

Phần A: GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở các nước phát triển và xu hướng trở thành đại dịch ở các nước phát triển và các quốc gia có nền công nghiệp mới phát triển. Tháng 9 năm 2011 tại Hội nghị các nhà nghiên cứu đái tháo đường châu Âu (EASD) tổ chức ở Lisbon – Bồ Đào Nha, các quan chức liên đoàn đái tháo đường Quốc tế (IDF) đã thông báo thế giới hiện có 366 triệu người mắc bệnh đái tháo đường và đến năm 2030 có thể lên tới 552 triệu người, vượt xa dự báo của IDF năm (2003) là 333 triệu vào năm 2025.

Đái tháo đường typ 2 là thể đái tháo đường thường gặp nhất, chiếm tới 90% - 95% các thể đái tháo đường và thường xuất hiện ở người trên 35 tuổi. Bài thuốc Thập vị giáng đường phương (TVGĐP) đã được áp dụng điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ ở một số cơ sở y tế. Theo nhận xét bước đầu bài thuốc có tác dụng hạ đường huyết, ít tác dụng không mong muốn.

Tuy nhiên, cho đến nay chưa được nghiên cứu một cách toàn diện, khoa học để khẳng định hiệu quả của bài thuốc. Vì vậy, đề tài “Nghiên cứu tính an toàn, tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm và đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ bằng cao lỏng Thập vị giáng đường phương” được thực hiện.

2. MỤC TIÊU CỦA ĐỀ TÀI

- 1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng hạ đường huyết theo đường uống của cao lỏng “Thập vị giáng đường phương” trên động vật thực nghiệm.*
- 2. Nghiên cứu tác dụng của cao lỏng “Thập vị giáng đường phương” trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ.*

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Công trình khoa học của luận án nghiên cứu một cách khá hệ thống cả tiền lâm sàng và lâm sàng một bài thuốc YHCT để điều trị ĐTĐ typ 2.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: cao lỏng thập vị giáng đường phương đường uống có tính an toàn cao, có tác dụng hạ glucose, điều chỉnh rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm cũng như trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và chưa thấy tác dụng không mong muốn trên lâm sàng. Việc nghiên cứu ứng dụng bài thuốc YHCT trong điều trị bệnh ĐTĐ typ 2, góp phần làm sáng tỏ lý luận YHCT và từng bước hiện đại hóa YHCT là việc làm có ý nghĩa khoa học, thực tiễn. Đặc biệt ở nước ta là một nước có bề dày truyền thống trong sử dụng YHCT để chăm sóc sức khỏe cộng đồng thì kết quả của đề tài luận án là những đóng góp mới và hết sức thiết thực.

Cấu trúc của luận án:

Ngoài phần đặt vấn đề và kết luận, luận án có 4 chương:

| | |
|---|----------|
| Chương 1: Tổng quan tài liệu | 39 trang |
| Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu | 20 trang |
| Chương 3: Kết quả nghiên cứu | 34 trang |
| Chương 4: Bàn luận | 33 trang |

Luận án có: 52 bảng, 3 biểu đồ, 6 hình, 3 sơ đồ và phụ lục, 114 tài liệu tham khảo (tiếng Việt 44, tiếng Anh 47, tiếng Trung Quốc 23).

Phần B: NỘI DUNG LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. ĐỊNH NGHĨA, CƠ CHẾ BỆNH SINH, TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ ĐTĐ TYP 2 THEO YHĐ

*** Định nghĩa và phân loại đái tháo đường**

Theo định nghĩa của Ủy ban chẩn đoán và phân loại bệnh đái tháo đường Hoa Kỳ: “Đái tháo đường là một nhóm bệnh chuyển hoá có đặc

điêm là tăng glucose máu, hậu quả của sự thiếu hụt tiết insulin; khiếm khuyết trong hoạt động của insulin; hoặc cả hai. Tăng glucose mạn tính thường kết hợp với huỷ hoại, rối loạn và suy yếu chức năng của nhiều cơ quan đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu”.

Theo phân loại của Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) năm 2011, bệnh ĐTĐ được chia thành 4 loại: ĐTĐ typ 1, ĐTĐ typ 2, ĐTĐ thai kỳ và các tình trạng tăng đường huyết đặc biệt khác, trong đó ĐTĐ typ 1 và ĐTĐ typ 2 là những loại hay gặp nhất.

* **Cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường typ 2**

Cơ chế bệnh sinh ĐTĐ typ 2 liên quan đến sự thiếu hụt insulin tương đối, chủ yếu là do rối loạn tiết insulin và hiện tượng kháng insulin. Trong đó rối loạn tiết insulin và kháng insulin có liên quan mật thiết với nhau và đều xảy ra trước khi xuất hiện các biểu hiện lâm sàng của ĐTĐ (giai đoạn tiền ĐTĐ). Ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không thừa cân biểu hiện giảm insulin là chính, ngược lại ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có kèm béo phì tình trạng kháng insulin lại là chính.

* **Điều trị ĐTĐ typ 2**

Các biện pháp điều trị bao gồm điều chỉnh lối sống (chế độ ăn và luyện tập) và dùng thuốc.

Các thuốc điều trị ĐTĐ typ 2 hiện nay tập trung vào các nhóm: thuốc kích thích bài tiết insulin (sulfonylurea, meglitinid), thuốc làm tăng nhạy cảm của tế bào đích với insulin (dẫn xuất biguanid, nhóm thiazolidinedion), thuốc ức chế enzym α glucosidase, thuốc ức chế chất đồng vận chuyển Na^+ /glucose ở ống thận (SGLT2).

1.2. NGUYÊN NHÂN, CƠ CHẾ BỆNH SINH, TRIỆU CHỨNG VÀ NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 THEO YHCT

Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh đái tháo đường, các biểu hiện triệu chứng của chúng thuộc phạm trù chứng “Tiêu khát”, do rất nhiều nguyên nhân gây ra, trên lâm sàng lấy các triệu chứng như

uống nhiều, ăn nhiều, đái nhiều, gây sút, mệt mỏi hoặc nước tiểu có vị ngọt là triệu chứng chính của bệnh.

Nguyên nhân phát sinh chứng tiêu khát có liên quan đến tiên thiên bất túc, ngũ tạng hư nhược, tinh thần kích thích, tinh chí không điều hòa, hoặc ăn quá nhiều đồ béo ngọt, cơ thể béo phì.

Bản chất của chứng tiêu khát là âm hư - táo nhiệt, ảnh hưởng trực tiếp tới các tạng phủ là phế, tỳ, vị, thận. Pháp điều trị thường dùng là: thanh nhuận phế nhiệt – dưỡng âm thanh vị – tư bổ thận âm – sinh tân chỉ khát.

1.3. THUỐC THẬP VỊ GIÁNG ĐƯỜNG PHƯƠNG

- Thành phần bài thuốc “Thập vị giáng đường phương”

| TT | Tên dược liệu | Hàm lượng |
|----|---|-----------|
| 1 | Sa sâm (Radix Glehniae) | 16g |
| 2 | Hoài sơn (Radix Dioscoreae Ppositae) | 20g |
| 3 | Thục địa (Radix Rehmanniae glutinosae praeparata) | 20g |
| 4 | Kỷ tử (Fructus lycii) | 20g |
| 5 | Đan sâm (Radix Salviae multiorrhizae) | 30g |
| 6 | Thiên hoa phấn (Radix trichosantes) | 16g |
| 7 | Ích trí nhân (Fructus Alpiniae oxyphyllae) | 15g |
| 8 | Khiếm thực (Semen Euryales)) | 20g |
| 9 | Tri mẫu (Rhizoma Anemarrhenae) | 5g |
| 10 | Thổ phục linh (Rhizoma Smilacis glabrae) | 30g |

- Tác dụng: tư âm, sinh tân, chỉ khát.

- Các kết quả nghiên cứu hiện đại đã cho thấy các vị thuốc cấu tạo nên bài thuốc thập vị giáng đường phương đều chứa các thành phần hóa học có tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm.

- Bài thuốc đã được ứng dụng điều trị bệnh nhân tiêu khát (ĐTĐ) trên lâm sàng bước đầu có tác dụng hạ đường huyết và cải thiện một số triệu chứng lâm sàng như ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, mệt mỏi.

CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc dùng nghiên cứu trên thực nghiệm

Thập vị giáng đường phươg sử dụng trong nghiên cứu độc tính và tác dụng dược lý được bào chế dạng cao đặc 3:1 tại Khoa Dược – Bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông.

2.1.2. Thuốc dùng nghiên cứu trên lâm sàng

Thập vị giáng đường phươg được sắc bằng máy sắc thuốc tự động, mỗi thang sắc thành 2 túi, mỗi túi 192ml do khoa Dược bệnh viện YHCT Hà Đông sản xuất đạt tiêu chuẩn cơ sở.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm

Các động vật dùng trong nghiên cứu: 160 chuột nhắt trắng dòng Swiss tuổi từ 6 - 8 tuần, trọng lượng 18 - 22g, 30 thỏ trưởng thành chủng Newzealand White cả 2 giống, cân nặng $2,0 \pm 0,2$ kg. 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 và trong suốt thời gian nghiên cứu.

2.2.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

120 bệnh nhân cả 2 giới được chẩn đoán xác định đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của hiệp hội đái tháo đường Mỹ (ADA) năm 1998 và phân loại mức độ bệnh theo Thái Hồng Quang 2001. Bệnh nhân được điều trị tại Trung tâm Y tế huyện Thanh Trì, thành phố Hà Nội.

** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:*

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân lựa chọn ở cả hai giới, được chẩn đoán xác định là ĐTĐ typ 2 ở mức độ nhẹ, tình nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân đã được ngừng thuốc điều trị ĐTĐ trước khi

uống thuốc nghiên cứu 2 tuần, hoặc những người mới phát hiện bệnh ĐTĐ typ 2 đã điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập không có kết quả.

*** Tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi diện nghiên cứu:**

+ Bệnh nhân ĐTĐ typ 1. Phụ nữ có thai, đang cho con bú. ĐTĐ typ 2 mức độ trung bình và nặng.

+ Bệnh nhân có biến chứng cấp tính của ĐTĐ như: nhiễm toan ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, nhiễm trùng nặng, suy gan, suy thận, và suy tim.

+ Bệnh nhân có tiền sử: nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, thiếu năng vành, tai biến mạch máu não. Không chọn những bệnh nhân có bệnh lý nội tiết: Bệnh Basedow, bệnh Cushing, to đầu chi, u tuỷ thượng thận...

+ Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ nhưng không thực hiện được phác đồ điều trị: bỏ uống thuốc, đi công tác xa dài ngày, bị bệnh cấp tính, tự dùng thuốc điều trị ĐTĐ khác.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng hạ đường huyết theo đường uống của cao lỏng “TVGĐP” trên động vật thực nghiệm

*** Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn**

- *Độc tính cấp*: được xác định trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon: cao lỏng TVGĐP liều từ 45g được liệu/kg thể trọng/24 giờ đến liều cao nhất chuột có thể uống được 225g được liệu/kg thể trọng/24 giờ (ở các liều khác nhau có thể cho chuột uống 2 hoặc 3 lần để đạt được thể tích tối đa có thể uống được trong 24 giờ). Theo dõi 1 tuần về tình trạng sức khoẻ, hoạt động, tiêu hóa, sống chết. So sánh với chứng uống nước cất.

- *Thử độc tính bán trường diễn*: tiến hành trên thỏ với liều 11,52 g/kg/ngày (tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3) và liều 34,56 g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người) trong thời gian

thử nghiệm 12 tuần. Theo dõi cân nặng, ăn, ngủ, hoạt động, tiêu hóa, huyết học, hóa sinh chức năng gan, thận, mô bệnh học gan và thận. So sánh với chứng uống nước cất.

*** *Nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của cao lỏng TVGĐP trên chuột nhắt trắng thực nghiệm***

- *Nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của TVGĐP trên chuột nhắt trắng ĐTD typ 2 thực nghiệm:* chuột nhắt trắng gây ĐTD typ 2, béo phì bằng chế độ ăn giàu năng lượng từ chất béo và fructose (chế độ HFD) trong 12 tuần, sau đó cho chuột uống cao lỏng TVGĐP liều 38,4g/kg và liều 76,8g/kg trong 20 ngày. Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột, lấy máu ngoại vi tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol) ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau 12 tuần gây mô hình và sau 20 ngày uống thuốc. Kết quả được so sánh với chuột uống gliclazid liều 30mg/kg, chuột gây ĐTD typ 2 không dùng thuốc và đối chứng sinh học.

- *Nghiên cứu tác dụng điều trị dự phòng ĐTD typ 2 của TVGĐP trên chuột nhắt trắng thực nghiệm:* cho chuột nhắt trắng ăn chế độ ăn giàu năng lượng (chế độ HFD) đồng thời với uống cao lỏng TVGĐP liều 38,4g/kg và liều 76,8g/kg trong thời gian 8 tuần. Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột, lấy máu ngoại vi tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol) tại thời điểm trước, sau 8 tuần. Kết quả được so sánh với chuột uống gliclazid liều 30mg/kg, chuột ăn chế độ ăn giàu năng lượng (chế độ HFD) không dùng thuốc và đối chứng sinh học.

2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Nghiên cứu - thử nghiệm lâm sàng mở - so sánh kết quả trước và sau điều trị.

Nghiên cứu được tiến hành trên 120 bệnh nhân cả 2 giới được chẩn đoán xác định ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của hiệp hội đái tháo đường Mỹ (ADA) năm 1998 và phân loại mức độ bệnh theo Thái Hồng Quang 2001. Bệnh nhân được điều trị tại Trung tâm Y tế huyện Thanh Trì, thành phố Hà Nội.

* **Thuốc và cách dùng:** bệnh nhân uống TVGĐP dạng thuốc sắc 02 túi (1 thang)/1 ngày chia 2 lần sáng - chiều trong 90 ngày.

* **Nội dung nghiên cứu:**

- Các bệnh nhân được khám toàn diện về lâm sàng theo YHHĐ và theo YHCT, làm các xét nghiệm cận lâm sàng trước khi vào nghiên cứu. Bệnh nhân thường xuyên được kiểm tra đường huyết và khám định kỳ 2 tuần/lần, sau đó được phát thuốc và hướng dẫn sử dụng vào các ngày D₀, D₁₅, D₃₀, D₄₅, D₆₀, D₇₅, và D₉₀.

- Bệnh nhân trong diện nghiên cứu không sử dụng các loại thuốc khác và được hướng dẫn thực hiện cùng một chế độ ăn uống, tập luyện trong khi điều trị (có thực đơn và bài tập kèm theo).

* **Phương pháp đánh giá kết quả:**

- Các triệu chứng chủ quan: 15 ngày khám 1 lần vào ngày (D₀, D₁₅, D₃₀, D₄₅, D₆₀, D₇₅, D₉₀) dựa trên các triệu chứng chủ yếu về ăn, uống, tiểu tiện, cảm giác mệt mỏi, ngủ, đại tiện. Các triệu chứng chủ quan được đánh giá tại các thời điểm (D₀, D₃₀, D₆₀, D₉₀) theo hình thức chấm điểm theo bảng (2.5.)

- Các triệu chứng thực thể: được đánh giá qua cân nặng, huyết áp:

+ Xác định chỉ số cân nặng (BMI) theo quy định của WHO (1990).

Đánh giá kết quả BMI theo tiêu chuẩn của các nước ASEAN 2001: gầy: <18,5; bình thường: 18,5 - 22,9; thừa cân: ≥ 23 (có nguy cơ: 23 - 24,9, béo phì độ 1: 25 - 29,9, béo phì độ 2: ≥ 30).

+ Đánh giá huyết áp theo tiêu chuẩn phân loại tăng huyết áp (cho người từ 18 tuổi trở lên): dựa vào tiêu chuẩn của JNC VI (Six Report

of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure).

- Các chỉ tiêu cận lâm sàng:

+ Các chỉ số của tế bào máu ngoại vi: được xác định trên máy CD - 1700 của hãng ABBOTT (Hoa Kỳ), bao gồm các chỉ số: số lượng hồng cầu (T/L), số lượng bạch cầu (G/L), số lượng tiểu cầu (G/L), huyết sắc tố (g/L), Hematocrit (%).

+ Các xét nghiệm sinh hóa được thực hiện trước và sau điều trị trên máy sinh hóa tự động Hitachi – 704 (Nhật Bản), bao gồm các chỉ số: Creatinin, AST, ALT, Cholesterol, Triglycerid, HDL - Cholesterol, LDL - Cholesterol.

+ Xét nghiệm đường huyết mao mạch được thực hiện 1 lần/15 ngày, xét nghiệm đường huyết tĩnh mạch vào các ngày điều trị D_0 , D_{45} , D_{30} , D_{60} , D_{90} . Chỉ tiêu đánh giá kết quả hạ đường huyết:

| | |
|------------------|------------------------------|
| Tốt: | đường huyết 4,4 - 6,1 mmol/l |
| Chấp nhận được : | đường huyết 6,2 - 7,0 mmol/l |
| Kém: | đường huyết > 7,0 mmol/l |

+ XN nước tiểu: đường niệu, protein, ceton niệu.

+ Định lượng HbA1c: được thực hiện trên máy Imx của hãng ABBOTT, bình thường HbA1c: 3,0 - 6,5%. Đánh giá kết quả: theo tiêu chuẩn các nước ASEAN 2002.

- Theo dõi tác dụng không mong muốn: buồn nôn, nôn, đau bụng, mất ngủ...

- Đánh giá tác dụng điều trị chung: dựa vào các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng để phân loại thành : loại tốt, khá, trung bình và kém.

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

- Các số liệu được phân tích xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học trên máy vi tính dưới sự trợ giúp của phần mềm SPSS 13.0.

- Các thuật toán được sử dụng:

+ Tính trung bình: (\bar{X}), độ lệch chuẩn (SD)

+ Tính tỷ lệ phần trăm (%)

+ So sánh 2 số trung bình trong cùng lô nghiên cứu giữa các thời điểm với nhau bằng phương pháp so sánh từng cặp.

+ So sánh 2 số trung bình giữa 2 nhóm với nhau ở cùng thời điểm bằng thuật toán Student-T-test và tỷ lệ theo thuật toán χ^2 .

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN, TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE VÀ ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU THEO ĐƯỜNG UỐNG CỦA CAO LÔNG “TVGĐP” TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp (LD₅₀)

Liều dung nạp tối đa 225g/kg thể trọng chuột nhất, cao gấp 6 lần liều có tác dụng và 58 lần liều dự kiến dùng trên người, không có biểu hiện độc tính cấp.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Liều 11,52g/kg/ngày (liều tương đương trên người) và liều 34,56g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 90 ngày chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận thỏ.

3.1.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của cao lông TVGĐP đường uống trên thực nghiệm

Lô 1: Lô chứng: chế độ NFD + uống nước cất

Lô 2: Chế độ HFD + uống nước cất

Lô 3: Chế độ HFD + uống gliclazid liều 30mg/kg

Lô 4: Chế độ HFD + uống TVGĐP liều 38,4g/kg

Lô 5: Chế độ HFD + uống TVGĐP liều 76,8g/kg

- Khác biệt so với lô chứng sinh học (lô 1) *: $p \leq 0,05$; **: $p \leq 0,01$; ***: $p \leq 0,001$

- Khác biệt so với lô mô hình (lô 2) Δ : $p \leq 0,05$; $\Delta\Delta$: $p \leq 0,01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p \leq 0,001$

3.1.3.1. Kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose và Lipid máu của cao lỏng TVGDĐ trên chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 thực nghiệm

Bảng 3.11. Ảnh hưởng của cao lỏng TVGDĐ lên trọng lượng chuột

| Lô nghiên cứu | Trọng lượng chuột (gam) | | |
|---------------|-------------------------|-----------------|-----------------------------|
| | Trước nghiên cứu | Sau 12 tuần | Sau 20 ngày uống thuốc |
| Lô 1 | 20,90 ± 0,99 | 27,80 ± 2,44 | 31,40 ± 3,10 |
| Lô 2 | 20,50 ± 1,51 | 35,40 ± 4,67*** | 38,70 ± 3,30*** |
| Lô 3 | 20,50 ± 1,51 | 28,40 ± 4,22*** | 29,10 ± 2,13 ^{ΔΔΔ} |
| Lô 4 | 20,20 ± 1,32 | 34,60 ± 4,22*** | 36,50 ± 3,41 |
| Lô 5 | 20,50 ± 1,43 | 35,30 ± 3,37*** | 35,80 ± 2,82 ^Δ |

Nhận xét: kết quả bảng 3.11 cho thấy trọng lượng chuột tăng cao ở các lô ăn chế độ HFD so với lô chứng sinh học, với ($p < 0,001$). Trọng lượng chuột ở các lô uống gliclazid và thuốc thử có xu hướng giảm so với lô mô hình, đặc biệt là mức giảm ở lô uống gliclazid 30mg/kg và TVGDĐ liều cao so với lô 2 với ($p < 0,001$ và $p < 0,05$).

Bảng 3.12. Ảnh hưởng của cao lỏng TVGDĐ lên nồng độ glucose máu chuột

| Lô nghiên cứu | Nồng độ glucose máu (mmol/L) | | |
|---------------|------------------------------|-----------------|----------------------------|
| | Trước nghiên cứu | Sau 12 tuần | Sau 20 ngày uống thuốc |
| Lô 1 | 4,77 ± 0,68 | 4,85 ± 0,45 | 4,69 ± 0,58 |
| Lô 2 | 4,59 ± 0,48 | 10,85 ± 0,62*** | 10,68 ± 0,81*** |
| Lô 3 | 4,75 ± 0,53 | 10,78 ± 0,64*** | 6,30 ± 0,48 ^{ΔΔΔ} |
| Lô 4 | 4,71 ± 0,52 | 10,51 ± 0,71*** | 7,83 ± 0,51 ^{ΔΔΔ} |
| Lô 5 | 4,50 ± 0,45 | 10,73 ± 0,83*** | 7,85 ± 0,65 ^{ΔΔΔ} |

Nhận xét: kết quả bảng 3.12 cho thấy tình trạng tăng glucose máu rõ rệt ở các lô ăn chế độ HFD so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Cao lỏng TVGDĐ ở cả 2 liều uống liên tục sau 20 ngày có tác dụng làm

giảm nồng độ glucose máu rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$). Tác dụng hạ glucose máu của cao lỏng TVGĐP tương đương với tác dụng hạ của gliclazid liều 30mg/kg.

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên các chỉ số lipid máu của chuột

| Lô nghiên cứu | TG (mg/dl) | HDL-C (mg/dl) | TC (mg/dl) | LDL-C (mg/dl) |
|---------------|----------------------------|---------------|----------------------|----------------------|
| Lô 1 | 1,08 ± 0,14 | 0,52 ± 0,08 | 2,32 ± 0,25 | 1,58 ± 0,21 |
| Lô 2 | 1,87 ± 0,50*** | 0,74 ± 0,21** | 4,12 ± 0,63*** | 3,01 ± 0,73*** |
| Lô 3 | 1,32 ± 0,22 $\Delta\Delta$ | 0,82 ± 0,19 | 3,90 ± 0,75 | 2,81 ± 0,77 |
| Lô 4 | 1,60 ± 0,46 | 0,82 ± 0,18 | 3,55 ± 0,33 Δ | 2,41 ± 0,30 Δ |
| Lô 5 | 1,26 ± 0,37 $\Delta\Delta$ | 0,74 ± 0,23 | 3,68 ± 0,44 | 2,69 ± 0,59 |

Nhận xét: kết quả bảng 3.13 cho thấy tình trạng rối loạn lipid ở lô 2 (lô mô hình) so với lô chứng, thể hiện ở mức tăng cao của tất cả các chỉ số TG, HDL-C, TC, LDL-C ở lô 2 so với lô mô hình, với $p < 0,05$. Mức giảm TG có ý nghĩa thống kê ở các lô uống gliclazid (lô 3) và uống TVGĐP liều cao (lô 5) ($p < 0,01$), mức giảm TC và LDL-C có ý nghĩa thống kê ở lô uống TVGĐP liều thấp (lô 4) ($p < 0,05$).

3.1.3.2. Kết quả nghiên cứu tác dụng điều trị dự phòng ĐTD typ 2 của TVGĐP trên chuột nhắt trắng thực nghiệm

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên trọng lượng chuột

| Lô nghiên cứu | Trọng lượng chuột (gam) | |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|
| | Trước nghiên cứu | Sau 8 tuần |
| Lô 1 | 21,61 ± 1,14 | 26,89 ± 1,05 |
| Lô 2 | 21,63 ± 1,51 | 29,88 ± 2,75** |
| Lô 3 | 21,25 ± 1,78 | 26,40 ± 2,27 $\Delta\Delta$ |
| Lô 4 | 21,42 ± 2,32 | 25,75 ± 5,79 $\Delta\Delta$ |
| Lô 5 | 20,29 ± 1,63 | 26,00 ± 4,20 $\Delta\Delta$ |

Nhận xét: kết quả bảng 3.14 cho thấy trọng lượng chuột tăng cao ở lô mô hình (lô 2) so với lô chứng sinh học với ($p < 0,01$). Trọng lượng chuột ở các lô uống gliclazid và thuốc thử có xu hướng giảm so với lô mô hình so với lô 2 với ($p < 0,01$).

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên nồng độ glucose máu chuột

| Lô nghiên cứu | Nồng độ glucose máu (mmol/L) | |
|---------------|------------------------------|----------------------------|
| | Trước nghiên cứu | Sau 8 tuần |
| Lô 1 | 5,53 ± 0,56 | 5,40 ± 0,79 |
| Lô 2 | 5,49 ± 0,67 | 10,46 ± 0,58*** |
| Lô 3 | 5,27 ± 0,56 | 6,30 ± 1,03 ^{ΔΔΔ} |
| Lô 4 | 5,28 ± 0,49 | 6,78 ± 0,93 ^{ΔΔΔ} |
| Lô 5 | 5,10 ± 0,43 | 6,21 ± 1,46 ^{ΔΔΔ} |

Nhận xét: kết quả bảng 3.15 cho thấy tình trạng tăng glucose máu rõ rệt ở lô mô hình so với lô chứng sinh học ($p \leq 0,001$). Cao lỏng TVGĐP ở cả 2 liều uống liên tục sau 8 tuần có tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$). Tác dụng hạ glucose máu của cao lỏng TVGĐP tương đương với tác dụng hạ của gliclazid liều 30mg/kg với ($p > 0,05$).

Bảng 3.16. Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên các chỉ số lipid máu của chuột

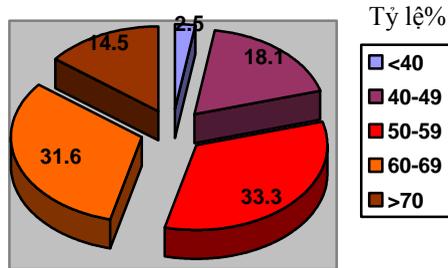
| Lô nghiên cứu | TG (mg/dl) | HDL-C (mg/dl) | TC (mg/dl) | LDL-C (mg/dl) |
|---------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|
| Lô 1 | 1,84 ± 0,35 | 1,57 ± 0,34 | 4,41 ± 0,26 | 2,48 ± 0,50 |
| Lô 2 | 2,71 ± 0,32*** | 2,09 ± 0,46* | 5,60 ± 0,36*** | 2,97 ± 0,67 |
| Lô 3 | 1,92 ± 0,18 ^{ΔΔΔ} | 1,66 ± 0,30 ^Δ | 4,83 ± 0,55 ^{ΔΔ} | 2,79 ± 0,50 |
| Lô 4 | 1,89 ± 0,20 ^{ΔΔΔ} | 1,66 ± 0,28 ^Δ | 5,12 ± 0,45 ^Δ | 3,08 ± 0,50 |
| Lô 5 | 1,90 ± 0,23 ^{ΔΔΔ} | 1,80 ± 0,26 | 4,99 ± 0,42 ^{ΔΔ} | 2,81 ± 0,29 |

Nhận xét: kết quả bảng 3.16 cho thấy tình trạng rối loạn lipid ở lô 2 (lô mô hình) so với lô chứng, thể hiện ở mức tăng cao của tất cả các chỉ số TG, HDL-C, TC ở lô 2 so với lô mô hình với $p < 0,001$. Mức độ rối loạn lipid máu (RLLPM) ở các lô uống gliclazid và cao lỏng TVGĐP được cải thiện với mức giảm rõ rệt nồng độ TG, TC của các lô uống thuốc so với lô mô hình với ($p < 0,05$).

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

3.2.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi (n = 120)

Bảng 3.18. Phân bố bệnh nhân theo giới

| Giới tính | BN chung (n=120) | | Giới tính theo Y học cổ truyền | | | | | | p |
|-----------|------------------|------|--------------------------------|------|------------|------|-------------|------|-------|
| | n | % | Hạ tiêu | | Trung tiêu | | Thượng tiêu | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | |
| Nam | 26 | 21,7 | 10 | 26,3 | 8 | 20,0 | 8 | 19,0 | >0,05 |
| Nữ | 94 | 78,3 | 28 | 73,7 | 32 | 80,0 | 34 | 81,0 | >0,05 |
| p | <0,001 | | <0,001 | | <0,001 | | <0,001 | | |

Nhận xét: tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn bệnh nhân nam có ý nghĩa thống kê trong tổng số bệnh nhân và trong từng thể theo YHCT với

$p < 0,001$, tỷ lệ giới tính giữa các thể theo YHCT khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.2. Kết quả điều trị theo Y học hiện đại

Bảng 3.23. Kết quả thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị (n=120) đánh giá theo bảng 2.5

| Triệu chứng | D ₀ (n = 120) | | | | D ₉₀ (n = 120) | | | |
|--------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------|---------------------------|--------------|--------------|--------------|
| | SL, % Bình thường | SL, % Tốt | SL, % Khá | SL, % Kém | SL, % Bình thường | SL, % Tốt | SL, % Khá | SL, % Kém |
| Uống nhiều | 18 15% | 56 46,6% | 46 38,3% | 0 0 | 116 96,7% | 4 3,3% | 0 0 | 0 0 |
| Đái nhiều | 17 14,1% | 63 52,5% | 40 33,3% | 0 0 | 93 77,5% | 27 22,5% | 0 0 | 0 0 |
| Ăn nhiều | 59 49,1% | 51 42,5% | 10 8,4% | 0 0 | 119 99,2% | 1 0,8% | 0 0 | 0 0 |
| Mệt mỏi | 27 22,5% | 91 75,8% | 2 1,7% | 0 0 | 119 99,2% | 1 0,8% | 0 0 | 0 0 |
| Ngủ kém | 57 47,5% | 63 52,5% | 0 0 | 0 0 | 118 98,3% | 2 1,7% | 0 0 | 0 0 |
| Tê bì | 118 98,3% | 2 1,7% | 0 0 | 0 0 | 120 100% | 0 0 | 0 0 | 0 0 |
| Ra mồ hôi | 45 37,5% | 74 61,7% | 1 0,8% | 0 0 | 106 88,3% | 14 11,7% | 0 0 | 0 0 |
| Đại tiện táo | 64 53,3% | 56 46,7% | 0 0 | 0 0 | 118 98,3% | 2 1,7% | 0 0 | 0 0 |
| Mờ mắt | 116 96,7% | 3 2,5% | 1 0,8% | 0 0 | 120 100% | 0 0 | 0 0 | 0 0 |
| Đau đầu | 113 94,2% | 5 4,2% | 2 1,6% | 0 0 | 120 100% | 0 0 | 0 0 | 0 0 |

Nhận xét: Kết quả bảng 3.23 cho thấy hầu như các triệu chứng lâm sàng sau 90 ngày điều trị đã trở về bình thường, 100% đạt loại tốt và khá, không có loại trung bình và kém.

Bảng 3.24. Chỉ số đường huyết (mmol/l) và HbA1c (%)

| Chỉ số | $(\bar{X} \pm SD)$ | | | | p |
|-------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| | D ₀ | D ₃₀ | D ₆₀ | D ₉₀ | |
| Đường huyết (n =120) | 8,02±0,73 | 6,80±0,78 | 6,29±0,67 | 6,00±0,66 | (D _{0/30})<0,001 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001 |
| HbA1c | 7,25±0,84 | - | - | 6,23±0,94 | (D _{0/90}) <0,001 |

Nhận xét: Ở các thời điểm theo dõi đường huyết giảm có ý nghĩa thống kê kể từ ngày 30 sau điều trị, sau 90 ngày điều trị đường huyết chung trở về bình thường ($p_{90-0} < 0,001$). Sau 90 ngày điều trị chỉ số HbA1c (%) giảm, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p_{90-0} < 0,001$).

Bảng 3.25. Thay đổi các chỉ số lipid máu trước, sau điều trị (n = 120)

| Chỉ tiêu lipid | Thời điểm | (n) | % | $(\bar{X} \pm SD)$ |
|---|----------------------------------|-----|--------|--------------------|
| Cholesterol ≥ 5,2 mmol/l | Trước điều tr (D ₀) | 69 | 57,5 | 5,98 ± 0,51 |
| | Sau điều trị (D ₉₀) | 28 | 21,7 | 5,50 ± 0,29 |
| | p | | <0,001 | <0,001 |
| Triglycerid ≥1,7mmol/l | Trước điều trị (D ₀) | 76 | 63,3 | 2,97 ± 1,20 |
| | Sau điều trị (D ₉₀) | 58 | 48,3 | 2,26 ± 1,24 |
| | p | | <0,05 | < 0,001 |
| LDL-C ≥3,9 momol/l | Trước điều trị (D ₀) | 17 | 14,2 | 4,51 ± 0,46 |
| | Sau điều trị (D ₉₀) | 01 | 0,8 | 4,00 ± 0,15 |
| | p | | <0,001 | <0,001 |
| HDL-C nam ≤ 0,9 mmol/l nữ ≤ 1,1mmol/l | Trước điều trị (D ₀) | 27 | 22,5 | 0,78 ± 0,22 |
| | Sau điều trị (D ₉₀) | 09 | 7,5 | 0,81 ± 0,15 |
| | p | | <0,01 | >0,05 |
| Chuyển hóa lipid chung | Trước điều trị (D ₀) | 96 | 80,0 | |
| | Sau điều trị (D ₉₀) | 70 | 58,3 | |
| | p | | <0,001 | |

Nhận xét: Tỷ lệ % số bệnh nhân có rối loạn các chỉ số lipid máu (Cholesterol, Triglycerid, LDL-C, HDL-C) và tỷ lệ % bệnh nhân có rối loạn lipid chung đều giảm sau 90 ngày điều trị bằng cao lỏng TVGĐP có ý nghĩa thống kê. Hàm lượng cholesterol, triglycerid, LDL-C máu sau 90 ngày điều trị cũng giảm có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,001$. Hàm lượng HDL-C trước và sau 90 ngày điều trị thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

*Bảng 3.28. Kết quả xét nghiệm nước tiểu trước và sau điều trị
(n = 120)*

| Chỉ tiêu | n | Số lượng | | p |
|----------|-----|----------------|-----------------|--------|
| | | D ₀ | D ₉₀ | |
| glucose | 120 | 55 | 5 | <0,001 |
| Protein | 120 | 3 | 0 | - |

Nhận xét: Số lượng bệnh nhân có glucose niệu (+) sau điều trị 90 ngày giảm so với trước lúc điều trị có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

Bảng 3.29. Kết quả chung sau điều trị 90 ngày (n = 120)

| Kết quả | Sau điều trị | |
|------------|--------------|------|
| | SL | TL% |
| Tốt | 62 | 51,7 |
| Khá | 40 | 33,3 |
| Trung bình | 3 | 2,5 |
| Kém | 15 | 12,5 |

Nhận xét: Kết quả chung sau 90 ngày điều trị bệnh nhân Đái tháo đường typ 2 bằng thuốc Thập vị giảng đường phương cho thấy: đạt loại tốt 51,7%, khá 33,3%, trung bình 2,5%, không kết quả 12,5%.

3.2.3. Kết quả điều trị theo Y học cổ truyền

Bảng 3.40. Đánh giá kết quả điều trị theo thể bệnh YHCT

| Thê Bệnh Kết quả | Hạ tiêu (n=38) (1) | | Trung tiêu (n=40) (2) | | Thượng tiêu (n=42) (3) | | P |
|---------------------|-----------------------|------|--------------------------|------|------------------------------|------|--------------------------------|
| | n | % | N | % | n | % | |
| Tốt | 6 | 15,8 | 30 | 75,0 | 26 | 61,9 | $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| Khá | 14 | 36,8 | 10 | 25,0 | 16 | 38,1 | |
| Trung bình | 3 | 7,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | $P_1 < 0,01$ |
| Kém | 15 | 39,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |

Nhận xét: Kết quả bảng 3.40. cho thấy hiệu quả điều trị ở thể trung tiêu và thượng tiêu tốt hơn thể hạ tiêu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

3.2.4. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

Trong 90 ngày điều trị liên tục, có $2/120 = 1,7\%$ trường hợp bệnh nhân đại tiện phân lỏng nát lúc bắt đầu được uống thuốc, nhưng triệu chứng hết dần sau 1 – 2 ngày và vẫn tiếp tục phác đồ điều trị.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. CƠ SỞ LÝ LUẬN CỦA VIỆC CHỌN BÀI THUỐC NGHIÊN CỨU

Dựa trên cơ sở biện chứng luận trị chứng tiêu khát bài thuốc “Thập vị giáng đường phương” được xây dựng gồm 10 vị thuốc có tác dụng tư âm, sinh tân, chỉ khát. Bài thuốc sử dụng các thuốc bổ âm, sinh tân thanh nhiệt chỉ khát (sa sâm, hoài sơn, kỷ tử, thực địa, thiên hoa phấn) phối hợp khiếm thực, ích trí nhân có tác dụng ôn âm thận dương, giúp thận cố tinh, thu liễm chỉ sáp mà điều hòa được lượng nước trong cơ thể. Sử dụng đan sâm tả thực nhiệt của tâm hỏa, hoạt huyết hóa ứ, tiêu viêm cùng với tri mẫu hạ thủy ích khí, thổ phục linh

thâm thấp lợi niệu càng làm tăng tác dụng tư âm thanh nhiệt và điều hòa tân dịch của toàn bài thuốc.

Bài thuốc thập vị giáng đường phương đã được ứng dụng điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại bệnh viện YHCT Hà Đông bước đầu đã thu được kết quả: thuốc có tác dụng hạ glucose máu, cải thiện một số triệu chứng lâm sàng như ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, giảm ra mồ hôi, chống táo bón và giảm mệt mỏi.

Kết quả nghiên cứu Y, dược học hiện đại cũng đã chứng minh những vị thuốc trong bài thuốc TVGĐP đều chứa các thành phần có tác dụng hạ đường huyết được thể hiện ở bảng 4.1.

4.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐẠT ĐƯỢC CỦA ĐỀ TÀI

4.2.1. Độc tính cấp

Liều tối đa chuột đã uống và có thể dung nạp được là 75 ml/kg thể trọng chuột cao lông 3:1 tương đương 225 g dược liệu/kg thể trọng, cao gấp 6 lần liều có tác dụng hạ glucose máu chuột và cao gấp 58 lần dự kiến trên lâm sàng (bảng 3.1). Kết quả này phù hợp với thành phần cấu tạo của bài thuốc (bảng 2.1), các vị thuốc trong bài thuốc đã được công bố trong y văn không độc và trong thực hành YHCT các vị thuốc này vẫn thường xuyên được kê đơn phối ngũ với nhau theo biện chứng luận trị để điều trị mà không gây độc cho người bệnh. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc TVGĐP có phạm vi an toàn rộng.

4.2.2. Độc tính bán trường diễn

Liều 11,52g/kg/ngày (liều tương đương trên người) và liều 34,56g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 12 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận thỏ. Thuốc phù hợp để điều trị dài ngày trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

4.2.3. Tác dụng hạ glucose và lipid máu trên chuột ĐTĐ typ 2

Đề tài chọn mô hình gây ĐTĐ thể béo phì bằng chế độ ăn giàu năng lượng từ chất béo và fructose trong 12 tuần. Sau 12 tuần ăn chế

độ NFD và HFD, các lô chuột được uống nước cất và thuốc TVGĐP liều 1 và liều 2 liên tục trong 20 ngày. Lấy máu ngoại vi tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol). Mô hình này cho phép đánh giá tác dụng hạ glucose, lipid máu trên động vật đại tháo đường typ 2 có béo phì.

Với nghiên cứu này, chuột nhắt trắng được uống thuốc thử sau 12 tuần gây tình trạng ĐTĐ typ 2 nhằm đánh giá đầy đủ và chính xác hơn hiệu quả điều trị ĐTĐ của cao lỏng TVGĐ. Ở các lô chuột uống cao lỏng TVGĐ, nồng độ glucose máu đều giảm rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$) (đều giảm trên 26%) (bảng 3.12.). Kết quả này cho thấy khả năng điều trị ĐTĐ typ 2 của thuốc thử là khá tốt. Tình trạng tăng glucose thường đi kèm với tình trạng RLLPM. Bên cạnh tác dụng hạ glucose máu, cao lỏng TVGĐ cũng bước đầu có tác dụng điều chỉnh RLLPM, thể hiện ở mức giảm TC và đặc biệt là TG ở các lô chuột uống thuốc (bảng 3.12, 3.13).

4.2.4. Kết quả nghiên cứu tác dụng dự phòng ĐTĐ typ 2 của TVGĐP trên chuột nhắt trắng thực nghiệm

Kết quả nghiên cứu cho thấy, chuột nhắt ăn chế độ ăn giàu chất béo và fructose liên tục trong 8 tuần đã có sự tăng trọng lượng đáng kể (tăng 11,12% so với lô chứng) cùng với tình trạng tăng glucose máu và RLLPM rõ rệt: glucose tăng tới 93,7%; TG tăng 47,3%, TC tăng 27% và LDL-C tăng 19,8% so với lô chứng sinh học (bảng 3.14, 3.15, 3.16). Kết quả này tương tự với mô hình nghiên cứu của Fabiola Rivera- Ramírez và cộng sự và cũng tương tự như mô hình chuột nhắt ăn chế độ ăn giàu chất béo và fructose liên tục trong 12 tuần mà đề tài đã thực hiện trong cùng một điều kiện phòng thí nghiệm. Dựa trên sự thành công của mô hình gây ĐTĐ typ 2 cho chuột nhắt, tác dụng của TVGĐP đến sự biến đổi chỉ số glucose máu và các chỉ số lipid máu đã được khảo sát (bảng 3.15, 3.16).

Với nghiên cứu này chuột nhắt trắng được ăn chế độ HFD và uống thuốc thử đồng thời trong 8 tuần cho kết quả: các lô chuột uống cao lỏng TVGĐP, nồng độ glucose máu đều giảm rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$) (đều giảm trên 35%), và TVGĐP liều cao có xu hướng tác dụng tốt hơn liều thấp (bảng 3.15).

Tình trạng tăng glucose thường đi kèm với tình trạng RLLPM đã được chứng tỏ qua kết quả của việc gây mô hình nghiên cứu (bảng 3.16). Bên cạnh tác dụng hạ glucose máu, cao lỏng TVGĐP còn có tác dụng điều chỉnh RLLPM khá tốt, thể hiện rõ ở mức giảm TC và đặc biệt là TG ở các lô chuột uống thuốc. Ngoài vai trò điều chỉnh RLLPM của saponin và cryptotanshinon, phytosterol có mặt trong một số thành phần của bài thuốc như câu kỷ tử, khiếm thực cũng góp phần tăng cường tác dụng điều chỉnh RLLPM của bài thuốc TVGĐP thông qua cơ chế giảm hấp thu cholesterol. Khác với mô hình chuột nhắt trắng được uống thuốc thử sau 12 tuần gây tình trạng ĐTĐ typ 2 sau đó cho uống thuốc thử 20 ngày để đánh giá hiệu quả điều trị ĐTĐ của cao lỏng TVGĐ, kết quả nghiên cứu trên mô hình này còn cho thấy không những TVGĐP có tác dụng điều trị ĐTĐ typ 2 mà còn có tác dụng dự phòng ĐTĐ typ 2. Kết quả này cho thấy có thể sử dụng TVGĐP để điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2, đồng thời có thể sử dụng dự phòng ĐTĐ typ 2 cho những người có nguy cơ cao.

4.3. VỀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

4.3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

- Phân bố bệnh nhân theo tuổi: Phân bố bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu gặp tỷ lệ cao nhất ở lứa tuổi từ 50 – 59 (33,3%), tiếp đến là 60 – 69 tuổi (31,6%), gặp ít nhất ở độ tuổi dưới 40. Kết quả của đề tài cũng phù hợp với các giả khác: Mai Thế Trạch và cộng sự, Lê Văn Bách, Trần Hữu Dàng (1993), Theo Bùi Thị Hồng Thuý (1998)...

Quan điểm của y học cổ truyền cho rằng khi con người từ 40 tuổi trở lên âm khí chỉ còn một nửa, thiên khí 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, sinh ra nhiệt bên trong, nhiệt làm hao tổn tân dịch, từ đó phát sinh ra chứng tiêu khát. Tuổi mắc bệnh trung bình trên 60 tuổi là do con người đến tuổi 60 vận động, đi lại ít dần; lại do ăn uống không được điều hoà, có thể ăn quá nhiều chất ngon, chất ngọt, chất béo hoặc có thể vật chất bị thiếu thốn rồi từ đó dần dần đến chứng tiêu khát.

- Phân bố bệnh nhân theo giới: Trong nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ 78,3% cao hơn bệnh nhân nam (21,7%) có ý nghĩa thống kê trong tổng số bệnh nhân và trong từng thể theo YHCT với $p < 0,001$, tỷ lệ giới tính giữa các thể theo YHCT khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.18).

Kết quả nghiên cứu của đề tài phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước: Gracey M; Krechmer M, Mai Thế Trạch và cộng sự, Lê Văn Bách và cộng sự (1993)... Cho đến nay chưa có lý giải có tính thuyết phục về nguyên nhân bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở nữ gặp nhiều hơn nam. Theo YHCT cơ chế phát sinh chứng tiêu khát (ĐTĐ) trên cơ bản là do âm hư sinh nội nhiệt, nội nhiệt là tiêu (ngon – triệu chứng), âm hư là bản (gốc – nguyên nhân) của bệnh. Mặt khác YHCT quan niệm phụ nữ khi tuổi đã cao thì khí hữu dư, huyết bất túc (đồng nghĩa với thừa dương và thiếu âm), ở nam giới thì ngược lại khí bất túc và huyết hữu dư (đồng nghĩa với thiếu dương và thừa âm). Như vậy âm hư, gốc của “tiêu khát” sẽ gặp ở phụ nữ nhiều hơn nam giới là hoàn toàn phù hợp với lý luận YHCT.

4.3.2. Tác dụng điều trị

Qua bảng 3.29. cho thấy: kết quả chung sau 90 ngày điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bằng thuốc Thập vị giáng đường phương: đạt loại tốt 51,7%, khá 33,3%, trung bình 2,5%, không kết quả 12,5%.

Với kết quả điều trị trên đây sẽ mở ra một triển vọng tiếp tục nghiên cứu để sớm ứng dụng rộng rãi thuốc Thập vị giáng đường

phương vào cộng đồng. Kết quả nghiên cứu tương đương với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nghiên cứu tác dụng của một số bài thuốc YHCT: Nguyễn Hữu Chung (2004), Dương Đăng Hiền (2005), Tiêu Ngọc Chiến (2008)...

Kết quả bảng 3.40. cho thấy tác dụng điều trị ở thể trung tiêu và thượng tiêu tốt hơn thể hạ tiêu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$). Như vậy số bệnh nhân đạt kết quả kém trong 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được điều trị bằng TVGĐP đều tập trung ở thể hạ tiêu khát. Lý luận Y học cổ truyền cho rằng bản chất của chứng tiêu khát là âm hư sinh nội nhiệt, dù cho có phân chia làm 3 thể thượng tiêu (phế), trung tiêu (vị), hạ tiêu (thận) nhưng gốc vẫn là một loại âm hư, đều ảnh hưởng tới thận. Trong các phép chữa bệnh tiêu khát thì phải chữa vào gốc bệnh là tạng thận. Đồng thời khi bệnh đã ảnh hưởng đến chức năng của tạng thận thì thường là giai đoạn muộn nên hạn chế đến kết quả điều trị bệnh. Điều này gợi ý cho việc ứng dụng thuốc TVGĐP đối với thể hạ tiêu khát cần phải điều trị dài ngày hơn và có thể điều trị với liều cao hơn hoặc gia giảm các vị thuốc bổ thận.

KẾT LUẬN

1. Cao lỏng thập vị giáng đường phương đường uống có tính an toàn cao, có tác dụng hạ glucose và điều chỉnh rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm:

- Liều dung nạp tối đa 225g/kg thể trọng chuột nhất không có biểu hiện độc tính cấp. Liều 11,52g/kg/ngày (liều tương đương trên người) và liều 34,56g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 3 tháng chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận thỏ.

- Trên chuột gây ĐTĐ typ 2 uống cao lỏng TVGĐP trong 20 ngày: liều 38,4g và 76,8g/kg/ngày, nồng độ glucose máu giảm ($p < 0,001$); liều

76,8g/kg/ngày, TG máu giảm ($p < 0,01$); liều 38,4g/kg/ngày, TC và LDL-C giảm ($p < 0,05$). Các tác dụng đều tương đương lô uống gliclazid liều 30mg/kg ($p > 0,05$).

- Trên chuột uống cao lỏng TVGĐP với liều 38,4g/kg và 76,8g/kg thể trọng /ngày song song với ăn chế độ HFD liên tục trong 8 tuần có tác dụng: nồng độ glucose và TG, TC máu giảm ($p < 0,001$; 0,01), tác dụng tương đương gliclazid liều 30mg/kg ($p > 0,05$).

2. Cao lỏng Thập vị giáng đường phương có tác dụng hạ glucose, điều chỉnh rối loạn lipid máu và chưa thấy có tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ sau 90 ngày điều trị:

Glucose máu giảm (từ $8,02 \pm 0,73$ xuống $6,00 \pm 0,66$ mmol/L) với ($p_{90-0} < 0,001$); Chỉ số HbA1c (%) giảm ($7,25 \pm 0,84$ xuống $6,23 \pm 0,94$) với ($p_{90-0} < 0,001$); Số lượng bệnh nhân rối loạn cholesterol, LDL-C và giá trị trung bình các chỉ số giảm ($p < 0,01$, đến 0,001); Triglycerid giảm và HDL-C tăng ($p < 0,01$, đến 0,001). Kết quả điều trị chung đạt loại tốt 51,7%, khá 33,3%, trung bình 2,5%, không kết quả 12,5%. Tác dụng điều trị thể trung tiêu và thượng tiêu tốt hơn thể hạ tiêu ($p < 0,001$). Thuốc không gây tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể ứng dụng bài thuốc thập vị giáng đường phương để điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 mới phát hiện mức độ nhẹ và có thể kết hợp với thuốc YHHĐ điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ trung bình.
2. Tiếp tục nghiên cứu quy trình sản xuất thuốc chuyển sang dạng phù hợp hơn, để dễ dàng sử dụng, để bảo quản và vận chuyển trong thực tế.

PART A: INTRODUCTION OF THE THESIS

1. INTRODUCTION

Diabetes is one of leading reasons that causes death at developed countries and has tendency to become epidemic in developed countries and nations with newly developed industries. In October 2011 at the Conference of European researchers on diabetes (EASD) organized in Lisbon –Portugal, International dignities of Diabetes Association (IDF) had informed in the world, there was 366 million people suffered from diabetes disease and up to 2030 this figure may arise to 552 million people, far exceeding from forecast of IDF in (2003) of 333 million people in 2025.

Diabetic, kind 2, is the most popular diabetic kind, occupies up to 90% - 95% of diabetic kind and usually appears at person more than 35 years old. Thap vi giang duong phuong remedy has been applied to treat diabetes patients, kind 2, and minor level at some medical facilities. According to initial comment, the remedy has effects to reduce blood glucose, few unexpected effects.

However, up to now, it has not been researched overall, scientifically to confirm the effect of the medicine. Therefore, "Research the safety, effect to reduce blood sugar on testing and diabetic , kind 2, minor level by Thap vi giang duong phuong syrup" subject has been implemented.

2. TARGETS OF THE SUBJECT

1. Research acute toxic, semi chronic and effect to reduce blood glucose by oral of "Thap vi giang duong phuong" syrup on testing animals.

2. Research effect of "Thap vi giang duong phuong syrup" on diabetic patients, kind 2 and minor level

PRACTICAL SIGNIFICANCE AND NEW CONTRIBUTION OF THE THESIS

Scientific work of the thesis to research rather systematically both pre-clinic and clinic one traditional medical remedy to treat diabetic, kind 2.

Researching results shows: Oral Thap vi giang duong phuong syrup has high safety, effect to reduce glucose, amend blood lipids disorders on testing animals as well as on diabetic patients, kind 2, minor level and no clinical unexpected effect is noticed. The research on application of traditional medicine in diabetic, kind 2, minor level treatment contributes to clear traditional medicine theory and gradually modernize traditional medicine is the work with practical scientific significance. Especially, our country is one nation with customs depth in using traditional medicine to take care the health of community; results of thesis's subject are new and quite practical contribution.

The structure of the thesis:

Besides the introduction and conclusion, the thesis has 4 chapters:

| | |
|--|----------|
| Chapter 1: Overview of documents | 39 pages |
| Chapter 2: Objectives and researching method | 20 pages |
| Chapter 3: Researching results | 34 pages |
| Chapter 4: Discussion | 33 pages |

The thesis has: 52 tables, 3 diagram, 6 images, 3 diagrams and annexes, 114 referential documents (Vietnamese language: 44, English language: 47, Chinese language 23).

PART B: THE CONTENT OF THE THESIS

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. DEFINITION, DISEASE GENERATING SYSTEM, DIANOSIS STANDARD AND TREATMENT OF DIABETE KIND 2 BY MODERN MEDICINE.

*** Definition and classification of diabetes**

According to the definition of American Diabetes Diagnosis and Classification: "Diabetes is one metabolism disease group with the attribution of increasing blood glucose, results of insulin shortage, default in insulin action; or both. Increasing of chronic glucose usually combines with destroy, disorder and weakening functions of many organs, especially eyes, kidney, nerve system and blood vessels".

According to the classification of America Diabetes Association in 2011, diabetes is divided into 4 kinds: Diabetes kind 1, diabetes kind 2, maternity period diabetes and other special blood glucose increasing kinds, in which diabetes kind 1, diabetes kind 2 are most popular ones.

*** Disease generating mechanism of diabetes kind 2**

Disease generating mechanism of diabetes kind 2 relates to the rather shortage of insulin, mainly due to insulin generating disorder and anti- insulin phenomenon. In which the insulin generating disorder and anti- insulin has close relationship to each other and both happen before the appearance of other clinical manifestation of diabetes (pre-diabetes period). On diabetes patient kind 2 without weight exceeding, insulin reduce manifestation is main, on the contrast, on diabetes patient kind 2 with obesity; anti- insulin is the main symptom.

Treatment of Diabetes kind 2

Treatment methods comprise the amendment way of living (diet and physical exercise) and taking medicine.

Currently, medicine for diabetes kind 2 treatment focuses on the group: medicine to excite insulin excretion (sulfonylurea, meglitinid), medicine to increase the sensitive of objective cell with insulin (iguanid deviation, thiazolidinedion group), enzyme α glucosidasecytic, medicine to restrict co-transport Na^+ /glucose substance at kidney larynx).

1.2. REASONS, DISCEASE GENERATING, SYMPTON AND TREATMENT PRINCIPLES ON DIABETES KIND 2 ACCORDING TO TRADITIONAL MEDICINE

Traditional medicine has no name for diabetes disease, their manifestations belong to phenomenon of "thirsty digestion" caused by many reasons, on clinical, it has symptoms such as much drinking, much eating and much urinate, very thin and tired or urine water has sweet taste which are symptoms of the disease.

Reason that causes to the thirsty digestion relating to the illness of the five inner parts innards, exciting spirit, temper is unbalance or eating too much sugar, lipid and the body is alimentary obesity.

The nature of thirsty digestion is damaged inner parts - heat and constipation that directly effect to inner parts which are: lung, kidney, and spleen, liver. Common treatment method is: Lung aperients - foster liver - strengthen kidney - generating nutrient to reduce thirsty.

1.3. THAP VI GIANG DUONG PHUONG MEDICINE

Composition of "Thap vi giang duong phuong" medicine

| No. | Name of medicines (drug) | Content |
|-----|--|---------|
| 1. | Radix Glehniae | 16g |
| 2. | Radix Dioscoreae Ppositae | 20g |
| 3. | Radix Rehmanniae glutinosae praeparata | 20g |
| 4. | Fructus lycii | 20g |
| 5. | Radix Salviae multiorrhizae | 30g |
| 6. | Radix trichosantes | 16g |
| 7. | Fructus Alpena oxyphyllae | 15g |
| 8. | Semen Euryales | 20g |
| 9. | Rhizoma Anemarrhenae | 5g |
| 10. | Rhizoma Smilacis glabrae | 30g |

- Effect: Generating nutrients to prevent thirsty, foster inner parts.

- Modern researching results shows that medicine components of Thap vi giang duong phuong medicine all contains chemical compositions that have effect to reduce blood glucose practically.

- The remedy has been applied to treat diabetes patients on clinical, initially it has effect to reduce blood glucose and improves some clinical symptom such as much eating, much drinking, much urinate and tiredness.

CHAPTER 2: MATERIAL OF OBJECTIVES AND RESEARCHING METHOD

2.1. RESEARCHING MATERIAL (STUFF)

2.1.1. Medicine to be reached on testing

Thap vi giang duong phuong is used in toxic research and pharmaceutical effect have been produced under thick syrup 3:1 at Pharmaceutical Department - Ha Dong traditional Medicine Hospital.

2.1.2. Medicine on clinical research

Thap vi giang duong phuong is infused by automatic infusion machine, each medicine parcels is infused into 2 bags, each bag is 192ml manufactured by Ha Dong traditional medicine Hospital attaining basic standard.

2.2. RESEARCHING OBJECTIVE

2.2.1. Research on testing animals

Animals used in the research: 160 Swiss white mice from 6 - 8 weeks old, weight is from 18 - 22g, 30 grown up rabbits, New Zealand White species, both genders, weight of $2,0 \pm 0,2$ kg. Testing animals are feed in enough food and water conditions at laboratory of Pharmaceutical Department of Hanoi Medical University from 3 - 7 days before and during all researching period.

2.2.2. Research on clinical research

120 patients both genders are diagnosis to be diabetes type 2, minor level according to diabetes diagnosis standard of American

Diabetes Association in 1998 and classification of disease levels due to Thai Hong Quang 2001. The patients are treated at Health Care Center of Thanh Tri district, Hanoi City.

*** *Criteria to select patients for research:***

In this research, selected patients at both genders are diagnosed to be diabetes kind 2, minor level spontaneously participate in the research. The patients have cease to use diabetes medicine treatment before taking researched medicine 2 weeks, or the ones who are newly discovered diabetes kind 2, minor level have been treated by diet and physical exercise regimes but no result is generated.

*** *Criteria to eliminate from research scale:***

Diabetes patient kind 1 Pregnant and breeding women diabetes kind 2, average and serious levels.

+ The patient has pernicious side effect of diabetes such as: Diabetic ketoacidosis, coma with increased absorb pressure increase, serious infection, hepatic failure, renal failure and heart failure.

+ The patients has prehistory: Myocardial infarction, chest angina, coronary arteries insufficiency, cerebra-vascular accident (CVA) Do not select endocrine disease patients Basedow, Cushing diseases, big end of limbs, myeloid leukemia, adrenal rest patients.

+ Diabetes patients type 2 with minor level but treatment diagram is not implemented: Do not take medicine, go to business for a long time, acute diseases, and self use other diabetes medicine for treatments.

2.3. RESEACHING METHOD

2.3.1. Research acute toxic, semi chronic and effect to reduce blood glucose by oral of Thap vi giang duong phuong syrup on testing animals.

*** *Research pernicious toxic, semi chronic***

Pernicious toxic to be confirmed on white mouse by oral taking due to Litchfield - Wilcox on method: Thap vi giang duong phuong

syrup dose 45g medicine material /kg body weight /24 hours to highest dose that mice can drink 225g medicine material /kg body weight /24 hours (at different doses that may provide for mouse to drink 2 or 3 times to attain maximum cubit dimension to be able to drink within 24 hours). To follow up 1 week on health conditions, operation, digestion, death or alive. Comparison to taking of poured distilled water.

- *Test toxic on semi chronic:* to carry out on rabbit with dose 11,52 g/kg/day (equivalent to dose used on human being, calculated by 3rd coefficient) and dose 34,56 g/kg/day (3 times higher than dose used on human being) during test time of 12 weeks. To follow up weight, eating, sleeping, digestion, biochemical function of liver, kidney, tissue disease of liver and kidney. Comparison to taking of poured distilled water.

*** To research glucose reduce and blood lipid effect of *Thap vi giang duong phuong* syrup on tested white mouse.**

- *To research glucose reduce and blood lipid effect of *Thap vi giang duong phuong* syrup on tested diabetes white mouse, type 2: diabetes white mouse, type 2, obesity by rich nutria energy from lipid and fructose (HFD regime) in 12 weeks, then give *Thap vi giang duong phuong* syrup for mice to take orally dose 38,4g/kg and dose 76,8g/kg within 20 days. Carry out weight testing of mouse, take peripheral blood testing to carry out the identification of blood glucose content when being hungry and blood lipid index (complete cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol) at all batches at period before, after 12 weeks of generating models and after 20 days of taking medicine. Results are compared with mouse taking orally gliclazid dose 30mg/kg, mice with diabetes kind 2 without using medicine and bio counterpart comparison.*

- *To research standby treatment effect on diabetes kind 2 of *Thap vi giang duong phuong* syrup on white testing mice: white testing mice eats rich energy food regimes (HFD regimes) at the same time,*

orally taking Thap vi giang duong phuong syrup dose 38,4g/kg and dose 76,8g/kg during the time of 8 weeks. To carry out the weight checking of mice, take peripheral blood testing carry out the identification of blood glucose content when being hungry and blood lipid index (complete cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol) at all batches at period before, after 8 weeks. Results are compared with mouse taking orally gliclazid dose 30mg/kg, mice with rich energy regimes (HFD regimes) without using medicine and bio counterpart comparison.

2.3.2. Research on clinical research

Open clinical research - testing - compare results before and after treatment.

The research was implemented on 120 patients both genders are diagnosis to be diabetes type 2, minor level according to diabetes diagnosis standard of American Diabetes Association in 1998 and classification of disease levels due to Thai Hong Quang 2001. The patients are treated at Health Care Center of Thanh Tri district, Hanoi City.

Medicines and usage: patients take orally Thap VI giang duong phuong syrup infusion type: 2 bags (1 medical remedy). /1 day dividing into 2 times: morning and afternoon in 90 days.

Researching content:

- Patients are medical examined over ally on clinic by modern and traditional medicines, to do para-clinical tests before researching. Patients are regularly check blood glucose and periodical medical examination 2 weeks/1 time, after that they are given medicines and using guidances on days D₀, D₁₅, D₃₀, D₄₅, D₆₀, D₇₅, D₉₀.

- Patients in researching scope do not use other medicine and to be guided to implement one eating regimes, physical exercise while being treated (with menu and attached exercises).

Outcome appraisal method:

Subjective symptoms Test 15 days /1 time on (D₀, D₁₅, D₃₀, D₄₅, D₆₀, D₇₅, D₉₀) based on main symptoms on eating, drinking, urinating, tiredness, going to stool, sleeping. Objective symptoms are evaluated at periods (D₀, D₃₀, D₆₀, D₉₀) according to marking form by table (2.5.)

Subjective symptoms to be evaluated via weight, blood tension:

+ To identify weight index (BMI) by the regulation of WHO (1990).

To evaluate BMI results according to standards of ASEAN 2001 nations: Thin: <18, 5; normal: 18, 5 - 22, 9; overweighed ≥ 23 (with risk: 23 - 24, 9, obesity level 1: 25 - 29, 9, obesity level 2: ≥ 30).

+ To evaluate blood pressure increasing (applied for adults from 18 years old): based on the standards of JNC VI (Six Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure).

- Subclinical criteria's:

+ Index of peripheral blood cell: to be confirmed on CD - 1700 machines of ABBOTT (American) company, comprising indexes: the number of erythrocyte (T/L), Leukocyte quantity (G/L), blood plaque quantity (G/L), ferrochrome (g/L), Hematocrit (%).

+ Biochemical tests are implemented before and after treatment on Hitachi – 704 (Japanese) automatic biochemical machine comprising indexes: Creatinin, AST, ALT, Cholesterol, Triglyceride, and HDL - Cholesterol, LDL - Cholesterol.

+ Glucose blood testing on capillary is implemented on treatment days D₀, D₄₅, D₃₀, , D₆₀, D₉₀. Criteria to evaluate blood glucose reduce:

Good: Blood glucose 4, 4 - 6,1 mmol/l

Acceptable: Blood glucose 6, 2 - 7,0 mmol/l

Poor: Blood glucose > 7,0 mmol/l

+ Urinate testing: Urinary's, protein, urinate cetin.

+ HbA1c content: to be implemented on Imx machine of ABBOTT company, HbA1c normal: 3,0 - 6,5%.Result evaluation: according to ASEAN 2002 national standards.

- To follow up unexpected effect: vomiting attempt, vomiting, bellyache, itching...

- Evaluation of general treatment effect. Based on clinical, subclinical symptoms to classify into: good, fair, average and poor types.

2.4. DATA PROCESSING

- Database is analyzes by bio medical statistics method on the computer under the assist of software SPSS 13.0.

- Used mathematic methods:

+ In average: (\bar{X}), standard discrepancy (SD)

+ Calculate percentage proportion (%)

+ To compare two average number in one researching batch between interval periods by pair comparison method.

+ To compare two average numbers between two groups to each other at one period by mathematics method s Student-T-test and mathematical proportion χ^2 .

CHAPTER 3: RESEARCHING METHOD

3.1. SEARCHING RESULTS ON PERNICIOUS TOXIC, SEMI CHRONIC WITH EFFECT TO REDUCE GLUCOSE AMENDMENT OF BLOOD LIPID BY ORAL TAKING OF THAP VI GIANG DUONG PHUONG SYRUP ON PRACTICE

3.1.1. Result on pernicious toxic research (LD₅₀)

Maximum taking dose 225g/kg body weight of mice, 6 times higher than effective doses and 58 times of estimated dose used on human, has no pernicious toxic manifestation.

3.1.2. Result on pernicious toxic research on semi chronic

Dose of 11,52g/kg/day (equivalent to dose used on human being) and dose 34,56g/kg/day (three times higher than dose used on human being), taking orally continuously in three months, there is no change on hematology index, hematology biochemical indexes and liver tissue disease of rabbit's kidney.

3.1.3. To research glucose reduce and blood lipid effect of Thap VI giang duong phuong syrup on practice.

First batch: Sample batch: NFD regime + drinking distilled water

Second batch: HFD regime + drinking distilled water

Third batch: HFD regime + taking gliclazid dose 30mg/kg

Fourth batch: HFD regime + taking Thap vi giang duong phuong syrup dose 38.4g/kg

Fifth batch: HFD regime + taking Thap vi giang duong phuong syrup dose 76.8g/kg

- In discrepancies to biological batch (first batch) *: $p \leq 0, 05$; **: $p \leq 0, 01$; ***: $p \leq 0,001$

- In discrepancies to model batch (second batch) Δ : $p \leq 0, 05$; $\Delta\Delta$: $p \leq 0, 01$; $\Delta\Delta\Delta$: $p \leq 0,001$

3.1.3.1. Researching results on glucose reduce and blood lipid effect of Thap vi giang duong phuong syrup on practice.

Table 3.11 Effect of Thap vi giang duong phuong syrup on weight of mice

| Researching batch | Weight of the mouse | | |
|-------------------|---------------------|-----------------|-----------------------------------|
| | Before researching | After 12 weeks | After 20 days of taking medicines |
| First batch | 20,90 ± 0,99 | 27,80 ± 2,44 | 31,40 ± 3,10 |
| Second batch | 20,50 ± 1,51 | 35,40 ± 4,67*** | 38,70 ± 3,30*** |
| Third batch | 20,50 ± 1,51 | 28,40 ± 4,22*** | 29,10 ± 2,13 $\Delta\Delta\Delta$ |
| Fourth batch | 20,20 ± 1,32 | 34,60 ± 4,22*** | 36,50 ± 3,41 |
| Fifth batch | 20,50 ± 1,43 | 35,30 ± 3,37*** | 35,80 ± 2,82 Δ |

Comments: Results of table 3.11 proves the weight of mice increase highly at HFD eating regime in comparison to bio sample batch with ($p < 0,001$).

Weight of mice at gliclazid taking and testing medicine has reduced tendency in comparison to sample model batch, especially reducing level at gliclazid taking of 30mg/kg and Thap vi giang duong phuong syrup high dose in comparison to batch 2 with ($p < 0,001$ and $p < 0,05$).

Table 3.12 Effect of Thap vi giang duong phuong syrup on glucose blood content of mice

| Researching batch | Blood glucose content (mmol/L) | | |
|-------------------|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------|
| | Before researching | After 12 weeks | After 20 days of taking medicines |
| First batch | 4,77 ± 0,68 | 4,85 ± 0,45 | 4,69 ± 0,58 |
| Second batch | 4,59 ± 0,48 | 10,85 ± 0,62*** | 10,68 ± 0,81*** |
| Third batch | 4,75 ± 0,53 | 10,78 ± 0,64*** | 6,30 ± 0,48 ^{ΔΔΔ} |
| Fourth batch | 4,71 ± 0,52 | 10,51 ± 0,71*** | 7,83 ± 0,51 ^{ΔΔΔ} |
| Fifth batch | 4,50 ± 0,45 | 10,73 ± 0,83*** | 7,85 ± 0,65 ^{ΔΔΔ} |

Comment: Results of table 3.12 proves the blood glucose content of mice increase significantly at HFD eating regime in comparison to bio sample batch with ($p < 0,001$). Thap vi giang duong phuong syrup of two oral doses used continuously after 20 days has effect to reduce blood glucose content in comparison to sample model batch ($p < 0,001$). Glucose reducing effect of Thap vi giang duong phuong syrup is similar to reducing effect of gliclazid dose 30mg/kg.

Table 3.13 Effect of Thap vi giang duong phuong syrup on lipid blood content of mice

| Researching batch | TG (mg/dl) | HDL-C (mg/dl) | TC (mg/dl) | LDL-C (mg/dl) |
|-------------------|---------------------------|----------------|--------------------------|--------------------------|
| First batch | 1,08 ± 0,14 | 0,52 ± 0,08 | 2,32 ± 0,25 | 1,58 ± 0,21 |
| Second batch | 1,87 ± 0,50*** | 0,74 ± 0,21*** | 4,12 ± 0,63*** | 3,01 ± 0,73*** |
| Third batch | 1,32 ± 0,22 ^{ΔΔ} | 0,82 ± 0,19 | 3,90 ± 0,75 | 2,81 ± 0,77 |
| Fourth batch | 1,60 ± 0,46 | 0,82 ± 0,18 | 3,55 ± 0,33 ^Δ | 2,41 ± 0,30 ^Δ |
| Fifth batch | 1,26 ± 0,37 ^{ΔΔ} | 0,74 ± 0,23 | 3,68 ± 0,44 | 2,69 ± 0,59 |

Comment: The results of table 3.13 shows lipid disorder conditions of batch No.2 (model batch) in comparison to sample batch, presents at high increasing level of all indexes TG, HDL-C, TC, LDL-C R batch 2 in comparison to model batch with $p < 0,05$. TG reduced level has statistic meaning at oral gliclazid medicine batch (batch No.3) and

Thap vi giang duong phuong syrup taking at high dose (batch No.5) ($p < 0,01$), TC reducing and LDL-C has statistic meaning at oral Thap vi giang duong phuong syrup taking at low dose (batch 4) ($p < 0,05$).

3.1.3.2. Research results on standby effect on diabetes kind 2 treatment of thap vi giang duong phuong syrup on white mouse

Table 3.14 Effect of Thap vi giang duong phuong syrup on weight of mice

| Researching batch | Weight of the mouse | |
|-------------------|---------------------|----------------------------|
| | Before researching | After 8 weeks |
| First batch | 21,61 ± 1,14 | 26,89 ± 1,05 |
| Second batch | 21,63 ± 1,51 | 29,88 ± 2,75*** |
| Third batch | 21,25 ± 1,78 | 26,40 ± 2,27 ^{ΔΔ} |
| Fourth batch | 21,42 ± 2,32 | 25,75 ± 5,79 ^{ΔΔ} |
| Fifth batch | 20,29 ± 1,63 | 26,00 ± 4,20 ^{ΔΔ} |

Comment: Results of table 3.14 proves the weight of mice increase highly at model (batch 2) in comparison to bio sample batch with ($p < 0, 01$). Weight of mouse at gliclazid oral medicine and testing medicines have reduced tendency in comparison to model batch in comparison to batch No.2 with ($p < 0, 01$).

Table 3.15 Effect of Thap vi giang duong phuong syrup on glucose blood content of mice

| Researching batch | Blood glucose content (mmol/L) | |
|-------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | Before researching | After 8 weeks |
| First batch | 5,53 ± 0,56 | 5,40 ± 0,79 |
| Second batch | 5,49 ± 0,67 | 10,46 ± 0,58*** |
| Third batch | 5,27 ± 0,56 | 6,30 ± 1,03 ^{ΔΔΔ} |
| Fourth batch | 5,28 ± 0,49 | 6,78 ± 0,93 ^{ΔΔΔ} |
| Fifth batch | 5,10 ± 0,43 | 6,21 ± 1,46 ^{ΔΔΔ} |

Comment: Results of table 3.15 proves the blood glucose content of mice increase significantly in comparison to bio sample batch with ($p < 0,001$). Thap vi giang duong phuong syrup of two oral doses used continuously after 8 days has effect to reduce blood glucose content in comparison to sample model batch ($p < 0,001$). Glucose reducing

effect of Thap vi giang duong phuong syrup is similar to reducing effect of gliclazid dose 30mg/kg with ($p > 0.05$)

Table 3.16 Effect of Thap vi giang duong phuong syrup on lipid blood content of mice

| Researching batch | TG (mg/dl) | HDL-C (mg/dl) | TC (mg/dl) | LDL-C (mg/dl) |
|-------------------|----------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------|
| First batch | 1,84 ± 0,35 | 1,57 ± 0,34 | 4,41 ± 0,26 | 2,48 ± 0,50 |
| Second batch | 2,71 ± 0,32*** | 2,09 ± 0,46* | 5,60 ± 0,36*** | 2,97 ± 0,67 |
| Third batch | 1,92 ± 0,18 ^{ΔΔΔ} | 1,66 ± 0,30 ^Δ | 4,83 ± 0,55 ^{ΔΔ} | 2,79 ± 0,50 |
| Fourth batch | 1,89 ± 0,20 ^{ΔΔΔ} | 1,66 ± 0,28 ^Δ | 5,12 ± 0,45 ^Δ | 3,08 ± 0,50 |
| Fifth batch | 1,90 ± 0,23 ^{ΔΔΔ} | 1,80 ± 0,26 | 4,99 ± 0,42 ^{ΔΔ} | 2,81 ± 0,29 |

Comment: The results of table 3.16 shows lipid disorder conditions of batch No.2 (model batch) in comparison to sample batch, presents at high increasing level of all indexes TG, HDL-C, TC, LDL-C R batch 2 in comparison to model batch with $p < 0,001$. Blood lipid disorder (RLLPM) at gliclazid oral taking batch and Thap vi giang duong phuong syrup have been improved with significance reduces of TG, TC content of oral medicine batch in comparison to model batch with ($p < 0,05$).

3.2. CLINICAL RESULTS

3.2.1. General attributions of researched patient

3.2.1.1. Distribution of patients by ages and gender

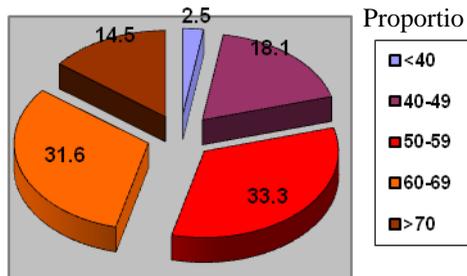


Diagram 3.1 Distribution of patients by ages (n=120)

Table 3.18 Distribution of patients by gender

| Gender | Common patient (n=120) | | Gender by traditional medicine | | | | | | P |
|--------|------------------------|------|--------------------------------|------|-----------------------|------|----------------------|------|-------|
| | n | % | Lower digestion part | | Medium digestion part | | Upper digestion part | | |
| | | | n | % | n | % | n | % | |
| Man | 26 | 21,7 | 10 | 26,3 | 8 | 20,0 | 8 | 19,0 | >0,05 |
| Woman | 94 | 78,3 | 28 | 73,7 | 32 | 80,0 | 34 | 81,0 | >0,05 |
| p | <0,001 | | <0,001 | | <0,001 | | <0,001 | | |

Comment: Proportion of woman patients is higher than male patients with statistic significance in total amount of patients and in each kind of disease by traditional medicine with $p < 0,001$, gender proportion between types by traditional medicine has no statistic meaning with $p > 0,05$.

3.2.2. Treatment results due to modern medicine

Table 3.23 Results on changing of clinical symptoms before and after treatment (n=120) evaluated by table 2.5

| Symptom | D ₀ (n=120) | | | | D ₉₀ (n=120) | | | |
|------------------|------------------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | SL, % Normal | SL, % Good | SL, % Fair | SL, % Poor | SL, % Normal | SL, % Good | SL, % Fair | SL, % Poor |
| Much drinking | 18 15% | 56 46,6% | 46 38,3% | 0 0 | 116 96,7% | 4 3,3% | 0 0 | 0 0 |
| Much urinate | 17 14,1% | 63 52,5% | 40 33,3% | 0 0 | 93 77,5% | 27 22,5% | 0 0 | 0 0 |
| Eating a lot | 59 49,1% | 51 42,5% | 10 8,4% | 0 0 | 119 99,2% | 1 0,8% | 0 0 | 0 0 |
| Tired | 27 22,5% | 91 75,8% | 2 1,7% | 0 0 | 119 99,2% | 1 0,8% | 0 0 | 0 0 |
| Sleepless | 57 47,5% | 63 52,5% | 0 0 | 0 0 | 118 98,3% | 2 1,7% | 0 0 | 0 0 |
| Insensitive skin | 118 98,3% | 2 1,7% | 0 0 | 0 0 | 120 100% | 0 0 | 0 0 | 0 0 |
| Sweating | 45 37,5% | 74 61,7% | 1 0,8% | 0 0 | 106 88,3% | 14 11,7% | 0 0 | 0 0 |
| Constipation | 64 53,3% | 56 46,7% | 0 0 | 0 0 | 118 98,3% | 2 1,7% | 0 0 | 0 0 |
| Opaque eyes | 116 96,7% | 3 2,5% | 1 0,8% | 0 0 | 120 100% | 0 0 | 0 0 | 0 0 |
| Headache | 113 94,2% | 5 4,2% | 2 1,6% | 0 0 | 120 100% | 0 0 | 0 0 | 0 0 |

Comment: Results of table 3.23 shows that most of clinical symptom after 90 days of treatment has come to normal, 100% attain good condition and fair, no poor and average levels.

Table 3.24 Blood glucose index (mmol/l) and HbA1c (%)

| Indexes | $(\bar{X} \pm SD)$ | | | | P |
|---------------------------|--------------------|-----------------|-----------------|-----------------|--|
| | D ₀ | D ₃₀ | D ₆₀ | D ₉₀ | |
| Blood glucose (n =120) | 8,02±0,73 | 6,80±0,78 | 6,29±0,67 | 6,00±0,66 | (D _{0/30})<0,001 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001 |
| HbA1c | 7,25±0,84 | - | - | 6,23±0,94 | (D _{0/90}) <0,001 |

Comment: Checking point of reduced blood glucose has statistics meaning since the 30th days after the treatment, after 90 days of treatment of general blood glucose to turn to normal conditions ($p_{90-0} < 0,001$). After 90 days of treatment, HbA1c index (%) reduces, the changes have statistics meaning ($p_{90-0} < 0,001$).

Table 3.25 to change blood lipid index before and after treatment (n = 120)

| Lipid criteria | Period | (n) | % | ($\bar{X} \pm SD$) |
|---|---------------------------------------|-----|--------|----------------------|
| Cholesterol ≥ 5,2 mmol/l | Before treatment (D ₀) | 69 | 57,5 | 5,98 ± 0,51 |
| | After treatment (D ₉₀) | 28 | 21,7 | 5,50 ± 0,29 |
| | p | | <0,001 | <0,001 |
| Triglyceride ≥ 1,7mmol/l | Before treatment (D ₀) | 76 | 63,3 | 2,97 ± 1,20 |
| | After treatment (D ₉₀) | 58 | 48,3 | 2,26 ± 1,24 |
| | p | | <0,05 | < 0,001 |
| LDL-C ≥ 3,9 mmol/l | Before treatment (D ₀) | 17 | 14,2 | 4,51 ± 0,46 |
| | After treatment (D ₉₀) | 01 | 0,8 | 4,00 ± 0,15 |
| | p | | <0,001 | <0,001 |
| HDL-C man ≤ 0,9 mmol/l woman ≤ 1,1mmol/l | Before treatment (D ₀) | 27 | 22,5 | 0,78 ± 0,22 |
| | After treatment (D ₉₀) | 09 | 7,5 | 0,81 ± 0,15 |
| | p | | <0,01 | >0,05 |
| General lipid metabolism | Before treatment (D ₀) | 96 | 80,0 | |
| | After treatment (D ₉₀) | 70 | 58,3 | |
| | p | | <0,001 | |

Comment: % proportion of patients with blood lipid disorders (Cholesterol, Triglyceride, LDL-C, HDL-C) and % proportion of patients with general blood lipid disorder are reduced after 90 days of treatment by % proportion of patients with general lipid disorder reduces after 90 days of treatment by Thap vi giang duong phuong syrup has statistics significance. Cholesterol, triglyceride, LDL-C content in blood after 90 days of treatment also reduces has statistics significance with $p < 0,001$. HDL-C content after 90 days of treatment also reduces has statistics significance with ($p > 0,05$).

Table 3.28 Urine testing results before and after treatment (n = 120)

| Criteria | N | Quantity | | p |
|----------|-----|----------------|-----------------|--------|
| | | D ₀ | D ₉₀ | |
| glucose | 120 | 55 | 5 | <0,001 |
| Protein | 120 | 3 | 0 | - |

Comment: The number of patients with urethra glucose (+) after 90 days of treatment reduces in comparison to before the treatment has statistic meaning with ($p < 0,001$).

Table 3.29 General results after 90 days of treatment (n = 120)

| Results | After treatment | |
|---------|-----------------|--------------|
| | Quantity | Proportion % |
| Good: | 62 | 51,7 |
| Fair | 40 | 33,3 |
| Average | 3 | 2,5 |
| Poor: | 15 | 12,5 |

Comment: General results after 90 days of treatment applied for diabetes patients type 2 by Thap vi giang duong phuong remedy proves: attaining good level 51, 7%, fair 33, 3%, average 2, 5%, no results 12, 5%.

3.2.3. Treatment results due to traditional medicine

Table 3.40 Evaluation on treatment results by the traditional medicine

| Type of disease Results | Lower digestion part (n=38) (1) | | Medium digestion part (n=40) (2) | | Upper digestion part (n=42) (3) | | p |
|----------------------------|------------------------------------|------|-------------------------------------|------|------------------------------------|------|--------------------------------|
| | n | % | n | % | n | % | |
| Good | 6 | 15,8 | 30 | 75,0 | 26 | 61,9 | $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$ |
| Fair | 14 | 36,8 | 10 | 25,0 | 16 | 38,1 | |
| Average | 3 | 7,9 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | $P_1 < 0,01$ |
| Poor | 15 | 39,5 | 0 | 0,0 | 0 | 0,0 | |

Comment: Results of table 3.40. Shows that treatment efficiency at middle digestion part and upper digestion part to be better than lower digestion part form, the discrepancy has statistic significance with ($p < 0,001$).

3.2.4. Unexpected clinical effect

Within 90 continuous treatment day, there are $2/120 = 1,7\%$ the case that patient go to stool with crushed excrements when they start to take medicine but the symptom gradually disappears after 1 – 2 days and treatment diagram is still continued.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. THEORITICAL BASIS OF THE SELECTION OF RESEARCHING REMEDY

Based on dialectics basis to treat thirsty digestion, Thap vi giang duong phuong syrup remedy is established which comprises 10 medical drug with effects to foster inner organs, create new cells, reduce thirsty. The remedy use medicines that is nutrias for inner parts, generate new cells and reduce thirsty (Radix Glehniae, Radix Dioscoreae Ppositae, Radix Rehmanniae glutinosae praeparata, Fructus lycii) in combination

with Rhizoma Anemarrhenae, Rhizoma Smilacis glabrae with effects to remedy kidney, strengthen its functions.

And harmonize water contents in the body. The using of

Radix trichosantes, Fructus, Semen Euryales Alpena oxyphyllae to reduce inflammation and absorb urinary's to increase reducing of heat and harmonize tissues of all remedy.

Thap vi giang duong phuong syrup remedy has been applied to treat diabetes patient kind 2 at Ha Dong Traditional medical Hospital, initially getting results: the medicine has effect to reduce blood glucose and some clinical symptoms such as much eating, much drinking, much urinating, reduce of sweating, reduce costition and reduce tiredness.

Modern medicine and pharmaceutical research results also proves that drugs in Thap vi giang duong phuong syrup comprises composition with effect to reduce blood glucose which has been presented at table 4.1.

4.2. ATTAINED RESEARCHING RESULTS OF THE SUBJECT

4.2.1. Pernicious toxic

Maximum dose that mice have taken and may intake is 75 ml/kg weight of mice and syrup 3:1 equivalent to 225 g medical material /kg weight, 6 times higher than dose with effect to reduce blood glucose of mice and 58 times higher in clinical expectation (table3.1). This result is suitable to the composition of remedy (table 2.1), medical composition in the remedy which has been announced non toxic in medical books and traditional medical practices, those medicines are regularly prescribed to coordinate 5 medicines to each other according to treatment theory which does not cause toxic to patients. From researching results, it proves that Thap vi giang duong phuong remedy has wide safety scale.

4.2.2. Semi chronically toxic

Dose of 11,52g/kg/day (equivalent to dose used on human being) and dose 34,56g/kg/day (three times higher than dose used on human being), taking orally continuously in three months, there is no change on hematology index, hematology biochemical indexes and liver tissue disease of rabbit's kidney. The remedy is suitable to long term treatment on diabetes patient kind 2.

4.2.3. Effect to reduce blood glucose and lipid on diabetes, type 2 mice

The subject to select model causing diabetes with obesity by rich energy eating regime from lipid and fructose food in 12 week. After 12 week of having NFD and HFD eating regime, batches of mice is given distilled water and Thap vi giang duong phuong syrup dose 1 and dose 2 continuously in 20 days. Peripheral blood taken to carry out the identification of blood glucose while being hungry and blood lipid index (complete cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol). This model allows the evaluation of reducing glucose, lipid in diabetes animals, kind 2 with obesity.

With this research, white mouse is given test oral medicine after 12 weeks of generating diabetes kind 2 in order to evaluate in full and more accurately treatment effect of thap vi giang duong phuong syrup. At mouse batches that take thap vi giang duong phuong syrup orally, content of blood glucose reduce significantly in comparison to model batch, the discrepancy has statistic meaning with ($p < 0,001$) (both reduce more than 26%) (Table 3.12.). This result proves that treatment capacity on diabetes kind 2 of testing medicine is rather good. Glucose increasing status is normally in attachment with RLLPM status. Besides reducing blood glucose effect, thap vi giang duong phuong syrup initially has effect to amend RLLPM, presenting at TC reducing level and especially is the TG at mouse batches that take medicine orally (table 3.12, 3.13).

4.2.4. Research results on standby effect on diabetes kind 2 of thap vi giang duong phuong syrup on white mouse

Research results shows that mice eating rich lipid and fructose foods continuously in 8 weeks has significantly weight increased (increases 11,12% in comparison to other batch) together with blood glucose and RLLPM increasing significantly: glucose increases to 93,7%; TG increases 47,3%, TC increases 27% and LDL-C increases 19,8% in comparison to biological sample batch (table 3.14, 3.15, 3.16). This result is similar to research model of Fabio Rivera- Ramirez and colleagues and similarly to model of mice eating rich lipid and fructose foods continuously in 12 weeks that the subject has implemented at the

same laboratory conditions. Based on the success of model causing diabetes type 2 applied for mice, effect of thap vi giang duong phuong syrup to the changes of blood glucose index and blood lipid indexes have been surveyed (tables 3.15, 3.16).

With this research, white mouse is given HFD food eating regime and take testing medicine orally at the same time in 8 weeks that generates results: At mouse batches that take thap vi giang duong phuong syrup orally, content of blood glucose reduce significantly in comparison to sample model batch, the discrepancy has statistic meaning with ($p < 0,001$) (both reduce more than 35%) and thap vi giang duong phuong syrup high dose has better effect than low dose (table 3.15).

Glucose increasing status normally is in attachment with RLLPM status which has been proved results of issue causing research model (table 3.16). Besides reducing blood glucose effect, thap vi giang duong phuong syrup initially has effect to amend RLLPM rather good, presenting at TC reducing level and especially is the TG at mouse batches that take medicine orally. Besides, RLLPM amendment role of saponin and cryptotanshinon, phytosterol presenting in some component part of the remedy also contributes to increase the RLLPM amendment effect of thap vi giang duong phuong remedy via the less cholesterol absorption regime. Difference from white mouse model taking orally testing medicine after 12 weeks of causing diabetes kind 2 status, then giving test medicine 20 days to evaluate treatment efficiency of thap vi giang duong phuong syrup, researching method on this model proves that thap vi giang duong phuong syrup not only has diabetes kind 2 treatment effect but also has standby effect on diabetes kind 2. This results shows that it is possible to use thap vi giang duong phuong syrup for treatment to diabetes patient kind 2 for high risk persons.

4.3. REGARDING RESULTS ON CLINICAL RESEARCH

4.3.1. General attributions of researched patient

Distribution of patients by ages: Distribution of diabetes patient kind 2 in research having highest proportion at ages from 50 – 59 (33, 3%), next is from 60 – 69 years old (31, 6%), less happens at ages under 40. Results of the subject are also suitable to other authors: Mai

The Trach and colleagues, Lê Văn Bach, Tran Huu Dang (1993), according to Bui Thi Hong Thuy (1998)...Point of view of traditional medical thinks that when the people is 40 years old onward, the inner energy is only half, the strength is reduced, the body is transferred from strength to declining, functions of inner part is easy to be disorder that makes vitality from then, causing to thirsty digestion. Average age that suffering diseases is above 60 years old because old people lessens their activities, walking; eating regime is not harmonized, it is possible to eat too much good and sweet, rich lipid foods, or eating to little that cause to thirsty digestion disease.

Distribution of patients by gender: In the research, it proves that Proportion of woman patients 78,3% is higher than male patients (21,7%) and in each kind of diseases by traditional medicine with $p < 0,001$, gender proportion between types by traditional medicine has no statistic meaning with $p > 0,05$ (table 3.18).

Researching results of the subject is suitable to researching results of domestic and overseas author: Gracey M; Krechmer M, Mai The Trach and colleagues, Le Van Bach and colleagues (1993)...Up to now, there is no persuaded explanation for the reason that female diabetes patient, kind 2 is more than male patients. According to traditional medicine, the body generates thirsty digestion due to damaged inner organs causing inner heat. Inner heat is the top of the symptom; damaged inner organs are the root – reasons of the disease. On the other hands, traditional medicine has concepts that when women grow old, they become having surplus negative energy and lacking of positive energy, in man, it is opposite. Therefore, origin of thirsty digestion would happen in woman more than man is quite suitable to philosophy theory of traditional medicine.

4.3.2. Effect of treatment

Through table 3.20, it proves: general results after 90 days of treatment applied for diabetes patients type 2 by Thap vi giang duong phuong remedy: attaining good level 51,7%, fair 33,3%, average 2,5%, no results 12,5%. With above mentioned treatment results, it would open one potential to continue to research to soon apply

profoundly Thap vi giang duong phuong remedy to commodity. Research result is similar to research outcomes of some researchers on effect of some traditional medicines: Nguyen Huu Chung (2004), Duong Dang Hien (2005), Tieu Ngoc Chien (2008)...

Results of table 3.40 shows that treatment efficiency at middle digestion part and upper digestion part to be better than lower digestion part form, the discrepancy has statistic significance with ($p < 0,001$). Therefore, the total of patients with poor results among 120 diabetes patients kind 2 are treated by Thap vi giang duong phuong both focusing at lower digestion part. Theory of traditional medicine thinks that nature of thirsty digestion is that inner parts are ill and generate inner heat, although it is divided into three kinds : middle digestion part and upper digestion part ,lower digestion part forms but in the origin, it is one kind of ill inner part and effects to kidney. In thirsty digestion treatment methods, the origin treatment should be carried out in kidney. At the same time, when diseases have effected to functions of kidney, it is usually late period and restricts treatment results. This suggests the application of Thap vi giang duong phuong medicine to thirsty digestion at lower digestion part and should be treated longer with higher dose or reducing, adding kidney tonic medicines.

CONCLUSION

1. Thap vi giang duong phuong syrup has high safety, with effect to reduce glucose and amend blood lipid disorder on testing animals:

- Maximum taking dose 225g/kg weight of mice has no pernicious toxic manifestation. Dose of 11,52g/kg/day (equivalent to dose used on human being) and dose 34,56g/kg/day (three times higher than dose used on human being), taking orally continuously in three months, there is no change on hematology index, hematology biochemical indexes and liver tissue disease of rabbit's kidney.

- On mouse with diabetes kind 2, orally take Thap vi giang duong phuong syrup in 20 days: dose 38,4g and 76,8g/kg /day, content of glucose in blood reduces ($p < 0,001$); dose 76,8g/kg/day, blood TG

reduces ($p < 0,01$); dose 38,4g/kg/day, TC and LDL-C reduce ($p < 0,05$). Having effect equivalent to oral taking batch of gliclazid dose 30mg/kg ($p > 0,05$).

- Mouse orally taking Thap vi giang duong phuong syrup with dose 38,4g/kg and 76,8g/kg weight /day in parallel with HFD eating regime continuously in 8 week, it has effect: glucose TG, TC content in blood reduces ($p < 0,001$; 0,01), equivalent effect with gliclazid dose 30mg/kg ($p > 0,05$).

2. Thap vi giang duong phuong syrup has effect to reduce glucose, amend blood lipid disorder and no unexpected effect is found on diabetes patients types 2, minor level after 90 days of treatment:

Blood glucose reduces (from $8,02 \pm 0,73$ down to $6,00 \pm 0,66$ mmol/L) with ($p_{90-0} < 0,001$); HbA1c index (%) reduces ($7,25 \pm 0,84$ down to $6,23 \pm 0,94$) with ($p_{90-0} < 0,001$); The number of cholesterol disorder patient, LDL-C and average value of index reduces ($p < 0,01$, up to 0,001); Triglyceride reduces and HDL-C increases ($p < 0,01$, up to 0,001). General treatment results attain good level 51, 7%, fair 33, 3%, average 2, 5%, no results 12, 5%. Treatment effect on middle digestion and upper digestion part is better than lower digestion part ($p < 0,001$). The medicine does not cause unexpected effect to patients.

RECOMMENDATION

1. It is possible to apply Thap vi giang duong remedy to treat diabetes type 2 which is newly discovered at minor level and it might combine to modern medicine to treat diabetes patient's type 2 at average level.
2. Continue to research medicine production process to transfer to easier type, for easy using, easy to maintain and transport actually.