

Nghiên cứu tác dụng hạ đường máu của Cao lá dâu trên bệnh nhân đái tháo đường Typ 2

The Research on the Hypoglycemic Effect of Extracts of Mulberry Leaves in Type 2 Diabetes Mellitus Patients

Nguyễn Văn Ba*, Phạm Xuân Phong**

*Học viện Quân y

**Bệnh viện y học cổ truyền Quân đội

Tóm tắt

Đái tháo đường là một đại dịch của thế kỷ 2, bệnh có xu hướng tăng nhanh ở Việt Nam trong thời gian gần đây do thay đổi lối sống. Có một số nghiên cứu khoa học chứng minh tác dụng hạ đường huyết của lá dâu trên bệnh nhân đái tháo đường type 2. Nghiên cứu này nhằm đánh giá tác dụng hạ đường huyết của cao lá dâu. Kết quả nghiên cứu cho thấy cao lá dâu có tác dụng hạ đường huyết và chống gốc tự do ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 thông qua giảm chỉ số HbA1c và hoạt độ SOD có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Từ khóa: hạ đường huyết, cao lá dâu, bệnh đái tháo đường type 2

Summary

Diabetes is a global epidemic in the 21st century, which is increasing in Vietnam due to changes of lifestyle. The hypoglycemic effect of mulberry leaves was proven by many studies. The main objective of this study is to determine the hypoglycemic effect of mulberry leaf extracts in type 2 diabetic patients. The results indicated that extracts of mulberry leaves reduced glycemia of type 2 diabetic patients through decreasing the HbA1c level and SOD activity.

Keywords: hypoglycemic, extracts of mulberry leaves, type 2 diabetes mellitus

1. Đặt vấn đề

Đái tháo đường (ĐTĐ) type 2 đang là một thách thức lớn hiện nay cho sức khỏe cộng đồng ở các nước đã và đang phát triển, số người mắc bệnh ĐTĐ type 2 trên toàn cầu ngày càng gia tăng [2]. Hiện nay, thuốc điều trị ĐTĐ tăng nhanh về số lượng, chủng loại và nhằm mục tiêu khống chế sự tăng nồng độ glucose máu; phòng ngừa và điều chỉnh các rối loạn lipid, hoạt động của gốc tự do; Từ đó có thể kiểm soát tốt mức glucose máu và ngăn ngừa, hạn chế các biến chứng có thể xuất hiện ở bệnh lý tăng glucose máu.

Theo kinh nghiệm dân gian và y học cổ truyền cây dâu có tác dụng chữa trị một số bệnh như tăng

huyết áp, đái tháo đường, tăng cholesterol máu... Hầu như tất cả các bộ phận của cây dâu được sử dụng làm thuốc. Trong hai thập kỷ qua đã có một số công trình nghiên cứu của các tác giả Nhật Bản, Hàn Quốc, Trung Quốc, Ấn Độ... về tác dụng của lá dâu đối với đái tháo đường, tác dụng chống oxy hóa, tác dụng ức chế α -glucosidase [4],[5],[7].

Trong khuôn khổ đề tài nghiên cứu cấp Bộ "**Nghiên cứu sản xuất một số thực phẩm chức năng cho người bệnh tiểu đường từ lá dâu tằm**", chúng tôi đã thử nghiệm độc tính và tác dụng hạ đường huyết cao lá dâu trên động vật thực nghiệm, kết quả cho thấy sản phẩm không độc và có tác dụng rõ rệt hạ đường huyết. Để có cơ sở khoa học phát triển sản phẩm đến thực tế lâm sàng, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm đánh giá tác dụng hạ đường máu và hỗ trợ chống gốc tự do ở bệnh nhân ĐTĐ.

Phản biện khoa học: PGS.TS PHẠM NGUYỄN SƠN

Kết quả của đề tài góp phần phát triển nguồn dược liệu có sẵn ở nước ta để điều trị bệnh lý ĐTĐ, hiện đại hóa ngành dược học cổ truyền.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 60 bệnh nhân ĐTĐ týp 2 được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm và 30 người khỏe mạnh:

Nhóm 1, 30 bệnh nhân dùng thuốc Diamicon.

Nhóm 2, 30 bệnh nhân dùng Diamicon và chế phẩm cao lá dâu.

Nhóm 3, 30 người khỏe mạnh có độ tuổi tương đương với hai nhóm bệnh nhân ĐTĐ, được sử dụng cao lá dâu với liều tương đương nhóm 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

+ Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, cắt ngang, mô tả.

Bệnh nhân ĐTĐ được chẩn đoán xác định đài tháo đường type 2 theo tiêu chuẩn WHO 1999, có đường huyết lúc đói > 7mmol/l.

Mỗi bệnh nhân được tiến hành theo dõi điều trị trong thời gian 4 tuần. Tiến hành nghiên cứu xác định các chỉ tiêu trước và sau khi dùng thuốc, so sánh giữa các nhóm ở từng thời điểm. Thời điểm để xác định các chỉ tiêu nghiên cứu là xuất phát điểm chưa dùng thuốc, sau khi uống thuốc 7, 14, 21 và 28 ngày.

+ Thuốc nghiên cứu: cao lá dâu được cung cấp bởi Viện nghiên cứu Rau quả.

- Liều dùng: Nhóm 1 và 2 dùng 1 viên Diamicon 30 mg/ngày (hãng Servier) uống trước ăn sáng.

- Nhóm 2 dùng thêm cao lá dâu tầm được uống vào các buổi chiều, với liều 3gr/ngày (hàm lượng DNJ là 1,2%).

+ Các chỉ số nghiên cứu: đối tượng nghiên cứu được khám lâm sàng, xét nghiệm theo mẫu nghiên cứu chung:

- Tuổi, giới, đo chiều cao, cân nặng,

- Tính chỉ số khối cơ thể theo công thức:

$$BMI = \frac{\text{Trọng lượng cơ thể (kg)}}{[\text{Chiều cao (m)}]^2}$$

- Định lượng glucose máu lúc đói, được tiến hành vào 5 thời điểm: trước điều trị, sau điều trị 1,2,3,4 tuần.

Xét nghiệm HbA1c máu trước và sau khi tiến hành nghiên cứu.

Theo dõi một số chất chống gốc tự do: hoạt độ và nồng độ của enzym SOD bằng bộ kit của hãng Bio-Vision.

Xử lý số liệu: theo phương pháp thống kê y học bằng phần mềm SPSS 13.0. Các số liệu được biểu thị dưới dạng số trung bình \pm trung bình sai chuẩn (SE).

3. Kết quả nghiên cứu

3.1. Đặc điểm đối tượng tham gia nghiên cứu

Có 60 bệnh nhân và 30 người khỏe mạnh tham gia nghiên cứu, trong đó nhóm 1 (30 bệnh nhân) chỉ sử dụng Diamicon, nhóm 2 (30 bệnh nhân) sử dụng Diamicon và cao lá dâu. Các bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên nên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độ tuổi trung bình, giới, BMI, đường huyết trung bình (bảng 3.1).

Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	1. Nhóm 1 (n, %)	2. Nhóm 2 (n, %)	3. Nhóm 3 (n, %)	p
Nam (%)	17(56,67)	15 (50)	17(56,67)	$p_{1-2} > 0,05$
Nữ (%)	13 (43,33)	15 (50)	13 (43,33)	$p_{1-2} > 0,05$
	1. Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	2. Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	3. Nhóm 3 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	p
Tuổi	58,9 \pm 1,22	61,3 \pm 2,1	60,5 \pm 2,34	$p_{1-2} > 0,05$
BMI (kg/m ²)	22,56 \pm 1,3	23,37 \pm 0,95	18 \pm 1,54	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$

Tỉ lệ bệnh nhân nam, nữ và tuổi trung bình ở các nhóm là tương đương nhau. Chỉ số khối cơ thể của nhóm chứng (nhóm 3) là nhỏ nhất. Nhóm 1 có

BMI trung bình là 22,56, cao hơn đáng kể so với nhóm 3; nhóm 2 có BMI trung bình là 23,37 cao hơn đáng kể so với nhóm 3 (bảng 3.1).

3.2. So sánh nồng độ đường máu trước và sau khi điều trị

Bảng 3.2. Chỉ số đường máu trước và sau điều trị của nhóm nghiên cứu

Thời gian \ Nhóm	1. Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	2. Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	3. Nhóm 3 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	p
a. Trước điều trị	8,89±0,67	8,95±0,59	5,15±0,82	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
b. Sau điều trị	7,3±0,46	6,9±0,52	5,21±0,14	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
p	$p_{a-b} < 0,05$	$p_{a-b} < 0,05$	$p_{a-b} > 0,05$	

Sau trị liệu 1 tháng, nồng độ đường máu giảm đáng kể, có ý nghĩa thống kê so với thời điểm trước điều trị ở nhóm 1 và 2. Tuy nhiên, nồng độ đường máu nhóm 2 thấp hơn nhóm 1 tại thời điểm kết thúc

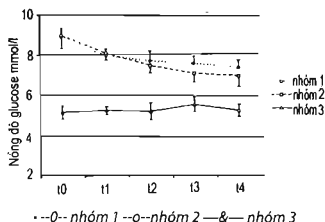
nghiên cứu nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Không có sự biến đổi đáng kể nào ở nhóm người khỏe mạnh sử dụng cao lá đầu (bảng 3.2).

3.3. Diễn biến nồng độ đường máu trong quá trình điều trị

Bảng 3.3 : Diễn biến nồng độ đường máu của các đối tượng nghiên cứu trong quá trình điều trị

Thời gian \ Nhóm	1. Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	2. Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	3. Nhóm 3 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	p
t_0	8,89±0,45	8,95±0,62	5,15±0,32	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
t_1	7,92±0,36	8,05±0,31	5,23±0,19	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
t_2	7,66±0,52	7,43±0,34	5,19±0,41	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
t_3	7,53±0,38	7,05±0,44	5,51±0,37	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
t_4	7,3±0,46	6,9±0,52	5,21±0,14	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
p	F(4,145)=3,4 $p < 0,05$	F(4,145)=2,96 $p < 0,05$	F(4,145)=0,34 $p > 0,05$	

Trong quá trình điều trị, ở cả hai nhóm 1 và 2, nồng độ đường máu giảm dần có ý nghĩa thống kê tại 5 thời điểm xét nghiệm ($p < 0,05$). Kết quả này được minh họa rõ hơn ở biểu đồ 1.



Có thể dễ dàng nhận thấy, nồng độ đường máu của nhóm 1 và 2 giảm nhanh trong quá trình điều trị, mức giảm của nhóm 2 có xu hướng lớn hơn nhóm 1 nhưng chưa có sự khác biệt rõ rệt (biểu đồ 1).

Biến đổi	Nhóm		p
	1. Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	2. Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	
$A_i - 0$	0,97 ± 0,12	0,9 ± 0,075	$p > 0,05$
$\&t2-1$	0,26 ± 0,09	0,62 ± 0,11	$p < 0,05$
	0,13 ± 0,11	0,38 ± 0,12	$p < 0,05$
$\&14-3$	0,23 ± 0,08	0,15 ± 0,042	$p > 0,05$

Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Tuy nhiên, khi kết thúc nghiên cứu, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Biểu đồ 1: Diễn biến nồng độ đường máu trong quá trình điều trị.

3.4. Biến đổi lượng HbA1c trước và sau khi điều trị

Bảng 3.4: So sánh mức giảm HbA1c tại các thời điểm xét nghiệm (%)

Thời gian \ Nhóm	1. Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	2. Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	3. Nhóm 3 ($\bar{X} \pm SE, n = 30$)	p
a) Trước điều trị	9,02 ± 0,36	9,21 ± 0,45	6,32 ± 0,22	$p_{1,2} > 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
b) Sau điều trị	7,7 ± 0,38	6,8 ± 0,23	5,9 ± 0,31	$p_{1,2} < 0,05$ $p_{1,3} < 0,05$ $p_{2,3} < 0,05$
p	F(4,145)=3,4 $p < 0,05$	F(4,145)=2,96 $p < 0,05$	F(4,145)=0,34 $p > 0,05$	

Sau điều trị, mức giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê ở nhóm 1 và 2. So sánh thời điểm sau điều trị, lượng HbA1c của nhóm chứng vẫn thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, lượng HbA1c ở nhóm sử dụng Diamicon và chiết xuất từ lá dâu cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê khi so với nhóm dùng thuốc Diamicon đơn thuần.

4.5. So sánh nồng độ enzym SOD trước và sau khi điều trị

Bảng 3.5: Nồng độ SOD trong máu của các đối tượng nghiên cứu ($x \pm SE$)

Nhóm (n=30)	Nồng độ SOD (ng/ml)		
	a. Trước điều trị	b. Sau điều trị	p
1. Nhóm 1	80,3 ± 6,8	82,4 ± 8,5	$p > 0,05$
2. Nhóm 2	82,8 ± 5,2	86,8 ± 4,8	$p > 0,05$
3. Nhóm 3	78,7 ± 4,3	82 ± 6,2	$p > 0,05$
p	$p_{1,2,3} > 0,05$	$p_{1,2,3} > 0,05$	

Nồng độ enzym SOD trong máu bệnh nhân nghiên cứu ở các nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt đáng kể giữa các thời điểm nghiên cứu trong cùng một nhóm, cũng như chưa có sự khác biệt giữa các nhóm tại cùng một thời điểm định lượng.

4.6. So sánh hoạt độ enzym SOD trước và sau khi điều trị

Bảng 3.6: Hoạt độ SOD trong máu của các đối tượng nghiên cứu ($X \pm SE$)

Nhóm (n=30)	Hoạt độ SOD (%)		
	a. Trước điều trị	b. Sau điều trị	p
1. Nhóm 1	65 ± 5,6	70 ± 6,4	p>0,05
2. Nhóm 2	70 ± 4,5	61 ± 3,3	p<0,05
3. Nhóm 3	67 ± 2,3	72 ± 1,5	p<0,05
P	p _{1,2,3} >0,05	P _{1-3,2} <0,05	

Hoạt độ enzym SOD trong huyết tương các đối tượng nghiên cứu tại thời điểm trước điều trị đều ở mức khoảng 70%, không có sự khác biệt đáng kể nào giữa các nhóm. Hoạt độ SOD ở nhóm 1 và 2 biến động không đáng kể tại thời điểm sau trị liệu một tháng. Nhóm sử dụng chiết lá dâu có mức giảm hoạt độ SOD có ý nghĩa thống kê (p<0,05).

4. Bàn luận

4.1. Sử dụng chiết lá dâu có tác dụng hỗ trợ điều trị làm giảm đường máu

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chiết lá dâu có tác dụng hỗ trợ hạ đường máu ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. Đặc biệt khi so sánh lượng HbA1c ở nhóm điều trị sử dụng kết hợp Diamicon và chiết lá dâu thấp hơn có ý nghĩa so với dùng Diamicon đơn thuần. Điều này phản ánh trong quá trình điều trị, việc sử dụng sản phẩm lá dâu có tác dụng hỗ trợ mạnh mẽ việc giữ ổn định kết quả điều trị đái tháo đường.

Kết quả cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu của các tác giả khác trên thế giới. Theo kết quả nghiên cứu của Lin-Ling Wang và Ze-Yang Zhou vào năm 2008, cho thấy dịch chiết từ lá dâu tằm có khả năng kim hãm enzym α -glucosidaza, giúp làm giảm hàm

lượng đường trong máu có tác dụng rõ rệt đến việc hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường [5]. Từ kết quả nghiên cứu này, Kimura và cộng sự [4] đã nghiên cứu tạo ra chiết lá dâu tằm có nồng độ DNJ (*1*-deoxyojirimycin) 1,5% và tiến hành thử nghiệm chiết này trên 24 người mạnh khỏe bằng cách cho sử dụng các lượng chiết khác nhau và sau đó uống 50 g đường sacaroza, hàm lượng đường máu được xác định sau 30, 60, 90, 120, 150 và 180 phút thì kết quả cho thấy liều lượng có hiệu quả đến việc hạn chế sự tăng đường máu là 0,8-1,2 g chiết có nồng độ DNJ là 1,5% tương ứng với 12-18 mg DNJ. Cũng từ các nghiên cứu trên người này đã cho thấy rằng loại chiết giàu DNJ tách chiết được từ lá dâu có tác dụng làm hạ thấp lượng đường máu, do đó loại sản phẩm này có thể sử dụng trong việc hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường hệ không phụ thuộc insulin.

Các kết quả nghiên cứu của Tsuneyuki và cộng sự khi nghiên cứu đánh giá tác động của dịch chiết lá dâu đến sức khỏe con người và thử nghiệm trên chuột đã cho thấy sự hấp thu đường bị kim hãm, làm giảm nồng độ đường trong máu. Nhóm tác giả đã đưa ra kết luận rằng dịch chiết từ lá dâu tằm có thể được sử dụng để chế biến thực phẩm chức năng phòng chống bệnh tiểu đường [6].

4.2. Chiết lá dâu có tác dụng hỗ trợ chống gốc tự do

Sử dụng cao lá dâu có tác dụng làm giảm gốc tự do thể hiện hoạt độ của enzym SOD chống gốc tự do giảm. Tác dụng chống gốc tự do của lá dâu đã được nghiên cứu khá rộng rãi. Các thành phần có trong lá dâu như 5,7- dihydroxycoumarin 7-methyl ether, cudraflavone B và oxyresveratrol có tác dụng chống gốc tự do bảo vệ gan [7]. Sagakami và cộng sự (2006) phát hiện tác dụng chống gốc tự do của lá dâu trên chuột thực nghiệm. Các sản phẩm của quá trình oxy hóa là các gốc tự do, các sản phẩm peroxide đều giảm ở các nhóm chuột được uống dịch chiết lá dâu [9]

5. Kết luận

1. Cao lá dâu có tác dụng hạ đường huyết trên bệnh nhân đái tháo đường type 2:

- Đường huyết giảm có ý nghĩa thống kê trong suốt quá trình sử dụng cao lá dâu, đặc biệt là sau 2-3 tuần sau điều trị.

- Sử dụng đồng thời Diamicron và cao lá dâu làm giảm HbA1c có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng thuốc Diamicron đơn thuần.

2. Cao lá dâu có tác dụng hỗ trợ chống gốc tự do trên bệnh nhân đái tháo đường type 2 thể hiện ở nhóm sử dụng cao lá dâu có mức giảm hoạt độ SOD có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Tài liệu tham khảo

1. Phạm Ngọc Thiện, Lê Ngọc Liên (2005). Chiết xuất, xác định hàm lượng polyphenol và đánh giá tác dụng chống oxy hoá của các mẫu chiết lá dâu . Tạp chí Nghiên cứu y học. Vol 38 . No 5 . p. 34-38 .
2. Thái Hồng Quang (2002) Bệnh nội tiết. NXB y học.
3. Viện công nghiệp thực phẩm (2007). *Nghiên cứu công nghệ sản xuất lá dâu tằm giàu l-Deoxyojirimycin*. Báo cáo tổng kết đề tài 2007.
4. Kimura, T., Nagakawa, K., Kubota H., Kojima, y. Goto.y. (2007). Food grade mulberry powder enriched with l-Deoxyojirimycin suppresses the elevation of postprandial blood glucose in humans. *Journal of agricultural and Food Chemistry*.
5. Lin-Ling Wang and Ze-yang Zhou (2008). *effect of extracts of mulberry leaves processed differently on the activity of anpha-glucosidase*. *Journal of Food, agriculture & environment* Vol.6 (3&4): 86 - 89 .
6. Tsuneyuki okual, Mai yamada, Mariko Nakamura, Naoki Sadamori and Sadako Nakamura (2006), *Inhibitory effects of extractives from leaves of Morus alba on human and rat small intestinal disaccharidase activity*. *British Journal of Nutrition* (2006), 95:933-938 Cambridge university Press.
7. Oh H, Ko EK, Jun JY, Oh MH, Park SU, Kang KH, Lee HS, Kim YC (2002) Hepatoprotective and free radical scavenging activities of prenylflavonoids, coumarin, and stilbene from Morns alba. *Planta Med* 68: 932-934.
8. Sakagami H, Asano K, Satoh K, Takahashi K, Terakubo s, Shoji Y, Nakashima H, Nakamura w (2006). Anti-stress activity of mulberry juice in mice. *In Vivo*. 2006 Jul-Aug;20(4):499-504.