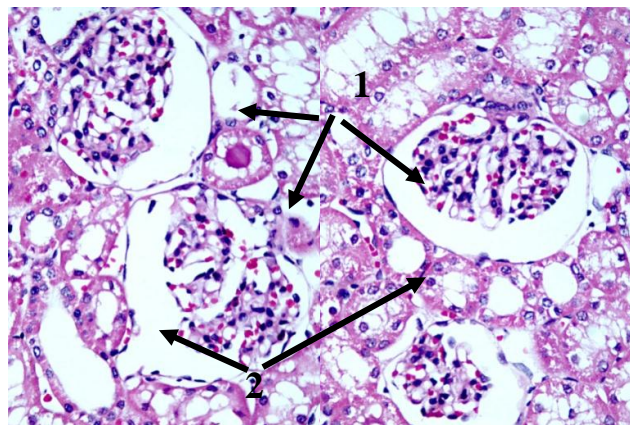


***Ảnh 3.8: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 (thỏ số 14)***

**Sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

***Thận bình thường***

***1. Cầu thận      2. Ống thận***



***Ảnh 3.9: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 (thỏ số 23)***

**Sau 8 tuần uống thuốc thử (HE x 400)**

***Thận bình thường***

***1. Cầu thận      2. Ống thận***

### 3.1.2. Tác dụng hạ glucose máu của viên nang NĐL trên chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 thực nghiệm

Lô 1 (Lô chứng): Chế độ NFD + uống nước cất

Lô 2: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống nước cất

Lô 3: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống gliclazid liều 80 mg/kg.

Lô 4: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống NĐL liều 19,2 g được liều/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng).

Lô 5: Chế độ HFD + tiêm STZ liều 100mg/kg + uống NĐL liều 57,6 g được liều/kg/ngày (gấp 3 liều lâm sàng).

**Bảng 3.11. Sự thay đổi trọng lượng chuột tại các thời điểm nghiên cứu**

<i>Thời gian</i>	<b>Trọng lượng (g) (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>		<b>p</b> so với trước nghiên cứu
	<b>Lô chứng sinh học (n=10)</b>	<b>Lô ăn béo (n=10)</b>	
Trước nghiên cứu	25,45 ± 0,98	26,09 ± 1,30	> 0,05
Sau 4 tuần	29,60 ± 1,15	37,17 ± 1,89	< 0,001
% tăng	<b>16,3</b>	<b>42,5</b>	
Sau 6 tuần	33,60 ± 1,43	42,89 ± 1,93	< 0,001
% tăng	<b>32,0</b>	<b>64,4</b>	
Sau 8 tuần	35,90 ± 1,45	48,47 ± 2,27	< 0,001
% tăng	<b>41,1</b>	<b>85,8</b>	

**Nhận xét:**

Trọng lượng chuột ở cả 2 lô chứng sinh học và lô ăn béo đều có xu hướng tăng tại các thời điểm theo dõi, tuy nhiên lô ăn béo trọng lượng tăng cao rõ rệt so với lô chứng ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.12. Sự biến đổi nồng độ glucose máu của chuột sau 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo**

<i>Thời gian</i>	<b>Glucose máu (mmol/l)</b> ( $\bar{X} \pm SD$ )		<b>p</b> so với lô 1
	<b>Lô chứng sinh học</b> (n=10)	<b>Lô mô hình</b> (n=10)	
Trước nghiên cứu	5,37 ± 0,56	5,56 ± 1,02	> 0,05
Sau 8 tuần	5,77 ± 0,67	6,32 ± 0,93	> 0,05
% thay đổi	<b>↑7,4</b>	<b>↑13,7</b>	
Sau tiêm STZ 72h	5,98 ± 0,92	17,09 ± 6,33	< 0,001
% thay đổi	<b>↑11,4</b>	<b>↑207,4</b>	

**Nhận xét:**

- Nồng độ glucose máu ở tất cả các thời điểm nghiên cứu của chuột ở lô chứng sinh học thay đổi không có sự khác biệt.

- Sau khi ăn thức ăn giàu chất béo 8 tuần, nồng độ glucose máu của chuột ở lô mô hình có xu hướng tăng so với nồng độ glucose máu của chuột nhóm chứng, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Sau 72 giờ tiêm STZ, nồng độ glucose máu ở lô 2 đã tăng cao rõ rệt so với lô chứng ( $p < 0,001$ ) và so với thời điểm trước khi tiêm STZ ( $p < 0,001$ ).



**Bảng 3.13. Ảnh hưởng của NĐL lên nồng độ glucose máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc**

Lô nghiên cứu	Nồng độ glucose máu (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>c</sub>
<b>Lô 1 (n=10):</b> Chúng sinh học, uống nước cất	6,03 ± 0,82	5,92 ± 0,51	5,46 ± 0,50
<b>Lô 2 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống nước cất (mô hình)	18,46 ± 6,54	20,77 ± 3,12	17,16 ± 4,31
% thay đổi so với T <sub>0</sub>		↑12,5	↓7,0
<b>Lô 3 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống gliclazid liều 80mg/kg	17,41 ± 5,32	16,53 ± 3,76 <i>p3-2 &lt; 0,05</i>	11,73 ± 2,79 <i>p3-2 &lt; 0,05</i>
% thay đổi so với T <sub>0</sub>		↓5,1	↓32,6
% giảm so với mô hình		↓20,4	↓31,6
<b>Lô 4 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống NĐL liều 19,2 g/kg/ngày	17,06 ± 6,77	20,05 ± 6,58 <i>p4-2 &gt; 0,05</i> <i>p4-3 &gt; 0,05</i>	14,04 ± 5,17 <i>p4-2 &gt; 0,05</i> <i>p4-3 &gt; 0,05</i>
% thay đổi so với T <sub>0</sub>		↑17,5	↓17,7
% giảm so với mô hình		↓3,5	↓18,2
<b>Lô 5 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống NĐL liều 57,6 g/kg/ngày	17,26 ± 6,50	18,29 ± 4,55 <i>p5-2 &gt; 0,05</i> <i>p5-3 &gt; 0,05</i>	11,19 ± 3,16 <i>p5-2 &lt; 0,05</i> <i>p5-3 &gt; 0,05</i>
% thay đổi so với T <sub>0</sub>		↑5,9	↓35,2
% giảm so với mô hình		↓11,9	↓34,8

**Nhận xét:**

- Gliclazid 80mg/kg/ngày ở thời điểm sau uống thuốc 1 tuần và 2 tuần làm giảm rõ nồng độ glucose máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ ).

- Viên nang NĐL liều 19,2 g/kg/ngày ở thời điểm sau uống thuốc 2 tuần có xu hướng làm giảm glucose máu so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Viên nang NĐL liều 57,6 g/kg/ngày ở thời điểm sau 2 tuần làm giảm rõ rệt nồng độ glucose máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , tác dụng này tương đương với gliclazid 80mg/kg/ngày.

**Bảng 3.14. Ảnh hưởng của NĐL lên nồng độ lipid máu của chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 sau 2 tuần uống thuốc**

Lô chuột	Nồng độ lipid máu mmol/l ( $\bar{X} \pm SD$ )			
	TC	TG	HDL-c	LDL-c
<b>Lô 1 (n=10):</b> Chứng sinh học, uống nước cất	2,93 ± 0,56	0,65 ± 0,11	1,39 ± 0,13	1,24 ± 0,51
<b>Lô 2 (n=10):</b> Chuột ĐTD, uống nước cất (mô hình)	3,74 ± 0,51	0,83 ± 0,22	1,66 ± 0,15	1,71 ± 0,39
<b>Lô 3 (n=10):</b> Chuột ĐTD, uống gliclazid liều 80mg/kg	4,05 ± 0,33	0,89 ± 0,20	1,60 ± 0,08	1,97 ± 0,29
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>Lô 4 (n=10):</b> Chuột ĐTD, uống NĐL liều 19,2g/kg/ngày	3,60 ± 0,58	0,72 ± 0,12	1,54 ± 0,05	1,73 ± 0,55
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
<b>Lô 5 (n=10):</b> Chuột ĐTD, uống NĐL liều 57,6g/kg/ngày	3,78 ± 0,33	0,85 ± 0,17	1,89 ± 0,34	1,51 ± 0,43
p so lô mô hình	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$
p so liều thấp	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p < 0,05$	$p > 0,05$

**Nhận xét:**

- Gliclazid liều 80mg/kg uống liên tục trong 2 tuần làm thay đổi không rõ rệt nồng độ cholesterol, triglycerid, LDL-c, HDL-c so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

- NĐL liều 19,2 g/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần chưa thể hiện tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu ở chuột.

- NĐL liều 57,6 g/kg/ngày uống liên tục trong 2 tuần làm thay đổi không rõ rệt nồng độ cholesterol, triglycerid, LDL-c, HDL-c so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.15. Trọng lượng gan của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống NĐL**

Lô chuột	Trọng lượng gan (g) ( $\bar{X} \pm SD$ )	% tính theo cân nặng ( $\bar{X} \pm SD$ )	p so với lô 1
<b>Lô 1 (n=10):</b> Chứng sinh học, uống nước cất	1,72 ± 0,29	4,19 ± 0,68	
<b>Lô 2 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ (mô hình), uống nước cất	2,20 ± 0,39	4,90 ± 0,89	p > 0,05
<b>Lô 3 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống gliclazid 80mg/kg	2,22 ± 0,19	4,57 ± 0,51	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
<b>Lô 4 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống NĐL liều 19,2g /kg/ngày	2,14 ± 0,22	4,38 ± 0,65	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
<b>Lô 5 (n=10):</b> Chuột ĐTĐ, uống NĐL liều 57,6 g/kg/ngày	2,04 ± 0,28	4,17 ± 0,73	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
p so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05	

**Nhận xét:**

- Trọng lượng gan ở các lô mô hình, lô uống gliclazid, lô uống NĐL cả 2 liều cao hơn so với lô chứng sinh học nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Trọng lượng gan ở lô uống NĐL cả 2 liều có xu hướng giảm so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16. Trọng lượng tụy của chuột ĐTD typ 2 sau 2 tuần uống NĐL**

Lô chuột	Trọng lượng tụy(g) ( $\bar{X} \pm SD$ )	% tính theo cân nặng ( $\bar{X} \pm SD$ )	p so với lô 1
<b>Lô 1(n=10)</b> : Chứng sinh học (Nước cất)	0,20 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,07	
<b>Lô 2 (n=10)</b> : Chuột ĐTD (Nước cất)	0,19 $\pm$ 0,02	0,43 $\pm$ 0,05	p > 0,05
<b>Lô 3 (n=10)</b> : Chuột ĐTD (Gliclazid 80mg/kg)	0,22 $\pm$ 0,05	0,45 $\pm$ 0,09	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
<b>Lô 4(n=10)</b> : Chuột ĐTD NĐL liều 19,2g/kg/ngày	0,22 $\pm$ 0,04	0,44 $\pm$ 0,10	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
<b>Lô 5 (n=10)</b> : Chuột ĐTD NĐL liều 57,6g/kg/ngày	0,20 $\pm$ 0,03	0,40 $\pm$ 0,05	p > 0,05
p so lô mô hình	p > 0,05	p > 0,05	
p so liều thấp	p > 0,05	p > 0,05	

**Nhận xét:**

- Trọng lượng tụy ở các lô mô hình, lô uống gliclazid, lô uống NĐL cả 2 liều có xu hướng giảm so với lô chứng sinh học, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

- Trọng lượng tụy ở lô uống NĐL cả 2 liều không khác biệt so với lô mô hình ( $p > 0,05$ ).

➤ **Thay đổi mô bệnh học**

Song song với việc so sánh trọng lượng gan và tụy của các lô chuột thực nghiệm, tiến hành đánh giá đại thể và mô bệnh học của gan và tụy của chuột ở các lô khác nhau.

\* **Về gan:**

- **Đại thể:**

<b>Lô nghiên cứu</b>	<b>Đại thể gan sau 2 tuần uống thuốc</b>
<b>Lô chứng</b> (NFD + nước cất)	Màu hồng sẫm, đồng đều về màu sắc. Mật độ mô chắc và đồng đều.
<b>Lô mô hình</b> (HFD + STZ 100mg/kg)	Màu bạc hơn so với lô chứng sinh học, màu sắc cũng kém đều hơn, mật độ mô có phần lỏng lẻo so với lô chứng sinh học.
<b>Lô chứng dương</b> (HFD + STZ 100mg/kg + gliclazid 80mg/kg)	Màu bạc hơn so với lô chứng sinh học, màu sắc cũng kém đều hơn, mật độ mô có phần lỏng lẻo so với lô chứng sinh học.
<b>Lô trị 1</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NĐL 19,2g/kg/ngày)	Màu bạc hơn so với lô chứng sinh học, màu sắc cũng kém đều hơn, mật độ mô có phần lỏng lẻo so với lô chứng sinh học.
<b>Lô trị 2</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NĐL 57,6g/kg/ngày)	Màu bạc hơn so với lô chứng sinh học, màu sắc cũng kém đều hơn, mật độ mô có phần lỏng lẻo so với lô chứng sinh học.

**- Vi thể:**

<b>Lô nghiên cứu</b>	<b>Vi thể gan sau 2 tuần uống thuốc</b>
<b>Lô chứng</b> (NFD + nước cất)	100% mẫu bệnh phẩm gan bình thường: tế bào gan kích thước đều, không có ổ hoại tử viêm. Tĩnh mạch trung tâm không xung huyết. Bào tương tế bào bắt màu hồng mịn, nhân tế bào tròn, rõ.
<b>Lô mô hình</b> (HFD + STZ 100mg/kg)	- 100% mẫu bệnh phẩm có tình trạng thoái hóa mỡ nặng: tế bào gan sưng phồng, có các hốc sáng to, bào tương sáng, một số tế bào mất nhân, có nhiều ổ tế bào thoái hóa mỡ.
<b>Lô chứng dương</b> (HFD + STZ 100mg/kg + gliclazid 80mg/kg)	- 1/3 mẫu bệnh phẩm gan gần như bình thường - 2/3 mẫu bệnh phẩm có tình trạng thoái hóa mỡ nặng: tế bào gan sưng phồng, có các hốc sáng to, bào tương sáng, một số tế bào mất nhân, có nhiều ổ tế bào thoái hóa mỡ.
<b>Lô trị 1</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NDL 19,2g/kg/ngày)	- 100% mẫu bệnh phẩm có tình trạng thoái hóa mỡ nhẹ: bào tương các tế bào gan có ít các hốc sáng nhỏ
<b>Lô trị 2</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NDL 57,6g/kg/ngày)	- 100% mẫu bệnh phẩm có tình trạng thoái hóa mỡ nhẹ: bào tương các tế bào gan có ít các hốc sáng nhỏ

\* *Về tụy:*

- **Đại thể:**

<b>Lô nghiên cứu</b>	<b>Đại thể tụy sau 2 tuần uống thuốc</b>
<b>Lô chứng</b> (NFD + nước cất)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không xung huyết, không thấy tổn thương đại thể
<b>Lô mô hình</b> (HFD + STZ 100mg/kg)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không xung huyết, không thấy tổn thương đại thể.
<b>Lô chứng dương</b> (HFD + STZ 100mg/kg + gliclazid 80mg/kg)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không xung huyết, không thấy tổn thương đại thể.
<b>Lô trị 1</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NDL 19,2g/kg/ngày)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không xung huyết, không thấy tổn thương đại thể.
<b>Lô trị 2</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NDL 57,6g/kg/ngày)	Màu hồng nhạt, mật độ dai và chắc. Không xung huyết, không thấy tổn thương đại thể.

**- Vi thể:**

<b>Lô nghiên cứu</b>	<b>Vi thể tụy sau 2 tuần uống thuốc</b>
<b>Lô chứng</b> (NFD + nước cất)	-100% mẫu bệnh phẩm tụy có cấu trúc bình thường: Mật độ tiểu đảo tụy bình thường. Các tế bào tiểu đảo có hình thái và kích thước bình thường, phân bố đều, không thấy tổn thương.
<b>Lô mô hình</b> (HFD + STZ 100mg/kg)	- 100% mẫu bệnh phẩm tụy bị thoái hóa: mật độ tiểu đảo tụy giảm. Đảo tụy biến dạng, giảm về kích thước, tế bào tiểu đảo tụy thoái hóa, teo lại.
<b>Lô chứng dương</b> (HFD + STZ 100mg/kg + gliclazid 80mg/kg)	- 1/3 mẫu bệnh phẩm tụy có cấu trúc gần như bình thường - 2/3 mẫu bệnh phẩm tụy có hiện tượng thoái hóa nhẹ các tế bào đảo tụy, tiểu đảo tụy giảm nhẹ về kích thước, mật độ tiểu đảo ít hơn so với bình thường
<b>Lô trị 1</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NDL 19,2g/kg/ngày)	- 100% mẫu bệnh phẩm tụy có hiện tượng thoái hóa nhẹ các tế bào đảo tụy, tiểu đảo tụy giảm nhẹ về kích thước, mật độ tiểu đảo ít hơn so với bình thường
<b>Lô trị 2</b> (HFD + STZ 100mg/kg + NDL 57,6 g/kg/ngày)	- 100% mẫu bệnh phẩm tụy có hiện tượng thoái hóa nhẹ các tế bào đảo tụy, tiểu đảo tụy giảm nhẹ về kích thước, mật độ tiểu đảo ít hơn so với bình thường



## 3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

### 3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.2.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.17: Đặc điểm về tuổi và giới**

Nhóm NC	Nhóm tuổi				Tuổi Tb ( $\bar{X} \pm SD$ )	Giới	
	< 40	40-49	50-59	60-70		Nữ	Nam
<b>Nhóm NC 1 (n=45)</b>	2 (4,44%)	4 (8,90%)	15 (33,33%)	24 (53,33%)	58,20±8,62	26 (57,78%)	19 (42,22%)
<b>Nhóm NC 2 (n=35)</b>	0	1 (2,86%)	7 (20%)	27 (77,14%)	61,49±5,96	23 (65,71%)	12 (34,29%)
<b>Chung (n=80)</b>	2 (2,5%)	5 (6,25%)	22 (27,50%)	51 (63,75%)	59,64±7,71	49 (61,25%)	31 (38,75%)

**Nhận xét:** Tuổi trung bình của nhóm BN tham gia nghiên cứu là 59,64±7,71 trong đó cao tuổi nhất là 70 tuổi và thấp nhất là 38 tuổi.

- Tuổi của bệnh nhân nghiên cứu tập trung chủ yếu trong nhóm >40 tuổi, trong đó nhóm tuổi tập trung cao nhất là từ 60-70 tuổi chiếm tỷ lệ 63,75%, nhóm 50-59 tuổi chiếm tỷ lệ 27,50%, nhóm 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ 6,25%. Thấp nhất là nhóm <40 tuổi chiếm 2,50%.

- Trong nhóm BN tham gia nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 61,25% cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nam là 38,75%.

#### 3.2.1.2. Đặc điểm về thời gian phát hiện bệnh

**Bảng 3.18: Thời gian phát hiện bệnh theo nhóm NC**

Thời gian được phát hiện bệnh	Nhóm NC 1 (n=45)		Nhóm NC 2 (n=35)	
	n	%	n	%
3-< 6 tháng	12	26,67	2	5,71
6-<12 tháng	21	46,67	5	14,29
1-2 năm	9	20,00	17	48,57
>2 năm	3	6,66	11	31,43

**Nhận xét:**

- Trong nhóm NC 1, phần lớn BN có thời gian từ lúc được phát hiện bệnh tới khi bắt đầu vào nghiên cứu là dưới 1 năm, trong đó nhóm BN có thời gian từ 6-12 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 46,67%, từ 3-< 6 tháng chiếm tỷ lệ 26,67%, từ 1-2 năm là 20% và ít nhất là > 2 năm chiếm tỷ lệ 6,66%.

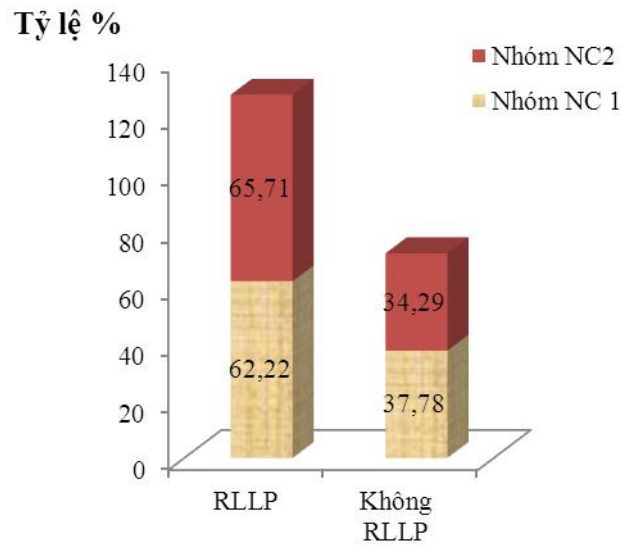
- Trong nhóm NC 2, nhóm BN có thời gian từ lúc được phát hiện bệnh tới khi bắt đầu vào nghiên cứu khoảng 1-2 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 48,57%, >2 năm chiếm tỷ lệ 31,43%, từ 6-12 tháng có tỷ lệ 14,29% và ít nhất là nhóm từ 3 - <6 tháng chiếm tỷ lệ 5,71%.

**3.2.1.3. Các triệu chứng cơ năng của bệnh****Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng theo nhóm NC**

Triệu chứng \ Nhóm NC	Nhóm NC 1 (n=45)		Nhóm NC 2 (n=35)	
	n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%
Ăn nhiều	21	46,67	11	31,42
Uống nhiều	20	44,44	14	40,00
Đái nhiều	16	44,44	8	22,85
Gầy sút cân	10	22,22	5	14,28
Mệt mỏi	22	48,89	17	48,57
Có triệu chứng	23	51,11	17	48,57

**Nhận xét:** Ở cả hai nhóm NC, các triệu chứng chủ quan không điển hình hay gặp là ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, mệt mỏi, gầy sút cân. Tuy nhiên chỉ có 51,11% bệnh nhân trong nhóm NC 1 có biểu hiện lâm sàng và 48,57% bệnh nhân trong nhóm NC 2 có biểu hiện lâm sàng.

### 3.2.1.4. Đặc điểm về rối loạn lipid máu

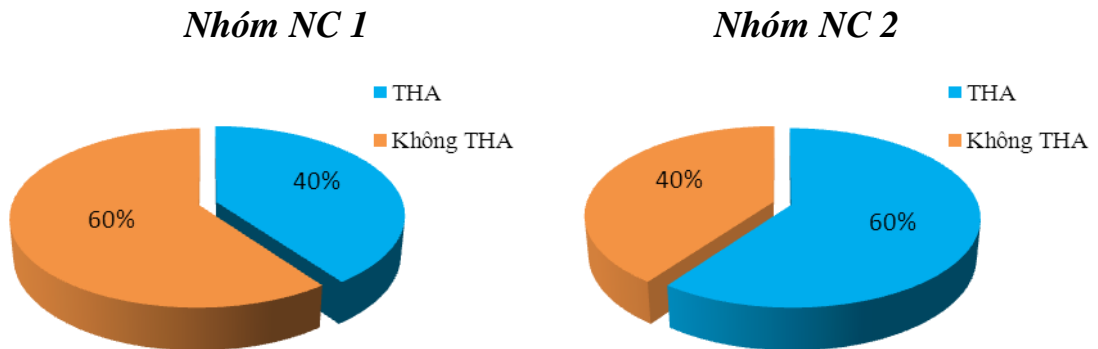


**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ BN có rối loạn lipid máu theo nhóm nghiên cứu**

#### Nhận xét:

- Trong nhóm NC 1: tỷ lệ bệnh nhân có RLLP máu là 62,22%
- Trong nhóm NC 2: tỷ lệ bệnh nhân có RLLP máu là 65,71%

### 3.2.1.5. Đặc điểm về tăng huyết áp



**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ tăng huyết áp theo nhóm nghiên cứu**

#### Nhận xét:

- Trong nhóm NC 1, tỷ lệ bệnh nhân có THA và tiền sử THA là 40%
- Trong nhóm NC 2, tỷ lệ bệnh nhân có THA tiền sử THA là 60%.

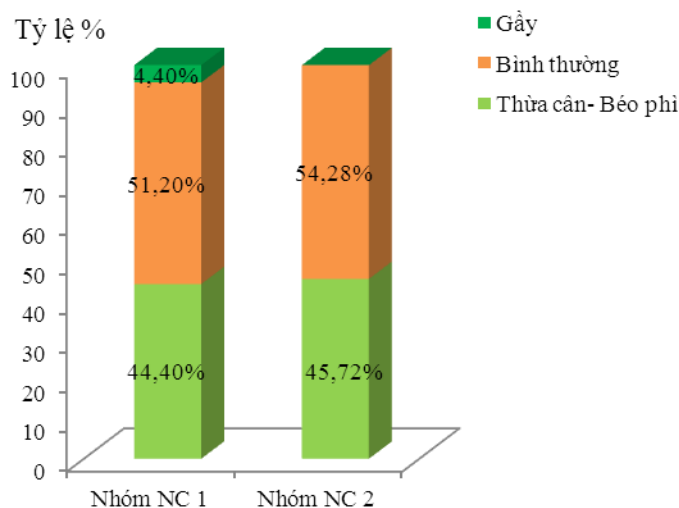
### 3.2.1.6. Đặc điểm chỉ số khối cơ thể (BMI) và chỉ số eo/hông (WHR)

**Bảng 3.20: Chỉ số BMI và WHR theo nhóm NC**

Chỉ tiêu theo dõi ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm NC 1 (n=45)	Nhóm NC 2 (n=35)
BMI	22,98 ± 1,62	22,98 ± 1,71
WHR	0,88 ± 0,04	0,88 ± 0,03

#### Nhận xét:

- Ở cả hai nhóm NC, phần lớn các bệnh nhân có BMI Tb ở mức bình thường, WHR Tb ở mức cao.



**Biểu đồ 3.3: Đặc điểm kiểm soát BMI theo nhóm nghiên cứu**

#### Nhận xét:

- Trong nhóm NC 1, nhóm BN có thể trạng bình thường chiếm 51,20% và nhóm BN có thừa cân là 44,40%, nhóm BN có thể trạng gầy chiếm tỷ lệ thấp nhất là 4,40%.

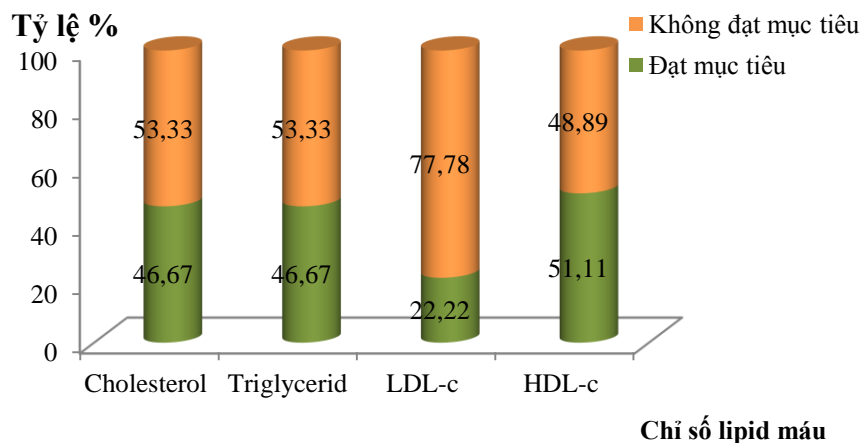
- Trong nhóm NC 2, nhóm BN có thể trạng bình thường là 54,28% và nhóm BN có thừa cân là 45,72%, không có bệnh nhân nào có thể trạng gầy.

### 3.2.1.7. Đặc điểm glucose máu, lipid máu, HbA1c trước điều trị

**Bảng 3.21: Nồng độ glucose máu, lipid máu, HbA1c ở thời điểm trước điều trị theo nhóm NC**

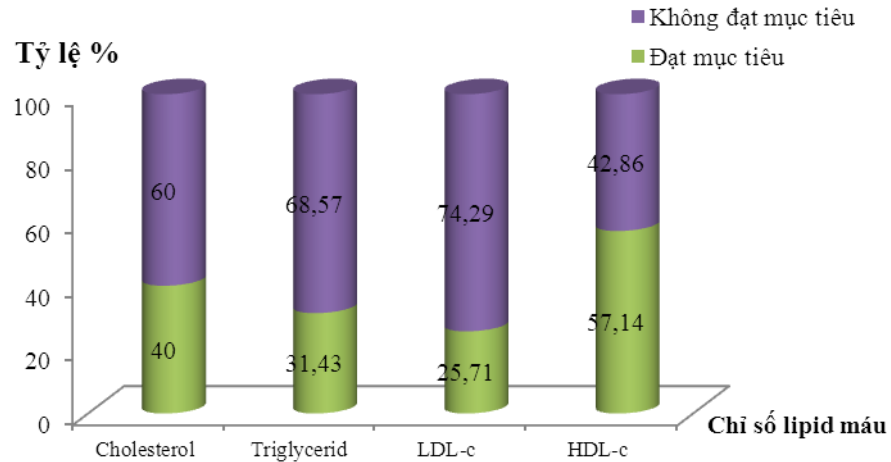
Chỉ tiêu theo dõi	Nhóm NC	Nhóm NC 1 (n=45)	Nhóm NC 2 (n=35)
Glucose máu lúc đói (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )		7,97±0,71	8,53±0,88
Glucose máu 2h sau ăn (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )		10,85±1,42	13,13±1,37
HbA1c (%)		6,55±0,86	7,22±0,27
Cholesterol (mmol/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )		5,47±0,94	5,66±1,32
Triglycerid (mmol/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )		2,46±1,45	2,87±1,96
LDLc (mmol/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )		3,46±0,80	3,42±1,09
HDL-c (mmol/L) ( $\bar{X} \pm SD$ )		1,12±0,31	1,13±0,26

**Nhận xét:** Trước điều trị, bệnh nhân NC trong cả hai nhóm đều có nồng độ glucose máu lúc đói Tb và glucose 2h sau ăn Tb chưa đạt mục tiêu điều trị, đa phần có rối loạn 1 hoặc nhiều thành phần lipid máu.



**Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước điều trị của nhóm NC 1**

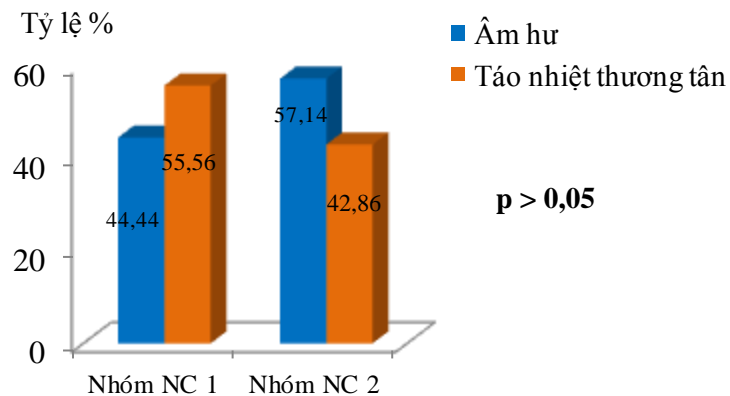
**Nhận xét:** Trước điều trị, ở nhóm NC 1, tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát cholesterol là 46,67%, đạt mục tiêu kiểm soát triglycerid là 46,67%, đạt mục tiêu kiểm soát LDL-c là 22,22%, đạt mục tiêu kiểm soát HDL-c là 51,11%.



**Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước điều trị của nhóm NC 2**

**Nhận xét:** Trước điều trị, ở nhóm NC 2, tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát cholesterol là 40%, đạt mục tiêu triglycerid là 31,43%, đạt mục tiêu LDL-c là 25,71%, đạt mục tiêu kiểm soát HDL-c là 57,14%.

### 3.2.1.8. Đặc điểm thể bệnh theo YHCT



**Biểu đồ 3.6: Phân thể lâm sàng YHCT theo nhóm nghiên cứu**

**Nhận xét:** Trong nhóm NC 1, tỷ lệ bệnh nhân thể táo nhiệt thương tân chiếm 55,56%, tỷ lệ bệnh nhân thể âm hư là 44,44%. Trong nhóm NC 2, tỷ lệ bệnh nhân thể âm hư chiếm 57,14%, tỷ lệ bệnh nhân thể táo nhiệt thương tân là

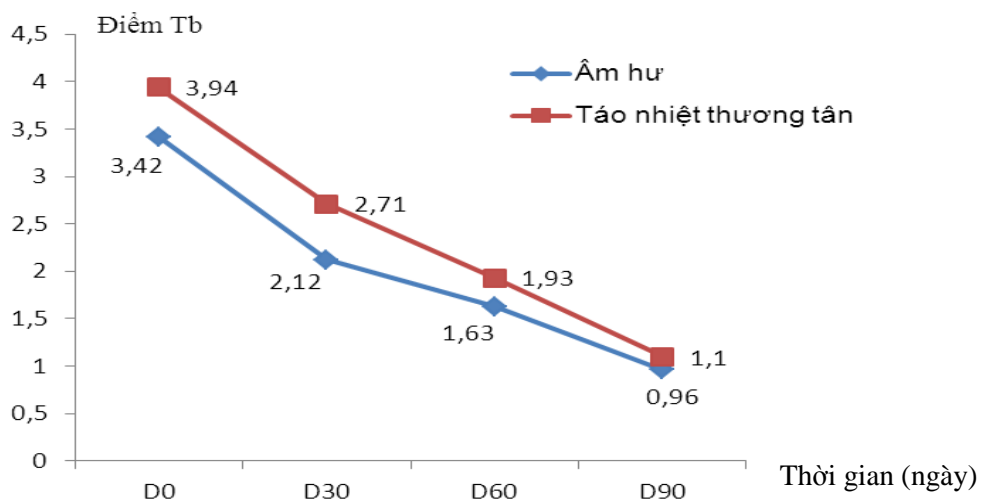
42,86%. Sự khác biệt về thể lâm sàng của bệnh nhân trong nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.22. Liều metformin đã dùng trung bình/ngày theo phân thể YHCT ở nhóm NC 2**

Nhóm NC	Liều metformin trung bình (mg/ngày) ( $\bar{X} \pm SD$ )		
	Âm hư (n= 20)	Táo nhiệt thương tân (n=15)	Chung
Nhóm NC 2 (n=35)	1340 $\pm$ 294,51	1306 $\pm$ 275,70	1325 $\pm$ 282,93

**Nhận xét:** Trong nhóm NC 2, tại thời điểm ban đầu, liều metformin trung bình bệnh nhân đã sử dụng của bệnh nhân thể âm hư và táo nhiệt thương tân khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

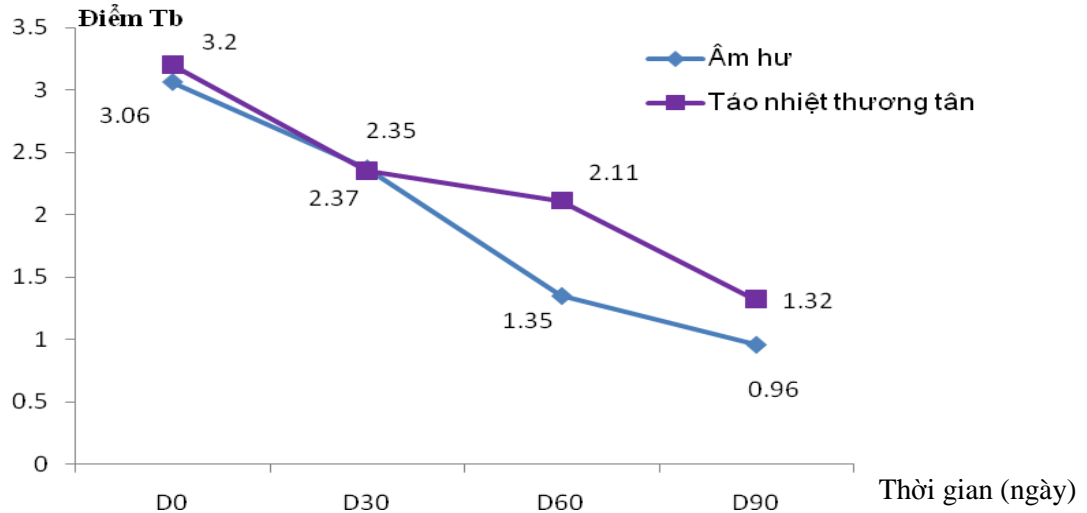
### 3.2.2. Diễn biến các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm trong quá trình điều trị



**Biểu đồ 3.7. Diễn biến các triệu chứng lâm sàng theo phân thể YHCT ở nhóm NC 1**

**Nhận xét:** Ở nhóm NC 1, ngay sau 30 ngày điều trị, ở cả hai nhóm âm hư và táo nhiệt thương tân các triệu chứng lâm sàng đều có sự cải thiện so với trước

điều trị ( $p < 0,05$ ). Không thấy sự khác biệt về mức độ giảm các triệu chứng giữa 2 thể âm hư và tảo nhiệt thương tân ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.8. Diễn biến các triệu chứng lâm sàng theo phân thể YHCT ở nhóm NC 2**

**Nhận xét:** Ở nhóm NC 2, ngay sau 30 ngày điều trị, ở cả hai nhóm âm hư và tảo nhiệt thương tân các triệu chứng lâm sàng đều có sự cải thiện so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ). Không thấy sự khác biệt về mức độ giảm các triệu chứng giữa 2 thể âm hư và tảo nhiệt thương tân ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.23. Thay đổi mạch, huyết áp trước và sau điều trị theo nhóm NC**

Chỉ số ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm NC 1 (n=45)			Nhóm NC 2 (n=35)		
	D0	D90	p	D0	D90	p
HA tâm thu (mmHg)	122,21±17,10	119,72±14,40	>0,05	126,57±10,05	125,12±8,82	>0,05
HA tâm trương (mmHg)	77,13±8,61	76,32±7,62	>0,05	80,28±6,52	79,85±5,75	>0,05
HA trung bình (mmHg)	92,11±1,12	90,83±9,11	>0,05	96,23±7,44	94,57±5,89	>0,05
Mạch (lần/phút)	74,13±4,56	73,74±4,10	>0,05	73,91±3,10	73,89±2,89	>0,05



**Nhận xét:** Sau 90 ngày điều trị ở cả hai nhóm NC, các chỉ số mạch, huyết áp có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.24. Thay đổi BMI, WHR theo nhóm NC**

Nhóm NC Chỉ số ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm NC 1 (n=45)			Nhóm NC 2 (n=35)		
	D0	D90	p	D0	D90	p
BMI	22,98±1,62	22,73±1,60	>0,05	22,98±1,71	22,88±1,65	>0,05
WHR	0,88±0,04	0,87± 0,05	>0,05	0,89±0,04	0,88±0,03	>0,05

**Nhận xét:**

- Ở cả 2 nhóm NC, sau 90 ngày điều trị, chỉ số BMI Tb đều có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

- Ở cả 2 nhóm NC, sau 90 ngày điều trị, chỉ số WHR Tb đều có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ).

### 3.2.2.2. Diễn biến triệu chứng cận lâm sàng trước và sau điều trị

**Bảng 3.25. Diễn biến glucose máu lúc đói trước và sau điều trị theo nhóm nghiên cứu**

Nhóm NC	Glucose máu lúc đói (mmol/l)( $\bar{X} \pm SD$ )					p
	D0	D15	D30	D60	D90	
Nhóm NC 1 (n=45)	7,97±0,71	7,70±0,83	7,11±1,05	6,84±0,85	6,81±1,06	p(0-15)>0,05 p(0-30)<0,05 p(0-60)<0,05 p(0-90)<0,05
Nhóm NC 2 (n=35)	8,53±0,88	8,32±0,93	7,60±1,25	7,40±1,11	7,27±0,96	p(0-15)>0,05 p(0-30)<0,05 p(0-60)<0,05 p(0-90)<0,05

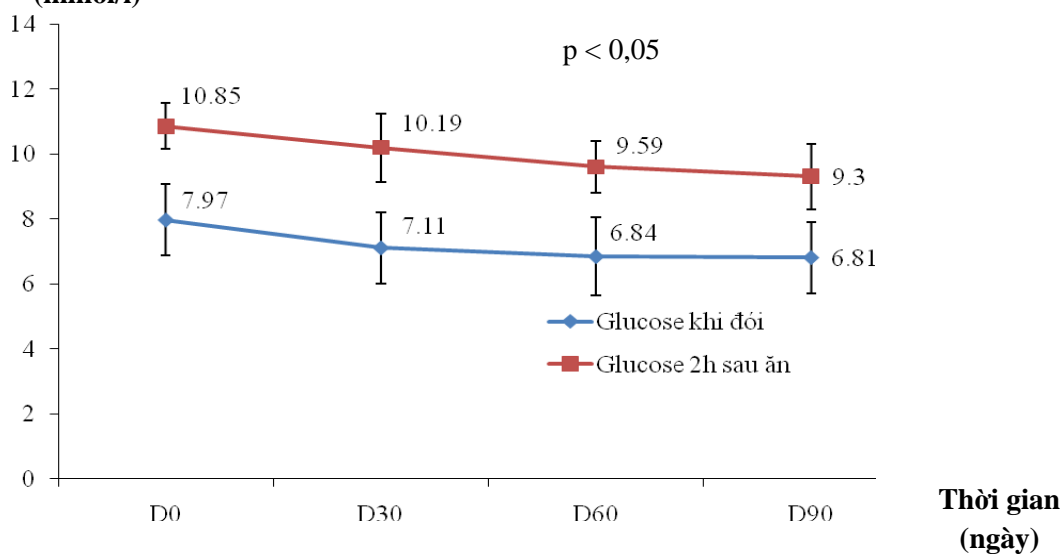
**Nhận xét:** Trong cả 2 nhóm NC, sau 15 ngày điều trị, glucose máu khi đói Tb có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p>0,05$ ). Từ sau 30 ngày điều trị, glucose máu lúc đói Tb giảm có ý nghĩa thống kê ( $p<0,05$ ).

**Bảng 3.26. Diễn biến glucose máu 2h sau ăn trước và sau điều trị theo nhóm nghiên cứu**

Nhóm NC	Glucose máu 2h sau ăn (mmol/l) ( $\bar{X} \pm SD$ )				p
	D0	D30	D60	D90	
Nhóm NC 1 (n=45)	10,85±1,42	10,19±1,45	9,59±1,59	9,30±1,51	p (0-30)<0,05 p(0-60)<0,05 p(0-90)<0,05
Nhóm NC 2 (n=35)	13,13±1,37	12,16±1,77	11,50±1,64	10,70±1,67	p (0-30)<0,05 p(0-60)<0,05 p(0-90)<0,05

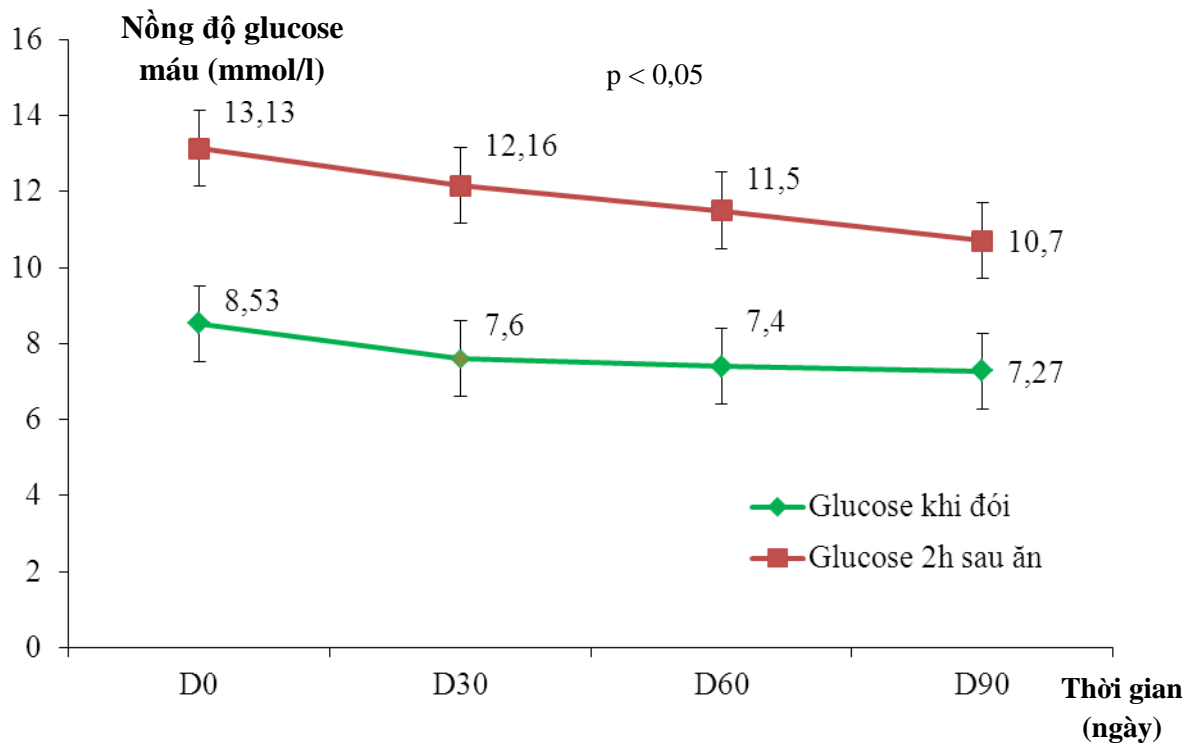
**Nhận xét:** Ở cả 2 nhóm nghiên cứu, từ sau 30 ngày điều trị glucose máu 2h sau ăn Tb giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

**Nồng độ glucose máu (mmol/l)**



**Biểu đồ 3.9. Diễn biến glucose máu khi đói và glucose máu 2h sau ăn ở nhóm NC 1**

**Nhận xét:** Trong nhóm NC 1, tại các thời điểm D30, D60, D90 glucose máu lúc đói Tb và glucose máu 2h sau ăn Tb giảm có ý nghĩa thống kê so với glucose máu khi đói Tb và glucose 2h sau ăn Tb ở thời điểm D0 ( $p < 0,05$ ). Nồng độ glucose máu lúc đói Tb và glucose 2h sau ăn Tb đều ở trong giới hạn.



**Biểu đồ 3.10. Diễn biến glucose máu lúc đói và glucose máu 2h sau ăn ở nhóm NC 2**

**Nhận xét:** Trong nhóm NC 2, glucose máu lúc đói Tb và glucose máu 2h sau ăn Tb tại các thời điểm D30, D60, D90 giảm có ý nghĩa thống kê so với nồng độ glucose máu khi đói Tb và glucose 2h sau ăn Tb ở thời điểm D0 ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, nồng độ glucose máu khi đói Tb và glucose 2h sau ăn Tb còn ở mức cao.

**Bảng 3.27. Thay đổi HbA1c trước và sau 90 ngày điều trị theo nhóm NC**

Nhóm NC	HbA1c% ( $\bar{X} \pm SD$ )		p	Chênh lệch D0-D90
	D0	D90		
Nhóm NC 1 (n=45)	6,55 ± 0,86	5,96 ± 0,64	<0,05	0,59 ± 0,17
Nhóm NC 2 (n=35)	7,22 ± 0,27	6,76 ± 0,51	<0,05	0,46 ± 0,14

**Nhận xét:**

- Sau 90 ngày điều trị, trong từng nhóm nghiên cứu, HbA1c Tb giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.28. Thay đổi lipid máu trước và sau điều trị theo nhóm NC**

Nhóm NC Chỉ số ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm NC 1(n=45)			Nhóm NC 2 (n=35)		
	D0	D90	p	D0	D90	p
Cholesterol (mmol/L)	5,47±0,94	4,89±0,96	<0,05	5,66±1,32	5,10±1,07	<0,05
Triglycerid (mmol/L)	2,46±1,45	2,24±1,50	>0,05	2,87±1,96	2,55±1,91	>0,05
LDLc (mmol/L)	3,46±0,80	3,15±0,69	>0,05	3,42±1,09	3,19±1,01	>0,05
HDL-c (mmol/L)	1,12±0,31	1,16±0,34	>0,05	1,13±0,26	1,16±0,25	>0,05

**Nhận xét:** Trong cả 2 nhóm nghiên cứu, sau 90 ngày điều trị, cholesterol Tb giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); LDL-c Tb, triglycerid Tb có xu hướng giảm so với trước điều trị, HDL-c Tb có xu hướng tăng so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.29. Theo dõi glucose, ceton niệu, protein niệu trước và sau điều trị**

Chỉ số theo dõi	Nhóm NC	n	Số lượng dương tính	
			D0	D90
Glucose	Nhóm NC 1	45	0	0
	Nhóm NC 2	35	2	1
Protein	Nhóm NC 1	45	0	0
	Nhóm NC 2	35	0	0
Ceton	Nhóm NC 1	45	0	0
	Nhóm NC 2	35	0	0

**Nhận xét:**

- Trước và sau điều trị trong nhóm NC 1 không BN nào có glucose niệu, ceton niệu, protein niệu.

- Trước điều trị trong nhóm NC 2 có 2 BN có glucose niệu, không BN nào có protein niệu, ceton niệu. Sau 90 ngày điều trị còn 1 bệnh nhân có glucose niệu, không BN nào có protein niệu, ceton niệu.

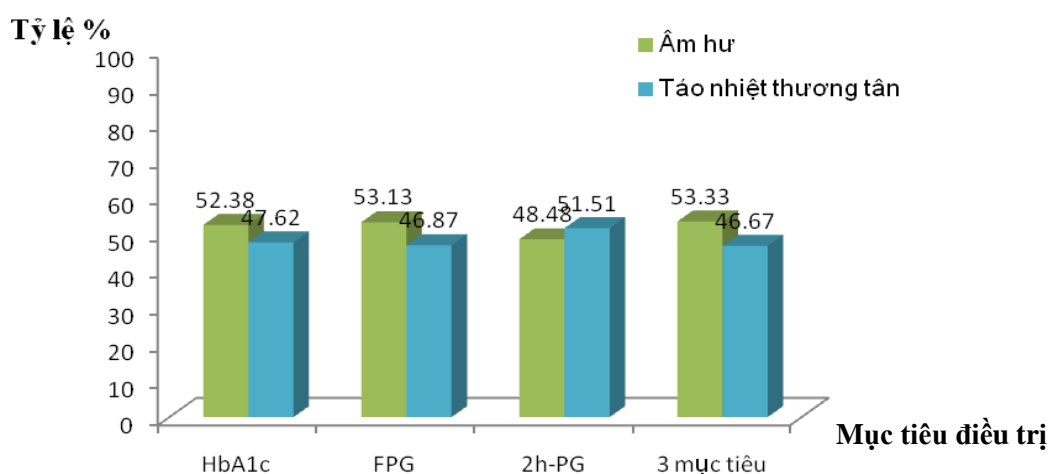
### 3.2.3. Kết quả điều trị

#### ➤ Hiệu quả điều trị glucose máu

**Bảng 3.30. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu sau điều trị theo nhóm NC**

Mục tiêu điều trị	Nhóm NC 1 (n=45)		Nhóm NC 2 (n=35)	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Glucose máu lúc đói <7,2 mmol/l	32	71,11	19	54,29
Glucose máu 2h sau ăn <10 mmol/l	33	73,33	20	57,14
HbA1c <7%	42	93,33	21	60
Glucose máu lúc đói <7,2 mmol/l và HbA1c <7%	32	71,11	18	51,43
Cả 3 mục tiêu	30	66,67	14	40

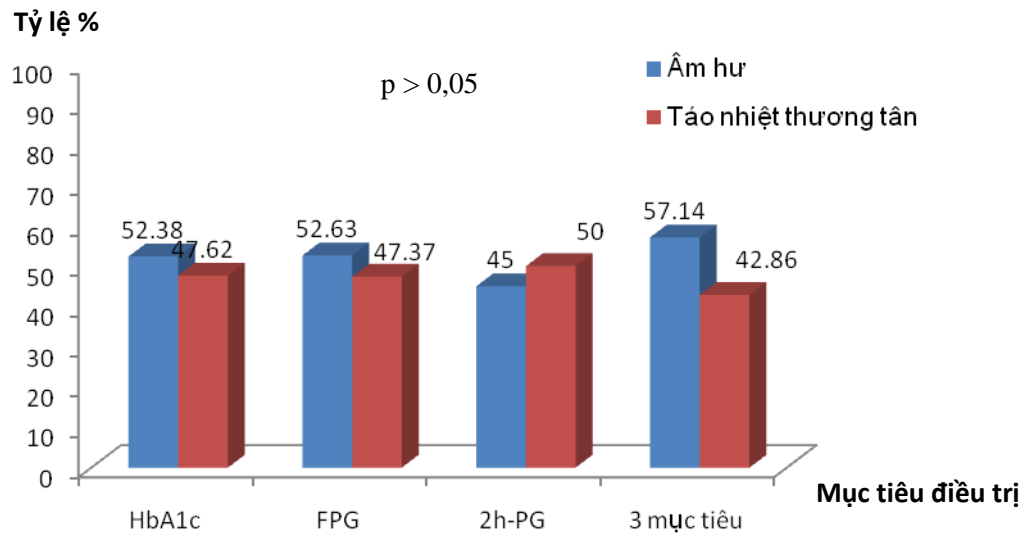
**Nhận xét:** Sau 90 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu ở nhóm NC 1 là 66,67% và 40% ở nhóm NC2.



**Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu**

**theo phân thể YHCT của nhóm NC 1**

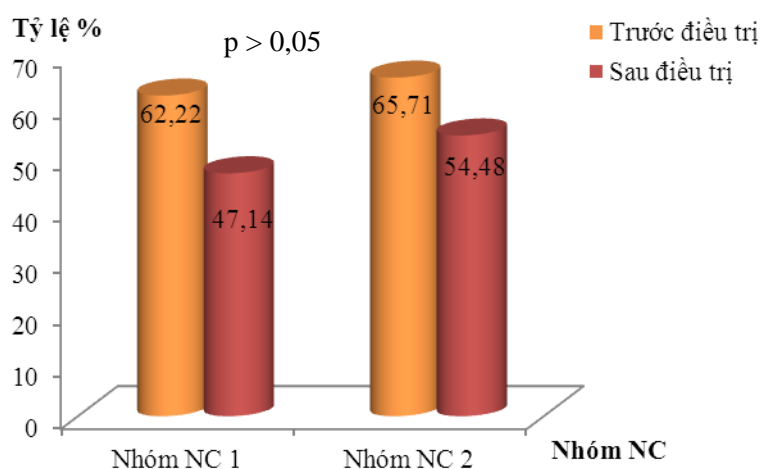
**Nhận xét:** Trong nhóm NC 1, tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu giữa 2 thể âm hư và táo nhiệt thương tân khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .



**Biểu đồ 3.12. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu theo phân thể YHCT của nhóm NC 2**

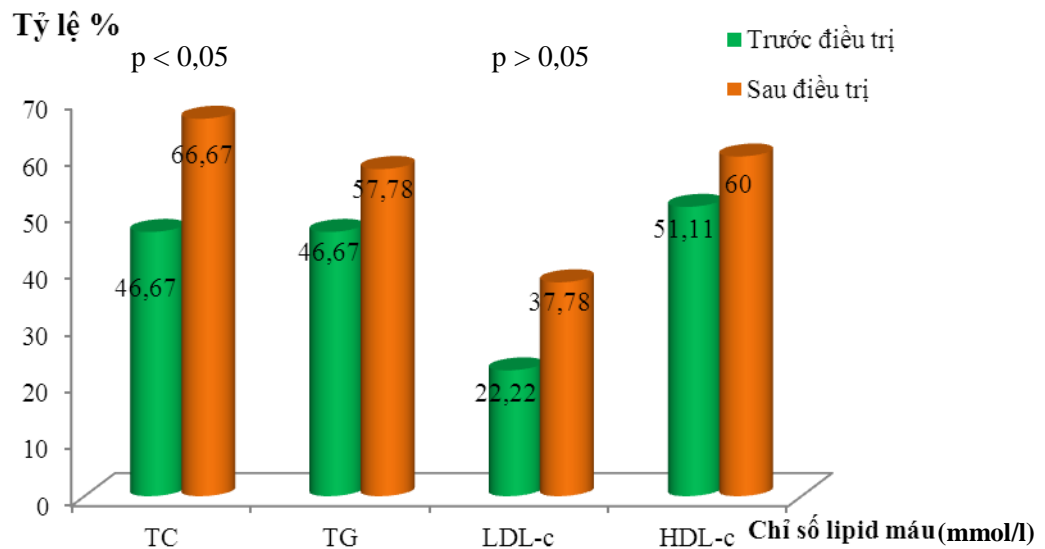
**Nhận xét:** Trong nhóm NC 2, tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu giữa 2 thể âm hư và táo nhiệt thương tân khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

➤ **Hiệu quả điều trị lipid máu**



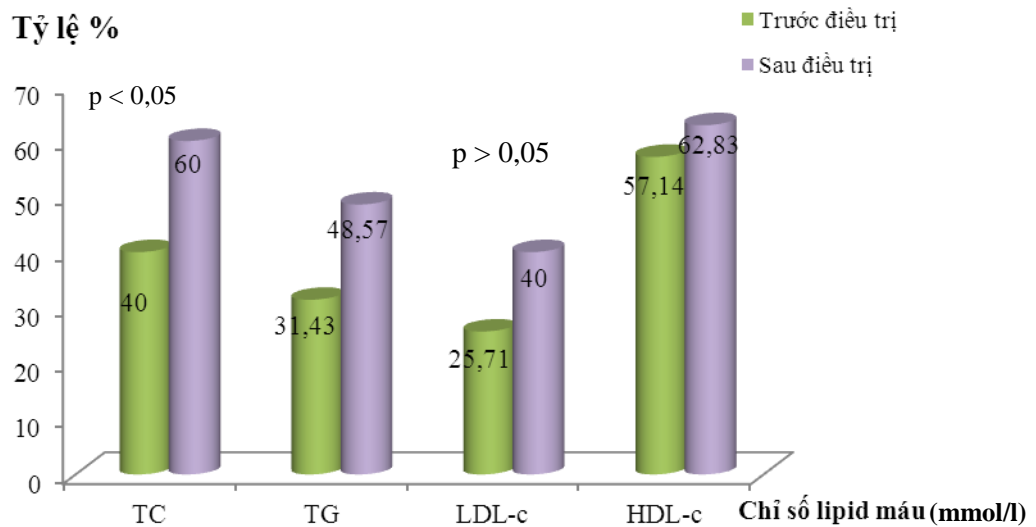
**Biểu đồ 3.13. Tỷ lệ BN có RLLP máu trước và sau điều trị theo nhóm NC**

**Nhận xét:** Sau điều trị tỷ lệ BN có RLLP máu ở nhóm NC 1 còn 47,14%, giảm được 15,08%. Tỷ lệ BN có RLLP máu ở nhóm NC 2 còn 54,48% giảm được 11,23%. Tuy nhiên sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân có RLLP máu trước và sau điều trị thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



**Biểu đồ 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước và sau điều trị ở nhóm NC 1**

**Nhận xét:** Ở nhóm NC 1, sau 90 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị cholesterol tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu điều trị triglycerid, LDL-c, HDL-c có xu hướng tăng sau điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).



***Biểu đồ 3.15. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước và sau điều trị ở nhóm NC 2***

**Nhận xét:** Ở nhóm NC 2, sau 90 ngày điều trị tỷ lệ bệnh nhân có kiểm soát cholesterol đạt mục tiêu điều trị tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ bệnh nhân có kiểm soát triglycerid, LDL-c, HDL-c đạt mục tiêu điều trị có xu hướng tăng nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

➤ **Tác dụng không mong muốn**

**\* Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng**

Trong quá trình điều trị 90 ngày liên tục bằng viên nang cứng NĐL chỉ có 2 BN có rối loạn tiêu hoá (2,5%) đi ngoài phân lỏng, nát 2-3 lần/ngày lúc bắt đầu uống thuốc sau đó tự hết sau 3 ngày (BN không phải dừng thuốc); không có BN nào có biểu hiện hạ glucose máu hoặc các triệu chứng khác như buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban, mẩn ngứa, nổi mề đay...



**\* Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm**

**Bảng 3.31. Thay đổi chỉ số huyết học trước và sau điều trị**

Chỉ số ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm NC 1 (n=45)			Nhóm NC 2 (n=35)		
	D0	D90	p	D0	D90	p
Hồng cầu (T/L)	4,82±0,54	4,81±0,52	>0,05	4,79±0,41	4,89±0,49	>0,05
Bạch cầu (G/L)	7,63±1,88	7,12±1,64	>0,05	8,29±2,45	7,88±1,93	>0,05
Tiểu cầu (G/L)	242,07±69,49	237,93±52,69	>0,05	257,54±57,63	253,11±62,48	>0,05
Hemoglobin (g/l)	132,16±26,36	130,77±26,99	>0,05	129,99±27,99	125,75±28,05	>0,05

**Nhận xét:** Sau điều trị các chỉ số hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin của 2 nhóm NC thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.32. Thay đổi một số chỉ số sinh hoá trước và sau điều trị**

Chỉ số ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm NC 1 (n=45)			Nhóm NC 2 (n=35)		
	D0	D90	p	D0	D90	p
Ure (mmol/l)	5,98±1,42	5,63±1,22	>0,05	5,97±1,57	5,62±1,73	>0,05
Creatinin ( $\mu\text{mol/L}$ )	78,75±17,78	74,95±22,41	>0,05	78,34±17,26	78,54±15,06	>0,05
AST (UI/L)	30,62±15,66	26,54±10,68	>0,05	28,08±1,26	25,14±8,68	>0,05
ALT (UI/L)	36,00±21,12	30,25±10,47	>0,05	31,94±10,72	29,60±10,04	>0,05

**Nhận xét:** Sau điều trị các chỉ số ure, creatinin, AST, ALT của 2 nhóm NC đều có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1.CƠ SỞ LỰA CHỌN THUỐC NGHIÊN CỨU**

ĐTĐ typ 2 là một nhóm các bệnh chuyển hoá có đặc điểm tăng glucose máu, tình trạng rối loạn lipid máu vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của bệnh lý này. Tình trạng tăng glucose máu, rối loạn lipid máu kéo dài dẫn đến nhiều rối loạn chuyển hoá đan xen, là nguyên nhân chính gây xơ vữa động mạch và để lại những hậu quả xấu đối với hệ tim mạch, gây nên nhiều các biến chứng mạn [14], [16]. Do vậy các thuốc điều trị đái tháo đường được nghiên cứu theo hướng kiểm soát glucose máu, có thể điều chỉnh rối loạn lipid máu để giảm được nguy cơ tiến triển của biến chứng.

YHCT không có bệnh danh đái tháo đường nhưng đối chiếu với các chứng trạng lâm sàng thì bệnh này thuộc phạm vi chứng Tiêu khát, còn rối loạn lipid máu có nhiều điểm tương đồng với chứng Đàm thấp của YHCT. Vì vậy, kết hợp điều trị tiêu khát và đàm thấp là một hướng điều trị ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Căn cứ vào cơ chế phát bệnh tiêu khát và đàm thấp, trên phương diện điều trị bằng thuốc, YHCT chú trọng pháp dưỡng âm, ích khí, hoá đàm, hoạt huyết hoá ứ để điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 và biến chứng của bệnh [51],[52].

Thuốc nghiên cứu Nhất đường linh được phát triển từ phương thuốc cổ nổi tiếng Nhất quán tiễn. Trên lâm sàng Nhất quán tiễn đã được sử dụng có hiệu quả để điều trị một số bệnh lý của gan như viêm gan cấp, mạn, xơ gan, gan nhiễm mỡ...[135],[136]. Một số vị thuốc trong bài như Sinh địa, Đương

quy, Kỷ tử bên cạnh tác dụng bảo vệ gan, tăng cường chức năng chuyển hoá của tế bào gan còn có tác dụng hạ glucose máu với nhiều mức độ khác nhau qua nghiên cứu dược lý hiện đại [89],[98],[113]. Từ kinh nghiệm lâm sàng kết hợp với những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và nguyên tắc điều trị ĐTĐ typ 2 theo YHĐ, trên cơ sở biện chứng luận trị chứng Tiêu khát theo lý luận YHCT cũng như các kết quả nghiên cứu dược lý hiện đại về thuốc YHCT, đã xây dựng nên phương thuốc Nhất đường linh. Bài thuốc sử dụng các vị thuốc dưỡng âm thanh nhiệt như Sa sâm, Mạch môn, Sinh địa, Kỷ tử phối hợp với Bạch truật có tác dụng kiện tỳ, ích khí, Côn bố tác dụng hoá đàm và Đương quy bổ huyết, hoạt huyết hoá ứ. Bên cạnh đó, nghiên cứu dược học hiện đại cũng đã chứng minh những vị thuốc trong thuốc Nhất đường linh đều chứa các thành phần có tác dụng hạ glucose máu (bảng 4.1).

Ngoài ra, ĐTĐ typ 2 là một bệnh mạn tính đòi hỏi phải điều trị lâu dài nên trong thực tế điều trị việc sử dụng thuốc phải đơn giản, thuận tiện để người bệnh dễ tuân thủ điều trị vì sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân đái tháo đường có ảnh hưởng lớn đến kết quả điều trị trên lâm sàng. Mặt khác, cải dạng thuốc các bài thuốc YHCT dạng thang sắc thành các dạng bào chế hiện đại như viên nang, viên nén ... cũng là xu hướng phát triển, hiện đại hoá YHCT hiện nay. Một ưu điểm nữa của các dạng thuốc viên là chứng minh được cơ chế điều trị rõ ràng, có thể xác định chất tác dụng là gì, bởi vậy sử dụng viên nang cứng Nhất đường linh làm chất liệu nghiên cứu của đề tài luận án là hết sức cần thiết, có cơ sở khoa học và có tính khả thi cao.

**Bảng 4.1. Các vị thuốc có tác dụng hạ glucose máu trong Nhất đường linh**

<b>TT</b>	<b>Tên dược liệu</b>	<b>Thành phần có tác dụng hạ glucose máu</b>
1	Sinh địa ( <i>Radix Rehmannia glutinosa</i> )	Catapol, phytosterol, oligosacharid [88], [89], [90]
2	Kỷ tử ( <i>Fructus Lycii</i> )	Betain, polysaccharid LBP-X [94],[96],[97],[98]
3	Mạch môn ( <i>Radix Ophiopogonis japonici</i> )	Oligosaccharid, Polysaccharid MDG-1 [102],[103],[104],[105]
4	Sa sâm ( <i>Radix Glehniae</i> )	Saponin (Triterpenoid) [83],[106], [108]
5	Bạch truật ( <i>Rhizoma Atractylodis macrocephalae</i> )	Polysaccharid AMP-B, glycan Artractan A,B,C[7], [85],[117]
6	Đương quy ( <i>Radix Angelicae sinensis</i> )	Polysaccharid AP [7],[111],[112]
7	Côn bố ( <i>Laminariaceae japonica</i> Areschong)	Polysaccharid LP [121],[122],[124],[126]; fucoidan [125],[127]

## **4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM**

### **4.2.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng Nhất đường linh**

#### **4.2.1.1. Bàn luận về độc tính cấp**

Thuốc Nhất đường linh được lập phương từ bài thuốc cổ nổi tiếng Nhất quán tiễn gia thêm Côn bố, Bạch truật và giảm Xuyên luyện tử. Đây là một bài thuốc mới chưa từng được đề cập đến trong y văn, lại được bào chế chuyên dạng thành viên nang cứng nên việc xác định độc tính cấp và

liều chết 50% để đánh giá mức độ độc và có cơ sở chọn liều thử tác dụng cho các nghiên cứu tiếp theo là vô cùng cần thiết. Nghiên cứu độc tính cấp trên chuột nhắt trắng theo đường uống được thực hiện theo phương pháp Litchfield-Wilcoxon và hướng dẫn của WHO tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội [128],[137]. Đây là phương pháp kinh điển để thử độc tính cấp của thuốc.

Nghiên cứu đã tiến hành đánh giá độc tính cấp và xác định  $LD_{50}$  của Nhất đường linh (NĐL) bằng cách cho chuột nhắt trắng uống tới nồng độ tối đa là 625g dược liệu khô/kg và thể tích tối đa mà chuột có thể dung nạp được là 0,25ml/10g chuột với số lần tối đa 3 lần trong 24 giờ thấy ở tất cả các lô không có chuột nào chết trong vòng 72 giờ (bảng 3.1). Ở các lô chuột được uống NĐL tương đương liều 125 gam dược liệu khô/kg đến liều 375gam dược liệu khô/kg không có hiện tượng gì đặc biệt. Chuột ăn uống, vận động bình thường, không khó thở, đi ngoài phân khô, không xuất hiện hiện tượng bất thường nào trong suốt 1 tuần theo dõi. Ở lô chuột uống NĐL tương đương liều 500g dược liệu khô/kg và 625g dược liệu khô/kg một số chuột trong lô có hiện tượng ỉa chảy trong vòng 24h giờ sau khi uống thuốc thử, những ngày sau trở về bình thường. Như vậy chuột đã được uống lượng thuốc tối đa có thể dung nạp được, tương đương 625g dược liệu/kg thể trọng chuột (75ml/kg thể trọng chuột) tương ứng gấp trên 32 lần liều dự kiến trên lâm sàng (tính hệ số ngoại suy trên chuột nhắt trắng là 12) không có chuột nào chết nên không xác định được liều gây chết (lethal dose-LD) và liều chết 50%. Trong khi đó, khi nghiên cứu độc tính của các vị riêng lẻ, Bạch truật có  $LD_{50}$  là 13,3g/kg nhưng theo đường tiêm màng bụng [138], còn Sinh địa có  $LD_{50}$  là 7,88g/kg theo đường tiêm tĩnh mạch [139]. Có thể thấy khi tiến hành nghiên cứu độc tính cấp theo các đường dùng thuốc khác nhau cũng sẽ cho kết quả không giống nhau. Ở đường tiêm, thuốc trực tiếp vào máu và xuất hiện tác dụng nhanh, sinh khả dụng cao nên thường thấy độc tính rõ hơn so với đường uống. Hơn nữa có thể xuất hiện sự hỗ trợ tác dụng lẫn nhau giữa các vị thuốc nên làm giảm độc tính.

Như vậy theo hướng dẫn của WHO và hướng dẫn nghiên cứu thuốc mới, sử dụng NĐL với liều lâm sàng là an toàn. Kết quả này cũng phù hợp với thành phần cấu tạo bài thuốc đã được công bố trong y văn không độc và trong thực hành lâm sàng YHCT các vị thuốc này vẫn thường xuyên được kê phối ngũ với nhau theo biện chứng luận trị để điều trị mà không gây độc cho người bệnh.

Kết quả bảng 3.1 cũng cho thấy khi chuột được uống ở liều cao 625g dược liệu/kg (gấp 32 lần liều dự kiến trên lâm sàng) có hiện tượng một số chuột bị ỉa chảy trong ngày đầu tiên, những ngày sau chuột trở về bình thường và không có chuột nào chết. Theo quan điểm YHCT do trong thành phần thuốc có nhiều vị thuốc thuộc nhóm dưỡng âm thanh nhiệt có tính hàn nên ở liều cao gây tiêu chảy.

#### **4.2.1.2. Bàn luận về độc tính bán trường diễn**

Đa số thuốc YHCT có đặc điểm dùng thời gian dài mới thể hiện tác dụng. Vì vậy, việc nghiên cứu độc tính bán trường diễn của một thuốc là hoàn toàn cần thiết để có thể khuyến cáo thời gian sử dụng trên người bệnh. Theo quy định, thời gian nghiên cứu độc tính bán trường diễn ít nhất cũng phải bằng thời gian sử dụng thuốc trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, do thời gian dự kiến sử dụng thuốc trên lâm sàng là 3 tháng nên chúng tôi thử độc tính bán trường diễn trên động vật trong thời gian 3 tháng với 2 liều thuốc thử. Liều 1 tương đương liều trên lâm sàng và liều 2 gấp 5 lần liều trên lâm sàng.

Để tính liều thuốc thử cho động vật thí nghiệm, phải xác định liều dùng thông dụng trên người. Từ đó tiến hành tính liều trung bình theo kg thân trọng trung bình (50kg) theo quy ước chung của Hiệp hội Dược học quốc tế. Trong nghiên cứu này thuốc NĐL được dùng dự kiến trên người là 12 viên/ ngày tức là khoảng 80g dược liệu khô/ 1 người tương đương 50kg. Như vậy tương ứng với 1,6 g dược liệu/1kg cân nặng.

Độc tính bán trường diễn được tiến hành trên thỏ trưởng thành, khoẻ mạnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy Nhất đường linh có độ an toàn cao, thể hiện qua một số chỉ tiêu sau:

*Ảnh hưởng của Nhất đường linh tới tình trạng chung của thỏ:* Trong thời gian thí nghiệm, thỏ ở các lô hoạt động bình thường, nhanh nhẹn, mắt sáng, lông mượt, ăn uống tốt, phân khô. Không thấy biểu hiện gì đặc biệt ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

*Ảnh hưởng của Nhất đường linh với trọng lượng thỏ:* Kết quả bảng 3.2 cho thấy sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc thử, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc Nhất đường linh ( $p > 0,05$ ). Như vậy, chứng tỏ các thỏ thí nghiệm đã phát triển tốt, tăng cân đều do thỏ đang ở độ tuổi trưởng thành.

Thuốc nghiên cứu không làm ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của thỏ.

#### *Ảnh hưởng của Nhất đường linh đến cơ quan tạo máu*

Máu là một tổ chức rất quan trọng, có liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức đó nhưng đồng thời cũng phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Theo Tổ chức Y tế thế giới, càng nhiều thông số của máu được đánh giá càng có khả năng xác định chính xác độc tính của thuốc [128]. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu của thỏ thí nghiệm phải được xác định.

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.3, 3.4, 3.5 cho thấy sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc NĐL, các chỉ số huyết học của thỏ ở cả lô trị 1 (uống NĐL liều 4,8 g dược liệu/kg) và lô trị 2 (uống NĐL liều 24 g dược liệu/kg) đều thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc ( $p > 0,05$ ) và so với lô chứng ở cùng thời điểm ( $p > 0,05$ ). Như vậy NĐL không thể hiện độc tính trên cơ quan tạo máu.

*Ảnh hưởng của Nhất đường linh đến chức năng gan và mức độ huỷ hoại tế bào gan*

Gan là cơ quan có vai trò rất quan trọng trong cơ thể, đảm nhận nhiều chức năng phức tạp như chức năng chuyển hoá (protid, lipid, glucid), chức năng dự trữ (dự trữ máu, dự trữ glucid, dự trữ B12, dự trữ sắt), chức năng tạo mật và chức năng chống độc. Các chức năng này thực hiện được dựa vào các enzym. Các enzym này tham gia vào quá trình chuyển hoá các chất trong cơ thể. Khi đưa thuốc vào cơ thể có thể gây độc với gan, làm ảnh hưởng đến chức năng gan. Vì vậy, khi đánh giá độc tính của thuốc thì nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với chức năng gan là rất cần thiết [128],[140].

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, người ta thường định lượng nồng độ các enzym có nguồn gốc tại gan trong huyết thanh. Các enzym đó là AST và ALT [140]. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự huỷ hoại tế bào gan. Kết quả cho thấy hoạt độ 2 enzym này không tăng trong huyết thanh ở các thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống NDL liên tục so với lô chứng và so với trước uống thuốc, chứng tỏ NDL liều 4,8 g/kg/ngày và 24g/kg/ngày sau 12 tuần liên tục không ảnh hưởng tới chức năng gan và không gây tổn thương tế bào gan của thỏ.

Gan là cơ quan chính tạo ra albumin, một số globulin và một số yếu tố đông máu. Nguyên nhân chính gây thay đổi albumin huyết thanh thường do tổn thương tế bào gan. Định lượng albumin trong máu có vai trò chẩn đoán và tiên lượng bệnh gan [141]. Trong nghiên cứu, hàm lượng albumin trong máu của thỏ ở hai lô trị sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần dùng thuốc không thay đổi so với trước dùng thuốc và không khác biệt so với lô chứng, chứng tỏ NDL ở cả 2 liều không làm ảnh hưởng tới khả năng tổng hợp protein của gan.

Mật khác gan còn tham gia vào quá trình tổng hợp và chuyển hoá lipid. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp, ester hoá và thải



ra ngoài. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol để đánh giá chức năng chuyển hoá lipid của gan [141]. Nồng độ cholesterol trong máu của thỏ ở lô uống liều 4,8 g/kg/ngày và 24 g/kg/ngày tại thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần không thay đổi so với trước nghiên cứu và không khác biệt so với lô chứng.

Gan tạo ra mật, bài tiết mật vào tá tràng, tham gia vào quá trình tiêu hoá. Xét nghiệm bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan thường chính xác và dễ thực hiện [141]. Trong thí nghiệm, nồng độ bilirubin toàn phần ở cả hai lô thỏ trị thay đổi không có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng tại các thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc liên tục. Điều này cho thấy NDL không ảnh hưởng đến chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan.

#### *Ảnh hưởng của Nhất đường linh đến chức năng thận*

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể. Nhu mô thận rất dễ bị tổn thương bởi các chất nội sinh và ngoại sinh. Thận dễ bị ngộ độc hơn các mô khác trong cơ thể vì thận là nơi có nhiều máu qua nhất. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, phần lớn thuốc được đào thải qua thận, thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, từ đó ảnh hưởng đến chức năng thận. Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận [141]. Vì vậy creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận.

Theo kết quả bảng 3.10, creatinin trong máu thỏ sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống NDL ở hai liều 4,8g/kg/ngày (liều tương đương liều dự kiến dùng trên người) và 24g/kg/ngày (gấp 5 lần lô trị 1) không có sự thay đổi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước khi dùng thuốc và so với lô chứng, kết quả này chứng tỏ NDL không làm ảnh hưởng đến chức năng thận.

*Ảnh hưởng của Nhất đường linh lên cấu trúc đại thể và vi thể gan, thận thỏ*

Giải phẫu đại thể và vi thể gan thận là chỉ số bắt buộc khi đánh giá độc tính bán trường diễn theo hướng dẫn của WHO [128]. Hơn nữa xét nghiệm vi thể là tiêu chuẩn vàng để đánh giá tổn thương 2 cơ quan chính chịu trách nhiệm chuyển hoá và thải trừ thuốc.

**Đại thể:** Trên tất cả các thử thực nghiệm (cả lô chứng và 2 lô trị), không quan sát thấy có thay đổi bệnh lý nào về mặt đại thể của các cơ quan tim, phổi, gan, lách, tụy, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

**Vi thể:** Các hình ảnh vi thể trong các ảnh 3.1→3.6 của gan thỏ và 3.7→3.9 của thận thỏ ở lô chứng và lô trị cho thấy:

- Các mẫu bệnh phẩm gan ở lô chứng có hình ảnh tế bào gan bình thường và thoái hóa nhẹ. Các mẫu bệnh phẩm gan ở hai lô dùng thuốc, trong đó lô trị 1 dùng liều 4,8 g/kg (tương đương liều dự kiến trên lâm sàng) và lô trị 2 dùng liều 24g/kg (gấp 5 lần lô trị 1) có hình ảnh tế bào gan bình thường và hình ảnh thoái hóa mức độ nhẹ. Hình ảnh tế bào gan thoái hóa hạt, hốc mức độ nhẹ, khoảng cửa có xâm nhập viêm là những tổn thương không đặc hiệu, cũng thường gặp ở thỏ lô chứng. Tuy có một vài những tổn thương ở cấu trúc vi thể của gan nhưng xét nghiệm đánh giá chức năng gan cho thấy không có sự bất thường nào về các chỉ số đánh giá chức năng gan (AST, ALT, albumin, bilirubin, cholesterol) ở cả 2 lô dùng thuốc. Có sự chưa phù hợp giữa các hình ảnh tổn thương vi thể và các chỉ số sinh hóa có thể do mức độ tổn thương tế bào gan khu trú và ở một số ít tế bào trong khi đa số các tế bào còn lại đều bình thường nên đã có hiện tượng hoạt động bù trừ, chính do hoạt động bù trừ của các tế bào gan bình thường nên các chỉ số sinh hoá ở các thử này không thay đổi, điều đó chứng tỏ tế bào gan còn khả năng bù trừ rất lớn.

- Hình ảnh vi thể cầu thận, ống thận và mô kẽ trong tất cả các lô đều bình thường, cho thấy NDL không làm ảnh hưởng đến cấu trúc và chức năng thận thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

Như vậy với liều tương đương liều dùng trên lâm sàng và liều gấp 5 lần liều dùng trên lâm sàng thuốc NĐL không gây ảnh hưởng đến tình trạng chung của thỏ, không làm thay đổi các chỉ số và sự gia tăng trọng lượng cơ thể, các chỉ số đánh giá chức năng tạo máu, chức năng gan, chức năng thận. NĐL không gây tổn thương cấu trúc thận, cấu trúc gan khi dùng liều cao (gấp 5 lần liều trên lâm sàng).

Kết quả này khi so sánh với một số chế phẩm thuốc YHCT khác điều trị ĐTD typ 2 đã được nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn để khẳng định tính an toàn như uồng viên nang "Giáng chỉ tiêu khát linh" với liều 53,57g/kg thể trọng chuột (gấp 24,8 lần liều tương đương dùng trên người) chưa thấy biểu hiện triệu chứng độc tính cấp và không tính được LD50.[142]. Khi cho chuột uống cao lỏng "Thập vị giáng đường phương" với liều 225 g dược liệu/kg thể trọng cao gấp 58 lần liều dự kiến trên lâm sàng chưa thấy biểu hiện triệu chứng độc tính cấp và không tính được LD50. Với liều 11,52g/kg/ngày (tương đương liều dùng trên người) và liều 34,56g/kg/ ngày (gấp 3 lần liều dùng trên lâm sàng) trong thời gian 12 tuần không thấy thay đổi về chỉ số huyết học và chức năng hình thái gan thận thỏ [143].

Như vậy viên nang Nhất đường linh cũng như một số chế phẩm thuốc YHCT khác hỗ trợ điều trị ĐTD typ 2 khi dùng với liều dự kiến trên lâm sàng có tính an toàn cao, phù hợp với tính chất điều trị lâu dài của bệnh.

#### **4.2.2. Bàn về tác dụng hạ glucose máu của viên nang Nhất đường linh trên mô hình chuột ĐTD typ 2 thực nghiệm**

Đái tháo đường là bệnh rối loạn chuyển hóa mạn tính đặc trưng bởi tình trạng tăng glucose máu. Tăng glucose máu kéo dài gây tổn thương nhiều hệ thống trong cơ thể, vì vậy giảm glucose máu là một tiêu chí bắt buộc đối với các thuốc điều trị ĐTD cho dù là tân dược hay đông dược. Do đó để đánh giá tác dụng của một thuốc điều trị ĐTD thì việc đánh giá tác dụng của thuốc trên mô hình ĐTD thực nghiệm là cần thiết.

Mô hình gây ĐTĐ thực nghiệm trên động vật được xây dựng dựa trên cơ sở nghiên cứu về cơ chế bệnh nguyên, bệnh sinh của bệnh ĐTĐ. Xây dựng mô hình trên thực nghiệm giúp nghiên cứu sâu hơn về cơ chế bệnh của ĐTĐ, cũng như đánh giá tác dụng dược lý của các loại thuốc điều trị và tìm hiểu các cơ chế tác dụng của chúng [144].

Việc lựa chọn mô hình ĐTĐ trên động vật cần căn cứ vào hướng nghiên cứu. Mô hình nghiên cứu *in vivo* đánh giá tác dụng của thuốc lên toàn cơ thể động vật, cho biết định hướng sơ bộ về cơ chế tác dụng của thuốc. Mô hình nghiên cứu *in vitro* đánh giá tác dụng của thuốc lên cơ quan cô lập hay các enzym cụ thể trên tế bào, cho biết cơ chế tác dụng của thuốc ở cấp độ tế bào, cấp độ phân tử [137].

Bài thuốc YHCT là một hỗn hợp gồm nhiều hoạt chất nên khi xây dựng mô hình khảo sát tác dụng hạ glucose máu thường sử dụng mô hình *in vivo*. Có nhiều phương pháp gây ĐTĐ typ 2 trong mô hình nghiên cứu *in vivo* [145]:

- Dùng hóa chất gây hủy tế bào beta tuyến tụy, qua đó gây thiếu hụt insulin, từ đó gây tăng glucose máu. Tùy liều lượng hóa chất mà người ta có thể gây ra thiếu hụt một phần hoặc hoàn toàn insulin, dẫn đến mức độ glucose máu cao khác nhau

- Dùng chế độ ăn giàu dinh dưỡng, đặc biệt giàu chất béo, gây nên các rối loạn chuyển hóa gần tương đương như rối loạn chuyển hóa của ĐTĐ typ 2. Tuy nhiên từ các rối loạn chuyển hóa này dẫn đến tình trạng glucose máu cao thực sự thì còn khó khăn và đòi hỏi thời gian thực nghiệm kéo dài.

- Phương pháp phối hợp chế độ dinh dưỡng với hóa chất gây hiện tượng tăng đề kháng insulin ở mô và thiếu hụt insulin máu tương tự ĐTĐ typ 2.

- Dùng phương pháp chọn lọc và lai tạo các chủng động vật có các bất thường về gen liên quan đến cơ chế bệnh sinh ĐTĐ.

- Một số phương pháp khác: dùng virus gây viêm tụy, phẫu thuật cắt tụy

Trong đó mô hình gây kháng insulin bởi chế độ ăn giàu chất béo, sau đó gây thiếu hụt insulin bằng cách dùng STZ liều thấp để gây tổn thương tụy có cơ chế bệnh sinh tương tự như bệnh ĐTĐ typ 2 ở người đang được nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu [145],[146]. Đây cũng là mô hình được lựa chọn áp dụng trong đề tài này.

#### ***4.2.2.1. Bàn về kết quả mô hình gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp***

Cơ chế bệnh sinh đặc trưng của ĐTĐ typ 2 là đề kháng insulin tại mô ngoại vi và thiếu hụt một phần insulin trong máu. Tình trạng kháng insulin có thể do chế độ ăn giàu chất béo, do béo phì hoặc do di truyền. Cơ chế gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo ở loài gặm nhấm trưởng thành được cho là do:

- Tăng chất béo trong chế độ ăn dẫn đến giảm hoạt tính của các enzym tụy, suy giảm chức năng tụy và giảm khả năng tiết insulin
- Tăng tích lũy mỡ ở gan dẫn đến tăng tính kháng insulin ở gan và tăng sản xuất glucose ở gan, tăng tích lũy mỡ ở nội tạng
- Tăng sản xuất tế bào mỡ dẫn đến tăng nồng độ acid béo tự do huyết tương
- Lắng đọng các acid béo ở gan, cơ vận do đó càng làm tăng tính kháng insulin ở các mô này
- Gây giảm dung nạp glucose ở cơ vân
- Tăng sản xuất glucose ở gan
- Giảm bài tiết insulin

Kết quả là gây suy giảm tác dụng của insulin hay hiện tượng kháng insulin toàn bộ cơ thể [144].

STZ có tên hóa học là 2 deoxy-2 (3 methyl-3nitrosoureido) - D - glucopyranose, được phân lập lần đầu năm 1960 từ Streptozotocin achromogenes. STZ có cấu trúc gần giống glucose và gây độc chọn lọc lên

tế bào  $\beta$  tiểu đảo tụy thông qua protein vận chuyển glucose (GLUT2)[125]. Sau khi xâm nhập vào tế bào, STZ sẽ tách thành 2 phần là glucose và methylnitrosourea. Methylnitrosourea là tác nhân alkyl hóa mạnh gây biến đổi cấu trúc phân tử và bẻ gãy sợi DNA, ức chế sự sao chép DNA do đó ức chế sự nhân lên của tế bào  $\beta$ , cuối cùng phá hủy tế bào  $\beta$  gây ra tình trạng ĐTĐ. Về phương diện mô bệnh học, tế bào  $\beta$  bị mất hạt thậm chí hoại tử. Mức độ nghiêm trọng của bệnh phụ thuộc vào liều STZ, do đó thông qua việc lựa chọn liều STZ có thể gây được những mô hình ĐTĐ tương tự ĐTĐ typ 1 hoặc 2 [144].

Năm 2000, Reed M.J và cộng sự đã tạo ra mô hình động vật ĐTĐ typ 2 ở chuột cống trắng bằng cách tiêm STZ cho chuột được nuôi dưỡng bằng chế độ ăn giàu chất béo gây béo phì. Theo tác giả thì mô hình này mô phỏng được quá trình hình thành bệnh ĐTĐ typ 2, phản ánh được thực trạng các chuyển hóa của bệnh ĐTĐ typ 2 ở người, thích hợp cho các nghiên cứu [146].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chuột nhắt trắng được nuôi bằng chế độ ăn giàu lipid trong 8 tuần liên tục để tạo chuột béo phì có rối loạn lipid máu gây hiện tượng tăng đề kháng insulin ở mô, sau đó được tiêm STZ với liều 100mg/kg thể trọng- liều này đã được chứng minh là liều không gây ĐTĐ mà chỉ tạo ra tình trạng tiền ĐTĐ, nói cách khác là gây ra sự rối loạn tiết insulin của tuyến tụy nên khi kết hợp với chế độ ăn béo phì kháng insulin sẽ gây hiệu quả tăng glucose máu.

Kết quả bảng 3.11 cho thấy chuột nhắt ăn chế độ giàu chất béo và fructose trong 8 tuần đã có sự gia tăng trọng lượng rõ rệt so với nhóm chứng. Nồng độ cholesterol máu toàn phần, triglycerid, LDL-C của chuột ở các lô có chế độ ăn giàu lipid tăng cao rõ rệt so với lô chứng. Nồng độ glucose máu ở chuột có tăng so với trước nghiên cứu ( $p < 0,05$ ) nhưng lại không khác biệt so với lô chứng sinh học. Chỉ sau khi tiêm STZ liều 100mg/kg, nồng độ glucose máu mới tăng cao một cách rõ rệt (bảng 3.12).

Dựa trên sự thành công của mô hình gây ĐTĐ typ 2 cho chuột nhắt bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp, tác dụng của NĐL đến sự biến đổi glucose máu và các chỉ số lipid máu đã được khảo sát trên thực nghiệm.

#### ***4.2.2.2. Ảnh hưởng của thuốc Nhất đường linh trên nồng độ glucose máu của chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2***

Kết quả bảng 3.13 cho thấy gliclazid liều 80mg/kg/ngày ở thời điểm sau uống thuốc 1 tuần và 2 tuần làm giảm rõ nồng độ glucose máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Viên nang NĐL liều 19,2 g/kg/ngày ở thời điểm sau uống thuốc 2 tuần có xu hướng làm giảm glucose máu so với lô mô hình nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Viên nang NĐL liều 57,6 g/kg/ngày ở thời điểm sau 2 tuần làm giảm rõ rệt nồng độ glucose máu so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ , tác dụng này tương đương với gliclazid 80mg/kg/ngày.

Kết quả này cho thấy thuốc NĐL có tác dụng hạ glucose máu. Tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu có thể là sự phối hợp tác dụng hạ glucose máu của một số dược liệu đã được chứng minh trên thực nghiệm như:

Nghiên cứu của Zhang RX và cộng sự (2004) cho thấy oligosacharid chiết xuất từ Sinh địa có tác dụng gây hạ glucose máu ở chuột gây ĐTĐ bằng Alloxan. Với liều trung bình 200mg/kg cân nặng, sau 15 ngày thấy có sự giảm đáng kể lượng đường trong máu, tăng hàm lượng glycogen ở gan thông qua tăng hoạt động của glucose 6-phosphat. Cơ chế giảm glucose máu được cho là do tăng sản xuất insulin huyết tương ở chuột bị ĐTĐ do Alloxan [81].

Nghiên cứu của Zhang RX, Jia ZP và cộng sự (2006) khi nghiên cứu về ảnh hưởng của hoạt chất oligosacharid có trong Sinh địa lên tế bào mỡ tạo mỡ 3T3-L1 và đề kháng insulin cho thấy Sinh địa làm giảm tích lũy mỡ trong tế bào này và cải thiện tình trạng kháng insulin gây ra bởi dexamethason [147].

MDG-1 là một polysaccharid được chiết xuất từ Mạch môn đã được chứng minh tác dụng hạ glucose máu trên thực nghiệm. Nghiên cứu của Xu J và cộng sự (2011) trên chuột gây ĐTĐ bằng chế độ ăn giàu chất béo thấy MDG-1 với liều 300mg/kg cân nặng có tác dụng giảm glucose máu lúc đói, cải thiện khả năng chịu đựng tình trạng giảm insulin huyết thanh, tăng tổng hợp glycogen ở gan, giảm sự đề kháng insulin. Với liều 150mg/kg cân nặng MDG-1 có tác dụng giảm tăng trọng lượng cơ thể và giảm trọng lượng mỡ dưới da so với nhóm chứng [101].

Nghiên cứu của Wang LY (2012) khi nghiên cứu tác dụng của MDG-1 c trên chuột ĐTĐ di truyền KK-Ay thấy giảm glucose máu, giảm lipid máu, tăng insulin huyết. Các thử nghiệm dung nạp glucose và mức độ insulin cho thấy kháng insulin ở chuột KK-Ay được cải thiện sau 8 tuần điều trị với liều 300mg/kg cân nặng, giảm nồng độ triglycerid và LDL-c, tăng HDL-c, tăng tổng hợp glycogen ở gan thông qua tăng hoạt động của phosphoinositide 3-kinase p 85, thụ thể insulin, cuối cùng là tăng bộc lộ GLUT-4 [104].

Nghiên cứu của Chen X và cộng sự (2013) cho thấy polysaccharid của Mạch môn có tác dụng giảm glucose máu và lipid máu trên chuột gây ĐTĐ thực nghiệm bằng STZ. Giảm glucose máu khi đói ở tất cả các thời điểm. Giảm nồng độ triglycerid trong huyết thanh và gan nhiều hơn giảm cholesterol toàn phần trong nhóm điều trị so với nhóm chứng. Tăng tổng hợp glycogen ở gan, tăng chống oxy hóa bảo vệ tế bào gan [102].

Zhu Y, Cong W (2014) khi nghiên cứu tìm hiểu về cơ chế hạ glucose máu của polysaccharide MDG-1 kết luận MDG-1 có tác dụng trên bệnh ĐTĐ thông qua ức chế hấp thu glucose ở ruột, làm tăng tổng hợp glycogen gan, ức chế phân giải glycogen và thúc đẩy tiết GLP-1. Bên cạnh đó, MDG-1 có tác dụng trên bệnh ĐTĐ và bệnh thận ĐTĐ bằng cách giảm 7H-purine và 2'-deoxyinosine [103].



Ma Ming (2008) nghiên cứu trên mô hình chuột nhắt trắng nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo [96], Longjun Jing (2010) nghiên cứu trên chuột cống trắng gây ĐTĐ bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp STZ [98], đều nhận thấy Kỷ tử dùng đường uống đều có tác dụng làm hạ glucose máu. Dịch chiết Kỷ tử liều 0,3g/kg/ngày trong 7 ngày làm giảm nồng độ glucose máu, tăng nồng độ insulin huyết thanh trên chuột cống ĐTĐ typ 2 [96].

Nghiên cứu của Luo Q và cộng sự (2004), Maming (2008) còn cho thấy tác dụng ngăn ngừa stress oxy hóa tế bào của glycoconjugates- là một polysaccharid chiết xuất từ Kỷ tử. Glycoconjugates có chứa một số monosaccharid (rhamnose, arabinose, xylose, mannose, glucose, galactose...) và 17 acid amin, là thành phần có hoạt tính sinh học chính của tác dụng hạ glucose máu cũng như hạ lipid máu trên thực nghiệm [95],[97].

Shan JJ và cộng sự (2003) khi nghiên cứu về tác dụng hạ glucose máu của rễ Bạch truật thấy rằng với liều 50, 100, 200mg/kg polysaccharid AMP-B có trong rễ Bạch truật làm giảm nồng độ glucose máu trên chuột cống gây ĐTĐ bằng alloxan, hồi phục tổn thương ở tụy, giảm lượng tiêu thụ thức ăn và nước uống. Khi uống AMP-2 (chiết từ AMP-B) với liều 50mg/kg liên tục 7 ngày làm giảm rõ rệt nồng độ glucose máu trên chuột cống ĐTĐ gây bởi Alloxan [117]. Cao nước rễ Bạch truật có tác dụng hạ glucose máu trên thực nghiệm, cao được phân tích dựa trên hoạt tính dược lý và thu được 3 glycan là các Artractan A, B, C có tác dụng hạ glucose máu trên chuột nhắt bình thường và chuột gây ĐTĐ bằng Alloxan [115]. Lượng glycogen trong gan chuột nhắt giảm đáng kể dưới tác dụng của glucid này. Linjie và cộng sự (2011) thấy Bạch truật có tác dụng hạ lipid máu và bảo vệ tế bào gan trên thực nghiệm [118].

Nghiên cứu của Huang và cộng sự (2006) trên chuột gây ĐTĐ bằng Alloxan cho thấy dùng Côn bố với liều 10mg/kg cân nặng mỗi ngày trong 4 tuần có tác dụng giảm trọng lượng, giảm glucose máu, giảm lipid máu, tăng hoạt tính của enzym chống oxy hóa [125].

Có nhiều bằng chứng cho thấy mối liên quan giữa ĐTĐ và các stress oxy hóa. Stress oxy hóa giữ vai trò quan trọng trong hình thành các biến chứng

mạn tính của ĐTĐ [22]. Nghiên cứu của Jin DQ về ảnh hưởng của polysaccharid LP chiết xuất từ Côn bố trên tế bào nội mô mạch máu chuột gây stress bằng adrenalin thấy rằng LP có thể tăng cường chức năng nội mạc mạch máu và làm giảm bớt thay đổi mô bệnh học của lysosome và mitochondria trong tế bào nội mô mạch máu góp phần làm giảm xơ vữa động mạch, hạn chế hình thành các biến chứng mạch máu [123].

Trong những năm gần đây rất nhiều nghiên cứu trên thế giới đã đề cập đến một hợp chất được chiết xuất từ các loại rong tảo biển (trong đó có Côn bố) có tên là fucoidan. Các nghiên cứu này đã phát hiện ra fucoidan có nhiều tác dụng như giảm hàm lượng cholesterol, giảm lượng glucose trong máu, chống đông máu, chống viêm, hạ huyết áp, tăng cường chức năng gan, điều tiết sự lưu thông đường ruột, chống thiếu máu, ngăn ngừa quá trình lão hóa, hỗ trợ điều trị ung thư [125].

Dược liệu Đương quy đã được nghiên cứu trên nhiều mô hình thực nghiệm và đã được chứng minh có tác dụng bảo vệ tế bào gan chống lại các gốc tự do, giảm glucose máu, giảm lipid máu, làm tăng tuần hoàn vi mạch, giúp giảm tiêu thụ oxy đối với cơ tim, giảm độ nhớt trong máu, điều chỉnh thromboxan A<sub>2</sub>, cân bằng prostaglandin<sub>2</sub>, ức chế ngưng tập tiểu cầu, hạn chế xơ vữa động mạch [112]. Tác dụng giãn mạch, điều hòa chức năng nội mạc mạch máu thông qua tác động lên sản xuất nitric oxit (NO) [111].

Thành phần làm giảm glucose máu trong Đương quy được xác định là polysaccharid AP. Lí Thành Quân và cs (2007) khi nghiên cứu tác dụng của AP với liều 20, 60, 200mg/kg trên mô hình chuột cống gây ĐTĐ typ 2 bằng STZ có so sánh với metformin liều 150mg/kg, cho kết quả: Sau 28 ngày uống thuốc thử, nhóm uống liều cao AP có hiệu quả hạ glucose máu rõ rệt so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ). Cơ chế hạ glucose máu của AP được cho là không phải bằng cách tăng nồng độ insulin [113].

#### ***4.2.2.3. Ảnh hưởng của thuốc Nhất đường linh trên các chỉ số lipid máu của chuột ĐTĐ typ 2***

Saponin có trong thành phần các dược liệu của thuốc Nhất đường linh được báo cáo có tác dụng hạ lipid máu trong nhiều nghiên cứu [95],[118], [126],[127]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, trên chuột nhất ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc với liều 19,2g dược liệu/kg và 57,6g dược liệu/kg cholesterol, triglycerid, LDL-c tuy có xu hướng giảm nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Kết quả này có thể lý giải do mô hình ĐTĐ typ 2 của chúng tôi tạo ra sự rối loạn lipid máu nặng, liều lượng NĐL chưa đủ để điều chỉnh nồng độ lipid máu về chỉ số bình thường. Mặt khác thời gian uống thuốc trong nghiên cứu còn ngắn, mới chỉ 2 tuần mà ngay với cả những thuốc YHHĐ điều trị rối loạn lipid máu hiệu quả như nhóm statin cũng phải cần thời gian tối thiểu là 4 tuần mới thể hiện tác dụng [133].

#### ***4.2.2.4. Thay đổi mô bệnh học gan, tụy***

##### **➤ Về gan:**

Sau 2 tuần điều trị thấy cân nặng của gan không giảm so với lô mô hình và cũng không thấy tổn thương về mặt đại thể.

Qua kết quả giải phẫu bệnh vi thể, chúng tôi nhận thấy sự biến đổi tích cực về mặt cấu trúc gan, tình trạng nhiễm mỡ đã giảm. Ở lô gliclazid 80mg/kg, 1/3 mẫu bệnh phẩm gan có cấu trúc gần như bình thường và 2/3 mẫu chỉ có tình trạng thoái hóa mỡ nhẹ. Ở lô uống NĐL liều 19,2g dược liệu/kg và 57,6g dược liệu/kg, các mẫu bệnh phẩm gan có tình trạng thoái mỡ nhẹ và vừa, giảm hơn hẳn lô mô hình với 100% mẫu bệnh phẩm thoái hóa mỡ nặng. Có thể hiệu quả hạ glucose máu của thuốc thử đã góp phần cải thiện sự rối loạn chuyển hóa lipid máu đặc biệt tại gan.

➤ **Về tụy:**

Bằng quan sát đại thể, chúng tôi không phát hiện thấy tổn thương của tụy các lô chuột. Cân nặng của tụy chuột sau 2 tuần uống thuốc cũng không khác biệt so với lô mô hình.

Trên kết quả vi thể, cả lô uống gliclazid 80mg/kg và lô uống NĐL liều 19,2g dược liệu/kg đều tương tự nhau, 1/3 mẫu bệnh phẩm có cấu trúc gần như bình thường và 2/3 mẫu có hiện tượng thoái hóa nhẹ các tế bào, tiểu đảo tụy giảm nhẹ kích thước, mật độ tiểu đảo ít hơn bình thường. Trong khi ở lô mô hình, 100% mẫu tụy có hiện tượng thoái hóa giảm mật độ đảo tụy, đảo tụy giảm kích thước và biến dạng, tế bào tiểu đảo thoái hóa và bị teo lại. Ở lô uống NĐL liều 57,6g/kg, 100% mẫu bệnh phẩm tụy có cấu trúc gần như bình thường. Như vậy, có thể thấy tình trạng tụy bắt đầu được cải thiện so với lô mô hình. Tác dụng này có thể giải thích do sự cải thiện tình trạng kháng insulin nên làm giảm gánh nặng cho tụy, giúp tụy dần phục hồi. Một cơ chế nữa rất quan trọng là thành phần saponin có trong bài thuốc có tác dụng chống oxy hóa tốt, góp phần phục hồi tổn thương tụy do STZ gây ra [95],[123]. Khi cấu trúc tụy phục hồi, lượng insulin sẽ tăng lên, điều chỉnh nồng độ glucose máu về trạng thái bình thường. Tuy nhiên để khẳng định các giả thuyết này cần có các nghiên cứu sâu hơn.

#### **4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG**

Nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng là bước tiếp theo của giai đoạn nghiên cứu độc tính và tác dụng của thuốc Nhất đường linh trên động vật thực nghiệm. Thuốc Nhất đường linh đã được nghiên cứu, được sản xuất theo một quy trình chặt chẽ, mẫu nghiên cứu đảm bảo đồng nhất, đã được Hội đồng đạo đức Bệnh viện YHCT trung ương cho phép thử nghiệm trên lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện.

Thuốc NĐL được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị điều trị chứng Tiêu khát theo lý luận của YHCT cho nên chưa định hướng được đích tác

dụng của thuốc, vì vậy đề tài sử dụng phương pháp nghiên cứu là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng mở, so sánh kết quả trước và sau điều trị.

Ngoài việc sử dụng khoa học YHHĐ để chứng minh tác dụng của thuốc NĐL trên lâm sàng, nghiên cứu của luận án còn mong muốn góp phần sáng tỏ lý luận YHCT, kết hợp YHCT và YHHĐ cũng như từng bước hiện đại hoá YHCT. Do vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn đối tượng bệnh nhân nghiên cứu thống nhất theo tiêu chuẩn của YHHĐ và phân thể YHCT tương ứng. Thuốc nghiên cứu được bào chế dưới dạng viên nang cứng theo tiêu chuẩn của dược hiện đại. Đánh giá kết quả theo các chỉ tiêu YHHĐ, có so sánh kết quả giữa các thể YHCT.

Đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu theo HbA1c và điều trị ĐTD theo mục tiêu thường được sử dụng làm tiêu chí đánh giá trong các nghiên cứu lâm sàng ĐTD của YHHĐ. Tuy nhiên chỉ trong khoảng chục năm gần đây các nghiên cứu của YHCT về thuốc điều trị ĐTD có nguồn gốc thảo dược mới đề cập đến chỉ tiêu HbA1c, còn đánh giá kết quả theo mục tiêu điều trị ĐTD hiện nay của YHHĐ chưa được nhiều nghiên cứu đề cập đến. Chính vì vậy, trong nghiên cứu này chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc nghiên cứu theo tỷ lệ đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu hiện nay của YHHĐ là một cách tiếp cận mới về phương pháp nghiên cứu thuốc YHCT trong điều trị ĐTD typ 2.

Khi tìm hiểu về các nghiên cứu hỗ trợ điều trị ĐTD typ 2 bằng thuốc YHCT ở Việt Nam thấy rằng trong phương pháp nghiên cứu thường không đề cập rõ đối tượng nghiên cứu đã sử dụng thuốc của YHHĐ hay chưa, thời gian mắc ĐTD bao lâu, mức glucose máu nền là bao nhiêu... mà theo YHHĐ hiệu quả kiểm soát glucose máu của mỗi loại thuốc hoặc mỗi phương pháp kết hợp thuốc trên các thử nghiệm lâm sàng không chỉ nằm ở ưu điểm của chính loại thuốc đó mà còn dựa trên mức glucose máu nền của mỗi bệnh nhân, thời gian mắc ĐTD, các biện pháp đã được sử dụng trước đây và nhiều yếu tố khác

nữa...[17]. Vì vậy, trong phương pháp nghiên cứu chúng tôi đã chia bệnh nhân nghiên cứu thành 2 nhóm (1 nhóm chưa dùng thuốc điều trị ĐTĐ của YHHD và 1 nhóm đã dùng đơn trị liệu metformin) với mong muốn sẽ đánh giá được hiệu quả hạ glucose máu của thuốc ưu thế trên đối tượng bệnh nhân nào, làm cơ sở cho các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo. Đây cũng là một cách tiếp cận mới về phương pháp nghiên cứu thuốc YHCT trong đề tài luận án này.

Theo các khuyến cáo về điều trị ĐTĐ quốc tế hiện nay, yếu tố chính có vai trò trong quyết định chọn lựa loại thuốc hoặc thuốc nào trong nhóm để khởi đầu điều trị hoặc khi nào thì thay đổi liệu trình điều trị chính là nồng độ glucose máu [30],[31]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có glucose máu lúc đói  $<10$  mmol/l, có thời gian mắc bệnh chưa lâu, chưa có biến chứng, để dùng NĐL đơn thuần ở nhóm BN chưa dùng thuốc (nhóm NC1) và dùng phối hợp với metformin ở nhóm những bệnh nhân đã dùng đơn trị liệu metformin mà chưa đạt mục tiêu điều trị HbA1c  $\geq 7\%$  (nhóm NC 2) là phù hợp vì theo khuyến cáo điều trị của ADA 2014, việc bổ sung thêm thuốc là bắt buộc nếu như không đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu (HbA1c  $\geq 7\%$ ) [13].

Tuy nhiên để đánh giá tác dụng điều trị toàn diện của một loại thuốc đối với một bệnh lý đòi hỏi phải đánh giá trên rất nhiều phương diện, rất nhiều tiêu chí. Trong khuôn khổ luận án, thời gian thực hiện cũng như kinh phí có hạn nên đề tài mới chỉ đánh giá được tác dụng điều trị của NĐL đối với những bệnh nhân có thời gian phát hiện bệnh chưa lâu, có mức glucose máu không quá cao, chưa có biến chứng của bệnh, kỳ vọng sống còn dài... trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng trong thời gian điều trị 90 ngày. Hy vọng với kết quả bước đầu đạt được của luận án sẽ có những nghiên cứu sâu hơn để đánh giá một cách toàn diện hơn về thuốc NĐL, góp phần khẳng định giá trị của một chế phẩm thuốc YHCT trong hỗ trợ điều trị ĐTĐ typ 2.

### 4.3.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu

#### 4.3.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

➤ **Tuổi:** Tuổi trung bình của các BN trong nghiên cứu là  $59,64 \pm 7,71$ . Tuổi nhỏ nhất là 38, cao nhất là 70. Tuổi trung bình của các BN trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả chương trình Diabcare-Asian (1998) với tuổi mắc bệnh trung bình là  $57,7 \pm 12,2$  năm [148]. Trong Diabcare-Việt Nam (2003) tuổi trung bình BN mắc đái tháo đường là  $57,6 \pm 13,2$  năm [149]. Phân bố nhóm tuổi của BN nghiên cứu tập trung chủ yếu trong nhóm >40 tuổi, trong đó nhóm tuổi tập trung cao nhất là từ 60-70 chiếm tỷ lệ 63,75%, nhóm 50-59 chiếm tỷ lệ 27,50%, nhóm 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ 6,25% và thấp nhất là nhóm <40 tuổi chiếm 2,50% (bảng 3.17).

Nhóm tuổi từ 51-70 tuổi cũng là nhóm tuổi thường gặp ở một số nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 như Phạm Hồng Hoa (2010) nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 điều trị ngoại trú tại bệnh viện Bạch Mai thấy nhóm tuổi mắc ĐTĐ hay gặp nhất từ 51-70 tuổi chiếm 71,7% và nhóm dưới 40 tuổi chỉ chiếm 2% [150]. Tiêu Ngọc Chiến (2013) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thấy nhóm tuổi từ 50-69 chiếm tỷ lệ 64,9%, gặp ít nhất ở độ tuổi dưới 40 [79].

Như vậy, tuổi trung bình BN trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác, tập trung nhiều ở nhóm tuổi >50. Phần lớn đây là các bệnh nhân ở lứa tuổi sắp nghỉ hưu và đã nghỉ hưu. Đây là khoảng thời gian mà họ có sự thay đổi về lối sống, sinh hoạt, nghỉ ngơi, vận động. Cùng với sự phát triển kinh tế, xã hội, tuổi thọ con người tăng hơn trước, mô hình bệnh tật cũng thay đổi đặc biệt là những bệnh không lây trong đó có ĐTĐ. Quá trình lão hoá là một trong những nguyên nhân quan trọng gây kháng insulin mà đây lại là một trong những cơ chế gây ĐTĐ typ 2 [16],[17]. Ngoài ra với xu hướng cuộc sống hiện đại ngày nay, con người tiếp cận với công nghệ khoa học, kiến thức được cập nhật nên việc chăm sóc sức khoẻ cũng được quan tâm hơn, người cao tuổi có điều kiện đến bệnh viện khám và kiểm tra sức khoẻ nhiều hơn.

Còn YHCT thì cho rằng khi con người từ 40 tuổi trở lên thì thiên quý bắt đầu suy, cơ thể chuyển từ thịnh sang suy, công năng tạng phủ dễ bị rối loạn làm cho khí hư huyết kém dễ sinh ra âm hư, âm hư sinh nội nhiệt, nhiệt làm hao tổn tân dịch, từ đó dễ phát sinh ra chứng Tiêu khát [48],[49]

➤ **Giới:** Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ BN nữ là 61,25% cao hơn tỷ lệ BN nam 38,75% (bảng 3.17). Số liệu này chỉ phản ánh tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường theo giới tham gia nghiên cứu trong đề tài, chứ không phản ánh tỷ lệ bệnh nhân đái tháo đường tại cộng đồng. Tuy nhiên kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của một số tác giả khác như thống kê của Bệnh viện Nội tiết (2006) nghiên cứu trên 662 bệnh nhân ĐTĐ đến khám lần đầu thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ 56,8% nhiều hơn bệnh nhân nam là 43,2% [151]; Bùi Tiến Hưng nghiên cứu trên 120 BN ĐTĐ typ 2 có 62,5% là nữ và 37,5% nam [72].

Cho đến nay YHHD chưa có cơ sở giải thích nào có tính thuyết phục về tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở nữ gặp nhiều hơn nam. Tuy nhiên một số tác giả cho rằng sở dĩ ĐTĐ typ 2 hay gặp ở bệnh nhân nữ tuổi trung niên là do phụ nữ ở lứa tuổi 40-50 bước vào thời kỳ tiền mãn kinh và mãn kinh do giảm estrogen nên gây ra một loạt những thay đổi tâm sinh lý, gây gia tăng một số bệnh chuyển hoá, béo phì, tim mạch...đặc biệt béo phì là nguyên nhân gây tình trạng kháng insulin. Hơn nữa, tuổi thọ của nữ cũng cao hơn ở nam nên cũng có thể là nguyên nhân giải thích tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ ở nữ cao hơn nam [50].

Còn theo lý luận của YHCT, phụ nữ khi có tuổi thì thường “khí hữu dư huyết bất túc” đồng nghĩa với thừa dương và thiếu âm (âm hư) [49]. Mà theo YHCT cơ chế phát sinh chứng Tiêu khát là do âm hư sinh nội nhiệt, mà âm hư thường gặp ở nữ nhiều hơn nam nên chứng Tiêu khát gặp ở phụ nữ nhiều hơn nam giới là phù hợp với lý luận YHCT.



#### **4.3.1.2. Thời gian mắc bệnh của bệnh nhân**

Kết quả bảng 3.18 cho thấy ở nhóm NC 1, số BN phát hiện bệnh dưới 1 năm chiếm đa số (73,40%) trong đó từ 6-12 tháng chiếm 46,67%, < 6 tháng chiếm 26,67%. Như vậy có thể thấy đa phần các BN trong nhóm NC 1 là những BN mới được chẩn đoán hoặc thời gian phát hiện bệnh chưa lâu.

Ở nhóm NC 2, số BN có thời gian phát hiện bệnh < 2 năm chiếm tỷ lệ chủ yếu 78,57% trong đó nhóm BN có thời gian phát hiện bệnh từ 1-2 năm chiếm tỷ lệ cao nhất là 48,57%; >2 năm chiếm tỷ lệ 31,43% (bảng 3.18). Như vậy các BN trong nhóm NC 2 có thời gian được phát hiện bệnh tuy có lâu hơn so với BN ở nhóm NC 1, tuy nhiên không có BN nào trong nhóm NC 2 có thời gian phát hiện bệnh > 3 năm cũng cho thấy đa phần những bệnh nhân thuộc nhóm NC 2 tuy không phải là những BN mới được chẩn đoán nhưng cũng là những bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có thời gian mắc bệnh chưa quá lâu.

#### **4.3.1.3. Tình hình kiểm soát rối loạn lipid máu và tăng huyết áp tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu**

Bệnh sinh ĐTĐ typ 2 cho thấy khi lượng insulin không đủ, tổng hợp mỡ sẽ giảm, ngược lại tăng thoái hóa mỡ, tăng điều động mỡ từ các kho dự trữ hậu quả sẽ tăng lipid máu. Bên cạnh đó, tình trạng THA vừa là yếu tố nguy cơ vừa là hậu quả của bệnh ĐTĐ typ 2. Vì vậy THA và RLLP là hai bệnh thường mắc kèm cùng với ĐTĐ typ 2 [16],[19].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị, ở nhóm NC 1 tỷ lệ bệnh nhân có RLLP máu là 62,22%, THA là 40% (biểu đồ 3.1;3.2). Trong nhóm NC 2, tỷ lệ bệnh nhân có RLLP máu là 65,71%, THA là 60% (biểu đồ 3.1; 3.2). Điều này cho thấy, tại thời điểm chẩn đoán đã có một tỉ lệ lớn bệnh nhân mắc kèm THA và/hoặc RLLP.

Tỷ lệ có THA trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trong và ngoài nước như nghiên cứu UKPDS

về kiểm soát huyết áp tại Anh (1998) cho thấy tỷ lệ THA là 40% ở BN ĐTĐ typ 2 lứa tuổi 45 và có thể tăng cao hơn tới 60% ở độ tuổi 75 [152].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như ở Việt Nam đã có chung một nhận định, đó là có thể gặp 70-100% bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có bất thường một hoặc nhiều thành phần lipid máu [17]. Do đó, mục tiêu điều trị không chỉ dừng lại ở việc kiểm soát glucose máu mà còn phải kiểm soát được các chỉ số lipid máu và huyết áp.

#### ***4.3.1.4. Các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm hoá sinh tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu***

##### **➤ Đặc điểm lâm sàng**

##### ***\* Các triệu chứng chủ quan không điển hình***

Các triệu chứng chủ quan không điển hình gặp trong nhóm BN nghiên cứu là ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, mệt mỏi, gầy sút cân. Tuy nhiên chỉ có 51,11% BN trong nhóm NC 1 và 48,57% BN trong nhóm NC 2 có biểu hiện lâm sàng (bảng 3.19). Kết quả này có thể lí giải, các BN trong nhóm NC 1 phần lớn được phát hiện ĐTĐ typ 2 thông qua xét nghiệm glucose máu, với mức glucose máu ban đầu lại không quá cao nên hầu như chưa có hoặc có các biểu hiện của tăng glucose máu trên lâm sàng nhưng không điển hình. BN trong nhóm NC 2 là những BN vẫn đang dùng thuốc metformin nên những biểu hiện lâm sàng cũng không rõ ràng.

##### ***\* Chỉ số BMI:***

Nhóm NC 1 có BMI Tb là  $22,98 \pm 1,62$ ; nhóm NC 2 có BMI Tb là  $22,98 \pm 1,71$  (bảng 3.20). Ở cả 2 nhóm phần lớn BMI đều ở mức bình thường (nhóm NC1 là 51,2%, còn nhóm NC 2 là 53,4%) (biểu đồ 3.3). Kết quả này tương tự kết quả của một số tác giả khác khi nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở Việt Nam như Nguyễn Khoa Diệu Vân (2006) nghiên cứu trên 238

BN ĐTĐ typ 2 mới phát hiện thấy tỷ lệ bệnh nhân có BMI ở mức trung bình là 47,5% [153]; Nghiên cứu của Vũ Ngọc Linh (2010) có BMI Tb là  $22,99 \pm 3,18$ ; 55% bệnh nhân thuộc nhóm bình thường [154].

\* **Chỉ số WHR:** Chỉ số WHR phản ánh tình trạng kháng insulin [25]. Chỉ số eo/hông Tb của nhóm NC 1 là  $0,88 \pm 0,04$  và của nhóm NC 2 là  $0,88 \pm 0,03$ . (bảng 3.20). Mặc dù chỉ số WHR trong nghiên cứu này là trung bình chung cho cả hai giới nhưng nhìn chung chỉ số này đều ở mức cao và xấp xỉ 0,9. Như vậy, tuy chỉ số BMI của bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu không cao nhưng chỉ số WHR lại cao. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khoa Diệu Vân (2006) khi nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mới phát hiện ở Việt Nam có chỉ số eo/hông trung bình là  $0,9 \pm 0,07$  [153].

Chỉ số WHR là một trong những yếu tố để đánh giá tình trạng kháng insulin và cũng là một trong những yếu tố nguy cơ đối với biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ. Theo nhận định của nhiều tác giả trong và ngoài nước, đây cũng là một yếu tố làm ảnh hưởng tới khó khăn trong kiểm soát glucose máu cũng như làm tăng tỷ lệ THA và biến chứng tim mạch ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 [20],[153].

➤ **Đặc điểm về xét nghiệm hoá sinh:**

\* **Glucose máu lúc đói:**

Ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu glucose máu lúc đói Tb ở nhóm NC 1 là  $7,97 \pm 0,71$  (mmol/l), ở nhóm NC 2 là  $8,53 \pm 0,88$  (mmol/l) (bảng 3.21).

Glucose máu lúc đói Tb trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nồng độ glucose máu lúc đói Tb trong nghiên cứu của một số tác giả trong nước khác khi nghiên cứu về tác dụng của một số chế phẩm thuốc YHCT trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Tiêu Ngọc Chiến (2013) nghiên cứu tác dụng của cao lỏng “Thập vị giáng đường phương” trên 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và trung bình có glucose máu lúc đói Tb là  $8,02 \pm 0,73$  (mmol/l) [79]. Trần

Thị Thu Trang (2015) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có mức glucose máu lúc đói trung bình là  $8,02 \pm 0,86$  (mmol/l) và  $8,20 \pm 1,02$  (mmol/l) [155].

**\* Glucose máu 2h sau ăn:** Ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu glucose máu 2h sau ăn Tb ở nhóm NC 1 là  $10,85 \pm 1,42$  (mmol/l), ở nhóm NC 2 là  $13,13 \pm 1,37$  (mmol/l) (bảng 3.21). Như vậy, mặc dù glucose máu lúc đói ở các BN trong nghiên cứu không quá cao, nhưng glucose máu sau ăn lại tăng rõ rệt. Đây là hiện tượng hay gặp trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 do đáp ứng insulin trong bữa ăn thường theo 2 pha mà đặc điểm ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 là sự mất pha tiết insulin sớm nên thường gây tăng glucose máu sau ăn sớm hơn tăng glucose máu khi đói [16]. Tăng glucose máu sau ăn cũng là một trong những yếu tố làm nặng thêm các biến chứng ở bệnh nhân ĐTĐ, đặc biệt là biến chứng tim mạch [156]. Chính vì vậy theo dõi glucose máu sau ăn là cần thiết đối với bệnh nhân ĐTĐ [17],[22].

#### **\* HbA1c**

HemoglobinA1c (HbA1c) là huyết sắc tố gắn glucose, được hình thành do quá trình gắn giữa glucose và hemoglobin. HbA1c tồn tại trong suốt đời sống hồng cầu vì vậy nồng độ HbA1c phản ánh mức độ glucose máu trung bình của BN ĐTĐ trong vòng 60-120 ngày. Đây là xét nghiệm rất khách quan đánh giá hiệu quả điều trị của một thuốc hạ glucose máu do đó xét nghiệm HbA1c là rất cần thiết [157].

Ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu HbA1c Tb ở nhóm NC 1 là  $6,55 \pm 0,86\%$  còn ở nhóm NC 2 là  $7,22 \pm 0,27\%$  (bảng 3.21). Các BN trong nhóm NC 1 đa phần là các BN được phát hiện sớm, có mức glucose máu trung bình không cao, vì vậy mà nồng độ HbA1c ban đầu rất gần giá trị bình thường (4,4-6,4%). Còn nhóm NC 2 do mục đích nghiên cứu nên đã lựa chọn những bệnh nhân đã được điều trị bằng đơn trị liệu metformin mà chưa đạt được mục tiêu điều trị có HbA1c  $\geq 7\%$ .

#### **4.3.1.5. Phân thể lâm sàng theo YHCT**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được lựa chọn theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA 2014. Tất cả các bệnh nhân được khám lâm sàng và cận lâm sàng theo YHHD. Sau đó được khám lâm sàng YHCT thông qua vọng, vấn, vấn, thiết để phân thành các thể lâm sàng của YHCT. Sau khi phân loại ra các thể lâm sàng YHCT, chúng tôi tổng hợp thành các thể bệnh lâm sàng chính. Kết quả biểu đồ 3.6 cho thấy bệnh nhân trong nghiên cứu gặp ở hai thể chính là âm hư và tảo nhiệt thương tân. Không có sự khác biệt về tỷ lệ âm hư và tảo nhiệt thương tân trong mỗi nhóm nghiên cứu ( $p>0,05$ ). Kết quả này là phù hợp vì BN trong nghiên cứu đa phần là những BN có thời gian mắc bệnh chưa lâu, mức tăng glucose máu chưa quá cao, có thể coi là mới ở giai đoạn đầu của bệnh mà theo lý luận YHCT ở giai đoạn này bệnh thường biểu hiện triệu chứng của âm hư tảo nhiệt là chủ yếu [42].

#### **4.3.2. Thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng**

##### **4.3.2.1. Thay đổi triệu chứng lâm sàng**

➤ **Chỉ số mạch, huyết áp:** Trong cả hai nhóm nghiên cứu, những BN không phải điều trị bằng thuốc hạ áp hầu hết đều có HA bình thường hoặc ở giới hạn tiền tăng HA theo JNC 7 [132]. Những bệnh nhân có THA và tiền sử THA (40% ở nhóm NC 1 và 60% ở nhóm NC 2) (biểu đồ 3.2) đều đã được tiếp tục điều trị bằng các thuốc hạ áp của YHHD (theo phác đồ bệnh nhân đang sử dụng trước khi vào nghiên cứu) và phần lớn đều đáp ứng với thuốc điều trị huyết áp hiện dùng. Vì vậy mà ở cả hai nhóm NC, sau 90 ngày điều trị các chỉ số mạch, huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương, huyết áp trung bình của BN ở cả hai nhóm điều trị đều trong giới hạn. Theo dõi trên lâm sàng thấy rằng sau 90 ngày điều trị chỉ số mạch, HA tâm thu Tb, HA tâm trương Tb có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p>0,05$  (bảng 3.23).

Trong thành phần thuốc Nhất đường linh có một số dược liệu đã được chứng minh tác dụng hạ áp trên thực nghiệm như Đương quy [111], Kỷ tử [97], Côn bố [125]. Tuy nhiên với kết quả nghiên cứu thu được (bảng 3.23) chưa thể đánh giá hiệu quả của thuốc trên huyết áp mà chỉ có thể sơ bộ nhận xét trong nghiên cứu này, thuốc NĐL chưa ảnh hưởng đến huyết áp của BN nghiên cứu. Để có thể đánh giá rõ hơn về hiệu quả của thuốc trên THA cần phải có những nghiên cứu tiếp theo trong tương lai.

➤ **Các chỉ số nhân trắc:**

Kết quả bảng 3.24 cho thấy, sau 90 ngày điều trị: Ở cả 2 nhóm NC chỉ số BMI đều có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Chỉ số WHR Tb tuy có xu hướng giảm so với trước điều trị nhưng sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê,  $p > 0,05$ .

Cân nặng, vòng eo, vòng hông phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố như chế độ ăn uống và tập luyện. Vì vậy, xu hướng giảm BMI, WHR của BN trong nghiên cứu sau điều trị chưa thể khẳng định hoàn toàn là do hiệu quả của thuốc nghiên cứu NĐL đem lại (vì trong quá trình điều trị ngoài việc uống thuốc, các bệnh nhân còn được hướng dẫn tập luyện thể dục phù hợp với lứa tuổi, được hướng dẫn chế độ ăn uống hàng ngày, được sử dụng thuốc đúng chỉ định và phát hiện kịp thời những phản ứng bất lợi khi dùng thuốc). Tuy nhiên sự cải thiện này vẫn có ý nghĩa vì các BN trước khi vào nghiên cứu đã được hướng dẫn thực hiện thay đổi lối sống nhưng đã thất bại (chưa kiểm soát được glucose máu), nhiều BN còn hay đói, thèm ăn nên khó kiểm soát ăn uống. Nhiều BN vì ăn kiêng nên hay mệt mỏi, hạ glucose máu nên khó tuân thủ điều trị. Tình trạng này đã được cải thiện sau khi uống thuốc NĐL vì theo dõi trên lâm sàng thấy rằng sau một thời gian uống thuốc phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu đã giảm cảm giác thèm ăn đặc biệt là trên những BN hay đói,

ăn nhiều vì thế mà lượng thức ăn tiêu thụ sẽ ít hơn. Ngoài ra, trong thời gian uống thuốc phần lớn các BN khi thực hiện thay đổi lối sống đều đã duy trì được chế độ điều trị mà không cảm thấy mệt mỏi, góp phần vào kiểm soát cân nặng ở những BN có thừa cân.

Cơ chế làm giảm cảm giác đói, thèm ăn của Nhất đường linh cần được làm rõ ở những nghiên cứu tiếp theo trong tương lai. Tuy nhiên qua tìm hiểu thấy rằng trong thành phần của Nhất đường linh có dược liệu Côn bố là một loại rong tảo biển có chứa thành phần fucoxanthin có tác dụng ức chế sự sản xuất các tế bào mỡ và thúc đẩy các tế bào mỡ giải phóng acid béo được dự trữ thành năng lượng [122]. Ngoài ra chiết xuất fucoidan từ rong tảo làm cho các mô mỡ trắng hoạt động giống như chất béo nâu giúp đốt cháy calo để tạo ra nhiệt [125]. Sự gia tăng tỷ lệ trao đổi chất bởi các chiết xuất từ rong tảo biển giúp cơ thể đốt cháy nhiều calo hơn trong ngày, góp phần quan trọng trong quá trình giảm cân [122].

Xu hướng giảm các chỉ số cân nặng, vòng eo, vòng hông ở BN nghiên cứu vẫn là một kết quả có giá trị trong điều trị ĐTĐ bởi vì cho đến nay trong các thuốc uống hạ glucose máu của YHHĐ có nhiều loại thuốc gây tăng cân [158]. Đã có nhiều nghiên cứu đã ủng hộ giả thuyết giảm cân giúp làm giảm glucose máu ở BN ĐTĐ typ 2, theo khuyến cáo của ADA 2010, giảm cân là một mục tiêu điều trị quan trọng trong ĐTĐ, vì 85% bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bị thừa cân, béo phì [159]. Nghiên cứu cũng cho thấy giảm 5% cân nặng sẽ giúp làm giảm tính đề kháng insulin, cải thiện chỉ số glucose máu, lipid máu và giảm huyết áp [159]. Về mặt lý thuyết, phương pháp giảm cân có lợi nhiều mặt, giá thành rẻ nên coi là một phương pháp có hiệu quả cao trong điều trị ĐTĐ nếu có thể duy trì đều đặn và lâu dài [19].

#### **4.3.2.2. Xét nghiệm glucose máu và HbA1c**

Đái tháo đường là một nhóm các bệnh lý chuyển hoá đặc trưng bởi tăng glucose máu. Tăng glucose mạn tính trong đái tháo đường sẽ gây tổn thương, rối loạn chức năng hay suy nhiều cơ quan nên giảm glucose máu là một tiêu chí bắt buộc đối với thuốc điều trị ĐTD cho dù là thuốc YHHĐ hay YHCT. Một số thử nghiệm lâm sàng lớn trên bệnh nhân ĐTD như thử nghiệm về kiểm soát glucose huyết và biến chứng trên bệnh nhân ĐTD typ 1 tại Hoa Kỳ (DCCT: Diabetes control and Complication Trial), hay nghiên cứu tiên cứu ĐTD typ 2 tại Anh (UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study) đều cho thấy việc kiểm soát chặt chẽ glucose máu sẽ cải thiện tiên lượng lâu dài của người bệnh [19]. Theo YHHĐ, các nhóm thuốc điều trị ĐTD khác nhau có hiệu quả hạ glucose máu khác nhau nhưng nguyên tắc cơ bản là phải có khả năng kiểm soát và duy trì glucose máu ổn định. Chính vì vậy, khi muốn đánh giá hiệu quả của các nhóm thuốc điều trị hoặc các phương pháp kết hợp thuốc trước tiên phải dựa vào mức độ giảm nồng độ glucose máu lúc đói, glucose máu sau ăn cũng như nồng độ HbA1c. Ngoài ra còn đánh giá trên các tác dụng có lợi khác, khả năng dung nạp, độ an toàn, giá thành của thuốc...

##### **➤ Xét nghiệm glucose máu:**

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 90 ngày điều trị:

- Ở nhóm NC 1 glucose máu 2h sau ăn Tb giảm từ  $10,85 \pm 1,42$  (mmol/l) còn  $9,30 \pm 1,51$  (mmol/l), trong khi glucose máu lúc đói Tb giảm từ  $7,97 \pm 0,71$  (mmol/l) còn  $6,81 \pm 1,06$  (mmol/l) (biểu đồ 3.9). Ở nhóm NC 2, glucose máu 2h sau ăn Tb giảm từ  $13,13 \pm 1,37$  (mmol/l) còn  $10,70 \pm 1,67$  (mmol/l) trong khi glucose máu khi đói Tb giảm từ  $8,53 \pm 0,88$  (mmol/l) còn  $7,27 \pm 0,96$  (mmol/l) (biểu đồ 3.10).



Ở cả hai nhóm nghiên cứu, glucose máu lúc đói Tb và glucose máu 2h sau ăn Tb tại các thời điểm D30, D60, D90 đều giảm có ý nghĩa thống kê khi so với glucose máu lúc đói Tb và glucose máu 2h sau ăn Tb tại thời điểm D0 ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.25 và 3.26).

Nồng độ glucose máu trong cơ thể chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố (chế độ ăn uống, luyện tập, stress...) vì vậy kết quả giảm lượng glucose máu Tb trên BN nghiên cứu chưa thể cho hoàn toàn là do hiệu quả của thuốc nghiên cứu đem lại bởi BN nghiên cứu là những đối tượng đã trải qua liệu pháp ăn kiêng, tập thể dục và điều này có thể ảnh hưởng đến lượng glucose trong máu một cách đáng kể. Tuy nhiên, đây vẫn là một kết quả có ý nghĩa vì các BN trước khi vào nghiên cứu dù đã được hướng dẫn thực hiện thay đổi lối sống nhưng vẫn chưa kiểm soát được glucose máu theo mục tiêu điều trị (glucose máu khi đói còn cao  $>7,2$  mmol/l) do còn chưa kiểm soát được chế độ ăn. Sau một thời gian uống thuốc NDL nhiều BN đã giảm cảm giác hay đói, thèm ăn nên BN dễ tuân thủ điều trị hơn trong việc tiết chế ăn uống, do vậy mà lượng thức ăn tiêu thụ ít hơn, góp phần giảm glucose máu.

Mặt khác, những nghiên cứu về thành phần và tác dụng của các vị thuốc trong bài đã lí giải cho tác dụng hạ glucose máu của NDL (bảng 4.1). Với công nghệ tiên tiến và hiện đại trong chiết xuất, bào chế, NDL đã đảm bảo chứa các hoạt chất hữu dụng. Hoạt chất catalpol được xác định trong viên nang NDL đã được chứng minh tác dụng giảm glucose máu trong ĐTĐ [161]. Trên thực nghiệm catalpol có tác dụng ức chế glycogen phosphorylase ở gan, tăng tổng hợp glycogen ở gan thông qua tăng hoạt động của AMPK $\alpha$ 1/2 (Adenosine monophosphate protein kinase) vì vậy mà có thể kiểm soát tăng glucose máu [162].

Kết quả giảm glucose máu khi sử dụng Nhất đường linh trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của

Nhất đường linh trên mô hình chuột nhất trắng gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp. Kết quả này cùng với kết quả nghiên cứu các vị thuốc riêng rẽ, cũng như với sự có mặt của hoạt chất chính catalpol gợi ý giải thích cơ chế tác dụng hạ glucose máu của Nhất đường linh có thể là ức chế hấp thu glucose ở đường tiêu hoá, giảm giải phóng glucose ở gan, tăng độ nhạy cảm với insulin, ức chế glucose oxidase... Tuy nhiên, để chứng minh cơ chế tác dụng của thuốc một cách rõ ràng hơn cần phải tiếp tục có những nghiên cứu tiếp theo trong tương lai.

### ➤ Xét nghiệm HbA1c

Các thử nghiệm can thiệp lâm sàng lớn đã coi HbA1c là kết quả đại diện tốt nhất trong điều trị ĐTĐ. Nghiên cứu UKPDS và DCCT đã chỉ ra có thể giảm nguy cơ biến chứng mạch máu lớn và nhỏ bằng cách giảm HbA1c. Giảm HbA1c theo đúng mục tiêu sẽ làm giảm nguy cơ biến chứng mạch máu và thần kinh. Theo UKPDS, điều trị tích cực giảm 1% HbA1c trong điều trị sẽ giảm 21% tỷ lệ chết, 37% tỷ lệ các biến chứng thận, mắt và 14% tỷ lệ nhồi máu cơ tim [163].

Kết quả bảng 3.27 cho thấy ở cả hai nhóm NC, chỉ số HbA1c giảm có ý nghĩa thống kê sau 90 ngày điều trị (với  $p < 0,05$ ). Trong nhóm NC 1 HbA1c giảm từ  $6,55 \pm 0,86$  còn  $5,96 \pm 0,64$  (mức giảm trung bình  $0,59 \pm 0,17\%$ ). Ở nhóm NC 2, HbA1c giảm từ  $7,22 \pm 0,27\%$  còn  $6,76 \pm 0,51\%$  (mức giảm trung bình  $0,46 \pm 0,14\%$ ). Glucose máu khi đói và glucose máu sau ăn đều đóng góp vào tăng glucose máu chung (được đo thông qua HbA1c), cả hai đều là các mục tiêu điều trị quan trọng như nhiều nghiên cứu can thiệp đã chỉ ra [161]. Vì vậy một thuốc có hiệu quả kiểm soát glucose máu khi đói và /hoặc glucose máu sau ăn sẽ có khả năng kiểm soát HbA1c. Kết quả cho thấy sau 90 ngày điều trị, ở nhóm NC 1 mức giảm glucose máu Tb lúc đói là  $1,16 \pm 1,13$  (mmol/l), sau ăn là  $1,54 \pm 1,46$  (mmol/l) (bảng 3.25 và 3.26). Ở nhóm NC 2 mức giảm glucose máu

Tb lúc đói là  $1,25 \pm 0,71$  (mmol/l), sau ăn là  $2,50 \pm 1,30$  (mmol/l) (bảng 3.25 và 3.26). Như vậy, kết quả giảm HbA1c trên BN sử dụng thuốc NĐL có cơ sở.

HbA1c thường được cho là có liên quan chặt chẽ với glucose máu khi đói nhưng theo một số tác giả khi glucose máu lúc đói không quá cao, HbA1c càng gần mục tiêu điều trị thì kiểm soát glucose máu sau ăn sẽ đóng góp chủ yếu vào mức hạ HbA1c [164],[165]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm NC 2, nồng độ HbA1c trung bình ở thời điểm ban đầu là  $7,22 \pm 0,27\%$  nghĩa là rất gần với mục tiêu điều trị (HbA1c  $< 7\%$ ) nên với mức giảm glucose máu sau ăn trung bình là  $2,50 \pm 1,30$  (mmol/l) thì hiệu quả giảm HbA1c là có cơ sở.

#### ***4.3.2.3. Các thành phần lipid máu***

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.28 cho thấy sau 90 ngày điều trị, ở cả hai nhóm NC chỉ số cholesterol đều giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Triglycerid, LDL-c có xu hướng giảm và HDL-c có xu hướng tăng so với trước điều trị nhưng chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Kết quả này có thể lí giải, ngoài tác dụng hạ glucose máu giúp điều chỉnh rối loạn lipid máu, trong thuốc Nhất đường linh có một số dược liệu đã được chứng minh tác dụng hạ lipid máu trên thực nghiệm như Bạch truật [85], Kỷ tử [97], Côn bố [125],[126]. Tuy nhiên, theo các kết quả nghiên cứu đã được công bố thì những thảo dược này có hiệu quả giảm cholesterol máu là chủ yếu. Hiệu quả giảm triglycerid máu chưa được đề cập hoặc nếu có thì mức độ cũng chưa rõ ràng.

#### ***4.3.2.4. Xét nghiệm nước tiểu***

Đối với người bệnh ĐTĐ theo dõi nước tiểu cũng là một xét nghiệm cần thiết vì khi glucose máu quá cao, vượt quá ngưỡng thận (8,9-10 mmol/l) sẽ có glucose niệu nhưng thực tế ngưỡng thải glucose của thận có thể thay đổi tùy từng cơ thể [141]. Trong bệnh ĐTĐ khi thể ceton xuất hiện trong nước tiểu

chứng tỏ cơ thể đã có thiếu insulin trầm trọng. Ngoài ra, bệnh nhân ĐTĐ có thể bị tổn thương thận vì biến chứng xơ hoá các mạch máu cầu thận dẫn đến protein niệu tăng (người bình thường protein niệu < 30mg/24 giờ), để chẩn đoán sớm biến chứng thận ở bệnh nhân ĐTĐ cần làm xét nghiệm microalbumin niệu.

Kết quả bảng 3.29 cho thấy, tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu trong nhóm NC 1 không có BN nào có ceton niệu, glucose niệu, protein niệu. Trong nhóm NC 2 có 2 BN có glucose niệu, không có BN nào có ceton niệu, protein niệu. Ngoài ra, các BN trong nghiên cứu còn được xét nghiệm microalbumin niệu để kiểm tra loại trừ biến chứng sớm bệnh thận đái tháo đường ngay từ thời điểm trước khi vào nghiên cứu.

Sau 90 ngày điều trị, chỉ còn 1 bệnh nhân có glucose niệu ở nhóm NC 2, không có bệnh nhân nào có protein niệu cũng như thể ceton trong nước tiểu. Trong quá trình điều trị cũng không xuất hiện thêm trường hợp nào có protein trong nước tiểu chứng tỏ thuốc NDL không độc với thận. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm.

#### **4.3.3. Tác dụng điều trị của viên nang cứng Nhất đường linh trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2**

Cho đến nay, các phương pháp điều trị ĐTĐ của YHHD đều nhằm mục tiêu giảm các triệu chứng lâm sàng, kiểm soát glucose máu ở mức tối ưu, làm chậm xuất hiện các biến chứng trong đó vấn đề làm thế nào để không chế glucose máu đạt mục tiêu đã được đưa lên ưu tiên hàng đầu [17],[22]. Các đích kiểm soát glucose máu ở BN đái tháo đường phản ánh các bằng chứng từ nhiều nghiên cứu có kiểm soát ngẫu nhiên như thử nghiệm về kiểm soát glucose máu và biến chứng DCCT, nghiên cứu UKPDS... đã chứng minh tác dụng dự phòng các biến chứng mạch máu nhỏ và giảm các biến cố mạch máu lớn nếu nồng độ glucose máu được giảm về các mức bình thường [17]. Chính

vì vậy giảm glucose máu là một tiêu chí bắt buộc đối với các thuốc điều trị ĐTĐ cho dù là tân dược hay đông dược.

Mặt khác, mục tiêu chính của việc điều trị đái tháo đường là ngăn chặn và hạn chế các biến chứng tim mạch nên mỗi người bệnh ĐTĐ cần phải có mục tiêu quản lý glucose máu và HbA1c phù hợp [39]. Vì vậy, trong nghiên cứu này, hiệu quả điều trị được đánh giá thông qua tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu theo mục tiêu điều trị, dựa trên glucose máu lúc đói, glucose máu 2h sau ăn, và HbA1c. Do tỷ lệ BN trong nghiên cứu có RLLP máu là khá cao nên bên cạnh đánh giá tác dụng của thuốc nghiên cứu trên glucose máu chúng tôi còn theo dõi ảnh hưởng của thuốc đối với RLLP máu, được đánh giá thông qua tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu theo mục tiêu điều trị. Ngoài ra, vì thuốc NĐL được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị chứng Tiêu khát theo lý luận YHCT nên cũng cần đánh giá hiệu quả của thuốc trên một số triệu chứng YHCT, hiệu quả điều trị theo phân thể YHCT làm cơ sở cho các nghiên cứu lâm sàng tiếp theo. Phần bàn luận dưới đây sẽ góp phần làm rõ hơn kết quả nghiên cứu.

#### ➤ **Hiệu quả điều trị glucose**

Kết quả bảng 3.30 cho thấy, sau 90 ngày điều trị:

- Ở nhóm NC1: 71,11% BN đạt mục tiêu glucose máu lúc đói <7,2 mmol/l; 73,33% đạt mục tiêu glucose máu 2h sau ăn <10mmo/l; 93,33% đạt mục tiêu HbA1c <7%; 71,11% BN đạt mục tiêu glucose máu lúc đói <7,2 mmol/l và HbA1c <7%; 66,67% BN đạt cả 3 mục tiêu điều trị.

Ở nhóm NC 1, với mức HbA1c Tb ở thời điểm ban đầu là  $6,55 \pm 0,86\%$  thì phần lớn BN trong nhóm nghiên cứu đã đạt được mục tiêu điều trị HbA1c theo khuyến cáo của ADA-2014 (HbA1c<7%). Tuy nhiên, cũng theo khuyến cáo của ADA, đối với những BN mới được chẩn đoán việc cải thiện được HbA1c ngay sau khi được chẩn đoán, đưa HbA1c càng gần giá trị bình

thường ( $HbA1c < 6\%$ ) mà không gây hạ glucose máu sẽ càng tốt hơn cho người bệnh vì sẽ giảm được các biến chứng tim mạch [44]. Vì thế, kết quả sau 90 ngày điều trị HbA1c Tb giảm còn  $5,96 \pm 0,64\%$  (bảng 3.27) ở nhóm NC 1 là một kết quả có ý nghĩa.

Nhóm NC 2 có 54,29% BN đạt mục tiêu glucose máu lúc đói  $< 7,2$  mmol/l; 57,14% đạt mục tiêu glucose máu sau ăn  $< 10$  mmol/l; 60% đạt mục tiêu HbA1c  $< 7\%$ ; 51,43% BN đạt mục tiêu glucose máu lúc đói  $< 7,2$  mmol/l và HbA1c  $< 7\%$ ; 40% bệnh nhân đạt cả 3 mục tiêu điều trị (bảng 3.30).

BN trong nhóm NC 2 là những BN chưa đạt được mục tiêu điều trị với đơn trị liệu metformin tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu ( $HbA1c \geq 7\%$ ). Sau điều trị có 40% BN đạt mục tiêu HbA1c  $< 7\%$ , mức giảm HbA1c Tb của BN trong nghiên cứu là  $0,46 \pm 0,14\%$ . Đây cũng là một kết quả có ý nghĩa vì theo khuyến cáo được đồng thuận của các hiệp hội ĐTĐ quốc tế hiện nay giảm HbA1c  $< 7\%$  có thể giảm tới 72% nguy cơ dẫn đến mù loà, 87% suy thận giai đoạn cuối và 67% nguy cơ cắt cụt chi [19].

Kết quả 66,67% BN trong nhóm NC 1 và 40% BN trong nhóm NC 2 đạt cả 3 mục tiêu điều trị về kiểm soát glucose máu (bảng 3.30) gợi ý rằng việc phát hiện và điều trị bệnh càng sớm sẽ có hiệu quả điều trị cao hơn. Đây có thể sẽ là cơ sở để khuyến cáo đối tượng sử dụng thuốc NĐL trên lâm sàng trong những nghiên cứu tiếp theo.

#### ➤ Hiệu quả điều trị lipid máu

RLLP máu là một trong những yếu tố nguy cơ chính làm tăng tỷ lệ tử vong do biến cố tim mạch ở BN đái tháo đường, vì vậy việc kiểm soát lipid máu ở bệnh nhân ĐTĐ là rất cần thiết. Kết quả nghiên cứu cho thấy trước điều trị có 62,22% BN ở nhóm NC1 và 65,71% ở nhóm NC 2 có RLLP máu (biểu đồ 3.13). Sau 90 ngày điều trị, tỷ lệ bệnh nhân RLLP máu ở nhóm NC1 giảm còn 47,14% (giảm được 15,08%), nhóm NC 2 giảm còn 54,48% (giảm

được 11,23%) (biểu đồ 3.13). Như vậy, mặc dù sau điều trị nhiều BN trong nghiên cứu đã có kiểm soát glucose máu tốt hơn nhưng tình trạng RLLP máu còn chưa cải thiện rõ rệt. Kết quả này vẫn được cho là phù hợp vì nhiều nghiên cứu đã cho thấy rối loạn chuyển hoá lipid ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có thể vẫn kéo dài mặc dù có sự điều trị giảm glucose máu thích hợp [17]. Có tác giả cho rằng rối loạn chuyển hoá lipid tồn tại dai dẳng ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không phải chỉ do đái tháo đường mà còn do các yếu tố khác có thể có trước và góp phần gây ra đái tháo đường như béo trung tâm, hội chứng kháng insulin [17],[20].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nếu xét trên từng thành phần lipid máu thì ở cả 2 nhóm cholesterol Tb giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ) còn triglycerid Tb, LDL-c Tb, HDL-c Tb có xu hướng cải thiện nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.28). Theo khuyến cáo về mục tiêu điều trị lipid máu cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thì trước điều trị ở nhóm NC 1 có 46,67% BN có kiểm soát cholesterol đạt mục tiêu điều trị, 46,67% BN có kiểm soát triglycerid đạt mục tiêu điều trị, 22,22% đạt mục tiêu kiểm soát LDL-c và 51,11% đạt mục tiêu kiểm soát HDL-c. Sau 90 ngày điều trị tỷ lệ kiểm soát cholesterol đạt mục tiêu là 66,67% (tăng 20%), tỷ lệ kiểm soát triglycerid đạt mục tiêu là 57,78% (tăng 11,11%), kiểm soát LDL-c đạt mục tiêu là 37,78% (tăng 15,56%) kiểm soát HDL-c đạt mục tiêu là 60% (tăng được 8,89%). Tỷ lệ BN có kiểm soát cholesterol đạt mục tiêu tăng có ý nghĩa thống kê sau 90 ngày điều trị ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ BN có kiểm soát triglycerid, HDL-c, LDL-c đạt mục tiêu điều trị có xu hướng tăng sau điều trị nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (biểu đồ 3.14).

Ở nhóm NC 2 trước điều trị có 40% BN đạt mục tiêu kiểm soát cholesterol, 21,43% đạt mục tiêu kiểm soát triglycerid, 25,71% đạt mục tiêu kiểm soát LDL-c và 57,14% đạt mục tiêu kiểm soát HDL-c. Sau 90 ngày điều trị tỷ lệ

kiểm cholesterol đạt mục tiêu 60% (tăng 20%), tỷ lệ kiểm soát triglycerid đạt mục tiêu 48,57% (tăng 17,14%), kiểm soát LDL-c đạt mục tiêu 40% (tăng 14,29%), tỷ lệ kiểm soát HDL- c đạt mục tiêu là 62,83% (tăng 6,69%). Tỷ lệ bệnh nhân có kiểm soát cholesterol đạt mục tiêu tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ BN có kiểm soát triglycerid, LDL-c, HDL-c đạt mục tiêu có xu hướng tăng nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). (biểu đồ 3.14)

Việc kết hợp thay đổi lối sống và uống thuốc của BN trong nghiên cứu đã góp phần cải thiện tình trạng RLLP máu của BN. Đối với BN đái tháo đường cải thiện tình trạng kiểm soát lipid máu theo mục tiêu điều trị sẽ góp phần đạt được mục tiêu kiểm soát glucose máu, nâng cao hiệu quả điều trị trên lâm sàng cũng như góp phần hạn chế biến chứng tim mạch của bệnh.

#### ➤ **Hiệu quả điều trị glucose máu ở các thể lâm sàng YHCT**

Kết quả biểu đồ 3.11, 3.12 cho thấy sau 90 ngày điều trị, trong từng nhóm NC, ở cả 2 nhóm âm hư và tảo nhiệt thương tân tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu theo mục tiêu điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Nói một cách khác, hiệu quả điều trị glucose máu của thuốc NDL trên 2 thể YHCT âm hư và tảo nhiệt là như nhau.

#### ➤ **Hiệu quả cải thiện một số triệu chứng lâm sàng YHCT**

Kết quả biểu đồ 3.7, 3.8 cho thấy, trong mỗi nhóm NC, ở cả hai thể âm hư và tảo nhiệt thương tân, một số triệu chứng như khô miệng, khát nước, hay đói, thèm ăn, tiểu nhiều, mệt mỏi đã có sự cải thiện so với trước điều trị từ sau 30 ngày điều trị và tiếp tục cải thiện rõ rệt sau 60 ngày, 90 ngày điều trị ( $p < 0,05$ ). Tác dụng cải thiện một số triệu chứng lâm sàng có thể lí giải, trong thuốc Nhất đường linh có một số vị thuốc có tác dụng chủ yếu là dưỡng âm sinh tân mà theo nhiều nghiên cứu về thuốc cổ truyền điều trị chứng Tiêu khát việc sử dụng các thuốc thanh nhiệt dưỡng âm sinh tân có tác dụng bồi bổ thủy



dịch, giảm khát trừ phiền. Vì vậy thuốc cải thiện được một số các triệu chứng hay gặp trong chứng Tiêu khát như khô miệng, khát nước, uống nhiều, hay ăn, mau đói, mệt mỏi, táo bón...[6]. Các vị thuốc đó là Sinh địa vị ngọt, đắng, tính hàn tác dụng thanh nhiệt lương huyết, sinh tân chỉ khát [87],[88]. Mạch môn vị ngọt, hơi đắng, tính hơi hàn, tác dụng dưỡng vị sinh tân [99], [100]. Sa sâm có vị ngọt, hơi đắng, tính hơi hàn, tác dụng dưỡng âm thanh phế, chỉ khát, tả hoả [107],[108].

Trong thành phần thuốc Nhất đường linh còn có Kỷ tử có tác dụng bổ can thận, nhuận phế táo, mạnh gân cốt, chữa chứng tay chân mỏi yếu, mờ mắt, di mộng tinh. Chất luetin và polysacarid có trong Kỷ tử có tác dụng tốt đối với miễn dịch, tăng cường sức dẻo dai và có lợi cho bệnh nhân bị ĐTĐ [94],[95]. Sự kết hợp giữa Bạch truật tác dụng kiện tỳ, ích khí, trừ thấp [115], [116] kết hợp với Côn bố với công dụng hoá đàm giúp giảm đàm thấp ở bệnh nhân ĐTĐ thừa cân, béo phì [120],[121]. Đương quy bổ huyết, hoạt huyết, chỉ thống, nhuận táo, thông kinh giúp cho giảm các triệu chứng đau đầu, táo bón...[109],[110].

Như vậy thuốc NĐL với thành phần chủ yếu là các vị dược liệu thuộc nhóm dưỡng âm thanh nhiệt, hoạt huyết, hóa đàm của YHCT đã có tác dụng cải thiện một số triệu chứng cơ năng trên lâm sàng của BN ĐTĐ typ 2, tương tự như tác dụng một số chế phẩm thuốc YHCT hỗ trợ điều trị ĐTĐ typ 2 đã được công bố [72], [73],[76].

### ➤ Tác dụng không mong muốn của thuốc Nhất đường linh

Khi điều trị bên cạnh tác dụng đích thì tác dụng không mong muốn của thuốc cũng luôn được thầy thuốc quan tâm. Vì vậy đánh giá tác dụng không mong muốn của bất kỳ loại thuốc nào khi sử dụng là điều hết sức cần thiết. Những tác dụng không mong muốn của một loại thuốc thường thể hiện trên các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng.

***\*Trên lâm sàng***

Phần lớn các thuốc điều trị ĐTĐ hiện nay bên cạnh tác dụng giảm glucose máu đều có ít nhiều một số tác dụng phụ như hạ glucose máu, tăng cân khi sử dụng kéo dài (sulfonylurea, insulin...), rối loạn tiêu hoá (ức chế  $\alpha$  glucosidase), acid hóa máu do tăng acid lactic (biguanid) [158]... ảnh hưởng không tốt đến chức năng gan thận, các tế bào máu hoặc tác dụng không mong muốn trên da, niêm mạc... gây cản trở đối với việc sử dụng thuốc cho người bệnh.

Trong quá trình điều trị 90 ngày liên tục bằng viên nang cứng NĐL chỉ có 2 bệnh nhân (3,3%) có rối loạn tiêu hoá, đi ngoài phân lỏng 2-3 lần/ ngày khi bắt đầu uống thuốc sau đó giảm dần và tự hết (BN không phải dừng uống thuốc), không thấy các triệu chứng khác: nôn, buồn nôn, đau đầu, phát ban, mẩn ngứa, nổi mày đay... đặc biệt không có bệnh nhân nào có biểu hiện hạ glucose máu.

Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm của viên nang cứng NĐL cho thấy với liều dùng trên lâm sàng thì NĐL là an toàn với người bệnh và cũng phù hợp với các nghiên cứu về thuốc điều trị ĐTĐ có nguồn gốc thảo dược có hiệu quả điều trị và có tính an toàn cao.

***\*Trên cận lâm sàng***

Kết quả bảng 3.33 và 3.34 cho thấy sau điều trị, trong từng nhóm nghiên cứu, các chỉ số huyết học như hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hàm lượng hemoglobin và các chỉ số sinh hoá đánh giá chức năng gan thận vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Như vậy, với liều dùng trên lâm sàng viên nang cứng NĐL không làm ảnh hưởng đến các chỉ số cận lâm sàng trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính của thuốc NĐL trên thực nghiệm. Điều đó cho thấy thuốc có độ an toàn khá cao, có thể sử dụng cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn cũng như tác dụng giảm glucose máu trên thực nghiệm và lâm sàng của viên nang cứng Nhất đường linh chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### **1. Viên nang cứng Nhất đường linh có tính an toàn và có tác dụng giảm glucose máu trên thực nghiệm:**

- Trên chuột nhất trắng, với liều dung nạp tối đa 625 g/kg thể trọng không có biểu hiện độc tính cấp. Liều 4,8g/kg/ ngày (liều tương đương trên người) và liều 24g/kg thể trọng (gấp 5 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 12 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, sinh hoá máu và mô bệnh học gan thận thỏ.

- Trên chuột nhất trắng ĐTĐ typ 2 (gây bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ 100mg/kg thể trọng), Nhất đường linh liều 57,6g dược liệu/kg thể trọng/ngày uống trong 2 tuần có tác dụng giảm glucose máu ( $p < 0,05$ ); Cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-c, HDL-c thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

### **2. Viên nang cứng Nhất đường linh có tác dụng hỗ trợ hạ glucose máu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 với glucose máu lúc đói từ 7,2-10 mmol/l, HbA1c <8% và chưa thấy tác dụng không mong muốn:**

Sau 90 ngày điều trị:

- Ở nhóm NC 1 (BN chưa dùng thuốc YHHĐ): Glucose máu khi đói Tb giảm từ  $7,97 \pm 0,71$  (mmol/l) còn  $6,81 \pm 1,06$  (mmol/l); Glucose máu sau ăn 2h Tb giảm từ  $10,85 \pm 1,42$  (mmol/l) còn  $9,30 \pm 1,51$  (mmol/l); HbA1c giảm từ  $6,55 \pm 0,86$  (%) còn  $5,96 \pm 0,64$  (%) ( $p < 0,05$ ). 66,67% BN đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu. Cholesterol toàn phần Tb giảm từ  $5,47 \pm 0,94$  (mmol/l) còn  $4,89 \pm 0,96$  (mmol/l) ( $p < 0,05$ ).

- Ở nhóm NC 2 (BN đã dùng đơn trị liệu metformin nhưng chưa đạt mục tiêu điều trị ( $HbA1c \geq 7\%$ ): Glucose máu khi đói Tb giảm từ  $8,53 \pm 0,88$  (mmol/l) còn  $7,27 \pm 0,96$  (mmol/l); Glucose máu sau ăn 2h Tb giảm từ  $13,13 \pm 1,37$  (mmol/l) còn  $10,70 \pm 1,67$ (mmol/l) ( $p < 0,05$ ); HbA1c giảm từ  $7,22 \pm 0,27$  (%) còn  $6,76 \pm 0,51$ (%) ( $p < 0,05$ ). 40% BN đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu. Cholesterol toàn phần Tb giảm từ  $5,66 \pm 1,32$  (mmol/l) còn  $5,10 \pm 1,07$  (mmol/l) ( $p < 0,05$ ).

- Không có sự khác biệt về hiệu quả hạ glucose máu của viên nang cứng Nhật đường linh trên bệnh nhân thể âm hư và tảo nhiệt thương tân.

- Thuốc không gây tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân nghiên cứu

## **KIẾN NGHỊ**

### **Từ kết quả nghiên cứu, đề nghị:**

1. Viên nang cứng Nhất đường linh sử dụng tiện lợi, an toàn và bước đầu có tác dụng hạ glucose máu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có glucose máu từ 7,2-10 mmol/l, HbA1c < 8%, nên cần được tiếp tục nghiên cứu trên lâm sàng với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian lâu hơn nhằm đưa ra cơ sở khoa học cho việc áp dụng một chế phẩm thuốc YHCT, phục vụ công tác phòng và điều trị bệnh ĐTĐ typ 2.

2. Cần tiếp tục nghiên cứu tìm hiểu cơ chế tác dụng của thuốc.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ

1. Trần Thị Phương Linh, Nguyễn Thị Thanh Hà, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Trần Quốc Bình (2014). Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Nhất đường linh trên chuột nhất đái tháo đường typ 2. *Tạp chí Dược học* (459), 40-44.
2. Trần Thị Phương Linh, Nguyễn Thị Thanh Hà, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Trần Quốc Bình (2014). Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng Nhất đường linh trên mô hình chuột đái tháo đường thực nghiệm. *Tạp chí Y học thực hành* (945), 136-42.
3. Trần Thị Phương Linh, Nguyễn Thị Thanh Hà, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Trần Thị Giáng Hương, Trần Quốc Bình (2015). Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của viên nang cứng Nhất đường linh đến tình trạng chung và chức năng tạo máu trên động vật thực nghiệm. *Tạp chí nghiên cứu Y Dược học cổ truyền Việt nam* ( 46), 10-18.
4. Trần Thị Phương Linh, Trần Quốc Bình, Nguyễn Bội Hương (2016). Đánh giá tác dụng điều trị của viên nang cứng Nhất đường linh trên 60 bệnh nhân ĐTĐ typ 2. *Tạp chí nghiên cứu Y Dược học cổ truyền Việt nam*, (48), 1-7.

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
<b>1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG THEO QUAN ĐIỂM     CỦA YHHĐ .....</b>	<b>3</b>
1.1.1. Định nghĩa .....	3
1.1.2. Phân loại đái tháo đường.....	3
1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường.....	4
1.1.4. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh đái tháo đường typ 2.....	4
1.1.5. Các yếu tố nguy cơ bệnh ĐTĐ.....	5
1.1.6. Biến chứng của đái tháo đường .....	7
1.1.7. Điều trị đái tháo đường .....	8
1.1.8. Lựa chọn thuốc, phương pháp điều trị và các phác đồ điều trị ĐTĐ typ 2 hiện nay .....	15
<b>1.2 QUAN NIỆM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ BỆNH ĐÁI THÁO     ĐƯỜNG .....</b>	<b>19</b>
1.2.1. Cơ chế bệnh sinh.....	20
1.2.2. Phân thể lâm sàng và điều trị.....	22
<b>1.3. TỔNG QUAN VỀ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2     CỦA THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN.....</b>	<b>26</b>
1.3.1. Một số nghiên cứu của Trung quốc về tác dụng của bài thuốc YHCT trong điều trị ĐTĐ typ 2 .....	27
1.3.2. Một số nghiên cứu trong nước về bài thuốc YHCT điều trị ĐTĐ typ 2 .....	29
<b>1.4. TỔNG QUAN VỀ THUỐC NHẤT ĐƯỜNG LINH.....</b>	<b>33</b>
1.4.1. Bài thuốc nghiên cứu .....	33
1.4.2. Sơ bộ về các vị thuốc trong bài thuốc .....	34

## **CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP**

<b>NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>39</b>
2.1. NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM.....	39
2.1.1. Thuốc nghiên cứu Nhất đường linh .....	39
2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu dùng trong nghiên cứu thực nghiệm.....	40
2.1.3. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.4. Địa điểm nghiên cứu .....	41
2.1.5. Phương pháp nghiên cứu .....	41
2.2. NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG.....	45
2.2.1. Chất liệu nghiên cứu .....	45
2.2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	45
2.2.3. Đối tượng nghiên cứu.....	45
2.2.4. Phương pháp nghiên cứu .....	48
2.3. XỬ LÝ SỐ LIỆU .....	55
2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU.....	56
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>57</b>
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM.....	57
3.1.1. Độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang Nhất đường linh.....	57
3.1.2. Tác dụng hạ glucose máu của viên nang Nhất đường linh trên chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 thực nghiệm .....	71
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG .....	81
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....	81
3.2.2. Diễn biến các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm trong quá trình điều trị.....	87
3.2.3. Kết quả điều trị .....	93



<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>98</b>
4.1. CƠ SỞ LỰA CHỌN THUỐC NGHIÊN CỨU.....	98
4.2. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM..	100
4.2.1. Bàn luận về độc tính cấp và bán trường diễn của viên nang cứng Nhất đường linh.....	100
4.2.2. Bàn về tác dụng hạ glucose máu của viên nang Nhất đường linh trên mô hình chuột ĐTD typ 2 thực nghiệm .....	107
4.3. BÀN LUẬN VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG	116
4.3.1. Đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu .....	119
4.3.2. Thay đổi triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng .....	125
4.3.3. Tác dụng điều trị của viên nang cứng Nhất đường linh trên bệnh nhân ĐTD typ 2 .....	132
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>139</b>
<b>KIẾN NGHỊ.....</b>	<b>141</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Tỷ lệ các thành phần dinh dưỡng trong chế độ ăn của bệnh nhân ĐTĐ theo khuyến cáo của ADA 2013.....	10
Bảng 1.2. Các loại insulin ở Việt Nam .....	14
Bảng 2.1. Công thức bài thuốc.....	39
Bảng 2.2. Chế độ ăn NFD và HFD tính trên 100g thức ăn.....	43
Bảng 2.3. Phân thể lâm sàng YHCT .....	51
Bảng 2.4. Đánh giá các triệu chứng YHCT .....	52
Bảng 2.5: Mục tiêu kiểm soát glucose máu .....	54
Bảng 3.1: Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của viên nang cứng NĐL .....	57
Bảng 3.2: Ảnh hưởng của NĐL đến thể trọng thỏ.....	58
Bảng 3.3: Ảnh hưởng của NĐL đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ .....	59
Bảng 3.4. Ảnh hưởng của NĐL đến số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu thỏ .....	60
Bảng 3.5. Ảnh hưởng của NĐL đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ .....	61
Bảng 3.6. Ảnh hưởng của NĐL lên hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ.....	62
Bảng 3.7. Ảnh hưởng của NĐL đến nồng độ albumin trong máu thỏ.....	63
Bảng 3.8.Ảnh hưởng của NĐL đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ .	64
Bảng 3.9. Ảnh hưởng của NĐL đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ .....	64
Bảng 3.10. Ảnh hưởng của NĐL đến nồng độ creatinin trong máu thỏ.....	65
Bảng 3.11. Sự thay đổi trọng lượng chuột tại các thời điểm nghiên cứu .....	71
Bảng 3.12. Sự biến đổi nồng độ glucose máu của chuột sau 8 tuần.....	71
Bảng 3.13. Ảnh hưởng của NĐL lên nồng độ glucose máu của chuột nhất trắng ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống thuốc.....	73

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của NĐL lên nồng độ lipid máu của chuột nhất trắng đái tháo đường typ 2 sau 2 tuần uống thuốc .....	74
Bảng 3.15. Trọng lượng gan của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống NĐL.....	75
Bảng 3.16. Trọng lượng tụy của chuột ĐTĐ typ 2 sau 2 tuần uống NĐL .....	76
Bảng 3.17: Đặc điểm về tuổi và giới.....	81
Bảng 3.18: Thời gian phát hiện bệnh theo nhóm NC .....	81
Bảng 3.19. Tỷ lệ bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng theo nhóm NC .....	82
Bảng 3.20: Chỉ số BMI và WHR theo nhóm NC .....	84
Bảng 3.21: Nồng độ glucose máu, lipid máu, HbA1c ở thời điểm trước điều trị theo nhóm NC .....	85
Bảng 3.22. Liều metformin đã dùng trung bình/ngày theo phân thể YHCT ở nhóm NC 2 .....	87
Bảng 3.23. Thay đổi mạch, huyết áp trước và sau điều trị theo nhóm NC.....	88
Bảng 3.24. Thay đổi BMI, WHR theo nhóm NC .....	89
Bảng 3.25. Diễn biến glucose máu lúc đói trước và sau điều trị theo nhóm nghiên cứu .....	89
Bảng 3.26. Diễn biến glucose máu 2h sau ăn trước và sau điều trị theo nhóm nghiên cứu.....	90
Bảng 3.27. Thay đổi HbA1c trước và sau 90 ngày điều trị theo nhóm NC....	91
Bảng 3.28. Thay đổi lipid máu trước và sau điều trị theo nhóm NC.....	92
Bảng 3.29. Theo dõi glucose, ceton niệu, protein niệu trước và sau điều trị... 92	
Bảng 3.30. Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu sau điều trị theo nhóm NC .....	93
Bảng 3.31. Thay đổi chỉ số huyết học trước và sau điều trị.....	97
Bảng 3.32. Thay đổi một số chỉ số sinh hoá trước và sau điều trị.....	97
Bảng 4.1. Các vị thuốc có tác dụng hạ glucose máu trong Nhất đường linh 100	

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Tỷ lệ BN có rối loạn lipid máu theo nhóm nghiên cứu .....	83
Biểu đồ 3.2.	Tỷ lệ tăng huyết áp theo nhóm nghiên cứu .....	83
Biểu đồ 3.3.	Đặc điểm kiểm soát BMI theo nhóm nghiên cứu.....	84
Biểu đồ 3.4.	Tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước điều trị của nhóm NC 1 .....	85
Biểu đồ 3.5.	Tỷ lệ BN đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước điều trị của nhóm NC 2.....	86
Biểu đồ 3.6.	Phân thể lâm sàng YHCT theo nhóm nghiên cứu .....	86
Biểu đồ 3.7.	Diễn biến các triệu chứng lâm sàng theo phân thể YHCT ở nhóm NC 1 .....	87
Biểu đồ 3.8.	Diễn biến các triệu chứng lâm sàng theo phân thể YHCT ở nhóm NC 2.....	88
Biểu đồ 3.9.	Diễn biến glucose máu khi đói và glucose máu 2h sau ăn ở nhóm NC 1 .....	90
Biểu đồ 3.10.	Diễn biến glucose máu lúc đói và glucose máu 2h sau ăn ở nhóm NC 2.....	91
Biểu đồ 3.11.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu theo phân thể YHCT của nhóm NC 1 .....	93
Biểu đồ 3.12.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát glucose máu theo phân thể YHCT của nhóm NC 2 .....	94
Biểu đồ 3.13.	Tỷ lệ BN có RLLP máu trước và sau điều trị theo nhóm NC	94
Biểu đồ 3.14.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước và sau điều trị ở nhóm NC 1 .....	95
Biểu đồ 3.15.	Tỷ lệ bệnh nhân đạt mục tiêu kiểm soát lipid máu trước và sau điều trị ở nhóm NC 2.....	96

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cách tiếp cận để quản lý mục tiêu glucose máu .....	16
Hình 1.2. Phác đồ điều trị ĐTĐ typ 2 theo ADA 2014 .....	18
Hình 1.3: Sơ đồ tóm tắt cơ chế bệnh sinh chứng Tiêu khát.....	21
Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2.....	44

## DANH MỤC ẢNH

Ảnh 3.1: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng .....	66
Ảnh 3.2: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng .....	67
Ảnh 3.3: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 .....	67
Ảnh 3.4: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 .....	68
Ảnh 3.5: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 .....	68
Ảnh 3.6: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 .....	69
Ảnh 3.7: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng .....	69
Ảnh 3.8: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 .....	70
Ảnh 3.9: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 2 .....	70