BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ QUỐC PHÒNG

**VIỆN Y HỌC CỔ TRUYỀN QUÂN ĐỘI**

**LÊ HỒNG TUYẾN**

**NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ**

**CỦA THUỐC HT TRÊN THỰC NGHIỆM VÀ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2**

**Chuyên ngành : Y học cổ truyền**

**Mã số : 62720201**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

***Người hướng dẫn khoa học:***

**1. PGS.TS. NGUYỄN MINH HÀ**

**2. TS. ĐỖ THỊ MINH THÌN**

**HÀ NỘI - 2016**

**LỜI CẢM ƠN**

***Để hoàn thành luận án này, tôi xin chân thành cảm ơn:***

* *Đảng uỷ, Ban Giám đốc Viện Y học cổ truyền Quân đội đã tạo điều kiện và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập và làm luận án.*
* *Trung tâm Huấn luyện và Đào tạo, Phòng Kế hoạch Tổng hợp, Khoa Nghiên cứu thực nghiệm, Khoa Dược, Khoa A2 , Khoa A1, Khoa A30, Khoa A10, Khoa Khám bệnh Viện Y học cổ truyền Quân đội. Bộ môn Dược lý, Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội đã cho phép và tạo điều kiện thuận lợi cho tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.*
* *Giáo sư - Tiến sĩ Thái Hồng Quang, Giáo sư - Tiến sĩ Phạm Thanh Kỳ, Giáo sư Hoàng Bảo Châu, Giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Nhược Kim, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Trọng Thông, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Chu Quốc Trường, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Hoàng Trung Vinh, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Văn Hồng, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Trần Giáng Hương, PGS.TS. Đỗ Thị Phương, PGS.TS. Vũ Bích Nga, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Phạm Viết Dự, Phó Giáo sư - Tiến sĩ Phan Anh Tuấn, Tiến sĩ Phạm Xuân Phong, Tiến sĩ Phạm Bá Tuyến là những người thầy đã trang bị cho tôi kiến thức chuyên ngành, giúp đỡ tôi hoàn thiện luận án và động viên tôi trong thời gian học tập và nghiên cứu.*
* *Các Thầy - Cô trong Hội đồng chấm luận án đã đóng góp cho tôi những ý kiến quý báu trong quá trình hoàn thành luận án.*
* *Tôi bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Phó Giáo sư - Tiến sĩ Nguyễn Minh Hà, Tiến sĩ Đỗ Thị Minh Thìn, là những người thầy dành nhiều thời gian, tâm sức, trực tiếp hướng dẫn tôi nghiên cứu và hoàn thành luận án.*
* *Tôi xin cảm ơn chân thành tới các Thầy giáo, Cô giáo, bạn bè đồng nghiệp, người thân và gia đình đã tận tình giúp đỡ, động viên, khích lệ tôi trong thời gian qua.*

*Bản Luận án này không thể tránh khỏi thiếu sót. Tôi rất mong nhận được những ý kiến đóng góp quý báu của các Thầy, Cô và đồng nghiệp để bản luận án được hoàn thiện hơn.*

***Xin trân trọng cảm ơn !***

*Hà Nội, ngày tháng năm 2016*

***Lê Hồng Tuyến***

**LỜI CAM ĐOAN**

Tôi là Lê Hồng Tuyến, nghiên cứu sinh khóa 1 Viện Y học Cổ truyền Quân đội, chuyên ngành Y học cổ truyền, xin cam đoan:

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

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm về những lời cam kết trên.

*Hà Nội, ngày tháng năm 2016*

**Người viết cam đoan**

**Lê Hồng Tuyến**

**NHỮNG CHỮ VIẾT TẮT**

ADA : American Diabetes Association

(Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ)

ALT : Aspartate Amino Transferase

AST : Alanin Amino Transferase

BMI : Body Mass Index (Chỉ số trọng lượng cơ thể)

BN : Bệnh nhân

CS : Cộng sự

DCCT : The Diabetes Control and Complications

(Thử nghiệm về kiểm soát glucose huyết và biến chứng bệnh đái tháo đường)

DĐVN : Dược điển Việt Nam

ĐH : Đường huyết

ĐT : Điều trị

ĐTĐ : Đái tháo đường

ĐTĐTN : Đái tháo đường thai nghén

EASD : European Association for the Study of Diabetes.

(Hiệp hội nghiên cứu đái tháo đường châu Âu)

GIP : Glucose-dependent insulinotropic polypeptide

GLP-1 : Glucagonlike peptide-1

GLUT4 : Hệ vận chuyển glucose

GSK3 : Glycogen synthase kinase-3

HDL-C : High densitylipoprotein Cholesterol

IDF : International Diabetes Federation

(Liên đoàn đái tháo đường Thế giới)

IGT : Impaired Fasting Glucose (Rối loạn đường huyết khi đói)

IR : Insulin receptor

LDL-C : Low densitylipoprotein Cholesterol

MODY : Maturity onset diabetes of the young

NC : Nghiên cứu

NGSP : Federation Glyco-hemoglobin standardization Program

NMCT : Nhồi máu cơ tim

OECD : Organization for Economic Cooperation and Development

(Tổ chức Hợp tác và Phát triển Kinh tế)

OGTT : Oral Glucose Tolerance Test

(Nghiệm pháp dung nạp glucose huyết đường uống)

RLLPM : Rối loạn chuyển hóa lipid máu

STZ : Streptozotoxin

SUR : Sulfonylurea receptor

TCCS : Tiêu chuẩn cơ sở

THA : Tăng huyết áp

TNFα : Tumour necrosis factor α

UKPDS : United Kingdom Prospective Diabetes Study

(Nghiên cứu tiến cứu về bệnh nhân đái tháo đường tại Anh)

VXĐM : Vữa xơ động mạch

WHO : World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

YHCT : Y học cổ truyền

YHHĐ : Y học hiện đại

MỤC LỤC

[ĐẶT VẤN ĐỀ 1](#_Toc446410685)

Chương 1: [TỔNG QUAN 3](#_Toc446410686)

[1.1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI 3](#_Toc446410687)

[1.1.1. Định nghĩa, phân loại, tiêu chuẩn chẩn đoán, nguyên nhân cơ chế bệnh sinh đái tháo đường týp 2 3](#_Toc446410688)

[1.1.2. Biến chứng của bệnh đái tháo đường 7](#_Toc446410689)

[1.1.3. Điều trị đái tháo đường týp 2 8](#_Toc446410690)

[1.2. Y HỌC CỔ TRUYỀN VỚI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG 18](#_Toc446410691)

[1.2.1. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của chứng tiêu khát 18](#_Toc446410692)

[1.2.2. Phương pháp điều trị chứng tiêu khát theo YHCT 23](#_Toc446410693)

[1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM, LÂM SÀNG THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 27](#_Toc446410694)

[1.3.1. Mô hình tháo đường typ 2 trên động vật thực nghiệm 27](#_Toc446410695)

[1.3.2. Nghiên cứu các vị thuốc YHCT 33](#_Toc446410698)

[1.3.3. Nghiên cứu các bài thuốc YHCT 36](#_Toc446410699)

[1.4. BÀI THUỐC HT 37](#_Toc446410700)

[1.4.1. Xuất xứ của bài thuốc 37](#_Toc446410701)

[1.4.2. Thành phần của bài thuốc 37](#_Toc446410702)

Chương 2: [CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 42](#_Toc446410703)

[2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU 42](#_Toc446410704)

[2.1.1. Thuốc nghiên cứu 42](#_Toc446410705)

[2.1.2. Phương tiện và trang thiết bị nghiên cứu 44](#_Toc446410706)

[2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU 45](#_Toc446410707)

[2.2.1. Động vật thí nghiệm 45](#_Toc446410708)

[2.2.2. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu 45](#_Toc446410709)

[2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 51](#_Toc446410710)

[2.3.1. Nghiên cứu độc tính và đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm 51](#_Toc446410711)

[2.3.2. Nghiên cứu lâm sàng 55](#_Toc446410712)

[2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÍ SỐ LIỆU 61](#_Toc446410713)

[2.5. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU 61](#_Toc446410714)

[2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU 61](#_Toc446410715)

Chương 3: [KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU 62](#_Toc446410716)

[3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE HUYẾT CỦA THUỐC HT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM 62](#_Toc446410717)

[3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính 62](#_Toc446410718)

[3.1.2. Kết quả hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm 73](#_Toc446410719)

[3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA THUỐC HT 79](#_Toc446410720)

[3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu 79](#_Toc446410721)

[3.2.2. Sự thay đổi các chỉ tiêu lâm sàng trước và sau điều trị 89](#_Toc446410722)

Chương 4: [BÀN LUẬN 100](#_Toc446410723)

[4.1. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE HUYẾT CỦA THUỐC HT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM 102](#_Toc446410724)

[4.1.1. Nghiên cứu độc tính 102](#_Toc446410725)

[4.1.2. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết và điều chỉnh lipid máu của thuốc HT. 107](#_Toc446410726)

[4.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA THUỐC HT 113](#_Toc446410728)

[4.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu 114](#_Toc446410729)

[4.2.2. Tác dụng trên lâm sàng 117](#_Toc446410730)

[4.2.3. Các triệu chứng thực thể 119](#_Toc446410731)

[4.2.4. Kết quả điều trị qua các chỉ tiêu cận lâm sàng 120](#_Toc446410732)

[4.2.5. Hiệu quả điều trị theo Y học cổ truyền 123](#_Toc446410733)

[4.2.6. Kết quả chung sau điều trị. 125](#_Toc446410734)

[4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC HT 125](#_Toc446410735)

[4.3.1. Các chỉ tiêu huyết học 126](#_Toc446410736)

[4.3.2. Các chỉ tiêu sinh hoá đánh giá chức năng gan, thận 127](#_Toc446410737)

[4.3.3. Các chỉ tiêu xét nghiệm nước tiểu 127](#_Toc446410738)

[KẾT LUẬN 129](#_Toc446410739)

[KIẾN NGHỊ 130](#_Toc446410741)

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ

[TÀI LIỆU THAM KHẢO](#_Toc446410742)

PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

[Bảng 1.1. Các thuốc nhóm sulfonylurea 11](#_Toc440223374)

[Bảng 1.2. Các thuốc viên dạng kết hợp 15](#_Toc440223379)

[Bảng 1.3. Các loại insulin 16](#_Toc440223380)

[Bảng 2.1. Thành phần thuốc HT 42](#_Toc440223381)

[Bảng 2.2. Thành phần dinh dưỡng của chế độ ăn NFD và HFD cho chuột cống tính trên 100g thức ăn 44](#_Toc440223382)

[Bảng 2.3. Đánh giá mức độ triệu chứng bệnh tiêu khát theo YHCT 48](#_Toc440223383)

[Bảng 2.4. Phân loại thể bệnh theo YHCT 49](#_Toc440223384)

[Bảng 2.5. Đánh giá BMI theo phân loại của Hiệp hội ĐTĐ Đông Nam Á năm 2001 56](#_Toc440223385)

[Bảng 2.6. Phân độ tăng HA theo JNC VII (2003) ở người > 18 tuổi 57](#_Toc440223386)

[Bảng 2.7. Mục tiêu kiểm soát các chỉ số ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 của Hội Nội tiết - Đáo tháo đường Việt Nam năm 2011 59](#_Toc440223387)

[Bảng 3.1. Kết quả độc tính cấp của thuốc HT 62](#_Toc440223388)

[Bảng 3.2. Ảnh hưởng của thuốc HT đến thể trọng thỏ 63](#_Toc440223389)

[Bảng 3.3. Ảnh hưởng của thuốc HT đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ 64](#_Toc440223390)

[Bảng 3.4. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ 64](#_Toc440223391)

[Bảng 3.5. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hematocrit trong máu thỏ 65](#_Toc440223392)

[Bảng 3.6. Ảnh hưởng của thuốc HT đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu thỏ 65](#_Toc440223393)

[Bảng 3.7. Ảnh hưởng của thuốc HT đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ 66](#_Toc440223394)

[Bảng 3.8. Ảnh hưởng của thuốc HT đến công thức bạch cầu trong máu thỏ 67](#_Toc440223395)

[Bảng 3.9. Ảnh hưởng của thuốc HT đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ 68](#_Toc440223396)

[Bảng 3.10. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hoạt độ AST (GOT) trong máu thỏ 68](#_Toc440223397)

[Bảng 3.11. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu thỏ 69](#_Toc440223398)

[Bảng 3.12. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ 69](#_Toc440223399)

[Bảng 3.13. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ protein trong máu thỏ 70](#_Toc440223400)

[Bảng 3.14. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ 70](#_Toc440223401)

[Bảng 3.15. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ creatinin trong máu thỏ 71](#_Toc440223402)

[Bảng 3.16. Kết quả trọng lượng chuột của các lô nghiên cứu 73](#_Toc440223403)

[Bảng 3.17. Kết quả Xét nghiệm glucose huyết 74](#_Toc440223404)

[Bảng 3.18. Kết quả xét nghiệm Cholesterol 75](#_Toc440223405)

[Bảng 3.19. Kết quả xét nghiệm LDL-C 75](#_Toc440223407)

[Bảng 3.20. Kết quả xét nghiệm HDL-C 76](#_Toc440223409)

[Bảng 3.21. Kết quả xét nghiệm Triglycerid của thuốc HT 76](#_Toc440223411)

[Bảng 3.22. Phân bố bệnh nhân theo tuổi 79](#_Toc440223413)

[Bảng 3.23. Phân bố bệnh nhân theo giới 79](#_Toc440223414)

[Bảng 3.24. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp 80](#_Toc440223415)

[Bảng 3.25. Phân bố bệnh nhân theo yếu tố nguy cơ 81](#_Toc440223416)

[Bảng 3.26. Chỉ số BMI trước khi điều trị 82](#_Toc440223417)

[Bảng 3.27. Thời gian mắc bệnh 83](#_Toc440223418)

[Bảng 3.28. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị 84](#_Toc440223419)

[Bảng 3.29. Huyết áp bệnh nhân trước khi điều trị 85](#_Toc440223420)

[Bảng 3.30. Lipid máu bệnh nhân trước khi điều trị 86](#_Toc440223421)

[Bảng 3.31. Kết quả HbA1c của hai nhóm trước khi điều trị 87](#_Toc440223422)

[Bảng 3.32. Phân mức độ theo Y học hiện đại 88](#_Toc440223423)

[Bảng 3.33. Phân thể theo Y học cổ truyền 88](#_Toc440223424)

[Bảng 3.34. Thay đổi triệu chứng lâm sàng tại các thời điểm theo dõi 89](#_Toc440223425)

[Bảng 3.35. Thay đổi huyết áp (mmHg) ở các thời điểm của 2 nhóm 90](#_Toc440223426)

[Bảng 3.36. Chỉ số BMI tại các thời điểm theo dõi 90](#_Toc440223427)

[Bảng 3.37. Chỉ số glucose huyết (mmol/l) tại các thời điểm theo dõi. 91](#_Toc440223428)

[Bảng 3.38. Đánh giá glucose huyết (mmol/l) trước và sau điều trị theo YHCT 92](#_Toc440223429)

[Bảng 3.39. Sự thay đổi các chỉ số Huyết học trước và sau điều trị. 93](#_Toc440223430)

[Bảng 3.40. Đánh giá chức năng gan, thận trước và sau điều trị. 94](#_Toc440223431)

[Bảng 3.41. Sự thay đổi các chỉ số Lipid máu trước và sau điều trị 95](#_Toc440223432)

[Bảng 3.42. Kết quả xét nghiệm nước tiểu trước và sau điều trị. 96](#_Toc440223433)

[Bảng 3.43. Triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng 97](#_Toc440223434)

[Bảng 3.44. Đánh giá kết quả điều trị theo thể YHCT của nhóm nghiên cứu 97](#_Toc440223435)

[Bảng 3.45. Kết quả chung sau điều trị 98](#_Toc440223436)

[Bảng 4.1. Các vị thuốc có tác dụng hạ glucose huyết trong HT. 118](#_Toc440223437)

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

[Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới 80](#_Toc440223616)

[Biểu đồ 3.2. Sự thay đổi các chỉ số Lipid máu trước và sau điều trị 96](#_Toc440223617)

[Biểu đồ 3.3. Đánh giá kết quả điều trị theo theo YHCT 98](#_Toc440223618)

[Biểu đồ 3.4. Kết quả điều trị chung 99](#_Toc440223619)

DANH MỤC HÌNH

[Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của alloxan 29](#_Toc440223642)

[Hình 1.2. Alloxan của hãng Sigma 30](#_Toc440223643)

[Hình 1.3. Các phản ứng tạo ra các dạng oxy hoạt động gây độc tế bào 31](#_Toc440223644)

[Hình 3.1. Hình thái vi thể gan bình thường ở lô chứng 72](#_Toc440223645)

[Hình 3.2. Hình thái vi thể thận bình thường ở lô chứng 72](#_Toc440223646)

[Hình 3.3. Hình thái vi thể gan bình thường ở lô trị 1 72](#_Toc440223647)

[Hình 3.4. Hình thái vi thể thận bình thường ở lô trị 1 72](#_Toc440223648)

[Hình 3.5. Hình thái vi thể gan bình thường ở lô trị 2 72](#_Toc440223649)

[Hình 3.6. Hình thái vi thể thận bình thường 72](#_Toc440223650)

[Hình 3.7. Các tế bào đảo tụy chuột bình thường 77](#_Toc440223651)

[Hình 3.8. Các tế bào đảo tụy lô chứng âm 77](#_Toc440223652)

[Hình 3.9. Các tế bào đảo tụy lô chứng dương 78](#_Toc440223653)

[Hình 3.10. Tế bào tiểu đảo tụy 78](#_Toc440223654)

[Hình 3.11. Tế bào tiểu đảo tụy 78](#_Toc440223655)

30,72,77,78,80,96,98,99,159-161

1-29,31-71,73-76,79,81-95,97,100-147,162-175

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) là một bệnh nội tiết, ngày càng gia tăng trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Bệnh có nhiều biến chứng cấp tính và mạn tính có thể dẫn đến tàn phế hoặc tử vong. Tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 3 sau bệnh lý ung thư và tim mạch, là gánh nặng cho gia đình và xã hội [1].

Năm 2011, liên đoàn ĐTĐ Quốc tế (IDF) đã thông báo thế giới có 366 triệu người, sau 1 năm (2012) con số này đã lên tới 382 triệu người. Dự báo đến năm 2030 có thể lên tới 552 triệu người, vượt xa dự báo của IDF năm (2003) là 333 triệu vào năm 2025 [2].

Ở Việt Nam, năm 1980 tại Hà Nội tỷ lệ ĐTĐ là 1,1%, Huế 0,96% và Thành phố Hồ Chí Minh 2,96%. Trong nghiên cứu dịch tễ của Bệnh viện Nội tiết (tháng 10/2014 tại Hà Nội) đã cho thấy tỷ lệ ĐTĐ ở người trưởng thành tăng gấp 5 - 6 lần so với trước đây (5,42%) [3],[4].

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

Nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 cho thấy tế bào β bị suy giảm tới 50% chức năng [7]. Cơ chế bệnh sinh chính của ĐTĐ typ 2 là kháng insulin, giảm bài tiết insulin của tụy, tuy nhiên cho đến nay vẫn còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng [8],[9]. Cần phải phát hiện sớm và điều trị bệnh ĐTĐ để tránh những biến chứng đáng tiếc có thể xảy ra.

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 trong nước và trên thế giới quan tâm.

Lịch sử y học từ 1500 năm trước Công nguyên, con người đã biết dùng cây cỏ để chữa bệnh [10]. Tác dụng hạ glucose huyết ở một số phương thuốc, vị thuốc đã được chứng minh trên mô hình thực nghiệm ở động vật và nghiên cứu điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có hiệu quả [11],[12], nhiều hoạt chất có tác dụng hạ glucose huyết đã được xác định [13],[14].

Trong hoàn cảnh nước ta hiện nay, hầu hết các thuốc điều trị ĐTĐ phải nhập ngoại đắt tiền. Mặt khác, việc điều trị ĐTĐ phải suốt đời nên rất khó khăn với người bệnh. Hơn nữa, những thuốc này dùng lâu có tác dụng phụ và gây quen, nhờn với thuốc [7],[12]. Việc tìm kiếm một loại thuốc điều trị có hiệu quả, ít độc hại, sẵn nguyên liệu trong nước là cần thiết và ý nghĩa thực tiễn cao.

Từ kết quả xây dựng mô hình ĐTĐ trên thực nghiệm, kết hợp với việc nghiên cứu, lựa chọn bài thuốc từ các tài liệu y văn và kinh nghiệm điều trị trên lâm sàng, bài thuốc HT được xây dựng. Để có đủ cơ sở khoa học khẳng định hiệu quả của bài thuốc, chúng tôi tiến hành đề tài: “***Nghiên cứu tác dụng điều trị của thuốc HT trên thực nghiệm và bệnh nhân đái tháo đường typ 2***”, với các mục tiêu:

*1. Nghiên cứu độc tính và đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm.*

*2. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên lâm sàng, so sánh với một thuốc tân dược.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 THEO Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Định nghĩa, phân loại, tiêu chuẩn chẩn đoán, nguyên nhân cơ chế bệnh sinh đái tháo đường týp 2

1.1.1.1. Định nghĩa, phân loại và tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh Đái tháo đường

Theo định nghĩa của Uỷ ban chẩn đoán và phân loại bệnh đái tháo đường Hoa Kỳ: “Đái tháo đường là một bệnh rối loạn chuyển hoá có đặc điểm là tăng glucose huyết, hậu quả của sự thiếu hụt tiết insulin; khiếm khuyết trong hoạt động của insulin; hoặc cả hai [15],[16]. 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” [17],[18].

Theo phân loại của Hiệp hội ĐTĐ Mỹ (ADA) năm 2011, ĐTĐ được chia thành 4 loại: ĐTĐ typ1, ĐTĐ typ 2, ĐTĐ thai kỳ và các typ đặc biệt khác, trong đó ĐTĐ typ 1 và ĐTĐ typ 2 là những loại hay gặp nhất [19],[20].

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc bệnh ĐTĐ có một trong các tiêu chuẩn sau:

- Glucose huyết lúc đói (sau ăn 8h qua đêm) ≥ 7mmol/l (≥ 126mg/dl) trên bệnh nhân có các triệu chứng kinh điển bao gồm: ăn nhiều, uống nhiều, đái nhiều, gầy sút cân.

- Glucose huyết bất kỳ ≥ 11,1 mmol/l (200mg/dl).

- Glucose huyết > 11,1mmol/l ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống 75gam glucose hòa với 200ml nước đun sôi để nguội.

- Hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 6,5%.

Các xét nghiệm glucose huyết đói và nghiệm pháp dung nạp glucose phải làm 2 lần vào 2 ngày khác nhau.

Tháng 1/2010, Hiệp hội ĐTĐ Mỹ (ADA) đã đưa thêm tiêu chí mới trong chẩn đoán ĐTĐ là HbA1c ≥ 6,5%. Tiêu chí này cũng đã được sự đồng thuận của Tổ chức y tế thế giới vào đầu năm 2011 [18]. 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 lúc đói [3].

1.1.1.2. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh đái tháo đường typ 2

\* Nguyên nhân [16],[17].

ĐTĐ không phụ thuộc insulin (ĐTĐ người lớn tuổi).

* Liên quan đến:

+ Tình trạng kháng insulin và rối loạn tiết insulin

+ Béo phì

+ Ảnh hưởng của di truyền và môi trường

- Tỉ lệ phù hợp trẻ sinh đôi cùng trứng bị ĐTĐ typ 2 là 90 - 100%

* Liên quan trực hệ cùng bị ĐTĐ
* Các chủng tộc khác nhau có tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ typ 2 khác nhau
* Di truyền theo gen thường - trội như kiểu MODY
* Ảnh hưởng của sự phát triển lúc bào thai và tuổi thiếu niên.

\* Cơ chế bệnh sinh

ĐTĐ typ 2 liên quan đến sự thiếu hụt insulin tương đối do rối loạn tiết insulin và hiện tượng kháng insulin [16],[17]. 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) [18],[21]. Bệnh nhân ĐTĐ typ 2 không thừa cân biểu hiện giảm insulin là chính, ngược lại bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có kèm béo phì tình trạng kháng insulin lại là chính [22].

a) 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 [9]. 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 [17]. Bệnh ĐTĐ typ 2 chỉ có những biểu hiện lâm sàng khi tế bào β đảo tụy bị tổn thương, không còn tiết insulin, không đủ khả năng tiết insulin để đưa glucose huyết về giới hạn bình thường [23].

Các nghiên cứu đã chứng minh ảnh hưởng của một số gen đến các 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 trọng [24],[25].

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 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 [15],[26].

*- Kiệt quệ tế bàoβ 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 [17],[18],[22].

*- 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. Tuy nhiên cơ chế cụ thể vẫn chưa rõ ràng [7],[27].

*- Sự tích lũy các amyloid:* là polypeptid có khả năng gây độc đối với đảo tụy, gây suy giảm chức năng tiết insulin [6],[28].

*- 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 [18],[29].

- *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 [30].

b) 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 [7]. Kháng insulin cũng là nguyên nhân gián tiếp dẫn đến suy giảm chức năng tiết insulin của tế bào β đảo tụy.

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 [24]. Đối với ĐTĐ typ 2, kháng insulin chủ yếu do các bất thường trong con đường truyền tin nội bào của insulin [7],[24].

Nguyên nhân chính 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 [22]. Một số nguyên nhân khác 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 - Mỹ, 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 [7].

1.1.2. Biến chứng của bệnh đái tháo đường

1.1.2.1. Biến chứng cấp tính

Các biến chứng cấp tính của bệnh ĐTĐ thường là hậu quả của chẩn đoán muộn, điều trị không kịp thời hoặc do nhiễm khuẩn cấp... Các biến chứng cấp gồm có:

- Hôn mê do nhiễm toan ceton.

- Hôn mê tăng glucose huyết không nhiễm toan ceton.

- Hôn mê tăng áp lực thẩm thấu.

- Hôn mê tăng lactat huyết ở bệnh nhân ĐTĐ

- Hạ glucose huyết và hôn mê hạ glucose huyết.

- Nhiễm khuẩn cấp: viêm phổi, viêm đường tiết niệu, lao phổi... [18].

1.1.2.2. Biến chứng mạn tính

Các biến chứng lâu dài của ĐTĐ thường hay gặp, thậm chí các biến chứng này có ngay tại thời điểm bệnh được phát hiện, nhất là ở người mắc bệnh ĐTĐ typ 2.

***\* Biến chứng mạch máu lớn:***

- Suy tim mạn tính, đột quỵ

- Loét bàn chân, hoại tử chi và cắt cụt chi.

***\* Biến chứng mạch máu nhỏ:***

- Suy thận mạn.

- Tổn thương võng mạc mắt dẫn đến giảm thị lực, mù lòa.

- Tổn thương thần kinh ngoại vi.

- Rối loạn chức năng cương dương, suy giảm khả năng tình dục [18].

1.1.3. Điều trị đái tháo đường týp 2

1.1.3.1. Nguyên tắc điều trị

Theo ADA và Hiệp hội nghiên cứu ĐTĐ Châu Âu (European Association for the Study of Diabetes), điều trị ĐTĐ typ 2 theo các bước [31],[32],[33]:

Bước 1: Thay đổi lối sống kết hợp sử dụng metformin.

Bước 2: Sử dụng insulin hoặc sulfonylurea nếu thay đổi lối sống và sử dụng metformin liều cao nhất vẫn không đạt được hiệu quả điều trị sau 2- 3 tháng điều trị hoặc khi nồng độ HbA1c không đạt yêu cầu. Dùng insulin khi HbA1c > 8,5% hoặc khi có triệu chứng tăng glucose thứ phát. Tuy nhiên, nhiều bệnh nhân vẫn đáp ứng tốt với các thuốc điều trị ĐTĐ đường uống ngay cả khi có các triệu chứng của tăng glucose huyết [8],[34].

Bước 3: Thay đổi lối sống kết hợp metformin, sulfonylurea hoặc insulin nền mà vẫn không đạt được các chỉ tiêu về glucose huyết cần sử dụng insulin tích cực [21].

1.1.3.2. Mục tiêu điều trị ĐTĐ typ 2

Mục tiêu điều trị ĐTĐ đối với kiểm soát tình trạng tăng glucose huyết chủ yếu là đưa được nồng độ glucose huyết trở về mức bình thường. ADA khuyến cáo cần đạt được HbA1c < 7%. Các nhóm nghiên cứu khác đưa ra đích HbA1c cần đạt ở giá trị ≤ 6,5% và quan trọng hơn cả là điều trị cần tập trung đạt giá trị nồng độ glucose huyết gần bình thường. Nồng độ glucose huyết cần đạt được bao gồm: glucose huyết lúc đói và trước bữa ăn là 4,95-7,2 mmol/l (90-130 mg/dl); glucose huyết sau ăn ≤ 10 mmol/l (180mg/dl); và trước khi ngủ là 5,5-7,7 mmol/l (100-140 mg/dl) [9],[35].

Kiểm soát huyết áp là khâu rất quan trọng trong dự phòng biến chứng thận, võng mạc mắt, huyết áp < 130/80 mmHg. Thuốc ức chế enzym chuyển angiotensin (ACEIs) là lựa chọn đầu tay đối với bệnh nhân tiền ĐTĐ và ĐTĐ. Thuốc ức chế enzym chuyển và nhóm thuốc ức chế thụ thể angiotensin (ARBs) đã cho thấy làm chậm tình trạng suy giảm chức năng thận ở các bệnh nhân có biến chứng thận do ĐTĐ [29],[36].

Điều trị rối loạn lipid máu làm giảm nguy cơ bị tử vong và tàn phế do bệnh tim mạch kết hợp với ĐTĐ [3],[6]. Aspirin liều thấp (81-162 mg/ngày) được khuyến cáo cho các bệnh nhân có tuổi > 40 và có thể được bắt đầu ở các độ tuổi trẻ hơn... Bệnh nhân ĐTĐ cần phải khám, theo dõi, điều trị kịp thời các bệnh lý về tim mạch [34],[37].

Điều trị các biến chứng mạch máu nhỏ của bệnh ĐTĐ bao gồm: bệnh lý võng mạc mắt, bệnh lý thần kinh ngoại vi và bệnh lý cầu thận.

1.1.3.3. Các liệu pháp không dùng thuốc

*a) 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 là từ 30-35 calo/kg/ngày; ở nam là từ 35-40 calo/kg/ngày [38]. 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%.

Yêu cầu chung về tỷ lệ các thành phần thức ăn:

+ Lượng carbonhydrat (đường) chiếm 65% tổng số calo.

+ Mỡ chiếm 20% tổng số calo, mỡ bão hoà < 10% tổng số calo.

+ Protein 15% (≈ 0,8 g/kg/ngày).

Thức ăn có sợi (25g/1000Kcal) có thể làm chậm hấp thu glucose, mỡ và giảm tình trạng tăng glucose huyết sau 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 vị giác. Bệnh nhân bị bệnh ĐTĐ cần hạn chế bia, rượu. Nên chia khẩu phần ăn trong ngày nhiều lần (4 - 5 lần), không nên ăn quá no tránh tăng glucose huyết sau ăn.

*b) Chế độ luyện tập:* Hoạt động thể lực, tập thể dục đều đặn làm cơ thể tiêu thụ glucose dễ dàng, do đó làm giảm lượng glucose huyết, từ đó có thể làm giảm liều insulin và các thuốc hạ glucose huyết khác, cải thiện tình trạng hoạt động của các cơ quan, nâng cao tình trạng sức khoẻ của toàn cơ thể. Luyện tập đúng và khoa học làm tăng sức chịu đựng của cơ thể, tăng tiêu thụ năng lượng, giảm nguy cơ béo phì...

c) Điều chỉnh tâm lý để tinh thần luôn thoải mái, hoạt bát, nhanh nhẹn.

1.1.3.4. Điều trị bằng thuốc

a) Điều trị ĐTĐ typ 2 bằng thuốc uống

Các nghiên cứu về cơ chế bệnh sinh ĐTĐ đã cho thấy nguyên nhân chính dẫn đến tăng glucose huyết ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bao gồm:

- Giảm sản xuất insulin của tế bào β 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, lối sống ít vận động).

Các thuốc điều trị ĐTĐ đều nhằm mục 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, nateglinid [22],[23].*

Sulfonylurea được chia làm 2 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 [39],[40].

Cơ chế tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc sulfonylurea dựa trên ba 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 Ca2+ vào tế bào; (2) Giảm sản xuất glucose ở gan; (3) Tăng nhạy cảm insulin ngoại vi [40],[41].

Sulfonylurea thế hệ II tác dụng hạ glucose huyết lại rất mạnh. Dùng sulfonylurea nên chú ý tới hạ glucose huyết và nguy cơ đối với gan thận ở những người có suy gan hay thận.

Bảng 1.1. Các thuốc nhóm sulfonylurea

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tên gốc** | **Tên biệt dược** | **Liều dùng/ngày** | **Cách dùng** |
| **Thế hệ I** |  |  |  |
| Tolbutamid | Butamid, Orabet, Orinase, Tolbusal | 0,5 - 2 | Ít dùng |
| Chlopropamid | Galiron, Diabese, Mellinese, Meldian | 0,1 - 0,5 | Ít dùng |
| Acetohexamid | Dymelor | 0,25 - 1,25 | Ít dùng |
| Tolazamid | Tolinase | 0,1 -.75 | 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 viên nén 80mg, Predian viên nén 80mg | 80 - 240mg | Trước bữa ăn 15 - 20 phút |
| Glimepirid | Amaryl viên nén 2mg, 4mg | 2mg - 8mg | Trước bữa ăn 30 phút |

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

Biguanid là thuốc chống tăng glucose huyết, không phải thuốc hạ glucose huyết, không có tác dụng kích thích bài tiết insulin do đó không gây hạ glucose 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% [42],[43], 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, giảm nhẹ lipid máu (LDL-c,VLDL-c), giảm nồng độ cholesterol và tăng (HDL-c). 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 [23]. 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) [43].

Bệnh nhân thường giảm cân do giảm cảm giác thèm ăn. Theo 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.

*Tác dụng không mong muốn:* chủ yếu xảy ra trên đường tiêu hóa gặp ở khoảng 20% bệnh nhân bao gồm: tiêu chảy, đau bụng, mệt mỏi, chán ăn. Có thể xảy ra hạ glucose huyết khi dùng kết hợp metformin với các thuốc khác [23]. Chống chỉ định sử dụng metformin cho bệnh nhân suy 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, uống sau ăn.

*\* Thuốc ức chế enzym glucosidase*

Đây là nhóm thuốc sử dụng để điều trị ĐTĐ typ 2 bao gồm: Acarbose (Glucobay, Precose) và miglitol (Glyset) [12]. 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 [44],[45].

*Liều dùng:* uống 50 - 100mg x 3 lần/ ngày, uống ngay trong bữa ăn, khởi đầu với liều thấp hơn.

*Tác dụng không mong muốn:* gây sinh hơi ở ruột, chậm tiêu, tiêu chảy. tác dụng phụ giảm khi dùng dài ngày và bớt đi khi bắt đầu với liều thấp.

*\* Thuốc ức chế Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) [46].*

- Saxagliptin (Onlyza): thuốc hạ glucose huyết nhưng không gây hạ quá mức, không làm giảm trọng lượng, cải thiện đáng kể chức năng tế bào β và sự tiết insulin. Liều uống trung bình 2,5-5,0 mg/ngày.

- Sitagliptin (Januvia): hấp thu tốt qua đường tiêu hóa, thức ăn không ảnh hưởng đến sự hấp thu, chuyển hóa ít trong cơ thể, 80% thải trừ dưới dạng chưa chuyển hóa. Liều uống trung bình 100 mg/ngày.

- Vildagliptin: hạ glucose huyết sau khi ăn và cả khi đói nhưng không thấy hạ quá mức như các thuốc khác, không làm giảm trọng lượng. Liều uống trung bình 50-100 mg/ngày.

- Linagliptin: uống liều 5 mg/ngày.

*Tác dụng không mong muốn:* nhìn chung thuốc ức chế DDP-4 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 riêng rẽ hoặc khi kết hợp với metformin hoặc pioglitazon.

\* Thuốc đồng vận chuyển natri-glucose (sodium - glucose dependent cotransporter - SGLT) và các chất ức chế [47] 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 đóng vai trò tái hấp thu 90% glucose ở thận. Một số chất ức chế SGLT đang được nghiên cứu pha II, III trên lâm sàng làm giảm hấp thu glucose ở ruột và ở thận gây hạ glucose huyết gồm: dapagliflozin, canagliflozin, LX-4211. 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, rối loạn hấp thu.

- Dapagliflozin: đang trong giai đoạn thử lâm sàng pha III, có tính an toàn cao ở khoảng liều 2,5; 5; 10; 20; 50; 200; 500 mg/ngày. Sự ức chế SGLT phụ thuộc liều, liều 20-50 mg/ngày ức chế gần hoàn toàn SGLT và không gây hạ glucose huyết quá mức. Cộng đồng Châu Âu đã chấp nhận nhưng FDA chưa chấp nhận vì nghi liên quan đến ung thư.

- Canagliflozin: đã được FDA công nhận sử dụng điều trị ĐTĐ typ 2. Thuốc có thể dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với metformin ở liều điều trị 100 - 300 mg/ngày cho thấy giảm glucose huyết, HbA1c và giảm cân rõ.

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

Bảng 1.2. Các thuốc viên dạng kết hợp

|  |  |
| --- | --- |
| **Tên thương mại** | **Tên dược chất (generic) và liều** |
| Glucovance | Glyburid/metformin:1,25mg/250mg; 2,5mg/500mg; 5mg/500mg |
| Metaglip | Glipizid/metformin: 2,5mg/250mg |
| Actoplus Met | Pioglitazon/metformin: 15mg/500mg và 15mg/850mg |
| Duetact | Rosiglitazon/glimepirid: 2mg/30 mg và 4mg/30mg |
| Janumet | Sitagliptin/metformin: 50mg/500mg và 50mg/1000mg |

b) Điều trị ĐTĐ bằng thuốc tiêm

*\* Insulin*

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 [48].

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- peptide (connecting peptid). Quá trình chuyển proinsulin thành insulin diễn ra ngay trước khi bài tiết insulin.

- 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… [9],[49].

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

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

Bảng 1.3. Các loại insulin [22]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chế phẩm insulin** | | **Bắt đầu tác dụng** | **Đỉnh tác dụng** | **Thời gian có hiệu quả** |
| INS tác dụng rất nhanh | Lispro  Aspart  Gluisin | 5 - 15p  5 - 15p  5 - 15p | 30 - 90p  30 - 90p  30 - 90p | 3 - 5h  3 - 5h  3 - 5h |
| INS tác dụng nhanh | Regular  Actrapid | 30 - 60p  30p | 2 - 3h  1 - 3h | 5 - 8h  8h |
| INS tác dụng trung bình | NPH  Lente  Insulactard HM  Insulactard FlexxPen | 2- 4h  3 - 4h  1 - 1,5h  1 - 1,5h | 4 - 10h  4 - 12h  4 - 12h  4 - 12h | 10 - 16h  12 - 18h  24h  24h |
| INStác dụng rất chậm | Ultralente  Glargine  Detemir | 6 - 10h  2 - 4h  2 - 4h | 10 - 16h  Không có đỉnh  6 - 14h | 18 - 24h  20 - 24h  16 - 24h |
| INS hỗn hợp | 70/30 human mix  Mixtard HM (70/30)  Mixtard 30 FlexxPen  NovoMix 30 FlexxPen | 30 - 60p  30p  30p  10 - 20p | Theo 2 pha  2 - 8h  2 - 8h  1 - 4h | 10 - 16h  24h  24h  24h |

*\* 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 [50]. Hệ quả của sự tác động này là ức chế bài tiết glucagon, làm chậm tốc độ làm rỗng dạ dày, giảm cảm giác ngon miệng.

Pramlintid (Simlin) là chất tổng hợp có tác dụng 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. Tác dụng không mong muốn là buồn nôn, nôn, chán ăn. Không dùng cho bệnh nhân ĐTĐ kèm liệt tiêu hóa hoặc có tiền sử hạ glucose huyết quá mức [22].

*\* 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 insulinotropic 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 GLUT2. Thông qua các tác dụng của GIP và GLP góp phần làm hạ glucose huyết sau ăn [51],[52].

Exenatid (Byetta) là một polypeptide có cấu trúc giống GLP-1 50% và được FDA cho phép sử dụng tháng 4/2005, là chất chủ vận GLP-1 receptor ít bị chuyển hóa bởi DPP IV (dypeptidyl peptydase IV) có tác dụng dài hơn GLP-1. Exenatid có tác dụng cải thiện sự bài tiết insulin phụ thuộc glucose và làm giảm tốc độ rỗng dạ dày, giảm hấp thu thức ăn, giảm bài tiết glucagon, kích thích tăng sinh tế bào β đảo tụy gây giảm cân và hạ glucose huyết sau khi ăn, giảm nồng độ HbA1c. Liều 5 - 10mcg x 2 lần/ngày [51],[52].

Liraglutid: dạng bơm tiêm định liều 0,6; 1,2; 1,8 mg. Tiêm dưới da trước bữa ăn với liều thấp, tùy đáp ứng cơ thể mà 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 giảm cân ít hơn exendin 4 [53],[54]. Thuốc này có khả năng dung nạp tốt hơn và ít gây buồn nôn hơn các thuốc tương tự GLP-1.

1.2. Y HỌC CỔ TRUYỀN VỚI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Y học cổ truyền (YHCT) không có bệnh danh ĐTĐ, 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 “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). Tiêu khát trong YHCT đã có hệ thống lý luận tương đối hoàn chỉnh, hiệu quả điều trị hết sức khả quan [55],[56],[57].

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 bẩm thụ bất túc, ngũ tạng hư nhược, tinh thần kích thích, tình chí 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 về chứng tiêu khát [58],[59].

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 viết: “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 mà nóng ở trong, phế yếu - can - tỳ - thận hư, thì thường mắc chứng tiêu khát…”, giải thích rõ rằng nguyên nhân bên trong phát ra chứng tiêu khát là do 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, chức năng 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 thì tinh khí không đủ, khí huyết bất túc, 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 [55].

*\* Ẩm thực không điều hòa:*

- Ăn uống không có quy luật, ăn đồ béo ngọt, uống rượu nhiều thì trường vị sẽ tích nhiệt, mất chức năng vận hóa của tỳ vị, thủy thấp bị đình trệ, cùng với nhiệt liên kết lại tiến triển thành thấp nhiệt, thấp nhiệt cản trở vận hành các chức năng hoạt động sinh lý cơ thể, làm cho công năng của tạng phủ bị suy giảm, nhiệt đốt tân dịch, tân dịch hư tổn, sự vận chuyển không thông lợi, nội nhiệt phát sinh dễ chuyển biến thành chứng tiêu khát [55],[60].

- Yếu tố thể chất đặc biệt là béo phì, được coi là một yếu tố gây ra chứng tiêu khát. Các Y gia cổ đại cho rằng béo phì do ăn quá nhiều đồ béo ngọt, “Thông bình hư thực luận” của Tố vấn viết: “Trị chứng tiêu khát … người nhà giàu béo phì là bệnh của cao lương mỹ vị gây ra”. Trương Cảnh Nhạc triều đại nhà Minh (Thế kỷ XIV - XV sau CN) trong “Cảnh nhạc toàn thư” viết: “chứng tiêu khát, là giai đoạn cuối của bệnh, đều là quá trình do ăn uống quá nhiều cao lương mỹ vị... Đều là bệnh của người giàu, người nghèo ít gặp”. Có thể nói người giàu có, do chế độ dinh dưỡng phong phú, dư thừa, kèm với ít vận động thể lực, cơ thể béo phì nên rất dễ mắc chứng tiêu khát. Cùng 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 thì nguy cơ tạo ra nhóm cộng đồng người có khả năng mắc chứng tiêu khát sau này càng nhiều.

*\* Tinh thần không thoải mái*

Ngũ chí bị kích thích quá độ kéo dài, hoặc do cáu gắt làm hại can, can mất sơ tiết, gây ra uất kết làm ngưng trệ hoạt động công năng sinh lý, uất hóa hỏa, trên thì thiêu đốt âm tân của phế - vị, dưới thì hun đốt âm tân dịch của thận, nên có thể tiến triển thành chứng bệnh tiêu khát. Thất tình có quan hệ với chứng tiêu khát, sách 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 nhược, gây nên bệnh 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, Lưu Hà Gian triều đại nhà Kim trong “Tam tiêu luận viết”: “chứng tiêu khát… tinh thần thì hao loạn cho nên táo nhiệt uất thịnh lên mà thành bệnh”. Trương Tòng 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” [59],[61]. Diệp Thiên Sĩ trong “Tam tiêu của Lâm chứng chỉ nam y án” cũng viết: “tinh thần u uất, sinh ra nội nhiệt, là bệnh tiêu khát”. Giải thích rõ tình chí bị rối loạn, ngũ chí quá cực, hóa nhiệt tổn thương tân dịch, là quá trình diễn biến bệnh lý của bệnh, đây là yếu tố làm cho bệnh tiến triển nặng lên.

*\* Lao dật (an nhàn) quá mức*

YHCT chỉ ra lao (mệt mỏi) quá mức làm khí bị hao tổn, dẫn đến khí hư; Tuyên minh ngũ khí thiên - Tố Vấn viết: “Ngọa đa hại khí, tọa đa thương nhục”, cho nên sự an nhàn cũng làm cho chức năng vận hóa của tỳ vị bị rối loạn, tỳ không vận hành được tân dịch trong vị khiến cho tân dịch trong vị không đủ, dễ hóa táo sinh nhiệt, táo nhiệt trong vị mà gây ra các triệu chứng của tiêu khát. Nghiên cứu hiện đại đã chứng minh, lối sống ưa tĩnh tại, ít vận động cũng là nguyên nhân gây ra bệnh ĐTĐ, việc luyện tập thường xuyên có khả năng dự phòng ĐTĐ [62].

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

Thời kỳ trẻ, không coi trọng tiết dục, phòng dục quá mức làm cho thận khí hư kiệt, thận tinh hư tổn, chức năng khí hóa rối loạn mà thành tiêu khát. Trên là giải thích về tình dục quá độ, thận khí, tinh hư tổn có quan hệ nhất định với việc phát sinh của bệnh tiêu khát [62].

*\* Lạm dụng thuốc ôn bổ*

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

*\* Ngoại cảm lục dâm*

“Linh khu ngũ biến” viết: “bất cứ bệnh nào khi mới bắt đầu đều có thể cảm nhiễm phong hàn qua bì mao hoặc lưu lại...”. Các yếu tố lục dâm (phong, hàn, thử thấp, táo, hỏa) gây tổn thương tạng phủ làm cho 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

Triệu chứng của “Tiêu khát” thuộc về nội nhiệt. Thiên kim viết: “chứng tiêu khát đều do nhiệt dẫn đến”. Trong Y học nhập môn cho rằng “nhiệt ở thượng tiêu thì tâm phế phiền táo, lưỡi đỏ, môi đỏ, ăn ít, uống nước, tiểu tiện luôn... nhiệt ở trung tiêu ảnh hưởng tỳ vị nên ăn nhanh đói... nhiệt ở hạ tiêu thì thận tinh bị kiệt nên khát muốn uống nước”. Chứng tiêu khát phát sinh do công năng của tạng phủ trong cơ thể hư nhược, âm hư nội nhiệt mà sinh ra bệnh [55],[63].

“Tiêu khát” gốc là âm hư: Đan khê tâm pháp của Chu Đan Khê cho rằng: “chân thủy chưa kiệt thì không khát được”. Cảnh Nhạc toàn thư của Trương Cảnh Nhạc viết: “thủy không giúp hỏa thì hỏa không về nguồn, cho nên có hỏa ở phế - thượng tiêu, có hỏa ở vị - trung tiêu, hỏa đốt ở hạ tiêu phần dưới cơ thể làm chân âm không đủ, thủy thiếu ở dưới” [58].

Theo Hải Thượng Lãn Ông [55] “phần nhiều do hỏa làm tiêu hao chân âm, 5 chất dịch bị khô kiệt mà sinh ra”, “kỳ thực đều do mất tân dịch”, tinh hay tân dịch đều là âm. Chân âm bị tiêu hao dẫn đến âm hư, âm hư sinh nội nhiệt mà sinh ra chứng tiêu khát.

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.

**LAO LỰC**

**QUÁ ĐỘ**

**TÌNH CHÍ**

**THẤT ĐIỀU**

**ẨM THỰC**

**BẤT TIẾT**

**TẠNG PHỦ BẤT TÚC**

Âm dịch tiêu hao, hư hỏa nộisinh

Khí uất hóa hỏa, nội nhiễu tân dịch

Ngũ tạng hư nhiệt, thấp nhiệt nội sinh

Tổn thương tỳ vị, tân dịch mất phân bố

**ÂM HƯ NỘI NHIỆT**

Can thận âm hư, âm dương lưỡng hư

Tỳ vị khí hư, thấp nhiệt trung trở

Phế vị táo nhiệt, trường hư thương âm

Táo nhiệt

thương phế

Tạng phủ mất điều phối, cố nhiếp vô năng

Tỳ vị thất tinh, tứ chi thất dưỡng

Trung tiêu nhiệt mạnh, tiêu cốc thiện cơ

Tân dịch mất phân bố, phiền khát đa ẩm

**ĐA THỰC**

**ĐA ẨM**

**ĐA NIỆU**

**TIÊU SẤU**

**TIÊU KHÁT**

Sơ đồ 1.1. Cơ chế bệnh sinh tiêu khát [64]

1.2.2. Phương pháp điều trị chứng tiêu khát theo YHCT

1.2.2.1. Ăn uống

Trên cơ sở cân bằng dinh dưỡng, căn cứ hàn nhiệt hư thực của người bệnh lựa chọn thức ăn cho phù hợp.

Người âm hư chọn dùng thức ăn loại mát như: Mướp đắng, Rau đắng, Bồ công anh...

Người dương hư chọn dùng thức ăn ôn bổ như: Gừng tươi, Gừng khô, Nhục quế, Hạt tiêu làm gia vị nấu với thịt.

1.2.2.2. Vận động

Tăng cường hoạt động thể lực, chế độ vận động hợp lý, tránh ngồi lâu, nằm lâu một chỗ.

1.2.2.3. Điều chỉnh tình chí

Giữ gìn cho tinh thần được thoải mái, kiên trì đấu tranh với bệnh tật. Phối hợp cùng với thầy thuốc điều trị bệnh.

1.2.2.4. Điều trị chứng tiêu khát theo YHCT

Bệnh ĐTĐ đa phần được hình thành do bẩm thụ khác thường, ăn quá nhiều chất ngọt béo, ít vận động và yếu tố thần kinh. Nguyên nhân bệnh phức tạp, nhiều biến chứng. Biện chứng cần làm rõ đặc điểm bệnh lý khác nhau: uất, hỏa, hư, thực...

*a) Phân thể luận trị [57]*

Trong biện chứng luận trị điều trị ĐTĐ, biện chứng tam tiêu là thể loại biện chứng sớm nhất điều trị bệnh ĐTĐ. Bệnh ĐTĐ có tên gọi sớm nhất là bệnh tiêu khát, bệnh có thể phân thành: thượng tiêu, trung tiêu, hạ tiêu. Trong sách “Tố vấn bệnh - cơ khí nghi bảo mệnh tập” thời nhà Kim chỉ ra: “bệnh tiêu khát là tam tiêu thụ tà, có phân thượng tiêu, trung tiêu, hạ tiêu”.

*\* Thể thượng tiêu*

Chứng trạng chủ yếu: phiền khát uống nước nhiều, miệng khô lưỡi ráo. Kèm theo tiểu tiện nhiều lần, lượng nước tiểu nhiều, lưỡi đỏ rêu mỏng, mạch hồng sác.

Pháp điều trị: thanh nhiệt nhuận phế, sinh tân chi khát.

Phương: tiêu khát hoàn gia giảm.

*\* Thể trung tiêu*

Chứng trạng chủ yếu là: ăn nhiều, nhanh đói, hình thể gầy. Kèm theo miệng khát uống nhiều nước, đại tiện bí kết, chất lưỡi đỏ hoặc có vết nứt, rêu vàng, mạch hoạt sác.

Do vị hỏa nhiệt đốt, ăn nhiều chóng đói. Vị hỏa hao thương tinh vi thủy cốc, không thể nuôi dưỡng đầy đủ cơ phu làm hình thể gầy. Vị phủ táo nhiệt, tiêu đốt tân dịch, thì miệng khát uống nhiều nước. Tân dịch không đủ, đại tràng mất nhu nhuận mà gây dương minh phủ thực dẫn đến đại tiện bí kết. Lưỡi đỏ rêu vàng ráo, mạch hoạt sác đều là biểu hiện của táo nhiệt. Thường gặp chứng trạng ăn nhiều nhanh đói ở bệnh ĐTĐ chưa được khống chế tốt. Cụ thể là:

Chứng vị nhiệt

* Pháp điều trị: thanh nhiệt tả hỏa, dưỡng âm sinh tân
* Phương: Ngọc nữ tiễn gia giảm

Chứng khí âm lưỡng hư

* Pháp điều trị: ích khí kiện tỳ, sinh tân chỉ khát.
* Phương: Thất vị bạch truật tán gia giảm, có thể kết hợp với Sinh mạch tán để tăng cường ích khí sinh tân chi khát.

*\* Thể hạ tiêu*

Biểu hiện chủ yếu: tiểu tiện nhiều lần, số lượng nhiều, nước tiểu đặc như cao, có vị ngọt. Kèm theo có miệng khô khát, ngũ tâm phiền nhiệt, lưng gối mỏi, lưỡi đỏ rêu mỏng, mạch tế sác hoặc trầm tế.

Cụ thể có:

- Chứng thận âm khuy hư

* Pháp điều trị: tư âm cố thận.
* Phương: Lục vị địa hoàng hoàn gia giảm

- Chứng âm dương lưỡng hư

* Pháp: tư âm ôn dương, bổ thận cố nhiếp.
* Phương: Kim quĩ thận khí hoàn gia giảm.

*b) Phân loại mới chứng tiêu khát*

Theo lý luận của YHCT, cơ chế bệnh sinh của tiêu khát chủ yếu là do âm hư. Tuy nhiên với bệnh lý ĐTĐ hiện nay phần lớn được phát hiện sớm bằng các xét nghiệm, khi glucose huyết chưa cao đến mức gây ra các triệu chứng lâm sàng như ăn nhiều nhanh đói, khát nước uống nhiều…Vì vậy sự phát triển nghiên cứu lý luận YHCT đã có những đối chiếu với YHHĐ. Phần lớn những người bệnh ĐTĐ typ 2 có thời gian dài trước đó lối sống ít vận động, ăn nhiều chất béo ngọt. Người thường thừa cân, béo phì, thở ngắn, ngại nói, đi lại vận động nhanh mệt, ra nhiều mồ hôi…là triệu chứng của khí hư, nên lý luận YHCT đã bổ sung vai trò của khí hư trong cơ chế bệnh sinh của tiêu khát. Theo Trung y nội khoa học (2003) [64], phân loại mới của chứng tiêu khát bổ sung vai trò của khí hư trong cơ chế bệnh sinh tiêu khát và phân chia ra các thể như sau:

- Phế nhiệt thương tân: Pháp điều trị: Thanh nhiệt nhuận phế, sinh tân chỉ khát.

- Vị nhiệt: Pháp điều trị: Thanh vị tả hỏa, dưỡng âm tăng dịch.

- Khí âm lưỡng hư: Pháp điều trị: Ích khí kiện tỳ, sinh tân chỉ khát

- Thận âm hư: Pháp điều trị: Tư âm cố thận

- Âm dương lưỡng hư: Pháp điều trị: Tư âm ôn dương, bổ thận cố sáp

c) Các phương pháp điều trị khác

*\* Châm cứu [65]:*

*- Thể châm*

Người bệnh ĐTĐ khi điều trị châm cứu yêu cầu nghiêm ngặt về vô khuẩn. Thông thường dùng phép cứu cần thận trọng để tránh gây bỏng. Phương pháp châm điều tiết glucose huyết thường dùng là:

* Thượng tiêu (phế nhiệt):

Chủ huyệt: Phế du, Tỳ du, Tụy du, Xích trạch, Túc tam lý, Tam âm giao.

Phối huyệt: phiền khát, miệng khô, gia Kim tân, Ngọc dịch.

* Trung tiêu (vị nhiệt)

Chủ huyệt: Tỳ du, Vị du. Tụy du, Túc tam lý, Tam âm giao, Nội đình, Trung quản, Ảm lăng tuyền, Khúc trì, Hợp cốc.

Phối huyệt: đại tiện bí kết gia: Thiên khu, Chi câu.

* Hạ tiêu

+ Thận âm hư

Chủ huyệt: Thận du, Quan nguyên, Tam âm giao, Thái khê.

Phối huyệt: mắt nhìn kém gia Thái xung, Quang minh.

+ Âm dương lưỡng hư

Khí hải, Quan nguyên, Thận du, Mệnh môn, Tam âm giao, Thái khê, Phục lưu.

*- Nhĩ châm*

Chọn vùng nội tiết, tuyến Thượng thận là chính. Phương pháp nhĩ châm lấy huyệt: Tụy, Nội tiết, tuyến Thượng thận, Tam tiêu, Thận, Thần môn.

1.3. TÌNH HÌNH NGHIÊN CỨU THỰC NGHIỆM, LÂM SÀNG THUỐC Y HỌC CỔ TRUYỀN ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

1.3.1. Mô hình tháo đường typ 2 trên động vật thực nghiệm

*1.3.1.1. Gây ĐTĐ typ 2 trên động vật bằng hóa chất và chế độ ăn giàu chất béo*

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

*a) Hóa chất streptozocin (STZ)*

- STZ là chất điều trị ung thư tụy, có tác dụng phá vỡ tế bào β tụy do khi vào cơ thể STZ được phân cắt methylnitrosoure (có tính alkyl hóa) tác động tới các đại phân tử sinh học (ADN) dẫn tới phá hủy tế bào β. Đích hướng tới là các ADN ty thể, qua đó tác động đến các chức năng tín hiệu quá trình trao đổi chất trong ty thể của tế bào β, điều này cũng giải thích STZ có khả năng ức chế tiết insulin.

- Tính chọn lọc của STZ với tế bào β: STZ là chất đồng đẳng nitrosoure trong đó N- methyl-N-nitrosoure được liên kết với C-2 của hexose. Nitrosoure tan trong lipid nên được hấp thụ dễ dàng vào mô qua màng sinh chất, kết quả của việc thay thế hexose là STZ ít tan trong lipid. STZ được tích lũy chọn lọc trong tế bào β đảo tụy qua chất vận chuyển glucose GLUT2 ái lực thấp nằm trong màng sinh chất. Do vậy những tế bào không biểu hiện kênh vận chuyển glucose sẽ kháng với STZ. Quan sát này cũng giải thích độc tính của STZ lớn hơn so với N-methy-N-nitrosoure trong các tế bào xuất hiện chất vận chuyển GLUT2 kể cả khi 2 chất này đều alkyl hóa ADN tương tự nhau.

Cho đến nay nhiều tác giả đã sử dụng liều STZ từ 25-60mg/kg trên chuột cống trắng để gây phá vỡ tế bào β đảo tụy trong mô hình ĐTĐ typ 2 [66],[67]

Trong nghiên cứu của chúng tôi, liều STZ được dùng là: 30mg/kg trọng lượng chuột cống trắng.

*b) Alloxan*

Alloxan còn có tên khác là Mesoxalylurea 5- Oxobarbituric acid.

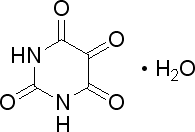
*\* Tính chất vật lý và hóa học*

- Công thức mạch thẳng: C4H2N2O4 .H2O

- Trọng lượng phân tử: 160,01 g/mol

- Tan trong nước.

- Thời gian bán hủy: 1,5 phút.



Hình 1.1. Cấu trúc hóa học của alloxan [66]

*\* Lịch sử phát triển*

Alloxan được Brugnatelli phân lập lần đầu tiên vào năm 1818. Nhưng cho đến năm 1838, Friedrich Wohler và Justus Liebig mới công bố trong nghiên cứu về bản chất acid uric và những bổ sung về phân tích hóa học chi tiết các chất mới gồm có alloxan, alloxantin, uramil, dialuric và murexide.

Năm 1943, Dunn, Sheehan và McLetchie (Trường Đại học Glasgow) báo cáo alloxan gây ra sự phá hủy tế bào đảo tụy ở thỏ. Mặc dù trước đó đã có những phát hiện về sự tăng glucose huyết khi sử dụng alloxan nhưng không được công bố, và thiếu những nghiên cứu kiểm chứng.

Rất nhiều các nghiên cứu sau này đã chứng minh alloxan là hợp chất thích hợp gây ĐTĐ trên động vật thực nghiệm. Động vật được gây ĐTĐ bằng alloxan có những biểu hiện lâm sàng giống biểu hiện ĐTĐ lâm sàng trên người: sút cân, uống nhiều nước, đái nhiều, có đường trong nước tiểu, keton niệu, glucose máu và keton máu.



Hình 1.2. Alloxan của hãng Sigma

*\* Tác dụng*

- Alloxan được ứng dụng để gây mô hình ĐTĐ typ 1 trên động vật thực nghiệm nhằm nghiên cứu các thuốc, chế phẩm điều trị bệnh ĐTĐ.

***\**** *Cơ chế hoạt động*

Cấu tạo của alloxan gần giống với cấu tạo phân tử glucose do đó alloxan được vận chuyển vào tế bào β nhờ protein vận chuyển glucose GLUT2 (Glucose transporter 2). Tại đó, alloxan gây ra hai tác động sinh lý:

- Ức chế chọn lọc tiết insulin thông qua ức chế đặc hiệu enzym glucokinase (enzym nhạy cảm glucose của tế bào β).

- Gây ra trạng thái ĐTĐ phụ thuộc insulin thông qua sự hình thành ROS (reactive oxygen species), dạng oxy phản ứng trong chuỗi phản ứng khử. Khi có mặt của các thiol nội bào đặc biệt là các glutathione, alloxan tạo ra các dạng oxy phản ứng trong chuỗi phản ứng khử với sản phẩm khử của nó là acid dialuric. Acid này tự oxy hóa tạo thành các gốc superoxide, hydro peroxide, gốc hydroxyl. Những gốc hydroxyl này gây nên sự phân hủy tế bào β [66],[67].



Hình 1.3. Các phản ứng tạo ra các dạng oxy hoạt động gây độc tế bào õ A, alloxan; AH•, gốc tự do alloxan; AH2, dialuric acid; GS•, gốc glutathione; GSSG, glutathione bị oxy hóa; OH•, gốc tự do hydroxyl; O•-, gốc superoxide [66]

*c) Kết hợp chế độ ăn giàu chất béo với hóa chất*

Chế độ ăn giàu chất béo nhằm gây sự đề kháng tế bào đích với insulin, chế độ ăn giàu chất béo được áp dụng theo tỷ lệ carbonhydrat, protein, lipid khác nhau dựa theo công trình nghiên cứu của các tác giả.

Năm 2000, Reed MJ là người đầu tiên đã gây được mô hình ĐTĐ typ 2 với thời gian nuôi chuột bằng thức ăn giàu chất béo 2 tuần và STZ liều thấp. Reed sử dụng thức ăn giàu chất béo, có 40% calo là chất béo để chuột ăn trong 2 tuần gây tình trạng đề kháng insulin ngoại biên. Sau 2 tuần, nồng độ insulin, acid béo tự do và triglycerid trong máu lô chuột ăn giàu chất béo đều cao hơn rõ rệt so với lô chuột ăn thức ăn phổ thông với p< 0,0001. . Elizabeth R. Gilbert nuôi chuột nhắt trắng bằng thức ăn giàu năng lượng và chất béo (5200kcal/kg, 60% calo là chất béo) trong 5 tuần cũng gây rối loạn chuyển hóa và đề kháng insulin rõ rệt so với lô chứng [68],[69]. Để gây tình trạng thiếu hụt insulin tương đối, tế bào β bị phá hủy khoảng 70% nên cần dò liều STZ vì đáp ứng của mỗi lô chuột khác nhau. Reed đã tiêm tĩnh mạch STZ với liều 50mg/kg chuột cống Sprague-Dawley nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo 2 tuần. Mô hình ĐTĐ của Reed có tăng glucose, insulin, acid béo tự do, triglycerid máu tương tự như ĐTĐ typ 2 trên người. Từ năm 2000 đến nay, nhiều tác giả đã áp dùng mô hình của Reed để đánh giá tác dụng điều trị ĐTĐ của thuốc YHCT phần lớn các nghiên cứu đều chọn nuôi chuột bằng chế độ ăn giàu chất béo trong 1 tháng và tiêm STZ liều duy nhất 50mg/kg và gây được mô hình ĐTĐ typ 2 trên chuột cống. Tuy nhiên mô hình này được nhiều nhà khoa học trên thế giới tiếp tục nghiên cứu, cải tiến để gần giống với bệnh lý ĐTĐ trên người nhất [70],[71].

*1.3.1.2. Gây ĐTĐ typ 2 trên động vật bằng phương pháp di truyền*

Mô hình ĐTĐ typ 2 trên động vật thu được bằng con đường di truyền có ưu việt hơn hẳn so với với mô hình gây bệnh bằng hóa chất do lô chuột nghiên cứu giống nhau về mặt di truyền nên các đáp ứng với các thử nghiệm sinh học đồng đều hơn. Mặt khác các chủng chuột này đã biết trước về kiểu loại khiếm khuyết di truyền do đó sẽ tạo điều kiện nghiên cứu sâu về cơ chế tác dụng của thuốc, tùy vào mục đích nghiên cứu mà người nghiên cứu sẽ chọn lựa mô hình cho phù hợp. Có một số mô hình như: chuột nhắt Lep, Lepr, chuột công ZDF (Zucker Diabetic Fatty), chuột nhắt KK, chuột nhắt NZO (New Zealand Obese), chuột AKITTA... [68],[69]. Tuy nhiên các giống chuột ĐTĐ di truyền không có sẵn trong điều kiện Việt nam hiện nay, nên trong đề tài nghiên cứu này chúng tôi sử dụng mô hình ĐTĐ typ 2 trên chuột cống trắng nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo và hóa chất STZ với liều 30mg/kg chuột và chọn được những chuột có glucose huyết >11mmol/l hoàn toàn phù hợp để đánh giá tác dụng của một bài thuốc YHCT.

1.3.2. Nghiên cứu các vị thuốc YHCT

***- Cây mướp đắng (*Momordica charantia L.)**:Đặng Thanh Bình và cs (1982) nghiên cứu phần dây leo trên mặt đất của cây Mướp đắng có khả năng ổn định glucose huyết [72].Bùi Chí Hiếu, Nguyễn Kim Phi Loan (1985) cho thấy: viên Khổ 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 glucose huyết giảm 54% so với lô đối chứng dùng Diabinese giảm 86%) [73]. Thái Hồng Quang và cs (1994): Mướp đắng chế dạng bột hoặc viên nang có tác dụng giảm glucose huyết và glucose niệu trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 [74].

***- Cây cỏ ngọt (*Stevia rebaudiana*)***:Trần Thúy và cs (1996) 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 glucose huyết và đường niệu [75].

***- Mẫu đan bì (Cortex Paeoniae suffruticosae):***Vương Khâm Nhung (2001)*,* kết quả thực nghiệm cho thấy, Plysacharides Moutan Cortex. PSM-2b có trong Mẫu đơn bì giảm đường huyết, điều hòa mỡ máu, tăng hàm lượng insulin, cải thiện tính mẫn cảm với insulin, giảm chỉ số IR trên chuột thí nghiệm [76].

***- Ý dĩ (Semen Coicis):***Từ Tân Huy (2002) 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 [77].

***- Mạch đông (Radix Ophiopogonis japonici):***Hoàng Kỳ (2002), cho thấy Mạch đông có tác dụng giảm và ổn định glucose huyết, làm giảm đề kháng của các cơ quan với insulin [78].

***- Thổ phục linh (Rhizoma Smilacis glabrae):***Nguyễn Ngọc Xuân (2004) cho thấy: cao khô dịch chiết cồn bột khô Thổ phục linh (SG1) liều 100, 200mg/kg tĩnh mạch bụng chuột nhắt bình thường, tác dụng hạ glucose 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 glucoe huyết càng mạnh). SG1 không kích thích tế bào β tuyến tụy bài tiết insulin [79].

***- Cây chè đắng (Ilex Paraguariensis):***Nguyễn Hữu Chung, Nguyễn Nhược 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 huyết giảm từ 9,04 ± 0,93mmol/l xuống 6,79 ± 0,93mmol/l. Sau điều trị 3 tháng thì HbA1c từ 10,15 ± 0,96% xuống 6,62 ± 0,92% (p<0,001) [80].

***- Hoàng liên (Rhizoma Coptidis):***Trương Tú Phương (2005), kết quả nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng đã chứng minh rằng tác dụng làm giảm glucose huyết của Hoàng liên tương đương với metformin [81].

***- Hoàng kỳ (Radix Astragali):***Lưu Tường Tú và CS (2005), Nghiên cứu dược lý học hiện đại đã cho thấy thành phần làm giảm đường huyết trong Hoàng kỳ là ASP [82].

***- Cát căn (Radix Puerariae Thomsonii):***Ngọc Tòng Dung và CS (2006), Nghiên cứu cho thấy Puerarin là thành phần chủ yếu của Cát căn, có tác dụng hạ glucose huyết, kháng lại tác dụng oxy hóa và cải thiện tình trạng kháng Insulin trên chuột thực nghiệm [83].

***- Rau sam (Portulaca oleracea*** ***L.):***Nhiệm Khiết (2007) kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm thấy các nhóm chuột bị ĐTĐ uống dịch chiết từ Rau sam được cải thiện tình trạng chung. Cơ chế tác dụng có thể thông qua hạn chế tổn thương hoặc tái tạo lại tổn thương của tế bào β, tăng isulin [84].

***- Lá dâu (Morus alba L):***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 huyết, lipid máu sau 30 ngày điều trị, tác dụng được duy trì ở ngày điều trị thứ 60 [85].

**- *Dây thìa canh (Gymnema sylvestre):*** Trần Văn Ơn và CS (2008), Nghiên cứu YHHĐ hoạt chất chính trong cây Thìa canh là gymnemic acid có tác dụng điều trị ĐTĐ. Cơ chế tác dụng hạ glucose huyết được xác định là tăng tiết Insulin, tăng cường hoạt lực của Insulin, ức chế hấp thu glucose ở ruột. Ngoài ra còn có tác dụng giảm cholesterol máu [86].

***- Hoàng tinh (Rhizoma Poligonati):***Từ Nhung Hồng (2009), đã chứng minh polisacarid của Hoàng tinh có tác dụng giảm glucose huyết đối với mô hình chuột bị ĐTĐ [87].Vương Kiến Tân (2009), cho rằng polisacarid 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, dẫn đến glycogen synthase tăng, làm chậm quá trình phân giải của glycogen, từ đó làm giảm glucose huyết [88].

***- Nhân sâm (Radix Ginseng):***Phùng Bột (2010),cácnghiên cứu cho thấy thành phần có tác dụng hạ glucose huyết của Nhân sâm là ginsenoside [89].

***- Nhân hạt vải (Lilchi chinensis Sonn):*** Viên Hồng (2010), nghiên cứu thấy Nhân hạt vải có các tác dụng giảm glucose huyết và bảo vệ tế bào gan [90].

***- Hoài Sơn (Radix Dioscoreae):***Chu Minh Lỗi (2010), cho thấy Hoài sơn có tác dụng hạ glucose huyết rõ rệt trên chuột ĐTĐ, cơ chế tác dụng có liên quan tới việc tăng cường bài tiết insulin, cải thiện tế bào β bị tổn thương [91].

1.3.3. Nghiên cứu các bài thuốc YHCT

Đỗ Thị Minh Thìn (1996) dùng chế phẩm từ quả mướp đắng và chế phẩm kết hợp mướp đắng sinh địa điều trị cho 50 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 thấy 32% đạt kết quả tốt, 58% kết quả trung bình, 10% kết quả kém, hiệu quả tương đương với thuốc manilil [92].

Nguyễn Kim Lưu và CS (2004) đã nghiên cứu điều trị cho 32 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bằng chè tan Gamosa (chế từ Mướp đắng Cỏ ngọt và Bạch truật), kết quả sau 3 tuần nồng độ glucose huyết ở mức tốt 75%, chấp nhận được 21,9%, kém 3,1%. Tác dụng hạ glucose huyết tương đương với maninil [93].

***- Lục vị địa hoàng hoàn:***Lý Phúc Bình (2011), kết quả nghiên cứu thấy Lục vị địa hoàng có tác dụng giảm glucose huyết, TG, LDL-C trên chuột nhắt trắng bị ĐTĐ bằng Alloxan tetrahydrate (p<0.05, p<0.01). Lục vị địa hoàng hoàn giảm glucse huyết sau ăn, không gây tình trạng thiếu glucose, giảm hấp thụ đường đơn. Tiến hành nghiên cứu điều trị cho 75 bệnh nhân bằng Lục vị địa hoàng hoàn thấy: 33% có hiệu quả rõ rệt, 53% có tác dụng, 13% không có tác dụng. Sau điều trị chỉ số HbA1c giảm với p <0.05 [94].

-**Thập vị giáng đường** **phương:** Tiêu Ngọc Chiến (2013), nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ bằng bài thuốc thập vị giáng đường phương. Kết quả điều trị chung: 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% [95].

Nhìn chung, tình hình nghiên cứu vị thuốc, bài thuốc theo YHCT điều trị ĐTĐ typ 2 trong và ngoài nước còn ít [96],[97],[98], chủ yếu là những nghiên cứu bước đầu đánh giá trên lâm sàng; trong nghiên cứu thực nghiệm, còn gặp khó khăn trong phương pháp gây mô hình ĐTĐ [99],[100],[101].

1.4. BÀI THUỐC HT

1.4.1. Xuất xứ của bài thuốc

Bài thuốc gồm 05 vị: Nhân sâm, Mạch môn, Ngũ vị tử, Trần bì, Cát căn. Xuất phát từ lý luận của YHCT, lấy pháp "dưỡng âm thanh hư nhiệt, kiện tỳ bổ khí trừ đàm" là pháp điều trị phổ biến nhất trong chứng tiêu khát, kết hợp kinh nghiệm điều trị của Viện YHCT Quân đội đối với các BN ở giai đoạn ĐTĐ đã có biến chứng, chúng tôi xây dựng lên bài thuốc HT. Thuốc HT được thiết kế từ bài "Sinh mạch tán" trong “Nội ngoại thương biện cảm luận” [102], có tác dụng ích khí, liễm hãn, dưỡng âm sinh tân; gia thêm 02 vị Trần bì và Cát căn để tăng cường tác dụng kiện tỳ, bổ khí, trừ đàm, sinh tân chỉ khát, thanh nhiệt giải độc nên phù hợp điều trị chứng tiêu khát, đặc biệt thể khí âm lưỡng hư. Bài thuốc chúng tôi đề xuất chưa được nơi nào nghiên cứu, nhưng các vị thuốc trong bài thuốc đã được nghiên cứu tác dụng dược lý trong các tài liệu: "Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam" của Đỗ Tất Lợi [103], “Những dược liệu có tác dụng hạ glucose huyết và điều trị ĐTĐ” của Vũ Ngọc Lộ [14], “Cây thuốc và đồng vật làm thuốc ở Việt Nam” của Đỗ Quang Bích [104]. Theo sách “Dược lý học Trung dược” [105],[106], “Hiểu biết mới dược lý học” và “Phương tế học Trung y”, [107],[108], “Tiềm năng của thuốc YHCT trong điều trị ĐTĐ typ 2” [10].

1.4.2. Thành phần của bài thuốc

1.4.2.1. Nhân sâm (Radix Ginseng)

- Bộ phận dùng: Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Nhân sâm (*Panax ginseng* C.A. Mey), họ Nhân sâm (Araliaceae).

**- Thành phần hóa học:** Thành phần chủ yếu trong rễ Nhân sâm là các saponin triterpen, panaxin, ginsenoside, panaxen C15H24, vitamin B1 và B2... [109].

**- Tác dụng dược lí:**

+ Đối với hệ thần kinh trung ương: Gây trấn tĩnh giảm hoạt động tự nhiên của động vật thí nghiệm.

+ Đối với chức năng phản ứng của cơ thể: Tăng sức đề kháng của cơ thể đối với yếu tố độc hại.

+ Đối với chuyển hóa chất: Có tác dụng cải thiện các triệu chứng chung và hạ glucose huyết trên chuột cống trắng bị bệnh ĐTĐ.

+ Đối với tuần hoàn: Có tác dụng làm giảm hoặc làm hết các rối loạn nhịp tim.

* **Tính vị quy kinh:** Nhân sâm có vị ngọt, hơi đắng, tính ôn. Quy vào kinh tâm, can, tỳ, phế, thận.

**- Công dụng và liều dùng**

*\* Công dụng:*

- Là loại thuốc bổ quý hiếm của YHCT, làm tăng thể lực và trí lực, dùng trong trường hợp cơ thể suy nhược, kiệt sức, mệt mỏi, tác dụng bồi bổ trong thời gian dưỡng bệnh.

- Điều trị bệnh tim mạch, ĐTĐ, suy nhược thần kinh, rối loạn dương cương...

*\* Liều dùng*: 5 - 15g/ ngày. Dùng dưới dạng lát cắt ngâm, nước sắc, rượu thuốc, cao hoặc hoàn tán [12],[14].

1.4.2.2. Mạch môn (Radix Ophiopogonis japonici).

- Bộ phận dùng: rễ củ đã phơi hay sấy khô của cây Mạch môn đông - *Ophiopogon japonicus* (Thunb.) Ker. Gawl.) (họ Mạch môn đông - Convallariaceae).

**- Thành phần hóa học:** chất nhầy, chất đường, các acid amin, glucose và β. Sitosterol [109],[110],[111].

**- Tính vị - Quy kinh:** vị ngọt, hơi đắng, tính bình. Vào 3 kinh: tâm, phế và vị.

**- Công dụng và liều dùng:**

Mạch môn là vị thuốc rất thông dụng trong YHCT, là thuốc bổ âm làm thuốc ho long đờm. Một loại dược thảo có tác dụng điều trị bệnh ĐTĐ, tốt cho hệ thống tim mạch. Chữa thiếu sữa, lợi tiểu, sốt khát nước [12],[78].

Ngày dùng từ 6 đến 20g dưới dạng thuốc sắc.

1.4.2.3. Ngũ vị tử (Fructus Schisandrae)

- Bộ phận dùng: Quả chín phơi hoặc sây khô của cây Ngũ vị tử bắc - *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill, họ Ngũ vị (Schisandraceae).

**- Thành phần hóa học:** Bắc ngũ vị tử có tinh dầu (vỏ cây 2,6-3,2%, hạt 1,6-1,9%, thân 0,2-07%) mùi chanh, thành phần chủ yếu gồm 30% hợp chất sesquitecpen, 20% andehyt và xeton, 11% axit citric, 7% axit malic, 0,8% axit tactric, vitamin C và 0,12% schisandrin (C22H32O7); thịt quả chứa 1,5% đường, tanin, chất màu; hạt chứa khoảng 34% chất béo gồm glyxerit của axit oleic và linoleic [109].

**- Tính vị - Quy kinh:** Ngũ vị tử có vị ngọt, chua, mặn, đắng, cay. Quy vào kinh phế, thận.

**- Công dụng:**

***\* Theo Y học hiện đại***

Tác dụng trợ tim, an thần, kích thích hô hấp, điều hòa tuần hoàn, giãn mạch ngoại biên, hạ huyết áp, giảm lipid máu, giảm glycogen trong gan, hạ glucose huyết.

***\* Theo Y học cổ truyền***

Ngũ Vị Tử có đủ năm vị: ngọt, chua, mặn, đắng, cay, nhưng chua và mặn nhiều hơn nên có tác dụng thu liễm thận khí, phế khí làm ấm thận, bổ tam tiêu [104],[105].

* Ở thượng tiêu bổ phế, chữa suyễn, họng khô khát, mồ hôi trộm.
* Ở trung tiêu điều hòa tỳ vị, ăn không tiêu, suy nhược cơ thể, mệt mỏi.

- Ở hạ tiêu bổ thận, chữa thận hư, liệt dương, di tinh, ù tai, đái dầm.

1.4.2.4. Trần bì (Pericarpium Citri reticulatae)

- Bộ phận dùng: Vỏ quả chín đã phơi hoặc sấy khô và để lâu năm của cây Quýt - *Citrus reticulata* Blanco, họ Cam - Rutaceae.

- Thành phần hóa học: Tinh dầu, flavonoid, acid hữu cơ, vitamin… [112],[113].

- Tác dụng dược lí:

+ Tác dụng điều trị rối loạn chuyển hóa lipid.

+ Điều trị viêm loét dạ dày hành tá tràng.

+ Điều chỉnh thần kinh thực vật.

+ Trên thực nghiệm có tác dụng điều chỉnh rối loạn nhịp tim

**- Tính vị - Quy kinh:** Vị đắng, cay, tính ôn. Vào phần khí của kinh Vị và Phế.

**- Công dụng và liều dùng:**

+ Chữa tiêu hoá kém, ngực bụng đầy chướng, ợ hơi, nôn, đại tiện lỏng nát, ho có đờm.

+ Ngày dùng 4-12g, dạng thuốc sắc, thuốc bột, phối hợp trong các bài thuốc [103],[108],[109].

1.4.2.5. Cát căn (Radix Puerariae Thomsonii)

**- Bộ phận dùng:** Rễ củ đã phơi hay sấy khô của cây Sắn dây - *Pueraria thomsonii* Benth, họ Đậu (Fabaceae)

**- Thành phần hóa học:** tinh bột 12-15%, puerarin, saponosit, [daidzein](http://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Daidzein&action=edit&redlink=1) C15H10O4, [daidzein](http://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Daidzein&action=edit&redlink=1) C21H20O9 [109],[112],[114].

**- Tác dụng dược lí:**

+ Điều trị thiếu máu cơ tim

+ Tác dụng thanh nhiệt, giải độc

+ Hạ glucose huyết

**- Tính vị-Quy kinh:** Cát căn vị ngọt, cay, tính bình. Vào hai kinh tỳ và vị.

**- Công dụng và liều dùng:**

Có tác dụng thư cân giải cơ, thoái nhiệt, sinh tân chỉ khát. Dùng chữa chứng miệng khát, đau đầu, đại tiện ra máu. Ngày dùng 15-20g [83],[103].

CHƯƠNG 2

CHẤT LIỆU, ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. CHẤT LIỆU NGHIÊN CỨU

2.1.1. Thuốc nghiên cứu

2.1.1.1. Thuốc HT

Thuốc bào chế và đóng gói tại khoa Dược - Viện Y học cổ truyền Quân đội, đạt tiêu chuẩn cơ sở đã được kiểm nghiệm tại Viện kiểm nghiệm thuốc Trung ương: thuốc dạng cốm đóng trong túi thiếc 5g/gói, 20 gói/hộp.

* Công thức bài thuốc: (bảng 2.1).

Bảng 2.1. Thành phần thuốc HT

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Tên nguyên liệu** | **Tên khoa học** | **Hàm lượng** | **Đạt tiêu chuẩn** |
| 1 | Nhân sâm | *Radix ginseng* | 0,80 g | DĐVN IV |
| 2 | Mạch môn | *Radix Ophiopogonis japonici* | 1,70 g | DĐVN IV |
| 3 | Ngũ vị tử | *Fructus Schisandrae* | 0,35 g | DĐVN IV |
| 4 | Trần bì | *Pericarpium Citri reticulatae* | 0,45 g | DĐVN IV |
| 5 | Cát căn | *Radix Puerariae Thomsonii* | 1,70 g | DĐVN IV |

**SƠ ĐỒ CÁC GIAI ĐOẠN SẢN XUẤT**

Sao tẩm chế

Biến từng vị

Cân trộn

Xay, rây

Đóng gói

KN thành phẩm

Nhập kho

KN bán thành phẩm

Dược liệu

KS,KN

Sơ đồ 2.1. Quy trình sản xuất thuốc HT

***2.1.1.2. Thuốc chứng:***

Glimepirid (Amaryl) hàm lượng 4mg do hãng Aventis Intercontinental cung cấp.

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

- Streptozocin (STZ): mua của hãng [Sigma-Aldrich](https://www.google.com.vn/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CB0QFjAAahUKEwjytsS_tfHIAhVFJ6YKHVNZDf0&url=http%3A%2F%2Fwww.sigmaaldrich.com%2Fcatalog%2Fproduct%2Fsigma%2Fs0130&usg=AFQjCNG1PIjRwEMaMQrXpoLTargz8OKH3w&sig2=42wMmqv6FOMhq9H_MaQU5Q) (S0130-1G) lọ 1g.

- 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 hóa trong máu: cholesterol toàn phần, TG, LDL-C, HDL-C của hãng Hospitex Diagnostics (Italy) và hãng DIALAB Gmbh (Áo).

- Bộ kít thử One touch Ultra của hãng Johnson - Mỹ.

- 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 cống tính trên 100g thức ăn [99]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 |
| Siro fructose 55%  (Daesang Corporation) |  | Trộn thêm trong thức ăn |

2.1.2.2. 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 - 901 (Nhật Bản), hóa chất hãng Boehringer Mannheim (Đức), tại khoa Xét nghiệm - Viện YHCT Quân đội.

2.2. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.2.1. Động vật thí nghiệm

* 60 chuột nhắt trắng chủng Swiss, cả hai giống, khỏe mạnh trọng lượng trung bình 20 ± 2g (nghiên cứu độc tính cấp) do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp.
* Chuột cống trắng chủng Wistar 80 con, toàn đực, trọng lượng trung bình 200 ± 20g, đủ tiêu chuẩn nghiên cứu (dùng cho nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết) được cung cấp bởi Ban Chăn nuôi (Học viện Quân y).
* Thỏ trưởng thành, số lượng 30 con, cả hai giống chủng Newzealand White khỏe mạnh, trọng lượng 1,8-2,5kg (dùng cho nghiên cứu độc tính bán trường diễn).

Tất cả các động vật được nuôi dưỡng trước khi nghiên cứu 3-5 ngày tại phòng thí nghiệm của Khoa Nghiên cứu Thực nghiệm (Viện Y học cổ truyền Quân đội) và Bộ môn Dược lý (Đại học Y Hà Nội).

2.2.2. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và trung bình ở cả hai giới, tình nguyện tham gia nghiên cứu, tuổi trưởng thành (trên 18 tuổi) điều trị nội trú tại viện YHCT Quân đội.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:**

***Theo Y học hiện đại:***

* Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ĐTĐ typ 2 theo tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ của WHO [115] và Thái Hồng Quang (2012) dựa vào một trong các tiêu chuẩn sau:

+ Glucose huyết lúc đói (sau ăn 8 giờ qua đêm) ≥ 7mmol/l (≥ 126mg/dl) kết hợp với các triệu chứng kinh điển như glucose niệu, ăn nhiều, khát nước uống nhiều, sụt cân không rõ nguyên nhân.

+ Glucose huyết bất kỳ ≥ 11,1 mmol/l (200mg/dl) kết hợp với các triệu chứng tăng glucose huyết.

+ Glucose huyết ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose đường uống ≥ 11,1mmol/l (200mg/dl). Nghiệm pháp tăng glucose huyết được thực hiện theo quy trình khuyến cáo của tổ chức y tế thế giới với 75 gam glucose pha trong 200 ml nước sôi để nguội (xét nghiệm glucose huyết được định lượng trên huyết tương máu tĩnh mạch bằng phương pháp enzyme đo quang).

+ Hemoglobin A1c (HbA1c) ≥ 6,5%.

Các xét nghiệm glucose huyết đói và nghiệm pháp dung nạp glucose phải làm 2 lần vào 2 ngày khác nhau.

*Chẩn đoán ĐTĐ typ 2 theo tiêu chuẩn vận dụng phù hợp với điều kiện Việt Nam [*4*],[18]:*

+ Bệnh tiến triển từ từ.

+ Thường có cơ địa béo phì hiện tại hoặc trước đó.

+ Không có tình trạng tăng ceton máu.

+ Định lượng insulin máu bình thường hoặc tăng.

+ Chẩn đoán lần đầu hoặc đã điều trị ĐTĐ tại các cơ sở y tế.

+ Có điều kiện khám định kỳ và theo dõi tại phòng quản lý bệnh nhân ĐTĐ của khoa Nội tiết và ĐTĐ.

+ Glucose huyết ổn định khi áp dụng một hoặc phối hợp với các biện pháp như: chế độ ăn, chế độ luyện tập thể dục, các thuốc viên hạ glucose huyết, insulin liều thấp.

- *Phân loại mức độ bệnh theo Thái Hồng Quang (2001)[*6*] chia làm 3 mức* độ sau:

+ ĐTĐ mức độ nhẹ:

* Glucose huyết ≤ 9 mmol/l
* Ceton trong máu bình thường, không có ceton trong nước tiểu.
* Glucose huyết 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 võng mạc mắt hoặc ở thận (protein niệu không thường xuyên).

+ ĐTĐ mức độ trung bình:

* Glucose huyết từ 9 mmol/l đến 14 mmol/l.
* Tăng ceton máu không thường xuyên, có ceton niệu khi có stress.
* Chế độ ăn không làm glucose 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

+ ĐTĐ mức độ nặng:

* Glucose huyết ≥14mmol/l
* Nhiều lần hay thường xuyên có tăng ceton máu và ceton niệu, đã có hôn mê do tăng glucose huyết, bệnh diễn biến không ổn định.
* Có bệnh lý võng mạc (Giai đoạn III, IV).
* Suy thận.
* Giảm hoặc mất hoàn toàn khả năng lao động.

***Theo Y học cổ truyền:***

Dựa vào thang điểm đánh giá mức độ triệu chứng bệnh tiêu khát theo YHCT [116].

Bảng 2.3. Đánh giá mức độ triệu chứng bệnh tiêu khát theo YHCT

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng** | **Nhẹ (1 điểm)** | **Vừa (2 điểm)** | **Nặng (3 điểm)** |
| Miệng khát muốn uống nước | Lượng nước uống vào hơi tăng | Lượng nước uống vào tăng trên 50% so với trước đây | Lượng nước uống vào tăng trên 2 lần so với trước đây |
| Ăn nhiều chóng đói | Cảm giác đói rõ rệt | Trước bữa ăn đói khó có thể chịu đựng | Khó có thể chịu được đói, dễ hạ đường huyết |
| Tiểu tiện nhiều lần | Lượng nước tiểu 2-2,5 l/ ngày | Lượng nước tiểu  2,5 - 3 l/ ngày | Lượng nước tiểu  > 3 l/ ngày |
| Số lần đi tiểu đêm | 1-2 lần/ đêm | 3- 4 lần/ đêm | >4 lần / đêm |
| Phân khô táo | Đại tiện phân cứng tốn sức | Phân cứng kết,  2-3 ngày/ 1 lần | Phân cứng kết,  >3ngày/1 lần |
| Đại tiện nhiều lần | Phân không thành khuôn | Phân lỏng nát,  2-3lần/ ngày | Phân lỏng nát,  > 3lần/ ngày |
| Tâm phiền | Thỉnh thoảng thấy bồn chồn | Bồn chồn không yên | Bồn chồn không yên**,** khó vào giấc ngủ |
| Vùng thượng vị chướng | Sau ăn vào vùng thượng vị chướng | Sau ăn vào chướng toàn bụng | Bụng chướng liên tục hoặc kèm tức ngực |
| Khí đoản ngại nói | Sau ăn mệt mỏi, đoản khí | Hoạt động bình thường khí đoản | Ngại nói, không hoạt động cũng khí đoản |
| Mất ngủ | Ngủ ít dễ tỉnh giấc | Khó vào giấc ngủ, dễ tỉnh | Cả đêm không ngủ |
| Sợ lạnh | Chân tay không ấm | Chân tay lạnh, thân thể sợ lạnh | Chân tay lạnh, được ấm không giảm |
| Ra nhiều mồ hôi | Ra mồ hôi nhiều khi hoạt động | Không hoạt động cũng ra mồ hôi | Bình thường mồ hôi ra ướt áo chăn |
| Tê bì chân tay | Tê đầu ngón bàn chân, tay | Tê bì liên tục ở bàn chân bàn tay | Tê bì liên tục từ đầu gối khuỷu tay trở xuống. |

Thông qua tứ chẩn: vọng (nhìn), văn (nghe), vấn (hỏi), thiết (sờ, nắn, xem mạch) chia thành các thể bệnh [57].

* + Thể thượng tiêu
  + Thể trung tiêu
  + Thể hạ tiêu

Bảng 2.4. 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 | - Thể trạng gầy khô | - Thể trạng gầy |
| - Rêu lưỡi vàng mỏng, đầu lưỡi đỏ | - Rêu lưỡi vàng | - Lưỡi đỏ |
| **Văn chẩn** | - Nói to rõ | - Nói to rõ | - Nói to rõ |
| - Hơi thở không hôi | - Hơi thở hôi | - Hơi thở không hôi. |
| **Vấn chẩn** | - Trong người buồn bực. | - Ăn nhiều mau đói, sút cân. | - Đi tiểu nhiều lần số lượng nhiều, nước tiểu đục và đặc |
| - Khát nước uống nhiều, lưỡi miệng khô, họng ráo, đi tiểu nhiều lần lượng nhiều. | - Phân khô, có thể đại tiện khó. | - Miệng khô họng ráo, trong người nóng, buồn bực và bứt rứt chân tay. |
| **Thiết chẩn** | Mạch hồng sác | Mạch hoạt thực hữu lực. | Mạch trầm tế sác. |

**Tiêu chuẩn loại trừ:**

*\* Theo YHHĐ:*

*- ĐTĐ typ 2 mức độ nặng.*

- BN dùng thêm các thuốc điều trị ĐTĐ khác.

- BN đang có biến chứng cấp tính như: hôn mê nhiễm toan - ceton, hôn mê tăng áp lực thẩm thấu, các nhiễm trùng cấp tính (nhiễm khuẩn tiết niệu, viêm phổi,...) và đang có các bệnh khác phối hợp như đái máu đại thể.

- Suy gan, suy thận, suy tim, hoại tử chi.

- Tiền sử có NMCT, đột quỵ não.

- THA kháng trị.

- ĐTĐ có các bệnh lý nội tiết kèm theo (Basedow, Hội chứng Cushing...).

- ĐTĐ có các bệnh nặng, phụ nữ có thai và đang cho con bú.

- Quá mẫn với Glimepirid, sulfonylurea khác

- Không tuân thủ điều trị theo phác đồ.

*\* Theo YHCT*:

Thể âm dương lưỡng hư

**Cỡ mẫu nghiên cứu:**

Dựa vào tiêu chuẩn chẩn đoán YHHĐ, YHCT và áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu can thiệp điều trị hai nhóm [117],[118]:

(Nhóm 1 - nhóm chứng: n1 và nhóm 2 - nhóm nghiên cứu: n2)



*Trong đó:*

p1: là tỷ lệ ước đoán can thiệp thành công ở nhóm 1; q1 = 1 - p1: trong nghiên cứu này chúng tôi chọn p1= 0,9.

p2: là tỷ lệ ước đoán can thiệp thành công ở nhóm 2; q2 = 1 - p2: trong nghiên cứu này chúng tôi chọn p2= 0,6.

p = (p1 + p2) /2; q = (1 - p).

Z1-α/2: Hệ số tin cậy với mức ý nghĩa α = 0,05, Z1-α/2 = 1,96

Z1-β: là lực của mẫu nghiên cứu, với β = 0,2 Z1-β = 0,84

Thay số vào ta được n = 59,76 làm tròn là 60.

Chúng tôi chọn 120 bệnh nhân được chẩn đoán ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và trung bình, tình nguyện tham gia nghiên cứu, tuổi từ trưởng thành.

Nhóm đối tượng này được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm:

- Nhóm 1 (nhóm nghiên cứu) gồm 80 bệnh nhân, điều trị bằng thuốc HT.

- Nhóm 2 (nhóm chứng) gồm 40 bệnh nhân được điều trị bằng Amaryl.

Giữa 2 nhóm không có sự khác biệt về tuổi, giới, thời gian mắc bệnh và cân nặng.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Nghiên cứu độc tính và đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm

2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính

\* Đánh giá độc tính cấp

Để có cơ sở khoa học chắc chắn về sự an toàn của thuốc trước khi nghiên cứu trên lâm sàng, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu độc tính cấp của thuốc trên thực nghiệm theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon (1949) [119] có cải tiến, quy chế đánh giá an toàn thuốc YHCT của Bộ Y tế [120] và hướng dẫn của WHO [115].

Nghiên cứu độc tính cấp được tiến hành tại khoa Nghiên cứu thực nghiệm - Viện YHCT Quân đội.

60 chuột nhắt trắng được chia thành 6 lô, mỗi lô 10 con:

+ Lô 1 (lô chứng): uống nước muối sinh lý 0,9%.

+ Lô 2: uống thuốc HT liều 10g/kg.

+ Lô 3: uống thuốc HT liều 20g/kg

+ Lô 4: uống thuốc HT liều 30g/kg

+ Lô 5: uống thuốc HT liều 40g/kg

+ Lô 6: uống thuốc HT liều 50g/kg

Chuột uống thuốc HT (sau khi nhịn ăn 12 giờ) theo liều tăng dần từ 10,0g/kg đến 50,0g/kg (liều tối đa chuột có thể dung nạp được) bằng bơm kim đầu tù một lần duy nhất trong ngày. Lô chứng được uống nước muối sinh lý (NaCl 0,9%). Theo dõi tình trạng chung và số lượng chuột chết ở mỗi lô trong 72 giờ. Tiếp tục theo dõi tình trạng của chuột đến hết ngày thứ 7 sau khi uống thuốc thử lần đầu. Xác định % số chuột chết theo liều dùng trong 72 giờ sau uống thuốc thử lần đầu tiên, từ đó xác định liều chết 50% (nếu có) theo phương pháp Litchfield - Wilcoxon.

\* Đánh giá độc tính bán trường diễn

Độc tính bán trường diễn của thuốc HT được nghiên cứu trên thỏ bằng đường uống theo phương pháp của Wallace Hayes (2001) [121] và OECD [122] tại Bộ môn Dược lý – Trường Đại học Y Hà Nội.

30 thỏ thí nghiệm được chia ngẫu nhiên làm 3 lô, mỗi lô 10 con.

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

* Lô thử 1: uống thuốc HT liều 1,2 g/kg/ngày (liều có tác dụng tương đương trên người, tính theo hệ số3).
* Lô thử 2: uống thuốc HT liều 3,6g/kg/ngày (gấp 3 lần lô thử 1).

Tất cả các thỏ được uống nước cất hoặc thuốc thử trong 4 tuần, mỗi ngày một lần vào buổi sáng.

***Các chỉ tiêu theo dõi trư­ớc và trong quá trình nghiên cứu*:**

- Tình trạng chung, trọng lượng của thỏ.

- Các chỉ số huyết học: số lư­ợng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, hematocrit, số lượng bạch cầu và số lư­ợng tiểu cầu.

- Các chỉ số sinh hóa máu: ALT, AST, bilirubin toàn phần, albumin, cholesterol và creatinin.

Các thông số theo dõi đư­ợc kiểm tra vào trư­ớc lúc uống thuốc, sau 2 tuần uống thuốc và sau 4 tuần uống thuốc.

***Mô bệnh học:***

- Sau 4 tuần uống thuốc, thỏ được mổ để quan sát đại thể toàn bộ các cơ quan. Kiểm tra ngẫu nhiên cấu trúc vi thể gan, thận của 30% số thỏ ở mỗi lô.

Các xét nghiệm vi thể đ­ược thực hiện tại Trung tâm Nghiên cứu và phát hiện sớm ung thư.

2.3.1.2. Đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm

\* Xây dựng mô hình gây đái tháo đường typ 2 trên động vật thực nghiệm được tiến hành tại khoa Nghiên cứu thực nghiệm - Viện YHCT Quân đội.

***Phương pháp gây mô hình ĐTĐ typ 2***

- 80 chuột cống trắng được nuôi chế độ ăn giàu chất béo trong điều kiện phòng thí nghiệm 4 tuần [123].

- Sau 4 tuần, chuột được tiêm STZ vào màng bụng liều 30mg/kg [124].

- Sau 7 ngày tiêm STZ, định lượng glucose huyết chuột: cắt bỏ 2mm đuôi, để máu chảy tự nhiên, thấm bỏ giọt đầu tiên, rồi nhỏ 1 giọt vào test thử gắn với máy đo glucose huyết. Sau 20 giây, ghi nhận kết quả nồng độ glucose huyết (mmol/l). Chỉ số glucose huyết được đo bằng máy đo glucose huyết tự động và bộ kít thử One touch Ultra của hãng Johnson - Mỹ.

*Đánh giá kết quả:*

Tiêu chuẩn thành công mô hình ĐTĐ typ 2 là chuột có glucose huyết ở thời điểm bất kỳ trong máu > 11mmol/l, có tình trạng béo phì [99]. Những chuột đủ tiêu chuẩn được dùng cho nghiên cứu đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT.

\* Đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm:

Chuột cống chia thành 5 lô nghiên cứu (mỗi lô 10 con): một lô không tiêm STZ và 4 lô tiêm STZ có uống thuốc nghiên cứu:

- Lô 1: chứng mô hình (không tiêm STZ)

- Lô 2 (chứng âm): uống nước muối sinh lý

- Lô 3 (chứng dương): uống Amaryl liều 0,56 mg/kg

- Lô 4 (nghiên cứu 1): uống thuốc HT liều 2,8g/kg (liều tương đương liều lâm sàng)

- Lô 5 (nghiên cứu 2): uống thuốc HT liều 8,4g/kg (liều gấp 3 lần liều lâm sàng).

Tất cả các lô chuột cho uống thuốc vào 8h sáng hàng ngày, uống liên tục trong 10 ngày bằng kim cong đầu tù bơm thẳng vào dạ dày.

Ngày thứ 10 sau khi uống thuốc 1h thì xét nghiệm glucose huyết của tất cả các lô nghiên cứu.

**Các chỉ tiêu đánh giá:**

- Trọng lượng chuột các thời điểm: Trước và sau ăn chế độ giàu chất béo, sau tiêm STZ (trước uống thuốc và sau uống thuốc).

- Xét nghiệm glucose huyết các thời điểm: trước tiêm STZ, trước uống thuốc và sau uống thuốc.

- Xét nghiệm Cholesterol, Triglycerid, HDL-C, LDL-C các thời điểm: trước tiêm STZ và sau khi uống thuốc.

- Xét nghiệm mô bệnh học tiểu đảo tụy vào thời điểm sau khi uống thuốc, 30% số động vật mỗi lô (tại Trung tâm Nghiên cứu và Phát hiện sớm Ung thư - Liên hiệp các Hội khoa học và kỹ thuật Việt Nam).

2.3.2. Nghiên cứu lâm sàng

***Thiết kế nghiên cứu:***

Thử nghiệm lâm sàng tiến cứu ngẫu nhiên có đối chứng, so sánh với một thuốc tân dược thuộc nhóm Sulfornylurea thế hệ thứ 2 (Amaryl). Tỷ lệ bệnh nhân nghiên cứu/chứng (2/1).

***Phương pháp tiến hành:***

+ Hỏi bệnh, khám lâm sàng và làm bệnh án theo mẫu thống nhất.

+ Chế độ ăn: thống nhất theo một chế độ của phòng điều dưỡng

+ Xét nghiệm sinh hóa máu, HbA1c, huyết học, nước tiểu.

+ Thăm dò chức năng: Điện tâm đồ, siêu âm ổ bụng.

+ Khám tim mạch, khám mắt, khám bàn chân, khám thần kinh…

Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được tư vấn về chế độ ăn bệnh lý, chế độ luyện tập. Kê đơn điều trị.

2.3.2.1. Lâm sàng

* Theo dõi cân nặng trước sau điều trị.
* Tính chỉ số cơ thể BMI theo Hiệp hội ĐTĐ Đông Nam Á - 2002.

*Chỉ số cơ thể - Body Mass Index (BMI).*

BMI được tính theo công thức:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| BMI | = | Cân nặng (kg) |
| [Chiều cao (m)]2 |

Đơn vị tính: kg/m2

Bảng 2.5. Đánh giá BMI theo phân loại của Hiệp hội ĐTĐ Đông Nam Á năm 2001 [6]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Thể trạng** | | **BMI (kg/m2)** |
| Thiếu cân | | < 18,5 |
| Bình thường | | 18,5 - 22,9 |
| Thừa cân | | ≥ 23,0 |
| Có nguy cơ | | 23,0 - 24,9 |
| Béo: | Độ I | 25,0 - 29,9 |
| Độ II | ≥ 30 |

*- Đo HA:*

Đo huyết áp bằng huyết áp kế đồng hồ sau khi BN nghỉ ngơi ít nhất 5 phút, đo huyết áp hai lần cách nhau 2 phút, kết quả tính bằng số đo trung bình của hai lần đo.

Tiêu chuẩn chẩn đoán THA khi BN có tiền sử dùng thuốc hạ HA trước đó, hoặc bệnh nhân đủ tiêu chuẩn chẩn đoán THA theo JNC VII - 2003 [6].

Bảng 2.6. Phân độ tăng HA theo JNC VII (2003) ở người > 18 tuổi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Mức độ** | | **HA TT (mmHg)** | **HATTr (mmHg)** |
| Bình thường | | < 120 | < 80 |
| Tiền tăng HA | | 130 - 139 | 80 - 89 |
| Tăng HA: | Độ I | 140 - 159 | 90 - 99 |
| Độ II | 160 - 179 | 100 - 109 |
| Độ III | ≥ 180 | ≥ 110 |

* *Khám mắt*: được khám chuyên khoa tại khoa Ngũ quan Viện Y học cổ truyền Quân đội.

+ Đo thị lực, phát hiện đục thể thủy tinh.

+ Soi đáy mắt phát hiện tổn thương võng mạc.

* *Khám tim mạch*: nghe tiếng tim, đếm tần số tim, bắt mạch ngoại vi, làm điện tâm đồ.

+ Đánh giá tổn thương động mạch vành, bệnh cơ tim thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu cơ tim.

+ Phát hiện bằng điện tâm đồ bằng sự biến đổi của ST, T và Q sẽ có các tổn thương

* *Khám thần kinh*
* *Khám bàn chân*: khám cảm giác nông phát hiện tổn thương thần kinh ngoại vi bằng dụng cụ khám monofilament, rung thoa, gõ phản xạ gân xương, phát hiện vết loét, chai chân tạo thành loét gan bàn chân, bàn chân charcots.
* *Theo dõi số lượng nước tiểu hàng ngày*
* *Triệu chứng chủ quan của bệnh nhân:* ăn, uống, khát, đại tiểu tiện…

2.3.2.2. Cận lâm sàng

***\* Đánh giá tác dụng của thuốc bằng các xét nghiệm sau:***

* Glucose huyết lúc đói, sau ăn 2h, tuần một lần
* Lipid máu trước sau điều trị: LDL - c; Triglycerid; Cholesterol; HDL - c.
* HbA1c trước điều trị
* Xét nghiệm nước tiểu trước và sau điều trị: glucose, hồng cầu, bạch cầu, protein.

***\* Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc bằng các xét nghiệm:***

* Định lượng AST, ALT trước sau điều trị
* Ure, Creatinin, công thức máu trước sau điều trị

2.3.2.3. Phương pháp điều trị

120 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu chia làm 2 nhóm uống thuốc nghiên cứu.

- Nhóm 1 (nhóm NC) 80 bệnh nhân: thuốc HT 10g/lần x 2 lần/ngày. Uống sau khi ăn 30 phút.

* Nhóm 2 (nhóm chứng) 40 bệnh nhân: Amaryl 4mg x 02 viên/ ngày. Uống sáng, chiều trước ăn 30 phút.

Các bệnh lý kết hợp trên bệnh nhân nghiên cứu như THA, RLLPM…vẫn kê thuốc tây y để điều trị.

Thời gian uống thuốc liên tục trong 4 tuần. Sau mỗi tuần điều trị làm lại các xét nghiệm glucose huyết lúc đói, sau ăn 2 giờ và đánh giá kết quả điều trị sau 4 tuần.

Chế độ ăn: Theo một chế độ thống nhất của Phòng điều dưỡng quy định cho bệnh ĐTĐ.

**Điều kiện sử dụng thuốc YHHĐ can thiệp điều trị**

+ Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng tăng nhanh

+ Xét nghiệm glucose huyết lúc đói > 14mmol/l

***2.3.2.4. Các chỉ tiêu đánh giá kết quả***

***\* Theo Y học hiện đại:***

Bảng 2.7. Mục tiêu kiểm soát các chỉ số ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 của Hội Nội tiết - Đáo tháo đường Việt Nam năm 2011 [3],[37]

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Đơn vị** | **Tốt** | **Chấp nhận** | **Kém** |
| Glucose huyết lúc đói | mmol/l | 4,4 - 6,1 | 6,2 - 7,0 | > 7,0 |
| Glucose huyết sau ăn 2h | mmol/l | < 10 | 10 - 15 | >15 |
| HbA1c | % | < 6,5 | ≤ 7,5 | > 7,5 |
| Huyết áp | mmHg | < 130/80 | 130/80 - 140/90 | > 140/90 |
| BMI | kg/m2 | 18,5 - 23 | 18,5 - 23 | ≥ 23 |
| Cholesterol TP | mmol/l | < 4,5 | 4,5 - ≤ 5,2 | ≥ 5,3 |
| HDL-c | mmol/l | > 1,1 | ≥ 0,9 | < 0,9 |
| Triglycerid | mmol/l | < 1,5 | 1,5 - ≤ 2,2 | > 2,2 |
| LDL-c | mmol/l | < 2,5 | 2,5 - 3,4 | ≥ 3,4 |

***\* Theo Y học cổ truyền:***

***- Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả điều trị theo YHCT [116]***

+ Tốt: triệu chứng, khám xét theo YHCT hết hoặc cơ bản hết, điểm giảm bớt ≥ 90%.

+ Khá: triệu chứng, khám xét theo YHCT cải thiện rõ rệt, điểm giảm bớt ≥ 70%.

+ Trung bình: triệu chứng, khám xét theo YHCT đều chuyển biến tốt, điểm giảm bớt ≥ 30%.

+ Kém: triệu chứng, khám xét theo YHCT không cải thiện, hoặc nặng lên, điểm giảm không được 30%.

**- *Tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị chung [57],[106],[116]***

+ Tốt

* Triệu chứng, khám xét YHCT cải thiện rõ rệt, điểm giảm bớt ≥ 70%.
* Glucose huyết lúc đói giảm đến giới hạn ổn định (≤ 7mmol/l) hoặc mức độ giảm xuống > 40% so với trước điều trị.

+ Khá

* Triệu chứng, khám xét theo YHCT đều chuyển biến tốt, điểm giảm ≥ 30%.
* Glucose huyết lúc đói giảm nhưng chưa đến giới hạn ổn định (≤ 7 mmol/l) và mức độ giảm xuống > 20% so với trước điều trị.

+ Trung bình

* Triệu chứng, khám xét YHCT chuyển biến nhưng chưa đạt yêu cầu, điểm giảm < 20%.
* Glucose huyết lúc đói giảm nhưng chưa đạt hiệu quả điều trị.

+ Kém

* Triệu chứng, khám xét YHCT không chuyển biến hoặc chuyển biến kém, điểm chỉ đạt > 10%.
* Glucose huyết lúc đói không giảm hoặc tăng lên.

2.3.2.5. So sánh kết quả điều trị của thuốc Y học cổ truyền với thuốc Y học hiện đại

2.3.3.6. Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc nghiên cứu trên lâm sàng và xét nghiệm chức năng gan, thận và các chỉ số huyết học

- Các triệu chứng như buồn nôn, nôn, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, mẩn ngứa...

- Tần số xuất hiện, mức độ nặng nhẹ, thời gian xuất hiện....

2.4. PHƯƠNG PHÁP XỬ LÍ SỐ LIỆU

Các số liệu được xử lý theo phương pháp thống kê y sinh học trên máy tính bằng phần mềm SPSS 20.0.

- So sánh 2 giá trị trung bình dùng thuật toán T-test student.

- So sánh trước sau dùng thuật toán Chi-test (χ2 test).

- p ≤ 0,05 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.5. ĐỊA ĐIỂM VÀ THỜI GIAN NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu thực nghiệm: tại khoa Nghiên cứu thực nghiệm (Viện Y học cổ truyền Quân đội) và Bộ môn Dược lý (Đại học Y Hà Nội).

Thời gian: từ tháng 12 năm 2012 đến tháng 6 năm 2013.

- Nghiên cứu lâm sàng: tại Viện Y học cổ truyền Quân đội.

Thời gian: từ tháng 8 năm 2013 đến tháng 06 năm 2015.

2.6. ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

- Thuốc nghiên cứu được Hội đồng đạo đức Viện Y học cổ truyền Quân Đội cho phép thử nghiệm trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

- Nghiên cứu được sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân, nhằm mục đích góp phần khẳng định một chế phẩm thuốc YHCT điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

- Trong quá trình nghiên cứu nếu bệnh nhân có các tác dụng không mong muốn ảnh hướng 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 và trung bình, vì vậy để theo dõi trong quá trình dùng thuốc nghiên cứu chúng tôi tổ chức tuyên truyền cho bệnh nhân, cho xem băng hình chương trình phòng điều trị cho người bệnh ĐTĐ typ 2. Bệnh nhân được hướng dẫn tập luyện thể dục phù hợp với lứa tuổi, chế độ ăn uống, hàng ngày uống thuốc theo đúng chỉ định. Bệnh nhân, người nhà bệnh nhân được hướng dẫn cách thử glucose huyết mao mạch bằng máy thử glucose huyết cá nhân và ghi vào sổ theo dõi đúng với chỉ định của bác sĩ hoặc khi có bất thường.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE HUYẾT CỦA THUỐC HT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

3.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính

3.1.1.1. Kết quả nghiên cứu độc tính cấp

Bảng 3.1. Kết quả độc tính cấp của thuốc HT

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm chuột** | **Liều dùng HT**  **(g/kg chuột)** | **Số chuột**  **thí nghiệm** | **Số chuột chết** | **Tỷ lệ chuột**  **chết (%)** |
| 1 | Đối chứng | 10 | 0 | 0 |
| 2 | 10,0 | 10 | 0 | 0 |
| 3 | 20,0 | 10 | 0 | 0 |
| 4 | 30,0 | 10 | 0 | 0 |
| 5 | 40,0 | 10 | 0 | 0 |
| 6 | 50,0 | 10 | 0 | 0 |

***Nhận xét:***

Sau khi cho các lô chuột uống thuốc thử với liều tăng dần từ 10,0g/kg đến 50,0g/kg chuột (so với liều dự kiến trên người liều tối đa trên 12 lần) không thấy ngộ độc trong thời gian 7 ngày theo dõi. Vì vậy chưa xác định được liều chết 50%.

3.1.1.2. Kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn

\* Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng thỏ

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 sinh lý bất thường ở cả 3 lô thỏ trong suốt thời gian nghiên cứu.

Bảng 3.2. Ảnh hưởng của thuốc HT đến thể trọng thỏ (kg)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  **(n =10)** | **Lô trị 1**  **(n =10)** | **Lô trị 2**  **(n =10)** | **p** |
| Trước uống thuốc | 1,84 ± 0,14 | 1,80 ± 0,11 | 1,90 ± 0,16 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 2,12 ± 0,21  15,42%\* | 2,00 ± 0,11  10,92%\* | 2,10 ± 0,15  10,98%\* | > 0,05 |
| p trước - sau | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 2,29 ± 0,21  23,19%\* | 2,14 ± 0,14  18,54%\* | 2,35 ± 0,23  24,04%\* | > 0,05 |
| p trước - sau | < 0,05 | < 0,05 | < 0,05 |  |

*(\* % tăng trọng lượng so với trước uống thuốc)*

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT, trọng lượng thỏ ở cả 3 lô đều tăng so với trước khi nghiên cứu. Sự gia tăng trọng lượng thỏ ở các lô không có ý nghĩa thống kê ở cùng thời điểm (p > 0,05).

\* Ảnh hưởng đến chức năng tạo máu

Bảng 3.3. Ảnh hưởng của thuốc HT đến số lượng hồng cầu trong máu thỏ (T/l )

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  (n = 10) | **Lô trị 1**  (n = 10) | **Lô trị 2**  (n = 10) | **p** |
| Tr­ước uống thuốc | 5,24 ± 0,34 | 5,65 ± 0,90 | 5,11 ± 0,87 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 5,47 ± 0,34 | 5,39 ± 0,40 | 5,57 ± 0,38 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 5,50 ± 0,49 | 5,36 ± 0,47 | 5,38 ± 0,38 | > 0.05 |
| p (trư­ớc - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau uống thuốc HT 2 tuần và 4 tuần, số lượng hồng cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về số lượng hồng cầu giữa lô chứng và lô trị (p > 0,05).

Bảng 3.4. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hàm lượng huyết sắc tố trong máu thỏ (g/dl)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** | **p** |
| Tr­ước uống thuốc | 11,07 ± 0,54 | 11,13 ± 1,77 | 10,95 ± 1,03 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 11,50 ± 0,74 | 10,94 ± 0,91 | 11,58 ± 0,38 | > 0,05 |
| p (trư­ớc - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 10,44 ± 1,79 | 10,69 ± 1,29 | 9,68 ± 1,29 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau uống thuốc HT 2 tuần và 4 tuần, hàm lượng huyết sắc tố ở lô trị 1 và lô trị 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về hàm lượng huyết sắc tố giữa lô chứng và lô trị (p > 0,05).

Bảng 3.5. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hematocrit trong máu thỏ (%)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** | **p** |
| Tr­ước uống thuốc | 32,66 ± 1,25 | 34,80 ± 4,89 | 32,56 ± 2,71 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 34,04 ± 1,74 | 33,93 ± 2,38 | 34,40 ± 1,35 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuầnuống thuốc | 33,16 ± 2,10 | 34,64 ± 2,37 | 33,50 ± 1,57 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau uống thuốc HT 2 tuần và 4 tuần, hematocrit ở lô trị 1 và lô trị 2. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về hematocrit giữa lô chứng và lô trị (p > 0,05).

Bảng 3.6. Ảnh hư­ởng của thuốc HT đến thể tích trung bình hồng cầu trong máu thỏ (fl)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** | **p** |
| Trư­ớc uống thuốc | 61,90 ± 3,11 | 62,60 ± 1,90 | 62,40 ± 3,17 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 62,10 ± 3,11 | 63,11 ± 2,15 | 61,80 ± 2,70 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 62,80 ± 3,01 | 63,56 ± 2,19 | 62,50 ± 3,03 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT, thể tích trung bình hồng cầu ở lô trị 1 và 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so trước khi uống thuốc (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê thể tích trung bình hồng cầu giữa lô chứng và lô trị (p > 0,05).

Bảng 3.7. Ảnh hưởng của thuốc HT đến số lượng bạch cầu trong máu thỏ (G/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** | **p** |
| Trư­ớc uống thuốc | 7,02 ± 1,68 | 7,01 ± 1,66 | 6,90 ± 1,69 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 7,00 ± 2,43 | 7,49 ± 2,36 | 6,50 ± 2,46 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 8,61 ± 2,40 | 10,34 ± 3,15 | 9,34 ± 2,98 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT, số lượng bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê số lượng bạch cầu giữa lô chứng và trị (p > 0,05).

Bảng 3.8. Ảnh hưởng của thuốc HT đến công thức bạch cầu trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng**  **(n=10)** | | **Lô trị 1**  **(n=10)** | | **Lô trị 2**  **(n=10)** | |
| **Lympho**  **(%)** | **Trung tính (%)** | **Lympho**  **(%)** | **Trung tính (%)** | **Lympho**  **(%)** | **Trung tính (%)** |
| Tr­ước  uống thuốc | 79,10±9,49 | 20,90±9,49 | 72,20±11,64 | 27,80±11,64 | 79,20±7,32 | 20,80±7,32 |
| Sau 2 tuần  uống thuốc | 79,60±8,29 | 20,40±8,29 | 67,67±10,10 | 32,33±10,10 | 76,70±7,09 | 23,30±7,09 |
| p  (trước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |
| Sau 4 tuần  uống thuốc | 79,11±8,92 | 23,89±8,92 | 69,00±8,54 | 31,00±8,54 | 79,00±5,83 | 21,00±5,83 |
| p  (trước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT, công thức bạch cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về công thức bạch cầu giữa lô chứng và lô trị (p > 0,05).

Bảng 3.9. Ảnh hưởng của thuốc HT đến số lượng tiểu cầu trong máu thỏ (G/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Lô chứng** | **Lô trị 1** | **Lô trị 2** | **p** |
| Tr­ước uống thuốc | 407,80 ± 82,42 | 387,20 ± 80,50 | 391,40 ± 87,72 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 331,90 ± 49,62 | 323,11 ± 33,13 | 332,40 ± 74,33 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 368,30 ± 57,06 | 362,33 ± 63,24 | 312,00 ± 49,40 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT, số lượng tiểu cầu ở lô trị 1 và lô trị 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với trước khi uống thuốc (p > 0,05). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê về số lượng tiểu cầu giữa lô chứng và lô trị (p > 0,05).

\* Ảnh hưởng đến chức năng gan, thận

Bảng 3.10. Ảnh hưởng của thuốc HT đến hoạt độ AST (GOT) trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | **Hoạt độ AST (UI/l)** | | | **pc-t** |
| **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** |
| Tr­ước uống thuốc | 38,10 ± 6,77 | 32,40 ± 5,48 | 44,70 ± 10,75 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 35,90 ± 6,30 | 31,00 ± 8,34 | 41,10 ± 12,11 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 31,44 ± 9,25 | 28,00 ± 7,31 | 34,30 ± 7,13 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

Bảng 3.11. Ảnh h­ưởng của thuốc HT đến hoạt độ ALT (GPT) trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | **Hoạt độ ALT (UI/l)** | | | **pc-t** |
| **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** |
| Tr­ước uống thuốc | 58,20 ± 2,44 | 55,80 ± 5,94 | 61,10 ± 7,13 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 56,70 ± 4,62 | 52,00 ± 5,27 | 64,10 ± 11,02 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 55,22 ± 3,96 | 53,89 ± 8,48 | 56,70 ± 4,85 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

Bảng 3.12. Ảnh h­ưởng của thuốc HT đến nồng độ bilirubin toàn phần trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | **Bilirubin toàn phần (mmol/l)** | | | **pc-t** |
| **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** |
| Trư­ớc uống thuốc | 12,26 ± 0,24 | 12,22 ± 0,36 | 12,28 ± 0,33 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 12,14 ± 0,28 | 12,22 ± 0,31 | 12,15 ± 0,31 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 12,26 ± 0,26 | 12,18 ± 0,36 | 12,28 ± 0,27 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

Bảng 3.13. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ protein trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời gian** | **Albumin (g/dl)** | | | **pc-t** |
| **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** |
| Tr­ước uống thuốc | 4,91 ± 0,23 | 4,61 ± 0,46 | 4,73 ± 0,23 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 4,95 ± 0,18 | 5,00 ± 0,35 | 5,02 ± 0,35 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 4,88 ± 0,47 | 4,64 ± 0,39 | 4,72 ± 0,27 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

Bảng 3.14. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ cholesterol trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | **Cholesterol (mmol/l)** | | | **pc-t** |
| **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** |
| Tr­ước uống thuốc | 2,03 ± 0,26 | 2,10 ± 0,29 | 2,11 ± 0,23 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 2,19 ± 0,23 | 2,39 ± 0,43 | 2,16 ± 0,40 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 2,28 ± 0,32 | 2,23 ± 0,17 | 2,13 ± 0,28 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT: Hoạt độ AST, ALT, nồng độ bilirubin toàn phần, protein và cholesterol ở lô trị 1 và lô trị 2 sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa hai thời điểm trước và sau khi uống thuốc (p > 0,05).

Bảng 3.15. Ảnh hưởng của thuốc HT đến nồng độ creatinin trong máu thỏ

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Thời gian | **Creatinin (mg/dl)** | | | **pc-t** |
| **Lô chứng**  **(n=10)** | **Lô trị 1**  **(n=10)** | **Lô trị 2**  **(n=10)** |
| Tr­ước uống thuốc | 1,05 ± 0,05 | 1,05 ± 0,05 | 1,05 ± 0,05 | > 0,05 |
| Sau 2 tuần uống thuốc | 1,05 ± 0,05 | 1,04 ± 0,05 | 1,05 ± 0,05 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |
| Sau 4 tuần uống thuốc | 1,04 ± 0,05 | 1,04 ± 0,05 | 1,05 ± 0,05 | > 0,05 |
| p (tr­ước - sau) | > 0,05 | > 0,05 | > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

Sau 2 tuần và 4 tuần uống thuốc HT: Ở cả lô trị 1 và lô trị 2 nồng độ creatinin trong máu thỏ sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với lô chứng và giữa hai thời điểm trước, sau khi uống thuốc (p> 0,05).

\* Xét nghiệm về mô bệnh học

*Sau 4 tuần uống thuốc*

*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, tuỵ, thận và hệ thống tiêu hoá của thỏ.

*Vi thể:* Cầu thận không xơ hóa, khoang Bowman không phù nề, không có hồng cầu. Các bè gan, tế bào không hoại tử, các xoang mạch không giãn, không xung huyết.

|  |  |
| --- | --- |
| **Hình thái vi thể gan** | **Hình thái vi thể thận** |
| ***Description: P1011496***  **Tế bào gan** | Description: P1011485  **Cầu thận**  **Ống thận** |
| Hình 3.1. Hình thái vi thể gan bình thường ở lô chứng (HE x 400) | Hình 3.2. Hình thái vi thể thận bình thường ở lô chứng (HE x 400) |
| ***Description: P1011484***  **Tế bào gan** | Description: P1011487  **Ống thận**  **Cầu thận** |
| Hình 3.3. Hình thái vi thể gan bình thường ở lô trị 1 (HE x 400) | Hình 3.4. Hình thái vi thể thận bình thường ở lô trị 1 (HE x 400) |
| *Description: P1011486*  **Tế bào gan** | Description: P1011487  **Ống thận**  **Cầu thận** |
| Hình 3.5. Hình thái vi thể gan bình thường ở lô trị 2 (HE x 400) | Hình 3.6. Hình thái vi thể thận bình thường (HE x 400) |

3.1.2. Kết quả hạ glucose huyết của thuốc HT trên động vật thực nghiệm

3.1.2.1. Kết quả trọng lượng chuột

Bảng 3.16. Kết quả trọng lượng chuột của các lô nghiên cứu (g)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm**  **Lô nghiên cứu** | **Trước ăn**  **CĐ giàu chất béo (A)** | **Sau ăn**  **CĐ giàu**  **chất béo (B)** | **Sau tiêm**  **STZ (C)** | **Sau**  **điều trị (D)** |
| Lô mô hình chứng sinh lý (1) | 181,0 ± 14,3 | 246,0 ± 19,7 | 261,7 ± 22,1 | 280,4 ± 29,2 |
| Lô chứng âm (2) | 179,6 ± 15,1 | 251,9 ± 18,3 | 250,4 ± 18,9 | 240,2 ± 20,3 |
| Lô chứng dương (3) | 181,8 ± 18,1 | 249,4 ± 21,3 | 248,6 ± 20,7 | 250,1 ± 23,6 |
| Lô uống HT liều thấp (4) | 183,6 ± 16,5 | 251,2 ± 22,1 | 252,3 ± 21,4 | 257,8 ± 21,6 |
| Lô uống HT liều cao (5) | 180,2 ± 13,7 | 250,3 ± 18,0 | 249,7 ± 19,5 | 256,1 ± 24,4 |

*(pA1-B1, pA2-B2, pA3-B3, pA4-B4, pA5-B5 <0,01)*

***Nhận xét:***

Sau 4 tuần ăn chế độ giàu chất béo, tất cả các lô chuột trọng lượng đều tăng có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

Sau 7 ngày tiêm STZ chuột ở lô 1 trọng lượng tăng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p> 0,05). Các lô 2, 3, 4, 5 không thay đổi.

Sau điều trị lô 3 trọng lượng ít thay đổi. Lô 4, 5 tăng, lô 2 giảm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.1.2.2. Kết quả xét nghiệm glucose huyết

Bảng 3.17. Kết quả Xét nghiệm glucose huyết (mmol/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm**  **Lô nghiên cứu** | **Trước tiêm**  **STZ (A)** | **Sau tiêm**  **STZ (B)** | **Sau điều trị**  **(C)** | **p** |
| Lô chứng sinh lý (1) | 4,2 ± 0,5 | 4,6 ± 0,6 | 4,5 ± 0,6 | pA-B’ pB-C >0,05 |
| Lô chứng âm (2) | 4,5 ± 0,4 | 13,9 ± 0,8 | 13,4 ± 1,1  - 3,6 % | pA-B <0,001;  pB-C >0,05 |
| Lô chứng dương (3) | 4,4 ± 0,6 | 13,5 ± 1,2 | 9,1 ± 1,4  - 32,6% | pA-B <0,001;  pB-C <0,01 |
| Lô uống HT liều thấp (4) | 4,5 ± 0,6 | 13,6 ± 1,2 | 9,8 ± 0,7  - 28,0% | pA-B <0,001;  pB-C <0,01 |
| Lô uống HT liều cao (5) | 4,6 ± 0,7 | 13,3 ± 1,3 | 10,6 ± 1,1  -20,3% | pA-B <0,001;  pB-C <0,05 |
| p | p1,2,3,4,5>0,05 | p1-2,3,4,5<0,001  p2,3,4,5>0,05 | p1-2,3,4,5<0,001  p2-3,4,5<0,05  p3,4,5>0,05 |  |

***Nhận xét:***

- Sau khi tiêm STZ ở các lô 2, 3, 4, 5 glucose huyết tăng so với lô 1 có ý nghĩa thống kê (p1-2,3,4,5<0,001).

- Sau điều trị:

+ Lô chứng âm: Glucose huyết không thay đổi so với trước điều trị.

+ Lô chứng dương, lô uống thuốc HT liều thấp và liều cao: Glucose huyết giảm 32,6%, 28,0% và 20,3% có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

+ Tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT liều thấp và liều cao sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.1.2.3. Kết quả xét nghiệm các chỉ số lipid

\* Kết quả xét nghiệm Cholesterol

Bảng 3.18. Kết quả xét nghiệm Cholesterol (mmol/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm**  **Lô nghiên cứu** | **Trước ĐT** | **Sau ĐT** | **%**  **thay đổi** | **p** |
| Lô chứng sinh lý (1) | 1,5 ± 0,2 | 1,5 ± 0,3 | 0 | >0,05 |
| Lô chứng âm (2) | 2,9 ± 0,3 | 2,8 ± 0,2 | - 3,4 | >0,05 |
| Lô chứng dương (3) | 2,7 ± 0,3 | 2,4 ± 0,4 | - 11,1 | >0,05 |
| Lô uống HT liều thấp (4) | 2,8 ± 0,4 | 2,3 ± 0,4 | - 17,8 | >0,05 |
| Lô uống HT liều cao (5) | 2,7 ± 0,3 | 2,3 ± 0,6 | - 14,8 | >0,05 |
| p | p­1-2,3,4,5 <0,01 | p­1-2,3,4,5 <0,01 |  |  |

Nhận xét:

- **Sau điều trị:**

+ Lô chứng âm: Cholesterol giảm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

+ Lô chứng dương, lô uống thuốc HT liều thấp và liều cao: Cholesterol giảm 11,1%, 17,8% và 14,8% , sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05)

+ Cholesterol ở lô 2, 3, 4, 5 cao so lô 1 có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

\* Kết quả xét nghiệm LDL-C

Bảng 3.19. Kết quả xét nghiệm LDL-C (mmol/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm**  **Lô nghiên cứu** | **Trước ĐT** | **Sau ĐT** | **% thay đổi** | **p** |
| Lô chứng sinh lý (1) | 1,1 ± 0,2 | 1,1 ± 0,5 | 0 | >0,05 |
| Lô chứng âm (2) | 1,2 ± 0,3 | 1,2 ± 0,4 | 0 | >0,05 |
| Lô chứng dương (3) | 1,2 ± 0,4 | 1,1 ± 0,3 | - 8,3 | >0,05 |
| Lô uống HT liều thấp (4) | 1,3 ± 0,3 | 1,1 ± 0,4 | - 15,3 | >0,05 |
| Lô uống HT liều cao (5) | 1,2 ± 0,4 | 1,0 ± 0,3 | - 16,7 | >0,05 |
| p | > 0,05 | > 0,05 |  |  |

Nhận xét:

**- Sau điều trị:**

+ Lô chứng âm: LDL-C giảm nhẹ, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

+ Lô chứng dương, lô uống thuốc HT liều thấp và liều cao: LDL-C giảm 8,3%, 15,3% và 16,7%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

\* Kết quả xét nghiệm HDL-C

Bảng 3.20. Kết quả xét nghiệm HDL-C (mmol/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm**  **Lô nghiên cứu** | **Trước ĐT** | **Sau ĐT** | **% thay đổi** | **p** |
| Lô chứng sinh lý (1) | 0,8 ± 0,2 | 0,8 ± 0,3 | 0 | >0,05 |
| Lô chứng âm (2) | 0,6 ± 0,3 | 0,6 ± 0,2 | 0 | >0,05 |
| Lô chứng dương (3) | 0,5 ± 0,4 | 0,5 ± 0,2 | 0 | >0,05 |
| Lô uống HT liều thấp (4) | 0,6 ± 0,2 | 0,7 ± 0,1 | + 16,7 | >0,05 |
| Lô uống HT liều cao (5) | 0,5 ± 0,3 | 0,6 ± 0,2 | +20,0 | >0,05 |
| p | > 0,05 | > 0,05 |  |  |

Nhận xét:

**- Sau điều trị:**

+ Lô chứng âm: HDL-C giảm, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

+ Lô chứng dương, lô uống thuốc HT liều thấp và liều cao: HDL-C tăng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

\* Kết quả xét nghiệm Triglycerid

Bảng 3.21. Kết quả xét nghiệm Triglycerid của thuốc HT (mmol/l)

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm**  **Lô nghiên cứu** | **Trước ĐT** | **Sau ĐT** | **% thay đổi** | **p** |
| Lô chứng sinh lý (1) | 1,4 ± 0,3 | 1,4 ± 0,3 | 0 | - |
| Lô chứng âm (2) | 1,8 ± 0,3 | 1,9 ± 0,5 | + 5,5 | >0,05 |
| Lô chứng dương (3) | 1,9 ± 0,4 | 1,8 ± 0,6 | - 5,2 | >0,05 |
| Lô uống HT liều thấp (4) | 2,0 ± 0,4 | 1,7 ± 0,4 | - 15,0 | >0,05 |
| Lô uống HT liều cao (5) | 1,9 ± 0,3 | 1,6 ± 0,5 | - 15,8 | >0,05 |
| p | p­1-2,3,4,5 <0,01 | p­1-2,3,4,5 <0,01 |  |  |

Nhận xét:

**- Sau điều trị:**

+ Lô chứng âm: Triglycerid tăng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

+ Lô chứng dương, lô uống thuốc HT liều thấp và liều cao: Triglycerid giảm 5,2%, 15% và 15,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

+Triglycerid lô 2, 3, 4, 5 cao so lô 1 có ý nghĩa thống kê (p < 0,01).

3.1.2.4. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học tế bào đảo tụy

|  |  |
| --- | --- |
| **Hình ảnh tế bào đảo tụy chuột cống**  **HE x400** | **Kết quả mô bệnh học** |
| **Tiểu đảo tụy**  Hình 3.7. Các tế bào đảo tụy chuột bình thường (lô 1) HE x400 | Lô 1 (chứng) có tiểu đảo tụy bình thường, các tiểu đảo tụy có kích thước bình thường. Các bào tương tế bào rộng bắt màu eosin nhạt có dạng hạt mịn. Một số tế bào có hạt nhân rõ. Tụy ngoại tiết có cấu trúc và hình ảnh tế bào học bình thường. |
| **Tiểu đảo tụy**  Hình 3.8. Các tế bào đảo tụy lô chứng âm (NMSL) (lô 2) HE x400 | Lô 2 (Gây mô hình uống NMSL): có thoái hóa tế bào đảo tụy. Kích thước tế bào không đều. Một số tế bào của tiểu đảo tụy có kích thước lớn, bào tương thoái hóa, nhân tế bào có màng dày sáng. Nhân tế bào không đều, một số nhân to. |
| **Tiểu đảo tụy**  Hình 3.9. Các tế bào đảo tụy lô chứng dương (Amaryl) (lô 3) HE x400 | Lô 3 (Gây mô hình và uống Amaryl) vẫn còn thoái hóa tế bào: Tế bào tụy sưng phồng, màng tế bào không đều, dày, bắt màu eosin đậm, bào tương tế bào có các hốc sáng nhỏ. Nhân của tế bào có màng dày. Một số tế bào có nhân thoái hóa rõ. |
| **Tiểu đảo tụy**  Hình 3.10. Tế bào tiểu đảo tụy (HT liều thấp) (lô 4) HE x400 | Lô 4 (uống HT liều thấp) vẫn còn thoái hóa ở một số tế bào: Các tiểu đảo tụy có kích thước không đồng nhất, một số tiểu đảo có hiện tượng thoái hóa tế bào. Nhân tế bào dạng nhân đông, bào tương bắt màu eosin mạnh. |
| Tieu dao binh thuong HE x400  **Tiểu đảo tụy**  Hình 3.11. Tế bào tiểu đảo tụy (HT liều cao) (lô 5) HE x400 | Lô 5 (uống HT liều cao): Các tế bào đảo tụy có bào tương rộng, bào tương có dạng hạt. Nhân tế bào có chất nhiễm sắc dạng hạt mịn. Một vài nhân tế bào có hạt nhân rõ. Thoái hóa tế bào nhẹ. |

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA THUỐC HT

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

3.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Bảng 3.22. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm tuổi**  **(Năm)** | **Nhóm NC1**  **(n = 80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| 40-49 | 12 | 15,0 | 7 | 17,5 | 19 | 15,8 | > 0,05 |
| 50-59 | 23 | 28,8 | 9 | 22,5 | 32 | 26,7 |
| 60-69 | 30 | 37,5 | 16 | 40,0 | 46 | 38,3 |
| ≥70 | 15 | 18,7 | 8 | 20,0 | 23 | 19,2 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |
| Trung bình | 61,76 ± 9,44 | | 62,28 ± 9,0 | | 61,93 ± 9,26 | | > 0,05 |
| Min - max | 40 - 74 | | 44 - 74 | | 44 - 74 | |  |

***Nhận xét*:**

Tuổi thấp nhất 40, tuổi cao nhất 74. Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu 61,76 ± 9,44, nhóm chứng 62,28 ± 9,0. Không có sự khác biệt về độ tuổi trung bình và tỷ lệ % các nhóm tuổi của 2 nhóm nghiên cứu (p > 0,05).

Bảng 3.23. Phân bố bệnh nhân theo giới

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Giới** | **Nhóm NC1**  **(n = 80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Nam | 54 | 67,5 | 24 | 60,0 | 78 | 65,0 | > 0,05 |
| Nữ | 26 | 32,5 | 16 | 40,0 | 42 | 35,0 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |

***Nhận xét:***

Trong nghiên cứu có 78 bệnh nhân nam (65%), 42 bệnh nhân nữ (35%). Tỉ lệ bệnh nhân nam và nữ giữa hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo giới

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

Bảng 3.24. Phân bố bệnh nhân theo nghề nghiệp

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nghề nghiệp** | **Nhóm NC1**  **(n = 80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Cán bộ | 43 | 53,8 | 22 | 55,0 | 65 | 54,2 | > 0,05 |
| Lao động tự do | 37 | 46,2 | 18 | 45,0 | 55 | 45,8 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |

***Nhận xét:***

Nhóm nghiên cứu: 43 bệnh nhân cán bộ (53,8%), 37 bệnh nhân lao động tự do (46,2%). Nhóm chứng: 22 bệnh nhân cán bộ (55%) 18 bệnh nhân lao động tự do (45%). Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.25. Phân bố bệnh nhân theo yếu tố nguy cơ

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm**  **Các yếu tố** | **Nhóm NC1 (n=80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n=40)** | | **Tổng**  **(n=120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Hay ăn đồ ngọt | 38 | 47,5 | 21 | 52,5 | 59 | 49,2 | > 0,05 |
| Uống rượu | 26 | 32,5 | 15 | 37,5 | 41 | 34,2 |
| Hút thuốc lá | 30 | 37,5 | 18 | 45 | 48 | 40,0 |
| Không thể dục thường xuyên | 38 | 47,5 | 21 | 52,5 | 59 | 49,2 |
| Stress | 28 | 35,0 | 15 | 37,5 | 43 | 35,8 |
| Tiền sử gia đình | 26 | 32,5 | 15 | 37,5 | 41 | 34,2 |
| Tiền sử ĐTĐTN | 0 | 0 | 1 | 2,5 | 1 | 0,8 |
| Tiền sử đẻ con trên 4000g | 5 | 6,3 | 3 | 7,5 | 8 | 6,7 |
| Tiền sử đẻ con dưới 2500g | 3 | 3,8 | 2 | 5,0 | 5 | 4,2 |

***Nhận xét:***

Trong nghiên cứu thói quen hay ăn đồ ngọt, không thể dục thường xuyên có 59 bệnh nhân (49,2%), hút thuốc lá: 48 bệnh nhân (40%), stress: 43 bệnh nhân (35,8%), uống rượu, tiền sử gia đình: 41 bệnh nhân (34,2%), tiền sử đẻ con trên 4kg: 8 bệnh nhân (6,7%), tiền sử đẻ con dưới 2,5kg: 5 bệnh nhân (4,2%), tiền sử ĐTĐTN có 1 bệnh nhân (0,8%). Giữa hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.26. Chỉ số BMI trước khi điều trị

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm**  **BMI** | **Nhóm NC1 (n=80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n=40)** | | **Tổng**  **(n=120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Thiếu cân (<18,5) | 10 | 12,5 | 6 | 15,0 | 16 | 13,3 | > 0,05 |
| Bình thường *(18,5 - 22,9)* | 45 | 56,3 | 22 | 55,0 | 67 | 55,8 |
| Thừa cân *(23 - 24,9)* | 16 | 20,0 | 7 | 17,5 | 23 | 19,2 |
| Béo độ I (25 - 29,9) | 9 | 11,2 | 5 | 12,5 | 14 | 11,7 |
| Béo độ II ≥ 30 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |
| Trung bình | 22,15 ± 2,05 | | 21,59 ± 2,16 | | 21,96 ± 2,10 | | > 0,05 |

***Nhận xét:***

Chỉ số BMI hai nhóm trước khi điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05). BMI (18,5-22,9) chiếm tỷ lệ cao nhất 55,8%. Không có bệnh nhân béo độ II (BMI ≥ 30) trở lên.

Bảng 3.27. Thời gian mắc bệnh

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm**  **Thời gian**  **mắc bệnh** | **Nhóm NC1 (n=80)** | | **Nhóm chứng2 (n=40)** | | **Tổng**  **(n=120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Dưới 6 tháng | 9 | 11,3 | 5 | 12,5 | 14 | 11,7 | > 0,05 |
| 6 tháng - 1 năm | 27 | 33,7 | 12 | 30,0 | 39 | 32,5 |
| 1 - 3 năm | 29 | 36,3 | 16 | 40,0 | 45 | 37,5 |
| 3 - 5 năm | 8 | 10,0 | 4 | 10,0 | 12 | 10,5 |
| 5 - 7 năm | 5 | 6,2 | 2 | 5,0 | 7 | 5,8 |
| 7 - 10 năm | 2 | 2,5 | 1 | 2,5 | 3 | 2,5 |
| Trên 10 năm | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

***Nhận xét***:

Nhóm nghiên cứu: mắc bệnh từ 1-3 năm: 29 bệnh nhân (36,3%), 6 tháng đến 1 năm: 27 bệnh nhân (33,7%), 3 - 5 năm: 8 bệnh nhân (10,0%), 5 - 7 năm: 5 bệnh nhân (6,2%), 7 - 10 năm: 2 bệnh nhân (2,5%). Nhóm chứng, 1-3 năm: 16 bệnh nhân (40%), 6 tháng đến 1 năm: 12 bệnh nhân (30%), 3 - 5 năm: 4 bệnh nhân (10,0%), 5 - 7 năm: 2 bệnh nhân (5,0%), 7 - 10 năm: 1 bệnh nhân (2,5%). Hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.28. Triệu chứng lâm sàng trước điều trị

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm**  **Các triệu**  **chứng** | **Nhóm NC1 (n=80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n=40)** | | **Tổng**  **(n=120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Ăn nhiều | 38 | 47,5 | 21 | 52,5 | 59 | 49,2 | > 0,05 |
| Uống nhiều | 45 | 56,3 | 23 | 57,5 | 68 | 56,7 |
| Đái nhiều | 25 | 31,3 | 16 | 40,0 | 41 | 34,2 |
| Sút cân | 8 | 10,0 | 5 | 12,5 | 13 | 10,8 |
| Mệt mỏi | 64 | 80,0 | 26 | 65,0 | 90 | 75,0 |
| Đau đầu | 57 | 71,3 | 23 | 57,5 | 80 | 66,7 |
| Mất ngủ | 62 | 77,5 | 33 | 82,5 | 95 | 79,2 |
| Đau ngực | 42 | 52,5 | 22 | 55,0 | 64 | 53,3 |
| Tê bì chân tay | 38 | 47,5 | 20 | 50,0 | 58 | 48,3 |
| Mắt nhìn mờ | 35 | 43,8 | 18 | 45,0 | 53 | 44,2 |
| Ra mồ hôi | 64 | 80,0 | 26 | 65,0 | 90 | 75,0 |
| Đại tiện táo | 60 | 75,0 | 28 | 70,0 | 88 | 73,3 |

***Nhận xét:***

Có 95 bệnh nhân bị mất ngủ (79,2%), 90 bệnh nhân mệt mỏi và ra mồ hôi (75%), đại tiện táo: 88 bệnh nhân (73,3%), đau đầu: 80 bệnh nhân (66,7%), uống nhiều: 68 bệnh nhân (56,7%), đau ngực: 64 bệnh nhân (53,3%), ăn nhiều: 59 bệnh nhân (49,2%), tê bì chân tay: 58 bệnh nhân (48,3%), mắt nhìn mờ: 53 bệnh nhân (44,2%), đái nhiều: 41 bệnh nhân (34,2%), 13 bệnh nhân bị sút cân (10,8%). Hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Bảng 3.29. Huyết áp bệnh nhân trước khi điều trị

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Phân độ** | **Nhóm NC1 (n = 80)** | | | **Nhóm chứng2 (n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | | **n** | **%** | **n** | **%** |
| **Độ I** | 27 | 33,8 | | 12 | 30,0 | 39 | 32,5 | > 0,05 |
| **Độ II** | 12 | 15 | | 7 | 17,5 | 19 | 15,8 |
| **Độ III** | 0 | 0 | | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Bình thường** | 41 | 51,2 | | 21 | 52,5 | 62 | 51,7 |
| **Tổng** | 80 | | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |

***Nhận xét:***

Nhóm nghiên cứu tăng huyết áp độ I: 27 bệnh nhân (33,8%); độ II: 12 bệnh nhân (15%), bình thường 41 bệnh nhân (51,2%). Nhóm chứng tăng huyết áp độ I: 12 bệnh nhân (30%), độ II: 7 bệnh nhân (17,5%), bình thường 21 bệnh nhân (52,5%). Không có bệnh nhân tăng huyết áp độ III.

Giữa 2 nhóm huyết áp lúc vào sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.30. Lipid máu bệnh nhân trước khi điều trị

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm**  **Chỉ số**  **Lipid** | **Nhóm NC1** | | **Nhóm chứng2** | | **Tổng** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Cholesterol  (> 6,2mmol/l) | 25 | 31,3 | 16 | 40,0 | 41 | 34,2 | > 0,05 |
| LDL - c  (> 3,4 mmol/l) | 16 | 20,0 | 6 | 15,0 | 22 | 18,3 |
| Triglycerid  (> 2,3 mmol/l) | 29 | 36,2 | 15 | 37,5 | 44 | 36,7 |
| HDL-c  (< 0,9 mmol/l) | 5 | 6,3 | 3 | 7,5 | 8 | 6,7 |
| Bình thường | 28 | 35,0 | 12 | 30,0 | 40 | 33,3 |

***Nhận xét:***

Triglycerid máu cao 44 bệnh nhân (36,7%), Cholesterol cao 41 bệnh nhân (34,2%), LDL - c cao 22 bệnh nhân (18,3%), 8 bệnh nhân HDL - c thấp (6,7%), không rối loạn lipid máu 40 bệnh nhân (33,3%). Hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.31. Kết quả HbA1c của hai nhóm trước khi điều trị

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **HbA1c**  **(%)** | **Nhóm NC1**  **(n = 80)** | | **Nhóm chứng2**  **(n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| < 6,5 | 19 | 23,8 | 7 | 17,5 | 26 | 21,7 | > 0,05 |
| 6,5 - 7,5 | 38 | 47,5 | 24 | 60,0 | 62 | 51,7 |
| 7,5 - 8,9 | 23 | 28,7 | 9 | 22,5 | 32 | 26,6 |
| > 9 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |
| ± SD | 7,09 ± 1,01 | | 7,24 ± 0,93 | | 7,14 ± 0,99 | | > 0,05 |

***Nhận xét:***

Nhóm nghiên cứu (mức <6,5%: 19, 6,5-7,5%: 38, >7,5%: 23 bệnh nhân). Nhóm chứng (mức < 6,5%: 7, 6,5-7,5%: 24, >7,5%: 9 bệnh nhân). Không có bệnh nhân HbA1c > 9%. Giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.32. Phân mức độ theo Y học hiện đại

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Nhóm NC1**  **(n = 80)** | | **Nhóm chứng2 (n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Mức độ nhẹ | 46 | 57,5 | 25 | 62,5 | 71 | 59,2 | > 0,05 |
| Mức độ vừa | 34 | 42,5 | 15 | 37,5 | 49 | 40,8 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 | 120 | 100,0 |  |

***Nhận xét:***

Nhóm nghiên cứu mức độ nhẹ 46 bệnh nhân (57,5%), mức độ vừa 34 bệnh nhân (42,5%). Nhóm chứng mức độ nhẹ 25 bệnh nhân (62,5%), mức độ vừa 15 bệnh (37,5%). Bệnh nhân mắc bệnh mức độ nhẹ và trung bình giữa 2 nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.33. Phân thể theo Y học cổ truyền

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm** | **Phân thể theo Y học cổ truyền** | | | | | | **Tổng** | | **p** |
| **Hạ tiêu** | | **Trung tiêu** | | **Thượng tiêu** | |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Nhóm NC  (n = 80) | 23 | 28,8 | 27 | 33,7 | 30 | 37,5 | 80 | 100,0 | > 0,05 |
| Nhóm chứng (n= 40) | 12 | 30,0 | 13 | 32,5 | 15 | 37,5 | 40 | 100,0 |
| Tổng  (n = 120) | 35 | 29,2 | 40 | 33,3 | 45 | 37,5 | 120 | 100,0 |  |

***Nhận xét:***

Thể thượng tiêu 45 bệnh nhân (37,5%), thể trung tiêu 40 bệnh nhân (33,3%), thể hạ tiêu 35 bệnh nhân (29,2%). Giữa các thể và ở hai nhóm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.2.2. Sự thay đổi các chỉ tiêu lâm sàng trước và sau điều trị

3.2.2.1. Sự thay đổi các triệu chứng cơ năng

Bảng 3.34. Thay đổi triệu chứng lâm sàng tại các thời điểm theo dõi

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm** | | | **Nhóm Nghiên cứu1**  **(n=80)** | | | **Nhóm Chứng2**  **(n=40)** | | | **p1-2** |
| Thượng tiêu | Trung tiêu | Hạ tiêu | Thượng tiêu | Trung tiêu | Hạ tiêu |
| **Tuần 1** | Bình thường | n | 15 | 12 | 8 | 7 | 6 | 4 | > 0,05 |
| % | 18,75 | 15,0 | 10,0 | 17,5 | 15,0 | 10,0 |
| Nhẹ | n | 8 | 7 | 8 | 4 | 3 | 5 |
| % | 10 | 8,75 | 10,0 | 10,0 | 7,5 | 12,5 |
| Vừa | n | 7 | 8 | 7 | 4 | 4 | 3 |
| % | 8,75 | 10,0 | 8,75 | 10,0 | 10 | 7,5 |
| Nặng | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Tuần 4** | Tốt | n | 22 | 15 | 10 | 5 | 4 | 3 | <  0,05 |
| % | 27,5 | 18,75 | 12,5 | 12,5 | 10 | 7,5 |
| Khá | n | 5 | 7 | 6 | 3 | 3 | 2 |
| % | 6,25 | 8,75 | 7,5 | 7,5 | 7,5 | 5,0 |
| Trung bình | n | 3 | 5 | 7 | 7 | 6 | 7 |
| % | 3,75 | 6,25 | 8,75 | 17,5 | 15,0 | 17,5 |
| Kém | n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

***Nhận xét:***

Điểm triệu chứng lâm sàng 3 thể tương ứng của 2 nhóm lúc vào sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Sau 4 tuần điều trị tỉ lệ bệnh nhân trở về loại tốt và khá ở thể hạ tiêu thấp hơn so với thể trung tiêu và thượng tiêu. Triệu chứng cơ năng của nhóm nghiên cứu giảm tốt hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

Bảng 3.35. Thay đổi huyết áp (mmHg) ở các thời điểm của 2 nhóm

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Phân độ** | **Nhóm NC (n = 80)**  **(n, %)** | | **Nhóm chứng(n = 40)**  **(n, %)** | | **p** |
| **Tuần 1 (1)** | **Tuần 4(2`)** | **Tuần 1 (1')** | **Tuần 4 (2')** |
| **Độ I** | 27 (33,8) | 5 (6,3) | 12 (30,0) | 4 (10,0) | p1-2<0,01  p1’-2’<0,01  p1-1’>0,05  p2-2’>0,05 |
| **Độ II** | 12 (15,0­) | 0 | 7 (17,5) | 0 |
| **Độ III** | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Bình thường** | 41 (51,2) | 75 (93,7) | 21 (52,5) | 36 (90,0) |
| **Tổng** | 80 (100,0) | 80 (100,0) | 40 (100,0) | 40 (100,0) |  |

***Nhận xét:***

Sau điều trị HA ở 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,01). Mức độ giảm HA nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

3.2.2.2. Thay đổi chỉ số nhân trắc.

Bảng 3.36. Chỉ số BMI tại các thời điểm theo dõi

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm** | **Nhóm Nghiên cứu1**  **(n=80)** | **Nhóm Chứng2**  **(n=40)** | **p1-2** |
| **Chỉ số BMI (TB±SD)** | **Chỉ số BMI (TB±SD)** |
| Tuần 1 | 22,74 ± 1,78 | 23,23 ± 2,02 | > 0,05 |
| Tuần 4 | 22,68 ± 1,59 | 23,17 ± 1,91 |
| p | P > 0,05 | P > 0,05 |  |

***Nhận xét:***

BMI ở 2 nhóm sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

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

Bảng 3.37. Chỉ số glucose huyết (mmol/l) tại các thời điểm theo dõi.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm** | **Nhóm Nghiên cứu**  **(n=80)** | | **Nhóm Chứng**  **(n=40)** | | **p** |
| **Glucose huyết đói (1)** | **Glucose huyết sau ăn 2h (2)** | **Glucose huyết đói (1')** | **Glucose huyết sau ăn 2h (2')** |
| Tuần 1 | 8,55 ± 2,15 | 12,60 ± 1,58 | 8,47 ± 1,98 | 12,49 ± 1,31 | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05 |
| Tuần 2 | 7,79 ± 1,46  ↓8,89%\* | 11,26 ± 2,15  ↓10,63%\* | 7,60 ± 1,47  ↓10,3%\* | 11,60 ± 1,25  ↓7,13%\* | p1-1'> 0,05  p2-2> 0,05 |
| Tuần 3 | 7,19 ± 1,33  ↓15,90%\* | 10,45 ± 1,48  ↓17,54%\* | 6,96 ±0,83  ↓17,9%\* | 10,83 ± 1,03  ↓13,30%\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05 |
| Tuần 4 | 6,40 ± 0,87  ↓25,20%\* | 9,75 ± 0,90  ↓22,62%\* | 6,20 ± 0,53  ↓26,80%\* | 10,05 ± 0,80  ↓19,54%\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05 |

*(\*p < 0,001, so sánh các tuần 2, 3, 4 với tuần 1)*

***Nhận xét****:*

Sau 4 tuần điều trị: glucose huyết lúc đói và sau ăn 2 giờ ở hai nhóm giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

Nhóm nghiên cứu hạ glucose huyết đói kém hơn (25,20%) so với nhóm chứng (26,80%), hạ glucose huyết sau ăn 2h tốt hơn (22,62%) so với (19,54%) của nhóm chứng nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.38. Đánh giá glucose huyết (mmol/l) trước và sau điều trị theo YHCT

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thời điểm** | | **Nhóm Nghiên cứu**  **(n=80)** | | | **Nhóm Chứng**  **(n=40)** | | | **p** |
| **Hạ tiêu (n=23)**  **(1)** | **Trung tiêu**  **(n=27)**  **(2)** | **Thượng tiêu (n=30) (3)** | **Hạ tiêu (n=12)**  **(1')** | **Trung tiêu**  **(n= 13)**  **(2')** | **Thượng tiêu (n=15) (3')** |
| Tuần 1 | Glucose huyết đói | 9,21 ± 2,10 | 8,63 ± 2,36 | 7,98 ± 1,89 | 9,29 ± 1,40 | 8,30 ± 2,64 | 7,97 ± 1,59 | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Glucose huyết sau ăn 2h | 13,74 ± 1,49 | 12,19 ± 1,47 | 12,09 ± 1,30 | 13,38 ± 1,95 | 12,15 ± 0,82 | 12,07 ± 0,45 | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Tuần 2 | Glucose huyết đói | 8,21 ± 1,43\* | 8,03 ± 1,37\* | 7,25 ± 1,44\* | 8,22 ± 1,83\* | 7,58 ± 1,62\* | 7,08 ± 0,84\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Glucose huyết sau ăn 2h | 12,03 ± 2,15\* | 11,81 ± 1,64\* | 10,17 ± 2,17\* | 12,53 ± 1,64\* | 11,83 ± 0,54\* | 10,79 ± 0,70\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Tuần 3 | Glucose huyết đói | 7,50 ± 1,27  \* | 7,43 ± 1,39\* | 6,73 ± 1,24\* | 7,45 ± 0,87\* | 7,12 ± 0,72\* | 6,44 ± 0,61\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Glucose huyết sau ăn 2h | 10,83 ± 1,64\* | 10,76 ± 1,34\* | 9,87 ± 1,33\* | 11,60 ± 1,40\* | 10,71 ± 0,66\* | 10,33± 0,57\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Tuần 4 | Glucose huyết đói | 6,74 ± 0,59\* | 6,53 ± 1,13\* | 6,16 ± 0,77\* | 6,53 ± 0,46\* | 6,16 ± 0,49\* | 6,09 ± 0,60\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |
| Glucose huyết sau ăn 2h | 10,07 ± 0,99\* | 9,93 ± 0,79\* | 9,33 ± 0,79\* | 10,57 ± 0,82\* | 10,32 ± 0,44\* | 9,77± 0,57\* | p1-1'> 0,05  p2-2'> 0,05  p3-3'> 0,05 |

*(\*p < 0,001, so sánh các tuần 2, 3, 4 với tuần 1)*

***Nhận xét****:*

Qua bảng 3.38 chỉ số glucose huyết đói và sau ăn 2h ở 3 thể của 2 nhóm thấy: mức độ mắc bệnh thể hạ tiêu là nặng nhất, rồi đến trung tiêu và nhẹ nhất là thể thượng tiêu nhưng mức độ so sánh giữa 2 nhóm theo từng thể sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Kết quả điều trị glucose huyết bắt đầu giảm từ tuần thứ 2 tốt nhất là thể thượng tiêu, rồi đến thể trung tiêu và kém nhất là thể hạ tiêu.

Sau điều trị 4 tuần ở cả 2 nhóm và các thể glucose huyết đói và sau ăn 2h giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,001).

Bảng 3.39. Sự thay đổi các chỉ số Huyết học trước và sau điều trị.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm Nghiên cứu**  **(n=80)** | | **Nhóm Chứng**  **(n=40)** | | **p** |
| **Tuần 1 (1)** | **Tuần 4 (2)** | **Tuần 1 (1')** | **Tuần 4 (2')** |
| Hồng cầu (G/l) | 4,64 ± 0,59 | 4,68 ± 0,51 | 4,49 ± 0,39 | 4,51 ± 0,34 | p1-2 > 0,05  p1'-2' > 0,05 |
| Bạch cầu (T/l) | 7,21 ± 1,50 | 7,13 ± 1,18 | 7,08 ± 0,99 | 7,17 ± 0,80 | p1-1' > 0,05  p2-2' > 0,05 |
| Hemoglobin (g/l) | 133,93 ± 21,70 | 137,26 ± 13,74 | 141,18 ± 10,93 | 140,95 ± 8,42 | p1-1' > 0,05  p2-2' > 0,05 |

***Nhận xét:***

Chỉ số huyết học trước và sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.40. Đánh giá chức năng gan, thận trước và sau điều trị.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm Nghiên cứu**  **(n=80)** | | **Nhóm Chứng**  **(n=40)** | | **p** |
| **Tuần 1 (1)** | **Tuần 4 (2)** | **Tuần 1 (1')** | **Tuần 4 (2')** |
| Ure (mmol/l) | 5,62 ± 1,03 | 5,54 ± 0,83 | 5,68 ± 0,94 | 5,55 ± 0,78 | p1-2 > 0,05  p1'-2'> 0,05 |
| Creatinin (μmol/l) | 80,55 ± 12,79 | 79,65 ± 12,25 | 82,33 ± 13,96 | 81,06 ± 13,53 | p1-2> 0,05  p1'-2'> 0,05 |
| AST (U/l) | 23,81 ± 9,68 | 23,97 ± 7,23 | 26,51 ± 9,18 | 26,44 ± 7,73 | p1-2> 0,05  p1'-2'> 0,05 |
| ALT (U/l) | 26,04 ± 12,07 | 24,90 ± 8,76 | 24,26 ± 8,30 | 23,94 ± 7,40 | p1-2> 0,05  p1'-2'> 0,05 |

***Nhận xét:***

*C*ác chỉ số Ure, Creatinin, AST, ALT trước và sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Bảng 3.41. Sự thay đổi các chỉ số Lipid máu trước và sau điều trị

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Chỉ số Lipid máu | | **Nhóm NC**  **(n, %)** | | **Nhóm chứng**  **(n, %)** | | p |
| Tuần 1(1) | Tuần 4(2) | Tuần 1(1’) | Tuần 4(2’) |
| Cholesterol (mmol/l) | >6,2 | 25 (31,2) | 1 (1,2) | 16 (40,0) | 1 (2,5) | P1-2<0,001  p1’-2’<0,001  P1-1’> 0,05  p2-2’> 0,05 |
| ≤6,2 | 55 (68,8) | 79 (98,8) | 24 (60,0) | 39 (97,5) |
| LDL-c (mmol/l) | > 3,4 | 16 (20,0) | 9 (11,2) | 6 (15,0) | 5 (12,5) | P1-2 > 0,05  p1’-2’> 0,05  P1-1’> 0,05  p2-2’> 0,05 |
| ≤ 3,4 | 64 (80,0) | 71 (88,8) | 34 (85,0) | 35 (87,5) |
| Triglycerid (mmol/l) | >2,3 | 29 (36,2) | 12 (15,0) | 21 (52,5) | 7 (17,5) | P1-2<0,001  p1’-2’<0,001  P1-1’> 0,05  p2-2’> 0,05 |
| ≤ 2,3 | 51 (63,8) | 68 (85,0) | 19 (47,5) | 33 (82,5) |
| HDL-c (mmol/l) | ≤ 0,9 | 5 (6,2) | 3 (3,8) | 3 (7,5) | 4 (10,0) | P1-2> 0,05  p1’-2’> 0,05  P1-1’> 0,05  p2-2’> 0,05 |
| > 0,9 | 75 (93,8) | 77 (96,2) | 37 (92,5) | 36 (90,0) |

***Nhận xét****:*

Các chỉ số Lipid máu (Cholesterol, Triglycerid, LDL-c) giảm và chỉ số HDL-c tăng sau điều trị ở 2 nhóm có ý nghĩa thống kê (p < 0,001). Giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).



**Chỉ số Lipid máu**

Biểu đồ 3.2. Sự thay đổi các chỉ số Lipid máu trước và sau điều trị

Bảng 3.42. Kết quả xét nghiệm nước tiểu trước và sau điều trị.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm Nghiên cứu**  **(n=80)** | | | | **Nhóm Chứng**  **(n=40)** | | | | **p** |
| **Tuần 1 (1)** | | **Tuần 4 (2)** | | **Tuần 1 (1')** | | **Tuần 4 (2')** | |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Glucose | 16 | 20,0 | 0 | 0 | 9 | 22,5 | 0 | 0 | - |
| Protein | 6 | 7,5 | 0 | 0 | 2 | 5,0 | 0 | 0 | - |
| Ery | 5 | 6,3 | 0 | 0 | 2 | 5,0 | 0 | 0 | - |
| Leu | 3 | 3,8 | 0 | 0 | 2 | 5,0 | 0 | 0 | - |

***Nhận xét:***

Trước điều trị 25 bệnh nhân có glucose niệu, 8 bệnh nhân protein niệu, 7 bệnh nhân hồng cầu niệu, 5 bệnh nhân bạch cầu niệu. Sau điều trị, xét nghiệm nước tiểu tất cả các bệnh nhân đều trở về bình thường.

Bảng 3.43. Triệu chứng không mong muốn trên lâm sàng

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Nhóm**  **Triệu chứng** | **Nhóm NC**  **(n = 80)** | | **Nhóm chứng**  **(n = 40)** | | **Tổng**  **(n = 120)** | |
| n | % | n | % | n | % |
| Buồn nôn | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Nôn | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Đau bụng | 3 | 3,75 | 2 | 5,00 | 5 | 4,17 |
| Rối loạn tiêu hóa | 2 | 2,50 | 1 | 2,50 | 3 | 2,50 |
| Mẩn ngứa | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

***Nhận xét:***

Trong quá trình điều trị, nhóm nghiên cứu có 3 bệnh nhân bị đau bụng, 2 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa, nhóm chứng có 2 bệnh nhân bị đau bụng và 1 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa.

Bảng 3.44. Đánh giá kết quả điều trị theo thể YHCT của nhóm nghiên cứu (n=80)

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Thể**  **Kết quả** | **Hạ tiêu**  **(n=23) (1)** | | **Trung tiêu**  **(n=27) (2)** | | **Thượng tiêu**  **(n=30) (3)** | | **Tổng** | | **p** |
| **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** | **n** | **%** |
| Tốt | 3 | 13,0 | 10 | 37,1 | 12 | 40,0 | 25 | 31,2 | p1-2 <0,001  p2-3 > 0,05  p1-3 < 0,001 |
| Khá | 4 | 17,4 | 15 | 55,6 | 16 | 53,4 | 35 | 43,8 |
| Trung bình | 9 | 39,1 | 1 | 3,7 | 1 | 3,3 | 11 | 13,8 |
| Kém | 7 | 30,4 | 1 | 3,7 | 1 | 3,3 | 9 | 11,2 |
| Tổng | 23 | 100,0 | 27 | 100,0 | 30 | 100,0 | 80 | 10,0 |  |

***Nhận xét:***

Kết quả điều trị theo YHCT: tốt 31,2%, khá 43,8%, trung bình 13,8%, kém 11,2%. Trong đó, thể thượng tiêu (tốt 33,4%, khá 60%, trung bình 3,3%, kém 3,8%), trung tiêu (tốt 46,2%, khá 46,2%, trung bình 3,8%, kém 3,8%), hạ tiêu (tốt 12,5%, khá 20,8%, trung bình 37,5%, kém 29,2%).



Biểu đồ 3.3. Đánh giá kết quả điều trị theo theo YHCT

Bảng 3.45. Kết quả chung sau điều trị

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | **Nhóm Nghiên cứu1**  **(n=80)** | | **Nhóm Chứng2**  **(n=40)** | | **p1-2** |
| **n** | **%** | **n** | **%** |
| Tốt | 40 | 50,0 | 22 | 55,0 | > 0,05 |
| Khá | 20 | 25,0 | 15 | 37,5 |
| Trung bình | 11 | 13,8 | 2 | 5,0 |
| Kém | 9 | 11,3 | 1 | 2,5 |
| Tổng | 80 | 100,0 | 40 | 100,0 |  |

***Nhận xét:***

Kết quả điều trị chung nhóm nghiên cứu (tốt 50%, khá 25%, trung bình 13,8%, kém 11,3%), nhóm chứng (tốt 55%, khá 37,5%, trung bình 5%, kém 2,5%).



Biểu đồ 3.4. Kết quả điều trị chung

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Đái tháo đường typ 2 là gánh nặng đối với xã hội, tốc độ phát triển nhanh, chi phí cho việc điều trị chăm sóc ĐTĐ là rất lớn cho nhiều nước đang phát triển. Nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh của ĐTĐ typ 2 còn nhiều vấn đề chưa rõ ràng song với sự tiến bộ khoa học của YHHĐ đã góp phần chẩn đoán sớm điều trị toàn diện cho người bệnh. Những người mắc bệnh ĐTĐ nếu được quản lý, tư vấn và điều trị kịp thời bằng thuốc, chế độ ăn uống, luyện tập hợp lý sẽ giảm nguy cơ mắc bệnh và làm chậm sự xuất hiện các biến chứng do bệnh gây nên.

Từ trước công nguyên con người đã có những hiểu biết nhất định về bệnh ĐTĐ (tiêu khát trong YHCT). Qua mỗi thời kỳ đều có những kiến giải về nguyên nhân, cơ chế bệnh sinh cũng như đưa ra được các phương pháp điều trị phù hợp nhất. Sự phát triển của YHHĐ đã giúp YHCT trong phân loại, chẩn đoán, điều trị và đánh giá hiệu quả điều trị chứng tiêu khát. YHCT sử dụng các phương pháp nghiên cứu, chẩn đoán của YHHĐ để chứng minh hiệu quả điều trị các vị thuốc, bài thuốc YHCT.

Nghiên cứu hiệu quả hạ glucose huyết trên mô hình ĐTĐ typ 2 cho thấy tri thức dân gian sử dụng trong điều trị bệnh này đã được chứng minh theo quan điểm YHHĐ là có cơ sở khoa học và tiềm năng của thuốc YHCT trong điều trị bệnh ĐTĐ vô cùng to lớn.

Một số vị thuốc, bài thuốc YHCT có và chưa có trong Y học truyền thống được chứng minh có tác dụng giảm glucose huyết. Một số nghiên cứu đã làm sáng tỏ cơ chế giảm glucose huyết, mang lại tiến bộ mới trong điều trị bệnh ĐTĐ như dây Thìa canh, Tiểu đường tiêu khát, Giảo cổ lam, Mướp đắng, Nhân sâm, Mạch môn, Hoàng kỳ, Cát căn, Bạch truật, Sinh địa...

Tập trung nghiên cứu thực nghiệm, lâm sàng vị thuốc bài thuốc YHCT để điều trị bệnh ĐTĐ là vấn đề hết sức cần thiết và cấp bách cho cho các nhà khoa học trong nước và trên thế giới.

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 YHHĐ với YHCT trong điều trị ĐTĐ nói chung và ĐTĐ typ 2 nói riêng đang được nhiều nhà Y, Dược học quan tâm. Với hy vọng bổ sung một bài thuốc YHCT vào điều trị ĐTĐ typ 2 và góp phần làm sáng tỏ lý luận của YHCT trong điều trị chứng tiêu khát, chúng tôi tiến hành đề tài tiến hành nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, tác dụng hạ glucose huyết trên thực nghiệm và hiệu quả điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 của thuốc HT. Kết quả nghiên cứu của đề tài luận án là đóng góp mới về cơ sở khoa học cho việc ứng dụng thuốc HT điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2. Đồng thời cũng là đóng góp thiết thực trong 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.

Y học cổ truyền không có bệnh danh ĐTĐ, 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, thận. Pháp điều trị thường dùng là: thanh nhuận phế nhiệt - dưỡng âm thanh vị - tư bổ thận âm - sinh tân chỉ khát.

Chứng tiêu khát nguyên nhân cơ chế bệnh sinh rất phức tạp nên trong điều trị thường gia giảm cho phù hợp với chứng và gọi là: “biện chứng luận trị” hoặc “đối pháp lập phương” [125].

Dựa trên cơ sở biện chứng luận trị chứng tiêu khát thuốc “HT” được xây dựng gồm 05 vị thuốc có tác dụng dưỡng âm, sinh tân, chỉ khát, kiện tỳ trừ đàm. Bài thuốc sử dụng các thuốc bổ âm, sinh tân thanh nhiệt chỉ khát (Mạch môn, Cát căn) phối hợp Nhân sâm, Ngũ vị tử, Trần bì có tác dụng bổ khí, kiện tỳ trừ đàm. Cả bài thuốc tập trung điều trị vào gốc của chứng tiêu khát.

Thuốc nghiên cứu được sản xuất theo một quy trình chặt chẽ, mẫu nghiên cứu đảm bảo đồng nhất. Các vị thuốc được bào chế dạng tán đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV, đóng túi thiếc đạt tiêu chuẩn cơ sở làm vật liệu nghiên cứu.

4.1. NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE HUYẾT CỦA THUỐC HT TRÊN ĐỘNG VẬT THỰC NGHIỆM

4.1.1. Nghiên cứu độc tính

Trong nghiên cứu khoa học, việc xây dựng quy trình và chọn phương pháp nghiên cứu đóng vai trò quyết định thành bại của công trình. Do vậy, để thực hiện đề tài luận án “Nghiên cứu tác dụng điều trị của thuốc HT trên thực nghiệm và bệnh nhân đái tháo đường typ 2” đã được nghiên cứu theo đúng quy trình trước khi đưa vào thử nghiệm trên lâm sàng. Thuốc được nghiên cứu độc tính cấp, độc tính bán trường diễn, trên động vật thực nghiệm. Kết quả nghiên cứu có thể khẳng định hay phủ định tính an toàn của thuốc.

4.1.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Thuốc HT được xây dựng để điều trị chứng tiêu khát trên cơ sở biện chứng luận trị và được bào chế theo tiêu chuẩn cơ sở. Do vậy, để ứng dụng bài thuốc trên lâm sàng, xác định độc tính cấp của thuốc HT là thử nghiệm bắt buộc trong quy trình nghiên cứu. Xác định độc tính cấp của thuốc “HT” được thực hiện trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfield- Wilcoxon [119] theo quy định của Bộ Y tế [120] và WHO [115]. Kết quả nghiên cứu cho thấy chưa xác định được liều độc cấp LD50 của thuốc HT 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 50,0g/kg thể trọng chuột (so với liều dự kiến trên người, liều tối đa trên 12 lần) (bảng 3.1). Kết quả này phù hợp với thành phần cấu tạo của bài thuốc, các vị thuốc trong thuốc HT 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 hợp với nhau theo biện chứng luận trị để điều trị mà không gây độc cho người bệnh. Từ kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc HT có phạm vi an toàn rộng.

4.1.1.2. Nghiên cứu độc tính bán trường diễn

Tiến triển của bệnh ĐTĐ typ 2 có tính chất mạn tính, thuốc HT điều trị bệnh lý này cũng phải dùng dài ngày, do đó khi nghiên cứu độc tính bán trường diễn thuốc “HT” được tiến hành với thời gian 4 tuần trên thỏ thực nghiệm ở 2 liều thuốc HT là 1,2 g/kg/ngày và 3,6 g/kg/ngày trong 4 tuần. Kết quả nghiên cứu được so sánh với lô đối chứng sinh học về các chỉ số: mức tiêu thụ thức ăn, khả năng hoạt động, tình trạng phân, lông của thỏ; 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 thỏ.

- Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng của thỏ

Tình trạng chung và sự thay đổi thể trọng phản ánh sinh lý của cơ thể và là những chỉ số bắt buộc phải được đánh giá trong nghiên cứu độc tính bán trường diễn [115]. Kết quả nghiên cứu sau 2 tuần, 4 tuần uống thuốc cho thấy thuốc HT 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. Các lô thỏ uống thuốc HT 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 (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; thỏ được tiếp tục nuôi thêm trong vòng 4 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 thuốc “HT” không ảnh hưởng đến tình trạng chung và trọng lượng của thỏ ở giai đoạn trưởng thành.

- Ảnh hưởng của thuốc HT 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 [126]. 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 [126]. Số lượng huyết sắc tố, hematocrit của thỏ ở cả hai lô trị và lô chứng đều trong giới hạn bình thường (Bảng 3.4, 3.5). Điều đó cho thấy thuốc HT khi dùng liên tục 4 tuần với liều 1,2 g/kg ngày và 3,6 g/kg/ ngày không ảnh hưởng đến chức năng cơ quan tạo máu.

- Ảnh hưởng của HT 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 huỷ 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 [127]. Sau khi uống thuốc HT hoạt độ các enzym ALT và AST biến đổi không đáng kể vẫn nằm trong phạm vi bình thường và sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với lô đối chứng (bảng 3.10, 3.11).

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 hóa 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 3.12, 3.13, 3.14) hàm lượng albumin và cholesterol trong máu của thỏ ở hai lô trị không thay đổi sau 2 tuần và 4 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 thuốc HT.

Một chức năng quan trọng của gan 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 kết quả (bảng 3.12), điều này cho thấy thuốc HT không ảnh hưởng đến chức năng bài tiết và chuyển hoá mật của gan.

Nghiên cứu hình thái đại thể gan thỏ cũng chứng minh thuốc HT có tính an toàn cao thể hiện: kích thước, màu sắc, mật độ nhu mô hoàn toàn bình thường. 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, 3.3, 3.5). Hình ảnh đại thể và vi thể cho thấy tương ứng với kết quả nghiên cứu về hoạt độ AST và ALT trong huyết thanh.

Kết quả nghiên cứu về hoạt độ enzym AST, ALT, hàm lượng albumin, bilirubin toàn phần cholesterol và mô bệnh học chứng tỏ rằng thuốc HT chưa có biểu hiện gây độc trên gan của thỏ.

- Ảnh hưởng của thuốc HT 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 [127]. Trong nghiên cứu (bảng 3.10) creatinin trong máu thỏ tại tất cả các thời điểm sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu hình thái đại thể thận thỏ sau uống thuốc HT 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 3.2, 3.4, 3.6). Điều này chứng tỏ rằng thuốc HT với liều 1,2 và 3,6g/kg uống liên tục trong 4 tuần ngày không ảnh hưởng đến chức năng thận của thỏ.

Nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc HT đã cho kết quả phù hợp với thành phần cấu tạo bài thuốc đều là những vị thuốc YHCT ít độc và được sử dụng thường xuyên trong nhiều đơn thuốc, vì vậy thuốc HT có thể sử dụng dài ngày phù hợp để có thể điều trị bệnh ĐTĐ typ 2.

4.1.2. Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết và điều chỉnh lipid máu của thuốc HT.

ĐTĐ typ 2 là một bệnh rối loạn chuyển hóa có đặc điểm là tăng glucose huyết, tình trạng rối loạn lipid máu vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của bệnh lý này. Để tìm kiếm một vị thuốc, bài thuốc có tác dụng điều trị ĐTĐ typ 2, việc xây dựng mô hình thực nghiệm đóng vai trò hết sức quan trọng. Các mô hình thực nghiệm trên động vật gây ĐTĐ typ 2 có rối loạn lipid được xây dựng nhằm mục đích đánh giá tác dụng hạ glucose huyết và điều chỉnh rối loạn lipid máu của thuốc nghiên cứu. Những thuốc có tác dụng ổn định glucose huyết và lipid máu trên mô hình động vật là cơ sở khoa học cho việc tiếp tục nghiên cứu trên lâm sàng và phát triển sản phẩm thuốc dùng cho cộng đồng.

4.1.2.1. Phương pháp gây mô hình Đái tháo đường typ 2 trên thực nghiệm

ĐTĐ 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 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 [128],[129]. 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 [28],[99].

Cơ chế gây ĐTĐ typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo ở các 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 và đề kháng insulin.

Lựa chọn phương pháp gây ĐTĐ typ 2 trên thực nghiệm là cơ sở cho nghiên cứu các thuốc có tác dụng của hạ glucose huyết. Nghiên cứu này chúng tôi đã lựa chọn gây mô hình ĐTĐ typ 2 bằng phương pháp cho chuột cống trắng chế độ ăn giàu chất béo trong thời gian 4 tuần để gây kháng insulin và gây tổn thương tụy bằng STZ ở liều thấp.

Trên thế giới có rất nhiều các nghiên cứu ĐTĐ typ 2 sử dụng đối tượng nghiên cứu là chuột cống với nhiều các phương pháp khác nhau [68]. Phổ biến tại Việt Nam là phương pháp gây ĐTĐ bằng chế độ ăn giàu chất béo kết hợp tiêm STZ liều thấp [99],[130].

Dựa trên biểu hiện lâm sàng ĐTĐ typ 2 đó là bệnh nhân thường thừa cân, béo phì và có sự tích lũy quá mức các chất béo trong cơ thể, đặc biệt là vùng bụng [128]. Đây chính là nguyên nhân gây kháng insulin ở phần lớn bệnh nhân ĐTĐ typ 2 [131],[132].

- Tăng chất béo trong chế độ ăn dẫn đến tăng sản tế bào mỡ, tăng tích lũy mỡ ở nội tạng, tăng nồng độ acid béo tự do trong huyết tương. Chế độ ăn giàu chất béo trong thời gian dài ảnh hưởng đến hoạt tính các enzym tụy, suy giảm chức năng tụy thông qua giảm tiết insulin.

Ở Việt Nam có một số tác giả đã nghiên cứu gây rối loạn lipid máu và gây kháng insulin trên chuột cống thực nghiệm bằng chế độ ăn giàu chất béo. Các nghiên cứu này đều đánh giá các thông số như: cholesterol toàn phần, triglycerid, LDL-c và HDL-c [95],[133]. Đây là cơ sở để chúng tôi lựa chọn thêm các chỉ số đánh giá cho nghiên cứu này.

Nhiều nghiên cứu cũng chỉ ra rằng chế độ ăn giàu chất béo là yếu tố nguy cơ tăng kháng insulin nhưng chưa có bằng chứng gây tăng glucose huyết [69]. Điều này cũng phù hợp với những nghiên cứu trên lâm sàng cho thấy có nhiều bệnh nhân béo phì nhưng cũng chưa thấy xuất hiện tình trạng ĐTĐ. Vì vậy chế độ ăn giàu chất béo là chưa đủ để gây ĐTĐ typ 2 [134],[135].

**\* Ưu điểm của phương pháp gây béo phì**

- Phát triển ĐTĐ kết hợp với béo phì do thừa dinh dưỡng giống như ở người.

- Tránh được độc tính của các hóa chất đối với cơ thể động vật.

**\* Nhược điểm**

- Thời gian nuôi dưỡng kéo dài.

- Glucose huyết không cao nếu đơn thuần chỉ dựa trên chế độ ăn giàu chất béo, do vậy không phù hợp với việc sàng lọc các hoạt chất có khả năng hạ glucose huyết.

Từ những vấn đề trên chúng tôi nhận thấy cần phải kết hợp với một phương pháp gây tăng glucose huyết khác. Để thuận lợi cho nghiên cứu, chúng tôi lựa chọn STZ làm hóa chất để gây tổn thương tế bào β đảo tụy nhằm mục đích giảm tiết insulin và tăng glucose huyết của động vật thí nghiệm [66],[106].

Các nghiên cứu trên thế giới thường sử dụng liều STZ: 25-60mg/kg. Trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn liều 30mg/kg có hiệu quả để gây ĐTĐ typ 2. Kết quả gây tăng glucose huyết trên chuột cống trắng với mức ≥ 11mmol/l phù hợp với các nghiên cứu tác dụng của thuốc YHCT.

4.1.2.2. Tác dụng của thuốc HT điều trị ĐTĐ typ 2 trên thực nghiệm

**\* Thuốc HT**

Thuốc HT được cấu trúc nguyên gốc là bài “Sinh mạch tán” trong “Nội ngoại thương biện cảm luận” (Trương Nguyên Tố - Thời Nhà Kim): bài thuốc có công năng song bổ khí âm, trong đó Nhân sâm ích khí sinh tân là quân dược; Mạch môn dưỡng âm thanh nhiệt, sinh tân là thần dược; Ngũ vị tử sinh tân chỉ khát là sứ dược, tuy nhiên bài thuốc lấy tác dụng bổ khí của Nhân sâm là chính bởi vì khí phục thì tân sinh, hãn chỉ, âm tồn, mạch đắc khí xung, tắc khả phục mạch [102].

Chủ trị: Âm khí lưỡng hư, tân dịch hao, đạo hãn, khí đoản, khát nước, mạch hư nhược.

“Sinh mạch tán” gia Cát căn, Trần bì sẽ tăng cường kiện tỳ bổ khí, trừ đàm nên có tác dụng điều trị tiêu khát có ăn nhiều nhanh đói, khát nước, đoản khí, đoản hơi, hồi hộp, mất ngủ, mệt mỏi, ra mồ hôi, đau lưng, ù tai, da khô, lưỡi hồng, rêu mỏng, mạch huyền tế hoặc tế sác vô lực.

Các vị thuốc đã được YHHĐ nghiên cứu: hạ glucose huyết, giảm HbA1c; tác dụng tốt cho hệ thống tim mạch, hô hấp; hạ mỡ máu nên có tác dụng điều trị, phòng vữa xơ động mạch và các biến chứng về tim, thận, mắt, thần kinh, mạch máu... cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này chúng tôi đã chứng minh được tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT với mức giảm ở liều tương đương với liều lâm sàng là 28%, thấp hơn so với lô uống Amaryl 32,6% nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Mức giảm glucose huyết của 2 thuốc này trên chuột cống trắng đã bị gây ĐTĐ typ 2 là một thành công.

Kết quả nghiên cứu trên mô bệnh học cũng cho thấy mức độ tổn thương tế bào đảo tụy của các lô uống thuốc HT và Amaryl thấp hơn so với lô uống NMSL.

Thuốc HT kết hợp 05 vị dược liệu, tác dụng hạ glucose huyết của bài thuốc là sự phối hợp các cơ chế hạ glucose huyết của các thành phần khác nhau: saponin, triterpen, ginsenosid… có trong Nhân sâm [109]. Puerarin, saponosit…trong Cát căn [112] được chứng minh là có tác dụng hạ glucose huyết thông qua một số cơ chế như kích thích tế bào β tiết insulin, ức chế hấp thu glucose tại ruột... polysaccharid trong Mạch môn [111] làm giảm đề kháng, tăng nhạy cảm inulin thành phần flavonoid trong Trần bì [113], sitosterol trong Mạch môn, sesquitecpen trong Ngũ vị tử [104] hạ glucose huyết bằng cách giúp cho insulin phát huy tác dụng tốt hơn nhờ tăng cường quá trình phosphoryl hóa hormon này, giúp hạ glucose huyết. Ngoài ra còn có các thành phần hoạt chất khác tác dụng hạ glucose huyết theo các cơ chế khác nhau đã được nghiên cứu và chứng minh [12],[110].

Tình trạng tăng glucose huyết thường đi kèm với tình trạng RLLPM [26]. Bên cạnh tác dụng hạ glucose huyết, thuốc HT cũng bước đầu có tác dụng điều chỉnh RLLPM, thể hiện xu hướng giảm cholesterol, triglycerid, LDL-c, tăng HDL-c ở các lô chuột uống thuốc (bảng 3.18, 3.19, 3.20, 3.21). Ngoài vai trò điều chỉnh RLLPM của saponin và sitosterol các acid amin… có trong thành phần của Thuốc như Nhân sâm, Cát căn, Trần bì… điều chỉnh RLLPM [136]. Theo Meguro, Setal (2001) sitosterol làm giảm hấp thu cholesterol [44]. Chính thông qua cơ chế này của sitosterol và tác dụng hạ glucose huyết đã góp phần làm sáng tỏ tác dụng điều chỉnh RLLPM của thuốc HT [10],[14].

Kết quả nghiên cứu hạ glucose huyết và lipid máu của thuốc HT trên động vật thực nghiệm đã cho thấy: thuốc HT có tác dụng điều trị ĐTĐ typ 2. Cơ chế hạ glucose huyết chủ yếu của thuốc HT có thể do cơ chế kích thích tế bào β tiết insulin, ức chế hấp thu glucose tại ruột... phù hợp với tác dụng riêng rẽ của các hoạt chất có trong các vị thuốc của bài thuốc 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 sitosterol có trong thành phần của bài thuốc. Ngoài ra do thuốc có tác dụng hạ glucose huyết 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 biện chứng luận trị chứng tiêu khát của YHCT.

**\* Amaryl**

Trên mô hình chuột được gây ĐTĐ typ 2 với chỉ số glucose huyết ≥ 11mmol/l sẽ phù hợp với việc sử dụng thuốc đối chứng là Amaryl.

Glimepirid (Amaryl) là một sulfamide hạ glucose huyết thế hệ thứ 2 thuộc nhóm sulfonylurea được sử dụng trong điều trị ĐTĐ type 2.

Cơ chế tác dụng hạ glucose huyết của các thuốc sulfonylurea trên ba 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 Ca2+ vào tế bào; (2) Giảm sảm xuất glucose ở gan; (3) Tăng nhạy cảm insulin ngoại vi.

Glimepirid tác động chủ yếu bằng cách kích thích giải phóng insulin bởi các tế bào β của đảo Langerhans tuyến tụy. Cũng như các sulfonylurea khác, hiệu lực dựa trên sự tăng đáp ứng của các tế bào này đối với tác nhân kích thích sinh lý là glucose. Người ta nhận thấy Glimepirid còn có các tác dụng ngoài tuyến tụy, hay nói một cách khác, Amaryl có cơ chế tác động kép (tại tụy và ngoài tụy) [22].

*Tác động chung*:

Liều tối thiểu có hiệu quả bằng đường uống là 0,6 mg. Hiệu lực của Glimepirid lệ thuộc vào liều.

Dùng thuốc trước bữa ăn 30 phút, ngày 2 lần cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2 kiểm soát được glucose huyết trong vòng 24h [22].

4.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2 CỦA THUỐC HT

Kết quả nghiên cứu của thuốc trên động vật thực nghiệm đã báo cáo và được Hội đồng đạo đức của Viện YHCT Quân đội 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 và trung bình thông qua các triệu chứng lâm sàng và một số chỉ số cận lâm sàng. Tác dụng điều trị ĐTĐ 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 YHCT.

Thuốc HT được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị điều trị chứng “tiêu khát” theo lý luận của YHCT cho nên chưa định hướng được cơ chế tác dụng của thuốc, vì vậy chúng tôi sử dụng phương pháp nghiên cứu là: Nghiên cứu - thử nghiệm lâm sàng - so sánh kết quả trước và sau điều trị. Có so sánh với một thuốc tân dược.

Ngoài việc sử dụng khoa học YHHĐ chứng minh để ứng dụng thuốc HT trên lâm sàng thì công trình nghiên cứu của chúng tôi cũng mong muốn 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 YHCT và được chia thành 3 thể (thượng tiêu, trung tiêu và hạ tiêu). Đánh giá kết quả theo YHHĐ và YHCT. Có đối chứng và so sánh kết quả giữa các thể YHCT.

Để đánh giá hiệu quả điều trị của một loại thuốc đối với một bệnh phải đánh giá trên nhiều chỉ tiêu. Trong khuôn khổ luận án, thời gian thực hiện cũng như kinh phí phục vụ nghiên cứu, chúng tôi mới chỉ đánh giá được tác dụng điều trị của thuốc HT với bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trên một số chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng trong thời gian điều trị 4 tuần.

4.2.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

4.2.1.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

*- Phân bố bệnh nhân theo tuổi:* Phân bố bệnh nhân ĐTĐ typ 2 trong 120 bệnh nhân nghiên cứu, bệnh nhân tuổi thấp nhất là 40, tuổi cao nhất là 74. Tỷ lệ cao nhất ở độ tuổi từ 60-69 (38,3%), tiếp đến là 50-59 (26,7%), tuổi ≥ 70 có 23 bệnh nhân (19,2%), tuổi 40-49 có 19 bệnh nhân (15,8%), không gặp bệnh nhân nào độ tuổi dưới 40. Khác biệt giữa hai nhóm và các thể theo YHCT không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với các giả khác: Mai Thế Trạch (1982) nghiên cứu thấy nhóm tuổi từ 55-60 chiếm tỷ lệ cao nhất là 48,3%. Lê Văn Bách, Trần Hữu Dàng (1993) [137] 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) [138] 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%.

Theo chúng tôi tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ typ 2 tăng cao ở người lớn tuổi do hiện tượng sinh lý tự nhiên, quá trình lão hoá của cơ thể dẫn đến rối loạn chức năng chuyển hóa. Người có tuổi thường ít vận động, ưa tĩnh tại [1],[2],[16]. Quan điểm của YHCT cho rằng khi con người từ 40 tuổi trở lên âm khí chỉ còn một nửa, thiên quí bắt đầu suy, cơ thể chuyển sang hư suy, công năng tạng phủ bị rối loạn làm cho khí hư huyết kém sinh ra âm hư nội nhiệt, 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 ít; ăn uống không được điều hòa, ăn chất béo, ngọt chuyển hóa không hết từ đó dẫn đến chứng tiêu khát [56],[125].

*- Phân bố bệnh nhân theo giới*: Trong nghiên cứu có 78 bệnh nhân nam chiếm 65%, 42 bệnh nhân nữ chiếm 35% có ý nghĩa thống kê trong tổng số bệnh nhân (p < 0,001), bảng 3.23.

Tỉ lệ phân bố giới trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu, thống kê của các tác giả khác là không giống nhau.

Thống kê các tác giả nước ngoài như Gracey M; Krechmer M [139]. bệnh ĐTĐ ở người cao tuổi, nam chiếm 37,6%, nữ chiếm 62,44%.

Mai Thế Trạch và cộng sự [140] 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 53,3% và nam 46,7%.

Tiêu Ngọc Chiến (2013) [95] nghiên cứu trên 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 đựơc điều trị tại trung tâm Y tế Hà Đông, tỷ lệ nữ chiếm 78,3% và nam chiếm 21,7% (tỷ lệ nữ cao hơn nam).

Viện Y học cổ truyền Quân đội là viện thu dung, điều trị cho các đối tượng chủ yếu là lực lượng vũ trang và bảo hiểm y tế quân. Trong lực lượng vũ trang thì tỷ lệ nam giới cao hơn nữ giới rât nhiều. Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi chỉ lấy trong bệnh viện chứ không phải ở cộng đồng chung nên có sự khác biệt như vậy.

4.2.1.2. Nghề nghiệp

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân có nghề nghiệp là cán bộ nhiều hơn bệnh nhân là lao động tự do trong tổng số bệnh nhân, (bảng 3.24). 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 [95],[133].

Hiện nay do điều kiện kinh tế xã hội phát triển, điều kiện sinh hoạt, chất lượng ăn của các đối tượng trong xã hội ít có sự khác nhau nên tỷ lệ ĐTĐ typ 2 ở các đối tượng này cũng không có sự khác biệt.

4.2.1.3. Các yếu tố nguy cơ

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân có thói quen ăn đồ ngọt, không thể dục thường xuyên 59 bệnh nhân (49,2%). Đây cũng là nguyên nhân, yếu tố thuận lợi dễ mắc bệnh ĐTĐ typ 2 theo YHHĐ: những người hay ăn đồ ngọt, ít vận động sẽ không tiêu hao được năng lượng dư thừa. Cơ thể tích mỡ, béo phì là nguyên nhân gây đề kháng insulin và dễ mắc bệnh ĐTĐ typ 2. Nhiều nghiên cứu của YHHĐ về bệnh ĐTĐ typ 2 đã có các tài liệu y học được phát hành nhằm tuyên truyền về thay đổi lối sống, tăng cường luyện tập. Quan điểm thể dục liệu pháp của YHHĐ trong việc dự phòng và điều trị ĐTĐ [1],[2],[20].

Tỷ lệ bệnh nhân có yếu tố về tiền sử gia đình trong nghiên cứu gặp 41/120 bệnh nhân (34,2%). Theo YHCT bệnh tiêu khát chủ yếu là do vị nhiệt, bệnh nhân ăn nhiều, nhanh đói, thích ăn đồ ngọt béo. Do bệnh tiêu khát liên quan đến thói quen thích ăn thức ăn béo, ngọt, nhanh đói... và có liên quan đến yếu tố di truyền.

Bảng 3.25 phân bố yếu tố nguy cơ: căng thẳng thần kinh (stress) có 43 bệnh nhân (35,8%), đây là yếu tố về tình chí trong YHCT, theo YHCT: tình chí bị rối loạn, ngũ chí quá cực, hóa nhiệt tổn thương tân dịch là quá trình diễn biến bệnh lý của bệnh, đây là yếu tố làm cho bệnh tiến triển nặng lên.

Trong nghiên cứu đối tượng chọn bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và trung bình (bảng 3.32) cho nên chỉ số BMI lúc vào chủ yếu là bình thường, tỷ lệ thừa cân, béo phì hay thiếu cân ở 2 nhóm và giữa các thể sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, (bảng 3.26). Các yếu tố nguy cơ khác như tiền sử ĐTĐTN, đẻ con trên 4kg, dưới 2,5kg nghiên cứu của chúng tôi gặp ít nên không có cơ sở để bàn luận ở đây.

4.2.2. Tác dụng trên lâm sàng

## Các triệu chứng lâm sàng thay đổi từ tuần thứ 2 và được cải thiện rõ rệt ở tuần thứ 3 và hầu hết trở về bình thường sau 4 tuần điều trị đó là: ăn nhiều nhanh đói, khát nước uống nhiều, tiểu nhiều, mờ mắt, đau đầu, mệt mỏi, ngủ kém, tê bì, ra mồ hôi và đại tiện táo…(bảng 3.33). Sau 4 tuần điều trị nhóm nghiên cứu cho kết quả tốt hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê (bảng 3.34).

## Theo YHCT chứng tiêu khát phát sinh thường do ăn nhiều đồ béo ngọt, 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 rối loạn chức năng tạng phủ ở phế, vị và đặc biệt ở thận. Phế điều hoà thuỷ dịch, nếu mất chức năng dẫn đến đi tiểu nhiều. Phế không phân bố thuỷ dịch thì miệng khát, uống nhiều. Vị nhiệt thì ăn nhiều, nhanh đói. Thận hư không cố nhiếp thì tinh chất giáng xuống dưới sinh tiểu đục và có vị ngọt [141].

Các vị thuốc trong thuốc HT có tác dụng dưỡng âm thanh hư nhiệt, sinh tân dịch đã được nhiều tác giả nghiên cứu có tác dụng giảm khát, chữa các chứng khát nhiều, uống nhiều, ăn nhiều mau đói, người gầy khô, táo bón hay gặp trong bệnh Tiêu khát:

Vị thuốc như Cát căn có tác dụng thư cân giải cơ, thanh nhiệt giải độc giúp cho giảm các triệu chứng đau đầu, mờ mắt và tê bì... Nhân sâm, Mạch môn, Ngũ vị tử, Trần bì đều có tác dụng bổ can thận, tư âm, kiện tỳ... là những vị thuốc điều trị gốc bệnh (khí âm lưỡng hư).

Mặt khác các vị thuốc trong bài thuốc đều chứa những thành phần có tác dụng hạ glucose huyết đã được chứng minh (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Các vị thuốc có tác dụng hạ glucose huyết trong HT.

| **STT** | **Tên thuốc** | **Các hoạt chất có tác dụng hạ glucose huyết, hạ lipid máu** | **Tài liệu tham khảo** |
| --- | --- | --- | --- |
| 1 | Nhân sâm *(Radix ginseng)* | Các saponin, triterpen, panaxin, ginsenoside, panaxen C15H24, vitamin B1 và B2... | [12],[14],[109] |
| 2 | Mạch môn *(Radix Ophiopogonis japonici)* | Chất nhầy, các acid amin, glucose và β. Sitosterol. | [12],[78], [109],[110],[111], |
| 3 | Ngũ vị tử *(Fructus Schisandrae)* | Hợp chất sesquitecpen, andehyt và xeton, axit citric, axit malic, axit tactric, vitamin C, chisandrin (C22H32O7), đường, tanin, glyxerit, axit oleic… | [104],[105],[109] |
| 4 | Trần bì *(Pericarpium Citri reticulatae)* | Tinh dầu, flavonoid, acid hữu cơ, vitamin… | [103],[108],[109], [112],[113] |
| 5 | Cát căn (*Radix Puerariae Thomsonii)* | Tinh bột, puerarin, saponosit, [daidzein](http://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Daidzein&action=edit&redlink=1) C15H10O4, [daidzein](http://vi.wikipedia.org/w/index.php?title=Daidzein&action=edit&redlink=1) C21H20O9 | [83],[103], [109], [112],[114] |

Trên lâm sàng sự kết hợp các vị thuốc có tác dụng tư âm, thanh nhiệt bổ can thận với các vị thuốc kiện tỳ, trừ đàm sẽ điều trị được cả tiêu và bản bệnh tiêu khát theo YHCT. Mặt khác theo YHHĐ tác dụng hạ glucose huyết, hạ lipid máu cũng đồng nghĩa với việc điều trị và dự phòng các triệu chứng như đau ngực, mờ mắt, đau đầu, tê bì… do biến chứng mạch máu trong bệnh ĐTĐ typ 2. Với kết quả trên chứng minh về sự tương đồng của YHCT với YHHĐ cả trong lý thuyết và trên lâm sàng.

4.2.3. Các triệu chứng thực thể

*- Chỉ số huyết áp trước và sau điều trị:*

Bảng 3.29: Trước khi điều trị, nhóm nghiên cứu tăng huyết áp độ I có 27 bệnh nhân (33,8%), độ II có 12 bệnh nhân (15%), bình thường có 41 bệnh nhân (51,2%); ở nhóm chứng tăng huyết áp độ I có 12 bệnh nhân (30%), độ II có 7 bệnh nhân (17,5%), bình thường có 21 bệnh nhân (52,5%). Không có bệnh nhân tăng huyết áp độ III.

Trong nghiên cứu 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có 58 bệnh nhân bị THA (48,3%), 62 bệnh nhân huyết áp bình thường (51,7%). Thống kê này cũng tương đương như các tác giả khác nghiên cứu điều trị trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có THA [95],[133].

Sau 4 tuần điều trị (bảng 3.35) huyết áp ở 2 nhóm giảm có ý nghĩa thống kê (p < 0,01), mức độ giảm giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có sự khác biệt (p > 0,05). Hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ typ 2 có THA được điều trị HA bằng thuốc tây y theo đúng chỉ định nhưng ở nhóm nghiên cứu dùng cả thuốc HT. Kết quả trên cho thấy thuốc HT có thể kết hợp điều trị bệnh nhân ĐTĐ có tăng HA an toàn mà không ảnh hưởng tới HA của người bệnh. Điều này cũng lý giải cho lý luận của YHCT, trong thuốc HT có các vị thuốc bổ âm, kiện tỳ trừ đàm, thanh nhiệt giải độc. Các vị thuốc Cát căn, Ngũ vị tử, Mạch môn đã được YHHĐ nghiên cứu có tác dụng điều chỉnh hệ thần kinh thực vật cho cơ thể [112].

Tác dụng của thuốc YHCT là lập lại cân bằng âm dương trong cơ thể do đó điều chỉnh tác dụng khi cơ thể có bệnh. Kết quả trên cũng phù hợp với lý luận của YHCT [60],[61].

*- Chỉ số BMI trước và sau điều trị:*

*Qua bảng 3.26* trước điều trị 2 nhóm chỉ số BMI chủ yếu là bình thường có 67 bệnh nhân (55,8%) và 14 bệnh nhân béo độ I (11,7%), không có bệnh nhân nào béo độ II trở lên.

Do thời gian điều trị chỉ có 4 tuần nên Chỉ số BMI thay đổi không đáng kể trước và sau điều trị (bảng 3.36). Kết quả trên cũng phù hợp với các tác giả khác [29],[62].

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

4.2.4.1. Chỉ số glucose huyết

Năm 1993 công bố “thử nghiệm về kiểm soát glucose huyết và biến chứng, DCCT” tại Mỹ đã kết luận rằng kiểm soát glucose huyết chặt chẽ làm giảm có ý nghĩa thống kê các biến chứng mạch máu nhỏ trên bệnh nhân ĐTĐ typ 1 [142]. Năm 1998 sau 20 năm theo dõi, “nghiên cứu tiến cứu về bệnh nhân ĐTĐ tại Anh, UKPDS” kết luận: Việc kiểm soát glucose huyết bệnh nhân ĐTĐ typ 2 làm giảm rõ rệt tỷ lệ tử vong và mức độ tàn phế [143].

Kết quả (bảng 3.37): Ở các thời điểm theo dõi glucose huyết giảm có ý nghĩa thống kê kể từ tuần thứ 2. Sau điều trị 4 tuần tác dụng hạ glucose huyết có ý nghĩa thốn kê (p < 0,001). Thuốc HT có tác dụng hạ glucose huyết lúc đói ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bắt đầu từ tuần thứ 2, sau điều trị chỉ số glucose huyết trở về bình thường vào tuần thứ 4 nhưng so với lô chứng điều trị Amaryl không bằng (lô nghiên cứu giảm 25,20%, lô chứng giảm 26,80%) tuy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05), mức độ giảm glucose huyết sau ăn của HT (giảm 22,62%) tốt hơn Amaryl (giảm 19,54%) nhưng sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Trong 3 thể theo YHCT thì thể hạ tiêu là thể nặng nhất do bệnh lâu ngày tổn thương thận, thể này tương đương với triệu chứng của ĐTĐ typ 2 giai đoạn muộn khi chức năng tiết insulin của đảo tụy suy giảm. Trong nghiên cứu của chúng tôi glucose huyết sau 4 tuần điều trị ở các thể thượng tiêu và trung tiêu giảm nhiều hơn thể hạ tiêu có ý nghĩa thống kê (p < 0,05). Mức độ hạ glucose huyết ở thể hạ tiêu là kém nhất, điều này giải thích cho tác dụng kích thích bài tiết insulin tụy của thuốc HT.

Kết quả (bảng 3.38) cho thấy chỉ số glucose huyết đói và sau ăn 2h ở 3 thể của 2 nhóm thấy mức độ mắc bệnh thể hạ tiêu là nặng nhất, rồi đến trung tiêu và nhẹ nhất là thể thượng tiêu nhưng mức độ so sánh giữa 2 nhóm theo từng thể tương ứng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05).

Kết quả hạ glucose huyết của thuốc HT trên lâm sàng phù hợp với kết quả nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên mô hình chuột cống trắng gây ĐTĐ typ 2 nuôi bằng chế độ giàu chất béo. Kết quả này gợi ý giải thích cơ chế tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT có thể là ức chế hấp thu glucid ở ruột, giảm giải phóng glucose ở gan và giảm đề kháng insulin.

4.2.4.2. Xét nghiệm HbA1c

HemoglobinA1c (HbA1c) được hình thành do qua trình gắn đường không men giữa glucose và Hemoglobin. HbA1c tồn tại trong suốt đời sống của Hồng cầu vì vậy nồng độ HbA1c phản ánh mức độ glucose huyết trung bình của bệnh nhân ĐTĐ trong vòng 90-120 ngày. Đây là xét nghiệm rất khách quan đánh giá hiệu quả điều trị của một thuốc hạ glucose huyết [28]. Theo UKPDS cho thấy, giảm 1% HbA1c trong điều trị sẽ giảm > 30% biến chứng mạch máu, giảm 25% nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ não ở bệnh nhân ĐTĐ [144].

Trong thời gian 1 tháng, nên bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi chỉ xét nghiệm HbA1c lúc vào nhằm để chẩn đoán và đánh giá việc kiểm soát glucose huyết trước đó mục đích là tiên lượng mức độ bệnh để có phương pháp điều trị khoa học nhất cho người bệnh: nếu HbA1c > 9%, glucose huyết đói >13 mmol/l chỉ định dùng 2 loại thuốc viên hạ glucose huyết phối hợp. HbA1c > 9%, glucose huyết đói > 15mmol/l chỉ định dùng insulin ngay từ ban đầu để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân.

Kết quả (bảng 3.31) ở cả 2 nhóm: kiểm soát glucose huyết trước đó, tốt có 26 bệnh nhân (21,7%), chấp nhận được có 62 bệnh nhân (51,7%) và chưa tốt có 32 bệnh nhân (26,6%).

Chỉ số HbA1c trung bình nhóm nghiên cứu là 7,09 ± 1,01, nhóm chứng là 7,24 ± 0,93, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.2.4.3. Các thành phần Lipid máu trước và sau điều trị

Tình trạng tăng glucose huyết thường đi kèm với tình trạng RLLPM, tăng glucose huyết vừa là nguyên nhân vừa là hậu quả của hiện tượng rối loạn chuyển hóa lipid máu. Ngoài tác dụng hạ glucose máu, thuốc HT có xu hướng điều chỉnh RLLPM. Các hoạt chất saponin, triterpen, panaxin, ginsenoside, flavonoid...có trong thành phần của thuốc HT có tác dụng hạ lipid máu, chống vữa xơ mạch, ngăn chặn hình thành huyết khối, triệt tiêu các gốc tự do, chống oxy hóa, bảo vệ thành mạch [12],[83]. Kết quả điều chỉnh rối loạn lipid máu của thuốc HT trên bệnh nhân ĐTĐ typ 2 phù hợp với kết quả nghiên cứu trên mô hình gây ĐTĐ typ 2 trên động vật thực nghiệm.

Kết quả (bảng 3.41) cho thấy các chỉ số Lipid máu (Cholesterol, LDL-c, Triglycerid) giảm và HDL-c tăng sau điều trị ở cả 2 nhóm có ý nghĩa thống kê (p < 0,001), nhưng so sánh giữa nhóm nghiên cứu và nhóm chứng không có sự khác biệt (p > 0,05).

Theo YHCT chứng tiêu khát phát sinh thường do ăn nhiều thức ăn béo ngọt, uống rượu nhiều, làm cho trung tiêu tích nhiệt; hoặc do thất tình mà sinh uất, uất thì hoá nhiệt; hoặc do tiên thiên bất túc, phòng dục quá độ, dẫn đến thận tinh suy hao, hư hỏa nhiễu động, bệnh lâu ngày dẫn tới rối loạn chức năng tạng phủ như ở phế, vị và đặc biệt ở thận [57]. Gốc của bệnh là âm hư, thành phần bài thuốc chủ yếu tập trung vào tư âm, sinh tân chỉ khát (Nhân sâm, Mạch môn, Ngũ vị tử) điều trị gốc sinh ra nhiệt ở các phủ tạng, 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 bổ khí, kiện tỳ, trừ đàm (Nhân sâm, Trần bì, Cát căn). Biện luận theo YHCT để sử dụng các vị thuốc trong thuốc HT điều trị chứng tiêu khát trên cơ sở vừa điều trị tiêu vừa điều trị bản. Kết quả thay đổi các chỉ số lipid máu trên bệnh nhân được uống thuốc HT đã chứng minh (giảm lipid máu vừa giải quyết 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 thuốc HT mà còn làm sáng tỏ lý luận YHCT trong biện chứng luận trị chứng tiêu khát [61].

4.2.5. Hiệu quả điều trị theo Y học cổ truyền

Bảng 3.44 đánh giá kết quả điều trị:

- Thể hạ tiêu: tốt 13,0%; khá 17,5%; trung bình 39,0%; kém 30,5%.

- Thể trung tiêu: tốt 37,0%; khá 55,6%; trung bình 3,7%; kém 3,7%.

- Thể thượng tiêu: tốt 40,0%; khá 53,4%; trung bình 3,3%; kém 3,3%.

Hiệu quả điều trị ở thể trung tiêu và thượng tiêu tốt hơn thể hạ tiêu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, số bệnh nhân đạt kết quả kém trong 80 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 được điều trị bằng thuốc HT đều tập trung ở thể hạ tiêu 7/9 bệnh nhân. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng của chúng tôi so với Tiêu Ngọc Chiến (2013), đánh giá tác dụng của cao lỏng Thập vị giáng đường phương điều trị cho 120 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ:

- 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 nghiên cứu của Dương Đăng Hiền (2005), nghiên cứu tác dụng của thuốc “Tiểu đường Đông đô” trong điều trị ĐTĐ typ 2 chưa có biến chứng [145], 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%.

Như vậy, qua kết quả nghiên cứu của các tác giả cho thấy, ở thể thượng tiêu và trung tiêu hiệu quả điều trị đạt tốt, khá đều cao hơn thể hạ tiêu. Hiệu quả điều trị kém chủ yếu ở thể hạ tiêu.

YHCT cho rằng bản chất của bệnh tiêu khát là âm hư sinh nội nhiệt, dù phân chia làm 3 thể thượng tiêu, trung tiêu, hạ tiêu nhưng gốc vẫn là một loại âm hư và đều ảnh hưởng tới thận [57]. Trong sách “Loại chứng trị tài” viết:”chứng tam tiêu: thượng tiêu nhẹ, trung tiêu nặng, hạ tiêu nguy hiểm”, cho nên “hạ tiêu chính là sự truyền biến từ thượng tiêu, trung tiêu, nhiệt của phế vị nhập vào thận”. Trong các pháp điều trị tiêu khát phải điều trị vào gốc bệnh là tạng thận. Đồng thời khi bệnh đã ảnh hưởng đến chức năng của tạng thận thì thường ở giai đoạn muộn và nặng hơn nên hạn chế đến kết quả điều trị bệnh [58]. Điều này gợi ý cho việc sử dụng thuốc HT với thể hạ tiêu cần phải điều trị dài ngày hơn và gia các vị thuốc bổ thận.

4.2.6. Kết quả chung sau điều trị.

Qua (bảng 3.45) cho thấy kết quả chung sau 4 tuần điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bằng thuốc HT nhóm nghiên cứu: tốt 50%, khá 25%, trung bình 13,8%, kém 11,3%. Nhóm chứng: tốt 55%, khá 37,5%, trung bình 5%, kém 2,5%.

Tác dụng điều trị ĐTĐ typ 2 của thuốc HT so với kết quả của một số tác giả nghiên cứu tác dụng một số bài thuốc YHCT: Nguyễn Hữu Chung (2004), Nghiên cứu tác dụng hạ glucose huyết trên bệnh nhân ĐTĐ 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 ĐTĐ typ 2 chưa có biến chứng [145], sau 30 ngày điều trị đạt kết quả tốt và khá 70,9%, loại trung bình 23,6%, loại kém 5,5%; Tiêu Ngọc Chiến (2008), đánh giá tác dụng điều trị của thuốc GALUCRON điều trị ĐTĐ typ 2 [146], sau điều trị 60 ngày thuốc có tác dụng hạ glucose huyết từ từ và giúp kiểm soát HbA1c tốt là 85,72% ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và trung bình.

Bảng 3.45 ta thấy kết quả điều trị chung của thuốc HT so với nhóm chứng kém hơn dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Vì nhóm chứng điều trị bằng thuốc thuốc Amaryl là thuốc điều trị ĐTĐ typ 2 thuộc nhóm sulfonylurea thế hệ thứ 2 theo cơ chế kích thích tụy bài tiết insulin [18]. Bảng 3.37: Amaryl hạ glucose huyết đói là 26,8% so với HT giảm 25,2% mà theo tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị chung thì chỉ số glucose huyết đói là tiêu chí quan trọng hơn trong đánh giá kết quả điều trị ĐTĐ typ 2 [116].

4.3. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA THUỐC HT

Tác dụng không mong muốn của dược phẩm nói chung hay một loại thuốc nói riêng là điều được nhiều nhà dược học cũng như y học quan tâm. Nhiều khi gây nhiều cản trở với việc sử dụng thuốc cho người bệnh. Vì vậy đánh giá tác dụng không mong muốn của bất cứ loại thuốc nào trước khi đưa vào 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 [12]. Đa số các thuốc uống hoặc thuốc tiêm hạ glucose huyết hiện nay như Metformin, Diamicron, Insulin... đều có tác dụng không mong muốn trên da, niêm mạc, hoặc ảnh hưởng đến các tế bào máu… [12], [40].

Thuốc HT do khoa Dược Viện Y học cổ truyền Quân đội bào chế theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV. Thuốc đã được thử độc tính cấp LD50 ở khoa nghiên cứu thực nghiệm Viện YHCT Quân đội và độc tính bán trường diễn tại Bộ môn Dược lý trường Đại học Y Hà Nội.

Trên lâm sàng, qua điều trị cho 80 bệnh nhân ĐTĐ typ 2 bằng thuốc HT có 3 bệnh nhân bị đau bụng và 2 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hoá: đại tiện phân lỏng nát. Triệu chứng này tự hết sau đó 1- 2 ngày. Trong đó ở nhóm chứng có 2 bệnh nhân bị đau bụng, 1 bệnh nhân rối loạn tiêu hóa khi điều trị và triệu chứng trên cũng tự hết.

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

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 4 tuần điều trị thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05 (các bảng 3.39, 3.40). Vì vậy thuốc HT độ an toàn cao, có thể sử dụng dài ngày cho bệnh nhân ĐTĐ typ 2.

4.3.1. 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 và nhóm chứng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (bảng 3.39), chứng tỏ thuốc HT không làm ảnh hưởng đến chức năng cơ quan tạo máu hoặc các thành phần của máu. Kết quả nghiên cứu cũng phù hợp với thành phần của thuốc và phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc HT trên Thỏ. Bài thuốc HT được xây dựng trên cơ sở biện chứng luận trị theo phép tư bổ tức là điều hòa hoạt động của cơ thể để đẩy lui bệnh tật chứ không sử dụng phép tả tác động trực tiếp vào nguyên nhân bệnh, do đó thuốc không ảnh hưởng đến chức năng sinh lý bình thường của cơ thể là hoàn toàn phù hợp.

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

Để đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc chúng tôi tiến hành làm các xét nghiệm về chức năng gan và thận. Kết quả (bảng 3.40) cho thấy các chỉ số hóa sinh máu (Ure, Creatinin, AST, ALT) trước và sau điều trị sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc HT trên thực nghiệm, chứng tỏ thuốc không gây độc với các cơ quan gan thận trong quá trình điều trị.

4.3.3. Các chỉ tiêu xét nghiệm nước tiểu

*- Đường niệu*

Bảng 3.42, cho thấy nhóm nghiên cứu có 16 bệnh nhân, nhóm chứng có 9 bệnh nhân glucose niệu (+) trước điều trị. Sau điều trị 4 tuần điều trị tất cả bệnh nhân có glucose niệu ở cả 2 nhóm đều trở về (-). Kết quả này phù hợp với kết quả điều trị trên lâm sàng, khi glucose huyết giảm thì glucose nước tiểu cũng sẽ trở về bình thường.

*- Hồng cầu và bạch cầu niệu*

Ở nhóm nghiên cứu: có 5 bệnh nhân hồng cầu niệu (+) 3 bệnh nhân có bạch cầu niệu (+). Nhóm chứng: 2 bệnh nhân hồng cầu niệu, 2 bệnh nhân bạch cầu niệu. Sau điều trị 4 tuần xét nghiệm lại nước tiểu đều trở về bình thường. Trong cả quá trình điều trị, không xuất hiện thêm bệnh nhân nào có hồng cầu hay bạch cầu niệu.

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

Theo “Đan Khê tâm pháp”: “nhiệt ở dưới, thận hư nên người bệnh chân khô gầy, xương khớp nhức đau, tinh mất, tủy rỗng, muốn uống nước” [61].

Thận hư, nguyên dương không đủ nên 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 dẫn tới khí âm không thăng lên được [57].

Kết quả nghiên cứu cho thấy thuốc HT có tác dụng điều trị trên lâm sàng với các bệnh nhân có glucose, hồng cầu, bạch cầu trong nước tiểu như thuốc YHHĐ. Kết quả này cũng hoàn toàn phù hợp với lý luận YHCT.

*- Protein niệu*

Protein trong nước tiểu ở nhóm nghiên cứu có 6 bệnh nhân, nhóm chứng 2 bệnh nhân, sau điều trị 4 tuần thì nước tiểu ở các bệnh nhân này đều trở về (-). Vì số lượng bệnh nhân có protein niệu ít so với mẫu nghiên cứu 8/120 chưa có căn cứ để bàn luận về chỉ số này. Trong quá trình điều trị không xuất hiện thêm trường hợp nào có protein trong nước tiểu chứng tỏ rằng thuốc HT không có tác dụng độc với thận mà có thể có tác dụng bảo vệ tổ chức cầu thận.

KẾT LUẬN

1. Thuốc HT dùng đường uống có tính an toàn cao, có tác dụng hạ glucose huyết và điều chỉnh lipid máu trên thực nghiệm:

- Chưa xác định được liều chết 50% số chuột thí nghiệm (LD50) của thuốc HT bằng đ­ường uống theo phư­ơng pháp Litchfield - Wilcoxon. Thuốc HT liều 50g/kg thể trọng (liều cao nhất cho chuột uống) không gây chết chuột.

- Thực nghiệm trên thỏ thuốc HT ở liều 1,2g/kg/ngày và 3,6g/kg/ngày, uống liên tục trong 4 tuần chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và mô bệnh học của gan, thận thỏ.

- Trên mô hình động vật gây ĐTĐ typ 2 (gây bằng chế độ nuôi giàu chất béo và STZ liều 30 mg/kg): thuốc HT có tác dụng hạ glucose huyết với liều 2,8 g/kg/ngày (tương đương liều lâm sàng) giảm 28%, liều 8,4g/kg/ngày (tương đương gấp 3 liều lâm sàng) giảm 20,3% điều trị trong 10 ngày.

- Thuốc HT có xu hướng hạ Cholesterol, LDL-c, Triglycerid tăng HDL-c (so với trước nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê).

2. Thuốc HT có tác dụng hạ glucose huyết đói và sau ăn trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2:

- Thuốc HT có tác dụng hạ glucose huyết trên lâm sàng từ tuần thứ 2. Sau điều trị 4 tuần glucose huyết giảm có ý nghĩa (p < 0,001). Thuốc HT tác dụng hạ glucose huyết lúc đói ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 (giảm 25,20%) so với lô chứng điều trị Amaryl (giảm 26,80%) kém hơn, mức độ giảm glucose huyết sau ăn của HT (giảm 22,62%) tốt hơn Amaryl (giảm 19,54%). Glucose huyết sau 4 tuần điều trị ở các thể thượng tiêu và trung tiêu giảm nhiều hơn thể hạ tiêu có ý nghĩa thống kê (p < 0,05).

- Trên lâm sàng và cận lâm sàng sau 4 tuần điều trị thuốc không gây tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân.

KIẾN NGHỊ

1. Thuốc HT nên tiếp tục được nghiên cứu, đánh giá tác dụng hạ glucose huyết trên lâm sàng, điều trị ĐTĐ typ 2 mức độ nhẹ và trung bình với số lượng nhiều hơn ở đa trung tâm, thời gian dài hơn. Kết hợp thuốc HT để hỗ trợ điều trị bệnh nhân ĐTĐ typ 2 ở mức độ nặng.
2. Nghiên cứu quy trình sản xuất thuốc HT sang dạng phù hợp hơn để dễ sử dụng, dễ bảo quản. Có thể cấp thuốc HT điều trị cho bệnh nhân ngoại trú.

**DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ**

**1. Lê Hồng Tuyến, Nguyễn Minh Hà, Nguyễn Văn Cường (2014)** *"Nghiên cứu độc tính cấp và ảnh hưởng của cốm HT đối với trạng thái chung và chỉ số huyết học trên động vật thực nghiệm"***,** tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự số 2 tập 4, Viện Y học cổ truyền Quân đội xuất bản, tr 22 - 28.

**2. Lê Hồng Tuyến, Nguyễn Minh Hà (2014), "***Nghiên cứu ảnh hưởng của cốm HT đối với chức năng và hình thái gan, thận trên thỏ thực nghiệm*", tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự số 3 tập 4, Viện y học cổ truyền Quân đội xuất bản, tr 23 - 29.

**3. Lê Hồng Tuyến, Nguyễn Minh Hà (2016),** *"Nghiên cứu tác dụng điều trị của thuốc HT trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại viện y học cổ truyền quân đội*", Tạp chí Y dược học cổ truyền Quân sự, số 1 tập 6, Viện y học cổ truyền Quân đội xuất bản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Whiting DR, Guariguata L and Shaw J (2011). *IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030*, Diabetes Research Clinical Practice. 10, pp. 311 - 321.
2. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ (2010). *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030*. Diabetes Research and Clinical Practice 87(1), pp. 4-14.
3. Hội Nội tiết - Đái tháo đường Việt Nam (2012). Tạp chí nội tiết đái tháo đường - “Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học, Hội nghị nội tiết và đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI” quyển I, tr. 150-156.
4. Hội Nội tiết Đái tháo đường Việt Nam (2014). *Hội nghị khoa học về nội tiết và chuyển hóa toàn quốc*, tr. 30-34.
5. Fonseca VA. (2009). Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes, American Diabetes Association. pp. 151- 155.
6. Thái Hồng Quang (2001), *Bệnh nội tiết*, NXB Y học Hà Nội, tr. 257, 260, 267 - 277, 281 - 287.
7. American Diabetes Association (2009). Standards of Medical Care in Diabetes, *Diabetes Care*. 32(1). pp. 13-61.
8. Tạ Văn Bình (2007). *Những nguyên lý nền tảng bệnh đái tháo đường - tăng Glucose máu*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 6-36, 403-409.
9. Đỗ Trung Quân (2007). *Đái tháo đường và điều trị*, NXB Y học Hà nội, tr. 61-86, 399- 419.
10. Chauhan A (2010). *Plants having potential antidiabetic activity: A review*, Der Pharmacia Lettre2010. 2(3). pp. 369-387.
11. Chan J.C. N., Malik V. et al. (2009). *Diabetes in Asia: Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology*. JAMA, Vol 301, No 20. pp. 2129- 2136.
12. Katzung B.G., Masters S.B. et al. (2009). *Basic & Clinical Pharmacology*, Eleventh Edition, The McGraw-Hill Companies. pp. 48-55.
13. Ofermanns S. and Rosenthal W. (2007). *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. 2nd edition. Springer. pp. 40-45.
14. Vũ Ngọc Lộ (2005). Những dược liệu có tác dụng hạ đường huyết và trị tiểu đường, *Tạp chí Dược học*, số 353 (9/2005), tr. 7-20.
15. Keith C.R (2009). Fate of the pathophysiology of type 2 diabetes, *Journal of the American Pharmacists Association*. 9. pp. 1-15.
16. Finkel. R. Clark.M (2009). Defining and Characterizing the Progression of Type 2 Diabetes. *American Diabetes Association*. pp. 151-155.
17. Standl E. (2007). The importance of beta-cell management in type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Practice*. pp. 9-18.
18. Thái Hồng Quang (2012). *Thực hành lâm sàng bệnh đái tháo đường,* NXB Y học, Hà Nội, tr. 71 - 80, 267-277, 281-287.
19. World Economics Forum (2009). Global Risks 2009. A Global Risk Network Report. Geneva. Switzerland:World Economics Forum.
20. Yi Lin and Zhongjie Sun (2010). Current views on type 2 diabetes, *Journal of Endocrinology 204*, pp.1-11.
21. Feinglos M.N., Angelyn Bethel M. (2008). *Type 2 Diabetes Mellitus - An Evidence-Based Approach to Practical Management*, Humana Press, pp. 2, 9-10, 18-30.
22. Nguyễn Khoa Diệu Vân (2012). *Nội tiết học trong thực hành lâm sàng*, NXB Y học, Hà Nội, tr.15-22, 28-39, 107-115, 291-296, 374-380.
23. Standards of Medical Care in Diabetes (2009). Diabetes Care January 2009, Vol. 32, Supplement no.1 S13-S61, pp. 3-30.
24. Nguyễn Huy Cường (2009). *Bệnh đái tháo đường - Những quan điểm hiện đại*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 15, 36 - 49, 71 - 80.
25. Nguyễn Khoa Diệu Vân (2006). *Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị tích cực để hạn chế các yếu tố nguy cơ đối với bệnh lý mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2 mới phát hiện*, Luận án tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội, tr. 4-15, 40-57.
26. 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.
27. Nguyễn Lân Việt (2003). *Rối loạn chuyển hóa lipid. Thực hành bệnh tim mạch*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 101-111.
28. Stoker C (2009). *Type 2 Diabetes Methods and Protocols*, Humana Press, pp. 61 - 68.
29. Lê Huy Liệu (2002). Đái tháo đường, *Bách khoa bệnh học - T.III*, NXB Từ điển bách khoa, Hà Nội, tr.146 - 167.
30. Baggio LL and Drucker DJ (2007). Biology of incretins: GLP-1 and GIP, *Gastroenterology*. 132, pp. 2131-2157.
31. Campbell R. K. (2009). Type 2 diabetes: Where we are today: An overv iew of disease burden, current treatments, and treatment strategies, *J Am Pharm Assoc.* 49 (suppl 1*).* pp. S3-S9.
32. Krentz A. J., Patel M. B. & Bailey C. J. (2008). New drugs for type 2 diabetes mellitus: what is their place in therapy?. *Drugs* 68(15). pp. 2131­-2162.
33. MacAulay K., Woodgett J. R., (2008). Targeting glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in the treatment of Type 2 diabetes, *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 12 (10). pp. 1265-1274.
34. Fauci A.S., Kasper D.L. et al. (2008). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Seventeenth Edition, The McGraw-Hill Companies, pp. 338-345.
35. Holst J.J., Vilsboll T., Deacon C.F. (2009). The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus, *Mol Cell Endocrinol* 297. pp. 127-136.
36. 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. 19-25.
37. Hội nội tiết- đái tháo đường Việt Nam (2012). Tạp chí nội tiết đái tháo đường - “Kỷ yếu toàn văn các đề tài khoa học, Hội nghị nội tiết và đái tháo đường toàn quốc lần thứ VI” quyển II, tr. 62-65, 88-98, 202-220, 375-378.
38. 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, tr. 30-58, 72-83.
39. Finkel R. Clark MA (2009). *Lippincott’s Illustrated Reviews: Pharmacology*, 4th edition, Lippincott Williams & Wilkins. 24, pp. 286-297.
40. Lingvay I, Rhee C and Raskin P (2008). *“Noninsulin Pharmacological Therapies”, Type 2 Diabetes Mellitus: An Evidence-Based Approach to practical Management*. Humana Press, pp. 151-162.
41. Leff T, Mathews ST, Camp H.S (2004). Review: Peroxisome proliferator-Activated Receptor-γ and Its Role in the Developmet and Treatment of Diabetes, *Experimental Diab. Res*. 5, pp. 99-109.
42. Fritsche L.,Weigert C. et al. (2008). How insulin receptor substrate proteins regulate the metabolic capacity of the liver - implications for health and disease, *Current Medicinal Chemistry* 15, pp. 1316-1329.
43. Garber A.J (2004). *Metformin derivatives, diabetes mellitus: A fundamental and Clinical Text,* 3rd edition. Lippincott Williams & Wilkins, pp. 1124-1134.
44. Benalla W., Bellahcen S. et al.(2010). Antidiabetic Medicinal Plants as a Source of Alpha Glucosidase Inhibitors. *Current Diabetes Reviews* Vol 6(4), pp. 247-254, 262-273.
45. Tahrani A. A. et al. (2009). Glycaemic control in type 2 diabetes: targets and new therapies, *Pharmacol Ther* 125(2), pp. 328-361.
46. Matthews J. E. et al. (2008). Pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and tolerability of albiglutide, a long-acting glucagon-like peptide-mimetic, in patients with type 2 diabetes, *J Clin Endocrinol Metab* 93(12), pp. 4810-4817.
47. Kipnes M., (2009). “Dapagliflozin: an emerging treatment option in type 2 diabetes’’. Expert Opin. Investig. Drugs 18(3), pp. 335-348.
48. 58 Pratley R.E. (2008). Overview of Glueagon-like Peptide-1 Analogs and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes, *Medscape J Med.* 10(7), pp. 172-180, 210-224.
49. Nathan D.M., Davidson M.B. et al. (2007). Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care, *Diabetes Care* 30, pp. 753-759, 778-792.
50. DeFronzo R.A. (2009). From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Care* 58, pp. 703-715.
51. Nauck M. A. et al. (2009). Efficacy and safety of adding the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin to metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study", *Int J Clin Pract* 63(1), pp. 46-55, 105-128
52. Potenza M., Rayfield E . J. (2009). Targeting Incretins in Type 2 Diabetes Mellitus, *Mount Sinai Journal of Medicine* 76, pp. 264-276.
53. DeFronzo R.A. (2010). Overview of Newer Agents: Where Treatment Is Going, *The American Journal of Medicine* 123, pp. S38-S48.
54. Jorgen Rungby (2009). Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 by BI-1356, a new drug for the treatment of beta-cell failure in type 2 diabetes, *Expert Opin. Investig. Drugs* 18(6), pp. 258-270.
55. Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (2001). *Hải Thượng y tông tâm lĩnh*, NXB Y học, tr. 109 - 122, 135-157.
56. Trường Đại học Y khoa Hà Nội - Khoa Y học cổ truyền (2002). *Bài giảng Y học cổ truyền - Tập II*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 23-45.
57. 周中英主编,(2007).中医内科学[M].北京：中国中医药出版社. 第411-420,432-450页.

Châu Trọng Anh (2007). Bắc Kinh. Trung Y Nội khoa [M]: Nhà xuất bảnTrung Y Dược Trung Quốc, tr. 411-420, 432-450.

1. 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: 第8-26页.

Lý Chí Dụng chủ biên, (2002). Bắc Kinh, Cảnh Nhạc toàn thư: Bản in lần 2, Nhà xuất bảnTrung Y Dược Trung Quốc, tr. 8-26.

1. 林慧光主编,(2006),扬土瀛医学全书[M].北京：中国中医药出版社.第112-120页.

Lâm Huê Quang chủ biên (2006). Bắc Kinh, Dương Thổ Doanh y học toàn tập [M]: 112-120, Nhà xuất bảnTrung Y Dược Trung Quốc, tr. 112-120.

1. Đặng Quốc Khánh, Đỗ Đình Long (2013). *Kim Quỹ yếu lược giảm tích*, NXB Quân đội nhân dân, tr. 84-90, 117-129, 180-188.
2. Đỗ Đình Long (2013). *Một số vấn đề về biện chứng luận trị trong y học cổ truyền*, NXB Quân đội nhân dân, tr. 9-24, 108-118, 174-177.
3. Trần Thuý (2002). *Sổ tay Y học cổ truyền*, NXB Y học, Hà Nội, tr.161-177, 232- 251.
4. Viện nghiên cứu Trung y (1998). *Chẩn đoán phân biệt chứng hậu trong Đông y*, NXB Mũi Cà Mau, Hội Y học cổ truyền Hà Nội, tr. 114-142.
5. 周中英主编,(2003),中医内科学[M].北京：中国中医药出版社，第325-338页.

Châu Trọng Anh (2003). Bắc Kinh. Trung Y Nội khoa [M]: NXB Trung Y Dược Trung Quốc, tr. 325-338.

1. Hoàng Văn Vinh (2000). *Chữa bệnh đái đường bằng Đông Y - Châm cứu*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 9-15, 62-70, 158-163.
2. Lenzen S. (2008). The mechanisms of alloxan and streptozotocin - induced diabetes, *Diabetologia* 51(2), pp. 235-240.
3. 陈奇（2006).中药药理研究方法学。人民卫生出版社，第216 - 232页。

Trần Kỳ (2006). *Phương pháp nghiên cứu dược lí Trung dược*, NXB Bộ Y tế, tr. 216 - 232.

1. Mordes J.P., Poussier P. et al. (2007). Rat Models of Type II Diabetes: Genetics, Environment and Autoimmunity*, Animal Models of Diabetes Frontiers in Research*, Second Edition, CRC Press, pp. 31- 38.
2. Streamson-Chua Jr., Herberg L., Leiter E.H. (2007). Obesity/Diabetes in Mice with Mutations in Leptin or Leptin Receptor Genes, *Animal Models of Diabetes Frontiers in Research*, Second Edition, CRC Press, pp. 61- 65.
3. Nguyễn Minh Hà (2014). "Nghiên cứu một số bài thuốc Cổ phương điều trị bệnh rối loạn chuyển hóa”, Đề tài nghiên cứu cấp nhà nước, tr 40-48.
4. **牟道华，谭正怀（2010）**。II型糖尿病动物模型研究进展。四川生理科学杂志，32（4）：170-176.

Mâu Đạo Hoa và Cs (2010). Định hướng nghiên cứu xây dựng mô hình ĐTĐ typ 2 trên động vật thực nghiệm. Tạp chí khoa học sinh lý Tứ Xuyên, Vol 32, No.4, Tr. 170-176.

1. Đặng Thanh Bình (1982). Tác dụng của viên Khổ qua trong bệnh đái tháo đường, *Công trình nghiên cứu Y dược*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 90 - 92.
2. 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, Hà Nội, tr. 143- 157.
3. 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. 16-25.
4. Trần Thúy, Trương Việt Bình và Bùi Thị Hồng Thúy (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.
5. 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): 第25-33页.

Vương Khâm Nhung, Lưu Siêu, Triệu Phàn 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): tr. 25-33.

1. 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)：第51-58页

Từ Tân Huy, Châu Thế Văn, Hoàng Lâm Thanh và Cs (2002). Ảnh hưởng hoạt chất trong Ý dĩ đối với kháng insulin ở chuột gây tiểu đường typ 2 trên thực nghiệm [J], *Tạp chí bệnh tiểu đường Trung Quốc* 10(1): tr. 51 - 58.

1. 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)：第91-102页.

Hoàng Kỳ, Hứa Gia Uyên (2002). Tác dụng của Mạch môn đối với đái tháo đường typ 2 và ảng hưởng với kháng insulin [J ], *Tạp chí trung tây y kết hợp Triết Giang Trung Quốc* 12 (2), tr. 91 - 102.

1. Nguyễn Ngọc Xuân (2004). *Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của Thổ phục linh (Smilex glebra Roxb, Smilacaceae) trên súc vật thực nghiệm*, Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, tr. 118-120.
2. 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. 71-75.
3. 张秀芳(2005).黄连素在磺脲类降糖药继发性失效中的应用[J].中医药临床杂志，17（6）：第548-550页.

Trương Tú Phương (2005). Ứng dụng Hoàng liên tố (Berberine) trong trường hợp sử dụng Sulfonylurea giảm đường huyết không hiệu quả. *Tạp chi lâm sàng trung y dược* 17(6), tr. 548 - 550.

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

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 Quế Dương 27* (1), tr. 22 -25.

1. 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综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].上海中医药杂志，40(4): 第53-55页.

Ngọc Tòng Dung, Lã Tuấn Hoa, Vương Đan (2006). Nghiên cứu tác dụng của Cát căn kháng lại tác dụng Oxy hóa và cải thiện tình trạng kháng Insulin , huyết áp và lipit huyết trên chuột thực nghiệm [J ], *Tạp chí Trung Y Thượng Hải* 40 (4), tr. 53 -55.

1. 任洁,周俭(2007).马齿苋改善血糖作用的研究[J].科技导报，25(5): 第 38-42页.

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), tr. 38 - 42.

1. 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 ĐH Y Hà Nội, Hà Nội, tr. 98-115.
2. Trần Văn Ơn, Phùng Thanh Hương và cs (2008). Tác dụng hạ đường huyết của cây dây Thìa canh (Gymnema sylvestre (Retx) R. Br. Ex Schult ở Việt Nam, *Tạp chí Dược học* số 391, tr. 30 - 36.
3. 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 响[J].安徽医药，13(3): 第 263-265页.

Từ Nhung Hồng, Lý Vệ Bình và Công Huệ Linh (2009). Nghiên ứu ảnh hưởng sản phẩm Hoàng tinh đa đườngđối với chuột gây bệnh tiểu đường trên mô hình [J]. *Trung y An Huy* 13 (3), tr. 263 - 265.

1. 王建新(2009).黄精降糖降脂作用的实验研究[J].中国中医药现代远程教育，7（69）: 第 93-96页.

Vương Kiến Tân (2009). Nghiên cứu tác dụng của Hoàng tinhtrong hạ đường huyết và lipid máu [J ]. *Giáo dục từ xa Trung Y dược Hiện Đại Trung Quốc* 7 (69), tr. 93 - 96.

1. 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）: 第 2427-2432页.

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), tr. 2427 - 2432.

1. 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): 第253-255页.

Viên Hồng (2010). Nghiên cứu chiết xuất của hạt Vải (Lệ chi) tác dụng giáng đường huyết đối với chuột gây tiểu đường [J]. *Báo nghiên cứu sức khỏe*, 30 (4), tr. 253 - 255.

1. 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): ): 第1524-1527页.

Chu Minh Lỗi, Đường Vi, Quản Thủ Thao (2010). *Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết của vị Hoài sơn trên chuột thực nghiệm*, 37 (8): tr. 1524 -1527.

1. 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.
2. 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. 65-70.
3. 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):134-145. ): 第134-145页.

Lý Phúc Bình (2011). Quan sát hiệu quả điều trị cho 75 ca tiểu đường giai đoạn đầu khi dùng Lục vị địa hoàng hoàn. *Hiệu y Trung Quốc*, 25 (2): tr. 134 - 145.

1. Tiêu Ngọc Chiến (2013). *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*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, tr. 100-126.
2. Nguyễn Quang Trung, Phạm Thiện Ngọc (2007). Nghiên cứu tác dụng hạn chế rối loạn lipid máu của bột chiết Lá dâu ở chuột cống trắng gây ĐTĐ, *Tạp chí nghiên cứu y học* 4/2007, tr. 107-115.
3. Nguyễn Quang Trung, Trần Văn Lộc (2007). Chiết xuất và đánh giá tác dụng hạ glucose huyết của bột chiết Lá dâu ở chuột cống trắng gây rối loạn lipid và đái tháo đường, *Tạp chí Y học thực hành*, 10/2007, tr. 63-­66.
4. Nguyễn Thị Hoàng Diễm, Võ Phùng Nguyên, Nguyễn Thị Bay, (2008). Tác dụng hạ glucose huyết của hai bài thuốc khố qua và Lục vị tri bá trên chuột nhắt đái tháo đường, *Tạp chí nghiên cứu y học*, 4/2008, tr. 196­-198.
5. Coskun T and Chen Y (2007). Animal Models to study Obesity and type 2 Diabetes Induced by Diet*, Animal Models of Diabetes frontiers in Research*, Second Edition. CRC Press, pp. 350 - 354.
6. Eun Ju Kim (2007). Antidiabetes and antiobesity effect of cryptotanshinone via activation of AMP-activated protein kinase, *Molecular Pharmacology* 72, pp. 62-72.
7. 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*. pp. 58 -65.
8. Phương Tễ Học Giảng Nghĩa (1994). Nhà xuất bản Y học, tr 278-280.
9. Đỗ Tất Lợi (2001). *Cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, NXB Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, tr. 365-366, 384-385, 715-716, 804-810, 872-875.
10. Đỗ Quang Bích (2006). *Cây thuốc và động vật làm thuốc ở Việt Nam*, tập II, NXB khoa học và kỹ thuật, Hà Nội, tr. 216-220, 416-423, 446-455,555-558,680-686.
11. 沈映群主编(1997). 中药药理学。上海科学技术出版社，第69-82页. Thẩm Ánh Quần (1997). *Dược lí học Trung dược*, NXB Khoa học kĩ thuật Thượng Hải, tr. 69-82.
12. 陈奇（2006). 中药药理研究方法学。人民卫生出版社，第106-165,185-192, 217-222, 311-320页。

Trần Kỳ (2006). *Phương pháp nghiên cứu dược lí Trung dược*, NXB Bộ Y tế, tr. 106-165, 185-192, 217-222, 311-320.

1. 李飞学(2002).*方剂学上册 - 方剂学下册*,人民卫生出版社,第 642-654, 795-838 页。

Lý Phi Học (2002). *Phương tễ học tập 1, tập 2*, NXB Bộ y tế, tr. 642-654, 795-838.

1. 孙瑞元，郑青山（2004). 数学药理学新论。北京：人民卫生出版社，第26-32页。

Tôn Thụy Nguyên, Trịnh Thanh Sơn (2004). *Hiểu biết mới dược lí học, số học*, NXB Bộ Y tế, tr. 26-32.

1. Bộ y tế (2009). *Dược điểm Việt Nam IV*, NXB Y học, Hà Nội, tr. 124-128, 231- 236, 276- 279, 321- 330, 432- 438.
2. Wang LY, Wang Y, Xu DS, Ruan KF, Feng Y, Wang S. MDG-1 (2012). A polysaccharide from Ophiopogon japonicus exerts hypoglycemic effects through the PI3K/Akt pathway in a diabetic KKAy mouse model. *J Ethnopharmacol*. Aug 30; 143(1): pp. 347-354.
3. Li PB, Lin WL, Wang YG, Peng W, Cai XY, Su WW (2012). Antidiabetic activities of oligosaccharides of Ophiopogonis japonicus in experimental type 2 diabetic rats, *Int J Biol Macromol*. Dec, 51(5): pp. 49-55.
4. Viện Dược Liệu (2006). Nghiên cứu thuốc từ thảo dược, NXB Khoa học và Kỹ thuật, tr. 199-207, 215-218, 257-263.
5. 王北婴，李仪奎（2001). 中药新药研制开发技术与方法。上海科学技术出版社，第565-588页。

Vương Bắc Anh, Lý Nghị Khuê (2001). *Phương pháp và kĩ thuật nghiên cứu, bào chế Trung tân dược*, NXB Khoa học kĩ thuật Thượng Hải, tr. 565-588.

1. 中药大词典（1997). 上海科学技术出版社，上册，第417-420，612-615，1147-1148页。

Trung dược đại từ điển (1997). NXB Khoa học kĩ thuật Thượng Hải, tập 1, tr. 417-420, 612-615, 1147-1148.

1. 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. 52-59.
2. 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002第181-189, 233-237页.

Trịnh Tiểu Du (2002). *Nguyên tắc hướng dẫn nghiên cứu lâm sàng thuốc tân dược trung dược*, NXB Y Dược Khoa học kĩ thuật Bắc Kinh, tr. 181-189, 233-237.

1. Tomoko Uno, Isao Ohsawa, Mizuho Tokudome (2005). "Effects of Goshajinkgan on insulin resistance inpatients with type 2 diabetes". Diabetes research and clinical practice. 69, pp. 160-172.
2. Trường Đại học Y Hà Nội (2004). “Phương pháp nghiên cứu khoa học trong y học và sức khỏe cộng đồng”, nhà xuất bản Y học, tr 95-112.
3. Litchfield, Wilcoxon (1949). “A simplifiel method of evaluating doseeffect experiments”. J. Pharmacol. Exp. Ther, pp. 99 – 113
4. 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*.
5. Wallace Hayes (2001). *Principles and Methods of Toxicology*, Raven Press, 2001.
6. OECD (2008). *Repeated Dose 28-Day Oral Toxicity Study in Rodents*, Guidelines for the testing of chemicals - (407).
7. Rivera R.F., Escalona C.N., Garduno S.L. et al (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*, Epub 2011 Nov 17, doi: 10.1155/2011/968984.
8. Srinivasan K., Ramarao P. (2007). ”Animal models in type 2 diabetes research: An over view”. *Indian Journal of Medicine Research* 125, pp. 451 – 472.
9. **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,132-138.

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, tr. 132-138.

1. Nguyễn Thế Khánh và Phạm Tử Dương (2001). *Xét nghiệm sử dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 30-50
2. Vũ Đình Vinh (2001). *Hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm sinh hóa*, NXB Y học Hà Nội, tr. 270- 290.
3. Goralski K.B. and Sinal C.J. (2007). "Type 2 diabetes and cardiovascular disease: getting to the fat of the matter", *Can J Physiol Pharmacol*, pp. 135 - 142.
4. Ryan D. and Dejonge L. (2001). "Contributions of total body fat yabdominal subcutaneous adipose tissue compartments and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity*"*, *Metabolis*. 50, pp. 440 - 448.
5. Islam S., Choi H. (2007). Nongenetic Model of Type 2 Diabetes: A Comparative Study, *International journal of experimental and Clinical Pharmacology* Vol. 79, No. 4, pp. 243-249.
6. Venables M.C. & Jeukendrup .E., (2009). Physical inactivity and obesity: links with insulin resistance and type 2 diabetes mellitus, *Diabetes Metab Res Rev*, 2009 Sep;25 Suppl 1, pp. S18-23.
7. Shimada T., Nagai E. et al. (2010). Metabolic disease prevention and suppression of fat accumul ation by Salaci a reticulata, *J Nat Med*. 64(3), pp. 266-274.
8. Quan Thế Dân (2014). *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Bổ dương hoàn ngũ điều trị đái tháo đường typ 2 có biến chứng thận trong thực nghiệm và trên lâm sàng*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội
9. Vogel H.G. (2007). *Drug Discovery and Evaluation: Pharmacological Assays*, third edition, Springer, pp. 1327- 1355, 1572-1573.
10. Wargent E.T. (2009). The Measurement of Insulin Secretion Using Pancreas Perfusion in the Rodent, *Type 2 Diabetes Methods and Protocol*, Humana Press, pp. 203-211.
11. Meguro S. Higashi K. and Hase T. (2001). "Solubilization of phytosterols in diacylgycerol versus triacylglycerol improves the serum cholesterol-lowering effect*"*, *Eur J Clin Nut* 55(7), pp. 530-545.
12. 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.
13. Bùi Thị Hồng Thuý (1998). *Bước đầu nghiên cứu tác dụng của chè DBT trong điều trị đái tháo đường typ 2*, Luận văn tốt nghiệp BSNTBV, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, tr. 31-32, 42-43.
14. WHO (2002). *Laboratory Dianosis and Monitoring of Diabetes Mellitus*. World Health Organization Geneva. Switzerland, pp. 14-26
15. Mai Thế Trạch (1997). Đái tháo đường ở người có tuổi, *Tạp chí Y học thực hành*, tr. 4-18.
16. 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, 第25-46页.

Mã Hoa Dân, Phong Anh (1997). *Tùng thư hỏi đáp “Bệnh tiểu đường”*. NXB Khoa học Kỹ thuật Hà Nam Trung Quốc, tr. 25-46

1. Daniel W and Foster (2000). *Diabetes mellitus*, Harrison's principles of internal medicine. 14th edition. pp. 2060 - 2080.
2. Mai Thế Trạch và Nguyễn Thy Khuê (2001). *Nội tiết học đại cương*, NXB Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 336-368.
3. Majithia .R. & Florez J.C., (2009). Clinical translation of genetic predictors for type 2 diabetes. Current Opinion in Endocrinology, *Diabetes and Obesity* 16, pp. 100-106.
4. 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. 70-75.
5. Tiêu Ngọc Chiến (2008). Đánh giá tác dụng của thuốc GLUCRON điều trị bệnh ĐTĐ typ 2, *Tạp chí Y học thực hành* -Số 2/2009, tr. 108-122.

**PHỤ LỤC**

**CHẾ ĐỘ ĂN CHO BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

* Dựa vào cân nặng nên có hiện tại của bệnh nhân, nhằm duy trì trọng lượng cơ thể ở mức cần và đủ.

Cân nặng lý tưởng = BMIx22

Nếu cân nặng vượt quá 10% số cân nặng lý tưởng tức là đã quá béo. Việc điều trị bệnh lúc này cần phải đưa cân nặng về mức lý tưởng, giảm đi vài cân trọng lượng thừa sẽ đưa đến sự cân bằng glucose huyết.

* Chia các bữa ăn hợp lý và bữa ăn phụ để đảm bảo về nhu cầu dinh dưỡng.
* Cung cấp đủ nhu cầu dinh dưỡng với các thức ăn có chọn lọc.

Phân chia tỷ lệ các chất sinh nhiệt như sau:

* Glucid = 60-62% tổng năng lượng.
* Protid = 20% tổng năng lượng.
* Lipid = 18-20%, acid béo no chỉ dưới 10% tổng năng lượng, cholesterol không nên vượt quá 250mg/ngày.
* Chất xơ khoảng 40g/ngày.
* Vitamin, chất khoáng, nguyên tố vi lượng đủ theo nhu cầu cơ thể.

**MỘT SỐ THỰC ĐƠN DÀNH CHO BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU**

Thực đơn chế độ ăn ĐTĐ thể trạng béo không có bệnh lý kết hợp (DD01)

Năng lượng: 1700-1800 kcal/ngày.

Protide : 60-70g

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Giờ ăn** | **Thứ 2 + 5** | **Thứ 3 + 6 + CN** | **Thứ 4 + 7** |
| 7h | Bún thịt nạc:  Bún: 200g  Thịt nạc: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu nành không đường: 300ml | Phở bò:  Bánh phở: 200g  Thịt bò: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu này không đường: 300ml | Phở thịt gà:  Bánh phở: 200g  Thịt gà: 30g  Hành lá, rau thơm.  Sữa đậu nành không đường: 300ml |
| 11h | Cơm gạo tẻ: 100g  Thịt nạc rim: 50g  Đậu phụ sốt cà chua: 1 bìa  Bí xanh luộc: 300g | Cơm gạo tẻ: 100g  Chả xương sông: 50g  Đậu phụ sốt: 1 bìa  Rau muống luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 100g  Cá kho: 150g  Đậu phụ luộc: 1 bìa  Rau cải ngọt luộc: 300g |
| 18h | Cơm gạo tẻ: 100g  Trứng gà tráng: 1 quả  Đậu phụ sốt: 1 bìa  Rau muống xào: 300g  Canh rau ngọt: 50g | Cơm gạo tẻ: 100g  Thịt nạc rim: 50g  Đậu phụ sốt: 1 bìa  Rau cải xanh luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 100g  Thịt nạc luộc: 50g  Giá xào: 300g  Canh rau ngót: 50g |

Thực đơn chế độ ăn ĐTĐ thể trạng gầy không có bệnh lý kết hợp (DD02)

Năng lượng: 2000-2100 kcal/ngày

Protide: 70-75g

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Giờ ăn | Thứ 2 + 5 | Thứ 3 + 6 + CN | Thứ 4 + 7 |
| 7h | Bún thịt nạc:  Bún: 200g  Thịt nạc: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu nành không đường: 300ml | Phở bò:  Bánh phở: 200g  Thịt bò: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu này không đường: 300ml | Phở thịt gà:  Bánh phở: 200g  Thịt gà: 30g  Hành lá, rau thơm.  Sữa đậu nành không đường: 300ml |
| 11h | Cơm gạo tẻ: 120g  Thịt nạc rim: 50g  Đậu phụ sốt cà chua: 1 bìa  Bí xanh luộc: 300g | Cơm gạo tẻ: 120g  Chả xương sông: 50g  Đậu phụ sốt: 1 bìa  Rau muống luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 120g  Cá kho: 150g  Đậu phụ luộc: 1 bìa  Rau cải ngọt luộc: 300g |
| 18h | Cơm gạo tẻ: 120g  Trứng gà tráng: 1 quả  Đậu phụ sốt: 1 bìa  Rau muống xào: 300g  Canh rau ngọt: 50g | Cơm gạo tẻ: 120g  Thịt nạc rim: 50g  Đậu phụ sốt: 1 bìa  Rau cải xanh luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 120g  Thịt nạc luộc: 50g  Giá xào: 300g  Canh rau ngót: 50g |

Thực đơn chế độ ăn ĐTĐ kèm rối loạn lipid máu mềm DD03

Năng lượng: 1500-1600 kcal/ngày

Protide: 60-70g

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Giờ ăn | Thứ 2+5 | Thứ 3+6+CN | Thứ 4+7 |
| 7h | Phở bò:  Bánh phở: 200g  Thịt bò: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu này không đường: 300ml | Bún thịt nạc:  Bún: 200g  Thịt nạc: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu nành không đường: 300ml | Phở thịt gà:  Bánh phở: 200g  Thịt gà: 30g  Hành lá, rau thơm.  Sữa đậu nành không đường: 300ml |
| 11h | Súp thịt gà:  Khoai sọ: 300g  Đậu xanh: 50g  Rau lá: 200g  Thịt gà nạc bỏ da: 40g  Dầu ăn, hành lá. | Súp thị bò:  Khoai tây: 300g  Đậu xanh: 50g  Rau lá: 200g  Thịt bò: 40g  Dầu ăn, hành lá | Súp thịt nạc:  Khoai tây: 300g  Đậu xanh: 50g  Rau lá: 200g  Thịt nạc: 40g  Dầu ăn, hành lá |
| 15h | Cháo thịt gà:  Gạo tẻ: 30g  Thịt gà nạc bỏ da: 40g  Rau lá: 100g  Dầu ăn, hành lá | Cháo thịt nạc  Gạo tẻ: 30g  Thịt nạc: 40g  Rau lá: 100g  Dầu ăn, hành lá | Cháo thịt gà:  Gạo tẻ: 30g  Thịt gà nạc bỏ da: 40g  Rau lá: 100g  Dầu ăn, hành lá |
| 18h | Cháo thịt nạc: 400ml  Gạo tẻ: 50g  Thịt nạc: 40g  Rau lá: 100g  Khoai luộc: 200g hoặc  Sữa đậu này không đường 300ml | Cháo thịt nạc: 400ml  Gạo tẻ: 50g  Thịt nạc: 40g  Rau lá: 100g  Khoai luộc: 200g hoặc  Sữa đậu này không đường 300ml | Cháo thịt nạc: 400ml  Gạo tẻ: 50g  Thịt nạc: 40g  Rau lá: 100g  Khoai luộc: 200g hoặc  Sữa đậu này không đường 300ml |

Thực đơn chế độ ăn ĐTĐ kèm rối loại lipid máu cơm (DD04)

Năng lượng: 1400-1500 kcal/ngày

Protide: 70-75g

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Giờ ăn | Thứ 2 + 5 | Thứ 3 + 6 + CN | Thứ 4 + 7 |
| 7h | Bún thịt nạc:  Bún: 200g  Thịt nạc: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu nành không đường: 300ml | Phở bò:  Bánh phở: 200g  Thịt bò: 30g  Hành lá, rau thơm  Sữa đậu này không đường: 300ml | Phở thịt gà:  Bánh phở: 200g  Thịt gà: 30g  Hành lá, rau thơm.  Sữa đậu nành không đường: 300ml |
| 11h | Cơm gạo tẻ: 100g  Thịt nạc rim: 50g  Đậu phụ sốt cà chua: 1 bìa  Bắp cải luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 100g  Thịt nạc băm viên sốt cả chua: 50g  Lạc rang: 30g  Rau muống luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 100g  Cá đồng kho: 100g  Đậu phụ luộc: 1 bìa dài  Rau cải xanh luộc: 300g  Nguyên rau luộc |
| 18h | Cơm gạo tẻ: 100g  Thị bò xào giá:  Thịt bò: 40g  Giá đỗ: 200g  Canh cải xanh: 100g | Cơm gạo tẻ: 100g  Thịt gà nạc bỏ da rim: 100g  Đậu phụ sốt cả chùa: 1 bìa  Rau cải luộc: 300g  Nguyên rau luộc | Cơm gạo tẻ: 100g  Khoai tây nấu thịt  Thịt lợn: 50g  Khoai tây: 200g  Rau muống xào: 300g |

**PHỤ LỤC**

**PHIẾU THEO DÕI BỆNH NHÂN**

**BẢNG THEO DÕI ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG MỨC ĐỘ NHẸ VÀ VỪA CỦA THUỐC HT VÀ AMARYL**

Bệnh án số:………………… Bác Sỹ điều trị:……………………………

Họ và tên bệnh nhân:…………………………………………………………

Tuổi:……………………………………………………. Giới : Nam/ Nữ

Địa Chỉ: …………………………Điện thoại:………………………………

Vào viện ngày:……………….Ra viện ngày:…………………………………

**CHẨN ĐOÁN:**

1. Y học hiện đại

2. Y học cổ truyền

*Lâm sàng****:*** theo tiêu chuẩn đánh giá của Hội Nội tiết ĐTĐ Trung Quốc tháng 8/2009 về thuốc y học cổ truyền điều trị đái tháo đường chia làm 03 thể :

- Thể thượng tiêu

-Thể trung tiêu

-Thể hạ tiêu

Được chẩn đoán bát cương theo biện chứng YHCT.

**BẢNG THEO DÕI CAC CHỈ SỐ TRONG DIỀU TRỊ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Chỉ số** | | | **Tuần 1** | **Tuần 2** | **Tuần 3** | **Tuần 4** |
| Glucose máu huyết tương (mmol/l) | | Đói |  |  |  |  |
| Sau ăn |  |  |  |  |
| HbA1c (%) | | |  |  |  |  |
| Huyết áp (mmHg) | | |  |  |  |  |
| BMI (kg/m2) | | Nam |  |  |  |  |
| Nữ |  |  |  |  |
| Total Cholesterol (mmol/l) | | |  |  |  |  |
| HDL Cholesterol (mmol/l) | | |  |  |  |  |
| Triglycerid (mmol/l) | | |  |  |  |  |
| LDL Cholesterol (mmol/l) | | |  |  |  |  |
| GOT(U/l) | | |  |  |  |  |
| GPT(U/l) | | |  |  |  |  |
| URE(mmol/l) | | |  |  |  |  |
| CREATENIN(µmol/l) | | |  |  |  |  |
| HC(T/l) | | |  |  |  |  |
| HST(g/l) | | |  |  |  |  |
| BC(G/l) | | |  |  |  |  |
| TC(G/l) | | |  |  |  |  |
| Nước tiểu | Glucose | |  |  |  |  |
| Protein | |  |  |  |  |
| Ery | |  |  |  |  |
| Leu | |  |  |  |  |

**TIỀN SỬ**

- Gia đình liên quan đến ĐTĐ Có □ Không □

Mấy người bị: Ai: Ông/ Bà/Bố / Mẹ/ Anh/ Chị/ Em/ Con/ Cháu

- Gia đình liên quan đến tăng HA: Có □ Không □

Mấy người bị: Ai: Ông/ Bà/Bố / Mẹ/ Anh/ Chị/ Em/ Con/ Cháu

- Tiền sử bệnh khác: Có □ Không□

Ghi rõ:……………………………………………………………………

- Tiền sử hút thuốc: Có□ Không □

- Ăn ngọt: Có □ Không □

- Luyện tập thường xuyên: Có□ Không □ (ít nhất 30 phút/ngày)  
- Tiền sử ĐTĐTN: Có□ Không □

- Tiền sử đẻ con trên 4000gr Có□ Không □ Mấy con □  
- Tiền sử đẻ con dưới 2500gr Có□ Không □ Mấy con □

- Stress: Có□ Không □

- Tiền sử bệnh khác: Có□ Không □   
Ghi rõ:………………………………………………………………………

**BỆNH SỬ**

**Thời gian phát hiện bệnh:**

Dưới 6 tháng □ Từ 6 tháng - 1 năm □ Từ 1- 3 năm □

Từ 3 - 5 năm □ Từ 5 - 7 năm □ Từ 7 - 10 năm □

Trên 10 năm □

**BẢNG THEO DÕI CÁC TRIỆU CHỨNG CƠ NĂNG:**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Triệu chứng cơ năng** | **Mức độ: 0.Bình thường 1.Nhẹ 2.Vừa 3. Nặng** | | | |
| **Tuần 1** | **Tuần 2** | **Tuần 3** | **Tuần 4** |
| Ăn nhiều |  |  |  |  |
| Khát, uống nhiều |  |  |  |  |
| Đái nhiều |  |  |  |  |
| Mệt mỏi |  |  |  |  |
| Sút cân |  |  |  |  |
| Mất ngủ |  |  |  |  |
| Đau ngực |  |  |  |  |
| Đau cách hồi |  |  |  |  |
| Tê bì chân tay |  |  |  |  |
| Mắt nhìn mờ |  |  |  |  |
| Ra mồ hôi |  |  |  |  |
| Đại tiện táo |  |  |  |  |
| Đau đầu |  |  |  |  |

**Theo dõi tác dụng không mong muốn của thuốc trên lâm sàng:**

Buồn nôn □ Nôn □ Đau bụng □

Rối loạn tiêu hóa □ Mẩn ngứa □

**THĂM KHÁM LÂM SÀNG**

Chiều cao:……………….m Cân nặng:………..kg BMI:……………..

Vòng eo:………………...cm Vòng hông:………………cm

HA tay phải:………………………… HA tay trái:………………………..

Mạch: + Tần số:

+ Mạch cảnh phải: 1) đều/không đều; 2) tiếng thổi/ không

+ Mạch cảnh trái: 1) đều/không đều; 2) tiếng thổi/ không

+ Mạch đùi: 1) đều/không đều; 2) tiếng thổi/ không

+ Mạch khèo: 1) đều/không đều; 2) tiếng thổi/ không

+ Mạch chày trước: 1) đều/không đều; 2) tiếng thổi/ không

+ Mạch chày sau: 1) đều/không đều; 2) tiếng thổi/ không

Khám cảm giác (ô mô cái, ô mô giữa, ô mô út, ngót cái, ngón áp út):

**Bên trái Bên phải**

Có cảm giác [ ] vị trí [ ] vị trí

Mất cảm giác [ ] vị trí [ ] vị trí

Khám phản xạ gân Achile:

**Bên trái Bên phải**

Bình thường [ ] [ ]

Giảm [ ] [ ]

Mất [ ] [ ]

Da, niêm mạc:…………………………………………………………….........

…………………………………………………………………………………

Tình trạng răng, lợi:……………………………………………………………

…………………………………………………………………………………

Mắt: + Thị lực (Biểu đồ snellel): MF:………………………. ........................

MT:………………………........................

+ Tổn thương: MF:…………………………….....................................

MT……………………………......................................

Bộ phận khác:…………………………………………………………………

…………………………………………………………………………………

…………………………………………………………………………………

**Kết quả điều trị theo YHCT:** 1. Tốt 2.Khá 3.Trung bình 4.Kém

**Kết quả điều trị chung:** 1. Tốt 2.Khá 3.Trung bình 4.Kém

**Người thu thập số liệu**

PHỤ LỤC

CÁC VỊ THUỐC TRONG THUỐC HT

1. Nhân sâm (*Radix ginseng*)

Rễ đã phơi hay sấy khô của cây Nhân sâm (Panax ginseng C.A. Mey), họ nhân sâm (Araliaceae)



Hình 1. Rễ nhân sâm và cây nhân sâm

2. Mạch môn (*Radix Ophiopogonis japonici*)

Hình 2. Cây mạch môn và vị mạch môn

3. Ngũ vị tử (*Fructus Schisandrae*)

Quả chín phơi hoặc sây khô của cây ngũ vị tử bắc – Schisandra chinensis (Turcz.) Baill, họ Ngũ vị (Schisandraceae).



Hình 3. Cành mang quả chín và Vị ngũ vị tử bắc

4. Trần bì (*Pericarpium Citri reticulatae*)

Vỏ quả chín đã phơi hoặc sấy khô và để lâu năm của cây quýt (Citrus reticulata Blanco) họ Citrus Rutaceae.

 ****

***Hình 4. Vị trần bì và Cây quýt***

5. Cát căn (*Radix Puerariae Thomsonii*)



Hình 5. Cát căn

**PHỤ LỤC**

**Phụ lục 1: Các vị thuốc trong thuốc HT**

**Phụ lục 2: Quy trình bào chế thuốc HT**

**Phụ lục 3: Tiêu chuẩn cơ sở thuốc HT**

**Phụ lục 4: Kết quả nghiên cứu "Tác dụng hạ glucose huyết của thuốc HT trên mô hình động vật đái tháo đường typ 2"**

**Phụ lục 5: Kết quả thử độc tính cấp của thuốc HT**

**Phụ lục 6: Kết quả thử độc tính bán trường diễn của thuốc HT trên thực nghiệm**

**Phụ lục 7: Chấp thuận của Hội đồng KH&CN Viện YHCT Quân đội về khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu y sinh học cấp cơ sở**

**Phụ lục 8: Giấy chứng nhận về thực hành tốt Thử nghiệm Lâm sàng và các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

**Phụ lục 9: Chế độ ăn cho bệnh nhân nghiên cứu**

**Phụ lục 10: Phiếu theo dõi bệnh nhân**

**Phụ lục 11: Danh sách bệnh nhân nghiên cứu**