

NGHIÊN CỨU TÍNH AN TOÀN CỦA ANDIABET TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2

ThS. NGUYỄN THỊ HƯƠNG GIANG - Đại học Dược Hà Nội

ThS. NGUYỄN CHÍ DŨNG, TS. PHẠM THỊ VÂN ANH

ThS. NGUYỄN PHƯƠNG THANH - Đại học Y Hà Nội

Phản biện khoa học: PGS.TS. HỒ ANH SƠN

Phó Giám đốc Viện Nghiên cứu y dược quân sự,

Học viện Quân y

TÓM TẮT: Andiabet là chế phẩm kết hợp từ Bằng lăng nước, Giảo cổ lam và Tri mẫu, đã được chứng minh tác dụng hạ glucose và lipid máu. Nghiên cứu tính an toàn và ảnh hưởng của Andiabet (hàm lượng 590g, liều dùng 3-6 viên/ngày, uống trong 28 ngày) lên một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở 16 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 (với 14 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu). **Kết luận:**

- Có 2/16 bệnh nhân gặp ít nhất 1 biến cố bất lợi (tỉ lệ gặp 12,50%, đều là các bất lợi mức độ nhẹ, không liên quan tới chế phẩm nghiên cứu), gồm: 1 bệnh nhân giảm tiểu cầu, 1 bệnh nhân ho, viêm thanh quản. Có thay đổi nhẹ trong một số chỉ số xét nghiệm của 8/14 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu, gồm: tăng ALT, tăng cholesterol máu, giảm HDL-C, tăng LDL-C, tăng triglycerid máu, bất thường trong xét nghiệm nước tiểu.

- Trong 14 bệnh nhân hoàn thành nghiên cứu, có 3 bệnh nhân cải thiện glucose máu lúc đói so với trước nghiên cứu; 1 bệnh nhân tăng glucose máu (tăng 3,4 mmol/L) cao hơn hẳn so với 10 bệnh nhân còn lại (tăng không quá 1,2 mmol/L).

Từ khóa: Giảo cổ lam, Andiabet, đái tháo đường típ 2.

ABSTRACT: Andiabet, the compound herbal remedy composed of Lagerstroemia speciosa (L.) Pers, Gynostemma pentaphyllum (Thunb.) Makino and Anemarrhenae Aspheloides (Bunge) was estimated for hypoglycemic virtue and hypolipidemic effect. Study the efficacy and safety of Andiabet (590g in one capsule, 3-6 tablets per day doses orally for 28 days) on some clinical and subclinical indicators, for treatment 16 patients with type 2 diabetes mellitus (14 patients completed the study). **Conclusion:**

- There were 2/16 patients with at least 1 adverse event (12.50%). All of adversities were mild, not related to the drug, including: 1 patient reduced PLT and other had cough and laryngitis. There was a slight change in some tests of 8/14 patients, including: elevated ALT, increased blood cholesterol and LDL-C, decreased HDL-C, hypertriglyceridemia and abnormal test urine.

- In 14 patients who completed the study, 3 patients improved fasting blood glucose after treatment with Andiabet. 1 patient with hyperglycemia (the blood glucose levels increased 3.4 mmol/L) was much higher than the other 10 patients.

Keyword: Gynostemma pentaphyllum (Thunb.) Makino; Andiabet, Diabetes mellitus type 2.

Chịu trách nhiệm nội dung: TS. Nguyễn Thị Hương Giang, Email: giangyhcs@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/4/2019; mời phản biện khoa học: 10/5/2019; chấp nhận đăng: 30/5/2019.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ.

Andiabet là chế phẩm kết hợp từ 3 loại dược liệu: Bằng lăng nước, Giảo cổ lam và Tri mẫu. Trong các nghiên cứu trước, chúng tôi đã công bố tác dụng hạ glucose máu và hạ lipid máu trên mô hình động vật gây đái tháo đường (ĐTĐ) kiểu típ 2 của chế phẩm Andiabet [1]. Đó là Andiabet đã được chứng minh có tác dụng lên khả năng ức chế tăng glucose máu sau ăn và lên mức kháng insulin của chuột nhắt gây ĐTĐ kiểu típ 2 [2]. Chế phẩm Andiabet cũng đã được nghiên cứu đánh giá độc tính cấp và độc tính bán trường diễn [3].

Để có thể đưa Andiabet ra thị trường như một thuốc điều trị ĐTĐ hiệu quả, cần tiếp tục tiến hành các thử nghiệm lâm sàng để đánh giá tính an toàn và khả năng dung nạp của chế phẩm trên

bệnh nhân (BN) ĐTĐ típ 2.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu đánh giá tính an toàn và ảnh hưởng của chế phẩm Andiabet lên một số chỉ tiêu lâm sàng, cận lâm sàng ở BN ĐTĐ típ 2.

2. ĐỐI TƯỢNG, CHẤT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

20 BN ĐTĐ típ 2, khám và điều trị tại Viện Đái tháo đường và rối loạn chuyển hóa (Trường Đại học Y Hà Nội), từ tháng 6/2018 đến 12/2018.

- BN đáp ứng các tiêu chuẩn:

+ Tuổi từ 18-65.

+ BMI từ 18-40 kg/m².

+ HbA1c $\leq 7,5\%$.

+ Mới phát hiện ĐTĐ típ 2 hoặc đã/đang điều trị ĐTĐ típ 2 (bằng 1 loại thuốc uống, như metformin, sulfonyl urea hoặc nhóm thuốc ức chế dipeptidyl peptidase IV, ức chế alpha glucosidase) và tình trạng glucose máu ổn định trong ít nhất 3 tháng.

+ BN có thể tạm ngừng điều trị ĐTĐ bằng thuốc đang sử dụng trong thời gian 4 tuần (vẫn duy trì kiểm soát chế độ ăn và luyện tập).

+ BN tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Loại trừ BN có 1 trong các đặc điểm: BN ĐTĐ típ 1; đã có biến chứng do bệnh ĐTĐ; có bệnh lý tim mạch (tăng huyết áp không được kiểm soát ổn định, suy tim NYHA II-IV, đau thắt ngực không ổn định, đột quỵ hoặc cơn thiếu máu não thoáng qua, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim, ghép bắc cầu động mạch vành hoặc can thiệp mạch vành qua da); có tiền sử bệnh lý nội tiết hoặc bệnh lý đường tiêu hóa ảnh hưởng tới hấp thu thuốc; có tiền sử nghiện rượu, chất kích thích; có bất thường trong xét nghiệm sàng lọc về công thức máu, ure/BUN, AST, ALT, creatinin, albumin, bilirubin toàn phần, tổng phân tích nước tiểu; dương tính với HIV hoặc HbsAg; kết quả điện tâm đồ bất thường có ý nghĩa lâm sàng; có tiền sử quá mẫn với thuốc sử dụng trong nghiên cứu; BN nữ có thai hoặc dự định có thai.

- Tiêu chuẩn dừng nghiên cứu: BN yêu cầu rút khỏi nghiên cứu; xuất hiện biến cố bất lợi hay nguy cơ có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến quyền lợi, sức khỏe/tính mạng BN (theo đánh giá của nghiên cứu viên); BN vi phạm nghiêm trọng đề cương nghiên cứu (đánh giá của nghiên cứu viên); BN nghiên cứu bị mất dấu, không kiểm soát được glucose máu đầy đủ (glucose máu lúc đói $> 13,3$ mmol/l) và tiếp diễn khi xét nghiệm lại trong 3-5 ngày sau đó.

2.2. Chất liệu nghiên cứu:

Chế phẩm Andiabet, dạng viên nang cứng, thành phần mỗi viên gồm: 200g cao khô lá Bằng lăng nước; 200g cao khô thân, lá Giảo cổ lam; 133g cao thân, củ Tri mẫu; tá dược vừa đủ 590g. Các dược liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV; chế phẩm sản xuất tại Công ty Cổ phần dược phẩm Traphaco, đạt tiêu chuẩn cơ sở.

2.3. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên.

- Quy trình nghiên cứu:

+ Lựa chọn đối tượng, hướng dẫn quy trình nghiên cứu.

+ Chia ngẫu nhiên BN thành 2 nhóm: nhóm 1 (gồm 10 BN), sử dụng chế phẩm Andiabet (liều 3 viên/ngày, chia làm 3 lần, mỗi lần 1 viên, uống

trước bữa ăn 30 phút, trong 28 ngày liên tục), kết hợp với chế độ ăn uống và luyện tập; nhóm 2 (gồm 10 BN), sử dụng chế phẩm Andiabet (liều 6 viên/ngày, chia 3 lần, mỗi lần 2 viên, uống trước bữa ăn 30 phút, trong 28 ngày liên tục), kết hợp với chế độ ăn uống và luyện tập.

+ Khám lâm sàng, ghi nhận các chỉ số nhân trắc; triệu chứng cơ năng, toàn thân, thực thể. Xét nghiệm công thức máu, HbA1c, glucose máu lúc đói, ure/BUN, AST, ALT, creatinin, albumin, bilirubin toàn phần, điện giải đồ, cholesterol toàn phần, HDL-C, LDL-C, triglycerid, HIV, HbsAg, test thử thai nhanh với BN nữ, tổng phân tích nước tiểu; ghi điện tâm đồ...

+ Thu thập thông tin biến cố bất lợi (qua điện thoại), tại các thời điểm sau dùng thuốc 1 tuần, 2 tuần, 3 tuần và 4 tuần.

- Đánh giá tính an toàn của chế phẩm thông qua số lượng và tỉ lệ BN gặp ít nhất 1 biến cố bất lợi; số lượng biến cố bất lợi; tỉ lệ biến cố bất lợi trên 1 BN; số lượng biến cố bất lợi nghiêm trọng; số lượng BN gặp biến cố hạ glucose máu.

- Đánh giá ảnh hưởng của chế phẩm Andiabet lên một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở BN qua sự biến đổi các chỉ số trước và sau 28 ngày dùng chế phẩm; các chỉ số gồm: cân nặng, BMI, vòng eo BN; giá trị glucose máu lúc đói; một số biểu hiện lâm sàng, cận lâm sàng khác.

- Phương pháp xử lý số liệu: thống kê mô tả cỡ mẫu, trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị thấp nhất (min), lớn nhất (max), trung vị (med) cho các biến định lượng và tần số cho các biến định tính. Phân tích thống kê sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

- Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu: nghiên cứu tuân thủ theo đề cương đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Trường Đại học Y Hà Nội phê duyệt.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.

Trong số 20 BN tham gia tuyển chọn, có 16 BN đủ điều kiện đưa vào nghiên cứu (intent to treat); trong đó, 14 BN hoàn thành nghiên cứu; 1 BN bỏ nghiên cứu sau 3 tuần, 1 BN khám kết thúc nghiên cứu muộn 3 tuần (việc BN bỏ nghiên cứu hoàn toàn vì lý do cá nhân).

3.1. Đặc điểm quần thể đưa vào nghiên cứu:

- Tuổi trung bình: $52,88 \pm 9,37$ tuổi.

- Giới tính: 7 BN (43,75%) nam và 9 BN (56,25%) nữ.

- Biến cố bất lợi trong nghiên cứu: có 2 BN (12,50%) gặp ít nhất 1 biến cố bất lợi; không có BN nào gặp biến cố hạ glucose máu hoặc biến cố bất lợi nghiêm trọng.

Cụ thể: BN mã số AB02 gặp giảm tiểu cầu nhẹ (143 G/L) sau 4 tuần dùng chế phẩm; BN AB06 gặp ho, khàn tiếng do viêm thanh quản. Cả hai

biến cố bất lợi này đều ở mức nhẹ và không liên quan tới chế phẩm nghiên cứu, nên vẫn duy trì nghiên cứu theo đề cương.

- Biến đổi dấu hiệu sinh tồn trước và sau dùng chế phẩm Andibet:

Bảng 1. Biến đổi dấu hiệu sinh tồn ở 14 BN hoàn thành nghiên cứu.

Dấu hiệu sinh tồn	Trước dùng Andibet	Sau dùng Andibet
Thân nhiệt (°C)	36,69 ± 0,21	36,62 ± 0,29
Tần số tim (lần/phút)	75,29 ± 11,74	75,50 ± 11,09
Huyết áp tâm thu (mmHg)	115,07 ± 32,27	121,43 ± 5,35
Huyết áp tâm trương (mmHg)	74,29 ± 6,46	71,07 ± 4,87
Nhịp thở (lần/phút)	18,71 ± 1,54	17,43 ± 1,28

Dấu hiệu sinh tồn của các BN hoàn thành nghiên cứu đều nằm trong giới hạn bình thường và thay đổi không đáng kể so với trước khi dùng chế phẩm nghiên cứu.

- Biến đổi chỉ số glucose máu, cân nặng, BMI, vòng eo trước và sau uống chế phẩm nghiên cứu:

Bảng 2. Biến đổi glucose máu, HbA1C, cân nặng, BMI, vòng eo 14 BN hoàn thành nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Trước dùng Andibet	Sau dùng Andibet
Glucose máu lúc đói (mmol/L)	7,21 ± 1,33	7,85 ± 1,52
HbA1c (%)	6,59 ± 0,41	-
Cân nặng (kg)	57,93 ± 10,58	57,61 ± 10,44
BMI (kg/m ²)	22,49 ± 2,03	22,37 ± 2,07
Vòng eo (cm)	79,46 ± 7,24	79,25 ± 7,27

Glucose máu lúc đói trung bình ở 14 BN nghiên cứu trước và sau khi sử dụng chế phẩm có xu hướng tăng nhẹ (lần lượt là 7,21 ± 1,33 và 7,85 ± 1,52 mmol/L), khác biệt không có ý nghĩa và không đồng đều trên các BN. Có 3 BN giảm glucose máu lúc đói và 10 BN tăng glucose máu lúc đói (trong đó, 1 BN mức tăng glucose máu 3,4 mmol/L, cao hơn hẳn so với mức tăng không quá 1,2 mmol/L ở các BN còn lại).

Cân nặng, BMI và vòng eo của 14 BN hoàn thành nghiên cứu giảm nhẹ sau 4 tuần dùng chế phẩm, không BN nào béo phì (BMI > 30 kg/m²).

- Biến đổi các chỉ số xét nghiệm trước và sau uống chế phẩm nghiên cứu:

Bảng 3. Biến đổi các chỉ số huyết học, sinh hóa máu của 14 BN hoàn thành nghiên cứu.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Trước dùng Andibet	Sau dùng Andibet
Hồng cầu (T/L)	4,90 ± 0,59	4,83 ± 0,68
Bạch cầu (G/L)	7,63 ± 2,00	7,32 ± 1,56
PLT (G/L)	282,21 ± 64,93	282,93 ± 62,49
Hb (g/L)	141,86 ± 8,55	139,43 ± 8,51
AST (U/L)	21,29 ± 5,00	23,29 ± 6,47
ALT (U/L)	25,07 ± 6,33	28,07 ± 10,52
Bilirubin TP	7,86 ± 4,64	8,84 ± 3,15
Ure	5,00 ± 1,08	4,92 ± 1,25
Creatinin	66,43 ± 14,98	65,43 ± 15,17
Albumin	46,79 ± 2,63	47,01 ± 1,98
Cholesterol TP	5,55 ± 0,62	5,26 ± 0,89
HDL-C	1,07 ± 0,24	1,23 ± 0,27
LDL-C	3,51 ± 0,93	3,39 ± 1,07
Triglycerid	2,67 ± 2,09	2,31 ± 1,33

Các chỉ số huyết học, sinh hóa máu của 14 BN hoàn thành nghiên cứu có thay đổi nhỏ sau 4 tuần dùng chế phẩm, nhưng vẫn trong giới hạn bình thường. Riêng 1 BN giảm tiểu cầu dưới ngưỡng bình thường (143 G/L) và 2 BN tăng ALT trên ngưỡng bình thường (47 và 49 U/L), nhưng biến đổi không có ý nghĩa lâm sàng. Các chỉ số cholesterol TP, LDL-C và triglycerid đều có xu hướng giảm, còn HDL-C có xu hướng tăng.

Bảng 4. Biến đổi chỉ số sinh hóa máu trước và sau đợt uống chế phẩm nghiên cứu:

Chỉ số xét nghiệm	Số BN	Tỉ lệ %	Mức độ	Số BN	Tỉ lệ gặp/BN
Tăng ALT	2	12,50	Nhẹ	8	2
Tăng cholesterol	5	31,25			
Giảm HDL-C	1	6,25			
Tăng LDL-C	5	31,25			
Tăng triglycerid	3	18,75			
Tổng	16	100			

Có 16 chỉ số xét nghiệm thay đổi, gặp trên 8 BN tham gia nghiên cứu và đều được đánh giá ở mức độ nhẹ, không cần xử trí, cụ thể như sau:

+ BN AB04 (3 thay đổi): có hồng cầu niệu (< 10 Ery/μl), tăng LDL-C và cholesterol máu.

+ BN AB05 (4 thay đổi): tăng triglycerid, HDL-C, cholesterol và ALT máu.

+ BN AB08 (3 thay đổi): tăng ALT, cholesterol và LDL-C máu.

+ BN AB12 (3 thay đổi): tăng cholesterol, LDL-C và triglycerid máu.

- + BN AB13 (1 thay đổi): tăng triglycerid máu.
- + BN AB15 (1 thay đổi): tăng LDL-C máu.
- + BN AB20 (1 thay đổi): tăng LDL-C máu.

- Biến đổi các chỉ số xét nghiệm nước tiểu: thời điểm kết thúc dùng chế phẩm, có 13/14 BN được làm xét nghiệm nước tiểu, trong đó 3 trường hợp bất thường đều là các BN nữ và đều có bạch cầu niệu.

4. BÀN LUẬN.

4.1. Đánh giá an toàn của chế phẩm Andiabet trên BN ĐTĐ típ 2:

Sau 4 tuần dùng Andiabet, chỉ 2/16 BN gặp biến cố bất lợi đều ở mức độ nhẹ không liên quan tới việc uống chế phẩm nghiên cứu, gồm 1 BN giảm tiểu cầu nhẹ (còn 143 G/L), 1 BN ho, khàn tiếng (do viêm thanh quản). Các BN vẫn duy trì dùng Andiabet theo đề cương. Ngoài ra, không BN nào gặp biến cố bất lợi nghiêm trọng hoặc gặp biến cố hạ glucose máu. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên những thành phần riêng rẽ của Andiabet (Bằng lăng nước, Giảo cổ lam và Tri mẫu).

Năm 2010, V.T.T Huyen hoàn thành thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi, nhóm song song đánh giá hiệu quả và an toàn của trà Giảo cổ lam trên BN ĐTĐ típ 2. Kết quả cho thấy, trà Giảo cổ lam làm giảm đáng kể glucose máu lúc đói và HbA1c so với giả dược. Không ghi nhận trường hợp BN hạ glucose máu hay bất thường chức năng gan, thận, tiêu hóa nào. Các chỉ số lipid máu, glucagon, cortisol, huyết áp, cân nặng không khác biệt giữa hai nhóm [4].

Năm 2002, Ikeda thực hiện một nghiên cứu nhân mở trên 15 BN dùng viên nén chiết xuất từ Bằng lăng nước (liều dùng 100 mg/ngày, trong 1 năm). Kết quả cho thấy, thuốc làm giảm 16,6% glucose máu lúc đói, cải thiện đáng kể HbA1c, đồng thời không gây hạ glucose máu và không gây bất cứ tác dụng không mong muốn nào [5].

4.2. Đánh giá hiệu quả của chế phẩm Andiabet trên BN ĐTĐ típ 2:

Hiệu quả hạ glucose máu lúc đói của Andiabet chưa thực sự rõ ràng. Trong 14 BN hoàn thành nghiên cứu, có 3 BN giảm glucose máu lúc đói, 10 BN tăng glucose máu lúc đói (mức tăng nhẹ, dưới 1,2 mmol/L; chỉ 1 BN tăng cao 3,4 mmol/L). Có thể do trong thử nghiệm lâm sàng pha I này, liều Andiabet còn thấp, chưa tương đương liều có tác dụng điều trị. Nhưng các chỉ số về cân nặng, BMI, vòng eo và các chỉ số huyết học, sinh hóa máu của BN hoàn thành nghiên cứu đều giảm nhẹ sau 4 tuần dùng Andiabet. Một báo cáo tổng hợp các thử nghiệm lâm sàng đánh giá tác dụng chống ĐTĐ của dịch chiết lá Bằng lăng đã kết

l luận: dịch chiết lá Bằng lăng có tác dụng giảm glucose máu lúc đói cũng như sau ăn trên người; đồng thời, dịch chiết còn có tác dụng giảm cân, giảm lượng mỡ, cải thiện các triệu chứng lâm sàng và hơn nữa, không có tác dụng không mong muốn nào được ghi nhận [6].

5. KẾT LUẬN.

Nghiên cứu tính an toàn và ảnh hưởng của chế phẩm Andiabet (hàm lượng 590g, liều dùng 3-6 viên/ngày, uống trong 28 ngày) lên một số chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng ở 16 BN ĐTĐ típ 2 (với 14 BN hoàn thành nghiên cứu), kết luận:

- Có 2/16 BN gặp ít nhất 1 biến cố bất lợi (tỉ lệ gặp 12,50%, đều là biến cố bất lợi mức độ nhẹ, không liên quan tới chế phẩm nghiên cứu), gồm: 1 BN giảm tiểu cầu, 1 BN ho, viêm thanh quản. Có biến đổi nhẹ ở một số chỉ số xét nghiệm của 8/14 BN hoàn thành nghiên cứu, gồm: 2 BN tăng ALT, 5 BN tăng cholesterol máu, 1 BN giảm HDL-C, 5 BN tăng LDL-C, 3 BN tăng triglycerid máu, 2 BN bất thường trong xét nghiệm nước tiểu.

- Trong 14 BN hoàn thành nghiên cứu, có 3 BN cải thiện glucose máu lúc đói so với trước nghiên cứu; 1 BN mức tăng glucose máu (3,4 mmol/L) cao hơn hẳn so với 10 BN còn lại (không quá 1,2 mmol/L).

TÀI LIỆU THAM KHẢO:

1. Nguyễn Thị Hương Giang và CS (2017), "Đánh giá tác dụng hạ glucose máu và hạ lipid máu của viên Andiabet trên thực nghiệm", *Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*, 8 (4), tr. 18-22.
2. Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Trọng Thông, Đào Thị Vui (2018), "Tác dụng của Andiabet trên khả năng ức chế tăng glucose máu sau ăn và trên mức kháng insulin của chuột nhắt gây đái tháo đường kiểu típ 2", *Nghiên cứu Dược & Thông tin thuốc*, 9 (1), tr. 19-25.
3. Nguyễn Thị Hương Giang, Nguyễn Trọng Thông và Đào Thị Vui (2017), "Nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn của viên Andiabet trên thực nghiệm", *Tạp chí Y học thực hành*, 6 (1049), tr. 153-155.
4. V.T.T Huyen et al (2010), "Antidiabetic effect of Gynostemma Pentaphyllum tea in randomly assigned type 2 diabetic patients", *Hormone and Metabolic Research*, 42 (5), pp. 353-357.
5. Ikeda Y et al (2002), "Blood glucose controlling effect and safety of single and long term administration on the extract of Banaba leaves", *Journal of Nutrition & Food*, 5, pp. 41-53.
6. Sidney J Stohs, Howard Miller, Gilbert R Kaats (2012), "A review of the efficacy, safety of Banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and Corosolic acid", *Phytother Res*. 26, pp. 317-324. □