

TÁC DỤNG GIẢM CÂN CỦA MUBELLA TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG GÂY BÉO PHÌ BẰNG CHẾ ĐỘ ĂN GIÀU CHẤT BÉO VÀ OLANZAPIN

Phạm Thị Vân Anh¹, Lương Xuân Hưng², Phạm Quốc Sự², Đặng Hồng Anh²
Đỗ Linh Quyên³, Đinh Thị Thu Hằng¹ và Mai Phương Thanh^{1,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Học viện Y dược học Cổ truyền Việt Nam

³Trường Đại học Y dược - Đại học Quốc gia Hà Nội

Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu đánh giá tác dụng giảm cân của Mubella với thành phần chính là tinh bột củ nưa và cao lá dâu trên chuột nhắt trắng gây béo phì bằng chế độ ăn giàu chất béo và olanzapin. Các chỉ số nghiên cứu được xác định sau 8 tuần uống thuốc thử, bao gồm sự tăng trọng lượng cơ thể, lượng mỡ dưới da bụng và mỡ nội tạng, nồng độ lipid huyết thanh, tình trạng nhiễm mỡ và tổn thương gan. Số liệu nghiên cứu đã cho thấy chế phẩm Mubella có thể ngăn chặn sự tăng cân và giảm chỉ số BMI ở chuột nhắt béo phì. Xu hướng giảm khối lượng chất béo nội tạng được quan sát thấy ở nhóm được điều trị bằng Mubella so với nhóm béo phì không được điều trị. Uống Mubella cũng đã giúp cải thiện đáng kể tình trạng rối loạn lipid máu, và giảm tích tụ mỡ trong gan. Kết quả nghiên cứu này đã chỉ ra tác dụng chống béo phì của chế phẩm Mubella thông qua việc ngăn ngừa sự tích tụ chất béo trong cơ thể và thay đổi quá trình chuyển hóa lipid.

Từ khóa: Mubella, củ nưa, lá dâu, béo phì, chuột nhắt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thừa cân và béo phì được định nghĩa là sự tích tụ mỡ bất thường hoặc quá mức có thể làm suy giảm sức khỏe. Chỉ số khối cơ thể (BMI) là một chỉ số đơn giản về cân nặng theo chiều cao thường được sử dụng để phân loại thừa cân và béo phì ở người trưởng thành. BMI được định nghĩa là cân nặng của một người tính bằng kilogam chia cho bình phương chiều cao tính bằng mét (kg/m^2). BMI trong khoảng 25 - 29,9 được xem là thừa cân, và được coi là béo phì khi chỉ số này ≥ 30 .¹ Tỷ lệ béo phì trên toàn thế giới đã tăng gần gấp ba lần từ năm 1975 đến 2016. Theo thống kê của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2016, hơn 1,9 tỷ người trưởng thành từ 18

tuổi trở lên bị thừa cân (39% nam giới và 40% nữ giới), trong số này có hơn 650 triệu người lớn bị béo phì (11% nam giới và 15% nữ giới).¹ Chế độ ăn giàu năng lượng và lối sống tĩnh tại là những yếu tố thúc đẩy sự gia tăng tỷ lệ béo phì. Thừa cân và béo phì làm tăng nguy cơ mắc nhiều vấn đề sức khỏe, bao gồm rối loạn lipid máu, bệnh tim mạch (bao gồm tăng huyết áp, đột quỵ, nhồi máu cơ tim), kháng insulin, rối loạn chuyển hoá glucose, thoái hoá khớp và một số bệnh ung thư.² Các phương pháp điều trị béo phì hiện nay bao gồm thay đổi chế độ ăn và luyện tập, liệu pháp tâm lý cho những người mắc chứng rối loạn ăn uống và sử dụng thuốc. Các loại thuốc chống béo phì thường được sử dụng bao gồm thuốc ức chế sự thèm ăn như phentermine hoặc diethylpropion, chất chống chuyển hóa như zonisamid hoặc topiramate, và chất ức chế hấp thu như orlistat. Các nhóm thuốc này có thể gây ra nhiều tác dụng phụ như

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 23/06/2023

Ngày được chấp nhận: 24/07/2023

trầm cảm, lo lắng, đau đầu, chóng mặt, buồn nôn và mệt mỏi, tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, táo bón, phân mỡ và thiếu hụt các vitamin tan trong dầu và các acid béo thiết yếu.³ Do đó, cần phát triển thêm các liệu pháp thay thế có ít hoặc không có tác dụng phụ trong việc kiểm soát béo phì và các biến chứng liên quan. Thuốc có nguồn gốc từ dược liệu là một hướng tiếp cận đang rất được quan tâm trong phát triển các chế phẩm để kiểm soát cân nặng và điều trị bệnh béo phì.

Trong chiến lược phát triển các sản phẩm hỗ trợ điều trị thừa cân và béo phì có nguồn gốc tự nhiên, Công ty Cổ phần thương mại và dược phẩm Ngọc Thiện đã cho ra đời sản phẩm Mubella với thành phần chính là tinh bột củ nưa và cao lá dâu. Củ nưa có tên khoa học là *Amorphophallus konjac* K. Koch (konjac) thuộc họ Araceae. Đây là một trong những loại cây rau (củ) chính được trồng ở các nước Châu Á. Ở Trung Quốc và Nhật Bản, konjac đã được sử dụng làm thực phẩm và phụ gia thực phẩm trong hơn 1000 năm qua. Trong vài thập kỷ qua, bột konjac tinh khiết, thường được gọi là konjac glucomannan (KGM), một polysaccharid tan trong nước và được coi là chất xơ, đã được sử dụng như một chất phụ gia thực phẩm cũng như một chất bổ sung trong chế độ ăn uống ở nhiều nước châu Á và châu Âu nhằm mục đích giảm cân.⁴ Mặc dù được sử dụng rộng rãi nhưng tính an toàn và hiệu quả của glucomannan vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ. Dâu tằm (*Morus alba* L., thuộc họ Moraceae) là một loại cây có kích thước nhỏ đến trung bình được trồng phổ biến ở nhiều nước châu Á. Lá dâu tằm (*Mori Folium*) được sử dụng trong nông nghiệp để nuôi tằm. Với flavonoid là thành phần chính, lá dâu tằm có nhiều hoạt tính sinh học khác nhau có thể ứng dụng trong y khoa, bao gồm chống oxy hóa, kháng khuẩn, làm trắng da, gây độc tế bào, hạ đường huyết, ức chế glucosidase, hạ lipid máu, chống xơ vữa động mạch, chống

béo phì, bảo vệ tim mạch và tăng cường nhận thức.⁵ Dựa vào các kết quả nghiên cứu đơn lẻ về hiệu quả giảm cân của tinh bột củ nưa và lá dâu tằm nói trên, việc phối hợp hai thành phần này có thể sẽ hiệp đồng tác dụng giúp ngăn ngừa béo phì hiệu quả hơn, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu chứng minh lợi ích của phối hợp này đối với việc giảm cân. Do vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu *khảo sát tác dụng giảm cân của Mubella trên chuột nhắt trắng gây béo phì bằng olanzapin và chế độ ăn giàu chất béo*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Thuốc nghiên cứu

Sản phẩm Mubella do Công ty Cổ phần thương mại và dược phẩm Ngọc Thiện cung cấp, đạt TCCS. Mỗi gói 5 g có chứa 3,86g tinh bột củ nưa và 1,14g cao lá dâu. Liều dùng dự kiến trên người là 2 gói/ngày (tương đương 10g dược liệu/ngày). Các mức liều dùng dự kiến trên chuột nhắt bao gồm liều 2,4 g/kg/ngày (liều tương đương liều dùng dự kiến trên người tính theo hệ số 12) và liều 7,2 g/kg/ngày (liều cao gấp 3 lần liều dùng dự kiến trên người tính theo hệ số 12).

Động vật nghiên cứu

Chuột nhắt trắng trưởng thành chủng *Swiss*, khỏe mạnh, cả hai giống, trọng lượng $25 \pm 2g$. Động vật thí nghiệm được nuôi 5 – 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu để thích nghi với môi trường và điều kiện chăn nuôi của phòng thí nghiệm.

Hoá chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

- Viên nén Olanzapin ODT 10 mg (Công ty CP Dược phẩm An Thiên).
- Viên nén Metformin STADA 500 mg (Công ty TNHH LD STADA-VN).
- Kit định lượng AST, ALT, TG, TC, HDL của hãng DIALAB GmbH (Áo), định lượng trên máy xét nghiệm sinh hóa Erba Chem 5 V3 (Ấn Độ).

2. Phương pháp

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 10 đến tháng 12/2020 tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà Nội.

- *Phương pháp gây mô hình*: Gây mô hình béo phì trên chuột nhắt theo phương pháp của

- *Chia lô nghiên cứu*

STT	Lô chuột	Chế độ ăn	Uống OLZ	Uống dung môi/thuốc
1	Chứng sinh học	Ăn thường	Không	Nước
2	Mô hình	Ăn béo	Có	Nước
3	Metformin	Ăn béo	Có	Metformin 200 mg/kg
4	Mubella liều cao	Ăn béo	Có	Mubella liều 7,2 g/kg
5	Mubella liều thấp	Ăn béo	Có	Mubella liều 2,4 g/kg

Chuột ở các lô được uống nước/thuốc thử mỗi ngày một lần, uống liên tục đồng thời trong 8 tuần với thời gian gây mô hình, khoảng cách giữa thời điểm uống olanzapin và thuốc thử cách nhau ít nhất 3 giờ.

- Các chỉ số nghiên cứu được xác định trước và trong thời gian nghiên cứu

+ Cân trọng lượng chuột (g) và đo chiều dài mũi-hậu môn (cm) của chuột hàng tuần. Xác định chỉ số khối cơ thể BMI theo công thức:

$$\text{BMI (g/cm}^2\text{)} = \text{Trọng lượng}/(\text{Chiều dài cơ thể})^2$$

Chỉ số béo phì (Adiposity index - AI).

$$\text{AI} = \frac{(\text{Trọng lượng mỡ dưới da bụng} + \text{Trọng lượng mỡ nội tạng})(\text{g}) \times 100}{\text{Trọng lượng cơ thể (g)}}$$

Kiểm tra ngẫu nhiên sự thay đổi cấu trúc vi thể của gan ở 30% số động vật nghiên cứu ở mỗi lô.

Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được biểu diễn dưới dạng mean (trung bình) \pm SD, xử lý theo thuật toán thống kê Student's t-test bằng phần mềm Microsoft Excel 2010. Sự khác biệt có ý nghĩa

Shertzer HG và cộng sự (2010) có điều chỉnh lượng calo từ chất béo trong chế độ ăn, cụ thể chuột nhắt được cho ăn chế độ chứa 45% lượng calo từ chất béo phối hợp với uống olanzapin (OLZ) liều 3 mg/kg liên tục trong 8 tuần.⁶

+ Xác định các chỉ số tại thời điểm kết thúc 8 tuần nghiên cứu:

Lấy máu động mạch cảnh định lượng nồng độ cholesterol toàn phần (TC), triglycerid (TG) và HDL, và hoạt độ transaminase trong huyết thanh.

Chỉ số xơ vữa (atherogenic index) = \log_{10} (triglycerid/HDL).

Trọng lượng mỡ dưới da bụng (subcutaneous abdominal fat) (g) và mỡ nội tạng (visceral abdominal fat) (g).

thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Các chuột trong các lô nghiên cứu được nuôi và chăm sóc trong điều kiện như nhau trong suốt quá trình nghiên cứu.

Với các chuột được mổ để đánh giá các chỉ số nghiên cứu, trước khi mổ, chuột được gây mê.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Ảnh hưởng của Mubella đến sự gia tăng trọng lượng chuột

Lô	% tăng trọng lượng							
	1 tuần	2 tuần	3 tuần	4 tuần	5 tuần	6 tuần	7 tuần	8 tuần
Chứng	13,25 ±	24,48 ±	37,07 ±	50,88 ±	59,78 ±	66,07 ±	69,63 ±	62,64 ±
	3,84 ^{***}	6,87 ^{***}	11,25 ^{***}	16,10 ^{***}	17,45 ^{***}	20,23 ^{***}	21,33 ^{***}	18,34 ^{***}
Mô hình	31,13 ±	61,64 ±	91,95 ±	103,40 ±	117,27 ±	115,43 ±	116,10 ±	119,41 ±
	7,28	10,85	10,23	14,77	13,23	10,99	14,47	15,76
Metformin	21,88 ±	50,88 ±	72,74 ±	78,41 ±	90,40 ±	91,36 ±	89,61 ±	94,51 ±
	6,98 ^{**}	12,87 [*]	17,83 ^{**}	21,02 ^{**}	25,06 ^{**}	24,32 ^{**}	24,38 ^{**}	23,78 ^{**}
Mubella liều cao	21,62 ±	43,91 ±	59,39 ±	66,03 ±	76,39 ±	81,45 ±	79,28 ±	76,82 ±
	6,74 ^{**}	12,09 ^{***}	16,92 ^{***}	18,33 ^{***}	21,02 ^{***}	21,76 ^{***}	21,12 ^{***}	22,80 ^{***}
Mubella liều thấp	19,22 ±	45,51 ±	68,55 ±	78,54 ±	87,61 ±	93,19 ±	91,65 ±	86,94 ±
	4,55 ^{***}	11,21 ^{***}	19,12 ^{***}	20,50 ^{***}	23,70 ^{***}	25,04 ^{**}	24,86 ^{**}	23,08 ^{***}

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Kết quả ở bảng 1 cho thấy:

Lô mô hình (ăn chế độ ăn béo và uống nước) có % tăng trọng lượng cao hơn đáng kể so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

Các lô uống metformin và Mubella có mức gia tăng trọng lượng ít hơn so với lô mô hình, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ngay từ thời điểm sau 1 tuần uống thuốc ($p < 0,05$; $< 0,01$; hoặc $< 0,001$).

Bảng 2. Ảnh hưởng của Mubella đến chỉ số BMI sau 8 tuần uống thuốc

BMI (g/cm ²)	Chứng	Mô hình	Metformin	Mubella liều cao	Mubella liều thấp
Trước uống thuốc	0,28 ± 0,04	0,26 ± 0,02	0,28 ± 0,02	0,28 ± 0,05	0,28 ± 0,02
Sau 1 tuần uống thuốc	0,30 ± 0,03	0,31 ± 0,02	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,03	0,32 ± 0,03
Sau 2 tuần uống thuốc	0,31 ± 0,03 ^{***}	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,03	0,37 ± 0,03	0,37 ± 0,03
Sau 3 tuần uống thuốc	0,33 ± 0,03 ^{***}	0,41 ± 0,03	0,38 ± 0,03 [*]	0,37 ± 0,05 [*]	0,39 ± 0,03 [*]
Sau 4 tuần uống thuốc	0,34 ± 0,04 ^{***}	0,42 ± 0,05	0,38 ± 0,03 [*]	0,38 ± 0,04 [*]	0,39 ± 0,03 [*]
Sau 5 tuần uống thuốc	0,34 ± 0,04 ^{***}	0,44 ± 0,04	0,40 ± 0,03 [*]	0,38 ± 0,04 ^{**}	0,40 ± 0,03 [*]
Sau 6 tuần uống thuốc	0,35 ± 0,04 ^{***}	0,42 ± 0,04	0,39 ± 0,03 [*]	0,39 ± 0,04 [*]	0,39 ± 0,02 [*]
Sau 7 tuần uống thuốc	0,33 ± 0,04 ^{***}	0,41 ± 0,04	0,38 ± 0,03 [*]	0,37 ± 0,03 [*]	0,38 ± 0,02 [*]
Sau 8 tuần uống thuốc	0,32 ± 0,03 ^{***}	0,40 ± 0,04	0,37 ± 0,03 [*]	0,36 ± 0,03 [*]	0,37 ± 0,02 [*]

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$; * $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Số liệu ở bảng 2 cho thấy:

Chỉ số BMI ở lô mô hình tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học bắt đầu từ thời điểm sau 2 tuần ăn chế độ ăn béo ($p < 0,001$).

Chỉ số BMI từ thời điểm sau 3 tuần uống thuốc ở các lô uống metformin, Mu đều giảm có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình ($p < 0,05$ hoặc $0,01$).

Bảng 3. Ảnh hưởng của Mubella đến trọng lượng mỡ sau 8 tuần uống thuốc

Lô nghiên cứu	Mỡ dưới da bụng (g)	Mỡ nội tạng (g)	Chỉ số béo phì
Chứng	1,35 ± 0,62***	1,21 ± 0,26***	6,53 ± 1,23***
Mô hình	2,97 ± 0,96	2,88 ± 0,86	11,39 ± 2,44
Metformin	3,13 ± 0,83	2,33 ± 0,63	11,67 ± 2,46
Mubella liều cao	2,53 ± 0,65	2,07 ± 0,43*	9,94 ± 1,76
Mubella liều thấp	3,06 ± 0,88	2,66 ± 0,69	12,24 ± 1,86

*** $p < 0,001$; * $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

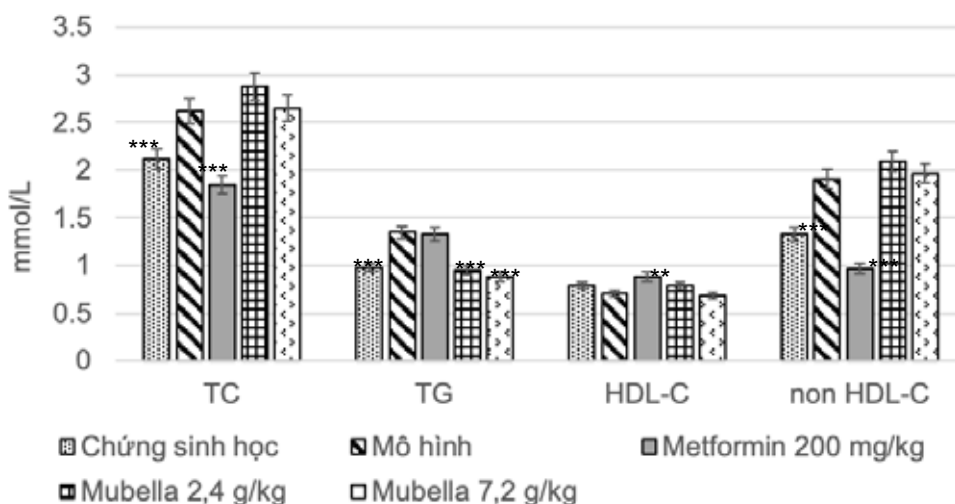
Kết quả ở bảng 3 cho thấy:

Lượng mỡ dưới da bụng, mỡ nội tạng cùng với chỉ số béo phì ở lô mô hình tăng cao đáng kể so với lô chứng sinh học sau 8 tuần ăn chế độ ăn béo ($p < 0,001$).

Trọng lượng mỡ dưới da bụng cùng với chỉ số béo phì ở tất cả các lô uống thuốc (metformin,

Mubella) đều không có sự khác biệt so với lô mô hình sau 8 tuần nghiên cứu ($p > 0,05$).

Trọng lượng mỡ nội tạng ở các lô uống metformin và các mẫu thuốc thử đều có xu hướng giảm so với lô mô hình, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở lô uống Mubella liều cao ($p < 0,05$).



*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Biểu đồ 1. Ảnh hưởng của Mubella đến nồng độ lipid máu sau 8 tuần uống thuốc

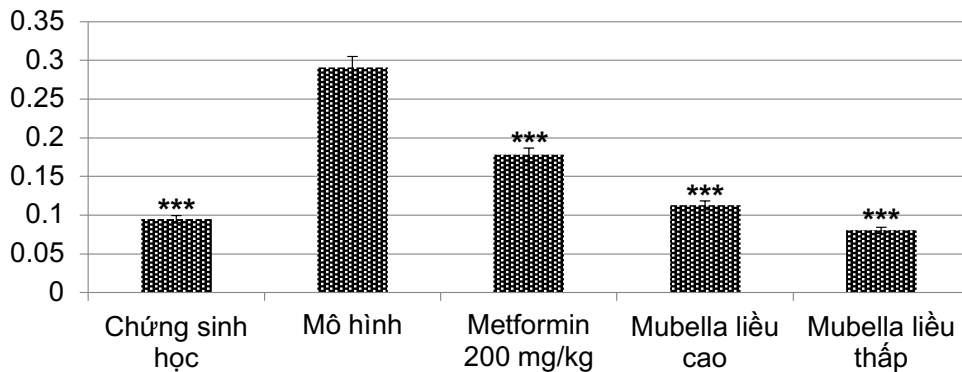
Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy:

Chuột ở lô mô hình có sự gia tăng đáng kể các chỉ số TC, TG, và non-HDL so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

Metformin 200 mg/kg làm giảm có ý nghĩa thống kê nồng độ TC và non-HDL ($p < 0,001$), đồng thời làm tăng rõ rệt nồng độ HDL ($p < 0,01$) so với lô mô hình. Không có sự khác biệt

về nồng độ TG khi so sánh giữa lô metformin và lô mô hình ($p > 0,05$).

Nồng độ TG ở cả hai lô uống Mubella đều thấp hơn rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$). Không có sự khác biệt về nồng độ TC, HDL và non-HDL ở các lô uống thuốc thử Mubella so với lô mô hình ($p > 0,05$).



*** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của Mubella đến chỉ số xơ vữa sau 8 tuần uống thuốc

Quan sát biểu đồ 2 nhận thấy:

Chỉ số xơ vữa ở lô mô hình tăng cao đáng kể ở lô mô hình so với lô chứng sinh học ($p < 0,001$).

Chỉ số xơ vữa ở các lô uống thuốc (metformin, Mubella) đều thấp hơn rõ rệt so với lô mô hình ($p < 0,001$).

Bảng 4. Ảnh hưởng của Mubella đến hoạt độ transaminase sau 8 tuần uống thuốc

Lô nghiên cứu	AST (UI/L)	ALT (UI/L)
Chứng sinh học	170,70 ± 31,59*	58,40 ± 5,46**
Mô hình	225,38 ± 60,39	71,23 ± 12,90
Metformin	215,36 ± 54,97	53,64 ± 10,86***
Mubella liều 7,2 g/kg	214,00 ± 53,31	61,20 ± 17,43
Mubella liều 2,4 g/kg	234,50 ± 65,52	77,00 ± 21,31

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ so với lô mô hình (Student's t-test)

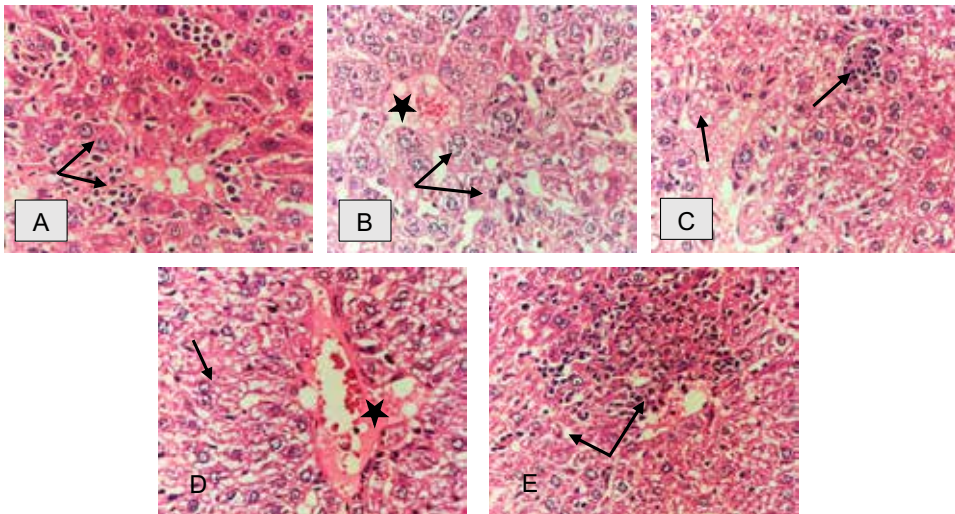
Kết quả ở bảng 4 cho thấy:

Lô mô hình: Hoạt độ transaminase tăng rõ rệt so với lô chứng sinh học, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ và $0,01$.

Lô metformin: Hoạt độ transaminase có xu hướng giảm so với lô mô hình, trong đó sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy với hoạt độ ALT ($p < 0,001$).

Lô uống Mubella: Hoạt độ transaminase ở lô liều cao có xu hướng giảm so với lô mô hình, tuy nhiên sự khác biệt là chưa có ý nghĩa thống

kê ($p > 0,05$). Chưa có sự cải thiện hoạt độ transaminase ở lô liều thấp so với lô mô hình.



Hình 1. Hình ảnh vi thể gan của chuột nhắt ở các lô nghiên cứu (HE × 400)

(A) Lô chứng sinh học: Tế bào gan thoái hóa nhẹ, có xâm nhập nhiều tế bào viêm (hình mũi tên); (B) Lô mô hình: Tế bào gan thoái hóa hạt, hốc nặng, có xâm nhập nhiều tế bào viêm (hình mũi tên). Huyết quản nhiều hồng cầu và các hạt mỡ (hình ngôi sao); (C) Lô uống metformin 200 mg/kg: Tế bào gan thoái hóa hạt, hốc nặng, có ít hốc mỡ, xâm nhập nhiều tế bào viêm thành từng ổ lớn (hình mũi tên); (D) Lô uống Mubella liều 7,2 g/kg: Tế bào gan thoái hóa hạt, hốc vừa, ít vùng có thoái hóa mỡ (hình mũi tên). Huyết quản nhiều hồng cầu, rải rác có ít huyết quản có các mảng mỡ bám vào thành mạch (hình ngôi sao); (E) Lô uống Mubella liều 2,4 g/kg: Tế bào gan thoái hóa hạt, hốc vừa, ít vùng có thoái hóa mỡ, xâm nhập viêm nặng (hình mũi tên)

IV. BÀN LUẬN

Béo phì gây ra một mối đe dọa sức khỏe toàn cầu ngày càng tăng, phần lớn là do việc tiêu thụ chế độ ăn có hàm lượng chất béo cao, cùng với lối sống ít vận động. Một yếu tố nguy cơ khác của việc tăng trọng lượng cơ thể và tăng mỡ là sử dụng thuốc để điều trị các rối loạn tâm thần.⁷ Olanzapin là thuốc chống loạn thần không điển hình (thế hệ thứ hai) được kê đơn rộng rãi để điều trị tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực và trầm cảm. Mặc dù có hiệu quả điều trị cao nhưng việc sử dụng olanzapin rất dễ dẫn tới thừa cân và béo phì đi kèm với một số rối loạn chuyển hoá như tăng nồng độ cholesterol, triglycerid và glucose máu.⁸

Trong nghiên cứu này, cho chuột nhắt ăn chế độ ăn giàu chất béo (45% lượng calo từ chất béo) gây ra sự gia tăng trọng lượng cơ thể và lượng mỡ (mỡ bụng, mỡ nội tạng), các tác động trở nên trầm trọng hơn với sự có mặt của olanzapin. Tương ứng với sự gia tăng trọng lượng là chỉ số BMI ở lô mô hình cao hơn đáng kể so với lô chứng sinh học. Metformin đã được lựa chọn làm thuốc đối chứng để so sánh với hiệu quả chống béo phì của chế phẩm Mubella. Metformin là thuốc hàng đầu để điều trị đái tháo đường typ 2 thông qua ức chế tân tạo glucose ở gan.⁹ Một số thử nghiệm lâm sàng gần đây đã báo cáo về hiệu quả của metformin

chống lại tình trạng tăng cân do olanzapin gây ra, tuy nhiên cơ chế tác dụng chưa được xác định.¹⁰ Mức liều 100 - 200 mg/kg của metformin cho thấy hiệu quả cải thiện cân bằng nội môi glucose và tình trạng rối loạn lipid máu trên các mô hình gây béo phì tiền lâm sàng.¹¹ Kết quả nghiên cứu này cũng đã cho thấy tác dụng của metformin 200 mg/kg trong việc làm giảm các rối loạn về chuyển hoá và dinh dưỡng do olanzapin và chế độ ăn giàu chất béo gây ra: giảm trọng lượng cơ thể; giảm chỉ số BMI; cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu với giảm nồng độ cholesterol toàn phần, non HDL-C và tăng nồng độ HDL-C, kèm theo đó là giảm chỉ số xơ vữa; hạn chế hiện tượng tích tụ mỡ tại gan, giảm hoạt độ transaminase, đặc biệt là ALT.

Giảm trọng lượng cơ thể là mục tiêu chính trong điều trị béo phì, vì nghiên cứu đã chỉ ra rằng giảm cân ở người lớn thừa cân hoặc béo phì có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong.¹² Theo dõi sự thay đổi cân nặng hàng tuần có thể thấy, trọng lượng chuột nhất ở các lô uống metformin và thuốc thử tăng chậm hơn so với lô mô hình ngay từ tuần đầu tiên của nghiên cứu, và hiệu quả rõ rệt được quan sát thấy sau 3 tuần uống thuốc (Bảng 1). Tương ứng với việc làm giảm tốc độ gia tăng trọng lượng, chỉ số khối cơ thể (BMI) ở các lô uống Mubella cũng thấp hơn đáng kể so với lô mô hình sau 3 tuần uống thuốc thử (Bảng 2). Sự tích lũy mỡ trong cơ thể chuột nhất uống Mubella cũng ít hơn so với lô mô hình, đặc biệt là lượng mỡ nội tạng đã giảm đáng kể ở chuột béo phì được điều trị với Mubella so với chuột béo phì không được dùng thuốc (Bảng 3). Một số nghiên cứu trên thế giới cũng đã đưa ra những bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả của tinh bột củ nưa trong việc giảm cân trên động vật thực nghiệm và trên người.^{13,14} Glucomannan bao gồm chuỗi polysaccharid của beta-D-glucose và beta-D-mannose được gắn các nhóm acetyl với tỷ lệ mol 1:1,6 với các liên kết beta 1-4. Amylase

trong nước bọt và tuyến tụy của người không thể phân cắt các liên kết beta 1, 4, vì vậy phần lớn glucomannan được đưa đến đại tràng ở dạng không biến đổi, và sẽ được lên men bởi những vi khuẩn có mặt tại đây. KGM có trọng lượng phân tử cao (trung bình: 1.000.000 Dalton) và có thể hấp thụ nước gấp 50 lần trọng lượng, và là một trong những loại chất xơ tạo độ nhớt lớn nhất. Cơ chế giảm cân của glucomannan được cho là tương tự như cơ chế của các chất xơ hòa tan trong nước có thể lên men khác. Với mật độ năng lượng thấp và đặc tính tăng kích thước, glucomannan thúc đẩy giảm cân bằng cách thay thế năng lượng của các chất dinh dưỡng khác và tạo ra cảm giác no khi nó hấp thụ nước và giãn nở trong đường tiêu hóa, từ đó giúp giảm cảm giác thèm ăn và làm chậm quá trình hấp thu ở ruột do tăng độ nhớt.¹⁴ Bên cạnh tinh bột củ nưa, thành phần cao lá dâu trong chế phẩm Mubella cũng cho thấy hiệu quả ức chế quá trình tích lũy mỡ và giảm cân. Quá trình tạo mỡ là một phần của quá trình biệt hóa tế bào, trong đó nguyên bào sợi chưa biệt hóa (tế bào tiền mỡ) trở thành tế bào mỡ trưởng thành với sự tích tụ của các giọt lipid và những thay đổi hình thái tế bào sau đó. Khi được ủ cùng với tế bào mỡ 3T3-L1 biệt hoá ở các nồng độ khác nhau, dịch chiết ethanol từ lá dâu tằm đã thể hiện tác dụng làm giảm tích tụ lipid, và làm giảm đáng kể nồng độ các yếu tố liên quan đến quá trình tân tạo mỡ bao gồm CCAAT-enhancer-binding protein alpha (C/EBP α), peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), PPAR γ coactivator 1 alpha (PGC-1 α), fatty acid synthase (FAS), và adiponectin trong các tế bào này.¹⁵ Trên *in vivo*, Oh KS và cộng sự cũng nhận thấy tác dụng giảm cân và giảm tích tụ chất béo trong gan phụ thuộc liều của dịch chiết ethanol từ lá dâu tằm trên chuột nhất gây béo phì bằng chế độ ăn giàu chất béo. Nghiên cứu sâu hơn về cơ chế, các tác giả đã phát hiện khả năng ức

chế melanin-concentrating hormone receptor subtype 1 (MCH1) của dịch chiết ethanol từ lá dâu tằm với giá trị IC_{50} là $2,3 \pm 1,0 \mu\text{g/mL}$.¹⁶

Ở động vật cũng như ở người, béo phì hoặc chế độ ăn nhiều chất béo đã được chứng minh là có ảnh hưởng đến động học của lipid dẫn đến hoặc làm tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch. Trong nghiên cứu này, tác động phối hợp của chế độ ăn giàu chất béo và olanzapin đã dẫn đến sự gia tăng các thông số lipid huyết thanh như TG, cholesterol toàn phần, non-HDL. Tình trạng rối loạn lipid máu này làm tăng nguy cơ phát triển các bệnh tim mạch, đặc biệt là các bệnh tim mạch do xơ vữa với chỉ số xơ vữa tăng cao ở lô mô hình. Số liệu ở biểu đồ 1 cho thấy xu hướng điều chỉnh tình trạng rối loạn lipid máu của Mubella trên chuột nhắt béo phì, trong đó thuốc thử thể hiện hiệu quả tốt nhất đối với chỉ số TG máu. Tác dụng làm giảm nồng độ các thành phần lipid làm tăng nguy cơ xơ vữa động mạch của Mubella có thể giúp làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch với chỉ số xơ vữa giảm đáng kể khi so sánh với lô mô hình ($p < 0,001$) (Biểu đồ 2). Tác dụng điều chỉnh tình trạng rối loạn lipid máu của tinh bột củ nưa đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu. Zhang và cộng sự đã nghiên cứu ảnh hưởng của thực phẩm chứa bột konjac tinh chế đối với chuyển hóa lipid ở người cao tuổi bị tăng lipid máu.¹⁷ Kết quả chỉ ra rằng, ở nhóm thử nghiệm có chế độ ăn bổ sung các loại thực phẩm có chứa bột konjac tinh chế trong 45 ngày, nồng độ TG, TC và LDL-C trong máu đã giảm đáng kể tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, cùng với đó nồng độ HDL-C và apoprotein AI cũng tăng lên rõ rệt. Ngược lại, các thông số trên không có sự thay đổi có ý nghĩa ở nhóm đối chứng chỉ áp dụng chế độ ăn bình thường. Ảnh hưởng của chất xơ hòa tan konjac glucomannan đối với nồng độ lipid trong huyết thanh đã được nghiên cứu ở 63 người đàn ông khỏe mạnh (từ 25 đến 65 tuổi) trong một nghiên cứu đối chứng với

placebo, mù đôi. Đối tượng nghiên cứu được cho uống các viên nang gelatin giống hệt nhau, mỗi viên nang chứa 0,43g KGM hoặc tinh bột ngô (placebo) cùng với 66mg lactose và 10mg magie stearat; liều lượng là mỗi lần 3 viên nang, 3 lần/ngày, uống trước bữa ăn 30 phút (tổng lượng hàng ngày là 3,9g KGM) trong 4 tuần. So với nhóm placebo, chất xơ KGM đã giúp làm giảm 10% nồng độ TC, 7,2% nồng độ LDL-C, 23% TG và 2,5% huyết áp tâm thu.¹⁸ Tương tự tinh bột củ nưa, tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu các chế phẩm từ lá dâu tằm cũng đã được báo cáo. Chuột cống ăn chế độ ăn giàu chất béo được uống bột lá dâu (liều 0,9; 0,6; và 0,3 g/kg) trong 5 tuần đã có sự thay đổi đáng kể các chỉ số lipid máu, bao gồm giảm nồng độ TC (liều 0,6 và 0,3 g/kg), TG (liều 0,6 và 0,3 g/kg) và LDL-C (3 mức liều), và tăng nồng độ HDL-C (liều 0,6 g/kg). Định lượng thêm một số chỉ số trong phân, lượng TC (liều 0,6 và 0,3 g/kg) và acid mật toàn phần (liều 0,6 và 0,3 g/kg) đã tăng đáng kể ở nhóm uống bột lá dâu so với nhóm mô hình. Những phát hiện này gợi ý rằng việc giảm cholesterol huyết thanh của bột lá dâu có thể liên quan đến việc bài tiết TC và acid mật qua phân.¹⁹ Với mục đích đánh giá tác dụng hạ lipid máu của lá dâu tằm ở những bệnh nhân không mắc đái tháo đường nhưng bị rối loạn lipid máu nhẹ, Aramwit P và cộng sự đã lựa chọn 23 bệnh nhân đáp ứng hướng dẫn tiêu chí NCEP ATP III về rối loạn lipid máu và thất bại với liệu pháp ăn kiêng trong 4 tuần, những bệnh nhân này được cho uống 3 viên nén chứa 280mg lá dâu tằm ba lần một ngày trước bữa ăn trong khoảng thời gian 12 tuần.²⁰ Sau 4 và 8 tuần điều trị, TG đã giảm đáng kể lần lượt là 10,2% và 12,5% so với ban đầu. Vào cuối nghiên cứu, các chỉ số TC, TG và LDL đã giảm rõ rệt lần lượt là 4,9%; 14,1%, và 5,6%, trong khi đó HDL tăng đáng kể 19,7% so với trước khi uống viên nén lá dâu tằm.

Gan được coi là cơ quan đóng vai trò chủ yếu trong chuyển hoá lipid. Chế độ ăn giàu chất béo có thể dẫn đến tăng tích tụ lipid trong gan và nguy cơ dẫn đến bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu và các tổn thương gan. Tại lô mô hình, nồng độ các marker sinh hoá đánh giá mức độ tổn thương gan (AST, ALT) tăng lên và sự tích tụ lipid trong các mô gan cao hơn so với lô chứng sinh học. Mubella liều 7,2 g/kg đã thể hiện xu hướng làm giảm hoạt độ AST và ALT cùng với giảm tình trạng thoái hoá mỡ của mô gan. Sự cải thiện hoạt độ enzym gan chưa được quan sát thấy ở lô uống Mubella liều 2,4 g/kg, tuy nhiên mức độ thoái hoá của các tế bào gan của chuột nhất ở lô này cũng đã có những thay đổi tích cực so với lô mô hình. Những kết quả này gợi ý tác dụng của Mubella trong việc làm giảm tích tụ mỡ tại gan cũng như ngăn ngừa các tổn thương gan do viêm gan nhiễm mỡ gây ra.

V. KẾT LUẬN

Sản phẩm Mubella với thành phần hoạt chất chính là tinh bột củ nưa và cao lá dâu thể hiện tác dụng giảm cân trên chuột nhất béo phì do chế độ ăn giàu chất béo và olanzapin gây ra. Mubella liều 2,4 g/kg và 7,2 g/kg làm giảm mức gia tăng trọng lượng và chỉ số BMI, giảm tích lũy mỡ trong cơ thể, giảm nồng độ TG huyết thanh, cải thiện tình trạng thoái hoá mỡ của gan và ngăn ngừa các tổn thương gan do viêm gan nhiễm mỡ gây ra. Không có sự khác biệt về hiệu quả giảm cân khi so sánh giữa hai mức liều nghiên cứu của Mubella.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Công ty Cổ phần thương mại và dược phẩm Ngọc Thiện đã tài trợ kinh phí cho nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet. 2021. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed 23 May 2023.

2. Ansari S, Haboubi H, Haboubi N. Adult obesity complications: challenges and clinical impact. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2020; 11:2042018820934955. doi:10.1177/2042018820934955.

3. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med (Lond)*. 2019; 19(3): 205-212.

4. Behera S, Ray R. Nutritional and Potential Health Benefits of Konjac Glucomannan, a Promising Polysaccharide of Elephant Foot Yam, *Amorphophallus konjac* K. Koch: Review. *Food Reviews International*. 2016; 33. doi:10.1080/87559129.2015.1137310.

5. Chan EW, Lye PY, Wong SK. Phytochemistry, pharmacology, and clinical trials of *Morus alba*. *Chin J Nat Med*. 2016; 14(1): 17-30.

6. Shertzer HG, Kendig EL, Nasrallah HA, et al. Protection from olanzapine-induced metabolic toxicity in mice by acetaminophen and tetrahydroindenoindole. *Int J Obes (Lond)*. 2010; 34(6): 970-979.

7. Nasrallah H. A review of the effect of atypical antipsychotics on weight. *Psychoneuroendocrinology*. 2003; 28 (Suppl 1): 83-96.

8. Bhana N, Foster RH, Olney R, Plosker GL. Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia. *Drugs*. 2001; 61(1): 111-161.

9. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 122: 253-270.

10. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-

- analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35: 1520-1530.
11. Ziqubu K, Mazibuko-Mbeje SE, Mthembu SXH, et al. Anti-Obesity Effects of Metformin: A Scoping Review Evaluating the Feasibility of Brown Adipose Tissue as a Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2227. doi: 10.3390/ijms24032227.
12. Poobalan AS, Aucott LS, Smith WCS, et al. Long-term weight loss effects on all cause mortality in overweight/obese populations. *Obes Rev*. 2007; 8: 503-513.
13. Aoe S, Kudo H, Sakurai S. Effects of liquid konjac on parameters related to obesity in diet-induced obese mice. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2015; 79(7): 1141-1146.
14. Keithley JK, Swanson B, Mikolaitis SL, et al. Safety and efficacy of glucomannan for weight loss in overweight and moderately obese adults. *J Obes*. 2013; 2013: 610908. doi:10.1155/2013/610908.
15. Yang SJ, Park NY, Lim Y. Anti-adipogenic effect of mulberry leaf ethanol extract in 3T3-L1 adipocytes. *Nutr Res Pract*. 2014; 8(6): 613-617.
16. Oh KS, Ryu SY, Lee S, et al. Melanin-concentrating hormone-1 receptor antagonism and anti-obesity effects of ethanolic extract from *Morus alba* leaves in diet-induced obese mice. *J Ethnopharmacol*. 2009; 122(2): 216-220.
17. Zhang MY, Huang CY, Wang X, et al. The effect of foods containing refined Konjac meal on human lipid metabolism. *Biomed Environ Sci*. 1990; 3(1): 99-105.
18. Arvill A, Bodin L. Effect of short-term ingestion of konjac glucomannan on serum cholesterol in healthy men. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1995; 61(3): 585-589.
19. Huang J, Wang Y, Ying C, Liu L, Lou Z. Effects of mulberry leaf on experimental hyperlipidemia rats induced by high-fat diet. *Exp Ther Med*. 2018; 16(2): 547-556.
20. Aramwit P, Petcharat K, Supasynndh O. Efficacy of mulberry leaf tablets in patients with mild dyslipidemia. *Phytother Res*. 2011; 25(3): 365-369.

Summary

ANTI-OBESITY EFFECTS OF MUBELLA PRODUCT IN HIGH-FAT DIET PLUS OLANZAPINE-INDUCED OBESE MICE

In an attempt to find a natural antiobesity agent, this study was designed to evaluate the antiobesity activity of a novel herbal preparation Mubella composed of refined konjac meal and mulberry leaf extract in high-fat diet plus olanzapine-induced obese mice. After eight-week oral administration of the test materials to mice, the body weight gain, abdominal fat mass, and serum lipid profile were measured. Additionally, hepatic steatosis and injury were evaluated in the present study. Our results indicated that Mubella can suppress body weight gain and lower BMI in obese mice. Significant decreases in visceral abdominal fat mass were observed in Mubella-treated groups compared with the untreated obese group. Furthermore, the oral administration of Mubella improved significantly serum lipid profile, and prevent liver injury by reducing fat accumulation decreasing transaminase activities. These findings suggest that Mubella holds great promise for a novel herbal preparation with antiobesity activities, preventing body fat accumulation and altering lipid metabolism.

Keywords: Mubella, konjac, mulberry leaf, obesity, mice.