

TÁC DỤNG HẠ GLUCOSE MÁU CỦA CAO CHIẾT LÁ ỒI TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYP 2

Phan Hồng Minh¹, Đỗ Thị Hồng Khánh¹
Lê Anh Tuấn¹, Nguyễn Thị Thuý Mậu¹, Trần Tiến Đạt¹
Hà Thị Thuý Dung¹ và Mai Phương Thanh^{2,✉}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá tác dụng hạ glucose máu của cao chiết lá ổi trên chuột nhắt trắng chủng Swiss bị đái tháo đường typ 2 gây ra bởi chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với streptozocin (STZ). Nghiên cứu trải qua hai giai đoạn: Giai đoạn 1 gây mô hình đái tháo đường dạng typ 2 trên chuột nhắt trắng bằng chế độ ăn giàu chất béo liên tục trong 8 tuần kết hợp với tiêm STZ liều 100 mg/kg; Giai đoạn 2, chuột được uống cao chiết lá ổi ở 2 mức liều 100 mg/kg/ngày và 300 mg/kg/ngày trong vòng 2 tuần. Số liệu thu được cho thấy cao chiết lá ổi ở cả mức liều nghiên cứu đều làm giảm nồng độ glucose máu, xu hướng làm giảm các nồng độ TC, TG, LDL-C đồng thời với tăng HDL-C, kèm theo sự cải thiện mức độ tổn thương gan và tụy trên hình ảnh vi thể. Cao chiết lá ổi liều 300 mg/kg thể hiện hiệu quả hạ đường huyết mạnh hơn liều 100 mg/kg. Kết quả nghiên cứu này đã chỉ ra tác dụng hạ glucose máu của cao chiết lá ổi, và tác dụng này được thể hiện theo cách phụ thuộc liều.

Từ khóa: Lá ổi, đái tháo đường, streptozocin, chuột nhắt.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đái tháo đường là căn bệnh mang tính cấp bách, nó đang ngày càng phổ biến và gia tăng nhanh chóng ở các quốc gia trên toàn thế giới. Theo ước tính của Liên đoàn Đái tháo đường Thế giới, tính đến năm 2021 trên thế giới ước tính có 537 triệu người mắc đái tháo đường và con số này được dự đoán sẽ tăng lên 643 triệu vào năm 2030 và 783 triệu vào năm 2045.¹ Tại Việt Nam, theo ước tính năm 2021 có khoảng 5 triệu người mắc đái tháo đường, chiếm tỷ lệ 7,1% dân số.² Đái tháo đường là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây bệnh tim mạch, mù lòa và bệnh thận. Vì vậy, việc nghiên cứu phòng bệnh, phát hiện sớm và điều trị để

ngăn ngừa các biến chứng là hết sức quan trọng.

Hiện nay, đái tháo đường có thể được điều trị bằng cách sử dụng insulin và các loại thuốc khác, tuy nhiên việc sử dụng hiệu quả các loại thuốc tân dược này bị hạn chế do tác dụng phụ và chi phí. Điều này đã dẫn đến việc tìm kiếm các phương pháp thay thế để kiểm soát tình trạng tăng đường huyết bao gồm các loại thuốc có nguồn gốc từ dược liệu, một hướng phát triển nhận được nhiều sự hỗ trợ của WHO.³

Lá ổi (*Psidium guajavae folium*) là lá của cây ổi (*Psidium Guajava* L) được sử dụng trong y học dân gian ở một số các quốc gia để điều trị một số bệnh, bao gồm: các bệnh truyền nhiễm, bệnh về nội tiết và chuyển hóa, bệnh về hệ tiêu hóa.⁴ Polysaccharid và các hợp chất flavonoid được chiết xuất từ lá ổi có khả năng ức chế hiệp đồng α -glucosidase và α -amylase làm giảm lượng đường huyết trong máu, cải thiện

Tác giả liên hệ: Mai Phương Thanh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: maiphuongthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 05/03/2024

Ngày được chấp nhận: 22/03/2024

chức năng tế bào β của đảo tụy và hình thái tế bào gan ở chuột mắc bệnh tiểu đường.^{5,6} Ở Việt Nam, ổi được trồng hầu như ở khắp các địa phương với giá thành rẻ và không độc hại, rất phù hợp dùng để chữa bệnh. Xuất phát từ thực tế trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu khảo sát tác dụng hạ glucose máu của cao chiết lá ổi trên chuột nhắt trắng bị đái tháo đường typ 2 gây ra bởi chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với streptozocin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Thuốc nghiên cứu

Cao chiết lá ổi (*Psidium guajavae folium*) (viết tắt là CCLO) được thẩm định bởi Bộ môn Dược liệu và Dược Cổ truyền, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội (ĐHQGHN).

Quy trình bào chế: Lá ổi được thu hoạch tại tỉnh Hải Dương, Việt Nam. Mẫu được giám định bởi Bộ môn Dược liệu và Dược Cổ truyền, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc Gia Hà Nội. Lá ổi được rửa sạch, phơi và sấy khô ở 60°C. 800 gam lá ổi được ngâm chiết siêu âm trong ethanol 96° trong 45 phút và làm bay hơi dưới áp suất thấp để thu được cao chiết (79 gam) với hiệu suất chiết 9,8%. Cao chiết được bảo quản tủ mát 2 - 8°C.

Động vật nghiên cứu

120 con chuột nhắt trắng đực trưởng thành, chủng Swiss, khỏe mạnh, trọng lượng trung bình 28 ± 2 g do Viện Vệ sinh Dịch tễ Trung ương cung cấp. Chuột được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội từ 7 ngày trước khi tiến hành nghiên cứu và trong suốt thời gian nghiên cứu.

2. Phương pháp

Nghiên cứu được tiến hành theo hai giai đoạn:

Giai đoạn 1: Gây mô hình đái tháo đường

typ 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo và fructose theo phương pháp của Fabiola và Srinivasan.^{7,8}

Chuột nhắt được chia làm 2 nhóm. Tất cả chuột ở 2 nhóm được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 1 khi bắt đầu tham gia nghiên cứu (nhịn đói qua đêm). Phương pháp định lượng glucose máu: Dùng kéo cắt đuôi chuột, thấm giọt máu đầu, sử dụng máy đo đường huyết định lượng nồng độ glucose máu lần 1. Chuột ở nhóm 1 (n = 20) được nuôi bằng chế độ ăn NFD (normal fat diet), chuột ở nhóm 2 (n = 100) được nuôi bằng chế độ ăn HFD (high fat diet) (chế độ ăn 40% lipid + 55% fructose) trong 8 tuần liên tục. Sau 8 tuần, tất cả chuột được lấy máu đuôi, định lượng glucose máu lần 2 (nhịn đói qua đêm). Tiêm màng bụng STZ liều duy nhất 100 mg/kg cho chuột ở nhóm 2, riêng chuột ở nhóm 1 được tiêm nước muối sinh lý. 72 giờ sau tiêm STZ, định lượng glucose máu lần 3, chọn chuột ở nhóm tiêm STZ bị đái tháo đường (có mức glucose máu lúc đói lớn hơn 10 mmol/L) đưa vào nghiên cứu.

Giai đoạn 2: Khảo sát tác dụng hạ glucose máu của cao chiết lá ổi trên chuột nhắt bị đái tháo đường typ 2.

Chuột nhóm 1 được đưa vào lô 1 (lô chứng sinh học). Các chuột đạt tiêu chuẩn đái tháo đường ở nhóm 2 được chia thành 4 lô (lô 2 đến lô 5). Các lô thí nghiệm cụ thể như sau:

- Lô 1 - Chứng sinh học (n = 10): uống nước cất.

- Lô 2 - Mô hình (n = 10): uống nước cất.

- Lô 3 - Chứng dương (n = 10): uống gliclazid 80 mg/kg/ngày.

- Lô 4 - Lá ổi liều thấp (n = 10): uống cao chiết lá ổi liều 100 mg/kg.

- Lô 5 - Lá ổi liều cao (n = 10): uống cao chiết lá ổi liều 300 mg/kg.

Chuột ở các lô được uống nước cất hoặc thuốc thử liên tục trong 2 tuần. Các chỉ số nghiên cứu được xác định bao gồm:

Lấy máu toàn phần từ đuôi chuột định lượng

nồng độ glucose máu tại các thời điểm T0 (chưa uống thuốc), T1 (sau 1 tuần uống thuốc), Tc (sau 2 tuần uống thuốc).

Các chỉ số được xác định tại thời điểm kết thúc nghiên cứu:

- Lấy máu động mạch cảnh định lượng các chỉ số lipid máu tại thời điểm sau 2 tuần uống thuốc.

- Trọng lượng tương đối của gan, tụy chuột.

- Hình ảnh vi thể của gan và tụy ở 30% số chuột mỗi lô.

Hóa chất và máy móc phục vụ nghiên cứu

Streptozotocin (STZ) lọ 1g của hãng Sigma-Aldrich, Singapore; Diamicon (gliclazid) viên nén 30 mg do hãng Servier (France) sản xuất; máy thử đường huyết On Call EZII của hãng ACON Biotech, Mỹ; kit định lượng glucose On Call Plus của hãng ACON Biotech, Mỹ; bộ kit đo triglycerid, HDL-C, cholesterol huyết thanh của hãng DIALAB GmbH (Áo); máy sinh hóa bán tự động XC-55 của hãng Chemistry Analyzer (China); dung dịch đệm citrat pH = 4,5; các hoá chất xét nghiệm và làm tiêu bản mô bệnh học.

Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2016. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

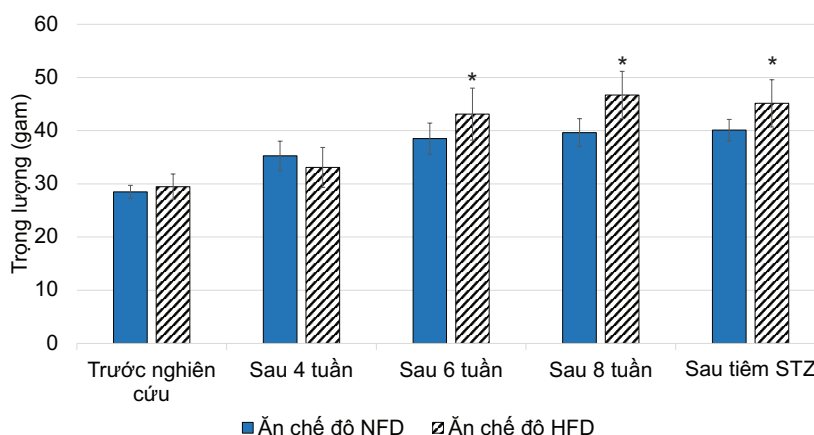
3. Đạo đức nghiên cứu

Tất cả 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

Sự thay đổi trọng lượng chuột trong thời gian 8 tuần gây mô hình đái tháo đường dạng tít 2 bằng chế độ ăn giàu chất béo (HFD) được thể hiện trong Biểu đồ 1. Số liệu ở biểu đồ 1 cho thấy, trọng lượng chuột ở tất cả các lô tại thời điểm sau 4 tuần, 6 tuần và 8 tuần đều tăng so với trước nghiên cứu. Mức tăng cân nặng của nhóm ăn chế độ NFD cao hơn nhóm ăn chế độ HFD tại thời điểm sau 4 tuần, nhưng từ thời điểm sau 6 tuần trở đi mức tăng cân nặng của nhóm ăn chế độ NFD thấp hơn nhiều so với nhóm ăn chế độ HFD. Cụ thể, mức tăng cân nặng của nhóm ăn chế độ NFD ở các thời điểm 6 tuần, 8 tuần và sau tiêm STZ lần lượt là 35,09%, 39,12%, 40,7%, trong khi đó ở nhóm ăn chế độ HFD có mức tăng này lần lượt là 46,23%, 58,45%, 53,09%, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



NFD: normal fat diet; HFD: high fat diet; STZ: streptozocin

* $p < 0,05$ so với nhóm ăn chế độ NFD (Student's t-test)

Biểu đồ 1. Sự thay đổi trọng lượng chuột trong giai đoạn gây mô hình đái tháo đường tít 2

Bảng 1. Sự biến đổi nồng độ glucose máu chuột sau 8 tuần ăn thức ăn giàu chất béo và tiêm STZ

Thời điểm	Glucose máu (mmol/L) ($\bar{x} \pm SD$)	
	Nhóm ăn chế độ NFD (n = 20)	Nhóm ăn chế độ HFD (n = 100)
Trước nghiên cứu	5,85 \pm 0,54	5,90 \pm 0,89
Sau 8 tuần	5,28 \pm 0,72	5,79 \pm 1,00
% thay đổi với trước nghiên cứu	↓ 9,74	↓ 1,86
Sau 72 giờ tiêm màng bụng STZ ở nhóm ăn chế độ HFD	5,42 \pm 0,94	16,65 \pm 5,59 ^{***Δ}
% thay đổi so với trước tiêm STZ	↑ 2,65	↑ 187,60

^{***} $p < 0,001$ so với trước nghiên cứu (Paired samples t-test)

^Δ $p < 0,001$ so với thời điểm sau 8 tuần (Paired samples t-test)

Kết quả ở Bảng 1 cho thấy, nồng độ glucose máu tại tất cả các thời điểm nghiên cứu của chuột ở nhóm ăn chế độ NFD không có sự thay đổi đáng kể. Sau khi ăn thức ăn giàu chất béo 8 tuần, nồng độ glucose máu của chuột ở nhóm ăn béo không có sự khác biệt nhiều so với chuột ở nhóm ăn chế độ bình thường. Nhưng sau 72 giờ tiêm STZ, nồng độ glucose

máu ở lô ăn cám béo đã tăng cao rõ rệt so với lô chứng ($p < 0,001$). Cụ thể, nhóm NFD có mức tăng glucose máu là 2,65%, trong khi giá trị này là 187,6% ở nhóm HFD. Tỷ lệ % chuột ở nhóm HFD đạt tiêu chuẩn để đưa vào giai đoạn 2 của nghiên cứu (giai đoạn khảo sát tác dụng hạ glucose máu của CCLO) là 64%.

Bảng 2. Ảnh hưởng của cao chiết lá ổi lên nồng độ glucose máu của chuột nhắt bị đái tháo đường dạng tít 2 sau hai tuần uống thuốc

Lô chuột (n = 10)	Glucose máu (mmol/L) ($\bar{x} \pm SD$)		
	T0	T1	Tc
Lô 1: Chứng sinh học	5,42 \pm 0,94	5,04 \pm 0,78	5,41 \pm 0,65
Lô 2: Lô mô hình	16,86 \pm 4,17 ^{\$\$\$}	17,21 \pm 2,96 ^{\$\$\$}	19,03 \pm 2,87 ^{\$\$\$}
% thay đổi so với T0		↑ 2,08	↑ 12,87
Lô 3: Gliclazid 80 mg/kg	17,40 \pm 5,92 ^{\$\$\$}	16,56 \pm 4,63	12,74 \pm 4,29 ^{Δ*}
% thay đổi so với T0		↓ 4,83	↓ 26,78
% thay đổi so với mô hình		↓ 3,78	↓ 33,05
Lô 4: CCLO 100 mg/kg	17,34 \pm 6,0 ^{\$\$\$}	16,48 \pm 4,26	13,34 \pm 4,72 ^{Δ±}
% thay đổi so với T0		↓ 4,96	↓ 23,07
% thay đổi so với mô hình		↓ 4,24	↓ 29,90

Lô chuột (n = 10)	Glucose máu (mmol/L) ($\bar{x} \pm SD$)		
	T0	T1	Tc
Lô 5: CCLO 300 mg/kg	16,65 \pm 5,07 ^{\$\$\$}	17,72 \pm 5,12	9,16 \pm 3,32 ^{ΔΔΔ*}
% thay đổi so với T0		↑ 6,43	↓ 44,98
% thay đổi so với mô hình		↑ 2,96	↓ 51,86

^{\$\$\$} $p < 0,001$ so với lô chứng sinh học (Student's t-test)

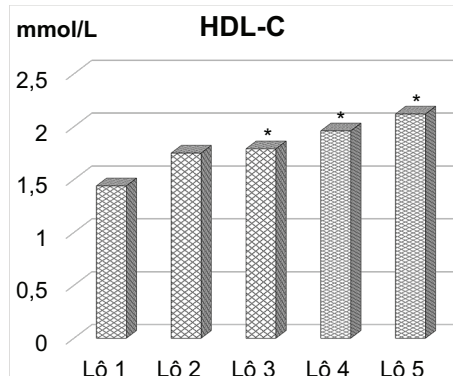
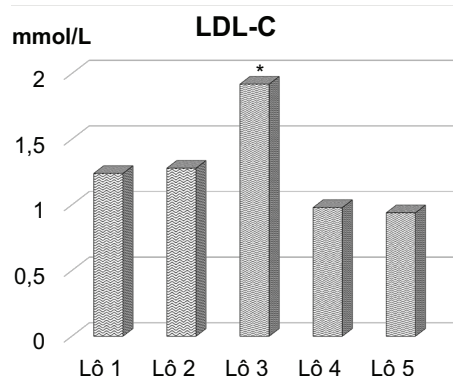
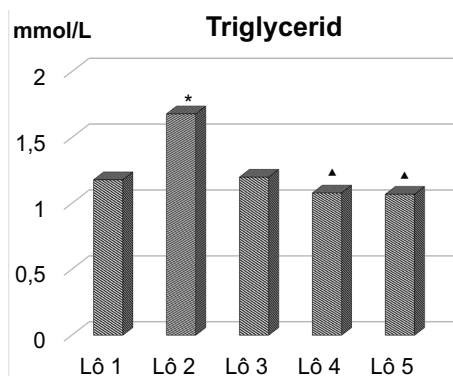
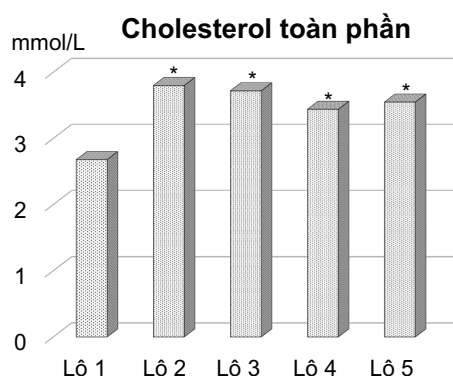
^Δ $p < 0,05$ so với lô mô hình (Student's t-test)

* $p < 0,05$ so với thời điểm trước uống thuốc (T0) (Paired samples t-test)

[‡] $p < 0,05$ so với lô uống cao chiết lá ổi liều cao (Student's t-test)

Gliclazid và cao chiết lá ổi ở cả hai mức liều đều thể hiện rõ tác dụng hạ glucose máu sau 2 tuần uống thuốc liên tục khi so sánh với thời điểm trước uống thuốc (T0) và với lô mô hình. Hiệu quả giảm mạnh nhất được quan sát thấy ở

lô uống cao chiết lá ổi liều 300 mg/kg, tiếp theo là lô uống gliclazid liều 80 mg/kg và lô uống cao chiết lá ổi liều 100 mg/kg; sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê khi so sánh với T0 và so sánh với lô mô hình ($p < 0,05$ hoặc 0,001).



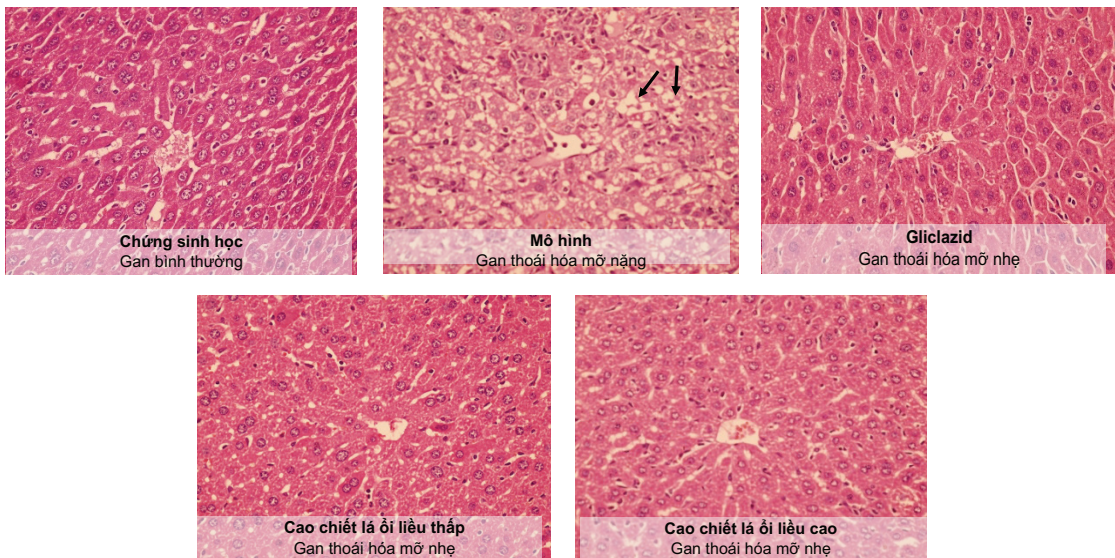
* $p < 0,05$ so với lô chứng sinh học; $p < 0,05$ so với lô mô hình

Biểu đồ 2. Ảnh hưởng của cao chiết lá ổi lên nồng độ lipid máu của chuột nhất bị đái tháo đường dạng típ 2 sau hai tuần uống thuốc

Các chỉ số TC, TG, LDL-C, HDL-C của chuột ở lô mô hình đều tăng cao so với lô chứng sinh học. Nồng độ các chỉ lipid máu của chuột uống gliclazid 80 mg/kg không có sự thay đổi đáng kể so với lô mô hình sau 2 tuần uống liên tục. Các lô uống CLO ở cả hai liều đều có xu hướng làm giảm các nồng độ TC, TG, LDL-C, đồng thời làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình và lô chứng, trong đó hiệu quả làm giảm nồng độ TG được thể hiện rõ nhất với sự khác biệt

có ý nghĩa thống kê khi so sánh với lô mô hình ($p < 0,05$).

Quan sát hình ảnh vi thể gan (Hình 1) và tụy (Hình 2) của chuột sau 2 tuần uống thuốc nhận thấy, mức độ thoái hóa mỡ của gan ở các lô uống gliclazid 80 mg/kg và CLO ở cả hai mức liều nghiên cứu đều có sự cải thiện hơn so với lô mô hình; tụy ở các lô uống thuốc có sự hồi phục, các cấu trúc tổn thương nhẹ hơn so với lô mô hình.



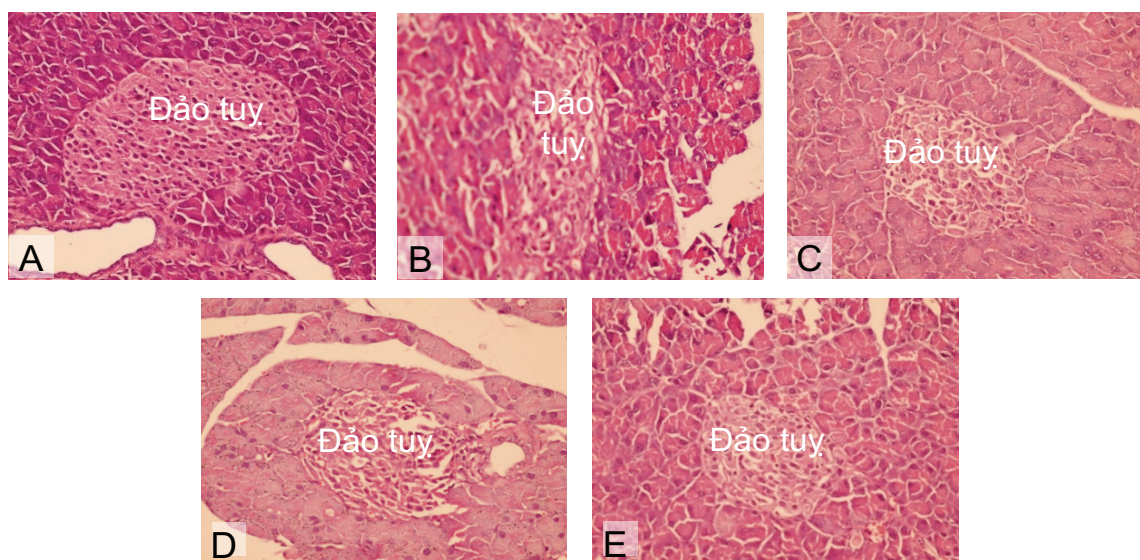
Hình 1. Hình ảnh vi thể gan ở các lô nghiên cứu
(HE \times 400 – Nhuộm hematoxylin – eosin, độ phóng đại 400 lần)

IV. BÀN LUẬN

Chế độ ăn giàu chất béo kết hợp với tiêm STZ liều 100 mg/kg là mô hình được sử dụng phổ biến nhất trong các nghiên cứu để gây mô hình chuột đái tháo đường týp 2 hiện nay.⁹ Fructose là một loại đường đơn được chuyển hóa chủ yếu tại gan để sinh năng lượng, sự tích tụ dư thừa lượng fructose sẽ làm tăng quá trình tổng hợp TG tại gan, giảm chuyển hóa glucose và lipid, giảm sự thu nhận và sử dụng glucose ở cơ vân dẫn đến tình trạng kháng insulin.^{10,11} Mô hình tiêm STZ 100 mg/kg cho chuột được nuôi bằng chế độ ăn giàu chất béo thích hợp cho

việc nghiên cứu các thuốc có khả năng điều trị đái tháo đường không chỉ theo cơ chế tăng sự nhạy cảm của các cơ quan với insulin mà còn theo cơ chế kích thích giải phóng insulin.¹²

Các số liệu nghiên cứu cho thấy, sau 8 tuần ăn chế độ giàu chất béo và fructose liên tục, chuột nhất đã tăng đáng kể trọng lượng so với lô đối chứng ($p < 0,05$). Sau khi tiêm STZ liều 100 mg/kg chuột đã xuất hiện tình trạng tăng glucose máu đồng thời với rối loạn lipid máu: glucose tăng 2,8 lần (Bảng 1), các chỉ số TG, TC, HDL-C, LDL-C đều tăng so với



Hình 2. Hình ảnh vi thể tụy ở các lô nghiên cứu (HE × 400)

(A) Chứng sinh học, đảo tụy bình thường; (B) Mô hình, đảo tụy biến dạng, tế bào thoái hoá, giảm kích thước; (C) Gliclazid, tế bào đảo tụy thoái hoá nhẹ, kích thước gần như bình thường; (D) CLO liều thấp, tế bào đảo tụy thoái hoá nhẹ, kích thước gần như bình thường; (E) CLO liều cao, tế bào đảo tụy thoái hoá nhẹ, kích thước gần như bình thường

lô chứng (Biểu đồ 2). Giải phẫu vi thể gan và tụy cũng cho thấy mức độ tổn thương rõ rệt ở lô mô hình với hình ảnh tế bào gan bị thoái hóa mỡ nặng, tế bào đảo tụy thoái hóa, biến dạng giảm kích thước (Hình 1, 2). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của một số tác giả.¹⁴ Ảnh hưởng của cao chiết lá ổi đến sự biến đổi chỉ số glucose máu và các chỉ số lipid máu đã được khảo sát dựa trên sự thành công của mô hình gây đái tháo đường trên chuột nhắt trắng. Báo cáo của Ojewole JA (2005) về mức liều hạ glucose máu theo đường uống của cao chiết lá ổi trên chuột cống bị đái tháo đường là 50 - 800 mg/kg.¹³ Cũng trên chuột cống bị đái tháo đường, nghiên cứu của Jayachandran M và cộng sự (2018) cũng chỉ ra hiệu quả giảm glucose máu của cao chiết lá ổi ở các mức liều 100, 200 và 400 mg/kg.¹⁴ Dựa trên kết quả của các báo cáo trên, liều dùng của cao chiết lá ổi được lựa chọn trong nghiên cứu này là 100 và 300 mg/kg thể trọng chuột nhắt.

Kết quả ở Bảng 2 cho thấy gliclazid liều 80 mg/kg/ngày và cao chiết lá ổi cả hai liều sau thời điểm uống thuốc 1 tuần đã có xu hướng giảm glucose máu so với lô mô hình, và mức giảm này là rõ rệt và có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 2 tuần sau khi uống thuốc. Cao chiết lá ổi thể hiện tác dụng hạ glucose theo cách phụ thuộc liều với mức giảm glucose máu lớn nhất, tới 51,86% so với lô mô hình, được quan sát thấy ở lô uống cao chiết lá ổi liều 300 mg/kg, và mức giảm này cao hơn rõ rệt so với lô uống cao chiết lá ổi liều 100 mg/kg (giảm 29,90% so với lô mô hình) ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Jayachandran M và cộng sự (2018) cũng quan sát thấy hiện tượng hạ glucose máu phụ thuộc liều của cao chiết lá ổi với mức tác dụng tỷ lệ thuận với liều dùng.¹⁴ So sánh với thuốc đối chứng gliclazid liều 80 mg/kg, cao chiết lá ổi liều 300 mg/kg cũng có xu hướng thể hiện tác dụng làm giảm đường huyết lớn hơn. Bên cạnh tác dụng làm giảm glucose máu, cao chiết lá ổi

cũng có tác dụng điều chỉnh rối loạn lipid máu thể hiện qua xu hướng làm giảm các nồng độ TC, TG, LDL-C, đồng thời làm tăng nồng độ HDL-C so với lô mô hình và lô chứng, trong đó mức giảm TG khác biệt có ý nghĩa thống kê so với lô mô hình. Một số nghiên cứu khác cũng cho thấy khả năng cải thiện các rối loạn lipid máu trên chuột nhất bị đái tháo đường của cao chiết lá ổi.^{15,16} Tác dụng có lợi của cao chiết thử đối với nồng độ glucose và lipid máu cũng phù hợp với mức độ cải thiện tổn thương gan và tụy ở các lô được điều trị so với lô mô hình, thể hiện qua hình ảnh giảm mức độ nhiễm mỡ của gan, đảo tụy có mức độ thoái hoá nhẹ với kích thước gần như bình thường. Kết quả này cho thấy cao chiết lá ổi có khả năng bảo vệ mô tránh bị tổn thương khi phơi nhiễm với STZ.

Cơ chế hạ glucose máu đi kèm với điều chỉnh rối loạn lipoprotein máu của cao chiết lá ổi đã được khảo sát trong một số nghiên cứu. Deguchi và cộng sự đã chứng minh rằng chiết xuất nước từ lá ổi có khả năng ức chế *in vitro* hoạt tính của maltase, sucrase và alpha-amylase theo cách phụ thuộc liều, trong đó hoạt tính ức chế alpha-amylase cao hơn hai enzym còn lại.¹⁷ Trên *in vivo*, Wang và cộng sự cũng phát hiện thấy chiết xuất nước từ lá ổi ức chế đồng thời hoạt tính của sucrase và maltase trong niêm mạc ruột non của chuột nhất bị đái tháo đường theo cơ chế phối hợp cả ức chế cạnh tranh và không cạnh tranh.¹⁸ Tác dụng ức chế này được cho là liên quan đến thành phần polyphenol trong lá ổi, bao gồm acid ellagic, cyanidin và các polyphenol trọng lượng phân tử thấp khác.¹⁹ Khả năng ức chế hấp thu glucose của chiết xuất lá ổi được khẳng định thêm trong nghiên cứu của Rahman MH và cộng sự (2023).²⁰ Bên cạnh khả năng ức chế các enzym tham gia quá trình chuyển hoá carbohydrat, chiết xuất lá ổi còn thể hiện vai trò chống đái tháo đường trên động vật thực nghiệm bằng

cách làm tăng bài tiết insulin từ tế bào beta của đảo tụy, đồng thời cải thiện tình trạng kháng insulin liên quan đến kích hoạt đường truyền tín hiệu PI3K/Akt.^{20,21}

V. KẾT LUẬN

Cao chiết lá ổi ở cả hai mức liều 100 mg/kg/ngày và 300 mg/kg/ngày đều có tác dụng làm giảm nồng độ glucose máu, cải thiện tình trạng rối loạn lipid máu, đồng thời làm giảm mức độ tổn thương gan và tụy, trên chuột nhất trắng chủng Swiss bị đái tháo đường dạng tụy 2 do chế độ ăn giàu chất béo và STZ. Tác dụng hạ glucose máu của cao chiết lá ổi là tác dụng phụ thuộc liều với mức giảm đường huyết tỷ lệ thuận với liều dùng.

Lời cảm ơn

Nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội với mã số đề tài CS.23.02 đã hỗ trợ nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium. 2021. Available at: <https://www.diabetesatlas.org>
2. Thái Bình. Khoảng 5 triệu người Việt đang mắc căn bệnh gây nhiều biến chứng về tim mạch, thần kinh, cắt cụt chi. Sức khỏe và đời sống. Bộ Y tế. 2022. <https://suckhoedoisong.vn/khoang-5-trieu-nguoi-viet-dang-mac-can-benh-gay-nhieu-bien-chung-ve-tim-mach-than-kinh-cat-cut-chi-169221113164055117.htm>
3. Tella T, Masola B, Mukaratirwa S. Anti-diabetic potential of *Psidium guajava* leaf in streptozotocin induced diabetic rats. *Phytomedicine Plus*. 2022;2(2):100254. doi:10.1016/j.phyplu.2022.100254.
4. Díaz-de-Cerio E, Verardo V, Gómez-

- Caravaca AM, et al. Health Effects of *Psidium guajava* L. Leaves: An Overview of the Last Decade. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):897. doi: 10.3390/ijms18040897.
5. Kumar M, Tomar M, Amarowicz R, et al. Guava (*Psidium guajava* L.) Leaves: Nutritional Composition, Phytochemical Profile, and Health-Promoting Bioactivities. *Foods.* 2021;10(4):752. doi: 10.3390/foods10040752.
6. Chu S, Zhang F, Wang H, et al. Aqueous Extract of Guava (*Psidium guajava* L.) Leaf Ameliorates Hyperglycemia by Promoting Hepatic Glycogen Synthesis and Modulating Gut Microbiota. *Front Pharmacol.* 2022;13:907702. doi: 10.3389/fphar.2022.907702.
7. Rivera-Ramírez F, Escalona-Cardoso GN, Garduño-Siciliano L, et al. Antiobesity and hypoglycaemic effects of aqueous extract of *Ibervillea sonora* in mice fed a high-fat diet with fructose. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:968984. doi: 10.1155/2011/968984.
8. Srinivasan K, Ramarao P. Animal models in type 2 diabetes research: an overview. *Indian J Med Res.* 2007;125(3):451-472.
9. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V, et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications-a review. *Lab Anim Res.* 2021;37(1):23. doi: 10.1186/s42826-021-00101-4.
10. Lozano I, Van der Werf R, Bietiger W, et al. High-fructose and high-fat diet-induced disorders in rats: impact on diabetes risk, hepatic and vascular complications. *Nutr Metab (Lond).* 2016;13:15. doi: 10.1186/s12986-016-0074-1.
11. Softic S, Stanhope KL, Boucher J, et al. Fructose and hepatic insulin resistance. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2020;57(5):308-322.
12. Lian JH, Xiang YQ, Guo L, et al. The use of High-Fat/Carbohydrate Diet-Fed and Streptozotocin-Treated Mice as a Suitable Animal Model of Type 2 Diabetes Mellitus. *Scand J Lab Anim Sci.* 2007;34(1):21-29.
13. Ojewole JA. Hypoglycemic and hypotensive effects of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2005;27(10):689-695.
14. Jayachandran M, Vinayagam R, Ambati RR, et al. Guava Leaf Extract Diminishes Hyperglycemia and Oxidative Stress, Prevents β -Cell Death, Inhibits Inflammation, and Regulates NF- κ B Signaling Pathway in STZ Induced Diabetic Rats. *Biomed Res Int.* 2018;2018:4601649. doi: 10.1155/2018/4601649.
15. Díaz-de-Cerio E, Rodríguez-Nogales A, Algieri F, et al. The hypoglycemic effects of guava leaf (*Psidium guajava* L.) extract are associated with improving endothelial dysfunction in mice with diet-induced obesity. *Food Res Int.* 2017;96:64-71.
16. Deguchi Y, Miyazaki K. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of guava leaf extract. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:9. doi: 10.1186/1743-7075-7-9.
17. Deguchi Y, Osada K, Uchida K, et al. 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.* 1998;72:923-932. Japanese.
18. Wang B, Liu HC, Hong JR, et al. Effect of *Psidium guajava* leaf extract on alpha-glucosidase activity in small intestine of diabetic mouse. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2007;38(2):298-301. Chinese.
19. Deguchi Y. Effect of guava tea on postprandial blood glucose and diabetes. *Assoc J Jpn Soc Med Use Funct Foods.* 2006;3:439-445. Japanese.
20. Rahman MH, Asrafuzzaman M, Tusher MMH, et al. Elucidation of anti-

hyperglycemic activity of *Psidium guajava* L. leaves extract on streptozotocin induced neonatal diabetic Long-Evans rats. *J Ayurveda Integr Med.* 2023;14(5):100776. doi: 10.1016/j.jaim.2023.100776.

21. Yang Q, Wen YM, Shen J, et al. Guava Leaf Extract Attenuates Insulin Resistance via the PI3K/Akt Signaling Pathway in a Type 2 Diabetic Mouse Model. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:713-718.

Summary

A STUDY ON THE HYPOGLYCEMIC ACTION OF GUAVA LEAF EXTRACT IN TYPE 2 DIABETES MICE

The purpose of this study was to investigate the hypoglycemic action of guava leaf extract on the mouse model with type 2 diabetes caused by a high-fat diet plus streptozotocin. This research was conducted of two stages: In the first stage, diabetes mellitus type 2 condition was induced in Swiss mice by a high-fat diet and streptozotocin for eight weeks; in the second stage, guava leaf extract was administered orally to mice at low (100 mg/kg) and high (300 mg/kg) doses for 2 weeks. The obtained data show that guava leaf extract at both studied doses reduced blood glucose concentrations, with a tendency to reduce TC, TG, and LDL-C concentrations simultaneously with increasing HDL-C, accompanied by an improvement in the degree of liver and pancreas damage on microscopic examination. Guava leaf extract at the 300 mg/kg exhibited a more potent hypoglycemic effect than 100 mg/kg. The above results suggest guava leaf extract has a blood glucose-lowering effect which was dose-dependent.

Keywords: Guava leaf, diabetes, streptozocin, mice.