

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của riêng tôi. Các số liệu, kết quả nêu trong luận án hoàn toàn trung thực và chưa từng được ai công bố trong bất kỳ công trình nghiên cứu nào.

Tác giả luận án

Phạm Thị Lan Anh

MỤC LỤC

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Trang phụ bì | |
| Lời cam đoan | |
| Mục lục | |
| Danh mục các chữ viết tắt | i |
| Danh mục các bảng | ii |
| Danh mục các hình vẽ, đồ thị | iv |
| ĐẶT VẤN ĐỀ | 1 |
| MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU | 3 |
| CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN | 5 |
| 1.1. Tình hình đại tháo đường trên thế giới và Việt Nam..... | 5 |
| 1.1.1. Tình hình đại tháo đường trên thế giới..... | 5 |
| 1.1.2. Tình hình đại tháo đường ở Việt Nam | 7 |
| 1.2. Yếu tố nguy cơ và biến chứng của đại tháo đường type 2..... | 9 |
| 1.2.1. Yếu tố nguy cơ | 9 |
| 1.2.2. Hậu quả của đại tháo đường type 2..... | 12 |
| 1.3. Các chỉ số chẩn đoán, tiên lượng trong bệnh đại tháo đường và biến chứng đại tháo đường | 13 |
| 1.3.1. Chỉ số glucose máu..... | 13 |
| 1.3.2. Chỉ số HbA1c | 13 |
| 1.3.3. Chỉ số Insulin và chỉ số kháng insulin HOMA-IR | 16 |
| 1.3.4. Xét nghiệm glucose máu sau ăn trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 | 17 |
| 1.3.5. Chỉ số liên quan đến biến chứng ĐTĐ | 19 |
| 1.4. Các biện pháp phòng và điều trị ĐTĐ type 2..... | 19 |
| 1.4.1. Chế độ ăn cho bệnh nhân ĐTĐ..... | 20 |

| | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1.4.2. | Luyện tập | 20 |
| 1.4.3. | Thuốc điều trị trong ĐTĐ | 20 |
| 1.4.4. | Polyphenol thảo dược trong việc hỗ trợ phòng và điều trị ĐTĐ..... | 21 |
| 1.5. | Hỗn hợp chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen (VOS) và một số kết quả bước đầu trong hỗ trợ phòng và điều trị đái tháo đường trên chuột đái tháo đường..... | 28 |
| 1.5.1. | Giới thiệu về lá vối, lá ổi, lá sen | 28 |
| 1.5.2. | Một số kết quả nghiên cứu về hỗn hợp VOS chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen..... | 31 |
| CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU | | 34 |
| 2.1. | Thiết kế nghiên cứu | 34 |
| 2.2. | Nội dung nghiên cứu | 34 |
| 2.2.1. | Giai đoạn 1: Đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn của sản phẩm VOSCAP | 34 |
| 2.2.2. | Giai đoạn 2: Đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu lâu dài trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 | 35 |
| 2.3. | Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu..... | 35 |
| 2.3.1. | Tiêu chuẩn chọn lựa đối tượng | 35 |
| 2.3.2. | Địa điểm và thời gian nghiên cứu | 36 |
| 2.4. | Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu..... | 37 |
| 2.4.1. | Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu bệnh nhân đái tháo đường | 37 |
| 2.4.2. | Cỡ mẫu đối tượng khỏe mạnh..... | 38 |
| 2.5. | Chuẩn bị sản phẩm VOSCAP cho thử nghiệm..... | 39 |
| 2.6. | Mô tả các bước tiến hành nghiên cứu | 40 |
| 2.6.1. | Giai đoạn 1: Thử nghiệm glucose máu sau ăn..... | 40 |

| | | |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.6.2. | Giai đoạn 2: Đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu cải thiện một số chỉ tiêu hóa sinh và sức khỏe của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân ĐTĐ type 2..... | 43 |
| 2.6.3. | Tổ chức triển khai can thiệp | 45 |
| 2.6.4. | Theo dõi giám sát trong 18 tuần | 46 |
| 2.6.5. | Đánh giá kết quả theo từng giai đoạn..... | 47 |
| 2.6.6. | Nhân lực, tổ chức điều tra, đánh giá, theo dõi..... | 48 |
| 2.7. | Phương pháp thu thập số liệu và tiêu chuẩn đánh giá..... | 48 |
| 2.7.1. | Thu thập số liệu giai đoạn 1 | 48 |
| 2.7.2. | Thu thập số liệu giai đoạn 2..... | 49 |
| 2.8. | Phân tích và xử lý số liệu..... | 57 |
| 2.9. | Các biện pháp không chế sai số | 58 |
| 2.10. | Đạo đức trong nghiên cứu | 59 |
| CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU..... | | 60 |
| 3.1. | Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của VOSCAP | 60 |
| 3.1.1. | Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên người khỏe mạnh | 60 |
| 3.1.2. | Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên người đái tháo đường | 63 |
| 3.2. | Hiệu quả kiểm soát lâu dài của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân đái tháo đường type 2..... | 66 |
| 3.2.1. | Đặc điểm chung của đối tượng tại thời điểm trước nghiên cứu | 66 |
| 3.2.2. | Một số đặc điểm ở bệnh nhân uống VOSCAP | 69 |
| 3.2.3. | Sự thay đổi chỉ số nhân trắc, mạch, huyết áp trong 18 tuần nghiên cứu..... | 71 |
| 3.2.4. | Hiệu quả can thiệp các chỉ số liên quan đến chuyển hóa glucose. | 73 |
| 3.2.5. | Hiệu quả can thiệp đến chỉ số kháng Insulin..... | 76 |
| 3.2.6. | Sự thay đổi về các chỉ số liên quan đến chuyển hóa lipid | 77 |

| | | |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 3.2.7. | Sự thay đổi về các chỉ số liên quan đến chức năng gan, thận | 80 |
| 3.2.8. | Một số thay đổi về khẩu phần và tần xuất tiêu thụ thực phẩm..... | 82 |
| CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN..... | | 87 |
| 4.1. | Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của VOSCAP | 87 |
| 4.1.1. | Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên người khỏe mạnh | 87 |
| 4.1.2. | Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên bệnh nhân ĐTĐ..... | 89 |
| 4.2. | Hiệu quả kiểm soát lâu dài của VOSCAP trên glucose máu, HbA1c, kháng insulin và một số chỉ tiêu sinh hóa và sức khỏe khác..... | 93 |
| 4.2.1. | Một số đặc điểm cơ bản giữa 2 nhóm chứng và nhóm VOSCAP..... | 93 |
| 4.2.2. | Hiệu quả can thiệp trên glucose máu, HbA1c sau 12 tuần..... | 97 |
| 4.2.3. | Hiệu quả can thiệp với chỉ số Insulin và chỉ số kháng insulin (HOMA-IR) sau 12 tuần can thiệp | 107 |
| 4.2.4. | Sự thay đổi cholesterol, Triglycerid, HDLc và 1 số chỉ tiêu khác | 110 |
| Điểm mạnh và điểm hạn chế của luận án..... | | 113 |
| Tính mới của luận án | | 114 |
| KẾT LUẬN..... | | 115 |
| KHUYẾN NGHỊ..... | | 117 |
| Tài liệu tham khảo | | |
| Phụ lục | | |

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| ADA | American Diabetes Association: Hiệp hội ĐTĐ Hoa Kỳ |
| ALT | Alanine transaminase |
| AST | Aspartate transaminase |
| BMI | Body Mass Index: Chỉ số khối cơ thể. |
| CTV | Cộng tác viên. |
| ĐTĐ | Đái tháo đường. |
| GSV | Giám sát viên |
| GI | Glycemic Index: Chỉ số glucose máu |
| Hb | Hemoglobin |
| HOMA-Insulin | Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance: Chỉ số kháng Insulin |
| IAUC | Incremental Area Under Curve: Diện tích dưới đường cong tăng glucose máu |
| IC | Inhibitory Concentration): nồng độ ức chế 50% đối tượng thử |
| NGSP | National Glyco-hemoglobin Standardization Program: Chương trình chuẩn hóa theo hemoglobin |
| JNC VII | Joint National Committee 7: Liên ủy ban quốc gia 7 |
| THA | Tăng huyết áp. |
| TP.HCM | Thành phố Hồ Chí Minh |
| VOSCAP | Viên vôi, ôi, sen |
| WHO | World Health Organization: Tổ chức Y tế thế giới |

DANH MỤC CÁC BẢNG

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 2.1. | Thành phần của 1 Viên nang mềm VOSCAP 850 mg..... | 40 |
| Bảng 2.2. | Phân loại của Ủy Ban Điều Trị Tăng Cholesterol ở người trưởng thành 2004 (APT III) | 52 |
| Bảng 2.3. | Phân loại ĐTĐ theo hiệp hội đái tháo đường Mỹ ADA 2012..... | 53 |
| Bảng 2.4. | Phân loại huyết áp theo Liên ủy ban quốc gia về phòng ngừa, phát hiện, đánh giá và điều trị tăng huyết áp (JNC VII- 2003)..... | 54 |
| Bảng 2.5. | Biến số, chỉ số/ chỉ tiêu và phương pháp thu thập | 55 |
| Bảng 3.1. | Đặc điểm chung của đối tượng khỏe mạnh trước nghiên cứu..... | 60 |
| Bảng 3.2. | Nồng độ glucose máu của đối tượng khỏe mạnh tại các các thời điểm và giá trị diện tích dưới đường cong sau 2 ngày uống và không uống VOSCAP | 61 |
| Bảng 3.3. | Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu | 63 |
| Bảng 3.4. | Nồng độ glucose máu tại các các thời điểm và giá trị diện tích dưới đường cong sau 2 ngày uống và không uống VOSCAP | 64 |
| Bảng 3.5. | Đặc điểm chung của đối tượng trước nghiên cứu | 66 |
| Bảng 3.6. | Tình hình khám chữa bệnh trước nghiên cứu..... | 67 |
| Bảng 3.7. | Sử dụng thực phẩm chức năng, uống rượu bia, hút thuốc qua các giai đoạn..... | 67 |
| Bảng 3.8. | Chế độ dinh dưỡng và chế độ sinh hoạt trước nghiên cứu..... | 68 |
| Bảng 3.9. | Một số đặc điểm riêng đối với nhóm uống VOSCAP trong 12 tuần | 69 |
| Bảng 3.10. | Số bệnh nhân thay đổi liều thuốc tân dược ở cả 2 nhóm | 70 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Bảng 3.11. Các chỉ số nhân trắc, mạch, huyết áp trước và sau nghiên cứu..... | 71 |
| Bảng 3.12. Các chỉ số nhân trắc, mạch, huyết áp giai đoạn T12 và T18..... | 72 |
| Bảng 3.13. Sự thay đổi nồng độ glucose máu, insulin và HbA1c..... | 73 |
| Bảng 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân có glucose máu $\leq 6,7$ mmol/L và HbA1c $\leq 6,5\%$ sau 12 tuần can thiệp..... | 74 |
| Bảng 3.15. Sự thay đổi về chỉ số kháng Insulin (HOMA-IR)..... | 76 |
| Bảng 3.16. Sự thay đổi nồng độ cholesterol, triglyceride và HDL-Cholesterol | 77 |
| Bảng 3.17. Sự thay đổi nồng độ cholesterol, triglyceride và HDL-Cholesterol, giữa T12 và T18 | 78 |
| Bảng 3.18. Sự thay đổi nồng độ AST, ALT, creatinin, acid uric | 80 |
| Bảng 3.19. Sự thay đổi nồng độ AST, ALT, creatinin, acid uric T12 và T18... | 82 |
| Bảng 3.20. Các chất sinh năng lượng, chất xơ qua các giai đoạn thử nghiệm... | 82 |
| Bảng 3.21. Khẩu phần các vi chất dinh dưỡng của bệnh nhân ĐTĐ type 2..... | 84 |
| Bảng 3.22. Tần xuất tiêu thụ lương thực thực phẩm trong 3 tháng qua của 2 nhóm tại 2 thời điểm T0 và T12..... | 85 |

DANH MỤC CÁC HÌNH VẼ, ĐỒ THỊ

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Sơ đồ 2.1. Quy trình thực hiện thử nghiệm kiểm soát glucose máu sau ăn..... | 42 |
| Sơ đồ 2.2. Quy trình thực hiện thử nghiệm lâm sàng | 45 |
| Hình 3.1. Tăng glucose máu của người khỏe mạnh so với glucose máu ban đầu ở người khỏe mạnh | 62 |
| Hình 3.2. Tăng glucose máu sau ăn so với glucose máu ban đầu ở bệnh nhân đái tháo đường..... | 65 |
| Hình 3.3. Sự thay đổi nồng độ glucose máu khi can thiệp và ngừng can thiệp. | 75 |
| Hình 3.4. Sự thay đổi về tỷ lệ (%) bệnh nhân có cholesterol <5,2 mmol/L sau 12 tuần can thiệp..... | 79 |
| Hình 3.5. Sự thay đổi về tỷ lệ (%) bệnh nhân có Triglyceride <1,7 mmol/L sau 12 tuần can thiệp..... | 80 |

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 là một bệnh mạn tính không lây liên quan đến dinh dưỡng và lối sống, có tốc độ phát triển rất nhanh ở nhiều nước trên thế giới. ĐTĐ cũng là một nhóm các bệnh chuyển hóa đặc trưng bởi tăng glucose máu mạn tính do hậu quả của sự thiếu hụt hoặc giảm hoạt động của Insulin hoặc kết hợp cả hai. Tăng glucose máu mạn tính trong ĐTĐ làm tổn thương, rối loạn và suy yếu chức năng nhiều cơ quan khác nhau đặc biệt tổn thương mắt, thận, thần kinh và tim mạch [133].

Năm 2010 theo ước tính, trên thế giới có khoảng 285 triệu người trưởng thành tuổi từ 20-79 bị ĐTĐ, con số đó tiếp tục gia tăng 154% từ năm 2010 đến năm 2030 trong đó chủ yếu là do sự gia tăng mạnh mẽ ở các nước đang phát triển, đặc biệt là ở Ấn Độ và khu vực Đông Nam Á [115]. Tác động của ĐTĐ type 2 là làm gia tăng tỷ lệ tử vong, giảm chất lượng cuộc sống, đồng thời bệnh ĐTĐ, biến chứng ĐTĐ gây tăng gánh nặng kinh tế cho bản thân người bệnh, cho gia đình và cho xã hội [66].

Việt Nam là một quốc gia đang phát triển nhanh chóng về kinh tế xã hội, cùng với sự thay đổi lối sống, đã góp phần làm gia tăng tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ type 2 chung của cả thế giới [115]. Năm 1990 điều tra tại Hà Nội, Huế, Thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ mắc ĐTĐ type 2 tương ứng là 1,2%, 0,96% và 2,52%. Năm 2001 điều tra tại 4 thành phố lớn Hà Nội, Hải Phòng, Đà Nẵng, Hồ Chí Minh tỷ lệ mắc bệnh là 4,0%, tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose máu là 10% [3]. Theo điều tra quốc gia về tỷ lệ ĐTĐ năm 2008, tỷ lệ bệnh ĐTĐ ở các đối tượng 30-64 tuổi tại các thành phố lớn là 7-10%. Như vậy chỉ sau 10 năm tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ type 2 đã gia tăng trên 300% [25].

Mục tiêu vàng điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ là phải kiểm soát, duy trì nồng độ glucose máu ở mức bình thường, trong đó có việc hạn chế tăng glucose máu sau ăn, kiểm soát nồng độ glucose máu lúc đói, HbA1c và Insulin [126]. Việc kiểm soát tốt glucose máu sau ăn trên bệnh nhân ĐTĐ sẽ góp phần giảm rối loạn chuyển hóa đường đồng thời giảm các biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ do tăng glucose máu gây ra [69].

Để kiểm soát glucose máu sau ăn ở bệnh nhân ĐTĐ type 2, ngoài các biện pháp giảm cân, luyện tập và thay đổi chế độ ăn, người ta còn phối hợp với việc sử dụng các thuốc điều trị, trong đó có thuốc ức chế men α -glucosidase. Ức chế men α -glucosidase làm chậm tiêu hóa các đường đôi, dẫn đến giảm thu hấp glucose, do đó làm chậm sự gia tăng glucose máu sau ăn [60].

Hiện nay, bên cạnh các thuốc hóa dược đang được sử dụng điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ, các nhà khoa học đang quan tâm nghiên cứu các cây thuốc có khả năng bổ sung và thay thế thuốc điều trị ĐTĐ. Đã có hơn 1000 loài cây được xác định có khả năng kiểm soát glucose máu và ít tác dụng phụ [109], trong đó có nhiều cây đã được nghiên cứu ở trên thế giới và Việt Nam như lá ổi, lá vôi, lá sen, bằng lăng nước, trà xanh, khổ qua, quế, giảo cổ lam, ... [12], [16], [22], [55], [64], [86], [89], [95]. Thành phần polyphenols trong thực vật đã được các nhà khoa học chứng minh có khả năng ức chế men α -glucosidase ở tế bào biểu mô ruột non, giúp hạn chế tăng glucose máu sau ăn [96]. Ngoài ra polyphenols còn có tác dụng cải thiện hoạt động và bài tiết insulin, giảm mỡ máu, giúp cho việc phòng trị bệnh béo phì và các bệnh liên quan đến béo phì [14, 79, 91].

Ngoài sử dụng cây đơn lẻ trong điều trị ĐTĐ, nhiều nghiên cứu ở Ấn độ, Trung quốc, Hàn quốc và một số quốc gia khác đã chứng minh vai trò của sự

phối hợp nhiều loại cây thảo dược dưới dạng công thức (polyherbal formulation), giúp tăng hiệu quả điều trị bệnh ĐTĐ [121]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, thảo dược, những nguyên liệu nguồn gốc tự nhiên với ưu thế của sự kết hợp nhiều nhóm hoạt chất khác nhau, đã gây hạ glucose máu với cơ chế tác dụng hiệp đồng, đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn kèm với tính an toàn cao [75], [114]. Sản phẩm VOSCAP là sự phối hợp chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen đã được thử nghiệm đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu trên chuột khỏe mạnh và chuột ĐTĐ type 2. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu thử nghiệm hiệu quả của sản phẩm trên người khỏe mạnh cũng như bệnh nhân ĐTĐ type 2 [16], [17]. Chính vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn và kiểm soát glucose máu lâu dài của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Hà Nội, để có thêm các bằng chứng khoa học sử dụng các sản phẩm có nguồn gốc thực vật trong phòng và điều trị bệnh ĐTĐ type 2.

MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

Mục tiêu chung:

Đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu, cải thiện một số chỉ tiêu sinh hóa và sức khỏe của sản phẩm VOSCAP chiết xuất từ 3 loại lá vối, lá ổi và lá sen trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Hà Nội.

Mục tiêu cụ thể:

1. Xác định khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn của sản phẩm VOSCAP trên người khỏe mạnh và bệnh nhân đái tháo đường type 2.

2. Đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu, HbA1c, chỉ số kháng Insulin trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 sau 12 tuần thử nghiệm sử dụng sản phẩm VOSCAP và sự thay đổi chỉ số glucose máu trong 6 tuần sau khi ngưng thử nghiệm.
3. Đánh giá sự thay đổi một số chỉ tiêu hóa sinh liên quan (mỡ máu và acid uric) và 1 số chỉ tiêu khác (huyết áp, sử dụng thuốc điều trị ĐTĐ) trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 sau 12 tuần thử nghiệm sản phẩm VOSCAP và sự thay đổi các chỉ tiêu trên trong 6 tuần sau khi ngưng thử nghiệm.

Giả thuyết nghiên cứu:

1. Sử dụng sản phẩm VOSCAP trên người khỏe mạnh và bệnh nhân ĐTĐ type 2 có khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn và giảm chỉ số diện tích dưới đường cong tăng glucose máu (IAUC) so với nhóm không sử dụng sản phẩm VOSCAP
2. Sử dụng sản phẩm VOSCAP lâu dài trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 có hiệu quả tốt đối với glucose máu, HbA1c, các chỉ tiêu sinh hóa, nhân trắc.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. Tình hình đại tháo đường trên thế giới và Việt Nam:

1.1.1. Tình hình đại tháo đường trên thế giới:

Trong những năm gần đây, mô hình bệnh tật có nhiều thay đổi, các bệnh nhiễm trùng có xu hướng ngày một giảm thì ngược lại các bệnh không lây nhiễm như: tim mạch, tâm thần, ung thư... đặc biệt là bệnh ĐTĐ và các rối loạn chuyển hoá ngày càng tăng [2].

Vào những năm cuối thế kỷ 20 và những năm đầu thế kỷ 21, các chuyên gia của WHO đã dự báo "Thế kỷ 21 sẽ là thế kỷ của các bệnh Nội tiết và rối loạn chuyển hoá, đặc biệt bệnh ĐTĐ sẽ là bệnh không lây phát triển nhanh nhất", bệnh ĐTĐ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ tư ở các nước phát triển.

Tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ đang gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới kéo theo những hậu quả nghiêm trọng về sức khỏe và kinh tế đối với toàn xã hội. Số người mắc ĐTĐ trên toàn thế giới tăng từ 171 triệu năm 2000 lên 194 triệu năm 2003, đã tăng vọt lên 246 triệu năm 2006 và được dự báo tăng lên 380 - 399 triệu vào 2025. Trong đó các nước phát triển tỷ lệ người mắc bệnh tăng 42% và các nước đang phát triển tỷ lệ này là 170%. Trong đó chủ yếu là ĐTĐ type 2 chiếm khoảng 85-95% tổng số người mắc bệnh ĐTĐ. ĐTĐ là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 4 trên thế giới, gây giảm tuổi thọ trung bình từ 5 đến 10 năm, là nguyên nhân hàng đầu gây mù loà và suy thận giai đoạn cuối, nguyên nhân hàng đầu của cắt cụt chi không do chấn thương. Cứ 10 giây lại có một người chết do nguyên nhân ĐTĐ và các biến chứng; cứ 30 giây lại có một người ĐTĐ có biến chứng bàn chân bị cắt cụt chi. Chi phí cho điều trị ĐTĐ của toàn thế giới năm

2007 ước tính 232 ngàn tỷ đô la Mỹ, dự báo tăng lên 302 ngàn tỷ vào năm 2025[5], [134].

Bệnh ĐTĐ tăng nhanh nhất ở các nước có tốc độ phát triển nhanh như Ấn Độ, Trung Quốc. Do sự tăng lên của việc tiêu thụ thực phẩm giàu năng lượng, của lối sống ít vận động và quá trình đô thị hóa nên số người bị ĐTĐ càng gia tăng trong khi tuổi chẩn đoán ĐTĐ giảm đi.

Tỷ lệ ĐTĐ tại các nước thuộc khu vực Đông Nam Á cũng tương đối cao. Tại Philippine, kết quả điều tra quốc gia năm 2008 cho thấy tỷ lệ ĐTĐ là 7,2%, suy giảm dung nạp glucose: 6,5% và rối loạn glucose máu lúc đói: 2,1%. Tỷ lệ ĐTĐ khu vực thành thị là 8,3% và khu vực nông thôn là 5,8% [47]. Theo kết quả điều tra năm 2008, tỷ lệ ĐTĐ tại Indonesia là 5,7%, tỷ lệ suy giảm dung nạp glucose là 10,2% ở lứa tuổi trên 15 tuổi [40].

Theo tác giả WildS và cộng sự [134] nghiên cứu đưa ra tỷ lệ ĐTĐ cho mọi độ tuổi trên toàn thế giới năm 2000 là 2,8% và sẽ tăng vào năm 2030 là 4,4% (171 triệu người vào năm 2000 và 366 triệu người vào năm 2030) ngoài ra tác giả còn đưa ra danh sách những quốc gia có tỷ lệ người mắc ĐTĐ cao nhất thế giới. Đứng đầu là Ấn Độ, Trung Quốc, và Hoa Kỳ kết quả này tương tự kết quả của tác giả King H và cộng sự năm 1995 [77]. Bangladesh, Brazil, Indonesia, Nhật Bản, và Pakistan cũng xuất hiện trong danh sách năm 2000 và 2030. Nga và Italy xuất hiện trong danh sách năm 2000, nhưng được thay thế bằng Philipin và Ai Cập năm 2030, phản ánh những thay đổi trong quy mô dân số và cơ cấu ở các nước này giữa khoảng thời gian 2000 và 2030 [77].

Nghiên cứu của Shaw JE và cộng sự ước tính số người ĐTĐ trên thế giới năm 2010 và 2030. Nghiên cứu thực hiện từ 91 quốc gia để xác định tỷ lệ ĐTĐ

cho tất cả 216 quốc gia năm 2010 và 2030 dựa theo tiêu chuẩn của tổ chức Y tế thế giới và hội đái tháo đường Mỹ, nhóm tuổi từ 20-79 [115].

Kết quả cho thấy: tỷ lệ ĐTĐ trên toàn thế giới ở người trưởng thành 20-79 là 6,4% (285 triệu người) và tăng lên 7,7% (439 triệu người) năm 2030. Từ năm 2010 và 2030 có 69% người trưởng thành mắc ĐTĐ ở nước đang phát triển và 20% ở nước phát triển.

Nghiên cứu của tác giả David R và cộng sự 2011: Thu thập nguồn dữ liệu từ năm 1980 đến tháng 4 năm 2011. Tổng cộng có 565 nguồn số liệu đã được xem xét trong đó có 170 nguồn từ 110 quốc gia được lựa chọn. Trong năm 2011, có 366 triệu người ĐTĐ tuổi từ 20-79, dự kiến sẽ tăng đến 552 triệu vào năm 2030. Hầu hết các bệnh nhân ĐTĐ sống ở quốc gia có thu nhập thấp và trung bình [54].

1.1.2. Tình hình đái tháo đường ở Việt Nam:

Ở Việt Nam ĐTĐ đang có chiều hướng gia tăng theo thời gian và theo mức độ phát triển kinh tế cũng như đô thị hóa.

Nghiên cứu của Phan Sỹ Quốc và cộng sự năm 1991 trên 4912 đối tượng trên 15 tuổi tại quận nội ngoại thành Hà Nội xác định bệnh theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới (WHO năm 1985), kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ tại Hà Nội là 1,2% trong đó nội thành là 1,44%, ngoại thành 0,63%, tỷ lệ giảm dung nạp glucose máu là 1,6% [21].

Năm 1993, Mai Thế Trạch và cộng sự điều tra trên 5.416 người từ 15 tuổi trở lên ở TP. HCM cho kết quả tỷ lệ ĐTĐ là 2,52% [23].

Năm 2001, điều tra dịch tễ học bệnh ĐTĐ theo chuẩn quốc tế mới với sự

giúp đỡ của các chuyên gia hàng đầu của WHO, được tiến hành ở 4 thành phố: Hà Nội, Hải Phòng, Đà Nẵng, Hồ Chí Minh. Kết quả điều tra này thực sự là tiếng chuông cảnh báo về tình trạng bệnh ĐTĐ nói riêng và bệnh không lây nói chung ở Việt Nam, đó là tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ tại 4 thành phố lớn Hà Nội, TP. HCM, Hải Phòng và Đà Nẵng ở đối tượng lứa tuổi 30-64 tuổi là 4,9%, rối loạn dung nạp glucose máu là 5,9%, tỷ lệ rối loạn glucose máu lúc đói là 2,8%, tỷ lệ đối tượng có yếu tố nguy cơ bệnh ĐTĐ là 38,5%, đáng lo ngại là trên 44% số người mắc bệnh ĐTĐ không được phát hiện và không được hướng dẫn điều trị [2].

Năm 2001, nghiên cứu của Nguyễn Kim Hưng và cộng sự trên 2.932 đối tượng tại TP. HCM kết quả tỷ lệ ĐTĐ là 3,7%, rối loạn dung nạp glucose máu là 2,4%, rối loạn glucose máu lúc đói là 6,9% [11].

Năm 2002, Bệnh viện Nội tiết Trung ương tiến hành điều tra toàn quốc về ĐTĐ và yếu tố nguy cơ trên 9.122 người thuộc 90 phường xã, khu vực Tây nguyên là 1833 đối tượng, đồng bằng 2722 đối tượng, thành phố là 2.759 đối tượng, nam chiếm 45%, nữ 55%. Người mắc bệnh ĐTĐ type 2 tăng gần gấp ba lần so với 10 năm trước [3].

Năm 2008, kết quả của điều tra quốc gia năm 2008, tỷ lệ bệnh ĐTĐ type 2 trong lứa tuổi từ 30-69 khoảng 5,7% dân số, nếu chỉ ở khu vực thành phố, khu công nghiệp tỷ lệ bệnh từ 7,0% đến 10% [5].

Nghiên cứu của Đỗ Thị Ngọc Diệp và cộng sự năm 2008 trên đối tượng 30-69 tuổi trong 2 cuộc điều tra trên cùng một cộng đồng TP. HCM vào thời điểm khác nhau là 2001 và 2008 cùng 1 phương pháp đo trung tâm dinh dưỡng tiến hành [8]. Kết quả cho thấy tỷ lệ ĐTĐ type 2 năm 2008 là 7,04%, và tỷ lệ

ĐTĐ tăng dần theo nhóm tuổi. Điều đáng lo ngại hơn là bệnh xuất hiện ở lứa tuổi trẻ ngày càng nhiều. Tỷ lệ thừa cân, béo phì đang tăng nhanh ở lứa tuổi thiếu niên là mối lo ngại cho bệnh ĐTĐ type 2. Nhìn chung các nghiên cứu cho thấy bệnh ĐTĐ đang tăng nhanh không chỉ ở các khu công nghiệp, thành phố mà còn cả miền núi, trung du, nhận thức chung của cộng đồng về bệnh ĐTĐ còn thấp.

Năm 2013, trong kết quả công bố của “Dự án phòng chống Đái tháo đường Quốc gia” do Bệnh viện Nội tiết Trung ương thực hiện năm 2012 trên 11.000 người tuổi 30-69 tại 6 vùng gồm: Miền núi phía Bắc, Đồng bằng sông Hồng, Duyên hải miền Trung, Tây Nguyên, Đông Nam Bộ và Tây Nam Bộ đã cho thấy tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ là 5,7% (tỷ lệ mắc cao nhất ở Tây Nam Bộ là 7,2%, thấp nhất là Tây Nguyên 3,8%). Tỷ lệ rối loạn dung nạp glucose cũng gia tăng mạnh mẽ từ 7,7% năm 2002 lên gần 12,8% năm 2012. Cũng theo nghiên cứu này, những người trên 45 tuổi có nguy cơ mắc đái tháo đường tuýp 2 cao gấp 4 lần những người dưới 45 tuổi. Người bị huyết áp cao cũng có nguy cơ mắc bệnh cao hơn những người khác hơn 3 lần. Người có vòng eo lớn nguy cơ mắc cao hơn 2,6 lần. Như vậy, tỷ lệ mắc đái tháo đường ở Việt Nam 10 năm qua đã tăng gấp đôi. Đây là con số đáng báo động vì trên thế giới, phải trải qua 15 năm tỷ lệ mắc đái tháo đường mới tăng gấp đôi. Trong khi đó, 75,5% số người được hỏi đều có kiến thức rất thấp về bệnh đái tháo đường [1].

1.2. Yếu tố nguy cơ và biến chứng của đái tháo đường type 2:

1.2.1. Yếu tố nguy cơ:

- **Yếu tố tuổi:** Nguy cơ ĐTĐ tăng theo dần theo quá trình lão hóa. Ở các nước phát triển ĐTĐ thường tập trung ở lứa tuổi trên 45. Những thay đổi cấu

trúc cơ thể với tình trạng tích mỡ bụng, giảm vận động ở tuổi trung niên và già làm giảm năng lượng tiêu hao dễ dẫn đến tích lũy mỡ bụng gây tình trạng đề kháng Insulin [76].

- **Yếu tố gia đình:** Khoảng 10% bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ type 2 có bà con thân thuộc cũng bị mắc bệnh ĐTĐ type 2. Nghiên cứu trên những gia đình bệnh nhân mắc bệnh ĐTĐ type 2 thấy: có khoảng 6% anh chị em ruột cùng mắc bệnh ĐTĐ type 2 và khi bố mẹ bị bệnh ĐTĐ type 2, thì 5% con cái của họ sẽ mắc bệnh ĐTĐ type 2. Hai trẻ sinh đôi cùng trứng, một người mắc bệnh ĐTĐ type 2, người kia sẽ bị xếp vào nhóm đe dọa thực sự sẽ mắc bệnh ĐTĐ type 2 [5], [84].

- **Yếu tố chủng tộc:** Tỷ lệ ĐTĐ type 2 gặp ở tất cả các dân tộc, nhưng với tỷ lệ và mức độ hoàn toàn khác nhau. Ở các dân tộc khác nhau, tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ thai kỳ cũng khác nhau, những dân tộc có tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ type 2 cao, thì có tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ thai kỳ cao [6].

- **Yếu tố môi trường và lối sống:** Khi ăn uống không hợp lý sẽ dẫn đến sự mất cân bằng và dư thừa năng lượng, kết hợp với lối sống tĩnh tại, ít hoạt động thúc đẩy nhanh quá trình tiến triển của bệnh, làm tăng nhanh tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ type 2 [6]. Ở Việt Nam, người sống ở đô thị có tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ type 2 cao hơn ở nông thôn: Hà Nội, tỷ lệ mắc bệnh ĐTĐ type 2 khu vực thành thị 1,4% so với nông thôn 0,96%. Ở Huế, tỷ lệ trên là 1,05% so với 0,60%. Như vậy, sự đô thị hoá là yếu tố nguy cơ quan trọng và độc lập của ĐTĐ type 2 [2].

- **Tiền sử sinh con nặng trên 4 kg:** Trẻ mới sinh nặng > 4 kg là một yếu tố nguy cơ của bệnh ĐTĐ type 2 cho cả mẹ và con. Các bà mẹ này có nguy cơ mắc ĐTĐ type 2 cao hơn so với phụ nữ bình thường. Những trẻ này thường bị béo phì từ nhỏ, rối loạn dung nạp glucose và bị ĐTĐ type 2 khi lớn tuổi [6].

- **Tiền sử giảm dung nạp glucose:** Những người có tiền sử giảm dung nạp glucose, thì khả năng tiến triển thành bệnh ĐTĐ type 2 rất cao. Những người bị rối loạn dung nạp glucose và rối loạn glucose máu lúc đói nếu biết sớm chỉ cần can thiệp bằng chế độ ăn và luyện tập sẽ giảm hẳn nguy cơ chuyển thành bệnh ĐTĐ type 2 thực sự [6].

- **Tăng huyết áp:** Tăng huyết áp (THA) được coi là nguy cơ phát triển bệnh ĐTĐ type 2. Đa số bệnh nhân ĐTĐ type 2 có THA và tỷ lệ ĐTĐ type 2 ở người bệnh THA cũng cao hơn rất nhiều so với người bình thường cùng lứa tuổi. Tỷ lệ THA ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 đều tăng theo tuổi đời, tuổi bệnh, BMI, nồng độ glucose máu...[6]

- **Béo phì:** Mặc dù sinh bệnh học của ĐTĐ rất phức tạp, béo phì toàn thân trung tâm là một trong những nguyên nhân chính gây tình trạng đề kháng Insulin, cùng các rối loạn chuyển hóa khác như THA và rối loạn mỡ máu đều có khả năng tiến triển thành ĐTĐ nếu không được kiểm soát tốt. Ảnh hưởng của béo phì đến ĐTĐ có thể điều chỉnh bằng thay đổi lối sống. Dung nạp glucose máu có thể được cải thiện nếu gia tăng hoạt động thể lực và kiểm soát tốt trọng lượng, từ đó giảm nguy cơ tiến triển thành bệnh ĐTĐ. Ở Việt Nam, điều tra dịch tễ học tại Huế cho thấy: béo phì chiếm 12,5% tổng số người bị bệnh ĐTĐ, trong đó nam chiếm 35,42% [6].

- **Chế độ ăn và hoạt động thể lực:** Nhiều công trình nghiên cứu dịch tễ học cho thấy: những người có thói quen dùng nhiều đường sacarose, ăn nhiều chất béo sẽ có nguy cơ bị ĐTĐ type 2. Tình trạng ăn quá nhiều chất béo đã được nhiều tác giả chứng minh là những yếu tố nguy cơ gây bệnh ĐTĐ type 2 ở

người. Những người có thói quen uống nhiều rượu, có nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ type 2 lớn hơn những người uống ít rượu và ăn uống điều độ.

1.2.2. Hậu quả của đái tháo đường type 2:

Bệnh ĐTĐ là bệnh nguy hiểm đe dọa đến tính mạng và gây ra nhiều biến chứng. Theo hiệp hội ĐTĐ quốc tế, ĐTĐ là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ 4 hoặc thứ 5 ở các nước phát triển và đang được coi là dịch bệnh ở các nước đang phát triển. Khoảng 50% bệnh nhân ĐTĐ bị các biến chứng như bệnh mạch vành, tim mạch, đột quỵ, bệnh lý thần kinh do ĐTĐ, cắt đoạn chi, suy thận, mù mắt. Biến chứng này dẫn đến tàn tật và giảm tuổi thọ [83].

ĐTĐ là vấn đề nan giải, gánh nặng đối với sự phát triển kinh tế và xã hội vì sự phổ biến của bệnh và hậu quả nặng nề của bệnh do phát hiện và điều trị muộn. Năm 1997, cả thế giới đã chi 1030 tỷ USD cho điều trị ĐTĐ trong đó chủ yếu chi cho các biến chứng ĐTĐ trung bình chi phí cho mỗi bệnh nhân bị biến chứng ĐTĐ trên 30 năm là 47420 USD [46]. Trung quốc là một trong những quốc gia có số người mắc ĐTĐ cao nhất thế giới. Năm 2007, chi cho bệnh ĐTĐ và biến chứng ĐTĐ là 26 tỷ USD, dự kiến năm 2030 tăng lên 47,2 tỷ USD [129].

Tăng nồng độ glucose máu là thủ phạm chính dẫn đến biến chứng mạn tính của ĐTĐ đặc biệt là biến chứng mạch máu. Chính vì thế trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu về vai trò của kiểm soát glucose máu đối với các biến chứng mạn tính bệnh nhân ĐTĐ. Các biến chứng mạn tính thường gặp: biến chứng mạch máu lớn và biến chứng mạch máu nhỏ [48], [58], [83].

1.3. Các chỉ số chẩn đoán, tiên lượng trong bệnh đái tháo đường và biến chứng đái tháo đường:

1.3.1. Chỉ số glucose máu:

Tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh đái tháo đường, được Hiệp hội đái tháo đường của Mỹ kiến nghị năm 1997 và nhóm các chuyên gia về bệnh ĐTĐ của WHO công nhận vào năm 1998, tuyên bố áp dụng vào năm 1999, gồm 3 tiêu chí:

- Có các triệu chứng của ĐTĐ (lâm sàng); mức glucose máu ở thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200mg/dl).
- Mức glucose máu lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl).
- Mức glucose máu $\geq 11,1$ mmol/l (200mg/dl) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống 75 gam đường (loại anhydrous) hoặc 82,5 gam đường (loại monohydrate).

Như vậy sẽ có những người được chẩn đoán đái tháo đường nhưng lại có glucose máu lúc đói bình thường. Trong trường hợp đặc biệt này, người ta phải ghi rõ chẩn đoán bằng phương pháp nào. Ví dụ “Đái tháo đường type 2- Phương pháp tăng glucose máu bằng đường uống”.

1.3.2. Chỉ số HbA1c:

Tháng 7 năm 2009, Hiệp hội đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA) đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán mới dựa vào mức HbA1c :

- Mức HbA1c 6,5% trở lên được chẩn đoán là đái tháo đường.
- Mức HbA1c từ 5,7% đến 6,4% được xem như người mắc bệnh tiền đái tháo đường.

Theo ADA, các tiêu chuẩn chẩn đoán đái tháo đường mới từ năm 2010 là:

- Mức HbA1c từ 6,5% trở lên.
- Mức glucose máu lúc đói $\geq 7,0$ mmol/l (≥ 126 mg/dl).
- Mức glucose máu $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl) ở thời điểm 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose bằng đường uống.

Có các triệu chứng của ĐTĐ (lâm sàng); mức glucose máu ở thời điểm bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l (200 mg/dl).

Cũng cần nhắc lại rằng, nếu thiếu các triệu chứng lâm sàng điển hình thì 3 tiêu chí đầu phải được làm lần thứ hai ở một thời điểm khác. Tiêu chí dựa vào HbA1c hiện vẫn còn đang được tranh luận bởi chỗ HbA1c tuy có thuận tiện là không phụ thuộc vào tình trạng no hay đói của người bệnh; tiết kiệm được thời gian chẩn đoán; nhưng chỉ số này lại dễ bị thay đổi nếu người bệnh có thiếu máu, có bệnh lý về huyết cầu, thậm chí HbA1c còn thay đổi theo tuổi [34].

- **Khái niệm về HbA1c:**

Hemoglobin (Hb) là một trong những thành phần cấu tạo nên tế bào hồng cầu của máu, có vai trò vận chuyển oxy trong máu. Bình thường luôn luôn có sự gắn kết của đường trong máu với Hb của hồng cầu. HbA1c chiếm phần lớn ở người lớn, nó đại diện cho tình trạng gắn kết của đường trên Hb hồng cầu.

Sự hình thành HbA1c xảy ra chậm 0,05% trong ngày, và tồn tại suốt trong đời sống hồng cầu 120 ngày, thay đổi sớm nhất trong vòng 4 tuần lễ. Do đó xét nghiệm HbA1c cho biết tình trạng kiểm soát glucose máu trong 12 tuần gần nhất. Người bệnh chỉ cần thay đổi chế độ ăn trong một vài ngày đã có thể giảm glucose máu, nhưng HbA1c chỉ giảm khi họ tuân thủ chế độ điều trị trong cả quá trình 12 tuần [24].

HbA1c thường diễn đạt bằng tỷ lệ %. Nồng độ HbA1c khoảng 5-7% trên bệnh nhân đái tháo đường cho biết bệnh nhân đã được ổn định glucose máu tốt trong 12 tuần trước. Nếu HbA1c > 10% glucose máu bệnh nhân không được kiểm soát tốt [33].

- **HbA1c và tiêu chí chẩn đoán ĐTĐ:**

Trước đây HbA1c được dùng là một thông số tốt để giúp kiểm soát glucose máu nhưng không thể dùng để chẩn đoán bệnh [30], [32]. Tháng 1/2010, với sự đồng thuận của Ủy ban các chuyên gia Quốc tế, Hiệp hội nghiên cứu ĐTĐ Châu Âu, Liên đoàn ĐTĐ Quốc tế (IDF). Hiệp hội ĐTĐ Mỹ (ADA) đã công bố tiêu chí chẩn đoán mới bệnh ĐTĐ, đưa HbA1c vào làm tiêu chí chẩn đoán và lấy điểm ngưỡng $\geq 6,5\%$. Trong đó xét nghiệm HbA1c phải được thực hiện ở phòng xét nghiệm chuẩn hoá theo chương trình chuẩn hoá Glycohemoglobin Quốc Gia (NGSP). Tuy nhiên không dùng HbA1c để chẩn đoán bệnh ĐTĐ trong các trường hợp thiếu máu, bệnh Hemoglobin [33].

Sở dĩ trước đây, ADA không đưa HbA1c vào tiêu chí chẩn đoán ĐTĐ vì chưa có sự chuẩn hoá ở các phòng xét nghiệm. Ngày nay HbA1c đã được chuẩn hoá cao ở các phòng xét nghiệm. Trong báo cáo mới đây sau khi xem xét các bằng chứng và sự thiết lập của các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy tỷ lệ bệnh võng mạc gia tăng có liên quan với HbA1c ở mức từ 6,2% - 6,5%. Ủy ban các chuyên gia Quốc tế đã đưa HbA1c vào tiêu chí chẩn đoán ĐTĐ với ngưỡng $\geq 6,5\%$ và ADA đã khẳng định lại quyết định này. Các nghiên cứu dịch tễ cho thấy có mối liên quan giữa HbA1c và nguy cơ xuất hiện bệnh lý võng mạc tương tự như mối liên hệ giữa mức glucose máu lúc đói và glucose máu 2 giờ sau uống 75g Glucose [33], [112]. Quan trọng hơn HbA1c còn dự báo biến chứng vi mạch

và việc hạ thấp nồng độ HbA1c dẫn đến giảm các biến chứng ĐTĐ. Giảm 1% HbA1c có thể giảm được 35% biến chứng vi mạch, 25% tử vong liên quan đến ĐTĐ, 16% nhồi máu cơ tim [31].

1.3.3. Chỉ số Insulin và chỉ số kháng insulin HOMA-IR:

Insulin là hormone được tiết ra bởi tế bào beta trong đảo Langerhans của tuyến tụy khi động vật tiêu thụ thức ăn, đây là hormone quan trọng nhất cho quá trình lưu trữ, sử dụng đường, acid amin và acid béo, duy trì lượng đường trong máu insulin được tiết vào máu làm nhiệm vụ điều chỉnh sự chuyển hóa carbohydrat, tác động tới sự tổng hợp protein và RNA, hình thành và dự trữ mô mỡ. Insulin gắn vào thụ thể bề mặt tế bào hoạt hóa vận chuyển glucose vào tế bào, đặc biệt ở tế bào gan, cơ và mô mỡ ức chế sản xuất glucose ở gan, tăng cường tiêu thụ glucose ngoại vi làm giảm mức glucose máu. Nồng độ insulin trong máu bình thường trung bình là 17,8-173 pmol/L. Suy giảm khả năng bài tiết insulin và có đề kháng insulin ngay từ giai đoạn sớm trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 đỉnh nhọn insulin bị chậm trễ và không đủ để kiểm soát glucose máu sau ăn. Một đặc điểm của người ĐTĐ type 2 là luôn bị mất pha sớm của sự bài tiết insulin, và có tăng tiết ở pha thứ 2 nhưng sự tăng tiết đó lại không phù hợp với sự tăng glucose máu. Nghiên cứu sự thay đổi theo thời gian lượng insulin máu trong nghiệm pháp tăng glucose máu bằng đường uống ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 cho thấy khả năng đáp ứng insulin ở phút thứ 60-120 cao hơn người bình thường, nhưng tại pha sớm, sau 30 phút thì nồng độ insulin máu ở người ĐTĐ type 2 lại thấp hơn.

Kháng insulin là yếu tố nguy cơ chính trong đái đường týp 2 và một số bệnh mạn tính không lây khác như béo phì, tăng huyết áp (THA), rối loạn lipid

máu và những bệnh lý tim mạch. Đánh giá tình trạng kháng insulin, dựa vào sự xác định nồng độ insulin lúc đói và sau khi kích thích tiết bằng glucose và dựa vào tỉ lệ insulin/glucose được tính toán với những công thức toán học khác nhau chỉ số HOMA (homeostasis model assessment). Chỉ số HOMA-IR càng cao thì độ nhạy cảm của insulin càng thấp hay nói cách khác là tình trạng kháng insulin càng cao. Mức độ kháng insulin còn phụ thuộc vào từng quần thể nghiên cứu, cho đến nay chưa có ngưỡng phân loại cụ thể cho chỉ số này [4],[43].

1.3.4. Xét nghiệm glucose máu sau ăn trên bệnh nhân ĐTĐ type 2:

Trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 đỉnh tiết insulin bị chậm trễ và không đủ để kiểm soát glucose máu sau ăn. Một đặc điểm của người ĐTĐ type 2 là luôn bị mất pha sớm của sự bài tiết insulin, và có sự tăng tiết ở pha thứ 2 nhưng sự tăng tiết đó lại không phù hợp với sự tăng glucose máu. Nghiên cứu sự thay đổi theo thời gian lượng insulin máu trong nghiệm pháp tăng glucose máu bằng đường uống ở bệnh nhân ĐTĐ type 2 cho thấy khả năng đáp ứng insulin ở phút thứ 60-120 cao hơn người bình thường, nhưng tại pha sớm, sau 30 phút thì nồng độ insulin máu ở người ĐTĐ type 2 lại thấp hơn. Tương tự với nghiệm pháp tăng glucose máu đường tĩnh mạch, pha bài tiết sớm insulin trong 8 phút đầu bị mất. Như vậy việc mất pha sớm của insulin là đặc điểm riêng biệt mà chúng ta thấy ở người bị ĐTĐ type 2. Sự bất thường trong bài tiết insulin và một số hormon khác trong sinh lí bệnh ĐTĐ type 2 dẫn đến rối loạn chuyển hóa glucose như tăng sản xuất glucose ở gan, giảm khả năng tiếp nhận glucose ở mô, cơ, đã làm gia tăng và kéo dài nồng độ glucose máu sau ăn so với người bình thường. Do vậy glucose máu sau ăn thường tăng 13-19,4 mmol/l ở những người bị ĐTĐ type 2 [4], [70].

Nếu làm nghiệm pháp dung nạp glucose máu lúc đói bằng đường uống chúng ta sẽ thấy rõ hơn sự diễn biến của glucose máu sau khi cho uống 75 g đường glucose. Ở người bình thường, trong nửa giờ đầu glucose máu tăng khoảng 7,5 mmol/l sau đó giảm nhanh và trở lại bình thường ở mức 5 mmol/l sau 2 giờ bởi hiện tượng tăng bài xuất insulin do glucose máu tăng.

Ở bệnh nhân ĐTĐ, trong nửa giờ đầu mức glucose trong máu tăng vượt quá 8,0 mmol/l và có thể đạt giá trị trên 11,1 mmol/l sau 2 giờ kết hợp với sự xuất hiện của đường niệu. Glucose máu giảm rất chậm và chỉ trở lại bình thường sau 3-4 giờ hoặc lâu hơn nữa [70], [131].

Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh tăng glucose máu sau ăn là yếu tố nguy cơ bệnh mạch máu lớn, bệnh lý võng mạc, gây các stress oxy hóa dẫn đến tăng viêm gây rối loạn chức năng nội mô [62]. Nghiên cứu của Kuizon D (2001) cho thấy tăng glucose máu sau ăn có ý nghĩa quan trọng trong dự báo các biến chứng tim mạch và tử vong không chỉ trên bệnh nhân ĐTĐ và cả ở người có rối loạn dung nạp glucose máu [78]. Nghiên cứu của Sorkin (2005) cho thấy mức glucose máu sau ăn có giá trị tiên lượng bệnh lý tim mạch tốt hơn mức glucose máu lúc đói [118]. Để quản lý glucose máu sau ăn ngoài chế độ ăn bằng các thực phẩm có chỉ số glucose máu thấp và luyện tập còn có các thuốc ức chế men α -glucosidase. Ức chế men α -glucosidase làm chậm tiêu hóa các đường đôi và kéo dài thời gian tiêu hóa các đường đôi dẫn đến giảm thu hấp glucose, do đó làm chậm sự gia tăng glucose máu sau ăn.

1.3.5. Chỉ số liên quan đến biến chứng ĐTD:

Biến chứng thận: Các chỉ số đánh giá xem bệnh nhân đái tháo đường đã có biến chứng thận là dựa vào các chỉ số microalbumin, creatinine, ure máu và nước tiểu.

Biến chứng về tim mạch: Nồng độ LDL- Cholesterol >4,1 mmol/L, tỷ số Cholesterol/HDL-cholesterol \geq là có nguy cơ đối với bệnh tim mạch. Biến chứng đục thủy tinh thể: chỉ số oxy hóa (MDA malondialdehyd, SOD superoxid dimustase ...) được đo trong máu nhằm đánh giá tình trạng oxy hóa stress. Bệnh ĐTD do tăng glucose máu đã làm tăng gốc tự do, cùng với việc tăng hiện tượng glycosyl hóa các protein. Các gốc tự do hình thành sẽ oxy hóa AND, tổn thương tế bào, tổn thương mạch máu, hình thành các biến chứng tại võng mạc, hệ thần kinh,

Trong quá trình dùng thuốc và điều trị bệnh đái tháo đường, bệnh nhân còn được kiểm tra chức năng gan qua chỉ số AST (GOT), ALT (GPT) nhằm phòng ngừa các biến chứng trực tiếp và gián tiếp cho gan.

Một số bệnh nhân đái tháo đường type 2 cũng có kèm rối loạn chuyển hóa acid uric, chính vì vậy, việc đánh giá chỉ số acid uric cũng để kiểm soát tình trạng rối loạn chuyển hóa acid uric trong cơ thể [4].

1.4. Các biện pháp phòng và điều trị ĐTD type 2:

Điều trị ĐTD nhằm mục đích giảm hoặc mất các triệu chứng lâm sàng của tăng glucose máu, duy trì glucose máu càng gần với trị số bình thường càng tốt, nhưng không gây hạ glucose máu, ngăn ngừa biến chứng cấp tính và mạn tính

duy trì cân nặng lý tưởng nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Do đó điều trị ĐTĐ là điều trị toàn diện.

Để đạt được mục tiêu này, phương pháp điều trị ĐTĐ sẽ bao gồm phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc. Phương pháp không dùng thuốc là điều chỉnh lối sống bao gồm chế độ ăn hợp lý và vận động thể lực.

1.4.1. Chế độ ăn cho bệnh nhân ĐTĐ:

Chế độ ăn phải đủ năng lượng cho hoạt động sống bình thường chế độ ăn này phải đáp ứng phù hợp với những những hoạt động khác như hoạt động thể lực hoặc thay đổi điều kiện sống. Chế độ ăn không những hữu ích nhằm kiểm soát glucose máu mà còn ngăn ngừa các biến chứng [13].

1.4.2. Luyện tập:

Luyện tập phải phù hợp với lứa tuổi, tình trạng sức khỏe và sở thích cá nhân. Nên tập những môn rèn luyện sự dẻo dai bền bỉ hơn là những môn cần sử dụng nhiều thể lực. Hoạt động thể lực thường xuyên hàng ngày giảm 5% trọng lượng cơ thể làm giảm 55% tỷ lệ ĐTĐ mới mắc trên nhóm đối tượng nguy cơ cao [36], [80].

Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy, việc tập luyện thể lực thường xuyên có tác dụng làm giảm nồng độ glucose huyết tương ở bệnh nhân ĐTĐ type2, đồng thời giúp duy trì sự bình ổn của lipid máu, huyết áp, cải thiện tình trạng kháng insulin, và cải thiện tích cực về mặt tâm lý. Sự phối hợp hoạt động thể lực thường xuyên và điều chỉnh chế độ ăn có thể giúp làm giảm nguy cơ mắc bệnh ĐTĐ type 2 một cách rất đáng kể [2], [5].

1.4.3. Thuốc điều trị trong ĐTĐ:

Mục đích: điều trị phải nhanh chóng đưa lượng glucose máu về mức quản lý tốt nhất, đạt mục tiêu đưa HbA1c về khoảng từ 6,5 đến 7,0% trong vòng 12 tuần. Không áp dụng phương pháp điều trị bậc thang mà dùng thuốc phối hợp sớm. Cụ thể:

- Nếu HbA1c trên 9,0% mà mức glucose huyết tương lúc đói trên 13,0 mmol/l có thể chỉ định hai loại thuốc viên hạ glucose máu phối hợp.
- Nếu HbA1C trên 9,0% mà mức glucose máu lúc đói trên 15,0mmol/l có thể xét chỉ định dùng ngay insulin.
- Bên cạnh việc điều chỉnh lượng glucose máu phải đồng thời lưu ý cân bằng các thành phần lipid máu, các thông số về đông máu, duy trì số đo huyết áp...
- Theo dõi, đánh giá tình trạng kiểm soát mức glucose trong máu bao gồm mức glucose máu lúc đói, glucose máu sau ăn, đặc biệt là mức HbA1c
- Thầy thuốc phải nắm vững cách sử dụng các thuốc hạ glucose máu bằng đường uống, sử dụng insulin, cách phối hợp thuốc trong điều trị và những lưu ý đặc biệt về tình trạng người bệnh khi điều trị bệnh ĐTĐ [4].

1.4.4. Polyphenol thảo dược trong việc hỗ trợ phòng và điều trị ĐTĐ

Hiện nay, bên cạnh việc sử dụng các thuốc hóa dược trong điều trị ĐTĐ, nhiều loại thảo dược đã được khuyến cáo sử dụng với mục đích hỗ trợ hoặc bổ sung thay thế thuốc điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ. Trên thế giới hiện nay có khoảng hơn 1000 cây thực vật đã được ghi nhận có tác dụng trên bệnh nhân ĐTĐ. Thực vật là một lĩnh vực rộng để tìm kiếm trong tự nhiên thường có ít hoặc không có tác dụng phụ. Tương tự như nhóm thuốc ức chế α -glucosidase tổng hợp, nhiều dược liệu cũng có khả năng thủy phân glucid trong dịch tiêu hóa.

Vì vậy việc sử dụng các cây thuốc với cơ chế này có thể giúp làm giảm hoặc chậm sự tăng glucose máu sau ăn trên bệnh nhân. Phát hiện ra chất ức chế α -glucosidase phù hợp ít tác dụng phụ là một thách thức trong việc tìm thuốc chữa bệnh hiệu quả. Trên cơ sở đó đã có nhiều nghiên cứu sàng lọc tác dụng ức chế men α -glucosidase với nhiều dược liệu khác nhau. Ngoài các nghiên cứu chứng minh vai trò kiểm soát glucose máu của thảo dược đơn lẻ, còn có rất nhiều các nghiên cứu đặc biệt ở Trung Quốc, Ấn Độ đã nghiên cứu phối hợp nhiều thảo dược để tăng hiệu quả điều trị bệnh ĐTĐ type 2. Mỗi thảo dược có thể chứa một hoặc nhiều hoạt chất khác nhau tác dụng hạn chế tăng glucose máu. Hoạt chất bao gồm flavonoid, alkaloids, terpenoid, anthocyanins, glycosides, đã được phân lập từ thực vật [63], [124].

1.4.4.1. Đặc điểm Polyphenol:

Polyphenols là một hợp chất có trong thực vật tự nhiên mà nó có thể cho ta màu và mùi vị. Polyphenols cấu thành từ các vòng benzene với vị trí các gốc OH khác nhau sẽ chia thành nhiều nhóm polyphenol khác nhau [51], [65]. Polyphenols chia thành: nhóm non-flavonoids và nhóm flavonoids. Nhóm non-flavonoid gồm ellagic acid, có trong loại quả dâu, đào, chanh. Nhóm flavonoids xác định có hơn 4,000 loại. Bao gồm anthocyanins có trong một số quả chín, catechins có trong chè xanh, rượu vang, flavanones, flavones có trong quả và các loại rau, chè xanh, rượu vang [51], [65].

Flavonoid là một nhóm hợp chất tự nhiên thường gặp trong thực vật, phần lớn có màu vàng. Về cấu trúc hoá học, flavonoid có khung cơ bản theo kiểu C₆-C₃-C₆ (2 vòng benzen A và B nối với nhau qua một mạch 3 carbon) và được chia làm nhiều nhóm khác nhau. Tùy thuộc vào cấu tạo của phần mạch C₃ trong bộ

khung C6-C3-C6, flavonoids phân thành các nhóm: isoflavonoid, neoflavonoid, flavon, flavonol, antocyanin, anthocyanidin, isoflavon, isoflavanon,.. Trong thực vật hợp chất trên thường tồn tại dưới dạng hỗn hợp của các dẫn xuất, với tỷ lệ khác nhau, tùy thuộc nguồn gốc thực vật. Do từng phân nhóm của flavonoid có cấu tạo riêng, chúng vừa có tính chất chung vừa có những khác biệt về tính chất vật lý và hóa học [65].

1.4.4.2. Vai trò của Polyphenols trong phòng và điều trị một số bệnh:

Trong rau, hoa quả, các thực vật ăn được có chứa nhiều các nguồn dinh dưỡng, như vitamin, khoáng, chất xơ, và cũng có rất nhiều các thành phần hoạt tính có lợi cho sức khỏe như phytosterols, polyphenols. Polyphenols, đặc biệt là nhóm flavonoids có mặt ở nhiều ở các cây cỏ thực vật, có nhiều trong chè xanh, cà phê, các quả có màu sẫm, chát. Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy việc tiêu thụ thực phẩm và nước uống chứa nhiều polyphenol liên quan đến giảm nguy cơ mắc bệnh mạn tính không lây, Polyphenols trong thực vật được xem là thành phần có lợi cho sức khỏe giúp phòng chống bệnh tật với nhiều hoạt tính sinh học, như chống oxy hóa, chống viêm, chống dị ứng, chống nhiễm khuẩn..

Một số thành phần polyphenols trong một số cây thực vật đã được các nhà khoa học nghiên cứu có khả năng ức chế tạm thời hoạt động của men tiêu hóa đường, giúp hạn chế tăng glucose máu sau ăn. Ngoài ra, một số polyphenols lại có tác dụng cải thiện hoạt động và bài tiết của insulin. Một số khác lại thể hiện khả năng chống oxy hóa rất mạnh thông qua khả năng tiêu diệt gốc tự do. Một số polyphenols lại có khả năng hỗ trợ giảm mỡ máu, giúp cho việc phòng trị bệnh béo phì và các bệnh liên quan đến béo phì [51], [61], [65].

1.4.4.3. Một số Polyphenols từ thảo dược với tác dụng hỗ trợ phòng và điều trị bệnh ĐTĐ:

Polyphenol có nhiều cơ chế tác dụng hỗ trợ phòng và điều trị ĐTĐ như: tác dụng kích thích bài tiết insulin, bảo vệ sự tổn thương của tế bào beta tuyến tụy, tăng cường vận chuyển glucose đến tế bào, ức chế α -glucosidase. Men α -glucosidase nằm ở bờ bàn chải của thành ruột non, có vai trò quan trọng trong việc tiêu hóa và hấp thu thức ăn

Polyphenol có tác dụng ức chế hoạt động men α -glucosidase giảm glucose máu sau ăn. Tương tự các thuốc Acarbose và Voglibose [4], [50].

Quế đã từng được sử dụng rộng rãi ở Châu Á như một thuốc thảo dược. Từ năm 1990 có nhiều nghiên cứu đã được thực hiện trong phòng thí nghiệm hoặc trên động vật cho thấy thành phần chính của quế thuộc nhóm Polyphenol có tác dụng giống như Insulin có thể sử dụng để cải thiện đường máu [79], [127]. Bên cạnh đó cũng có nhiều nghiên cứu thực hiện trên người bệnh ĐTĐ như nghiên cứu của Mang B và cộng sự nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, mù đôi để đánh giá hiệu quả nước chiết từ quế có nhiều thành phần polyphenol có tác dụng trên glucose máu, HbA1c và mỡ máu trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Đức. Kết quả cho thấy quế có tác dụng kiểm soát glucose máu khi so sánh trước và sau can thiệp và so sánh với nhóm chứng. Không có sự thay đổi HbA1c, cholesterol, LDL-c, HDL-c trong cùng một nhóm hay khác nhóm. Không biểu hiện tác dụng phụ khi uống bột quế [95].

Thành phần polyphenol của cây *Cecropia obtusifolia* (CO) đã được sử dụng rộng rãi ở Mehico với tác dụng giảm đau và chống viêm cũng như chống

cao huyết áp và dẫn cơ, nhưng tác dụng quan trọng nhất được biết đến có tác dụng kiểm soát glucose máu. Hoạt chất được tìm thấy có vai trò kiểm soát glucose máu là Chlorogenic và Isoorientin đã được thử nghiệm trên chuột ĐTD [37], [38], [104], [111]. Một trong những nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ĐTD type 2 là nghiên cứu của Cristina Revilla và cộng sự đã chứng minh hiệu quả kiểm soát đường máu cũng như theo dõi tính duy trì của của bột chiết cây *Cecropia obtusifolia* (CO) trên bệnh nhân ĐTD type 2 [110].

Nghiên cứu gần đây của Wenyi kang đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn của dịch chiết cây hoa mộc trên chuột ĐTD và chuột bình thường cho thấy có tác dụng kiểm soát tốt glucose máu sau ăn [130].

Hiện nay, ngoài sử dụng cây đơn như mô tả ở trên trong điều trị ĐTD, các nghiên cứu ở Ấn Độ, Trung Quốc, Hàn Quốc và một số nước khác đã chứng minh vai trò của phối hợp nhiều cây thảo dược dưới dạng công thức (polyherbal formulation) giúp tăng hiệu quả điều trị ĐTD type 2 trong phòng thí nghiệm, trên chuột ĐTD và trên bệnh nhân ĐTD [74], [98], [102], [117]. Các kết quả nghiên cứu cho thấy, một số thảo dược với ưu thế của sự kết hợp nhiều nhóm hoạt chất khác nhau, đã gây hạ glucose máu với một cơ chế tác dụng hiệp đồng, đem lại hiệu quả điều trị tốt hơn kèm với tính an toàn cao của những nguyên liệu nguồn gốc thiên nhiên [75], [114].

Nghiên cứu của Mahesh và cộng sự đã nghiên cứu khả năng ức chế α Amylase và α glucosidase trong phòng thí nghiệm của nước chiết phối hợp từ 4 cây ở Ấn độ. Kết quả cho thấy nước dịch chiết từ các lá cây có hàm lượng polyphenol cao như flavonoid, alkaloid, saponins, tannins, steroids .. có khả năng ức chế α Amylase với giá trị IC 50 ((Inhibitory Concentration: khả năng ức chế

50%) là 540,90 μ g/ml và α glucosidase với giá trị IC là 425,20 μ g/ml cao hơn khi so sánh với khả năng ức chế α glucosidase với giá trị IC của Acabose là 295 μ g/m [88].

Nghiên cứu của Maji D thử nghiệm lâm sàng sản phẩm D-400 trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Nghiên cứu thực hiện trên 33 bệnh nhân tuổi trung bình 35-76 Sản phẩm D400 là sự phối hợp của chiết xuất của 7 cây, kết quả cho thấy D400 giảm glucose máu, giảm HbA1c, giảm cholesterol, tăng HDL cholesterol. Kết luận D400 giúp tăng tiết Insulin ở tuyến tụy, giảm kháng Insulin phòng các biến chứng lâu dài trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 [94].

Nghiên cứu khả năng chống ĐTĐ của sản phẩm Diabrid trên bệnh nhân ĐTĐ type 2: Diabrid là sự phối hợp chiết xuất từ 4 cây đã được chứng minh hiệu quả kiểm soát glucose máu trong phòng thí nghiệm và trên người ĐTĐ. Thử nghiệm lâm sàng sản phẩm Diabrid được tiến hành trên 60 bệnh nhân ĐTĐ trong thời gian 6 tháng kết quả cho thấy giảm glucose máu, giảm cân nặng, huyết áp. Không thấy tác dụng phụ trên gan và thận [105].

Nghiên cứu của Anas và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của bột chiết từ 6 loại cây (Từng cây đơn lẻ đã được chứng minh hiệu quả trong điều trị ĐTĐ) nghiên cứu 50 bệnh ĐTĐ tuổi >30, chia làm 2 nhóm một nhóm tư vấn chế độ ăn, một nhóm nhận 6 g bột chiết. Sau 12 tuần sử dụng liên tục mỗi ngày uống 6g chia 2 lần uống cùng với bữa ăn. Kết quả cho thấy chỉ số glucose máu và HbA1c giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm uống bột chiết so với nhóm chứng. Không có sự thay đổi chức năng gan thận, trong suốt thời gian thử nghiệm [35].

Nghiên cứu của Stanley H 2004 [120] đánh giá hiệu quả của sản phẩm Pancreas Tonic (chiết xuất từ 10 cây đơn lẻ) trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Nghiên

cứu thực hiện trên 36 bệnh nhân chia thành 2 nhóm, một nhóm bệnh nhân có HbA1c từ 8%-9%, một nhóm HbA1c từ 10-12%. Mỗi 1 nhóm lại chia thành nhóm chứng và nhóm can thiệp. Nhóm chứng sử dụng giả dược, còn nhóm can thiệp sử dụng viên Panceas ngày 3 lần mỗi lần 2 viên cùng với bữa ăn. Kết quả cho thấy cải thiện glucose máu và HbA1c ở nhóm bệnh nhân có HbA1c từ 10-12%.

Một số nghiên cứu về Giảo cổ lam *Gynostemma Pentaphyllum (Thumb) Makino* đối với việc hỗ trợ phòng và điều trị bệnh nhân ĐTĐ, thông qua tác dụng kiểm soát glucose máu nhờ các hoạt tính của cây và đã được chứng minh vai trò kiểm soát ĐTĐ trên chuột khỏe mạnh và chuột ĐTĐ [64], [86]. Thành phần chính của giảo cổ lam là flavonoid thuộc nhóm polyphenol và saponin. Nhiều nghiên cứu chứng minh về tác dụng giảm cholesterol, có khả năng miễn dịch, chống lại các khối u và chống oxi hóa [72], [85]. Nghiên cứu ở Việt Nam: nghiên cứu của Nguyễn Kim Hoa và cộng sự cho thấy khả năng kiểm soát glucose máu trà giảo cổ lam trên chuột [64], nghiên cứu của Thanh Huyền và cộng sự đã tiến hành đánh giá hiệu quả chống ĐTĐ trên bệnh nhân mới chẩn đoán ĐTĐ type 2 đang điều trị ngoại trú tại bệnh viện Lão khoa. Kết quả cho thấy glucose máu lúc đói giảm so với nhóm chứng. Kháng Insulin giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Bên cạnh đó HbA1c giảm so với nhóm chứng. Ngoài ra không thấy tác dụng phụ, không thấy biểu hiện hạ glucose máu, chức năng gan thận không thấy thay đổi trong suốt giai đoạn thử nghiệm [68].

Cây mướp đắng được sử dụng không chỉ như một loại rau mà còn được sử dụng trong y học cổ truyền để phòng chống ĐTĐ. Rất nhiều nghiên cứu thử nghiệm trên động vật và trên người cho kết quả có tác dụng kiểm soát glucose

máu. Dịch chiết từ quả, hạt hoặc lá cây mướp đắng đều làm giảm glucose máu lúc đói, cải thiện dung nạp glucose máu trên chuột khỏe mạnh, chuột ĐTĐ, người khỏe mạnh và bệnh nhân ĐTĐ type 2 [97], [103], [108], [128]. Tại Việt Nam, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng của Lê Ngọc Thanh và cộng sự trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Kết quả cho thấy sau 12 tuần uống liên tục viên nang khô qua, nhóm can thiệp có tác dụng hạ glucose máu khác biệt có ý nghĩa thống kê so với glucose nhóm chứng. HbA1c, giảm so với nhóm chứng. Trong thời gian điều trị không ghi nhận tác dụng phụ trên cả 2 nhóm [22].

Nghiên cứu tác dụng hạ glucose máu và ảnh hưởng chuyển hóa glucose từ dịch chiết lá bằng lãng nước của Phùng Thanh Hương trên chuột nhắt trắng và chuột ĐTĐ. Chứng minh cây bằng lãng nước có hoạt chất chính là polyphenol và acid corosolic có tác dụng ức chế men anpha-glucosidase kiểm soát glucose máu sau ăn [12].

1.5. Hỗn hợp chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen (VOS) và một số kết quả bước đầu trong hỗ trợ phòng và điều trị đái tháo đường trên chuột đái tháo đường:

1.5.1. Giới thiệu về lá vối, lá ổi, lá sen:

Cây vối có tên khoa học là *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr and Perry thuộc họ Sim (Myrtaceae) là loại cây trồng rất quen thuộc [14]. Từ lâu đời, lá và nụ hoa vối được dùng để ủ hoặc nấu lấy nước uống giống như lá chè xanh hay nụ hoa hòe. Cây vối là một cây cỡ vừa, cao 5-6m, có khi hơn. Cành cây tròn hay hơi hình 4 cạnh, nhẵn. Cuống lá dài 1-1,5cm. Phiến lá dai, cứng, bầu dục hay trái xoan ngược, hình trứng rộng, giảm nhọn ở gốc, có mũi nhọn ngắn, hai mặt cùng màu nhạt có đốm màu nâu, dài 8- 9cm, rộng 4-5cm. Thành phần chính của lá

vôi chủ yếu là tanin, polyphenol, flavonoid, triterpene, alkanoid, vitamin, một số chất khoáng, và có khoảng 4% tinh dầu với mùi thơm dễ chịu, một số chất kháng sinh có khả năng diệt được nhiều loại vi khuẩn gây. Lá vôi tươi hay khô sắc đặc được coi là một thuốc sát khuẩn dùng chữa nhiều bệnh ngoài da như ghẻ lở, mụn nhọt. Trong thực tế, nhân dân ta thường lấy lá vôi để tươi vò nát, nấu với nước sôi lấy nước đặc gọi đầu chữa chốc lở rất hiệu nghiệm [14]. Từ các kết quả nghiên cứu trước, nghiên cứu sàng lọc [93], nghiên cứu trong phòng thí nghiệm [90], các nghiên cứu trên chuột đái tháo đường [91], [92] trên người khỏe mạnh [91] cũng đã cho thấy nụ vôi có hàm lượng Polyphenol cao (tương đương 128 catechin/gam trọng lượng khô) có khả năng hạn chế tăng glucose máu sau ăn và trợ giúp ổn định glucose máu khi điều trị lâu dài. Nghiên cứu của tác giả Trương Tuyết Mai và cộng sự đã chứng minh được vai trò của trà nụ vôi có tác dụng kiểm soát glucose máu lâu dài. Sau 12 tuần liên tục sử dụng trà nụ vôi nồng độ glucose máu giảm xuống có ý nghĩa so với ban đầu. Nồng độ HbA1c của nhóm uống trà nụ vôi đã giảm rõ rệt so với ban đầu và so với nhóm chứng. Trà nụ vôi đã cải thiện nồng độ insulin trong máu của bệnh nhân. Bên cạnh đó, uống trà nụ vôi còn cải thiện chỉ số liên quan đến chức năng thận, cải thiện chuyển hóa acid uric [20].

Cây ổi có tên khoa học là *Psidium guajava L.* Cây thân gỗ, được trồng ở nhiều nơi. Lá ổi đều chứa beta-sitosterol, quereetin, guaijaverin, leucocyanidin và avicularin, tinh dầu dễ bay hơi, eugenol [14]. Các bộ phận của cây ổi như búp non, lá non, quả, vỏ rễ và vỏ thân đều được dùng để làm thuốc. Theo dược học cổ truyền, lá ổi vị đắng sáp, tính ấm, có công dụng tiêu thũng giải độc, thu sáp chỉ huyết; chữa các chứng bệnh như tiết tả (đi lỏng), cửu lý (lý mạn tính), viêm dạ dày ruột cấp tính và mạn tính, thấp độc, thấp chân, sang thương xuất huyết, tiêu khát (tiểu đường), băng huyết.... Bên cạnh đó, lá ổi được nghiên cứu là có tác

dụng ổn định glucose máu sau ăn trên người [14]. Toàn bộ các thành phần của cây ôi đã được chứng minh có hoạt tính sinh học có tác dụng chữa nhiều bệnh trong đó có bệnh ĐTĐ type 2. Các bài báo đã được công bố trên tạp chí Nutrition and Metabolism các tác giả đã chứng minh hiệu quả của trà lá ôi trên chuột khỏe mạnh, chuột ĐTĐ, người khỏe mạnh, tiền ĐTĐ đường và người ĐTĐ type 2 [56]. Tại Nhật trà lá ôi đã được chấp nhận là một trong những thực phẩm đặc trị dùng để bảo vệ sức khỏe giúp phòng chống và điều trị ĐTĐ, không chỉ sử dụng ở Nhật Bản, các nước Châu Á mà còn sử dụng ở cả Châu Phi [101]. Thành phần Polyphenol trong trà lá ôi là chất ức chế hấp thu đường Maltose và Sucrose giúp kiểm soát glucose máu sau ăn. Nghiên cứu trong thời gian ngắn của tác giả Deguchi Y và cộng sự (2010) đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn trên đối tượng người khỏe mạnh hoặc tiền ĐTĐ cho thấy những người tham gia uống trà lá ôi sau khi ăn một bữa ăn cho thấy mức đường máu sau ăn 30, 60, 120 phút giảm hơn so với những người tham gia chỉ uống nước sau khi ăn một bữa ăn [56]. Nghiên cứu của tác giả Deguchi Y và cộng sự, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của Asano T và cộng sự trong thời gian 12 tuần đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu của trà lá ôi trên đối tượng tiền ĐTĐ hoặc ĐTĐ cho thấy mức glucose máu giảm và HbA1c giảm sau khi uống trà lá ôi so với trước khi uống trà lá ôi [39], [55].

Cây sen có tên khoa học là *Nelumbo nucifera*, trồng ở ao, hồ. Thân rễ của sen mọc trong các lớp bùn trong ao hay sông, hồ còn các lá thì nổi ngay trên mặt nước. Các thân già có nhiều gai nhỏ. Hoa thường mọc trên các thân to và nhô cao vài centimet phía trên mặt nước. Thông thường sen có thể cao tới 1,5 m và có thể phát triển các thân rễ bò theo chiều ngang tới 3-5m. Lá to với đường kính tới 60 cm, trong khi các bông hoa to nhất có thể có đường kính tới 20 cm. Thành

phần chính trong lá sen có chứa nhiều polyphenol, flavonoids, các tinh dầu [14]. Lá sen được nghiên cứu và được biết đến với tác dụng giảm béo, ổn định glucose máu ở bệnh ĐTĐ thông qua cơ chế điều tiết insulin [67], [122]. Lá sen được sử dụng trồng ở nhiều nước trong đó có Nhật bản, Trung quốc và Việt nam, nhiều nghiên cứu đã chứng minh trên phòng thí nghiệm và chuột cho thấy vai trò của lá sen trong điều trị béo phì và ĐTĐ type 2 [137]. Nghiên cứu tại Trung Quốc (2009) tác giả Taoying Zhou và cộng sự đã đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu của flavonoids chiết xuất từ lá sen trên chuột ĐTĐ liều 200mg/kg cân nặng. Kết quả cho thấy flavonoids chiết xuất từ lá sen có khả năng kiểm soát glucose máu và mỡ máu, ngoài ra không tìm thấy biểu hiện độc tính của lá sen [122]. Cũng nghiên cứu trên cây sen của tác giả Naoyoshi và cộng sự tại Nhật Bản (2012) nghiên cứu trong phòng thí nghiệm cho thấy nước chiết xuất từ củ sen có hoạt tính dược học tác dụng ức chế anpha-glucosidase kiểm soát glucose máu sau ăn [99]. Nghiên cứu tại Ấn Độ (2011) tác giả Poluru Rakesh và cộng sự đã so sánh khả năng chống ĐTĐ của nước chiết từ cây sen với thuốc Glimpiride trên chuột ĐTĐ, kết quả cho thấy nước chiết xuất từ củ sen và hoa sen có hoạt tính sinh học flavonoids kiểm soát glucose máu tốt hơn thuốc Glimpiride [106]. Nghiên cứu tại Trung Quốc tác giả Huang CF và cộng đã nghiên cứu cho thấy tác dụng giảm glucose máu của lá sen liên quan đến thành phần flavonoid có trong lá sen [67].

1.5.2. Một số kết quả nghiên cứu về hỗn hợp VOS chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen:

Biến chứng ĐTĐ do glucose máu tăng cao, vì vậy cần phải có các biện pháp hỗ trợ phòng và điều trị ĐTĐ nhằm giảm biến chứng của ĐTĐ thông qua

việc kiểm soát glucose máu. Lá vối, lá ổi, lá sen đã đã biết đến là những thực vật quen thuộc, sử dụng lâu đời ở Việt Nam với nhiều bài thuốc kinh nghiệm dân gian, không có độc tính. Kết quả nghiên cứu ban đầu về hỗn hợp VOS chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen mà thành phần chủ yếu là polyphenol đã chứng minh được khả năng kiểm soát glucose máu của hỗn hợp VOS trên chuột ĐTD cùng với chứng minh về tính an toàn của sản phẩm trên chuột. Sản phẩm viên nang mềm VOSCAP (thành phần chủ yếu là VOS) đã được nghiên cứu về công thức, đánh giá chất lượng và vệ sinh an toàn thực phẩm (phụ lục 3). Việc nghiên cứu chứng minh khả năng kiểm soát glucose máu của sản phẩm VOSCAP trên lâm sàng, đối với bệnh nhân ĐTD là cần thiết. Từ đó đưa ra các bằng chứng khoa học cho sản phẩm chiết tách từ nguyên liệu thực vật Việt Nam trong việc hỗ trợ phòng và điều trị ĐTD, đồng thời góp phần cho sự thành công của chương trình phòng chống ĐTD ở Việt Nam.

Nghiên cứu sàng lọc 28 loại thực vật ăn được của Việt Nam, tìm thấy hàm lượng polyphenols cao và hoạt tính về khả năng ức chế men alpha-glucosidase của lá vối, lá ổi, lá sen [15]. Lá vối, lá ổi và lá sen là các nguyên liệu sẵn có ở Việt Nam, từng nguyên liệu đã có bằng chứng khoa học về khả năng giảm glucose máu liên quan đến Polyphenol [137],[56], [99],[91], [92].

Nghiên cứu của tác giả Trương Tuyết Mai về khả năng ức chế men alpha-glucosidase và khả năng ức chế gốc tự do của sản phẩm VOS trong phòng thí nghiệm đã cho thấy, sản phẩm VOS được sản xuất từ hỗn hợp bột chiết lá vối+lá ổi+lá sen với hàm lượng polyphenol cao (319.6 mg/g bột khô) đã có khả năng ức chế men alpha-glucosidase với giá trị IC_{50} (khả năng ức chế 50%) là 302.4 $\mu\text{g/ml}$, khả năng triệt tiêu gốc tự do với IC_{50} là 97,6 $\mu\text{g/ml}$. Khi so sánh các kết

quả trên với các kết quả nghiên cứu khác đã cho thấy, hỗn hợp VOS có tác dụng ức chế men α -glucosidase cao hơn [17].

Kết quả thử nghiệm liều độc cấp của hỗn hợp VOS trên chuột nhắt đực, cân trọng lượng 29-30g/con với điều kiện nuôi đạt tiêu chuẩn (tại Trung tâm Chăn nuôi súc vật thí nghiệm (CIMADE)-Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương, cho thấy sau 3 ngày thử nghiệm, trên 6 liều lượng khác nhau, kết quả là không có một con chuột nào bị chết. Ngay cả tại liều lượng cao nhất, gấp 300 lần so với liều trung bình, quan sát không thấy có con chuột bị chết. Do đó có thể kết luận là chưa tìm thấy liều độc cấp của VOS, ngay tại liều lượng 30g VOS/kg thể trọng chuột.

Trong kết quả đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu của hỗn hợp VOS trên chuột ĐTĐ trong 8 tuần can thiệp liên tục với liều lượng là 200 mg VOS/kg thể trọng và 400 mg VOS/kg thể trọng, kết quả cho thấy sau 8 tuần uống VOS với liều 200 mg và 400 mg/kg thể trọng, chuột ĐTĐ đã giảm glucose máu xuống rõ rệt so với nhóm chuột ĐTĐ chứng. Nhóm chuột ĐTĐ uống VOS liều 400 mg có khả năng giảm glucose máu cao hơn so với nhóm uống 200 mg. Đồng thời hiệu quả giảm chỉ số HbA1c được giảm rõ rệt so với nhóm chuột đái tháo đường chứng [16].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, đánh giá trước sau có đối chứng.

2.2. Nội dung nghiên cứu:

Để đạt được mục tiêu nghiên cứu đã đặt ra đề tài thực hiện 2 giai đoạn:

- Giai đoạn 1 nhằm đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn của sản phẩm VOSCAP.
- Giai đoạn 2 nhằm đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu lâu dài trên bệnh nhân ĐTĐ type 2.

2.2.1. Giai đoạn 1: Đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn của sản phẩm VOSCAP

Gồm 2 thử nghiệm được tiến hành trên 2 đối tượng khác nhau: người khỏe mạnh và bệnh nhân ĐTĐ type 2

- Thử nghiệm 1 (trên người khỏe mạnh): Tiến hành trong hai ngày khác nhau, ngày thứ nhất đối tượng chỉ uống nước trắng và ăn bữa ăn đã tính toán (ngày chứng), ngày thứ hai (cách ngày thứ nhất 7 ngày) uống viên VOSCAP và ăn một bữa ăn như ngày thứ nhất.
- Thử nghiệm 2 (trên bệnh nhân ĐTĐ type 2): Tiến hành trong hai ngày khác nhau, ngày thứ nhất đối tượng chỉ uống nước trắng và ăn bữa ăn đã tính toán (ngày chứng), ngày thứ hai (cách ngày thứ nhất 7 ngày) uống viên VOSCAP và ăn một bữa ăn như ngày thứ nhất.

2.2.2. Giai đoạn 2: Đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu lâu dài trên bệnh nhân ĐTĐ type 2

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên đối tượng bệnh nhân đái tháo đường type 2.

- Thử nghiệm hiệu quả sau 12 tuần can thiệp.
- Đánh giá hiệu quả duy trì của VOSCAP sau 6 tuần dừng can thiệp.

2.3. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu:

2.3.1. Tiêu chuẩn chọn lựa đối tượng:

- **Đối với bệnh nhân ĐTĐ type 2:**

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Người đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Bệnh nhân ĐTĐ: Bệnh nhân ĐTĐ type 2, glucose máu lúc đói từ 7-9 mmol/L, và trị số HbA1c < 8,0 %.
- Tuổi từ 40- 70.
- BMI từ 18,5 - 25,0 kg/m².

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Đái tháo đường type 1.
- Mắc bệnh về gan hoặc thận, bệnh tiêu hóa cấp và mạn tính.
- Điếc, câm, rối loạn tâm thần, lú lẫn.
- Đối tượng phải dùng thuốc insulin, thuốc ức chế α -glucosidase trong thời gian nghiên cứu.

- **Đối với người khỏe mạnh:**

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng:

- Glucose máu lúc đói <5,6 mmol/L.
- Tuổi từ 18-30 tuổi
- BMI từ 18,5 - 23,0 kg/m²
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mắc các bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh mạn tính
- Hút thuốc, uống rượu, nghiện rượu

2.3.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Địa điểm:

- Triển khai thực địa: tại Câu lạc bộ ĐTĐ Hà Nội.
- Xét nghiệm hóa sinh: Khoa Hóa sinh và Chuyển hóa Dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng

Thời gian : Tháng 6/2011 đến tháng 3/2012

- **Giai đoạn1:** Thử nghiệm khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn: tháng 6-9/2011
- **Giai đoạn 2:** Thử nghiệm hiệu quả kiểm soát glucose máu lâu dài và theo dõi tính duy trì glucose máu của sản phẩm VOSCAP: từ tháng 10/2011 đến tháng 3/2012.

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

2.4.1. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu bệnh nhân đái tháo đường:

Áp dụng công thức

$$n = 2 \times \left[\frac{(Z\alpha + Z\beta)\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right]^2$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu cần thiết với độ chính xác 95%; $Z\alpha=1,96$, $Z\beta=1,28$, lực mẫu (power) : 90%; $\mu_1-\mu_2$ là trung bình khác biệt mong muốn của chỉ tiêu glucose máu lúc đói giữa hai nhóm vào cuối thời gian nghiên cứu, $\mu_1-\mu_2 = 0,6$ mmol/L $\sigma = 0,7$ mmol/L [123].

Thay vào công thức có $n=30$, ước tính tỷ lệ bỏ cuộc là 20%, do đó tổng số đối tượng tham gia là 36.

⇒ **Hai nhóm nghiên cứu : 36 x 2 = 72 đối tượng**

Cách chọn đối tượng đái tháo đường type 2:

- Lập danh sách và sàng lọc sơ bộ các thành viên ĐTĐ tại các câu lạc bộ đái tháo đường Hà Nội. Trong danh sách thành viên Đái Tháo đường của Câu lạc bộ ĐTĐ, chọn đối tượng có độ tuổi theo tiêu chuẩn, sinh sống ổn định tại khu vực nội thành Hà Nội. Điều tra viên gọi điện thoại hoặc tiếp cận tại câu lạc bộ, thu thập các thông tin về tiền sử ĐTĐ, bệnh tật và tình hình điều trị bệnh ĐTĐ. Nếu đối tượng có thêm tiêu chuẩn về sự ổn định glucose máu và điều trị ĐTĐ với glucose máu không thay đổi trong 3 tháng gần đây, thì đối tượng được đưa vào danh sách đối tượng sàng lọc chính thức.

- Tiếp cận các bệnh nhân đạt tiêu chuẩn: gặp tại buổi sinh hoạt câu lạc bộ, hoặc xin phép đến nhà gặp trực tiếp. Giải thích và mời bệnh nhân tham gia, bệnh nhân đồng ý, mời tham gia buổi kiểm tra sức khỏe.

- Mời các thành viên tham dự và đăng ký tham gia thử nghiệm glucose máu lúc đói, cân đo, phỏng vấn theo mẫu phiếu. Dự kiến mời 100 bệnh nhân đến kiểm tra sức khỏe tại Viện dinh dưỡng.

- + Kiểm tra sức khỏe bao gồm: nghe tim, phổi và đo huyết áp

- Lấy máu ven (2ml) đo glucose máu lúc đói (bệnh nhân được yêu cầu nhịn ăn trước 8 giờ), thu thập các thông tin cơ bản (phiếu hỏi và cân đo nhân trắc). Đối tượng phù hợp với tiêu chuẩn đưa vào và loại ra của bệnh nhân ĐTĐ được mời nghiên cứu. Bệnh nhân đồng ý, ký giấy cam kết tham gia chương trình.

Lập danh sách 72 đối tượng có đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia chương trình nghiên cứu uống viên VOSCAP trong thời gian 12 tuần thử nghiệm và 6 tuần ngừng thử nghiệm (giai đoạn 2). Trong số 72 bệnh nhân ĐTĐ tham gia nghiên cứu, chọn ngẫu nhiên 50 đối tượng tham gia thử nghiệm glucose máu sau ăn (giai đoạn 1). Tác giả F. Brouns và Wolever đã tổng quan các nghiên cứu và đưa ra kết luận: khi thử nghiệm glucose máu sau ăn cần ít nhất 10 đối tượng tham gia đã đủ độ mạnh (power), tuy nhiên cỡ mẫu càng lớn độ mạnh càng cao và độ chính xác cao [44]. Chính vì thế trong nghiên cứu ở giai đoạn 1, khi có đủ về nhân lực, vật lực, chúng tôi tiến hành thử nghiệm glucose máu sau ăn cho 50 bệnh nhân ĐTĐ và 50 người khỏe mạnh.

2.4.2. Cỡ mẫu đối tượng khỏe mạnh:

Chọn mẫu: 50 người khỏe mạnh

Cách chọn mẫu:

- Mời đối tượng là sinh viên trường Đại học Y tế công cộng có độ tuổi từ 18 đến 30.
- Sàng lọc đối tượng phù hợp với tiêu chí của người khỏe mạnh đưa vào nghiên cứu thông qua kiểm tra các chỉ số nhân trắc, xét nghiệm glucose máu lúc đói.
- Các đối tượng đủ điều kiện và đồng ý tham gia sẽ ký giấy cam kết.

2.5. Chuẩn bị sản phẩm VOSCAP cho thử nghiệm:

VOSCAP là viên nang mềm được Trung tâm Ứng dụng Dinh dưỡng_Viện Dinh dưỡng nghiên cứu về công thức và qui trình sản xuất (thuộc Đề tài cấp Nhà nước, dạng nghị định thư, nhiệm vụ Hợp tác khoa học công nghệ Việt Nam- Hàn Quốc 2010-2012). Viên nang mềm VOSCAP được Cục An toàn Thực phẩm-Bộ Y tế cấp giấy chứng nhận Tiêu chuẩn sản phẩm số **9924/2012/YT-CNTC**, ngày **8/6/2012**

Để chuẩn bị cho thử nghiệm lâm sàng, VOSCAP được sản xuất trên dây chuyền công nghệ GMP của công ty cổ phần Traphaco. Số lượng được sản xuất là 15.000 viên.

Viên được đóng dạng nang mềm, có hàm lượng 850 mg, được đóng 10 viên/vi. Công thức của VOSCAP với thành phần chủ yếu là thảo dược được chiết xuất từ lá vối, ôi, sen theo tỷ lệ thích hợp với thành phần chủ yếu là polyphenol và flavonoid. VOSCAP được kiểm tra chất lượng về các chỉ tiêu an toàn vệ sinh thực phẩm, vi sinh, nấm mốc, các chỉ tiêu chất lượng (polyphenol, flavonoid), các chỉ tiêu dinh dưỡng khác (phụ lục 2).

Liều lượng uống thử nghiệm glucose sau ăn là 4 viên/người. Uống trước bữa ăn 10-15 phút.

Bảng 2.1. Thành phần của 1 Viên nang mềm VOSCAP 850 mg

| | | | |
|---|------------------------------|-----------|-------------|
| 1 | Hàm lượng Protein | g/viên | $\leq 0,05$ |
| 2 | Hàm lượng Lipid | g/viên | $\leq 0,6$ |
| 3 | Hàm lượng Đường tổng số | g/viên | $\leq 0,06$ |
| 4 | Năng lượng | Kcal/viên | $\leq 6,0$ |
| 5 | Hàm lượng tro toàn phần | g/100g | $\leq 5,8$ |
| 6 | Độ ẩm không lớn hơn | g/100g | 5 |
| 7 | Hàm lượng Polyphenol tổng số | mg/viên | ≥ 100 |
| 8 | Hàm lượng Flavonoid tổng số | mg/viên | ≥ 50 |

2.6. Mô tả các bước tiến hành nghiên cứu:

2.6.1. Giai đoạn 1: Thử nghiệm glucose máu sau ăn:

Tiến hành 2 thử nghiệm: thử nghiệm trên người khỏe mạnh và trên bệnh nhân ĐTĐ theo một quy trình chung. Việc chuẩn bị bữa ăn, sản phẩm VOSCAP, điều tra viên và các bước tiến hành là như nhau.

2.6.1.1. Chuẩn bị bữa ăn cho thử nghiệm với tổng số năng lượng là 250 kcal:

Áp dụng thử nghiệm trong nghiên cứu của tác giả Wolever sử dụng 75g đường thử nghiệm glucose máu sau ăn tương đương 300 kcal [135] chúng tôi tính toán bữa ăn đủ cho đối tượng người lớn theo 1 bữa ăn sáng là 250 kcal.

Thành phần của bữa ăn bao gồm:

- 01 bát cháo: 55 gam gạo tẻ (160 kcal)
- 01 thìa thịt nạc rim băm nhỏ: 35 gam thịt + 4 gam mỡ + 1 gam bột canh (90 kcal).

2.6.1.2. Tập huấn cho cán bộ tham gia nghiên cứu:

- Tập huấn cho các điều tra viên: mục tiêu nghiên cứu, đối tượng nghiên cứu, cách lựa chọn đối tượng, cách thu thập số liệu cho các chỉ số, điều tra khẩu phần, các kỹ thuật lấy máu, xét nghiệm, làm sạch, vào số liệu. Điều tra viên là các bác sỹ dinh dưỡng –Viện Dinh dưỡng, cử nhân y tế công cộng, kỹ thuật viên lấy máu của Viện Dinh dưỡng. Tổng cộng có 12 điều tra viên cho mỗi đợt điều tra.

- Tập huấn cho bác sỹ theo dõi đối tượng hàng ngày đối với nhóm can thiệp: các bác sỹ được tập huấn toàn bộ phương pháp tư vấn, trả lời đối tượng hàng ngày qua điện thoại, đồng thời ghi nhận toàn bộ thông tin và kết quả thực hiện của đối tượng hàng ngày vào sổ theo dõi, bao gồm: số viên VOSCAP, sử dụng thuốc ĐTD, tình hình sức khỏe, bệnh tật, chế độ ăn, thực hiện chế độ tập luyện. Hàng tuần, bác sỹ xuống nhà đối tượng 1 lần để trực tiếp kiểm tra về số lượng VOSCAP, đo huyết áp, sổ ghi chép thông tin. Tổng cộng dự kiến có 03 bác sỹ trực tiếp tham gia.

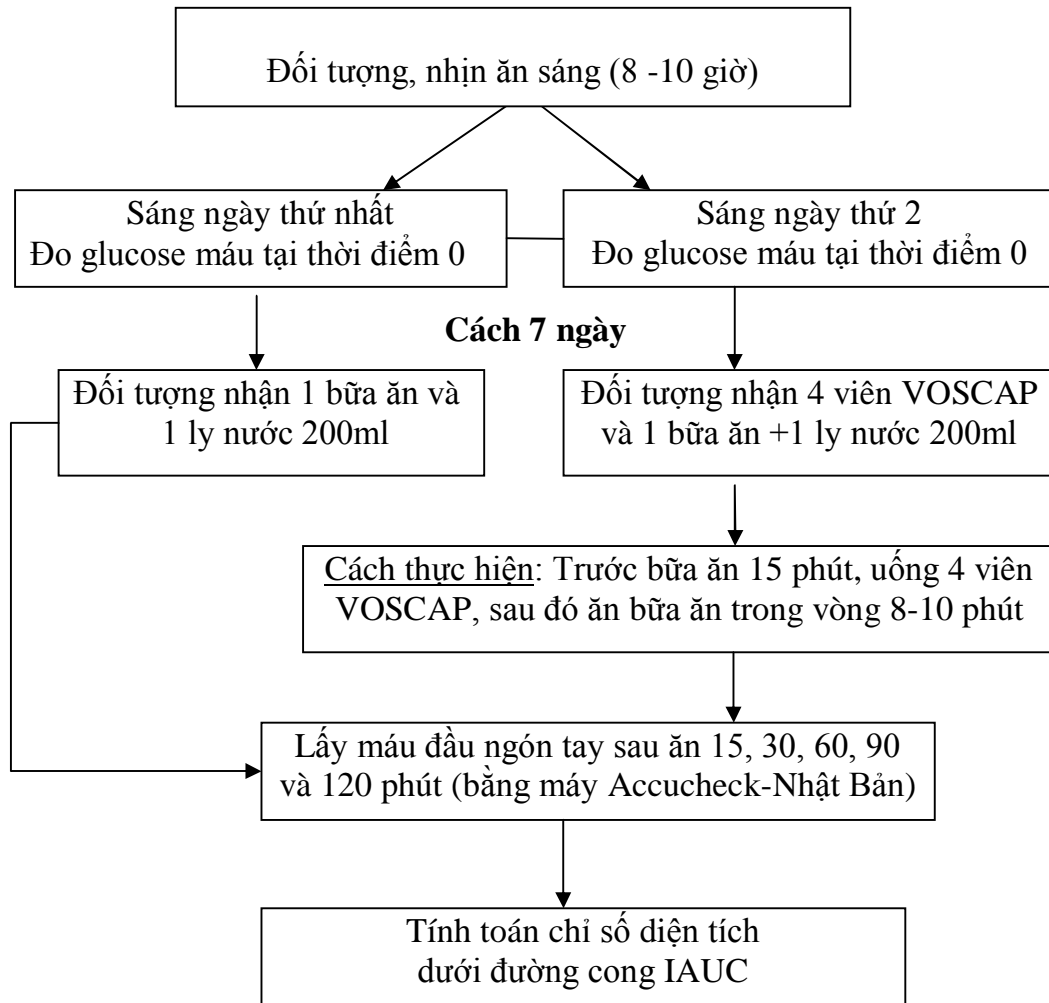
- Tập huấn cán bộ giám sát hàng tuần đối với nhóm chứng: cán bộ giám sát được tập huấn một số kỹ năng để thực hiện nhiệm vụ của mình. Hướng dẫn ghi chép các thông tin về đối tượng: bệnh tật, chế độ ăn, chế độ tập luyện, chế độ thuốc khi xuống giám sát tại gia đình.

2.6.1.3. Tiến hành đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn của sản phẩm VOSCAP:

Mỗi thử nghiệm trên 50 bệnh nhân, tiến hành trong 2 ngày khác nhau: ngày thứ nhất chỉ uống nước trắng, ngày thứ 2 uống VOSCAP, các lần cách nhau 7 ngày.

Các đối tượng tham gia để nhịn đói ít nhất 8 giờ, đến phòng thử nghiệm của Viện Dinh dưỡng vào buổi sáng. Lấy máu lúc đói (T0), sau đó được uống nước hoặc uống VOSCAP và ăn 1 bữa ăn trong 8-10 phút. Dùng phương pháp lấy máu đầu ngón tay sau 15, 30, 60, 90 và 120 phút sau ăn, giọt máu được đo bằng máy Accucheck của Nhật Bản. Để tránh sai số, dự kiến sẽ có 40% số mẫu được đo lại lần 2.

Quy trình triển khai nghiên cứu:



Sơ đồ 2.1. Quy trình thực hiện thử nghiệm kiểm soát glucose máu sau ăn

2.6.2. Giai đoạn 2: Đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu cải thiện một số chỉ tiêu hóa sinh và sức khỏe của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân ĐTĐ type 2

2.6.2.1. Chuẩn bị bệnh nhân:

Tổ chức buổi nói chuyện, trình bày mục đích, ý nghĩa, nội dung của chương trình nghiên cứu cho các đối tượng.

Các đối tượng đã sàng lọc được mời tham gia và có sự cam kết đồng ý tham gia của đối tượng.

Hướng dẫn đối tượng tham gia đến các buổi điều tra đúng ngày giờ theo kế hoạch đã định. Các đối tượng được giải thích về các bước nghiên cứu và việc chuẩn bị cho thử nghiệm sản phẩm VOSCAP trong thời gian 12 tuần.

2.6.2.2. Chuẩn bị sản phẩm VOSCAP: (tương tự như trên)

Liều uống cho bệnh nhân thử nghiệm glucose máu lâu dài là 4 viên/ ngày chia 2 lần uống trước bữa ăn 10-15 phút.

Theo dõi, kiểm tra chất lượng viên VOSCAP trong quá trình thử nghiệm đối tượng. Lấy ngẫu nhiên 10 viên/1 lần lấy mẫu để kiểm tra các chỉ tiêu chất lượng, vi sinh tại Khoa Hóa-Vệ sinh Thực phẩm, Viện Dinh dưỡng. Kết quả cho thấy viên VOSCAP không thay đổi về chất lượng, cảm quan, các chỉ tiêu vi sinh vật trong 12 tuần bảo quản (Phụ lục 2).

2.6.2.3. Lựa chọn và tập huấn cho điều tra viên, cộng tác viên, bác sỹ tham gia

Lựa chọn các điều tra viên là các nghiên cứu viên có kinh nghiệm về hỏi ghi thông tin, hỏi ghi khẩu phần, cân đo, bác sỹ khám lâm sàng về nội khoa (Viện Nội tiết Trung ương), bác sỹ dinh dưỡng có kinh nghiệm khám và tư vấn

dinh dưỡng về ĐTĐ. Các điều tra viên là cán bộ của Viện Dinh dưỡng và Bệnh viện Nội tiết Trung ương,

Lựa chọn tư vấn viên: cán bộ tư vấn về chế độ ăn và tập luyện là cán bộ của Viện Dinh dưỡng.

Chọn các giám sát viên (GSV) và cộng tác viên (CTV) có kinh nghiệm trong việc giám sát theo dõi đối tượng. Các GSV là bác sỹ hoặc cử nhân y tế công cộng thuộc Viện Dinh dưỡng có kinh nghiệm trong việc theo dõi, giám sát đối tượng trên cộng đồng, hiểu địa bàn, đi lại của thành phố Hà Nội.

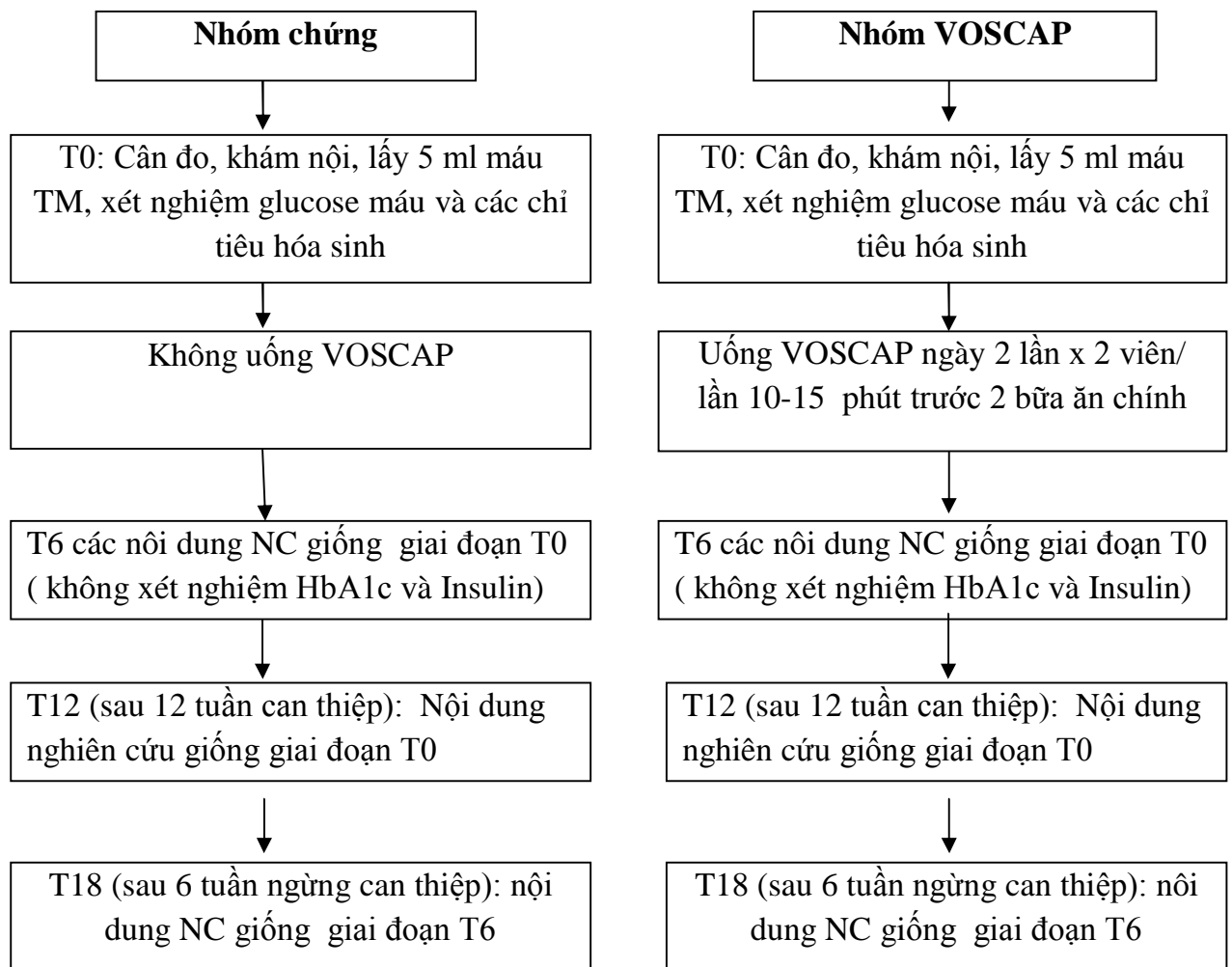
Tập huấn cho các điều tra viên tham gia điều tra ban đầu và điều tra sau các lần can thiệp: Hiểu về mục tiêu nghiên cứu, đối tượng và phương pháp nghiên cứu, cách lựa chọn đối tượng, cách giao tiếp đối tượng để thu thập được các thông tin chính xác. Phương pháp hỏi ghi thu thập về thông tin chung. Phương pháp sử dụng cân, thước, phương pháp đo nhân trắc. Phương pháp hỏi ghi thu thập số liệu về thời gian hoạt động trong một ngày, cách ghi chép, cách tính dựa trên chuyên hóa năng lượng cơ bản. Phương pháp hỏi ghi khẩu phần 24 giờ qua. Phương pháp lấy máu, tách huyết thanh, lưu mẫu, xét nghiệm.

Tập huấn cho giám sát viên và cộng tác viên (nghiên cứu thử nghiệm glucose máu lâu dài):

- Cộng tác viên: Mỗi CTV chịu trách nhiệm theo dõi 10 đối tượng, CTV chịu trách nhiệm phân phối sản phẩm, ghi chép tất cả thông tin như số lượng tiêu thụ, tần xuất tiêu thụ, các triệu chứng lâm sàng. Theo dõi, phát hiện và ghi chép tình hình bệnh tật. Báo cáo GSV khi có các dấu hiệu không mong muốn của sản phẩm.

- Giám sát viên: mỗi GSV quản lý theo nhóm (8-10 đối tượng/nhóm). GSV là nghiên cứu viên và điều tra viên của Viện Dinh dưỡng. GSV kiểm tra, theo dõi và giám sát thường xuyên các hoạt động của CTV, kiểm tra số lượng sản phẩm đã sử dụng, cách ghi biểu mẫu và giải quyết các trường hợp có các dấu hiệu không mong muốn của sản phẩm.

2.6.3. Tổ chức triển khai can thiệp:



Sơ đồ 2.2. Qui trình thực hiện thử nghiệm lâm sàng

Các đối tượng được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm, mỗi nhóm 36 đối tượng.

- Nhóm sử dụng viên VOSCAP trong thời gian 12 tuần (nhóm can thiệp).
- Nhóm không sử dụng viên VOSCAP (nhóm chứng).

Tất cả các đối tượng ở 2 nhóm vẫn tiếp tục sử dụng thuốc điều trị ĐTĐ, luyện tập và chế độ dinh dưỡng theo hướng dẫn của bác sỹ điều trị như trước khi tham gia thử nghiệm, nhưng không được dùng thêm các thảo dược hoặc thực phẩm chức năng hỗ trợ bệnh ĐTĐ.

Nội dung can thiệp:

Ngoài việc được tư vấn chế độ ăn hợp lý, các đối tượng được sử dụng viên nang VOSCAP trong thời gian 12 tuần, mỗi lần 2 viên trước 2 bữa ăn chính 10-15 phút. Trong giai đoạn tham gia chương trình, không sử dụng các loại nước lá cây, hoặc các thực phẩm chức năng liên quan đến phòng chống bệnh ĐTĐ.

- Việc phân phát viên nang VOSCAP: phát cho bệnh nhân 2 tuần/ lần, mỗi lần 52 viên.

2.6.4. Theo dõi giám sát trong 18 tuần:

GSV tại cơ sở cùng với các GSV trung ương thực hiện giám sát theo dõi:

- Với nhóm can thiệp, GSV sẽ theo dõi và ghi chép về số lượng sản phẩm được sử dụng, một số thông tin thu thập, tác dụng phụ, sự hài lòng và góp ý trong suốt thời gian can thiệp. Hàng tuần GSV đến nhà đối tượng ít nhất 1 lần. Bên cạnh đó, việc sử dụng điện thoại để liên lạc, tư vấn dinh dưỡng và sức khỏe cho bệnh nhân khi bệnh nhân có bất kỳ vấn đề gì cần giải đáp và thắc mắc. (Phụ lục 1).

- Ngoài ra, GSV theo dõi, ghi chép các thông tin liên quan đến số liệu về tình hình bệnh tật và kiểm tra các thông tin về chế độ ăn, chế độ luyện tập, sử dụng thuốc. Nếu có nhu cầu các đối tượng cũng được tư vấn liên quan đến dinh dưỡng và sức khỏe trong quá trình tham gia nghiên cứu. (Phụ lục 1)

2.6.5. Đánh giá kết quả theo từng giai đoạn:

2.6.5.1. Điều tra ban đầu T0 và điều tra sau 12 tuần:

72 đối tượng (yêu cầu để nhịn đói qua đêm 8 giờ), được mời đến phòng xét nghiệm của Viện Dinh dưỡng để thu thập các thông tin chung ban đầu. Khám nội khoa, lấy máu tĩnh mạch duy nhất 1 lần (5 ml). Làm các xét nghiệm về 1 số chỉ số hóa sinh như glucose máu, insulin, HbA1c, cholesterol toàn phần, triglyceride, acid uric, creatinine, AST, ALT.

2.6.5.2. Đánh giá sau 6 tuần can thiệp (T6):

Sau khi CTV mời 72 đối tượng (cả 2 nhóm) đến viện Dinh Dưỡng, từng đối tượng sẽ được qua các bàn: hỏi ghi chung, hỏi ghi khẩu phần, cân đo, khám nội khoa, lấy máu ven xét nghiệm (không xét nghiệm HbA1c và Insulin). Ngoài ra, bệnh nhân có nhu cầu tư vấn dinh dưỡng sẽ được các bác sỹ tư vấn thêm về chế độ ăn, về nhu cầu dinh dưỡng cho người đái tháo đường.

2.6.5.3. Đánh giá sau 6 tuần ngừng can thiệp (T18):

Theo dõi khả năng duy trì glucose máu của sản phẩm VOSCAP:

- Sau khi ngưng uống viên sản phẩm cứ 15 ngày CTV cùng cán bộ khoa sinh hóa tới nhà đối tượng bệnh nhân ĐTĐ type 2 (cả 2 nhóm) lấy máu đầu ngón tay để xét nghiệm glucose máu lúc đói để theo dõi tính duy trì của VOSCAP (T14 và T16),

- T18: sau khi CTV mời 72 đối tượng (cả 2 nhóm) đến viện Dinh Dưỡng, từng đối tượng sẽ được hỏi ghi về các thông tin cơ bản, hỏi ghi khẩu phần, cân đo, khám nội khoa, lấy máu ven (không xét nghiệm HbA1c và Insulin). Ngoài ra, bệnh nhân có nhu cầu tư vấn cũng sẽ được các bác sỹ tư vấn thêm về chế độ ăn, về nhu cầu dinh dưỡng cho người đái tháo đường.

2.6.6. Nhân lực, tổ chức điều tra, đánh giá, theo dõi:

Đội ngũ tham gia điều tra ban đầu và đánh giá sau 12 tuần là cùng một nhóm các nghiên cứu viên, bác sỹ của Viện Dinh dưỡng. Ngoài ra, còn có các cộng tác viên của các câu lạc bộ quận giúp cho các khâu điều tra như mời, giải thích, đôn đốc, giám sát các đối tượng tham gia điều tra.

Tập huấn cho các điều tra viên và giám sát viên trước thử nghiệm.

Tổ chức giám sát và theo dõi trong 12 tuần can thiệp: các bác sỹ tư vấn, trả lời đối tượng hàng ngày qua điện thoại, đồng thời ghi nhận toàn bộ thông tin và kết quả thực hiện của đối tượng hàng ngày vào sổ theo dõi, bao gồm: số viên VOSCAP, sử dụng thuốc ĐTĐ, tình hình sức khỏe, bệnh tật, chế độ ăn, thực hiện chế độ tập luyện. Hàng tuần, bác sỹ và GSV xuống nhà đối tượng 1 lần để trực tiếp kiểm tra về số lượng VOSCAP, đo huyết áp, sổ ghi chép thông tin. Các Bác sỹ và GSV chịu trách nhiệm trực tiếp giám sát các đối tượng trong địa bàn đã phân công và hàng tháng nộp kết quả và báo cáo theo dõi theo mẫu phiếu. (Phụ lục sổ theo dõi)

2.7. Phương pháp thu thập số liệu và tiêu chuẩn đánh giá:

2.7.1. Thu thập số liệu giai đoạn 1:

Thu thập thông tin chung qua phỏng vấn đối tượng, gồm các chỉ số nghiên cứu:

- Tuổi, giới, nghề nghiệp
- Thời gian mắc bệnh ĐTĐ, đã dùng thuốc điều trị ĐTĐ hoặc thuốc Đông Y, thảo dược.
- Nhân trắc: Trọng lượng cơ thể, chiều cao, chỉ số khối cơ thể (BMI).
- Huyết áp, mạch

Xác định chỉ số glucose máu tại các thời điểm khác nhau:

- Nồng độ glucose máu tính theo mmol/L tại các thời điểm 0, 15, 30, 60, 90 và 120 phút sau ăn
- Xác định diện tích tăng dưới đường cong (IAUC- Incremental Area Under Curve (mmol.min/L)) theo công thức của tác giả Wolever TMS [136].

2.7.2. Thu thập số liệu giai đoạn 2:

2.7.2.1. Các thông tin chung:

Phỏng vấn trực tiếp bằng bộ câu hỏi thiết kế sẵn nhằm thu thập các thông tin chung, các thông tin liên quan đến thói quen sinh hoạt, chế độ dinh dưỡng, tình trạng sức khỏe, tiền sử bệnh tật, chế độ khám chữa bệnh (phụ lục 3).

2.7.2.2. Khẩu phần ăn và tần suất tiêu thụ thực phẩm:

Sử dụng phương pháp hỏi ghi 24 giờ qua và bộ câu hỏi về tần xuất tiêu thụ thực phẩm, theo tài liệu tập huấn điều tra hỏi ghi khẩu phần - Viện Dinh dưỡng, Bộ Y tế (phụ lục 5). Cán bộ chuyên điều tra khẩu phần của viện dinh dưỡng hỏi ghi. Điều tra khẩu phần bằng phương pháp hỏi ghi 24 giờ và tần suất tiêu thụ lương thực thực phẩm trong 3 tháng qua. Công cụ là bộ câu hỏi đã được thiết kế sẵn và được thử nghiệm trước khi triển khai. Đánh giá giá trị dinh dưỡng trong khẩu phần, bao gồm năng lượng, lượng protid, lipid, glucid, lượng vitamin C,

caroten, dựa theo như cầu khuyến nghị cho người Việt Nam 2012 [26]. Riêng năng lượng, tính theo nhu cầu khuyến nghị cho bệnh nhân đái tháo đường [13].

2.7.2.3. Các chỉ số nhân trắc:

Đo chiều cao đứng:

- Thước đo chiều cao: thước đứng Microstaise với độ chính xác 0,1cm.
- Cách đo: Đối tượng được đo bỏ guốc, dép, đứng thẳng với tư thế thoải mái, hai chân chụm hình chữ V, gót chân sát mặt sau của cân, mắt nhìn thẳng về phía trước, đảm bảo ba điểm cơ sở chạm vào thước đo là vùng cằm, mũi và gót chân. Kéo Eke gắn sẵn trên thước đo cho lên quá đầu, hạ dần xuống đến khi chạm đỉnh đầu.
- Đọc kết quả và ghi số cm với một số lẻ.

Đo cân nặng:

- Dụng cụ: Cân bằng cân điện tử SECA với độ chính xác 0,1 kg
- Cân được kiểm tra và hiệu chỉnh trước khi sử dụng.
- Cách cân: Đối tượng điều tra cởi bỏ giày, dép, mặc bộ quần áo mỏng đứng giữa bàn cân, không cử động, mắt nhìn thẳng, trọng lượng dồn đều cả hai chân. Kết quả cân được ghi theo đơn vị kg với 1 số lẻ.

Đánh giá tình trạng dinh dưỡng người trưởng thành theo khuyến cáo của WHO (2000). Chỉ số khối cơ thể (BMI = Body Mass Index = $W \text{ (kg)}/H^2 \text{ (m)}$) nhận định theo ngưỡng phân loại như sau:

| | | | |
|-------------|---|------------------------------|----------|
| < 18,5 | : | Thiếu năng lượng trường diễn | :(C.E.D) |
| 18,5 – 24,9 | : | Bình thường | |
| ≥ 25 | : | Thừa cân | |

| | | |
|-----------|---|----------------|
| 25 - 29,9 | : | Tiền béo phì |
| 30 -34,9 | : | Béo phì độ I |
| 35 -39,9 | : | Béo phì độ II |
| ≥ 40 | : | Béo phì độ III |

2.7.2.4. Các chỉ số hóa sinh:

Lấy mẫu máu: tất cả các đối tượng được lấy máu tĩnh mạch tại thời điểm buổi sáng 7-9h, bệnh nhân nhịn đói 8 giờ trước khi kiểm tra. Tổng cộng 5ml máu đủ cho xét nghiệm 11 chỉ số. Các mẫu máu được chia thành 3 ống, ống máu toàn phần thực hiện chỉ số HbA1c. Ống chống đông EDTA dùng làm các xét nghiệm sinh hóa cơ bản. Ống chống đông heparin làm xét nghiệm chỉ số insulin. Các ống máu chống đông được ly tâm phòng lạnh, tách huyết thanh, ghi code, các mẫu huyết thanh được bảo quản tủ đá -30 độ C cho đến khi phân tích (trong vòng 5 ngày). Riêng glucose máu được xét nghiệm sau khi lấy máu 30 phút.

Phân tích mẫu: 9 chỉ số được làm tại Labo Hóa Sinh và Chuyển hóa Dinh dưỡng Viện dinh dưỡng, 2 chỉ số được làm tại khoa Hóa Sinh bệnh Viện Nội Tiết Trung ương. Các xét nghiệm về glucose máu được kiểm tra ngẫu nhiên bằng Accucheck để kiểm tra sai số (10% số mẫu được kiểm tra lại cùng thời điểm lấy máu). Các xét nghiệm hóa sinh được thực hiện theo thường qui tại Labo Hóa Sinh, kiểm tra lại 10% ngẫu nhiên số mẫu cho mỗi chỉ số để đánh giá sai số. Các kỹ thuật viên và cán bộ phòng xét nghiệm Hóa sinh không được biết nhóm đối tượng, đảm bảo tính khách quan của kết quả.

Các chỉ tiêu và phương pháp phân tích [9]

- Định lượng glucose máu: phương pháp so màu.

- Đo chỉ số HbA1c: Thử nghiệm HbA1c đo lượng glycohemoglobin trong hồng cầu và được thực hiện trong phòng thí nghiệm theo phương pháp hóa miễn dịch đo độ đục.

- Định lượng Cholesterol toàn phần: Theo phương pháp “CHOD - PAP”

- Định lượng Triglycerid: Bằng phương pháp enzym quang hóa so màu bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động

- Định lượng HCL-c: Bằng phương pháp enzym quang hóa so màu bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động

- Định lượng creatine: Bằng phương pháp enzym quang hóa so màu bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động

- Định lượng AST/ALT: Phương pháp thường qui đo động học Enzymatic

- Định lượng acid uric: Bằng phương pháp enzym quang hóa so màu bằng máy xét nghiệm sinh hóa tự động

- Định lượng Insulin bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang.

Đánh giá các chỉ tiêu hóa sinh:

Nhóm chuyển hóa lipid máu:

Bảng 2.2. Phân loại của Ủy Ban Điều Trị Tăng Cholesterol ở người trưởng thành 2004 (APT III) [59]

| Loại cholesterol | Mức cholesterol | |
|---------------------------------|-----------------|---------|
| | mmol/L | mg/dL |
| LDL-Cholesterol (LDL-c): | | |
| Tốt | < 2,6 | < 100 |
| Gần hoặc trên mức bình thường | 2,6-3,3 | 100-129 |
| Cao | 3,3-4,1 | 160-189 |
| Rất cao | ≥4,1 | ≥ 190 |

| | | |
|-------------------------------|---------|---------|
| Cholesterol toàn phần: | | |
| Mức mong muốn | <5,2 | < 200 |
| Cao giới hạn | 5,2-6,2 | 200-239 |
| Cao | ≥6,2 | ≥ 240 |
| HDL-Cholesterol: | | |
| Thấp | <1,3 | < 40 |
| Triglyceride: | | |
| Bình thường | <1,7 | < 150 |
| Cao giới hạn | 1,7-2,3 | 150-199 |
| Tăng cao | 2,3-5,6 | 200-499 |
| Tăng rất cao | >5,6 | ≥500 |

Bảng 2.3. Phân loại DTĐ theo hiệp hội đái tháo đường Mỹ ADA 2012 [41]

| | Nồng độ glucose máu | |
|-----------------------------------------------------|----------------------------|----------------|
| | mmol/L | mg/dL |
| Đái tháo đường: | | |
| Glucose máu lúc đói | ≥ 7,0 | ≥ 126 |
| hoặc 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose | ≥11,1 | ≥ 200 |
| hoặc có cả 2 | | |
| Rối loạn dung nạp glucose: | | |
| Glucose máu lúc đói | < 7,0 | < 126 |
| Và 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp dung nạp glucose | ≥ 7,8 và < 11,1 | ≥ 140 và < 200 |
| Rối loạn glucose máu đói: | | |
| Glucose máu lúc đói | ≥ 6,1 và < 7,0 | ≥ 110 và < 126 |
| Và 2 giờ sau khi làm nghiệm pháp dung | <7,8 | < 140 |

| | | |
|-------------|--|--|
| nạp glucose | | |
|-------------|--|--|

Chỉ số sinh hóa [9]

- Insulin: 17,8-173 (pmol/L)
- Acid uric: 180-420 $\mu\text{mol/L}$ đối với nam và 150-360 đối với nữ
- Creatinin: 62-120 $\mu\text{mol/L}$ đối với nam và 53-110 đối với nữ.
- AST: ≤ 37 (U/L)
- ALT : ≤ 40 (U/L)
- Chỉ số kháng insulin HOMA-IR tính theo công thức: Glucose máu lúc đói (mmol/L) x Insulin máu lúc đói ($\mu\text{U/L}$)/22,5

2.7.2.5. Chỉ số huyết áp:

Đo huyết áp:

- Dụng cụ: Máy đo huyết áp kế đồng hồ, hiệu ALP K2 ADULT CUFF. Máy được kiểm tra và hiệu chỉnh trước khi sử dụng.
- Cách đo: Đối tượng điều tra được nghỉ ngơi trước khi đo ít nhất 15 phút. Đối tượng được đo huyết áp ở tư thế ngồi, cánh tay để tựa trên bàn ở mức ngang tim, thả lỏng tay. Đối tượng được đo huyết áp 2 lần cách nhau 2 phút. Kết quả được ghi theo đơn vị mmHg. Số đo huyết áp của đối tượng được tính là kết quả trung bình của 2 lần đo. Nếu kết quả huyết áp giữa 2 lần đo chênh lệch nhau > 10 mmHg thì phải đo lại lần thứ ba.

Bảng 2.4. Phân loại huyết áp theo Liên ủy ban quốc gia về phòng ngừa, phát hiện, đánh giá và điều trị tăng huyết áp (JNC VII- 2003) [53]

| Phân loại tăng huyết áp | HA tâm thu (mmHg) | HA tâm trương (mmHg) |
|--------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Huyết áp bình thường | <120 | <80 |
| Tiền tăng huyết áp | 120-139 | 80-89 |
| Tăng huyết áp độ 1 | 140-159 | 90-99 |

| | | |
|--------------------|------|-------|
| Tăng huyết áp độ 2 | ≥160 | > 100 |
|--------------------|------|-------|

2.7.2.6. Chỉ số bệnh tật và sử dụng viên VOSCAP:

Giám sát viên hướng dẫn cho bệnh nhân ở cả 2 nhóm uống VOSCAP và nhóm chứng cách ghi sổ nhật ký theo dõi tình hình bệnh tật trong tuần, việc thực hiện chế độ ăn chế độ luyện tập, tình hình sử dụng thuốc điều trị bệnh ĐTĐ

Riêng với nhóm uống VOSCAP, bệnh nhân còn được hướng dẫn ghi chép số lượng viên VOSCAP đã sử dụng, các biểu hiện bất thường trong quá trình sử dụng, ý kiến góp ý trong suốt thời gian can thiệp (phụ lục 1).

Hàng tuần giám sát viên thu lại cuốn nhật ký và tổng hợp lại các kết quả theo dõi tuân thủ của bệnh nhân và giải đáp thắc mắc cũng như tư vấn nếu bệnh nhân có nhu cầu.

Bảng 2.5. Biến số, chỉ số/ chỉ tiêu và phương pháp thu thập

| Mục tiêu | Nhóm biến số | Chỉ số/chỉ tiêu | PP và công cụ thu thập số liệu | TL TK |
|------------|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------|
| Mục tiêu 1 | Thông tin chung | Tuổi Giới : Nam, nữ Trình độ văn hóa theo cấp học Thời gian mắc ĐTĐ Các rối loạn đi kèm Thuốc đang điều trị | Phỏng vấn đối tượng bằng bộ câu hỏi soạn sẵn. | [7] |
| | Nhóm chỉ số glucose máu | Glucose máu | Bằng máy máy đo glucose máu Accu-check | [9] |
| | Chỉ số nhân trắc | Chiều cao Cân nặng BMI | Cân đo Theo tiêu chuẩn của WHO | [132] |
| Mục | Thông tin | Tuổi | Phỏng vấn đối tượng bằng | [4] |

| Mục tiêu | Nhóm biến số | Chỉ số/chỉ tiêu | PP và công cụ thu thập số liệu | TL TK | |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------|
| tiêu 2 | chung | Giới : Nam, nữ Trình độ văn hóa theo cấp học Thời gian mắc ĐTD Các rối loạn đi kèm Thuốc đang điều trị | bộ câu hỏi soạn sẵn. | [7] | |
| | Nhóm chỉ số glucose máu | Glucose máu | Bằng phương pháp so màu | [9] | |
| | | HbA1c | Phương pháp hóa miễn dịch đo độ đục | | |
| | Nhóm chỉ tiêu sinh hóa | Cholesterol | Phương pháp CHOD-PAP | [9] | |
| | | Triglycerid | Enzyme quang hóa so màu | | |
| | | Acid Uric | Enzyme quang hóa so màu | | |
| | | Creatinin | Enzyme quang hóa so màu | | |
| | | AST, ALT | Đo động học enzyme | | |
| | Mục tiêu 3 | Chỉ số nhân trắc | Chiều cao Cân nặng BMI | Cân đo Theo tiêu chuẩn của WHO | [132] |
| | | Huyết áp | Huyết áp tối ưu Huyết áp bình thường Huyết áp bình thường cao Tăng huyết áp độ 1, 2,3 | Đo : huyết áp kế đồng hồ Theo ủy ban điều trị tăng huyết áp | [51] |
| Dấu hiệu lâm sàng/ bệnh tật | | Sử dụng thuốc ĐTD Huyết áp, tim mạch Tiêu hóa Biến chứng (mắt, thần kinh, mạch máu). | Khám nội khoa và phỏng vấn đối tượng bằng bộ câu hỏi soạn sẵn | | |
| Khẩu phần | | Tần xuất tiêu thụ thực phẩm Năng lượng và các chất dinh dưỡng (% đáp ứng - | Phỏng vấn đối tượng bằng bộ câu hỏi về tần xuất tiêu thụ thực phẩm và khẩu phần hỏi ghi 24 giờ. | [7] | |

| Mục tiêu | Nhóm biến số | Chỉ số/chỉ tiêu | PP và công cụ thu thập số liệu | TL TK |
|----------|--------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|-------|
| | | nhu cầu khuyến nghị) Tính cân đối của khẩu phần | | |

2.8. Phân tích và xử lý số liệu:

Các phiếu điều tra được làm sạch số liệu, sau đó nhập số liệu bằng chương trình EPI DATA. Phân tích số liệu theo chương trình SPSS 16.0. Số liệu về tính diện tích tăng dưới đường cong (IAUC) phân tích bằng phần mềm MedCalc của Frank Schoonjans. Số liệu về khẩu phần được qui đổi và được nhập và xử lý bằng Access, sử dụng bảng thành phần hóa học thức ăn Việt Nam 2005.

Số liệu của biến liên tục được kiểm tra phân bố chuẩn trước khi phân tích.

Sử dụng t-test để so sánh 2 số trung bình giữa 2 nhóm, t-test ghép cặp để so sánh trước sau. Đối với số liệu với cỡ mẫu nhỏ và với số liệu không phân bố chuẩn sử dụng các test thống kê phi tham số như sự khác nhau giữa 2 giá trị trung bình được kiểm định qua test Mann-Whitney và test Wilcoxon. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Test χ^2 được sử dụng so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ trong cùng 1 nhóm tại các thời điểm khác nhau hoặc so sánh giữa 2 nhóm cùng thời điểm.

- Chỉ số hiệu quả can thiệp thô: được tính theo công thức:

$$H(\%) = (A - B) / A \times 100$$

H là hiệu quả được tính bằng tỷ lệ %

A là tỷ lệ hiện mắc tại thời điểm ban đầu

B là tỷ lệ hiện mắc tại thời điểm sau 12 tuần

- Chỉ số hiệu quả can thiệp thực: được tính theo công thức:

$$\text{Hiệu quả can thiệp thực} = H1 - H2$$

H1 là chỉ số hiệu quả của nhóm can thiệp

H2 là chỉ số hiệu quả của nhóm chứng

2.9. Các biện pháp khống chế sai số:

Số liệu nhân trắc: do 2 điều tra viên (ĐTV) của Viện dinh dưỡng là các điều tra viên thành thạo kỹ thuật và có kỹ năng trong cân đo trực tiếp thu thập. Trước khi tham gia chương trình, các ĐTV này được tập huấn, thống nhất lại phương pháp, chuẩn hóa lại cân, thước và kiểm tra chéo thử nghiệm trên 10 trường hợp. Sau khi chuẩn hóa thống nhất kỹ thuật các ĐTV thực hiện 2 lần cân đo, trước và sau 12 tuần trên cùng ĐTV, trên cùng bộ cân thước.

Số liệu hóa sinh: Các mẫu máu đều được lấy vào buổi sáng. Kỹ thuật viên lấy máu là người có kinh nghiệm và hạn chế tối thiểu việc vỡ ven, vỡ hồng cầu. Khoa hóa sinh và chuyển hóa dinh dưỡng chuẩn hóa xét nghiệm các chỉ tiêu hóa sinh trên các mẫu chứng cho mỗi lần phân tích, phương pháp được chuẩn hóa và đảm bảo độ tin cậy giữa các lần xét nghiệm, giữa các đợt xét nghiệm.

Số liệu bệnh tật: CTV, GSV được tập huấn ghi chép, nhận biết dấu hiệu bệnh. Các số liệu được GSV trung ương kiểm tra hàng tuần. Số liệu giám sát được kiểm tra ngẫu nhiên 15-20% cho mỗi tuần giám sát.

Số liệu thô và vào số liệu: số liệu được làm sạch và kiểm tra lại 2 lần. Số liệu được nhập 2 lần và được kiểm tra chéo 20% số liệu đã nhập. Các số liệu không thích hợp, được loại trừ hoặc được hỏi lại đối tượng (qua điện thoại).

2.10. Đạo đức trong nghiên cứu:

Đề cương được thông qua Hội đồng Đạo đức, Hội đồng Khoa học-Viện Dinh dưỡng trước khi triển khai. Đối tượng sẽ được giải thích rõ về mục đích, nội dung thực hiện và quyền lợi khi tham gia nghiên cứu, đồng thời họ sẽ ký giấy tình nguyện tham gia trước khi tham gia chương trình.

Tất cả các dụng cụ để cân đo được đảm bảo an toàn chính xác. Phương pháp lấy mẫu máu và kỹ thuật phân tích chỉ tiêu sinh hóa đã được chuẩn hóa. Điều tra viên lấy máu là các kỹ thuật viên được tập huấn và có kỹ năng tốt. Dụng cụ lấy máu cho các đối tượng đều đảm bảo an toàn tuyệt đối theo đúng qui định và chỉ sử dụng 1 lần. Có đầy đủ trang thiết bị, thuốc và đội ngũ cấp cứu hồi sức để phòng rủi ro khi lấy mẫu.

Đối tượng được giải thích về lợi ích của việc xét nghiệm, cách thức tiến hành, các nguy cơ rủi ro có thể xảy ra. Việc điều tra hỏi ghi và lấy mẫu chỉ thực hiện sau khi có sự đồng ý cam kết của đối tượng.

Những đối tượng có các biểu hiện bệnh mạn tính cấp tính hoặc bệnh nặng đều loại khỏi nghiên cứu ngay từ đầu và được gửi đi bệnh viện điều trị.

Cán bộ nghiên cứu sẵn sàng giúp đỡ, chăm sóc và giải thích cho đối tượng khi họ gặp vấn đề về sức khỏe trong quá trình tham gia nghiên cứu.

Những thông tin cá nhân về đối tượng nghiên cứu sẽ được giữ kín. Các số liệu thu thập trong quá trình nghiên cứu được mã hoá và chỉ được nghiên cứu viên sử dụng cho mục tiêu nghiên cứu, không phục vụ cho mục đích nào khác.

Đối tượng được uống sữa dành cho bệnh nhân đái tháo đường sau mỗi lần lấy máu buổi sáng. Kết quả xét nghiệm được thông báo và gửi cho đối tượng

ngay sau điều tra. Các đối tượng có chỉ số bất thường sẽ được tư vấn hoặc chuyển tới bệnh viện hoặc bác sỹ điều trị. Kết thúc nghiên cứu đối tượng được tư vấn tiếp tục khi cần thiết.

Nhóm chứng được uống miễn phí 10 ngày sản phẩm VOSCAP sau khi kết thúc.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của VOSCAP:

3.1.1. Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên người khỏe mạnh:

3.1.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu:

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng người khỏe mạnh trước nghiên cứu

| Chỉ số | Tổng cộng (n=45) | |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------|
| | Trung bình | SD |
| Tuổi | 22,1 | 2,9 |
| Huyết áp tâm thu (mm Hg) | 100,6 | 9,3 |
| Huyết áp tâm trương (mm Hg) | 62,4 | 6,0 |
| Nồng độ glucose máu lúc đói (mmol/L) | 5,25 | 0,42 |
| Chỉ số BMI (kg/m ²) | 20,1 | 2,5 |

Bảng 3.1 cho thấy tổng số đối tượng khỏe mạnh đủ điều kiện tham gia nghiên cứu là 45. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 22,1. Chỉ số BMI trung bình là 20,1. Các đối tượng trước khi tham gia thử nghiệm có tình trạng

sức khỏe ổn định, huyết áp không cao. Các đối tượng này có nồng độ glucose máu lúc đói trung bình là 5,25 mmol/L.

3.1.1.2. Hiệu quả kiểm soát tăng glucose máu sau ăn:

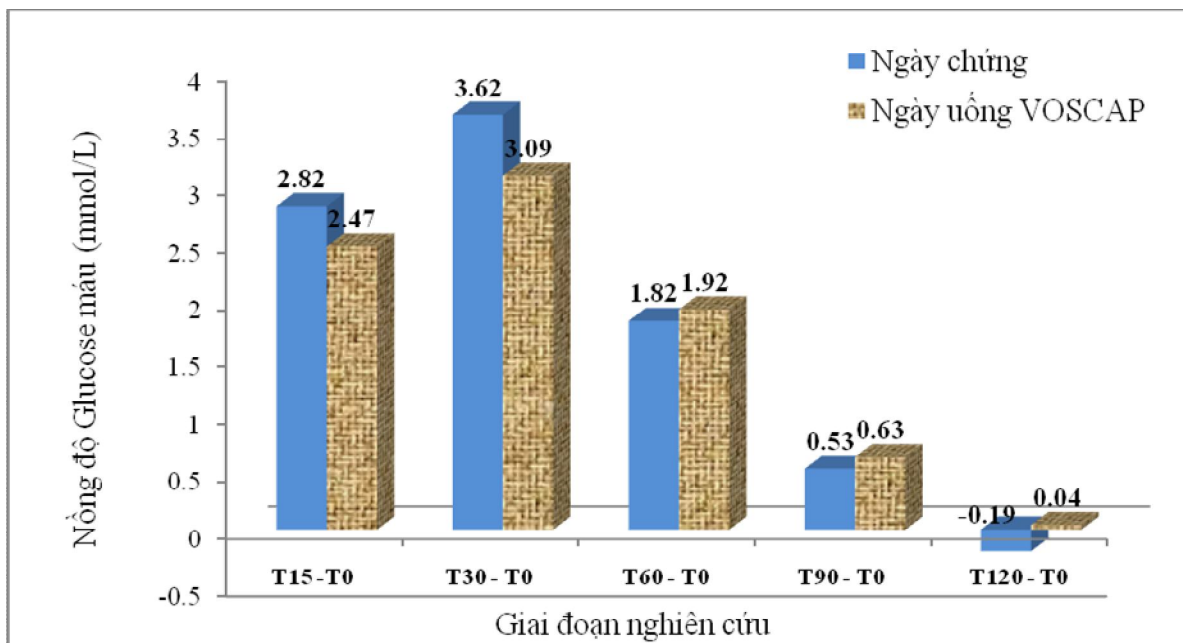
Bảng 3.2. Nồng độ glucose máu của đối tượng khỏe mạnh tại các các thời điểm và giá trị diện tích dưới đường cong sau 2 ngày uống và không uống VOSCAP

| | Thời gian | Ngày chứng (n=45; TB ± SD) | Ngày uống VOSCAP (n=45; TB ± SD) | p (t-test) |
|-------------------------|--------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------------|
| | Ban đầu | 5,30 ± 0,49 | 5,21 ± 0,34 | 0,25 |
| | Sau 15 phút | 8,12 ± 1,07 | 6,67 ± 0,90 | 0,001 |
| Glucose máu (mmol/L) | Sau 30 phút | 8,92 ± 1,04 | 8,30 ± 0,92 | 0,01 |
| | Sau 60 phút | 7,12 ± 1,13 | 7,13 ± 0,92 | 0,96 |
| | Sau 90 phút | 5,83 ± 0,71 | 5,84 ± 0,68 | 0,95 |
| | Sau 120 phút | 5,11 ± 0,49 | 5,24 ± 0,63 | 0,29 |
| IAUC | 0-120 phút | 214,2 ± 105,7 | 168,4 ± 94,2 | <0,05 |

Bảng 3.2 cho thấy tại thời điểm ban đầu (trước khi cho đối tượng khỏe mạnh uống và ăn) nồng độ glucose máu lúc đói của 45 người khỏe mạnh tham gia vào thử nghiệm là 5,30 mmol/L và 5,21 mmol/L, không có sự khác biệt về nồng độ glucose máu giữa ngày chứng và ngày uống VOSCAP. Tại ngày chứng, sau khi uống nước và sử dụng bữa ăn, nồng độ glucose máu tăng nhanh một cách đáng kể sau 15, 30 và 60 phút, tăng cao nhất vào thời điểm 30 phút (8,92 mmol/L), sau 90 nồng độ glucose máu hạ dần (5,83 mmol/L), và sau 120 phút

nồng độ glucose máu hạ xuống về gần như ban đầu (5,11 mmol/L). Đối với ngày uống VOSCAP, sau khi uống VOSCAP và sử dụng bữa ăn, nồng độ glucose máu cũng đã tăng dần, nhưng thấp hơn so với ngày chứng trong suốt 90 phút, và thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với ngày chứng tại thời điểm sau 15 phút (6,67 mmol/L so với 8,12 mmol/L, $p < 0,01$), và tại thời điểm sau 30 phút (8,30 mmol/L so với 8,92 mmol/L; $p < 0,05$).

Khi tính giá trị diện tích tăng dưới đường cong glucose máu (IAUC), giá trị này thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở ngày uống VOSCAP so với ngày không uống VOSCAP (168,4 so với 214,2; $p < 0,01$).



Hình 3.1. Tăng glucose máu của người khỏe mạnh so với glucose máu ban đầu ở người khỏe mạnh

Hình 3.1 cho thấy: Khi tính toán giá trị tăng glucose máu sau 15, 30, 60, 90 và 120 phút so với glucose máu lúc đói (glucose máu ban đầu) cho thấy sự tăng

glucose máu sau ăn của ngày uống VOSCAP thấp hơn một cách đáng kể so với ngày không uống VOSCAP

Tại thời điểm 30 phút sau ăn, ngày uống VOSCAP glucose máu chỉ tăng thêm 3,09 mmol/L, trong khi đó ngày chứng tăng lên 3,62 mmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Đối với thời điểm sau 15 phút (T15-T0), ngày uống VOSCAP chỉ tăng thêm 2,47 mmol/L, trong khi đó ngày chứng tăng lên 2,82 mmol/L ($p > 0,05$).

3.1.2. Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên người đái tháo đường:

3.1.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng tham gia nghiên cứu:

Bảng 3.3. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

| Chỉ số | Tổng cộng (n=40) | |
|--------------------------------------|------------------|------|
| | Trung bình | SD |
| Tuổi | 59,5 | 5,9 |
| Huyết áp tâm thu (mm Hg) | 129,8 | 18,3 |
| Huyết áp tâm trương (mm Hg) | 79,3 | 10,9 |
| Nồng độ glucose máu lúc đói (mmol/L) | 7,75 | 1,27 |
| Chỉ số BMI (kg/m ²) | 23,5 | 3,0 |

Bảng 3.3 cho thấy đối tượng tham gia nghiên cứu là 40 bệnh nhân với tuổi trung bình là 59,5 và BMI trung bình là 23,5. Huyết áp tâm thu trung bình là 129,8 mm Hg, huyết áp tâm trương trung bình là 79,3 mm Hg. Các bệnh nhân có nồng độ glucose máu lúc đói trung bình là 7,75 mmol/L.

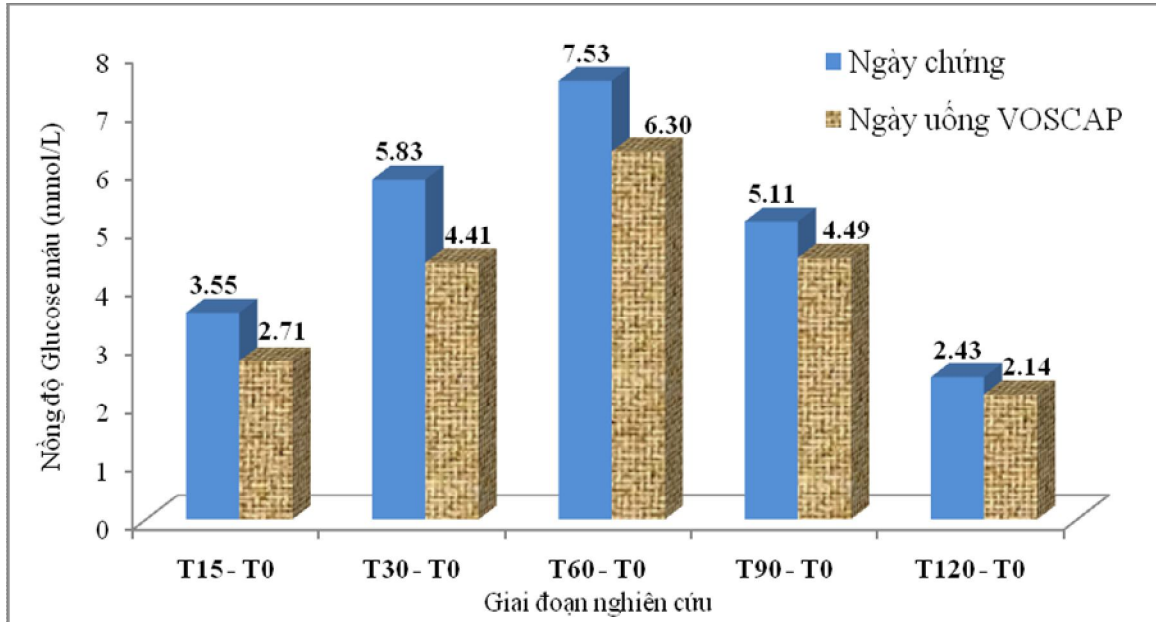
3.1.2.2. Hiệu quả hạn chế tăng glucose máu sau ăn:

Bảng 3.4. Nồng độ glucose máu tại các các thời điểm và giá trị diện tích dưới đường cong sau 2 ngày uống và không uống VOSCAP

| | Thời gian | Ngày chứng (n=40 TB ± SD) | Ngày uống VOSCAP (n=40;TB ± SD) | p (t-test) |
|----------------------------|--------------|---------------------------------|---------------------------------------|---------------|
| Glucose máu (mmol/L) | Ban đầu | 7,75 ± 1,27 | 7,84 ± 0,92 | 0,71 |
| | Sau 15 phút | 11,30 ± 1,75 | 10,54 ± 1,52 | 0,04 |
| | Sau 30 phút | 13,58 ± 2,04 | 12,25 ± 1,95 | 0,01 |
| | Sau 60 phút | 15,28 ± 3,36 | 14,14 ± 2,15 | 0,07 |
| | Sau 90 phút | 12,95 ± 3,12 | 12,32 ± 2,41 | 0,31 |
| | Sau 120 phút | 10,33 ± 2,46 | 9,62 ± 1,99 | 0,16 |
| IAUC | 0-120 phút | 605,0 ± 160,6 | 489,8 ± 129,8 | <0,001 |

Bảng 3.4 cho thấy tại thời điểm ban đầu (trước khi cho bệnh nhân uống và ăn) nồng độ glucose máu lúc đói của 40 bệnh nhân đái tháo đường tham gia vào thử nghiệm 1 là 7,75 mmol/L và 7,84 mmol/L, không có sự khác biệt về nồng độ này giữa ngày chứng và ngày uống VOSCAP. Tại ngày chứng, sau khi uống nước và sử dụng bữa ăn, nồng độ glucose máu tăng nhanh một cách đáng kể sau 15, 30, 90 và 120 phút, tăng cao nhất vào thời điểm 60 phút (15,28 mmol/L), và sau 120 phút nồng độ glucose máu hạ xuống nhưng vẫn còn ở mức cao là 10,33 mmol/L. Đối với ngày uống VOSCAP, sau khi uống VOSCAP và sử dụng bữa ăn, nồng độ glucose máu cũng đã tăng dần, nhưng thấp hơn so với ngày chứng trong suốt 120 phút, và thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với ngày chứng tại thời điểm sau 15 phút (11,30 mmol/L so với 10,54 mmol/L; $p < 0,05$) và sau 30 phút (13,58 mmol/L so với 12,25 mmol/L; $p < 0,01$)

Khi tính giá trị diện tích tăng dưới đường cong, giá trị này thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở ngày uống VOSCAP so với ngày không uống VOSCAP (489,8 so với 605,0, $p < 0,001$)



Hình 3.2. Tăng glucose máu sau ăn so với glucose máu ban đầu ở bệnh nhân ĐTĐ

Hình 3.2 cho thấy khi tính toán giá trị tăng glucose máu sau 15, 30, 60, 90 và 120 phút so với glucose máu lúc đói (glucose máu ban đầu) cho thấy sự tăng glucose máu sau ăn của ngày uống VOSCAP thấp hơn một cách đáng kể so với ngày không uống VOSCAP. Tại thời điểm 15 phút sau ăn, ngày uống VOSCAP glucose máu chỉ tăng thêm 2,71 mmol/L, trong khi đó ngày chứng nồng độ glucose máu tăng lên 3,55 mmol/L, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Tương tự với thời điểm sau 30 phút (T30-T0), ngày uống VOSCAP nồng độ glucose máu chỉ tăng thêm 4,41 mmol/L, trong khi đó ngày chứng tăng lên 5,83 mmol/L ($p < 0,001$). Sau 60 phút nồng độ glucose máu tăng 6,30 mmol/L ngày

uống VOSCAP và tăng 7,53 mmol/L ngày không uống VOSCAP ($p < 0,05$). Ngày uống VOSCAP, sau 90 phút nồng độ glucose máu tăng thêm 4,49 mmol/L và sau 120 phút còn tăng 2,14 mmol/L, ngày chứng thì nồng độ glucose máu lại tăng so với ban đầu là 5,11 mmol/L và 2,43 mmol/L ($p > 0,05$).

3.2. Hiệu quả kiểm soát lâu dài của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân đái tháo đường type 2:

3.2.1. Đặc điểm chung của đối tượng tại thời điểm trước nghiên cứu

Bảng 3.5. Đặc điểm chung của đối tượng trước nghiên cứu

| Chỉ số | Nhóm chứng (n=36) | VOSCAP (n=40) | Chung |
|---------------------------------|----------------------|------------------|------------|
| Tuổi | 56,9 ± 4,6 | 56,2 ± 4,1 | 56,5 ± 4,3 |
| Số năm mắc đái tháo đường (năm) | 10,2 ± 13,5 | 6,6 ± 4,2 | 8,3 ± 9,9 |
| Khám bác sỹ (lần/tháng) | 1,0 ± 0,4 | 1,0 ± 0,3 | 1,0 ± 0,4 |
| Nồng độ glucose máu (mmol/L) | 7,8 ± 1,1 | 7,3 ± 1,3 | 7,5 ± 1,2 |
| Chỉ số BMI (Kg/m ²) | 23,2 ± 3,0 | 23,3 ± 2,9 | 23,2 ± 2,9 |
| Nghề nghiệp (n, %) | | | |
| + Hưu trí, nội trợ | 20 (55,6) | 22 (55,0) | 42 (55,3) |
| + Đang làm việc | 16 (44,4) | 18 (45,0) | 34 (44,7) |
| Giới (n, %) | | | |
| + Nam | 13 (36,1) | 16 (40,0) | 47 (38,2) |
| + Nữ | 23 (63,9) | 24 (60,0) | 29 (61,8) |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$)

Bảng 3.5 cho thấy tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu là 76 bệnh nhân nhóm chứng 36 bệnh nhân (nữ chiếm 63,9%, nam 36,1%) nhóm can thiệp 40

bệnh nhân (nữ chiếm 60%, nam 40%), tuổi trung bình của các bệnh nhân là 56,5. Thời gian mắc ĐTD trung bình là 8,3 năm, nồng độ glucose máu trung bình là 7,5 mmol/l, chỉ số BMI là 23,2. Bệnh nhân nghỉ hưu hoặc chỉ nội trợ ở nhà chiếm 53,3%, đang làm việc chiếm 44,7 %. Không có sự khác biệt giữa 2 nhóm chứng và nhóm VOSCAP ($p>0,1$)

Bảng 3.6. Tình hình khám chữa bệnh trước nghiên cứu

| Chỉ số | Nhóm chứng | | Nhóm VOSCAP | |
|---------------------------------------|------------|---------|-------------|---------|
| | (n=36) | | (n=40) | |
| Sử dụng thuốc giảm glucose máu | 34 | (94,4%) | 36 | (90,0%) |
| Sử dụng thuốc điều trị biến chứng ĐTD | 3 | (8,6%) | 1 | (2,5%) |
| Sử dụng thuốc điều trị mỡ máu | 9 | (25%) | 8 | (30,7%) |
| Kiểm tra glucose máu tại nhà | 19 | (52%) | 25 | (62%) |

Khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

Bảng 3.7. Sử dụng TP chức năng, uống rượu bia, hút thuốc qua các giai đoạn

| Chỉ số | Nhóm chứng | | | | Nhóm VOSCAP | | | |
|------------------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|----------|------------|------------|
| | T0 | T6 | T12 | T18 | T0 | T6 | T12 | T18 |
| Sử dụng TPCN (n,%) | 19 52,7% | 1 0,3% | 0 | 0 | 15 37,5% | 0 | 0 | 0 |
| Sử dụng thuốc lá (n,%) | 9 25% | 4 12% | 2 0,5% | 2 0,5% | 13 32,5% | 5 26% | 5 12,8% | 5 15% |
| Sử dụng rượu bia (n,%) | 8 22,2% | 8 24,2% | 5 13,8% | 7 21,2% | 8 20% | 8 21% | 8 20% | 7 19,4% |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p>0,05$)

Bảng 3.6 và 3.7 cho thấy hầu hết bệnh nhân sử dụng thuốc điều trị ĐTĐ nhóm chứng chiếm 94,4% nhóm can thiệp chiếm 90%, số bệnh nhân dùng thuốc điều trị biến chứng ĐTĐ chiếm tỷ lệ thấp: nhóm chứng 8,6%, nhóm VOSCAP 2,5% (thuốc biến chứng mắt). Ngoài ra có 25% bệnh nhân ở nhóm chứng và 30,7% bệnh nhân ở nhóm VOSCAP phải sử dụng thuốc điều trị mỡ máu. Bệnh nhân có máy đo và tự đo glucose máu tại nhà cũng chiếm tỷ lệ cao. Khi bắt đầu tham gia nghiên cứu nhóm chứng có 18 (52,8%) bệnh nhân sử dụng thực phẩm chức năng hỗ trợ ĐTĐ nhóm VOSCAP là 15 (37,5%). Tuy nhiên sau khi được tư vấn hướng dẫn không còn bệnh nhân nào sử dụng ở giai đoạn, T12, T18. Số bệnh nhân hút thuốc lá ở cả 2 nhóm đều giảm so với giai đoạn T0. Bệnh nhân uống rượu bia không có sự thay đổi trong suốt các giai đoạn ở cả 2 nhóm. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm chứng và nhóm VOSCAP về tỷ lệ sử dụng thuốc, tỷ lệ kiểm tra glucose máu, tỷ lệ sử dụng TPCN, tỷ lệ sử dụng thuốc lá, rượu tại các thời điểm.

Bảng 3.8. Chế độ dinh dưỡng và chế độ sinh hoạt trước nghiên cứu

| <i>Chế độ dinh dưỡng và sinh hoạt</i> | Nhóm chứng (n=36) | Nhóm VOSCAP (n=40) |
|-------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Thực hiện chế độ ăn cho bệnh ĐTĐ | 31 (86,1) | 35 (87,5) |
| Theo bác sĩ bệnh viện | 10 (31,2) | 14 (41,2) |
| Theo bác sĩ dinh dưỡng | 7 (21,9) | 4 (12,1) |
| Tài liệu/ sách | 22 (68,7) | 24 (70,6) |
| Kinh nghiệm người khác | 20 (62,5) | 19 (55,6) |
| Biết về công thức tính cân nặng nên có | 12 (33,3) | 11 (27,5) |
| Biết về nhu cầu năng lượng và tỷ lệ P:L:G | 5 (13,9) | 7 (17,5) |
| Bảng chuyển đổi TP cho bệnh nhân ĐTĐ | 5 (13,9) | 14 (35,0) |

| <i>Chế độ dinh dưỡng và sinh hoạt</i> | Nhóm chứng (n=36) | Nhóm VOSCAP (n=40) |
|---------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Thường xuyên ăn món dạng rán, chiên | 10 (27,8) | 16 (40,0) |
| Thường xuyên ăn món dạng xào | 14 (38,9) | 19 (47,5) |
| Thường xuyên ăn món dạng nấu canh | 30 (83,3) | 35 (87,5) |
| Thường xuyên ăn món dạng kho, rim | 28 (77,8) | 29 (72,5) |
| Thường xuyên ăn món dạng luộc, hấp | 35 (97,2) | 40 (100) |
| Tham gia thể dục thể thao | 33 (91,7) | 37 (92,5) |

Bảng 3.8 cho thấy bệnh nhân thực hiện chế độ ăn cho bệnh nhân ĐTĐ chiếm tỷ lệ cao 86% nhóm chứng và 87,5% nhóm can thiệp tuy nhiên hầu hết các bệnh nhân thực hiện chế độ ăn theo tài liệu, sách hoặc nghe kinh nghiệm từ người khác, còn thực hiện theo bác sỹ dinh dưỡng chỉ chiếm có 21,9% nhóm chứng và 12,1% nhóm can thiệp. Hỏi về công thức tính cân nặng nên có, nhu cầu năng lượng, bảng chuyển đổi thực phẩm tỷ lệ bệnh nhân biết kiến thức trên không cao. Thói quen ăn uống thường xuyên ăn món ăn luộc hấp chiếm tỷ lệ rất cao, tuy nhiên vẫn còn một số bệnh nhân thường xuyên ăn món chiên rán 27,8% nhóm chứng và 40% nhóm can thiệp. Bệnh nhân tham gia thể dục thể thao hàng ngày chiếm tỷ lệ cao. Không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm chứng và nhóm VOSCAP về tỷ lệ các chỉ tiêu trên tại thời điểm ban đầu.

3.2.2. Một số đặc điểm ở bệnh nhân uống VOSCAP

Bảng 3.9. Một số đặc điểm riêng đối với nhóm uống VOSCAP trong 12 tuần

| Đặc điểm (n = 39) | Số lượng/ tổng số | Tỷ lệ % |
|--------------------------------------------|------------------------------|----------------|
| Số ngày uống VOSCAP (trung bình SD) | 82,4± 3,6 | |
| - Số bệnh nhân uống đủ | 32/39 | 82,0% |
| - Số bệnh nhân bỏ 2-3 bữa | 4/39 | 10,2% |
| - Số bệnh nhân bỏ dưới 3 ngày | 2/39 | 5,2% |

| Đặc điểm (n = 39) | Số lượng/ tổng số | Tỷ lệ % |
|------------------------------------------------|----------------------|------------|
| - Số bệnh nhân bỏ trên 3 ngày | 1/39 | 2,6% |
| Giảm liều thuốc DTĐ sau khi uống VOSCAP | | |
| - Số bệnh nhân giảm liều thuốc sau 6 tuần | 7/36 | 19,4% |
| - Số bệnh nhân giảm liều thuốc sau 12 tuần | 9/35 | 25,7% |
| Thời điểm uống viên sản phẩm | | |
| - Trước ăn 10 – 15 phút | 35 (89,7) | |
| - Trước ăn trên 15 phút | 4 (10,3) | |
| Cảm giác sau khi uống viên sản phẩm | | |
| - Khỏe hơn | | 25 (64,1%) |
| - Bình thường | | 14 (35,9%) |

Bảng 3.10. Số bệnh nhân thay đổi liều thuốc tân dược ở cả 2 nhóm

| Liều thuốc điều trị | Nhóm chứng | | | VOSCAP | | |
|---------------------|------------|--------------|--------------|------------|--------------|--------------|
| | T6 n=31 | T12 n= 34 | T18 n= 33 | T6 n=36 | T12 n= 35 | T18 n= 34 |
| Giảm liều (n) | 1 | 2 | 1 | 7 | 9 | 4 |
| % | 3,0 | 5,8 | 3,0 | 19,4 | 25,7 | 11,7 |
| Tăng liều (n) | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % | | 3,0 | | | | |
| Đổi thuốc khác (n) | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| % | 3,0 | 5,8 | | | | |

Bảng 3.9 và 3.10 cho thấy số ngày uống VOSCAP trung bình là 82,4 ngày, đạt 98% so với kế hoạch (dự kiến là 84 ngày), số bệnh nhân uống liên tục không bỏ bữa nào đạt 82,0%, còn lại một số bệnh nhân bỏ uống dưới 3 ngày là 5,2%, chỉ có một bệnh nhân bỏ đến 5 ngày, chiếm 2,6%. Hầu hết bệnh nhân tuân thủ uống trước ăn 10-15 phút, số bệnh nhân thấy khỏe hơn chiếm 64,1%. Sau thời gian sử dụng sản phẩm VOSCAP, số bệnh nhân giảm liều thuốc điều trị đái tháo đường đã tăng lên, từ không người đã có 7 người giảm liều sau 6 tuần (19,4%), đến sau 12 tuần số bệnh nhân giảm liều thuốc tăng lên thêm 2 người, tổng là 9 người giảm liều (25,7%). Khi dùng sản phẩm thì số bệnh nhân giảm

liều lại quay lại liều sử dụng như trước là 5 người, do đó tỷ lệ bệnh nhân giảm liều thuốc điều trị là 11,7% (4 bệnh nhân). Trong suốt quá trình dùng VOSCAP nhóm can thiệp không có bệnh nhân nào phải tăng liều thuốc tân dược hoặc phải đổi thuốc dạng khác để điều trị đái tháo đường. Trong khi đó nhóm chứng, ngay sau 6 tuần đã có 1 bệnh nhân giảm liều thuốc điều trị và lại có 1 bệnh nhân đổi thuốc điều trị, T12 có thêm 1 bệnh nhân giảm liều thuốc như vậy nhóm chứng có 2 người nhưng khi theo dõi tiếp 6 tuần nữa thì 1 bệnh nhân quay lại sử dụng như ban đầu. Ngoài ra, nhóm chứng có 1 bệnh nhân tăng liều thuốc và 2 bệnh nhân đổi thuốc khác sau 12 tuần.

3.2.3. Sự thay đổi chỉ số nhân trắc, mạch, huyết áp trong 18 tuần nghiên cứu

3.2.3.1. Giai đoạn trong 12 tuần can thiệp:

Bảng 3.11. Các chỉ số nhân trắc, mạch, huyết áp trước và sau nghiên cứu

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|---------------------------|-----------|--------------|--------------|
| Cân nặng (kg) | T0 | 57,5 ± 1,6 | 58,9 ± 1,6 |
| | T6 | 57,6 ± 1,7 | 58,8 ± 1,6 |
| | T12 | 57,1 ± 1,6 | 58,1 ± 1,6 |
| BMI (kg/m ²) | T0 | 23,2 ± 3,0 | 23,3 ± 2,9 |
| | T6 | 23,2 ± 3,1 | 23,2 ± 2,8 |
| | T12 | 23,0 ± 2,7 | 23,0 ± 2,6 |
| Mạch (lần/phút) | T0 | 74,9 ± 9,5 | 76,9 ± 9,1 |
| | T6 | 76,5 ± 8,2 | 79,2 ± 10,2 |
| | T12 | 76,3 ± 7,8 | 79,2 ± 9,0 |
| Huyết áp tối đa (mmHg) | T0 | 132,1 ± 21,7 | 132,1 ± 21,5 |
| | T6 | 126,8 ± 18,7 | 125,1 ± 16,9 |
| | T12 | 126,9 ± 14,6 | 128,4 ± 18,2 |
| Huyết áp tối thiểu (mmHg) | T0 | 82,0 ± 15,6 | 79,3 ± 12,2 |

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|----------|-----------|------------|-------------|
| | T6 | 73,2 ± 8,8 | 75,3 ± 10,7 |
| | T12 | 76,2 ± 9,0 | 76,7 ± 8,5 |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm ($p > 0,05$)

Bảng 3.11 cho thấy tại thời điểm trước can thiệp không có sự khác biệt về cân nặng, chỉ số BMI giữa nhóm 2 nhóm. Sau 12 tuần can thiệp cân nặng không có sự thay đổi trước và sau trong cùng một nhóm và giữa 2 nhóm trong từng giai đoạn thử nghiệm. Tương tự với mạch và huyết áp cũng không có sự thay đổi. Không có sai lệch khi phân nhóm vì đặc tính nền ở 2 nhóm không khác biệt nhau ($p > 0,1$).

3.2.3.2. Giai đoạn sau ngừng can thiệp:

Bảng 3.12. Các chỉ số nhân trắc, mạch, huyết áp giai đoạn T12 và T18

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|---------------------------|-----------|--------------|--------------|
| Cân nặng (kg) | T12 | 57,1 ± 1,6 | 58,1 ± 1,6 |
| | T18 | 57,5 ± 1,7 | 58,8 ± 1,6 |
| Mạch (lần/phút) | T12 | 76,3 ± 7,8 | 79,2 ± 9,0 |
| | T18 | 76,3 ± 8,8 | 77,1 ± 8,6 |
| Huyết áp tối đa (mmHg) | T12 | 126,9 ± 14,6 | 128,4 ± 18,2 |
| | T18 | 127,0 ± 15,5 | 126,1 ± 16,9 |
| Huyết áp tối thiểu (mmHg) | T12 | 76,2 ± 9,0 | 76,7 ± 8,5 |
| | T18 | 76,4 ± 9,5 | 79,0 ± 11,1 |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 3.12 sau 6 tuần ngưng can thiệp chỉ số cân nặng không có sự thay đổi trước và sau trong cùng một nhóm và giữa 2 nhóm trong từng giai đoạn thử nghiệm. tương tự như thế với mạch và huyết áp cũng không có sự thay đổi.

3.2.4. Hiệu quả can thiệp các chỉ số liên quan đến chuyển hóa glucose.

3.2.4.1. Giai đoạn trong 12 tuần can thiệp

Bảng 3.13. Sự thay đổi nồng độ glucose máu, insulin và HbA1c

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | VOSCAP |
|-------------------------|--------------------|-------------|--------------|
| Glucose máu (mmol/L) | T0 | 8,1 ± 0,8 | 7,9 ± 0,9 |
| | T6 | 8,1 ± 2,1 | 7,7 ± 1,7 |
| | T12 | 7,7 ± 1,5 | 6,7 ± 1,4*,# |
| | Khác biệt T12 - T0 | -0,4 ± 1,4 | -1,2 ± 1,1* |
| Insulin (pmol/L) | T0 | 72 ± 35 | 68 ± 32 |
| | T12 | 76 ± 36 | 68 ± 31 |
| | Khác biệt T12 - T0 | 3,8 ± 9,5 | 0,3 ± 4,5 |
| HbA1c (%) | T0 | 6,8 ± 0,8 | 6,8 ± 0,7 |
| | T12 | 6,8 ± 1,1 | 6,4 ± 0,8## |
| | Khác biệt T12 - T0 | -0,02 ± 0,8 | -0,4 ± 0,6 |

* $p < 0,01$ so với nhóm chứng, *t*-test.

$p < 0,05$, ## $p < 0,001$, so sánh trước sau cùng nhóm, *t*-test ghép cặp.

Bảng 3.13 cho thấy, tại thời điểm trước can thiệp, không có sự khác biệt về nồng độ glucose máu, insulin, HbA1c ở nhóm chứng và nhóm uống VOSCAP. Sau 12 tuần can thiệp, nồng độ glucose máu ở 2 nhóm đều giảm (8,1 mmol/l giảm còn 7,7 mmol/l nhóm chứng) và (7,9 mmol/l giảm còn 6,7 mmol/l nhóm uống VOSCAP), glucose máu nhóm uống VOSCAP giảm có ý nghĩa thống kê

khi so sánh với nồng độ glucose máu trong cùng một nhóm với T0 và so với nhóm chứng ($p < 0,01$ và $p < 0,05$). Tính toán sự thay đổi glucose máu trước sau can thiệp của từng nhóm cho thấy glucose máu giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm uống VOSCAP (1,2 mmol/l khi so sánh với nhóm chứng 0,4mmol/l) ($p < 0,01$). Trong khi nồng độ HbA1c ở nhóm chứng hầu như không thay đổi thì HbA1c ở nhóm uống VOSCAP tại T12 đã giảm có ý nghĩa thống kê khi so sánh với T0 cùng nhóm (T0 là $6,8 \pm 0,7$ % và T12 là $6,4 \pm 0,8$ % ($p < 0,05$). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi so sánh nồng độ HbA1c tại T12 ở nhóm uống VOSCAP với nhóm chứng. Insulin chỉ tăng nhẹ ở nhóm chứng, nhóm uống VOSCAP không có sự thay đổi.

Bảng 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân có glucose máu $\leq 6,7$ mmol/L và HbA1c $\leq 6,5$ % sau 12 tuần can thiệp

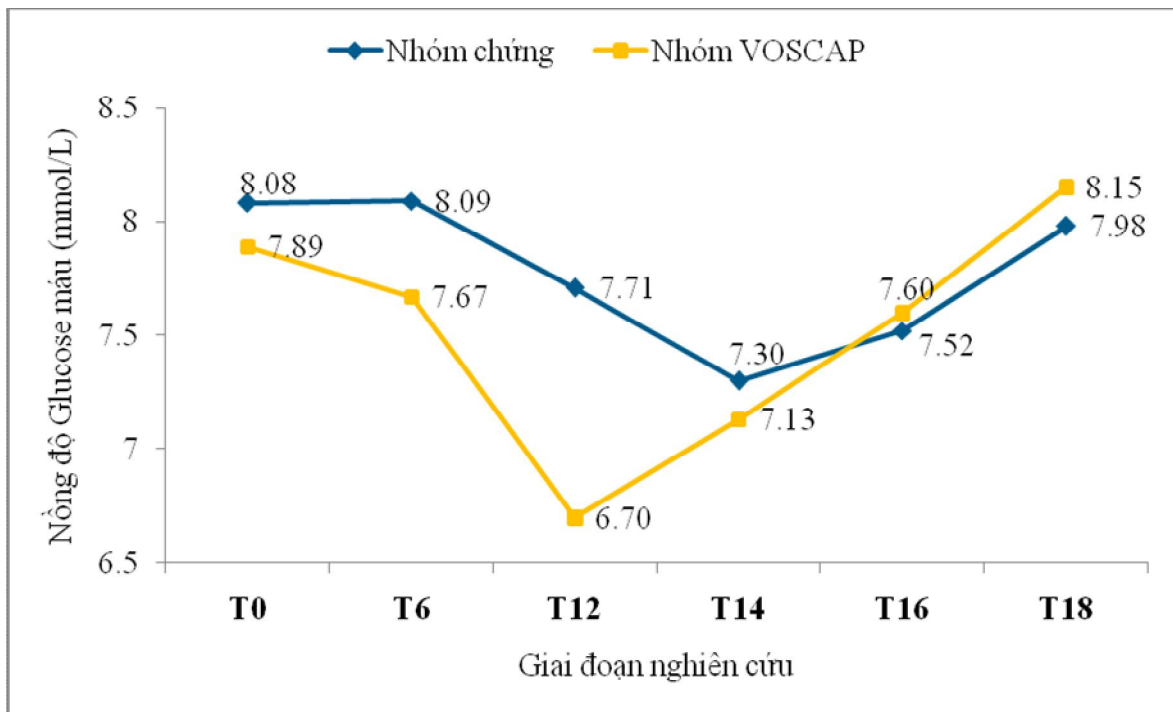
| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|-------------------------------|----------------------|------------|-------------|
| Glucose máu $\leq 6,7$ mmol/L | T6 | 8,3% | 12,5% |
| | T12 | 27,8% | 53,8%* |
| | Hiệu quả CT thô (%) | 70,1 | 76,8 |
| | Hiệu quả CT thực (%) | | 6,7 |
| HbA1c $\leq 6,5$ % | T0 | 38,9% | 37,5% |
| | T12 | 50,0% | 56,4% |
| | Hiệu quả CT thô (%) | 22,2 | 33,5 |
| | Hiệu quả CT thực (%) | | 11,3 |

* $p < 0,05$, χ^2 test

Bảng 3.14, cho thấy có sự thay đổi tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HbA1c $\leq 6,5$ % (T0: 38,9%, và T12: 50,0% nhóm chứng), (T0: 37,5%, và T12: 56,4%

nhóm uống VOSCAP). Nồng độ glucose máu $\leq 6,7$ mmol/L (T6: 8,3% và T12: 27,8% nhóm chứng), (T6: 12,5%, và T12: 53,8% nhóm uống VOSCAP). Mức tăng tỷ lệ bệnh nhân có glucose máu $\leq 6,7$ mmol/L ở nhóm uống VOSCAP cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Hiệu quả can thiệp thực glucose máu là 6,7% và HbA1c là 11,3%.

3.2.4.2. Giai đoạn sau ngừng can thiệp (chỉ số glucose máu)



Hình 3.3. Sự thay đổi nồng độ glucose máu khi can thiệp và ngừng can thiệp

Hình 3.3 cho thấy chỉ số glucose máu ở giai đoạn bắt đầu can thiệp như nhau. Sau tuần thứ 6 glucose máu nhóm chứng không thay đổi, nhóm uống VOSCAP đã bắt đầu giảm còn 7,67 mmol/l. Tuần 12 chỉ số glucose máu giảm ở cả 2 nhóm (7,71 mmol/l nhóm chứng và 6,7 mmol/l nhóm uống VOSCAP). Khi bắt đầu ngưng dùng VOSCAP cứ 2 tuần xét nghiệm glucose máu/ lần, nhóm chứng vẫn không có sự thay đổi nhưng đến giai đoạn T16 và T18 lượng glucose

máu có tăng gần như ban đầu, còn nhóm uống VOSCAP sau ngưng thuốc glucose máu T14 (7,13 mmol/l) vẫn duy trì gần với ngưỡng glucose máu ở T12 (6,7mmol/l), tuần bắt đầu tăng T16 là 7,6mmol/l, nhưng T18 nồng độ glucose máu tăng lên nhiều và cao hơn cả giai đoạn bắt đầu thử nghiệm T0 (7,8mmol/l).

3.2.5. Hiệu quả can thiệp đến chỉ số kháng Insulin

Bảng 3.15. Sự thay đổi về chỉ số kháng Insulin (HOMA-IR)

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|--------------------------|---------------------|-------------|----------------------------|
| Chỉ số HOMA-IR (mean±SD) | T0 | 1,77 ± 0,81 | 1,70 ± 0,89 |
| | T12 | 1,82 ± 0,92 | 1,41 ± 0,74*, [#] |
| | T12-T0 | 0,03 ± 0,41 | -0,30 ± 0,33* |
| Chỉ số HOMA-IR <2,7 (%) | T0 | 35 (89,7) | 35 (87,5) |
| | T12 | 29 (80,6) | 36 (92,3) [@] |
| | Hiệu quả CT thô (%) | 10,1 | 5,4 |
| | Hiệu quả thực (%) | | 15,5 |

* $p < 0,01$, so với nhóm chứng, t -test; [#] $p < 0,05$ so sánh trước sau cùng nhóm, t -test ghép cặp

[@] $p < 0,01$ so sánh với nhóm chứng, χ^2 test.

Kết quả bảng 3.15 cho thấy, tại thời điểm ban đầu sự kháng insulin ở 2 nhóm là như nhau ($p > 0,05$), nhưng sau 12 tuần can thiệp, chỉ số HOMA-IR của

nhóm VOSCAP đã giảm rõ rệt so với ban đầu và thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số HOMA-IR $< 2,7$ ở nhóm VOSCAP đã tăng lên, trong khi nhóm chứng lại giảm xuống, hiệu quả can thiệp thực là 15,5%.

3.2.6. Sự thay đổi về các chỉ số liên quan đến chuyển hóa lipid:

3.2.6.1. Giai đoạn trong 12 tuần can thiệp:

Bảng 3.16. Sự thay đổi nồng độ cholesterol, triglyceride và HDL-Cholesterol

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|--------------------------|--------------------|------------------|-------------------|
| Cholesterol (mmol/L) | T0 | $5,3 \pm 0,8$ | $5,1 \pm 0,9$ |
| | T6 | $5,3 \pm 1,0$ | $5,3 \pm 1,0$ |
| | T12 | $5,2 \pm 1,0$ | $4,9 \pm 0,9$ |
| | Khác biệt T12 - T0 | $-0,15 \pm 0,8$ | $-0,17 \pm 0,6$ |
| Triglyceride (mmol/L) | T0 | $2,2 \pm 1,2$ | $2,0 \pm 1,1$ |
| | T6 | $2,2 \pm 1,7$ | $2,1 \pm 1,0$ |
| | T12 | $2,0 \pm 1,2$ | $2,0 \pm 1,0$ |
| | Khác biệt T12 - T0 | $-0,18 \pm 1,5$ | $-0,005 \pm 1,05$ |
| HDL-C (mmol/L) | T0 | $1,1 \pm 0,26$ | $1,1 \pm 0,27$ |
| | T6 | $1 \pm 0,24$ | $1 \pm 0,26$ |
| | T12 | $1,1 \pm 0,27$ | $1,1 \pm 0,32$ |
| | Khác biệt T12 - T0 | $-0,002 \pm 0,2$ | $-0,04 \pm 0,2$ |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 3.16 cho thấy nồng độ cholesterol, triglyceride và HDL-C không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ở giai đoạn trước can thiệp, sau 12 tuần can thiệp nồng độ cholesterol ở 2 nhóm có giảm không đáng kể. Triglyceride và HDL-C không có sự thay đổi.

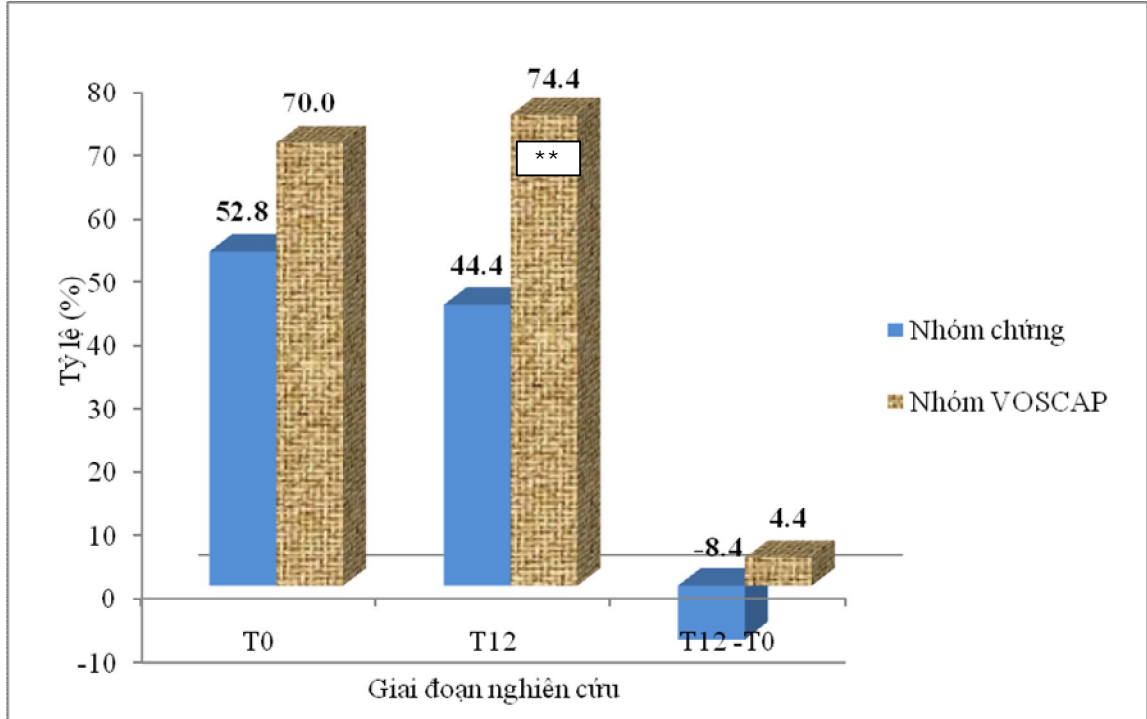
3.2.6.2. Giai đoạn sau ngừng can thiệp:

Bảng 3.17. Sự thay đổi nồng độ cholesterol, triglyceride và HDL-Cholesterol, giữa T12 và T18

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|-------------------------|-----------|------------|-------------|
| Cholesterol (mmol/L) | T12 | 5,2 ± 1,0 | 4,9 ± 0,9 |
| | T18 | 5,4 ± 0,9 | 5,4 ± 1,2 |
| Triglycerid (mmol/L) | T12 | 2,0 ± 1,2 | 2,0 ± 1,0 |
| | T18 | 1,9 ± 0,9 | 2,1 ± 1,0 |
| HDL-C (mmol/L) | T12 | 1,1 ± 0,27 | 1,1 ± 0,32 |
| | T18 | 1,2 ± 0,28 | 1,2 ± 0,32 |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

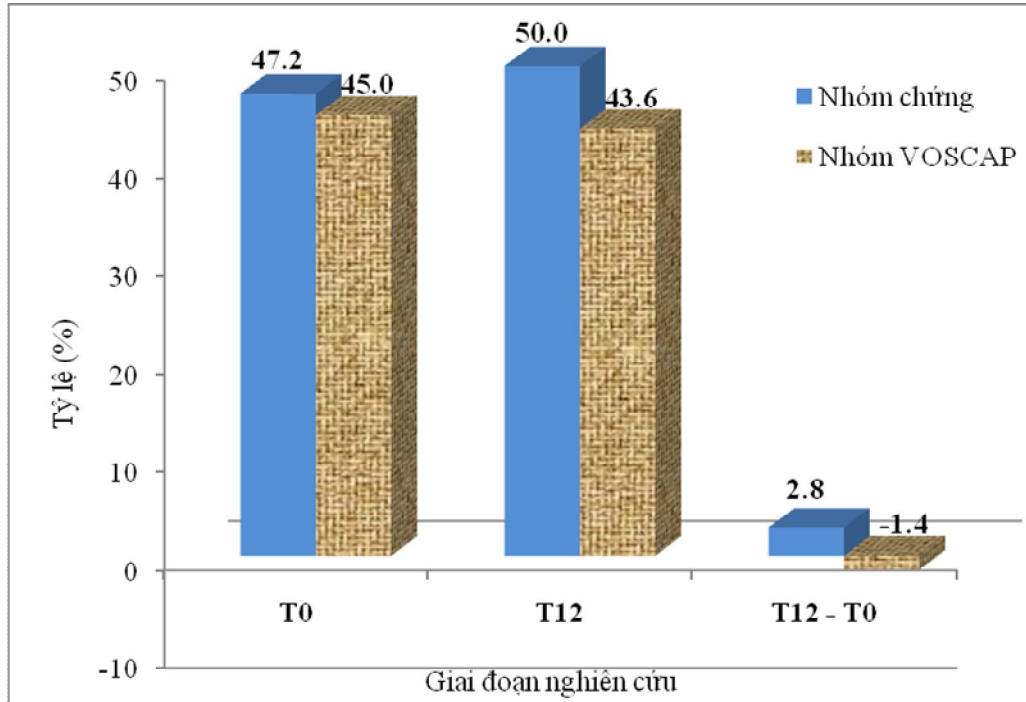
Bảng 3.17 cho thấy cholesterol tăng ở cả 2 nhóm sau khi ngưng can thiệp 6 tuần so với khi bắt đầu ngưng can thiệp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$. Triglyceride và HDLc không thay đổi ở cả 2 nhóm.



** $p < 0,05$, χ^2 test

Hình 3.4. Sự thay đổi về tỷ lệ (%) bệnh nhân có cholesterol < 5,2 mmol/L sau 12 tuần can thiệp

Hình 3.4 cho thấy ở giai đoạn T0 có 52,8% bệnh nhân nhóm chứng và 70,0% nhóm uống VOSCAP có nồng độ cholesterol < 5,2 mmol/l. Sau 12 tuần thử nghiệm tỷ lệ có cholesterol < 5,2 mmol/l đã tăng lên ở nhóm uống VOSCAP là 74,4% nhưng nhóm chứng giảm còn 44,4%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,008$).



Hình 3.5. Sự thay đổi về tỷ lệ (%) bệnh nhân có Triglyceride <1,7 mmol/L sau 12 tuần can thiệp

Hình 3.5 cho thấy ở giai đoạn T0 có 47,2% bệnh nhân nhóm chứng và 45,0% nhóm uống VOSCAP có nồng độ Triglyceride <1,7 mmol/L sau 12 tuần can thiệp số bệnh nhân có Triglyceride <1,7 mmol/L nhóm chứng tăng lên 50,0% tuy nhiên nhóm uống VOSCAP không có sự thay đổi.

3.2.7. Sự thay đổi về các chỉ số liên quan đến chức năng gan, thận:

3.2.7.1. Giai đoạn can thiệp:

Bảng 3.18. Sự thay đổi nồng độ AST, ALT, creatinin, acid uric

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|-----------|-----------|------------|-------------|
| | T0 | 24± 16 | 25± 10 |
| AST (U/l) | T6 | 28± 14 | 25± 8,3 |
| | T12 | 28± 14 | 26± 7,3 |

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|-----------------------|--------------------|-------------|---------------------------|
| | Khác biệt T12 - T0 | 3,9± 10,9 | 0,7± 6,9 |
| ALT (U/l) | T0 | 31± 24 | 26± 14 |
| | T6 | 29± 21 | 25± 12 |
| | T12 | 33± 20 | 26± 10 |
| | Khác biệt T12 - T0 | 2,2± 14,7 | -0,18± 9,5 |
| Creatinin (µmol/L) | T0 | 90± 23 | 92 ± 21 |
| | T6 | 112 ± 24 | 98 ± 21 ^{##} |
| | T12 | 97 ± 19 | 90± 17 |
| | Khác biệt T12 - T0 | 6,9± 16,9 | -2,7± 10,7 [#] |
| Acid Uric (µmol/L) | T0 | 367 ± 105 | 328 ± 88 |
| | T6 | 359 ± 112 | 329± 80 |
| | T12 | 310± 97 | 319± 70 |
| | Khác biệt T12 - T0 | -57,5± 54,1 | -9,3± 78,7 ^{###} |

[#], $p < 0,05$, ^{##} $p < 0,01$, ^{###}, $p < 0,001$, so với nhóm chứng, kiểm định *Man-Whitney*

Bảng 3.18 thấy, tại thời điểm trước can thiệp, không có sự khác biệt về nồng độ AST, ALT, Creatinin, Acid uric nhóm chứng và nhóm uống VOSCAP. Sau 12 tuần can thiệp, nồng độ AST, ALT ở nhóm uống VOSCAP không thay đổi ở từng giai đoạn, nhóm chứng có tăng không đáng kể. Creatinin ở nhóm uống VOSCAP không thay đổi, nhóm chứng tăng nồng độ creatinin T0 90± 23 µmol/L lên T12 là 98 ± 19 µmol/L sự khác biệt creatinin giữa 2 nhóm ở T12 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ Acid uric ở nhóm chứng giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm uống VOSCAP (T0 nhóm chứng là 367 ± 105 µmol/L, T12 là 310± 97 µmol/L, nhóm uống VOSCAP).

3.2.7.2. Giai đoạn sau ngừng can thiệp:

Bảng 3.19. Sự thay đổi nồng độ AST,ALT, creatinin, acid uric T12 và T18

| Chỉ tiêu | Thời gian | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|-----------------------|-----------|------------|-------------|
| AST (U/l) | T12 | 28± 14 | 26± 7,3 |
| | T18 | 27± 16 | 29± 14 |
| ALT (U/l) | T12 | 33± 20 | 26± 10 |
| | T18 | 30± 22 | 29± 15 |
| Creatinin (µmol/L) | T12 | 97 ± 19 | 90± 17 |
| | T18 | 98 ± 19 | 96 ± 18 |
| Acid Uric (µmol/L) | T12 | 310± 97 | 319± 70 |
| | T18 | 313± 107 | 321 ± 104 |

Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 3.19 cho thấy sau thời gian ngừng can thiệp AST, ALT, Creatinin tăng nhẹ so với khi bắt đầu ngừng can thiệp ở nhóm uống VOSCAP, acid uric không thay đổi, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.8. Một số thay đổi về khẩu phần và tần xuất tiêu thụ thực phẩm

Bảng 3.20. Các chất sinh năng lượng và chất xơ qua các giai đoạn thử nghiệm

| Chỉ số | Thời điểm | Nhóm chứng | | Nhóm VOSCAP | |
|-------------------------|-----------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | | Trung bình ± SD | %RDA* | Trung bình ± SD | %RDA* |
| Năng lượng (Kcalo)** | T0 | 1388,0 ± 316,2 | 84,1 | 1396,7 ± 372,9 | 84,6 |
| | T6 | 1318,1 ± 322,3 | 79,9 | 1429,0 ± 262,8 | 86,6 |
| | T8 | 1383,0 ± 328,3 | 83,8 | 1386,5 ± 399,3 | 84,0 |
| | T12 | 1375,3 ± 358,7 | 83,4 | 1414,6 ± 345,9 | 85,7 |

| Chỉ số | Thời điểm | Nhóm chứng | | Nhóm VOSCAP | |
|------------------|-----------|-----------------|-------|-----------------|-------|
| | | Trung bình ± SD | %RDA* | Trung bình ± SD | %RDA* |
| Protein (g) | T0 | 61,1 ± 16,4 | 87,3 | 65,5 ± 25,2 | 93,6 |
| | T6 | 59,7 ± 22,0 | 85,3 | 63,0 ± 17,0 | 90,0 |
| | T8 | 61,9 ± 17,5 | 88,4 | 62,8 ± 37,9 | 89,7 |
| | T12 | 56,9 ± 15,5 | 81,3 | 62,5 ± 16,4 | 89,3 |
| Lipid (g) | T0 | 16,6 ± 11,3 | 41,5 | 18,1 ± 16,1 | 45,3 |
| | T6 | 15,3 ± 12,4 | 38,3 | 13,4 ± 9,0 | 33,5 |
| | T8 | 15,1 ± 9,2 | 37,8 | 14,6 ± 9,5 | 36,5 |
| | T12 | 13,0 ± 8,9 | 32,5 | 12,1 ± 7,9 | 30,3 |
| Carbohydrate (g) | T0 | 206,0 ± 55,6 | 84,1 | 213,6 ± 55,6 | 87,2 |
| | T6 | 200,2 ± 37,3 | 81,7 | 224,0 ± 54,5 | 91,4 |
| | T8 | 214,0 ± 50,4 | 87,3 | 213,7 ± 55,1 | 87,2 |
| | T12 | 218,3 ± 66,7 | 89,1 | 220,0 ± 53,4 | 89,8 |
| Fiber (g) | T0 | 7,5 ± 4,1 | 37,5 | 8,2 ± 4,9 | 41,0 |
| | T6 | 9,2 ± 5,4 | 46,0 | 14,7 ± 9,7 | 73,5 |
| | T8 | 7,5 ± 3,6 | 37,5 | 9,7 ± 12,8 | 48,5 |
| | T12 | 8,0 ± 4,9 | 40,0 | 11,5 ± 8,6 | 57,5 |

*) RDA: Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam 2012

**) Tính theo năng lượng khẩu phần khuyến nghị cho bệnh nhân đái tháo đường

Bảng 3.20 cho thấy khẩu phần của các đối tượng ở 2 nhóm tương đối đồng đều nhau về các nhóm dinh dưỡng chính tại các thời điểm.

Năng lượng khẩu phần trung bình khoảng 1.400 Kcal, đạt từ 70%- 84% so với nhu cầu khuyến nghị. Lượng protein và cacbohydrat chiếm từ 80 đến 90%

nhu cầu khuyến nghị trong khi lượng lipid chỉ chiếm từ 32 đến 41% nhu cầu ở cả hai nhóm và tại các thời điểm.

Theo khuyến cáo số lượng chất xơ nên có là 18-20g/ngày, nhưng trong nghiên cứu này, lượng chất xơ khẩu phần đa số chỉ đạt dưới 50% so với khuyến nghị. Nhóm chứng có xu hướng sử dụng nhiều chất xơ hơn nhóm can thiệp.

Bảng 3.21. *Khẩu phần các khoáng và vi chất dinh dưỡng của bệnh nhân ĐTĐ type 2*

| Chỉ số | Thời điểm | Nhóm chứng | | Nhóm VOSCAP | |
|---------------------------------|-----------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | | Trung bình \pm SD | %RDA* | Trung bình \pm SD | %RDA* |
| Vitamin A (mcg) [#] | T0 | 1389,4 \pm 847,2 | 231,6 | 1416,9 \pm 1148,1 | 236,2 |
| | T6 | 1437,9 \pm 1372,5 | 239,6 | 1347,6 \pm 1060,8 | 224,6 |
| | T12 | 1575,4 \pm 1314,0 | 262,6 | 1378,4 \pm 1084,1 | 229,7 |
| | T18 | 1218,0 \pm 978,5 | 203,0 | 966,6 \pm 783,8 | 161,1 |
| Vitamin C (mg) ^{##} | T0 | 70,4 \pm 48,2 | 100,6 | 61,3 \pm 40,3 | 87,5 |
| | T6 | 66,2 \pm 38,7 | 94,5 | 81,2 \pm 48,0 | 116,0 |
| | T12 | 90,4 \pm 76,4 | 129,1 | 66,4 \pm 46,8 | 94,9 |
| | T18 | 97,9 \pm 74,0 | 139,8 | 73,3 \pm 54,9 | 110,4 |
| Vitamin B1 (mg) | T0 | 0,9 \pm 0,4 | 81,8 | 1,0 \pm 0,5 | 90,9 |
| | T6 | 0,9 \pm 0,5 | 81,8 | 1,0 \pm 0,4 | 90,9 |
| | T12 | 1,0 \pm 0,4 | 90,9 | 1,1 \pm 1,5 | 100,0 |
| | T18 | 0,9 \pm 0,4 | 81,8 | 1,0 \pm 0,3 | 90,9 |
| Canxi (mg) | T0 | 507,0 \pm 234,5 | 50,7 | 600,4 \pm 397,8 | 60,0 |
| | T6 | 496,4 \pm 252,6 | 49,6 | 624,9 \pm 576,0 | 62,5 |
| | T12 | 505,3 \pm 269,4 | 50,5 | 555,7 \pm 339,5 | 55,5 |
| | T18 | 565,4 \pm 395,1 | 56,6 | 536,9 \pm 250,8 | 53,7 |

*) RDA: Nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người Việt Nam, 2012

##) Vitamin A: retinol + beta carotene; ###) Vitamin C: đã tính mất mát qua quá trình chế biến

Bảng 3.21 cho thấy lượng vitamin C, vitamin A đều đạt trên ngưỡng nhu cầu khuyến nghị. Trong khi đó, lượng canxi chỉ đạt 50% so với nhu cầu khuyến nghị, vitamin B1 đạt 80%-100% so với nhu cầu khuyến nghị.

Bảng 3.22. Tần xuất tiêu thụ lương thực thực phẩm trong 3 tháng qua của 2 nhóm tại 2 thời điểm T0 và T12

| TP và tần xuất TTTP | Thời điểm | Nhóm chứng | Nhóm VOSCAP |
|------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| Sữa các loại | T0 | 9 (25%) | 9 (22,5%) |
| Ít nhất 1 lần/ngày | T12 | 10 (27,7%) | 11 (27,5%) |
| Thịt các loại | T0 | 28 (77,7%) | 31 (77,5%) |
| Ít nhất 1 lần/ngày | T12 | 26 (72,2%) | 28 (70%) |
| Cá và các loại hải sản | T0 | 30 (78,9%) | 29 (72,5%) |
| >2-4 lần/tuần | T12 | 31 (81,5%) | 28 (70%) |
| Đậu phụ | T0 | 15 (41,6%) | 18 (45%) |
| Ít nhất 1 lần/ngày | T12 | 12 (33,3%) | 16 (40%) |
| Quả chín các loại | T0 | 28 (77,7%) | 29 (72,5%) |
| Ít nhất 1 lần/ngày | T12 | 29 (80,5%) | 27 (67,5%) |
| Đồ ngọt (đường, kem, bánh ngọt...) | T0 | 4 (11,1%) | 3 (8%) |
| 1-3 lần/tháng | T12 | 7(19,7%) | 8 (20%) |
| Đồ ngọt (đường, kem, bánh ngọt...) | T0 | 30 (88,9%) | 37 (92%) |
| Không ăn trong 3 tháng | T12 | 29 (80,5%) | 32 (80%) |

Bảng 3.22 cho thấy tần xuất tiêu thụ về thịt với mức tiêu thụ ít nhất 1 lần/ngày là 70-78%, có sự thay đổi rất ít sau 12 tuần can thiệp ở cả 2 nhóm. Trong khi đó, nhóm sữa tiêu thụ hàng ngày chỉ có 22-27% ở cả 2 thời điểm T0 và T12 ở cả 2 nhóm. Đối tượng không bao giờ dùng sữa chiếm tỷ lệ cao >50% (số liệu không trình bày) ở cả 2 nhóm. Việc tiêu thụ nhóm cá, hải sản các loại chỉ xuất hiện nhiều theo tuần, có từ 70-82% đối tượng tham gia tiêu thụ nhóm này 2-

4 lần/tuần, tỷ lệ tiêu thụ hàng ngày rất ít. Sau 12 tuần can thiệp cũng không có sự thay đổi đáng kể về việc sử dụng sữa và cá. Về tiêu thụ quả chín hàng ngày có tỷ lệ là 68-81% tiêu thụ, không có sự thay đổi nào về việc tiêu thụ quả chín hàng ngày trong 12 tuần can thiệp. Riêng đồ ngọt (bao gồm đường, kem, bánh ngọt...), tỷ lệ kiêng ăn đồ ngọt rất cao, có tới 89-92% đối tượng tham gia lúc ban đầu kiêng đồ ngọt, hầu như không ăn trong 12 tuần gần đây. Nhưng sau 12 tuần can thiệp, một số đối tượng giảm bớt việc ăn kiêng đồ ngọt, nên tỷ lệ không ăn đồ ngọt trong 12 tuần còn 80%. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào được tìm thấy giữa 2 nhóm về tỷ lệ sử dụng thực phẩm tại các thời điểm.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của VOSCAP:

4.1.1. Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên người khỏe mạnh:

Đối với người khỏe mạnh, nồng độ glucose máu lúc đói trung bình ở được xác định nằm trong khoảng từ 4,0-5,6 mmol/L. Nồng độ glucose bắt đầu tăng 10 phút sau khi ăn do kết quả hấp thu glucid. Nồng độ glucose máu sau ăn phụ thuộc nhiều vào sự bài tiết insulin và glucagon của tụy nội tiết và sự chuyển hóa glucose ở gan và mô ngoại vi. Đỉnh cao nhất của glucose máu là sau khi ăn 60 phút, nhưng không vượt qua ngưỡng 7,8 mmol/l và trở về nồng độ bình thường sau đó 2 giờ. Cho dù nồng độ glucose có trở về mức bình thường sau 3 giờ thì việc hấp thu glucid vẫn còn tiếp tục cho đến ít nhất 5-6 giờ sau đó [4]. Nghiên cứu đã tiến hành đánh giá hiệu quả hạn chế tăng glucose máu sau ăn của sản phẩm VOSCAP trên người khỏe mạnh. Cơ chế hạn chế tăng glucose máu sau ăn của VOSCAP cũng đã được sáng tỏ một phần trong nghiên cứu trước của tác giả Trương Tuyết Mai và cộng sự [17]: Nghiên cứu trong ống nghiệm lá vối, lá ổi, lá sen VOSCAP có khả năng ức chế tạm thời hoạt động của men alpha-glucosidase, một men thủy phân đường trong ruột, làm hạn chế giải phóng lượng glucose. Cơ chế tác dụng có thể tương tự nhóm thuốc ức chế men alpha-glucosidase, như Acarbose.

Trong nghiên cứu này đã tiến hành thử nghiệm viên VOSCAP trên 45 người khỏe mạnh là sinh viên trường Đại học Y tế Công cộng Hà Nội tình nguyện tham gia nghiên cứu với tuổi trung bình là 22,1, huyết áp bình thường,

nồng độ glucose máu lúc đói trung bình là 5,25 mmol/l (Bảng 3.1), kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Trương Tuyết Mai và cộng sự tiến hành đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của trà nụ vôi trên 12 nữ sinh viên tại Nhật Bản [18].

Bữa ăn thực hiện trong nghiên cứu dựa trên nghiên cứu thử nghiệm glucose máu sau ăn của tác giả Wolever [135]. Tổng năng lượng bữa ăn là 250 kcalo xấp xỉ nghiên cứu thử nghiệm trên người khỏe mạnh của Trương Tuyết Mai là 160 gam cơm tẻ không có thịt nạc, với năng lượng là 260 Kcalo/bữa ăn [18]. Thấp hơn nghiên cứu của Joana và cộng sự (cs) sử dụng bữa ăn tổng năng lượng là 330 kcalo cùng với 6g bột quế để đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của bột chiết quế trên 41 người khỏe mạnh tại Thụy Điển [73].

Kết quả nghiên cứu trên 45 người khỏe mạnh cho thấy: nồng độ glucose máu của ngày uống VOSCAP đã không tăng nhiều hơn so với ngày không uống VOSCAP. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau ăn 15 phút và 30 phút, khi so sánh cũng thời điểm giữa ngày uống VOSCAP và ngày chứng (Bảng 3.2). Tại thời điểm sau ăn 60, 90 phút, mặc dù nồng độ glucose máu của ngày uống VOSCAP cũng đã thấp hơn so với ngày chứng, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy, chỉ sau 15 phút và sau 30 phút sau ăn khả năng hạn chế tăng glucose máu được thể hiện rõ rệt nhất ($p < 0,01$ và $p < 0,05$). Khi so sánh kết quả nghiên cứu với kết quả nghiên cứu của Trương Tuyết Mai với trà nụ vôi trên đối tượng sinh viên khỏe mạnh tương tự nhau, uống trà nụ vôi cho thấy nồng độ glucose máu ở ngày uống trà nụ vôi sau ăn 30 phút thấp hơn một cách đáng kể so với ngày đối chứng sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p < 0,05$). Nhưng so với kết quả nghiên cứu của Deguchi và cộng sự [56] với trà lá ổi trên người khỏe mạnh, thì trà lá ổi đã có tác dụng giảm mức glucose máu sau ăn có ý

nghĩa thống kê không dừng lại 30 phút sau khi ăn ($p < 0,01$), mà còn cả tại 90 phút ($p < 0,05$) và 120 phút ($p < 0,01$). Điều này cho thấy dùng trà lá ổi có khả năng hạn chế tăng glucose máu sau ăn kéo dài hơn so với lá vối đơn lẻ, hoặc kết hợp lá vối lá ổi, lá sen. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy (IAUC) diện tích dưới đường cong (bảng 3.2): Ngày chứng là $214,2 \pm 105,7$ trong khi ngày uống VOSCAP là $168,4 \pm 94,2$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). So sánh với nghiên cứu của Deguchi và cộng sự [56] và Trương Tuyết Mai [18] cho kết quả tương tự. Khi tính giá trị diện tích dưới đường cong, mức glucose máu ngày uống trà lá ổi so với ngày uống nước giảm 20%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [56]. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) về chỉ số diện tích tăng dưới đường cong giữa ngày đối chứng và ngày uống nụ vối (ngày chứng là $237,0 \pm 25,7$, trong khi ngày uống nụ vối là $213,5 \pm 21,1$) [18]

Nghiên cứu này đã sử dụng 4 viên VOSCAP, tương đương với lượng bột chiết tách từ lá vối, lá ổi, lá sen là 1,8 gam cho một lần uống. Kết quả đã cho thấy VOSCAP có hiệu quả hạn chế tăng glucose máu sau ăn trên 88,8% (40/ 45) đối tượng tham gia thử nghiệm.

4.1.2. Hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên bệnh nhân ĐTĐ:

Biến chứng của ĐTĐ là một vấn đề sức khỏe nghiêm trọng bao gồm biến chứng mạch máu lớn và mạch máu nhỏ. Tăng glucose máu sau ăn được cho là yếu tố quan trọng trong sinh bệnh học của các biến chứng do đái tháo đường. Tăng glucose máu sau ăn là biểu hiện thường gặp ở ĐTĐ type 1 và type 2 [42]. Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh tăng glucose máu sau ăn là yếu tố nguy cơ bệnh mạch máu lớn, bệnh lý võng mạc, gây các stress oxy hóa dẫn đến tăng viêm, gây rối loạn chức năng nội mô [62]. Chính vì thế việc kiểm soát tốt hạn chế mức tăng glucose máu sau ăn giúp phòng chống cả bệnh ĐTĐ và các

biến chứng do ĐTĐ gây ra. Để quản lý glucose máu sau ăn ngoài chế độ ăn bằng các thực phẩm có chỉ số glucose máu thấp và luyện tập còn có các thuốc ức chế men α -glucosidase. Ức chế men α -glucosidase làm chậm quá trình tiêu hóa đường đôi và kéo dài thời gian tiêu hóa đường đôi dẫn đến giảm thu hấp glucose và do đó làm hạn chế gia tăng glucose máu sau ăn. Đối với bệnh nhân ĐTĐ, trong khoảng 30 phút sau ăn mức glucose máu tăng vượt quá 8,0 mmol/l và có thể đạt giá trị trên 11,1 mmol/l sau 2 giờ kết hợp với sự xuất hiện của đường niệu glucose máu giảm rất chậm và chỉ trở lại bình thường sau 3-4 giờ hoặc lâu hơn nữa [70], [131].

Nghiên cứu đã tiến hành thử nghiệm để đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của viên VOSCAP trên 40 bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Hà Nội với tuổi trung bình của các bệnh nhân là 59,5. Huyết áp tối đa là 129,8mmHg và huyết áp tối thiểu là 79,3 mmHg. Nồng độ glucose máu trung bình lúc đói của các đối tượng là 7,75 mmol/l, chỉ số khối cơ thể (BMI) là 23,5 (Bảng 3.3)

Bệnh nhân ĐTĐ type 2 đã được tiến hành thử nghiệm trong 2 ngày, một ngày chứng và một ngày uống VOSCAP, thử nghiệm cách nhau 7 ngày. Sử dụng 52 gam gạo tẻ và thịt nạc băm, với tổng năng lượng là 250 Kcalo cho 1 bữa ăn thử nghiệm (dựa trên nghiên cứu thử nghiệm glucose máu sau ăn của tác giả Wolever) [135]. Nghiên cứu sử dụng lượng calories khẩu phần trung bình mà hàng ngày các đối tượng bệnh nhân đái tháo đường type 2 nên dùng trong 5 bữa ăn/ ngày. Điều này, cũng giúp cho kết quả trong nghiên cứu cũng sẽ gần với thực tế ăn uống hàng ngày của bệnh nhân đái tháo đường. Tổng lượng calo dùng trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của tác giả Stanley H và cộng sự, sử dụng 242 kcalo trong đó 41g bột đường, 4,1g chất béo và 10,2g đạm để thử nghiệm glucose máu sau ăn của sản phẩm Pancreas Tonic (phối hợp dịch

chiết của 10 thảo dược) trên các bệnh nhân ĐTĐ type 2 ở Mỹ [120] và tương tự nghiên cứu trên trà nụ vôi của Trương Tuyết Mai với năng lượng là 250 kcalo [19].

Kết quả thử nghiệm glucose máu sau ăn trên bệnh nhân ĐTĐ đã cho thấy, nồng độ glucose máu của ngày uống VOSCAP tăng không nhiều so với ngày chứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê tại thời điểm sau ăn 15 phút và 30 phút ($p < 0,05$), khi so sánh cũng thời điểm giữa ngày uống VOSCAP và ngày chứng. Tại thời điểm sau ăn 60 và 90 phút, mặc dù nồng độ glucose máu của ngày uống VOSCAP cũng đã thấp hơn so với ngày không uống, nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Như vậy, chỉ sau 15 phút và sau 30 phút sau ăn, thì khả năng hạn chế tăng glucose máu của VOSCAP mới được thể hiện rõ nhất. Chỉ số diện tích dưới đường cong (Bảng 3.4) cho thấy, ngày uống VOSCAP có trị số thấp hơn rõ rệt so với ngày đối chứng (ngày uống VOSCAP là 489,8 và ngày đối chứng là 605,0 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$). Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Ishibashi và cộng sự trên 20 bệnh nhân nội trú đái tháo đường type 2. Thử nghiệm nhằm so sánh hiệu quả hạn chế tăng glucose máu sau ăn của 200ml trà lá ổi với nhóm uống Voglibose 3mg trước bữa ăn và nhóm uống nước. Mức glucose máu sau ăn ở nhóm uống trà lá ổi và uống Voglibose giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 143mg/dl và 133mg/dl ($p < 0,001$). Mức glucose máu sau ăn giảm nhẹ hơn nhưng có ý nghĩa ở nhóm lá ổi so với nhóm uống thuốc Viglibose ($p < 0,01$). Ishibashi còn chỉ ra rằng hoạt tính tìm thấy từ trà lá ổi nhẹ hơn thuốc Voglibose có thể hạn chế tác dụng phụ khi kết hợp thuốc điều trị ĐTĐ khác với thuốc ức chế men anpha glucosidase [71]. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Trương Tuyết Mai và cộng sự đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của trà nụ vôi

trên người ĐTĐ, sau 15 và sau 30 phút hiệu quả hạn chế glucose máu sau ăn ở nhóm uống nụ vôi khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Khi tính giá trị diện tích dưới đường cong, giá trị này thấp hơn ở ngày uống nụ vôi so với ngày không uống nụ vôi (23,89 so với 25,70), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [19].

Trong nghiên cứu trên chuột đái tháo đường, Trương Tuyết Mai và cs. đã chỉ ra hiệu quả kiểm soát glucose máu của VOSCAP trên chuột đái tháo đường khi sử dụng 400 mg bột chiết tách từ lá vôi lá ổi, lá sen [16]. Theo nghiên cứu của Deguchi và cộng sự [56], lá ổi có khả năng ức chế hoạt động men tiêu hóa đường như alpha-glucosidase. Lá ổi cũng đã được thử nghiệm trên chuột đái tháo đường với liều lượng là 500 mg bột khô/kg thể trọng cũng đã chỉ ra hiệu quả hạn chế tăng glucose máu sau ăn. Nghiên cứu tại Trung Quốc (2009) của Taoying Zhou và cộng sự đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu của dịch chiết từ lá sen trên chuột ĐTĐ với liều 200mg/kg cân nặng; Kết quả cho thấy flavonoids chiết xuất từ lá sen có khả năng kiểm soát glucose máu và mỡ máu, ngoài ra không tìm thấy biểu hiện độc tính của lá sen [122]. Cũng nghiên cứu về cây sen trong phòng thí nghiệm của tác giả Naoyoshi và cs. tại Nhật Bản (2012) cho thấy nước chiết xuất từ củ sen có hoạt tính được học tác dụng ức chế anpha-glucosidase kiểm soát glucose máu sau ăn [99]. Ngoài ra sử dụng lượng VOSCAP 4 viên/ ngày, tương đương với lượng bột chiết tách từ lá vôi, lá ổi, lá sen là 1,8 gam một lần uống cho thấy có hiệu quả hạn chế tăng glucose máu sau ăn trên 82,5% bệnh nhân đái tháo đường, thấy rõ 33/ 40 bệnh nhân tham gia đạt hiệu quả hạn chế tăng glucose máu (số liệu không trình bày). Hiệu quả hạn chế glucose máu sau ăn trong nghiên cứu này càng làm rõ thêm cơ chế hạn chế tăng glucose máu sau ăn của VOSCAP đã được chứng minh cả trong phòng thí

nghiệm, trên chuột, trên người khỏe mạnh và trên người bị đái tháo đường type 2 [16],[17].

4.2. Hiệu quả kiểm soát lâu dài của VOSCAP trên glucose máu, HbA1c, kháng insulin và một số chỉ tiêu sinh hóa:

4.2.1. Một số đặc điểm cơ bản giữa 2 nhóm chứng và nhóm VOSCAP:

Sản phẩm VOSCAP có hoạt tính sinh học polyphenol và flavonoid được chiết xuất từ lá vối lá ổi lá sen hạn chế tăng glucose máu sau ăn do ức chế men α -glucosidase một men thủy phân trong ruột làm hạn chế giải phóng glucose. Cơ chế đó tương tự một số loại thuốc tân dược được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân ĐTD type 2 như Acarbose và Viglibose. VOSCAP đã được chứng minh có hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn, trên chuột ĐTD [16],[17]. Nghiên cứu tiến hành thử nghiệm hiệu quả kiểm soát glucose máu lâu dài của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân ĐTD type 2.

Trước khi tiến hành nghiên cứu thử nghiệm VOSCAP trên bệnh nhân ĐTD type 2, chúng tôi đã liên hệ với câu lạc bộ ĐTD Hà nội, sau đó dựa vào hồ sơ chọn được 100 đối tượng đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, tiêu chuẩn quan trọng để chọn đối tượng trong hồ sơ có sẵn trước khi sàng lọc là nồng độ glucose máu. Sau đó 100 đối tượng đồng ý tham gia được mời đến Viện Dinh dưỡng để được giải thích về nghiên cứu và khám sàng lọc bằng cách xét nghiệm glucose máu mao mạch. Trên thực tế, một số đối tượng có glucose máu rất dao động đã không nằm trong tiêu chuẩn glucose máu trung bình cần lựa chọn là từ 7-9 mmol/l, chỉ có 79 bệnh nhân đủ điều kiện và sau khi được giải thích họ đã đồng ý tham gia vào nghiên cứu (trong số đó có 40 bệnh nhân đã tham gia thử nghiệm glucose máu sau ăn ở giai đoạn 1). Sau đó các đối tượng được lập danh sách và

chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm: 40 đối tượng vào nhóm uống VOSCAP và 39 đối tượng vào nhóm chứng. Cách chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 (một can thiệp và 1 chứng) cũng tương tự nghiên cứu của nghiên cứu của Mang B từ bột chiết cây quế trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 (32 bệnh nhân can thiệp: 33 bệnh nhân nhóm chứng) [95], nghiên cứu của Trương Tuyết Mai trên trà lá vôi (38 bệnh nhân nhóm can thiệp: 38 bệnh nhân nhóm chứng) [20]. Sau 12 tuần can thiệp, vì một số lý do: bận việc gia đình và đi công tác nên một số ít đối tượng đã không thể tiếp tục tham gia nghiên cứu. Nhóm VOSCAP còn 39/40 bệnh nhân và nhóm chứng còn 36 /39 bệnh nhân.

Trong thử nghiệm hiệu quả kiểm soát glucose máu lâu dài của VOSCAP trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 bệnh nhân nữ chiếm 61,8% và nam chiếm 32,2%. Với tuổi trung bình là 56,5, thời gian mắc ĐTĐ trung bình là 8,3 năm, nồng độ glucose máu trung bình là 7,5 mmol/L, chỉ số BMI là 23,2. Bệnh nhân đã nghỉ hưu hoặc ở nhà nội trợ chiếm 53,3%, đang làm việc chiếm 44,7 % (Bảng 3.5). Đặc điểm đối tượng trong nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của Deguchi Y và cộng sự, Asano T và cộng sự đánh giá hiệu quả của trà lá ôi trên bệnh nhân tiền ĐTĐ và ĐTĐ type 2 trong thời gian 12 tuần và 8 tuần: 15 bệnh nhân nam tiền ĐTĐ tuổi >45, với glucose máu lúc đói $\geq 6,1$ mmol/l và BMI ≥ 22 (thời gian can thiệp là 12 tuần), nghiên cứu trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 với glucose máu lúc đói trung bình là 10mmol/dl tất cả các bệnh nhân này đều dùng thuốc ĐTĐ trước và trong thời gian nghiên cứu (thời gian can thiệp 8 tuần) [20], [39], [55]. Nghiên cứu trên trà nụ vôi của Trương Tuyết Mai: tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 59,1, bệnh nhân nam chiếm 43% và nữ chiếm 57%, chỉ số BMI trung bình 24,4.

Theo ADA 2012, mục đích của việc điều trị cho bệnh nhân ĐTĐ là nhằm giảm hoặc mất các triệu chứng lâm sàng của tăng glucose máu, duy trì glucose máu càng gần với trị số bình thường càng tốt, nhưng không gây hạ glucose máu, ngăn ngừa biến chứng cấp tính và mạn tính duy trì cân nặng lý tưởng nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Do đó điều trị ĐTĐ là điều trị toàn diện. Để đạt được mục tiêu này, phương pháp điều trị ĐTĐ sẽ bao gồm phương pháp dùng thuốc và không dùng thuốc. Phương pháp không dùng thuốc là điều chỉnh lối sống bao gồm chế độ ăn hợp lý và vận động thể lực [50]. Khuyến nghị của ADA đã được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi. Hầu hết các bệnh nhân đều phối hợp dùng thuốc tân dược điều trị ĐTĐ với chế độ ăn và chế độ luyện tập. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, bệnh nhân phải dùng thuốc tân dược điều trị ĐTĐ chiếm tỷ lệ cao 94,4% ở nhóm chứng và 90% ở nhóm uống VOSCAP. Số bệnh nhân ĐTĐ còn lại không dùng thuốc điều trị ĐTĐ mà chỉ thực hiện chế độ ăn và chế độ luyện tập để kiểm soát glucose máu. Trong số bệnh nhân dùng thuốc điều trị biến chứng ĐTĐ (Bảng 3.6) có 3 bệnh nhân ở nhóm chứng, 1 bệnh nhân nhóm uống VOSCAP sử dụng thuốc biến chứng ĐTĐ (bệnh lý võng mạc). Ngoài ra, số bệnh nhân phải điều trị mỡ máu cao ở nhóm chứng là 9 (25%) bệnh nhân, nhóm uống VOSCAP 8 (30,7%) bệnh nhân. Theo khuyến nghị của ADA 2012, bệnh nhân ĐTĐ cần tập thể dục ít nhất 150 phút/tuần) [50]. Bệnh nhân ĐTĐ trong nghiên cứu của chúng tôi đã thực hành tập thể dục hàng ngày chiếm tỷ lệ 91% ở nhóm chứng và 92,5% ở nhóm uống VOSCAP, số bệnh nhân thực hiện chế độ ăn cho bệnh nhân ĐTĐ cũng chiếm tỷ lệ cao 86,1 ở nhóm chứng, 87,5% ở nhóm uống VOSCAP nhưng đa số thực hiện theo kinh nghiệm của người khác và theo sách vở. Bệnh nhân thường ăn các thức ăn dưới dạng luộc hấp hoặc nấu canh, ít sử dụng thức ăn dưới dạng chiên rán

(Bảng 3.8). Điều này rất tốt cho bệnh nhân ĐTĐ vì họ đã thực hành theo khuyến nghị ADA 2012. Kết quả này cũng tương tự trong nghiên cứu trên trà nụ vôi của Trương Tuyết Mai [20].

Điều tra tần suất tiêu thụ lương thực thực phẩm cho thấy, thời điểm ban đầu tần suất tiêu thụ thịt ít nhất 1 lần/ngày là 70-78%, tỷ lệ này đã có thay đổi rất ít sau 12 tuần can thiệp ở cả 2 nhóm. Việc tiêu thụ nhóm cá, hải sản các loại chỉ xuất hiện nhiều theo tuần, 70-82% đối tượng tham gia tiêu thụ nhóm này >2-4 lần/tuần. Tiêu thụ quả chín hàng ngày có tỷ lệ 68-81%, và không có sự thay đổi nào về tiêu thụ quả chín khi kết thúc nghiên cứu. Riêng đồ ngọt (bao gồm đường, kem, bánh ngọt, ...), tỷ lệ kiêng ăn rất cao, có tới 89-92% đối tượng tham gia lúc ban đầu đã kiêng đồ ngọt, và hầu như không ăn trong 12 tuần gần đây. Tuy nhiên có thể do kiêng ăn đồ ngọt nên tỷ lệ bệnh nhân sử dụng sữa hàng ngày cũng rất thấp (Bảng 3.22). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu trên trà nụ vôi của Trương Tuyết Mai [20]

Điều tra khẩu phần ăn bằng phương pháp hỏi ghi 24 giờ ở cả nhóm VOSCAP và nhóm chứng cho thấy: Năng lượng khẩu phần trung bình thấp, khoảng 1400 Kcal, chỉ đạt khoảng 79%-86% so với nhu cầu khuyến nghị. Lượng protein đạt từ 81%-93% và cacbohydrat đạt từ 81% đến 91% nhu cầu khuyến nghị trong khi lipid chỉ đạt dưới 50% nhu cầu ở cả hai nhóm và tại các thời điểm (Bảng 3.20, 3.21). Chất xơ có một vai trò quan trọng đối với sức khỏe con người, có tác dụng giảm glucose máu và điều hòa glucose máu, theo khuyến cáo số lượng chất xơ nên có là 18-20g/ngày [13], [26], nhưng kết quả trong nghiên cứu cho thấy lượng chất xơ khẩu phần chỉ đạt dưới 50% so với nhu cầu khuyến nghị, tương tự nghiên cứu của Trương Tuyết Mai trên trà nụ vôi [20]: Năng lượng

khẩu phần trung bình khoảng 1.500 Kcal, đạt 90% so với nhu cầu khuyến nghị; Lượng protein thấp, chỉ đạt 80-90% nhu cầu khuyến nghị, lượng chất xơ khẩu phần chỉ đạt từ 32-47% so với nhu cầu khuyến nghị. Bệnh nhân ĐTĐ trong nghiên cứu có thời gian mắc bệnh ĐTĐ trung bình tương đối dài (8,3 năm) nên hầu hết đều đã quen với việc thực hiện chế độ ăn cho bệnh nhân ĐTĐ, ngoài ra thực tế khi điều tra có những bệnh nhân giai đoạn T0 bệnh nhân ăn nhiều vượt quá nhu cầu khuyến nghị, hoặc một số bệnh nhân do nghĩ bị ĐTĐ nên ăn kiêng quá mức có khi năng lượng thấp hơn chuyển hóa cơ bản, nên những bệnh nhân này đã được tư vấn chế độ ăn hợp lý, đó là lý do năng lượng khẩu phần không thay đổi nhiều qua các giai đoạn can thiệp.

Hiện nay đa số bệnh nhân ĐTĐ có xu hướng sử dụng thực phẩm chức năng có nguồn gốc thực vật hoặc một số lá cây để hỗ trợ điều trị bệnh ĐTĐ [100]. Kết quả nghiên cứu cho thấy, số bệnh nhân sử dụng thực phẩm chức năng chiếm tỷ lệ cao, ở nhóm chứng là 52,8%, ở nhóm uống VOSCAP là 37,5% (Bảng 3.7). Vì sản phẩm VOSCAP có nguồn gốc thực vật mang tính hỗ trợ cho bệnh nhân ĐTĐ nên khi các bệnh nhân bắt đầu tham gia nghiên cứu, chúng tôi đã giải thích cho bệnh nhân tạm dừng sử dụng các thực phẩm chức năng hoặc các cây hỗ trợ ĐTĐ khác để không bị ảnh hưởng đến kết quả nghiên cứu. Tuy nhiên, tại thời điểm T6 vẫn còn một bệnh nhân ở nhóm chứng vẫn tiếp tục sử dụng thực phẩm chức năng, sau đó bệnh nhân đã tuân thủ ngừng sử dụng thực phẩm chức năng để hỗ trợ cho điều trị bệnh ĐTĐ.

4.2.2. Hiệu quả can thiệp trên glucose máu, HbA1c sau 12 tuần:

4.2.2.1. Hiệu quả can thiệp trên nồng độ glucose máu

Để đánh giá hiệu quả đối với can thiệp, cho đối tượng sử dụng mỗi ngày 4 viên VOSCAP chia 2 lần, 10- 15 phút trước khi ăn và vẫn sử dụng thuốc tân dược bình thường. Nhóm chứng do không có điều kiện sử dụng viên giả dược nên các đối tượng vẫn tiếp tục uống thuốc tân dược điều trị ĐTĐ nhưng cũng được theo dõi chặt chẽ. Từng bệnh nhân của cả 2 nhóm đều được tư vấn chế độ ăn và chế độ luyện tập tại nhà dựa vào khẩu phần ăn thực tế của mỗi người. Kết quả cho thấy nồng độ glucose máu ở thời điểm T0 ở nhóm chứng là 8,1mmol/l nhóm uống VOSCAP là 7,9 mmol/l, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm. Sau 6 tuần can thiệp, tại T6 glucose máu cũng chưa sự thay đổi ở cả 2 nhóm so với T0 Nhưng sau 12 tuần can thiệp, tại T12 đã có sự thay đổi nồng độ glucose máu ở cả 2 nhóm đặc biệt là nhóm uống VOSCAP, nồng độ glucose máu giảm (T0 là 7,9 mmol/l và T12 là 6,7 mmol/l), trong khi đó ở nhóm chứng glucose máu có giảm nhưng không có ý nghĩa thống kê (T0 8,1mmol/l và T12 là 7,7mmo/l). Glucose máu ở nhóm uống VOSCAP giảm có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nồng độ glucose máu tại T0 và so với nhóm chứng ($p < 0,01$). Tính toán sự thay đổi glucose máu trước và sau can thiệp của từng nhóm cho thấy glucose máu giảm có ý nghĩa thống kê ở nhóm uống VOSCAP 1,2 mmol/l, trong khi ở nhóm chứng chỉ giảm 0,4mmol/l ($p < 0,01$) (Bảng 3.13). Sở dĩ nồng glucose máu ở nhóm chứng cũng giảm có thể vì cả 2 nhóm đều được tư vấn dinh dưỡng và tập luyện thể lực, có sổ theo dõi thực hiện chế độ ăn và chế độ luyện tập hàng tuần; Ngoài ra sau thời gian theo dõi chặt chẽ, nồng độ glucose máu của một số bệnh nhân không giảm nên các bác sỹ điều trị đã cho đổi thuốc khác hoặc tăng liều thuốc điều trị (Bảng 3.10). Tỷ lệ bệnh nhân có glucose máu $\leq 6,7$ mmol/l giai đoạn bắt đầu can thiệp ở nhóm chứng là 8,3% và ở nhóm uống VOSCAP là 12,5%. Sau 12 tuần can thiệp, tỷ lệ này đã tăng lên ở cả 2 nhóm, tuy nhiên nhóm

can thiệp tăng lên 53,8%, trong khi đó nhóm chứng chỉ tăng 27,8%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) (Bảng 3.14).

Kết quả này tương tự nghiên cứu trên lá vối của Trương Tuyết Mai, nồng độ glucose máu của nhóm uống trà nụ vối giảm xuống có ý nghĩa so với ban đầu (7,99 mmol/L và 7,07 mmol/L với $p < 0,01$) và so với nhóm đối chứng (7,04 mmol/L và 8,44 mmol/L với $p < 0,001$) [20]. Tuy nhiên, nếu xét về sự thay đổi trước sau can thiệp ở nhóm uống VOSCAP với thay đổi trước và sau can thiệp của nhóm uống trà nụ vối thì nghiên cứu của chúng tôi cho thấy viên VOSCAP có hiệu quả cao hơn (1,24 mmol/l khi uống viên VOSCAP và 0,95 mmol/l uống trà nụ vối).

Khi so sánh với kết quả thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của 12 tuần uống trà lá ổi trên 15 bệnh nhân nam tiền ĐTĐ và ĐTĐ type 2 tuổi >45 , có glucose máu lúc đói $\geq 6,1$ mmol/l và BMI ≥ 22 của Deguchi Y và cộng sự [55], nghiên cứu của chúng tôi có hiệu quả giảm glucose máu cao hơn rõ rệt. Bởi trong nghiên cứu của Deguchi Y sau 12 tuần sử dụng liên tục mỗi ngày uống 190ml nước trà lá ổi chia 3 lần uống cùng với bữa ăn glucose máu giảm không có ý nghĩa 7,4 mmol/l xuống 7,2 mmol/l ($p > 0,05$). Nồng độ glucose máu giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) chỉ khi tính toán tỷ lệ giảm mức 4,3% glucose máu lúc đói trên đối tượng nghiên cứu so với ban đầu. Ngay cả đối với 7 bệnh nhân tiền ĐTĐ với mức glucose máu lúc đói trung bình là 6,4 (từ 6,1 mmol/l – 6,9 mmol/l) đã giảm xuống còn 6,1 mmol/l, nhưng cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng của Asano T và cộng sự cũng đánh giá hiệu quả 8 tuần uống trà lá ổi trên 22 bệnh nhân ĐTĐ type 2 có HbA1c $\geq 6,0$ %, trong đó có 19 bệnh nhân đang điều trị thuốc ĐTĐ (Insuline Sulphonylurea hoặc thuốc ức chế α -glucosidase) và 3 bệnh nhân mỡ máu cao uống thuốc

fluvastatin, lượng glucose máu cũng giảm không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$ (glucose máu ban đầu là 10 mmol/L, sau 8 tuần can thiệp giảm xuống còn 9,4mmol/L) [39]. Sự khác biệt giữa kết quả nghiên cứu này với kết quả nghiên cứu của 3 tác giả trên có thể giải thích do nghiên cứu này đã phối hợp chiết xuất từ 3 lá vối, ôi, sen còn nghiên cứu khác chỉ là đơn lẻ vối hoặc lá ôi, nên cho hiệu quả giảm glucose máu trong nghiên cứu cao hơn nghiên cứu của các tác giả trên.

Một số nghiên cứu khác cho thấy trà lá ôi có tác dụng rõ trên glucose máu nhưng mới chỉ thử nghiệm trên chuột đái tháo đường như nghiên cứu của tác giả Abdol Hasan và cộng sự 2012 [28] thử nghiệm trên 50 con chuột ĐTĐ chia thành 5 nhóm trong đó có nhóm chứng và nhóm uống trà lá ôi trong thời gian 8 tuần cho thấy nồng độ glucose máu ở nhóm uống trà lá ôi giảm có ý nghĩa so với nhóm chứng.

Kết quả đáng lưu ý trong nghiên cứu này: sau 12 tuần can thiệp số ngày uống VOSCAP trung bình là 82,4 ngày, đạt 98% so với kế hoạch (dự kiến là 84 ngày), số bệnh nhân uống liên tục không bỏ bữa nào đạt 82,0%, một tỷ lệ nhỏ, 5,2% bệnh nhân bỏ uống dưới 3 ngày, chỉ có 1 bệnh nhân bỏ uống đến 5 ngày, chiếm 2,6%. Lý do bỏ uống viên sản phẩm được xác định là chưa kịp nhận thuốc, bị viêm phổi phải uống nhiều thứ thuốc quá nên tạm ngưng và một lý do gặp nhiều hơn là bệnh nhân quên, nhất là thời gian đầu khi mới bắt đầu sử dụng VOSCAP. Hầu hết bệnh nhân, gần 90% đã tuân thủ tuyệt đối thời điểm uống VOSCAP là 10-15 phút trước khi ăn với số lượng 4 viên VOSCAP/ ngày chia 2 lần. Sau thời gian 12 tuần uống VOSCAP số bệnh nhân cảm thấy sức khỏe tốt hơn chiếm 64,1% (ngủ ngon hơn, thấy khỏe hơn) còn lại bệnh nhân vẫn cảm thấy vẫn bình thường như trước khi uống VOSCAP (Bảng 3.9). Đặc biệt là có tới 9/36 bệnh nhân đã được bác sỹ điều trị cho giảm liều thuốc điều trị đái tháo

đường do thấy nồng độ glucose máu đã giảm, sau 6 tuần uống VOSCAP có 7/36 bệnh nhân (chiếm 19,4%) giảm liều thuốc điều trị ĐTĐ, đến sau 12 tuần số bệnh nhân giảm liều thuốc tăng lên thêm 2 người (tổng cộng 9/36 bệnh nhân, chiếm 25%), không có bệnh nhân nào phải tăng liều thuốc hoặc đổi thuốc khác. Trong khi đó ở nhóm chứng chỉ có 1 bệnh nhân được giảm liều thuốc nhưng 2 bệnh nhân phải thay thuốc khác và 1 bệnh nhân phải tăng liều điều trị (Bảng 3.10). Việc giảm liều thuốc tân dược điều trị ĐTĐ trong nghiên cứu này có một ý nghĩa rất quan trọng vì chế độ dùng thuốc tân dược của bệnh nhân luôn phải tuân thủ theo nồng độ glucose máu. Kết quả nghiên cứu cho thấy có tới 25% bệnh nhân giảm liều thuốc tân dược do nồng độ glucose máu giảm, việc giảm liều thuốc tân dược là hợp lý để tránh hạ glucose máu. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Trương Tuyết Mai trên trà nụ vối.

Vối chiết xuất đơn lẻ từ lá cây vối, ôi, sen đã được chứng minh có hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn và glucose máu lâu dài cả trên chuột và trên người [18],[19],[20],[39],[55],[56],[122]. Kết quả kiểm soát glucose máu sau thời gian 12 tuần của viên nang phối hợp chiết xuất từ 3 loại lá cây trên là VOSCAP đã cho kết quả cao hơn so với sử dụng từng loại lá cây vối, ôi, sen đơn lẻ. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu khác như thử nghiệm lâm sàng của Maji D khi phối hợp nhiều cây thảo dược (phối hợp chiết xuất từ 7 cây thảo dược), sản phẩm D-400 đã cho kết quả kiểm soát glucose máu cao hơn trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Nghiên cứu khả năng chống ĐTĐ của sản phẩm Diabrid (phối hợp chiết xuất từ 4 cây) trên bệnh nhân ĐTĐ type 2. Nghiên cứu của Anas và cộng sự đã đánh giá hiệu quả của bột chiết từ 6 loại cây nghiên cứu 50 bệnh ĐTĐ tuổi >30. Nghiên cứu của Stanley H [120] đánh giá hiệu quả của sản phẩm Pancreas Tonic (chiết xuất từ 10 cây) trên bệnh nhân ĐTĐ Type 2. Nghiên cứu

của Tomoko đánh giá hiệu quả trên kháng insulin của sản phẩm Goshajinkigan (chiết xuất từ 10 cây) trên 71 bệnh nhân đái tháo đường type 2 ở Nhật [35], [94], [105],[123].

Hiện nay, việc sử dụng sản phẩm chiết xuất từ thực vật để hỗ trợ phòng và điều trị bệnh ĐTD ngày càng nhiều, do đó chúng tôi đã tiến hành tìm hiểu khả năng duy trì nồng độ glucose máu của sản phẩm VOSCAP trên bệnh nhân ĐTD type 2. Sau thời gian can thiệp 12 tuần, bệnh nhân ngừng sử dụng VOSCAP nhưng vẫn tiếp tục được theo dõi. Tuần thứ 14 và tuần thứ 16 của quá trình theo dõi (hai tuần một lần), tiến hành lấy máu xét nghiệm chỉ số glucose máu. Đến tuần thứ 18, ngoài xét nghiệm glucose máu, tiến hành xét nghiệm các chỉ tiêu sinh hóa khác, trừ HbA1c và Insulin. Kết quả cho thấy, nồng độ glucose máu của nhóm chứng vẫn giảm tại T14, sau đó tăng dần và đến T18 glucose máu tăng lên gần như ban đầu. Nhóm uống VOSCAP sau ngừng sử dụng VOSCAP nồng độ glucose máu tăng dần, tại T14 là 7,13 mmol/l, tại T12 vẫn gần với ngưỡng glucose máu 6,7 mmol/L, tại T16 là 7,6 mmol/l, nhưng đến T18 thì nồng độ glucose máu tăng lên cao hơn cả thời điểm bắt đầu can thiệp T0 (Hình 3.3). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ĐTD type 2 của Cristina Revilla và cộng sự đã chứng minh hiệu quả kiểm soát đường máu cũng như theo dõi tính duy trì của nước chiết hợp chất Polyphenol từ lá cây *Cecropia Obtusifolia* (CO) ở Mehico trên 12 bệnh nhân ĐTD type 2 (8 nam và 4 nữ), tuổi trung bình 48 ± 4 , thời gian mắc ĐTD 2 ± 4 năm. Tất cả bệnh nhân đều được giám sát chế độ ăn và luyện tập. Nghiên cứu này được chia làm 2 giai đoạn, giai đoạn 1 thử nghiệm trong thời gian 32 tuần, sau đó ngừng sử dụng bột chiết và tiếp tục theo dõi các chỉ số glucose máu, cholesterol, Triglycerid, Insulin sau mỗi 15 ngày. Kết quả cho thấy glucose máu

có dấu hiệu giảm sau 4 tuần, tiếp tục giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) ở tuần thứ 18 và duy trì cho đến cuối giai đoạn thử nghiệm. Sau khi ngừng nước chiết lá cây CO, mức glucose máu vẫn giảm và duy trì trong vòng 4 tuần, sau đó mức tăng lên và cao hơn mức glucose máu trước khi can thiệp. Tương tự, HbA1c giảm sau 6 tuần thử nghiệm ($p < 0,05$), và tiếp tục duy trì đến cuối giai đoạn 1. Nhưng mức HbA1c tăng trở lại sau khi ngừng can thiệp và tăng cao hơn ở cuối giai đoạn theo dõi (34 tuần) thậm chí còn cao hơn cả HbA1c trước can thiệp [110]. Tương tự, nghiên cứu của Alam Khan và cộng sự đánh giá hiệu quả của bột chiết quế (cây quế cũng chiết ra hợp chất polyphenol có tác dụng ức chế men α -glucosidase trên chuột và trên người khỏe mạnh) để kiểm soát glucose máu sau ăn [79],[127]. Nghiên cứu đã thử nghiệm trên 60 bệnh nhân ĐTĐ type 2, gồm 30 nam và 30 nữ tuổi trung bình 52, được chia ngẫu nhiên thành 6 nhóm. Nhóm 1,2,3 lần lượt uống bột chiết quế 1, 3, 6 g và nhóm 4, 5, 6 tương ứng là nhóm chứng. Sử dụng bột chiết quế trong thời gian 40 ngày và theo dõi khả năng duy trì trong vòng 20 ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trong thời gian 40 ngày sử dụng bột quế, glucose máu giảm dần có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu. Tuy nhiên, từ ngày thứ 41-60 theo dõi khả năng duy trì của sản phẩm thì thấy glucose máu đã tăng trở lại gần như thời điểm ban đầu (glucose máu của nhóm uống 1g bột quế tại ngày T0 là 11,6 mmol/l, ngày thứ 20 là 10,5 mmol/l, ngày thứ 40 là 8,7 mmol/l ngày 60 là 9,8mmol/l, tương tự với glucose máu của các nhóm uống 3g và 6g bột quế) [29]. Nghiên cứu khả năng duy trì glucose máu của VOSCAP và nghiên cứu Cristina Revilla và Alam Khan cho kết quả tương tự nhau. Khi sử dụng sản phẩm có nguồn gốc thực vật phối hợp với các thuốc hóa dược cho bệnh nhân ĐTĐ đã có tác dụng giảm glucose máu, nhưng sau khi ngừng sử dụng, nồng độ glucose máu chỉ được duy trì trong khoảng 2-4 tuần rồi

tăng trở lại và tăng cao hơn cả giai đoạn trước can thiệp. Kết quả đó đã chứng tỏ viên VOSCAP cũng như bột chiết từ cây quế và cây Cecropia Obtusifolia (CO) đã có hiệu quả tốt hỗ trợ và điều trị bệnh ĐTĐ. Kết quả này cũng cho thấy, đối với bệnh nhân đang điều trị ĐTĐ, cần sử dụng sản phẩm có nguồn gốc thực vật thường xuyên, liên tục mới có hiệu quả hỗ trợ kiểm soát nồng độ glucose máu tốt hơn.

4.2.2.2. Hiệu quả trên chỉ số HbA1c

Chỉ số HbA1c cho biết tình trạng kiểm soát glucose máu trong 12 tuần gần nhất. Trước đây, HbA1c chỉ được dùng là một thông số tốt để giúp kiểm soát glucose máu nhưng không thể dùng để chẩn đoán bệnh [30],[36]. Hiện nay HbA1c được đưa vào tiêu chí chẩn đoán bệnh ĐTĐ và lấy điểm ngưỡng là $\geq 6,5\%$. Kết quả nghiên cứu cho thấy HbA1c giảm ở nhóm uống VOSCAP (T0 6,8% và T12 6,4%) thay đổi trước sau là 0,4%, nhóm chứng không có sự thay đổi (T0 6,8% và T12 6,8%). HbA1c ở nhóm uống VOSCAP giảm có ý nghĩa thống kê khi so sánh với T0 cùng nhóm ($p < 0,05$). Sau 12 tuần can thiệp, HbA1c trung bình của nhóm VOSCAP thấp hơn so với nhóm chứng (6,4% nhóm uống VOSCAP so với 6,8% nhóm chứng), HbA1c ở nhóm VOSCAP giảm được 0,4%, trong khi ở nhóm chứng hầu như không thay đổi (chỉ giảm 0,02%). Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh HbA1c giữa 2 nhóm sau can thiệp, ($p > 0,05$) (Bảng 3.13). Tính tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ HbA1c $\leq 6,5\%$ cho thấy, tỷ lệ này khi bắt đầu can thiệp nhóm chứng là 38,9%, nhóm VOSCAP là 37,5%. Sau 12 tuần can thiệp tỷ lệ này đã tăng lên ở cả 2 nhóm, nhưng nhóm uống VOSCAP đã tăng lên 56,4% cao hơn nhóm chứng (50,0%), tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$ (Bảng 3.14).

Kết quả nghiên cứu tương tự với nghiên cứu của DeguchiY và cộng sự [55] có 5/7 bệnh nhân tiền ĐTĐ giảm nồng độ HbA1c, Asano T và cộng sự [39] có 15/22 bệnh nhân giảm HbA1c sau 8 tuần can thiệp. Kết quả nghiên cứu trà lá vôi của Trương Tuyết Mai và cộng sự [20] cho hiệu quả kiểm soát HbA1c cao hơn (chênh lệch trước - sau nghiên cứu là 1,32%) trong khi nghiên cứu VOSCAP của chúng tôi là 0,4%. Điều này có thể giải thích được căn cứ vào ngưỡng HbA1c khuyến nghị cho bệnh nhân ĐTĐ. Hiện nay theo khuyến nghị của hội ĐTĐ Mỹ (ADA 2012), đối với người ĐTĐ, HbA1c nên đưa về ngưỡng <7% sẽ giảm được các biến chứng mạch máu nhỏ và nếu cải thiện được HbA1c ngay sau khi được chẩn đoán sẽ giảm được biến chứng về tim mạch [41]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, HbA1c trung bình ở giai đoạn ban đầu là 6,8% đã đạt ngưỡng khuyến nghị của ADA, hơn nữa do thời gian mắc bệnh trung bình của đối tượng đã tương đối dài (8,3 năm) nên mức giảm HbA1c không rõ bằng nghiên cứu của Trương Tuyết Mai trên nụ vôi [20] vì HbA1c ban đầu trong nghiên cứu của Trương Tuyết Mai là 7,74, cao hơn ngưỡng khuyến nghị của ADA. Mặc dù hiệu quả kiểm soát glucose máu của VOSCAP cao hơn hiệu quả kiểm soát glucose máu trong nghiên cứu trà nụ vôi, nghiên cứu trà lá ổi, nhưng hiệu quả kiểm soát HbA1c của VOSCAP không cao như nghiên cứu trên trà nụ vôi. Điều này chứng tỏ nếu bệnh nhân trong nghiên cứu có HbA1c càng cao thì hiệu quả kiểm soát HbA1c càng cao. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh như: Nghiên cứu thử nghiệm hiệu quả của bột chiết quế trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 của CrawfordP và cs ở Mỹ 2009 [49] trên bệnh nhân có HbA1c ban đầu trung bình là 8,47%. Sau 12 tuần HbA1c giảm xuống còn 7,44%. Trong khi đó, nghiên cứu của Mang và cs cũng nghiên cứu hiệu quả bột chiết quế trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 ở Đức mặc dù có hiệu quả kiểm soát glucose máu tốt, nhưng lại không có

hiệu quả kiểm soát HbA1c do HbA1c trung bình ban đầu thấp hơn khuyến nghị, là 6,86 % (sau 12 tuần can thiệp vẫn là 6,71%) [95].

Nghiên cứu của Stanley H trên sản phẩm Pancreas Tonic (phối hợp 10 loại cây) được thực hiện trên 36 bệnh nhân chia thành 2 nhóm, một nhóm bệnh nhân có HbA1c từ 8 - 9%, một nhóm HbA1c từ 10-12%. Mỗi nhóm được chia thành nhóm chứng và nhóm can thiệp (nhóm chứng sử dụng giả dược, nhóm can thiệp sử dụng viên Panceas ngày 3 lần, mỗi lần 2 viên cùng với bữa ăn). Kết quả cho thấy glucose máu ở cả 2 nhóm đều được cải thiện, nhưng HbA1c ở nhóm bệnh nhân có HbA1c từ 10-12% (HbA1c trung bình ban đầu là 10,1% sau 12 tuần giảm 8,8% $p= 0,04$) được cải thiện tốt hơn so với nhóm HbA1c từ 8-9% (HbA1c trung bình ban đầu là 8,4% sau 12 tuầntăng 8,5%). Bernhard và cộng sự nghiên cứu sản phẩm từ cây *Ipomoea batatas* Caiapo cho kết quả tương tự, dù kiểm soát tốt glucose máu nhưng không có hiệu quả đối với HbA1c, vì HbA1c trung bình ban đầu đã ở ngưỡng khuyến nghị của ADA [87],[95], [120].

Với thành phần chiết xuất từ thực vật, viên VOSCAP đã giảm HbA1c sau sau can thiệp là 0,4% (T12 so với T0). Kết quả này là điều đáng lưu ý vì khi so sánh kết quả này với một số nghiên cứu khác về thuốc tân dược có tác dụng kiểm soát glucose máu sau ăn, thì cũng cho các kết quả tương tự. Nghiên cứu của Holman (1999) trên 1946 bệnh nhân ĐTĐ type 2 ở Anh khi uống thuốc tân dược Acarbose (Glucobay) là thuốc có khả năng ức chế α - Glucosidase được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân ĐTĐ, chỉ giảm được gần 0,5% HbA1c. Nghiên cứu của *Saloranta C* (2002) trên 647 bệnh nhân ở Thụy Điển uống Nateglinide, thời gian theo dõi 24 tuần cho kết quả giảm 0,39% HbA1c [113].

Trong nghiên cứu này đã loại những bệnh nhân sử dụng Insulin hoặc dùng thuốc ức chế men α -glucosidase như Acarbose hay Viglibose, hầu hết bệnh nhân còn lại được đưa vào nghiên cứu đều sử dụng 2 nhóm thuốc điều trị ĐTĐ: nhóm Biguanid có tác dụng tăng nhạy cảm Insulin ở mô ngoại biên như Glucopha, Sulfonylurea, nhóm có tác dụng kích thích tế bào Beta tụy tiết insulin như Diamicron, Amaryl. Phối hợp các thuốc trên với thuốc ức chế tăng glucose máu sau ăn đã được khuyến nghị sử dụng theo phác đồ điều trị [4]. Kết quả nghiên cứu hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn, kiểm soát glucose máu lúc đói và HbA1c của VOSCAP trình bày ở bảng 3.18 cho kết quả tương tự nghiên cứu thuốc Acarbose, thuốc Acarbose có thể được dùng đơn lẻ hoặc phối hợp với các thuốc hạ glucose máu khác như sulfonylurea, metformin hoặc insulin[82]. Khi chỉ dùng đơn lẻ Acarbose giảm glucose máu sau ăn trung bình $2,9 \pm 0,8$ mmol/l, giảm glucose máu lúc đói trung bình $1,3 \pm 0,3$ mmol/l và giảm HbA1c từ 0,5% đến 1,4% [125]. Khi phối hợp Acarbose với sulfonylurea hoặc metformin, glucose máu sau ăn giảm trung bình $2,3 \pm 0,4$ mmol/l và HbA1c giảm từ 0,5% đến 1,3% [81].

4.2.3. Hiệu quả can thiệp với chỉ số Insulin và chỉ số kháng insulin (HOMA-IR) sau 12 tuần can thiệp:

Trong nghiên cứu này, nồng độ insulin được kiểm tra ban đầu và sau 12 tuần can thiệp, tuy nhiên chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Cả 2 nhóm chứng và nhóm uống VOSCAP, nồng độ insulin không thay đổi đáng kể sau can thiệp (Bảng 3.15). Điều này chứng tỏ, viên VOSCAP chưa thấy có tác dụng trực tiếp nào tới sự thay đổi nồng độ insulin. Trong số 3 thành phần, lá vối, lá ổi, lá sen, một số tác giả đã chứng minh lá sen có tác dụng giảm

glucose máu theo cơ chế kích thích bài tiết insulin từ tuyến tụy, nhưng cơ chế cũng chưa rõ ràng và mới được chứng minh trên chuột [67]. Còn đối với lá vôi và lá ổi, chưa có tác giả nào tìm thấy cơ chế có tác động trực tiếp tới sự bài tiết và chuyển hóa insulin trong cơ thể. Chính vì vậy, có thể nói cơ chế giảm glucose máu chính của sản phẩm VOSCAP chiết tách từ lá vôi, lá ổi, lá sen chủ yếu là cơ chế ức chế men tiêu hóa đường đôi và liên quan đến bài tiết, thụ cảm đối với insulin là chưa thuyết phục. Tuy nhiên, cũng cần có các nghiên cứu tiếp theo sâu hơn để tìm thêm các cơ chế liên quan tới kiểm soát glucose máu của sản phẩm VOSCAP.

Nghiên cứu đã tính chỉ số kháng Insulin bằng công thức HOMA [43] cho thấy, chỉ số kháng Insulin (HOMA- IR) ở 2 nhóm ban đầu không có khác biệt (tại thời điểm T0 chỉ số kháng Insulin nhóm chứng $1,77 \pm 0,81$, nhóm uống VOSCAP $1,70 \pm 0,89$). Sau 12 tuần can thiệp chỉ số kháng insulin nhóm uống VOSCAP là $1,41 \pm 0,74$ so với nhóm chứng là $1,82 \pm 0,92$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm chứng và T0 cùng nhóm VOSCAP ($p < 0,01$). Tỷ lệ bệnh nhân có chỉ số HOMA-IR $< 2,7$ nhóm VOSCAP tăng lên, nhóm chứng giảm và hiệu quả can thiệp thực là 15,5% (Bảng 3.20). Kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Tomoko Uno và cộng sự khi đánh giá hiệu quả kháng insulin của sản phẩm Goshajinkigan (phối hợp chiết xuất từ 10 loại cây) trên 71 bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Nhật Bản. Kết quả nghiên cứu cho thấy chỉ số HOMA-IR trước khi can thiệp ở cả 2 nhóm chứng và nhóm can thiệp là như nhau. Sau 1 tháng uống Goshajinkigan, chỉ số HOMA-IR ở nhóm can thiệp đã giảm (từ $4,78 \pm 0,37$ xuống còn $4,02 \pm 0,25$) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ở nhóm chứng chỉ số HOMA-IR trước sau không thay đổi. Trong nghiên cứu này, tác giả cũng theo dõi tính duy trì hiệu quả của sản phẩm

Goshajinkigan đối với HOMA-IR và một số chỉ số khác như glucose máu, mỡ máu, kết quả đã cho thấy sau 1 tháng ngừng can thiệp chỉ số HOMA-IR đã tăng trở lại như ban đầu ở nhóm uống Goshajinkigan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ [123].

Tác giả Abdelgadir tại Thụy Điển nghiên cứu chỉ số HOMA-IR trên bệnh nhân ĐTĐ, kết quả cho thấy chỉ số HOMA-IR trung bình trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 là 6.15 ± 0.92 [27]. Tại Việt Nam, cũng đã có một số nghiên cứu về thay đổi chỉ số kháng insulin ở một số nhóm bệnh cho thấy, với nhóm bệnh nhân có hội chứng rối loạn chuyển hóa, béo phì, ĐTĐ type 2, bệnh nhân sau các biến chứng về tim mạch đều có chỉ số kháng Insulin cao hơn so với người khỏe mạnh. Nghiên cứu của Lê Thanh Hải và cộng sự [10], đã cho thấy chỉ số HOMA-IR trung bình ở bệnh nhân xuất huyết não là $2,74 \pm 1,89$. Kháng insulin là một chỉ số thường gặp ở các bệnh nhân béo phì, những người ít hoạt động thể lực, đang bắt đầu có những thay đổi về lipid máu và rối loạn chuyển hóa glucose, đặc biệt liên quan đến hội chứng chuyển hóa. Theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới thì BMI > 25 được gọi là thừa cân, nhưng theo Hiệp Hội Đái tháo đường Châu Á thì BMI > 23 được coi là thừa cân. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân có chỉ số BMI trung bình đều > 23 , như vậy các bệnh nhân tham gia nghiên cứu được phân loại là thừa cân theo Hiệp Hội Đái tháo đường Châu Á cũng đều đã có tình trạng kháng insulin cao.

Việc phòng và điều trị đề kháng insulin chủ yếu dựa trên những thay đổi về chế độ ăn và lối sống. Hiệp Hội ĐTĐ Mỹ (ADA) khuyến cáo giảm lượng cân dư thừa, luyện tập thể lực vừa phải và đều đặn, tăng lượng chất xơ trong khẩu phần để giảm lượng insulin trong máu và tăng độ nhạy của cơ thể đối với insulin. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy rằng khẩu phần của 2 nhóm chứng và

nhóm VOSCAP là hầu như không thay đổi đáng kể, không có sự khác biệt giữa 2 nhóm sau 12 tuần can thiệp. Bên cạnh đó, điều tra hoạt động thể lực hàng ngày cho thấy không có sự khác biệt nào giữa 2 nhóm về tần suất tập luyện và mức độ tập luyện ở 2 nhóm (số liệu không trình bày). Chính vì vậy, có thể cho rằng việc giảm chỉ số kháng insulin ở nhóm can thiệp VOSCAP đã góp phần làm giảm tình trạng kháng insulin trong cơ thể bệnh nhân ĐTĐ type 2. Tuy nhiên, để chứng minh rõ ràng cơ chế của hiệu quả này, cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn trong phòng thí nghiệm, thực nghiệm trên chuột và thử nghiệm lâm sàng.

4.2.4. Sự thay đổi cholesterol, Triglycerid, HDLc và 1 số chỉ tiêu khác:

Rối loạn mỡ máu là hội chứng thường gặp trong bệnh ĐTĐ type 2. Chính vì thế trong nghiên cứu này chúng tôi đã đánh giá hiệu quả kiểm soát của VOSCAP trên một số chỉ tiêu cholesterol, triglycerid, HDL-c. Kết quả cho thấy nồng độ cholesterol, triglyceride và HDL-c không có sự khác biệt giữa 2 nhóm ở giai đoạn trước can thiệp. Sau 12 tuần can thiệp, nồng độ cholesterol ở nhóm uống VOSCAP có giảm không đáng kể so với T0, trong khi ở nhóm chứng không thay đổi (Bảng 3.16). Nồng độ Triglycerid và HDL-c sau can thiệp không thay đổi. Tuy nhiên, khi xem xét tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ cholesterol <5,2 mmol/l thì thấy tại T0 có 52,8% bệnh nhân ở nhóm chứng và 70,0% ở nhóm can thiệp có nồng độ cholesterol <5,2mmol/l, sau 12 tuần can thiệp tỷ lệ bệnh nhân có cholesterol<5,2mmol/l ở nhóm uống VOSCAP đã tăng lên 74,4%, trong khi tỷ lệ này ở nhóm chứng lại giảm xuống 44,4% (Hình 3.4), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$).

Nghiên cứu trà lá ổi của Diguchi Y [55], AsanoT [39] và nghiên cứu nụ vôi của Trương Tuyết Mai [20] đều đã cho thấy hiệu quả kiểm soát mỡ máu tốt hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả nghiên cứu của Trương Tuyết Mai

sau 12 tuần can thiệp, nồng độ cholesterol của cả 2 nhóm đều có xu hướng giảm có ý nghĩa thống kê, nhưng nhóm nụ với giảm xuống nhiều hơn ($p < 0,01$) so với nhóm chứng ($p < 0,05$). Nồng độ triglyceride của cả 2 nhóm đều giảm sau can thiệp. Tuy nhiên, việc giảm triglyceride chỉ có ý nghĩa thống kê ở nhóm uống nụ với. Đối với HDL-c, trong khi nhóm uống nụ với tăng nồng độ HDL-c sau 12 tuần can thiệp, thì nhóm chứng nồng độ HDL-c không thay đổi. Chính vì vậy, sự thay đổi chỉ số HDL-c ở nhóm nụ với đã có khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, tăng thêm 0,50 so với 0,06 ($p < 0,05$). Sự khác biệt về hiệu quả kiểm soát mỡ máu trong nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu của các tác giả trên có thể giải thích: Mặc dù trong sản phẩm hỗn hợp VOSCAP, lá sen được chứng minh có hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn, mỡ máu, giảm béo phì ở chuột [122],[57],[107], nhưng vì ngay từ thời điểm ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ Cholesterol, Triglycerid, HDL-c đã ở trong giới hạn cho phép theo khuyến nghị của ADA 2012 [41], hơn nữa thời gian mắc bệnh ĐTĐ trung bình của đối tượng tương đối dài (8,3 năm), do đó hiệu quả trên mỡ máu không rõ ràng như trong các nghiên cứu trên lá với hoặc lá ổi của các tác giả nói trên.

Kết quả nghiên cứu này cũng cho thấy, các chỉ số về cân nặng, BMI, huyết áp, mạch, cũng không có khác biệt đáng kể nào ở cả 2 nhóm trong suốt thời gian can thiệp bằng sản phẩm VOSCAP và cả sau khi đã ngừng can thiệp (Bảng 3.11, 3.12).

Một số chỉ tiêu đã được sử dụng trong nghiên cứu để đánh giá ảnh hưởng của VOSCAP đến chức năng gan thận. Kết quả cho thấy, tại thời điểm trước can thiệp, không có sự khác biệt về các chỉ số AST, ALT, Creatinin, Acid uric giữa nhóm chứng và nhóm uống VOSCAP. Trong 12 tuần can thiệp, nồng độ AST,

ALT ở nhóm can thiệp không thay đổi ở mọi giai đoạn, các chỉ số này ở nhóm chứng có tăng không đáng kể. Creatinin ở nhóm can thiệp không thay đổi, trong khi ở nhóm chứng tăng từ 90 ± 23 tại T0 lên 97 ± 19 tại T12, sự khác biệt về chỉ số creatinin giữa 2 nhóm tại T12 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$) (Bảng 3.18). Điều này cũng chứng minh thêm cho hiệu quả bảo vệ thận và cải thiện sức khỏe của nước chiết lá ổi, quả ổi trên chuột [52],[116]. Kết quả nghiên cứu VOSCAP không ảnh hưởng đến chức năng gan thận thông qua chỉ số AST, ALT và creatinin cũng tương tự với kết quả nghiên cứu hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn của các sản phẩm chiết xuất ra hợp chất polyphenol từ một số cây khác như bột chiết cây quế, khoai lang, lá ổi, lá vối, ... [20],[55],[87],[95]. Trong các nghiên cứu này, sau khi ngừng can thiệp, các chỉ số AST, ALT, Creatinin, acid uric tuy có tăng hơn so với T0 và T12, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Có tới 25/39 (chiếm 64,1%) bệnh nhân ĐTĐ thấy sức khỏe tốt hơn, và 14/39 (35,9%) bệnh nhân cảm thấy sức khỏe bình thường. Trong khi đó nghiên cứu đã chứng minh việc sử dụng các thuốc tân dược như Acarbose hay Viglibose để điều trị nhằm hạn chế tăng glucose máu sau ăn đều có những tác dụng phụ đối với hệ tiêu hóa như đầy bụng, khó tiêu hoặc tiêu chảy [119].

ĐIỂM MẠNH VÀ ĐIỂM HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

Điểm mạnh:

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đầu tiên ở Việt Nam đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu của sản phẩm phối hợp chiết xuất từ 3 lá cây vôi, ôi, sen trên cả người khỏe mạnh và bệnh nhân ĐTĐ type 2.

Nguồn bệnh nhân dồi dào, ý thức tự giác cao và xét nghiệm hiện đại cũng như điều kiện làm xét nghiệm thuận lợi.

Thử nghiệm được kéo dài trong thời gian 12 tuần uống VOSCAP, sau đó tiếp tục theo dõi thêm 6 tuần để đánh giá khả năng duy trì hiệu quả lâu dài của sản phẩm thông qua chỉ tiêu glucose máu và một số chỉ tiêu khác là một điểm mới so với các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trước đây.

Điểm hạn chế:

Trong khuôn khổ kinh phí đề tài đã không có điều kiện sản xuất viên giả dược sử dụng cho nhóm chứng, vì thế không thể tiến hành phương pháp mù kép khi tiến hành can thiệp, cũng như chưa tiến hành đánh giá được khả năng chống oxi hóa của sản phẩm VOSCAP.

Không sẵn có nhiều tài liệu tiếng Việt về nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của các sản phẩm thực vật trên đối tượng bệnh nhân ĐTĐ type 2 tại Việt Nam.

Việc chọn mẫu đối tượng ĐTĐ type 2 chỉ dựa trên chỉ số glucose máu và HbA1c, với các chỉ số mỡ máu (nồng độ Triglyceride và Cholesterol) đã ở trong giới hạn cho phép theo khuyến nghị của Hiệp Hội ĐTĐ Mỹ (ADA 2012) có thể là hạn chế của đề tài dẫn đến hiệu quả không rõ rệt đối với các chỉ số mỡ máu của VOSCAP.

TÍNH MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đây là một nghiên cứu đầu tiên của Việt Nam thử nghiệm sử dụng sản phẩm VOSCAP có nguồn gốc thực vật chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen để đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu ở người khoẻ mạnh và bệnh nhân ĐTĐ type 2.
2. Đây là một thử nghiệm lâm sàng dài hơi, không chỉ được kéo dài 12 tuần uống VOSCAP để đánh giá hiệu quả kiểm soát glucose máu trên bệnh nhân ĐTĐ type 2, mà còn được tiếp tục theo dõi thêm 6 tuần sau khi kết thúc thử nghiệm để đánh giá khả năng duy trì hiệu quả của sản phẩm.

KẾT LUẬN

Thử nghiệm lâm sàng đánh giá khả năng kiểm soát glucose máu sau ăn và hiệu quả lâu dài trên người khỏe và bệnh nhân ĐTĐ type 2 của sản phẩm VOSCAP đã cho thấy:

1. VOSCAP đã có hiệu quả kiểm soát glucose máu sau ăn trên cả người khỏe mạnh và bệnh nhân ĐTĐ type 2:

- Trên người khỏe, glucose máu sau ăn ngày uống VOSCAP thấp hơn có ý nghĩa so với ngày không uống tại thời điểm 15 phút: 6,67 mmol/L so với 8,12 mmol/L ($p<0,01$) và 30 phút: 8,30 mmol/L so với 8,92 mmol/L ($p<0,05$). Diện tích dưới đường cong tăng glucose máu (IAUC) ngày uống VOSCAP thấp hơn có ý nghĩa so với ngày không uống 168,4 so với 214,2 ($p<0,05$).

- Trên bệnh nhân đái tháo đường type 2, glucose máu sau ăn ngày uống VOSCAP thấp hơn ngày không uống tại thời điểm 15 phút: 11,30 mmol/L so với 10,54 mmol/L ($p<0,05$) và 30 phút: 13,58 so với 12,25 mmol/L ($p<0,05$). Chỉ số IAUC ở ngày uống VOSCAP thấp hơn có ý nghĩa so với ngày không uống, 489,8 so với 605,0 ($p<0,001$)

2. VOSCAP đã có hiệu quả giảm rõ rệt glucose máu, HbA1c và chỉ số kháng insulin lâu dài trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 sau 12 tuần sử dụng:

- Giảm có ý nghĩa ($p<0,05$) nồng độ glucose máu sau can thiệp và so với nhóm chứng. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ glucose máu $\leq 6,7$ mmol/L ở nhóm can thiệp tăng có ý nghĩa từ 12,5% lên 53,8%, so với nhóm chứng chỉ tăng từ 8,3% lên 27,8% ($p<0,05$).

- Duy trì nồng độ glucose máu gần với ngưỡng cho phép sau 2 tuần ngừng can thiệp (T12 là 6,7 mmol/L, T14 là 7,1mmol/L). Tuy nhiên, trong những tuần tiếp theo, glucose máu lại tăng trở lại và cao hơn nồng độ glucose máu ban đầu (T16 là 7,6 mmol/L, và T18 là 8,1 mmol/L).

- Giảm có ý nghĩa HbA1c ở nhóm can thiệp: từ $6,8 \pm 0,7\%$ giảm xuống còn $6,4 \pm 0,8\%$ ($p < 0,05$), trong khi ở nhóm chứng HbA1c hầu như không thay đổi. Tuy nhiên, sự khác biệt về HbA1c sau can thiệp giữa nhóm VOSCAP và nhóm chứng chưa có ý nghĩa thống kê.

- Chỉ số kháng insulin (HOMMA-IR) sau can thiệp giảm rõ rệt ở nhóm VOSCAP ($p < 0,01$) và thấp hơn so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

3. Hiệu quả trên một số chỉ số hóa sinh, nhân trắc và sức khỏe khác:

- VOSCAP có hiệu quả làm tăng rõ rệt tỷ lệ bệnh nhân có cholesterol $< 5,2$ mmol/l sau 12 tuần can thiệp so với tỷ lệ này ở nhóm chứng ($p < 0,01$).

- Duy trì ổn định nồng độ creatinin huyết thanh, trong khi ở nhóm chứng chỉ số này lại tăng (từ 90 ± 23 tại T0 lên 97 ± 19 tại T12). Sự khác biệt tại T12 giữa 2 nhóm có ý nghĩa ($p < 0,05$). Tuy nhiên, VOSCAP đã không làm thay đổi nồng độ AST và ALT trong 18 tuần và chưa có hiệu lực đối với cholesterol, triglycerid, HDL-c, acid uric.

- Không có khác biệt đáng kể nào về các chỉ số cân nặng, BMI, mạch, huyết áp ở nhóm VOSCAP cũng như giữa nhóm VOSCAP và nhóm chứng trong và sau can thiệp. 64,1% bệnh nhân ĐTĐ sử dụng VOSCAP có cảm giác khỏe hơn, số bệnh nhân còn lại thấy sức khỏe vẫn bình thường.

KHUYẾN NGHỊ

1. VOSCAP được chứng minh là một sản phẩm thực vật tiềm năng có tác dụng hỗ trợ dự phòng và điều trị bệnh ĐTĐ type 2. Do đó, có thể mở rộng sản xuất để đưa sản phẩm VOSCAP vào sử dụng rộng rãi, thường xuyên, liên tục cho cả những người có nguy cơ cao mắc bệnh ĐTĐ cũng như bệnh nhân ĐTĐ type 2.
2. Cần nghiên cứu các nghiên cứu sâu hơn về khả năng duy trì HbA1c, chống oxy hóa và các cơ chế liên quan tới kiểm soát glucose máu của VOSCAP, cũng như các nghiên cứu thử nghiệm dài hơi hơn trên các bệnh nhân ĐTĐ type 2 với Cholesterol và Triglycerid cao hơn ngưỡng khuyến nghị để đánh giá hiệu quả kiểm soát mỡ máu của sản phẩm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT:

1. Bệnh viện Nội tiết Trung Ương (2013), *Báo cáo Hội nghị tổng kết hoạt động của Dự án phòng chống đái tháo đường quốc gia năm 2012 và triển khai kế hoạch năm 2013*.
2. Tạ Văn Bình (2003), *Dịch tễ học bệnh đái tháo đường - Các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đến quản lý bệnh đái tháo đường tại khu vực nội thành 4 thành phố lớn*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
3. Tạ Văn Bình (2006), *Dịch tễ học bệnh ĐTD ở Việt nam các phương pháp điều trị và biện pháp dự phòng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Tạ Văn Bình (2007), *Bệnh đái tháo đường - Tăng glucose máu nguyên lý và nền tảng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Tạ Văn Bình (2008), *Điều tra đái tháo đường toàn quốc năm 2008*, Viện nội tiết Trung ương Hội nghị khoa học hội dinh dưỡng Việt nam lần thứ 4.
6. Tạ Văn Bình (2008), *Bệnh đái tháo đường - Tăng glucose máu nguyên lý và nền tảng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Bộ môn Dinh dưỡng - An toàn thực phẩm Trường đại học Y Hà Nội (2004), *Dinh dưỡng và vệ sinh an toàn thực phẩm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Đỗ Thị Ngọc Diệp, Lê Trung Đức Sơn và cs (2008), *Khảo sát dịch tễ học bệnh ĐTD và các yếu tố nguy cơ liên quan ở cư dân Tp HCM*, Trung tâm dinh dưỡng Tp.HCM.
9. Nguyễn Thị Hà (2000), *Chuyển hóa Lipid - Hoá sinh*, Nhà xuất bản Y học.
10. Lê Thanh Hải, Nguyễn Đức Hoàng, Lê Nhân, Lê Chuyển, Hoàng Khánh, Nguyễn Hải Thủy, và cs (2005), "Nghiên cứu tình trạng kháng insulin ở bệnh nhân tai biến mạch máu não", *Tạp chí Y Học thực hành*, tr.507-508.

11. Nguyễn Kim Hưng, Trần Thị Hồng Loan và cs (2001), "Điều tra dịch tễ học bệnh ĐTĐ ở người trưởng thành (≥ 15 tuổi) năm 2001 tại TP.HCM", *Chuyên đề vấn đề dinh dưỡng trong thời kỳ chuyển tiếp: Tiểu đường, Hội Y Dược học Thành phố Hồ Chí Minh*.
12. Phùng Thanh Hương (2010), *Nghiên cứu tác dụng hạ đường huyết và ảnh hưởng trên chuyển hóa glucose của dịch chiết lá bằng lãg nước ở Việt Nam*, Luận án tiến sỹ dược học, Trường đại học Dược Hà Nội.
13. Nguyễn Thị Lâm, Phạm Thu Hương, và cs (2008), *Hướng dẫn chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường theo đơn vị chuyển đổi thực phẩm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
14. Đỗ Tất Lợi (2001), *Những cây thuốc và vị thuốc Việt nam*, Nhà xuất bản Y học, tái bản lần thứ 10.
15. Trương Tuyết Mai (2009), "Hàm lượng polyphenol và khả năng chống oxy của 28 thực vật ăn được", *Tạp chí Y học Dự phòng*, 20(2).
16. Trương Tuyết Mai, Phạm Thị Lan Anh, Trương Hoàng Kiên, Vương Thị Hồ Ngọc, Nguyễn Thị Phương Thuý (2012), "Tính an toàn và khả năng kiểm soát đường huyết của hỗn hợp chiết tách từ lá vối, lá ổi, lá sen trên chuột đái tháo đường", *Tạp chí Y học Dự phòng*, 22(3), tr.59-66.
17. Trương Tuyết Mai, Phạm Thị Lan Anh, Trương Hoàng Kiên, Nguyễn Văn Sỹ, Nguyễn Thị Phương Thuý, Nguyễn Thị Lâm (2012), "Xác định hàm lượng polyphenol toàn phần, khả năng triệt tiêu gốc tự do và khả năng ức chế men alpha-glucosidase của hỗn hợp VOS chiết tách từ lá vối, lá ổi và lá sen", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8(1), tr.33-38.
18. Trương Tuyết Mai, Asano Eri, Lê Thị Hợp, Nguyễn Thị Lâm, Nguyễn Văn Chuyên "Kiểm soát glucose máu sau ăn trên chuột đái tháo đường và trên người uống nụ vối khỏe mạnh", *Tạp chí dinh dưỡng và thực phẩm*, 5(3+4), tr.47-53, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

19. Trương Tuyết Mai, Lê Thị Hợp, Yamaguchi Keiko, Maruyama Chizuko, Otsuka Yuzuru, Nguyễn Thị Lâm, và cs. (2010), "Kiểm soát glucose huyết sau ăn trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 sau uống nư Vối", *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 6, tr.14-24.
20. Trương Tuyết Mai, Lê Thị Hợp, Yamaguchi Keiko, Maruyama Chizuko, Otsuka Yuzuru, Nguyễn Thị Lâm, và cs (2010), *Đánh giá hiệu quả kiểm soát đường huyết của trà nư vối trên bệnh nhân đái tháo đường type 2*, *Kỷ yếu hội nghị khoa học toàn quốc về kiểm nghiệm an toàn thực phẩm lần thứ nhất*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
21. Phan Sỹ Quốc, Lê Huy Liệu (1992), "Tỷ lệ mắc bệnh đái tháo đường ở Hà Nội", *Tạp chí nội khoa, Hội Nội khoa Việt Nam*, tr.2-4.
22. Lê Ngọc Thanh, Nguyễn Thị Bay (2009), "Tác dụng kiểm soát đường máu của viên nang khô qua trên bệnh nhân đái tháo đường Type 2", *Y Học TP. Hồ Chí Minh* 13(6), tr.368-376.
23. Mai Thế Trạch, Diệp Thanh Bình, và cs "Dịch tễ học và điều tra cơ bản về bệnh tiểu đường ở nội thành TP.HCM", *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, 4 (5), tr.24-27.
24. Mai Thế Trạch, Nguyễn Thị Khuê (2007), *Nội tiết học đại cương*, Nhà xuất bản Y học TP.HCM, tr. 388-390.
25. Hoàng Kim Ước (2008), *Dịch tễ học bệnh đái tháo đường, các yếu tố nguy cơ và các vấn đề liên quan đến vấn đề quản lý đái tháo đường trong phạm vi toàn quốc. một số công trình nghiên cứu khoa học thực hiện tại Viện nội tiết*, Nhà xuất bản Y học.
26. Viện dinh dưỡng (2007), *Nhu cầu khuyến nghị cho người Việt Nam*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội

TIẾNG ANH:

27. Abdelgadir M, Karlsson AF, Berglund L, Berne C (2013), "Low serum adiponectin concentrations are associated with insulin sensitivity independent of obesity in Sudanese subjects with type 2 diabetes mellitus", *Diabetol Metab Syndr*, 5(1), 15.
28. Abdol Hassan Mansoori Bahrani, Habib Zaheri, Nepton Soltani, Fatemeh (2012), "Effect of the administration of Psidium guava leaves on blood glucose, lipid profiles and sensitivity of the vascular mesenteric bed to pheylephrine in streptozotocin induced diabetic rats", *Journal of Diabetes Mellitus*, 2, pp.138-145.
29. Alam Khan, Mahpara Safdar, Mohammad Muzaffar Ali Khan (2003), "Cinnamon Improves Glucose and Lipids of People With Type 2", *Diabetes Diabetes Care*, 26(12), pp.3215-3218.
30. Alberti KG, Zimmet PZ (1998), "Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation", *Diabet Med.*, 15, (7), pp.539-553.
31. American Diabetes Association (1999), "Implications of the United Kingdom Prospective Diabetes Study", *Diabetes Care*, 22, (suppl 1), S27-S31.
32. American Diabetes Association (2003), "Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, 26, suppl. 1, S5 - S13.
33. American Diabetes Association (2011), "Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2011", *Diabetes Care*, 34, Suppl. 1, S4-S10.
34. American Diabetes Association (Jan 2010), "Diagnosis and classification of diabetes mellitus", *Diabetes Care*, 33 Suppl 1, S62-69.

35. Anas, Mohsin M, Siddiqui M, Mannan M (October 2011), "Therapeutic evaluation of a polyherbal formulation in type 2 Diabetes mellitus", *Indian Journal of Traditional Knowledge*, 10(4), pp.711-715.
36. Anderson JW, Kendall CW (2003), "Importance of weight management in typ 2 diabetes : review with meta analysis of clinical studies", *J Am Coll Nutr* 22, pp.331-339.
37. Andrade-Cetto (2005), "Review. Mexican plants with hypoglycaemic effect used in the treatment of diabetes", *Journal of Ethnopharmacology*, 99, pp.325-348.
38. Andrade-Cetto A, Wiedenfeld H (Dec 2001), "Hypoglycemic effect of Cecropia obtusifolia on streptozotocin diabetic rats", *J Ethnopharmacol*, 78(2-3), pp.145-149.
39. Asano T, Tuji A, Deguchi Y, Makino K (2005), "Clinical effect of Guava Tea (Bansoureicha®) on diabetes patient", *Jap J Nutr*, 11(81-85), In Japanese.
40. Asman M, Jazil K, Sri D, Syafril S, Eva D (2008), *Effect of metformin therapy on plasma adiponectin in obesity with prediabetes patients*, Faculty of Medecine, Andalas University.
41. American Diabetes Association (2012), "Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2012", *Diabetes Care*, 35, (1).
42. Bonora (Oct 2003), "Sub-optimal postprandial blood glucose level in diabetics attending the outpatient clinic of a University Hospital ", *Saudi Med J*, 24(10), pp.1109-1112.
43. Bonora E, Targger G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, et al. (2000), "Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in

subjects with various degree of glucose tolerance and insulin sensitivity", *Diabetes Care*, 23,pp.57-63.

44. Brouns F, Bjorck I, Frayn KN, Gibbs AL, Lang V, Slama G, et al. (Jun-2005), "Glycaemic index methodology", *Nutrition Research Review*, 18, (1), pp. 145-171.
45. Canadian Diabetes Association 2008 (2008), "Clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada", *Canadian J Diabetes* 32 (suppl1), S1-S201.
46. Caro JJ, Ward AJ, O'Brien JA (2002), "Lifetime costs of complications resulting from type 2 diabetes in the U.S", *Diabetes Care*, 25, pp.476– 481.
47. Cecilia J (2011), "Prevalence of diabetes and pre-diabetes, and status of diabetes care in the Philippines", *Jafes*, 26(2), S22.
48. Cockram CS (Mar 2000), "The epidemiology of diabetes mellitus in the Asia-Pacific region", *Hong Kong Med J*, 6(1), pp.43-52.
49. Crawford P (2009), "Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin A1C in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial", *J Am Board Fam Med*, 22(5), pp.507-512.
50. Chen X, Zheng Y, Shen Y (2006), "Voglibose (Basen, AO-128), one of the most important alpha-glucosidase inhibitors", *Curr Med Chem*, 13(1), pp.109-116.
51. Cheynier V (2005), "Polyphenols in foods are more complex than often thought", *Am J Clin Nutr*, 81(1), pp.223-229.
52. Chia-Yun Lin, Mei-Chin Yin (September 2012), "Renal Protective Effects of Extracts from Guava Fruit (*Psidium guajava* L.) in Diabetic Mice ", *Plant Foods for Human Nutrition*, 67(3), pp.303-308
53. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. (2003), "The Seventh Report of the Joint National Committee on

- Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: (JNC 7) ", *Hypertension*. 2003(42), pp.1206.
54. David R. Whiting, Leonor Guariguata, Clara Weil, Jonathan Shaw (Dec 2011), "IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030", *Diabetes Res Clin Pract*, 94(3), pp.311-321.
 55. Deguchi Y, Osada K, Chonan O, Kobayahsi K, Oohashi A, Kitukawa T (2000), "Effectiveness of consecutive ingestion and excess intake of guava leaves tea in human volunteers", *J Jap Counc Adv Food Ingredients Res*, 1, pp.19-28, In Japanese.
 56. Deguchi Y, Osada K, Uchida K, Kimura H, Yoshikawa M, Kudo T, et al. (1998), "Effects of extract of guava leaves on the development of diabetes in the db/db mouse and on the postprandial blood glucose of human subjects", *Nippon Nogeikagaku Kaishi* 72, pp.923-932.
 57. Du H, You JS, Zhao X, Park JY, Kim SH, Chang KJ (24 Aug 2010), "Antiobesity and hypolipidemic effects of lotus leaf hot water extract with taurine supplementation in rats fed a high fat diet", *J Biomed Sci*, 17 Suppl 1:S42.
 58. Gopa Green, Lan S (2004), *Chronic complications of diabetes mellitus*, Department of Medicine Washington University, pp. 282-485.
 59. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, et al. (2004), "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines", *Circulation*, 110(2), pp.227-239.
 60. Haque N, Salma U, Nurunnabi TR (2011), "Management of type 2 diabetes mellitus by lifestyle, diet and medicinal plants", *Pakistan Journal of Biological Sciences* 14(1), pp.13-24.

61. Hasimoto F, Ono M, Masuoka C, et al (2003), "Evaluation of the antioxidative effect (invitro) of tea polyphenol", *Biosci Biotechnol Biochem*, 67, pp.1890-1894.
62. Heine RJ, Balkau B, Ceriello A (Mar 2004), "What does postprandial hyperglycaemia mean?", *Diabet Med*, 21(3), pp.208-213.
63. Hindawi Publishing CorporationSougata Ghosh, Mehul Ahire (2012), "Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine", *Article ID 929051, 10 pages Activity of Gnidia glauca and Dioscorea bulbifera : Potent Amylase and Glucosidase Inhibitors*, 12.
64. Hoa NK, Norberg A, Sillard R, Van Phan D, Thuan ND, Dzung DT, et al. (Feb 2007), "The possible mechanisms by which phanoside stimulates insulin secretion from rat islets", *J Endocrinol*, 192(2), pp.389-394.
65. Hollman PCH, Arts ICW (2000), "Flavonols, flavones and flavanols: nature, occurrence and dietary burden", *J Sci Food Agric*, 80, pp.1081-1093.
66. Hoskote SS, Joshi SR (2008), "Are Indians Destined to be Diabetic? ", *Journal of Associations of Physicians India*, 56, pp.225-226.
67. Huang CF, Chen YW, Yang CY, Lin HY, Way TD, Chiang W, et al. (2011), "Extract of lotus leaf (*Nelumbo nucifera*) and its active constituent catechin with insulin secretagogue activity", *J Agric Food Chem*, 59(4), pp.1087-1094.
68. Huyen VT, Phan DV, Thang P, Hoa NK, Ostenson CG (May 2010), "Antidiabetic effect of *Gynostemma pentaphyllum* tea in randomly assigned type 2 diabetic patients", 42(5), pp.353-357.
69. International Diabetes Federation (2003),<http://www.idf.org/>, access on January 25, 2013.
70. International Diabetes Federation (2006), *Diabetes Atlas. 3rd ed.*

71. Ishibashi K, Oka M, Hachiya M, Maeda T, Tajima N (2004), "Comparison of voglibose and Guava Tea on postprandial blood glucose level", *J Pract Diabetes* 21, pp.455-458.
72. Jang YJ, Kim JK, Lee MS, Ham IH, Whang WK, Kim KH, et al. (2001), "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of crude saponin fraction from Panax ginseng and Gynostemma Pentaphyllum ", *Yakhak Hoechi*, 45, pp.545-556.
73. Joanna Hlebowicz, Gassan Darwiche, Ola Björgell (April 2009), "Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects ", *Journal of Medicinal Plants Research* 3(4), pp.290-293.
74. Jong Dae Kim, Seock Man Kang, Bu Seo, Hae Yun Choi (2006), "Anti-diabetic Activity of SMK001, a Poly HerbalFormula in Streptozotocin Induced Diabetic Rats: Therapeutic Study", *Biologicaand Pharmaceutical Bulletin*, 29(3), pp.477-482
75. Karou SD, Tchacondo T, Ilboudo DP, and Simpure J (2011), "Sub-saharan rubiaceae: A review of their traditional uses, phytochemistry and biological activities", *Pak. J. Biol. Sci*, 14, pp.149-169.
76. Kesavadev JD, Short KR, Nair KS (Nov 2003), "Diabetes in old age: an emerging epidemic", *J Assoc Physicians India*, 51, pp.1083-1094.
77. Khan A, Bryden NA, Polansky MM (Mar 1990), "Insulin potentiating factor and chromium content of selected foods and spices", *Biol Trace Elem Res*, 24(3), pp.183-188.
78. King H, Aubert RE, Herman WH (1998), "Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections.", *Diabetes Care* 21, pp.1414-1431.

79. Kuizon D, Gordon SM, Dolmatch BL (2001), "Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria", *Arch Intern Med* 161, pp.397-405.
80. Lahn SE, Hull RL (2003), "Mechanisms linking obesity to insulin resistance and typ 2 diabetes", *Natrure*, 444,pp. 840-846.
81. Lam KSL, Tiu SC, Tsang NW, l et a (1998), "Acarbose in NIDDM patients with poor control on conventional oral agents. A 24-week placebo-controlled study", *Diabetes Care* 23, pp.1154-1158.
82. Laube H (2002), "Acarbose: an update of its therapeutic use in diabetes treatment", *Clin Drug Invest* 22, pp.141-156.
83. Leung GM, Lam KSL (Mar 2000), "Diabetic complication and thei implications on health care in Asia", *Hong Kong Med J*, 6(1), pp.61-68.
84. Li H, Isomaa B, et al (2000), "Consequences of a family history of type 1 and type 2 diabetes on the phenotype of patients with type 2 diabetes", *Diabetes Care*, 23, pp.589-594.
85. Li L, Jiao L, Lau BH (1993), "Protective effect of gypenosides against oxidative stress in phagocytes, vascular endothelial cells and liver microsomes", *Cancer Biother*, 8(3), pp.263-272.
86. Lin JM, Lin CC, Chiu HF, Yang JJ, and Lee SG (1993), "Evaluation of the anti-inflammatory and liver-protective effects of anoectochilus formosanus, ganoderma lucidum and gynostemma pentaphyllum in rats.", *Am. J. Chin. Med*, 21, pp.59-69.
87. Ludvik B, Neuffer B, Pacini G (Feb 2004), "Efficacy of Ipomoea batatas (Caiapo) on diabetes control in type 2 diabetic subjects treated with diet", *Diabetes Care*, 27(2), pp.436-440.
88. Mahesh Bhanudas Narkhede (2011), "Inhibition of α - amylase and α -glucosidase activities of polyherbal extract", 3(8), pp.97-103.

89. Mai TT (2008), *On the anti-diabetic effects of Cleistocalyx operculatus (Roxb.) Merr and Perry Flower Buds*, Doctorial Thesis, Tokyo, Japan.
90. Mai TT, and Chuyen NV (2007), "Anti-hyperglycemic activity of an aqueous extract from flower buds of *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr and Perry", *Biosci Biotechnol Biochem*, 71(1), pp.69-76.
91. Mai TT, Keiko Yamaguchi, Mizuho Yamanaka, Lam NT, Yuzuru Otsuka, and Chuyen NV (2010), "Protective and anticataract effects of the aqueous extract of *Cleistocalyx operculatus* flower buds on beta-cell of Streptozotocin- Diabetic Rats", *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(7), pp.4162-4168.
92. Mai TT, Nagashima Fumie, and Chuyen NV (2009), "Antioxidant activities and hypolipidemic effect of an Aqueous Extract from Flower Buds of *Cleistocalyx operculatus* (Roxb.) Merr and Perry in vitro and in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats", *J Food Biochem*, 33, pp.790-807.
93. Mai TT, Thu NN, Tien PG, and Van Chuyen N (2007), "Alpha-glucosidase inhibitory and antioxidant activities of Vietnamese edible plants and their relationships with polyphenol contents", *J Nutr Sci Vitaminol*, 53(3), pp.267-276.
94. Maji D (1995), "Clinical Trial of D400- A heromineral Preparation in Diabetes Mellius", *Jour. Diab. Asoc India*, 35(1), pp.1-4.
95. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. (May 2006), "Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA, and serum lipids in diabetes mellitus type 2", *Eur J Clin Invest*, 36(5), pp.340-344.
96. Matsuda H, Nishida N, Yoshikawa M (2002), "Antidiabetic principles of natural medicines. V. Aldose reductase inhibitors from *Myrcia multiflora*

- DC. (2): Structures of myrciacitrins III, IV, and V. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 50, pp.429-431. doi: 410.1248/cpb.1250.1429.
97. Miura T, Itoh C, Iwamoto N, Kato M, Kawai M, Park SR, et al. (2001), "Hypoglycemic activity of the fruit of the *Momordica charantia* in type 2 diabetic mice", *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 47, pp.340-344.
 98. Mukhtar MD, et al (2010), "Antidiabetic activity of polyherbal formulation (DIBET)", *International journal of pharmaceutical sciences*, 2(1), pp.18-22.
 99. Naoyoshi Nishibori, Manami Sawaguchi, Takara Hiroi (2012), "Inhibitory effects of aqueous extract prepared from joint part of lotus root on α -amylase and α -glucosidase activities", *Phytopharmacology*, 3(1), pp.1-11.
 100. Neriman Inanç, Betül Çiçek, Habibe Sahin, Meral Bayat, Sultan (2007), "Use of Herbs by the Patients with Diabetes in Kayseri Turkey Pakistan", *Journal of Nutrition*, 6(4), pp.310-312.
 101. Nien-yung C, Kuang-hsiung C (2004), *The illustrated medical plants of Taiwan*, SMC Publishing, Inc., Taipei, 1, pp.129.
 102. Obi HI, Ilodigwe EE, et al (2012), "The antidiabetic efficacy of combined aqueous extract of *Gongronema latifolium* and *Allium cepa*", *International journal of pharmaceutical sciences*, 19(1), pp.18-22.
 103. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA (2010), "Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus", *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD007845.
 104. Perez-Guerrero C, Herrera MD, Ortiz R, Alvarez de Sotomayor M, Fernandez MA (2001), "A pharmacological study of *Cecropia obtusifolia* Bertol aqueous extract", *J. Ethnopharmacol*, 76, pp.729-284.
 105. Qadri NM (2006), "Evaluation of Antidiabetic Activity of Diabrid, A Herbal Formulation, in Type-II Diabetic Patients", *Jour.Chem.Soc.Pak.*, 28(3).

106. Rakesh Poluru, Sekar Sathish D, Kumar Senthil KL (2011), "A Comparative Study On The Antidiabetic Effect Of Nelumbo Nucifera And Glimpiride In Streptozotocin Induced Diabetic Rats", *International journal of pharmaceutical sciences*, 2(1).
107. Ralf Siegner, Stefan Heuser, Ursula Holtzmann, Jörn Söhle, Andreas Schepky (2010), "Lotus leaf extract and L-carnitine influence different processes during the adipocyte life cycle", *NutritionMetabolism*, 7(66).
108. Raman A, Lau C (1996), "Anti-diabetic properties and phytochemistry of Momordica charantia L. (Cucurbitaceae)", *Phytomed*, 2, pp.349-362.
109. Rao M.Upendra (2010), "Herbal Medicines for Diabetes Mellitus: A Review ", *Internatinal Journal of pharmtech Research*, 2(3), pp.1883-1892.
110. Revilla-Monsalve Ma. Cristina, Andrade-Cetto Adolfo, Palomino-Garibay Miguel Angel, Wiedenfeld Helmut, Islas-Andrade Sergio (22 May 2007), "Hypoglycemic effect of Cecropia obtusifolia Bertol aqueous extracts on type 2 diabetic patients", *Journal of Ethnopharmacology*, 111(3), pp.636-640.
111. Roman RR, Flores SJ, Partida HG, Lara LA, Alarcon AF (1991), "Experimental study of the hypoglycemic effect of some antidiabetic plants", *Arch. Invest. Med*, 22, pp.87-93.
112. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A (April-2009), "Relationship between glycated hemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes", *Diabetologia*.
113. Saloranta C, Hershon K, Ball M, Dickinson S, Holmes D (2002), " Efficacy and safety of nateglinide in type 2 diabetic patients with modest fasting hyperglycemia", *J Endocrinol Metab*, 87, pp.4171-4176.
114. Sarwar M, Attitalla IH, Abdollahi M (2011), "A review on the recent advances in pharmacological studies on medicinal plants: Animal studies

are done but clinical studies needs completing", *Asian J. Anim. Vet. Adv.*, 6, pp.867-883.

115. Shaw JE, Sincere RA, Zimmet PZ (2010), "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030", *Diabetes Res Clin Pract* 87(1), pp.4-14.
116. Shen SC, Cheng FC, Wu NJ (Nov 2008), "Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats", *Phytother Res*, 22(11), pp.1458-1464.
117. Shikha Srivastava, Vijay Kumar Lal (2011), "Polyherbal formulations based on Indian medicinal plants as antidiabetic phytotherapeutics", *Phytopharmacology*, 2(1), pp.1-15.
118. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R (2005), "The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature", *Diabetes Care*, 28, pp.2626-2632.
119. Spengler M, Hobler H, Catagay M (1992), "Long-term tolerability of acarbose. In: Lefebvre PJ, Standl E, editors. New aspects in diabetes. Treatment strategies with alpha-glucosidase inhibitors", *De Gruyter*, pp.286-288.
120. Stanley H. Hsia, Mohsen Bazargan, Mayer B. Davidson (2004), "Effect of Pancreas Tonic (an ayurvedic herbal supplement) in type 2 diabetes mellitus", *Metabolism Clinicaland Experimental*, pp.1166-1173.
121. Sujatha S, Jemima Shalin J (2012), "Complementary Therapeutic Potential: A Focus on Polyherbal Products for Hyperglycemia", *Asian Journal of Scientific Research*, 5, pp.1-13.

122. Taoying Zhou, Denghong Luo (2009), "Hypoglycemic and hypolipidemic effects of flavonoids from lotus leaf in diabetic mice", *Journal of Medicinal plants research*, 3(4), pp.290-293.
123. 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. 129-135.
124. Tundis R, Loizzo MR, Menichini F (Apr 2010), "Natural products as alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update", 10(4),pp.315-331.
125. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group (1998), "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)", *Lancet* 352, 854-865.
126. Unwin N, Alberti KG (2006), "Chronic non-communicable diseases. Ann Trop Med Parasitol", *Ann Trop Med Parasitol*, 100(5-6), pp.455-464.
127. Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E (2005), "Antidiabetic effect of Cinnamomum cassia and Cinnamomum zeylanicum in vivo and in vitro", *Phytother Res*, 19(3), pp.203-206.
128. Wang F, Zhang PP, Yu XF (1991), "A clinical observation of type 2 diabetes treated by saponins from Momordica charantia L", *Pract Clin J Integrated Tradit Chin West Med*, 4(721).
129. Weibing Wang MD PhD, William P. McGreevey PhD, Chaowei Fu MD MSc (2009), "typ 2 Diabetes Mellitus in China: A Preventable Economic Burden", *The American J of manages care*, 15(9), pp.593-601.
130. Wenyi Kang (2012), "Anpha glucosidase inhibitory in invitro and antidiabetic activity in vivo of Osmanthus fragrans", *Journal ò medicinal plant Research* 6(14), pp.2850-2856.

131. WHO (1999), *Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus*, Geneva: World Health Organisation, Report no 99.2.
132. WHO (2000), *Obesity preventing and managing the global epidemic Report of a WHO Consultation*, WHO Technical Report Series 894, Geneva World Health Organization.
133. WHO (2000), "Report of expert committee on diagnosis and classification of diabetes Mellitus", *Diabetes care* 23(1).
134. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (May 2004), "Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030", *Diabetes Care*, 27(5), pp.1047-1053.
135. Wolever TMS (1998), "Variation of Postprandial Plasma Glucose, Palatability, and Symptoms Associated With a Standardized Mixed Test Meal Versus 75 g Oral Glucose", *Diabetes care*, 21, (3), pp. 336-340.
136. Wolever TMS (2004), "Effect of blood sampling schedule and method calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values", *Br J Nutr*, 91, pp.295-300.
137. Yuka Ono, Eri Hattori, Yukitaka Fukaya, Shoji Imai, Yasushi Ohizumi (2006), "Anti-obesity effect of *Nelumbo nucifera* leaves extract in mice and rats", *J Ethnopharmacol*, 106(2), pp.238-244.

Phụ lục 1:

**BỘ Y TẾ
VIỆN DINH DƯỠNG**

SỔ THEO DÕI UỐNG SẢN PHẨM

TỪ NGÀY 18/7/2011 ĐẾN 8/10/2011

(Dành cho nhóm đối tượng uống sản phẩm VOSCAP và nhóm chứng)

HỌ VÀ TÊN:-----

Địa chỉ:-----

Điện thoại:-----

Hà Nội, ngày 16 tháng 7 năm 2011

GIỚI THIỆU VỀ CHƯƠNG TRÌNH

Đây là chương trình dùng sản phẩm VOSCAP miễn phí dành cho bệnh nhân đái tháo đường tại Hà Nội. Sản phẩm VOSCAP là viên nang mềm có thành phần polyphenol được chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen và đã được chứng minh có hiệu quả kiểm soát đường huyết sau ăn. Viên VOSCAP được xem là **sản phẩm hỗ trợ** trong quá trình phòng và điều trị đái tháo đường type 2, chứ không phải là thuốc điều trị nên không có giá trị thay thế thuốc chữa bệnh.

Chương trình thực hiện trên bệnh nhân ĐTĐ type 2 có đường huyết trong khoảng 7,0 đến 9,0 mmol/L. Bệnh nhân uống sản phẩm VOSCAP liên tục trong 3 tháng dưới sự giám sát và theo dõi chặt chẽ của các bác sỹ và giám sát viên Viện Dinh dưỡng.

Trong quá trình tham gia, các cô chú sẽ được thực hiện và được hưởng các quyền lợi sau:

1. Được sàng lọc đạt tiêu chuẩn để vào tham gia chương trình (đường huyết trong phạm vi 7,0 đến 9,0 mmol/L)
2. Được tham gia điều tra ban đầu, khám sức khỏe chung (khám nội khoa, xét nghiệm kiểm tra 10 chỉ số sinh hóa, đánh giá khẩu phần và tư vấn về chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường).
3. Được phát và dùng sản phẩm VOSCAP miễn phí trong 3 tháng liên tục. Cô chú được phát sản phẩm 2 tuần/lần (mỗi lần 60 viên cho 15 ngày), do giám sát viên Viện Dinh dưỡng trực tiếp đến phát.
4. Được bác sỹ và giám sát viên hàng tuần đến trao đổi và ghi chép thông tin, theo dõi bệnh tật, sức khỏe của cô chú.

5. Được kiểm tra lại toàn bộ sức khỏe sau 6 tuần và sau 12 tuần kể từ khi bắt đầu uống sản phẩm (bao gồm khám nội khoa, xét nghiệm kiểm tra 10 chỉ số sinh hóa, đánh giá khẩu phần và tư vấn về chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường).
6. Được kiểm tra lại toàn bộ sức khỏe sau 8 tuần dừng uống sản phẩm VOSCAP (kiểm tra lại sức khỏe nói chung, trong đó có xét nghiệm 4 chỉ số sinh hóa).
7. Được miễn phí toàn bộ: bao gồm phí sử dụng sản phẩm, phí theo dõi sức khỏe, phí xét nghiệm các chỉ số, phí tư vấn, phí khám nội khoa (tổng kinh phí 3.000.000đ/người/3 tháng).
8. Được hỗ trợ phí đi lại cho 1 lần đến kiểm tra là 50.000 đồng.
9. Được biết kết quả kiểm tra sau 1-2 tuần.

***) Các chỉ số sinh hóa máu mà cô chú sẽ được theo dõi trong suốt 3 tháng với 3 lần kiểm tra, bao gồm 10 chỉ số:**

+) 03 chỉ số về chuyển hóa đường:

+) 03 chỉ số về chuyển hóa lipid:

+) 04 chỉ tiêu xét nghiệm sinh hóa đánh giá chức năng gan, thận.

Khi tham gia nghiên cứu, các cô chú phải thực hiện đúng, đủ các yêu cầu:

1. Phải tham gia đầy đủ các lần kiểm tra sức khỏe (3 lần trong 12 tuần sử dụng sản phẩm và 1 lần sau 8 tuần dừng sử dụng thuốc).
2. Phải uống đầy đủ và đúng liều, đúng phương pháp theo hướng dẫn sử dụng viên VOSCAP (ngày 4 viên VOSCAP chia 2 lần, mỗi lần 2 viên trước bữa ăn 10 phút).

3. Sau khi uống xong, cô chú phải giữ lại vỏ thuốc và nộp lại cho Giám sát viên vào hàng tuần. Số vỏ viên thuốc được giám sát viên ghi chép và thu lại.
4. **Không** dùng bất kỳ thực phẩm chức năng hoặc thuốc nam nào khác. Chỉ dùng thuốc điều trị đái tháo đường theo đơn thuốc của bác sỹ mà cô chú đang điều trị. Cô chú vẫn tiếp tục điều trị thuốc đái tháo đường như trước khi tham gia chương trình.
5. Hàng tuần, phải ghi chép lại các thông tin yêu cầu vào trong TỜ GHI CHÉP THÔNG TIN. Các giám sát viên sẽ đến và thu thập các thông tin.
6. Trao đổi và chia sẻ các thông tin với Bác sỹ theo dõi và giám sát viên khi gặp gỡ vào hàng tuần, hoặc khi trao đổi trên điện thoại.

LIÊN HỆ VỚI CHƯƠNG TRÌNH

1. Phụ trách giám sát theo dõi bệnh nhân:

Ths. Bs. Phạm Thị Lan Anh

Số điện thoại di động: 0988542251

Điện thoại văn phòng: 04-3971 6058

2. Chủ nhiệm chương trình:

Tiến sỹ Bác sỹ Trương Tuyết Mai

Trưởng Trung tâm Ứng dụng Dinh dưỡng, Viện Dinh dưỡng, 48 B Tăng Bạt Hổ,
Hà Nội

Điện thoại văn phòng: 04-3971 6058

Điện thoại nhà: 04-3633 4704

Điện thoại di động: 094 9911 777

Hướng dẫn sử dụng và bảo quản sản phẩm

1. Tên Sản phẩm: VOSCAP
2. Nơi sản xuất: Được sản xuất trên dây chuyền của công ty cổ phần dược phẩm TRAPHACO
3. Thành phần chính: Polyphenol được chiết xuất từ hỗn hợp lá vôi, lá ổi, lá sen
4. Cách bảo quản: Để nơi thoáng mát, tránh ánh sáng
5. Cách sử dụng: Mỗi ngày sử dụng 4 viên, nên chia 2 lần trong ngày, mỗi lần 2 viên trưa và tối, **ngay trước các bữa ăn 10 phút.**

LỊCH TRÌNH THỰC HIỆN

| STT | THỜI GIAN | NỘI DUNG | ĐỊA ĐIỂM |
|-----|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Ngày 16-17/7/2011 (Từ 7h-10h) | <u>Điều tra ban đầu:</u> Thông tin chung, khẩu phần, cân đo, khám nội, lấy máu xét nghiệm các chỉ số sinh hóa, tư vấn dinh dưỡng. Phát sản phẩm, phát sổ theo dõi cho đối tượng. | Hội trường tầng 3 Viện Dinh dưỡng, 48 B Tầng Bạt Hồ, Hai Bà Trưng, Hà Nội |
| 2 | Ngày 27-28/8/2011 (Từ 7h-10h) | <u>Điều tra giữa kỳ (sau 6 tuần):</u> Điều tra khẩu phần, cân đo, khám nội, lấy máu kiểm tra các chỉ số sinh hóa. (cán bộ Viện dinh dưỡng sẽ thông báo trực tiếp hoặc qua điện thoại) | Hội trường tầng 3 Viện Dinh dưỡng, 48 B Tầng Bạt Hồ, Hà Nội |
| 3 | Ngày 8-9/10/2011 (Từ 7h-10h) | <u>Điều tra cuối kỳ (sau 12 tuần):</u> Điều tra khẩu phần, cân đo, khám nội, lấy máu kiểm tra các chỉ số sinh hóa. (cán bộ Viện dinh dưỡng sẽ thông báo trực tiếp hoặc qua điện thoại) | Hội trường tầng 3 Viện Dinh dưỡng, 48 B Tầng Bạt Hồ, Hà Nội |

Phiếu theo dõi sử dụng VOSCAP

| STT | Số viên VOSCAP đã uống | Số viên VOSCAP thừa | Sử dụng thuốc ĐTĐ (ghi rõ thay đổi liều thuốc) | Chế độ ăn | Chế độ tập luyện | Tình trạng sức khỏe | Ghi chú |
|--------|------------------------|---------------------|------------------------------------------------|----------------------------|------------------|---------------------|---------|
| Ví dụ | 4 | | Có, thay đổi liều, giảm 2 viên thành 1 viên | Có, không thực hiện 4 buổi | Có, tập 3 buổi | Tốt | |
| Tuần 1 | | | | | | | |
| Tuần 2 | | | | | | | |
| Tuần 3 | | | | | | | |
| Tuần 4 | | | | | | | |
| Tuần 5 | | | | | | | |
| Tuần 6 | | | | | | | |

Ghi rõ số lượng viên VOSCAP đã uống trong ngày và thừa trong ngày, chế độ ăn có thực hiện theo chế độ ăn của người đái tháo đường không, có luyện tập thể dục thể thao không? Số bữa không ăn đúng, số buổi tập thể dục thể thao. Tình trạng sức khỏe ghi rõ (ốm, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi,

NHÓM CHỨNG

| STT | Sử dụng thuốc ĐTD (ghi rõ liệu khi thay đổi) | Chế độ ăn | Chế độ tập luyện | Tình trạng sức khỏe | Ghi chú |
|--------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------|
| Ví dụ | Có, Tăng liều (2 viên thành 3 viên) | Có, không thực hiện 4 buổi | Có, tập 3 buổi | Tốt | |
| Tuần 1 | | | | | |
| Tuần 2 | | | | | |
| Tuần 3 | | | | | |
| Tuần 4 | | | | | |
| Tuần 5 | | | | | |
| Tuần 6 | | | | | |

Ghi rõ số chế độ ăn có thực hiện theo chế độ ăn của người đái tháo đường không, có luyện tập thể dục thể thao không? Số bữa không ăn đúng, số buổi tập thể dục thể thao. Tình trạng sức khỏe ghi rõ (ốm, đau bụng, táo bón, tiêu chảy, đầy hơi.....)

Phụ lục 2: Tiêu chuẩn cơ sở của VOSCAP

TIÊU CHUẨN CƠ SỞ

| | | |
|--------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
| BỘ Y TẾ | TIÊU CHUẨN SẢN PHẨM VOSCAP | Số TC: 01/2012/ NV/TCCS-UDDD |
| VIỆN DINH DUỠNG | | Có hiệu lực từ ngày 15 tháng 03 năm 2012 |

Tiêu chuẩn này áp dụng cho sản phẩm: VOSCAP

Thực phẩm chức năng VOSCAP do VIỆN DINH DUỠNG tổ chức sản xuất.

1. Yêu cầu kỹ thuật:

1.1. Chỉ tiêu cảm quan:

- Hình thái : Viên nang mềm hình thuôn dài, vỏ màu nâu vàng, khô, sờ không dính tay.
- Màu sắc : Dịch bên trong màu nâu sẫm.
- Mùi vị : Mùi thơm nhẹ, vị hơi đắng.

1.2. Các chỉ tiêu chất lượng:

| STT | Tên chỉ tiêu | Đơn vị tính | Mức công bố |
|-----|------------------------------|-------------|-------------|
| 1 | Hàm lượng Polyphenol tổng số | mg/viên | ≥ 100 |
| 2 | Hàm lượng Flavonoid tổng số | mg/viên | ≥ 50 |

1.3. Các chỉ tiêu lý hóa khác:

| STT | Tên chỉ tiêu | Đơn vị tính | Mức công bố |
|-----|-------------------------|-------------|-------------|
| 1 | Hàm lượng Protein | g/viên | $\leq 0,05$ |
| 2 | Hàm lượng Lipid | g/viên | $\leq 0,6$ |
| 3 | Hàm lượng Đường tổng số | g/viên | $\leq 0,06$ |
| 4 | Năng lượng | Kcal/viên | $\leq 6,0$ |
| 5 | Hàm lượng tro toàn phần | g/100g | $\leq 5,8$ |
| 6 | Độ ẩm không lớn hơn | g/100g | 5 |

1.4. Hàm lượng kim loại nặng:

| STT | Tên kim loại | Đơn vị | Mức công bố (Theo quyết định số 46/2007/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2007) |
|-----|---------------------|--------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Hàm lượng Asen | mg/kg | $\leq 5,0$ |
| 2 | Hàm lượng Chì | mg/kg | $\leq 3,0$ |
| 3 | Hàm lượng Thủy Ngân | mg/kg | $\leq 0,1$ |
| 4 | Hàm lượng Cadimi | mg/kg | $\leq 0,3$ |

1.5. Chỉ tiêu Vi sinh vật

| STT | Tên chỉ tiêu | Đơn vị | Mức công bố |
|-----|----------------------------------|----------|-------------|
| 1 | Tổng số Vi sinh vật hiếu khí | VK /g | $\leq 10^2$ |
| 2 | Tổng số Coliforms | MPN/g | ≤ 10 |
| 3 | <i>E. Coli</i> | MPN/g | 0 |
| 4 | <i>B. Cereus</i> | VK/g | 0 |
| 5 | <i>S. Aureus</i> | VK/g | 0 |
| 6 | <i>Ps. Aeruginosa</i> | VK/g | 0 |
| 7 | <i>St. Faecal</i> | VK/g | 0 |
| 8 | Tổng số bào tử nấm men – nấm mốc | Bào tử/g | ≤ 10 |

1.6. Hàm lượng các chất không mong muốn:

Hàm lượng kháng sinh, thuốc bảo vệ thực vật phù hợp với “Quy định giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm”. Ban hành kèm theo quyết định số 46/2007/QĐ-BYT ngày 19 tháng 12 năm 2007 của Bộ Y Tế.

| STT | Tên chỉ tiêu | Đơn vị | Mức tối đa |
|-----|------------------------------------|--------|------------|
| 1 | Hàm lượng Aflatoxin B1 | ppb | ≤ 5 |
| 2 | Hàm lượng Aflatoxin B1, B2, G1, G2 | ppb | ≤ 15 |

Kết quả kiểm tra, theo dõi chất lượng sản phẩm VOSCAP trong 3 tháng

| Tiêu chuẩn đánh giá | Yêu cầu theo TCCS (phụ lục 1) | Thời gian bảo quản (ngày) | | |
|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------|-------|-------|
| | | 180 | 360 | 450 |
| <i>Cảm quan, mùi, vị</i> | TCCS | Đạt | Đạt | Đạt |
| <i>Hàm ẩm</i> | TCCS | Đạt | Đạt | Đạt |
| <i>Khối lượng tro</i> | TCCS | Đạt | Đạt | Đạt |
| <i>Polyphenol</i> | TCCS | 110,5 | 108,2 | 106,3 |
| <i>Flavonoid</i> | TCCS | 56,4 | 56,1 | 55,7 |
| <i>Tổng số vi khuẩn hiếu khí</i> | TCCS | Đạt | Đạt | Đạt |
| <i>Tổng số bào tử nấm men, mốc</i> | TCCS | Đạt | Đạt | Đạt |

(kết quả thực hiện tại Khoa Hóa Thực phẩm- Viện Dinh dưỡng)

Một số hình ảnh trong nghiên cứu



Máy đóng viên nang mềm
– DPP-14 DF, Trung Quốc



| | |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 | Hiện bác có điều trị bằng thuốc insulin không? 1. Có 2. Không |
| 10 | Hiện bác có điều trị bằng thuốc giảm đường huyết không? 1. Có 2. Không |
| 11 | Nếu bác đang điều trị bệnh đái tháo đường bằng thuốc, xin bác cho biết tên thuốc và liều điều trị (<i>xem và ghi lại hoặc photo trong Y bạ của bệnh nhân</i>): <ul style="list-style-type: none"> - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... - Tên thuốc:.....Liều điều trị:..... |
| 12 | Hiện nay bác có dùng thuốc điều trị biến chứng không? 1. có 2. Không 1. Tên thuốcLiều dùng:..... 2. Tên thuốcLiều dùng:..... 3. Tên thuốcLiều dùng:..... 4. Tên thuốcLiều dùng:..... |
| 13 | Một tháng bác đến bác sĩ khám mấy lần? (đến bệnh viện kiểm tra?) ----- lần |
| 14 | Một tháng bác tham gia câu lạc bộ đái tháo đường mấy lần? ----- |
| 15 | Bác có máy kiểm tra đường huyết tại nhà không?. 1. Có 2. Không |
| 16 | Bao lâu bác kiểm tra đường huyết một lần tại nhà? -----.... |
| 17 | Trước đây , bác <i>đã từng dùng thuốc đông y hay thực phẩm chức năng</i> nào để phòng trị bệnh đái tháo đường hay chưa? 1. Có 2. Không; Nếu có, đó là loại nào?..... |
| 18 | Hiện nay , bác có dùng thuốc đông y hay lá cây thảo dược, thực phẩm chức năng nào không? 1. Tên thảo dược/thực phẩm chức năng: ----- CÁCH DÙNG:..... |

| | |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 2. Tên thảo dược/thực phẩm chức năng: ----- Cách dùng:..... | |
| 3. Tên thảo dược/thực phẩm chức năng: ----- Cách dùng:..... | |
| II. KHÁM NỘI KHOA | |
| Tim phổi: | Mạch: lần/phút Huyết áp: mmHg |
| Triệu chứng khác: | |
| III. NHÂN TRẮC (tính đến một số sau dấu phẩy) | |
| Cân nặng (kg): | Chiều cao (cm): |

PHIẾU ĐIỀU TRA SAU 6 TUẦN

Họ và tên:.....

Mã đối tượng:

Địa chỉ:

.....

Số điện thoại nhà :ĐT di động:.....

Ngày điều tra:

...../...../2011

| STT | Nội dung câu hỏi | Trả lời | Ghi chú |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
| 1 | Trong 6 tuần qua, bác có đi khám bệnh ĐTĐ tại bệnh viện hay phòng khám nào không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Nếu có, bao nhiêu lần? |lần | |
| 3 | Trong 6 tuần qua, bác có xét nghiệm đường huyết không? (bao gồm ở phòng xét nghiệm và máy đo đường huyết ở nhà) | 1. Có (là bao nhiêu) 2. Không | |
| 5 | Trong 6 tuần qua, bác có điều trị ĐTĐ bằng thuốc ĐTĐ không? | 1. Có 2. Không | |
| 5 | Trong 6 tuần qua, liệu thuốc điều trị ĐTĐ của bác có thay đổi không? | 1. Có 2. Không | Không, chuyên 7 |
| 6 | Nếu có, liệu thuốc thay đổi như thế nào? | 1. Tăng liều 2. Giảm liều (ghi cụ thể) 3. Đổi thuốc khác | (3) Tên thuốc |
| 7 | Trong 6 tuần qua, bác có dùng thuốc điều trị các bệnh khác như cao huyết áp, mỡ máu, gout ...không? | 1. Có 2. Không | |
| 8 | Trong 6 tuần qua, bác có sử dụng thực phẩm chức năng hỗ trợ điều trị ĐTĐ không? | 1. Có 2. Không | Không, chuyên 10 |
| 9 | Nếu có, xin bác kể tên | | |

| | | | |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--|
| 10 | Trong 6 tuần qua, bác có thường xuyên thực hiện theo chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường không? | 1.Không thực hiện 2.Thỉnh thoảng 3.Thường xuyên | |
| 11 | Trong 6 tuần qua, bác có thường xuyên thể dục thể thao? | 1.Không thực hiện 2.Thỉnh thoảng 3.Thường xuyên | |
| 12 | Trong 6 tuần qua, bác có hay dùng trà (tươi, khô, đen, mạn..) hay cà phê không? | 1. Có 2. Không | |
| 13 | Trong 6 tuần qua, bác có hút thuốc lá không? | 1. Có 2. Không | |
| 14 | Trong 6 tuần qua, bác có uống rượu/bia không? | 1.Có 2. Không | |
| 15 | Trong 6 tuần qua, bác có hay bị mất ngủ không? | 1.Có 2. Không | |

| | |
|------------------------------------|------------------------------------------------------|
| KHÁM NỘI Tim phổi: | Mạch: Lần/phút Huyết Áp: mmHg |
| Triệu chứng khác: | |
| NHÂN TRẮC: Cân nặng:.....kg | |

Xin chân thành cảm ơn!

DÀNH CHO BỆNH NHÂN SỬ DỤNG SẢN PHẨM

| | | | |
|---|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1 | Trong 6 tuần qua bác bỏ uống viên sản phẩm của chương trình phát bao nhiêu viên? | | |
| 2 | Lý do bác bỏ uống là gì? | | |
| 3 | Bác thường uống viên sản phẩm thời điểm nào? | 1. Trước ăn >15' 2. Trước ăn 10- 15' 3. Đang ăn 4. Sau ăn 5. uống tùy hứng | |

| | |
|------------------------------------|--------------------------|
| KHÁM NỘI | Mạch: Lần/phút |
| Tim phổi: | Huyết Áp: mmHg |
| Triệu chứng khác: | |
| NHÂN TRẮC: Cân nặng:.....kg | |

Xin chân thành cảm ơn!

PHIẾU ĐIỀU TRA SAU 12 TUẦN

Họ và tên:.....

Mã đối tượng:

Địa chỉ:

.....

Số điện thoại nhà :ĐT di động:.....

Ngày điều tra:

...../...../2011

| STT | Nội dung câu hỏi | Trả lời | Ghi chú |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------|
| 1 | Trong 6 tuần qua, bác có đi khám bệnh ĐTD tại bệnh viện hay phòng khám nào không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Nếu có, bao nhiêu lần? |lần | |
| 3 | Trong 6 tuần qua, bác có xét nghiệm đường huyết không? (bao gồm ở phòng xét nghiệm và máy đo đường huyết ở nhà) | 1.Có (là bao nhiêu) 2. Không | |
| 5 | Trong 6 tuần qua, bác có điều trị ĐTD bằng thuốc ĐTD không? | 1. Có 2. Không | |
| 5 | Trong 6 tuần qua, liệu thuốc điều trị ĐTD của bác có thay đổi không? | 1. Có 2. Không | Không, chuyên 7 |
| 6 | Nếu có, liệu thuốc thay đổi như thế nào? | 1. Tăng liều 2. Giảm liều (ghi cụ thể) 3. Đổi thuốc khác | (3) Tên thuốc |
| 7 | Trong 6 tuần qua, bác có dùng thuốc điều trị các bệnh khác như cao huyết áp, mỡ máu, gout ...không? | 1. Có 2. Không | |
| 8 | Trong 6 tuần qua, bác có sử dụng thực phẩm chức năng hỗ trợ điều trị ĐTD không? | 1. Có 2. Không | Không, chuyên 10 |
| 9 | Nếu có, xin bác kể tên | | |
| 10 | Trong 6 tuần qua, bác có thường xuyên thực hiện theo | 1.Không thực hiện 2.Thỉnh thoảng | |

| | | | |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--|
| | chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường không? | 3. Thường xuyên | |
| 11 | Trong 6 tuần qua, bác có thường xuyên thể dục thể thao? | 1. Không thực hiện 2. Thỉnh thoảng 3. Thường xuyên | |
| 12 | Trong 6 tuần qua, bác có hay dùng trà (tươi, khô, đen, mạn..) hay cà phê không? | 1. Có 2. Không | |
| 13 | Trong 6 tuần qua, bác có hút thuốc lá không? | 1. Có 2. Không | |
| 14 | Trong 6 tuần qua, bác có uống rượu/bia không? | 1. Có 2. Không | |
| 15 | Trong 6 tuần qua, bác có hay bị mất ngủ không? | 1. Có 2. Không | |
| 16. | Bác có máy đo đường huyết ở nhà không? | 1. Có 2. Không | |

| | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| KHÁM NỘI Tim phổi: | Mạch: Làn/phút Huyết Áp: mmHg |
| Triệu chứng khác: | |
| NHÂN TRÁC: Cân nặng:.....kg | |

Xin chân thành cảm ơn!

DÀNH CHO BỆNH NHÂN SỬ DỤNG SẢN PHẨM

| | | | |
|---|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1 | Trong 6 tuần qua bác bỏ uống viên sản phẩm của chương trình phát bao nhiêu viên? | | |
| 2 | Lý do bác bỏ uống là gì? | | |
| 3 | Bác thường uống viên sản phẩm thời điểm nào? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Trước ăn >15' 2. Trước ăn 10- 15' 3. Đang ăn 4. Sau ăn 5. uống tùy hứng | |
| 4 | Từ khi uống viên sản phẩm bác thấy sức khỏe như thế nào? | <ol style="list-style-type: none"> 1. Khỏe hơn 2. Không thay đổi 3. Không tốt hơn 4. Bình thường 5. Không rõ, không biết | |

| | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| KHÁM NỘI Tim phổi: | Mạch: Lân/phút Huyết Áp: mmHg |
| Triệu chứng khác: | |
| NHÂN TRÁC: Cân nặng:.....kg | |

Xin chân thành cảm ơn!

PHIẾU ĐIỀU TRA SAU 18 TUẦN

Họ và tên:.....

Mã đối tượng:

Địa chỉ:

.....

Số điện thoại nhà :ĐT di động:.....

Ngày điều tra:20/11/2011

| STT | Nội dung câu hỏi | Trả lời | Ghi chú |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|---------|
| 1 | Trong 6 tuần qua bác có được theo dõi chỉ số đường huyết không? | 1. Có 2. Không | |
| 2 | Nếu có chỉ số là bao nhiêu? | | |
| 3 | Hiện tại bác có điều trị bằng Insulin không? | 1. Có 2. Không | |
| 4 | Hiện tại bác có điều trị bằng thuốc ĐTĐ không? | 1. Có 2. Không | |
| 5 | Liều thuốc điều trị có thay đổi không? | 1. Không đổi liều 2. Tăng liều 3. Giảm liều (ghi cụ thể) | |
| 6 | Liều thuốc thay đổi như thế nào? | | |
| 7 | Bác có điều trị thuốc mỡ máu hay Gout không? | 1. Có 2. Không | |
| 8 | Nếu có tên thuốc là gì? | | |
| 9 | Hiện bác có sử dụng thực phẩm chức năng ĐTĐ không? | 1. Có 2. Không | |
| 10 | Nếu có: kể tên | | |
| 11 | Trong 6 tuần qua, bác có thường xuyên thực hiện theo chế độ ăn cho bệnh nhân đái tháo đường không? | 1. Không thực hiện 2. Thỉnh thoảng 3. Thường xuyên | |
| 12 | Trong 6 tuần qua, bác có thường xuyên thể dục thể thao? | 1. Không thực hiện 2. Thỉnh thoảng 3. Thường xuyên | |

| STT | Nội dung câu hỏi | Trả lời | Ghi chú |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|
| 13 | Trong 6 tuần qua, bác có hay dùng trà (tươi, khô, đen, mạn..) hay cà phê không? | 1. Có 2. Không | |
| 14 | Trong 6 tuần qua, bác có hút thuốc lá không? | 1. Có 2. Không | |
| 15 | Trong 6 tuần qua, bác có uống rượu/bia không? | 1. Có 2. Không | |
| 16 | Trong 6 tuần qua, bác có hay bị mất ngủ không? | 1. Có 2. Không | |

| | |
|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| KHÁM NỘI Tim phổi: | Mạch: Làn/phút Huyết Áp: mmHg |
| Triệu chứng khác: | |
| NHÂN TRẮC: Cân nặng:.....kg | |

Xin chân thành cảm ơn!

TẦN XUẤT TIÊU THỤ THỰC PHẨM TRONG 3 THÁNG QUA
(Điều tra T0 và Điều tra T12)

| Thực phẩm | 1 lần/ ngày | ≥2 lần/ ngày | 1-2 lần/ tuần | >2-4lần/ tuần | 1-3 lần/ tháng | Không bao giờ |
|---------------------------------------|----------------|-----------------|------------------|------------------|-------------------|------------------|
| <u>Đồ uống:</u> | | | | | | |
| Sữa các loại | | | | | | |
| Nước quả các loại | | | | | | |
| Nước có ga (soda) | | | | | | |
| Bia, rượu | | | | | | |
| Nước uống tăng lực | | | | | | |
| Cà phê/trà các loại | | | | | | |
| Nước lá, thuốc bắc | | | | | | |
| <u>Thực phẩm giàu Protein:</u> | | | | | | |
| Thịt các loại (bò, gà và lợn) | | | | | | |
| Cá và các loại, hải sản | | | | | | |
| Đậu/đỗ các loại | | | | | | |
| Đậu phụ | | | | | | |
| Trứng | | | | | | |
| <u>Thực phẩm giàu Lipid</u> | | | | | | |
| Bơ | | | | | | |
| Dầu, mỡ | | | | | | |
| Lạc, vừng | | | | | | |
| <u>Thực phẩm Glucid:</u> | | | | | | |
| Gạo | | | | | | |
| Khoai, sắn | | | | | | |
| Mì ăn liền, miến | | | | | | |
| Bánh mì, bánh bao... | | | | | | |
| Đồ ngọt (bánh, kẹo, kem, đường..) | | | | | | |
| <u>Quả:</u> | | | | | | |
| Quả chín các loại | | | | | | |
| <u>Rau xanh:</u> | | | | | | |
| Rau xanh các loại | | | | | | |
| <u>Thực phẩm khác:</u> | | | | | | |
| Nước trộn salad | | | | | | |
| Thức ăn nhanh (KFC..) | | | | | | |

Phụ lục 5: DANH MỤC CÁC BÀI BÁO LIÊN QUAN

ĐÃ ĐĂNG:

1. **Phạm Thị Lan Anh**, Trương Tuyết Mai, Phạm Văn Hoan, Lê Thị Hợp (2013), “Khả năng kiểm soát đường huyết sau ăn của sản phẩm VOSCAP chiết tách từ lá vối, lá ổi, lá sen trên người khỏe mạnh”. *Tạp chí Y học Thực hành*, số 3 (864); 129-131
2. **Phạm Thị Lan Anh**, Trương Tuyết Mai, Phạm Văn Hoan, Nguyễn Thị Lâm, Lê Thị Hợp (2013), “Đánh giá hiệu soát đường huyết của viên nang mềm VOSCAP chiết xuất từ lá vối, lá ổi, lá sen trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 tại Hà Nội”. *Tạp chí Y học Dự phòng* 2013, số 8 (144); 90-96.
3. Trương Tuyết Mai, **Phạm Thị Lan Anh**, Nguyễn Thị Lâm, Lê Thị Hợp, Vương Thị Hồ Ngọc (2012). “Khả năng kiểm soát đường huyết sau ăn của sản phẩm VOSCAP chiết tách từ lá vối, lá ổi, lá sen trên bệnh nhân đái tháo đường typ 2 tại Hà Nội”. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8(3), tr.18-25.

CÁC CÔNG TRÌNH LIÊN QUAN

1. Trương Tuyết Mai, **Phạm Thị Lan Anh**, Trương Hoàng Kiên, Nguyễn Văn Sỹ, Nguyễn Thị Phương Thúy, Nguyễn Thị Lâm (2012), “Xác định hàm lượng polyphenol toàn phần, khả năng triệt tiêu gốc tự do và khả năng ức chế men alpha-glucosidase của hỗn hợp VOS chiết tách từ lá vối, lá ổi và lá sen”. *Tạp chí Dinh dưỡng và Thực phẩm*, 8(1), tr. 33-38.
2. Trương Tuyết Mai, **Phạm Thị Lan Anh**, Trương Hoàng Kiên, Vương Thị Hồ Ngọc, Nguyễn Thị Phương Thúy (2012), “Tính an toàn và khả năng kiểm soát đường huyết của hỗn hợp chiết tách từ lá vối, lá ổi, lá sen trên chuột đái tháo đường”. *Tạp chí Y học Dự phòng*, 22(3), tr. 59-66.
3. Trương Tuyết Mai, Lê Thị Hợp, Nguyễn Thị Lâm, **Phạm Thị Lan Anh**, Trương Hoàng Kiên, Lê Hồng Dũng (2013), “Xác định hàm lượng polyphenol toàn phần, khả năng triệt tiêu gốc tự do, khả năng ức chế men alpha-glucosidase và hiệu quả kiểm soát đường huyết trên chuột đái tháo đường của sản phẩm VOS chiết tách từ lá vối, lá ổi, lá sen”. *Tạp chí Y Dược học*, số 14, tr 50-55.