

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh khá phổ biến trong các bệnh nội tiết và là một trong những vấn đề hàng đầu về sức khỏe của thế giới hiện nay. Tháng 9 năm 2011 tại hội nghị các nhà nghiên cứu ĐTĐ châu Âu (EASD) tổ chức tại Lisbon, Liên đoàn ĐTĐ thế giới (IDF) đã thông báo thế giới hiện có 366 triệu người mắc bệnh ĐTĐ và đến năm 2030 có thể lên tới 552 triệu người, vượt xa con số dự báo của IDF năm 2003 là 333 triệu người vào năm 2015[1]; ở Việt Nam, theo Bộ Y tế, tỷ lệ ĐTĐ tít 2 ở thành thị từ năm 1990 – 2000 tăng từ 2% lên 4% và hiện nay là 5,7%, tăng đến 211% trong 10 năm với gần 5 triệu người mắc và cứ 10 ca thì có 6 ca được chẩn đoán đã có biến chứng [2].

Biến chứng mạn tính của ĐTĐ gồm chủ yếu biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ, là nguyên nhân chủ yếu gây tàn phế và tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2. Biến chứng mạch máu lớn gồm biến chứng trên mạch máu não, mạch vành và mạch ngoại biên. Biến chứng mạch máu nhỏ gồm biến chứng mắt, biến chứng thận và biến chứng thần kinh. Cơ chế chung của các biến chứng này là do các rối loạn chuyển hóa kéo dài của glucose và lipid gây tình trạng ngộ độc glucose, ngộ độc lipid, rối loạn hoạt động hệ renin-angiotensin, tăng sinh các gốc tự do, kích hoạt các quá trình viêm... làm thay đổi chức năng nội mạc mạch máu, rối loạn quá trình đông máu, tăng sự xơ hóa, gây chết tế bào theo chương trình [3], [4].

Sử dụng YHCT trong điều trị ĐTĐ tít 2 đã có nhiều kết quả trong giai đoạn sớm nhưng sử dụng YHCT trong điều trị bệnh giai đoạn có các biến chứng còn ít được nghiên cứu, đặc biệt là các nghiên cứu trên biến chứng mạch máu nhỏ [5]. Với các quan niệm mới bệnh ĐTĐ tít 2 có liên quan chặt với các yếu tố viêm, thì việc ứng dụng thuốc YHCT trong điều trị ĐTĐ tít 2

có thêm hướng đi mới [6]. Ngoài lý thuyết kinh điển về vai trò của âm hư trong bệnh ĐTĐ, thì hiện nay nhiều thầy thuốc YHCT cũng nhất trí nhận thức mới về vai trò của khí hư và huyết ứ trong các biến chứng ĐTĐ [5]. Rất nhiều nghiên cứu dược lý đã cho thấy nhiều vị thuốc bổ khí, hoạt huyết của YHCT có tác dụng tốt trên quá trình viêm, chống đông máu, điều hòa miễn dịch [7]. Như vậy ngoài tác dụng hạ glucose máu, hạ lipid máu đã biết, các tác dụng chống viêm, điều hòa quá trình đông máu, điều hòa miễn dịch của thuốc YHCT đã đem lại hy vọng trong hỗ trợ điều trị ĐTĐ tít 2 giai đoạn có các biến chứng mạch máu. Bài Bổ dương hoàn ngũ thang do Vương Thanh Nhậm (Trung Quốc) xây dựng từ năm 1830, có các đặc tính bổ khí và hoạt huyết thông lạc, là bài thuốc nổi tiếng, đã được nhiều thế hệ thầy thuốc YHCT sử dụng [8]. Các thực nghiệm gần đây trên động vật cũng như thử nghiệm lâm sàng trên người cho thấy bài thuốc này có tác dụng ổn định glucose máu, chống viêm, chống các gốc tự do... và đã được nhiều bệnh viện của Trung Quốc ứng dụng trong điều trị các bệnh như tai biến mạch máu não, thiếu máu cơ tim, ĐTĐ tít 2, suy tim mạn tính [7].

Căn cứ trên các nhận thức mới về ĐTĐ của cả YHHĐ và YHCT, chúng tôi nhận thấy sử dụng thuốc Bổ khí và Hoạt huyết để điều trị ĐTĐ và các biến chứng là một hướng nghiên cứu đáng chú ý. Vì vậy chúng tôi đã đặt vấn đề nghiên cứu đề tài : **“Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ điều trị đái tháo đường tít 2 có biến chứng thận trong thực nghiệm và trên lâm sàng”** với các mục tiêu:

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

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2

1.1.1. Định nghĩa và phân loại đái tháo đường

ĐTĐ là một nhóm các rối loạn chuyển hóa có đặc điểm chung là tăng glucose máu. ĐTĐ được phân chia ra nhiều týp khác nhau do sự tương tác phức tạp của cấu trúc gen, các yếu tố môi trường và cách sống. Sự tăng glucose máu là kết quả của giảm tiết insulin, giảm sử dụng glucose. Các rối loạn chuyển hóa thứ phát của ĐTĐ tác động lên nhiều hệ cơ quan của cơ thể.

Phân loại ĐTĐ:

Týp 1 ĐTĐ: tế bào beta bị phá hủy, dẫn đến thiếu hụt insulin tuyệt đối

- A: liên quan miễn dịch

- B: chưa rõ nguyên nhân

Týp 2 ĐTĐ: các rối loạn đề kháng insulin phối hợp giảm tiết insulin

Các týp đặc biệt khác: ĐTĐ thai kỳ, các rối loạn di truyền, các nhiễm trùng nhiễm độc... [4]

1.1.2. Các biến chứng mạn tính của ĐTĐ týp 2 [9][10]

Biến chứng mạn tính của ĐTĐ týp 2 gồm biến chứng mạch máu lớn và biến chứng mạch máu nhỏ

- 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. Là nguyên nhân gây nên các bệnh như:

+ **Bệnh mạch vành:** là nguyên nhân chủ yếu gây ra tàn phế và tử vong ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2. Tỷ lệ bệnh mạch vành ở những người này cao gấp 2 lần ở nam giới và 4 lần ở nữ giới so với người bình thường [11]. Tổn thương mạch vành ở người ĐTĐ thường lan tỏa, rải rác, bị cùng lúc nhiều nhánh

động mạch vành, cả ở những nhánh nhỏ, gây khó khăn trong điều trị tái tạo mạch máu.

+ **Bệnh mạch máu não:** bệnh mạch máu não hay gặp nhất là đột quỵ do huyết khối chiếm 80%, chảy máu não chiếm 20%. Một thể hay gặp của bệnh nhân ĐTĐ là nhồi máu ổ khuyết với nhiều ổ nhồi máu nhỏ hơn 1 cm rải rác ở chất trắng của não

+ **Bệnh mạch máu ngoại vi:** thường gặp ở chi dưới do các mảng xơ vữa, biểu hiện bằng viêm, đau cách hồi; giai đoạn nặng có thâm tím, hoại tử chi.

- **Biến chứng mạch máu nhỏ:**

+ **Biến chứng mắt:** Từ năm 1877 Mackenzie đã phát hiện các phình mao mạch và xuất huyết võng mạc ở bệnh nhân ĐTĐ. Ngày nay người ta biết rằng có tới 10% bệnh nhân ĐTĐ có biến chứng võng mạc và sau 10 năm tăng lên từ 30% - 50%, sau 20 – 30 năm là 80%. Nghiên cứu về dịch tễ bệnh võng mạc ĐTĐ Winsconsin WESDR (Winsconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy) năm 1980 – 1982 xác định có 63.000 trường hợp bệnh lý võng mạc tăng sinh mới xuất hiện hàng năm, 50.000 người có phù nề võng mạc, 29.000 người có bệnh lý võng mạc tăng sinh có nguy cơ mù.

+ **Biến chứng thận:** Năm 1936, Kimmelstiel và Willson lần đầu tiên mô tả bệnh thận trên bệnh nhân ĐTĐ với ba triệu chứng: albumin niệu, phù, huyết áp cao. Bệnh thận ĐTĐ là nguyên nhân hàng đầu gây suy thận giai đoạn cuối và có ở 20 – 50% bệnh nhân ĐTĐ trên 10 năm. Ở Mỹ, khoảng 3% người mới phát hiện ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận, và bệnh phát triển với tốc độ 3%/năm. Tại Heidelberg, Đức, 59% bệnh nhân cần điều trị thay thế thận có mắc ĐTĐ. Ở Việt Nam theo Thái Hồng Quang biến chứng thận ĐTĐ tít 2 là 42,8% và 14,2% suy thận giai đoạn cuối ở những bệnh nhân điều trị nội trú. [3]

+ **Biến chứng thần kinh:** Rất thường gặp và xuất hiện sớm trong ĐTĐ, gồm chủ yếu là tổn thương thần kinh ngoại vi chi trên và chi dưới, có thể ở một

dây thần kinh hay nhiều dây. Các tổn thương thần kinh giao cảm hay phối hợp với tổn thương thần kinh ngoại vi. Các tổn thương thần kinh sọ ít gặp. Các tai biến mạch não được đề cập tới ở phần biến chứng mạch máu lớn.

1.1.3. Cơ chế bệnh sinh các biến chứng của ĐTD

1.1.3.1. Liên quan giữa béo phì, đề kháng insulin và biến chứng mạch máu

Hiện nay có nhiều nghiên cứu cho thấy tổ chức mỡ có vai trò như một cơ quan nội tiết do nó tiết ra rất nhiều các chất trung gian hóa học khác nhau [9]. Mặt khác do rối loạn quá trình chuyển hóa lipid, các đại thực bào bị phá hủy do hấp thụ quá nhiều lipid, sẽ sản sinh ra các cytokin. Các yếu tố viêm này tác động đến các cơ quan như gan, cơ xương, thành mạch gây các hiện tượng đề kháng insulin, xơ vữa động mạch [12]. Một số chất chính như sau [13], [14], [15]:

- **Leptin:** là một adipokine, được tiết bởi tế bào mỡ, có vai trò quan trọng trong điều hòa chuyển hóa năng lượng, đặc biệt liên quan tới cảm giác thèm ăn. Mặc dù cơ chế tác dụng chính của leptin là lên thần kinh trung ương, nhưng nó có liên quan tới quá trình viêm trong béo phì do cấu trúc tương tự cytokin khác. Receptor của leptin thuộc nhóm I receptor của nhóm cytokin. Người ta cũng quan sát thấy quá trình viêm tăng lên khi có hiện tượng tăng leptin máu. Có thể leptin kiểm soát quá trình sản xuất TNF α của đại thực bào.

- **Resistin:** còn gọi là FIZZ3 (found in inflammatory zones), được tìm thấy trên động vật béo phì, và nồng độ resistin giảm đi khi điều trị bằng thiazolidinediones. Nhiều nghiên cứu cho thấy resistin đóng vai trò quan trọng trong béo phì và đề kháng insulin, làm giảm khả năng insulin trong vận chuyển glucose, tăng tân tạo glucose ở gan và đối kháng với tác dụng bảo vệ của adiponectin.

- **Adiponectin:** là yếu tố bảo vệ, được tiết bởi tế bào mỡ, có nồng độ trong máu bình thường 5 - 30 mg/L. Adiponectin đóng vai trò chống xơ vữa

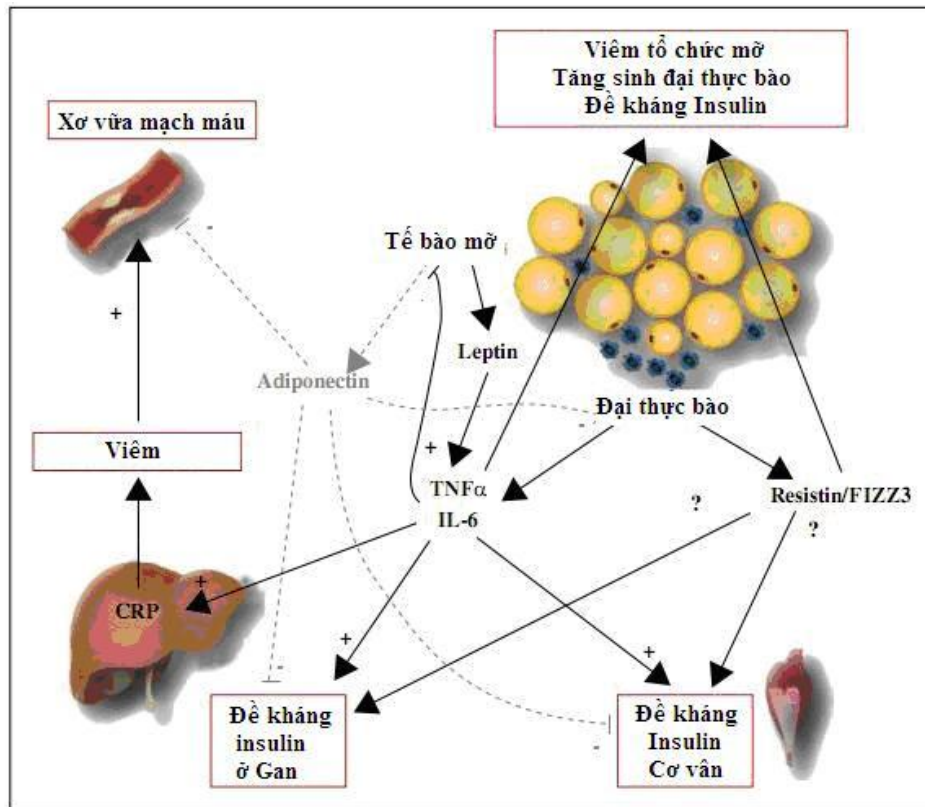
mạch máu và giảm đề kháng insulin. Quan sát thấy nồng độ adiponectin giảm trong bệnh nhân ĐTD tít 2 và bệnh nhân bệnh mạch vành. Nồng độ adiponectin có tương quan chặt chẽ với độ nhạy cảm insulin, do kích hoạt con đường chuyển hóa glucose qua AMPK (AMP activated protein kinase); nó còn làm giảm tân tạo glucose ở gan khi làm giảm hoạt động của mRNA của phosphoenol pyruvate carboxykinase và glucose-6- Phosphatase (đó là 2 enzym chính của tân tạo glucose).

- **TNF α (Tumor necrosis factor α):** là cytokin tiền viêm do nhiều tế bào tiết ra, nhưng chủ yếu là do đại thực bào và lympho bào. TNF α đóng vai trò chủ yếu trong đề kháng insulin thông qua quá trình phosphoryl hóa của insulin receptor substrate-1 (IRS-1) protein, ngăn cản tương tác với tiểu phần beta của receptor insulin, ngăn cản con đường truyền tín hiệu của insulin. Tổ chức mỡ không trực tiếp sản xuất TNF- α , nhưng có thể ảnh hưởng tới nồng độ TNF- α thông qua tác dụng của leptin hoặc các adipokine khác lên đại thực bào. TNF- α còn là tác nhân gây chết tế bào theo chương trình

- **IL-6 (Interleukin - 6):** Được sản xuất bởi nhiều loại tế bào (nguyên bào sợi, tế bào nội mạc mạch máu, tế bào đơn nhân) và bởi tổ chức mỡ. Khoảng 15 – 30 % lượng IL-6 lưu hành là được sản xuất từ tổ chức mỡ, phần lớn từ tổ chức mỡ nội tạng hơn là tổ chức mỡ dưới da. Một trong những tác dụng chính của IL-6 tác dụng lên sản xuất CRP của gan, yếu tố nguy cơ độc lập của các biến chứng tim mạch. IL-6 còn tác dụng con đường truyền tín hiệu của insulin dẫn đến làm suy yếu tác dụng sinh học của insulin.

- **CRP (C-reactive protein):** là protein viêm không đặc hiệu, do gan sản xuất, được kích thích bởi các quá trình viêm, thông qua tăng sản xuất các cytokin của các tổ chức viêm. Đến lượt nó, CRP lại kích hoạt các quá trình viêm, kích hoạt hệ renin-angiotensin-aldosteron, quá trình stress oxy hóa. Các quá trình này gây các biến đổi đặc biệt trên thành mạch và gây các biến chứng

mạch máu. Các yếu tố viêm như TNF α , IL-6, CRP... đã phần nào giải thích được cơ chế liên quan giữa béo phì, tình trạng đề kháng insulin và các biến chứng mạch máu.



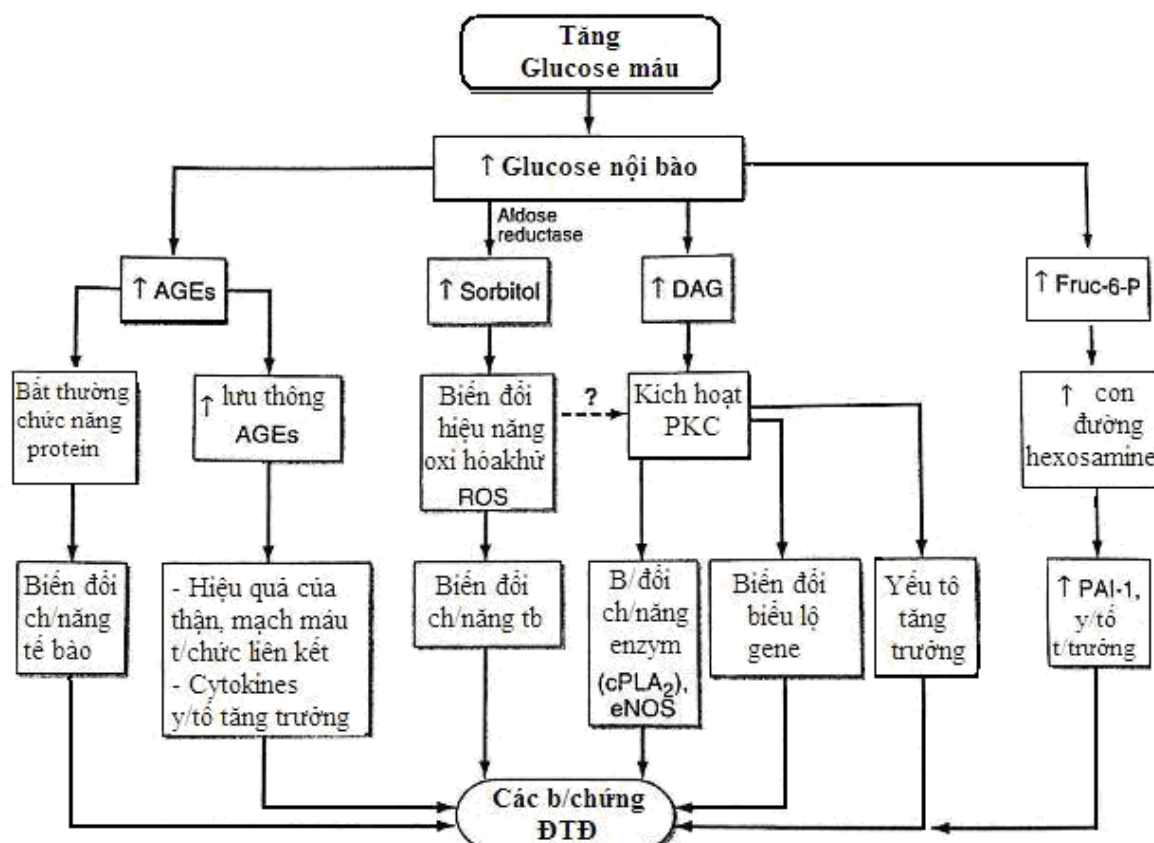
Hình 1.1. Mối liên quan giữa sự đề kháng insulin, các yếu tố viêm và tình trạng béo phì [13]

1.1.3.2. Tăng glucose máu và các biến chứng

Tổng kết lại có thể có 4 cơ chế khác nhau phối hợp gây nên các biến chứng [4].

- **Tăng AGEs (Advances glycation end products):** Sự tăng glucose máu kéo dài gây ra hiện tượng glycosyl hóa protein thông qua con đường không enzym. Các sản phẩm chuyển hóa glycosyl hóa bậc cuối này là những tác nhân tiền viêm mạnh. Nó gây biến đổi cấu trúc protein dẫn đến biến đổi chức năng tế bào, đồng thời kích thích gia tăng sản xuất các cytokin và yếu tố tăng trưởng, làm xơ vữa mạch máu, giảm chức năng cầu thận, biến đổi nội

mạch máu do giảm sản xuất nitric oxyde, thay đổi chất gian bào. (HbA1c cũng là một AGEs, do glycosyl hoá hemoglobin, bình thường chiếm < 6,5% tổng số hemoglobin, có vai trò quan trọng trong chẩn đoán sự ổn định của glucose máu)



(Các chữ viết tắt: AGEs: advanced glycation end product; PKC: protein kinase C; DAG: diacylglycerol; cPLA₂: phospholipase A₂; eNOS: endothelial nitric oxide synthase; ROS: reactive oxygen species; Fruc-6P: fructose-6-phosphate; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1)

Hình 1.2: Các cơ chế có khả năng gây biến chứng ĐTĐ do tăng glucose máu [4]

- **Tăng Sorbitol:** glucose nội bào chủ yếu được chuyển hóa qua 2 con đường: phosphoryl hóa và glycosyl hóa. Tuy nhiên khi nồng độ glucose quá cao sẽ có một phần chuyển thành sorbitol thông qua vai trò của enzym aldose

reductase. Sự tăng nồng độ sorbitol nội bào làm tăng áp suất thẩm thấu tế bào và tăng các gốc oxy hóa tự do, từ đó gây các biến đổi chức năng tế bào.

- **Tăng DAG (Diacylglycerol):** tăng glucose máu gây tăng tổng hợp DAG, gây kích hoạt PKC (Protein kinase C), từ đó gây thay đổi quá trình dịch mã tổng hợp fibronectin, týp IV collagen, các protein co, các protein gian bào. Nó đồng thời cũng ảnh hưởng đến chức năng nội mạc mạch máu thông qua giảm NO.

- **Tăng Fruc-6-P (Fructose-6-Phosphate):** tăng Fructose-6-Phosphate gây kích thích tăng sản xuất yếu tố tăng trưởng TGF β (Transforming growth factor β) và PAI-1 (Plasminogen activator inhibitor-1). Các yếu tố tăng trưởng có vai trò quan trọng trong các biến chứng của ĐTD.

1.1.4. Điều trị ĐTD týp 2

Điều trị bệnh ĐTD nhằm làm giảm cũng như chậm tiến triển triển các biến chứng, kéo dài tuổi thọ của người mắc ĐTD

1.1.4.1. Chế độ ăn kiêng và tập luyện

- **Chế độ ăn:** Đảm bảo chế độ ăn đủ chất, cân bằng giữa năng lượng đưa vào và năng lượng tiêu thụ. Theo nhiều nghiên cứu, nhu cầu năng lượng cho hoạt động bình thường của nữ giới là từ 30 – 35 calo/kg/ngày, nam giới là từ 35 – 40 calo/kg/ngày. Nếu có béo phì phải giảm tổng năng lượng từ 10 – 20%. Yêu cầu chung về tỷ lệ thành phần thức ăn:

- + Carbonhydrat chiếm 60 – 65 % tổng số calo
- + Lipid chiếm 20% tổng số calo, lipid bão hòa < 10% tổng số calo
- + Protein chiếm 10% tổng calo (~ 0,8g/kg/ngày)

- **Vấn đề tăng glucose máu sau ăn:** Ở người dung nạp glucose bình thường, glucose máu sau ăn không vượt quá 7,8 mmol/l và trở về mức bình thường sau 1-2 giờ. Trên người ĐTD týp 2 glucose máu sau ăn tăng cao và kéo dài, là nguyên nhân góp phần gây nên các biến chứng của ĐTD. Nhiều

tác giả đã nhận thấy vai trò quan trọng của glucose máu sau ăn như khi HbA1C là 7,3% glucose máu sau ăn có vai trò đóng góp tới 70%, nếu HbA1C là 9,3% vai trò của glucose máu sau ăn chiếm 40%. Một số gợi ý sau giúp hạn chế tăng glucose máu sau ăn:

- + Chế độ ăn: chia bữa ăn thành nhiều bữa nhỏ, dùng các loại thực phẩm có chỉ số glucose máu GI thấp, tăng cường chất xơ.

- + Tính toán đỉnh tác dụng của thuốc làm hạ glucose máu để sử dụng trước bữa ăn, giúp làm giảm sự tăng cao glucose máu sau ăn. Acarbose làm chậm sự hấp thu glucose ở ruột giúp làm giảm sự tăng glucose máu sau ăn.

- **Luyện tập thể lực:** Hoạt động thể lực, tập thể dục đều đặn giúp cơ thể tiêu thụ glucose dễ dàng, giảm tình trạng đề kháng insulin, qua đó làm giảm glucose máu. Đi bộ tối thiểu 30 phút/ngày, 150 phút/tuần. Nên tập luyện với khối lượng tăng dần đồng thời tính toán giảm liều các thuốc hạ glucose máu [9], [10].

1.1.4.2. Các thuốc hạ glucose máu không phải insulin [16], [17], [18]:

- **Nhóm sulfonylureas:** Tác dụng kích thích tiết insulin của tế bào beta tụy do ức chế kênh ATP phụ thuộc K⁺ làm thay đổi điện thế màng tế bào, khởi động chuyển các hạt chứa insulin đến màng tế bào và giải phóng insulin. Các thuốc trên có nguy cơ hạ glucose máu, nhất là khi bệnh nhân bỏ bữa ăn mà vẫn uống thuốc.

- **Nhóm Biguanid:** Có tác dụng giảm đề kháng insulin: giảm sản xuất glucose tại gan, tăng sử dụng glucose, giảm hấp thu glucose ở ruột. Thuốc được dùng là metformin.

- **Nhóm Thiazolidindione:** Giảm đề kháng insulin, tăng sử dụng glucose do tác động lên thụ thể PPAR γ (peroxyome proliferator – activated receptor γ) và các protein cải thiện nhạy cảm glucose GLUT₁ và GLUT₄. Thuốc cũng có tác dụng ngăn cản sự bộc lộ các yếu tố trung gian kháng

insulin như $\text{TNF}\alpha$, leptin. Ngoài ra thiazolidindion còn làm tăng tiết adiponectin, cytokine do tế bào mỡ tiết ra có tác dụng chống ĐTĐ. Tuy nhiên do những tác dụng không mong muốn về tim mạch nên một thuốc trong nhóm là rosiglitazon bị rút khỏi thị trường.

- **Nhóm ức chế α glucosidase:** Giảm hấp thụ glucose tại ruột nên làm giảm glucose máu sau ăn. Thuốc sử dụng là acarbose và miglitol. Tác dụng không mong muốn là đầy hơi, trướng bụng, ỉa lỏng...

- **Nhóm ức chế chất đồng vận chuyển Na^+ /glucose ở ống thận SGLT2 (2 sodium-glucose transport protein):** SGLT là protein vận chuyển chủ động glucose qua màng tế bào kèm theo natri. Hiện đã phát hiện SGLT1 có mặt ở ruột, tim, thận và SGLT2 chỉ có ở ống thận, đóng vai trò tái hấp thu 90% glucose ở thận. Các chất ức chế SGLT làm giảm hấp thu glucose nên làm giảm glucose máu và HbA1C. Một số thuốc đã sử dụng như: canaglifrozin, dapagliflozin, LX4211... [16]

- **Các thuốc dựa trên nền tảng incretin:** Incretin là tên gọi chung cho nhóm chất do tế bào nội tiết của ruột non tiết ra như GLP-1 (Glucagon like peptid -1), GIP (Glucose-dependent insulinotropic peptid). Tác dụng của các incretin, đặc biệt là GLP-1 là ức chế tiết glucagon của tế bào alpha tuyến tụy, kích thích tiết insulin của tế bào beta, kích thích hấp thụ glucose theo con đường không cần insulin, ức chế tân tạo glucose ở gan và ức chế cảm giác thèm ăn do tác động lên não cũng như ảnh hưởng lên độ rộng của dạ dày. GLP-1 phân hủy trong máu nhanh (thời gian bán hủy < 2 phút) bởi men N-terminal endopeptidase dipeptidyl peptidase -4 (DPP-4), nếu ức chế DPP-4 sẽ kéo dài tác dụng của các incretin. Từ đó có nhiều thuốc hạ glucose máu nhưng không làm tăng cân nặng. Các thuốc tác dụng giống incretin: exenatid, liraglutid, NN2211... Thuốc ức chế DPP - 4 (DPP - 4 inhibitors): alogliptin, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin... [19], [20].

1.1.4.3. Điều trị insulin trong ĐTĐ tít 2 [21], [22]:

Phối hợp các insulin để đạt được glucose máu ổn định trong ngày, cố gắng duy trì giống như tiết insulin sinh lý. Trong điều trị ĐTĐ tít 2 bằng thuốc uống, khi glucose máu trên 13,5 mmol/l cần phải dùng bổ sung insulin. Liều lượng cơ sở của insulin là khoảng 0,5 UI/kg/ngày. Có nhiều phương pháp phối hợp insulin để mô phỏng quá trình tiết insulin sinh lý. Các chỉ định dùng insulin:

- Dùng đơn thuần hay phối hợp với chế độ ăn và các thuốc uống hạ glucose máu khi bệnh diễn biến không ổn định, glucose máu luôn dao động, bệnh nhân sút cân nhiều, suy dinh dưỡng.

- Khi cấp cứu tăng glucose máu như hôn mê toan xêton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu; có bệnh nhiễm khuẩn; chuẩn bị và trong thời gian can thiệp phẫu thuật; có bệnh lý võng mạc mắt, rối loạn chức năng thận, bệnh lý thần kinh, có thai.

1.2. BIẾN CHỨNG THẬN CỦA ĐTĐ TÍT 2

1.2.1. Cơ chế bệnh sinh của biến chứng thận

1.2.1.1. Tổn thương màng lọc tiểu cầu thận

Màng lọc tiểu cầu thận là một cấu trúc lọc chỉ cho nước và chất điện giải qua, không cho các chất có phân tử lượng lớn thấm qua. Để thực hiện được chức năng đó, màng lọc tiểu cầu thận có cấu tạo 3 lớp:

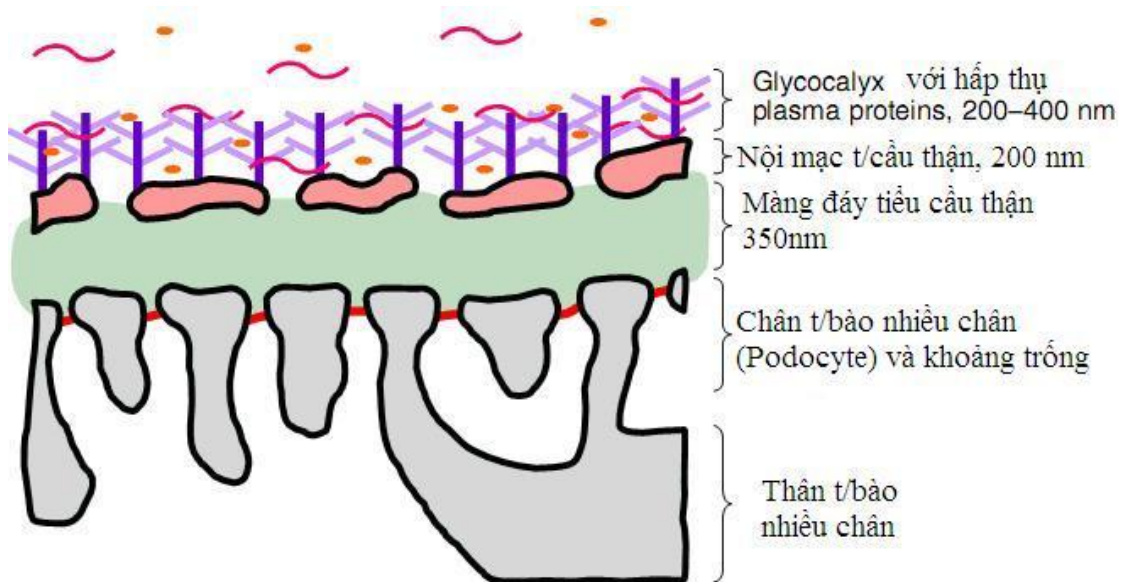
- Nội mạc trong cùng có phủ một lớp glycocalyx gồm glycoprotein và proteoglycan hấp thụ protein máu. Hàng rào này ngăn không cho các phân tử lớn đi qua. Trên người ĐTĐ, lớp glycocalyx này mỏng đi và biến mất khiến các phân tử lớn đi qua.

- Màng đáy: cấu tạo từ màng lưới collagen ưa nước, cho nước và các điện giải đi qua. Do tác dụng của các chất oxy hóa và trung gian hóa học

khác, ở người ĐTĐ các lưới collagen mất cấu trúc, dày lên và nứt vỡ, cho các phân tử lớn thấm qua.

- Lớp thượng bì gồm các tế bào nhiều chân (podocyte). Khoảng cách giữa các chân của tế bào nhiều chân 25-60 nm, cho nước và một số chọn lọc phân tử lớn qua. Ở bệnh thận ĐTĐ quan sát trên kính hiển vi điện tử có thấy mất các tế bào nhiều chân.

Tóm lại tổn thương của màng lọc tiểu cầu thận là mất lớp glycoprotein ở nội mạc, màng đáy dày lên và nứt vỡ, các tế bào nhiều chân giảm và mất. Chính vì hàng rào siêu lọc này bị tổn thương mà các phân tử lớn trong máu lọt qua, bắt đầu xuất hiện microalbumin niệu [23], [24].



Hình 1.3. Sơ đồ siêu cấu trúc màng lọc cầu thận [24]

1.2.1.2. Thay đổi huyết động

Nhiều nghiên cứu cho thấy tăng áp lực lọc cầu thận gây giãn cuộn mao mạch tiểu cầu thận và các tế bào gian mạch. Đồng thời các stress cơ học này kích thích giải phóng các yếu tố tiền xơ như yếu tố tăng trưởng nội mạc, TGF- β 1... Người ta cũng nhận thấy người ĐTĐ có microalbumin niệu dễ dàng tiến triển đến tăng huyết áp. Trên người tăng huyết áp cũng nhận thấy các khiếm

khuyết về chất vận chuyển ngược natri/hydrogen tham gia vào duy trì pH nội bào, kiểm soát thể tích tế bào [3], [9].

1.2.1.3. Các chất trung gian hóa học

- Các yếu tố tăng trưởng: hormone tăng trưởng (GH), yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF-1, IGF-2), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng beta (TGF- β), yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch (VEGF)... quan sát thấy có thay đổi gắn liền với tiến triển của bệnh thận ĐTD, gây phì đại và tăng sinh cầu thận, ống thận, chất gian mạch.

- Angiotensin II là chất co mạch và kích thích tăng trưởng. Angiotensin II trực tiếp làm tăng áp lực mao mạch cầu thận do gây co các tiểu động mạch đi, liên quan đến sự phát triển của tình trạng tăng lọc; quá trình này cũng kích thích giải phóng các chất trung gian hóa học khác gây nên vòng xoắn bệnh lý. Sử dụng chất ức chế men chuyển ACE sẽ giảm lọc, đồng thời làm tăng bradykinin, chất kích thích NO, gây giãn tiểu động mạch đi [9], [25], [26].

1.2.2. Hậu quả của tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTD týp 2 [27], [28], [29].

- **Microalbumin niệu:** Microalbumin niệu là biểu hiện sớm nhất của tổn thương thận. Do bệnh ĐTD týp 2 phát triển âm thầm nên có từ 10% - 40% người bệnh có microalbumin niệu ngay vào thời điểm được chẩn đoán ra bệnh. Các nghiên cứu theo chiều dọc thấy rằng trên người ĐTD týp 2, tốc độ tiến triển từ albumin niệu bình thường đến microalbumin niệu là 2% - 4%/năm. Dấu hiệu micoralbumin niệu tồn tại dai dẳng cho thấy tổn thương cấu trúc tiểu cầu thận không có khả năng cải thiện. Tốc độ phát triển microalbmin niệu liên quan hằng định tới tình trạng quản lý glucose máu, quản lý huyết áp và nồng độ cholesterol máu.

- **Bệnh thận lâm sàng:** Sau khoảng 5 năm, 1/3 số người bệnh có microalbumin niệu tiến triển đến protein niệu lâm sàng. Quá trình này liên quan chặt chẽ tới tình trạng tăng huyết áp. Ở người ĐTD týp 2 có microalbumin niệu

hầu hết đều có tăng huyết áp, và con số huyết áp của họ đồng hành với mức độ tăng cao của albumin niệu. sau 20 năm mắc bệnh, số người có bệnh thận lâm sàng là từ 27% - 50%, tùy quần thể nghiên cứu.

- **Bệnh thận giai đoạn cuối:** Mức lọc cầu thận của người ĐTD thường bình thường, đôi khi tăng cao khi bắt đầu có microalbumin niệu và chỉ giảm khi bệnh thận lâm sàng phát triển. Ở người có bệnh thận lâm sàng, tốc độ giảm mức lọc cầu thận khoảng 10 – 12 ml/phút/năm, và cuối cùng đòi hỏi phải chạy thận nhân tạo hoặc ghép thận. Ở hầu hết quốc gia, ĐTD là nguyên nhân đơn độc phổ biến nhất của bệnh thận giai đoạn cuối. Sự tăng nhanh của bệnh thận giai đoạn cuối phản ánh sự kiểm soát kém glucose máu và con số huyết áp, cũng như tình trạng béo phì.

1.2.3. Lâm sàng bệnh thận ĐTD

Các giai đoạn tiến triển của bệnh thận ĐTD có thể phân chia theo giải phẫu bệnh, căn cứ vào tổn thương vi thể của tiểu cầu thận [29], [30], [31]. Trên lâm sàng, theo khuyến cáo ADA 2012 [32], để đánh giá tiến triển trên lâm sàng của biến chứng thận ĐTD sử dụng bảng phân loại bệnh thận mạn tính của Hội Thận học Hoa Kỳ (The National Kidney Foundation classification), dựa vào sự suy giảm của mức lọc cầu thận (MLCT):

- Giai đoạn 1: Có bằng chứng về tổn thương thận trên mô học hoặc xét nghiệm, mức lọc cầu thận bình thường hoặc tăng (MLCT \geq 90 ml/phút).
- Giai đoạn 2: Có bằng chứng về tổn thương thận trên mô học hoặc xét nghiệm, mức lọc cầu thận giảm nhẹ (MLCT từ 60 - 89 ml/phút).
- Giai đoạn 3: Mức lọc cầu thận giảm trung bình (MLCT từ 30 – 59 ml/phút)
- Giai đoạn 4: Mức lọc cầu thận giảm nặng (MLCT từ 15 – 29 ml/phút)
- Giai đoạn 5: Suy thận giai đoạn cuối. Mức lọc cầu thận giảm còn 15 ml/phút. Cần sử dụng các biện pháp thay thế thận như: thẩm phân phúc mạc, lọc máu, ghép thận.

1.2.4. Điều trị bệnh thận ĐTĐ

1.2.4.1. Kiểm soát tốt glucose máu

Theo cơ chế bệnh sinh của bệnh thận ĐTĐ thì rõ ràng kiểm soát tốt glucose máu là yếu tố quyết định giảm tỷ lệ mắc mới cũng như làm chậm sự tiến triển của bệnh. Theo nghiên cứu UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) theo dõi giữa nhóm điều trị tích cực bằng insulin và thuốc uống nhằm đạt glucose máu lúc đói dưới 6 mmol/l và nhóm điều trị thông thường glucose máu lúc đói dưới 15 mmol/l, kết quả sau 10 năm nhóm điều trị tích cực giảm được 24% nguy cơ phát triển microalbumin niệu. Trong nghiên cứu gộp (meta-analysis) năm 2011[22], phân tích 13 nghiên cứu điều trị hạ glucose máu tích cực gồm 18315 bệnh nhân so với 16218 bệnh nhân điều trị thường thấy điều trị tích cực làm giảm tỷ lệ microalbumin niệu, chứng tỏ kiểm soát tốt glucose máu có vai trò rất quan trọng trong các bệnh vi mạch. Tốc độ tiến triển từ microalbumin niệu đến bệnh thận lâm sàng tùy thuộc vào mức độ kiểm soát glucose máu. Nhiều ý kiến đề nghị ngưỡng điều trị với mục tiêu HbA1C < 8% và ngưỡng phân đầu HbA1C < 7%.

Tuy nhiên trên bệnh thận ĐTĐ tiến triển, việc sử dụng các thuốc kiểm soát glucose máu cần chú ý tới cơ chế tác dụng và liều lượng phù hợp với mức lọc cầu thận. Khi mức lọc cầu thận (tính bằng ml/phút/1,73 m² da) < 60 - > 30 các thuốc metformin, acarbose phải giảm liều và hạn chế dùng. Khi mức lọc cầu thận < 30 nên hạn chế nhóm thuốc glimepiride, gliclazide. Bệnh nhân có mức lọc cầu thận < 10, phải lọc máu định kỳ thì hạn chế nhóm glitazone, chỉ còn dùng được insulin [21]

1.2.4.2. Điều trị tình trạng tăng huyết áp

Mức huyết áp từ 140/90 mmHg trở lên ở người có microalbumin niệu được xem là chỉ định can thiệp bắt buộc, mục tiêu là đưa huyết áp về con số lý tưởng < 130/80 mmHg. Khi protein niệu ở mức 1g/24 giờ, chức năng thận

bắt đầu suy giảm thì con số huyết áp cần quản lý nghiêm ngặt hơn, ở mức dưới 125/75 mmHg. Các thuốc có tác động lên trục renin-angiotensin sẽ làm giảm tiến triển từ microalbumin niệu thành protein niệu lâm sàng. Tác dụng của nhóm thuốc ức chế men chuyển làm giảm protein niệu rõ rệt trong thời gian đầu nhưng hiệu quả giảm đi theo thời gian. Các thuốc hạ huyết áp, nhất là nhóm thuốc có tác động lên trục renin-angiotensin, đã được chứng minh là có ích trong làm giảm tốc độ suy giảm mức lọc cầu thận. Quản lý tốt huyết áp ở người ĐTD làm giảm đồng thời cả suy thận và các biến cố tim mạch. Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng điều trị huyết áp bằng ức chế men chuyển, lợi tiểu, chẹn kênh canxi đều có hiệu quả như nhau về giảm các biến cố tim mạch. Trên thực tế cần phải phối hợp nhiều thuốc hạ huyết áp để có thể đưa con số huyết áp về mức mục tiêu kể trên. Theo nghiên cứu UKPDS, có tới 29% người bệnh trong nhóm điều trị tích cực phải cần tới 3 nhóm thuốc hoặc nhiều hơn để đạt con số huyết áp trung bình là 142/82 mmHg, còn kém hơn so với mục tiêu đã đề ra. Các nhóm thuốc hạ huyết áp dùng trong bệnh thận ĐTD được khuyến cáo như sau:

- **Thuốc ức chế men chuyển:** Đây là thuốc được lựa chọn hàng đầu trong điều trị tăng huyết áp ở bệnh nhân có bệnh thận ĐTD. Vai trò của trục renin-angiotensin trong cơ chế bệnh sinh của bệnh thận ĐTD đã được làm rõ, vì vậy dùng các thuốc nhóm ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin có hiệu quả tốt trong giảm tiến triển của bệnh cả về trị số huyết áp cũng như mức độ bài tiết albumin niệu. Có nghiên cứu cho thấy ức chế men chuyển giảm 75% tốc độ bài tiết albumin sau 1 năm điều trị. Điều trị bằng ức chế men chuyển và ức chế thụ thể angiotensin được khuyến cáo ở tất cả các người bệnh thận ĐTD lâm sàng, ngay cả khi huyết áp không tăng. Lý tưởng nhất là điều trị ngay khi mới có microalbumin niệu. Một nghiên cứu ngắn hạn đã so sánh tác dụng của thuốc ức chế men chuyển với thuốc ức chế thụ thể

angiotensin là lisinopril với candesartan nhận thấy hai thuốc này có tác dụng tương đương nhau cả về hạ huyết áp và giảm protein niệu. Tuy nhiên nếu sử dụng cùng lúc 2 loại thuốc trên, chẹn kép hệ renin-angiotensin thì tác dụng giảm albumin niệu cải thiện hơn.

- **Các thuốc hạ huyết áp khác:** Thuốc hạ áp lợi niệu như nhóm thiazid có lợi do làm giảm thể tích lọc, giảm natri máu giúp cho thuốc ức chế men chuyển phát huy tác dụng. Tuy nhiên nên dùng ở liều thấp. Thuốc hạ áp chẹn beta adrenergic ngày nay được ưa dùng do có tác dụng tốt trên hệ tim mạch là tăng thời gian tâm trương, giảm tiêu thụ oxy cơ tim nên góp phần hạn chế các biến cố tim mạch kết hợp, tuy nhiên thuốc cũng có tác dụng trên chuyển hóa glucose nên cần chỉnh liều phù hợp. Thuốc hạ áp chẹn kênh canxi điều chỉnh nhanh huyết áp và góp phần hạ albumin niệu ở mức độ khác nhau, nên cũng được dùng để phối hợp trên những bệnh nhân tăng huyết áp không điều chỉnh được bằng những loại thuốc khác [3], [10], [20].

1.2.4.3. Các biện pháp phối hợp

- Hạn chế đạm: Khuyến cáo khi có bệnh thận lâm sàng thì lượng protein đưa vào là 0,8g/kg, khi mức lọc cầu thận giảm thì cần hạn chế protein chặt chẽ hơn 0,6g/kg.

- Điều trị triệt để các nhiễm khuẩn tiết niệu, vốn hay gặp trên bệnh nhân ĐTD do rối loạn thần kinh tự chủ.

- Điều chỉnh rối loạn lipid máu: các rối loạn lipid máu vừa gây ảnh hưởng xấu trên mạch máu lớn vừa là tác nhân gây stress oxy hóa trên các vi mạch. Điều trị giảm các lipid máu có hiệu quả trong giảm albumin niệu cũng như các biến chứng tim mạch phối hợp.

- Bỏ thuốc lá: làm giảm thúc đẩy microalbumin niệu thành protein niệu cũng như giảm các biến cố tim mạch chung.

1.2.4.4. Lọc máu, ghép thận cho bệnh thận giai đoạn cuối

Lọc máu định kỳ khi mức lọc cầu thận còn 10 ml/phút. Thay ghép thận là biện pháp điều trị căn bản cho người bệnh thận giai đoạn cuối.

1.3. QUAN NIỆM CỦA YHCT VỀ ĐTĐ

1.3.1. Định danh bệnh đái tháo đường trong YHCT

Bệnh ĐTĐ (Diabetes mellitus) là bệnh danh của YHHĐ, không phải là bệnh danh của YHCT; vì vậy để đối chiếu bệnh danh tương ứng cần dựa vào các biểu hiện lâm sàng của ĐTĐ [33], [34].

- **Nhóm các triệu chứng do đề kháng insulin:** Hiện tượng đề kháng insulin gặp trong ĐTĐ tít 2, chỉ được phát hiện bằng các xét nghiệm lâm sàng. Các biểu hiện lâm sàng liên quan thường là béo phì, lối sống ít vận động, chế độ ăn nhiều chất béo, uống rượu bia, hút thuốc lá; trong đó nổi bật nhất là vai trò của béo phì. Béo phì trong YHCT thuộc chứng đàm thấp, phần nào liên quan tới chứng khí hư do công năng vận hóa của tỳ suy kém, thấp ứ trệ sinh đàm, người bệnh béo bệu, sức bền kém, lao động hay ra nhiều mồ hôi, thở ngắn, ngại nói.

- **Nhóm các triệu chứng do thiếu insulin máu:** Thiếu hụt insulin gây nên tăng glucose máu có các triệu chứng lâm sàng rất rõ ràng như: ăn nhiều, mau đói, khát nước, uống nhiều, đái nhiều, người gầy sút. Tuy nhiên các triệu chứng này chỉ rõ rệt ở ĐTĐ tít 1, còn ở ĐTĐ tít 2 chỉ gặp ở giai đoạn muộn, có biểu hiện lâm sàng, khi glucose máu lúc đói > 9 mmol/L. Các triệu chứng trên hầu như trùng khớp với chứng Tiêu khát của YHCT.

- **Nhóm triệu chứng do biến chứng mạn tính của ĐTĐ tít 2:** Các biến chứng mạch máu lớn: Đau ngực – hung tý, hồi hộp trống ngực – kinh quý, chính xung, liệt nửa người – bán thân bất toại do trúng phong có nguyên nhân chung là khí hư huyết ứ. Các biến chứng mạch máu nhỏ: mắt mờ là do can huyết hư, tê bì chân tay do phong thấp và khí trệ huyết ứ...

Qua khảo sát trên có thể thấy nếu chỉ bằng triệu chứng lâm sàng thì tương quan giữa bệnh danh ĐTD týp 2 của YHHĐ với YHCT khá phân tán, chỉ có bệnh danh Tiêu khát là có tương đồng tương đối lớn với bệnh danh ĐTD týp 2 của YHHĐ, nhưng phải thấy rằng Tiêu khát chỉ tương đương với giai đoạn có biểu hiện lâm sàng của ĐTD týp 2.

1.3.2. Quan niệm về chứng Tiêu khát trong YHCT

1.3.2.1. Lịch sử chứng Tiêu khát

Bằng khả năng quan sát tinh tế, YHCT đã biết đến chứng Tiêu khát từ rất lâu và đã có những kiến giải về nguyên nhân gây bệnh, cách chữa trị căn bệnh này. Xin điểm một số cột mốc qua những tác giả và tác phẩm tiêu biểu

- **Hoàng đế Nội kinh** (Thế kỷ 2 trước CN). *Tổ vấn*: “Bệnh đó do ăn nhiều thứ béo ngọt mà sinh ra. Phàm chất béo khiến người sinh chứng nội nhiệt, vị ngọt khiến người sinh chứng trung mãn. Đến khi khí đó tràn lên sẽ chuyển thành chứng Tiêu khát” (Thiên Kỳ bệnh luận) [35], [36], [37], [38].

- **Trương Trọng Cảnh** (Thế kỷ 2 sau CN)

Trương Trọng Cảnh là thầy thuốc nổi tiếng đời Đông Hán, người đời sau tôn ông làm bậc Thánh y. Tác phẩm của ông “Thương hàn tạp bệnh luận” có mô tả 2 chứng Tiêu khát khác nhau [39]. Chứng Tiêu khát trong “Thương hàn” là tình trạng khát nước do bệnh ngoại cảm gây ra, còn chứng Tiêu khát trong “Tạp bệnh luận” (sau này gọi là cuốn Kim Quỹ Yếu Lược) là tiếp tục phát triển chứng Tiêu khát mà Nội kinh đã chỉ ra.

Kim Quỹ Yếu Lược , Thiên 13 – Tiêu khát, tiểu tiện bất lợi, lâm bệnh: “Mạch thốn khẩu phù mà trì, phù tức là hư, trì tức là lao. Hư thì vệ khí không đủ, lao thì dinh khí kiệt. Mạch phu dương (vị khí) phù mà sắc, phù tức là khí, sắc tức là tiêu com mà đại tiện rần, khí thịnh thì tiểu đi luôn, tiêu đi luôn thì đại tiện rần, đại tiện rần và tiểu đi luôn cạnh tranh nhau nên thành chứng Tiêu

khát”, “Đàn ông bệnh Tiêu khát, uống lại nhiều, uống 1 đấu đái ra cũng 1 đấu, dùng Thận khí hoàn mà chữa” [40], [41], [42], [43].

- **Sào Nguyên Phương** (Thế kỷ 7 sau CN): Ông là thầy thuốc nổi tiếng đời nhà Tùy, Trung Quốc, viết cuốn *Chư bệnh nguyên hậu luận*, là cuốn sách bệnh học đầu tiên của YHCT, có ảnh hưởng lớn lao đến sách bệnh học sau này. Trong tác phẩm này, ông là người đầu tiên nhấn mạnh đến biến chứng nhiễm trùng của chứng Tiêu khát: “bệnh này hay phát ung thư (ung nhọt, nhiễm trùng)” [35], [36], [44].

- **Chu Đan Khê** (1281 - 1358): Ông là thầy thuốc nổi tiếng thời Kim – Nguyên Trung Quốc, là đại biểu của trường phái Tư Âm. Vì vậy Chu Đan Khê quan tâm nhiều đến chứng Tiêu khát. Sách *Đan Khê tâm pháp* của ông lý giải về chứng Tiêu khát như sau: “rượu uống vô độ, rất thích đồ nướng rán... nên tạng phủ sinh nhiệt, táo nhiệt bùng thịnh, tân dịch khô xém, khát uống nước không thể tự ngăn cấm được”.

Tiêu khát phương(*Đan Khê tâm pháp*): Hoàng liên, Thiên hoa phấn, nước ép Sinh địa, nước ép Ngó sen, sữa bò [36], [44].

- **Tuệ Tĩnh** (Thế kỷ 14) [45]: Tuệ Tĩnh là danh y Việt Nam, thời Trần, đã mô tả nguyên nhân triệu chứng của Tiêu khát, phân chia thể bệnh rất rõ ràng. Đặc biệt ông đã mô tả biến chứng nhiễm trùng của chứng Tiêu khát. Trong những vị thuốc điều trị Tiêu khát của Tuệ Tĩnh đưa ra có củ Kim cang mà hiện nay trên thực nghiệm đã chứng minh có tác dụng hạ glucose máu [46].

Nam dược thần hiệu “Tiêu khát là chứng trên thì muốn uống nước, dưới thì ngày đêm đi đái rất nhiều, vì do dâm dục quá độ, trà rượu không ngừng, hoặc ăn nhiều đồ xào nướng, hoặc thường uống thuốc bằng kim thạch làm cho khô kiệt tân dịch trong thận, khí nóng trong tâm cháy rục, tam tiêu nung nấu, ngũ tạng khô ráo, từ đó sinh ra chứng Tiêu khát. Nhưng bệnh phân ra tam tiêu khác nhau, bệnh ở thượng tiêu là phế, uống nhiều ăn ít, đại tiểu

tiện như thường, đó là tâm hỏa nung nấu phế kim mà sinh ra khát; bệnh ở trung tiêu là vị, ăn nhiều, uống nhiều mà tiểu tiện vàng đỏ, đây là vị huyết nhiệt, đồ ăn mau tiêu chóng đói, trong huyết có hỏa nung thì tân dịch khô ráo mà sinh ra khát; bệnh ở hạ tiêu là thận, tiểu tiện đục và đặc như cao, phiền khát uống nước nhiều, dần dần vành tai đen xám, tiểu tiện đi luôn. Nếu ăn được tất phát ung thư và ghẻ lở ở lưng, nếu không ăn được thì bệnh sẽ truyền vào trong mà bụng đầy trướng”.

- **Hải Thượng Lãn Ông** (1720 - 1791) [47]: Trong di sản trước tác đồ sộ của Hải Thượng, phần nói về chứng Tiêu khát không nhiều và không có sự phân biệt rõ ràng giữa chứng Tiêu khát với các tình trạng khát nước khác.

Y trung quan kiện. “Chứng Tiêu khát phần nhiều do hỏa làm tiêu hao chân âm, năm chất dịch bị khô kiệt mà sinh ra. Phép chữa đại khái thực hỏa thì tả, hư hỏa thì bổ. Nếu bệnh nặng lắm, uống một phần đái ra hai phần thì chỉ nên căn cứ vào mạch mà dùng Lục vị hay Bát vị. Thủy suy hỏa bốc dùng lục vị, hỏa hư bốc lên dùng bát vị gia sữa người, cao ban long, cao thực địa, cao ngũ vị tử... đều là thuốc đúng chứng”.

Hành giản thân nhu: Trong tác phẩm này Hải Thượng liệt kê 14 trường hợp Tiêu khát và đưa ra 24 phương thuốc để điều trị.

1.3.2.2. Phân loại chứng tiêu khát theo YHCT hiện nay (Từ 1954 – 2000)

Từ 1965 các nhà nghiên cứu YHCT thống nhất phân loại Tiêu khát thành 3 thể lâm sàng [33], [34]:

- **Thể thượng tiêu (phế):** khát, uống nhiều, miệng khô họng khô, lưỡi khô, đái nhiều lần, lượng nước đái nhiều, đầu lưỡi, rìa lưỡi hồng, rêu lưỡi mỏng vàng, mạch hồng sắc. Pháp điều trị: thanh nhuận phế nhiệt, sinh tân chỉ khát.

- **Thể trung tiêu (vị):** Ăn nhiều, chóng đói, người gầy nóng, phân bón kết, rêu lưỡi vàng khô, tiểu tiện nhiều lần, tự hãn, mạch hoạt thực. Pháp điều trị: Thanh vị tăng dịch.

- **Thể hạ tiêu (thận):** Đái nhiều lần, lượng nhiều, nước đái như cao hoặc ngọt không cặn hoặc khát uống nhiều, ngũ tâm phiền nhiệt, đầu váng, mệt mỏi, lưng đau gối yếu, mạch trầm trì sác. Pháp điều trị: Tư bổ thận âm, sinh tân thanh nhiệt.

Phân loại mới của tiêu khát:

Theo lý luận kinh điển YHCT, cơ chế bệnh sinh của tiêu khát chủ yếu do âm hư. Tuy nhiên với bệnh cảnh ĐTĐ hiện nay phần lớn được phát hiện sớm bằng các xét nghiệm, khi glucose máu chưa cao đến mức gây ra các biểu hiện lâm sàng như đói, khát nước... Vì vậy sự phát triển nghiên cứu lý luận YHCT đã có những đối chiếu với YHHĐ. Phần lớn người bệnh ĐTĐ tít 2 có thời gian dài trước đó có lối sống ít vận động, ăn nhiều chất béo, ngọt. Người thường thừa cân béo phì, thở ngắn ngại nói, ngại vận động, vận động chóng mệt, ra nhiều mồ hôi... rõ ràng có nhiều triệu chứng của khí hư. Vì vậy lý luận YHCT đã bổ sung thêm vai trò của khí hư trong cơ chế bệnh sinh của tiêu khát. Theo Trung y nội khoa học (2003) [48], phân loại mới của chứng tiêu khát có bổ sung thêm vai trò của khí hư trong cơ chế bệnh sinh tiêu khát, và phân chia ra các thể như sau:

- Phế nhiệt thương tân. Pháp điều trị: Thanh nhiệt nhuận phế, sinh tân chỉ khát
- Vị nhiệt tích thịnh. Pháp điều trị: Thanh vị tả hỏa, dưỡng âm tăng dịch
- Khí, âm suy hư. Pháp điều trị: Ích khí kiện tỳ, sinh tân chỉ khát
- Thận âm suy hư. Pháp điều trị: Tư âm cố thận
- Âm dương lưỡng hư. Pháp điều trị: Tư âm ôn dương, bổ thận cố sáp

Quan niệm về biến chứng mạn tính của ĐTĐ trong YHCT hiện nay

Biến chứng nhiễm trùng của ĐTĐ được mô tả trong y văn YHCT từ thế kỷ 7 sau Công nguyên. Các biến chứng mạn tính của ĐTĐ không thấy y văn cổ ghi nhận, có lẽ vì đời sống của bệnh nhân không đủ dài để xuất hiện các

biến chứng mạn tính. Hiện nay do công tác chăm sóc sức khỏe tốt hơn trước, đời sống của bệnh nhân ĐTD kéo dài, các biến chứng mạn tính xuất hiện nhiều, do vậy YHCT đã có nhiều nghiên cứu:

- Tạ Du (1980) nhận định bệnh lý bàn chân ĐTD do chứng Tiêu khát lâu ngày, can thận tinh huyết hao dần, dương khí cũng khuỵu hư, không thể đạt tới các ngón chân, tứ chi không ấm, cùng với ngoại tà hàn thấp xâm nhập làm mạch ngưng huyết trệ, kinh lạc không thông, khí huyết không vận hành sinh đau nhức, lâu ngày uất hóa nhiệt sinh nóng, hóa mủ. Điều trị nên hoạt huyết hóa ứ, thư cân thông lạc [49].

- Thiệu Khải Huệ (1986) cho rằng bệnh ĐTD týp 2 biến chứng mạch vành thuộc phạm trù chứng Tiêu khát và hung tý. Tiêu khát lâu ngày chính hư tà thực, âm hư táo nhiệt, tâm thận âm hư, tâm âm khuỵu hư, không thể đi lên chế ngự tâm hỏa, dẫn đến hư hỏa thiêu huyết thương tân mà thành huyết ứ. Cùng với khí hư không khí hóa, thủy thấp trở ngại hóa đàm sinh hung tý. Phép điều trị dùng tư âm bổ thận, hoạt huyết hóa ứ [50].

- Quách Trại San (1989) phân tích trong bệnh thần kinh ngoại vi do biến chứng của ĐTD týp 2 có âm hư khuỵu hao, táo nhiệt thiên thịnh, ứ huyết ngăn trở. Nguyên nhân do khí âm lưỡng hư, vận hành huyết dịch bị trở ngại, lạc mạch mất nuôi dưỡng. Làm cơ nhục toàn thân đau nhức, lưng sườn đau nhức suốt đêm không ngủ. Điều trị dùng Thỏ ty tử, Câu kỷ tử, Bồ cốt chỉ để bổ âm, Toàn yết, Đào nhân, Ngưu tất, Quế chi, Lệ chi hạch để hoạt huyết thông kinh lạc [51].

- Chúc Trạm Dư (1999), nhận định điều trị chứng ĐTD týp 2 có tay chân đau buốt tê dại, đau vùng ngực tim, hoặc bán thân bất toại cần chú ý nguyên nhân khí âm lưỡng hư. Khí là soái của huyết, khí hư lâu ngày huyết sấp trệ mà thành huyết ứ, phải dùng Hoàng kỳ, Sinh địa, Huyền sâm ích khí

dưỡng âm, cùng với Đan sâm, Xuyên khung, Ích mẫu, Xích thực, Đương quy hoạt huyết hóa ứ dưỡng huyết để trị bệnh [52].

Như vậy cơ chế gây bệnh của các biến chứng mạn tính ĐTD ngoài âm hư, còn có khí hư và huyết ứ.

1.3.3. Điều trị ĐTD bằng YHCT

1.3.3.1. Bài thuốc điều trị chứng Tiêu khát [34].

Thể thượng tiêu (phế):

- **Pháp điều trị:** thanh nhuận phế nhiệt, sinh tân chỉ khát.

- **Phương thuốc:** Tiêu khát phương hợp Nhân sâm bạch hổ thang Tiêu khát phương (Ngoại đài bí yếu):

Thiên hoa phấn	9g	Mạch môn	15 g
----------------	----	----------	------

Ô mai	5 quả	Tiểu mạch	9 g
-------	-------	-----------	-----

Bạch mao căn	9 g	Trúc nhự tươi	9g
--------------	-----	---------------	----

Sắc uống ngày 01 thang.

Nhân sâm bạch hổ thang (Trương Trọng Cảnh):

Tri mẫu	9 g	Thạch cao	30 g
---------	-----	-----------	------

Cam thảo	3 g	Ngạnh mễ	9 g
----------	-----	----------	-----

Nhân sâm	6 g		
----------	-----	--	--

Sắc uống ngày 01 thang.

Thể trung tiêu (vị):

- **Pháp điều trị:** Thanh vị tăng dịch

- **Phương thuốc:** Ngọc nữ tiền (Cảnh nhạc toàn thư):

Thạch cao	10 -15 g	Sinh địa	10 - 15 g
-----------	----------	----------	-----------

Mạch đông	8 g	Tri mẫu	6 g
-----------	-----	---------	-----

Ngưu tất	6 g	Sơn chi	8 g
----------	-----	---------	-----

Hoàng cầm	8 g		
-----------	-----	--	--

Sắc uống ngày 01 thang

Nếu táo bón gia thêm đại hoàng, chỉ thực, hậu phác.

Thế hạ tiêu (thận)

- **Pháp điều trị:** Tư bổ thận âm, sinh tân thanh nhiệt

- **Phương thuốc:** Lục vị địa hoàng gia vị (Tiểu nhi dược chứng trực quyết)

Thục địa	32 g	Sơn thù	16 g
Hoài sơn	16 g	Trạch tả	12 g
Đan bì	12 g	Phục linh	12 g

Sắc uống ngày 01 thang.

Gia vị:

- Nhiệt nhiều gia tri mẫu, hoàng bá.
- Thận phế âm hư gia mạch môn , ngũ vị tử.
- Khí, âm đều hư gia nhân sâm, hoàng kỳ.
- Dương hư gia quế, phụ.

1.3.3.2. Một số bài thuốc điều trị ĐTD đã nghiên cứu tại Việt Nam

- **Bài thuốc Bát vị tri bá:** Vũ Thị Kê, Bệnh viện YHDT Hải Dương (2004) dùng bài Bát vị tri bá điều trị 90 bệnh nhân ĐTD týp 2, sau 41 ngày tỷ lệ glucose máu ổn định chiếm 50,7%, số đỡ là 49,3%, các dấu hiệu lâm sàng như khát nước, mệt mỏi giảm rõ. [53]

- **Bài thuốc Lục vị hoàn:** Bệnh viện YHDT TP.HCM. (2005) Nghiên cứu trên 60 bệnh nhân được xác nhận mắc đái tháo đường týp 2 đã và đang sử dụng các loại thuốc hạ glucose máu bằng đường uống. Sau 21 ngày điều trị kết quả cho thấy: Hoàn Lục vị gia giảm có tác dụng hạ glucose máu tốt hơn Meformin. Nhóm thử nghiệm hạ 12,35% (P=0,011) nhóm chứng hạ 6,28% (P=0,299) tuy nhiên khi bệnh nhân có mức glucose máu > 10 – 14 mmol/l thì ngược lại nhóm nghiên cứu hạ 12,28% trong khi nhóm chứng hạ 30,35%. Kết

luận: Bài thuốc Lục vị gia giảm có thể sử dụng cho bệnh nhân đái tháo đường có mức glucose máu từ: 7,8 – 10 mmol/l [54].

- **Bài 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. Dương Đăng Hiền, Nguyễn Nhược Kim, Đặng Kim Thanh (2005) đánh giá tác dụng của bài thuốc trên với ĐTĐ tít 2 chưa có biến chứng, thấy sau 01 tháng điều trị bệnh nhân đã giảm glucose máu lúc đói 1,5 mmol/l, sau ăn 3,14 mmol/l, sau 03 tháng HbA1c giảm 0,38 với $P < 0,01$ [55].

- **Viên bao phim Galucron:** Của Bệnh viện YHCT tỉnh Hà Tây, thành phần: thiên hoa phấn, huyền sâm, ngũ vị tử, nấm linh chi, rễ cây dây gối, kim ngân hoa, trạch tả, mạch môn. Năm 2008 Tiêu Ngọc Chiến đánh giá trên lâm sàng thấy viên nang Galucron giúp hạ glucose máu từ từ, tỷ lệ kiểm soát tốt glucose máu là 85,72% và giảm tốt các dấu hiệu khát nước, ăn nhiều, đại tiện táo [56].

- **Bài thuốc Tế sinh thận khí hoàn:** Lê Thị Thanh Nhạn Học viện YDHCT Việt Nam (2012) dùng Tế sinh thận khí hoàn cho bệnh nhân ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận. Kết quả cải thiện mức lọc cầu thận từ trung bình 33,28 ml/phút trước điều trị lên 39,88 ml/phút sau điều trị [57].

1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ BÀI THUỐC BỔ DƯƠng HOÀN NGŨ THANG

1.4.1. Bài thuốc Bổ dưỡng hoàn ngũ thang

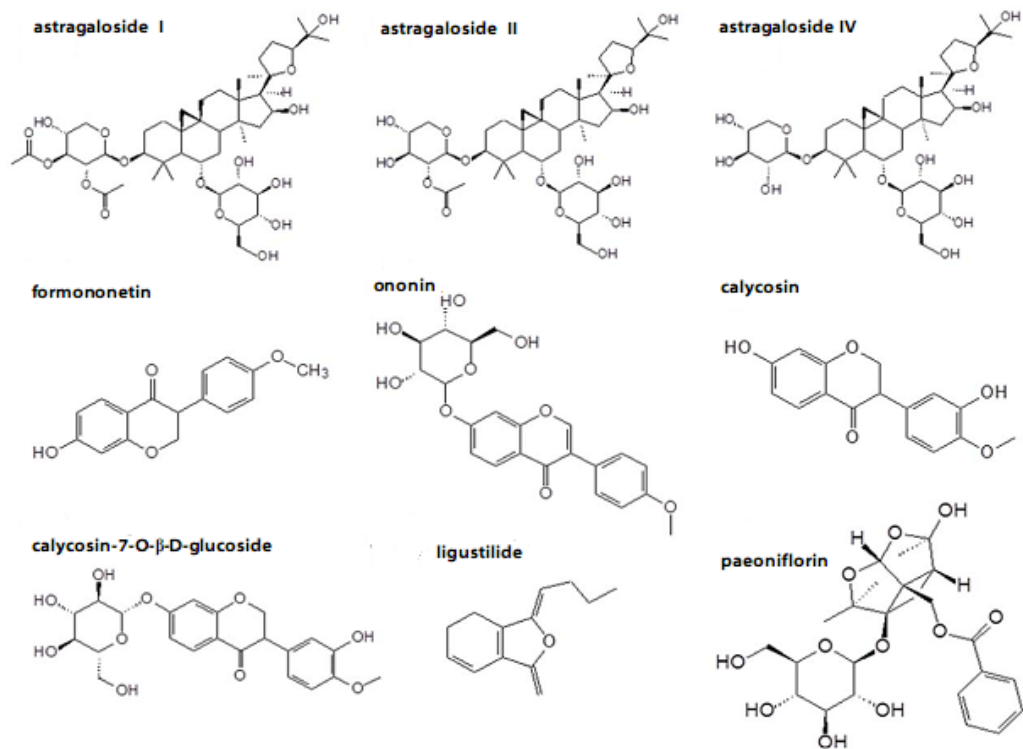
Bài thuốc Bổ dưỡng hoàn ngũ thang của danh y Vương Thanh Nhậm (1768-1831), nằm trong sách Y lâm cải thác (1830) của ông [35]. Bài thuốc gồm các vị [8], [58]:

Bảng 1.1. Tác dụng các vị thuốc bài BDHN theo YHCT

Vị thuốc	Tên khoa học	Tính vị quy kinh	Tác dụng	Liều lượng
Sinh Hoàng kỳ	<i>Radix Astragali</i>	Vị ngọt, tính ấm, vào phế tỳ	Đại bổ nguyên khí	36 - 150g
Đương quy	<i>Radix Angelica sinensis</i>	Vị ngọt hơi đắng, tính ấm, vào tâm can tỳ	Bổ huyết hoạt huyết	8 g
Xích thược	<i>Radix Paenonea rubrea</i>	Vị đắng, tính hơi hàn, vào can tỳ	Hoạt huyết khứ ứ, dưỡng âm	6 g
Xuyên khung	<i>Rhizoma Ligustici wallic</i>	Vị cay tính ấm, vào can, tâm bào	Hoạt huyết, hành khí	4 g
Đào nhân	<i>Semen Persicae</i>	Vị đắng ngọt, tính bình, vào can thận	Hoạt huyết, khứ ứ	4 g
Hồng hoa	<i>Flos Carthami</i>	Vị cay tính ấm, vào tâm, can	Hoạt huyết khứ ứ	4 g
Địa long	<i>Pheretima Asiatica</i>	Vị mặn tính hàn, vào tỳ vị can thận	Thông lạc bình can, trấn kinh lợi niệu tiêu viêm	4 g



Hình 1.4. Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang



Hình 1.5: Thành phần hóa học chính của bài thuốc BDHN [59]

Tác dụng dược lý của toàn bài thuốc: theo tài liệu Phương tễ học của Học viện Trung y Bắc kinh [7], bài thuốc có tác dụng giãn mạch, chống co thắt cơ trơn, hạ huyết áp, chống ngưng tập tiểu cầu, tăng lưu lượng động mạch vành, tăng khả năng co bóp cơ tim, hạ lipid máu, giảm đề kháng insuline, kháng viêm, tăng cường miễn dịch, phục hồi thương tổn thần kinh.

1.4.2. Các nghiên cứu về bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang

- Tạ Nhân Minh (1989) thấy có tác dụng làm tan huyết khối ở tiểu động mạch phổi thỏ; giảm rõ mô nhũn não, giảm độ nhớt máu, giảm cholesterol máu [60].

- Diệp Hường Vinh (1991): trên chuột bạch dùng thuốc này thấy tăng rõ rệt tính lưu động của hồng cầu [61].

- Mao Tâm Khoan và cộng sự (1997) đã dùng bài Bổ dương hoàn ngũ thang điều trị bệnh mạch vành tim, kết quả cải thiện rõ về triệu chứng và điện tim, trong 11 cas nhồi máu cơ tim theo dõi sau 2 năm chỉ có 1 ca tái phát nhồi máu cơ tim cấp [62].

- Hoàng Bảo Nam và cộng sự (1998) dùng bài Bổ dương hoàn ngũ thang điều trị nhũn não thấy có hiệu quả tốt [63].

- Trịnh Kính Tùng dùng Bổ dương hoàn ngũ thang điều trị 30 ca xuất huyết não, thấy thời gian trung bình tiêu máu tụ là 19,1 ngày, nhóm chứng trung bình 25, 4 ngày [64].

- Nguyễn Minh Hà (2010) thấy dịch chiết của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang có tính kháng đông và giãn mạch trên thực nghiệm trên chuột [65] [66]; và thu được kết quả tốt trên bệnh nhân tai biến mạch não [67].

Các nghiên cứu thực nghiệm của các vị thuốc trong bài BDHN

- Vị thuốc Hoàng kỳ: Năm 2008, Yuan W thấy Hoàng kỳ làm giảm sự đề kháng insulin trên chuột đái tháo đường týp 2 bằng STZ, làm giảm lượng

PTP1B trên cơ vân, nhưng không giảm trên gan [68]. Feng Zou và cộng sự (2009), qua thực nghiệm trên chuột đã nhận thấy polisaccharid chiết xuất từ Hoàng kỳ đã tăng tổng hợp glycogen ở gan và tăng sử dụng glucose ở cơ vân theo con đường kích hoạt tín hiệu AMPK (AMP activated protein kinase [69]. Năm 2009 nhóm các nhà nghiên cứu tại Hongkong, Anh và Trung Quốc thấy Hoàng kỳ làm tăng tiết Adiponectin, một hormone tăng nhạy cảm insulin-tiết ra từ các tế bào mỡ, trên cả tế bào mỡ nuôi cấy 3T3-L1 và trên tế bào mỡ chuột [70]. Lu L (2010) cũng nhận thấy astragaloside IV làm giảm đường máu ở chuột đái tháo đường do ức chế men GP (glycogen phospholylase) và G6P (glucose-6-phosphatase) ở gan [71]. Năm 2004 Xiaoxing Yin và cộng sự, trên chuột đã gây bệnh thận ĐTD bằng thực nghiệm, nhận thấy nhóm chuột điều trị bằng chất chiết xuất Hoàng kỳ sau 8 tuần có giảm lượng microalbumin niệu, giảm AGEs cả ở trong máu và ở vỏ thận; giảm độ dày màng đáy tiểu cầu thận [72]. Năm 2009 Motomura K và cộng sự nhận thấy Hoàng kỳ có tác dụng ức chế tạo AGEs, qua đây có tác dụng trong các biến chứng mạch máu của bệnh ĐTD [73].

- Các vị thuốc khác trong bài BDHN: Cathy W. C (2012) đã nhận thấy nước sắc của Xuyên khung và Đương quy có tác dụng tăng tổng hợp Nitric Oxid của nội mạc mạch máu (eNOS) qua đó có tác dụng bảo vệ nội mạc mạch máu trong các bệnh chuyển hóa [74]. Liu L thực nghiệm trên chuột cống thấy Đào nhân, Hồng hoa có tác dụng chống đông máu, tăng lưu lượng tuần hoàn [75]. Chung-Hsiang Liu (2013) thực nghiệm tác dụng của Địa long trên mô hình nhồi máu não chuột thấy làm giảm kích thước ổ nhồi máu do tác dụng kháng đông và tiêu fibrin [76].

1.4.3. Lý do chọn bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ để nghiên cứu

- Dựa trên lý thuyết của YHCT: Có thể thấy hiện nay chưa thấy có nghiên cứu nào sử dụng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang trong điều trị

bệnh ĐTD týp 2 và các biến chứng của nó. Trong chứng tiêu khát, ngoài lý thuyết kinh điển về *âm hư*, thực tế lâm sàng cho thấy có vai trò quan trọng *khí hư* và *huyết ứ* trong cơ chế bệnh sinh, nên việc dùng *thuốc bổ khí* và *hoạt huyết* trong điều trị biến chứng của Tiêu khát là phù hợp; và đây là bước tiến mới của YHCT trong nhận thức và điều trị biến chứng mạch máu của bệnh ĐTD týp 2. Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ với tính chất bổ khí và hoạt huyết vì thế có thể là lựa chọn tốt cho điều trị các biến chứng của ĐTD.

- Dựa trên các dữ liệu thực nghiệm của YHHD: Nhiều thực nghiệm đã xác nhận bài thuốc BDHN có tác dụng hạ glucose máu và điều trị các rối loạn về mạch máu. Vì vậy dùng bài thuốc này để điều trị các biến chứng mạch máu của ĐTD là lựa chọn có cơ sở khoa học.

1.5. MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2 TRÊN ĐỘNG VẬT

1.5.1. Gây ĐTD týp 2 trên động vật bằng chế độ dinh dưỡng kết hợp với hóa chất

Nguyên lý chung của phương pháp này là mô phỏng đặc điểm chính của ĐTD týp 2: đề kháng insulin tại mô đích và thiếu hụt tương đối insulin trong máu. Động vật thường được chọn là chuột cống và chuột nhắt. Chuột nuôi bằng chế độ dinh dưỡng giàu năng lượng và giàu lipid trong một khoảng 4 tuần - 8 tuần để gây các rối loạn về chuyển hóa, đưa đến tình trạng đề kháng insulin, sau đó dùng hóa chất gây phá hủy tế bào beta tuyến tụy gây nên tình trạng thiếu hụt insulin. Hóa chất thường dùng là streptozocin có đặc tính gây độc cho tế bào beta tuyến tụy [77], [78].

Hoá chất streptozocin (STZ)

Giữa thập niên 60 (thế kỷ 20) các nhà khoa học đã phát hiện ra tính độc chọn lọc của STZ đối với các tế bào beta đảo tụy. Khi được hấp thụ vào các tế bào beta, STZ được phân cắt thành glucose và một nửa còn lại là methylnitrosourea.

Vì có tính alkyl hóa nên tác động tới các đại phân tử sinh học dẫn tới phá hủy tế bào beta. Tính chọn lọc của STZ với tế bào beta do STZ là chất đồng đẳng nitrosoarea trong đó N- methyl-N-nitrosoarea được liên kết với C-2 của hexose. Nitrosoarea tan trong lipid nên được hấp thụ dễ dàng vào mô qua màng sinh chất, kết quả của việc thay thế hexose là STZ ít tan trong lipid. STZ được tích lũy chọn lọc trong tế bào beta đảo tụy qua kênh vận chuyển glucose GLUT2 ái lực thấp nằm trong màng sinh chất. Tính độc của STZ còn được biểu hiện ở con đường thứ 2 khi STZ tạo ra nitric oxide (NO) làm tổn thương ADN và ức chế chu trình Krebs [79]. Rossini và Like (1976) với liều STZ 150 mg /kg gây tăng glucose máu chuột [80]. Leiter (1982) gây tăng glucose máu chuột bằng liều STZ 50 mg lặp lại nhiều lần [81]. Các mô hình này giống ĐTĐ tít 1 do phá hủy hầu hết tế bào beta tuyến tụy

Kết hợp chế độ ăn giàu chất béo với STZ

Năm 2000, Reed MJ là người đầu tiên báo cáo đã gây được mô hình ĐTĐ tít 2 với thời gian nuôi chuột bằng thức ăn giàu chất béo 2 tuần và STZ liều thấp. Reed sử dụng thức ăn giàu chất béo, có 40% calo là chất béo để nuôi chuột trong 2 tuần để gây tình trạng đề kháng insulin ngoại biên. Sau 2 tuần, nồng độ insulin, acid béo tự do và triglycerid trong máu lô chuột ăn giàu chất béo đều cao hơn rõ rệt so với lô chuột ăn thức ăn thường ($P < 0,0001$) [82]. Elizabeth R. Gilbert nuôi chuột nhắt bằng thức ăn giàu năng lượng và giàu chất béo (5200 kcal/kg, 60 % calo là chất béo) trong 5 tuần cũng gây rối loạn chuyển hóa và đề kháng insulin rõ rệt so với lô chứng [83]. Để gây tình trạng thiếu hụt insulin tương đối, lượng tế bào beta phải bị phá hủy khoảng 70% nên cần dò liều STZ vì đáp ứng của mỗi lô chuột khác nhau. Reed đã tiêm tĩnh mạch STZ liều 50 mg/kg chuột cống Sprague-Dawley nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo 2 tuần. Mô hình ĐTĐ của Reed có tăng glucose, insulin, acid béo tự do, triglycerid máu tương tự như ĐTĐ tít 2 trên người. Từ năm

2000 đến nay, nhiều tác giả đã áp dụng mô hình của Reed để đánh giá tác dụng điều trị ĐTD của dược liệu. Phần lớn các nghiên cứu đều chọn nuôi chuột bằng chế độ ăn giàu chất béo trong 1 tháng và tiêm STZ liều duy nhất 50 mg/kg đã gây được mô hình ĐTD týp 2 trên chuột cống. Tuy nhiên mô hình này tiếp tục được nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới tiếp tục được cải tiến để gần giống với bệnh cảnh ĐTD trên người nhất [84], [85], [86].

1.5.2. Gây ĐTD týp 2 trên động vật bằng phương pháp di truyền

Mô hình ĐTD týp 2 trên động vật thu được bằng con đường di truyền có ưu việt hơn hẳn so với mô hình gây bệnh bằng hóa chất do lô chuột nghiên cứu giống nhau về mặt di truyền nên các đáp ứng với các thử nghiệm sinh học đồng đều hơn. Mặt khác các chủng chuột này đã được biết trước về kiểu loại khiếm khuyết di truyền do đó sẽ tạo điều kiện nghiên cứu sâu về cơ chế tác dụng của thuốc [87], [88]. tùy vào mục đích nghiên cứu mà người nghiên cứu sẽ chọn lựa mô hình cho phù hợp. Có một số mô hình như: chuột nhắt Lep^{ob/ob}, chuột nhắt Lepr^{db/db}, chuột cống ZDF (Zucker Diabetic Fatty), chuột nhắt KK, chuột nhắt NZO (New Zealand Obese): chuột AKITA...Tuy nhiên các giống chuột ĐTD di truyền không có sẵn trong điều kiện Việt nam hiện nay, nên trong đề tài này chúng tôi sử dụng mô hình ĐTD týp 2 trên động vật bằng chế độ dinh dưỡng giàu chất béo và hóa chất STZ [85], [86].

1.5.3. Gây biến chứng thận ĐTD trên động vật

Bệnh thận đái tháo đường trên người phát triển âm thầm qua thời gian dài và thường biểu hiện trên lâm sàng vào năm thứ 10 – 15. Việc tạo ra mô hình biến chứng thận ĐTD trên động vật là công việc rất khó khăn và đang được chú ý trong thời gian gần đây. Theo Tổ chức về mô hình động vật cho các biến chứng ĐTD (Animal Models of Diabetic Complications Consortium-AMDCC) 2007 [89], mô hình động vật có biến chứng thận của ĐTD týp 2 cần phải có:

- Mức lọc cầu thận giảm < 50% so với tuổi động vật.

- Protein niệu tăng gấp 10 lần so với nhóm chứng cùng loài, tuổi, giới.

- Có thay đổi mô bệnh học trên thận: tăng sinh chất gian mạch của tiểu cầu thận, hạch xơ hóa và thoái hóa tiểu cầu thận, thoái hóa keo động mạch bất kỳ mức độ nào, màng đáy dày > 50%, xơ hóa khoảng kẽ giữa các ống thận của

Một số giống chuột dùng để nghiên cứu biến chứng thận ĐTĐ:

- Chuột nhắt $Lepr^{db/db}$: chuột ĐTĐ do khiếm khuyết receptor của leptin, vào tuần thứ 8 bắt đầu có protein niệu nhưng chưa quan sát thấy tổn thương tiểu cầu thận trên kính hiển vi quang học. Tuần thứ 14 bắt đầu phì đại thận, phì đại chất gian mao mạch tiểu cầu thận. Tháng 16 – 22 quan sát thấy dày màng đáy tiểu cầu thận. Tuy nhiên trên mô hình này albumin niệu tăng không cao lắm.

- Cắt thận một bên trên chuột nhắt $Lepr^{db/db}$: sẽ thúc đẩy bệnh thận sớm hơn, Chuột cắt thận vào tuần thứ 6, đến tháng 6 có protein niệu tăng cao 240%, dày màng đáy, xơ hóa tiểu cầu thận, viêm và xơ hóa khoảng kẽ ống thận, thiếu sản ống thận, mức lọc cầu thận giảm 50 – 60% so với lô chứng. Mô hình này hiện được dùng rộng rãi trong nghiên cứu bệnh thận ĐTĐ

- Chuột nhắt NZO (New Zealand Obese): chuột có tăng sinh tiểu cầu thận, lắng đọng gian mao mạch, dày màng đáy và xơ hóa tiểu cầu thận, rải rác có thoái hóa động mạch. Tuy vậy hình ảnh tổn thương giống viêm thận của lupus hơn là bệnh thận ĐTĐ

- Chuột db/db $eNOS^{-/-}$: chuột ĐTĐ có khiếm khuyết gen $Nos3$, mã hóa endothelin Nitric Oxide Synthase (eNOS) phát triển sớm các dấu hiệu bệnh thận ĐTĐ giống ở người tăng sinh chất gian mạch, dày màng đáy, thoái hóa keo động mạch. Tổn thương đặc hiệu hạch thoái hóa tiểu cầu thận xuất hiện vào tuần 26, có giảm mức lọc cầu thận, tăng creatinin máu, tăng huyết áp ... Mô hình này rất có ích trong nghiên cứu vai trò của nội mạc mạch máu trong bệnh thận ĐTĐ. [90], [91], [92].

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Bài thuốc nghiên cứu BDHN [8]

Sinh Hoàng kỳ (<i>Radix Astragali</i>)	100 gam
Quy vĩ (<i>Radix Angelica sinensis</i>)	8 gam
Xích thược (<i>Radix Paenonea rubrea</i>)	6 gam
Xuyên khung (<i>Rhizoma Ligustici wallic</i>)	4 gam
Đào nhân (<i>Semen Persicae</i>)	4 gam
Hồng hoa (<i>Flos Carthami</i>)	4 gam
Địa long (<i>Pheretima Asiatica</i>)	4 gam

Các nguyên liệu trong bài thuốc được dùng dưới dạng nguyên liệu khô và đạt tiêu chuẩn trong Dược điển Việt Nam IV.

- **Dạng bào chế:** Bài thuốc được chuẩn bị và bào chế tại Khoa Dược Bệnh viện Tuệ Tĩnh dưới dạng cao lỏng toàn phần trong nước.

- **Quy trình bào chế:** Dược liệu được cân theo tỷ lệ của bài thuốc, sắc ngập nước trong vòng 1 giờ, lấy nước sắc lần 1, tiếp tục được sắc lần 2 như trên. Hòa chung 2 lần sắc để cô đặc đóng gói mỗi thang 02 túi 150 ml **dành cho bệnh nhân nghiên cứu**. Nước sắc thuốc trên cũng được tiếp tục cô thành cao lỏng đạt hàm lượng 6g dược liệu /ml **dành cho động vật thí nghiệm**.

2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu

- Thức ăn nuôi chuột được cung cấp bởi Học viện Quân y, có năng lượng 4200 Kcal/kg, thức ăn giàu chất béo tự chế biến có tham khảo công thức của Elizabeth G [83] có năng lượng 5200 Kcal/kg, 40% năng lượng do chất béo.

Bảng 2.1. Thành phần của thức ăn giàu chất béo

Thành phần	Thức ăn thường		Thức ăn giàu chất béo	
	Số lượng (g)	Năng lượng (Kcal)	Số lượng (g)	Năng lượng (Kcal)
Protein	20%	20%	20%	10%
Carbohydrate	76%	70%	56%	50%
Lipid	4%	10%	24%	40%
Năng lượng	4200 Kcal/kg		5200 Kcal/kg	

- Bơm kim tiêm, bộ canuyn bơm thuốc vào dạ dày chuột.
 - Dụng cụ cố định chuột để lấy máu chuột
 - Lồng chuột và khay sạch lấy nước tiểu chuột
 - Máy sinh hóa tự động hiệu A15 của hãng BioSystem (Tây ban Nha)
- và các loại kit dùng để định lượng chỉ số sinh hóa
- Kit và máy thử glucose máu One Touch của Johnson & Johnson (Hoa Kỳ)
 - Streptozocin lọ 500 mg và 1000 mg của hãng Sigma-Aldrich (Hoa Kỳ)
 - Dung dịch đệm Citrat 0,1 M với pH 4,2 để pha thuốc Streptozocin

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu thực nghiệm trên động vật được thực hiện tại Viện nghiên cứu YDHCT Tuệ Tĩnh từ tháng 6/2012 đến tháng 4/2013, nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân thực hiện tại Bệnh viện Tuệ Tĩnh thuộc Học viện Y Dược học cổ truyền Việt nam từ tháng 5/2013 đến 1/2014.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Động vật thực nghiệm

Chuột cống trắng chủng Ratus Norvegicus, cả hai giống khỏe mạnh, 8 tuần tuổi, trọng lượng 160-200 gam/con, do Học viện Quân y cung cấp, được nuôi tại phòng nuôi súc vật thực nghiệm Viện nghiên cứu YDHCT Tuệ Tĩnh

thuộc Học viện YDHCT Việt Nam. Chuột được nuôi trong lồng với mật độ 10 con/ chuồng, theo nhiệt độ phòng, ánh sáng 12 giờ sáng/tối, ăn và uống tự do theo nhu cầu.

2.2.2. Bệnh nhân nghiên cứu

2.2.2.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán và tiêu chuẩn loại trừ theo YHHD

Bệnh nhân nội trú tại khoa Nội tiết và khoa Thận – Tiết niệu bệnh viện Tuệ Tĩnh thuộc Học viện YDHCT VN, số lượng 60 người, được chẩn đoán xác định ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận theo tiêu chuẩn chẩn đoán sau:

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán xác định ĐTĐ:** dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ của WHO 1999 [93] và theo hướng dẫn của Bộ Y tế năm 2011 [94] trong điều kiện hiện nay để chẩn đoán xác định ĐTĐ: dựa vào một trong 3 tiêu chí sau:

- Glucose máu lúc đói ≥ 7 mmol/l (126 mg/dL) hoặc
- Glucose máu sau 2 giờ test dung nạp glucose ≥ 11 mmol/l (200 mg/dL)
- Có triệu chứng của tăng glucose máu bao gồm glucose niệu, khát nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân cộng với glucose máu xét nghiệm ngẫu nhiên ≥ 11 mmol/l (200mg/dL)
- Xét nghiệm glucose máu lúc đói và nghiệm pháp dung nạp glucose phải làm 2 lần vào hai ngày khác nhau.

- **Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ tít 2:**

- Bệnh bắt đầu sau tuổi 35
- Thường béo (BMI > 23)
- Khởi phát bệnh từ từ
- Không có tình trạng tăng ceton máu
- Nồng độ đường huyết ổn định
- Nồng độ insulin máu bình thường hoặc tăng
- Điều trị bằng thuốc uống hạ đường huyết có hiệu quả

- Tiêu chuẩn chẩn đoán albumin niệu

Bệnh nhân có albumin niệu theo một trong những tiêu chuẩn sau:

Bảng 2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán albumin niệu (Diabetes care 2003) [32]

	Bình thường	Microalbumin niệu	Bệnh thận lâm sàng
Albumin niệu	< 20 mg/l	20-300 mg/l	> 300 mg/l
Mẫu qua đêm	< 20 µg/phút	< 20-199 µg/phút	≥ 200 µg/phút
Mẫu 24 giờ	< 30mg/24 giờ	30-299 mg/24 giờ	≥ 300 mg/24 giờ
Tỷ lệ albumin /creatinin (nam)	< 2,5 mg/mmol	2,5-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
Tỷ lệ albumin /creatinin (nữ)	< 3 mg/mmol	2,5-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol

- Tiêu chuẩn chẩn đoán giai đoạn của bệnh thận mạn tính trên bệnh nhân đái tháo đường - Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) năm 2012 [32].

- Giai đoạn 1: Có bằng chứng về tổn thương thận trên mô học hoặc xét nghiệm, mức lọc cầu thận bình thường hoặc tăng (MLCT ≥ 90 ml/phút).

- Giai đoạn 2: Có bằng chứng về tổn thương thận trên mô học hoặc xét nghiệm, mức lọc cầu thận giảm nhẹ (MLCT từ 60 - 89 ml/phút).

- Giai đoạn 3: Mức lọc cầu thận giảm trung bình (MLCT từ 30 – 59 ml/phút)

- Giai đoạn 4: Mức lọc cầu thận giảm nặng (MLCT từ 15 – 29 ml/phút)

- Giai đoạn 5: Suy thận giai đoạn cuối. Mức lọc cầu thận giảm còn 15 ml/phút. Cần sử dụng các biện pháp thay thế thận như: thẩm phân phúc mạc, lọc máu, ghép thận.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu

- Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ tít 2 theo tiêu chuẩn của WHO 1999
- Đang điều trị tích cực nhằm đạt mục tiêu điều trị theo khuyến cáo của Bộ Y tế Việt Nam năm 2011 và ADA 2012 nhằm làm giảm và chậm tiến triển các biến chứng của ĐTĐ tít 2 (Bảng 2.3).

- Có biến chứng thận ĐTĐ theo tiêu chuẩn ADA 2012.

- Tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi diện tổng kết nghiên cứu

- Bệnh nhân đang có biến chứng cấp tính của ĐTĐ như nhiễm toan ceton, tăng áp lực thẩm thấu, nhiễm trùng nặng. Phụ nữ có thai, đang cho con bú.

- Bệnh nhân có bệnh lý thận – tiết niệu khác không do nguyên nhân ĐTĐ như: viêm cầu thận cấp, mạn, viêm thận kẽ, hội chứng thận hư, sỏi thận, bệnh thận trong các bệnh miễn dịch khác, u xơ tiền liệt tuyến... hoặc bệnh khác cấp hoặc mạn tính như suy gan, suy tim nặng, bệnh mạch vành cấp... do ảnh hưởng tới kết quả albumin niệu.

- Bệnh nhân bị mất máu cấp hoặc mạn, thiếu sắt, xuất huyết tiêu hóa, nhiễm sắc tố sắt, tan huyết, một số bệnh huyết sắc tố... do ảnh hưởng tới kết quả HbA1c.

- Không tuân thủ điều trị.

2.2.2.2. Tiêu chuẩn nhận bệnh nhân YHCT:

Bệnh nhân tiêu khát thể hạ tiêu (thể thận) [33], có các triệu chứng:

- Vọng: Vẻ chậm chạp, ít hoạt động, da nhợt, thể trạng trung bình hoặc gầy, lưỡi khô, đỏ.

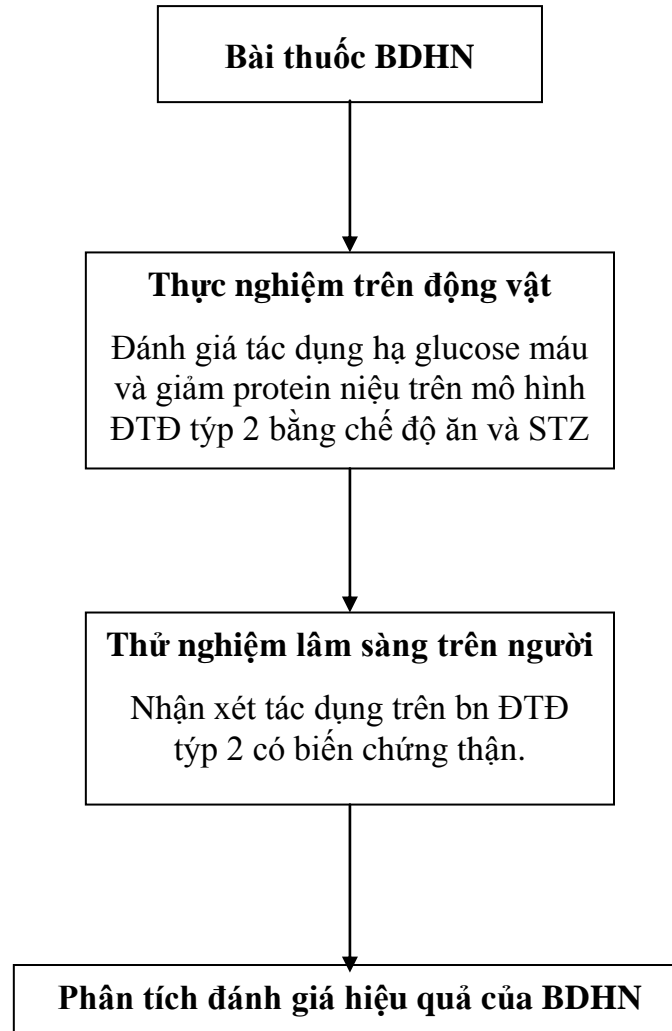
- Văn: Tiếng nói nhỏ yếu, hơi thở không hôi.

- Vấn: Mệt mỏi, đau lưng mỏi gối, tiểu nhiều, dính, tiểu về đêm, khô, khát, ngũ tâm phiền nhiệt, bệnh mắc lâu ngày, tuổi cao.

- Thiết: Mạch trầm tế sác.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Theo mục tiêu của đề tài chúng tôi tiến hành nghiên cứu như sau



Hình 2.1: Sơ đồ nghiên cứu đánh giá tác dụng của BDHN

2.3.1. Thực nghiệm đánh giá tác dụng của BDHN trên chuột cống trắng

2.3.1.1. Phương pháp gây ĐTĐ tít 2 có biến chứng thận trên chuột cống trắng

Chúng tôi lựa chọn mô hình *in vivo* gây ĐTĐ tít 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo và streptozocin liều thấp của Reed MJ [82], có tham khảo các tác giả trong nước [85], [86] và có một số cải tiến cho phù hợp với điều kiện vật chất hiện tại của cơ sở nghiên cứu. Các bước tiến hành như sau:

Nuôi chuột:

120 con chuột cống trắng 8 tuần tuổi, cân nặng 140 – 160 g, được chia thành 2 nhóm: nhóm chứng và nhóm nuôi thức ăn giàu chất béo, được nuôi tại phòng nuôi súc vật thực nghiệm Viện nghiên cứu YDHCT Tuệ Tĩnh thuộc Học viện YDHCT Việt Nam.

- Nhóm chứng: 20 con được nuôi bằng thức ăn thường có 12% calo là chất béo, ăn ngày 3 lần theo nhu cầu, được bổ xung thêm rau xanh và nước uống có vitamin. Ngày thứ 150 nhịn ăn 12 giờ, cân nặng và xét nghiệm glucose toàn bộ chuột trong nhóm chứng.

- Nhóm gây bệnh: 100 con được ăn thức ăn giàu chất béo do chúng tôi tự chế biến có 40% calo là chất béo, ăn ngày 3 lần theo nhu cầu, bổ xung rau xanh và nước uống vitamin tương tự nhóm chứng. Ngày thứ 150 nhịn ăn 12 giờ, cân nặng và xét nghiệm glucose toàn bộ chuột trong nhóm gây bệnh.

Thăm dò liều STZ trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày:

Trước khi gây bệnh cho toàn bộ chuột, chúng tôi thăm dò liều STZ gây ĐTD cho chuột đã nuôi giàu chất béo 150 ngày với 5 lô, mỗi lô 10 con, với các liều: 10, 20, 30, 40, 50 mg/kg. Sau đó theo dõi tình trạng chuột và glucose máu 24, 48, 72 giờ, chuột có glucose máu ≥ 11 mmol/l được chẩn đoán là có ĐTD. Liều STZ tối ưu là liều gây được ĐTD toàn bộ lô chuột và không làm chết chuột.

Gây đái tháo đường cho chuột:

Dùng liều STZ phù hợp vừa tìm được để tiêm cho toàn bộ số chuột đã nuôi giàu chất béo 150 ngày còn lại. Sau tiêm 24 giờ chuột mắc ĐTD có biểu hiện khát nước, uống rất nhiều và tiểu nhiều và glucose máu cao.

Sau 48 giờ thử glucose máu nếu ≥ 11 mmol/l thì tiếp tục nuôi 2 tuần cho ổn định trước khi làm các thử nghiệm.

- Chuột chứng bình thường được nuôi tiếp bằng thức ăn thường trong 90 ngày.

- Chuột ĐTD được nuôi tiếp bằng thức ăn giàu chất béo 90 ngày và được chia thành các nhóm để thử nghiệm bài thuốc BDHN.

2.3.1.2. Phương pháp nghiên cứu đánh giá tác dụng của BDHN trên chuột

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

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

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

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

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

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

- Lô chứng sinh lý: mỗi con uống 1 ml NaCl 0,9%.
- Lô BDHN 6g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 6g BDHN/kg thể trọng (tương đương liều lâm sàng tính chuột cống hệ số 7).
- Lô BDHN 12g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 12g BDHN/kg thể trọng (tương đương gấp 2 lần liều lâm sàng).

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

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

Chuột nuôi giàu chất béo chưa tiêm STZ chia thành 4 lô, mỗi lô 5 con.

Tất cả được cho uống:

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

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

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

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

- Lô chứng sinh lý: mỗi con uống 1 ml NaCl 0,9%.
- Lô chứng dương: mỗi con uống metformin với liều 150 mg/kg thể trọng pha trong 1 ml nước muối sinh lý.
- Lô BDHN 6g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 6g BDHN/kg thể trọng.
- Lô BDHN 12g/kg: mỗi con uống cao lỏng BDHN 6g/ml sao cho đạt lượng 2g BDHN/kg thể trọng.

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

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

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

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

Ngày 90 lấy nước tiểu chuột buổi sáng làm protein niệu, sau đó hủy tất cả chuột để xét nghiệm máu glucose, cholesterol, triglycerid, ure, creatinin, AST, ALT và lấy gan, thận làm giải phẫu bệnh.

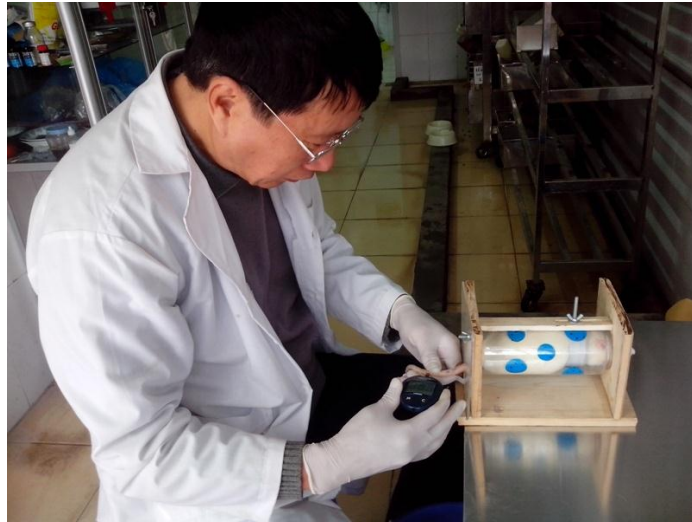
2.3.1.3. Mô tả các kỹ thuật thực hiện trong thực nghiệm:

- Pha thuốc STZ: STZ của hãng Sigma - Aldrich, dạng tinh thể, bảo quản lạnh sâu -20°C , cân lượng thuốc cần dùng bằng cân phân tích 4 số, pha với dung dịch đệm citrat 0,1M pH = 4 - 4,5. Cân trước trọng lượng từng con chuột định gây ĐTĐ, tính tổng trọng lượng chuột sau đó suy ra số lượng STZ cần dùng. Dung dịch thuốc vừa pha để trong lọ thủy tinh màu và phải tiêm hết ngay sau khi pha không quá 15 phút.

- Tiêm màng bụng chuột: người phụ giữ chuột đầu chúc xuống dưới, hai chân sau lên cao để nội tạng dốc xuống dưới. Người tiêm thuốc sát trùng kỹ vùng da bụng chuột bằng cồn 70° pha povidin, khi tiêm véo da bụng chuột lên để tránh tiêm phải nội tạng.

- Xét nghiệm glucose máu đuôi chuột: chuột được cố định vào dụng cụ giữ chuột, đuôi chuột được lau bằng nước ấm để gây giãn mạch, sau đó lau khô và sát khuẩn bằng cồn 70° pha Povidine. Dùng lưỡi dao phẫu thuật chích

đọc theo đuôi chuột 2 mm, bỏ giọt máu đầu tiên, thử glucose máu giọt thứ hai bằng máy thử glucose máu OneTouch của hãng Johnson & Johnson. Sát trùng và cầm máu đuôi chuột. Chuột được lấy máu đúng kỹ thuật có tỷ lệ nhiễm trùng thấp (< 5%) và có thể tái sử dụng nhiều lần.

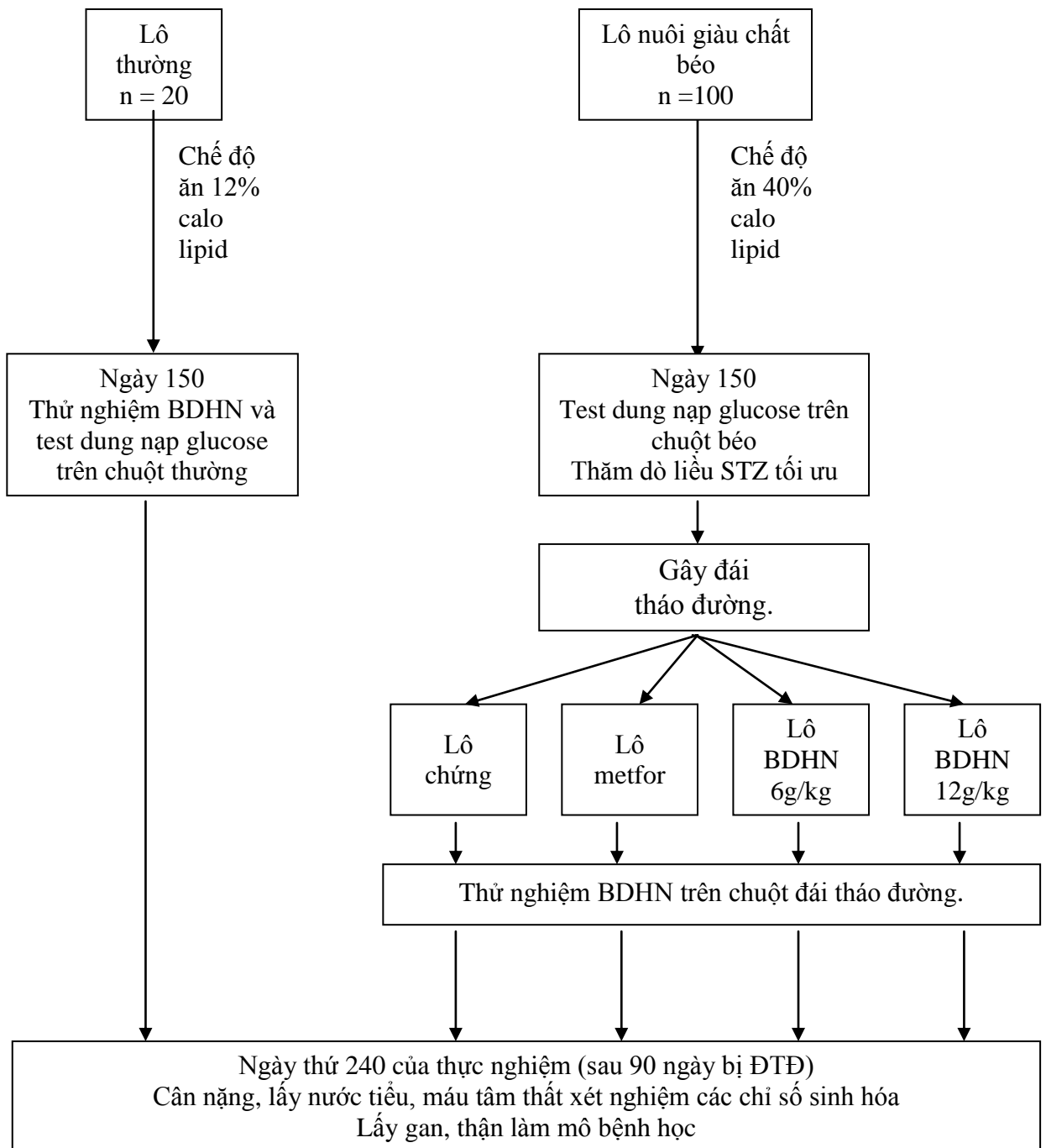


Hình 2.2. Thao tác đo glucose máu tại đuôi chuột.

- Lấy nước tiểu chuột: bắt chuột vào buổi sáng, cho vào lồng nhỏ, dưới đế khay sạch, sau khoảng 5 phút chuột sẽ tiểu tiện do phản xạ lạ chỗ. Dùng bơm tiêm 5 ml hút gom các giọt nước tiểu trên khay cho vào ống nghiệm để đi phân tích. Sau mỗi lần lấy nước tiểu của mỗi con chuột phải rửa lại lồng và khay bằng nước sạch, tráng lại bằng nước cất và lau khô để lấy nước tiểu của con tiếp theo.



Hình 2.3. Dụng cụ lấy nước tiểu chuột



Hình 2.4: Sơ đồ nghiên cứu đánh giá tác dụng BDHN trên chuột ĐTĐ

2.3.2. Thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân

Thử nghiệm lâm sàng so sánh trước sau, so sánh với nhóm đối chứng.

2.3.2.1. Nội dung nghiên cứu

- 60 bệnh nhân nội trú được lựa chọn có bắt cặp các chỉ tiêu tuổi, giới, mức độ glucose máu thành 2 nhóm, mỗi nhóm 30 bệnh nhân: Nhóm chứng được điều trị tích cực bằng thuốc y học hiện đại theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ĐTĐ tít 2 theo *Quyết định số 3280/QĐ-BYT* của Bộ Y tế ban hành ngày 9/9/2011 nhằm mục tiêu kiểm soát tốt bệnh và hạn chế các biến chứng, có kết hợp với hướng dẫn của ADA 2012 về điều trị biến chứng thận ĐTĐ (phác đồ mục 2.3.2.3).

Bảng 2.3. Mục tiêu điều trị ĐTĐ [94]

Chỉ số	Đơn vị	Tốt	Khá	Kém
Glucose máu:				
- Lúc đói	mmol/l	4,4-6,1	7,0	> 7,4
- Sau ăn		4,4-8,0	10,0	> 10,0
HbA1c	%	< 6,5	6,5-7,5	> 7,5
HA	mmHg	< 130/80	> 130/80 - < 140/90	> 140/90
BMI	kg/m ²	18,5 - 22,9		> 23
Cholesterol TP	mmol/l	< 4,5	4,5 – 6	> 6,0
HDL-c	mmol/l	> 1,1	1,1 – 0,9	< 0,9
Triglycerid	mmol/l	< 1,5	1,5 - <2,2	> 2,2
LDL-c	mmol/l	< 2,5	2,5 – 4,0	> 4,0

- Nhóm nghiên cứu: Điều trị bằng thuốc YHHĐ tương tự nhóm chứng kết hợp với thuốc sắc BDHN ngày 1 thang (2 túi 150 ml).

- Liệu trình 30 ngày. Bệnh nhân được khám lâm sàng hàng ngày và làm xét nghiệm vào D0 và D30. Tổng kết bệnh án, nhận xét đánh giá so sánh trước sau điều trị và so sánh với nhóm chứng.

- Các chỉ tiêu theo dõi:

+ Các triệu chứng lâm sàng: Triệu chứng chủ quan: mệt mỏi, cảm giác đói, cảm giác khát, cảm giác khô miệng, tiểu tiện, táo bón, mất ngủ, ra mồ hôi. Triệu chứng thực thể: Huyết áp, BMI.

+ Các xét nghiệm: công thức máu, glucose máu lúc đói, HbA1c, ure, creatinin, mức lọc cầu thận, AST, ALT, cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL- C, HDL-C, microalbumin niệu, protein niệu.

2.3.2.2. Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu lâm sàng:

+ Các triệu chứng chủ quan: hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng, làm bệnh án theo mẫu nghiên cứu (Phụ lục 4). Hàng ngày thăm khám lại, tổng kết bệnh án vào ngày D30.

+ Các triệu chứng thực thể:

• Đánh giá chỉ tiêu huyết áp động mạch: căn cứ vào trị số trung bình của 2 lần đo trong tư thế nằm, bằng máy đo huyết áp đồng hồ đã kiểm định của giám định viên đo lường quốc gia. Kết quả phân loại huyết áp dựa vào tiêu chuẩn JNC VII (2003) [95].

Bảng 2.4: Phân loại tăng huyết áp theo JNC VII ở người > 18 tuổi

Phân loại huyết áp	Huyết áp tâm thu	Huyết áp tâm trương
Bình thường	< 120 mmHg	và < 80 mm Hg
Tiền tăng huyết áp	120 -139 mmHg	hoặc 80 – 89 mmHg
Tăng huyết áp độ I	140 -159 mmHg	hoặc 90 – 99 mmHg
Tăng huyết áp độ II	≥ 160 mmHg	hoặc ≥ 100 mmHg

- Xác định chỉ số BMI theo quy định của WHO (1990): Đo chiều cao, cân nặng bệnh nhân, sử dụng cân bàn TANAKA của Nhật Bản có gắn thước đo chiều cao. Cân nặng tính bằng kg với độ chính xác tới 0,1 kg; chiều cao tính bằng m với độ chính xác tới 0,01m. BMI tính theo công thức:

$$\text{BMI} = \text{Cân nặng (kg)} / (\text{chiều cao m})^2$$

Đơn vị tính: kg/m^2

Bảng 2.5: Đánh giá kết quả BMI theo tiêu chuẩn của IDF 2005 áp dụng cho người trưởng thành khu vực châu Á [94]

Phân loại	BMI (kg/m^2)
Bình thường	18,5 - 22,9
Béo	≥ 23
+ Có nguy cơ	23- 24,9
+ Béo độ 1	25- 29,9
+ Béo độ 2	≥ 30

- Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu cận lâm sàng

+ Phương pháp xác định chỉ số của tế bào máu ngoại vi: được xác định trên máy xét nghiệm huyết học tự động 18 thông số hiệu Sysmex KX 21 của hãng Sysmex (Nhật Bản) tại khoa Huyết học Bệnh viện Tuệ Tĩnh. Các chỉ số theo dõi chính gồm: số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, số lượng tiểu cầu, huyết sắc tố. Xét nghiệm được làm vào ngày điều trị D0 và D30.

+ Phương pháp xác định chỉ số glucose máu: Định lượng glucose máu tĩnh mạch lúc đói buổi sáng vào ngày điều trị D0 và D30, bằng phương pháp enzym so màu (Hexokinase) trên máy sinh hóa tự động A 15 của hãng BioSystems (Tây Ban Nha) của khoa Sinh hóa Bệnh viện Tuệ Tĩnh. Glucose máu được định lượng trong vòng 2 giờ sau khi lấy máu để tránh hiện tượng đường phân.

+ Phương pháp xác định chỉ số HbA1c: HbA1c là sản phẩm glycat hóa hemoglobin, bình thường chiếm từ 3,5 – 6% tổng số hemoglobin máu. Nồng độ HbA1c phản ánh tình trạng glucose máu trong khoảng thời gian 100 – 120 ngày nên rất cần thiết để đánh giá sự ổn định của glucose máu. Xét nghiệm được làm vào ngày điều trị D0, bằng phương pháp sắc ký lỏng cao áp trên máy Ultra 2 hãng Biotech (Hoa Kỳ), tại khoa Sinh hóa Bệnh viện Medlatec.

+ Phương pháp xác định chỉ số microalbumin niệu: Microalbumin niệu là tình trạng lượng albumin trong nước tiểu từ 20 mg – 300 mg/l (hoặc theo các cách lấy nước tiểu khác sẽ có đơn vị tính khác, bảng 2.2), phản ánh rất sớm tổn thương của cầu thận. Xét nghiệm được thực hiện theo phương pháp miễn dịch đo độ đục trên máy Achitex 6200 của hãng Abbott (Hoa Kỳ) của khoa Sinh hóa Bệnh viện Medlatec. Microalbumin niệu được làm vào ngày điều trị D0 và D30.

+ Phương pháp xác định mức lọc cầu thận: Mức lọc cầu thận (MLCT) được xác định thông qua độ thanh thải creatinin nội sinh. Trong nghiên cứu này mức lọc cầu thận được tính bằng công thức của nghiên cứu MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation) dựa trên nồng độ creatinin máu và tuổi. Công thức của nghiên cứu MDRD cho kết quả mức lọc cầu thận chính xác hơn so với công thức Cockcroft và Gault [96], [97]. Công thức tính MLCT của nghiên cứu MDRD :

$$\text{MLCT (mL/phút/1.73 m}^2) = 175 \times (\text{Cr}/88.4)^{-1.154} \times (\text{Tuổi})^{-0.203} \times (0.742 \text{ nếu là Nữ}) \times (1.212 \text{ nếu là người Mỹ gốc Phi}).$$

+ Phương pháp xác định chỉ số sinh hóa khác: Các chỉ số sinh hoá máu và nước tiểu gồm ure, creatinin, AST, ALT, cholesterol, triglycerid, HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol, glucose niệu, protein niệu. Các xét nghiệm thực hiện vào ngày điều trị D0 và D30, trên máy sinh hoá tự động A15 của hãng Biosystems (Tây Ban Nha) của khoa Sinh hóa Bệnh viện Tuệ Tĩnh.

+ Khoa Sinh hóa Bệnh viện Medlatec do Ts. Nguyễn Nghiêm Luật phụ trách giám sát việc kiểm chuẩn. Khoa Sinh hóa Bệnh viện Tuệ Tĩnh do PGs. Ts. Lê Thị Tuyết phụ trách và giám sát việc kiểm chuẩn.

2.3.2.3. Phác đồ điều trị ĐTD tít 2 [94]:

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

* **Điều trị hạ glucose máu:** Nhanh chóng đưa glucose máu về mức tốt nhất, không áp dụng phương pháp điều trị bậc thang mà dùng thuốc phối hợp sớm. Cụ thể:

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

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

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

+ Nhóm sulphonylurea

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

- Gliclazide từ 40 – 320 mg/ngày

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

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

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

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

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

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

- Sitagliptin liều 100 mg/ngày

- Vildagliptin liều 2x50 mg/ngày.

- Saxagliptin liều 2,5 - 5 mg/ngày.

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

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

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

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

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

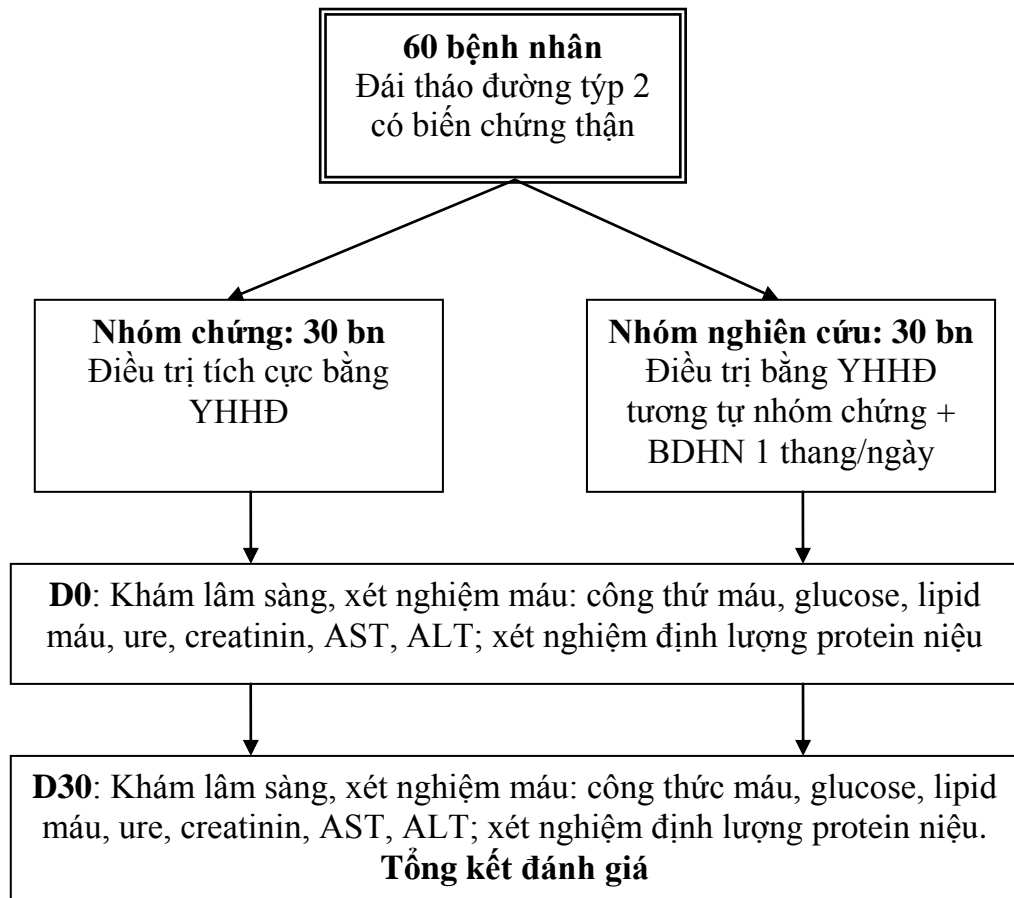
+ Nhóm ức chế beta giao cảm: atenolon 25 – 50 mg/ngày

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

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

Bảng 2.6. Khuyến cáo về lựa chọn thuốc hạ glucose máu trên tiền triển của bệnh thận ĐTD [21]

Thuốc hạ glucose máu	Mức lọc cầu thận (ml/phút)			
	> 60	< 60 - > 30	< 30	Lọc máu
Insulin	→			
Glitazone	→			
Sitagliptin		Giảm liều	Giảm liều	Giảm liều →
Saxagliptin		Giảm liều	Giảm liều →	
Vidagliptin		Giảm liều	Giảm liều →	
Glimepiride			Giảm liều →	Giảm liều →
Gliclazide			Giảm liều →	Giảm liều →
Metformin		Giảm liều →		
Acarbose		→		



Hình 2.5: Sơ đồ nghiên cứu tác dụng BDHN trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có biến chứng thận

2.4. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Quy trình nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Học viện YDHC VN và Khoa YHCT đại học Y Hà Nội. Tuân thủ các nguyên tắc của đạo đức nghiên cứu. Giải thích cho bệnh nhân đầy đủ, không cắt thuốc điều trị y học hiện đại, bảo mật thông tin, theo dõi xử trí kịp thời các biến cố, thông báo rộng rãi kết quả nghiên cứu

2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

Số liệu được xử lý theo các phương pháp thống kê y học trên phần mềm SPSS 15.0. Số liệu được tính trị số trung bình (\bar{X}) và độ lệch chuẩn

(SD). Kiểm định tỷ lệ hai biến định tính dùng kiểm định Chi – bình phương. Với biến định lượng: phân thực nghiệm trên chuột do cỡ mẫu nhỏ và số liệu phân bố không chuẩn nên dùng test Wilcoxon rank-sum (Mann – Whitney), phân thử nghiệm lâm sàng do cỡ mẫu đủ lớn nên sử dụng t - test.

Độ tin cậy:

$p > 0,05$ khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

$p < 0,05$: khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mức 95%.

$p < 0,01$: khác biệt có ý nghĩa thống kê ở mức 99%.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ THỰC NGHIỆM ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BDHN TRÊN MÔ HÌNH ĐTD TYP 2

3.1.1. Tình trạng chuột sau 150 ngày nuôi giàu chất béo

Bảng 3.1. Thay đổi trọng lượng chuột (g) sau 150 ngày nuôi bằng thức ăn thường và thức ăn giàu chất béo

Lô chuột		Ngày 0 ($\bar{X} \pm SD$)	Ngày 150 ($\bar{X} \pm SD$) (% tăng)	P ₁₋₂
Đực	Thường (1)	205 ± 24	313 ± 40 (52,68%)	< 0,01
	Giàu béo (2)	205 ± 24	426 ± 15 (107,80%)	
Cái	Thường (1)	180 ± 35	235 ± 15 (30,55%)	> 0,05
	Giàu béo (2)	180 ± 35	261 ± 05 (45,00%)	

Nhận xét:

- Sau 150 ngày, chuột đực nuôi bằng thức ăn giàu chất béo tăng cân nhiều hơn so với chuột đực ăn thức ăn thường, $p < 0,01$. Chuột cái nuôi bằng thức ăn giàu chất béo tăng cân không rõ rệt so với chuột cái ăn thức ăn thường.

Bảng 3.2. Thay đổi glucose máu chuột sau 150 ngày nuôi bằng thức ăn thường và thức ăn giàu chất béo

Lô chuột		Ngày 0 ($\bar{X} \pm SD$)	Ngày 150 ($\bar{X} \pm SD$) (% tăng)	P ₁₋₂
Đực	Thường (1)	5,14 ± 0,20	5,63 ± 0,26 (9,5%)	< 0,05
	Giàu béo (2)	5,14 ± 0,20	6,62 ± 0,35 (22,4%)	
Cái	Thường (1)	4,90 ± 0,36	5,14 ± 0,15 (4,9%)	> 0,05
	Giàu béo (2)	4,90 ± 0,36	5,42 ± 0,20 (10,6%)	

Nhận xét:

- Sau 150 ngày nuôi, chuột đực ăn thức ăn giàu chất béo có glucose máu cao hơn so với chuột đực ăn thường ($p < 0,05$), nhưng chưa đến ngưỡng ĐTD. Glucose máu của chuột cái giữa hai lô không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.1.2. Kết quả của nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi thường và chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày.

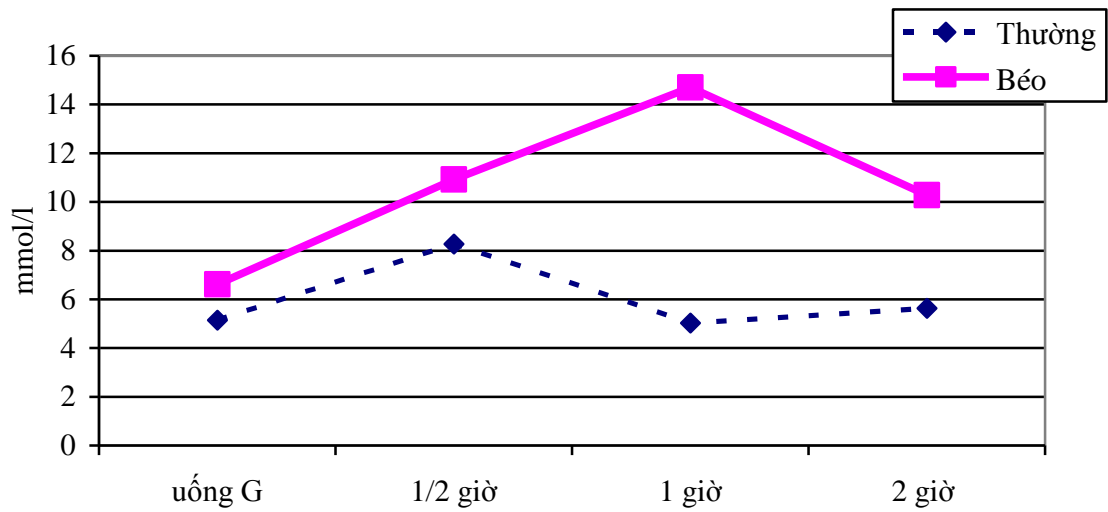
Bảng 3.3: Kết quả của nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi thường và nuôi giàu chất béo 150 ngày

Chuột n = 5	0 giờ ($\bar{X} \pm SD$)	½ giờ ($\bar{X} \pm SD$)	1 giờ ($\bar{X} \pm SD$)	2 giờ ($\bar{X} \pm SD$)	P
Đực thường	5,14 ± 0,18	8,27 ± 0,60	5,03 ± 0,93	5,63 ± 0,77	>0,05
Đực béo	6,62 ± 0,86	10,92 ± 4,02	14,70 ± 4,23	10,28 ± 3,18	<0,05
Cái thường	5,42 ± 0,26	6,44 ± 0,30	5,68 ± 0,18	4,86 ± 0,20	>0,05
Cái béo	6,44 ± 0,30	9,85 ± 1,89*	9,90 ± 2,16*	6,9 ± 0,70	*<0,05

Nhận xét:

- Glucose máu của chuột nuôi bằng thức ăn thường tăng nhẹ sau uống glucose và trở về bình thường sau 2 giờ.

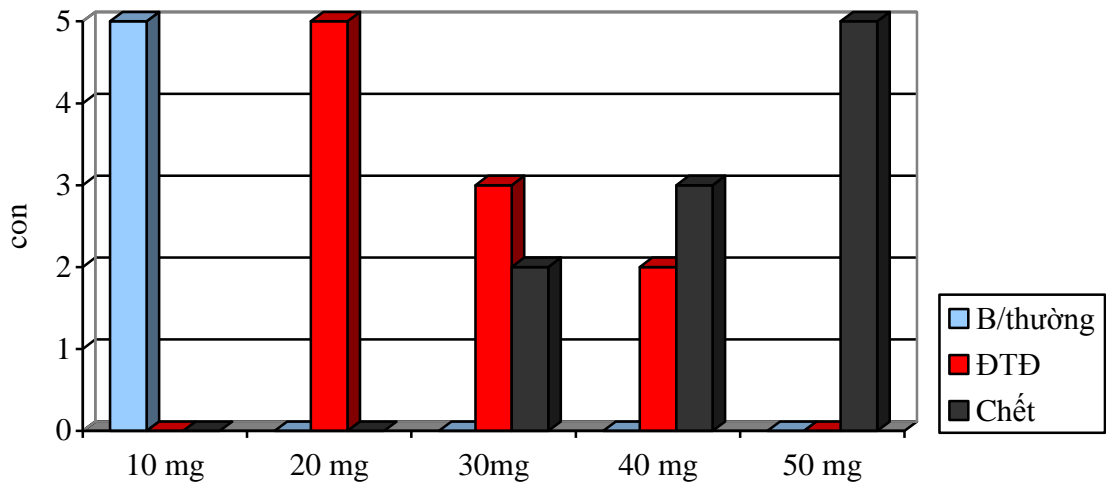
- Glucose máu của chuột nuôi bằng thức ăn giàu chất béo tăng cao sau uống glucose và chưa về bình thường sau 2 giờ, thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Glucose máu của chuột đực nuôi bằng thức ăn giàu chất béo tăng cao hơn chuột cái nuôi bằng thức ăn giàu chất béo.



Biểu đồ 3.1: Test dung nạp glucose trên chuột đực

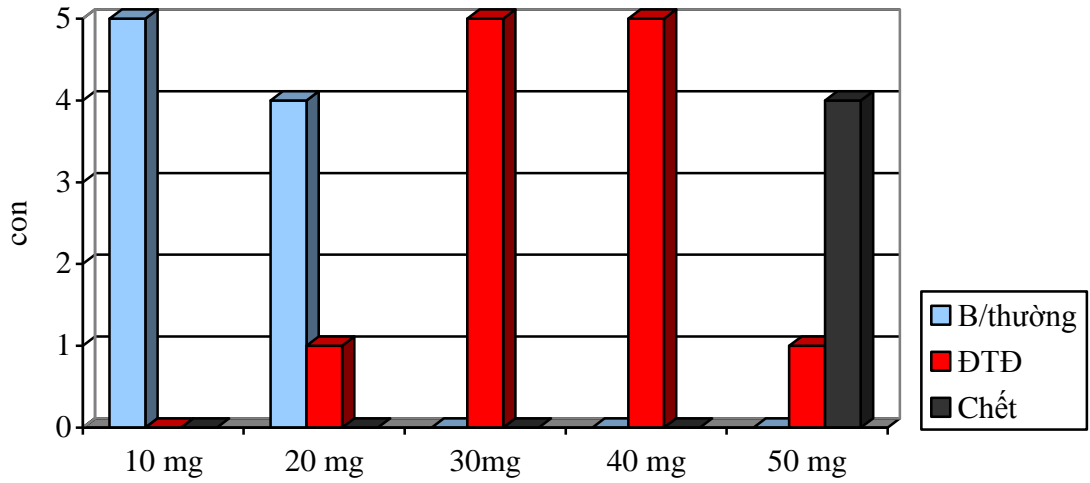
Nhận xét: Đường biểu diễn glucose máu của lô chuột đực nuôi thức ăn thường tăng nhẹ sau uống glucose 1/2 giờ, sau đó trở về mức bình thường. Đường biểu diễn glucose máu của lô chuột đực nuôi thức ăn giàu chất béo tăng cao, kéo dài rõ rệt so với lô chứng.

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



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

Nhận xét: Liều STZ 20 mg/kg gây được ĐTĐ toàn bộ số chuột trong lô và không làm chết chuột. Như vậy liều STZ phù hợp để gây ĐTĐ trên lô chuột đực nuôi bằng thức ăn giàu chất béo 150 ngày là 20 mg/kg cân nặng.



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

Nhận xét: Liều STZ 30 và 40mg/kg gây được ĐTĐ toàn bộ số chuột trong lô và không làm chết chuột. Như vậy liều STZ phù hợp để gây ĐTĐ trên lô chuột cái nuôi bằng thức ăn giàu chất béo 150 ngày là từ 30mg đến 40mg/kg cân nặng.



Hình 3.1. Chuột sau tiêm STZ rất khát nước, uống nước liên tục và tiểu nhiều

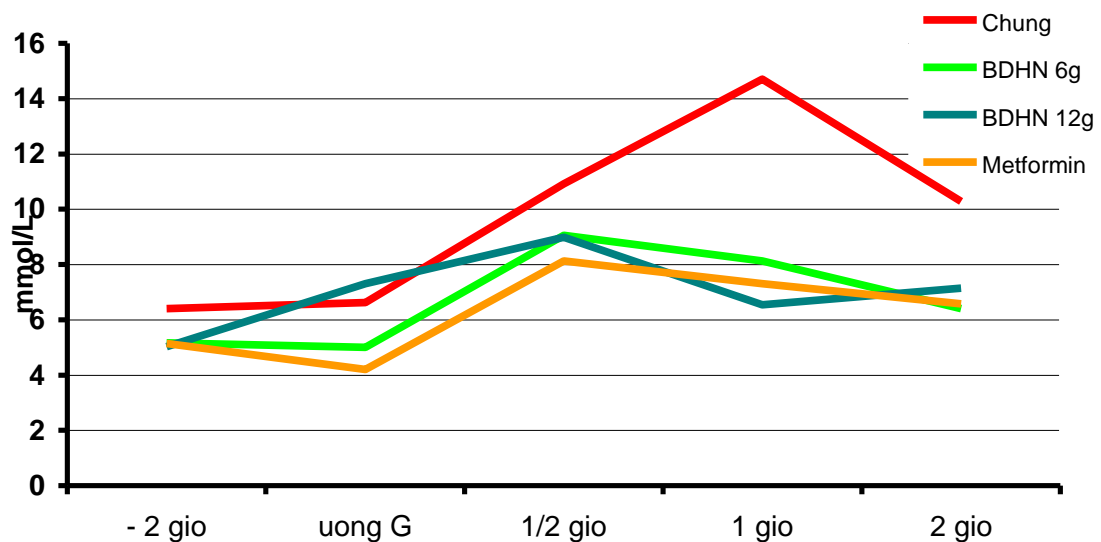
3.1.4. Tác dụng của BDHN trên glucose máu chuột bình thường

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

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

Nhận xét: Trên chuột nuôi bằng thức ăn thường, BDHN liều 6g/kg và 12g/kg không làm thay đổi glucose máu.

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



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

Nhận xét:

- Chuột béo lô chứng dương uống metformin 150 mg/kg cải thiện tình trạng rối loạn dung nạp glucose rõ so với lô chứng ($p < 0,05$).

- Chuột béo uống BDHN liều 6g và 12g/kg có cải thiện tình trạng rối loạn dung nạp glucose so với lô chứng ($p < 0,05$) và mức độ cải thiện tương đương với nhóm uống metformin.

3.1.6. Tác dụng hạ glucose máu của BDHN trên chuột ĐTĐ

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

Lô chuột n = 5		0 giờ ($\bar{X} \pm SD$) (1)	2 giờ ($\bar{X} \pm SD$) (2)	4 giờ ($\bar{X} \pm SD$) (3)	6 giờ ($\bar{X} \pm SD$) (4)	p
Chứng sinh lý (a)	(mmol/L)	22,87 ± 5,12	20,92 ± 5,07	21,22 ± 6,66	19,56 ± 3,15	P _{1-2,3,4} > 0,05
	(%)	0%	- 8,5%	- 7,2%	-14,5%	
BDHN 6g/kg (b)	(mmol/L)	17,4 ± 2,15	14,81 ± 3,85	14,01 ± 2,30	10,5 ± 4,02	P _{1-3,4} < 0,05
	(%)	0%	- 14,9 %	- 19,5 %	- 40,0%	
BDHN 12g/kg (c)	(mmol/L)	18,37 ± 6,20	15,27 ± 2,24	13,47 ± 6,21*	8,46 ± 3,68**	P ₁₋₃ < 0,05 P ₁₋₄ < 0,01
	(%)	0%	- 16,9%	- 26,7%	- 54,0%	
Metformin 150 mg/kg (d)	(mmol/L)	21,06 ± 3,18	9,86 ± 8,80	9,88 ± 8,98	10,12 ± 9,05	P _{1-2,3,4} < 0,05
	(%)	0%	- 53,2%	- 53,1%	- 52,0%	
p		P _{a-b,c,d} > 0,05	P _{a-d} < 0,05	P _{a-b,c,d} < 0,05	P _{a-b,c,d} < 0,05	

Nhận xét:

- Metformin hạ glucose máu rõ rệt trên lô chuột ĐTĐ so với trước khi uống và so với lô chứng sinh lý ($p < 0,05$), với mức hạ là 53,2% sau 2 giờ và ổn định tới sau 6 giờ mức giảm 52,0%.

- BDHN liều 6g/kg và 12g/kg bắt đầu có tác dụng hạ glucose máu trên chuột ĐTĐ sau 4 giờ ($p < 0,05$). Liều BDHN 12g/kg sau 6 giờ hạ glucose máu 53,9% ($p < 0,01$).

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

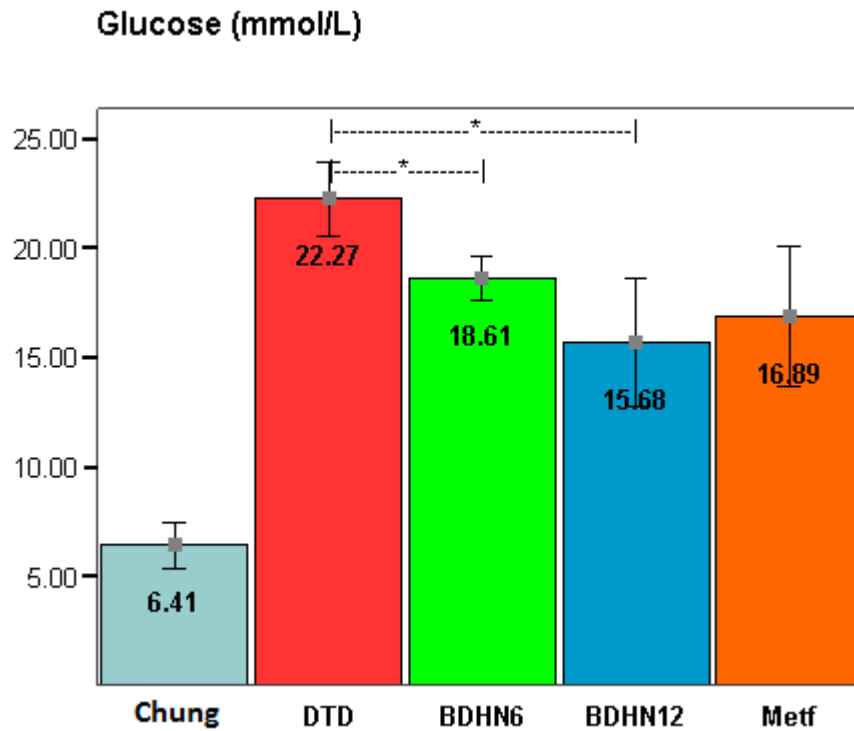
Bảng 3.6: Tác dụng trên cân nặng của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTD

Lô chuột n = 8	Cân nặng (g) ($\bar{X} \pm SD$)
Chứng sinh lý (a)	316 ± 57
ĐTD (b)	184 ± 42 *
BDHN 6g/kg (c)	275 ± 99
BDHN 12g/kg (c)	279 ± 71**
Metformin 150mg/kg (c)	303 ± 99**
P _{a-b}	*: < 0,05
P _{b-c}	** : < 0,05

Nhận xét:

- Sau 90 ngày lô chuột ĐTD sụt giảm cân nặng so với lô chuột chứng sinh lý, ($p < 0,05$). Các lô chuột ĐTD có điều trị cân nặng giảm chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý.

- Lô chuột ĐTD có điều trị cân nặng tăng so với lô ĐTD không điều trị, trong đó lô uống BDHN 12g/kg và lô metformin 150 mg/kg tăng cân nặng có ý nghĩa thống kê, ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3.5: Tác dụng của BDHN trên glucose máu sau 90 ngày điều trị.

(: $p < 0,05$)*

Nhận xét:

- Sau 90 ngày, tất cả các lô chuột ĐTD đều có glucose máu cao so với lô chứng sinh lý ($p < 0,05$), trong đó lô chuột ĐTD không điều trị glucose máu cao rõ rệt, đến 22,27 mmol/L.

- Lô chuột ĐTD điều trị bằng BDHN glucose máu giảm có ý nghĩa thống kê so với lô ĐTD, ($p < 0,05$). Lô điều trị bằng metformin 150 mg/kg có giảm glucose máu so với lô ĐTD không điều trị, nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.7: Tác dụng hạ lipid máu của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ

Lô chuột n = 8	Cho (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Tri (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	LDL-C (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	HDL-C (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Chứng sinh lý (a)	0,57 ± 0,25	0,38 ± 0,17	0,25 ± 0,14	0,20 ± 0,14
ĐTĐ (b)	1,69 ± 0,53*	1,80 ± 0,89*	0,55 ± 0,11 *	0,32 ± 0,07
BDHN 6g/kg (c)	1,00 ± 0,17**	1,09 ± 0,32	0,31 ± 0,04**	0,23 ± 0,09
BDHN 12g/kg (d)	1,11 ± 0,16**	0,65 ± 0,48**	0,41 ± 0,15	0,40 ± 0,18
Metformin 150mg/kg (e)	1,23 ± 0,12	0,63 ± 0,27**	0,50 ± 0,18	0,43 ± 0,16
p_{a-b}	*: <0,05	*: <0,05	*: < 0,05	> 0,05
$p_{b-c,d,e}$	** : < 0,05	** : <0,05	** : < 0,01	> 0,05

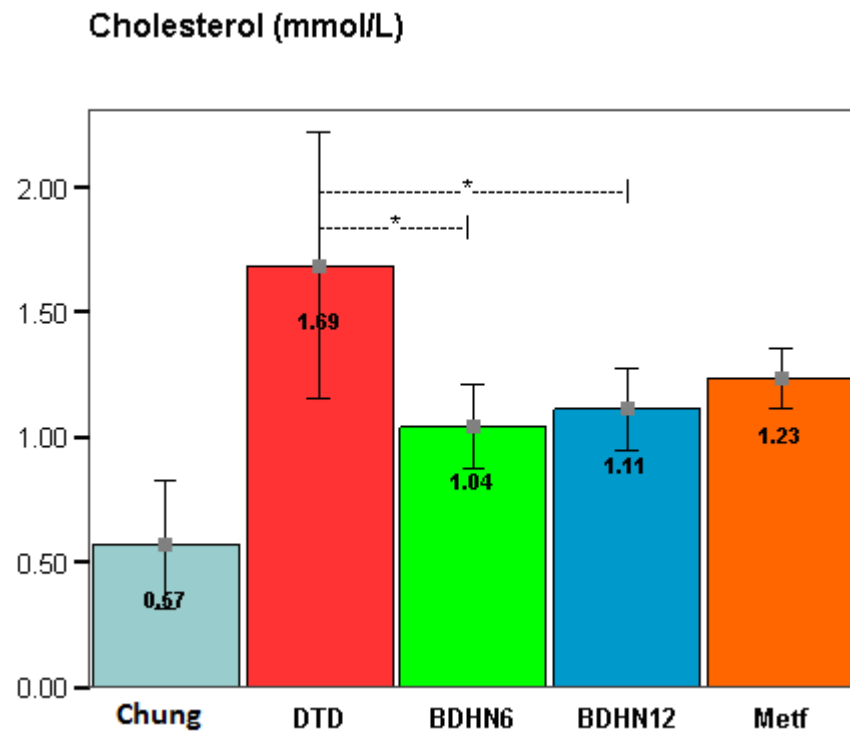
Nhận xét:

- Lô ĐTĐ có cholesterol và triglycerid tăng cao so với lô chứng sinh lý ($p < 0,01$).

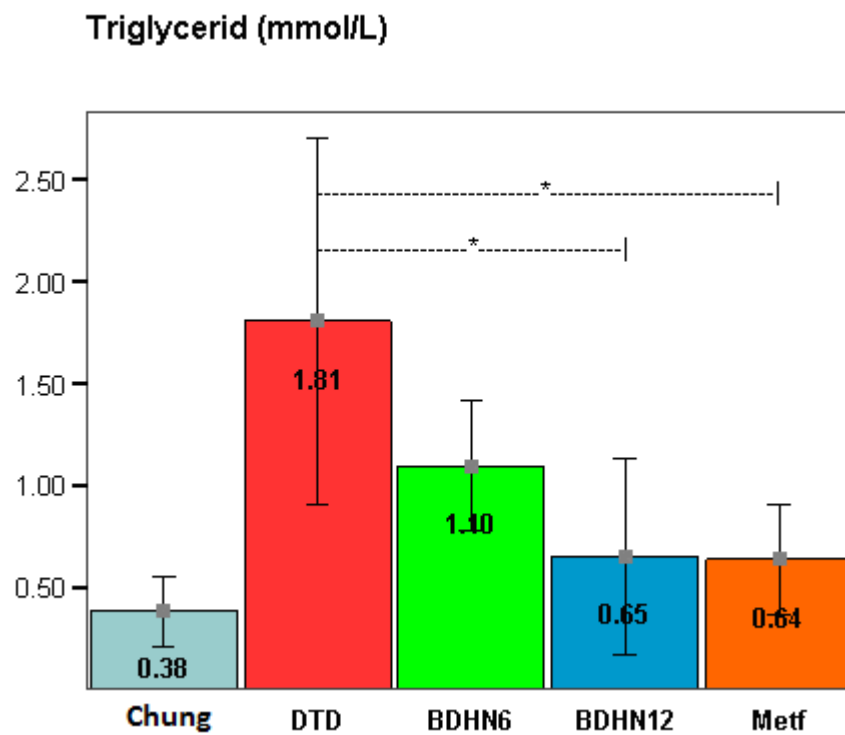
- Các lô điều trị bằng BDHN giảm cholesterol máu có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ĐTĐ ($p < 0,05$). Lô BDHN 12g/kg giảm triglycerid so với lô chứng ĐTĐ, ($p < 0,05$). Lô điều trị metformin triglycerid máu giảm so với chứng ĐTĐ, ($p < 0,05$).

- LDL-C giảm ở lô điều trị BDHN 6g so với nhóm ĐTĐ, $p < 0,01$. các lô điều trị khác có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê. HDL-C của các lô điều trị chưa thay đổi so với lô chứng sinh lý và chứng ĐTĐ

Các biểu đồ sau mô tả chi tiết tác dụng của BDHN trên lipid máu



Biểu đồ 3.6: Tác dụng của BDHN trên cholesterol máu (*: $p < 0,05$)



Biểu đồ 3.7: Tác dụng của BDHN trên triglycerid máu (*: $p < 0,05$)

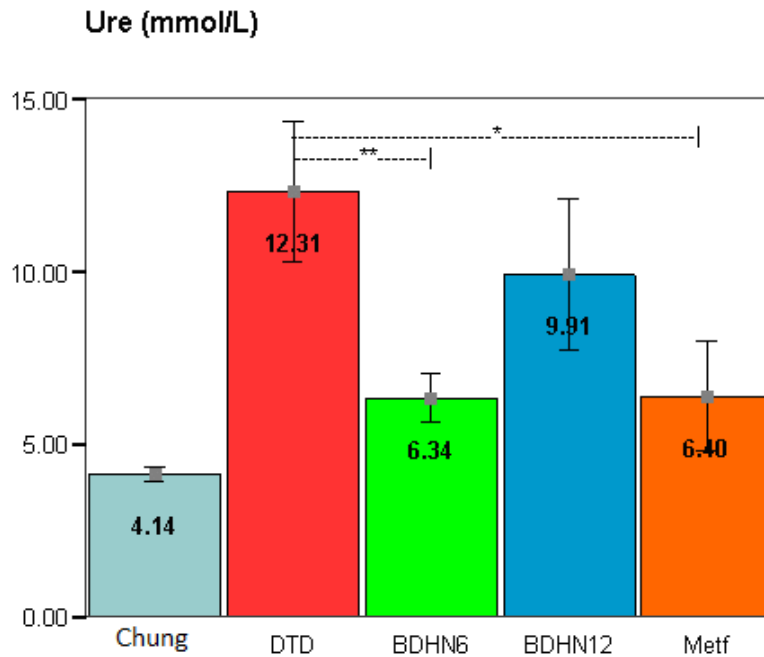
Bảng 3.8: Tác dụng của BDHN trên AST, ALT máu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTD

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

Nhận xét: Lô điều trị BDHN liều 12g/kg có tăng men AST so với lô ĐTD có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

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

Lô chuột n = 8	Ure (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$) ($\bar{X} \pm SD$)
Chúng sinh lý (a)	4,14 ± 0,42	80,96 ± 13,38
ĐTD (b)	12,3 ± 4,05 *	115,58 ± 58,56
BDHN 6g/kg (c)	6,33 ± 1,39 **	93,6 ± 4,05
BDHN 12g/kg (d)	9,91 ± 4,41	92,4 ± 3,84
Metformin 150mg/kg (e)	6,39 ± 3,17**	92,0 ± 8,47
p _{a-b}	*: < 0,05	> 0,05
p _{b-c,d,e}	***: < 0,05	> 0,05



Biểu đồ 3.8: Tác dụng của BDHN trên ure máu sau 90 ngày sử dụng

(*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$)

Nhận xét:

- Lô BDHN 6g/kg và metformin $p < 0,05$ hạ ure máu so với lô ĐTD có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$ và $< 0,05$).

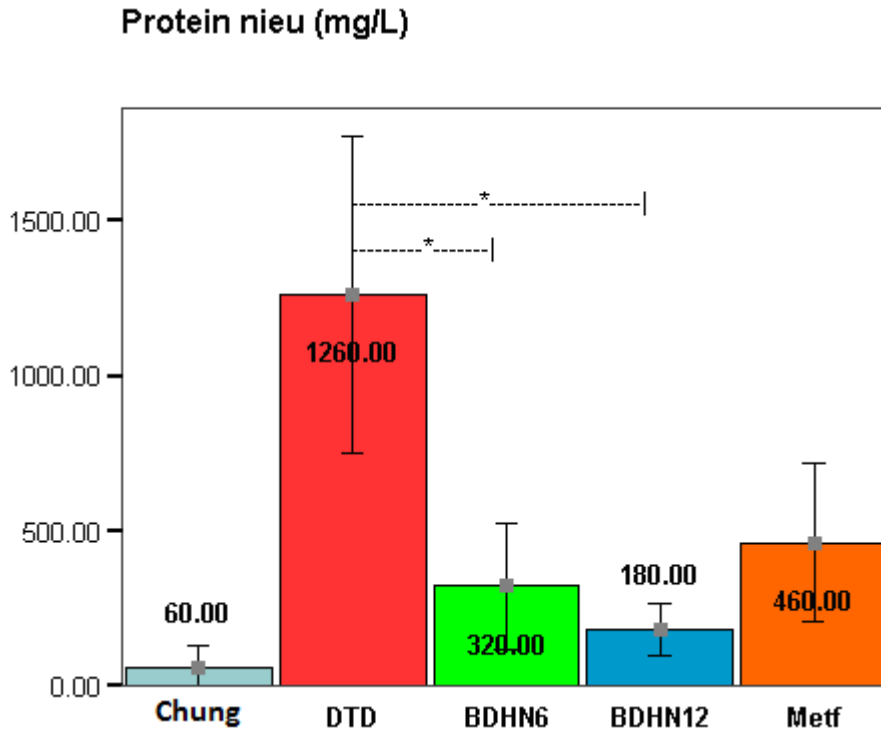
- Creatinin không thay đổi giữa chúng sinh lý và các lô ĐTD.

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

Lô chuột n = 8	Glucose niệu (mmol/L) ($\bar{X} \pm SD$)	Protein niệu (mg/L) ($\bar{X} \pm SD$)
Chứng sinh lý (a)	0	60 ± 13
ĐTD (b)	40,8 ± 13,1	1260 ± 111*
BDHN 6g/kg (c)	38,8 ± 14,7	320 ± 40**
BDHN 12g/kg (d)	22,2 ± 18	180 ± 16**
Metformin 150mg/kg (e)	38,6 ± 24,5	460 ± 66
p_{a-b}	-	*: < 0,05
$p_{b-c,d,e}$	> 0,05	** : < 0,05

Nhận xét:

Các lô chuột ĐTĐ đều có glucose niệu cao hơn nhóm chứng. Các lô điều trị glucose niệu có giảm so với lô ĐTĐ nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.9: Tác dụng của BDHN trên protein niệu (*: $p < 0,05$)

Nhận xét:

- Trong thời gian nuôi tiếp 90 ngày, lô ĐTĐ có biểu hiện tổn thương tăng ure, creatinin máu. protein niệu

- Các lô chuột được điều trị thì đều làm giảm được lượng protein niệu có ý nghĩa so với lô chứng ($p < 0,05$). Lô BDHN 6g/kg protein niệu giảm 4 lần so với lô ĐTĐ (1260 mg/L so với 320 mg/L), lô BDHN 12g protein niệu giảm 7 lần (1260 mg/L so với 180 mg/L) với $p < 0,05$

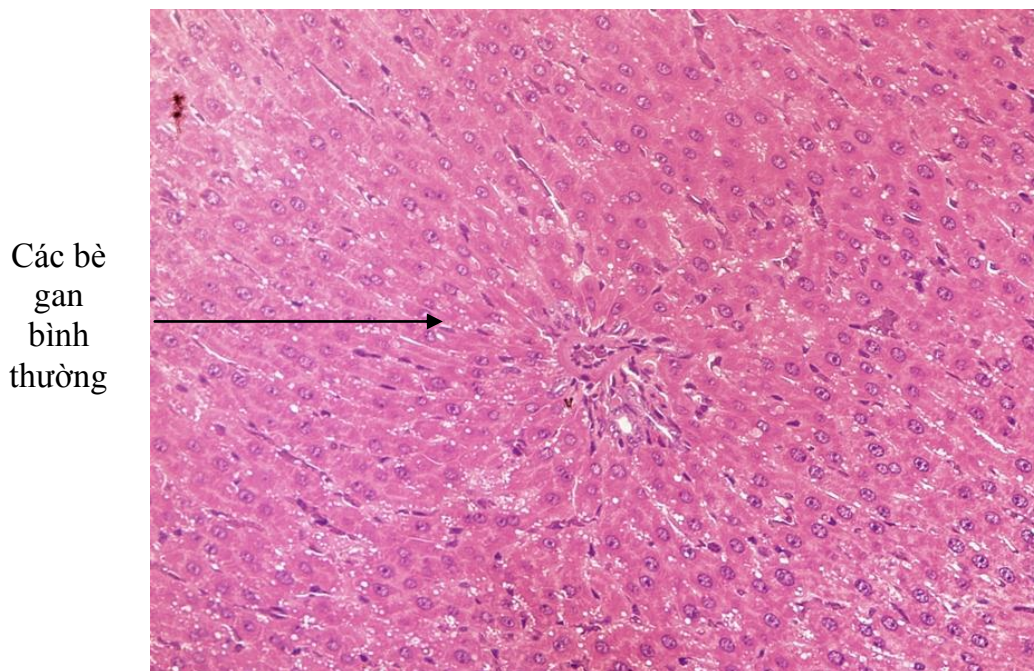
- Lô Metformin hạ protein niệu nhưng chưa có ý nghĩa thống kê so với lô ĐTĐ

3.1.8. Kết quả giải phẫu bệnh gan thận chuột sau 90 ngày điều trị

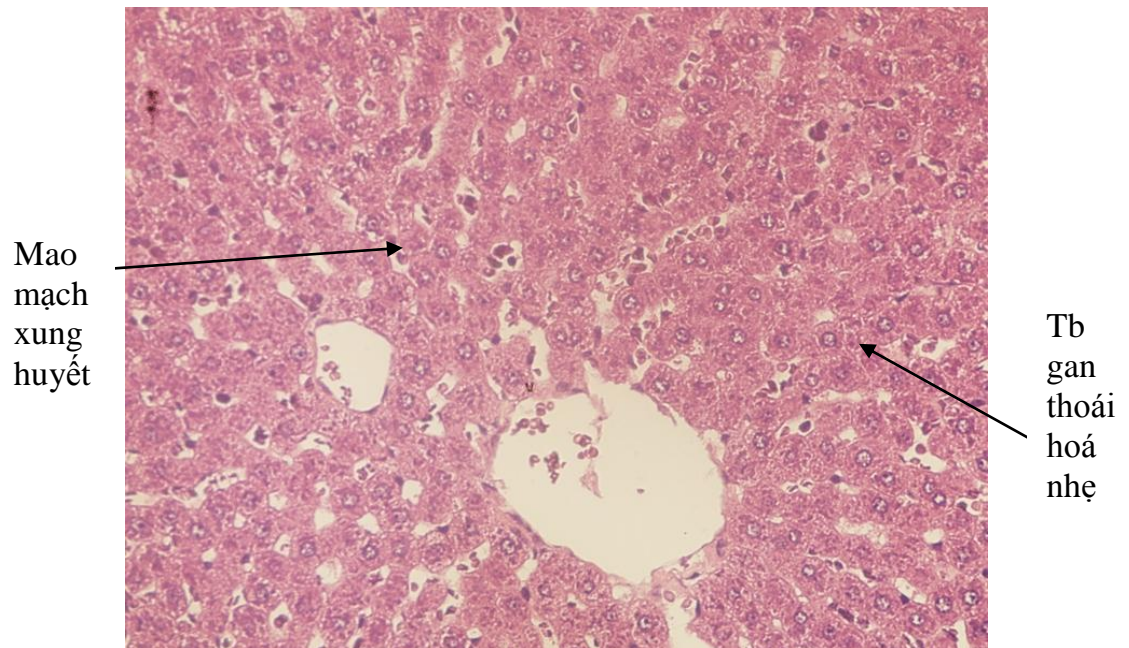
3.1.8.1. Mô tả đại thể

Lô chuột thường nội tạng bình thường, có ít mỡ mạc treo. Lô ĐTĐ nội tạng không có biến đổi, không có mỡ mạc treo và màng ngoài tim. Các lô BDHN có mỡ mạc treo và các màng lượng ít, mặt cắt gan có từ 1- 2 khối mỡ đường kính 2 – 4 mm, lô uống BDHN 12g/kg có ít mỡ hơn lô 6g/kg. Lô metformin mỡ mạc treo dày và màng nhiều, gan biến dạng, mặt cắt gan có nhiều khối mỡ đường kính 5-7mm trong gan. Thận chuột các lô bệnh phì đại và xung huyết nhẹ.

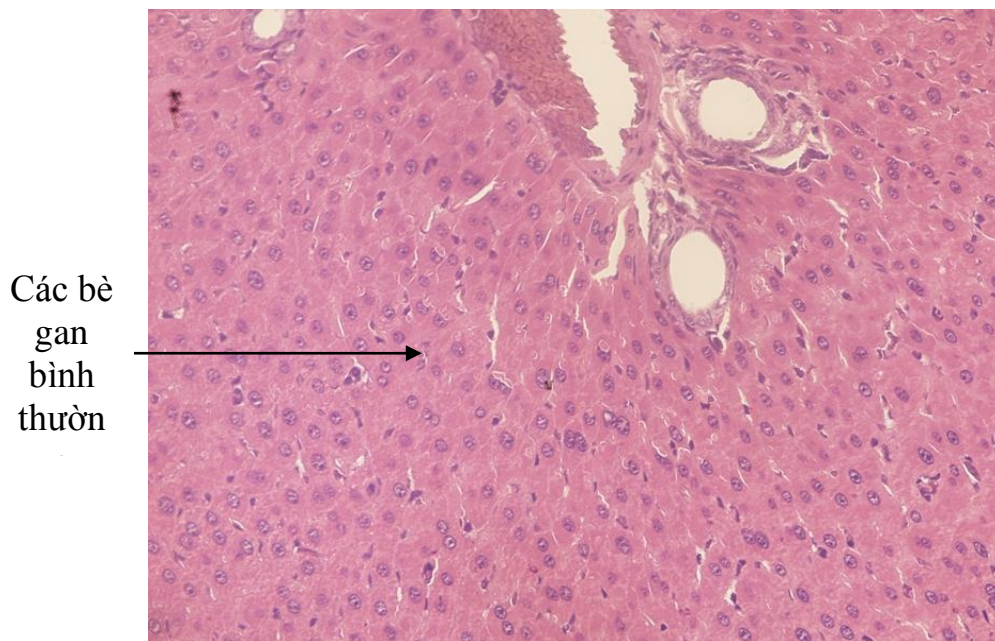
3.1.8.2. Hình ảnh vi thể gan chuột



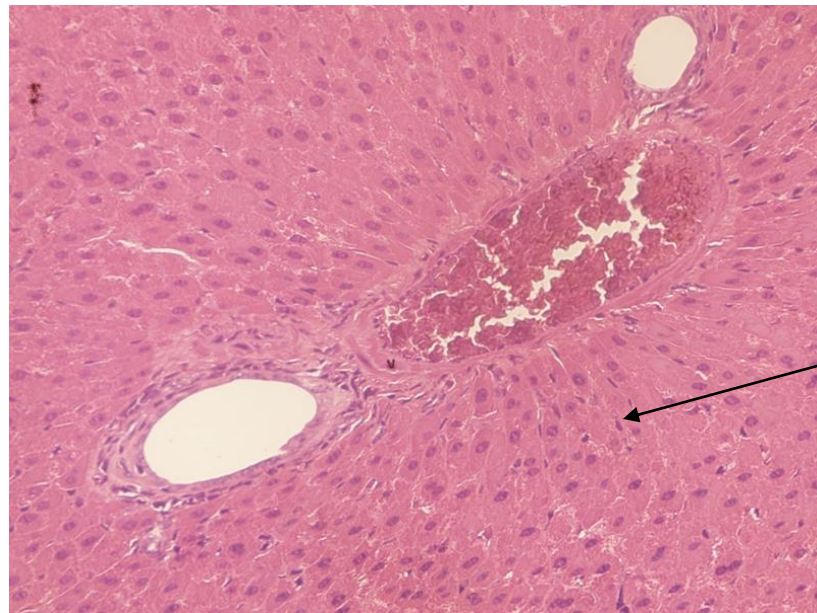
Hình 3.2: Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm chứng sinh lý (HE x 400): cấu trúc bè gan không thay đổi, các tế bào gan bình thường.



Hình 3.3: Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm ĐTD (HE x 400): Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm ĐTD cấu trúc bè gan thay đổi, mao mạch xung huyết, các tế bào gan thoái hóa, rải rác dạng hốc (thoái hóa mỡ)

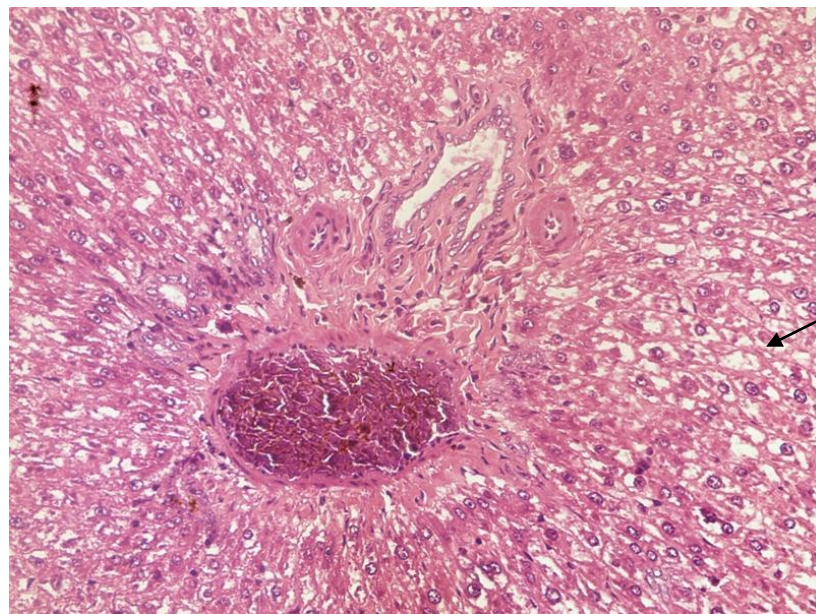


Hình 3.4: Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm điều trị BDHN 6g/kg (HE x 400): cấu trúc bè gan không thay đổi, các tế bào gan bình thường



Các bè
gan
bình
thường

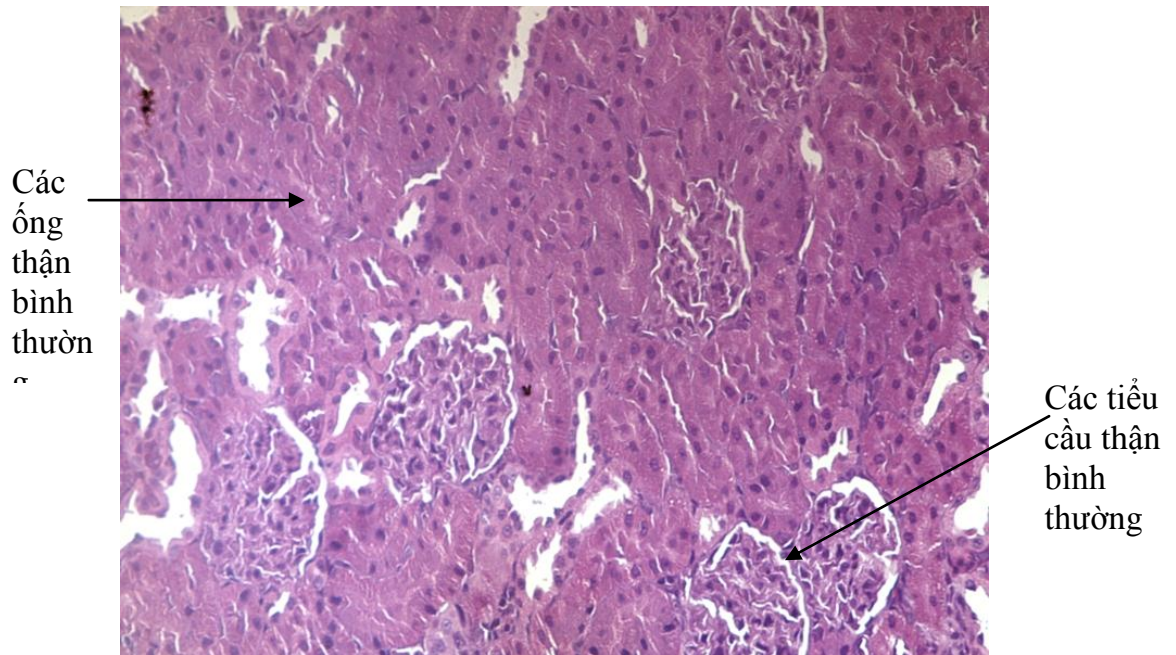
Hình 3.5: Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm điều trị BDHN 12g/kg (HE x 400): cấu trúc bè gan không thay đổi, các tế bào gan bình thường



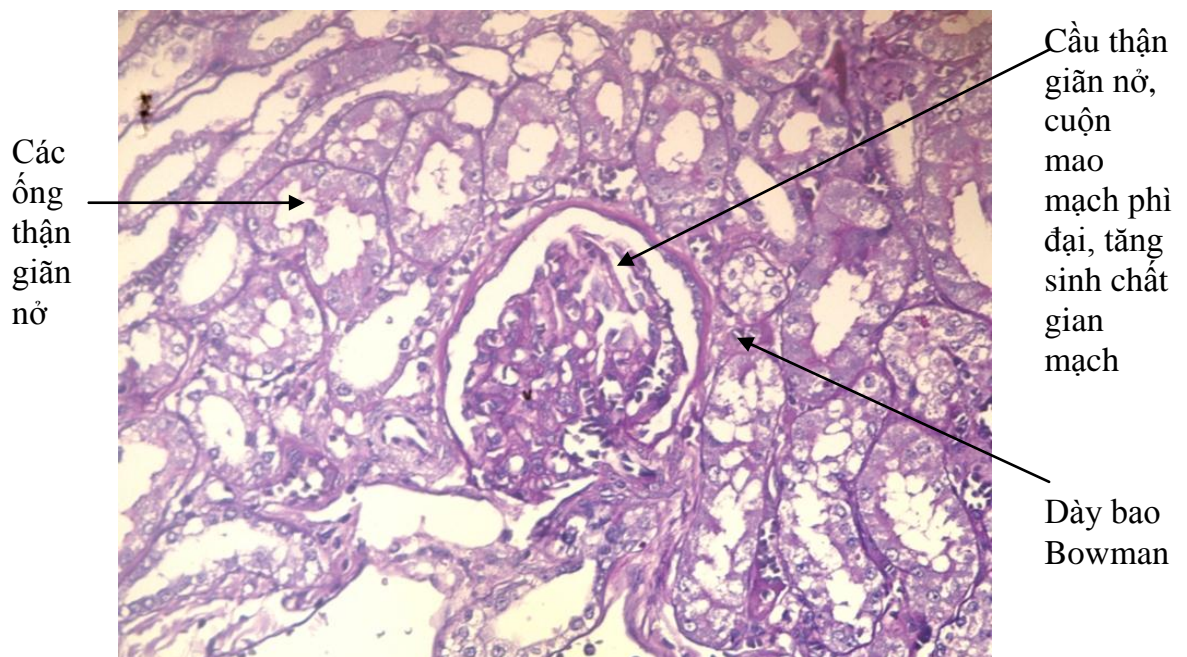
Tb gan
thoái
hoá
dạng
hốc
(mỡ)
nặng

Hình 3.6: Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm điều trị metformin 150mg/kg (HE x 400): cấu trúc bè gan thay đổi, các tế bào gan thoái hóa dạng hốc nhiều (thoái hóa mỡ)

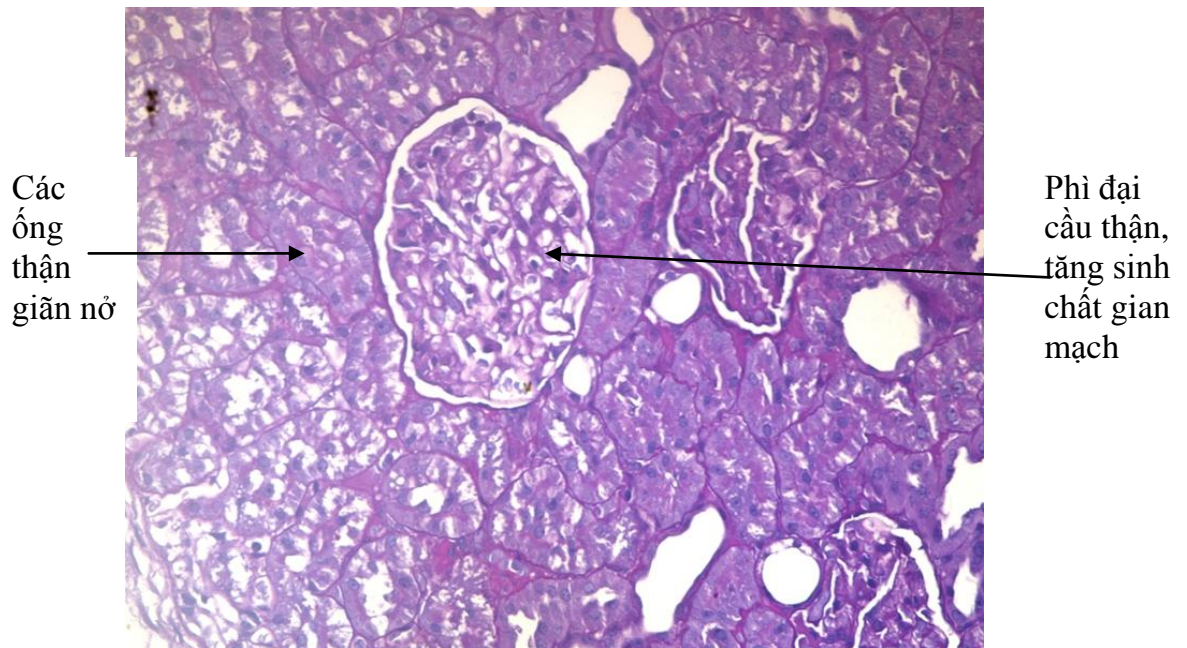
3.1.8.3. Hình ảnh vi thể thận chuột



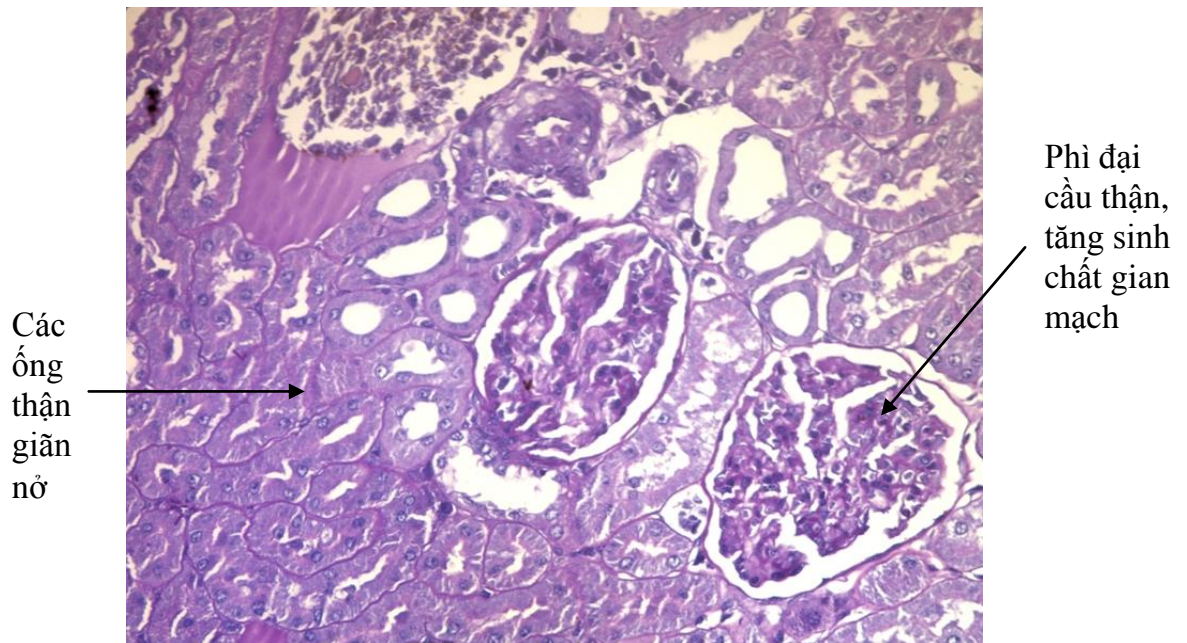
Hình 3.7: Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm thường (PAS x 400)



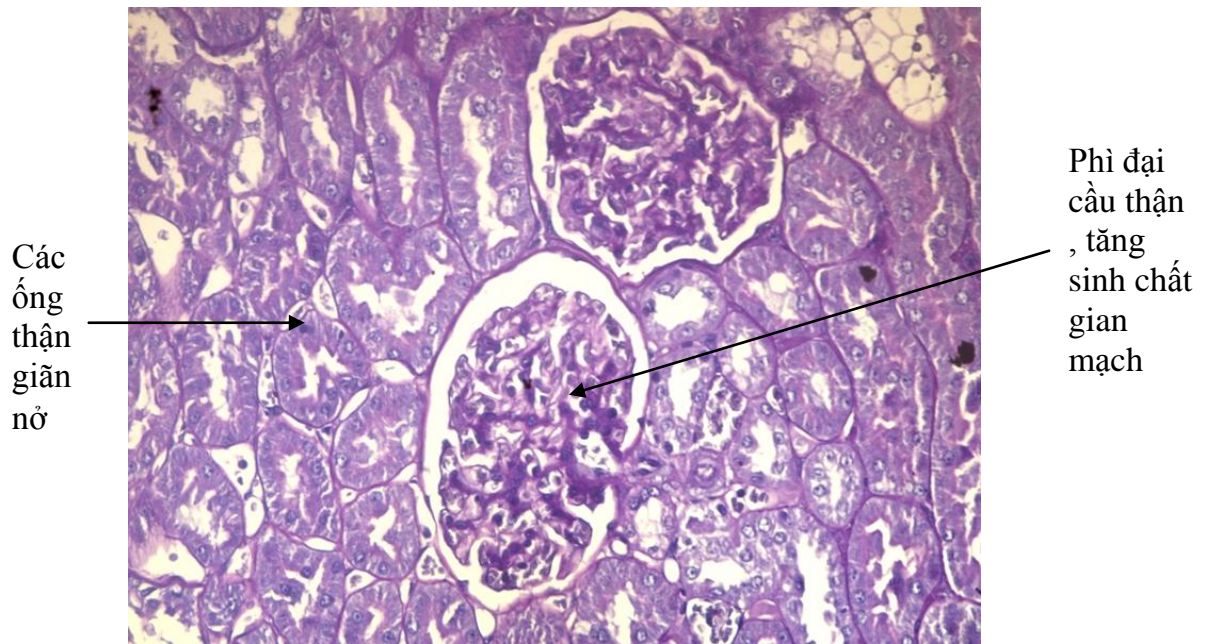
Hình 3.8: Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm ĐTĐ (PAS x 400): tổn thương tiểu cầu thận giãn to, phì đại cuộn mao mạch tiểu cầu thận, tăng sinh màng đáy, tăng sinh chất gian mao mạch. Giãn ống lượn gần, thoái hóa nhẹ tế bào ống thận.



Hình 3.9: Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm điều trị BDHN 6g/kg (PAS x 400): tổn thương phì đại tiểu cầu thận và giãn nở ống thận.



Hình 3.10: Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm điều trị BDHN 12g/kg (PAS x 400): tổn thương phì đại tiểu cầu thận và giãn nở ống thận.



Hình 3.11: Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm điều trị metformin 150mg/kg (PAS x 400): tổn thương phì đại tiểu cầu thận và giãn nở ống thận.

Nhận xét:

- Lô ĐTD thận có tổn thương: tiểu cầu thận giãn to, phì đại cuộn mao mạch tiểu cầu thận, tăng sinh màng đáy, tăng sinh chất gian mao mạch. Giãn ống lượn gợn, thoái hóa nhẹ tế bào ống thận

- Các lô điều trị thận có tổn thương thận tương tự nhưng mức độ nhẹ hơn, màng bao Bowman mỏng hơn, các ống thận giãn nở ít hơn so với tiêu bản thận chuột ĐTD.

3.2. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ BIẾN CHỨNG THẬN.

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Bảng 3.11: Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Tuổi	Nhóm chứng (n=30) (1)		Nhóm nghiên cứu (n=30) (2)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	
40 - 49	1	3%	0	0%	> 0,05
50 - 59	3	10%	4	13%	> 0,05
60 - 69	12	40%	17	56%	> 0,05
70 -79	12	40%	8	28%	> 0,05
> 80	2	7%	1	3%	> 0,05
Cộng	30	100%	30	100%	

Nhận xét:

- Bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên chiếm 93% ở nhóm chứng, 100% ở nhóm nghiên cứu. Nhóm tuổi từ 60 – 69 chiếm đa số (40% ở nhóm chứng, 56% ở nhóm nghiên cứu).

- Phân bố tuổi giữa hai nhóm là tương đương nhau.

3.2.1.2. Phân bố bệnh nhân theo giới

Bảng 3.12: Phân bố bệnh nhân theo giới

Giới	Nhóm chứng (n=30) (1)		Nhóm nghiên cứu (n=30) (2)		p ₁₋₂
	n	%	n	%	
Nam	14	46,7%	16	53,3%	> 0,05
Nữ	16	53,3%	14	46,7%	> 0,05
Cộng	30	100%	30	100%	

Nhận xét:

- Phân bố về giới tính giữa hai nhóm là tương đương nhau.

3.2.1.3. Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ

Bảng 3.13: Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ

Thời gian mắc ĐTĐ	Nhóm chứng (n=30) (1)		Nhóm nghiên cứu (n=30) (2)		P ₁₋₂
	n	%	n	%	
0 – 5 năm	7	23,3%	7	23,3%	> 0,05
6 – 10 năm	12	40,0%	13	43,3%	> 0,05
> 10 năm	11	36,7%	10	33,4%	> 0,05
Cộng	30	100%	30	100%	

Nhận xét:

- Số người bệnh mới phát hiện ĐTĐ dưới 5 năm chiếm 23,3%. Số người mắc ĐTĐ từ 6 – 10 năm chiếm 40% ở nhóm chứng và 43,3% ở nhóm nghiên cứu.

- Thời gian mắc ĐTĐ giữa hai nhóm là tương đương nhau.

3.2.1.4. Mức độ kiểm soát glucose máu của bệnh nhân trước điều trị

Bảng 3.14: Glucose máu lúc đói, HbA_{1c} của bệnh nhân trước điều trị

Xét nghiệm	Nhóm chứng (n=30) ($\bar{X} \pm SD$) (1)	Nhóm nghiên cứu (n=30) ($\bar{X} \pm SD$) (2)	P ₁₋₂
Glucose (mmol/l)	7,77 ± 1,78	7,38 ± 1,80	> 0,05
HbA _{1c} (%)	6,66 ± 0.84	6,52 ± 0,65	> 0,05

Nhận xét:

- Các chỉ số glucose máu và HbA_{1c} giữa hai nhóm trước điều trị là tương đương nhau.

Bảng 3.15: Mức độ kiểm soát glucose máu trước điều trị

Mức độ kiểm soát	Đ0 n ,(%)		p
	Nhóm chứng	Nhóm nghiên cứu	
Tốt	5 (16,7)	6 (20,0)	> 0,05
Chấp nhận	5 (16,7)	7 (23,3)	> 0,05
Kém	20 (66,7)	17(56,7)	> 0,05
Tổng	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

- Trước điều trị, đa số bệnh nhân có mức độ kiểm soát glucose máu kém và tỷ lệ này ở nhóm chứng và nhóm nghiên cứu là tương đương nhau.

3.2.1.5. Mức độ biến chứng thận ĐTD của bệnh nhân trước điều trị

Bảng 3.16: Mức độ biến chứng thận ĐTD trước điều trị

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

Nhận xét:

- Mức độ biến chứng thận ĐTD trước điều trị của cả hai nhóm là tương đương nhau.

- Biến chứng thận giai đoạn 2 và 3 của nhóm chứng chiếm 94%, nhóm nghiên cứu chiếm 97%. Không có bệnh nhân nào có biến chứng thận giai đoạn 4 hoặc 5.

3.2.2. Kết quả điều trị

3.2.2.1. Thay đổi các triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị.

Bảng 3.17: Thay đổi các triệu chứng cơ năng trước sau điều trị.

Triệu chứng	D0		D30		p (D0-D30)
	Nhóm chứng n=30 (1)	Nhóm nghiên cứu n=30 (2)	Nhóm chứng n=30 (3)	Nhóm nghiên cứu n=30 (4)	
Mệt mỏi	30 100%	30 100%	18 60%	10 30%*	< 0,05
Tiểu đêm	21 70%	18 60%	20 67%	12 40%*	$p_{2-4} < 0,05$
Cảm giác đói	16 53%	14 47%	8 27%	6 20%	< 0,05
Đại tiện táo	13 43%	15 50%	9 30%	0 0%*	$p_{2-4} < 0,01$
Ra mồ hôi	12 40%	13 43%	7 23%	4 13%	$p_{2-4} < 0,05$
Cảm giác khát	12 40%	10 30%	8 27%	2 7%*	$p_{2-4} < 0,05$
p	$p_{1-2} > 0,05$		$p_{3-4}^* < 0,05$		

Nhận xét:

- Sau điều trị, tất cả các triệu chứng cơ năng của 2 nhóm đều có cải thiện, trong đó sự khác biệt giữa trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê, ($p < 0,05$), riêng triệu chứng đại tiện táo cải thiện rõ ($p < 0,01$).

- Nhóm nghiên cứu cải thiện triệu chứng cơ năng tốt hơn nhóm chứng, khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê, ($p < 0,05$).

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

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

Chỉ số		D0 ($\bar{X} \pm SD$)		D30 ($\bar{X} \pm SD$)		p
		Nhóm chứng (n=30)	Nhóm nghiên cứu (n=30)	Nhóm chứng (n=30)	Nhóm nghiên cứu (n=30)	
Huyết áp (mmHg)	Tâm thu	134,8 ± 25,6	130,7 ± 15,6	128,3 ± 12,8	126 ± 12,5	> 0,05
	Tâm trương	78,5 ± 7,2	88,3 ± 8,2	79,8 ± 6,2	81,0 ± 6,1	> 0,05
BMI (kg/m ²)		22,79 ± 2,16	22,66 ± 2,85	22,69 ± 2,38	22,66 ± 2,85	> 0,05

Nhận xét:

- Sự khác biệt giữa chỉ số huyết áp của hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê và duy trì suốt đợt điều trị < 140/90 mmHg.

- Sự khác biệt giữa chỉ số BMI của hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê và duy trì suốt đợt điều trị < 23.

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

Bảng 3.19: Thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị.

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

Nhận xét:

- Các chỉ số huyết học của hai nhóm nằm trong giới hạn bình thường và giữa hai nhóm trước và sau điều trị chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

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

Bảng 3.20: Glucose máu bình quân của bệnh nhân trước và sau điều trị

Nhóm (n=30)	D0 ($\bar{X} \pm SD$)	D30 ($\bar{X} \pm SD$)	p (D0-D30)
Nhóm chứng (mmol/L) (1)	7,77 ± 1,78	7,64 ± 1,68	> 0,05
Nhóm nghiên cứu (mmol/L) (2)	7,38 ± 1,80	7,32 ± 2,00	> 0,05
p ₁₋₂	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

- Glucose máu bình quân nhóm chứng và nhóm nghiên cứu trước và sau điều trị chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.21: Mức độ kiểm soát glucose máu trước và sau điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 n,(%)		D30 n, (%)		p ₃₋₄
	Nhóm chứng (1)	Nhóm ng/cứu (2)	Nhóm chứng (3)	Nhóm ng/cứu (4)	
Tốt	5 (16,7)	6 (20,0)	4 (13,3)	10 (33,3)	p ₂₋₄ < 0,05
Chấp nhận	5 (16,7)	7 (23,3)	7 (23,3)	8 (26,7)	> 0,05
Kém	20 (66,7)	17(56,7)	19 (63,3)	12 (40,0)	p ₂₋₄ < 0,05
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

- Sau điều trị, mức độ kiểm soát đường máu của nhóm nghiên cứu cải thiện so với nhóm chứng: mức độ kiểm soát tốt tăng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Mức độ kiểm soát kém giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

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

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

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

Nhận xét:

- Lượng cholesterol máu và triglycerid máu bình quân sau điều trị của cả nhóm chứng và nhóm nghiên cứu chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị.

- LDL-C của nhóm nghiên cứu giảm so với trước điều trị, ($p < 0,05$). HDL- C nhóm nghiên cứu sau điều trị tăng so với trước điều trị ($p < 0,01$) và khác biệt so với nhóm chứng, ($p < 0,05$).

Bảng 3.23: Mức độ kiểm soát cholesterol máu trước và sau điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 n, (%)		D30 n, (%)		p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu (2)	Nhóm chứng (3)	Nhóm nghiên cứu (4)	
Tốt	7 (23,3)	5 (16,7)	5 (16,7)	9 (30,0)	p ₂₋₄ < 0,05
Chấp nhận	7 (23,3)	13 (43,3)	9 (30,0)	9 (30,0)	p ₂₋₄ < 0,05
Kém	16 (53,3)	12 (40,0)	16 (53,3)	12 (40,0)	p _{1-3,2-4} > 0,05
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

- Sau điều trị, nhóm nghiên cứu cải thiện mức độ kiểm soát cholesterol tốt hơn nhóm chứng, nhóm nghiên cứu tăng được 13,3% mức độ kiểm soát tốt, ($p < 0,05$).

Bảng 3.24: Mức độ kiểm soát triglycerid máu trước và sau điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 n, (%)		D30 n, (%)		p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu (2)	Nhóm chứng (3)	Nhóm nghiên cứu (4)	
Tốt	9 (30,0)	11 (36,7)	2 (6,7)	7 (23,3)	$p_{1-3, 2-4} < 0,05$
Chấp nhận	4 (13,3)	10 (33,3)	14 (46,7)	9 (30,0)	$p_{1-3, 2-4} < 0,05$
Kém	17 (56,7)	9 (30,0)	14 (46,7)	14 (46,7)	$p_{1-3, 2-4} > 0,05$
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

- Sau điều trị, mức độ kiểm soát triglycerid của cả hai nhóm kém hơn so với trước điều trị.

Bảng 3.25: Mức độ kiểm soát HDL-C máu trước và sau điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 n, (%)		D30 n, (%)		p
	Nhóm chứng (1)	Nhóm nghiên cứu (2)	Nhóm chứng (3)	Nhóm nghiên cứu (4)	
Tốt	4 (13,3)	5 (16,7)	6 (20,0)	20 (66,7)	$p_{2-4} < 0,05$
Chấp nhận	9 (30,0)	15 (50,0)	13 (43,3)	9 (30,0)	$p_{1-3, 2-4} < 0,05$
Kém	17 (56,7)	10 (33,3)	11 (36,7)	1 (3,3)	$p_{1-3, 2-4} < 0,05$
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

- Nhóm nghiên cứu sau điều trị có cải thiện tốt tình trạng HDL – cholesterol, tăng được 40% mức độ kiểm soát tốt, ($p < 0,05$).

- Mức độ cải thiện HDL – C của nhóm chứng sau điều trị: tăng 13,3% mức độ chấp nhận ($p < 0,05$).

Bảng 3.26: Mức độ kiểm soát LDL – C máu trước và sau điều trị

Mức độ kiểm soát	D0 n, (%)		D30 n, (%)		p
	Nhóm chứng	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	Nhóm nghiên cứu	
Tốt	6 (20,0)	5 (16,7)	7 (23,3)	14 (46,7)	$p_{2-4} < 0,05$
Chấp nhận	10 (33,3)	9 (30,0)	14 (46,7)	7 (23,3)	$p_{1-3} < 0,05$
Kém	14 (46,7)	16 (53,3)	9 (30,0)	9 (30,0)	$p_{1-3, 2-4} < 0,05$
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

- Sau điều trị, nhóm nghiên cứu cải thiện tình trạng kiểm soát LDL – C, tăng 30% mức độ kiểm soát tốt, ($p < 0,05$). Nhóm chứng cải thiện tình trạng kiểm soát LDL – C, tăng 13,3% mức độ kiểm soát chấp nhận, ($p < 0,05$).

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

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

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

Nhận xét:

Bệnh nhân nhóm nghiên cứu uống BDHN 30 ngày có các chỉ số AST, ALT không thay đổi so với trước điều trị và so với nhóm chứng.

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

Bảng 3.28: Ure máu và creatinin máu của bệnh trước và sau điều trị

Nhóm n=30	D0 ($\bar{X} \pm SD$)		D30 ($\bar{X} \pm SD$)		p (D0 -D30)
	Ure (mmol/L)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	Ure (mmol/L)	Creatinin ($\mu\text{mol/L}$)	
Nhóm chứng (a)	5,70 \pm 2,41	101,30 \pm 31,92	5.86 \pm 1,93	97,46 \pm 26,37	> 0,05
Nhóm nghiên cứu (b)	6,68 \pm 1,88	96,44 \pm 24,27	6,45 \pm 1,95	93,05 \pm 19,33	> 0,05
p _{a-b}	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét:

Ure và creatinin bệnh nhân điều trị 30 ngày bằng BDHN giảm nhẹ so trước điều trị và so với lô chứng nhưng thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê.

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

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

Nhận xét:

Mức lọc cầu thận bình quân của bệnh nhân sau 30 ngày điều trị của cả hai nhóm tăng nhẹ so trước điều trị nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.30: Tình trạng biến chứng thận của bệnh nhân trước và sau điều trị

Mức độ biến chứng thận	D0 n, (%)		D30 n, (%)		P (D0-D30)
	Nhóm chứng	Nhóm nghiên cứu	Nhóm chứng	Nhóm nghiên cứu	
Giai đoạn 1	2 (6,7)	1 (3,3)	1 (3,3)	1 (3,3)	> 0,05
Giai đoạn 2	14 (46,7)	15 (50,0)	17 (56,7)	17 (56,7)	> 0,05
Giai đoạn 3	14 (46,7)	14 (46,7)	12 (40,0)	12 (40,0)	> 0,05
Giai đoạn 4	0	0	0	0	
Giai đoạn 5	0	0	0	0	
Tổng	30 (100)	30 (100)	30 (100)	30 (100)	

Nhận xét:

Sau điều trị, mức độ biến chứng thận của cả hai nhóm có cải thiện nhẹ so với trước điều trị, nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.31: Protein niệu (mg/L) của bệnh nhân trước và sau điều trị

Nhóm (n=30)	D0 ($\bar{X} \pm SD$)	D30 ($\bar{X} \pm SD$)	p (D0 - D30)
Nhóm chứng (a)	768 ± 102	720 ± 102	> 0,05
Nhóm nghiên cứu (b)	718 ± 94	200 ± 34	< 0,01
p _{a-b}	> 0,05	<0,01	

Nhận xét:

- Protein niệu nhóm chứng sau điều trị có giảm so với trước điều trị nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

- Protein niệu nhóm nghiên cứu giảm so với trước điều trị và giảm so với nhóm chứng, (p < 0,01).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. VỀ MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM ĐTD TYP 2

4.1.1. Chọn lựa mô hình

Để tạo ra ĐTD trên động vật với các cơ chế bệnh sinh đặc trưng của ĐTD typ 2, các nghiên cứu đã xây dựng mô hình theo các hướng:

Mô hình *in vivo*: thường gây ĐTD trên chuột nhắt, chuột cống. Một số loại mô hình như sau:

- 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 ĐTD typ 2:

- + Chế độ ăn giàu năng lượng, đặc biệt giàu chất béo, gây nên các rối loạn chuyển hóa tương đương như rối loạn chuyển hóa của ĐTD typ 2.

- + Hóa chất gây hủy tế bào beta của tuyến tụy, thường dùng là streptozocin và alloxan, gây thiếu hụt insulin, từ đó gây tăng glucose máu.

- 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 ĐTD.

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

Mô hình *in vitro*: đánh giá tác dụng của thuốc lên tổ chức sống cô lập (cơ quan, tế bào, màng tế bào) hoặc trực tiếp lên các enzym tham gia quá trình điều hòa glucose.

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 lên các enzym cụ thể trên tế bào, cho biết cơ chế tác dụng của thuốc ở mức sâu hơn như mức tế bào, mức phân tử. Bài thuốc YHCT là một hỗn hợp gồm nhiều hoạt chất nên sử dụng mô hình *in vivo* sẽ thích hợp cho khảo sát bước

đầu, cho biết sơ bộ hướng tác dụng của thuốc. Các nghiên cứu chuyên sâu tiếp theo về cơ chế tác dụng của thuốc đòi hỏi phải có chiết tách tinh khiết hoạt chất có tác dụng chính và sẽ sử dụng các mô hình nghiên cứu *in vitro*. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi đã dùng mô hình *in vivo* **gây ĐTD týp 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo và streptozocin** nhằm khảo sát bước đầu của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang, phục vụ cho đề tài nghiên cứu [77], [78].

4.1.2. Một số cải tiến mô hình *in vivo* gây ĐTD týp 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo và streptozocin

Reed MJ (năm 2000) nuôi chuột cống Sprague-Dawley bằng chế độ ăn 40% calo là chất béo 2 tuần, sau đó tiêm tĩnh mạch STZ liều 50 mg/kg, đã nhận thấy glucose máu tăng so với lô chứng nuôi bằng thức ăn thường và lô chứng thức ăn thường tiêm STZ. Mô hình ĐTD của Reed có tăng glucose, insulin, acid béo tự do, triglycerid máu tương tự như ĐTD týp 2 trên người [82]. Từ đó đến nay, nhiều tác giả đã áp dụng mô hình của Reed để đánh giá tác dụng điều trị ĐTD của dược liệu. Phần lớn các nghiên cứu đều chọn nuôi chuột bằng chế độ ăn giàu năng lượng với chất béo chiếm 40% ca lo trong 1 tháng và tiêm STZ liều duy nhất 50 mg/kg đã gây được mô hình ĐTD týp 2 trên chuột cống. Mô hình này tiếp tục được nhiều nhà nghiên cứu trên thế giới tiếp tục được cải tiến để gần giống với bệnh cảnh ở người nhất. Nghiên cứu của Gilbert (2011) đã so sánh 5 lô chuột nhất nuôi bằng chế độ ăn giàu năng lượng (thức ăn 5200 Kcal/kg, ăn tự do), giàu chất béo (60% năng lượng là chất béo) trong 5 tuần, được tiêm STZ 40mg/kg theo 5 chế độ khác nhau, từ 1 – 5 ngày. Tác giả đã nhận thấy nhóm chuột tiêm liều STZ 3 ngày liên tiếp 40 mg/kg có rối loạn điển hình nhất gần giống bệnh cảnh ĐTD týp 2 trên người [83], [84].

Ở Việt nam nhiều tác giả đã áp dụng mô hình gây ĐTD bằng STZ để đánh giá tác dụng điều trị ĐTD của dược liệu. Nguyễn Ngọc Xuân (2004)

nhận thấy liều STZ 150 mg/kg trên chuột nhất thấy gây glucose máu cao và kéo dài, tương tự ĐTĐ týp 1 [46]. Trần Thị Chi Mai (2007) nuôi chuột công bằng thức ăn giàu béo trong 4 tuần, sau đó tiêm màng bụng STZ liều duy nhất 50 mg/kg, đã gây được mô hình ĐTĐ týp 2 có glucose máu cao và rối loạn chuyển hóa lipid [85].

Trong đề tài này chúng tôi nghiên cứu mô hình ĐTĐ týp 2 trên chuột công trắng theo 2 yếu tố:

- Kéo dài thời gian nuôi chuột bằng thức ăn giàu chất béo tới 150 ngày nhằm gây các rối loạn chuyển hóa rõ hơn.

- Dò tìm liều STZ phù hợp cho chuột rối loạn chuyển hóa này.

Một số kết quả mới:

Về trọng lượng chuột: như tại bảng 3.1, chuột sau 150 ngày nuôi bằng thức ăn giàu chất béo đã tăng cân rõ rệt so với ngày đầu và so với lô chứng. Chuột đực tăng cân rõ rệt hơn chuột cái, tăng 107% so với ngày đầu và 55% so với lô nuôi thức ăn thường. Nguyễn Quang Trung (2008) [86] nuôi chuột giàu chất béo 30 ngày thấy chuột không tăng cân so với lô chứng.

Về tình trạng đề kháng insulin: bằng test dung nạp glucose trên hai nhóm chuột, chúng tôi nhận thấy nhóm chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày có rối loạn dung nạp glucose rõ. Đường biểu diễn tình trạng glucose máu sau uống glucose 2g/kg của chuột đực nuôi giàu chất béo tăng cao có ý nghĩa thống kê so với lô chuột thường (Biểu đồ 3.1). Chuột đực béo có rối loạn dung nạp glucose nặng hơn chuột cái, glucose máu cao hơn và kéo dài hơn. Như vậy, tuy không định lượng được nồng độ insulin máu chuột, nhưng chúng tôi cũng thấy được chuột sau nuôi giàu chất béo 150 ngày có xuất hiện tình trạng đề kháng insulin rõ thông qua sự khác biệt về test dung nạp glucose so với lô chứng.

Về liều STZ gây được tình trạng ĐTĐ: Các tác giả như Reed MJ (2000), Elizabet R (2011), Trần T Chi Mai (2007) thường gây thành công

ĐTĐ bằng liều duy nhất từ 50 mg/kg, nhưng ở chúng tôi 50 mg/kg là liều gây chết tới 90% chuột, chứng tỏ thời gian nuôi giàu chất béo kéo dài đã làm chuột có rối loạn chuyển hóa nặng nên nhạy cảm hơn với STZ. Ở chuột nuôi bằng thức ăn giàu chất béo 150 ngày, liều STZ 20mg/kg bắt đầu gây được ĐTĐ, liều 50 mg/kg gây chết chuột 90%. Liều 30 mg/kg có tỷ lệ thành công cao nhất và bắt đầu gây chết chuột (Biểu đồ 3.2 và 3.3). Chuột đực nhạy cảm với STZ hơn chuột cái. Qua số liệu thực nghiệm chúng tôi chọn liều 20 mg/kg cho để gây bệnh chuột đực và 30 mg/kg cho chuột cái.

Về tính ổn định của chuột ĐTĐ: Thực tế nghiên cứu cho thấy có hiện tượng không ổn định của chuột đã gây được tình trạng tăng glucose máu bằng chế độ ăn và hóa chất, sau một thời gian glucose máu của chuột lại trở về bình thường. Điều này có thể giả thuyết do tuyến tụy của chuột đã có sự hồi phục, các tế bào beta tuyến tụy có sự tăng sinh trở lại. Vì vậy gần đây có tác giả đề nghị ngưỡng glucose máu để công nhận là ĐTĐ là 16 mmol/L [78]. Ở thực nghiệm của chúng tôi tất cả chuột sau gây bệnh đều có glucose máu > 16 mmol/L, và khi nuôi tiếp 90 ngày, một số chuột trong lô không được điều trị đã chết vì glucose máu quá cao, không có hiện tượng tự hồi phục. Sự ổn định của chuột ĐTĐ này có thể là hiệu quả của việc chúng tôi nuôi chuột bằng thức ăn giàu chất béo kéo dài gấp nhiều lần các tác giả khác, nên rối loạn chuyển hóa trên chuột của thực nghiệm này nặng nề hơn nhiều.

4.1.3. Biến chứng thận trên chuột ĐTĐ týp 2

Hiện nay trên thế giới để gây được biến chứng thận ĐTĐ trên chuột, các nhà nghiên cứu sử dụng chuột có đột biến di truyền. Tuy nhiên do đặc tính của biến chứng thận tiến triển chậm nên cũng phải đợi một thời gian khá dài thì tổn thương thận mới xuất hiện đầy đủ. Ví dụ như chuột nhất $Lepr^{db/db}$ vào tuần thứ 8 bắt đầu có protein niệu nhưng chưa quan sát thấy tổn thương tiểu cầu thận, tuần thứ 14 bắt đầu phì đại thận, phì đại chất gian mao mạch

tiểu cầu thận và tháng 16 quan sát thấy dày màng đáy tiểu cầu thận. Để thúc đẩy tổn thương thận sớm hơn, người ta đã cắt một bên thận chuột nhắt $Lepr^{db/db}$, chuột cắt thận vào tuần thứ 6, đến tháng 6 có protein niệu tăng cao 240%, dày màng đáy, xơ hóa tiểu cầu thận, viêm và xơ hóa khoảng kẽ ống thận, thiếu sản ống thận, mức lọc cầu thận giảm 50 – 60 % so với lô chứng. Hoặc sử dụng chuột có nhiều khiếm khuyết di truyền như chuột db/db $eNOS^{-/-}$, các tổn thương thận đặc trưng sẽ xuất hiện vào tuần 26 [90], [91], [92].

Ở Việt nam, trong sự tham khảo của chúng tôi chưa thấy có tác giả nào đề cập tới vấn đề này. Do không thể tiếp cận được các giống chuột có đột biến như trên, chúng tôi cố gắng gây biến chứng thận trên mô hình chuột ĐTD bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với STZ, với ý tưởng ***kéo dài thời gian*** nuôi chuột bằng thức ăn giàu chất béo khiến chuột bị rối loạn chuyển hóa nặng nề, tạo điều kiện cho biến chứng thận dễ xuất hiện. Chúng tôi đã nuôi chuột cống bằng thức ăn giàu béo tới 150 ngày; sau khi đã gây được tình trạng glucose máu cao > 16 mmol/L ổn định, tiếp tục nuôi chuột ĐTD này bằng chế độ ăn giàu béo 90 ngày. Cuối đợt thử nghiệm, chúng tôi nhận thấy chuột ĐTD giảm cân 41,7% so với lô chứng, glucose máu rất cao, bình quân 22,26 mmol/L (Bảng 3.8), và đặc biệt có protein niệu rất cao, bình quân 1260 mg/L, gấp 36 lần lô chứng (1260/60 mg/L, bảng 3.13). Mô học thận chuột bắt đầu có những biến đổi như giãn nở tiểu cầu thận và ống lượn, dày màng ngoài bao Bowman, tăng sinh nhẹ chất gian mao mạch tiểu cầu thận. Trên tiêu bản thận chưa thấy xuất hiện các tổn thương nặng như các hạch thoái hóa tiểu cầu thận, hyalin hóa tiểu động mạch hay tình trạng tăng sinh xơ khoảng kẽ (Hình 3.7). Như vậy chúng tôi đã ***bước đầu quan sát thấy biến chứng thận trên chuột ĐTD tít 2 thực nghiệm***, tuy thực nghiệm này mới thực hiện một lần, với cỡ mẫu nhỏ và tổn thương thận chưa hoàn toàn đạt chuẩn mô hình bệnh thận ĐTD trên động vật của AMDCC [89], song những kết quả bước đầu này

đã khích lệ chúng tôi tiếp tục nghiên cứu về mô hình ĐTĐ có biến chứng thận với điều kiện trang thiết bị và kinh tế của Việt Nam.

4.2. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

4.2.1. Về tuổi và giới

Hầu hết bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi tuổi từ 50 trở lên, nhóm tuổi từ 60 – 69 cao nhất, chiếm 40% ở nhóm chứng, 56% ở nhóm nghiên cứu; nhóm tuổi từ 60 - 79 chiếm đa số (80% chứng, 84% nghiên cứu). Theo Bùi Thị Hồng Thuý (1998) trong một mẫu 60 bệnh nhân ĐTĐ tít 2, nhóm tuổi từ 40-59 chiếm 66,66% [98]; Mai Thế Trạch (2001) nhóm tuổi 55-60 chiếm tỷ lệ cao nhất 48,3% [99]. So với các nghiên cứu trên thì bệnh nhân của chúng tôi lớn tuổi hơn. Có thể lý giải do đây là nghiên cứu về biến chứng thận của ĐTĐ, bệnh nhân đã có quá trình phát triển bệnh ĐTĐ trước đó nhiều năm mới xuất hiện biến chứng, nên khi được chọn vào nhóm nghiên cứu sẽ là những bệnh nhân lớn tuổi. Giới tính của bệnh nhân nghiên cứu khá cân bằng trong cả hai nhóm, nhóm chứng 14 nam/16 nữ, nhóm BDHN 16 nam/14 nữ, khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê. Ở các nghiên cứu khác cho thấy ở bệnh nhân ĐTĐ tít 2 tỷ lệ nữ thường cao hơn nam giới. Theo Tạ Văn Bình tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose ở nữ cao hơn hẳn nam (8,9% so với 5,9%, $p < 0,0005$). Điều tra toàn quốc của Bệnh viện Nội Tiết năm 2002 - 2003 tỷ lệ ĐTĐ chung của nữ là 3,7%, nam là 3,3% [9]. Nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu còn nhỏ nên chưa phản ánh sự khác biệt về giới.

4.2.2. Tình trạng bệnh ĐTĐ và biến chứng thận của bệnh nhân trước điều trị.

Thời gian mắc bệnh ĐTĐ: Thời gian mắc bệnh ĐTĐ của nghiên cứu này từ 0 - 5 năm là 23,3%, từ 6 – 10 năm: nhóm chứng 40%, nhóm nghiên cứu 43,3%; trên 10 năm: nhóm chứng 36,7%, nhóm nghiên cứu 33,4%.

Mức độ glucose máu trước điều trị: mức độ bình quân của glucose máu lúc đói của cả hai nhóm không có sự khác biệt và thuộc mức kiểm soát kém, nhóm chứng là 7,77 mmol/l, nhóm nghiên cứu là 7,38 mmol/l. HbA1c bình quân của cả hai nhóm thuộc mức kiểm soát chấp nhận được, nhóm chứng là 6,66%, nhóm nghiên cứu là 6,52%. Phân tích kỹ hơn về tình trạng kiểm soát glucose máu của cả hai nhóm, chúng tôi thấy mức kiểm soát glucose máu kém nhóm chứng có 20/30 (66,7%) bệnh nhân, nhóm nghiên cứu có 17/30 (56,7%) bệnh nhân.

Mức độ biến chứng thận ĐTD của bệnh nhân trước điều trị: hầu hết bệnh nhân nghiên cứu đã mắc bệnh thận ĐTD giai đoạn 2 (có albumin niệu, MLCT 60 – 89 ml/phút) và giai đoạn 3 (có albumin niệu, MLCT 30 – 59 ml/phút). Nhóm chứng có 14/30 bệnh nhân có biến chứng thận giai đoạn 2, 14/30 bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 3. Nhóm nghiên cứu có 15/30 bệnh nhân có biến chứng thận giai đoạn 2, 14/30 bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 3. Cả hai nhóm không có bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 4 hoặc 5.

Như vậy bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có thời gian mắc bệnh chủ yếu trên 6 năm, mức độ kiểm soát glucose máu kém và có kèm biến chứng thận chủ yếu giai đoạn 2 và 3. Do bệnh ĐTD tít 2 phát triển âm thầm nên có từ 10% - 40% người bệnh có microalbumin niệu ngay vào thời điểm được chẩn đoán ra bệnh. Các nghiên cứu theo chiều dọc thấy rằng trên người ĐTD tít 2, tốc độ tiến triển từ albumin niệu bình thường đến microalbumin niệu là 2% - 4%/năm. Dấu hiệu micoralbumin niệu tồn tại dai dẳng cho thấy tổn thương cấu trúc tiểu cầu thận không có khả năng cải thiện. Tốc độ phát triển microalbmin niệu liên quan hằng định tới tình trạng quản lý glucose máu, quản lý huyết áp và nồng độ cholesterol máu. Theo nghiên cứu UKDPS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 1998 [100], phân tích 5.097 bệnh nhân ĐTD tít 2, trong 10 năm đầu sau chẩn đoán, có 29,4% bệnh nhân

phát triển microalbumin niệu, 5,4% phát triển thành protein niệu đại thể và 0,8% tăng creatinine đến mức phải chạy thận nhân tạo. Tiếp đó mỗi một năm của nghiên cứu có 2% bệnh nhân xuất hiện microalbumin niệu, 2,8% microalbumin niệu chuyển thành protein niệu đại thể và 2,3% từ protein niệu đại thể tăng creatinine phải chạy thận nhân tạo. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn bệnh nhân không được biết là mình đang mắc bệnh thận ĐTĐ cho tới khi tham gia vào nghiên cứu, cho nên không nhớ chính xác thời điểm xuất hiện protein niệu. Điều đó cũng đồng nghĩa với việc người bệnh đã bị bỏ lỡ cơ hội điều trị tích cực bệnh thận ĐTĐ trong quá khứ.

4.2.3. Sự thay đổi các chỉ số huyết áp, BMI và huyết học

Huyết áp trước nghiên cứu của hai nhóm là tương đương nhau, nhóm chứng 134,8/78,5 mmHg, nhóm nghiên cứu 130,7/88,3. Cả hai nhóm đang được dùng từ 1 đến 2 loại thuốc hạ áp. Thuốc sử dụng đầu tiên là nhóm ức chế men chuyển, thường dùng là enalapril và peridopril. Một số bệnh nhân phải phối hợp thêm thuốc thứ 2, thường dùng nhóm ức chế kênh canxi là amlodipin. Không có bệnh nhân nào phải dùng thêm loại thuốc hạ áp thứ 3. So sánh với tiêu chuẩn đánh giá về điều trị ĐTĐ của WHO 2002 và hướng dẫn của Bộ Y tế 2011 thì bệnh nhân trước nghiên cứu có kiểm soát huyết áp mức độ khá. Sau 30 ngày điều trị, huyết áp của cả hai nhóm đều giảm nhẹ về mức kiểm soát tốt; (nhóm chứng 128,3/79,8 mmHg, nhóm nghiên cứu 126/81 mmHg), trong đó huyết áp tâm thu của nhóm chứng giảm có ý nghĩa thống kê, $p < 0,05$. Mức độ giảm giữa hai nhóm. không có sự khác biệt. Như vậy có thể kết luận bước đầu bài thuốc BDHN không có tác dụng trên huyết áp bệnh nhân, điều này cũng làm giảm lo lắng rằng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ do tính chất “Bổ” sẽ làm tăng huyết áp.

Chỉ số BMI của bệnh nhân nghiên cứu đều nằm trong mức kiểm soát tốt của WHO (từ 18,5 – 22,9). Giữa hai nhóm điều trị chưa có sự khác biệt.

Sau 30 ngày điều trị, BMI không có sự thay đổi có ý nghĩa. BMI là yếu tố nguy cơ của bệnh ĐTĐ, huyết áp vừa là yếu tố nguy cơ vừa là hậu quả của bệnh ĐTĐ.

Các chỉ số huyết học của hai nhóm trước điều trị nằm trong giới hạn bình thường và giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sau điều trị, số lượng hồng cầu của hai nhóm có tăng nhẹ: nhóm chứng tăng từ 4,21 lên 4,49 x 10¹²/L, nhóm nghiên cứu từ 4,38 lên 4,60 x 10¹²/L, nhưng sự thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê. Các chỉ số huyết học khác sau điều trị cũng chưa có thay đổi có ý nghĩa thống kê; điều này phản ánh tính an toàn của bài thuốc.

4.2.4. Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng

Các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân nghiên cứu được xếp theo mức độ thường gặp là: mệt mỏi, tiêu đêm, cảm giác đói, đại tiện táo, ra mồ hôi, cảm giác khát.

Mệt mỏi gặp ở 100% bệnh nhân của hai nhóm nghiên cứu. Đây là một triệu chứng mơ hồ, khó định lượng. Bệnh nhân mô tả triệu chứng mệt mỏi với nhiều màu sắc khác nhau, từ ngại vận động, làm việc chóng mệt, tới nặng hơn là thở nhanh khi leo thang gác. Mệt mỏi nhiều khi lẫn lộn với các triệu chứng trầm cảm tuổi già và trầm cảm do ĐTĐ như cảm giác chán nản, uể oải, không có hứng thú làm việc. Tuy nhiên mệt mỏi, nhất là mệt mỏi khi gắng sức còn là một triệu chứng sớm của suy tim. Trên bệnh nhân của chúng tôi 100% có microalbumin niệu và protein niệu thì chắc chắn cũng có kèm các biến chứng tim mạch, vì albumin niệu cũng là dấu hiệu chỉ điểm của bệnh lý tim mạch do ĐTĐ. Suy tim do ĐTĐ còn gọi là bệnh lý cơ tim tiểu đường (Diabetic cardiomyopathy) [101], [102]. Bệnh lý này được tập trung nghiên cứu trong thời gian gần đây, trong cả chuyên khoa ĐTĐ và chuyên khoa tim mạch. Bệnh lý cơ tim tiểu đường định nghĩa là những bất thường của cơ tim nhưng

không do bệnh động mạch vành, tăng huyết áp hoặc những nguyên nhân khác [103]. Biểu hiện sớm và chủ yếu của bệnh lý cơ tim tiểu đường là hạn chế tính co dẫn của cơ tim, gây suy giảm chức năng tâm trương, hay suy tim tâm trương [104] [105], phát hiện sớm bằng siêu âm tim và BNP (Brain natriuretic peptide) [106], là nguyên nhân của các dấu hiệu mệt mỏi kín đáo. Bình thường chức năng tâm trương suy giảm ở những người trên 65 tuổi, khoảng 16% quần thể, nhưng trên người ĐTĐ typ 2 là 50%, và lên đến 70% trên người có phối hợp cả ĐTĐ typ 2 và bệnh động mạch vành. Cơ chế gây bệnh cũng có phần nào giống như cơ chế gây tổn thương mạch máu nhỏ, nhưng ở đây đối tượng chịu ảnh hưởng là toàn bộ tổ chức cơ tim. Sự tăng glucose máu kéo dài gây quá trình glycat hoá (AGEs) gây tăng sinh các phân tử collagen, elastin và các tổ chức liên kết khác dẫn đến xơ hóa tổ chức cơ tim gây nên giảm khả năng co dẫn quả tim. Như vậy có thể bệnh nhân của chúng tôi vừa có biến chứng thận vừa có biến chứng suy tim ĐTĐ do có cùng cơ chế tổn thương mạch máu nhỏ. Ngoài ra cũng không loại trừ bệnh nhân cũng có bệnh lý mạch vành ĐTĐ phối hợp gây nên các triệu chứng suy tim.

Sau 30 ngày điều trị, triệu chứng mệt mỏi giảm ở cả hai nhóm; nhóm chứng từ 100% còn 60%, nhóm nghiên cứu 100% còn 30%. Theo Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ suy tim do ĐTĐ chưa có biện pháp điều trị đặc hiệu, điều trị vẫn chủ yếu là kiểm soát tốt glucose máu, huyết áp, sử dụng thuốc ức chế men chuyển và giảm cân nặng [107] [108]; tức là cũng tương tự như các biện pháp điều trị bệnh thận ĐTĐ. Ở nhóm nghiên cứu triệu chứng mệt mỏi giảm rõ rệt so với lô chứng, thể hiện tác dụng tốt của bài thuốc BDHN trên các biến chứng mạch máu của ĐTĐ.

Tiểu đêm: Bệnh nhân nghiên cứu không có dấu hiệu tiểu nhiều, mà chỉ gặp tiểu đêm nhiều. Tiểu đêm chiếm tỷ lệ khá lớn: 70% nhóm chứng và 60% nhóm nghiên cứu. Bệnh nhân của chúng tôi có tuổi trung bình khá cao, vì thế

dấu hiệu tiểu đêm sẽ hay gặp ở bệnh nhân nam giới do có vấn đề về tuyến tiền liệt. Tuy nhiên ~ 50% bệnh nhân là nữ giới, vì vậy dấu hiệu tiểu đêm còn là dấu hiệu của suy tim, khi bệnh nhân nằm ngủ sự tưới máu thận được cải thiện khiến tiểu nhiều hơn. Theo YHCT tiểu đêm là triệu chứng của chứng thận hư. Sau 30 ngày điều trị triệu chứng tiểu đêm được cải thiện ở cả 2 nhóm, trong đó nhóm nghiên cứu giảm rõ rệt.

Cảm giác đói, đại tiện táo, cảm giác khô miệng khát nước có liên quan tới tình trạng glucose máu cao. Bệnh nhân nhóm nghiên cứu của chúng tôi đã được điều trị ổn định về glucose máu nên các triệu chứng trên không nặng nề và đều giảm đi sau 30 ngày điều trị. Nhóm nghiên cứu có cải thiện rõ ràng các triệu chứng cơ năng này so với nhóm chứng.

Sự cải thiện các triệu chứng cơ năng ở nhóm nghiên cứu so với trước điều trị và so với nhóm chứng chứng tỏ bài thuốc nghiên cứu có tác dụng tốt trên các rối loạn chuyển hóa của bệnh ĐTD.

4.3. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN GLUCOSE MÁU

4.3.1. Phần thực nghiệm trên động vật

Để đánh giá tác dụng hạ glucose máu của BDHN, trước hết chúng tôi thăm dò tác dụng hạ glucose máu của BDHN trên chuột cống trắng bình thường 3 tháng tuổi. Kết quả (Bảng 3.4) cho thấy nhóm chuột uống BDHN glucose máu sau 2 giờ uống thuốc thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê: nhóm BDHN 6g/kg là 5,02 mmol/L so với 5,03 mmol/L; nhóm BDHN liều 12g/kg là 5,30 mmol/L so với nhóm chứng 4,80 mmol/L. Kết luận BDHN không có tác dụng hạ glucose máu trên chuột bình thường. Như vậy có thể dự đoán BDHN không có tác dụng kích thích tuyến tụy tăng tiết insulin. Thậm chí ở nhóm uống BDHN liều cao, nhận thấy glucose máu của chuột còn tăng nhẹ sau uống 30 phút, lên đến 6.13 mmol/L, sau đó glucose máu giảm dần về bình

thường. Có thể hàm lượng đường tự do trong dược liệu, chủ yếu là ở vị thuốc Hoàng kỳ, đã gây ra hiện tượng này

Tiếp theo chúng tôi đánh giá ảnh hưởng của BDHN trên test dung nạp glucose ở chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày để đánh giá tác dụng của BDHN trên tình trạng đề kháng insulin. 2 giờ trước khi test, chuột lô chứng uống nước muối sinh lý, lô chứng dương uống metformin liều 150 mg/kg, và hai lô uống BDHN liều lần lượt 6g, 12g/kg. Sau khi uống glucose liều 2g/kg, thử glucose máu mỗi 30 phút (Biểu đồ 3.4). Kết quả lô chứng sinh lý có rối loạn dung nạp glucose rõ rệt, sau 1 giờ glucose máu 14,6 mmol/L, sau 2 giờ là 10,2 mmol/L. Lô chứng dương uống metformin có giảm rối loạn dung nạp glucose, đỉnh glucose máu lên cao nhất là sau 30 phút uống 8,13 mmol/L, sau đó giảm dần về mức bình thường. Hai lô uống BDHN đỉnh glucose máu sau uống glucose 30 phút thấp hơn lô chứng sinh lý rõ, nhưng vẫn cao hơn lô uống metformin, sau đó glucose máu cả hai lô giảm dần về mức bình thường. Đường biểu diễn glucose máu của hai lô uống BDHN gần như trùng với đường biểu diễn của lô uống metformin. Chúng tôi chọn thuốc chứng là metformin vì đây là thuốc đại diện cho nhóm thuốc hạ glucose máu bằng con đường làm giảm đề kháng insulin ở các mô đích. Với kết quả của thử nghiệm này, có thể dự đoán BDHN có tác dụng làm giảm đề kháng insulin tại các mô đích.

Đánh giá tiếp khả năng hạ glucose máu của BDHN, chúng tôi tiến hành thử nghiệm trên mô hình chuột ĐTĐ týp 2. Trước thử nghiệm glucose máu của chuột ĐTĐ nằm trong khoảng 17,4 – 22,87 mmol/L. Sau khi cho uống thuốc chuột được thử glucose máu các thời điểm 2, 4, 6 giờ (Bảng 3.5). Kết quả lô chuột ĐTĐ uống nước muối sinh lý glucose máu giảm nhẹ không có ý nghĩa thống kê. Lô chứng dương uống metformin 150 mg/kg sau 2 giờ glucose máu giảm mạnh 53,2% và duy trì ổn định tới 6 giờ. Hai lô uống BDHN sau 4 giờ mới thấy giảm glucose máu có ý nghĩa so với lô chứng sinh

lý và đến sau 6 giờ thì giảm tới mức gần tương đương với nhóm uống metformin, lần lượt hạ 40% và 53.95%. Kết quả thử nghiệm này cho thấy BDHN có tác dụng hạ glucose máu chậm nhưng kéo dài, mức độ hạ glucose máu kém hơn so với metformin.

Cuối cùng chúng tôi tiến hành đánh giá tác dụng hạ glucose máu dài hạn của BDHN trên chuột ĐTĐ tít 2. Thử nghiệm này kéo dài 90 ngày, chuột được tiếp tục nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo. Sau 90 ngày nhóm chứng glucose tiếp tục duy trì ở mức cao 22,27 mmol/L. Nhóm chứng dương ăn thức ăn trộn metformin hàm lượng thuốc 150 mg/kg cân nặng chuột, có kết quả glucose máu hạ còn 16,89 mmol/L, nhưng thay đổi này không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý do độ phân tán của số liệu. Hai nhóm uống BDHN glucose máu hạ có ý nghĩa thống kê so với lô chứng sinh lý, lô BDHN 6g/kg hạ glucose xuống 18,61 mmol/L, lô BDHN 12g/kg hạ còn 15,68 mmol/L (Bảng 3.6).

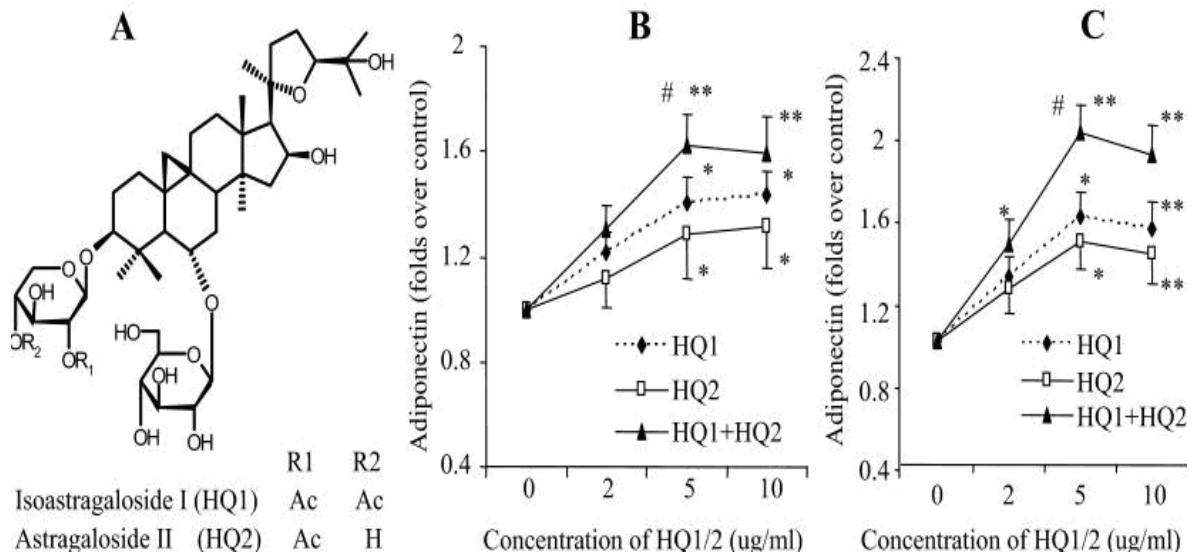
Như vậy qua 4 thử nghiệm trên, chúng tôi nhận thấy BDHN không có tác dụng hạ glucose máu trên chuột bình thường, mà chỉ có tác dụng hạ glucose máu trên chuột ĐTĐ tít 2. Mức độ hạ glucose máu của BDHN gần tương đương metformin ở liều thông thường, nhưng tác dụng đến chậm hơn so với metformin. Về cơ chế hạ glucose máu, thông qua test dung nạp glucose, cho thấy BDHN có tác dụng làm giảm đề kháng insulin tại các mô đích. Nghiên cứu sâu hơn về cơ chế tác dụng của BDHN, có thể tham khảo các nghiên cứu về hoàng kỳ, vị thuốc chiếm lượng chủ yếu của bài thuốc BDHN. Yong Wu (2005) nghiên cứu trên lượng protein tyrosin phosphatase 1 B (PTP1B), chất vận chuyển tín hiệu kích hoạt receptor insulin, nhận thấy PTP1B tăng lên trong trường hợp đề kháng insulin của đái tháo đường tít 2. Sau điều trị bằng Hoàng kỳ nhận thấy làm giảm lượng PTP1B trên cơ vân, nhưng không giảm trên gan. Như vậy Hoàng kỳ có tác dụng làm giảm sự đề kháng insulin trên cơ vân [109]. Năm 2008, Yuan W, đại học Vũ Hán, đã

nghiên cứu tác dụng của Hoàng kỳ trên sự đề kháng insulin và cơ chế điều hòa chuyển hoá insulin trên chuột. Các tác giả đã dùng nhóm chứng là chuột nuôi chế độ giàu chất béo, sau đó điều trị bằng Hoàng kỳ; nhóm bệnh được gây mô hình đái tháo đường tít 2 bằng cách tiêm STZ (streptozotocin) và điều trị bằng Hoàng kỳ bằng đường uống với liều 400 mg/kg. Sau thời gian điều trị 5 tuần nhận thấy lượng glucose máu, lượng insulin máu, cũng như trọng lượng của chuột dùng Hoàng kỳ giảm xuống rõ rệt; *độ nhạy cảm với insulin của chuột mắc đái tháo đường tít 2 được cải thiện* [68]

Bảng 4.1: Tác dụng của Hoàng kỳ trên chuột ĐTD theo nghiên cứu của YuanW

Nhóm	Chứng	Điều trị bằng Hoàng kỳ	Đái tháo đường tít 2	TĐ 2 + Hoàng kỳ
Glucose (mmol/l)	4,3 ± 0,2	4,1 ± 0,2	10,3 ± 0,8	6,8 ± 0,5
Insulin (pmol/l)	162 ± 13	168 ± 15	178 ± 20	171 ± 18
Trọng lượng (g)	200 ± 2	202 ± 2	220 ± 5	205 ± 3

Cũng tại Vũ Hán, năm 2009 Feng Zou và cộng sự, qua thực nghiệm trên chuột đã nhận thấy polisaccharid chiết xuất từ Hoàng kỳ đã tăng tổng hợp glycogen ở gan và tăng sử dụng glucose ở cơ vân theo con đường kích hoạt tín hiệu AMPK (AMP activated protein kinase), qua đó giải thích cơ chế của hoàng kỳ trong làm giảm glucose máu và tăng nhạy cảm với insulin [69]. Năm 2009, Aimin Xu đã tiếp tục tìm kiếm cơ chế tác dụng của Hoàng kỳ ở mức tế bào và đã thu được kết quả: Hoàng kỳ làm tăng tiết Adiponectin, một cytokin tăng nhạy cảm insulin-tiết ra từ các tế bào mỡ, trên cả tế bào mỡ nuôi cấy 3T3-L1 và trên tế bào mỡ chuột[70]. Các nghiên cứu trước đó cho thấy adiponectin có tác dụng chống đái tháo đường, bảo vệ tim mạch, chống xơ vữa động mạch...



Hình 4.1: Tác dụng tăng tiết adiponectin của Hoàng kỳ trên tế bào mỡ [70]

Hình 4.1 cho thấy tác dụng tăng tiết adiponectin của Hoàng kỳ trên tế bào mỡ nuôi cấy 3T3-L1; hình C là trên tế bào mỡ chuột. Nồng độ adiponectin được đo bằng phương pháp ELISA, dấu * là $P < 0,05$; ** $P < 0,01$ so với nhóm chứng. Lu L của đại học Quảng Châu năm 2010 cũng nhận thấy astragaloside IV làm giảm glucose máu ở chuột đái tháo đường do ức chế men GP (glycogen phospholylase) và G6P (glucose-6-phosphatase) ở gan[71].

4.3.2. Phần lâm sàng

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị tích cực nhằm đạt được mục tiêu điều trị ĐTĐ tốt theo khuyến cáo của Bộ Y tế. Sau 30 ngày điều trị, nếu xét trên glucose máu bình quân của mỗi nhóm, thì giá trị giảm của glucose máu của cả hai nhóm chưa có ý nghĩa thống kê. Điều này có thể lý giải do thời gian điều trị còn ngắn, có một số bệnh nhân có mức kiểm soát đường máu kém chưa đáp ứng ổn định với điều trị (về thuốc, chế độ ăn kiêng, chế độ tập luyện). Mặt khác ở nhóm nghiên cứu có phối hợp với BDHN do các triệu chứng cơ năng được cải thiện sớm nên bệnh nhân có xu hướng tự nói lỏng sự tuân thủ chế độ ăn kiêng (đây cũng là một khó khăn thường gặp

phải khi nghiên cứu điều trị ĐTĐ bằng thuốc YHCT trên lâm sàng [110]). Chính những lý do trên đã che lấp tác dụng hạ glucose máu của những bệnh nhân khác nếu chỉ xét trên số liệu glucose máu bình quân của cả nhóm.

Để hạn chế những tác động của các yếu tố trên, chúng tôi so sánh glucose máu của bệnh nhân theo các mức kiểm soát glucose máu. Bệnh nhân nghiên cứu trước điều trị có tình trạng kiểm soát glucose máu ở mức kiểm soát kém (mức độ kiểm soát glucose máu kém của nhóm chứng là 66,7%, nhóm nghiên cứu là 56,7%). Kết quả sau 30 ngày điều trị, mức độ kiểm soát glucose máu cho thấy nhóm nghiên cứu cải thiện rõ rệt so với trước điều trị (Bảng 3.21): mức kiểm soát tốt tăng từ 6/30 bệnh nhân (20%) lên 10/30 bệnh nhân (33,3%), mức kiểm soát kém giảm từ 17/30 bệnh nhân (56,7%) xuống 12/30 bệnh nhân (40%). Nhóm chứng: mức độ kiểm soát tốt giảm từ 5/30 bệnh nhân (16,7%) xuống 4/30 bệnh nhân (13,3%), mức độ kiểm soát kém giảm từ 20/30 bệnh nhân (66,7%) xuống 19/30 bệnh nhân (63,3%). Khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê. Như vậy bài thuốc BDHN phối hợp với thuốc YHHĐ có tác dụng hỗ trợ cải thiện tốt tình trạng kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân ĐTĐ hơn so với thuốc YHHĐ đơn thuần. Điều này cũng phù hợp với những dữ liệu thực nghiệm trên chuột cống trắng ĐTĐ.

Phân tích so sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi thấy hiện tại chưa có công trình nào về sử dụng bài thuốc BDHN trong điều trị bệnh nhân ĐTĐ tít 2. So sánh với các bài thuốc YHCT khác đã nghiên cứu điều trị ĐTĐ tít 2, có một số công trình đã công bố trong thời gian qua. Bùi Tiến Hưng (2004), dùng bài thuốc Tri bá địa hoàng hoàn điều trị ĐTĐ tít 2 thấy cải thiện các triệu chứng ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, kiểm soát HbA1c với mức tối ưu và tốt là 73,33% [111]. Dương Đăng Hiền, Nguyễn Nhược Kim, Đặng Kim Thanh (2005) đánh giá tác dụng của bài thuốc “Tiểu đường Đông đô” có thành phần là sinh địa, mạch môn, hoàng kỳ, hoàng liên, thiên hoa

phần, ngũ vị tử, mẫu đơn bì, bạch linh, nhân sâm, thạch cao sau 1 tháng điều trị bài thuốc cải thiện các triệu chứng lâm sàng như ăn nhiều, đái nhiều, vã mồ hôi có ý nghĩa thống kê. Bài thuốc có tác dụng hạ glucose máu lúc đói 1,5 mmol/l, tổng hợp kết quả điều trị loại tốt và khá đạt 70,9% [55]. Nguyễn Thị Kim Thư - Bệnh viện YHCT Tp HCM (2006) dùng bài thuốc Lục vị địa hoàng hoàn điều trị ĐTĐ tít 2 giai đoạn đầu, có 33% có hiệu quả rõ rệt, 53% có tác dụng, 13% không tác dụng [54]. Tiêu Ngọc Chiến (2008) đánh giá viên bao phim Galucron của Bệnh viện YHCT tỉnh Hà Tây, gồm thành phần: thiên hoa phần, huyền sâm, ngũ vị tử, nấm linh chi, rễ cây dây gỏi, kim ngân hoa, trạch tả, mạch môn; thấy viên nang Galucron giúp hạ glucose máu từ từ, tỷ lệ kiểm soát tốt glucose máu là 85,72% và giảm tốt các dấu hiệu khát nước, ăn nhiều, đái tiện táo[56]. Năm 2013, Tiêu Ngọc Chiến nghiên cứu bài thuốc Thập vị giáng đường phương điều trị bệnh nhân ĐTĐ tít 2 mức độ nhẹ, nhận thấy bài thuốc bắt đầu hạ glucose máu kể từ ngày điều trị thứ 30, sau ngày thứ 90 glucose máu về bình thường, $p < 0,01$; các thể thượng tiêu và trung tiêu glucose máu giảm nhiều hơn thể hạ tiêu [112]. So sánh với các báo cáo trên chúng tôi nhận thấy bệnh nhân của nghiên cứu chúng tôi ở mức độ bệnh ĐTĐ nặng hơn, thời gian mắc bệnh lâu hơn, đa số có tình trạng kiểm soát kém glucose máu, có biến chứng thận, nên tác dụng giảm glucose máu của nghiên cứu này kém hơn so với các báo cáo trên.

Tóm lại qua nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng chúng tôi nhận thấy bài thuốc BDHN có tác dụng hạ glucose máu trên ĐTĐ tít 2. Trên thực nghiệm nhận thấy mức độ hạ glucose máu của BDHN tương đương metformin nhưng đến chậm hơn so với metformin. Cơ chế tác dụng của BDHN theo con đường giảm đề kháng insulin ở các mô đích.

4.4. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN RỐI LOẠN LIPID MÁU DO ĐTĐ TYP 2

4.4.1. Phần thực nghiệm trên động vật

Để đánh giá tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của BDHN trên chuột ĐTĐ typ 2, chúng tôi tiến hành thử nghiệm kéo dài 90 ngày. Nhóm chứng thường nuôi bằng thức ăn thường, nhóm chứng ĐTĐ nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo, nhóm chứng dương nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo trộn metformin lượng sao cho đạt 150 mg/kg cân nặng chuột và 2 nhóm điều trị BDHN ăn giàu chất béo trộn cao lỏng BDHN lượng sao cho đạt lần lượt 6g và 12g/kg cân nặng chuột. Ngày thứ 90 của nghiên cứu tất cả chuột bị lấy máu tâm thất để xét nghiệm lipid máu. Kết quả (Bảng 3.7) chuột ĐTĐ có tăng lipid máu so với nhóm chứng: cholesterol 1,69/0,57 mmol/L, triglycerid 1,80/0,38 mmol/L, ($p < 0,05$). So với các mô hình ĐTĐ của các tác giả Việt Nam đã thực hiện, thì mức rối loạn lipid máu của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn. Chuột ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu của các tác giả Trần Thị Chi Mai (2007) có cholesterol 3,39 mmol/L, triglycerid 7,84 mmol/L [85]; Nguyễn Quang Trung (2008) có cholesterol 18,50 mmol/L, triglycerid 2,0 mmol/L [86]. Sự khác biệt giữa chúng tôi với các tác giả trên có thể do phương pháp gây mô hình: chuột của chúng tôi ăn thức ăn giàu chất béo một cách tự do, còn các nghiên cứu trên hàng ngày chuột được ăn bổ sung mỡ lợn trộn 20% cholesterol tinh khiết. Tuy nhiên ở nghiên cứu của chúng tôi các rối loạn lipid máu của chuột ĐTĐ đều cao một cách có ý nghĩa thống kê so với lô chứng. Chuột uống metformin có lipid máu giảm so với nhóm ĐTĐ: cholesterol 1,23/1,69 mmol/L, triglycerid 0,63/1,80 mmol/L; trong đó triglycerid hạ có ý nghĩa thống kê so với chuột ĐTĐ ($p < 0,05$). Nhóm BDHN 6g/kg có lipid máu giảm so với nhóm ĐTĐ là: cholesterol 1,00/1,69 mmol/L (giảm 40,82%), triglycerid 1,09/1,80 mmol/L; trong đó cholesterol hạ có ý nghĩa thống kê (p

<0,05). Nhóm BDHN 12g/kg có lipid máu giảm so với nhóm ĐTD là: cholesterol 1,11/1,69 mmol/L (giảm 34,31%), triglycerid 0,65/1,80 mmol/L (giảm 63,88%); cả hai chỉ số đều hạ có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Về các thành phần của cholesterol thì nhóm BDHN 6g/kg còn hạ được LDL-C so với nhóm ĐTD có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Như vậy bài thuốc BDHN có tác dụng hạ máu lipid rõ rệt trên chuột ĐTD.

Tác dụng điều trị của bài thuốc BDHN trên các rối loạn lipid máu đã được một số tác giả đề cập tới. Tạ Nhân Minh (1986) thấy bài thuốc này có tác dụng hạ cholesterol máu và chống xơ vữa động mạch: thực nghiệm cho thỏ ăn chế độ giàu lipid gây mô hình xơ vữa động mạch, sau đó bơm vào dạ dày nước sắc bài thuốc này trong 30 ngày; kết quả cholesterol máu giảm rõ rệt so với nhóm chứng, nhịp tim nhanh được ổn định, mảng xơ vữa cũng giảm [60]. Giải Kiến Quốc (1993) gây mô hình nhũn não ở thỏ nhà, sau đó cho uống bài này với liều 7,5g/ngày trong liên tục 20 ngày thấy thấy giảm rõ mô nhũn não, giảm độ nhớt máu, giảm cholesterol máu [113]. Ming-en Xu (2006) astragaloside IV (hoạt chất chính của vị thuốc hoàng kỳ) có tác dụng điều trị tốt hội chứng chuyển hoá, điều hoà các rối loạn lipid máu [114]. Zang N (2011) trên mô hình gây rối loạn chuyển hoá bằng cho chuột ăn giàu chất béo và fructose, nhận thấy astragaloside IV đã làm giảm mức độ triglycerid máu cũng như giảm mức độ đề kháng insulin [115].

4.4.2. Phần lâm sàng

Sau 30 ngày điều trị, lượng lipid máu của bệnh nhân nhóm nghiên cứu có cải thiện so với nhóm chứng. Số bệnh nhân điều trị bằng BDHN có mức cholesterol kiểm soát tốt tăng từ 5/30 bệnh nhân (16,7%) lên 9/30 bệnh nhân (30%); mức kiểm soát chấp nhận được giảm từ 13/30 bệnh nhân (43,3) xuống 9/30 bệnh nhân (30%); số bệnh nhân kiểm soát kém không thay đổi, so sánh với nhóm chứng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sau điều trị, tình trạng

kiểm soát triglycerid cả hai nhóm kém hơn so với trước điều trị, nhóm nghiên cứu giảm 13,3% mức độ kiểm soát tốt, nhóm chứng giảm 23,3% mức độ kiểm soát tốt, $p < 0,05$. Tác dụng cải thiện về lipid máu còn thể hiện rõ hơn ở sự cải thiện thành phần của cholesterol. Sau điều trị, mức bình quân LDL-C của nhóm nghiên cứu giảm từ 3,41 mmol/L xuống 2,75 mmol/L, HDL-C tăng từ 0,95 mmol/L lên 1,27 mmol/L; sự thay đổi có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị, $p < 0,01$ (Bảng 3.25). Mức độ kiểm soát các thành phần lipid máu của nhóm BDHN sau điều trị có cải thiện tốt, mức độ kiểm soát tốt HDL – C tăng được 40% (mức kiểm soát tốt HDL-C trước điều trị là 5/30 bệnh nhân, sau điều trị là 20/30 bệnh nhân) $p < 0,05$; LDL – C mức độ kiểm soát tốt tăng 30%, (mức kiểm soát tốt LDL-C trước điều trị là 5/30 bệnh nhân, sau điều trị là 14/30 bệnh nhân), $p < 0,05$. Ở thời điểm nghiên cứu của chúng tôi, chưa có công trình nào nghiên cứu về tác dụng điều trị rối loạn lipid máu của bài thuốc BDHN trên lâm sàng.

Qua nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy bài thuốc BDHN có tác dụng giảm cholesterol và triglycerid trên chuột ĐTD thực nghiệm và giảm LDL-C, tăng HDL-C trên bệnh nhân ĐTD. LDL-C là yếu tố gây biến chứng xơ vữa động mạch, HDL-C là yếu tố bảo vệ. Mặt khác các thành phần lipid máu còn được coi là các tác nhân gây stress oxy hóa trên các vi mạch, gây ra các biến chứng mạch máu của ĐTD. Việc bài thuốc BDHN làm giảm lipid máu và cải thiện được các thành phần này của lipid máu góp phần giải thích cơ chế bảo vệ của BDHN trên các biến chứng mạch máu của ĐTD [5].

4.5. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN GAN

Trên thực nghiệm chúng tôi nhận thấy tất cả các lô chuột ĐTD đều có tăng men gan AST, ALT so với lô chứng sinh lý, nhưng không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$ (Bảng 3.11). Lô chuột điều trị BDHN liều 6g/kg men gan AST, ALT thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với lô ĐTD. Lô chuột điều

trị BDHN liều 12g/kg tăng men AST so với lô ĐTĐ với $p < 0,05$, men ALT tăng không có ý nghĩa thống kê. Lô điều trị metformin 150 mg/kg tăng men gan AST, ALT không có ý nghĩa thống kê so với lô ĐTĐ. Bài thuốc BDHN là bài thuốc cổ phương dùng từ lâu đời, đã có nhiều nghiên cứu chứng minh là không có tác dụng độc cho gan thận. Trên thực nghiệm này ghi nhận tăng men gan AST đơn lẻ ở liều BDHN 12g/kg nên cần được nghiên cứu thêm. Gần đây nhất Nguyễn Minh Hà (2010) đã báo cáo thử nghiệm độc tính của bài BDHN trên chuột thấy với liều 70g/kg cũng không ghi nhận độc tính gì [67]. Ngoài ra, quan sát các lô chuột sử dụng BDHN, chúng tôi nhận thấy chuột phát triển tốt, chạy nhảy linh hoạt, cân nặng giảm ít hơn so với lô chuột ĐTĐ: sau 90 ngày điều trị, cân nặng lô chuột ĐTĐ giảm 41,7% so với lô chứng sinh lý (184g/316g), lô chuột BDHN 6g/kg giảm 12,9% (275g/316g), lô chuột BDHN 12g/kg giảm 11,7% (279g/316), lô metformin giảm 4,1% (303g/316g) (Bảng 3.6).

Hình ảnh đại thể thấy gan chuột ĐTĐ kích thước lớn hơn so với chuột chứng sinh lý, có màu sẫm xung huyết. Đặc biệt chuột ĐTĐ không có mỡ nội tạng như mỡ mạc treo, điều này phù hợp với tình trạng chuột ĐTĐ rất gầy, cân nặng giảm nhiều so với lô chứng sinh lý. Trong khi đó lô chuột điều trị BDHN có gan kích thước và màu sắc bình thường, mỡ mạc treo ruột lượng nhiều. Chuột lô uống metformin có lượng mỡ mạc treo lớn nhất, gan to có nhiều khối mỡ trong gan kích thước từ 4 = 6 mm (Phụ lục 6, hình 12-18).

Trên tiêu bản vi thể gan chuột, nhận thấy lô chuột ĐTĐ các mao mạch nan hoa của tiểu thụ gan xung huyết, các tế bào gan thoái hoá, rải rác nhiều thoái hoá dạng hốc (thoái hoá mỡ). Tiêu bản gan lô dùng metformin 150 mg/kg thấy có thoái hoá mỡ rất nặng, chiếm hầu hết các tế bào gan. Hai lô chuột sử dụng BDHN vi thể gan bình thường, cấu trúc gan nguyên vẹn, tế bào gan bắt màu bình thường, không thấy có dấu hiệu thoái hoá (Hình 3.2 - 3.6).

Như vậy trên hình ảnh đại thể và vi thể cho thấy BDHN có tác dụng bảo vệ gan rõ rệt so với lô ĐTĐ và lô metformin. Hình ảnh vi thể cũng gợi ý phần nào về hướng nghiên cứu tìm cơ chế hạ glucose máu của BDHN: gan của chuột dùng metformin bị nhiễm mỡ rất nặng cho thấy cơ chế hạ glucose máu là tăng sử dụng glucose từ trong máu để tổng hợp thành mỡ dự trữ trong gan. Còn hình ảnh gan của lô chuột dùng BDHN cho thấy cơ chế hạ glucose máu của BDHN không giống với metformin. Hình ảnh vi thể gan của lô chuột dùng metformin còn là ví dụ trực quan về vai trò của ăn kiêng trong điều trị ĐTĐ: nếu không ăn kiêng để giảm lượng cung đường mà chỉ dựa vào uống thuốc để hạ glucose máu, thì mặc dù có kiểm soát được glucose máu, thì phần năng lượng thừa kia sẽ biến thành mỡ tích trữ tại gan và các mô mỡ, sẽ tiếp tục tiết ra các yếu tố viêm làm nặng lên các biến chứng của ĐTĐ và vòng xoáy bệnh lý cứ thế tiếp diễn

Trên lâm sàng, nhận thấy các bệnh nhân của nhóm điều trị BDHN có men AST, ALT không có thay đổi so với trước điều trị và so với nhóm chứng. Cùng với kết quả các chỉ số huyết học không thay đổi trên nhóm điều trị kết hợp BDHN, sự không thay đổi của các trị số men gan đã chứng tỏ độ an toàn của bài thuốc BDHN.

4.6. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN THẬN

4.6.1. Phần thực nghiệm trên động vật

Trên thực nghiệm, các lô chuột ĐTĐ và uống BDHN có tăng ure máu so với lô chứng sinh lý, ($p < 0,01$). Lô chuột uống metformin có tăng ure máu nhưng không có ý nghĩa thống kê. So sánh các lô điều trị với lô chứng ĐTĐ thì lô BDHN 6g/kg và lô metformin giảm ure máu có ý nghĩa thống kê, lần lượt là 6,33/12,3 mmol/L ($p < 0,01$) và 6,39/12,3 mmol/L ($p < 0,05$). Creatinin ở tất cả các lô không có sự khác biệt (Bảng 3.9).

Về glucose niệu, tất cả các lô chuột ĐTĐ có glucose niệu rất cao. Các lô chuột ĐTĐ được điều trị, glucose niệu giảm so với lô chuột chứng ĐTĐ

nhưng không có ý nghĩa thống kê. Protein niệu giữa các lô có sự khác biệt. Protein niệu của lô ĐTD là 1260 mg/L, tăng gấp 33 lần so với lô chứng (1260/60 mg/L), $p < 0,05$, chứng tỏ chuột ĐTD ngày thứ 90 có tổn thương thận rõ rệt. Ở các lô ĐTD có điều trị, protein niệu cũng tăng cao so với lô chuột chứng sinh lý, $p < 0,05$. Sau 90 ngày điều trị, protein niệu của các lô chuột có điều trị giảm so với lô chứng ĐTD: BDHN 6g/kg là 320 mg/L, ($p < 0,05$), BDHN 12g/kg là 180 mg/L, ($p < 0,05$). Lô chuột điều trị metformin protein niệu giảm là 460 mg/L nhưng chưa có ý nghĩa thống kê so với lô chứng ĐTD. Như vậy lô chuột điều trị bằng BDHN có giảm protein niệu rõ rệt so với lô ĐTD, mức độ giảm protein niệu tỷ lệ thuận với nồng độ thuốc (Bảng 3.10)

Về tổn thương mô học thận: tiêu bản vi thể thận chuột được nhuộm PAS (Periodic Acid-Schiff) để có thể quan sát rõ những tăng sinh đặc hiệu tổn thương thận ĐTD là tăng sinh chất gian mao mạch tiểu cầu thận và tổ chức xơ. Những tổn thương này không quan sát thấy trên tiêu bản nhuộm HE (Hematoxylin and eosin stain) thông thường. Trên tiêu bản nhuộm PAS nhân tế bào bắt màu tím đậm, bào tương bắt màu tím nhạt, còn tổ chức xơ thoái hoá và chất gian mao mạch bắt màu đỏ; mà trên tiêu bản nhuộm HE thường sẽ khó phân biệt [116]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tiêu bản vi thể của thận lô chuột ĐTD có tổn thương thận giai đoạn sớm: tiểu cầu thận giãn to, phì đại cuộn mao mạch tiểu cầu thận, có tăng sinh chất gian mao mạch tiểu cầu, dày màng bao Bowman, các ống lượn gần giãn to. Chưa quan sát thấy các tổn thương đặc trưng của bệnh thận ĐTD như các hạch xơ thoái hoá trong tiểu cầu thận, tăng sinh tổ chức xơ giữa các ống thận, thoái hoá ống thận. Ở các tiêu bản vi thể thận của các nhóm điều trị bằng BDHN các tổn thương cũng tương tự như của nhóm ĐTD, tuy nhiên mức độ có nhẹ hơn (Hình từ 3.7 – 3.11)

Qua các số liệu của thực nghiệm chúng tôi thấy tác dụng giảm protein niệu của BDHN là tổng hợp tác dụng nhiều mặt của bài thuốc: giảm glucose

máu, giảm lipid máu. Ngoài cơ chế chung giảm glucose máu, giảm lipid máu sẽ góp phần giảm nhẹ biến chứng thận, bài thuốc BDHN có thể còn có những cơ chế đặc hiệu riêng như làm giảm các stress oxy hoá, tăng tiết adiponectin. Aimin Xu (2009) đã thấy Hoàng kỳ (vị thuốc chính của bài thuốc BDHN) làm tăng tiết adiponectin [70]. Shintaro Nakamaki (2011) có thực nghiệm cho thấy adiponectin làm giảm protein niệu trên chuột cống ĐTĐ do STZ [117]. Một số nghiên cứu thực nghiệm khác cho thấy tác dụng giảm protein niệu của BDHN còn là tác dụng đặc hiệu của vị thuốc Hoàng kỳ trên thận. Năm 2004 Xiaoxing Yin và cộng sự tại Đại học Nam Kinh đã nghiên cứu tác dụng bảo vệ thận của Hoàng kỳ trên chuột di truyền có bệnh thận ĐTĐ, nhận thấy lô chuột điều trị bằng chất astragaloside, một saponin chiết xuất Hoàng kỳ, sau 8 tuần làm giảm lượng microalbumin niệu, giảm AGEs cả ở trong máu và ở vỏ thận; giảm độ dày màng đáy tiểu cầu thận. Tác giả cũng nhận thấy tác dụng bảo vệ thận tăng tỷ lệ với nồng độ thuốc [72].

Bảng 4.2. Tác dụng của saponin từ Hoàng kỳ lên độ dày màng đáy tiểu cầu thận chuột cống ĐTĐ [72]

Lô	Số lượng chuột cống	Chiều dày màng đáy (nm)
Chứng sinh lý	10	141,6 ± 9,7
Chứng ĐTĐ	10	214,9 ± 8,5
Astragaloside 3mg/kg	5	189,3 ± 46,4
Astragaloside 6mg/kg	11	178,9 ± 18,5
Astragaloside 12mg/kg	10	152,9 ± 6,0
Enalapril 100mg/kg	10	160,2 ± 15,9

Bảng 4.3. Tác dụng của saponin từ Hoàng kỳ lên nồng độ AGE trong máu và võ thận của chuột cống ĐTD [72]

Lô	Số lượng chuột cống	AGE (AUF/mg protein)	
		Huyết tương	Võ thận
Chứng sinh lý	10	4,70 ± 0,94	0,54 ± 0,18
Chứng ĐTD	10	17,25 ± 2,50	2,30 ± 0,71
Astragaloside 3mg/kg	5	7,64 ± 0,61	1,75 ± 0,37
Astragaloside 6mg/kg	11	6,68 ± 1,58	1,26 ± 0,28
Astragaloside 12mg/kg	10	7,57 ± 2,79	1,14 ± 0,49
Enalapril 100mg/kg	10	8,46 ± 2,07	1,60 ± 0,36

Năm 2006 các tác giả trên tiếp tục nhận thấy tác dụng chống oxi hoá của Hoàng kỳ góp phần bảo vệ thận ĐTD [118]. Zang YW (2006) trên chuột cống gây ĐTD thực nghiệm thấy Hoàng kỳ làm giảm angiotensin và TGF-beta (1) mRNA, qua đó giải thích phần nào cơ chế bảo vệ thận [119]. Năm 2009 Motomura K và cộng sự tại Đại học Kumamoto Nhật Bản nhận thấy Hoàng kỳ có tác dụng ức chế các dạng chuyển hóa cuối glycat bậc cao AGEs, qua đây có tác dụng trong các biến chứng mạch máu của bệnh ĐTD [73]. Nguyễn Minh Hà (2010) [65] nhận thấy BDHN có tác dụng kháng đông. Các vị thuốc khác của bài thuốc với hàm lượng ít như Xuyên khung, Đương quy có tác dụng giãn mạch, điều hòa chức năng nội mạc mạch máu thông qua tác động lên sản xuất nitric oxit (NO) [74]; Đào nhân và Hồng hoa đã được chứng minh bằng thực nghiệm có tác dụng tăng lưu thông dòng máu do làm giảm độ nhớt máu và giảm độ ngưng tập tiểu cầu [75]; Địa long có tác dụng kháng đông máu và tiêu fibrin [76]... cũng góp phần vào cải thiện huyết động của động mạch thận, qua đó góp phần cải thiện tình trạng protein niệu.

4.6.2. Phần lâm sàng

Trên lâm sàng bệnh nhân khi chọn vào nhóm nghiên cứu đã có bệnh thận ĐTĐ. Các bệnh nhân nghiên cứu có lượng ure và creatinin máu ở mức bình thường và ổn định suốt thời gian điều trị. Không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm nghiên cứu (Bảng 3.23). Sau điều trị mức lọc cầu thận bình quân của cả hai nhóm có tăng nhẹ: nhóm chứng từ 60,3 ml/phút lên 61 ml/phút, nhóm nghiên cứu từ 62,3 ml/phút lên 62,83 ml/phút, nhưng thay đổi chưa có ý nghĩa thống kê. Đánh giá chung lại, mức độ biến chứng thận của bệnh nhân chưa có thay đổi sau 30 ngày điều trị, nhóm chứng và nhóm nghiên cứu cùng có 17/30 bệnh nhân có biến chứng thận giai đoạn 2, 12/30 bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 3, không có bệnh nhân biến chứng thận giai đoạn 4 hoặc 5.

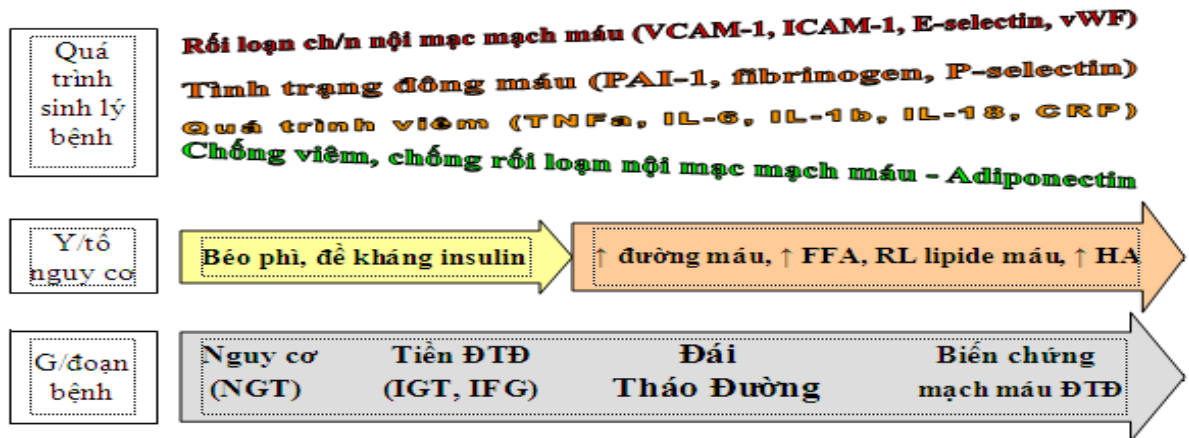
Protein niệu của nhóm chứng giảm nhẹ sau nghiên cứu (từ 768 mg/L còn 720 mg/L), tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê. Protein niệu nhóm nghiên cứu giảm rõ rệt sau nghiên cứu (từ 718 mg/L còn 200 mg/L). Mức độ giảm có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị và so với nhóm chứng, $p < 0,01$ (Bảng 3.25). Qua số liệu thử nghiệm trên lâm sàng cho thấy sử dụng bài thuốc BDHN trong 30 ngày có tác dụng hỗ trợ điều trị làm giảm protein niệu, nhưng chưa cải thiện về mức lọc cầu thận.

Kết quả giảm protein niệu của bệnh nhân điều trị bằng BDHN phù hợp với kết quả thực nghiệm trên động vật. Trong suốt thời gian điều trị, huyết áp và glucose máu được điều trị tích cực nên cũng góp phần vào cải thiện tình trạng protein niệu. Tuy nhiên, ở cả hai nhóm bệnh nhân, huyết áp và glucose máu là tương đương nhau suốt thời gian điều trị, nên khó có thể nói sự giảm protein niệu của nhóm nghiên cứu là do ảnh hưởng của giảm huyết áp và giảm glucose máu. Mặt khác cả hai nhóm cùng sử dụng thuốc ức chế men chuyển, nên tác động của thuốc ức chế men chuyển trên giảm protein niệu của

nhóm nghiên cứu cũng bị loại trừ. Vì vậy qua nghiên cứu này, chúng tôi dự đoán cơ chế tác dụng giảm protein niệu của bài thuốc BDHN là tổng hợp của các tác dụng hạ glucose máu, hạ lipid máu; ngoài ra còn có thể là tác dụng đặc hiệu của bài thuốc lên tiểu cầu thận như các nhà nghiên cứu khác trên thế giới đã tiến hành. So sánh với các nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy các nghiên cứu về điều trị biến chứng thận ĐTD týp 2 bằng thuốc YHCT ở Việt Nam còn ít. Năm 2011, Lê Thị Thanh Nhạn [57] nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Tế sinh thận khí hoàn trên biến chứng thận ĐTD týp 2 thấy bài thuốc làm giảm protein niệu, cải thiện mức lọc cầu thận từ trung bình 33,28 ml/phút trước điều trị lên 39,88 ml/phút sau điều trị. Tại Trung Quốc, Ya Xiao (2013) trong một nghiên cứu phân tích gộp (meta-analysis), khảo sát tất cả các nghiên cứu đã công bố từ 1982 – 2012 về tác dụng của thuốc YHCT Trung Quốc có tác dụng điều trị biến chứng thận ĐTD, trong số 2594 báo cáo, có 29 báo cáo đáp ứng được yêu cầu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (randomized controlled trials); phân tích 29 báo cáo này thấy thuốc YHCT có tác dụng làm giảm albumin niệu cũng như cải thiện các dấu hiệu lâm sàng. Trong số các vị thuốc, Hoàng kỳ (*Astragalus membranaceus*) là vị thuốc được sử dụng nhiều nhất, 22/29 báo cáo, tỷ lệ 75,86% [122].

Để tóm tắt về cơ chế tác dụng của BDHN, chúng tôi xin dẫn lại bài viết của Ronald B. Goldberg [14] về mối liên quan giữa các cytokine, các yếu tố viêm giống cytokine, các rối loạn chức năng nội mạc mạch, các mất cân bằng của hệ thống đông máu với sự phát triển của ĐTD và các biến chứng. Bắt đầu từ các rối loạn chuyển hoá với tình trạng béo phì và đề kháng in sulin dẫn đến tăng glucose máu, gây bất thường về chức năng nội mạc mạch máu, biểu hiện sự tăng lên VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, vWF; tác động lên các đại thực bào và tế bào mỡ, kích thích tiết ra các yếu tố viêm như TNF α , IL-1, IL6, IL-18, cùng với gan sản xuất CRP; tế bào nội mạc mạch máu cùng với đại thực

bào gây ra rối loạn quá trình đông máu với sự tăng lên của PAI-1, fibrinogen, P-selectin. Mặt khác dưới dự ảnh hưởng của các yếu tố trên cơ thể tăng sản xuất các ROS (reactive oxygen species), oxi hoá các lipide, giảm NO (nitric oxide), tăng sản xuất acide béo tự do, angiotensin II, và các sản phẩm glycat hoá bậc cao (AGEs). Trong khi đó thì cơ chế tự bảo vệ của cơ thể như adiponectin, được sản xuất từ tế bào mỡ, có tác dụng chống viêm, chống rối loạn nội mạc mạch, lại bị giảm sút. Tất cả sẽ dẫn đến các biến chứng mạch máu của ĐTD, trong đó có biến chứng thận.



(Các chữ viết tắt: VCAM-1: vascular cellular adhesion molecule-1; ICAM-1: interstitial cellular adhesion molecular-1; vWF: von Willebrand factor; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; FFA: free fatty acid; NGT: normal glucose tolerance; IGT: impaired glucose tolerance; IFG: impaired fasting glucose)

Hình 4.2. Liên quan các giai đoạn bệnh ĐTD với các quá trình bệnh lý [14]

Bài thuốc BDHN với các dữ liệu thực nghiệm của nghiên cứu của chúng tôi cũng như của nhiều tác giả khác đã công bố cho thấy có khả năng tác động vào một số khâu của các quá trình bệnh lý trên như: giảm đề kháng insulin, chống rối loạn lipid máu, giảm các yếu tố viêm, cải thiện sự mất cân bằng tình trạng đông máu, tăng tiết adiponectin... qua đó góp phần cải thiện các biến chứng mạch máu của ĐTD, trong đó có biến chứng thận.

4.7. TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC BỔ DƯƠNG HOÀN NGŨ THEO YHCT

4.7.1. Hành trình của một bài thuốc quý

Vương Thanh Nhậm (1768-1831) là một vị danh y sống ở thời kỳ y học phương Tây đang xâm nhập vào Trung Quốc, nên có điều kiện so sánh giữa Tây y và Trung y. Ông nhận thấy nhiều điều phải học hỏi ở Tây y để bổ khuyết cho các thiếu sót của tiền nhân. Vương Thanh Nhậm đã dành ra 42 năm của đời mình để khảo sát giải phẫu tử thi, vẽ hình đính chính lại các sai sót của tiền nhân về tạng phủ. Năm cuối đời (1830) ông xuất bản cuốn sách mang tinh thần cải cách, có tên “Y lâm cải thác”. Cuốn sách đã mang đến cách nhìn nhận mới về bệnh tật, mạnh dạn đưa ra những phương thuốc mới khác với cổ phương. Nhiều bài thuốc trong “Y lâm cải thác” như Huyết phủ trục ú thang, Bổ dương hoàn ngũ thang... ngày nay đã trở thành gia sản quý báu của YHCT [35], [36].

Bài thuốc BDHN được Vương Thanh Nhậm sáng chế nhằm chữa trị chứng trúng phong bán thân bất toại (tai biến mạch não có liệt nửa người), gồm Hoàng kỳ chiếm số lượng chính và 6 vị thuốc hoạt huyết lượng ít, có tác dụng đại bổ khí, hoạt huyết thông kinh lạc. Sau khi ra đời, bài thuốc này ít được các thầy thuốc sử dụng vì quan niệm truyền thống của YHCT vẫn cho trúng phong là do can dương, can hỏa vượng, cần bình can tiềm dương; trong khi đó Vương Thanh Nhậm cho rằng bán thân bất toại là do khí hư nên kinh lạc ngưng trệ nên cần phải bổ khí để thông kinh lạc. Mặt khác cách đặt tên cho bài thuốc cũng dễ gây hiểu lầm: vì bài thuốc có tên “Bổ dương...” nên dễ gây hiểu lầm có tính chất bổ thận tráng dương (trợ giúp hoạt động sinh dục), hoặc gây nóng nhiệt. Có lẽ vì những ấn tượng “bổ dương” mà bài thuốc ít được sử dụng trong điều trị tai biến mạch não, vốn là những chứng bệnh thuộc nhiệt. Vương Thanh Nhậm đã giải thích tên bài thuốc như sau: người ta

khỏe mạnh, dương khí toàn vẹn (10/10) thì cơ thể ấm; khi bị liệt nửa người thì bên liệt lạnh, do dương khí đã mất đi một nửa (5/10), phải dùng Hoàng kỳ liều cao để đại bổ khí thông kinh lạc, khôi phục lại 5 phần dương khí đã mất đi, nên thành tên bài thuốc là “Bổ dương hoàn ngũ”; như vậy bài thuốc có tính chất *bổ khí* nhưng được đặt tên là *bổ dương* để nhấn mạnh lý thuyết mới về chứng bán thân bất toại của ông [123]. Mãi đến những năm 1980, các thầy thuốc Trung Quốc mới chú ý tới hiệu quả của bài thuốc này trong điều trị tai biến mạch não, sau đó mở rộng chỉ định sang điều trị các bệnh lý mạch máu khác như nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, các bệnh mạch máu khác. Tại Việt Nam từ những năm 2000, một số cơ sở YHCT bắt đầu ứng dụng bài thuốc BDHN trong điều trị tai biến mạch não. Như vậy sau khi ra đời hơn một thế kỷ, cuối cùng những tác dụng quý báu của bài thuốc đã được biết đến.

4.7.2. Cơ chế tác dụng của BDHN trong điều trị chứng tiêu khát

Chứng tiêu khát từ thời Nội kinh (Tk 2 tr CN) đã xác định cơ chế bệnh là do âm hư, phải dùng các thuốc bổ âm để chữa trị. Chính vì thế, việc dùng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ để trị chứng tiêu khát có vẻ xa lạ với lý luận kinh điển YHCT. Hiện nay sự phát triển của khoa học hiện đại đã giúp cho YHCT nhìn lại lý luận cũng như thực hành của mình. Triệu chứng âm hư trong tiêu khát gồm khát nước, khô miệng, uống nhiều nước, môi lưỡi khô... chủ yếu liên quan tới tình trạng glucose máu cao gây tăng áp lực thẩm thấu trong máu. Đây là một trong những triệu chứng cơ năng chính của ĐTD, thường xuất hiện khi glucose máu trên 10 mmol/L; và khi người bệnh khát dữ dội, uống nước liên tục thì lúc đó glucose máu đã rất cao. Liên hệ như vậy để thấy tuy dấu hiệu âm hư là dấu hiệu chính của tiêu khát, nhưng không phải lúc nào cũng gặp ở bệnh nhân ĐTD. Hiện nay sự chăm sóc sức khỏe tốt hơn xưa kia rất nhiều, ĐTD được phát hiện và điều trị ngay từ khi chưa có các dấu

hiệu lâm sàng, nên lý thuyết của YHCT về Tiêu Khát cần phải tiếp tục bổ sung cho phù hợp với thực tiễn.

Với bệnh cảnh bệnh ĐTĐ hiện nay chủ yếu là ĐTĐ týp 2, do hậu quả của lối sống dẫn đến hội chứng chuyển hoá với các biểu hiện béo phì, hay mệt mỏi. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy hiện nay triệu chứng cơ năng thường gặp nhất của bệnh nhân ĐTĐ là mệt mỏi; mà theo lý luận YHCT mệt mỏi, thờ ngán, ngại nói, làm việc không có sức là những dấu hiệu của khí hư. Việc công nhận có tình trạng khí hư trong chứng tiêu khát là một bước tiến bộ của YHCT. Giới nghiên cứu YHCT Trung Quốc từ những năm cuối Tk 20 đã chú ý đến vấn đề khí hư kết hợp với âm hư và đã ứng dụng có hiệu quả trong điều trị ĐTĐ. Lâm Lan (Liêu ninh Trung y tạp chí 2000, số 27): cơ chế của bệnh thận đái tháo đường chủ yếu là khí, âm lưỡng hư, nên có các thể bệnh: phế vệ khí âm lưỡng hư, tâm tỳ khí âm lưỡng hư, tỳ thận khí âm lưỡng hư, nên điều trị trước hết là ích khí dưỡng âm, sau đó căn cứ tiêu bản hoãn cấp mà điều trị. Lã Nhân Hòa (Giang tây trung y dược 2001, số 32): bệnh thận do đái tháo đường thì gọi là bệnh thận do tiêu khát, chia thành 3 thời kỳ sơ, trung, cuối để luận trị. Sơ kỳ trách cứ ở can thận, trị là ích khí dưỡng âm, tư bổ can thận. Trung kỳ do tỳ thận, trị là ôn thận kiện tỳ, ích khí dưỡng huyết. Cuối kỳ trách cứ ở ngũ tạng, trị là kiện tỳ ích thận, ích khí dưỡng huyết, giáng tọc tiết độc [5]. Như vậy có thể nói trong bệnh lý Tiêu khát, ngoài âm hư thì khí hư có một vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh và pháp chữa. Trong nghiên cứu này của chúng tôi 100% bệnh nhân có triệu chứng mệt mỏi, ngại vận động, làm việc chóng mệt – dấu hiệu khá rõ ràng của khí hư. Tất cả những bệnh nhân này đều đang mắc bệnh ĐTĐ týp 2, có tình trạng đề kháng insulin. Vì thế chúng tôi thấy khái niệm khí hư của YHCT còn nên được hiểu là tình trạng đề kháng insulin ở mô, khiến các cơ quan không thể sử dụng glucose, thiếu năng lượng để hoạt động, gây nên mệt mỏi. Bổ khí là phương pháp

YHCT dùng để chữa trị tình trạng khí hư. Lâu nay thông thường khí hư vẫn được hiểu là tỳ hư (tình trạng tiêu hoá ăn uống kém), bổ khí vẫn mặc nhiên được coi là bổ tỳ, kích thích ăn uống. Ví dụ như Lý Đông Viên (Thế kỷ 14), chủ phái trường phái bổ Tỳ, quan niệm “Tỳ là mẹ của vạn vật”, có bài thuốc nổi tiếng “Bổ trung ích khí” [124]. Hiện nay với các dữ liệu thực nghiệm và lâm sàng mới, thuốc bổ khí nên được mở rộng thêm là các thuốc làm giảm tình trạng đề kháng insulin, làm tăng hiệu quả sử dụng glucose, khiến các tế bào có đủ năng lượng hoạt động. Ở nghiên cứu của chúng tôi khi tình trạng đề kháng insulin ở mô được cải thiện bằng các thuốc giảm đề kháng insulin và các biện pháp ăn kiêng tập luyện thì cảm giác mệt mỏi giảm rõ rệt.

Mặt khác như đã phân tích ở mục 4.2.4, mệt mỏi ở bệnh nhân ĐTD còn liên quan chặt với tình trạng bệnh lý cơ tim ĐTD, gặp ở 50% bệnh nhân ĐTD týp 2 [125], [126], [127]. Vị thuốc Hoàng kỳ cùng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ đã được nhiều nghiên cứu khẳng định có tác dụng tốt trong điều trị suy tim. Tuy chưa có các nghiên cứu về tác dụng của BDHN trên bệnh lý suy tim tâm trương, nhưng các nghiên cứu về điều trị suy tim nói chung của Hoàng kỳ và bài thuốc BDHN cũng là những gợi ý bổ ích. Năm 2001, Zhou ZL, Yu P, Lin D, đã nghiên cứu trên 83 bn suy tim sung huyết, 42 bn dùng 40 ml chất chiết xuất Hoàng kỳ (tương đương 80 g dược liệu thô), nhóm chứng 41 bn dùng nitroglycerin. Sau đợt điều trị 2 tuần, nhóm dùng Hoàng kỳ có cải thiện cả chức năng tim và tổng trạng, hiệu quả này được duy trì trong theo dõi 1- 6 tháng [128]. Liu ZG nhận thấy cùng với sự cải thiện của chức năng tim mạch, các bệnh nhân suy tim điều trị bằng Hoàng kỳ còn cải thiện các chức năng miễn dịch [129]. Năm 2005, Zhang JG, Yang N, He H dùng chất chiết xuất Hoàng kỳ cho 42 bn suy tim xung huyết độ II – IV, nhóm chứng điều trị suy tim bằng phác đồ Tây y thông thường. Sau thời gian điều trị, cả hai nhóm đều cải thiện về triệu chứng lâm sàng, nhưng nhóm dùng Hoàng kỳ có cải thiện

các chức năng tim trên siêu âm tim, giảm nồng độ trong máu các yếu tố tự huỷ tế bào cơ tim [130]. Năm 2009, các tác giả tại Đại học Tổng hợp Thiên Tân và Vũ Hán nghiên cứu tác dụng của Astragaloside IV (một glycoside chiết xuất từ Hoàng kỳ) trên mô hình suy tim mạn tính do tổn thương động mạch vành trái của chuột. Sau hai tuần điều trị nhận thấy ở nhóm chứng không điều trị chức năng thất trái giảm rõ rệt từ 36-48% so với chuột bình thường, trong khi đó các nhóm nhận điều trị bằng Astragaloside IV có cải thiện chức năng tim so với nhóm chứng [131]. Qua các dữ kiện trên, chúng tôi nhận thấy vị thuốc Hoàng kỳ và bài thuốc BDHN ngoài tác dụng giảm đề kháng insulin còn có tác dụng điều trị suy tim; và từ đó có thể rút ra nhận xét tình trạng khí hư trong tiêu khát còn liên quan tới suy tim, biện pháp điều trị bổ khí còn là điều trị tình trạng suy tim.

Các biến chứng của ĐTD như biến chứng mạch máu lớn, biến chứng mạch máu nhỏ gây nên các bệnh lý như tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, bệnh lý bàn chân, bệnh thận ĐTD... là những bệnh có vai trò rõ ràng của huyết ứ và điều trị cần phải hoạt huyết thông lạc. Hoạt huyết là phương pháp của YHCT để điều trị các tình trạng huyết ứ như sưng, đau. Hoạt huyết từ lâu đã được liên hệ với YHHD như là biện pháp chống viêm, giảm lipid máu, chống ngưng tập tiểu cầu, thậm chí là tiêu fibrin. Các thuốc hoạt huyết của YHCT đã được ứng dụng rất có hiệu quả trong điều trị các bệnh lý mạch máu như tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, viêm tắc động mạch chi. Các nghiên cứu dược lý của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ đã chứng minh có tác dụng cải thiện tốt các bệnh lý trên. Năm 1989 Tạ Nhân Minh ở Học viện Trung y Vân Nam đã thử nghiệm bơm nước sắc bài thuốc vào dạ dày thỏ với liều 2g/kg cân nặng thấy có tác dụng làm tan huyết khối ở tiểu động mạch phổi; thử nghiệm trên chuột lang cũng có tác dụng tương tự. Tiêm tĩnh mạch chất tinh chế của bài thuốc thấy làm dẫn nở mạch não, tăng lưu huyết não trên thỏ [60]. Bài

thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang có tác dụng cải thiện biên tính của dòng máu. Diệp Hường Vinh ở Học viện Trung y Sơn đông (1991) nhận thấy trên chuột bạch dùng thuốc này liều 7g/kg trong 10 ngày, sau đó đánh giá tính lưu động hồng cầu bằng kỹ thuật huỳnh quang DPH, thấy tăng rõ rệt tính lưu động của hồng cầu [61]. Giải Kiến Quốc (1993) gây mô hình nhũn não ở thỏ nhà, sau đó cho uống bài này với liều 7,5g/ngày trong liên tục 20 ngày thấy thấy giảm rõ mô nhũn não, giảm độ nhớt máu, giảm cholesterol máu [113]... Năm 2006 Xiaoxing Yin và cộng sự nhận thấy chuột điều trị bằng Hoàng kỳ giảm rõ rệt các sản phẩm oxy hóa trong máu [118]. Nguyễn Minh Hà (2010) nhận thấy BDHN có tác dụng kháng đông [66]. W. Xie và L. Du (2011) nhận xét hầu hết các vị thuốc Trung Quốc điều trị ĐTD đều có tính chống viêm [5].

Qua các phân tích trên, chúng tôi nhận thấy sử dụng bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ để điều trị bệnh ĐTD và các biến chứng của ĐTD là phù hợp với các nghiên cứu mới của YHHD và lý luận YHCT, góp phần liên hệ giữa lý luận YHCT và kiến thức YHHD: biện pháp bổ khí của YHCT dùng điều trị bệnh nhân tiêu khát còn tương ứng với giảm đề kháng insulin, cải thiện tình trạng suy tim; hoạt huyết tương ứng với chống viêm, chống gốc tự do, giảm stress oxi hoá, giảm lipid máu.

4.7.3. Giá trị của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ trong điều trị ĐTD bằng YHCT

Sau nhiều năm nghiên cứu sử dụng thuốc YHCT trong ĐTD, nhìn chung các nhà nghiên cứu thừa nhận thuốc YHCT có tác dụng hạ glucose máu, nhưng hiệu quả điều trị chưa cao. Nhiều báo cáo đã công bố cho thấy thuốc YHCT có tác dụng hạ glucose máu ở mức độ nhẹ: bài thuốc Lục vị gia giảm sử dụng cho bệnh nhân ĐTD có mức glucose máu từ 7,8 – 10 mmol/l có tác dụng hạ glucose máu 12,35% [54], bài thuốc Tiểu đường Đông đô trên với ĐTD tít 2 chưa có biến chứng, thấy sau 01 tháng điều trị bệnh nhân đã giảm

glucose máu lúc đói 1,5 mmol/l [55], bài thuốc Thập vị giáng đường phương điều trị bệnh nhân ĐTĐ tít 2 mức độ nhẹ, nhận thấy bài thuốc bắt đầu hạ glucose máu kể từ ngày điều trị thứ 30, sau ngày thứ 90 glucose máu về bình thường [112]. Bài thuốc BDHN của nghiên cứu này ở thực nghiệm trên động vật có khả năng hạ glucose máu cao, tương đương metformin, nhưng trên người bệnh hiệu quả hạ glucose máu chưa cao như kỳ vọng (tuy nhiên đối tượng nghiên cứu của chúng tôi nặng hơn, là bệnh nhân ĐTĐ tít 2 đã có biến chứng). Các bài thuốc đã nghiên cứu trên đều dựa trên cơ sở lý luận YHCT là Bổ Âm, với vị thuốc chủ yếu là Sinh địa; còn nghiên cứu của chúng tôi có cơ sở lý luận là Bổ Khí, với vị thuốc chủ yếu là Hoàng kỳ. Khảo sát trên cơ sở dữ liệu y sinh học Medline vào tháng 11/2014 [132], chúng tôi thấy với từ khóa “Sinh địa và Đái tháo đường” (*Rehmanniae and Diabetes*) có 24 công trình nghiên cứu, với từ khóa “Hoàng kỳ và Đái tháo đường” (*Astragalus and Diabetes*) có 136 công trình. Điều đó chứng tỏ hướng đi dùng vị thuốc Hoàng kỳ điều trị ĐTĐ đang được sự quan tâm của các nhà khoa học trên thế giới.

Một giá trị nữa của bài thuốc BDHN là khả năng điều trị các biến chứng mạn tính của ĐTĐ. Trong nghiên cứu này chúng tôi chọn biến chứng thận để nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy BDHN làm giảm protein niệu cả trên thực nghiệm và trên lâm sàng. Tác dụng giảm protein niệu này không đi kèm với các tác dụng không mong muốn như hạ glucose máu quá mức, hạ huyết áp... Sự chú ý của các nhà nghiên cứu với vị thuốc Hoàng kỳ đã tăng nhanh trong thời gian qua: vào năm 2012 trên cơ sở dữ liệu Medline có 5677 công trình nghiên cứu về vị thuốc này, thì tới 11/2014 đã có 6750 công trình [132]. Qua nghiên cứu vừa thực hiện cũng như tham khảo các tài liệu, chúng tôi nhận thấy bài thuốc BDHN cùng vị thuốc chủ lực là Hoàng kỳ có tác dụng giảm đề kháng insulin, giảm lipid máu, chống stress oxi hoá, chống viêm, từ đó có khả năng điều trị các biến chứng mạch máu của ĐTĐ,

mà biến chứng thận là một trong số đó. Do các biến chứng mạch máu của ĐTĐ có cùng cơ chế tổn thương trên nội mạc mạch máu, nên bài thuốc BDHN hy vọng sẽ điều trị có hiệu quả các biến chứng mạch máu khác của ĐTĐ như bệnh mạch vành, bệnh mạch não, bệnh mạch máu ngoại vi... Liên hệ với lý luận YHCT, ngoài lý thuyết kinh điển về *âm hư* của chứng Tiêu khát, thực tế lâm sàng cho thấy có vai trò quan trọng *khí hư* và *huyết ứ*. Dùng *thuốc bổ khí* và *hoạt huyết* trong điều trị biến chứng của Tiêu khát là bước tiến mới quan trọng của YHCT trong nhận thức về điều trị bệnh ĐTĐ tít 2. Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ với tính chất bổ khí và hoạt huyết vì thế rất phù hợp trong điều trị bệnh ĐTĐ và biến chứng. Chúng tôi hy vọng sẽ có cơ hội nghiên cứu tiếp về hiệu quả của bài thuốc BDHN trong điều trị các biến chứng ĐTĐ khác. Hiện nay nghiên cứu này của chúng tôi có thể đưa đến ứng dụng thực tế: mở rộng sử dụng các vị thuốc và bài thuốc bổ khí hoạt huyết khác vào điều trị các biến chứng mạch máu của bệnh ĐTĐ.

KẾT LUẬN

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

- Đã gây được đái tháo đường týp 2 trên chuột cống trắng bằng phương pháp kéo dài thời gian nuôi giàu chất béo 150 ngày và streptozocin liều 20 - 30 mg/kg. Trên lô chuột ĐTD này tiếp tục nuôi 90 ngày trong điều kiện giàu chất béo chúng tôi đã bước đầu gây được biến chứng thận: có protein niệu cao và bước đầu biến đổi mô học thận.

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

- Cao lỏng BỔ dưỡng hoàn ngũ liều 6g/kg và 12g/kg làm giảm rối loạn dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày so với nhóm chứng; tương đương với tác dụng của metformin liều 150 mg/kg.

- Cao lỏng BỔ dưỡng hoàn ngũ liều 6g/kg giảm 40%, liều 12g/kg giảm 53,95% glucose máu sau 6 giờ trên chuột ĐTD týp 2 so với trước điều trị và so với nhóm chứng.

- Sau 90 ngày, lô chuột điều trị BDHN cân nặng giảm ít hơn so với lô ĐTD týp 2. Trên tiêu bản vi thể gan chuột nhận thấy nhu mô gan lô điều trị BDHN được bảo vệ so với lô chứng ĐTD.

- Chuột ĐTD týp 2 điều trị 90 ngày với BDHN đã giảm các rối loạn chuyển hóa: liều 6g/kg giảm 16,44% glucose, 40,82% cholesterol; liều 12g/kg giảm 29,55% glucose, 34,31% cholesterol, 63,88% triglycerid so với nhóm chứng ĐTD.

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

2. Trên bệnh nhân ĐTD có biến chứng thận giai đoạn 2 và 3, bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang sau 30 ngày điều trị có tác dụng cải thiện các triệu chứng cơ năng, cải thiện mức độ kiểm soát glucose máu, giảm LDL-C, tăng HDL-C, giảm protein niệu.

- Bài thuốc BDHN cải thiện rõ các triệu chứng cơ năng: các dấu hiệu mệt mỏi, khát nước, tiểu đêm, đói, ra mồ hôi, táo bón giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng điều trị YHHĐ đơn thuần.

- Bài thuốc BDHN cải thiện tốt mức độ kiểm soát đường máu so với nhóm chứng: mức độ kiểm soát tốt tăng được 13,3%. Mức độ kiểm soát kém giảm được 16,7%.

- Bài thuốc BDHN giảm 19,54% LDL-C, tăng 33,68% HDL-C.

- Bài thuốc BDHN đã làm giảm 72,14% protein niệu, nhưng chưa làm thay đổi mức lọc cầu thận.

- Trên lâm sàng sau 30 ngày sử dụng bài thuốc BDHN không làm thay đổi các chỉ số huyết áp, cân nặng cũng như các chỉ số huyết học và men gan của bệnh nhân.

CÁC TÀI LIỆU KHOA HỌC CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ

1. Quan Thế Dân, Nguyễn Duy Thuần, Nguyễn Nhược Kim (2013). Tác dụng của bài thuốc bổ dương hoàn ngũ thang trên mô hình thực nghiệm chuột đái tháo đường týp 2. *Y học thực hành*. 895, 8-11.
2. Quan Thế Dân, Nguyễn Duy Thuần, Nguyễn Nhược Kim (2013). Xây dựng mô hình thực nghiệm đái tháo đường týp 2 có biến chứng thận trên chuột cống trắng. *Y học thực hành*. 899, 118-122.
3. Quan Thế Dân, Nguyễn Nhược Kim, Hoàng Kim Ước (2014). Tác dụng của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ trên giai đoạn sớm của bệnh thận đái tháo đường typ 2. *Y học thực hành*. 940, 11-15.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Whiting DR, Guasiguata L and Shaw J (2011). IDF diabetes atlas global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*, 10, 311-321.
2. Bộ Y Tế - Đại sứ quán Đan mạch (2014). Hội thảo về Bệnh đái tháo đường trong môi quan tâm về y tế toàn cầu. Công thông tin điện tử Bộ Y tế. <http://www.moh.gov.vn/news/>
3. Thái Hồng Quang (2012). *Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường*, Nxb Y học, Hà Nội.
4. J.Lary Jameson (2006). *Harrison's Endocrinology*, 16th edition , McGraw-Hill, NewYork, 283-333.
5. 范冠杰 (2003)。专科考病名医临床经验丛书。糖尿病。北京出版
Phạm Quang Kiệt (2003). *Tùng thư kinh nghiệm lâm sàng các danh y, Quyển chuyên bệnh đái tháo đường*, Nxb Bắc Kinh.
6. Xia W, Du L (2011). Diabetes is an inflammatory disease : evidence from traditoinal Chinise medicines. *Diabetes Obes Metab*, Apr 13(4), 289-301.
7. 北京中医学院 (2002)。方剂学。第二版，人民卫生出版社, 1293-1303.
Học viện Trung y Bắc kinh (2002). *Phương tế học*, Quyển 2, Nxb Vệ sinh Nhân dân, 1293-1303.
8. Trình Nhu Hải, Lý Gia Canh (2002). *Trung Quốc danh phương toàn tập*, Võ Văn Bình dịch, Nxb Y học, Hà Nội.
9. Tạ Văn Bình (2007). *Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường – tăng glucose máu*, Nxb Y học, Hà Nội.

10. Đỗ Trung Quân (2007). *Đái tháo đường và điều trị*, Nxb Y học, Hà Nội.
11. Hội tim mạch học Việt Nam (2009). *Khuyến cáo 2008 về các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa*, Nxb Tp Hồ Chí Minh, 438-475.
12. David T. Nash (2005). Relationship of C-Reactive Protein, Metabolic Syndrome and Diabetes Mellitus: Potential Role of Statins. *Journal of the national medical association*. Vol 97, No 12.
13. Jean-Philippe Bastard et al (2006). Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur. Cytokine Netw*. Vol. 17 n° 1, March, 4-12.
14. Ronald B. Goldberg (2009). Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metb*, September, 94(9), 3171-3182.
15. Dagmar Horakova et al (2011). Adipocyte fatty acid binding protein and C-reactive protein levels as indicators of insulin resistance development. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 155(4), 355–360.
16. Lingvay I, Rhee C and Raskin P (2008). Noninsulin pharmacological therapies, typ 2 diabetes mellitus: an evidence based approach to practical management. *Humanexpress*, 151-162.
17. Potenza M and Rayfield EJ (2009). Targeting incretin in typ 2 diabetes mellitus. *Muont sinal journal of medicin* 76 , 244-254.
18. Anne Zanchi, Roger Lehmann, Jacques Philippe (2012). Antidiabetic drugs and kidney disease. *Swiss Med Wkly*, 142, ID13629.
19. Cristina Mega et al (2011). Diabetic nephropathy amelioration by low-dose sitagliptin in an animal model of typ 2 diabetes (Zucker Diabetic Fatty rat). *Experimental Diabetes Research*, Article ID 162092.

20. F. Waanders, F.W. Visser, R.O.B. Gans (2013). Current concepts in the management of diabetic nephropathy. *The Netherland journal of medecin*. November 2013, vol. 71, no 9, 448-459.
21. Guntram Schernthaner, Gerit Holger Schernthaner (2013). Diabetic nephropathy: new approaches for improving glycemic control and reducing risk. *JNephrol (Società Italiana di Nefrologia)* 2013, 6, 975- 985.
22. Remy Boussageon et al (2011). Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in typ 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343, d4169.
23. Hà Hoàng Kiêm (2010). *Thận học lâm sàng*, Nxb Y học, Hà Nội.
24. S.C.Satchell & J. E. Tooke. (2008). What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? *Diabetologia*, 51, 714–725.
25. Francesco P. Schena and Loreto Gesualdo (2005). Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy. *The Journal of American Society of Nephrology* 16, s30-s33.
26. Joseph V. Bonventre (2012). Can we target tubular damage to prevent renal function decline in diabetes? *Semin Nephrol*, September 32(5), 452-462.
27. Gokulnath et al (2013). Protocol of an observational study to evaluate diabetic nephropathy through detection of microalbuminuria in Indian patients. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, May-Jun 2013, Vol 17, Issue 3, 496-505.
28. Alia Ali et al (2013). Prevalence of microvascular complications in newly diagnosed patients with Type 2 diabetes. *Pak J Med Sci*, 29(4), 899-902.

29. Jorgel. Gross et al (2005). Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes care* , volume 28, number 1, January, 164-176.
30. Paola Fioretto and Micheale Mauer (2007). Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, March, 27(2), 195–207.
31. Thijs W. Cohen Tervaert et al (2010). Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 21, 556–563.
32. ADA (2012). Standards of Medical Care in Diabetes 2012. *Diabetes care* , volume 28, number 1, January, s11- s63.
33. Bộ môn Đông y. Đại học Y khoa Hà nội (1999) *Bài giảng Đông y*, Nxb Y học, Hà Nội.
34. Hoàng Bảo Châu (1997). *Nội khoa học cổ truyền*, Nxb Y học, Hà Nội.
35. Lạc Thiện dịch (1997). *100 vị danh y Trung Quốc*, Nxb Tp Hồ Chí Minh, Tp HCM.
36. Trần Bang Hiền (1963). *Lịch sử y học Trung quốc*, Bản đánh máy, Thư viện Bệnh viện YHCT trung ương.
37. Nguyễn Tử Siêu dịch (2001). *Hoàng đế nội kinh tố vấn*, Nxb văn hóa thông tin.
38. Quan Đông Hoa dịch. *Hoàng đế nội kinh*, Bản chép tay, Thư viện gia đình.
39. Học viện Trung y Nam Kinh (1963). *Thương hàn luận giảng nghĩa*, Nxb Y học và thể dục thể thao, Hà Nội.
40. Học viện Trung y Hồ Bắc (1964). *Kim quĩ yếu lược giảng nghĩa*, Quan Đông Hoa dịch, Bản chép tay, Thư viện gia đình.
41. Vưu Tại Kinh (1987). *Kim quĩ yếu lược tâm điển*, Nguyễn Phương Anh dịch, Hội YHDT tp Hồ Chí Minh.
42. Học viện Trung y Hồ Bắc (1964). *Kim quĩ yếu lược giảng nghĩa*, Quan Đông Hoa dịch, Bản chép tay, Thư viện gia đình.

43. Thang Bản Cầu Chân. (2005). *Tinh hoa Hoàng hán Y học*, Cao Cương, Dương Đức Hợp dịch, Nxb Y học, Hà Nội.
44. Quan Đông Hoa. *Nội khoa Đông y*, Bản viết tay, Thư viện gia đình.
45. Tuệ Tĩnh (1986). *Tuệ Tĩnh toàn tập*, Hội YHDT Tp Hồ Chí Minh.
46. Nguyễn Ngọc Xuân. (2004). *Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của thảo phục linh (smilax glabra roxb smilacaceae) trên súc vật thực nghiệm*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học y Hà Nội.
47. Hải Thượng Lãn Ông (2001). *Hải thượng y tông tâm lĩnh*. Nxb Y học, Hà Nội.
48. 周仲瑛 (2003). 中医内科。北京：南京中医药大学。
Chu Trọng Anh (2003). *Trung y nội khoa học*, Đại học Trung y Nam Kinh, Bắc Kinh.
49. 谢瑀 (1980)。上海老中医经验选编，上海出版社，575。
Tạ Du (1980). *Thượng Hải lão trung y kinh nghiệm tuyển biên*, Nxb Thượng hải, 575.
50. 邵启蕙 (1986)。糖尿病合并冠心病，辽宁中医杂志. 10(5), 19-21。
Thiệu Khải Huệ (1986). Biện chứng điều trị bệnh mạch vành đái tháo đường. *Liêu Ninh Trung y tạp chí*, 10(5), 19-21.
51. 郭赛珊 (1989)。自拟方治疗糖尿病肾病血瘀。中医杂志, 30(3), 33-34。
Quách Trại San (1989). Tự nghĩ phương điều trị bệnh đái tháo đường thận hư huyết ứ, *Trung y tạp chí*, 30(3), 33-34.
52. 祝湛予 (1999)。祝予经验，北京出版社。
Chúc Trạm Dư (1999). *Chúc Trạm Dư kinh nghiệm*, Nxb Bắc Kinh.

53. Vũ Thị Kê (2005). Tác dụng của bài thuốc Bát vị tri bá trong điều trị bệnh đái tháo đường. *Kỷ yếu Hội nghị NCKH Bv YHCT Hải dương*.
54. Bệnh viện YHDT Tp HCM (2006). Nghiên cứu tác dụng bài thuốc Lục vị điều trị đái tháo đường. *Kỷ yếu Hội nghị khoa học Bv YHDT Tp HCM*.
55. Dương Đăng Hiền, Nguyễn Nhược Kim, Đặng Kim Thanh (2005). Nghiên cứu bài thuốc tiêu đường đông đô. *Tạp chí YHDT*, 57-67.
56. Bệnh viện YHDT Hà Tây (2008). Nghiên cứu điều trị đái tháo đường bằng viên gucatron. *Kỷ yếu Hội nghị khoa học Bv YHDT Hà Tây*, 98-107.
57. Lê Thị Thanh Nhạn (2012). Nghiên cứu điều trị suy thận do đái tháo đường bằng bài thuốc bát vị tri bá. *Kỷ yếu Hội nghị khoa học Học viện YDHCT Việt Nam 2012*, 213-220.
58. Võ Văn Chi. (2007). *Từ điển cây thuốc Việt nam*, Nxb Y học, Hà Nội.
59. Lee-Hsin Shaw, Lie-Chwen Lin, Tung-Hu Tsai (2012). HPLC–MS/MS Analysis of a Traditional Chinese Medical Formulation of Bu-Yang-Huan-Wu-Tang and Its Pharmacokinetics after Oral Administration to Rats. *PLoS ONE (Pharmacokinetics of Herbal Formulation)*. August, Volume 7 Issue 8.
60. 谢人民 (1989)。补阳还五汤对血小板凝集及体内血形成。云南中医学学报, 12(2), 10.
Tạ Nhân Minh (1989). Bổ dương hoàn ngũ thang đối với ngưng tập tiểu cầu và tắc mạch trong cơ thể. *Vân nam trung y học viện học báo*. 12(2), 10.
61. 叶向荣 (1991)。人参与补阳还五汤对小白鼠红细胞流动性的影响。山东中医学院学报, 15(3), 20.
Diệp Hương Vinh (1991). Ảnh hưởng tính lưu động hồng cầu của nhân sâm và bổ dương hoàn ngũ thang. *Sơn Đông trung y học viện học báo*. 15(3), 20.

62. 毛心寬 (1997)。补阳还五汤加味治疗冠心病 84 例新中医杂志, 29(50): 41
Mao Tâm Khoan (1997). Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị điều trị 84 cas bệnh mạch vành tim. *Tân trung y tạp chí*, 29 (5), 41.
63. 黄宝楠 (1998)。补阳还五汤加味治疗脑血 58 四川中医杂志, 16 (10), 20
Hoàng Bảo Nam (1998). Bổ dương hoàn ngũ thang gia vị điều trị 58 cas tắc mạch não. *Tứ Xuyên trung y tạp chí*, 16 (10), 20.
64. 郑劲松 (1997)。补阳还五汤治疗脑出血 30 例。福建中医药杂志, 28(3): 28.
Trịnh Kính Tùng (1997). Bổ dương hoàn ngũ thang điều trị 30 cas xuất huyết não. *Phúc Kiến trung y dược tạp chí*, 28(3), 28.
65. Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Công Thực (2010). Nghiên cứu tác dụng giãn mạch và tác dụng kháng đông trên invitro của viên nang não thông lạc. *Y học thực hành* (739) số 10, 69-71.
66. Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Công Thực (2010). Nghiên cứu tác dụng kháng đông trên mô hình thực nghiệm tăng đông bệnh lý của bài thuốc bổ dương hoàn ngũ thang và viên nang não thông lạc. *Y học thực hành* (739) số 10, 81-84.
67. Nguyễn Minh Hà (2010). Nghiên cứu tác dụng điều trị nhồi máu não sau giai đoạn cấp của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang. *Y học thực hành*, (713) số 4, 111-113.
68. Yuan W, Zhang Y, Ge Y, Yan M, Kuang R, Zheng X (2008). Astragaloside IV inhibits proliferation and promotes apoptosis in rat vascular smooth muscle cells under high glucose concentration in vitro. *Planta Medicine* Aug, 74(10) 1259-1264.

69. Feng Zou (2009). Astragalus polysaccharides alleviates glucose toxicity and restores glucose homeostasis in diabetic states via activation of AMPK. *Acta Pharmacologica Sinica*, 30, 1607–1615.
70. Aimin Xu, et al (2009). Selective Elevation of Adiponectin Production by the Natural Compounds Derived from a Medicinal Herb Alleviates Insulin Resistance and Glucose Intolerance in Obese Mice. *Endocrinology*, February, 150(2), 625–633.
71. Lu L, et al (2010). Effect of astragaloside IV on hepatic glucose-regulating enzymes in diabetic mice induced by a high-fat diet and streptozotocin. *Phytother Res*, Feb, 24(2), 219-224.
72. Xiaoxing Yin et al (2004). Protective effects of Astragalus saponin I on early stage of diabetic nephropathy in rats. *J Pharmacol Sci The Japanese Pharmacological Society* 95, 256 – 266.
73. Motomura. K et al (2009). Astragalosides isolated from the root of astragalus radix inhibit the formation of advanced glycation end products. *J Agric Food Chem*, Sep 9, 57(17), 7666-72.
74. Cathy W. C. Bi. Fo Shou San (2012). An ancient Chinese herbal decoction, protects endothelial function through increasing nitric oxide synthase activity. *PLOS ONE*, December, Volume 7, Issue 12, e51670.
75. Liu L, Duan JA, Tang Y, Guo J, Yang N, Ma H, Shi X (2012). Taoren-Honghua herb pair and its main components promoting blood circulation through influencing on hemorheology, plasma coagulation and platelet aggregation. *J Ethnopharmacol*, Jan 31, 139(2), 381-7.
76. Chung-Hsiang Liu et al (2013). Effect of oral administration of pheretima aspergillum (earthworm) in rat with cerebral infarction induced by middle – cerebral artery occlusion. *Afr J Tradit Complement Altern Med*, 10(1), 66-82.

77. Hans Gerhard Vogel (2008). *Drug discovery and evaluation: Pharmacological assays*, 3rd edition, Springer, New York, 1323-1607.
78. Viện dược liệu (2006). *Phương pháp nghiên cứu tác dụng dược lý của thuốc từ dược thảo*, Nxb khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
79. Lenzen S (2008). The mechanisms of alloxan and streptozocin – induced diabetes. *Diabetologia*, 51, 216-226.
80. Aldo A. Rossini, Arthur A. Like et al (1977). Studies of streptozotocin-induced insulinitis and diabetes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 74, No. 6, June, 2485-2489.
81. Edward H. Leiter (1982). Multiple low-dose streptozotocin-induced hyperglycemia and insulinitis in C57BL mice: Influence of inbred background, sex, and thymus. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. January Vol. 79, 630-634.
82. Reed MJ et al (2000). A new rat model of type 2 diabetes: the fat-fed, streptozotocin-treated rat. *Metabolisme*, Nov, 49(11), 1390-4.
83. Elizabeth R. Gilbert, Zhuo Fu, and Dongmin Liu. (2011). Development of a Nongenetic Mouse Model of Type 2 Diabetes. *Experimental Diabetes Research*, Volume 2011, Article ID 416254.
84. Melanie L Graham et al (2011). The Streptozotocin-Induced Diabetic Nude Mouse Model: Differences between Animals from Different Sources. *Comparative Medicine*, Vol 61, No 4. 356–360.
85. Trần Thị Chi Mai (2007). *Nghiên cứu tác dụng của polyphenol chè xanh (camellia sinesis) trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hóa trong máu chuột cống trắng đái tháo đường thực nghiệm*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.

86. Nguyễn Quang Trung (2008). *Đánh giá tác dụng của bột chiết lá dâu (Morus albaL.) trên các chỉ số lipid và trạng thái chống oxy hóa trong máu chuột cống trắng gây rối loạn lipid và đái tháo đường thực nghiệm*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
87. Aileen JF King (2012). The use of animal models in diabetes research. *British Journal of Pharmacology*, 166, 877–894.
88. H. James Harwood Jr et al (2012). Non human Primates and Other Animal Models in Diabetes Research. *Journal of Diabetes Science and Technology*, 2012 May, Volume 6, Issue 3.
89. Charles E. Alpers and Kelly L. Hudkins (2011). Mouse Models of Diabetic Nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 20(3), 278–284.
90. G. H. Tesch and A. K. H. Lim (2011). Recent insights into diabetic renal injury from the db/db mouse model of type 2 diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol*, 300, 301 – 310.
91. Paola Fioretto and Micheale Mauer (2007). Histopathology of diabetic nephropathy. *Semin Nephrol*, March ; 27(2), 195–207.
92. Maria Jose Soler, Marta Riera, and Daniel Batlle (2012). New Experimental Models of Diabetic Nephropathy in Mice Models of Type 2 Diabetes: Efforts to Replicate Human Nephropathy. *Experimental Diabetes Research*, Volume 2012, Article ID 616313.
93. WHO (2002). Laboratory diagnosis and monitoring of diabetes mellitus, *World Health Organization Geneva*, Switzerland, 14.
94. Bộ Y tế (2011). Tài liệu chuyên môn hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh đái tháo đường týp 2, ban hành kèm theo Quyết định số 3280/QĐ-BYT ngày 09 tháng 9 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ Y tế.

95. U.S. Department of health and human services (2003). *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. NIH Publication No. 03-5233
96. Levey AS, et Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (2006). Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, Aug 15;145(4), 247-54.
97. The National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification
http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_ckd/toc.htm
98. Bùi Thị Hồng Thuý (1998). *Bước đầu nghiên cứu tác dụng của chế độ ăn kiêng trong điều trị đái tháo đường týp 2*, Luận văn tốt nghiệp BSNTBV, Hà Nội, 33.
99. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thy Khuê (2001). *Nội tiết học đại cương*, Nxb Tp Hồ Chí Minh, Tp HCM, 336-408.
100. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. UKPDS GROUP (2003). Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Pro-spective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*, 2003;63(1), 225-232.
101. Nguyễn Phú Kháng (2001). *Lâm sàng tim mạch*, Nxb Y học, Hà Nội.
102. Đặng Vạn Phước (2001). *Suy tim trong thực hành lâm sàng*, Nxb Đại học quốc gia Tp HCM, Tp HCM.
103. Phạm Tử Dương, Phạm Nguyên Sơn (2006). *Suy tim*, Nxb Y học, Hà Nội.
104. Nguyễn Anh Vũ (2008) *Siêu âm tim từ cơ bản đến nâng cao*, Nxb Đại học Huế, Tp Huế.

105. Phạm Nguyễn Vinh (2007). *Atlas siêu âm tim 2D và doppler màu*, Nxb Y học, Hà Nội.
106. Hoàng Quốc Hòa (2010). Khảo sát nồng độ BNP (B type Natriuretic peptide) ở bệnh nhân suy tim xuất viện. *Y học thực hành* (717) số 5/2010, 125.
107. Micheal H. Crowford (2004). *Thời sự chẩn đoán và điều trị bệnh tim mạch*. Biên dịch từ Current diagnosis & treatment in cardiology, Nguyễn Thanh Hiền dịch, Nxb Y học, Hà Nội, 293-335.
108. Braunwald's Heart Disease (2008): *A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th edition. Saunders- Elsevier, Volume 1, 125-345; 509-985.
109. Yong Wu et al (2005) Hypoglycemic effect of Astragalus polysaccharide and its effect on PTP1B. *Acta Pharmacologica Sinica*. Mar; 26 (3), 345–352.
110. TTXVN (2005). Thuốc Đông y không chữa được bệnh đái tháo đường tuýp 2. *Người Lao Động Online*, Thứ Sáu, 23/09/2005 17:53.
111. Bùi Tiến Hưng (2004). Đánh giá tác dụng bài thuốc Bát vị tri bá gia giảm trong điều trị đái tháo đường týp 2. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú các bệnh viện*, trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
112. Tiêu Ngọc Chiến (2013). Nghiên cứu tính an toàn, tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm và lâm sàng đái tháo đường týp 2 bằng cao lỏng Thập vị giáng đường phương, *Luận án tiến sĩ y học*, trường Đại học Y Hà Nội.
113. 解建国(1993)。补阳还五汤对家兔脑率中的影响中药药理与临床杂志 (4): 1。
Giải Kiến Quốc (1993). Ảnh hưởng của Bồ dương hoàn ngũ thang đối với não thỏ đột trúng. *Trung dược dược lý và lâm sàng tạp chí*, (4), 1.

114. Ming-en Xu, et al (2006). Effects of astragaloside IV on pathogenesis of metabolic syndrome in vitro. *Acta Pharmacologica Sinica*, Feb, 27 (2), 229–236.
115. Zhang N, Wang XH, Mao SL, Zhao F (2011). Astragaloside IV improves metabolic syndrome and endothelium dysfunction in fructose-fed rats. *Molecules*, May 10, 16(5), 3896-907.
116. Frank C. Brosius (2009). Mouse Models of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 20, 2503–2512.
117. Shintaro Nakamaki et al (2011). Adiponectin reduces proteinuria in streptozotocin-induced diabetic Wistar rats. *Experimental Biology and Medicine*, 236, 614-620.
118. Xiaoxing Yin et al (2006) The Antioxidative Effects of Astragalus Saponin I Protect Against Development of Early Diabetic Nephropathy. *J Pharmacol Sci The Japanese Pharmacological Society*, 101, 166 – 173.
119. Zang YW et al (2006). Protective effect of Gui Qi mixture on the progression of diabetic nephropathy in rats. *Exp Clin Endocrinol Diabetes (official journal of German Society of Endocrinology and German Diabetes Association)*, Nov,114(10), 563-8.
120. Hu YC, Hou JY (2002). Study on the effect of zhimu combined huangqi on improving renal hypertension rat's cardiac dysfunction. *Chinese Pharmacology*, Nov.27(11), 858-61, 877.
121. Rhyu MR, Kim EY, Kim B (2004). Nitric oxide-mediated vasorelaxation by Rhizoma Ligustici wallichii in isolated rat thoracic aorta. *Phytomedicine*, Jan, 11(1), 51-5.
122. Ya Xiao et al (2013). The effect of Chinese herbal medicine on albuminuria levels in patients with diabetic nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, Volume 2013, Article ID 937549.

123. Vương Thanh Nhậm (2013). *Y lâm cải thác*, Nguyễn Văn Nghĩa dịch, Nxb Lao Động, Hà Nội.
124. Lý Đông Viên (2008). *Tỳ vị luận*, Nguyễn Văn Nghĩa dịch, Nxb Phương Đông, Tp Hồ Chí Minh.
125. Anna Kazik, Krzysztof Wilczek, Lech Polonski (2010). Management of diastolic heart failure. *Cardiology Journal*, Vol 17, No 6, 558-565.
126. H.von Bibra (2010). Diastolic dysfunction in diabetes and the metabolic syndrome: promising potential for diagnosis and prognosis. *Diabetologia*, 53: 1033-1045.
127. Silvio Romano et al (2010). Early diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients: a possible role for natriuretic peptides. *Cardiovascular Diabetology* , 9-89.
128. Zhou ZL, Yu P, Lin D (2001) Study on effect of astragalus injection in treating congestive heart failure. *Third people's hospital, Hangzhou*, ID 12575607.
129. Liu ZG, Xiong ZM, Yu XY (2003) Effect of astragalus injection on immune function in patients with congestive heart failure. *Tongji medical college, Huazhong university of Science and Technology, Wuhan*, ID 12800417.
130. Zang JG, Yang N, He H (2005) Effect of Astragalus injection on serum apoptosis relevant factor in patients with chronic heart failure. *Chinese Medicine*, May, 25(5) 400-3.
131. Zhuanyou Zhao et al (2009). Effects of Astragaloside IV on heart failure in rats. *Chinese Medicine*, 4- 6.
132. US National Library of Medicine National Institutes of Health. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

QUAN THỂ DÂN

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC
BỔ DƯƠNG HOÀN NGŨ ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2
CÓ BIẾN CHỨNG THẬN TRONG THỰC NGHIỆM
VÀ TRÊN LÂM SÀNG**

Chuyên ngành : Y học cổ truyền

Mã số : 62 72 02 01

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim
2. TS. Hoàng Kim Ước

Hà Nội - 2014

LỜI CẢM ƠN

Nhân dịp đề tài hoàn thành, bằng tình cảm chân thành và lòng biết ơn sâu sắc, tôi xin bày tỏ lời cảm ơn tới PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim, nguyên Trưởng khoa YHCT Trường Đại học Y Hà Nội, đã tận tình hướng dẫn và động viên tôi suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn TS. Hoàng Kim Ước, Trưởng khoa Đái tháo đường, Bệnh viện Nội Tiết đã tận tình hướng dẫn cho tôi suốt quá trình hoàn thành luận án.

Xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Đỗ Thị Phương, Trưởng khoa YHCT Trường Đại học Y Hà Nội đã động viên giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Nguyễn Trọng Thông, nguyên Trưởng Bộ môn Dược lý Trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS Nguyễn Duy Thuận, Viện trưởng Viện Nghiên cứu YDCT Tuệ Tĩnh đã tận tình hướng dẫn và động viên giúp đỡ tôi hoàn thành phần thực nghiệm.

Xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Lê Đình Roanh, nguyên Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh Trường Đại học Y Hà Nội, PGS.TS Đặng Tiến Hoạt, Trưởng Bộ môn Giải phẫu bệnh, Học viện YDHCT VN đã tận tình giúp đỡ tôi hoàn thành phần thực nghiệm

Xin trân trọng cảm ơn PGS.TS. Trương Việt Bình, Giám đốc Học viện YDHCT Việt Nam đã giúp đỡ, tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi hoàn thành luận án.

Xin trân trọng cảm ơn tập thể cán bộ nhân viên Viện nghiên cứu YDCT Tuệ Tĩnh, Bệnh viện Tuệ Tĩnh trực thuộc Học viện YDHCT Việt Nam đã ủng hộ, giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi xin ghi nhớ công lao to lớn của những người thân trong gia đình: Bố, Mẹ, Vợ, Anh, Em và Các Con đã động viên giúp đỡ về tinh thần và vật chất để tôi yên tâm nghiên cứu và hoàn thành đề tài này.

Con xin ghi nhớ công lao của Bố, Bs Quan Đông Hoa, người Thầy đầu tiên, đã luôn khích lệ con học tập trong suốt những năm tháng qua.

Một lần nữa cho phép tôi được ghi nhận tất cả các công ơn ấy!

Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2014

Tác giả

Quan Thế Dân

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Quan Thế Dân, nghiên cứu sinh khoá 29 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim và TS. Hoàng Kim Ước
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 28 tháng 11 năm 2014

Người viết cam đoan

Quan Thế Dân

NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT

ADA	American Diabetes Association (Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ)
ALT	Alanin amino transferase
AST	Aspartat amino transferase
BDHN	Bổ dưỡng hoàn ngũ
BMI	Body mass index (Chỉ số khối cơ thể)
Cho	Cholesterol
D0	Ngày trước điều trị
D30	Ngày điều trị thứ 30
ĐTĐ	Đái tháo đường
EASD	European Association for the Study of Diabetes (Hiệp hội các nhà nghiên cứu đái tháo đường châu Âu)
IDF	International Diabetes Federation (Liên đoàn đái tháo đường quốc tế)
HDL-C	High density lipoprotein - Cholesterol
LDL-C	Low density lipoprotein – Cholesterol
Try	Tryglycerid
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2.....	3
1.1.1. Định nghĩa và phân loại đái tháo đường.....	3
1.1.2. Các biến chứng mạn tính của ĐTĐ týp 2	3
1.1.3. Cơ chế bệnh sinh các biến chứng của ĐTĐ	5
1.1.4. Điều trị ĐTĐ týp 2.....	9
1.2. BIẾN CHỨNG THẬN CỦA ĐTĐ TÝP 2.....	12
1.2.1. Cơ chế bệnh sinh của biến chứng thận	12
1.2.2. Hậu quả của tổn thương thận ở bệnh nhân ĐTĐ týp 2.....	14
1.2.3. Lâm sàng bệnh thận ĐTĐ.....	15
1.2.4. Điều trị bệnh thận ĐTĐ	16
1.3. QUAN NIỆM CỦA YHCT VỀ ĐTĐ	19
1.3.1. Định danh bệnh đái tháo đường trong YHCT	19
1.3.2. Quan niệm về chứng Tiêu khát trong YHCT	20
1.3.3. Điều trị ĐTĐ bằng YHCT.....	25
1.4. CÁC NGHIÊN CỨU VỀ BÀI THUỐC BỔ DƯƠNG HOÀN NGŨ THANG .	28
1.4.1. Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang	28
1.4.2. Các nghiên cứu về bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang.....	30
1.4.3. Lý do chọn bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ để nghiên cứu.....	31
1.5. MÔ HÌNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÝP 2 TRÊN ĐỘNG VẬT.....	32
1.5.1. Gây ĐTĐ týp 2 trên động vật bằng chế độ dinh dưỡng kết hợp với hóa chất	32
1.5.2. Gây ĐTĐ týp 2 trên động vật bằng phương pháp di truyền.....	34
1.5.3. Gây biến chứng thận ĐTĐ trên động vật	34
CHƯƠNG 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU...36	
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	36

2.1.1. Bài thuốc nghiên cứu BDHN.....	36
2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu.....	36
2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu.....	37
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU.....	37
2.2.1. Động vật thực nghiệm	37
2.2.2. Bệnh nhân nghiên cứu	38
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	41
2.3.1. Thực nghiệm đánh giá tác dụng của BDHN trên chuột cống trắng....	41
2.3.2. Thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân	48
2.4. ĐẠO DỨC NGHIÊN CỨU.....	55
2.5. XỬ LÝ SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU	55
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. KẾT QUẢ THỰC NGHIỆM ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG BDHN TRÊN MÔ HÌNH ĐTĐ TYP 2	57
3.1.1. Tình trạng chuột sau 150 ngày nuôi giàu chất béo.....	57
3.1.2. Kết quả của nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi thường và chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày.	58
3.1.3. Liều STZ gây ĐTĐ trên chuột nuôi giàu chất béo	59
3.1.4. Tác dụng của BDHN trên glucose máu chuột bình thường	61
3.1.5. Ảnh hưởng của BDHN lên nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo 150 ngày	61
3.1.6. Tác dụng hạ glucose máu của BDHN trên chuột ĐTĐ.....	62
3.1.7. Tác dụng của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ.....	63
3.1.8. Kết quả giải phẫu bệnh gan thận chuột sau 90 ngày điều trị.....	70
3.2. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CÓ BIẾN CHỨNG THẬN.	76
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	76
3.2.2. Kết quả điều trị	79
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	87
4.1. VỀ MÔ HÌNH THỰC NGHIỆM ĐTĐ TYP 2	87

4.1.1. Chọn lựa mô hình	87
4.1.2. Một số cải tiến mô hình <i>in vivo</i> gây ĐTĐ týp 2 trên chuột cống trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo và streptozocin	88
4.1.3. Biến chứng thận trên chuột ĐTĐ týp 2	90
4.2. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU.....	92
4.2.1. Về tuổi và giới	92
4.2.2. Tình trạng bệnh ĐTĐ và biến chứng thận của bệnh nhân trước điều trị.	92
4.2.3. Sự thay đổi các chỉ số huyết áp, BMI và huyết học	94
4.2.4. Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng	95
4.3. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN GLUCOSE MÁU	97
4.3.1. Phần thực nghiệm trên động vật.....	97
4.3.2. Phần lâm sàng	101
4.4. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN RỐI LOẠN LIPID MÁU DO ĐTĐ TÝP 2..	104
4.4.1. Phần thực nghiệm trên động vật.....	104
4.4.2. Phần lâm sàng	105
4.5. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN GAN	106
4.6. TÁC DỤNG CỦA BDHN TRÊN THẬN.....	108
4.6.1. Phần thực nghiệm trên động vật.....	108
4.6.2. Phần lâm sàng	112
4.7. TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC BỔ DƯỠNG HOÀN NGŨ THEO YHCT	Error!
Bookmark not defined.	
4.7.1. Hành trình kỳ lạ của một bài thuốc quý	Error! Bookmark not defined.
defined.	
4.7.2. Cơ chế tác dụng của BDHN trong điều trị chứng tiêu khát ...	Error!
Bookmark not defined.	
4.7.3. Giá trị của bài thuốc Bổ dưỡng hoàn ngũ trong điều trị ĐTĐ bằng YHCT	Error! Bookmark not defined.

KẾT LUẬN 123

TÀI LIỆU THAM KHẢO

PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Tác dụng các vị thuốc bài BDHN theo YHCT.....	28
Bảng 2.1:	Thành phần của thức ăn giàu chất béo	37
Bảng 2.2:	Tiêu chuẩn chẩn đoán albumin niệu.....	39
Bảng 2.3:	Mục tiêu điều trị ĐTĐ	48
Bảng 2.4:	Phân loại tăng huyết áp theo JNC VII ở người > 18 tuổi.....	49
Bảng 2.5:	Đánh giá kết quả BMI theo tiêu chuẩn của IDF 2005 áp dụng cho người trưởng thành khu vực châu Á.....	50
Bảng 2.6:	Khuyến cáo về lựa chọn thuốc hạ glucose máu trên tiến triển của bệnh thận ĐTĐ	54
Bảng 3.1:	Thay đổi trọng lượng chuột (g) sau 150 ngày nuôi bằng thức ăn thường và thức ăn giàu chất béo.....	57
Bảng 3.2:	Thay đổi glucose máu chuột sau 150 ngày nuôi bằng thức ăn thường và thức ăn giàu chất béo.....	57
Bảng 3.3:	Kết quả của nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi thường và nuôi giàu chất béo 150 ngày.....	58
Bảng 3.4:	Tác dụng hạ glucose máu(mmol/l) của BDHN trên chuột bình thường..	61
Bảng 3.5:	Tác dụng hạ glucose máu của BDHN trên chuột ĐTĐ.....	62
Bảng 3.6:	Tác dụng trên cân nặng của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ	63
Bảng 3.7:	Tác dụng hạ lipid máu của BDHN sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ	65
Bảng 3.8:	Tác dụng của BDHN trên AST, ALT máu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ.....	67
Bảng 3.9:	Tác dụng của BDHN trên ure, creatinin máu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ.....	67
Bảng 3.10:	Tác dụng của BDHN trên glucose niệu và protein niệu sau 90 ngày sử dụng trên chuột ĐTĐ	68

Bảng 3.11:	Phân bố bệnh nhân theo tuổi	76
Bảng 3.12:	Phân bố bệnh nhân theo giới	76
Bảng 3.13:	Phân bố bệnh nhân theo thời gian mắc bệnh ĐTĐ.....	77
Bảng 3.14:	Glucose máu lúc đói, HbA ₁ C của bệnh nhân trước điều trị.....	77
Bảng 3.15:	Mức độ kiểm soát glucose máu trước điều trị.....	78
Bảng 3.16:	Mức độ biến chứng thận ĐTĐ trước điều trị.....	78
Bảng 3.17:	Thay đổi các triệu chứng cơ năng trước sau điều trị.....	79
Bảng 3.18:	Chỉ số huyết áp và BMI trước sau điều trị	80
Bảng 3.19:	Thay đổi các chỉ số huyết học trước và sau điều trị.....	80
Bảng 3.20:	Glucose máu bình quân của bệnh nhân trước và sau điều trị....	81
Bảng 3.21:	Mức độ kiểm soát glucose máu trước và sau điều trị.....	81
Bảng 3.22:	Lipid máu (mmol/L) của bệnh nhân trước và sau điều trị	82
Bảng 3.23:	Mức độ kiểm soát cholesterol máu trước và sau điều trị	82
Bảng 3.24:	Mức độ kiểm soát triglycerid máu trước và sau điều trị	83
Bảng 3.25:	Mức độ kiểm soát HDL-C máu trước và sau điều trị.....	83
Bảng 3.26:	Mức độ kiểm soát LDL – C máu trước và sau điều trị	84
Bảng 3.27:	Men gan (UI/L) của bệnh nhân trước và sau điều trị	84
Bảng 3.28:	Ure máu và creatinin máu của bệnh trước và sau điều trị.....	85
Bảng 3.29:	Bình quân mức lọc cầu thận (ml/phút) của bệnh nhân trước và sau điều trị	85
Bảng 3.30:	Tình trạng biến chứng thận của bệnh nhân trước và sau điều trị..	86
Bảng 3.31:	Protein niệu (mg/L) của bệnh nhân trước và sau điều trị.....	86
Bảng 4.1:	Tác dụng của Hoàng kỳ trên chuột ĐTĐ theo nghiên cứu của YuanW .	100
Bảng 4.2:	Tác dụng của saponin từ Hoàng kỳ lên độ dày màng đáy tiểu cầu thận chuột cống ĐTĐ	110
Bảng 4.3:	Tác dụng của saponin từ Hoàng kỳ lên nồng độ AGE trong máu và vỏ thận của chuột cống ĐTĐ.....	111

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1:	Test dung nạp glucose trên chuột đực.....	59
Biểu đồ 3.2:	Liều STZ gây ĐTD trên chuột đực	59
Biểu đồ 3.3:	Liều STZ gây ĐTD trên chuột cái.....	60
Biểu đồ 3.4:	Ảnh hưởng của BDHN lên nghiệm pháp dung nạp glucose trên chuột nuôi giàu chất béo.....	61
Biểu đồ 3.5:	Tác dụng của BDHN trên glucose máu sau 90 ngày điều trị..	64
Biểu đồ 3.6:	Tác dụng của BDHN trên cholesterol máu	66
Biểu đồ 3.7:	Tác dụng của BDHN trên triglycerid máu	66
Biểu đồ 3.8:	Tác dụng của BDHN trên ure máu sau 90 ngày sử dụng.....	68
Biểu đồ 3.9:	Tác dụng của BDHN trên protein niệu	69

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1:	Mối liên quan giữa sự đề kháng insulin, các yếu tố viêm và tình trạng béo phì	7
Hình 1.2:	Các cơ chế có khả năng gây biến chứng ĐTĐ do tăng glucose máu.....	8
Hình 1.3:	Sơ đồ siêu cấu trúc màng lọc cầu thận	13
Hình 1.4:	Bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ thang	29
Hình 1.5:	Thành phần hóa học chính của bài thuốc BDHN.....	29
Hình 2.1:	Sơ đồ nghiên cứu đánh giá tác dụng của BDHN.....	41
Hình 2.2:	Thao tác đo glucose máu tại đuôi chuột.	46
Hình 2.3:	Dụng cụ lấy nước tiểu chuột.....	46
Hình 2.4:	Sơ đồ nghiên cứu đánh giá tác dụng BDHN trên chuột ĐTĐ.....	47
Hình 2.5:	Sơ đồ nghiên cứu tác dụng BDHN trên bệnh nhân ĐTĐ týp 2 có biến chứng thận.....	55
Hình 3.1:	Chuột sau tiêm STZ rất khát nước, uống nước liên tục và tiểu nhiều	60
Hình 3.2:	Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm chứng sinh lý.....	70
Hình 3.3:	Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm ĐTĐ	71
Hình 3.4:	Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm điều trị BDHN 6g/kg.....	71
Hình 3.5:	Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm điều trị BDHN 12g/kg.....	72
Hình 3.6:	Hình ảnh vi thể gan chuột nhóm điều trị metformin 150mg/kg...	72
Hình 3.7:	Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm thường	73
Hình 3.8:	Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm ĐTĐ	73
Hình 3.9:	Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm điều trị BDHN 6g/kg.	74
Hình 3.10:	Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm điều trị BDHN 12g/kg	74
Hình 3.11:	Hình ảnh vi thể thận chuột nhóm điều trị metformin 150mg/kg..	75
Hình 4.1:	Tác dụng tăng tiết adiponectin của Hoàng kỳ trên tế bào mỡ	101

Hình 4.2: Liên quan giữa các giai đoạn bệnh ĐTĐ với các quá trình bệnh lý

..... **Error! Bookmark not defined.**

1-6,8-12,14-28,30-45,47-58,61,62,63,65,67,76-113,115-150