

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở các nước phát triển và xu hướng trở thành đại dịch ở các nước phát triển và các quốc gia có nền công nghiệp mới phát triển. Tháng 9 năm 2011 tại Hội nghị các nhà nghiên cứu đái tháo đường châu Âu (EASD) tổ chức ở Lisbon – Bồ Đào Nha, các quan chức liên đoàn đái tháo đường Quốc tế (IDF) đã thông báo thế giới hiện có 366 triệu người mắc bệnh đái tháo đường và đến năm 2030 có thể lên tới 552 triệu người, vượt xa dự báo của IDF năm (2003) là 333 triệu vào năm 2025 [86].

Đái tháo đường typ 2 là thể đái tháo đường thường gặp nhất, chiếm tới 90% - 95% các thể đái tháo đường và thường xuất hiện ở người trên 35 tuổi. Trước đây người ta chỉ thấy ĐTĐ typ 2 ở lứa tuổi lớn hơn 45, nhưng nay tổ chức Y tế Thế giới (1999) công bố ĐTĐ typ 2 gặp ở lứa tuổi sớm hơn, đặc biệt hiện nay có khoảng 5 – 6% số người trưởng thành trên thế giới mắc bệnh ĐTĐ, đó là tốc độ trẻ hoá của bệnh ngày càng nhanh (hiện người bệnh trẻ nhất mới 8 tuổi) [1], [67], [89].

Quá trình bệnh ĐTĐ typ 2 thường tiến triển từ 10 - 15 năm trước khi được chẩn đoán. Bắt đầu là tình trạng rối loạn dung nạp glucose, biểu hiện tình trạng kháng insulin là đặc điểm đặc trưng. Tế bào β tiết nhiều insulin để khắc phục tình trạng tăng glucose máu do đó tăng insulin máu. Quá trình kích thích tế bào vẫn được tiếp tục sẽ dẫn tới suy kiệt trong một thời gian dài, hậu quả sớm là tăng glucose huyết sau ăn. Vì vậy, ĐTĐ giai đoạn này là kết hợp cả kháng insulin và giảm bài tiết insulin.

Cơ chế bệnh sinh chính của đái tháo đường typ 2 là kháng insulin, giảm bài tiết insulin của tụy, tuy nhiên cho đến nay còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng [6], [24], [37], [46], [83].

Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh đái tháo đường, các biểu hiện triệu chứng của bệnh thuộc phạm trù chứng “Tiêu khát”, do rất nhiều nguyên nhân gây ra, trên lâm sàng lấy các triệu chứng như uống nhiều, ăn nhiều, đái nhiều, gầy sút, mệt mỏi hoặc nước tiểu có vị ngọt là triệu chứng chính của bệnh. Trong YHCT khái niệm chứng “Tiêu khát” đã xuất hiện trong y văn từ rất sớm (vào khoảng thế kỷ thứ VI – IV trước công nguyên trong bộ sách Hoàng đế - Nội kinh), cho đến nay đã có một hệ thống lý luận cũng như phương pháp chẩn đoán và điều trị tương đối hoàn chỉnh. Thuật ngữ chứng “tiêu khát” trong YHCT trải qua lịch sử hàng nghìn năm vẫn còn được sử dụng cho đến ngày nay.

Kết hợp các biện pháp luyện tập, điều chỉnh chế độ ăn uống sinh hoạt với dùng thuốc là nguyên tắc điều trị ĐTĐ typ 2 hiện nay. Kết hợp Y học hiện đại (YHHĐ) với Y học cổ truyền (YHCT) trong điều trị ĐTĐ typ 2 đang được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm. Bài thuốc Thập vị giáng đường phương (TVGĐP) đã được áp dụng điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ ở một số cơ sở y tế. Theo nhận xét bước đầu bài thuốc có tác dụng hạ đường huyết, ít tác dụng không mong muốn. Tuy nhiên, cho đến nay chưa được nghiên cứu một cách toàn diện, khoa học để khẳng định hiệu quả của bài thuốc Thập vị giáng đường phương trong điều trị đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ.

Vì vậy, đề tài “**Nghiên cứu tính an toàn, tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm và đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ bằng cao lỏng Thập vị giáng đường phương**” được tiến hành với hai mục tiêu:

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

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

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

1.1.1. Định nghĩa, phân loại và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ

1.1.1.1. Định nghĩa

Theo định nghĩa của Ủy ban chẩn đoán và phân loại bệnh đái tháo đường Hoa Kỳ: “Đái tháo đường là một nhóm bệnh chuyển hoá có đặc điểm là tăng glucose máu, hậu quả của sự thiếu hụt tiết insulin; khiếm khuyết trong hoạt động của insulin; hoặc cả hai. Tăng glucose mạn tính thường kết hợp với huỷ hoại, rối loạn và suy yếu chức năng của nhiều cơ quan đặc biệt là mắt, thận, thần kinh, tim và mạch máu” [5].

1.1.1.2. Phân loại đái tháo đường

Theo phân loại của Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ (ADA) năm 2011, bệnh ĐTĐ được chia thành 4 loại: ĐTĐ typ 1, ĐTĐ typ 2, ĐTĐ thai kỳ và các tình trạng tăng đường huyết đặc biệt khác, trong đó ĐTĐ typ 1 và ĐTĐ typ 2 là những loại hay gặp nhất [47], [48].

- Đái tháo đường typ 1: do bệnh tự miễn dịch, các tế bào β tuyến tụy bị phá hủy bởi chất trung gian miễn dịch, sự phá hủy này có thể nhanh hoặc chậm.

Bệnh tiến triển nhanh gặp ở người trẻ < 30 tuổi, triệu chứng lâm sàng rầm rộ: khát nhiều, uống nhiều, sút cân, mệt mỏi. Xuất hiện các tự kháng thể kháng đảo tụy (ICA: islet cell autoantibodies), tự kháng thể kháng insulin và tự kháng thể kháng GAD (glutamic acid decarboxylase) trong 85 – 90% trường hợp. Biến chứng cấp tính thường gặp là hôn mê nhiễm toan ceton. Điều trị bắt buộc bằng insulin, tỷ lệ gặp < 10%.

Thể tiến triển chậm thường hay gặp ở người trưởng thành, gọi là ĐTD tự miễn tiềm tàng ở người trưởng thành (LADA: latent autoimmune diabetes in adults).

- Đái tháo đường typ 2: trước đây được gọi là ĐTD không phụ thuộc insulin, ĐTD ở người trưởng thành, bệnh có tính gia đình. Đặc trưng của ĐTD typ 2 là kháng insulin đi kèm với thiếu hụt insulin tương đối. Thường trên 30 tuổi, triệu chứng lâm sàng âm thầm, thường phát hiện muộn. Biến chứng cấp tính thường gặp là hôn mê tăng áp lực thẩm thấu. Có thể điều trị bằng chế độ ăn, thuốc uống và/ hoặc insulin. Tỷ lệ gặp 90 – 95%.

- Đái tháo đường thai kỳ: là tình trạng rối loạn dung nạp đường huyết xảy ra trong thời kỳ mang thai.

- Các tình trạng tăng đường huyết đặc biệt khác: giảm chức năng tế bào β do khiếm khuyết gen: MODY 1, MODY 2, MODY 3, ĐTD ty thể, giảm hoạt tính insulin do khiếm khuyết gen. Bệnh lý tuyến tụy: viêm tụy, xơ, sỏi tụy, ung thư tụy... Một số bệnh nội tiết: to các viển cực, hội chứng Cushing...do thuốc, do hóa chất, do nhiễm khuẩn.

1.1.1.3. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTD

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh đái tháo đường dựa theo tiêu chuẩn WHO năm 1998 [91]

- Nồng độ glucose huyết tương lúc đói (ít nhất sau 8 giờ không ăn) $\geq 126\text{mg/dL}$ tương đương 7mmol/L hoặc;

- Nồng độ glucose huyết tương bất kỳ thời điểm nào $\geq 200\text{mg/dL}$ tương đương $11,1\text{ mmol/L}$ kèm theo các triệu chứng lâm sàng kinh điển: ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, gầy nhiều hoặc;

- Nồng độ glucose huyết tương ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường (uống nhanh trong 5 phút 75 gam glucose hòa tan trong 200ml nước) $\geq 200\text{mg/dL}$ tương đương $11,1\text{mmol/L}$.

Tháng 1/2010, Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đã công bố tiêu chuẩn chẩn đoán mới bệnh ĐTĐ, đưa HbA1c vào tiêu chuẩn chẩn đoán lấy điểm cắt $\geq 6,5\%$, với sự đồng thuận của Ủy ban các chuyên gia Quốc tế, Hiệp hội nghiên cứu đái tháo đường châu Âu (EASD), Liên đoàn đái tháo đường Quốc tế (IDF). Trong đó xét nghiệm HbA1c phải được thực hiện ở phòng xét nghiệm được chuẩn hoá theo chương trình chuẩn hoá Quốc tế (National Glyco-hemoglobin standardization Program (NGSP) [72]. Tiêu chí này cũng đã được sự đồng thuận của Tổ chức y tế thế giới vào đầu năm 2011. Tuy nhiên không sử dụng HbA1c để chẩn đoán bệnh ĐTĐ trong các trường hợp thiếu máu, bệnh Hemoglobin... trong trường hợp này chẩn đoán ĐTĐ nên dựa vào glucose huyết tương lúc đói.

Tuy nhiên, hiện nay HbA1c chưa được chuẩn hoá đồng bộ theo tiêu chuẩn NGSP giữa các phòng xét nghiệm trong cả nước nên đa số các thầy thuốc vẫn còn chẩn đoán bệnh ĐTĐ dựa vào tiêu chí cũ (1998) [91]. Từ năm 1980, WHO đã mô tả các trường hợp giảm dung nạp glucose (impaired glucose tolerance - IGT) khi glucose huyết tương 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose từ 140mg/dl (7,8mmol/l) đến dưới 200 mg/dl (11,1mmol/l) với tên gọi là tiền đái tháo đường (prediabetes). Năm 1997 ADA bổ sung thêm những trường hợp rối loạn glucose đói hay còn gọi là giảm dung nạp glucose lúc đói (impaired fasting glucose - IFG) khi glucose huyết tương lúc đói từ 100mg/dl (5,6 mmol/l) đến dưới 126 mg/dl (7 mmol/l) vào nhóm tiền đái tháo đường. Hiện nay đã thống nhất hai dạng rối loạn glucose huyết trên đây và những trường hợp có HbA1c từ 5,7 đến 6,4% được gọi là tiền đái tháo đường.

Các yếu tố nguy cơ dễ dẫn đến ĐTĐ typ 2. Theo ADA có 8 nguy cơ như:

- Tiền sử giảm dung nạp glucose hoặc rối loạn glucose lúc đói.
- Tiền sử gia đình ĐTĐ.
- Béo phì (đặc biệt là béo phì dạng nam – Adroid obesity).

- Từ 45 tuổi trở lên.
- Tăng huyết áp và hoặc rối loạn lipid máu.
- Tiền sử có đái tháo đường thai nghén.
- Tiền sử sinh con nặng 4kg.
- Chủng tộc (người Mỹ gốc Phi, Tây Ban Nha, bản địa...).

Đồng thời có 4 yếu tố thuận lợi dẫn đến ĐTĐ typ 2:

- Ít vận động.
- Stress.
- Thói quen ăn nhiều và giàu đường đơn.
- Các thuốc làm tăng glucose huyết (corticoid...).

1.1.2. Cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường typ 2

Cơ chế bệnh sinh ĐTĐ typ 2 liên quan đến sự thiếu hụt insulin tương đối, chủ yếu là do rối loạn tiết insulin và hiện tượng kháng insulin [24] [47]. Trong đó rối loạn tiết insulin và kháng insulin có liên quan mật thiết với nhau và đều xảy ra trước khi xuất hiện các biểu hiện lâm sàng của ĐTĐ (giai đoạn tiền ĐTĐ) [26], [62]. Ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không thừa cân biểu hiện giảm insulin là chính, ngược lại ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có kèm béo phì tình trạng kháng insulin lại là chính.

1.1.2.1. Rối loạn bài tiết insulin

Ở bệnh nhân kháng insulin, trong giai đoạn đầu để bù lại hiện tượng kháng insulin thì đảo tụy tăng tiết insulin hoặc tăng khối lượng của tụy. Trường hợp không kháng insulin, sự tiết insulin hoặc khối lượng tụy có thể giảm. Nhưng nếu glucose huyết vẫn tiếp tục tăng thì ở giai đoạn sau, khả năng tiết insulin đáp ứng với glucose càng giảm sút. Bệnh ĐTĐ typ 2 chỉ có những biểu hiện lâm sàng khi tế bào β đảo tụy bị tổn thương không còn đủ khả năng đưa glucose huyết về giới hạn bình thường. Nguyên nhân dẫn đến các rối loạn tiết insulin của tế bào β đảo tụy có thể do di truyền, do các quá trình sinh hóa

bất thường trong cơ thể, do yếu tố thần kinh, hormon...[53], [62]. Cụ thể các nghiên cứu đã chứng minh ảnh hưởng của một số gen đến các biểu hiện bất thường trong tiết insulin như insulin receptor substrate-1 gen, glucagon receptor gen, sulfonylurea receptor (SUR) gen...tuy nhiên chưa khẳng định được gen nào đóng vai trò quan chủ yếu [51], [62].

Sự suy giảm chức năng tế bào β đảo tụy trong ĐTĐ typ 2 còn do:

- *Độc tố do tăng glucose*: tăng glucose mạn tính ảnh hưởng trực tiếp đến dẫn truyền tín hiệu, đến các biểu hiện gen và đến cấu trúc của tế bào β đảo tụy [61] đồng thời gây tăng stress oxy hóa trong tế bào β đảo tụy (là tế bào có ít enzym chống oxy hóa hơn các tế bào khác) gây suy giảm chức năng tiết insulin [62], [75].

- *Kiệt quệ tế bào β đảo tụy*: glucose huyết tăng mạn tính kích thích tế bào β đảo tụy tiết insulin trong thời gian dài dẫn đến kiệt quệ các tế bào β đảo tụy, giảm đáp ứng của các tế bào này với sự kích thích của glucose [62].

- *Độc tố do tăng lipid*: tăng nồng độ acid béo tự do, thường gặp ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 béo phì, dẫn đến giảm sản xuất insulin từ proinsulin và ảnh hưởng đến chức năng tiết insulin của tụy [62], [75], [82]. Tuy nhiên cơ chế cụ thể vẫn chưa rõ ràng [62].

- *Sự tích lũy các amyloid*: là polypeptid có khả năng gây độc đối với đảo tụy, gây suy giảm chức năng tiết insulin [62], [69].

- *Giảm khối lượng tế bào β đảo tụy*: tăng quá trình chết theo chương trình là nguyên nhân chính dẫn đến giảm khối lượng tế bào β đảo tụy ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 [62].

- *Giảm tiết insulin do giảm tiết glucagon like peptid-1 (GLP-1) hoặc giảm tác dụng kích thích tiết insulin của glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP)*: ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhạy cảm của GLP-1 rất ít thay đổi [69].

1.1.2.2. *Kháng insulin*

Kháng insulin là tình trạng giảm hoặc mất tính nhạy cảm của cơ quan đích với insulin. Kháng insulin được coi là những khiếm khuyết ban đầu hoặc là khiếm khuyết chính trong ĐTĐ typ 2 [62]. Đồng thời kháng insulin cũng là nguyên nhân gián tiếp dẫn đến suy giảm chức năng tiết insulin của tế bào β đảo tụy (do các tế bào này phải tăng tiết insulin bù trừ hiện tượng kháng insulin).

Ở mức độ tế bào, kháng insulin có thể do các nguyên nhân trước receptor (prereceptor), tại receptor hoặc hậu receptor (postreceptor). Các khiếm khuyết trước receptor như bất thường của insulin hoặc do kháng thể kháng insulin rất ít khi xảy ra. Hơn nữa, khả năng insulin gắn vào receptor (ví dụ ái lực của insulin với receptor) cũng ít khi thay đổi [53]. Đối với ĐTĐ typ 2, kháng insulin chủ yếu do các bất thường trong con đường truyền tin nội bào của insulin.

Insulin sau khi được tiết ra từ tế bào β đảo tụy, gắn với các tiểu đơn vị α receptor của insulin (insulin receptor: IR), thông tin sẽ được truyền qua màng tế bào tới vùng trong bào tương của các tiểu đơn vị β , vùng này có hoạt tính tyrosin kinase nội tại. Tiểu đơn vị β tự phosphoryl hóa tại các đuôi tyrosin gây ra hàng loạt phản ứng trong tế bào. Cụ thể, các tiểu đơn vị β tự phosphoryl hoá tại các đuôi tyrosin tạo vị trí gắn cho các chất nền nội sinh như: các insulin receptor substrate (IRS), caveolin... Trong đó các IRS đóng vai trò quan trọng nhất. Các IRS sau khi được phosphoryl hóa tạo các vị trí gắn cho một số phân tử thông tin chứa SH2, trong đó quan trọng nhất là phosphoinositide 3-kinase (PI3K). Các PI3K sau khi gắn vào IRS sẽ được hoạt hóa (bằng phản ứng phosphoryl hoá phân tử tyrosin) và xúc tác cho sự phosphoryl hoá phosphoinositol (PI) thành các sản phẩm trong đó có PI (3,4,5)P. Phân tử phospholipid này gắn với vùng pleckstrin homology (PH) của PI3K-dependent serin/threonin kinase (PDK) gây phosphoryl hoá

serin/threonin-specific protein kinase B (PKB hay còn gọi là Akt) ở các vị trí threonin 308 và serin 473. Tất cả những yếu tố này dẫn đến việc hoạt hoá đầy đủ Akt. Akt đã hoạt hoá gây phosphoryl hoá và điều hoà hoạt tính của một số protein xuôi dòng liên quan đến nhiều quá trình sinh lý trong tế bào như hệ vận chuyển glucose (GLUT4 hay AS160), yếu tố gây chết tế bào (Bad), mTOR, glycogen synthase kinase-3 (GSK3), forkhead transcription factors thuộc họ FOXO... và gây ra các tác dụng như tăng tổng hợp, giảm thoái hoá lipid, protid; giảm tổng hợp, tăng thoái hoá glucose; tăng tổng hợp glycogen...

Các nghiên cứu cho thấy, con đường truyền tin nội bào của insulin có thể bị ức chế bởi một số yếu tố như sau:

Bảng 1.1. Một số cơ chế kháng insulin [53]

TT	Yếu tố	Cơ chế gây kháng insulin
1	PTP1B	Khử phosphoryl của IR và IRS do đó gây giảm tác dụng của insulin trên tế bào
2	p85	Ức chế tiểu đơn vị điều hoà ngược p85 nằm trên P13K điều hoà ngược hoạt động của P13K
3	SHIP-2, PTEN	SHIP2 (SH2-domain-containing inositol 5-phosphatase typ2), PTEN (phosphatase and Tensin Homologue Deleted on Chromosome 10) có tác dụng khử phosphoryl của các phosphoinositol (sản phẩm tạo thành do xúc tác của P13K) do đó làm giảm tác dụng của insulin
4	GSK3	Gây phosphoryl hoá glycogen synthase do đó ức chế enzyme này vì vậy ức chế tổng hợp glycogen [53]
5	Serin/threonin kinase	Kích thích hoặc làm tăng biểu hiện của các Serin/threonin kinase như protein kinase C (PKC), IKB kinase- β (IKK β), jun N terminal kinase (JNK) gây phosphoryl hoá phân tử serin hoặc threonin của các protein như IR, IRS, P13K dẫn đến giảm phosphoryl hoá phân tử tyrosin trong các protein này vì vậy giảm tác dụng của insulin

Nguyên nhân chính dẫn đến tăng biểu hiện của các yếu tố gây kháng insulin là do yếu tố di truyền và các yếu tố mắc phải trong đó thừa cân, béo phì là nguyên nhân quan trọng nhất [53]. Một số nguyên nhân khác cũng đã được các nghiên cứu đề cập đến như: rối loạn dẫn truyền thần kinh trung ương, tăng glucagon... Theo Venables, khoảng 80% bệnh nhân ĐTĐ typ 2 liên quan đến béo phì và lối sống ít vận động. Theo báo cáo của Trung tâm kiểm soát và phòng bệnh – Hoa Kỳ, khoảng 55% bệnh nhân ĐTĐ đồng thời mắc béo phì, 85% bệnh nhân ĐTĐ thừa cân. Béo phì, thừa cân và ít vận động thể lực là yếu tố nguy cơ dẫn đến ĐTĐ typ 2 [48]. Đặc biệt béo phì dạng nam (Android obesity) [70]. Ở bệnh nhân béo phì, hình thái và chức năng tế bào mỡ đều thay đổi. Tế bào mỡ trở nên kém nhạy cảm với insulin. Tác dụng ức chế thoái hoá lipid của insulin bị giảm sút, cùng với một số thay đổi khác dẫn đến tăng nồng độ acid béo tự do. Ngoài ra, các tế bào mỡ còn tiết ra các adipokin. Các yếu tố này ảnh hưởng đến chuyển hoá glucose, chuyển hoá lipid, sự bài tiết và tác dụng của insulin.

1.1.3. Biến chứng của đái tháo đường [6], [23]

1.1.3.1. Biến chứng cấp tính

Các biến chứng cấp tính của bệnh ĐTĐ thường là hậu quả của chẩn đoán muộn, điều trị không thích hợp hoặc do nhiễm khuẩn cấp tính... Biến chứng cấp tính có thể đe dọa tới tính mạng người bệnh. Các biến chứng cấp gồm có:

- Nhiễm toan ceton và hôn mê nhiễm toan ceton
- Hạ đường huyết và hôn mê hạ đường huyết
- Hôn mê tăng đường huyết không nhiễm toan ceton
- Hôn mê nhiễm toan lactic
- Các bệnh nhiễm trùng cấp tính ví dụ: viêm phổi, viêm mô tế bào, nhiễm trùng ngoài da, nhiễm khuẩn đường tiết niệu...

1.1.3.2. Biến chứng mạn tính

Các biến chứng lâu dài của ĐTD thường hay gặp, thậm chí các biến chứng này có ngay tại thời điểm bệnh được phát hiện, nhất là ở người mắc bệnh ĐTD typ 2. Đây là nguyên nhân không chỉ làm tăng gánh nặng kinh tế của mỗi cá nhân, mỗi cộng đồng mà còn là lý do chủ yếu làm suy giảm chất lượng cuộc sống của người mắc bệnh ĐTD.

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh vai trò của tăng glucose máu mạn tính trong quá trình phát triển các biến chứng ở người bệnh ĐTD typ 1 và ĐTD typ 2 đều như nhau đối với các bệnh như:

- Biến chứng mạch máu lớn: hậu quả của quá trình xơ vữa các mạch máu lớn và vừa, chiếm tới 80% các nguyên nhân gây tử vong ở bệnh ĐTD. Biến chứng mạch máu lớn bao gồm xơ vữa động mạch vành tim, xơ vữa mạch não dẫn đến tai biến mạch não, bệnh mạch máu ngoại vi.

- Biến chứng mạch máu nhỏ bao gồm các biến chứng mắt, thận, thần kinh. Những biến chứng này liên quan tới tình trạng đường huyết tăng cao và có thể ngăn ngừa khi đường huyết được giám sát chặt chẽ.

- Một số biến chứng khác: Các bệnh lý nhiễm trùng như nấm, vi khuẩn, virus. Biến chứng loét bàn chân có tỷ lệ mắc từ 4 -10%, khoảng 15 - 25% bệnh nhân ĐTD sẽ bị loét bàn chân trong suốt thời gian mắc bệnh.

1.1.4. Điều trị đái tháo đường typ 2

1.1.4.1. Mục tiêu điều trị ĐTD typ 2

ĐTD typ 2 liên quan đến sự thiếu insulin tương đối và hiện tượng kháng insulin, ngoài ra ĐTD typ 2 còn liên quan đến các yếu tố như tăng cân, béo phì, di truyền, ít vận động... [46], [68], do đó mục tiêu kiểm soát đường huyết theo ADA 2010 là:

- HbA1c < 7% được coi là mục tiêu chung cho cả ĐTD typ 1 và typ 2.

- Glucose máu lúc đói nên duy trì ở mức 3,9 – 7,2 mmol/l (70 – 130mg/dl).
- Glucose máu sau ăn 2 giờ < 10mmol/l (< 180 mg/dl).
- Điều trị các yếu tố nguy cơ đi kèm: tăng huyết áp, rối loạn lipid máu [8].

1.1.4.2. Nguyên tắc điều trị ĐTD typ 2 [8]

- Thuốc phải kết hợp chế độ ăn và luyện tập.
- Phải kết hợp điều trị hạ glucose máu, điều chỉnh các rối loạn lipid, duy trì số đo huyết áp hợp lý, phòng, chống các rối loạn đông máu.
- Khi cần phải dùng insulin (trong các đợt cấp của bệnh mạn tính, bệnh nhiễm trùng, nhồi máu cơ tim, ung thư, phẫu thuật).

1.1.4.3. Các phương pháp điều trị không dùng thuốc

- *Điều trị bằng 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 ở nữ từ 30-35 calo/kg/ngày; ở nam từ 35-40 calo/kg/ngày [3], [11]. Điều này có nghĩa là một bệnh nhân nữ nặng 50kg cần tổng lượng calo là 1500 - 1750 calo/24 giờ. Nếu có béo phì buộc phải giảm tỷ lệ calo chung từ 10-20% [3]. Yêu cầu chung về tỷ lệ các thành phần thức ăn:

- + Lượng carbohydrat (đường) chiếm 60%-65% tổng số calo.
- + Lipid chiếm 20% tổng số calo, lipid bão hoà < 10% tổng số calo.
- + Protein 10% ($\approx 0,8$ g/kg/ngày).

Thức ăn có sợi (25g/1000Kcal) có thể làm chậm hấp thu glucose, lipid và giảm tình trạng tăng glucose sau khi ăn. Các chất đường nhân tạo có thể thay glucose trong nước uống và một số thức ăn, giúp làm giảm lượng glucose ăn vào mà vẫn giữ được ngon miệng. Bệnh nhân bị bệnh đái tháo đường cần hạn chế bia, rượu. Số lần ăn trong ngày: nên chia đều 4-5 lần.

- *Chế độ luyện tập:* Hoạt động thể lực, tập thể dục đều đặn làm cơ thể tiêu thụ đường dễ dàng, do đó làm giảm lượng đường huyết, từ đó có thể làm

giảm liều insulin và các thuốc hạ đường huyết khác, cải thiện tình trạng hoạt động của các cơ quan, nâng cao tình trạng sức khỏe của toàn cơ thể. Luyện tập đúng và khoa học làm cho tinh thần hoạt bát, nhanh nhẹn, sáng khoái, làm tăng sức chịu đựng của cơ thể, tăng tiêu thụ năng lượng, làm giảm nguy cơ béo phì.

1.1.4.4. Điều trị ĐTĐ typ 2 bằng thuốc uống

Các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh ĐTĐ đã cho thấy rằng mặc dù vẫn còn nhiều điều chưa sáng tỏ nhưng các nguyên nhân chính dẫn đến tăng glucose huyết ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bao gồm:

- Giảm sản xuất insulin của tế bào beta ở đảo tụy.
- Tăng đề kháng insulin đặc biệt ở cơ vân, gan và một phần ít hơn ở mô mỡ.
- Tăng sản xuất glucose ở gan.
- Các yếu tố di truyền, môi trường (béo phì, chế độ sống ít vận động).

Để giải quyết các nguyên nhân trên, các thuốc điều trị ĐTĐ đều nhằm vào các đích:

+ Bù lại lượng insulin thiếu hụt hoặc bù trừ lại hiện tượng kháng insulin bằng cách đưa insulin từ ngoài vào cơ thể hoặc kích thích đảo tụy tăng tiết insulin.

+ Giảm tính kháng insulin: tăng tính nhạy cảm insulin của một số mô đích chính của insulin như cơ vân, gan, mô mỡ.

- + Giảm sản xuất glucose ở gan.
- + Giảm hoặc làm chậm hấp thu glucid ở ruột.
- + Các đích tác dụng liên quan đến mô mỡ, béo phì.

Hiện nay thuốc điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 dùng đường uống được sử dụng rộng rãi là các nhóm:

- Thuốc kích thích bài tiết insulin: sulfonylurea, meglitinid.
- Thuốc làm tăng nhạy cảm của tế bào đích với insulin: dẫn xuất biguanid, nhóm thiazolidinedion.
- Thuốc ức chế enzym α glucosidase [25], [37], [78].
- Thuốc ức chế chất đồng vận chuyển Na^+ /glucose (SGLT2).

a) Nhóm thuốc kích thích bài tiết insulin

** Các thuốc sulfonylurea:*

Sulfonylurea được chia làm 2 phụ nhóm là: Sulfonylurea thế hệ I và Sulfonylurea thế hệ II.

- Sulfonylurea thế hệ I (tolbutamid, acetohexamid, tolazamid và chlorpropamid) trong đó thuốc đầu tiên được sử dụng là tolbutamid, nhưng nhóm này ngày nay ít dùng.
- Sulfonylurea thế hệ II gồm glyburid (glybenclamid), glipizid, gliclazid và glimepirid [52], [60], [71].

Cơ chế tác dụng hạ đường huyết của các thuốc sulfonylurea dựa trên hai tác dụng cơ bản: (1) Kích thích tế bào β tăng tiết insulin do gắn vào SUR1 trên kênh K^+ nhạy cảm với ATP làm đóng kênh này. Kết quả gây khử cực, tăng Ca^{2+} vào tế bào; (2) Giảm sản xuất glucose ở gan; (3) Tăng nhạy cảm với insulin ở ngoại vi [70], [71]. Hiện nay các cơ sở y tế đang dùng các loại: glipizid, glyburid, gliclazid (Predian), gliclazid MR (Diamicron MR), glimepirid (Amaryl). Thuốc có hoạt tính cao, ít độc, tác dụng kéo dài.

Sulfonylurea thế hệ II có hàm lượng hoạt chất ít hơn nhưng tác dụng hạ đường huyết lại rất mạnh. Dùng sulfonylurea nên chú ý tới nguy cơ gây hạ đường huyết và nguy cơ đối với gan thận ở những người có suy gan hay thận.

Bảng 1.2. Các thuốc nhóm sulfonylurea

Tên gốc	Tên biệt dược	Liều dùng/ngày	Cách dùng
Thế hệ I			
Tolbutamid	Butamid, Orabet, Orinase, Tolbusal	0,5 – 2g	Ít dùng
Chlopropamid	Galiron, Diabese, Mellinese, Meldian	0,1 - 0,5g	Ít dùng
Acetohexamid	Dymelor	0,25 - 1,25g	Ít dùng
Tolazamid	Tolinase	0,1 -0,75g	Ít dùng
Thế hệ II			
Glibenclamid	Maninil viên 5mg, Daonil viên nén 1,25mg, 2,5mg, 5mg	5 – 15mg	Trước bữa ăn 30 phút
Gliclazid	Diamicron MR viên nén 30mg, Predian viên nén 80mg	30 – 120mg 80 – 240mg	Trước bữa ăn 15 – 20 phút
Glimepirid	Amaryl viên nén 2mg, 4mg	2mg – 8mg	Trước bữa ăn 30 phút
Glipizid	Glucontrol, Glyburide 5mg, 10mg	15 – 20mg	Trước bữa ăn 30 phút

** Các thuốc nhóm không sulfonylurea (nhóm Meglitinid)*

Nhóm này bao gồm cả Nateglinid mặc dù không phải là sulfonylurea, nhưng có tác dụng tương tự [60]. Các thuốc này gắn vào vị trí riêng biệt trên receptor của sulfonylurea nằm trên kênh K^+ phụ thuộc ATP, do đó tăng bài tiết insulin [52], [60]. Tuy nhiên, khác với các sulfonylurea, các Meglitinid gắn vào và tách ra khỏi receptor nhanh nên có tác dụng nhanh và ngắn, đặc biệt tác dụng trong giai đoạn tiết insulin sớm sau khi ăn. Đây cũng chính là lý do khiến thuốc ít có nguy cơ hạ glucose huyết quá mức hơn các sulfonylurea [71]. Sử dụng kết hợp với metformin hoặc glitazon cho kết quả điều trị tốt hơn so với dùng đơn độc. Không dùng phối hợp với các thuốc cùng nhóm sulfonylurea [60], [68].

Phản ứng bất lợi: những phản ứng bất lợi chính của nhóm thuốc này là:

- Hiệu quả điều trị giảm dần theo thời gian điều trị.
- Gây hạ glucose quá mức.
- Gây tăng cân.

Bảng 1.3. Các thuốc nhóm không sulfonylurea (nhóm Meglitinid)

Tên gốc	Tên biệt dược	Liều dùng/ngày	Cách dùng
Repaglinid	Pradin: 0,5; 1; 2mg	uống 3 lần, liều tối đa <16mg	Trước bữa ăn 30 phút
Nateglinid	Nataglix (60mg, 120mg)	uống 120mg	Trước bữa ăn 30 phút

*** Thuốc ức chế Dipeptidyl Peptidase-IV**

Cho đến nay có 4 thuốc ức chế peptidylpeptidase-IV được sử dụng. Thuốc có thể sử dụng đơn độc kèm theo chế độ ăn uống tập luyện, cũng như phối hợp điều trị với metformin. Cơ chế tác dụng là ức chế enzym DPP-IV làm tăng tác dụng của các hormon incretin nội sinh (GLP-1, GIP) do đó gây tăng tiết insulin sau bữa ăn, giảm bài tiết glucagon, chậm sự tháo rỗng dạ dày [71], [74].

Phản ứng bất lợi: nhìn chung các thuốc ức chế peptidylpeptidase IV được dung nạp tốt, tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là viêm mũi và đau đầu. Tỷ lệ hạ glucose huyết quá mức tương đương với nhóm dùng placebo khi dùng một mình hoặc khi kết hợp với metformin hoặc pioglitazon.

Bảng 1.4. Thuốc ức chế Dipeptidyl Peptidase-IV

Tên gốc	Tên biệt dược	Liều dùng/ngày	Cách dùng
Saxagliptin	Onglyza 5mg; 2,5mg	uống 2,5-5 mg	Trước bữa ăn 30 phút
Linagliptin	Trazenta, Sitagliptin	Liều thường dùng là 100 mg	Uống mỗi ngày 01 lần
Vildagliptin	Galvus	50 – 100 mg	Uống mỗi ngày 01 lần
Linagliptin	Tradienta	5 mg	Uống mỗi ngày 01 lần

b) Thuốc uống làm tăng mức độ nhạy cảm của insulin: (dẫn xuất biguanid)

Biguanid là thuốc chống tăng đường huyết, không phải thuốc hạ glucose huyết, không có tác dụng kích thích bài tiết insulin do đó không gây

hạ đường huyết quá mức ngay cả khi dùng liều cao và ở người bình thường. Trong nhóm này hiện nay chỉ còn sử dụng metformin (Glucophage). Cơ chế tác dụng chủ yếu là tăng mức độ nhạy cảm của insulin ở gan, cơ vân và mô mỡ do đó tăng sử dụng glucose từ 20% lên đến 53% [63], cơ chế tác dụng còn nhiều điều chưa rõ ràng nhưng có 2 cơ chế chính đã được đề cập tới là:

- Ức chế tạo glucose ở gan chủ yếu do ức chế tân tạo đường.
- Tăng tính nhạy cảm của gan, cơ vân với insulin.

Ngoài ra metformin cũng có tác dụng giảm hấp thu đường ở ruột non [52], gây giảm nhẹ lipid huyết (giảm low – density lipoprotein (LDL) và very-low- density lipoprotein (VLDL), giảm nồng độ cholesterol và gây tăng high-density lipoprotein (HDL). Các tác dụng này chỉ xuất hiện sau khi sử dụng thuốc 4 – 6 tuần. Các nghiên cứu cũng cho thấy rằng, metformin làm tăng tác dụng của (AMP)-activated kinase (AMPK) ở gan và cơ vân, đây là một trong những nguyên nhân quan trọng dẫn đến những tác dụng trên. Metformin cũng có tác dụng tăng hoạt tính insulin receptor kinase, tăng vận chuyển glucose bằng cách tăng hoạt tính hoặc tăng biểu hiện gen của glucose transporter (GLUT-4) [63].

Bệnh nhân thường giảm cân do giảm cảm giác thèm ăn. Theo khuyến cáo của ADA, nên sử dụng metformin cho bệnh nhân mới được chẩn đoán ĐTĐ typ 2. Có thể dùng đơn độc hoặc kết hợp với các thuốc điều trị ĐTĐ uống khác hoặc kết hợp với insulin.

Phản ứng bất lợi: chủ yếu xảy ra trên đường tiêu hóa. Các tác dụng không mong muốn cấp tính có thể gặp ở khoảng 20% bệnh nhân bao gồm: tiêu chảy, đau bụng, mệt mỏi, mùi vị kim loại, chán ăn. Có thể xảy ra hạ glucose huyết quá mức khi dùng kết hợp metformin với các thuốc khác. Chống chỉ định sử dụng metformin cho bệnh nhân suy giảm chức năng gan,

thận, nhồi máu cơ tim cấp, nhiễm trùng nặng hoặc bệnh nhân ĐTĐ nhiễm toan ceton huyết.

Liều dùng: Metformin (Glucophage, Glucophage XR): uống 500 - 2000 mg/ngày chia thành các liều nhỏ, sau bữa ăn 30 phút.

c) Thuốc ức chế α glucosidase

Đây là nhóm thuốc sử dụng để điều trị ĐTĐ typ 2 bao gồm: Acarbose (Glucobay, Precose) và miglitol (Glyset). Cơ chế tác dụng của thuốc là ức chế α glucosidase gây giảm glucose huyết sau khi ăn, không gây hạ glucose quá mức và không gây tăng cân. Tăng glucose huyết sau khi ăn là một trong những nguyên nhân gây rối loạn chuyển hóa ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Do đó kiểm soát được glucose huyết sau khi ăn là mục tiêu quan trọng trong quản lý ĐTĐ.

Liều dùng: cả 2 thuốc đều uống 50 – 100mg x 3 lần/ ngày, trước khi ăn, khởi đầu với liều thấp hơn.

Phản ứng bất lợi: gây sinh hơi ở ruột, chậm tiêu, tiêu chảy. Tác dụng phụ giảm dần khi dùng lâu và bớt đi khi bắt đầu với liều thấp.

d) Thuốc 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 nay đã phát hiện được nhiều loại SGLT trong đó có 2 loại chính là SGLT1 và SGLT2. SGLT1 có mặt ở ruột, tim, thận, có chức năng vận chuyển glucose, natri, galactose. SGLT2 chỉ có ở ống thận và đóng vai trò tái hấp thu 90% glucose ở thận. Một số chất ức chế SGLT2 đã đang được nghiên cứu pha II, III trên lâm sàng làm giảm hấp thu glucose ở thận gây hạ glucose máu gồm: dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin, ipragliflozin và luseogliflozin. Các chất này khi dùng có thể gây ra một số tác dụng không mong muốn: nhiễm khuẩn tiết niệu do làm tăng glucose niệu, rối loạn tiêu hóa, buồn nôn, nôn, rối loạn hấp thụ.

- *Canagliflozin*: tháng 3/2013 FDA đã chính thức cho phép canagliflozin có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với metformin ở liều điều trị 100mg hoặc 300mg/ngày cho thấy giảm glucose và HbA1c máu, giảm cân rõ. Invokana là biệt dược của loại này do Jensen sản xuất.

- *Dapagliflozin*: đang trong giai đoạn thử lâm sàng pha IIIb, có tính an toàn cao ở khoảng liều 2,5; 5; 10; 20; 50; 100; 200; 500mg/ngày. Sự ức chế SGLT2 phụ thuộc liều, liều 20-50mg/ngày ức chế gần hoàn toàn SGLT2 và không gây tụt glucose máu. Thuốc đã được một số nước như Anh, Đức, Úc, Brazil, Mexico và Newzealand cho phép sử dụng điều trị ĐTĐ typ 2.

- *LX-4211*: đang thử nghiệm lâm sàng pha II. Với liều 300mg hoặc 100mg/ngày làm giảm nồng độ glucose máu khi đói và sau ăn, đồng thời còn làm tăng tiết GLP-1 và PYY (peptid YY) sau khi ăn làm hạ glucose máu.

1.1.4.5. Điều trị ĐTĐ bằng thuốc tiêm

a) Điều trị insulin ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

Insulin là hormon có bản chất polypeptid, được cấu tạo từ 51 acid amin, gồm 2 chuỗi: chuỗi A gồm 21 acid amin, chuỗi B gồm 30 acid amin. Hai chuỗi được nối với nhau bằng 2 cầu disulfid, ngoài ra còn một cầu nối disulfid nằm trên chuỗi A. Sự khác nhau giữa insulin của các loài là các acid amin ở các vị trí 8,9,10,11,14 của chuỗi A đặc biệt là vị trí thứ 30 [52].

Tế bào β đảo tụy tổng hợp insulin dưới dạng tiền chất (pro-insulin), tiền chất này được thủy phân cắt 4 amino acid ở vị trí 31, 32, 64 và 65 để tạo thành insulin và C-peptid (connecting peptid). Quá trình chuyển proinsulin thành insulin diễn ra ngay trước khi bài tiết insulin.

Bảng 1.5. Các loại insulin tiêm [8]

Chế phẩm insulin	Bắt đầu tác dụng	Đỉnh tác dụng	Thời gian thuốc có hiệu quả
Insulin tác dụng nhanh			
- Insulin lispro	5 – 15 phút	30 – 90 phút	3 – 5 giờ
- Insulin aspart	5 – 15 phút	30 – 90 phút	3 – 5 giờ
- Insulin glulisin	5 – 15 phút	30 – 90 phút	3 – 5 giờ
Insulin tác dụng ngắn			
- Regular	30 – 60 phút	2 - 3 giờ	5- 8 giờ
- Actrapid	30 phút	1- 3 giờ	8 giờ
Insulin tác dụng trung bình			
- NPH	2 – 4 giờ	4 – 10 giờ	10 – 16 giờ
- Lente	3 - 4 giờ	4 – 12 giờ	12 – 18 giờ
- Insulatard HM	1 – 1,5 giờ	4 – 12 giờ	24 giờ
- Insulatard FlsxPen	1 – 1,5 giờ	4 – 12 giờ	24 giờ
Insulin tác dụng rất chậm			
- Ultralente	6 – 10 giờ	10 – 16 giờ	18 – 24 giờ
- Glargine	2 – 4 giờ	không có đỉnh	20 – 24 giờ
- Determir	2 – 4 giờ	6 – 14 giờ	16 – 2- giờ
Insulin hỗn hợp			
- 70/30 human mix	30 – 60 phút	theo 2 pha	10 – 16 giờ
- 70/30 aspart analog mix	5 – 15 phút	theo 2 pha	10 – 16 giờ
- Mixtard HM (70/30)	30 phút	2 – 8 giờ	24 giờ
- Mixtard 30 FlexxPen	30 phút	2 – 8 giờ	24 giờ
- NovoMix 30 FlexxPen	10 – 20 phút	1- 4 giờ	24 giờ

- Tác dụng: insulin có tác dụng trên tất cả các tế bào cần thiết cho sự sống như hồng cầu, tế bào thần kinh, tế bào sinh dục..., trong đó các tế bào đích chính của insulin là gan, cơ và tế bào mỡ. Insulin kích thích vận chuyển glucose vào tế bào đặc biệt các tế bào cơ vân, tế bào mỡ. Glucose vào tế bào này nhờ chất vận chuyển glucose (GLUT4), insulin kích thích di chuyển các bọc có chứa GLUT4 ra phía màng tế bào. Các chất vận chuyển được đưa trở lại trong tế bào khi insulin rời khỏi tế bào. Insulin điều hòa hoạt động của một

số enzym quan trọng trong chuyển hóa glucose, tổng hợp hoặc thoái hóa các đại phân tử (glycogen, triglycerid, protein) [50], [52].

- Chỉ định: tiền hôn mê, hôn mê do đái tháo đường, hoặc trong tiền sử đã có hôn mê do tăng đường huyết, sút cân nhiều, suy dinh dưỡng có các bệnh nhiễm khuẩn kèm theo...

- Những biến chứng khi điều trị insulin: hạ đường huyết, hiện tượng kháng insulin, loạn dưỡng mỡ tại chỗ tiêm insulin, dị ứng với insulin.

b) Các chất tổng hợp có tác dụng giống như Amylin

Amylin là một peptid gồm 37 – amino-acid được sản xuất bởi tế bào β đảo tụy và được tiết cùng với insulin. Amylin tác động lên thần kinh trung ương thông qua não thất IV và một số vùng khác của não [59]. Hệ quả của sự tác động này là ức chế bài tiết glucagon, làm chậm tốc độ tháo rỗng dạ dày, giảm cảm giác ngon miệng. Sự lắng và kết tụ amylin thành bó sợi amylin phá hủy tế bào β là một đặc điểm của bệnh sinh ĐTD typ 2 [66].

Pramlintid (Simlin) là chất tổng hợp có tác dụng giống amylin, tương đối ổn định, ưu điểm của nó là không bị kết tụ như amylin, được FDA cho phép sử dụng từ tháng 3 năm 2005. Pramlintid được dùng bằng đường tiêm dưới da ngay trước khi ăn với liều 30 – 120mcg x 3 lần/ ngày. Khi kết hợp với Pramlintid, nên giảm liều insulin nhanh hoặc insulin có tác dụng ngắn xuống 50% để giảm nguy cơ hạ glucose quá mức. Tác dụng bất lợi là buồn nôn, nôn, chán ăn. Không dùng cho bệnh nhân đái tháo đường kèm liệt tiêu hóa hoặc có tiền sử hạ glucose quá mức [52], [60].

c) Thuốc có tác dụng giống như Incretin

Glucose dùng đường uống có tác dụng kích thích bài tiết insulin mạnh hơn khi dùng cùng liều bằng đường tiêm tĩnh mạch. Sự khác biệt này là do tác

dụng kích thích tiết các hormon incretin ở niêm mạc ruột, trong đó 2 hormon quan trọng nhất là glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) và glucagon-like peptide-1 (GLP-1). GIP kích thích tuyến tụy bài tiết insulin góp phần làm hạ glucose sau ăn. GLP-1 cũng có vai trò kích thích tuyến tụy tăng tiết insulin sau ăn nhưng mạnh hơn GIP, ngoài ra hormon này còn có tác dụng ức chế tế bào α của tụy tiết glucagon, chậm sự tháo rỗng dạ dày, giảm sự thèm ăn, tăng sinh glucokinase và GLUT-2. Thông qua các tác dụng của GIP và GLP-1 góp phần làm hạ glucose máu sau ăn [49], [71], [73].

Exenatid (Byetta) là một polypeptid có cấu trúc giống GLP-1 50% và đã được FDA cho phép sử dụng tháng 4/2005, là chất chủ vận GLP-1 receptor nhưng ít bị chuyển hóa bởi DPP IV (dipeptidyl peptidylpeptidase IV) do đó có tác dụng lâu dài hơn GLP-1 [71]. Exenatid không chỉ có tác dụng cải thiện sự bài tiết insulin phụ thuộc glucose mà còn làm giảm tốc độ rỗng dạ dày, giảm hấp thu thức ăn, giảm bài tiết glucagon sau khi ăn, kích thích tăng sinh tế bào β đảo tụy, gây giảm cân và hạ glucose huyết sau khi ăn, giảm nồng độ HbA1c. Exenatid là một polypeptid dễ bị phá hủy bởi đường tiêu hóa do đó phải dùng bằng đường tiêm dưới da, nhưng tác dụng ngăn cản dùng thuốc thường xuyên. Liều 5 – 10mcg x 2 lần/ngày.

Liraglutid: được bào chế dưới dạng bơm tiêm định liều 0,6; 1,2; 1,8 mg. Tiêm dưới da trước bữa ăn với liều thấp, tùy theo đáp ứng thì tiêm tăng liều. Khi dùng Liraglutid có thể gây buồn nôn, nôn và rối loạn tiêu hóa. Các thuốc tương tự như exenatid có tác dụng kéo dài hơn như NN2211 đang trong thời kỳ thử nghiệm pha 3, nhưng vẫn phải dùng đường tiêm. NN2211 có tác dụng giảm HbA1c nhưng tác dụng giảm cân ít hơn exendin 4 [52]. Thuốc này có khả năng dung nạp tốt hơn và ít gây buồn nôn hơn các thuốc tương tự GLP-1.

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

Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh đái tháo đường, các biểu hiện triệu chứng của chúng thuộc phạm trù chứng “Tiêu khát”, do rất nhiều nguyên nhân gây ra, trên lâm sàng lấy các triệu chứng như uống nhiều, ăn nhiều, đái nhiều, gầy sút, mệt mỏi hoặc nước tiểu có vị ngọt là triệu chứng chính của bệnh. Khái niệm chứng “Tiêu khát” đã xuất hiện trong y văn YHCT từ rất sớm (vào khoảng thế kỷ thứ VI – IV trước công nguyên trong Hoàng Đế - Nội kinh). Chứng tiêu khát trong YHCT đã có hệ thống lý luận tương đối hoàn chỉnh, trên lâm sàng khi điều trị cũng đã thu được hiệu quả nhất định.

1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của chứng tiêu khát

Y học cổ truyền từ rất sớm đã hiểu biết về nguyên nhân phát sinh ra chứng tiêu khát có liên quan đến tiên thiên bất túc, ngũ tạng hư nhược, tình thần kích thích, tính khí không điều hòa, hoặc ăn quá nhiều đồ béo ngọt, cơ thể béo phì, đã được ghi chép lại trong “Hoàng đế - nội kinh”, các Y gia đời sau dựa trên những hiểu biết cơ bản đó mà có sự bổ sung, hoàn thiện và phát triển lý luận YHCT về chứng tiêu khát.

1.2.1.1. Nguyên nhân

** Tiên thiên bất túc:*

Y gia đời sau đều dựa vào nội kinh cho rằng ngũ tạng hư nhược, tiên thiên bất túc đều là những nguyên nhân chính (nội nhân) gây chứng tiêu khát. Như Ngũ biến của Linh khu nói: “người mà ngũ tạng hư nhược, thường hay mắc chứng bệnh tiêu khát...”. Bản tạng của linh khu viết: “tâm nhược thì thường mắc bệnh tiêu mà nóng trong, phế yếu – can – tỳ - thận yếu, thì thường mắc chứng tiêu khát...”, giải thích rõ rằng nguyên nhân bên trong phát ra chứng tiêu khát là ngũ tạng hư nhược. Ngũ tạng hư nhược, tiên thiên bất túc, đặc biệt là hai tạng thận và tỳ có quan hệ mật thiết đối với sự phát sinh ra bệnh

này. Thận là gốc của tiên thiên, tỳ là gốc của hậu thiên, tỳ dương đầy đủ nhờ sự ôn dưỡng của thận dương, sự mạnh khỏe của thận dựa vào sự cung dưỡng của tỳ, tỳ mà bị tổn thương thì không thể dưỡng thận nên thận tinh không đủ. Nếu ngũ tạng hư thiếu thì tinh khí không đủ, khí huyết hư nhược, thận cũng không đủ tinh để tàng, do mất sự điều hòa cân bằng của tạng phủ cuối cùng khiến cho tinh hao tổn, dịch thì cạn kiệt vậy nên bệnh phát sinh.

** Âm thực không điều hoà:*

Yếu tố thể chất đặc biệt là béo phì, được coi là một yếu tố gây ra chứng tiêu khát. Các y gia từ xưa cho rằng béo phì là ăn quá nhiều đồ béo ngọt gây ra, Thông bình hư thực luận của Tố vấn viết: “Phàm trị chứng tiêu khát ... người nhà giàu béo phì đó là bệnh của cao lương mỹ vị gây ra đó”. Trương Cảnh Nhạc triều đại nhà Minh (thế kỷ XIV – XV sau CN) ở Trung Quốc trong Cảnh nhạc toàn thư viết: “chứng tiêu khát, là giai đoạn cuối của bệnh, đều là quá trình do bởi ăn uống quá nhiều cao lương mỹ vị gây ra cả... Đều là bệnh của người phú quý giàu sang, người nghèo ít gặp”. Có thể nói người giàu có, do nguồn dinh dưỡng phong phú thừa thãi, kèm với ít vận động thể lực, cơ thể béo phì, cho nên rất dễ mắc chứng bệnh tiêu khát. Theo với sự phát triển xã hội, cộng đồng người dư thừa dinh dưỡng càng ngày càng nhiều, nên nguy cơ mắc bệnh này ngày càng cao. Trên lâm sàng, những trẻ em sinh ra thừa cân ngày càng nhiều thì nguy cơ tạo ra nhóm cộng đồng người có khả năng mắc chứng tiêu khát sau này càng cao.

Ăn uống không có quy luật, thích ăn đồ béo ngọt, uống rượu thái quá, thì trường vị sẽ tích nhiệt, mất chức năng vận hóa của tỳ vị, thủy thấp bị đình trệ, cùng với nhiệt quyện kết lại tiến triển thành thấp nhiệt, thấp nhiệt nội úc lại, cản trở vận hành các chức năng hoạt động sinh lý của các tạng phủ làm cho khả năng của cơ thể suy giảm nên dễ tiến triển thành chứng tiêu khát; nhiệt đốt tân dịch, tân dịch hư tổn, sự vận chuyển không thông lợi, nội nhiệt phát sinh càng rất dễ chuyển phát thành chứng tiêu khát.

Trong Kỳ bệnh luận, Tô vãn chỉ ra: “người bệnh này ắt do ăn nhiều đồ cao lương ngọt béo, đồ béo khiến nội nhiệt phát sinh, đồ ngọt khiến bụng đầy ảm ách, cho nên khí đó nghịch lên mà thành chứng tiêu khát”. Tôn Tư Mạo, danh y triều đại nhà Đường ở Trung Quốc trong sách: “Bị cấp thiên kim yếu phương” cũng viết về bệnh này với nhận định như trên. Chu Đan Khê danh y triều đại nhà Nguyên viết trong “Đan Khê tâm pháp”: “người ham sắc, rượu không có giới hạn... cho nên đàm hỏa đốt bên trên, tạng phủ sinh nhiệt tân dịch khô hạn, nên khát uống nước không cầm được”. Những dẫn chứng ở trên đều giải thích mối quan hệ mật thiết của nguyên nhân ăn uống thái quá, nhiều đồ ngon ngọt, ăn uống không có quy luật có liên quan đến phát sinh ra chứng tiêu khát.

** Tinh thần không thoải mái (ngũ chí quá cực):*

Ngũ chí bị kích thích quá độ kéo dài, hoặc tố chất thuộc nhóm hướng nội, hoặc do cấu gât làm hại can, can mất sơ tiết, tất yếu gây ra uất kết ngưng trệ hoạt động công năng sinh lý, dần tiến tới hóa hỏa, trên thì thiêu đốt âm tân của phế - vị, dưới thì hun đốt âm tân của thận, cho nên có thể tiến triển thành chứng bệnh tiêu khát. Yếu tố tinh thần có quan hệ với chứng tiêu khát, trong y văn cổ đại đều có những bàn luận về bệnh này. Như Ngũ biến của Linh khu viết: “nộ thì khí nghịch, tích trệ trong ngực, khí huyết ứ nghịch lại, bì phu không được nuôi dưỡng đủ, huyết mạch đình trệ, chuyển biến thành nhiệt, nhiệt khiến cho cơ nhục teo nhẽo, gây nên chứng tiêu khát”, Vương Thao nhà Đường (Tiêu khát tiêu trung của Ngoại đài bí yếu) cũng đã ghi lại tình trạng người mắc bệnh này “buồn rầu tiêu tụy, thương lắm”, Lưu Hà Gian danh y của triều đại nhà Kim trong Tam tiêu luận viết: “chứng tiêu khát... tinh thần thì hao loạn, cực đoan, cho nên táo nhiệt uất thịnh lên mà thành bệnh đó”. Trương Tông Chính (Thuyết tam tiêu trong Nho môn tân sự) viết: toàn bộ triệu chứng tiêu khát do không kiểm soát được hỷ - nộ, bệnh đã khỏi nhưng rất hay tái phát”

[92]. Diệp Thiên Sĩ trong Tam tiêu của Lâm chứng chỉ nam y án cũng viết: “trong lòng u uất, nội nhiệt là tất nhiên, là chứng tiêu khát đó”. Giải thích rõ tình chí bị rối loạn thất điều, ngũ chí quá cực, hỏa nhiệt tổn thương tân, đó là quá trình diễn biến bệnh lý của bệnh, cũng có thể coi đó là một yếu tố làm cho bệnh tình tiến triển nặng lên.

** Lao – dật (an nhàn) quá sức:*

YHCT chỉ ra lao (mệt mỏi) là khi bị hao tổn, mệt mỏi thì tổn thương khí, dẫn đến khí hư; Tuyên minh ngũ khí thiên - Tổ Vần viết: “nằm lâu hại khí, ngồi lâu hại cơ nhục” cho nên có thể nói sự an nhàn cũng làm cho chức năng vận hóa của tỳ vị bị rối loạn, tỳ không thể vận hành được tân dịch trong vị nên khiến cho tân dịch trong vị không đủ, rất dễ hóa tảo sinh nhiệt, tảo nhiệt trong vị thêm căng thịnh mà gây ra hàng loạt triệu chứng của tiêu khát. Nghiên cứu hiện đại đã chứng minh, sự ít vận động quá mức cũng gây ra đái tháo đường ngày càng nhiều, sự luyện tập thể dục thường xuyên cũng có khả năng dự phòng đái tháo đường, khiến cho nguy cơ sinh ra đái tháo đường hạ thấp 25% [45].

** Phòng the quá sức, thận tinh hao tổn:*

Thời kỳ trai trẻ, không coi trọng tiết dục, dung tục bừa bãi khiến cho thận khí hư kiệt, chân tinh hư tổn, chức năng khí hóa rối loạn mà thành chứng tiêu khát. Tôn Tư Mạc trong “Bị cấp thiên kim yếu phương” luận về nguyên nhân cơ chế bệnh tiêu khát: “phàm người sống phóng dãng, thời trai trẻ, không tiết chế dục vọng khiến cho thận khí hư kiệt, nên trăm bệnh sinh ra”. Vương Thao danh y triều đại nhà Đường của Trung Quốc trong “Ngoại đài bí yếu” viết: “phòng the quá độ, gây ra hư tổn của thận, hạ tiêu sinh nhiệt, thận tảo mà khát”. Trương Cảnh Nhạc nhà Minh viết trong “Cảnh Nhạc toàn thư”: “con người thì có thận tạng, như cây có rễ vậy, nên khi thận tạng có bệnh, thì tất yếu thấy hình thể tiêu tụy, tuy tăng cường tư dưỡng, không thể tron nhuận

được, nên mắc chứng tiêu khát đó, đều là bệnh của tạng thận cả. Do thời trai trẻ, không biết phòng dưỡng cơ thể, ham thích tình dục, uống rượu vô độ, dần dần khiến cho thận thủy khô kiệt, tâm hỏa thịnh...” [93]. Trên đây đều là giải thích về tình dục quá độ, thận tảo, tinh hư tổn có quan hệ nhất định với việc phát sinh của chứng tiêu khát.

** Lạm dụng thuốc ôn bổ:*

Trong quá trình điều trị đã quá lạm dụng thuốc dương dược, tính ôn tảo nhiều làm tổn thương âm dịch. Khi dùng lượng lớn và lâu dài các vị thuốc ôn tảo hoặc bị bệnh mạn tính mà phải dùng lâu các thuốc ôn tảo sẽ dẫn đến tảo nhiệt nội sinh, phần tân âm bị tổn thương mà phát sinh ra chứng tiêu khát.

** Ngoại cảm lục dâm:*

“Linh khu ngũ biến”: “bất cứ bệnh nào khi mới bắt đầu đều có thể cảm nhiễm phong hàn qua bì mao hoặc lưu lại... hoặc gây tiêu đản”. Các yếu tố lục dâm (phong, hàn, thử thấp, tảo, hỏa) gây tổn thương tạng phủ làm cho thể chất tạng phủ hư yếu, yếu tố lục dâm lâu ngày hóa nhiệt tổn thương âm dịch mà dẫn đến chứng tiêu khát.

1.2.1.2. Cơ chế bệnh sinh chứng “tiêu khát”

- Triệu chứng của chứng “Tiêu khát” thuộc về nội nhiệt (bên trong). Theo Thiên kim phương viết: “chứng tiêu khát đều do nhiệt dẫn đến”. Trong Y học nhập môn cho rằng “nhiệt ở thượng tiêu thì tâm phế phiền tảo, lưỡi đỏ, môi đỏ, ăn ít, uống nước, tiểu tiện luôn...; nhiệt chứa ở trung tiêu thì tỳ vị tiêu com, chóng đói..., nhiệt phục ở hạ tiêu thì thận tinh bị kiệt nên đòi uống nước”. Chứng tiêu khát phát sinh do công năng của tạng phủ trong cơ thể nhu nhược, âm hư dẫn đến nội nhiệt mà sinh ra bệnh.

- “Tiêu khát” có gốc bệnh là âm hư: như Đan Khê tâm pháp của Chu Đan Khê cho rằng: “chân thủy không kiệt thì sao lại khát được”. Cảnh Nhạc toàn thư của Trương Cảnh Nhạc viết: “thủy không giúp hỏa thì hỏa chẳng về

nguồn, cho nên có hỏa ở phế thượng tiêu, có hỏa ở vị - trung tiêu, có hỏa đốt ở hạ tiêu phân dưới cơ thể, đó đều là chân âm không đủ, thủy thiếu ở dưới”.

Theo Hải Thượng Lãn Ông [35] “phần nhiều do hỏa làm tiêu hao chân âm, 5 chất dịch bị khô kiệt mà sinh ra”. Nguyên Chú cũng viết: “kỳ thực đều là cái bệnh tân dịch khô vậy”, chân thủy hay tinh hay tân dịch... đều là âm. Tất cả những vật chất không đủ, thiếu thốn đều là âm hư mà âm hư thì sinh ra nội nhiệt dẫn tới chứng tiêu khát.

Nội nhiệt (bên trong) sinh ra cũng do âm hư dẫn đến, nội nhiệt là tiêu còn âm hư là bản của chứng tiêu khát.

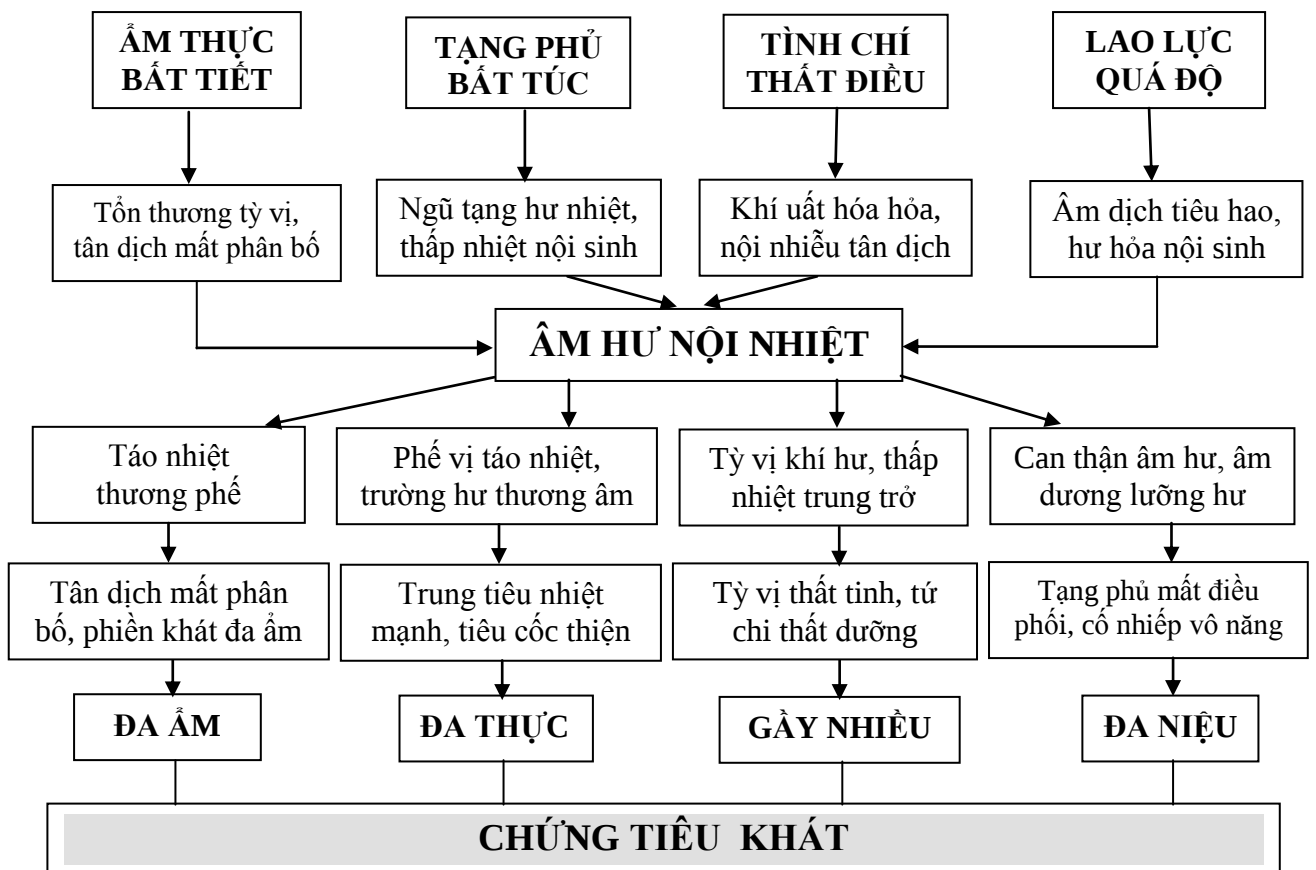
- Cơ quan phát bệnh chủ yếu của chứng tiêu khát là: phế, tỳ và thận.

+ Phế chủ khí, phế tuyên thông thì hoạt động của khí bình thường điều tiết, quản lý tân dịch của phế sẽ bình thường. Ngược lại nếu phế khí hư tổn thì không thể điều tiết quản lý tốt tân dịch, tân dịch sẽ bài tiết ra ngoài, trong cơ thể thiếu tân dịch vì thế mà phát sinh chứng tiêu khát. Trong Y học cương mục cho rằng: “phế chủ khí, phế không bệnh thì có thể quản lý tốt tân dịch để đi nuôi dưỡng cân cốt, huyết mạch, còn phần thừa quá ngưỡng thì phải thải ra ngoài”.

+ Tỳ: tỳ chủ vận hóa, vận chuyển được tinh hoa của thủy dịch lên phế, phế tiếp thu phân bố (tuyên phát) tân dịch đi nuôi dưỡng toàn thân, tiếp thu lại phần trọc của tân dịch chuyển xuống thận (túc giáng), thận khí hóa phần thanh của thủy dịch lên phế, phần trọc thành nước tiểu ra ngoài. Tỳ có bệnh không vận hóa được gây nên chứng tiêu khát. Trong cuốn Y quán viết: “tỳ thổ cùng vị thông hành tân dịch, tỳ vị đã hư thì không thể phân bố được tân dịch nên khát, đói mà nguyên nhân do vị hư đòi ăn để tự cứu mình”.

+ Thận: thận tàng tinh, thận tinh sinh thận khí được chia làm thận âm (còn gọi là nguyên âm) và thận dương (còn gọi là nguyên dương), thận bị bệnh nguyên âm không đủ thì không giúp hỏa, hư hỏa phạm lên mà sinh ra

chứng tiêu khát (khát nhiều). Theo “Đan Khê tâm pháp”: “nhiệt phục ở dưới gây thận hư nên đầu gối, chân khô gầy, xương khớp nhức đau, tinh hao tổn tủy rỗng không khát muốn uống nước”. Thận bị bệnh nguyên dương không đủ đưa đến chức năng khí hóa của bàng quang kém: thận là tàng tinh, thận tinh sinh thận khí. Thận yếu thì thận khí yếu, thận khí yếu thì không khí hóa được thủy dịch, thủy dịch chuyển thành nước tiểu để ra ngoài (tiểu nhiều) nên thân thể thiếu tân dịch do đó khát nhiều, tinh khí không được tạo ra và đưa đi nuôi dưỡng cơ thể mà theo tiểu tiện ra ngoài thì khí âm không thăng lên được.



Sơ đồ 1.1. Cơ chế bệnh sinh chứng tiêu khát

1.2.2. Phân thể lâm sàng và nguyên tắc điều trị chứng tiêu khát

1.2.2.1. Phân thể lâm sàng và nguyên tắc điều trị theo kinh điển

* Theo Cảnh Nhạc: Cảnh Nhạc đã phân thể lâm sàng và nêu lên 5 pháp điều trị cơ bản trong chứng tiêu khát [42].

(1). Khát uống nước nhiều, môi khô, họng khô, lưỡi khô, đái nhiều lần số lượng nhiều, lưỡi hồng, rêu lưỡi mỏng vàng, mạch hồng sắc.

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

- Phương dùng bài “Bạch hử gia nhân sâm thang”

(2). Khát uống nước nhiều, miệng khô, họng khô, mau đói, lưỡi hồng, rêu lưỡi mỏng vàng, mạch hồng sắc.

- Pháp điều trị: tư âm thanh nhiệt

- Phương dùng bài: “Bạch hử thang” gia nhân sâm, hoàng kỳ

(3). Ăn nhiều nhanh đói, người gầy nóng, phân táo kết, rêu lưỡi vàng khô, tiểu tiện nhiều, mạch hoạt thực.

- Pháp điều trị: thanh vị tăng dịch

- Phương dùng bài: “Ngọc nữ tiền”

(4). Khát nhiều, uống nhiều, ngũ tâm phiền nhiệt, đầu vầng mệt mỏi, lưng đau, gối yếu, mạch trầm trì, hoặc tế sắc.

- Pháp điều trị: tư âm bổ thận

- Phương dùng bài “lục vị địa hoàng hoàn”

(5). Khát uống nước nhiều, người nóng, gầy yếu, mệt mỏi.

- Pháp điều trị: tư âm giáng hỏa, bổ khí huyết

- Phương dùng bài “Đại bổ nguyên tiền”

* Theo Hải Thượng Lãn Ông [35]

Trong (Y trung quan kiện) Hải thượng Lãn Ông có giải thích 3 chứng tiêu: “Tiêu là tiêu hao, khô kiệt sở dĩ muôn vật sống được là nhờ chất nước của phế (đào thải thủy) tưới nhuận bên trên, chất nước của thận (khảm thủy) đi ngầm bên dưới”.

Trong cơ thể người ta, bì mao được thấm nhuận, cơ nhục được nuôi dưỡng là nhờ chân thủy đi tưới khắp cơ thể. Chứng tiêu khát có chia ra trên, dưới, giữa nhưng rút cục không ngoài chân thủy của thận bị hư mà sinh ra.

Phép chữa mà Hải Thượng Lãn Ông nêu ra là: “thực hỏa thì tả thực, dùng các thuốc đắng lạnh để đánh cái hỏa; hư hỏa thì bổ, nếu hư vừa thì bổ huyết kiêm làm mát hỏa, nếu hư nặng phải bổ thủy để chế bớt hỏa; cần căn cứ vào mạch chứng mà dùng lục vị hay bát vị cho phù hợp”.

1.2.2.2. Phân thể lâm sàng và nguyên tắc điều trị chứng tiêu khát hiện nay

* Theo Trung y hiện nay: Châu Trọng Anh (2007) “Trung y nội khoa học - tiêu khát” [94] chia tiêu khát thành những loại sau đây:

(1). Thượng tiêu khát (chứng phế nhiệt ở thượng tiêu)

- Triệu chứng lâm sàng: miệng khát, uống nhiều, mặt lưỡi khô ráo, tiểu nhiều lần lượng nhiều, phiền nhiệt, nhiều mồ hôi, đầu lưỡi và 2 bên lưỡi đỏ, rêu mỏng vàng, mạch hoạt sắc.

- Nguyên nhân bệnh: phế tạng táo nhiệt, tân dịch mất phân bố

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

(2). Trung tiêu khát: tùy thuộc vào triệu chứng bệnh mà chứng tiêu khát ở trung tiêu được chia ra thành các thể lâm sàng sau:

- Chứng vị nhiệt:

+ Triệu chứng lâm sàng: ăn nhiều, dễ đói, miệng khát tiểu nhiều, người gầy, đại tiện khô táo, rêu lưỡi vàng, mạch hoạt có lực

+ Nguyên nhân bệnh: vị hỏa bên trong mạnh, vị nhiệt tiêu cốc, tổn thương tân dịch.

+ Pháp điều trị: thanh nhiệt tả hỏa, dưỡng âm tăng dịch

- Chứng khí âm khuỵu hư:

+ Triệu chứng lâm sàng: miệng khát, thích uống nước kèm đại tiện lỏng hoặc ít ăn, tinh thần không phấn chấn, tứ chi vô lực người gầy, chất lưỡi đậm đỏ, rêu lưỡi trắng khô, mạch nhược.

+ Nguyên nhân bệnh: khí âm bất túc, tỳ mất kiện vận

+ Pháp điều trị: ích khí kiện tỳ, sinh tân chỉ khát

(3) Hạ tiêu khát: tùy thuộc vào triệu chứng bệnh mà hạ tiêu khát được chia ra thành các thể lâm sàng sau:

- Thận âm khuy hư:

+ Triệu chứng lâm sàng: tiểu nhiều lần, số lượng nhiều, nước tiểu đục có váng như mỡ và vị ngọt, lưng gối mỏi yếu, đầu váng tai ù, miệng khô môi khô, bì phu khô và ngứa, chất lưỡi đỏ ít rêu, mạch tế sác.

+ Nguyên nhân bệnh: thận âm khuy hư, thận bất cố nhiếp.

+ Pháp điều trị: tư bổ thận âm cố nhiếp

- Chứng âm dương lưỡng hư

+ Triệu chứng lâm sàng: tiểu nhiều lần, số lượng nhiều, nước tiểu đục có váng như mỡ, vị ngọt, lưng gối mỏi yếu, mặt kém nhuận, da khô, vành tai khô, sợ lạnh, nam giới có thể kèm dương nuy hoặc nữ giới có thể làm kinh nguyệt không đều, rêu lưỡi đậm trắng, khô, mạch tế vô lực.

+ Nguyên nhân bệnh: âm tổn cập dương, thận dương suy, thận mất cố nhiếp.

+ Pháp điều trị: tư âm ôn dương, bổ thận cố nhiếp.

1.2.3. Thuốc YHCT trong điều trị bệnh ĐTD typ 2

1.2.3.1. Các công trình nghiên cứu tác dụng của các vị thuốc YHCT

- **Hoàng liên:** kết quả nghiên cứu thực nghiệm của Lục Hạo và nghiên cứu lâm sàng của Trương Tú Phương đã chứng minh rằng tác dụng làm giảm glucose huyết của berberine một hoạt chất chính trong Hoàng liên tương đương với metformin [101].

- **Hoàng tinh:** Mậu Hồng đã chứng minh: polysacarid của hoàng tinh có tác dụng giảm đường huyết đối với mô hình chuột bị đái tháo đường [102]. Vương Kiến Tân cho rằng polysacarid trong hoàng tinh có thể làm giảm hàm lượng cAMP trong tế bào gốc, từ đó ngăn chặn sự kích hoạt phosphorylase

làm cho glycogen synthase ngừng hoạt động làm chậm quá trình phân giải glycogen, từ đó làm giảm đường huyết [103].

- **Hoàng kỳ:** nghiên cứu được lý đã cho thấy thành phần làm giảm đường huyết trong hoàng kỳ là ASP [104].

- **Nhân sâm:** nghiên cứu cho thấy thành phần có tác dụng giảm đường huyết của nhân sâm là Ginsenoside [105].

- **Ý dĩ:** Từ Hợi Huy cho thấy: Coixin là thành phần chủ yếu của ý dĩ có thể làm giảm lượng lactate trong máu, cải thiện hiện tượng rối loạn quá trình thu nạp glucose, tăng lượng tích trữ glycogen trong gan và làm tăng glucose kinase trong máu [106].

- **Cát căn:** nghiên cứu trên được lý thực nghiệm cho thấy Puerarin là thành phần chủ yếu của cát căn, có tác dụng hạ đường huyết [107].

- **Mạch đông:** Hoàng Kỳ, Hứa Gia Loan cho thấy mạch đông có tác dụng giảm và ổn định đường trong máu, làm giảm đề kháng của các cơ quan với insulin [108].

- **Rau sam (cỏ sống đời):** kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm của Nhậm Khiết, Châu Kiểm cho thấy: với các nhóm chuột bị ĐTĐ ăn rau sam đều được cải thiện tình trạng chung. Cơ chế tác dụng có thể thông qua việc hạn chế tổn thương hoặc tái tạo lại tổn thương của tế bào β , tăng insulin [109].

- **Nhân hạt vải (lệ chi hạch):** nghiên cứu hiện đại chứng minh nhân hạt vải có các tác dụng: giảm glucose máu và có công năng bảo vệ gan [110].

- **Mẫu đơn bì:** kết quả thí nghiệm cho thấy: Polysacharides, PSM-2b có trong mẫu đơn bì giảm đường huyết, điều hòa mỡ máu, tăng hàm lượng insulin, cải thiện tính nhạy cảm của tế bào với insulin, giảm chỉ số kháng insulin trên chuột thí nghiệm [111].

- **Hoài Sơn:** Chu Minh Lỗi, Đường Huy, Quan Thủ Đào cho thấy hoài sơn có tác dụng hạ đường huyết rõ rệt trên chuột bị bệnh ĐTĐ, cơ chế tác dụng có liên quan tới việc tăng cường bài tiết insulin, cải thiện tế bào beta bị ảnh hưởng [112].

- **Thỏ phục linh:** Nguyễn Ngọc Xuân (2004) cho thấy: cao khô dịch chiết còn bột khô thảo phục linh (SG1) liều 100, 200mg/kg tiêm màng bụng chuột nhắt bình thường, tác dụng hạ đường huyết xuất hiện ở giờ thứ 2, mạnh nhất ở giờ thứ 4 và kéo dài trên 4 giờ (liều càng cao thì tác dụng hạ đường huyết càng mạnh). SG1 không kích thích tế bào beta tuyến tụy bài tiết insulin [44]

- **Cây mướp đắng:** Diệp Thanh Bình và CS (1981) nghiên cứu phần dây leo trên mặt đất của cây mướp đắng có khả năng ổn định đường máu [2]. Bùi Chí Hiếu, Nguyễn Kim Phi Loan (1985) cho thấy: viên khô qua chế từ quả mướp đắng với liều 250mg x 10 viên uống có tác dụng điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 (sau 5 tuần điều trị đường máu giảm ở 54% so với lô đối chứng dùng Diabinese giảm 86%) [14]. Thái Hồng Quang và Cs (1994): mướp đắng chế dạng bột hoặc viên nang có tác dụng giảm đường máu và đường niệu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 [27]. Đỗ Thị Minh Thìn (1995) cho rằng chế phẩm từ quả mướp đắng với sinh địa có tác dụng điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 tương đương với Maninil [31]. Nguyễn Kim Lưu và Cs (2004) nghiên cứu tác dụng Gamosa (chế từ mướp đắng, cỏ ngọt và bạch truật) trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cũng cho thấy tác dụng hạ glucose máu tương đương với Maninil [21].

- **Cây cỏ ngọt:** Trần Thúy và Cs (1998) nghiên cứu tác dụng của 2 chế phẩm từ cỏ ngọt là viên DBT và chè BDT 100g x 3 gói/ngày trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cho thấy thuốc có tác dụng làm giảm đường máu và đường niệu [34].

- **Cây chè đắng:** Nguyễn Hữu Chung, Nguyễn Nhượng Kim (2004) nghiên cứu tác dụng của viên Lexka được bào chế từ cây chè đắng trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cho thấy: Sau 01 tháng điều trị glucose máu giảm từ $9,04 \pm 0,93\text{mmol/l}$ xuống $6,79 \pm 0,93\text{mmol/l}$. Sau điều trị 3 tháng thì HbA1c từ $10,15 \pm 0,96\%$ xuống $6,62 \pm 0,92\%$ ($p < 0,001$) [10].

- **Lá dâu:** Nguyễn Quang Trung (2008), nghiên cứu tác dụng của bột chiết lá dâu trên chuột nhắt trắng gây ĐTĐ typ 2 cho thấy: Bột chiết lá dâu có tác dụng hạ glucose, lipid máu sau 30 ngày điều trị, tác dụng được duy trì ở ngày điều trị thứ 60 [38].

1.2.3.2. Những công trình nghiên cứu tác dụng của các bài thuốc YHCT

- **Lục vị địa hoàng hoàn:** kết quả nghiên cứu của một số nhà khoa học Trung Quốc cho thấy lục vị địa hoàng có tác dụng giảm glucose máu, TC, TG, LDL-C trên chuột nhắt trắng gây ĐTĐ bằng Alloxan tetrahydrate ($p < 0,05$, $p < 0,01$) [98]. Lục vị địa hoàng hoàn giảm đường huyết sau ăn, giảm hấp thu đường đơn không gây tình trạng tụt glucose [99]. Lý Phúc Bình (2011) tiến hành nghiên cứu điều trị bằng Lục vị địa hoàng hoàn với 75 ca cho thấy: 33% ĐTĐ có hiệu quả rõ rệt, 53% có tác dụng, 13% không có tác dụng. Sau điều trị, các chỉ số HbA1c giảm với $p < 0,05$ [100].

- **Tri bá địa hoàng hoàn (Bát vị tri bá):** Bùi Tiến Hưng và Dương Trọng Hiếu (2004), đã dùng bát vị tri bá gia giảm dạng cốm tan “HTĐĐ” điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2 cho thấy: Giảm đường huyết từ từ và kiểm soát HbA1c với mức tối ưu và tốt là 73,33%. Cải thiện các triệu chứng ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều [15].

- **Tiểu đường Đông đô:** Dương Đăng Hiền, Nguyễn Nhược Kim, Đặng Kim Thanh (2005) đánh giá tác dụng của “tiểu đường đông đô” trong điều trị đái tháo đường typ 2 chưa có biến chứng cho thấy: sau 1 tháng điều trị thuốc có tác dụng cải thiện các triệu chứng lâm sàng: ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, vã mồ hôi, đại tiện táo có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$); Thuốc có tác dụng làm giảm glucose huyết lúc đói ($1,5 \pm 0,15$) mmol/l và glucose huyết lúc no giảm ($3,14 \pm 0,01$) mmol/l với $p < 0,01$. Sau điều trị 3 tháng HbA1c giảm ($0,38 \pm 0,03$)% với $p < 0,01$. Tổng hợp kết quả điều trị theo YHHĐ: Loại tốt và khá đạt 70,9%, trung bình đạt 23,6%, kém 5,5%. Kết quả theo YHCT cho thấy tỷ lệ tốt + khá ở 3 thể đều cao đó là thượng tiêu 80%, trung tiêu 75%, hạ tiêu 61,9%. [13].

- **Viên bao phin GALUCRON:** Tiêu Ngọc Chiến (2008) đánh giá tác dụng của GALUCRON điều trị đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ và trung bình cho thấy: thuốc có tác dụng làm giảm đường huyết từ từ và giúp kiểm soát HbA1c với mức kiểm soát tối ưu và tốt là 85,72%. Thuốc có tác dụng cải thiện tốt các triệu chứng lâm sàng, đặc biệt là các triệu chứng ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, vã mồ hôi, đại tiện táo [9].

1.3. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC THẬP VỊ GIÁNG ĐƯỜNG PHƯƠNG TRONG ĐIỀU TRỊ ĐTD TYP 2

1.3.1. Các vị thuốc trong bài thuốc

1. Sa sâm (*Radix Launae pinnatifidae*)

- Bộ phận dùng: rễ phơi sấy khô của cây sa sâm (*Radix Glehniae*). Họ: Cúc (Asteraceae) [19], [30].
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, hơi đắng, tính hơi hàn ; quy kinh phế.
- Công dụng: dưỡng âm, trừ hư nhiệt, trừ ho, thanh phế, chỉ khát, tả hỏa.
- Chủ trị: dùng làm thuốc chữa chứng phế âm hư gây khái thấu và sốt.
- Thành phần hóa học và tác dụng dược lý: chứa Saponin (Triterpenoid) [54] có tác dụng hạ đường huyết, dịch chiết rễ bằng cồn có tác dụng làm giảm nhẹ thân nhiệt thỏ, hạ nhiệt ở thỏ sốt do tiêm vaccin.
- Liều dùng: 6 – 12g/ngày dạng sắc.

2. Hoài sơn (*Rhizoma Dioscoreae persimilis*)

- Bộ phận dùng: thân rễ của cây củ mài (*Radix Dioscoreae Ppositae*). [19], [30]. Họ: củ nâu (Dioscoreaceae).
- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính bình; quy kinh tỳ, vị, phế, thận.
- Công dụng: ích khí dưỡng âm, bổ tỳ phế thận, cố tinh chỉ đới.
- Chủ trị: các chứng tỳ hư, phế hư, thận hư, điều trị âm hư nội nhiệt (khát, uống nhiều, tiểu nhiều).
- Thành phần hóa học và tác dụng dược lý: chứa các thành phần có tác dụng hạ đường huyết (Allantoin, choline, saponin) [12], [54], [81], ở nhiệt độ 45-55⁰C khả năng thủy phân chất đường của enzym trong hoài sơn rất cao, trong acid loãng trong 3 giờ có thể thủy phân 5 lần trọng lượng đường.
- Liều dùng: 10-20g/ngày, dạng thuốc sắc.

3. Kỷ tử (*Lycium sinense Mill*)

- Bộ phận dùng: quả chín phơi hay sấy khô của cây khởi tử (*Fructus Lycii*). Họ: cà (Solanaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính bình; quy kinh phế, can, thận.
- Công dụng: bổ can thận, nhuận phế táo, mạnh gân cốt, bổ tinh khí.
- Chủ trị: kỷ tử được coi là một vị thuốc bổ toàn thân, dùng trong điều trị chứng Tiêu khát (phối hợp với các vị thuốc khác), viêm phổi, mệt mỏi, gầy yếu, mắt mờ, di mộng tinh.

- Thành phần hoá học: trong kỷ tử chứa các thành phần có tác dụng hạ đường huyết (polysaccharid, betaine), có chừng 0,09% chất betain $C_5H_{11}O_2N$. Theo Từ Quốc Vân và Triệu Thủ Huân trong 100 quả có 3,96mg caroten, 150mg calci, 6,7mg P, 3,4mg Sắt, 3mg Vitamin C, 1,7mg acid xyanhydric và có thể có atropin.

- Tác dụng dược lý: tăng bạch cầu máu ngoại vi, tăng cường miễn dịch dịch thể, tăng khả năng tạo máu, chống lão suy, chống ung thư, giảm đường máu.

- Liều dùng: 6-15g/ngày dạng thuốc sắc.

4. Thực địa (*Rehmania glutinosa*)

- Bộ phận dùng: thực địa là sinh địa chế biến theo phương pháp cửu chưng, cửu sái trong YHCT (*Radix Rehmania Preparata*). Họ: hoa mõm chó (Scrophulariaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: vị ngọt, tính hơi ôn; quy kinh tâm, can, thận

- Công dụng: bổ huyết, tư âm, ích tinh

- Chủ trị: can huyết hư; thận âm bất túc (sốt từng cơn, cốt trung, ra mồ hôi trộm, di tinh, ăn nhiều, uống nhiều, tiểu tiện nhiều) thường dùng với hoài sơn, sơn thù.

- Thành phần hoá học: chứa các thành phần có tác dụng hạ đường huyết (captapol, phytosterol), các nhà nghiên cứu Nhật Bản và Triều Tiên đã lấy ra được các chất manit $C_6H_8(OH)_6$, rehmanin là một glucosid, glucose và một ít caroten.

- Tác dụng dược lý: cường tim, lợi niệu, hạ đường máu, tăng bạch cầu ngoại vi, tăng cường khả năng miễn dịch.

- Liều dùng: 10 - 30g/ngày, dạng sắc.

5. Đan sâm (*Salvia multiorrhiza Bunge*)

- Bộ phận dùng: là rễ phơi khô hay sấy khô của cây đan sâm (*Radix Salviae multiorrhizae*). Họ: Hoa môi (Lamiaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: vị đắng, tính hơi hàn; quy kinh tâm và can.

- Công dụng: trực huyết ứ, sinh huyết mới, chỉ huyết điều kinh.

- Chủ trị: là thuốc cầm máu cho phụ nữ trước và sau khi sinh nở, kinh nguyệt ít hoặc nhiều đều dùng được.

- Thành phần hoá học: trong đan sâm có 3 chất xeton có tinh thể: Tansinon I có công thức $C_{18}H_{12}O_3$, độ chảy $231^{\circ}C$; Tansinon II có công thức $C_{19}H_{18}O_3$, độ chảy $216^{\circ}C$; Tansinon III có công thức $C_{19}H_{20}O_3$, độ chảy $182^{\circ}C$; Chứa các chất có tác dụng hạ đường huyết (Cryptotanshinone, acid polphenolic) [59].

- Tác dụng dược lý: giãn động mạch vành, giãn mạch ngoại vi, ức chế kết tập tiểu cầu, giảm mỡ máu, thúc đẩy nhanh quá trình liền xương và vết thương, tăng cường miễn dịch, giảm đường máu và chống ung thư.

- Liều dùng: 6-12g/ngày dạng sắc.

6. Thiên hoa phấn (*Trichosanthes Kirilowii Maxim*)

- Bộ phận dùng: thân rễ phơi khô hay sấy khô cây qua lâu (*Radix Trichosanthis*). Họ: bầu bí (Cucurbitaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: vị ngọt hơi đắng, tính hơi hàn; quy kinh phế, vị.

- Công dụng: thanh nhiệt, sinh tân chỉ khát, nhuận phế, giải độc, tiêu ung thư, bài nung, lợi sữa.

- Chủ trị: chứng nhiệt bệnh thương tân gây miệng khô, phiền khát; chứng phế táo nhiệt gây ho khan, ít đờm, trong đờm lẫn máu; mụn nhọt sưng loét.

- Thành phần hoá học: chứa các chất gây hạ đường huyết đó là các Trichosan A, B, C, E, trong đó Trichosan A là glycan chủ yếu có tác dụng hạ đường huyết [81]. Các polysaccharid cũng có tác dụng hạ đường huyết. Karasurin A cho thấy Trichosanthin chiếm tỷ lệ hơn 1%: có tác dụng chống u và chống virus kể cả HIV. Karasurin được phân lập từ rễ qua lâu tươi gây sảy thai.

- Tác dụng dược lý: nước sắc rễ cây qua lâu có tác dụng chống tăng đường huyết. Các Trichosan A, B, C, D, E, có tác dụng hạ đường huyết ở chuột nhắt bình thường. Chất glycan chính Trichosan A có tác dụng hạ đường huyết ở cả chuột nhắt gây ĐTĐ với alloxan. Tác dụng trực tiếp đến sự nuôi dưỡng tế bào tằng ở nhau thai gây ra hoại tử, dễ gây thai chết lưu hoặc sảy thai. Có tác dụng nhất định trong chống ung thư. Có tác dụng ức chế liên cầu tan huyết, song cầu khuẩn, trực khuẩn bạch hầu.

- Liều dùng: 15 - 30 g/ngày.

7. Khiêm thực (*Euryale ferox* Salisb)

- Bộ phận dùng: hạt phơi hay sấy khô của cây khiêm thực (*Senmen Euryales*). Họ: súng (Nymphaeaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: bình, ngọt, sáp; quy kinh tỳ, thận

- Công dụng: ích thận, cố tinh, kiện tỳ chỉ tả, trừ thấp chỉ đới.

- Chủ trị: các bệnh đau nhức dây thần kinh, tê thấp, đau lưng, đau đầu gối, di tinh, đi đại nhiều, phụ nữ khí hư bạch đới, ỉa chảy kéo dài do tỳ hư.

- Thành phần hoá học: theo thực vật học tạp chí (Trung Quốc) trong khiêm thực có nhiều tinh bột và catalase. Chứa 3 sesquiterpeneolignan mới có tên là euryalins A ($C_{31}H_{38}O_{10}$), euryalins B ($C_{30}H_{36}O_9$), euryalins C ($C_{32}H_{40}O_{12}$) có tác dụng chống oxy hóa và tác dụng điều trị bệnh suy thận do ĐTĐ [64], [81]

- Liều dùng: 10-30g/ngày dạng sắc.

8. Ích trí nhân (*Alpinia oxyphylla* Miq)

- Bộ phận dùng: là quả gần chín phơi hay sấy khô của cây ích trí (*Fructus Alpiniae oxyphyllae*). Họ: gừng (Zingiberaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: vị cay tính ôn; quy kinh tỳ, thận

- Công dụng: bổ thận, trợ dương, cố tinh sáp niệu, ôn tỳ chỉ tả, nạp khí bình suyễn.

- Chủ trị: đau lưng, liệt dương; tỳ thận dương hư gây đại tiện lỏng nát; chứng hen suyễn do thận không nạp được khí.

- Thành phần hoá học: trong ích trí nhân có chừng 0,7% tinh dầu. Thành phần chủ yếu của tinh dầu là terpene $C_{10}H_{16}$, sesquiterpen $C_{15}H_{24}$ và sesquiterpennancola có tác dụng hạ đường huyết [12], [54], [81] .

- Tác dụng dược lý: giãn động mạch vành, hưng phấn thần kinh tim, tăng sức bóp cơ tim, rút ngắn thời gian chảy máu, chống ung thư, sát khuẩn, tẩy giun.

- Liều dùng: 10-15g/ngày dạng sắc.

9. Tri mẫu (*Anemarrhena aspheloides* Bunge)

- Bộ phận dùng: thân rễ phơi hay sấy khô của cây tri mẫu (*Rhizoma Anemarrhenae*). Họ: hành tỏi (Liliaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: đắng, ngọt, tính lạnh; quy kinh phế, kinh vị, kinh thận.

- Công dụng: thanh nhiệt tả hỏa, tư âm nhuận táo.

- Chủ trị: thường được dùng chữa chứng tiêu khát (đái tháo đường); sốt từng cơn (triều nhiệt), nóng trong xương (cốt trung), ra mồ hôi trộm, âm hư hỏa vượng; chứng phế nhiệt gây ho đờm dính màu vàng hoặc phế vị nhiệt gây sốt cao, khát nước, mạch hồng đại.

- Thành phần hoá học: trong tri mẫu có các thành phần hạ đường huyết (Saponin gọi là asphonin, Polysaccharid, mangiferin) [54], [81].

- Tác dụng dược lý: hạ sốt, trừ đờm, lợi niệu, hạ đường máu, ức chế trực khuẩn lỵ và song cầu khuẩn.

- Liều dùng: 4-10g/ngày dạng thuốc sắc.

10. Thổ phục linh (*Smilax glabra* Roxb)

- Bộ phận dùng: thân rễ phơi hay sấy khô của cây khúc khắc (*Rhizoma Smilacis glabrae*). Họ: hành tỏi (Liliaceae) [19], [30].

- Tính vị quy kinh: bình, ngọt, đạm, quy kinh can và vị.

- Công dụng: giải độc, trừ thấp, thông lợi quan tiết.

- Chủ trị: điều trị trúng độc thủy ngân; đái đục, đái buốt, khí hư; thấp nhiệt gây mụn nhọt, ngứa âm hộ gây đới hạ; vảy nến.

- Thành phần hoá học: chứa các chất có tác dụng hạ đường huyết (Saponin, flavonoid, nuciferin) [54], ngoài ra còn có tanin, chất nhựa.

- Tác dụng dược lý: Nguyễn Ngọc Xuân, Đào Văn Phan, Nguyễn Duy Thuần (2000) kết luận dịch chiết ethnol từ thân rễ thổ phục linh có tác dụng hạ đường huyết trên chuột nhắt trắng.

- Liều dùng: 10-20g/ngày, dưới dạng thuốc sắc.

1.3.2. Cơ sở lý luận chọn bài thuốc

Căn cứ vào cơ chế phát sinh chứng tiêu khát (ĐTĐ) theo YHCT cơ bản là do âm hư sinh nội nhiệt, nội nhiệt là tiêu (ngọn), âm hư là bản (gốc) của bệnh, do đó đối với bệnh nhân trên phương diện điều trị bằng thuốc dựa vào 2 nguyên tắc chính là: “bổ hư” thực chất là dưỡng âm. Bổ hư là chữa tận gốc, thanh hư nhiệt là chữa ngọn. Trong “tam tiêu luận” cho rằng: “chữa bệnh tiêu khát cần bổ cái hư âm hàn của thận thủy, tả cái thực dương nhiệt của tâm hỏa, trừ cái tảo nhiệt nặng của trường vị, giúp cái hư suy của tân dịch trong cơ thể khiến cho kinh mạch lưu chuyển mà không đình ứ. Tân dịch sinh ra mà không khô cạn, khí huyết sung mãn mà không hư tổn thì bệnh ổn định. Vậy tùy thể bệnh của chứng tiêu khát cần bổ âm hư thanh nội nhiệt, hoặc ích khí, sinh tân”.

- Xuất phát từ những kinh nghiệm của các Y gia và nguyên tắc điều trị chứng tiêu khát, trên cơ sở biện chứng luận trị bài thuốc “Thập vị giáng đường phương” đã được chọn gồm các vị thuốc có tác dụng tư âm sinh tân chỉ khát.

- Thành phần hóa học của các vị thuốc cấu tạo nên bài thuốc thập vị giáng đường phương đều chứa các thành phần có tác dụng hạ đường huyết đã được nghiên cứu trên thực nghiệm.

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

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

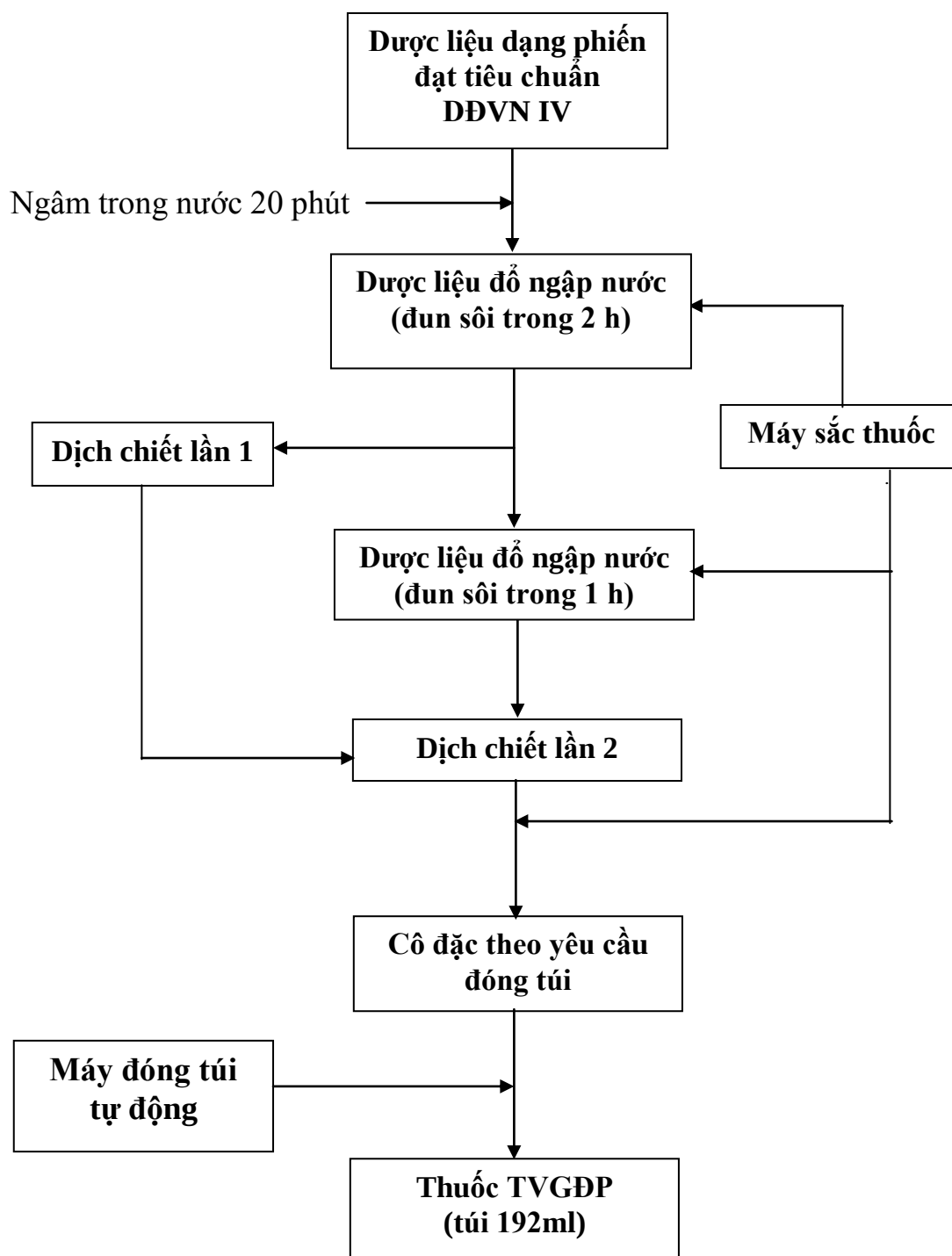
- Chế phẩm thuốc “Thập vị giáng đường phương” được bào chế dạng cao lỏng do khoa Dược bệnh viện YHCT Hà Đông sản xuất đạt tiêu chuẩn cơ sở đã xây dựng theo phụ lục 2.

- Công thức bài thuốc: (bảng 2.1.)

Bảng 2.1. Thành phần bài thuốc “Thập vị giáng đường phương”

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

- Phương pháp bào chế: các vị thuốc được bào chế dạng thuốc phiến theo qui định đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV, một thang có 192g dược liệu khô. Thuốc được sắc bằng máy tự động KYUNG SEO MACHINE 13-7-7024 (Hàn Quốc) và đóng túi nilon bằng máy tự động TOWER 223-282 (Hàn Quốc), mỗi lần sắc 30 thang. Đóng 2 túi/01 thang, mỗi túi 192ml cao lỏng. Thuốc được bảo quản ở nhiệt độ từ 3° - 8°C thời hạn sử dụng 30 ngày.



Sơ đồ 2.1. Quy trình sản xuất cao lỏng Thập vị giáng đường phượng

2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu

2.1.2.1. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu thực nghiệm

- Máy xét nghiệm huyết học Vet abcTM Animal Blood Counter của hãng ABX-Diagnostic (do Pháp sản xuất).
- Máy xét nghiệm hóa sinh Screen master của hãng Hospitex – Diagnostic (do Italy sản xuất).
- Kit định lượng các enzym và chất chuyển hoá trong máu: cholesterol toàn phần, TG, LDL-C, HDL-C của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB GmbH (Áo).
- Kit định lượng glucose hãng Terumo (Nhật Bản).
- Gliclazid viên nén 80mg do Công ty Dược phẩm Hà Tây sản xuất.
- Chế độ ăn giàu chất béo (high fat diet – HFD) và chế độ ăn bình thường (normal fat diet – NFD).

Bảng 2.2. Thành phần dinh dưỡng của chế độ ăn NFD và HFD cho chuột nhắt tính trên 100g thức ăn [55].

Thành phần thức ăn	Chế độ ăn bình thường (%) (NFD)	Chế độ ăn giàu chất béo (%)* (HFD)
Protein	28,05	18,23
Chất béo no	12,14	42,89
Carbonhydrat	59,81	38,88
Tổng (gam)	100	100
Năng lượng (kcal)	467,5	614,5
Sirô fructose 55% (Daesang Corporation)		Trộn thêm trong thức ăn

2.1.2.1. Phương tiện và trang thiết bị dùng trong nghiên cứu lâm sàng

- Máy xét nghiệm huyết học CD - 1700 của hãng ABBOTT (Hoa Kỳ).
- Máy phân tích sinh hóa tự động Hitachi – 704 (Nhật Bản), hóa chất của hãng Boehringer Mannheim (Đức), tại khoa Xét nghiệm Bệnh viện YHCT Hà Đông.
- Máy sắc thuốc tự động KYUNG SEO MACHINE 13-7-7024 và máy đóng túi tự động TOWER 223-282 (Hàn Quốc), tại khoa Dược Bệnh viện YHCT Hà Đông .

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Động vật thực nghiệm

- 160 chuột nhắt trắng dòng Swiss tuổi từ 6 - 8 tuần, trọng lượng 18 - 22g do viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp, dùng để:
 - + Nghiên cứu độc tính cấp: 60 chuột nhắt trắng (6 lô, mỗi lô 10 con).
 - + Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu và điều chỉnh rối loạn chuyển hóa lipid máu trên thực nghiệm: 100 chuột nhắt trắng.
- 30 thỏ trưởng thành chủng Newzealand White cả 2 giống, cân nặng $2,0 \pm 0,2$ kg do Viện Vệ sinh dịch tễ Trung ương cung cấp, dùng để nghiên cứu độc tính bán trường diễn (3 lô, mỗi lô có 10 thỏ).

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

2.2.2. Bệnh nhân nghiên cứu

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

120 bệnh nhân được chẩn đoán xác định đái tháo đường theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của hiệp hội đái tháo đường Mỹ (ADA) năm 1998 [17], [25], [37], [47]:

- Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ dựa vào các chỉ số xét nghiệm và lâm sàng sau đây: (các xét nghiệm phải được lặp lại 1-2 lần trong những ngày sau đó).

- + Nồng độ glucose huyết lúc đói $\geq 7\text{mmol/L}$ ($\geq 126\text{mg/dL}$) hoặc
- + Có các triệu chứng của tăng glucose huyết và nồng độ glucose huyết bất kỳ $\geq 11,1\text{ mmol/L}$ (200mg/dL) hoặc
- + Nồng độ glucose huyết ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 75gam đường (loại anhydrous) $\geq 11,1\text{mmol/L}$ (200mg/dL)
- + Các triệu chứng kinh điển bao gồm glucose niệu, khát nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân.

- Chẩn đoán xác định ĐTĐ typ 2:

Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn chẩn đoán của ADA năm 1998, kèm theo các đặc điểm sau:

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

- Phân loại mức độ bệnh (Thái Hồng Quang 2001) [25] chia làm 3 mức độ sau:

+ ĐTĐ mức độ nhẹ:

- ✓ Ceton trong máu bình thường, không có ceton trong nước tiểu.
- ✓ Đường máu trong ngày và đêm có thể trở về bình thường chỉ bằng cách duy trì chế độ ăn.
- ✓ Khả năng lao động bình thường.
- ✓ Có thể có rối loạn bệnh lý mạch máu như vồng mạc mắt hoặc ở thận (protein niệu không thường xuyên).
- ✓ Đường huyết $\leq 9\text{ mmol/l}$.

+ ĐTĐ mức độ trung bình:

- ✓ Tăng ceton máu không thường xuyên, có ceton niệu khi có stress.
- ✓ Chế độ ăn không làm đường huyết trở về bình thường, phải điều trị.
- ✓ Có thể có rối loạn bệnh lý võng mạc mắt (giai đoạn I, II)
- ✓ Có thể có protein niệu, nhưng chưa có rối loạn chức năng thận.
- ✓ Đường huyết từ 9 mmol/l đến 14 mmol/l.

+ ĐTĐ mức độ nặng:

- ✓ Nhiều lần hay thường xuyên có tăng ceton máu và ceton niệu, đã có hôn mê do tăng đường huyết, bệnh diễn biến không ổn định.
- ✓ Có bệnh lý võng mạc (giai đoạn III, IV).
- ✓ Chức năng thận bị rối loạn.
- ✓ Giảm hoặc mất hoàn toàn khả năng lao động.
- ✓ Đường huyết ≥ 14 mmol/l.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân lựa chọn ở cả hai giới, được chẩn đoán xác định là ĐTĐ typ 2 ở mức độ nhẹ, tình nguyện tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân đã được ngừng thuốc điều trị ĐTĐ trước khi uống thuốc nghiên cứu 2 tuần, hoặc những người mới phát hiện bệnh ĐTĐ typ 2 đã điều trị bằng chế độ ăn và luyện tập không có kết quả.

- Tiêu chuẩn loại trừ ra khỏi diện nghiên cứu:

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

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

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

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

2.2.2.1. Tiêu chuẩn phân loại theo YHCT

Bệnh nhân sau khi đã được lựa chọn dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán xác định ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ theo YHHĐ, thông qua tứ chẩn: vọng (nhìn), văn (nghe), vấn (hỏi), thiết (sờ, nắn, xem mạch) chia thành các thể bệnh [1], [42]:

- Tiêu khát thượng tiêu
- Tiêu khát trung tiêu
- Tiêu khát hạ tiêu

Bảng 2.3. Phân loại thể bệnh theo YHCT

THỂ BỆNH TỨ CHẨN	TIÊU KHÁT THƯỢNG TIÊU	TIÊU KHÁT TRUNG TIÊU	TIÊU KHÁT HẠ TIÊU
Vọng chẩn	Thể trạng béo hoặc trung bình Rêu lưỡi vàng mỏng, đầu lưỡi đỏ	Thể trạng gầy khô Rêu lưỡi vàng	Thể trạng gầy Lưỡi đỏ
Văn chẩn	Nói to rõ Hơi thở không hôi	Nói to rõ Hơi thở hôi	Nói to rõ Hơi thở không hôi.
Vấn chẩn	Trong người buồn bực. Khát nước uống nhiều, lưỡi miệng khô, họng ráo hay đi tiểu nhiều lần lượng nhiều.	Ăn nhiều mau đói, sút cân. Phân khô, có thể đại tiện khó.	Đi tiểu nhiều lần số lượng nhiều, nước tiểu đục và đặc Miệng khô họng ráo, trong người nóng, buồn bực và bứt rứt chân tay.
Thiết chẩn	Mạch hồng sắc	Mạch hoạt thực hữu lực.	Mạch trầm tế sắc.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.3.1.1. Phương pháp xác định độc tính cấp

Độc tính cấp LD₅₀ của bài thuốc TVGĐP được xác định trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield - Wilcoxon theo quy định của Bộ Y tế [7] và WHO [87], được thực hiện tại bộ môn Dược lý, trường đại học Y Hà Nội.

Cô đặc dịch chiết (01 thang TVGĐP chiết 2 lần = 384ml) thành cao lỏng đạt tỷ lệ 3:1 (3 gam dược liệu:1 ml) là thể tích đặc nhất có thể cho chuột uống bằng kim đầu tù chuyên dụng.

60 chuột nhắt trắng được chia làm 6 lô (mỗi lô 10 chuột). Trước khi tiến hành thí nghiệm, cho chuột nhịn ăn qua đêm. Từng lô chuột nhắt trắng, được uống mẫu thuốc nghiên cứu theo liều tăng dần bắt đầu từ liều 45g dược liệu/kg thể trọng/24 giờ đến liều cao nhất chuột có thể uống được 225g dược liệu/kg thể trọng/24 giờ (ở các liều khác nhau có thể cho chuột uống 2 hoặc 3 lần để đạt được thể tích tối đa có thể uống được trong 24 giờ). Tìm liều cao nhất không gây chết chuột (0 %), liều thấp nhất gây chết chuột hoàn toàn (100 %) và các liều trung gian. Theo dõi tình trạng chung của chuột và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Từ đó xây dựng đồ thị tuyến tính để xác định LD₅₀ của thuốc thử. Tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc nghiên cứu.

2.3.1.2. Phương pháp nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Độc tính bán trường diễn của TVGĐP được xác định trên thỏ bằng đường uống theo quy định của Bộ Y tế [7], tại bộ môn Dược lý, trường đại học Y Hà Nội.

30 thỏ thí nghiệm được chia ngẫu nhiên thành 3 lô: mỗi lô 10 con

- Lô đối chứng: uống nước cất 8,0 ml/kg/ngày x 12 tuần.
- Lô nghiên cứu 1: uống cao lỏng TVGĐP liều 11,52 g/kg/ngày x 12 tuần (*liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3*).
- Lô nghiên cứu 2: uống cao lỏng TVGĐP liều 34,56 g/kg/ngày x 12 tuần (*gấp 3 lần lô nghiên cứu 1*).

Các chỉ số theo dõi trong quá trình nghiên cứu:

- + Mức tiêu thụ thức ăn, khả năng hoạt động, tình trạng phân, lông.
- + Trọng lượng cơ thể.
- + Các chỉ số huyết học: số lượng hồng cầu (T/l), số lượng bạch cầu (G/l), số lượng tiểu cầu (G/l), công thức bạch cầu, hematocrit (%) và hàm lượng hemoglobin (g/l).
- + Các chỉ số hóa sinh máu: hàm lượng albumin (g/l), cholesterol, chức năng gan (hoạt độ các enzym AST: Aspartat amino transferase; ALT: Alanin amino transferase; bilirubin) và chức năng thận (hàm lượng ure và creatinin).
- + Cấu trúc đại thể và vi thể của gan và thận.

2.3.1.3. Phương pháp nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của cao lỏng TVGĐP trên chuột nhắt trắng thực nghiệm

** Phương pháp nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của TVGĐP trên chuột nhắt trắng ĐTĐ typ 2 thực nghiệm*

Chuột nhắt trắng gây béo phì và ĐTĐ bằng chế độ ăn giàu năng lượng từ chất béo và fructose trong 12 tuần. Chuột thí nghiệm được chia làm 5 lô, mỗi lô có 10 chuột:

- Lô 1: lô chứng: chế độ NFD + uống nước cất
- Lô 2: chế độ HFD + uống nước cất
- Lô 3: chế độ HFD + uống gliclazid liều 30mg/kg
- Lô 4: chế độ HFD + uống TVGĐP liều 38,4g/kg
- Lô 5: chế độ HFD + uống TVGĐP liều 76,8g/kg

Sau 12 tuần ăn chế độ NFD và HFD, các lô chuột được uống nước cất và các thuốc liên tục trong 20 ngày. Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau 12 tuần gây mô hình và sau 20 ngày uống thuốc. Vào ngày đầu tiên của nghiên cứu, sau 12 tuần gây mô hình và sau 20 ngày uống thuốc, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu ngoại vi tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol).

** Phương pháp nghiên cứu tác dụng điều trị dự phòng ĐTĐ typ 2 của TVGDP trên chuột nhắt trắng thực nghiệm*

Chuột nhắt trắng được chia làm 5 lô, mỗi lô có 10 chuột, các lô được ăn chế độ HFD đồng thời với uống thuốc thử trong 8 tuần như sau:

- Lô 1 (lô chứng): chế độ NFD + uống nước cất
- Lô 2: chế độ HFD + uống nước cất
- Lô 3: chế độ HFD + uống gliclazid liều 30mg/kg
- Lô 4: chế độ HFD + uống TVGDP liều 38,4g/kg
- Lô 5: chế độ HFD + uống TVGDP liều 76,8g/kg

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau thí nghiệm hàng tuần. Vào ngày đầu tiên và sau 8 tuần của thí nghiệm, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu ngoại vi và tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol).

2.3.2. Nghiên cứu tác dụng điều trị của cao lỏng “Thập vị giảng đường phương” trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ

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

2.3.2.1. Quy trình nghiên cứu

Cao lỏng TVGĐP sau khi nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn và tác dụng hạ glucose, lipid máu trên động vật thực nghiệm tiến hành xây dựng tiêu chuẩn cơ sở và đã được sự cho phép của hội đồng đạo đức Sở Y tế Hà Nội sử dụng trên bệnh nhân tình nguyện.

Quá trình nghiên cứu tác dụng của cao lỏng TVGĐP trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ được thực hiện tại Trung tâm Y tế huyện Thanh Trì, thành phố Hà Nội theo quy trình sau:

- Các cán bộ y tế tham gia nghiên cứu thuộc trung tâm y tế Thanh Trì và bệnh viện YHCT Hà Đông được tập huấn về phương pháp và kỹ năng sàng lọc đái tháo đường, tư vấn dinh dưỡng và luyện tập phòng chống đái tháo đường. Kết hợp với Trung tâm y tế dự phòng Hà Nội thực hiện dự án phòng chống ĐTĐ tổ chức khám sàng lọc tất cả các đối tượng từ 35 tuổi trở lên để phát hiện lựa chọn những người bị ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ tại 3 địa điểm xã Vĩnh Quỳnh, xã Tam Hiệp và thị trấn Văn Điển. Thành lập 3 nhóm bệnh nhân ĐTĐ tại trạm y tế của 3 xã, thị trấn. Tổ chức hướng dẫn tư vấn chế độ ăn uống và tập luyện (có bảng hướng dẫn), kiểm tra đường huyết thường xuyên bằng máy đo đường huyết Johnson & Johnson – Hoa kỳ (tets nhanh) trong thời gian 2 tuần. Sau đó xét nghiệm lại, chọn những bệnh nhân có glucose máu không giảm để đưa vào đối tượng bệnh nhân nghiên cứu.

- Bệnh nhân được giải thích mục đích ý nghĩa của nghiên cứu, nếu tình nguyện tham gia được thỏa thuận bằng phiếu cam kết (phụ lục 3).

- Tiến hành khám (tứ chẩn) theo YHCT, lựa chọn 120 bệnh nhân theo 3 thể (thượng tiêu khát, trung tiêu khát, hạ tiêu khát) có số lượng tương đương.

- Cho bệnh nhân uống cao lỏng TVGĐP dạng thuốc sắc 02 túi (1 thang)/1 ngày chia 2 lần sáng – chiều trong 90 ngày.

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

- Bệnh nhân thường xuyên được kiểm tra đường huyết và khám định kỳ 2 tuần/lần, sau đó được phát thuốc và hướng dẫn sử dụng vào các ngày D_0 , D_{15} , D_{30} , D_{45} , D_{60} , D_{75} , D_{90} . Trong quá trình theo dõi uống thuốc bệnh nhân thường xuyên được các bác sĩ kiểm soát chặt chẽ, nếu có bất thường thông báo ngay.

MÔ HÌNH LUYỆN TẬP (TỪ THẤP ĐẾN CAO) (phụ lục 5)

1. Giảm xem tivi, giảm chơi trên máy vi tính, nghỉ trưa < 30 phút / ngày

2. Hàng ngày:

- Đi bộ, đi dạo nhiều (khoảng cách tăng dần)
- Lên xuống cầu thang nhiều lần trong ngày
- Làm việc nhiều ở ngoài vườn.

3. Từ 3 - 5 lần trong 1 tuần:

- Tập luyện trong 20 phút mỗi lần: đi bộ nhanh, chạy nhẹ, đạp xe đạp.
- Chơi các trò chơi vận động 30 phút/lần: bóng bàn, bóng rổ, đánh tennis, nhảy múa.

4. Từ 2 - 3 lần trong tuần:

- Luyện tập thư giãn: tập thể dục nhẹ, chơi thể thao.
- Luyện tập cơ thể mềm dẻo: tập các động tác có cúi đầu, uốn mình, nâng tạ nhẹ.

CHẾ ĐỘ ĂN UỐNG DÀNH CHO BỆNH NHÂN [39] (phụ lục 5)

Một chế độ ăn thích hợp phải đáp ứng được các yêu cầu sau:

- + Đủ calo cho hoạt động sống bình thường
- + Tỷ lệ thành phần các chất đạm, mỡ, đường cân đối
- + Đủ vi chất
- + Chia bữa ăn cho phù hợp với thay đổi sinh lý
- + Phù hợp với thuốc điều trị (nếu có).

Trên cơ sở đó để xây dựng một chế độ ăn phù hợp với bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ cần đáp ứng các yêu cầu sau:

- Thành phần:

+ Đường 50 – 60%: chọn những thực phẩm có chỉ số tăng đường huyết thấp, khi sử dụng nhóm ngũ cốc nên chọn những glucid phức hợp như gạo giã đôi, gạo lứt, khoai củ, hạn chế hết mức đường đơn như: đường kính, mật, mía, kẹo, mứt, quả khô... ăn nhiều chất xơ (rau 100- 200g/bữa).

+ Đạm 15 – 20%: thức ăn có nhiều đạm là thịt, cá, trứng, phomat, đậu khô và đậu lăng, nên dùng các đạm thực vật.

+ Mỡ 20 – 30%:

✓ Bão hòa < 10%: thịt đỏ, bơ phomat, bơ thực vật, sữa nguyên kem, mỡ lợn

✓ Không bão hòa có nối đôi $\leq 10\%$: dầu hướng dương, dầu bắp

✓ Không bão hòa một nối đôi > 10%: dầu olive, dầu cải, dầu lạc, dầu vừng

+ Natri < 2400mg/ngày.

+ Cần bổ sung vitamin và khoáng chất, có thể không cần bổ sung nếu chế độ ăn cân đối

+ Hạn chế bia rượu, tuy nhiên nếu dùng cần phải tính vào năng lượng tổng cộng nhưng không quá 10%.

- Nhu cầu năng lượng: nhu cầu năng lượng cho hoạt động bình thường ở nữ là 30 – 35 calo/kg/ngày; ở nam giới 35 – 40 calo/kg/ngày. Điều này có nghĩa là phải tính toán chế độ ăn cho từng người bệnh. Ví dụ một bệnh nhân nữ nặng 50 kg, cần tổng lượng calo là 1500 – 1759 calo/24 giờ.

- Phân bố bữa ăn: đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ nên hướng dẫn dùng chế độ ăn 3 bữa: 1/3 sáng, 1/3 trưa, 1/3 chiều.

Bảng 2.4. Phân bố một chế độ ăn đơn giản 3 bữa

Bữa ăn	Đường	Đạm	Mỡ
Bữa sáng	4 - 6 đơn vị	0 – 1 đơn vị	1 – 2 đơn vị
Bữa trưa	4 - 6 đơn vị	0 – 1 đơn vị	1 – 2 đơn vị
Bữa tối	4 - 6 đơn vị	0 – 1 đơn vị	1 – 2 đơn vị

- Năng lượng tính theo đơn vị thực phẩm:

1 đơn vị đường = 15g = 60 – 70 calo

1 đơn vị đạm = 7g protein = 60 calo

1 đơn vị mỡ = 5g = 45 calo

2.3.2.2. Phương pháp nghiên cứu và đánh giá kết quả

- Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu lâm sàng

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

Bảng 2.5. Đánh giá kết quả điều trị theo triệu chứng chủ quan [10], [94]

Triệu chứng	Điểm đánh giá			
	Tốt (0 điểm)	Khá (1 điểm)	Trung bình (2 điểm)	Kém (3 điểm)
Khát nước	Không khát, lượng nước uống bình thường	Khát nhẹ, uống vào đỡ khát ngay, họng đỡ khô, lượng nước uống tăng hơn so bình thường	Khát vừa, uống vẫn khát, họng khô, lượng nước uống tăng gấp 1,5 lần bình thường	Khát liên tục, uống nhiều vẫn khát, họng khô rõ rệt, lượng nước uống tăng gấp 2 lần bình thường
Ăn nhiều	Bình thường (≤ 3 bát/bữa, ≤ 4 bữa/ngày)	3-4 bát/bữa, 4-5 bữa/ngày. Có cảm giác thèm ăn	4-5 bát/bữa, >5 bữa/ngày. Có cảm giác đói thèm ăn rõ, khó kiềm chế	Ăn nhiều, cảm giác đói, thèm ăn liên tục, có thể có cơn hạ đường huyết
Đái nhiều	Bình thường (≤ 6 lần/ ngày, lượng nước tiểu < 2 lít/ngày)	Mức độ nhẹ (đi tiểu từ 6 – 10 lần/ngày, lượng nước tiểu từ 2,0 – 2,5 lít/ngày).	Mức độ trung bình (đi tiểu từ 10–15 lần/ngày, lượng nước tiểu từ 2,5–3 lít/ngày)	Mức độ nặng (đi tiểu liên tục, nhiều hơn 15 lần/ ngày, lượng nước tiểu > 3 lít/ngày)
Mệt mỏi, vã mồ hôi, ngủ kém, đại tiện táo, tê bì, mờ mắt.	Không có	Nhẹ (thỉnh thoảng có cảm giác)	Vừa (có thể chịu đựng được)	Nặng (không thể chịu nổi)
Đánh giá kết quả	0 điểm	1 – 4 điểm	5 – 8 điểm	9 – 12 điểm

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

- Xác định chỉ số cân nặng (BMI) theo quy định của WHO (1990):
Cân nặng (kg): cân vào buổi sáng lúc đói bằng cân y tế trước và sau điều trị.
Chiều cao (m): đo một lần lúc bắt đầu vào viện.
Chỉ số cân nặng (BMI) được tính bằng công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân (kg)}}{(\text{Chiều cao m})^2}$$

Đánh giá kết quả BMI theo tiêu chuẩn của các nước ASEAN 2001 [3].

Gầy: <18,5; Bình thường: 18,5 - 22,9; Thừa cân: ≥ 23 (có nguy cơ: 23 - 24,9, béo phì độ 1: 25 - 29,9, béo phì độ 2: ≥ 30).

- Xác định chỉ số vòng bụng/vòng hông (VB/VM):

Đo vòng bụng, vòng hông và tính chỉ số vòng bụng/vòng hông: sử dụng thước vải nylon để đo vòng bụng, vòng hông. Bệnh nhân đứng thẳng, hai chân cách nhau khoảng 10cm, trọng lượng phân bố đều hai chân, thở đều, khi đo bệnh nhân thở ra nhẹ tránh co cơ thẳng bụng. Đo vòng bụng ngang rốn, vòng hông ngang qua 2 vị trí mấu chuyển xương đùi. Tính tỷ lệ vòng bụng/vòng hông (VB/VM). Tỷ lệ B/M ở nam bình thường < 0,9; nữ < 0,8 [20].

- Đánh giá chỉ tiêu huyết áp động mạch:

Đánh giá huyết áp theo tiêu chuẩn phân loại tăng huyết áp (cho người từ 18 tuổi trở lên): dựa vào tiêu chuẩn của JNC VI (Six Report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure), căn cứ vào trị số trung bình của 2 lần đo huyết áp ở tư thế ngồi trong 2 lần khám bằng máy đo huyết áp kế thủy ngân, đã kiểm định của giám định viên đo lường quốc gia.

Phân độ tăng huyết áp người trưởng thành trên 18 tuổi JNC VI (11-1997)

Phân loại huyết áp (HA)	HA tâm thu (mmHg)	HA tâm trương (mmHg)
HA tối ưu	<120	Và <80
HA bình thường	120 - 130	Và 80 – 84
HA bình thường cao	130 – 139	Và/Hoặc 85 – 89
Tăng HA giai đoạn I	140 – 159	Và/Hoặc 90 - 99
Tăng HA giai đoạn II	160 – 179	Và/Hoặc 100 – 109
Tăng HA giai đoạn III	≥ 180	Và/Hoặc ≥ 110

- Phương pháp đánh giá các chỉ tiêu cận lâm sàng

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

+ Các xét nghiệm sinh hóa được thực hiện trước và sau điều trị trên máy sinh hóa tự động Hitachi – 704 (Nhật Bản), hóa chất của hãng Boehringer Mannheim (Đức), tại khoa Xét nghiệm Bệnh viện YHCT Hà Đông. Các chỉ số nghiên cứu gồm: Creatinin, AST, ALT, Cholesterol, Triglycerid, HDL - Cholesterol, LDL - Cholesterol.

+ Xét nghiệm đường huyết mao mạch được thực hiện 1 lần/15 ngày, xét nghiệm đường huyết tĩnh mạch vào các ngày điều trị D₀, D₃₀, D₆₀, D₉₀.

Chỉ tiêu đánh giá kết quả hạ đường huyết [8], [25], [31].

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

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

+ Định lượng HbA1c: được thực hiện trên máy Imx của hãng ABBOTT, tại khoa Sinh hóa bệnh viện đa khoa YHCT Hà Đông, dựa trên nguyên lý gắn ion ái lực. Bình thường HbA1c: 3,0 - 6,5%.

Đánh giá kết quả: theo tiêu chuẩn các nước ASEAN 2002 [4], [89]:

✓ Kiểm soát rất tốt (Optimal control): HbA1c $\leq$ 6,5%

✓ Kiểm soát tốt (Fair control): HbA1c 6,5% - 7,5%

✓ Kiểm soát kém (Poor control): HbA1c $>$ 7,5%

- Theo dõi các triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng (nếu có): buồn nôn, nôn, đau bụng, mất ngủ...

Bảng 2.6. Tiêu chuẩn đánh giá kết quả xét nghiệm của người bệnh ĐTĐ theo ADA – năm 1998 [8]

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

2.3.2.3. Phương pháp nghiên cứu và đánh giá kết quả chung

- Loại A (tốt):

+ BMI: $18,5 \leq \text{BMI} \leq 22,9$

+ Huyết áp $<$ 130/80 mmHg

+ Triệu chứng chủ quan đạt 0 điểm (bảng 2.5)

+ Đường huyết kiểm soát tốt: 4,4 - 6,1 mmol/l (lúc đói); 4,4 - 8,0 mmol/l (sau ăn), đường niệu âm tính

+ HbA1c kiểm soát tốt $<$ 6,5%

- Loại B (khá):

- + BMI: $18,5 \leq \text{BMI} \leq 22,9$
- + $130/80\text{mmHg} < \text{huyết áp} < 140/90 \text{ mmHg}$
- + Triệu chứng chủ quan đạt 1- 4 điểm (bảng 2.5)
- + Đường huyết chấp nhận: $\leq 7,0 \text{ mmol/l}$ (lúc đói); $\leq 10,0 \text{ mmol/l}$ (sau ăn), đường niệu âm tính
- + HbA1c kiểm soát khá: 6,5% - 7,5%

- Loại C (loại trung bình):

- + BMI: $18,5 \leq \text{BMI} \leq 22,9$
- + $130/80 \text{ mmHg} < \text{huyết áp} < 140/90 \text{ mmHg}$
- + Triệu chứng chủ quan đạt 5 - 8 điểm (bảng 2.5)
- + Đường huyết chấp nhận: $< 7,0 \text{ mmol/l}$ (lúc đói); $\leq 10,0 \text{ mmol/l}$ (sau ăn), đường niệu âm tính
- + HbA1c kiểm soát kém: $> 7,5\%$

- Loại D (kém):

- + $\text{BMI} \geq 23$
- + Huyết áp $> 140/90 \text{ mmHg}$
- + Triệu chứng chủ quan đạt 9 - 12 điểm (bảng 2.5)
- + Đường huyết kém: $> 7,0 \text{ mmol/l}$ (lúc đói); $> 10,0 \text{ mmol/l}$ (sau ăn), đường niệu dương tính
- + HbA1c kiểm soát kém: $> 7,5\%$

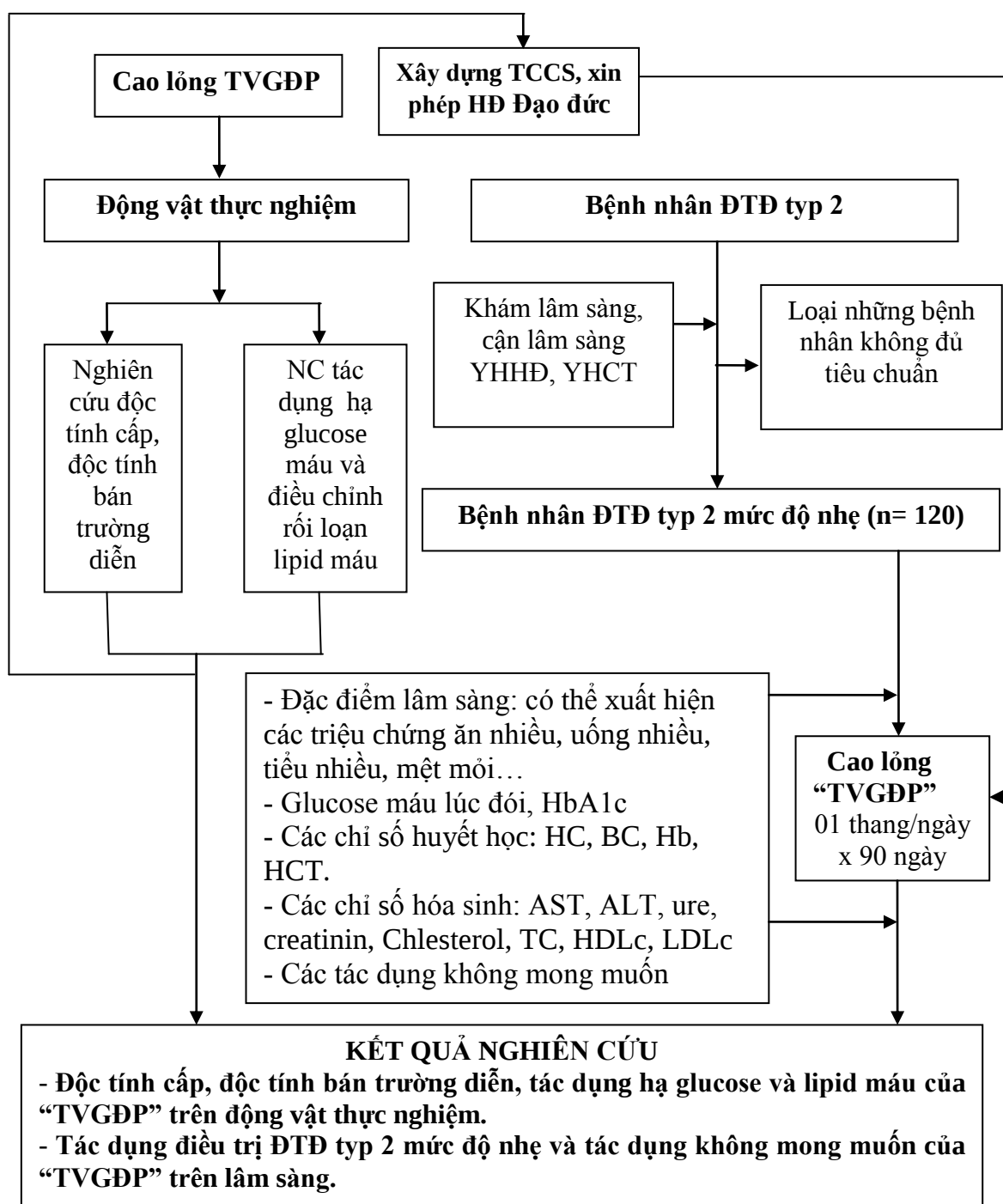
2.3.3. Xử lý số liệu

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

- Các thuật toán được sử dụng:

- + Tính trung bình: $(\bar{X})$, độ lệch chuẩn (SD)
- + Tính tỷ lệ phần trăm (%)
- + So sánh 2 số trung bình trong cùng lô nghiên cứu giữa các thời điểm với nhau bằng phương pháp so sánh từng cặp.
- + So sánh 2 số trung bình giữa 2 nhóm với nhau ở cùng thời điểm bằng thuật toán Student-T-test và tỷ lệ theo thuật toán χ^2 .

2.3.4. Sơ đồ nghiên cứu tổng quát



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu tổng quát

2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Thuốc nghiên cứu được Hội đồng đạo đức Sở y tế Hà Nội cho phép thử nghiệm trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

- Nghiên cứu phải được sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân và chỉ nhằm mục đích góp phần khẳng định một chế phẩm thuốc YHCT phục vụ cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

- Trong quá trình nghiên cứu nếu bệnh nhân có sự phản ứng bất lợi đến sức khỏe thì lập tức ngừng thuốc ngay và được điều trị kịp thời.

- Những bệnh nhân trong diện nghiên cứu đều là mức độ nhẹ nên chủ yếu được điều trị ngoại trú, vì vậy để theo dõi trong quá trình dùng thuốc nghiên cứu tất cả bệnh nhân được sinh hoạt trong nhóm những người đái tháo đường. Tại đây bệnh nhân được hướng dẫn tập luyện thể dục phù hợp với từng lứa tuổi, được hướng dẫn chế độ ăn uống phù hợp, hàng ngày được sử dụng thuốc theo đúng chỉ định và phát hiện kịp thời những phản ứng bất lợi khi dùng thuốc.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp (LD_{50})

Kết quả thử độc tính cấp được trình bày ở bảng 3.1.

Bảng 3.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng TVGĐP

Lô chuột	n	Thể tích uống (ml/kg)	Liều uống (gam dược liệu/kg)	Số chuột chết		
				24 giờ	48 giờ	72 giờ
1	10	Nước cất	0	0	0	0
2	10	15	45	0	0	0
3	10	30	90	0	0	0
4	10	45	135	0	0	0
5	10	60	180	0	0	0
6	10	75	225	0	0	0

Nhận xét: Sau khi uống cao lỏng Thập vị giác đường phương ở tất cả các lô dùng thuốc, chuột không có hiện tượng gì đặc biệt: ăn uống, vận động bình thường, chuột không bị khó thở, đi ngoài phân khô, không thấy xuất hiện chuột chết trong vòng 72 giờ sau khi uống thuốc. Không xuất hiện hiện tượng bất thường nào trong suốt 1 tuần theo dõi. Chuột đã uống với thể tích tối đa là 0,25 ml/10 g chuột, 3 lần trong 24 giờ. Đây là lượng thuốc tối đa mà chuột có thể dung nạp được, vì không có chuột chết nên chưa xác định được LD_{50} của cao lỏng Thập vị giác đường phương trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Liều tối đa chuột đã uống là 75 ml (cao lỏng 3:1)/kg thể trọng tương đương 225g dược liệu/kg thể trọng, chuột không thấy xuất hiện độc tính cấp.

3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

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

3.1.2.1. Kết quả nghiên cứu trọng lượng, các chỉ số huyết học và hóa sinh máu

Kết quả nghiên cứu trọng lượng, các chỉ số huyết học và hóa sinh máu của thỏ trước và sau 4, 8 và 12 tuần uống cao lỏng “TVGĐP” được trình bày trên các bảng 3.2.- 3.10.

Bảng 3.2. Trọng lượng thỏ trước và sau thí nghiệm.

Thời gian	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2		p
	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	Trọng lượng (kg)	% tăng trọng lượng	
Trước uống thuốc	2,11 ± 0,15		2,16 ± 0,30		2,08 ± 0,21		> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	2,67 ± 0,34	29,29	2,41 ± 0,29	12	2,40 ± 0,16	16,22	> 0,05
p (trước - sau)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 8 tuần uống thuốc	2,92 ± 0,20	38,32	2,73 ± 0,26	27,21	2,69 ± 0,16	30,56	> 0,05
p (trước - sau)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		
Sau 12 tuần uống thuốc	3,00 ± 0,17	42,09	2,92 ± 0,27	36,21	2,80 ± 0,21	35,95	> 0,05
p (trước - sau)	< 0,05		< 0,05		< 0,05		

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần uống cao lỏng TVGĐP, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$). Các lô thỏ uống cao lỏng TVGĐP có xu hướng tăng trọng lượng ít hơn lô chứng, tuy nhiên chưa có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng cao lỏng TVGĐP, với ($p > 0,05$).

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giác đường phượng đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ

Thời gian	Số lượng hồng cầu (T/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	4,96 ± 0,60	5,07 ± 0,47	4,78 ± 0,42	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	5,46 ± 0,35	5,28 ± 0,40	5,07 ± 0,26	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	5,53 ± 0,64	5,64 ± 1,09	5,04 ± 0,35	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	5,28 ± 0,69	6,19 ± 1,09	5,25 ± 0,62	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Số lượng huyết sắc tố (g/dl)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	10,71 ± 0,72	10,02 ± 0,83	10,48 ± 0,67	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	11,38 ± 1,28	10,44 ± 1,47	10,95 ± 0,75	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	11,21 ± 0,65	10,81 ± 1,05	11,03 ± 0,81	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	11,34 ± 1,01	11,14 ± 1,75	11,31 ± 1,93	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời gian	Hematocrit (%)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	31,64 ± 2,40	31,38 ± 1,23	31,62 ± 1,79	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	32,71 ± 1,67	32,99 ± 2,87	30,29 ± 2,79	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	33,12 ± 2,70	32,75 ± 1,74	32,05 ± 2,09	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	32,03 ± 2,19	32,70 ± 2,19	33,15 ± 1,65	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần uống cao lỏng TVGDP liên tục số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc với ($p > 0,05$).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phượng đến số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu thỏ

Thời điểm	Số lượng bạch cầu (G/l)			p		
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2			
Trước Uống thuốc	6,33 ± 2,18	6,45 ± 1,68	6,27 ± 1,38	> 0,05		
Sau 4 tuần uống thuốc	5,93 ± 2,68	7,37 ± 1,93	6,05 ± 1,86	> 0,05		
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05			
Sau 8 tuần Uống thuốc	6,13 ± 1,37	6,51 ± 2,46	6,42 ± 1,77	> 0,05		
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05			
Sau 12 tuần Uống thuốc	6,36 ± 1,54	6,56 ± 1,46	5,29 ± 1,51	> 0,05		
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05			
Thời điểm	Công thức bạch cầu					
	Lô chứng		Lô trị 1		Lô trị 2	
	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)	Lympho (%)	Trung tính (%)
Trước uống thuốc	84,00 ± 8,12	16,00 ± 8,12	83,70 ± 5,87	16,30 ± 5,87	83,30 ± 4,27	16,70 ± 4,27
Sau 4 tuần uống thuốc	82,50 ± 8,12	17,50 ± 8,12	88,30 ± 10,45	11,70 ± 10,45	81,10 ± 12,27	18,90 ± 12,27
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 8 tuần uống thuốc	79,33 ± 7,02	20,67 ± 7,02	83,20 ± 8,95	16,80 ± 8,95	86,50 ± 9,35	13,50 ± 9,35
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sau 12 tuần uống thuốc	86,22 ± 4,87	13,78 ± 4,87	83,50 ± 8,71	16,50 ± 8,71	86,50 ± 4,58	13,50 ± 4,58
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần uống cao lỏng TVGDP liên tục số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc với ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giác đường phượng đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ

Thời điểm	Số lượng tiểu cầu (G/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	330,40 ± 173,86	292,70 ± 110,91	367,20 ± 62,24	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	319,25 ± 80,50	276,50 ± 71,14	302,80 ± 75,20	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	325,67 ± 100,96	203,50 ± 56,94	250,50 ± 69,67	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	258,89 ± 99,44	241,40 ± 48,66	241,40 ± 48,66	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần uống cao lỏng TVGDP liên tục, số lượng tiểu cầu trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và lô trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi dùng thuốc với ($p > 0,05$).

Bảng 3.6. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giác đường phượng đến nồng độ albumin trong máu thỏ

Thời điểm	Albumin (g/dl)			P
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	5,70 ± 0,40	5,66 ± 0,31	5,83 ± 0,23	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	5,64 ± 0,28	5,52 ± 0,29	5,69 ± 0,25	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	5,92 ± 0,16	5,94 ± 0,22	5,95 ± 0,20	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	5,94 ± 0,51	5,99 ± 0,55	6,05 ± 0,45	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao lỏng TVGDP liên tục, nồng độ albumin trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc với ($p > 0,05$).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phươg đến hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ

Thời điểm	Hoạt độ AST (UI/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	40,09 ± 5,32	35,68 ± 5,84	44,45 ± 9,04	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	42,55 ± 4,21	43,34 ± 5,64	42,33 ± 4,74	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	39,01 ± 5,62	37,57 ± 7,82	40,30 ± 4,70	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	37,04 ± 8,75	41,50 ± 5,80	38,73 ± 7,92	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Thời điểm	Hoạt độ ALT (UI/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	45,91 ± 5,55	42,15 ± 6,24	50,19 ± 9,74	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	49,56 ± 6,10	54,55 ± 7,18	51,51 ± 6,35	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	45,49 ± 4,99	44,97 ± 8,12	45,75 ± 7,02	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	48,92 ± 7,15	46,52 ± 7,38	47,73 ± 5,95	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao lỏng TVGĐP liên tục, hoạt độ AST, ALT ở cả lô trị 1 và trị 2 không có sự khác biệt so với lô chứng và so với trước uống thuốc ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phượng đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ

Thời điểm	Cholesterol (mmol/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	2,05 ± 0,38	2,47 ± 0,49	2,48 ± 0,50	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	2,07 ± 0,21	2,14 ± 0,42	2,18 ± 0,24	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	2,67 ± 0,91	2,18 ± 0,51	2,11 ± 0,40	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	2,12 ± 0,71	1,99 ± 0,60	1,91 ± 0,53	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao lỏng TVGĐP liên tục, các xét nghiệm nồng độ cholesterol toàn phần trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc với ($p > 0,05$).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phượng đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ

Thời điểm	Bilirubin toàn phần (mmol/l)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	12,21 ± 0,28	12,31 ± 0,31	12,19 ± 0,35	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	12,11 ± 0,41	12,36 ± 0,33	12,20 ± 0,37	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	12,22 ± 0,35	12,25 ± 0,42	12,23 ± 0,22	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	12,34 ± 0,39	12,17 ± 0,34	12,23 ± 0,40	> 0,05
p (trước – sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống cao lỏng TVGĐP liên tục, bilirubin toàn phần trong máu thỏ ở cả lô trị 1 và trị 2 đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc với ($p > 0,05$).

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phượng đến nồng độ creatinin trong máu thỏ

Thời điểm	Creatinin (mg/dl)			p
	Lô chứng	Lô trị 1	Lô trị 2	
Trước uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
Sau 4 tuần uống thuốc	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 8 tuần uống thuốc	1,04 ± 0,05	1,05 ± 0,05	1,06 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Sau 12 tuần uống thuốc	1,06 ± 0,05	1,06 ± 0,05	1,05 ± 0,05	> 0,05
p (trước - sau)	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần uống cao lỏng TVGĐP liên tục, ở cả lô trị 1 và trị 2 hàm lượng creatinin trong máu thỏ không có sự thay đổi khác biệt so với lô chứng và so với trước khi uống thuốc với ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Kết quả nghiên cứu hình thái và cấu trúc vi thể gan, thận của thỏ sau 12 tuần uống cao lỏng TVGĐP

- Hình ảnh đại thể:

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

- *Hình ảnh vi thể:*

+ Hình ảnh vi thể gan thỏ thực nghiệm:

HÌNH ẢNH

a: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (HE x 400)

HÌNH ẢNH

b: Hình thái vi thể gan thỏ lô chứng (HE x 400)

Ảnh 3.1. Hình ảnh vi thể gan thỏ lô chứng

Nhận xét: 2/3 số mẫu bệnh phẩm có cấu trúc và tế bào gan hoàn toàn bình thường, không có xung huyết, không viêm, không thoái hóa hoại tử (ảnh 3.1.a). 1/3 số mẫu bệnh phẩm có thoái hóa nhẹ và vừa tế bào gan (ảnh 3.1.b).

 HÌNH ẢNH

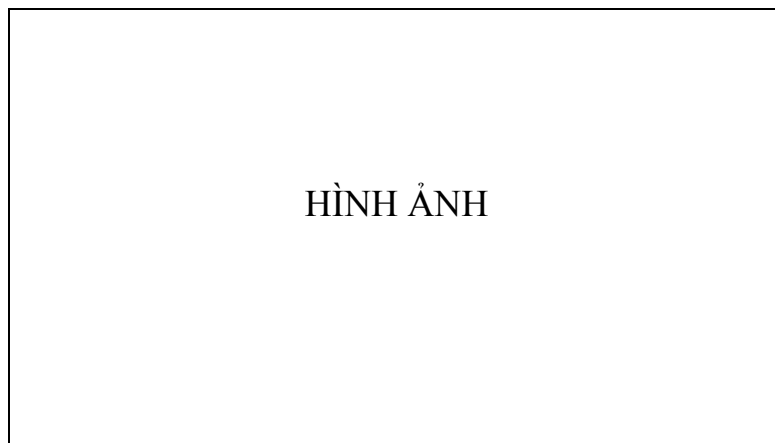
a: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)

 HÌNH ẢNH

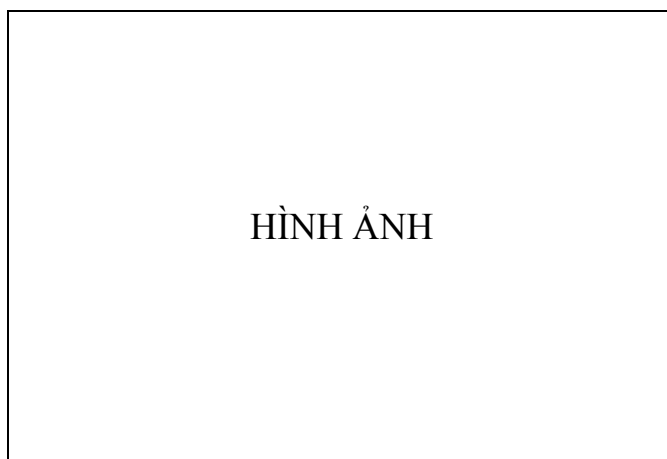
b: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)

Ảnh 3.2. Hình ảnh vi thể gan thỏ lô trị 1.

Nhận xét: 2/3 số mẫu bệnh phẩm có cấu trúc và tế bào gan hoàn toàn bình thường, không có xung huyết, không viêm, không thoái hóa hoại tử (ảnh 3.2. a). 1/3 số mẫu bệnh phẩm có thoái hóa nhẹ và vừa tế bào gan, các cấu trúc khác bình thường (ảnh 3.2.b).



a: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)

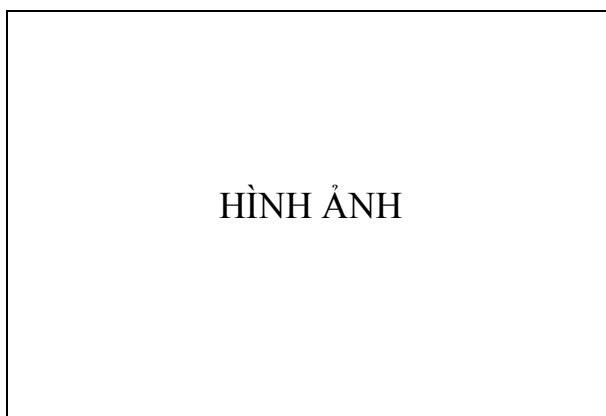


b: Hình thái vi thể gan thỏ lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)

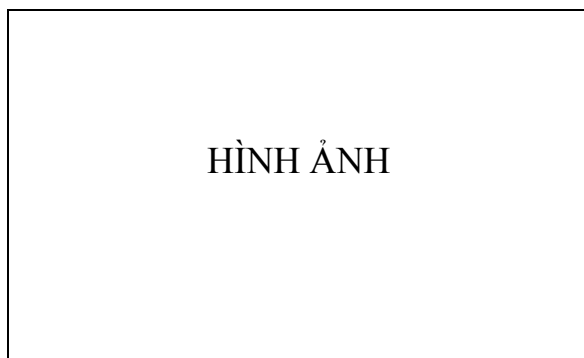
Ảnh 3.3. Hình ảnh vi thể gan thỏ lô trị 2.

Nhận xét: 2/3 số mẫu bệnh phẩm có cấu trúc và tế bào gan hoàn toàn bình thường, không có xung huyết, không viêm, không thoái hóa hoại tử (ảnh 3.3. a). 1/3 số mẫu bệnh phẩm có thoái hóa vừa tế bào gan nhưng các cấu trúc khác không bị biến đổi (ảnh 3.3.b).

+ Hình ảnh vi thể thận thỏ thực nghiệm:



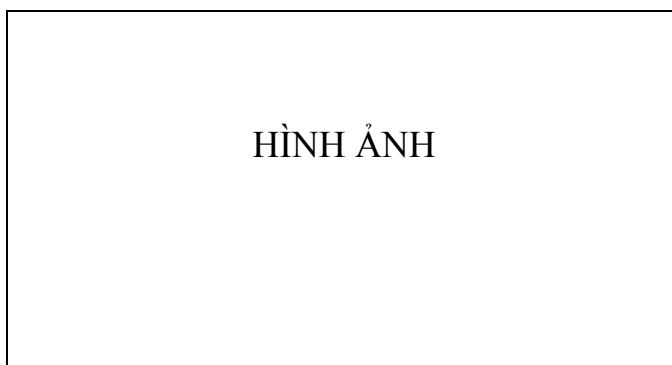
a: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (HE x 400)



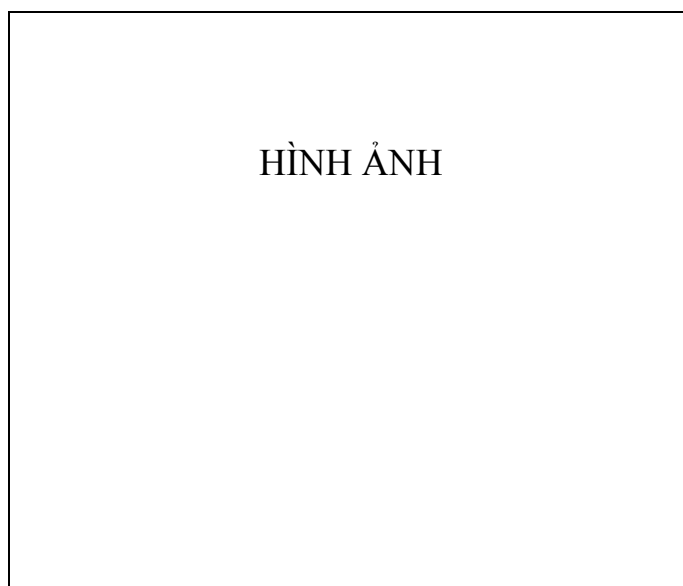
b: Hình thái vi thể thận thỏ lô chứng (HE x 400)

Ảnh 3.4. Hình ảnh vi thể thận thỏ lô chứng

Nhận xét: 2/3 mẫu bệnh phẩm tế bào thận có biểu hiện thoái hóa nhẹ của tế bào ống lượn gần (ảnh 3.4.a). 1/3 mẫu bệnh phẩm tế bào thận có cấu trúc bình thường. Các cầu thận không có biến đổi của màng đáy và gian mạch cầu thận. Các tế bào ống thận không có tổn thương (ảnh 3.4.b)



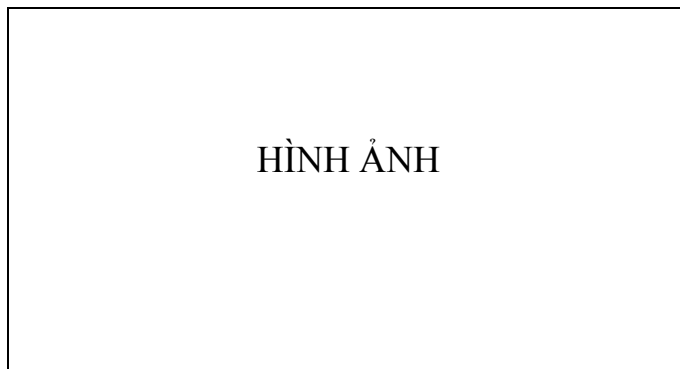
a: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)



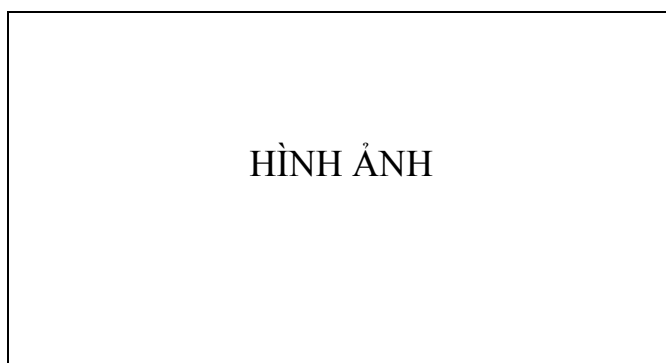
b: Hình thái vi thể thận thỏ lô trị 1 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)

Ảnh 3.5. Hình ảnh vi thể thận thỏ lô trị 1.

Nhận xét: 100% mẫu bệnh phẩm tế bào thận có biểu hiện thoái hóa nhẹ của tế bào ống lượn gần (ảnh 3.5.a, b).



a: Hình thái vi thể thận thử lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)



b: Hình thái vi thể thận thử lô trị 2 sau 12 tuần uống thuốc (HE x 400)

Ảnh 3.6. Hình ảnh vi thể thận thử lô trị 2.

Nhận xét: 2/3 mẫu bệnh phẩm tế bào thận có biểu hiện thoái hóa nhẹ của tế bào ống lượn gần (ảnh 3.6.a). 1/3 mẫu bệnh phẩm tế bào thận có biểu hiện xung huyết, các cầu thận có các mao mạch giãn rộng lòng chứa đầy hồng cầu, cuống mao mạch nở to lấp kín khoang Bowman. Các huyết quản của thận giãn rộng chứa đầy hồng cầu (ảnh 3.6.b).

Từ những kết quả vi thể gan, thận cho thấy không có sự khác biệt giữa nhóm chứng và nhóm dùng thuốc thử 2 liều khác nhau. Điều đó cho thấy TVGDP không làm thay đổi hình thái vi thể gan, thận sau khi dùng liên tục 3 tháng ở 2 liều tương đương gấp 3 liều dự kiến dùng trên lâm sàng.

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

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

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

Lô 2: Chế độ HFD + uống nước cất

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Nhận xét: Kết quả bảng 3.12 cho thấy tình trạng tăng glucose máu rõ rệt ở các lô ăn chế độ HFD so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$). Cao lỏng TVGĐ ở cả 2 liều uống liên tục sau 20 ngày có tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$). Tác dụng hạ glucose máu của cao lỏng TVGĐP tương đương với tác dụng hạ của gliclazid liều 30mg/kg.

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

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

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

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

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

Lô nghiên cứu	Trọng lượng chuột (gam)	
	Trước nghiên cứu	Sau 8 tuần
Lô 1: chế độ NFD + uống nước cất	21,61 ± 1,14	26,89 ± 1,05
Lô 2: Chế độ HFD + uống nước cất	21,63 ± 1,51	29,88 ± 2,75**
Lô 3: Chế độ HFD + uống gliclazid liều 30mg/kg	21,25 ± 1,78	26,40 ± 2,27 ^{ΔΔ}
Lô 4: Chế độ HFD + uống TVGDP liều 38,4g/kg	21,42 ± 2,32	25,75 ± 5,79 ^{ΔΔ}
Lô 5: Chế độ HFD + uống TVGDP liều 76,8g/kg	20,29 ± 1,63	26,00 ± 4,20 ^{ΔΔ}

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

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

Lô nghiên cứu	Nồng độ glucose máu (mmol/L)	
	Trước nghiên cứu	Sau 8 tuần
Lô 1: chế độ NFD + uống nước cất	5,53 ± 0,56	5,40 ± 0,79
Lô 2: Chế độ HFD + uống nước cất	5,49 ± 0,67	10,46 ± 0,58***
Lô 3: Chế độ HFD + uống gliclazid liều 30mg/kg	5,27 ± 0,56	6,30 ± 1,03 ^{ΔΔΔ}
Lô 4: Chế độ HFD + uống TVGDP liều 38,4g/kg	5,28 ± 0,49	6,78 ± 0,93 ^{ΔΔΔ}
Lô 5: Chế độ HFD + uống TVGDP liều 76,8g/kg	5,10 ± 0,43	6,21 ± 1,46 ^{ΔΔΔ}

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

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

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

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

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

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

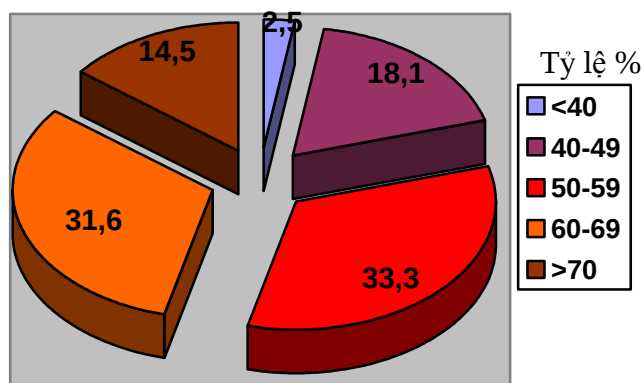
- Khác biệt so với lô mô hình (lô 2) Δ: $p \leq 0,05$; ΔΔ: $p \leq 0,01$; ΔΔΔ: $p \leq 0,001$

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

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA CAO LỎNG TVGĐP TRÊN BỆNH NHÂN

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới



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

Bảng 3.17. Phân bố tuổi bệnh nhân theo các thể YHCT

Nhóm tuổi	Phân thể theo Y học cổ truyền						p
	Hạ tiêu (n=38)		Trung tiêu (n=40)		Thượng tiêu (n=42)		
	n	%	n	%	n	%	
<40	1	2,6	1	2,5	1	2,4	p>0,05
40 – 49	4	10,5	11	27,5	7	16,7	p>0,05
50 – 59	15	39,5	12	30,0	13	31,0	p>0,05
60 – 69	13	34,2	14	35,0	11	26,2	p>0,05
≥ 70	5	13,2	2	5,0	10	23,8	p>0,05
Cộng	38	100,0	40	100,0	42	100,0	p>0,05

Nhận xét: Phân bố bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu gặp tỷ lệ cao nhất ở lứa tuổi từ 50 – 69, gặp ít nhất ở độ tuổi dưới 40. Khác biệt giữa các thể theo YHCT không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.18. Phân bố bệnh nhân theo giới

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

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân nữ cao hơn bệnh nhân nam có ý nghĩa thống kê trong tổng số bệnh nhân và trong từng thể theo YHCT với $p < 0,001$, tỷ lệ giới tính giữa các thể theo YHCT khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.1.2. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp và các yếu tố nguy cơ

Bảng 3.19. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

Nghề nghiệp	BN chung (n=120)		Nghề nghiệp theo Y học cổ truyền						p
	n	%	Hạ tiêu		Trung tiêu		Thượng tiêu		
			n	%	n	%	n	%	
Cán bộ	65	54,1	19	50,0	20	50,0	26	61,9	>0,05
Lao động tự do	55	45,9	19	50,0	20	50,0	16	38,1	>0,05
P	>0,05		>0,05		>0,05		>0,05		

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có nghề nghiệp là cán bộ với bệnh nhân là lao động tự do trong tổng số bệnh nhân và trong từng thể theo YHCT khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.20. Phân bố bệnh nhân theo yếu tố nguy cơ

Chỉ số	BN chung (n=120)		Yếu tố nguy cơ theo Y học cổ truyền						p
	n	%	Hạ tiêu n = 38		Trung tiêu n = 42		Thượng tiêu n = 40		
			n	%	n	%	n	%	
Ăn đồ ngọt	60	50	19	50,0	19	47,5	22	52,4	p>0,05
Hút thuốc lá	10	8,3	5	13,2	3	7,5	2	4,8	p>0,05
Uống rượu	06	0,5	2	5,3	3	7,5	1	2,4	p>0,05
Ít vận động	70	58,33	23	60,5	30	71,4	17	42,5	p ₂₋₃ <0,05
Tiền sử gia đình	12	10	0	0,0	11	27,5	1	2,4	p ₂₋₃ <0,01

Nhận xét: Bệnh nhân có thói quen ít vận động ở thể tiêu khát trung tiêu lớn hơn thể thượng tiêu có ý nghĩa thống kê ($p_{2-3} < 0,05$), Bệnh nhân có tiền sử gia đình thể trung tiêu lớn hơn thể thượng tiêu có ý nghĩa thống kê ($p_{2-3} < 0,01$). Bệnh nhân có thói quen ăn đồ ngọt, hút thuốc lá và uống rượu không có sự khác biệt giữa các thể theo YHCT ($p > 0,05$).

Bảng 3.21. Chỉ số BMI trước khi điều trị

Chỉ số BMI	Chung (n=120)		Theo Y học cổ truyền						p
	n	%	Hạ tiêu n = 38		Trung tiêu n = 42		Thượng tiêu n = 40		
			n	%	n	%	n	%	
Thiếu cân	2	1,67	2	5,3	0	0,0	0	0,0	p>0,05
Bình thường	62	51,6	16	42,1	22	55,0	24	57,1	p>0,05
Thừa cân	33	27,5	11	28,9	9	22,5	13	31,0	p>0,05
Béo phì	23	19,23	9	23,7	9	22,5	5	11,9	p>0,05

Nhận xét: Chỉ số BMI trước khi điều trị giữa các thể YHCT khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.2.2. Kết quả điều trị theo Y học hiện đại

3.2.2.1. Sự thay đổi các chỉ số nhân trắc

Bảng 3.22. Thay đổi chỉ số nhân trắc ở các thời điểm (n=120)

Chỉ số		Các thời điểm theo dõi ($\bar{X} \pm SD$)				
		D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	p
Huyết áp (mmHg)	Tâm thu	128,3±15,6	122,8±12,8	129,2±13,1	122,7±12,5	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Tâm trương	81,0±9,1	79,8±7,2	81,2±6,8	81,0±8,2	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Trung bình	94,3±10,0	93,5±8,6	92,3±10,2	92,9±9,6	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Chỉ số BMI		22,79±2,77	22,66±2,58	22,63±2,49	22,59±2,40	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05

Nhận xét: Chỉ số huyết áp và chỉ số BMI tại các thời điểm sau điều trị có giảm, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.2.2.2. Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng

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

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

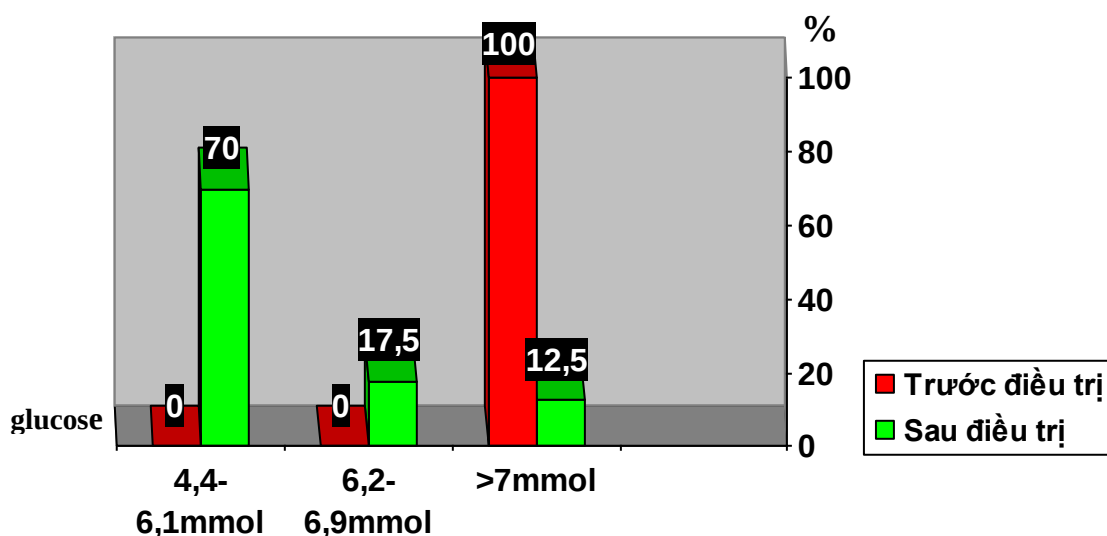
Nhận xét: Kết quả bảng 3.23 cho thấy hầu như các triệu chứng lâm sàng sau 90 ngày điều trị đã trở về bình thường, 100% đạt loại tốt và khá, không có loại trung bình và kém.

3.2.2.3. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3.24. Chỉ số đường huyết (mmol/l) và HbA1c (%) tại các thời điểm

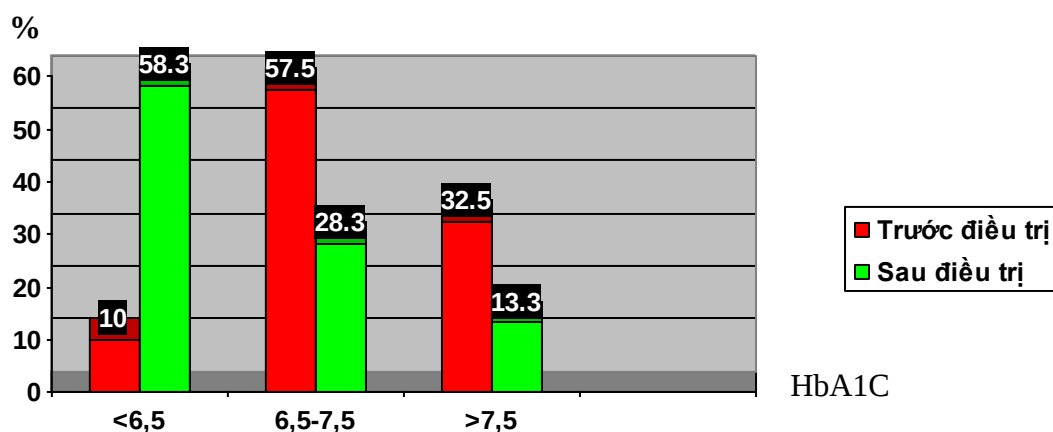
Chỉ số (n = 120)	$(\bar{X} \pm SD)$				p
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Đường huyết	8,02±0,73	6,80±0,78	6,29±0,67	6,00±0,66	(D _{0/30}) <0,001 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
HbA1c	7,25±0,84	-	-	6,23±0,94	(D _{0/90}) <0,001

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



Biểu đồ 3.2. Thay đổi đường huyết trước và sau điều trị (n = 120)

Nhận xét: Hàm lượng đường huyết trước và sau điều trị thay đổi rõ rệt: trước điều trị hàm lượng glucose máu từ 4,4 – 6,1 mmol/l là 0%, sau điều trị tăng lên 70%; hàm lượng glucose máu từ 6,2 – 6,9 mmol/l trước điều trị là 0%, thì sau điều trị tăng lên 17%. Ngược lại hàm lượng glucose máu > 7 mmol/l trước điều trị là 100%, thì sau điều trị giảm xuống còn 12,5%.



Biểu đồ 3.3. Đánh giá chỉ số HbA1c trước và sau điều trị (n = 120)

Nhận xét: chỉ số HbA1c trước và sau điều trị thay đổi rõ rệt: HbA1c < 6,5% trước điều trị là 10%, sau điều trị tăng lên 58,3%%; HbA1c từ 6,5 – 7,5% trước điều trị là 57,5 %, thì sau điều trị giảm xuống 28,3% và tương tự như vậy HbA1c > 7,5% trước điều trị là 32,5% thì sau điều trị giảm xuống 13,3%.

Bảng 3.25. Sự thay đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị (n = 120)

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

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

Bảng 3.26. Sự thay đổi các chỉ số Huyết học trước và sau điều trị (n =120)

Chỉ số	($\bar{X} \pm SD$)				p
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Số lượng hồng cầu (T/l)	4,61 $\pm$ 0,43	4,69 $\pm$ 0,50	4,66 $\pm$ 0,51	4,72 $\pm$ 0,48	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Số lượng bạch cầu (G/l)	6,71 $\pm$ 1,22	6,78 $\pm$ 1,22	6,93 $\pm$ 1,20	6,89 $\pm$ 1,37	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Hàm lượng hemoglobin (g/l)	140,8 $\pm$ 17,5	141,6 $\pm$ 14,9	139,0 $\pm$ 14,2	143,3 $\pm$ 38,7	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Hematocrit (%)	41,06 $\pm$ 4,52	42,34 $\pm$ 3,74	42,39 $\pm$ 4,10	42,54 $\pm$ 3,83	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05

Nhận xét: Các chỉ số huyết học trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$).

Bảng 3.27. Sự thay đổi các chỉ số Hóa sinh đánh giá chức năng gan thận trước và sau điều trị (n = 120)

Chỉ số	($\bar{X} \pm SD$)				p
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Ure (mmol/l)	5,33 $\pm$ 1,19	5,00 $\pm$ 1,18	5,19 $\pm$ 1,03	5,28 $\pm$ 1,40	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Creatinin (μ mol/l)	76,84 $\pm$ 17,44	75,56 $\pm$ 15,18	75,49 $\pm$ 15,17	74,66 $\pm$ 14,61	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
AST (U/l)	27,3 $\pm$ 11,05	27,72 $\pm$ 8,65	28,94 $\pm$ 8,42	27,47 $\pm$ 7,40	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
ALT (U/l)	25,30 $\pm$ 11,11	24,52 $\pm$ 9,29	26,38 $\pm$ 9,65	23,88 $\pm$ 8,08	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05

Nhận xét: Các chỉ số hóa sinh máu (Ure, Creatinin, AST, ALT) trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$).

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

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

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

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

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

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

3.2.3. Kết quả điều trị theo Y học cổ truyền

3.2.3.1. Sự thay đổi các chỉ số nhân trắc

Bảng 3.30. Chỉ số BMI ở các thể bệnh theo YHCT tại các thời điểm theo dõi

Nhóm	Chỉ số BMI ($\bar{X} \pm SD$)				p
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Hạ tiêu n = 38	22,98 $\pm$ 3,07	22,85 $\pm$ 2,89	22,79 $\pm$ 2,85	22,72 $\pm$ 2,80	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Trung tiêu n = 40	23,10 $\pm$ 2,59	22,94 $\pm$ 2,38	22,88 $\pm$ 2,28	22,80 $\pm$ 2,16	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Thượng tiêu n = 42	22,34 $\pm$ 2,65	22,23 $\pm$ 2,45	22,25 $\pm$ 2,36	22,27 $\pm$ 2,24	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05

Nhận xét: Ở các thời điểm theo dõi, chỉ số BMI ở các thể theo YHCT có xu hướng giảm, nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.31. Thay đổi huyết áp (mmHg) ở các thể bệnh theo YHCT tại các thời điểm theo dõi

Thời điểm Huyết áp (mmHg)		($\bar{X} \pm SD$)				
		D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	P
Huyết áp tâm thu	Thượng tiêu n=42	131,3±21,5	125,1±17,3	125,1±12,4	125,5±13,8	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Trung tiêu n =40	128,1±15,9	122,8±13,8	123,2±13,0	122,9±12,9	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Hạ tiêu n =38	136,6±17,0	129,6±14,1	128,4±10,9	131,1±9,8	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Huyết áp tâm trương	Thượng tiêu n=42	79,7±9,6	77,0±9,8	76,6±8,3	77,5±7,8	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Trung tiêu n =40	79,4±8,9	76,4±8,4	77,1±9,1	78,2±8,4	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Hạ tiêu n =38	81,3±9,2	80,8±7,5	80,2±6,8	82,0±7,2	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Huyết áp trung bình	Thượng tiêu n=42	96,4±12,8	92,6±11,9	91,6±9,3	93,1±9,0	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Trung tiêu n =40	95,3±11,0	91,5±9,6	92,0±10,0	92,7±9,6	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	Hạ tiêu n =38	99,4±10,8	96,6±9,1	95,8±7,7	97,9±7,8	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05

Nhận xét: Chỉ số huyết áp tại các thời điểm ở các thể theo YHCT có xu hướng giảm, nhưng sự thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.3.2. Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng

Bảng 3.32. Đánh giá kết quả thay đổi các triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị ở các thể bệnh YHCT (theo bảng chấm điểm 2.5)

Thể bệnh	D ₀ (n = 120)				D ₉₀ (n = 120)			
	SL, % Bình thường	SL, % Nhẹ	SL, % TB	SL, % Nặng	SL, % Tốt	SL, % Khá	SL, % TB	SL, % Kém
Thượng tiêu	11 26,2 %	18 42,8 %	13 31,0 %	0 0	39 88,1 %	03 11,9 %	0	0
Trung tiêu	09 22,5 %	19 47,5 %	12 30 %	0	38 95 %	02 05 %	0	0
Hạ tiêu	05 11,9 %	12 40 %	21 38,1 %	0	30 79,0 %	8 21,0 %	0	0
p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05		

Nhận xét: Điểm triệu chứng lâm sàng sau 90 ngày điều trị trở về 100% đạt loại tốt và khá, không có bệnh nhân trung bình và kém, tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân trở về loại tốt sau điều trị ở thể hạ tiêu thấp hơn so với thể trung tiêu và thượng tiêu, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.2.3. Sự thay đổi các chỉ số cận lâm sàng trước và sau điều trị

Bảng 3.33. Chỉ số đường huyết (mmol/l) ở các thể bệnh YHCT

Thể bệnh	Chỉ số đường huyết (X±SD)				p
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Hạ tiêu (1) n = 38	8,76±0,34	7,51±0,63	6,83±0,66	6,59±0,73	(D _{0/30}) <0,001 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
Trung tiêu (2) n = 40	7,58±0,51	6,32±0,58	5,99±0,49	5,64±0,44	(D _{0/30}) <0,001 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
Thượng tiêu (3) n = 42	7,77±0,65	6,61±0,60	6,08±0,52	5,81±0,32	(D _{0/30}) <0,001 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
p	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	P _{2,3/1} < 0,001	

Nhận xét: Ở các thời điểm theo dõi đường huyết ở các thể theo YHCT giảm có ý nghĩa thống kê kể từ ngày 30 sau điều trị, sau 90 ngày điều trị đường huyết đều trở về bình thường ($p_{90-0} < 0,001$). Hàm lượng glucose máu sau 90 ngày điều trị ở các thể thượng tiêu và trung tiêu giảm nhiều hơn thể hạ tiêu ($p < 0,001$).

Bảng 3.34. Chỉ số HbA1c (%) ở các thể bệnh theo YHCT sau 90 ngày điều trị

Thể bệnh	n	$\bar{X} \pm SD$		P
		D ₀	D ₉₀	
Hạ tiêu	38	8,01±0,73	7,10±0,98	<0,001
Trung tiêu	40	6,83±0,46	5,76±0,57	<0,001
Thượng tiêu	42	6,96±0,76	5,91±0,62	<0,001

Nhận xét: sau 90 ngày điều trị chỉ số HbA1c (%) giảm ở tất cả các thể Y học cổ truyền, sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p_{90-0} < 0,001$).

Bảng 3.35. Đánh giá chỉ số HbA1c trước và sau điều trị theo thể bệnh YHCT

Chỉ số HbA1c	Phân thể bệnh theo Y học cổ truyền						P
	Hạ tiêu (n=38)		Trung tiêu (n=40)		Thượng tiêu (n=42)		
	Trước	Sau	Trước	Sau	Trước	Sau	
<6,5	0	10	7	32	5	28	p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
6,5 - 7,5	9	12	29	8	31	14	
>7,5	29	16	4	0	6	0	p ₁ <0,01

Nhận xét: Kết quả cho thấy chỉ số HbA1c ở các thể sau điều trị đều giảm so với trước khi điều trị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Kết quả tác dụng hạ HbA1c của thuốc TVGDP đối với thể thượng tiêu và trung tiêu tốt hơn thể hạ tiêu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Bảng 3.36. Sự thay đổi các chỉ số Huyết học ở các thể bệnh theo YHCT

Thể bệnh	Số lượng hồng cầu (T/l) ($\bar{X} \pm SD$)				P
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Hạ tiêu	4,58±0,46	4,76±0,54	4,69±0,53	4,76±0,55	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Trung tiêu	4,67±0,39	4,62±0,48	4,70±0,48	4,67±0,42	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Thượng tiêu	4,58±0,43	4,61±0,49	4,53±0,52	4,66±0,50	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Thể bệnh	Số lượng bạch cầu(G/l) ($\bar{X} \pm SD$)				P
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Hạ tiêu	6,78±1,37	6,97±1,26	6,99±1,36	6,97±1,51	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Trung tiêu	6,55±1,26	6,42±1,16	6,83±1,04	6,68±1,32	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Thượng tiêu	6,81±1,05	6,95±1,20	6,97±1,20	7,02±1,30	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Thể bệnh	Hàm lượng Hb (g/l) ($\bar{X} \pm SD$)				P
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Hạ tiêu	138,6±19,2	142,4±16,6	135,6±14,1	154,9±38,1	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) <0,01
Trung tiêu	140,0±16,8	139,8±15,2	138,4±14,8	147,5±23,3	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) <0,05
Thượng tiêu	143,6±16,6	142,7±13,1	142,8±13,1	151,7±50,0	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
Thể bệnh	Chỉ số Hematocrit (%)				P
	D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Hạ tiêu	40,47±5,22	43,46±3,90	42,75±4,14	45,39±6,56	(D _{0/30}) <0,01 (D _{0/60}) <0,05 (D _{0/90}) <0,001
Trung tiêu	41,33±4,42	41,94±3,57	42,16±4,00	43,29±4,34	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) <0,05
Thượng tiêu	41,33±3,95	41,69±3,61	42,28±4,22	42,11±6,06	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05

Nhận xét: Các chỉ số huyết học giữa các thể theo YHCT trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$).

Bảng 3.37. Sự thay đổi các chỉ số Hóa sinh đánh giá chức năng gan thận ở các thể bệnh YHCT trước và sau điều trị (n = 120)

Chỉ tiêu	Thể bệnh	Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)				p
		D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Ure (mmol/l)	Hạ tiêu	5,20±1,38	5,17±1,38	5,36±1,05	5,26±1,61	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Trung tiêu	5,31±0,94	4,86±0,96	5,12±0,88	5,20±0,94	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Thượng tiêu	5,46±1,24	4,99±1,19	5,11±1,15	5,38±1,58	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
Creatinin (μmol/l)	Hạ tiêu	76,18±16,50	75,11±15,63	78,74±15,48	76,58±16,61	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Trung tiêu	78,60±19,40	75,28±13,41	72,98±12,54	73,00±12,16	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Thượng tiêu	75,76±16,57	76,24±16,63	74,95±16,92	74,50±14,97	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
AST (U/l)	Hạ tiêu	26,58±8,73	27,08±7,47	29,18±8,34	28,50±7,08	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Trung tiêu	29,70±12,21	28,40±8,16	29,43±8,39	27,60±7,55	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Thượng tiêu	25,67±11,61	27,64±10,13	28,26±8,69	26,41±7,57	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
ALT (U/l)	Hạ tiêu	23,79±8,01	23,26±6,10	28,55±8,79	24,66±8,33	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Trung tiêu	27,58±13,63	26,10±11,39	27,28±10,79	24,18±8,45	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05
	Thượng tiêu	24,50±10,75	24,17±9,46	23,55±7,72	22,91±7,56	(D _{0/30})>0,05 (D _{0/60})>0,05 (D _{0/90})>0,05

Nhận xét: Các chỉ số hóa sinh máu (Ure, Creatinin, AST, ALT) giữa các thể theo YHCT trước và sau điều trị khác biệt không có ý nghĩa thống kê với (p> 0,05).

Bảng 3.38. Sự thay đổi các chỉ số lipid máu ở các thể bệnh YHCT trước và sau điều trị (n = 120)

Chỉ tiêu	Thể bệnh	Giá trị ($\bar{X} \pm SD$)				P
		D ₀	D ₃₀	D ₆₀	D ₉₀	
Cholesterol (mmol/l)	Hạ tiêu	5,45±0,83	5,05±0,74	4,87±0,57	4,78±0,57	(D _{0/30}) <0,05 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
	Trung tiêu	5,33±0,93	4,92±0,80	4,80±0,68	4,61±0,59	(D _{0/30}) <0,05 (D _{0/60}) <0,01 (D _{0/90}) <0,001
	Thượng tiêu	5,25±0,92	4,79±0,79	4,68±0,66	4,65±0,55	(D _{0/30}) <0,01 (D _{0/60}) <0,01 (D _{0/90}) <0,001
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Triglycerid (mmol/l)	Hạ tiêu	2,48±1,35	2,32±1,20	1,98±0,90	1,88±0,81	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) <0,05 (D _{0/90}) <0,01
	Trung tiêu	2,42±1,31	2,08±1,07	1,86±0,69	1,69±0,53	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) <0,01 (D _{0/90}) <0,001
	Thượng tiêu	2,13±1,17	1,80±0,93	1,79±0,77	1,80±1,39	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) >0,05
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
HDL-C (mmol/l)	Hạ tiêu	1,62±0,74	2,13±0,95	3,08±1,57	2,57±1,05	(D _{0/30}) <0,01 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
	Trung tiêu	1,75±0,86	2,12±0,79	2,56±1,14	2,27±0,72	(D _{0/30}) <0,05 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
	Thượng tiêu	1,48±0,61	1,94±0,84	2,28±1,13	2,48±1,06	(D _{0/30}) <0,01 (D _{0/60}) <0,001 (D _{0/90}) <0,001
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
LDL-C (mmol/l)	Hạ tiêu	2,54±1,25	1,95±1,06	1,57±1,20	1,79±0,89	(D _{0/30}) <0,05 (D _{0/60}) <0,01 (D _{0/90}) <0,01
	Trung tiêu	2,32±1,09	2,13±1,31	1,65±1,04	1,66±0,69	(D _{0/30}) >0,05 (D _{0/60}) <0,01 (D _{0/90}) <0,01
	Thượng tiêu	2,52±1,19	1,99±1,18	2,11±1,62	1,74±1,05	(D _{0/30}) <0,05 (D _{0/60}) >0,05 (D _{0/90}) <0,01
	p	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	

Nhận xét: Các chỉ số Lipid máu (Cholesterol, LDL-C) giảm, sau điều trị bắt đầu từ ngày thứ 30 và tiếp tục giảm ở ngày thứ 60, 90, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$, đến 0,001). Triglycerid giảm và HDL-C tăng đầu từ ngày thứ 60 cho đến ngày thứ 90 khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$, đến 0,001). Các chỉ số lipid máu giữa các thể theo YHCT tại các thời điểm, khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.39. Kết quả xét nghiệm nước tiểu ở các thể bệnh YHCT trước và sau điều trị (n = 120)

Chỉ tiêu	Thể bệnh	n	Số lượng dương tính		P
			D ₀	D ₉₀	
Glucose	Hạ tiêu	38	34	4	<0,001
	Trung tiêu	40	8	0	-
	Thượng tiêu	42	13	1	<0,001
Protein	Hạ tiêu	38	0	0	-
	Trung tiêu	40	0	0	-
	Thượng tiêu	42	3	0	-

Nhận xét: Số lượng bệnh nhân có glucose niệu (+) sau điều trị 90 ngày ở các thể theo YHCT giảm có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

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

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

Nhận xét: Kết quả bảng 3.42. cho thấy hiệu quả điều trị ở thể trung tiêu và thượng tiêu tốt hơn thể hạ tiêu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$).

3.2.4. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng

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

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh rối loạn chuyển hóa mạn tính, bệnh đang có xu hướng ngày càng tăng với tốc độ đáng báo động, bởi trên nền phát triển khoa học kỹ thuật và kinh tế dẫn đến lối sống ít vận động, cũng như chế độ dinh dưỡng không phù hợp ở một số bộ phận không nhỏ dân cư ngày càng gia tăng. Điều này phù hợp với thông báo của Hội nghị các nhà nghiên cứu đái tháo đường châu Âu (EASD) tổ chức ở Lisbon – Bồ Đào Nha, tháng 9 năm 2011, thế giới hiện có 366 triệu người mắc bệnh đái tháo đường và đến năm 2030 có thể lên tới 552 triệu người, vượt xa dự báo của IDF năm (2003) là 333 triệu vào năm 2025 [86].

Việt Nam cũng không nằm ngoài quỹ đạo này, với những khảo sát về dịch tễ bệnh ĐTĐ ở Việt Nam trong những thành phố lớn từ năm 1991-1993 thì tỷ lệ bệnh nhân ĐTĐ dao động từ 1,1-2,5% dân số, hiện nay tỷ lệ này đã lên tới 5,5%. Trong đó ĐTĐ typ 2 là thể ĐTĐ hay gặp nhất, chiếm tới 90 - 95% các thể ĐTĐ và thường gặp ở người trên 35 tuổi, lứa tuổi đóng góp sức lao động cho phát triển xã hội quan trọng nhất. Bệnh thường tiến triển âm thầm trong nhiều năm, vì vậy khi bệnh được phát hiện thì thường đã muộn và kèm theo nhiều biến chứng như: tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim, biến chứng mắt, thần kinh ngoại vi, bệnh lý bàn chân thậm chí phải cắt cụt. Trong lĩnh vực điều trị của y học hiện đại đối với bệnh ĐTĐ, đặc biệt đối với ĐTĐ typ 2 người ta phải kết hợp với nhiều liệu pháp điều trị từ chế độ ăn uống, sinh hoạt cho bệnh nhân tới kết hợp các phương pháp luyện tập thể lực hằng ngày và dùng thuốc, tùy mức độ bệnh và thể trạng người bệnh người ta có thể chọn dùng các loại thuốc khác nhau và phối hợp thuốc. Tất cả những liệu pháp trị liệu này đã đem lại những hiệu quả lớn cho người bệnh trên phương

diện đảm bảo chất lượng cuộc sống và hạn chế những biến chứng. Bên cạnh đó, các nước phương Đông với một kho tàng thuốc YHCT phong phú và với một bề dày kinh nghiệm thực tiễn trị liệu trên lâm sàng về chứng Tiêu khát, một chứng bệnh có những nét tương đồng biểu hiện trên lâm sàng như bệnh ĐTĐ, đã được các nhà y học đương đại nghiên cứu sàng lọc để xây dựng những chế phẩm thuốc YHCT, có thể tham gia điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 ở mức độ nhẹ trên cơ sở kết hợp với luyện tập thể lực và thực hiện chế độ ăn uống, sinh hoạt dành cho người bệnh ĐTĐ. Điều này mở ra một hy vọng có thể đóng góp như một phương pháp trị liệu hỗ trợ đối với bệnh ĐTĐ typ 2 ở mức độ trung bình. Tất cả nhằm một mục đích nâng cao hiệu quả điều trị bệnh ĐTĐ typ 2, trên cơ sở kết hợp YHHĐ với YHCT.

Kết hợp các biện pháp luyện tập, điều chỉnh chế độ ăn uống sinh hoạt với dùng thuốc là nguyên tắc điều trị ĐTĐ typ 2 hiện nay. Kết hợp Y học hiện đại (YHHĐ) với Y học cổ truyền (YHCT) trong điều trị ĐTĐ nói chung và ĐTĐ typ 2 nói riêng đang được nhiều nhà khoa học trên thế giới quan tâm. Với hy vọng bổ sung một bài thuốc YHCT vào điều trị ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và góp phần làm sáng tỏ lý luận của Y học cổ truyền trong điều trị chứng tiêu khát, đề tài tiến hành nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm và hiệu quả điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 của bài thuốc Thập vị giáng đường phương. Kết quả nghiên cứu của đề tài luận án là đóng góp mới về cơ sở khoa học cho việc ứng dụng bài thuốc Thập vị giáng đường phương trong điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ. Kết quả nghiên cứu còn là đóng góp thiết thực về việc kết hợp YHHĐ và YHCT trong nghiên cứu và điều trị bệnh ĐTĐ typ 2 nói riêng và góp phần từng bước hiện đại hóa YHCT nói chung.

4.1. CƠ SỞ LÝ LUẬN CHỌN CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

Y học cổ truyền không có bệnh danh đái tháo đường, nhưng những biểu hiện của bệnh lý này thuộc chứng “tiêu khát”. Bản chất của chứng tiêu khát là âm hư - táo nhiệt, ảnh hưởng trực tiếp tới các tạng phủ là phế, tỳ, vị, thận [80], [96]. [97]. Pháp điều trị thường dùng là: thanh nhuận phế nhiệt – dưỡng âm thanh vị – tư bổ thận âm – sinh tân chỉ khát [80].

Bệnh lý chứng tiêu khát rất phức tạp nên trong điều trị thường gia giảm cho phù hợp với chứng và gọi là: “biện chứng luận trị” hoặc “đổi pháp lập phương” [95].

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

Bài thuốc thập vị giáng đường phương đã được ứng dụng điều trị cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại bệnh viện YHCT Hà Đông bước đầu đã thu được kết quả hết sức khả quan: thuốc có tác dụng hạ glucose máu, cải thiện một số triệu chứng lâm sàng như ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, giảm ra mồ hôi, chống táo bón và giảm mệt mỏi. Trên cơ sở lý luận của YHCT để xây dựng bài thuốc ứng dụng trên lâm sàng, dựa vào cơ sở khoa học YHHĐ để đánh giá bước đầu tác dụng của bài thuốc đã cho thấy có sự tương đồng cả trong lý luận và thực tiễn của YHCT về chứng tiêu khát với ĐTD của YHHĐ.

Kết quả nghiên cứu Y, dược học hiện đại cũng đã chứng minh những vị thuốc trong bài thuốc TVGDP đều chứa các thành phần có tác dụng hạ đường huyết được thể hiện ở bảng 4.1. Tuy nhiên đây mới là kết quả nghiên cứu riêng biệt từng vị thuốc trong bài thuốc, nhưng việc kết hợp các vị thuốc thành một bài thuốc thì tác dụng của nó chưa chắc là tác dụng cộng hưởng của các vị thuốc. Vì vậy bài thuốc Thập vị giáng đường phương làm vật liệu nghiên cứu của đề tài luận án là hết sức cần thiết, có cơ sở khoa học và có tính khả thi cao. Để có căn cứ khoa học khẳng định tác dụng của bài thuốc Thập vị giáng đường phương, thì các vị thuốc được bào chế dạng thuốc片片 đạt tiêu chuẩn dược điển VN IV và bài thuốc được sắc, đóng túi đạt tiêu chuẩn cơ sở làm vật liệu nghiên cứu.

Bảng 4.1. Các vị thuốc có tác dụng hạ đường huyết trong TVGDP

TT	Tên dược liệu	Thành phần có tác dụng hạ đường huyết
1	Sa sâm (<i>Radix Glehniae</i>)	Saponin (Triterpenoid) [54]
2	Hoài sơn (<i>Radix Dioscoreae Ppositae</i>)	Allantoin, cholin, saponin [12], [54], [81]
3	Thục địa (<i>Radix Rehmanniae glutinosae praeparata</i>)	Catapal, phytosterol
4	Kỷ tử (<i>Fructus lycii</i>)	Polysaccharid, betain
5	Đan sâm (<i>Radix Salviae multiorrhizae</i>)	Cryptotanshinone, acid polphenoic[57]
6	Thiên hoa phấn (<i>Radix trichosantes</i>)	Trichosan [81]
7	Ích trí nhân (<i>Fructus Alpiniae oxyphyllae</i>)	Terpen, sesquiterpene [12], [54], [81]
8	Khiêm thực (<i>Semen Euryales</i>)	Chứa 3 sesquieneolignan mới có tên là euryalins A ($C_{31}H_{38}O_{10}$), euryalins B ($C_{30}H_{36}O_9$), euryalins C ($C_{32}H_{40}O_{12}$) có tác dụng chống oxy hóa và tác dụng điều trị bệnh suy thận do ĐTĐ [64], [81]
9	Tri mẫu (<i>Rhizoma Anemarrhenae</i>)	Saponin, Polysaccharid, mangiferin [54], [81] [12]
10	Thô phục linh (<i>Rhizoma Smilacis glabrae</i>)	Saponin, flavonoid, nuciferin [54],

4.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐẠT ĐƯỢC CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

Trong nghiên cứu khoa học, việc xây dựng quy trình nghiên cứu và chọn phương pháp nghiên cứu đóng vai trò quyết định thành bại của công trình nghiên cứu. Do vậy, để thực hiện đề tài luận án “Nghiên cứu tính an toàn, tác dụng hạ đường huyết trên thực nghiệm và đại tháo đường typ 2 mức độ nhẹ của cao lỏng thập vị giác đường phương” đã được thiết kế theo sơ đồ nghiên cứu tổng quát (sơ đồ 2.2.). Thuốc được nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết và điều chỉnh rối loạn lipid máu trên động vật thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu của thuốc trên động vật thực nghiệm đã báo cáo và được Hội đồng đạo đức của sở Y tế Hà Nội cho phép điều trị trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 tình nguyện. Thuốc tiếp tục được đánh giá tác dụng điều trị trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ thông qua các triệu chứng lâm sàng và một số chỉ số cận lâm sàng. Tác dụng điều trị đại tháo đường typ 2 trên bệnh nhân vừa được đánh giá dựa trên tiêu chuẩn của YHHĐ vừa dựa trên tiêu chuẩn của YHCT. Quy trình nghiên cứu đúng quy định hiện hành của Bộ y tế Việt Nam về nghiên cứu thuốc y học cổ truyền. Mô hình nghiên cứu từng bước khẳng định độc tính, tác dụng của TVGĐP trên động vật ĐTĐ typ 2 thực nghiệm, sau đó là tác dụng điều trị của thuốc TVGĐP trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Kết quả nghiên cứu có thể khẳng định hay phủ định việc ứng dụng TVGĐP trong điều trị ĐTĐ typ 2 cũng như góp phần làm sáng tỏ lý luận của YHCT về chứng tiêu khát.

4.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Thập vị giác đường phương là bài thuốc YHCT được xây dựng để điều trị chứng tiêu khát trên cơ sở biện chứng luận trị và được bào chế theo quy trình hiện đại. Do vậy, để ứng dụng bài thuốc trên lâm sàng, xác định độc tính cấp của bài thuốc TVGĐP là thử nghiệm bắt buộc trong quy trình nghiên

cứu. Xác định độc tính cấp của “TVGĐP” được thực hiện trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield- Wilcoxon theo quy định của Bộ Y tế [7] và WHO [87]. Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được liều độc cấp LD₅₀ của bài thuốc Thập vị giáng đường phươg trên chuột nhắt trắng bằng đường uống theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon. Liều tối đa chuột đã uống và có thể dung nạp được là 75 ml/kg thể trọng chuột cao lông 3:1 tương đương 225 g được liệu/kg thể trọng, cao gấp 6 lần liều có tác dụng hạ glucose máu chuột và cao gấp 58 lần dự kiến trên lâm sàng (bảng 3.1). Kết quả này phù hợp với thành phần cấu tạo của bài thuốc (bảng 2.1), các vị thuốc trong bài thuốc đã được công bố trong y văn không độc và trong thực hành YHCT các vị thuốc này vẫn thường xuyên được kê đơn phối ngũ với nhau theo biện chứng luận trị để điều trị mà không gây độc cho người bệnh. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy bài thuốc TVGĐP có phạm vi an toàn rộng.

4.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Tiến triển của bệnh đái tháo đường typ 2 có tính chất mạn tính, thuốc TVGĐP điều trị bệnh lý này cũng phải dùng dài ngày, do đó khi nghiên cứu độc tính bán trường diễn “TVGĐP” được tiến hành với thời gian 12 tuần trên thử nghiệm ở 2 liều thuốc nghiên cứu:

- Lô nghiên cứu 1: uống cao lỏng TVGĐP liều 11,52 g/kg/ngày x 12 tuần *(liều có tác dụng tương đương liều dùng trên người, tính theo hệ số 3)*.
- Lô nghiên cứu 2: uống cao lỏng TVGĐP liều 34,56 g/kg/ngày x 12 tuần *(gấp 3 lần lô nghiên cứu 1)*.

Kết quả nghiên cứu được so sánh với lô đối chứng sinh học (uống nước cất 8,0 ml/kg/ngày x 12 tuần) về các chỉ số: mức tiêu thụ thức ăn, khả năng hoạt động, tình trạng phân, lông của thử; sự biến đổi trọng lượng cơ thể, các chỉ số huyết học, các chỉ số hóa sinh máu đánh giá chức năng và hình thái vi thể gan, thận của thử.

4.2.2.1. Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng phản ánh bộ mặt chung của cơ thể và là những chỉ số bắt buộc phải được đánh giá trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn [88]. Kết quả nghiên cứu sau 4 tuần, 8 tuần, 12 tuần uống thuốc cho thấy TVGDP không ảnh hưởng đến tình trạng chung của thỏ, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô (lô chứng và 2 lô trị) đều tăng so với trước khi nghiên cứu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Các lô thỏ uống Thập vị giáng đường phươg có xu hướng tăng trọng lượng ít hơn lô chứng, tuy nhiên chưa có sự khác biệt về mức độ gia tăng trọng lượng thỏ giữa lô chứng và các lô dùng thuốc ($p > 0,05$) (bảng 3.2).

Sở dĩ có sự thay đổi trọng lượng ở mức độ vừa phải vì thỏ dùng trong nghiên cứu là thỏ đã trưởng thành, trên 3 tháng tuổi, đạt trọng lượng ổn định từ 2 - 2,5kg. Do vậy thỏ được tiếp tục nuôi thêm trong vòng 12 tuần thì cân nặng duy trì ở mức độ như kết quả bảng 3.2. là hoàn toàn phù hợp với sinh lý phát triển. Như vậy, với kết quả nghiên cứu cho thấy “TVGDP” không ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của thỏ ở giai đoạn trưởng thành.

4.2.2.2. Ảnh hưởng của thuốc TVGDP đến hệ thống tạo máu

Máu là một tổ chức rất quan trọng, các thành phần của máu liên quan mật thiết với mọi bộ phận, cơ quan trong cơ thể. Về mặt bệnh lý, máu chịu ảnh hưởng của tất cả các tổ chức, nhưng đồng thời cũng bị ảnh hưởng và phản ánh tình trạng riêng của cơ quan tạo máu [16]. Nếu thuốc có ảnh hưởng đến cơ quan tạo máu thì trước hết các thành phần của máu sẽ bị thay đổi. Vì vậy, các xét nghiệm về số lượng hồng cầu, số lượng bạch cầu, công thức bạch cầu, số lượng tiểu cầu của thỏ thí nghiệm được xác định. Huyết sắc tố trong hồng cầu có nhiệm vụ tiếp nhận oxy khi qua phổi và nhường lại lượng oxy đó cho các tế bào khi qua các mao mạch. Định lượng huyết sắc tố cho biết rõ chức năng của hồng cầu. Hematocrit là tỷ lệ % giữa khối hồng cầu và

máu toàn phần. Nếu thuốc làm thay đổi số lượng hồng cầu hoặc làm mất nước hay ứ nước trong tế bào máu thì chỉ số này sẽ thay đổi [16]. Số lượng huyết sắc tố, hematocrit của thỏ ở cả hai lô trị và lô chứng đều trong giới hạn bình thường, thay đổi không có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc và so với chứng ở tất cả các thời điểm xét nghiệm ($p>0,05$). Các kết quả nghiên cứu cho thấy cao lỏng TVGDP ở cả 2 lô trị chưa ảnh hưởng tới số lượng, chất lượng các tế bào máu tại các thời điểm sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần uống thuốc liên tục (sự khác biệt giữa lô trị so với lô chứng không có ý nghĩa thống kê với ($p>0,05$), (bảng 3.3, 3.4, 3.5).

4.2.2.3. Ảnh hưởng của TVGDP đến chức năng gan

Để đánh giá mức độ tổn thương tế bào gan, các enzym có nguồn gốc tại gan có trong huyết thanh được định lượng. Sự tăng nồng độ các enzym này thường gắn liền với độc tính của thuốc do sự hủy hoại tế bào gan. Khi tổn thương hủy hoại tế bào gan, thậm chí chỉ cần thay đổi tính thấm của màng tế bào gan, hoạt độ enzym ALT đã tăng cao. Khác với enzym ALT, đa số enzym AST khu trú trong ty thể, chỉ 1/3 enzym AST khu trú ở bào tương của tế bào. Khi tổn thương tế bào gan ở mức độ dưới tế bào, hoạt độ enzym AST trong ty thể được giải phóng ra ngoài. Vì vậy, trong viêm gan nói chung hoạt độ enzym ALT luôn tăng cao hơn enzym AST [43]. Kết quả cho thấy sau 30, 60 và 90 ngày uống TVGDP liều 11,52 g/kg/ngày (liều tương đương dùng cho người) cũng như uống với liều 34,56 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần dùng cho người) hoạt độ các enzym ALT và AST biến đổi không đáng kể vẫn nằm trong phạm vi bình thường và không có sự khác biệt với lô đối chứng ($p>0,05$) (bảng 3.7.).

Chuyển hoá chất là một trong những chức năng quan trọng của gan. Gan có một hệ thống các enzym chuyển hoá rất phong phú cho quá trình tổng hợp và thoái hoá protid, lipid. Tại gan, các acid amin đã được tổng hợp thành albumin, một số globulin, một số yếu tố đông máu. Định lượng albumin trong

máu sẽ đánh giá được một phần chức năng chuyển hoá protein của gan. Ngoài chuyển hoá protein, gan còn có chức năng chuyển hoá lipid. Cholesterol là một thành phần của mật, được gan tổng hợp, ester hoá và thải ra ngoài. Vì vậy, có thể dùng xét nghiệm định lượng cholesterol để đánh giá chức năng chuyển hoá lipid của gan. Trong nghiên cứu, kết quả (bảng 3.6 và 3.8) hàm lượng albumin và cholesterol trong máu của thỏ ở hai lô trị không thay đổi sau 4 tuần, 8 tuần và 12 tuần dùng thuốc so với trước dùng thuốc và so với thỏ nhóm chứng ($p>0,05$). Kết quả nghiên cứu đã chứng tỏ khả năng chuyển hoá protein và lipid của gan không bị ảnh hưởng khi uống cao lỏng Thập vị giáng đường phương.

Một chức năng quan trọng của gan phải kể đến là chức năng chuyển hóa Hb thành bilirubin, chuyển hóa bilirubin và tiết mật. Gan tạo ra mật, bài tiết mật vào tá tràng, tham gia vào quá trình tiêu hoá. Xét nghiệm bilirubin trong máu để thăm dò chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan thường được áp dụng và dễ thực hiện. Chỉ số này không thay đổi ở tất cả các thời điểm xét nghiệm với ($p>0,05$) (kết quả bảng 3.9), điều này cho thấy cao lỏng Thập vị giáng đường phương không ảnh hưởng đến chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan.

Kết quả nghiên cứu hình thái đại thể gan thỏ sau uống TVGDP liều 11,52 g/kg/ ngày (liều tương đương liều dùng cho người) và liều 34,56 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần dùng cho người) trong 90 ngày cũng cho thấy kích thước, màu sắc, mật độ nhu mô hoàn toàn bình thường, không khác biệt so với lô chứng. Nghiên cứu cấu trúc vi thể thấy các bè gan, tế bào không hoại tử, các xoang mạch không giãn, không xung huyết (ảnh 3.1, 3.2, 3.3). Kết quả đại thể và vi thể cho thấy tương ứng với kết quả nghiên cứu về hoạt độ AST và ALT trong huyết thanh.

Từ các kết quả nghiên cứu về hoạt độ enzym AST, ALT, hàm lượng albumin, bilirubin toàn phần cholesterol và mô bệnh học chứng tỏ rằng TVGDP liều 11,52 và 34,56g/kg uống liên tục trong 90 ngày chưa có biểu hiện gây độc trên gan của thỏ.

4.2.2.4. Ảnh hưởng của TVGDP đến chức năng thận

Thận là cơ quan bài tiết của cơ thể rất dễ bị tổn thương bởi các chất độc nội sinh và ngoại sinh. Vì vậy, khi đưa thuốc vào cơ thể, thuốc có thể gây độc, làm tổn thương thận, ảnh hưởng đến chức năng thận. Đánh giá chức năng thận sau khi dùng thuốc, thường dùng xét nghiệm định lượng creatinin máu. Creatinin là thành phần đạm trong máu ổn định nhất, hầu như không phụ thuộc vào chế độ ăn hoặc những thay đổi sinh lý mà chỉ phụ thuộc vào khả năng đào thải của thận. Khi cầu thận bị tổn thương, nồng độ creatinin máu tăng sớm hơn ure. Creatinin máu là chỉ tiêu tin cậy và quan trọng hơn ure máu, nên hiện nay dùng để đánh giá và theo dõi chức năng thận [43]. Trong nghiên cứu (bảng 3.10) creatinin trong máu thỏ tại tất cả các thời điểm thay đổi không có ý nghĩa thống kê với ($p>0,05$).

Kết quả nghiên cứu hình thái đại thể thận thỏ sau uống TVGDP với liều 11,52 g/kg/ ngày (liều tương đương liều dùng cho người) và liều 34,56 g/kg/ngày (liều gấp 3 lần dùng cho người) trong 90 ngày cho thấy kích thước, màu sắc, mật độ nhu mô hoàn toàn bình thường, không khác biệt so với lô chứng. Nghiên cứu cấu trúc vi thể thấy cầu thận không xơ hóa, khoang Bowman không phù nề, không có hồng cầu (Ảnh 3.4, 3.5, 3.6). Điều này chứng tỏ rằng TVGDP với liều 11,52 và 34,56g/kg uống liên tục trong 90 ngày không ảnh hưởng đến chức năng thận của thỏ.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đã cho kết quả phù hợp với thành phần cấu tạo bài thuốc (bảng 2.1) đều là những vị thuốc Y học cổ truyền ít độc và được sử dụng thường xuyên trong nhiều đơn thuốc, vì vậy TVGDP có thể sử dụng dài ngày phù hợp để có thể điều trị bệnh ĐTD typ 2 mức độ nhẹ.

4.2.3. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose và điều chỉnh lipid máu của Thập vị giảng đường phương trên thực nghiệm

Đái tháo đường typ 2 là một nhóm các bệnh chuyển hóa có đặc điểm là tăng glucose máu, tình trạng rối loạn lipid máu vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của bệnh lý này. Để tìm kiếm một vị thuốc, một bài thuốc có tác dụng điều trị đái tháo đường typ 2, việc xây dựng mô hình thực nghiệm đóng vai trò hết sức quan trọng. Các mô hình thực nghiệm được xây dựng nhằm giải quyết những vấn đề: Thuốc có tác dụng hạ glucose máu, điều chỉnh rối loạn lipid máu trên động vật gây ĐTĐ typ 2 có rối loạn lipid không? Thuốc có tác dụng ổn định đường huyết và lipid máu trên động vật có nguy cơ cao đái tháo đường typ 2 không? Các kết quả nghiên cứu trả lời các câu hỏi trên sẽ là cơ sở khoa học cho việc tiếp tục nghiên cứu tác dụng của bài thuốc trên lâm sàng và ứng dụng rộng rãi bài thuốc trong cộng đồng.

4.2.3.1. Đánh giá tác dụng hạ glucose và lipid máu trên chuột đái tháo đường typ 2

Đái tháo đường typ 2 là sự thiếu insulin tương đối trong đó có 2 đặc tính quan trọng là kháng insulin (chủ yếu liên quan đến béo phì) ở tế bào đích hoặc giảm bài tiết insulin hoặc cả hai. Thường hiện tượng kháng insulin xuất hiện trước sau đó là rối loạn bài tiết insulin. Tình trạng kháng insulin có thể do chế độ ăn giàu chất béo, giàu đường, do béo phì hoặc do di truyền. Một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có sự tích lũy quá mức các chất béo trong cơ thể đặc biệt ở vùng bụng [65], [76], [79]. Do đó mô hình gây béo phì kèm theo tăng glucose huyết có liên quan chặt chẽ với cơ chế bệnh sinh ĐTĐ typ 2 kháng insulin ở phần lớn bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Mô hình được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu là gây ĐTĐ thể béo phì bằng chế độ ăn giàu chất béo ở loài gặm nhấm [55], [84].

Cơ chế gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo ở loài gặm nhấm trưởng thành là:

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

Kết quả là giảm tác dụng của insulin hay hiện tượng kháng insulin toàn bộ cơ thể.

Việc sử dụng chế độ ăn giàu chất béo để gây béo phì được áp dụng một cách rộng rãi. Chuột gây béo phì bằng phương pháp này có rất nhiều đặc điểm giống với béo phì ở người như tăng leptin ngoại vi và trung tâm, tăng kháng insulin, làm mất biểu hiện của các adipokine (đặc biệt adiponectin và resistin) [90]. Như vậy, các mô hình gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ dinh dưỡng có rất nhiều đặc điểm giống ĐTĐ typ 2 của người (do có một tỷ lệ đáng kể các bệnh nhân ĐTĐ typ 2 kèm béo phì hoặc có các rối loạn chuyển hóa lipid).

Fructose là 1 loại đường đơn được chuyển hóa chủ yếu tại gan để sinh năng lượng, sự dư thừa fructose sẽ làm tăng quá trình tổng hợp TG tại gan, ảnh hưởng đến quá trình chuyển hóa glucose và lipid [77]. Chế độ ăn giàu chất béo sẽ làm tăng nồng độ lipid và glucose máu, tăng hoạt tính của 1-6 bisphosphatase- enzym tham gia vào quá trình tân tạo glucose, có thể gây ra tăng glucose máu trong ĐTĐ typ 2 [85].

Đề tài chọn mô hình gây ĐTĐ thể béo phì bằng chế độ ăn giàu năng lượng từ chất béo và fructose trong 12 tuần. Sau 12 tuần ăn chế độ NFD và HFD, các lô chuột được uống nước cất và thuốc TVGĐP liều 1 và liều 2 liên tục trong 20 ngày. Lấy máu ngoại vi tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol). Mô hình này cho phép đánh giá tác dụng hạ glucose, lipid máu trên động vật đái tháo đường typ 2 có béo phì.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, chuột nhắt trắng thực hiện chế độ ăn giàu chất béo và fructose liên tục trong 12 tuần đã có sự tăng trọng lượng đáng kể (tăng hơn 20% so với lô chứng) cùng với tình trạng tăng glucose máu và rối loạn chuyển hóa lipid máu (RLLPM) rõ rệt: glucose tăng hơn 100%; TG tăng 63,89%, TC tăng 71,67%, HDL-C tăng 37,04% và LDL-C tăng 83,64% so với lô chứng sinh học (bảng 3.11, 3.12, 3.13). Kết quả này tương tự với mô hình nghiên cứu của Fabiola Rivera- Ramírez và cộng sự [58]. Dựa trên sự thành công của mô hình gây ĐTĐ typ 2 cho chuột nhắt, tác dụng của TVGĐ đến sự biến đổi chỉ số glucose máu và các chỉ số lipid máu đã được khảo sát.

Với nghiên cứu này, chuột nhắt trắng được uống thuốc thử sau 12 tuần gây tình trạng ĐTĐ typ 2 nhằm đánh giá đầy đủ và chính xác hơn hiệu quả điều trị ĐTĐ của cao lỏng TVGĐ. Ở các lô chuột uống cao lỏng TVGĐ, nồng độ glucose máu đều giảm rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$) (đều giảm trên 26%) (bảng 3.12.). Kết quả này cho thấy khả năng điều trị ĐTĐ typ 2 của thuốc thử là khá tốt. Bài thuốc TVGĐ là sự phối hợp của 10 vị dược liệu, tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc là sự phối hợp các cơ chế hạ glucose máu của các thành phần khác nhau. Tri mẫu, thổ phục linh, ích trí nhân, hoài sơn có chứa saponin - một loại steroid thực vật được chứng minh là có tác dụng hạ glucose máu thông qua một số cơ chế như kích thích tế bào β tiết insulin, ức chế hấp thu glucose tại ruột...(bảng

4.1) [64]. Ngoài ra trong đan sâm có chứa cryptotanshinon có dụng hạ glucose bằng cách hoạt hóa AMPK (AMP-activated protein kinase) [57]. Theo Shietal (2008) trong tri mẫu, thổ phục linh có acid corosolic có khả năng giúp cho insulin phát huy tác dụng tốt hơn nhờ tăng cường quá trình phosphoryl hóa hormon này, giúp hạ glucose máu [81]; Hơn thế nữa trong thực địa có chứa polysaccharid, iridoid, rehmannioside, thiên hoa phấn có chứa các trichosan là những thành phần có tác dụng hạ glucose máu đã được nhiều nghiên cứu đề cập tới nên góp phần vào tác dụng hạ glucose máu trên mô hình ĐTĐ typ 2 [54].

Tình trạng tăng glucose thường đi kèm với tình trạng RLLPM. Bên cạnh tác dụng hạ glucose máu, cao lỏng TVGĐ cũng bước đầu có tác dụng điều chỉnh RLLPM, thể hiện ở mức giảm TC và đặc biệt là TG ở các lô chuột uống thuốc (bảng 3.12, 3.13). Ngoài vai trò điều chỉnh RLLPM của saponin và cryptotanshinon, phytosterol có mặt trong câu kỷ tử, khiếm thực trong bài thuốc cũng góp phần tăng cường tác dụng điều chỉnh RLLPM [73]. Theo Meguro, setal (2001) phytosterol giảm hấp thu cholesterol, chính thông qua cơ chế này của phytosterol và tác dụng hạ glucose máu đã góp phần làm sáng tỏ tác dụng điều chỉnh RLLPM của TVGĐP.

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

Ngoài việc sử dụng mô hình thực nghiệm trên (mục 4.2.3.1) để đánh giá tác dụng điều trị ĐTĐ typ 2 của thuốc TVGĐP trên động vật, đề tài được tiến hành còn sử dụng mô hình này để đánh giá tác dụng dự phòng ĐTĐ typ 2. Thí nghiệm bằng cách chia chuột nhắt trắng làm 5 lô, mỗi lô có 10 chuột, các lô được uống thuốc trong 8 tuần như sau:

- Lô 1: lô chứng: chế độ NFD + uống nước cất
- Lô 2: chế độ HFD + uống nước cất

- Lô 3: chế độ HFD + uống gliclazid liều 30mg/kg
- Lô 4: chế độ HFD + uống TVGĐP liều 38,4g/kg
- Lô 5: chế độ HFD + uống TVGĐP liều 76,8g/kg

Tiến hành cân kiểm tra trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm trước, sau thí nghiệm hàng tuần. Vào ngày đầu tiên và sau 8 tuần của thí nghiệm, chuột trong các lô cho nhịn ăn qua đêm. Lấy máu ngoại vi và tiến hành định lượng glucose máu lúc đói và các chỉ số lipid máu (cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG), HDL-Cholesterol, LDL-Cholesterol). Mô hình nghiên cứu này cho phép đánh giá tác dụng điều trị dự phòng ĐTĐ typ 2 của TVGĐP. Mô hình cho chuột ăn chế độ giàu dinh dưỡng từ chất béo và fructose đã chứng minh đây là chế độ ăn gây ĐTĐ typ 2. Điểm khác của nghiên cứu này so với nghiên cứu ở mục 4.2.3.1 là chuột uống TVGĐP đồng thời với ăn chế độ ăn giàu dinh dưỡng liên tục trong 8 tuần, nhằm đánh giá tác dụng điều trị và dự phòng ĐTĐ typ 2 trên chuột có nguy cơ cao.

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

Với nghiên cứu này chuột nhắt trắng được ăn chế độ HFD và uống thuốc thử đồng thời trong 8 tuần cho kết quả: các lô chuột uống cao lỏng

TVGĐP, nồng độ glucose máu đều giảm rõ rệt so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$) (đều giảm trên 35%), và TVGĐP liều cao có xu hướng tác dụng tốt hơn liều thấp (bảng 3.15). Như trên đã nói bài thuốc TVGĐP là sự phối hợp của 10 vị dược liệu, tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc là sự phối hợp các cơ chế hạ glucose máu của các thành phần khác nhau: nhiều vị thuốc có chứa saponin (tri mẫu, thổ phục linh, ích trí nhân, hoài sơn) - một loại steroid thực vật được chứng minh là có tác dụng hạ glucose máu thông qua một số cơ chế như kích thích tế bào β tiết insulin, ức chế hấp thu glucose tại ruột...; thành phần cryptotanshinon trong đan sâm phát huy tác dụng hạ glucose bằng cách hoạt hóa AMPK (AMP-activated protein kinase); acid corosolic có nhiều trong tri mẫu, thổ phục linh có khả năng giúp cho insulin phát huy tác dụng tốt hơn nhờ tăng cường quá trình phosphoryl hóa hormon này, giúp hạ glucose máu; thực địa có chứa polysaccharid, iridoid, rehmannioside, thiên hoa phấn có chứa các trichosan là những thành phần có tác dụng hạ glucose máu đã được nhiều nghiên cứu đề cập tới (bảng 4.1).

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

Kết quả này cho thấy có thể sử dụng TVGĐP để điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2, đồng thời có thể sử dụng dự phòng ĐTĐ typ 2 cho những người có nguy cơ cao.

Tóm lại: Kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của cao lỏng Thập vị giáng đường phương trên động vật thực nghiệm đã cho thấy: TVGĐP có tác dụng điều trị và dự phòng ĐTĐ typ 2. Cơ chế tác dụng hạ glucose máu chủ yếu của TVGĐP có thể do kích thích tế bào β tiết insulin, ức chế hấp thu glucose tại ruột... phù hợp với tác dụng riêng rẽ của các thành phần có trong các vị thuốc của bài thuốc (đan sâm, tri mẫu, thổ phục linh, sinh địa, thiên hoa phấn...) đã được nhiều nghiên cứu đề cập tới. Cơ chế chính tham gia điều chỉnh RLLPM của bài thuốc có thể là ức chế quá trình hấp thu lipid tại ruột với vai trò quan trọng của các phytosterol có mặt trong một số thành phần của bài thuốc như câu kỷ tử, khiếm thực. Ngoài ra do bài thuốc có tác dụng hạ glucose máu nên cũng góp phần điều chỉnh rối loạn lipid máu, kết quả nghiên cứu thực nghiệm đã góp phần làm sáng tỏ lý luận trong quan niệm và pháp biện chứng luận trị chứng tiêu khát của Y học cổ truyền.

4.3. TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA “TVGĐP” TRÊN BỆNH NHÂN

Nghiên cứu thử nghiệm trên lâm sàng là bước tiếp theo của giai đoạn nghiên cứu độc tính và tác dụng của thuốc TVGĐP trên động vật thực nghiệm. Thuốc nghiên cứu được sản xuất theo một quy trình chặt chẽ, mẫu nghiên cứu đảm bảo đồng nhất, sản phẩm đã được Hội đồng đạo đức Sở y tế Hà Nội cho phép thử nghiệm trên lâm sàng, bệnh nhân nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện.

Thập vị giáng đường phương là bài thuốc được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị điều trị chứng “tiêu khát” theo lý luận của Y học cổ truyền cho nên chưa định hướng được đích tác dụng của thuốc, vì vậy đề tài sử dụng

phương pháp nghiên cứu được lựa chọn là: Nghiên cứu - thử nghiệm lâm sàng mở - so sánh kết quả trước và sau điều trị.

Ngoài việc sử dụng khoa học y học hiện đại chứng minh để ứng dụng bài thuốc Thập vị giảng đường phương trên lâm sàng thì công trình nghiên cứu của luận án còn phải góp phần làm sáng tỏ lý luận YHCT và từng bước hiện đại hóa YHCT. Do đó đối tượng bệnh nhân nghiên cứu dựa trên cơ sở lựa chọn bệnh nhân ĐTĐ typ 2 của YHHĐ, nhưng nhất thiết các bệnh nhân này phải có đủ tiêu chuẩn chẩn đoán chứng tiêu khát theo Y học cổ truyền và được chọn thành 3 thể (thượng tiêu, trung tiêu và hạ tiêu) có số lượng tương đương. Đánh giá kết quả theo các chỉ tiêu YHHĐ và theo các chỉ tiêu YHCT, có so sánh kết quả giữa các thể YHCT.

Để đánh giá tác dụng điều trị toàn diện của một loại thuốc nào đó đối với một bệnh lý nào đó đòi hỏi phải đánh giá trên rất nhiều phương diện, rất nhiều chỉ tiêu. Trong khuôn khổ luận án, thời gian thực hiện cũng như kinh phí phục vụ nghiên cứu, đề tài mới chỉ đánh giá được tác dụng điều trị của TVGĐP đối với bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng trong thời gian điều trị 90 ngày. Hy vọng với kết quả đạt được của luận án sẽ có những nghiên cứu tiếp theo sâu hơn để đánh giá cơ chế tác dụng giúp khẳng định tính ưu việt của bài thuốc trong điều trị ĐTĐ.

4.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.3.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

- *Phân bố bệnh nhân theo tuổi:* Phân bố bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu gặp tỷ lệ cao nhất ở lứa tuổi từ 50 – 59 (33,3%), tiếp đến là 60 – 69 tuổi (31,6%), gặp ít nhất ở độ tuổi dưới 40. Khác biệt giữa các thể theo YHCT không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (bảng 3.17 và biểu đồ 3.1). Kết quả của đề tài cũng phù hợp với các giả khác: Mai Thế Trạch và cộng sự đã nghiên cứu thấy nhóm tuổi từ 55-60 chiếm tỷ lệ cao nhất là 48,3%. Lê Văn

Bách, Trần Hữu Dàng (1993) [1] nghiên cứu trên 72 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thấy tuổi mắc bệnh thấp nhất là 40 tuổi, cao nhất là 79 tuổi. Theo Bùi Thị Hồng Thuý (1998) [32] nghiên cứu trên 60 bệnh nhân ĐTĐ typ 2: tuổi mắc bệnh thấp nhất là 42 tuổi, cao nhất là 79 tuổi; nhóm tuổi từ 40-59 chiếm tỷ lệ cao nhất là 66,66%.

Tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ typ 2 tăng cao ở người lớn tuổi thứ nhất đó là hiện tượng sinh lý tự nhiên, do quá trình lão hoá của cơ thể trong đó có tuyến tụy. Một quan điểm thứ hai cho rằng tuổi thọ gia tăng làm bộc lộ những trường hợp mắc ĐTĐ typ 2 thực sự mà ở giai đoạn sớm hơn (khi còn trẻ) chưa có điều kiện đi khám để chẩn đoán xác định. Quan điểm của y học cổ truyền cho rằng khi con người từ 40 tuổi trở lên âm khí chỉ còn một nửa, thiên quý bắt đầu suy, cơ thể chuyển từ thịnh sang suy, công năng tạng phủ dễ bị rối loạn làm cho khí hư huyết kém dễ sinh ra âm hư, sinh ra nhiệt bên trong, nhiệt làm hao tổn tân dịch, từ đó phát sinh ra chứng tiêu khát. Tuổi mắc bệnh trung bình trên 60 tuổi là do con người đến tuổi 60 vận động, đi lại ít dần; lại do ăn uống không được điều hòa, có thể ăn quá nhiều chất ngon, chất ngọt, chất béo hoặc có thể vật chất bị thiếu thốn rồi từ đó dẫn dần đến chứng tiêu khát [40], [114].

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

Thống kê các tác giả nước ngoài như Gracey M; Krechmer M [89]. bệnh ĐTĐ ở người cao tuổi cho biết nam chiếm 37,6%, nữ chiếm 62,44%.

Mai Thế Trạch và cộng sự [36] nghiên cứu trên 300 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở người có tuổi điều trị tại bệnh viện Bạch Mai trong 3 năm 1980-1982 cho thấy tỷ lệ nữ là 53,3% và nam là 46,7%.

Lê Văn Bách và cộng sự (1993) [1] đã nghiên cứu trên 212 bệnh nhân được điều trị tại bệnh viện Trung ương Huế trong đó có 72 bệnh nhân ĐTĐ typ 2, cho thấy tỷ lệ nữ chiếm 67,27% và nam chiếm 32,73% (tỷ lệ nữ cao hơn hẳn tỷ lệ nam).

Như vậy kết quả nghiên cứu của đề tài phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Tỷ lệ bệnh nhân nữ nhiều hơn nam cũng tương tự trong từng thể YHCT, tuy nhiên sự khác biệt giữa các thể không có ý nghĩa thống kê. Cho đến nay chưa có lý giải nào có tính thuyết phục về nguyên nhân bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở nữ gặp nhiều hơn nam. Theo YHCT cơ chế phát sinh chứng tiêu khát (ĐTĐ) trên cơ bản là do âm hư sinh nội nhiệt, nội nhiệt là tiêu (ngọn – triệu chứng), âm hư là bản (gốc – nguyên nhân) của bệnh. Mặt khác YHCT quan niệm phụ nữ khi tuổi đã cao thì khí hữu dư, huyết bất túc (đồng nghĩa với thừa dương và thiếu âm), ở nam giới thì ngược lại khí bất túc và huyết hữu dư (đồng nghĩa với thiếu dương và thừa âm). Như vậy âm hư, gốc của “tiêu khát” sẽ gặp ở phụ nữ nhiều hơn nam giới là hoàn toàn phù hợp với lý luận YHCT.

4.3.1.2. Nghề nghiệp

Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân có nghề nghiệp là cán bộ với bệnh nhân là lao động tự do trong tổng số bệnh nhân và trong từng thể theo YHCT khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$) (bảng 3.19). Khác với các nghiên cứu trước đây, tỷ lệ người mắc bệnh ĐTĐ typ 2 ở cán bộ nhất là hưu trí nhiều hơn người lao động tự do vì trước đây nhóm người cao tuổi thuộc tầng lớp trung lưu điều kiện sống đầy đủ và chất lượng bữa ăn cao. Hiện nay có thể do điều kiện kinh tế xã hội phát triển, điều kiện sinh hoạt, ăn uống giữa các đối tượng lao động trong xã hội ít có sự khác biệt do đó tỷ lệ ĐTĐ typ 2 ở các đối tượng này cũng không có sự khác biệt.

4.3.1.3. Các yếu tố nguy cơ

Đa số bệnh nhân có thói quen ăn đồ ngọt, bệnh nhân không có thói quen thể dục thường xuyên ở thể tiêu khát thượng tiêu lớn hơn thể trung tiêu có ý nghĩa thống kê ($p_{2-3} < 0,05$), Bệnh nhân có tiền sử gia đình bị ĐTĐ thể trung tiêu lớn hơn thể thượng tiêu có ý nghĩa thống kê ($p_{2-3} < 0,01$). Tại các thể theo YHCT chỉ số BMI đa số là bình thường, tiếp đến là thừa cân và béo phì còn thiếu cân chiếm tỷ lệ thấp nhất (2/120 bệnh nhân) tập trung vào thể hạ tiêu (bảng 3.20).

Tỷ lệ bệnh nhân có yếu tố về tiền sử gia đình trong nghiên cứu của đề tài gặp 12/120 bệnh nhân chiếm (10%), trong đó 11 bệnh nhân gặp ở thể trung tiêu (bảng 3.20). Theo YHCT thể trung tiêu trong chứng tiêu khát chủ yếu là do vị nhiệt, bệnh nhân ăn nhiều, nhanh đói, thích ăn đồ ngọt béo. Phải chăng thể này là thể liên quan đến thói quen thích ăn thức ăn béo, ngọt, nhanh đói... có liên quan đến yếu tố di truyền. Để trả lời câu hỏi trên cần phải có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và sâu hơn.

Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân không có thói quen tập thể dục thường xuyên gặp ít nhất ở thể thượng tiêu khát – thể có biểu hiện triệu chứng nhẹ hơn trong 3 thể của chứng tiêu khát (bảng 3.20), điều này giải thích cho quan điểm thể dục liệu pháp của Y học hiện đại trong việc dự phòng và điều trị ĐTĐ. Tăng cường hoạt động thể dục thể thao sẽ phòng và điều trị bệnh lý thừa cân béo phì từ đó dẫn đến phòng và góp phần hỗ trợ điều trị ĐTĐ typ 2.

Trong nghiên cứu của đề tài đối tượng là bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ cho nên chỉ số BMI lúc vào chủ yếu là bình thường, tỷ lệ thừa cân, béo phì hay thiếu cân giữa các thể không có ý nghĩa thống kê, kết quả này chưa thể đại diện cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được (bảng 3.21).

4.3.2. Sự thay đổi các triệu chứng chủ quan

Kết quả theo dõi các triệu chứng chủ quan thay đổi nhanh nhất bắt đầu từ ngày thứ 30 sau điều trị và trở về bình thường vào ngày thứ 90 sau điều trị đó là: khát, ăn nhiều, đái nhiều, mờ mắt và đau đầu. Các triệu chứng khác như mệt mỏi, ngủ kém, tê bì, ra mồ hôi và đại tiện táo đều được cải thiện rõ rệt bắt đầu từ ngày thứ 60 và trở về bình thường vào ngày thứ 90 sau điều trị (bảng 3.23). Sự cải thiện các triệu chứng cơ năng giữa các thể theo Y học cổ truyền có sự tương đồng (ít có sự khác biệt, bảng 3.32)

Theo Y học cổ truyền chứng tiêu khát phát sinh thường do ăn bồi bổ nhiều đồ cao lương mỹ vị, uống rượu nhiều, làm cho trung tiêu tích nhiệt; hoặc do thất tình mà sinh uất, uất thì hoá nhiệt; hoặc do tiên thiên không đầy đủ, phòng dục quá độ, dẫn đến thận tinh suy hao, hư hỏa nhiều động, bệnh lâu ngày dẫn tới tạng phủ biến đổi như bệnh ở phế, vị và đặc biệt bệnh ở thận. Phế là thượng nguyên của thủy, chịu trách nhiệm điều hoà thủy dịch, nếu suy giảm chức năng này thì đi tiểu nhiều (đái nhiều). Phế không phân bố thủy dịch thì miệng khát muốn uống (uống nhiều). Vị là bể chứa thức ăn, vị hoá thịnh thì mau đói muốn ăn (ăn nhiều). Thận để tàng thủy, thận khí hoá bất thường, cố nhiếp mất quyền thì tinh chất giáng xuống dưới sinh tiểu đục và có vị ngọt [113].

Thành phần bài thuốc TVGDP gồm các vị thuốc có tác dụng điều trị chứng tiêu khát chữa chứng uống nhiều đái nhiều, ăn nhiều, ngủ kém ra mồ hôi đại tiện táo như:

- *Sa sâm*: có vị ngọt, hơi đắng, tính hơi hàn, vào kinh phế, trừ hư nhiệt, trừ ho. Công dụng: dưỡng âm, thanh phế, chỉ khát, tả hỏa.

- *Hoài sơn*: có vị ngọt tính bình, đi vào 4 kinh tỳ, vị, phế, thận. Có tác dụng mạnh bổ tỳ vị, chỉ tả, bổ phế thận, sinh tân chỉ khát, bình suyễn, sáp tinh.

- *Thiên hoa phấn (rễ cây qua lâu)*: vị ngọt hơi đắng, tính hơi hàn, quy kinh phế, vị. Tác dụng thanh nhiệt, sinh tân chỉ khát, nhuận phế, giải độc, tiêu ung thư, bài nùng, lợi sữa.

- *Khiêm thực*: là một vị thuốc bổ có tác dụng thu liễm, trấn tĩnh dùng trong các bệnh đau nhức dây thần kinh, tê thấp, đau lưng, đau đầu gối. Còn có tác dụng chữa di tinh, đi đái nhiều, phụ nữ khí hư (bạch đới).

- *Tri mẫu*: vị đắng, tính lạnh, không độc, có tác dụng tư thận, bổ thủy, tả hỏa, thường được dùng chữa bệnh tiêu khát (đái tháo đường), hạ thủy ích khí.

Các vị thuốc có tác dụng thanh nhiệt, sinh tân dịch có tác dụng lập lại cân bằng âm dương trong cơ thể khi cơ chế bệnh sinh là do âm hư sinh nội nhiệt (ở tạng phế, vị, thận), bồi bổ thủy dịch đã được nhiều tác giả nghiên cứu cho rằng có tác dụng giảm khát, trừ phiền, chữa các chứng khát nhiều, uống nhiều, ăn nhiều mau đói, người gầy khô, táo bón hay gặp trong chứng Tiêu khát [19], [22], [29], [28], [41].

Các vị thuốc khác như đan sâm có tác dụng hoạt huyết hóa ứ chỉ thống giúp cho giảm các triệu chứng đau đầu, mờ mắt và tê bì. Kỷ tử, thực địa, khiếm thực, ích trí nhân đều có tác dụng bổ can thận, tư âm, ích tinh... là những vị thuốc điều trị gốc bệnh (can thận âm hư).

Mặt khác các vị thuốc cấu tạo nên bài thuốc đều có chứa những thành phần có tác dụng hạ đường huyết đã được chứng minh (bảng 4.1). Kết quả nghiên cứu hạ glucose máu, hạ lipid máu trên động vật là chuột nhắt trắng gây ĐTĐ typ 2 cũng đã cho thấy bài thuốc có tác dụng điều trị ĐTĐ typ 2 trên thực nghiệm. Các kết quả trên thực nghiệm và cải thiện các triệu chứng lâm sàng chứng tỏ phép biện chứng luận trị của YHCT trong điều trị chứng tiêu khát có sự tương đồng với lý luận của YHHĐ trong điều trị ĐTĐ. Sự kết hợp các vị thuốc có tác dụng hoạt huyết hóa ứ, bổ can thận, ích tinh với các vị thuốc tư âm, thanh nhiệt sẽ điều trị được cả tiêu và bản theo YHCT. Mặt khác

theo Y học hiện đại tác dụng hạ đường máu, điều chỉnh rối loạn lipid máu cũng đồng nghĩa với việc điều trị và dự phòng các biến chứng như mờ mắt, đau đầu, tê bì... do biến chứng tổn thương mạch máu (hậu quả ĐTĐ). Với kết quả trên lại một lần nữa chứng minh về sự tương đồng của YHCT với YHHĐ cả trong lý thuyết và trên thực tiễn lâm sàng.

4.3.3. Các triệu chứng thực thể

- *Chỉ số huyết áp:*

Bảng 3.22 cho thấy sau 90 ngày điều trị chỉ số huyết áp tâm thu, huyết áp tâm trương và huyết áp trung bình có xu hướng giảm so với trước khi điều trị, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p>0,05$). Kết quả này cũng tương tự kết quả theo dõi ở các thể YHCT (bảng 3.31).

Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong nghiên cứu đều là bệnh nhân ở mức độ nhẹ do đó hầu hết bệnh nhân đều có huyết áp bình thường hoặc ở giới hạn tiền tăng huyết áp cho nên thuốc chưa có ảnh hưởng nhiều đến các chỉ số huyết áp. Mặt khác nguyên lý tác dụng của thuốc YHCT là lập lại cân bằng âm dương trong cơ thể do đó nó chỉ phát huy tác dụng khi cơ thể có bệnh (chỉ điều hòa khi có huyết áp cao hoặc thấp) cho nên kết quả trên cũng phù hợp với lý luận của YHCT.

- *Chỉ số BMI:*

Chỉ số chiều cao, cân nặng, vòng bụng, vòng mông và chỉ số BMI thay đổi không đáng kể trước và sau điều trị (bảng 3.22). Trước điều trị tại các thể theo YHCT chỉ số BMI chủ yếu là bình thường, có một số bệnh nhân thừa cân và béo phì, tuy nhiên kết quả BMI sau 90 ngày điều trị có xu hướng giảm so với trước khi điều trị nhưng không đáng kể (bảng 3.22). Kết quả này không có sự khác biệt giữa các thể theo YHCT (bảng 3.30). Vì đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ do đó các chỉ số trên không có

sự khác biệt cũng phù hợp. Nghiên cứu của đề tài cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Lê Huy Liệu và Bùi Hồng Thuý [18], [33].

4.3.4. Kết quả điều trị qua các chỉ tiêu cận lâm sàng

4.3.4.1. Xét nghiệm đường huyết

Năm 1993 công bố “thử nghiệm về kiểm soát đường huyết và biến chứng DCCT” tại Hoa Kỳ đã kết luận rằng kiểm soát đường huyết chặt chẽ làm giảm có ý nghĩa thống kê các biến chứng mạch máu nhỏ trên bệnh nhân đái tháo đường typ 1. Năm 1998 sau 20 năm theo dõi, “nghiên cứu tiến cứu về bệnh nhân đái tháo đường tại Anh, UKPDS” kết luận: Việc kiểm soát đường huyết typ 2 làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong và mức độ tàn phế [37], [56].

Kết quả (bảng 3.24, biểu đồ 3.2) cho thấy các thời điểm theo dõi, đường huyết giảm có ý nghĩa thống kê kể từ ngày 30 sau điều trị, sau 90 ngày điều trị đường huyết trở về giá trị bình thường ($p_{90-0} < 0,001$). Hàm lượng glucose huyết sau 90 ngày điều trị ở các thể thượng tiêu và trung tiêu giảm nhiều hơn thể hạ tiêu có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$) bảng 3.33.

Kết quả bảng 3.33 cho thấy đường huyết ở các thể YHCT sau điều trị đều giảm so với trước khi điều trị sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả tác dụng hạ glucose huyết của thuốc TVGĐP đối với thể thượng tiêu và trung tiêu có xu hướng tốt hơn thể hạ tiêu.

Kết quả của bảng 3.24 và 3.33 cho thấy thuốc TVGĐP có tác dụng hạ glucose máu ở bệnh nhân ĐTD typ 2 bắt đầu từ ngày thứ 30 sau điều trị và hầu hết trở về chỉ số bình thường vào ngày thứ 90 sau điều trị. Trong 3 thể theo YHCT thì thể hạ tiêu là thể bệnh mà vị trí tổn thương ở tạng thận. Nói về độ nông sâu của bệnh thì khi bệnh đã tổn thương tại tạng thận là bệnh đã bị lâu ngày hoặc bệnh nặng. Các thể bệnh theo YHCT đều có mức độ nặng nhẹ khác nhau, tuy nhiên vị trí tổn thương của tạng phủ có thể nói lên bệnh mới mắc hay bệnh đã lâu, do đó hiệu quả điều trị tốt xấu khác nhau và thời gian

điều trị dài ngắn cũng khác nhau. Thể hạ tiêu khát tương đồng với ĐTĐ typ 2 giai đoạn muộn (chức năng tiết insulin của đảo tụy đã suy giảm). Trong nghiên cứu mức độ hạ glucose máu ở thể hạ tiêu là kém nhất, điều này có thể giúp lý giải tác dụng kích thích tế bào β đảo tụy tiết insulin của TVGĐP yếu.

Kết quả hạ glucose máu tốt ở hai thể thượng tiêu và trung tiêu của TVGĐP phù hợp với kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của cao lỏng TVGĐP trên mô hình chuột nhất trắng gây ĐTĐ bằng chế độ dinh dưỡng gây béo phì. Kết quả này cùng với các nghiên cứu các vị thuốc riêng rẽ (bảng 4.1) gợi ý giải thích cơ chế tác dụng hạ glucose máu của TVGĐP có thể là ức chế hấp thu glucose ở đường tiêu hóa, giảm giải phóng glucose ở gan và ức chế kháng insulin. Tuy nhiên, để chứng minh cơ chế tác dụng của thuốc một cách rõ ràng cần phải có những nghiên cứu sâu hơn.

4.3.4.2. Xét nghiệm HbA1c

HemoglobinA1c (HbA1c) được hình thành do quá trình gắn giữa glucose và Hemoglobin. HbA1c tồn tại trong suốt đời sống của Hồng cầu vì vậy nồng độ HbA1c phản ánh mức độ glucose trung bình của bệnh nhân ĐTĐ trong vòng 60-120 ngày. Đây là xét nghiệm rất khách quan đánh giá hiệu quả điều trị của một thuốc hạ đường huyết. Theo UKPDS giảm 1% HbA1c trong điều trị sẽ giảm > 30% biến chứng mạch máu, giảm 25% nguy cơ nhồi máu cơ tim và tai biến mạch máu não ở bệnh nhân đái tháo đường.

Kết quả bảng 3.24 cho thấy sau 90 ngày điều trị chỉ số HbA1c (%) giảm có ý nghĩa thống kê ($p_{90-0} < 0,001$). Biểu đồ 3.3 cho thấy chỉ số HbA1c trước và sau điều trị thay đổi rõ rệt: HbA1c < 6,5% trước điều trị là 10%, sau điều trị tăng lên 58,33%; HbA1c từ 6,5 – 7,5% trước điều trị là 57,5 %, thì sau điều trị giảm xuống 28,3% và tương tự như vậy HbA1c > 7,5% trước điều trị là 32,5% thì sau điều trị giảm xuống 13,3%. Kết quả bảng 3.34 cho thấy chỉ số HbA1c ở các thể sau điều trị đều giảm so với trước khi điều trị sự khác

biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả bảng 3.35 cho thấy tác dụng hạ HbA1c của thuốc TVGĐP đối với thể thượng tiêu và trung tiêu tốt hơn thể hạ tiêu sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Kết quả hạ HbA1c máu của bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được điều trị bằng thuốc TVGĐP đây là yếu tố khách quan để đánh giá tác dụng hạ đường huyết của thuốc. Cùng với kết quả hạ đường huyết của TVGĐP ở nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng càng góp phần khẳng định thuốc TVGĐP có tác dụng điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cũng như cho thấy hiệu quả điều trị chứng tiêu khát thượng tiêu và trung tiêu tốt hơn thể hạ tiêu.

4.3.4.3. Các chỉ tiêu huyết học

Kết quả xét nghiệm công thức máu không có sự thay đổi trước và sau điều trị ở nhóm nghiên cứu, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$) (bảng 3.26) chứng tỏ thuốc không làm ảnh hưởng đến các cơ quan tạo máu hoặc các thành phần của máu. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với thành phần bài thuốc (bảng 2.1) và phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của cao lỏng Thập vị giáng đường phương trên thỏ. Bài thuốc TVGĐP được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị theo phép tư bổ (phù chính) tức là điều hòa hoạt động sinh lý của cơ thể để đẩy lui bệnh tật chứ không sử dụng phép tả (khu tà) tác động trực tiếp vào nguyên nhân bệnh, do đó thuốc không ảnh hưởng đến chức năng sinh lý bình thường của cơ thể (chỉ số huyết học) là hoàn toàn phù hợp, kết quả bảng 3.34 góp phần chứng minh điều này.

4.3.4.4. Các chỉ tiêu sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận

Để đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc cần tiến hành làm các xét nghiệm về chức năng gan và thận. Xét nghiệm được làm 4 lần để so sánh trước trong và sau khi uống thuốc. Kết quả bảng 3.27. cho thấy các chỉ số hóa sinh máu (Ure, Creatinin, AST, ALT) trước và sau điều trị khác biệt

không có ý nghĩa thống kê với ($p > 0,05$). Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của TVGĐP trên thực nghiệm. Kết quả chứng minh thuốc không gây độc với các cơ quan gan thận trong quá trình điều trị. Kết quả này ở bảng 3.35 cũng phù hợp với lý giải cho lý luận phép biện chứng luận trị của YHCT trong việc xây dựng bài thuốc (đã trình bày ở mục 4.1.)

4.3.4.5. Các thành phần lipid máu trước và sau điều trị

Tình trạng tăng glucose thường đi kèm với tình trạng RLLPM, tăng glucose máu vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của hiện tượng rối loạn chuyển hóa lipid máu. Bên cạnh tác dụng hạ glucose máu, cao lỏng TVGĐP còn có tác dụng điều chỉnh RLLPM khá tốt, thể hiện rõ ở mức giảm TC và đặc biệt là TG ở các lô chuột gây ĐTD typ 2 bằng chế độ dinh dưỡng giàu chất béo uống thuốc TVGĐP ở các mô hình thí nghiệm (mô hình dự phòng và mô hình điều trị).

Kết quả bảng 3.25 cho thấy số bệnh nhân rối loạn các chỉ số lipid máu (Cholesterol, LDL-C) sau điều trị giảm sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$, đến 0,001). Triglycerid giảm và HDL-C tăng sau điều trị, khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,01$, đến 0,001). Ngoài tác dụng hạ glucose máu giúp điều chỉnh RLLPM trong bài thuốc có câu kỷ tử, khiếm thực, đan sâm chứa saponin, cryptotanshinon, phytosterol có tác dụng hạn chế hấp thu lipid ở đường tiêu hóa nên góp phần làm hạ cholesterol và triglycerid máu. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của đề tài trong thực nghiệm (bảng 3.15, 3.16).

Theo Y học cổ truyền chứng tiêu khát phát sinh thường do ăn bồi bổ nhiều đồ cao lương mỹ vị, uống rượu nhiều, làm cho trung tiêu tích nhiệt; hoặc do thất tình mà sinh uất, uất thì hoá nhiệt; hoặc do tiên thiên không đầy đủ, phòng dục quá độ, dẫn đến thận tinh suy hao, hư hỏa nhiễu động, bệnh lâu ngày dẫn tới tạng phủ biến đổi như bệnh ở phế, vị và đặc biệt bệnh ở thận. Gốc của bệnh là âm hư, thành phần bài thuốc chủ yếu tập trung vào tư âm,

sinh tân chỉ khát tức điều trị gốc sinh ra nhiệt ở các tạng phủ. Đàm trọc lâu ngày cũng hóa hỏa gây nên chứng tiêu khát, do đó điều trị tiêu khát bên cạnh tư âm, sinh tân chỉ khát còn phải kết hợp hoạt huyết hóa ứ trừ đàm (đan sâm, thổ phục linh). Với biện luận theo YHCT để sử dụng các vị thuốc trong bài thuốc Thập vị giáng đường phương điều trị chứng tiêu khát trên cơ sở vừa điều trị tiêu vừa điều trị bản, nhưng trị bản là gốc. Kết quả thay đổi các chỉ số lipid máu trên bệnh nhân được uống TVGDP ở các thể bệnh YHCT (bảng 3.38) đã chứng minh (điều chỉnh rối loạn lipid máu vừa giải quyết được nguyên nhân, vừa giải quyết được hậu quả của bệnh lý ĐTĐ typ 2). Kết quả trên không những giải thích cơ chế điều trị ĐTĐ typ 2 của thuốc thông qua điều chỉnh rối loạn lipid máu của TVGDP mà còn làm sáng tỏ lý luận YHCT trong biện chứng luận trị chứng tiêu khát.

4.3.4.6. Các chỉ tiêu xét nghiệm nước tiểu

- Đường niệu

Bảng 3.28. cho thấy nhóm nghiên cứu có 120 bệnh nhân thì có 55 bệnh nhân có đường niệu (+) trước điều trị, trong đó tập trung cao nhất ở thể hạ tiêu khát (34 bệnh nhân). Sau điều trị 90 ngày số lượng bệnh nhân có đường niệu (+) giảm rõ rệt ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với kết quả hạ glucose máu của TVGDP, khi glucose máu giảm thì glucose nước tiểu cũng sẽ trở về (-). Qua bảng 3.39. cho thấy số bệnh nhân có glucose nước tiểu (+) tập trung nhiều nhất ở thể hạ tiêu khát (thận âm hư hoặc âm dương lưỡng hư).

Theo YHCT thì thận chủ về nguyên âm và nguyên dương trong cơ thể, thận bị bệnh, nguyên âm không đủ dẫn đến âm hư hỏa vượng, hư hỏa phạm lên mà sinh ra chứng tiêu khát.

Theo “Đan Khê tâm pháp”: “nhiệt phục ở dưới, thận hư phải chịu nên đầu gối, chân khô gầy, xương khớp nhức đau, tinh chạy mất, tủy rỗng không, đòi uống nước”.

Thận bị bệnh nguyên dương không đủ đưa đến chức năng khí hóa của bàng quang kém; thận tàng tinh, tinh khí không được tạo ra và đưa đi nuôi dưỡng cơ thể mà theo tiểu tiện ra ngoài thì khí âm không thăng lên được.

Kết quả nghiên cứu trên đã cho thấy TVGDP cũng có tác dụng điều trị trên thể hạ tiêu khát, tuy nhiên tác dụng điều trị chậm hơn so với các thể trung tiêu và thượng tiêu cũng là dễ hiểu (điều trị gốc chậm hơn điều trị ngọn).

- Protein niệu:

Kết quả bảng 3.28, 3.39. cho thấy protein trong nước tiểu ở nhóm nghiên cứu là 3 bệnh nhân, sau điều trị 90 ngày thì nước tiểu ở các bệnh nhân này đều trở về (-). Vì số lượng bệnh nhân có protein niệu quá ít so với mẫu nghiên cứu 3/120 do đó chưa có căn cứ để bàn luận về chỉ tiêu này. Tuy nhiên, trong quá trình điều trị không xuất hiện thêm trường hợp nào có protein trong nước tiểu chứng tỏ rằng thuốc TVGDP không có tác dụng độc với thận mà có thể có tác dụng bảo vệ tổ chức cầu thận. Để hiểu thêm vấn đề này cần phải có thêm những nghiên cứu sâu hơn và với số lượng bệnh nhân nhiều hơn.

4.4. TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ

4.4.1. Tác dụng điều trị theo Y học hiện đại

Qua bảng 3.29. cho thấy: kết quả chung sau 90 ngày điều trị bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bằng thuốc Thập vị giáng đường phương: đạt loại tốt 51,7%, khá 33,3%, trung bình 2,5%, không kết quả 12,5%. Với kết quả điều trị trên đây sẽ mở ra một triển vọng tiếp tục nghiên cứu để sớm ứng dụng rộng rãi thuốc Thập vị giáng đường phương vào cộng đồng. Kết quả nghiên cứu tương đương với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nghiên cứu tác dụng của một số bài thuốc YHCT: Nguyễn Hữu Chung (2004), nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thể nhẹ và trung

bình bằng chế phẩm từ lá cây chè đắng sau 30 ngày điều trị đạt kết quả tốt 71%, kết quả chấp nhận được 21,1%, kết quả kém 7,9%; Dương Đăng Hiền (2005), nghiên cứu tác dụng của thuốc “Tiểu đường Đông đô” trong điều trị đái tháo đường typ 2 chưa có biến chứng, sau 30 ngày điều trị đạt kết quả tốt và khá 70,9%, loại trung bình đạt 23,6%, loại kém 5,5%; Tiêu Ngọc Chiến (2008), đánh giá tác dụng của thuốc GALUCRON điều trị bệnh đái tháo đường typ 2, sau điều trị 90 ngày thuốc có tác dụng từ từ và giúp kiểm soát HbA1c với mức kiểm soát tối ưu và tốt là 85,72% ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ và trung bình.

4.4.2. Tác dụng điều trị theo Y học cổ truyền

Kết quả nghiên cứu (bảng 3.40) cho thấy:

- Thể hạ tiêu: tốt: 15,8%; khá: 36,8%; trung bình: 7,7%; kém: 39,5%
- Thể trung tiêu: tốt: 75%; khá: 25%; trung bình: 0%; kém: 0%
- Thể thượng tiêu: tốt: 61,9%; khá: 38,1%; trung bình: 0%; kém: 0%

Kết quả bảng 3.40. cho thấy tác dụng điều trị ở thể trung tiêu và thượng tiêu tốt hơn thể hạ tiêu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,001$). Như vậy số bệnh nhân đạt kết quả kém trong 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được điều trị bằng TVGDP đều tập trung ở thể hạ tiêu khát. Kết quả nghiên cứu của đề tài tương đương với kết quả nghiên cứu của Dương Đăng Hiền (2005), nghiên cứu tác dụng của thuốc “Tiểu đường Đông đô” trong điều trị đái tháo đường typ 2 chưa có biến chứng, sau 30 ngày điều trị đạt kết quả tốt và khá thể thượng tiêu đạt 80,%, thể trung tiêu đạt 75%, hạ tiêu đạt 61%; loại kém thượng tiêu 0%, trung tiêu 8,3%, hạ tiêu 4,8%.

Lý luận Y học cổ truyền cho rằng bản chất của chứng tiêu khát là âm hư sinh nội nhiệt, dù cho có phân chia làm 3 thể thượng tiêu (phế), trung tiêu (vị), hạ tiêu (thận) nhưng gốc vẫn là một loại âm hư, đều ảnh hưởng tới thận.

Trong các phép chữa bệnh tiêu khát thì phải chữa vào gốc bệnh là tạng thận. Đồng thời khi bệnh đã ảnh hưởng đến chức năng của tạng thận thì thường là giai đoạn muộn nên hạn chế đến kết quả điều trị bệnh. Điều này gợi ý cho việc ứng dụng thuốc TVGĐP đối với thể hạ tiêu khát cần phải điều trị dài ngày hơn và có thể điều trị với liều cao hơn hoặc gia giảm các vị thuốc bổ thận.

4.5. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC TVGĐP

Bên cạnh các tác dụng tích cực, tác dụng không mong muốn của thuốc luôn luôn được nhiều nhà dược học cũng như y học quan tâm. Đôi khi nó gây nhiều cản trở đối với việc sử dụng thuốc cho người bệnh. Vì vậy, đánh giá tác dụng không mong muốn của bất kỳ loại thuốc nào khi sử dụng là điều hết sức cần thiết. Những tác dụng không mong muốn của một loại thuốc thường thể hiện trên các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng. Đa số các thuốc uống hoặc thuốc hạ glucose máu hiện nay như Malinil, Diamicron, insulin... đều ít nhiều có tác dụng không mong muốn trên da, niêm mạc, hoặc ảnh hưởng đến các tế bào máu...vv.

Thuốc Thập vị giảng đường phương do khoa Dược bệnh viện Y học cổ truyền Hà Đông bào chế theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV. Thuốc đã được thử độc tính cấp và độc tính bán trường diễn tại bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội cho thấy thuốc có phạm vi an toàn rộng và không có biểu hiện độc khi dùng liên tục trong 90 ngày.

Qua điều trị cho 120 bệnh nhân đái tháo đường typ 2 bằng thuốc TVGĐP chỉ gặp 2 bệnh nhân chiếm (1,7%) trường hợp có rối loạn tiêu hoá: đại tiện phân lỏng nát. Triệu chứng này tự giảm dần và hết sau đó 1- 2 ngày.

Ngoài ra không thấy xuất hiện tác dụng không mong muốn khác như: buồn nôn, nôn, đau đầu, phát ban, mày đay, hạ đường huyết...

Trên cận lâm sàng thông qua theo dõi các xét nghiệm AST, ALT, ure, creatinin, số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin toàn phần và công thức bạch cầu của các bệnh nhân trước và sau 90 ngày điều trị thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với ($p>0,05$) (các bảng 3.27, 3.28) và cũng tương đồng với kết quả các thể theo YHCT với ($p>0,05$) (các bảng 3.38, 3.39). Những kết quả theo dõi các tác dụng không mong muốn trên lâm sàng và cận lâm sàng trên 120 bệnh nhân cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn trên thực nghiệm. Điều này cho thấy thập vị giáng đường phươg là thuốc có độ an toàn cao, có thể sử dụng dài ngày cho bệnh nhân đái tháo đường typ 2.

KẾT LUẬN

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

- Liều dung nạp tối đa 225g/kg thể trọng chuột nhắt không có biểu hiện độc tính cấp. Liều 11,52g/kg/ngày (liều tương đương trên người) và liều 34,56g/kg/ngày (gấp 3 lần liều dùng trên người), uống liên tục trong 12 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học gan, thận thỏ.

- Trên chuột gây ĐTĐ typ 2 uống cao lỏng Thập vị giáng đường phương trong 20 ngày: liều 38,4g và 76,8g/kg/ngày, nồng độ glucose máu giảm ($p < 0,001$); liều 76,8g/kg/ngày, TG máu giảm ($p < 0,01$); liều 38,4g/kg/ngày, TC và LDL-C giảm ($p < 0,05$). Các tác dụng đều tương đương lô uống gliclazid liều 30mg/kg ($p > 0,05$).

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

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

Các triệu chứng lâm sàng đã trở về bình thường, 100% đạt loại tốt và khá, không có loại trung bình và kém. Glucose máu giảm (từ $8,02 \pm 0,73$ xuống $6,00 \pm 0,66$ mmol/L) với ($p_{90-0} < 0,001$); Chỉ số HbA1c (%) giảm

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

KIẾN NGHỊ

Từ các kết quả nghiên cứu trên đề nghị:

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

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Tiêu Ngọc Chiến, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh (2012)**
“Nghiên cứu ảnh hưởng của cao lỏng thập vị giác đường phượng lên các chỉ số huyết học trên thực nghiệm”, tạp chí Dược học, Bộ Y tế xuất bản, số 430 tr 21.
2. **Tiêu Ngọc Chiến, Nguyễn Trọng Thông, Phạm Thị Vân Anh (2012)**
“Nghiên cứu ảnh hưởng của bài thuốc thập vị giác đường phượng lên chức năng gan, thận trên thỏ thực nghiệm”, tạp chí Dược học, Bộ Y tế xuất bản, số 432 tr 15.
3. **Tiêu Ngọc Chiến, Nguyễn Trọng Thông, Mai Phương Thanh, Phạm Thị Vân Anh (2012)** *“Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết và điều chỉnh rối loạn lipid máu của cao lỏng thập vị giác đường phượng trên chuột nhất đái tháo đường typ 2 trên thực nghiệm”*, y học thực hành số, Bộ Y tế xuất bản, số 438 tr 241.
4. **Tiêu Ngọc Chiến, Nguyễn Trọng Thông, Mai Phương Thanh, Phạm Thị Vân Anh, Nguyễn Kiều vân (2013)** *“Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết của cao lỏng thập vị giác đường phượng trên chuột nhất bình thường và một số mô hình tăng glucose máu thực nghiệm”*, tạp chí Dược học, Bộ Y tế xuất bản, số 442 tr 28.
5. **Tiêu Ngọc Chiến, Nguyễn Nhược Kim (2013)** *“Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu của bài thuốc thập vị giác đường phượng trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2”* tạp chí Y học Thực hành, Bộ Y tế xuất bản, số 873 tr 84.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

I. TIẾNG VIỆT

1. **Lê Văn Bách, Trần Hữu Dàng và Lê Văn Chi (1993)**, "Tỷ lệ toàn bộ và phân loại tạm thời bệnh đái tháo đường tại bệnh viện Trung Ương Huế", *Tạp chí Y học Việt Nam*. 168, tr. 8 - 11.
2. **Đặng Thanh Bình (1982)**, "Tác dụng của viên khở qua trong bệnh đái tháo đường", *Công trình nghiên cứu Y dược*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 90 – 92.
3. **Tạ Văn Bình (2002)**, *Người bệnh đái tháo đường cần biết*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 9 - 11, 13, 22, 27 - 46.
4. **Tạ Văn Bình (2002)**, "Tình hình chăm sóc bệnh nhân ĐTĐ ở Việt Nam và một số quốc gia Châu Á", *Tạp chí "Nội tiết và các rối loạn chuyển hoá" (2)*, tr. 18.
5. **Tạ Văn Bình (2006)**, *Bệnh đái tháo đường tăng glucose máu*, Nhà xuất bản y học, Hà nội, 13-15, 24-28.
6. **Tạ Văn Bình (2007)**, *Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường – tăng Glucose máu*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 6-36; 405-406.
7. **Bộ Y tế (1996)**, "Quy chế đánh giá tính an toàn và hiệu lực thuốc cổ truyền", *Quyết định số 371/BYT- QĐ ngày 12/3/1996*.
8. **Bộ Y tế (2011)**, "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị đái tháo đường type 2", *Ban hành kèm theo Quyết định số 3280/QĐ-BYT ngày 09 tháng 9 năm 2011 của Bộ trưởng Bộ y tế*.
9. **Tiêu Ngọc Chiến (2008)**, "Đánh giá tác dụng của thuốc Galucron điều trị bệnh đái tháo đường typ 2", *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Viện Y học cổ truyền Quân đội, Hà Nội, tr. 82.

10. **Nguyễn Hữu Chung (2004)**, "Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 thể nhẹ và trung bình bằng chế phẩm từ lá cây chè đắng", *Luận văn Thạc sĩ Y học*, Học viện Quân y - Viện Y học cổ truyền Quân đội, Hà Nội, tr. 71.
11. **Nguyễn Huy Cường (2009)**, *Bệnh đái tháo đường - Những quan điểm hiện đại*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội, tr. 15, 36 - 49, 71 - 80.
12. **Nguyễn Thị Hương Giang (2004)**, "Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của Mangiferin chiết xuất từ Tri mẫu (*Anemarrhena asphodeloides bunge*) trên chuột nhắt trắng", *Luận văn thạc sĩ y học*, Trường Đại học Y Hà nội.
13. **Dương Đăng Hiền (2005)**, "Đánh giá tác dụng của thuốc "tiểu đường Đông Đô" trong điều trị đái tháo đường typ 2 chưa có biến chứng", *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ chuyên khoa cấp 2*, Trường đại học Y Hà Nội, tr. 71.
14. **Bùi Chí Hiếu và Nguyễn Kim Phi Loan (1985)**, "Nhận xét bước đầu điều trị 30 bệnh nhân đái tháo đường", *Công trình nghiên cứu Y dược*, nxb Y học Hà nội, tr. 143.
15. **Bùi Tiến Hưng (2004)**, "Đánh giá tác dụng bài thuốc Bát vị tri bá gia giảm trong điều trị đái tháo đường typ 2", *Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú các bệnh viện*, , trường Đại học Y Hà Nội, tr. 62.
16. **Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2001)**, *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
17. **Nguyễn Thy Khuê (1999)**, "Tiêu chí chẩn đoán và phân loại mới của bệnh đái tháo đường", *Báo cáo khoa học hội thảo đái tháo đường nội tiết và bệnh chuyển hoá. Trường Đại học y Huế*, tr. 19-22.
18. **Lê Huy Liệu (2002)**, "Đái tháo đường", *Bách khoa bệnh học - T.III*, Nhà xuất bản từ điển bách khoa Hà Nội, tr. 146 - 156.

19. **Đỗ Tất Lợi (2003)**, *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, nxb Y học, Hà Nội
20. **Nguyễn Kim Lương và Thái Hồng Quang (2001)**, "Rối loạn chuyển hoá lipid ở bệnh nhân đái tháo đường, type 2 không tăng huyết áp và tăng huyết áp", *Tạp chí "Nội tiết và các rối loạn chuyển hoá"*. 4, tr. 26.
21. **Nguyễn Kim Lưu, Đỗ Thị Minh Thìn và Trịnh Thanh Hồng (2004)**, "Nghiên cứu tác dụng hạ Glucose máu trên bệnh nhân Đái tháo đường typ 2 bằng chè tan Gamosa", *Tạp chí Y dược học Quân sự* 3, tr. 65-69.
22. **Định Ninh, Việt Cúc và Việt Hà (1999)**, *Y án chữa bệnh bằng Đông y*, Nhà xuất bản Thuận Hoá, , tr. 273 - 275.
23. **Đỗ Trung Quân (2011)**, *Bệnh nội tiết chuyển hóa*, NXB giáo dục Việt Nam, tr 278-289.
24. **Đỗ Trung Quân (2007)**, *Đái tháo đường và điều trị*, NXB Y học Hà Nội, tr. 61-116. 399-419.
25. **Thái Hồng Quang (2001)**, *Bệnh nội tiết*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 257, 260, 267 - 277, 281 - 287.
26. **Thái Hồng Quang (2012)**, *Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường*, chủ biên, Nhà xuất bản Y học, Hà nội.
27. **Thái Hồng Quang, Đỗ Thị Minh Thìn và Hoàng Quang (1994)**, "Nhận xét bước đầu điều trị 30 bệnh nhân đái tháo đường bằng thuốc chế từ quả mướp đắng", *Tạp chí Y học cổ truyền* 5, tr. 16-19.
28. **Viện Nghiên cứu Trung Y Bộ Y tế Trung Quốc và Trần Văn Quảng dịch giả (1995)**, *Đông dược học thiết yếu*, Nhà xuất bản Mũi Cà Mau, Trung ương Hội YHCT Việt Nam, tr. 144, 246, 249, 258, 377, 471, 476, 508, 521.
29. **Nguyễn Tử Siêu (2002)**, *Y học từng thư*, Nhà xuất bản Y học, tr. 330, 398, 401, 417, 433, 446, 449, 471, 497.

30. **Hoàng Duy Tân và Hoàng Anh Tuấn (2009)**, *Phương tế học*, NXB Thuận Hóa tr. 190 - 206.
31. **Đỗ Thị Minh Thìn (1996)**, "Nghiên cứu điều trị đái tháo đường không phụ thuộc insulin bằng chế phẩm từ quả mướp đắng và sinh địa", *Luận án PTS khoa học y dược*, Học viện Quân y, Hà Nội, tr. 72-79.
32. **Bùi Thị Hồng Thuý (1998)**, "Bước đầu nghiên cứu tác dụng của chè DBT trong điều trị đái tháo đường típ 2", *Luận văn tốt nghiệp BSNTBV*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 31-32, 42-43.
33. **Trần Thuý (2002)**, *Sổ tay Y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, , tr. 161, 177, 232, 251.
34. **Trần Thuý, Trương Việt Bình và Bùi Thị Hồng Thuý (1996)**, "Phân tích tác dụng lâm sàng của cây cỏ ngọt trong bài thuốc Y học cổ truyền để điều trị đái tháo đường", *Kỷ yếu các công trình NCKH* tr. 15-21.
35. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (2001)**, *Hải Thượng y tông tâm lĩnh*, nxb y học Hà Nội, tr. 109 – 112.
36. **Mai Thế Trạch (1997)**, "Đái tháo đường ở người có tuổi", *Tạp chí Y học thực hành*, tr. 4-7.
37. **Mai Thế Trạch và Nguyễn Thy Khuê (2001)**, *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản thành phố Hồ Chí Minh, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 336-408.
38. **Nguyễn Quang Trung (2008)**, "Đánh giá tác dụng của bột chiết lá dâu (Morus alba l.) 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, tr. 138.
39. **Trung tâm y tế dự phòng - sở y tế Hà Nội (2010)**, *Những điều cần biết về chế độ dinh dưỡng và luyện tập đối với người bệnh đái tháo đường*, Dự án phòng chống đái tháo đường, Hà Nội.

40. **Trường Đại học Y khoa Hà Nội - Khoa Y học cổ truyền (2002)**, *Bài giảng Y học cổ truyền - Tập II*, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
41. **Hoàng Văn Vinh (2000)**, *Chữa bệnh đái đường bằng Đông Y - Châm cứu*, Nhà xuất bản Y học Hà Nội, tr. 9-15, 62, 158-163.
42. **Hy Lân Hoàng Văn Vĩnh (2000)**, *Chữa bệnh đái tháo đường bằng đông y – châm cứu*, nxb y học, Hà Nội, tr. 7 - 25, 62, 158-163.
43. **Vũ Đình Vinh (2001)**, *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, NXB Y học Hà Nội, tr. 115- 287.
44. **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*, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 118-120.

TÀI LIỆU TIẾNG ANH

45. **American Diabetes Association (1999)**, "Diabetes mellitus and exercise", *Diabetes Care*. 22, pp. 49-53.
46. **America Diabetes Association (2009)**, "Standards of Medical Care in Diabetes", *Diabetes Care*. 32(1), pp. 13-61.
47. **America Diabetes Association (2011)**, "Standards of Medical Care in Diabetes -2011", *Diabetes Care*. 34(1), pp. 11-61.
48. **American Diabetes Association (2011)**, "Standards of Medical Care in Diabetes-2011", *Diabetes Care*. 34(1), pp. 62-69.
49. **Baggio LL and Drucker DJ (2007)**, "Biology of incretins: GLP-1 and GIP", *Gastroenterology*. 132, pp. 2131-2157.
50. **Belfiore F and Mogensen CE (2000)**, *New concepts in Diabetes and Its Treatment*, Basel, Karger, pp. 38-42.
51. **Bell G.L and Polonsky K.S (2001)**, "Diabetes mellitus and genetically programmed defects in beta-cell function", *Nature* 414, pp. 788-791.

52. **Brunton L and Parker K (2006)**, "Goodman&Gilman's, manual of pharmacology and therapeutic", *Mc Graw Hill Medical*. 60, pp. 1038 – 1040.
53. **Belfiore F. Mogensen C.E. (2000)**, "New Concepts in Diabetes and its Treatment", *Diabete melitus, Basel, Karger*, pp. 3-8, 27, 43, 48.
54. **Chauhan A (2010)**, "Plants having potential antidiabetic activity: a review. ", *Der Pharmacia Lettre* 2(3), pp. 369-387.
55. **Coskun T and Chen Y (2007)**, *Animal Models to study Obesity and typ 2 Diabetes Induced by Diet, Animal Models of Diabetes frontiers in Research*, Second Edition, CRC Press, pp. 350 - 354.
56. **Daniel W and Foster (2000)**, *Diabetes mellitus*, Harrison's principles of internal medicine 14th edition, pp. 2060 - 2080.
57. **Eun Ju Kim (2007)**, "Antidiabetes and antiobesity effect of cryptotanshinone via activation of AMP-activated protein kinase", *Molecular Pharmacology* 72, pp. 62-72.
58. **Fabiola Rivera - Ramírez (2011)**, "Antiobesity and hypoglycaemic effects of aqueous extract of *Ibervillea sonorae* in mice fed a high-fat diet with fructose", *Journal of Biomedicine and Biotechnology*.
59. **Fineman M (2002)**, "The human amylin analog, pramlintide, reduces postprandial hyperglucagonemia in patients with type 2 diabetes mellitus", *Horm Metab Res*. 34(9), pp. 504-508.
60. **Finkel R and Clark MA (2009)**, "lippincott's illustrated Reviews: Pharmacology", *4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins*. 24, pp. 286-297.
61. **Finkel.R, Clark.M and Finkel. R (2009)**, "Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes", *American Diabetes Association*, pp. 151-155.

62. **Fujioka T and Terasaki P.L (1990)**, "Rapid purification of islets using magnetic microspheres coated with anti-acinar cell monoclonal antibodies", *Transplantation*. 49, pp. 404-407.
63. **Garber A.J (2004)**, *Metformin derivatives, diabetes mellitus: A fundamental and Clinical Text, 3rd Edition*, lippincott Williams & Wilkins, pp. 1124-1134
64. **George Francis (2002)**, "The biological action of saponins in animal systems: a review.", *British Journal of Nutrition* 88, pp. 587-605.
65. **Goralski KB and Sinal CJ (2007)**, "Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter", *Can J Physiol Pharmacol*, pp. 113 - 132.
66. **Hull R L (2004)**, "Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes", *J Clin Endocrinol Metab*. 89(8), pp. 3629-3643.
67. **John B and Buse (2000)**, "Diabetes management in the 21st, century; Multiple therapeutic options for achieving glycemic control", *Diabetes and Endocrinology treatment update Medscape*, pp. 235.
68. **Katzung BG (2009)**, "Basic & Clinical Pharmacology", *Eleventh Edition, the McGraw-Hill Companies, Chapter* pp. 41.
69. **Keith C.R (2009)**, "Fate of the pathophysiology of type 2 diabetes ", *Journal of the American Pharmacists Association*. 9, pp. 1-13.
70. **Leff T, Mathews ST and Camp H.S (2004)**, "Review: Peroxisome proliferator-Activated Receptor- γ and Its Role in the Development and Treatment of Diabetes", *Experimental Diab. Res*. 5, pp. 99-109.
71. **Lingvay I, Rhee C and Raskin P (2008)**, "Noninsulin Pharmacological Therapies", *Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence-Based Approach to practical Management*, Humanepress, pp. 151-162.

72. **Little R.R (2001)**, "The national Glycohemoglobin Standardization Program: A Five-Year Progress Report", *Clinical Chemistry*. 47, pp. 1985-1992.
73. **Meguro S, Higashi K and Hase T (2001)**, "Solubilization of phytosterols in diacylglycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect", *Eur J Clin Nut* 55(7), pp. 513-517.
74. **Potenza M and Rayfield EJ (2009)**, "Targeting Incretins in type 2 Diabetes mellitus", *Mount sinai journal of medicine* 76, pp. 244-256.
75. **Poitout V. Robertson R.P (2008)**, "glucolipotoxicity: fuel excess and beta cell dysfunction", *Endocrine Reviews*. 29, pp. 244-254.
76. **Ravussin E and Smith SR (2002)**, "Increased fat uptake, impaired fat oxidation and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes", *Ann N Y Acad Sci*. 967, pp. 363 - 378.
77. **Rizkalla SW (2010)**, "Health implications of fructose consumption: a review of recent data", *Nutrition and Metabolism*. 7, pp. 82.
78. **Ronald Kahn C (2002)**, "Atlas of Diabetes, " *Science Press*, pp. 34.
79. **Ryan D và Dejonge L. (2001)**, "Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity", *Metabolis*. 50, pp. 425 - 435.
80. **Schwartz S and Sievers R (2003)**, "Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs", *Diabetes Care* 26, pp. 2238-2243.
81. **Shi L, Zhang W và Zhou YY (2008)**, "Corosolic acid stimulates glucose uptake via enhancing insulin receptor phosphorylation", *European Journal of Pharmacology* 584, pp. 21 – 29.

82. **Standl E (2007)**, "The importance of beta-cell management in type 2 diabetes", *International Juarnal of Clinical Practice*, pp. 9-10.
83. **Steven V. Edelman (1998)**, "Type 2 diabetes mellitus ", *Adv-Intern-Med*. 43, pp. 449-500.
84. **Stoker C (2009)**, "Typ 2 Diabetes Methods and Protocols", *Human press*, pp. 61 - 62.
85. **Visinoni S, Fam BC and Blair A (2008)**, "Increased glucose production in mice overexpressing human fructose-1,6-biphosphatase in the liver", *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 295(5), pp. 1132 -1141.
86. **Whiting DR, Guariguata L and Shaw J (2011)**, "IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030", *Diabetes Res Clin Pract*. 10, pp. 311 - 321.
87. **WHO (1993)**, "Working group on the safety and efficacy of hebal medicine", *Report of regional office for the Western Pacific of the WHO*, March, pp. 33- 51.
88. **WHO (2000)**, *Working group on the safety and efficacy of herbal medicine*, Report of regional office for the western pacific of the World Health Organization.
89. **WHO (2002)**, "Laboratory Diagnosis and Monitoring of Diabetes Mellitus", *World Health Organization Geneva, Switzerland*, pp. 14.
90. **Woods SC and Seeley (2003)**, "A controlled high-fat diet induces an obese syndrome in rats", *J Nutr*. 133, pp. 1081 - 1087.
91. **World Health Organization (1999)**, "Difinition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1; Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *World Health Org*, pp. 31-33.

III. TIẾNG TRUNG QUỐC

92. 林慧光主编, (2006), 扬土瀛医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, Lâm Huê Quang chủ biên, (2006), Bắc kinh, Dương Thổ Doanh y học toàn tập [M]: nhà xuất bản Trung Y Dược Trung Quốc.
93. 李志庸主编, (2002), 张景岳全书. 北京: 中国中医药出版社. 第 2 印刷: 306.
Lý Chí Dụng chủ biên, (2002), Bắc Kinh, Cảnh Nhạc toàn thư: 306. Bản in lần 2. nhà xuất bản Trung Y Dược Trung Quốc.
94. 周中英主编, (2007), 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 411-412. Bắc Kinh. Trung Y Nội khoa [M]: 411 – 412, nhà xuất bản Trung Y Dược Trung Quốc.
95. 丛永壮, 李爱群(1995). 渴乐宁胶囊[J]. 中国新药杂志, 4(1):32.
Tùng Vĩnh Tráng, Lý Ái Quần (1995). Viên nang Cát Đông Ninh [J]. 32: Tạp trí tân dược Trung Quốc, 4(1).
96. 唐东晖, 李俐, 冯森坚(2006). 补阳还五汤加味治疗糖耐量减低患者琅的临床观察. 黑龙江中医 药, 3: 15-16.
Đường Đông Huy, Lý Lợi, Phùng Sơn Kiên (2006). Quan sát lâm sàng bài bổ dương hoàn ngũ thang gia vị điều trị kháng đái tháo đường. Trung Y dược Hắc Long Giang, 3: 15 – 16.
97. 申晓光(2009). 补阳还五汤对实验性糖尿病大鼠肾脏 ICAM – 1、VCAM – 1 表达的影响[D]. 河北医科大学– 硕士研究生毕业论文, : 34.
Khôn Hiểu Quang (2009). Biểu hiện ảnh hưởng của bài bổ dương hoàn ngũ thang đối với tạng thận ICAM – 1, VCAM – 1 thực nghiệm bệnh đái tháo đường trên chuột [D], luận văn nghiên cứu sinh thạc sĩ – Đại Học Y Khoa Hà Bắc, 34.

98. 徐秀梅, 范英昌, 冯莉, 等(2008). 六味地黄丸对糖尿病大鼠影响的实验研究[J]. 现代中医药, 28(1): 45-47.
- Từ Tú Mai, Pham Anh Sương, Phùng Lợi và cs (2008). Nghiên cứu trên thực nghiệm ảnh hưởng của Lục vị địa hoàng hoàn đối với chuột gây đái tháo đường [J]. Trung Y dược Hiện Đại. 28 (1): 45 -47.
99. 吴慧平, 张喆(2008). 六味地黄丸浸膏对 α 葡萄糖苷酶作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 17(36): 5559-5560.
- Ngô Huệ Bình, Trương Thị (2008). Nghiên cứu tác dụng của lục vị đối với α glucosidase hạ đường huyết [J]. Tạp chí trung tây y kết hợp, 17(36): 5559 – 5560
100. 李福平(2011). 六味地黄丸治疗 15 例早期糖尿病肾病疗效观察[J]. 中国校医, 25(2): 134-135.
- Lý Phúc Bình (2011). Quan sát hiệu quả điều trị cho 15 ca đái tháo đường giai đoạn đầu khi dùng lục vị địa hoàng hoàn. Hiệu y Trung Quốc, 25 (2): 134 – 135.
101. 张秀芳(2005). 黄连素在磺脲类降糖药继发性失效中的应用[J]. 中药临床杂志, 17 (6) : 549-550.
- Trương Tú Phương (2005), ứng dụng hoàng liên tố (Berberine) trong trường hợp sử dụng Sulphonylurea giảm đường huyết không hiệu quả. Tạp chí lâm sàng trung y dược, 17(6): 945 – 550.
102. 徐茂红, 李卫平, 公惠玲(2009). 黄精多糖对四氧嘧啶糖尿病模型小鼠糖脂代谢的影响[J]. 安徽医药, 13(3): 263-265.
- Từ Nhung Hồng, Lý Vệ Bình, Công Huệ Linh (2009) nghiên cứu ảnh hưởng sản phẩm Hoàng tinh đa đường đối với chuột gây bệnh đái tháo đường trên mô hình [J]. Trung y An Huy. 13 (3): 263 – 265.

103. 王建新(2009). 黄精降糖降脂作用的实验研究[J]. 中国中医药现代程教育, 7 (69) : 93-94.

Vương Kiến Tân (2009). Nghiên cứu tác dụng của hoàng tinh trong hạ đường huyết và lipit máu [J]. Giáo dục từ xa Trung Y dược Hiện Đại Trung Quốc, 7 (69): 93 – 94.

104. 刘祥秀, 孔德明, 张雅丽(2005). 单味中药黄芪对胰岛素抵抗并高防治作用的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 27 (1) : 22-25.

Lưu Tường Tú, Khổng Đức Minh, Trương Nhã Lệ (2005). Nghiên cứu thực nghiệm của vị hoàng kỳ đối với kháng insulin và phòng tăng huyết áp [J]. Báo Học Viện Trung Y Quê Dươg . 27 (1): 22 -25.

105. 冯劼(2010). 人参皂苷 Rg1 对四氧嘧啶致小鼠糖尿病降糖作用的研究 [J]. 中华中医学刊, 28 (11) : 2427-2428.

Phùng Bột (2010), nghiên cứu Rg nhân sâm tác dụng hạ đường huyết đối với chuột gây tăng đường huyết [J]. Báo y học Trung y Trung Quốc, 28 (11): 2427 – 2428.

106. 徐梓辉, 周世文, 黄林清, 等(2002). 薏苡仁多糖对实验性 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的影响[J]. 中国糖尿病杂志, 10 (1) : 41-44.

Từ Tử Huy, Châu Thế Văn, Hoàng Lâm Thanh và Cs (2002). Ảnh hưởng hoạt chất trong Ý dĩ đối với kháng insulin ở chuột gây đái tháo đường typ 2 trên thực nghiệm [J]. Tạp chí bệnh đái tháo đường Trung Quốc, 10(1): 41 – 44.

107. 玉从容, 吕俊华, 王丹(2006). 葛根素抗氧化作用与改善胰岛素抵抗合征模型大鼠胰岛素敏感性、血压和血脂作用的实验研究[J]. 上海中医药志, 40 (4) : 53-54.

Ngọc Tòng Dung, Lã Tuấn Hoa, Vương Đan (2006). Nghiên cứu tác dụng của Cát Căn kháng lại tác dụng O xy hóa và cải thiện tình trạng kháng Insulin, huyết áp và lipid huyết trên chuột thực nghiệm [J]. Tạp chí Trung Y Thượng Hải, 40 (4): 53 -54.

108. 黄琦, 许家鸾 (2002). 麦冬多糖对 2 型糖尿病血糖及胰岛素抵抗的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 12(2): 81-82.

Hoàng Kỳ, Hứa Gia Loan (2002). Tác dụng của Mạch môn đối với đái tháo đường typ 2 và ảnh hưởng với kháng insulin [J]. Tạp chí trung tây y kết hợp Triết Giang Trung Quốc, 12 (2): 81 – 82.

109. 任洁, 周俭 (2007). 马齿苋改善血糖作用的研究 [J]. 科技导报, 25 (5) :38– 39.

Nhiệm Khiết, Châu Liễm (2007). Nghiên cứu Mã xỉ hiện (rau sam) tác dụng cải thiện đường huyết [J]. Báo Dẫn Khoa kỹ, 25 (5): 38 – 39.

110. 袁红 (2010). 荔枝核多糖提取物对四氧嘧啶致糖尿病小鼠降糖作用 [J]. 健康研究, 30 (4): 253-255.

Viên Hồng (2010), Nghiên cứu chiết xuất của hạt vải (lê chi) tác dụng giảm đường huyết đối với chuột gây đái tháo đường [J]. Báo nghiên cứu sức khỏe, 30 (4): 253 – 255.

111. 王钦茂, 刘超, 赵帜平, 等 (2001). 丹皮多糖降血糖有效成分的筛选及其作用研究 [J] 中国中医基础医学杂志, 7 (5) :18.

Vương Khâm Nhung, Lưu Siêu, Triệu Phán Bình, Cs (2001). Tuyển chọn thành phần có tác dụng hạ đường huyết trong Đan bì và nghiên cứu tác dụng của nó [J]. Tạp chí y học cơ bản Trung y Trung Quốc, 7(5): 18.

112. 朱明磊, 唐微, 官守涛 (2010). 山药多糖对糖尿病小鼠降血糖作用的实验研究 [J]. 现代预防医学, 37 (8): 1524-1527.

Chu Minh Lỗi, Đường Vi, Quán Thủ Thao (2010). Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của vị Hoài sơn trên chuột thực nghiệm. Y học dự phòng hiện đại 37 (8): 1524 -1527.

113. 马华民, 风英 (1997). “糖 尿 病”. 万病防治问答丛书. 河南科学技术出版社, 25.

Mã Hoa Dân, Phong Anh (1997). Tùg thư hỏi đáp “Bệnh đái tháo đường”. Nhà xuất bản khoa học kỹ thuật Hà Nam Trung Quốc, 25.

114. 张发荣主编 (1998). 中西医结合糖尿病治疗学, 北京: 中国中药出版社, 119.

Trương Phát Vinh chủ biên (1998). Điều trị học bệnh đái tháo đường Trung Tây y kết hợp. Nhà Xuất bản Trung y dược Bắc kinh Trung Quốc xuất bản, 119.

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. ĐỊNH NGHĨA, CƠ CHẾ BỆNH SINH, TIÊU CHUẨN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ ĐTĐ TYP 2 THEO YHHĐ	3
1.1.1. Định nghĩa, phân loại và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh ĐTĐ	3
1.1.2. Cơ chế bệnh sinh của đái tháo đường typ 2	6
1.1.3. Biểu chứng của đái tháo đường	10
1.1.4. Điều trị đái tháo đường typ 2	11
1.2. NGUYÊN NHÂN, CƠ CHẾ BỆNH SINH, TRIỆU CHỨNG VÀ NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 THEO YHCT ..	23
1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của chứng tiêu khát.....	23
1.2.2. Phân thể lâm sàng và nguyên tắc điều trị chứng tiêu khát.....	29
1.2.3. Thuốc YHCT trong điều trị bệnh ĐTĐ typ 2.....	32
1.3. TỔNG QUAN VỀ BÀI THUỐC THẬP VỊ GIÁNG ĐƯỜNG PHƯƠNG TRONG ĐIỀU TRỊ ĐTĐ TYP 2	36
1.3.1. Các vị thuốc trong bài thuốc	36
1.3.2. Cơ sở lý luận chọn bài thuốc.....	41
Chương 2: CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU..	42
2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU	42
2.1.1. Thuốc nghiên cứu	42
2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu	44
2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	45
2.2.1. Động vật thực nghiệm	45
2.2.2. Bệnh nhân nghiên cứu.....	45
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	49

2.3.1. Phương pháp nghiên cứu độc tính cấp, bán trường diễn và tác dụng hạ đường huyết theo đường uống của cao lỏng “TVGĐP” trên động vật thực nghiệm.....	49
2.3.2. Nghiên cứu tác dụng điều trị của cao lỏng “Thập vị giáng đường phương” trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mức độ nhẹ	51
2.3.3. Xử lý số liệu	59
2.3.4. Sơ đồ nghiên cứu tổng quát.....	60
2.4. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	61
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	62
3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP, BÁN TRƯỜNG DIỄN, TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE VÀ ĐIỀU CHỈNH LIPID MÁU THEO ĐƯỜNG UỐNG CỦA CAO LỎNG “TVGĐP” TRÊN THỰC NGHIỆM.....	62
3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp (LD ₅₀)	62
3.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	63
3.1.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose và lipid máu của cao lỏng TVGĐP đường uống trên thực nghiệm	76
3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA CAO LỎNG TVGĐP TRÊN BỆNH NHÂN... ..	79
3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	79
3.2.2. Kết quả điều trị theo Y học hiện đại	82
3.2.3. Kết quả điều trị theo Y học cổ truyền	87
3.2.4. Tác dụng không mong muốn trên lâm sàng.....	95
Chương 4: BÀN LUẬN.....	96
4.1. CƠ SỞ LÝ LUẬN CHỌN CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU.....	98
4.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐẠT ĐƯỢC CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN.....	100
4.2.1. Nghiên cứu độc tính cấp.....	100
4.2.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn.....	101

4.2.3. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose và điều chỉnh lipid máu của Thập vị giáng đường phươg trên thực nghiệm	106
4.3. TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA “TVGĐP” TRÊN BỆNH NHÂN	112
4.3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu	113
4.3.2. Sự thay đổi các triệu chứng chủ quan	117
4.3.3. Các triệu chứng thực thể	119
4.3.4. Kết quả điều trị qua các chỉ tiêu cận lâm sàng.....	120
4.4. TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ.....	125
4.4.1. Tác dụng điều trị theo Y học hiện đại.....	125
4.4.2. Tác dụng điều trị theo Y học cổ truyền.....	126
4.5. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC TVGĐP	127
KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	131
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU	
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Một số cơ chế kháng insulin	9
Bảng 1.2.	Các thuốc nhóm sulfonylurea.....	15
Bảng 1.3.	Các thuốc nhóm không sulfonylurea (nhóm Meglitinid).....	16
Bảng 1.4.	Thuốc ức chế Dipeptidyl Peptidase-IV	16
Bảng 1.5.	Các loại insulin tiêm	20
Bảng 2.1.	Thành phần bài thuốc “Thập vị giáng đường phương”	42
Bảng 2.2.	Thành phần dinh dưỡng của chế độ ăn NFD và HFD cho chuột nhất tính trên 100g thức ăn	44
Bảng 2.3.	Phân loại thể bệnh theo YHCT.....	48
Bảng 2.4.	Phân bố một chế độ ăn đơn giản 3 bữa	54
Bảng 2.5.	Đánh giá kết quả điều trị theo triệu chứng chủ quan	55
Bảng 2.6.	Tiêu chuẩn đánh giá kết quả xét nghiệm của người bệnh ĐTĐ theo ADA – năm 1998	58
Bảng 3.1.	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của cao lỏng TVGDP	62
Bảng 3.2.	Trọng lượng thỏ trước và sau thí nghiệm.....	63
Bảng 3.3.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đến số lượng hồng cầu, hàm lượng huyết sắc tố và tỷ lệ hematocrit trong máu thỏ.....	64
Bảng 3.4.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đến số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu trong máu thỏ	65
Bảng 3.5.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ.....	66
Bảng 3.6.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đến nồng độ albumin trong máu thỏ.....	66
Bảng 3.7.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đến hoạt độ AST và ALT trong máu thỏ	67
Bảng 3.8.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ	68

Bảng 3.9.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phượng đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ	68
Bảng 3.10.	Ảnh hưởng của cao lỏng Thập vị giáng đường phượng đến nồng độ creatinin trong máu thỏ.....	69
Bảng 3.11.	Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên trọng lượng chuột	76
Bảng 3.12.	Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên nồng độ glucose máu chuột	77
Bảng 3.13.	Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên các chỉ số lipid máu của chuột.	77
Bảng 3.14.	Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên trọng lượng chuột	78
Bảng 3.15.	Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên nồng độ glucose máu chuột	78
Bảng 3.16.	Ảnh hưởng của cao lỏng TVGĐP lên các chỉ số lipid máu của chuột ...	79
Bảng 3.17.	Phân bố tuổi bệnh nhân theo các thể YHCT	80
Bảng 3.18.	Phân bố bệnh nhân theo giới	80
Bảng 3.19.	Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp	81
Bảng 3.20.	Phân bố bệnh nhân theo yếu tố nguy cơ.....	81
Bảng 3.21.	Chỉ số BMI trước khi điều trị	82
Bảng 3.22.	Thay đổi chỉ số nhân trắc ở các thời điểm	82
Bảng 3.23.	Kết quả thay đổi các triệu chứng lâm sàng trước và sau điều trị đánh giá theo bảng 2.5.....	83
Bảng 3.24.	Chỉ số đường huyết (mmol/l) và HbA1c (%) tại các thời điểm.	84
Bảng 3.25.	Sự thay đổi các chỉ số lipid máu trước và sau điều trị	85
Bảng 3.26.	Sự thay đổi các chỉ số Huyết học trước và sau điều trị	86
Bảng 3.27.	Sự thay đổi các chỉ số Hóa sinh đánh giá chức năng gan thận trước và sau điều trị	86
Bảng 3.28.	Kết quả xét nghiệm nước tiểu trước và sau điều trị	87
Bảng 3.29.	Kết quả chung sau điều trị 90 ngày	87
Bảng 3.30.	Chỉ số BMI ở các thể bệnh theo YHCT tại các thời điểm theo dõi	87
Bảng 3.31.	Thay đổi huyết áp (mmHg) ở các thể bệnh theo YHCT tại các thời điểm theo dõi.....	88
Bảng 3.32.	Đánh giá kết quả thay đổi các triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị ở các thể bệnh YHCT.....	89

Bảng 3.33.	Chỉ số đường huyết (mmol/l) ở các thể bệnh YHCT	89
Bảng 3.34.	Chỉ số HbA1c (%) ở các thể bệnh theo YHCT sau 90 ngày điều trị	90
Bảng 3.35.	Đánh giá chỉ số HbA1c trước và sau điều trị theo thể bệnh YHCT	90
Bảng 3.36.	Sự thay đổi các chỉ số Huyết học ở các thể bệnh theo YHCT ...	91
Bảng 3.37.	Sự thay đổi các chỉ số Hóa sinh đánh giá chức năng gan thận ở các thể bệnh YHCT trước và sau điều trị	92
Bảng 3.38.	Sự thay đổi các chỉ số lipid máu ở các thể bệnh YHCT trước và sau điều trị	93
Bảng 3.39.	Kết quả xét nghiệm nước tiểu ở các thể bệnh YHCT trước và sau điều trị	94
Bảng 3.40.	Đánh giá kết quả điều trị theo thể bệnh YHCT	95
Bảng 4.1.	Các vị thuốc có tác dụng hạ đường huyết trong TVGDP	99

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố bệnh nhân theo tuổi	79
Biểu đồ 3.2.	Thay đổi đường huyết trước và sau điều trị	84
Biểu đồ 3.3.	Sự thay đổi chỉ số HbA1c trước và sau điều trị	85

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1.	Cơ chế bệnh sinh chứng tiêu khát	29
Sơ đồ 2.1.	Quy trình sản xuất cao lỏng Thập vị giác đường phượng.....	43
Sơ đồ 2.2.	Sơ đồ nghiên cứu tổng quát.....	60

DANH MỤC CÁC ẢNH

Ảnh 3.1.	Hình ảnh vi thể gan thỏ lô chứng.....	70
Ảnh 3.2.	Hình ảnh vi thể gan thỏ lô trị 1.	71
Ảnh 3.3.	Hình ảnh vi thể gan thỏ lô trị 2.	72
Ảnh 3.4.	Hình ảnh vi thể thận thỏ lô chứng.....	73
Ảnh 3.5.	Hình ảnh vi thể thận thỏ lô trị 1.	74
Ảnh 3.6.	Hình ảnh vi thể thận thỏ lô trị 2.	75