

ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2
ณ โรงพยาบาลเลิดสิน

นายรพษ์ เบริภิญโญวงศ์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ ภาควิชาอาหารและเภสัชเคมี
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2555

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

EFFECT OF *GYMNEMA INODORUM* TEA ON BLOOD SUGAR IN TYPE 2
DIABETIC OUT-PATIENTS AT LERDSIN HOSPITAL

Mr.Rapong Bepinyowong

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Food Chemistry and Medical Nutrition
Department of Food and Pharmaceutical Chemistry
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2012
Copyright of Chulalongkorn University

รพงษ์ เบศรภิญโญวงศ์: ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลเลิดสิน. (EFFECT OF *GYMNEMA INODORUM* TEA ON BLOOD SUGAR IN TYPE 2 DIABETIC OUT-PATIENTS AT LERDSIN HOSPITAL) อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก: ผศ.ดร. สุญาณี พงษ์ธนานิกร, อ. ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม: อ.ดร. อัญชลี เกือบฉลาด 123 หน้า.

การวิจัยนี้ศึกษาผลของการเสริมชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลเลิดสิน จำนวน 12 คน การศึกษาประกอบด้วยสองระยะ ได้แก่ ระยะควบคุม (8 สัปดาห์) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับเฉพาะยาที่แพทย์สั่ง และระยะทดลอง (8 สัปดาห์) ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับชาผักเชียงดาหลังอาหารสามมื้อเพิ่มเติมจากยาที่แพทย์สั่ง ทำการวิเคราะห์ค่าชีวเคมีในเลือดที่สัปดาห์ที่ 0 สัปดาห์ที่ 8 และสัปดาห์ที่ 16

ผลการศึกษาพบว่า ระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร และค่าฮีโมโกลบินเอวันซี (HbA1C) ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการศึกษา นอกจากนี้ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของค่าคอเลสเตอรอลรวมในเลือด แอลดีแอลคอเลสเตอรอล เอชดีแอลคอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ เมื่อพิจารณาถึงผลต่อดัชนีและไต พบว่า ค่าอะลานีน อะมิโนทรานส์เฟอเรส ค่าแอสพาร์เทต อะมิโนทรานส์เฟอเรส และค่าซีรัม ครีเอตินิน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญตลอดการศึกษา การศึกษานี้ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการเสริมชาผักเชียงดา

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า การเสริมชาผักเชียงดาในระยะสั้น ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด ตลอดจนไม่กระทบต่อการทำงานของตับและไต

ภาควิชา.....อาหารและเภสัชเคมี.....ลายมือชื่อนิสิต.....
 สาขาวิชา.....อาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา 2555.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม.....

5376575833: MAJOR FOOD CHEMISTRY AND MEDICAL NUTRITION
 KEYWORDS: TYPE 2 DIABETES MELLITUS/ *GYMNEMA INODORUM* /
 HYPOGLYCEMIC EFFECT / LIPID PROFILES / SAFETY

RAPONG BESPINYOWONG: EFFECT OF *GYMNEMA INODORUM* TEA
 ON BLOOD SUGAR IN TYPE 2 DIABETIC OUT-PATIENTS AT LERDSIN
 HOSPITAL. ADVISOR: ASST. PROF. SUYANEE PONGTHANANIKORN,
 Dr.P.H., CO-ADVISOR: ANCHALEE CHIABCHALARD, Ph.D., 123 pp.

This study examined the effects of *Gymnema inodorum* tea on blood glucose levels in type 2 diabetic patients at Lerdsin Hospital. The participants (n = 12) participated in this study comprising two consecutive phases including the controlled phase (8 weeks) which they received only prescribed drugs and the treatment phase (8 weeks) which *G. inodorum* tea was supplemented after three meals in addition to their prescribed drugs. The biochemical parameters were analyzed at week 0, week 8, and week 16.

The results showed that fasting blood sugar and hemoglobin A1C (HbA_{1C}) did not significantly change throughout the study. There were also no significant differences in the serum levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride. In the aspect of hepatic and renal functions, the results showed that serum levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, and serum creatinine did not significantly change throughout the study. In this study, there was no serious adverse effect after *G. inodorum* tea supplementation.

The study indicated that short-term *G. inodorum* tea supplementation had no effect on blood sugar level and lipid profiles. It also did not affect hepatic and renal functions.

Department: Food and Pharmaceutical Chemistry Student's Signature _____
 Field of Study: Food Chemistry and Medical Nutrition Advisor's Signature _____
 Academic Year: 2012 Co-advisor's Signature _____

ACKNOWLEDGEMENTS

Firstly, I would like to sincerely thank to my advisor, Assistant Professor Dr. Suyanee Pongthananikorn for her invaluable help. Without her help, this study cannot be accomplished successfully. I would like to show my deep gratitude to my co-advisor, Dr. Anchalee Chiabchalard, for her suggestions and assistance throughout the study.

I am really grateful to the thesis committee, Assistant Professor Dr. Linna Tongyongk, Assistant Professor Dr. Kulwara Meksawan, Associate Professor Dr. Boonchoo Sritularak, and Assistant Professor Dr. Rewadee Chongsuwat for their supportive attitude and constructive criticisms over my thesis.

I would like to appreciate the generous assistance and guidance from Dr. Jaivan Tanamai, Dr. Kiat Nakakes, Dr. Tanaporn Ratanasuvan, Dr. Thitinun Anusornvongchai, Miss Suvannee Charoenpichitnan and other officials at Lerdsin Hospital, Bangkok. Their close collaboration with me made this study achieve.

I am duly thankful to all participants in this study for their participation and collaboration.

I would like to express my appreciation to the Graduate School and Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for providing the fund for this research.

Lastly, I would like to thank my parents and my siblings for their eternal help and understanding.

CONTENTS

	Page
ABSTRACT IN THAI.....	iv
ABSTRACT IN ENGLISH.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	x
LIST OF FIGURES.....	xi
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xii
CHAPTER I INTRODUCTION.....	1
1.1 Background and rationale.....	1
1.2 Objectives.....	4
1.3 The benefits of this study.....	4
CHAPTER II LITERATURE REVIEW.....	5
2.1 Diabetes mellitus.....	5
2.1.1 Epidemiology.....	5
2.1.2 Diagnosis.....	6
2.1.3 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus.....	7
2.1.4 Complications of diabetes mellitus.....	9
2.1.5 Treatment.....	11
2.2 <i>Gymnema inodorum</i> : the interesting alternative for diabetic patients.....	15

	Page
2.2.1 The role of medicinal plants in the treatment for diabetes mellitus.....	15
2.2.2 <i>Gymnema inodorum</i> : uses, studies, and phytochemicals.....	21
CHAPTER III MATERIALS AND METHODS.....	24
3.1 Participants.....	24
3.2 Experimental design.....	26
3.3 Study procedures.....	27
3.3.1 The controlled phase.....	27
3.3.2 The treatment phase.....	27
3.4 Research instruments.....	28
3.4.1 <i>Gymnema inodorum</i> tea.....	28
3.4.2 Three-day food record.....	28
3.5 Determination of biochemical parameters.....	29
3.6 Anthropometric measurements.....	29
3.7 Compliance and adverse events of <i>Gymnema inodorum</i> tea consumption.....	30
3.8 Statistical analysis.....	30
CHAPTER IV RESULTS.....	31
4.1 Characteristics of the participants.....	31
4.2 Nutrients and caloric intakes of the participants.....	35
4.3 Biochemical profiles of the participants.....	37
4.4 Compliance and adverse events.....	38

	Page
CHAPTER V DISCUSSION.....	39
5.1 Characteristics of the participants.....	39
5.2 Nutrients and caloric intakes of the participants.....	41
5.3 Effects of <i>Gymnema inodorum</i> tea on blood sugar level.....	43
5.4 Effects of <i>Gymnema inodorum</i> tea on serum lipid profiles.....	45
5.5 Effects of <i>Gymnema inodorum</i> tea on hepatic and renal functions.....	46
CHAPTER VI CONCLUSION.....	48
REFERENCES.....	49
APPENDICES.....	66
BIOGRAPHY.....	123

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Criteria for the diagnosis of diabetes mellitus.....	6
2	Hypoglycemic drugs.....	14-15
3	Hypoglycemic medicinal plants.....	17
4	Characteristics of the participants.....	32-34
5	Anthropometric parameters of the participants.....	34-35
6	Nutrients and caloric intakes of the participants at week 0, week 8, and week 16.....	36
7	Blood sugar levels at week 0, week 8, and week 16.....	37
8	Serum lipid profiles at week 0, week 8, and week 16.....	38
9	Hepatic and renal functions at week 0, week 8, and week 16.....	38

LIST OF FIGURES

FIGURE		Page
1	<i>Gymnema inodorum</i>	21

LIST OF ABBREVIATIONS

%TE	percentage of total energy
ALT	alanine aminotransferase
AST	aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
cm	centimeter
DRI	Dietary Reference Intake
et al.	et alia (and others)
FBS	fasting blood sugar
g	gram
g/day	gram per day
HbA _{1c}	hemoglobin A _{1c}
HC	hip circumference
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
kcal/day	kilocalorie per day
kg/m ²	kilogram per square meter
LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
mg/dl	milligram per deciliter
ml	milliliter
mmHg	millimeter of mercury
SCr	serum creatinine
SD	standard deviation
TG	triglyceride

total-C	total cholesterol
U/L	international unit per liter
WC	waist circumference
WHR	waist-to-hip ratio

Chapter I

Introduction

1.1 Background and rationale

Diabetes mellitus is the global epidemic because of its increasing prevalence around the world in each year [1-3]. Wild *et al.* [3] estimated that the prevalence of diabetes for all age-groups worldwide was 2.8% in 2000 and 4.4% in 2030. World Health Organization [4] estimated that more than 220 million people around the world suffer from this disease. Among all types of this disease, type 2 diabetes mellitus is the major type as it affects approximately 90% of all diabetic patients [2, 5].

Abnormally high blood glucose level relates to complications and increased risk of cardiovascular disease [6, 7, 8]. These complications worsen patients' quality of life such as blindness due to diabetic retinopathy, diabetic renal failure etc [4]. Leelawattana *et al.* [9] estimated that the major causes of total mortality in Thai type 2 diabetic patients were sepsis and cardiovascular disease. Moreover, there is a positive association between type 2 diabetes mellitus and the risk of certain cancers [10].

The goals of therapy are to reduce the symptoms, the risk of long-term vascular complications, mortality and to improve quality of life [1, 2]. These goals can be achieved by strategies to reduce blood glucose level which comprise both nonpharmacologic and pharmacologic treatments. The nonpharmacologic treatments contain appropriate nutrition, weight reduction and physical activity. The pharmacologic treatment is oral antidiabetic drugs which lower blood glucose level by various mechanisms. If the patients cannot control their blood glucose levels by only

oral drugs, appropriate insulin preparations should be added. Antidiabetic drugs, however, have some adverse drug reactions such as metallic taste, anorexia, diarrhea, and lactic acidosis [1, 2, 5, 11, 12]. Consequently, the safer alternatives are necessary.

Herbal medicine is an intriguing choice for this disease. There are many medicinal plants that have antidiabetic effect by various mechanisms. For instance, *Aloe vera* (Thai name: ว่านหางจระเข้) can lower blood glucose level by controlling enzymes in carbohydrate metabolism and by stimulating insulin secretion from beta cells. *Morus alba* (Thai name: หม่อน) has hypoglycemic activity by increasing glucose uptake [13]. Amid these herbs, *Gymnema* spp. has been proved to have an hypoglycemic effect both *in vitro* and *in vivo* studies [14].

Gymnema sylvestre is one of the medicinal plants used in Ayurvedic medicine. Its traditional uses are antidiabetic, laxative, stimulant, and stomachic drugs [15]. Natural standard herb & supplement guide: an evidence-based reference grades this herb for antidiabetic indication as B which means that there is good scientific evidence for this indication [16]. Baskaran *et al.*[17] studied the effect of an extract from the leaves of *G. sylvestre* (GS₄) on blood glucose levels of type 2 diabetic patients who had conventional drugs, i.e. glibenclamide and tolbutamide. The results showed that the patients who received both GS₄ and conventional drugs had significantly lower blood glucose levels than the initiation of the study and significantly more serum insulin levels than the controlled group who received conventional drugs alone. The proposed mechanisms of hypoglycemic effect of this plant are stimulation of beta-cells regeneration [18], insulin secretion from beta-cells [19, 20], peripheral uptake of glucose in the tissues [21], and inhibition of glucose

absorption from intestinal tracts [22]. The plant also possesses antioxidant activity [15] and antibacterial activity against various bacteria such as *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi* etc. [23] and antiviral activity against influenza virus [15].

Another *Gymnema* spp. in Thailand is *Gymnema inodorum* (Thai name: ฝักรั้วขิง) which is a vegetable in the northern and north-eastern regions of Thailand [24, 25]. It is also a medicinal plant of the Thai Yai tribe folklore medicine used to treat fever, diabetes mellitus, constipation and dizziness. It is also used as a tonic in the folklore medicine of Loei Province [25]. Among 43 edible plant species in Thailand, *G. inodorum* has the highest antioxidant activity [26]. In the light of antidiabetic activity, *G. inodorum* leaves extract inhibited glucose absorption in guinea pigs and improved glucose tolerance of rats [22, 27]. The butanol crude extract of *G. inodorum* also inhibited alpha-amylase *in vitro* [28]. In the clinical study, *G. inodorum* tea, when consumed immediately or 15 minutes after oral glucose tolerance test in healthy humans, lower blood glucose concentrations were found. In addition, consumption of *G. inodorum* tea did not increase the hepatic enzymes levels and did not induce hypoglycemia in healthy humans [24]. Thus, *G. inodorum* tea has hypoglycemic activity without any serious side effects in healthy humans. However, there is a limited data about efficacy and safety of *G. inodorum* tea supplementation in type 2 diabetic patients. This research aims to study the effect of *G. inodorum* tea consumption on blood glucose levels of type 2 diabetic patients. The result of this study may be beneficial to development a choice of dietary supplement from Thai herbal medicine for type 2 diabetic patients.

1.2 Objectives

To evaluate the effect of *Gymnema indorum* tea consumption on blood glucose level and lipid profiles in type 2 diabetic patients.

1.3 The benefits of this study

This study provided the data about the effect of *G. inodorum* tea consumption on blood glucose level in type 2 diabetic patients. It can also be applied to the development a choice of Thai herbal dietary supplements for type 2 diabetic patients.

Chapter II

Literature Review

2.1 Diabetes mellitus

2.1.1 Epidemiology

Diabetes mellitus has been considered as “the global epidemic” due to its increasing prevalence around the world. Wild et al. [3] estimated that the prevalence of diabetes mellitus for all age-groups around the world was 2.8% in 2000 and will rise to 4.4% in 2030. However, Shaw et al. [29] predicted that the prevalence of diabetes mellitus in adults (aged 20-79 years) worldwide was 6.4% in 2010 and will rise to 7.7% in 2030 which is higher than the prevalence expected by the former study.

When considering in each region or country, this trend also appears. The prevalence of diabetes mellitus in South Asia is increasing especially in urban areas [30]. The cohort study in the Philippines revealed that fasting blood glucose levels of the Philippines had been increased from 1998 to 2007 and the prevalence of type 2 diabetes mellitus was 28.0% in 2007 [31]. In Japan, Nakano et al. [32] reported that there were 7.4 million diabetic patients from 127 million people in 2002. The number of diabetic patients in Japan has increased due to the transition of lifestyle.

The survey in Thailand in 1971 showed the prevalence of diabetes mellitus was 2.5% [33]. The trend of the prevalence has escalated like other countries. In 2009, the prevalence of diabetes mellitus in people aged 15 years and above was 6.9% [34]. Seriously, the newly-diagnosed diabetic patients will be rise to 8,200,200 in 2020 [35].

2.1.2 Diagnosis

There are four types of diabetes mellitus: type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus, other specific types, and gestational diabetes mellitus [2, 36, 37]. Type 2 diabetes mellitus is the major type as it affects approximately 90-95% of diabetic patients [2, 37, 38]. Criteria for the diagnosis of diabetes mellitus are shown in Table 1. The criteria number 2 and 3 must be repeated on a different day for the diagnosis of diabetes mellitus. When each criterion is considered, an oral glucose tolerance test is not advised for a routine work [1, 2, 37, 39]. Although the hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}) has a strong relation with the plasma glucose in the last 2-3 months [2], it is not suitable for the diagnosis of diabetes mellitus, because it is costly and there is no standardization of this method in Thailand [37, 39]. In addition, There is a high prevalence of hemoglobin abnormalities in Thai people that can affect this parameter [39].

Table 1 Criteria for the diagnosis of diabetes mellitus

No.	Criteria
1.	Symptoms of diabetes mellitus plus random blood glucose ≥ 200 mg/dL (Symptoms: polyuria, polydipsia, unexplained weight loss) <i>or</i>
2.	Fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dL (fasting for at least 8 hours) <i>or</i>
3.	Two-hour post load glucose ≥ 200 mg/dL during an oral glucose tolerance test (Glucose load: equivalent to 75 g anhydrous glucose dissolved in water)

2.1.3 Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus

The key factors leading to hypoglycemia are β -cell dysfunction and insulin resistance [2, 5, 11]. There are many factors including blood glucose, amino acids, ketones, autonomic neurotransmitters, and gastrointestinal hormones regulating the secretion of insulin. Among them, blood glucose is the key regulator [36, 40]. When glucose is diffused into β -cells through glucose transporter 2 (GLUT2), it is metabolized and turned into adenosine triphosphate (ATP). The increased level of ATP leads to closure of ATP-sensitive K^+ channel which consists of two separate proteins: the receptor of some hypoglycemic drugs (e.g. sulphonylureas and glinides) and potassium inward rectifier (Kir6.2). Then, the cell membrane becomes depolarized and this causes the influx of Ca^{2+} ions. Finally, the exocytosis of insulin granules appears [5, 36, 41]. The pattern of insulin secretion constitutes 2 phases: the first phase with a rapid rise of insulin level for a short period and the second phase with a slower and more progressive insulin secretion [11, 41]. When insulin binds to its receptor at target sites, the intrinsic tyrosine kinase activity of the receptors is stimulated, leading to autophosphorylation and the recruitment of intracellular signaling molecule which are responsible for the physiological effects of insulin including increased storage of carbohydrate and fat and protein synthesis [1].

Diabetic patients, however, have different ways of insulin secretion and insulin function at target sites. Insulin secretion in the first phase of type 2 diabetic patients is intensely decreased, while in the second phase is delayed [11, 41]. This defect will worsen with increasing diabetic duration. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) showed that insulin secretion of type 2 diabetic patients decreased by 50% at the time of diagnosis and by 65% in 6 years later [11].

There are several explanations of the reasons of this defect including glucotoxicity, lipotoxicity, and impaired gut hormones secretion [2, 5, 11].

Excess glucose may lead to reactive oxygen species which can damage to components of β -cells and reactive oxygen species can enhance nuclear factor κ B (NF κ B) activity inducing β -cells apoptosis. In β -cells, free fatty acids are metabolized to long-chain acyl coenzyme A which can diminish insulin secretion [1, 5]. Moreover, gut hormones i.e. glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and glucose-dependent insulin-releasing peptide (GIP) play a significant role in the stimulation of insulin secretion. Diabetic patients have less insulin levels than non-diabetic persons after oral glucose intake due to the defect of gut hormone secretion [2].

The responses of liver and muscle to insulin in type 2 diabetic patients also have problems [1, 2, 11]. Type 2 diabetic patients' livers produce glucose extensively which cause fasting hyperglycemia. Type 2 diabetic patients who have mild to moderate fasting hyperglycemia (140 to 200 mg/dL) may have basal hepatic glucose production increased by approximately 0.5 mg/kg per minute [2]. The utilization of glucose in muscle which is the main peripheral insulin target also decreases [2, 11]. For example, the glucose uptake which is the physiologic response of muscle to insulin increases linearly and reaches a plateau value of 10 mg/kg per minute. However, the onset of this response in type 2 diabetic patients is delayed and the ability of insulin to stimulate the glucose uptake of leg muscle is reduced by 50% [2]. Obesity is the key factor leading to insulin resistance [1, 2, 5, 11, 42]. Visceral adipose tissue, which located in the abdominal cavity, omentum, mesentery, peritoneum, and surrounding the kidney, significantly relates to insulin resistance [2].

Adipocytes release free fatty acids and cytokines which can disturb the intracellular signaling of insulin, leading to insulin resistance [1, 2, 5, 11].

2.1.4 Complications of diabetes mellitus

Diabetic complications can be divided into two categories: acute and chronic complications [36]. Acute complications of diabetic mellitus comprise diabetic ketoacidosis (DKA) and hyperglycemic hyperosmolar state (HHS). Both complications may lead to considerable danger to diabetic patients [36, 43]. DKA occurs in patients with absolute insulin deficiency i.e. type 2 obese diabetic patients who are of Hispanic or African-American descent [36]. The lack of insulin results in hyperglycemia and glucosuria [43]. Meanwhile the increases in glucagon, catecholamines, and growth hormones cause other metabolic abnormalities such as glycogenolysis and lipolysis which results in ketoacidosis [36]. Signs and symptoms of DKA are nausea, vomiting, polyuria, thirst, shortness of breath, abdominal pain, and fruity odor on the patient's breath because of metabolic acidosis and increased acetone [36, 43]. HHS results from insulin insufficiency or relative insulin deficiency which cause hyperglycemia through hepatic glucose production and decreased glucose utilization in muscle. Serious hyperglycemia (blood glucose level is higher than in DKA) contributes to dehydration. However, there is no ketosis in HHS. Signs and symptoms of HHS are polyuria, weight loss, hypotension, mental confusion, or coma. Moreover, blood sodium level also increases [36, 43].

Chronic complications of diabetes mellitus are serious problems that affect patients' quality of life. They are consisted of vascular complications and nonvascular complications. The vascular complications can be divided into macrovascular

complications (coronary heart disease, peripheral arterial disease, and cerebrovascular disease) and microvascular disease (retinopathy, neuropathy and nephropathy).

Nonvascular complications include gastrointestinal complications, infections, cataracts, glaucoma, sexual dysfunction, periodontal disease etc. [36]. The diabetic complications relates to the duration of diabetes and the degree of glycemic control [44]. The results from UKPDS showed that the risk of microvascular complications was reduced by 35% when A1C was reduced by 1% and the strict blood pressure control could decrease micro- and macrovascular complications [36].

The mechanism of these complications is still unknown; however there are several explanations [36, 44]. The first one is non-enzymatic glycation of proteins which occurs by the interaction between glucose and amino groups on proteins, resulting in advanced glycation end-products (AGEs). This reaction relates to the plasma glucose level [36, 44, 45]. AGEs have deleterious effect on health through many mechanisms i.e. cross-linking proteins, reducing nitric oxide synthesis [36], interacting with the receptor for AGE (RAGE) on the cell membrane causing reactive oxygen species (ROS) in the cell [44].

The second one is the polyol pathway which is the formation of sorbitol from glucose through aldose reductase. This reaction can occur in normal people; however, in diabetic patients whose plasma glucose is abnormally high, it happens more quickly, leading to abnormally high level of sorbitol which can harm the cell by increasing cellular osmolality [36, 45]. For example, in case of the lens, accumulation of sorbitol may lead to osmotic tissue swelling and damage. [45]. Moreover, this reaction uses reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) as a cofactor. If it happens more rapidly, cellular NADPH will decline. The reduced

amount of NADPH leads to the change in the intracellular redox balance which reduces the production of nitric oxide and increases oxidative stress [46]. NADPH also relates to regenerating glutathione; thus, depleted NADPH may affect glutathione level and result in oxidative stress [45, 46].

The third one is protein kinase C activation. When there is intracellular hyperglycemia, the de novo synthesis of diacylglycerol (DAG) is increased and protein kinase C (PKC) is finally activated [36, 45-47]. PKC constitutes various isoforms. The dominant isoform that plays a role in the pathogenesis of diabetic complications is PKC- β because the results from the studies in diabetic animals showed that when PKC- β was inhibited by ruboxistaurin mesylate (RBX), a PKC- β isoform selective inhibitors, the complications improved. Moreover, the result from the clinical study also showed the improvement on endothelial dysfunction, nephropathy, and retinopathy in diabetic patients who received RBX. The mechanism for generating complications is the alteration in gene expression for vasoactive and growth factors [46].

The last one is the hexosamine pathway which hyperglycemia contributes to hexosamine through the transfer of the amide group of glutamine to glucose [45]. Hexosamine affects the glycosylation of proteins and gene expressions leading to diabetic complications [36, 45].

2.1.5 Treatment

The goals of the treatment are to eliminate symptoms related to hyperglycemia, to reduce risk of long-term complications, and to improve quality of life. As mentioned above, the glycemc level relates to the risk of diabetic

complications; thus the treatment concentrates on the strategies to reduce glycemic level which comprise nonpharmacologic (lifestyle modification) and pharmacologic treatment [2, 36, 37].

Lifestyle modification consists of medical nutrition therapy, appropriate physical activity, and abstaining from smoking [37]. Diabetic patients should not consume less than 130 g of carbohydrate per day because carbohydrate is the main source of energy, especially the brain and central nervous system [38]. They should estimate the amount of carbohydrate they consumed by carbohydrate counting (1 counting is equivalent to 15 g of carbohydrate), and food exchange lists (which comprises 6 lists: starch, fruit, milk, vegetables, meats, and fat) [48-50]. Preferable carbohydrate diets should have low glycemic index (glycemic index less than 55). The low glycemic index diet can improve glycemic control and are abundant in dietary fiber and many nutrients [37, 49]. Caloric intake from carbohydrate should not exceed 50-55% of total caloric intake per day [37]. Diabetic patients should not have fat more than 25-35% of total caloric intake per day. Saturated fats and *trans*-fat should not exceed 7% and 1% of total caloric intake per day respectively [37, 38, 49]. The amount of protein should be 10-20% of total caloric intake per day [37, 49]. Nephropathy may be occurred if protein intake exceeds 20% of total caloric intake. In case of diabetic patients with nephropathy, the amount of protein should not exceed 0.8 g/kg/day [38].

Appropriate physical activity and exercise also plays an important role in non-pharmacologic treatment for type 2 diabetes mellitus because of its benefits including weight loss or maintenance, reduced cardiovascular risk, reduced blood glucose level and increased insulin sensitivity [2, 36, 38, 51]. Diabetic patients should be advised to

have a moderate (50-70% maximal heart rate) aerobic exercise at least 150 minutes/week [2, 36, 37]. However, patients who receive insulin and/or insulin secretagogues may face hypoglycemia from exercise. As a result, these patients should monitor their blood glucose levels before exercise. If their blood glucose levels are less than 100 mg/dL, they should consume some carbohydrate diets before exercise [38].

Pharmacologic treatment should be initiated when the non-pharmacologic treatment is begun or fails to control blood glucose level [2, 36, 37]. The data of hypoglycemic drugs and insulin preparations are summarized in Table 2. The initiation of monotherapy bases on patients' characteristics. In patients with fasting blood sugar 180-250 mg/dL, if they have the characteristics of insulin resistance (body mass index ≥ 23 kg/m², blood pressure $\geq 130/85$ mmHg etc.), metformin should be the first-line medication; while those with near-normal body weight should receive sulfonylureas as the first-line medication [2, 37]. However, there is a recommendation to use metformin as the first-line drug for all type 2 diabetic patients because of its benefits namely low cost, promoting mild weight loss, slight improvement in lipid profiles [36]. If monotherapy cannot reduce blood glucose levels in 3 months after the initiation of the treatment or initial fasting blood sugar levels are 250-350 mg/dL or HbA_{1C} > 9%, the combination of two oral medications should be considered. If dual therapy cannot control glycemic level, the third oral agent or insulin preparation should be added [2, 36, 37].

Table 2 Hypoglycemic drugs

Drug classes	Disadvantages	References
Sulfonylurea insulin secretagogues	- Hypoglycemia - Weight gain	2, 11, 36, 41
Non-sulfonylureas insulin secretagogues (glinides)	- Frequent dosing because of short half- life - Expensive	37, 38, 41
Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors (DPP-4 inhibitors)	- Lack of safety data of long-term use - Expensive	37
Glucagon-like peptide-1 analogs (GLP-1 analogs)	- Injection - Gastrointestinal side effects: nausea , vomiting, and diarrhea - Other serious side effects: pancreatitis and reduced renal function - Very expensive	2, 36, 37
Biguanides	- Gastrointestinal side effects: metallic taste, anorexia, nausea, vomiting, and diarrhea - Rare lactic acidosis which probably results from the activation of the non-oxidative glucose metabolism by metformin	2, 11, 36, 52
Thiazolidinediones (glitazones)	- Slow onset - Plasma volume expansion due to transcription of epithelial sodium channel - Weight gain	2, 5, 11, 37

Table 2 Hypoglycemic drugs (continued)

Drug classes	Disadvantages	References
α -Glucosidase inhibitors	- Gastrointestinal side effects: flatulence, abdominal distention, bloating, diarrhea, anorexia, nausea, vomiting	2, 11, 53
Insulin preparations	- Hypoglycemia - Weight gain - Hypersensitivity - Skin complications (i.e. lipohypertrophy, lipoatrophy, edema etc.) due to inappropriate administration techniques.	54

2.2 *Gymnema inodorum*: the interesting alternative for diabetic patients

2.2.1 The role of medicinal plants in the treatment for diabetes mellitus

There has been a growing trend in the use of herbal medicines as the data of herbal medicines productions revealed. In 2004, the value of herbal medicines production in Thailand was more than the value in 1999 by 271%. Moreover, World Health Organization reported that the use of herbal medicines grew popular worldwide and the value of herbal medicines market tended to increase every year [55]. The search for herbal medicines to cure diabetes mellitus has proceeded since ancient time as there was the Ebers papyrus (circa 1500 BC) recommending the use of high-fiber diet for diabetic patients. Today, although the western medicines (stated in the former section) is the mainstream for diabetic patients around the world, the search still continues to discover new and safer natural remedies that can activate both

the secretion and the action of insulin to prevent long-term complications that affect patients' quality of life [56, 57].

The mechanisms for hypoglycemic effect of some medicinal plants are 1) to stimulate insulin secretion, 2) to have insulin-like effects and 3) to reduce glucose absorption from the gut [58, 59]. The data of some hypoglycemic medicinal plants are summarized in Table 3. Although plenty of medicinal plants have hypoglycemic effects, only a few species have adequate and clear scientific evidence for the treatment for diabetes mellitus [60]. *Gymnema sylvestre*, a medicinal plant used in Ayurvedic, and Siddha medicine, is one of the believable hypoglycemic medicinal plants for diabetes mellitus. This woody climber distributes throughout the Deccan peninsula, parts of Northern and Western India, tropical Africa, Australia, Vietnam, Malaysia, and Sri Lanka [61]. Natural standard herb and supplement guide: an evidence-based reference [16] grades this herb "B" which means there are good scientific evidence for treatment of diabetes mellitus. Its other indications are for the treatment for hypercholesteremia, weight loss, constipation, and indigestion. The doses of *G. sylvestre* in diabetic adults (18 years and older) are a 200 mg of extract GS4, an alcoholic extract, twice daily or 2 mL of an aqueous decoction (10 g of shade-dried powdered leaves per 100 mL) three times daily. Its adverse effects are hypoglycemia and bitter taste [16, 60, 62, 63].

Table 3 Hypoglycemic medicinal plants

Scientific name	Common name	Part used	Mechanism	References
<i>Aloe vera</i>	ว่านหาง จระเข้, Aloe	Gel	-Reducing glucose absorption from the gut - Stimulating β -cell function	59, 60, 64
<i>Ocimum basilicum</i>	แมงลัก, Hoary basil	Seeds	- Reducing glucose absorption from the gut	59
<i>Amorphophallus konjac</i>	บุก, konjac	Glucoman- nan from roots and corms	- Reducing glucose absorption from the gut	59
<i>Scaphium scaphigerum</i>	ลำยอง	Mucilage from fruits	- Reducing glucose absorption from the gut	65
<i>Langerstroemia speciosa</i>	อินทนิลน้ำ, Banaba	Leaves, seeds	- Stimulating insulin secretion and/or having insulin-like effects	58, 59, 66
<i>Syzygium cumini</i>	หว่า, Black Plum, Java Plum	Leaves, seeds	Stimulating insulin secretion and/or having insulin-like effects	66
<i>Cinnamomum</i> spp.	อบเชย, Cinnamon	Bark	Having insulin-like effects, increasing insulin sensitivity and reducing insulin resistance	58-60, 66
<i>Momordica charantia</i>	มะระ, Bitter melon, Bitter gourd	Fruits	Stimulating insulin secretion and/or having insulin-like effects	58-60, 64, 66

Several *in vitro* and *in vivo* studies confirm that *G. sylvestre* stimulates insulin secretion and has hypoglycemic effect. Persuad *et al.* [20] showed that GS4 stimulated insulin secretion from various β -cell lines and rats' islet of Langerhans. This stimulatory effect positively related to the concentration of GS4 and was independent of other factors such as temperature and the function of voltage-operated Ca^{2+} channel of β -cells. In addition, the extract helped trypan blue penetrate cell membrane. Thus, the proposed mechanism from this *in vitro* study was that saponins in the extract increased the permeability of cell membrane rather than stimulating through the physiological pathway. In addition, there is another extract which has a higher molecular weight than GS4, called OmSantal Adivasi extract (OSA). Liu *et al.* [67] studied the effect of this extract on mouse β -cell line and human islets of Langerhans and found that OSA could reversibly stimulate insulin secretion from β -cells without affecting the integrity of cell membrane when used in low dose.

The study in alloxan-diabetic rabbits showed that the diabetic rabbits fed with *G. sylvestre* dried leaves powder had lower fasting blood glucose and higher glycogen in the liver than the control group. The activity of insulin-dependent enzymes in livers, kidneys, and muscles was restored in *G. sylvestre* group. The results indicated that *G. sylvestre* improved insulin function and/or secretion [68]. GS4, when given *per os*, also stimulated insulin secretion and had hypoglycemic effect in streptozotocin-diabetic rats [69]. Intraperitoneal injection of crude saponin fraction of methanol extract of *G. sylvestre* also had hypoglycemic effect on streptozotocin-diabetic mice [70]. Furthermore, Yadav *et al.* [71] studied the effect of solvent (i.e. water, ethanol, methanol, hexane, and chloroform) on efficacy of *G. sylvestre*. It was found that ethanol extract of *G. sylvestre*, which had the highest amount of saponin

among those extracts, when given per os, showed the highest hypoglycemic effect on both normal and glucose-induced hyperglycemic rats. The dose of 200 mg/kg body weight of ethanol extract can be used with glimepiride at the dose of 5 mg/kg body weight without fatal hypoglycemia.

More interestingly, *G. sylvestre* also regenerates β -cells. Shanmugasundaram et al. [69] found that streptozotocin-diabetic rats receiving GS4 had more number of islets of Langerhans and β -cells than untreated rats. *G. sylvestre* leaf and callus extracts could maintain the pancreas weight in alloxan-diabetic rats. When histopathologically examined, pancreatic β -cells of the treatment groups were preserved better than those of the diabetic control group. The extracts also helped maintain liver glycogen through improved insulin secretion [18].

The study by Shimizu et al. [72] proposed another possible mechanism for hypoglycemic effect of *G. sylvestre*. In the study, nine fractions of *G. sylvestre* leaves extract separated by high performance liquid chromatography (HPLC) were studied their effect on the tension and glucose-evoked transmural potential difference of isolated guinea pigs' ileum. The results showed that two fractions could inhibit the contraction of ileum induced by high- K^+ concentration and reduce glucose-evoked transmural potential difference. These indicated that these fractions inhibited glucose uptake of intestines. Furthermore, they improved the sucrose tolerance of rats.

Clinical studies support the use of *G. sylvestre* in diabetic patients. GS4 at the dose of 400 mg/day could improve fasting blood sugar, HbA_{1C}, blood cholesterol, triglyceride, and free fatty acids in type 1 diabetic patients and reduced the dose of insulin [73]. In the study by Baskaran et al. [17], type 2 diabetic patients who used GS4 at the dose of 400 mg/day with sulfonylureas (glibenclamide or tolbutamide) had

improved fasting blood glucose, HbA1C, cholesterol, triglycerides, phospholipids, and free fatty acids. They also had higher serum insulin level than the patients who received only sulfonylureas. Another *G. sylvestre* extract, OSA, was also useful in type 2 diabetic patients as indicated by the study of Al-Romaiyan et al. [74]. This study showed that OSA at the dose of 500 mg twice a day could reduce fasting and postprandial blood sugar and also increase serum insulin level.

In addition to hypoglycemic effect, the effect of *G. sylvestre* on lipid profiles becomes interesting. Rats receiving high-cholesterol diet and *G. sylvestre* alcoholic extract per os had lower blood cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein cholesterol, very low density lipoprotein cholesterol but more high-density lipoprotein cholesterol than rats which received only high cholesterol diet [75]. The study by Shigematsu et al. [76] showed that *G. sylvestre* alcoholic extract (containing 2.4% gymnemic acid) could decrease blood total cholesterol and triglyceride in both high-fat diet and low-fat diet groups of rats receiving the extract for 3 weeks. Besides, the extract stimulated blood lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT), decreased fat digestibility, increased neutral sterol and acid steroid excretion through feces and increased amount of acetic acid and propionic acid in rats' cecum. Thus, the proposed mechanism of hypolipidemia of the extract may be due to various mechanisms including 1) the increase in excretion of steroids, 2) increase in activity of LCAT which help cholesterol esterification, and 3) increase in amount of propionic acid and acetic acid which can improve serum lipids.

The active phytochemicals of *G. sylvestre* are triterpenoid saponins called gymnemic acids. The study in streptozotocin-diabetic mice indicated that gymnemic acid IV had hypoglycemic activity. However it did not inhibit α -glucosidase [70].

2.2.3 *Gymnema inodorum*: Uses, Studies, and Phytochemicals

Gymnema inodorum (Figure 1) is one of the *Gymnema* species that has been used as food and medicinal plant. It distributes throughout the Northern and Eastern part of Thailand [24-26, 77]. Unlike *G. sylvestre*, *G. inodorum* does not suppress the sensation of sweetness of taste buds [22, 24]. It is used in the folklore medicine of Tai-Yai tribe as antiallergic, antipyretic, antidiabetic, and laxative [25].



Complimentary from Associate Professor Thatree Phadungcharoen,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University

Figure 1 *Gymnema inodorum*

Four fractions of *G. inodorum* leaf extract including F-I, F-II, F-III, and F-IV were studied both *in vitro* and *in vivo*. F-I, F-II, and F-III had the same effect as those of *G. sylvestre* on guinea pigs' ileum contraction induced by high K⁺ concentration and guinea pigs' glucose-evoked transmural potential difference. When those extracts were administered per os to rats, F-I and F-IV failed to improve glucose tolerance of rats but F-II and F-III could. This means that *G. inodorum* can reduce glucose uptake in the intestine like *G. sylvestre* [22]. The hypoglycemic effect of *G. inodorum* is confirmed by the study of Klungsupya et al. [77] which shows that the aqueous extract of *G. inodorum* leaves could reduce blood sugar level of alloxan-diabetic rats.

About the clinical study, Chiabchalard et al. [24] evaluated the effect of *G. inodorum* on humans' blood sugar levels and elucidated the mechanism of hypoglycemic effect of this plant *in vitro*. In the study, the healthy subjects who consumed *G. inodorum* tea prepared from 1.5 g of ground *G. inodorum* leaves soaked in 150 ml of boiling water for 5 minutes immediately or 15 minutes after oral glucose tolerance test had less blood sugar levels than the controlled group. This hyperglycemic effect was dose-dependent. When 3.0 g of ground *G. inodorum* leaves was used to prepare a tea and drunk at 15 minutes after oral glucose load, the hypoglycemic effect became greater. The hypoglycemic effect of *G. inodorum* tea also appeared even the standard meal was used instead of oral glucose load. *G. inodorum* tea did not affect liver function test or cause hypoglycemia throughout 28-day consumption. Unlike *G. sylvestre*, *G. inodorum* extract did not stimulate insulin secretion from INS-1 rat insulinoma cell line. It also lacked α -glucosidase inhibitory activity. In contrast to the study by Chiabchalard et al. [24], Yammuenart

[28] found that n-BuOH crude extracts of *G. inodorum* could inhibit α -amylase activity.

Another activity of *G. inodorum* that becomes interesting is antioxidant activity. Chanwitheesuk et al. [26] evaluated antioxidant activity of 43 edible plants in Thailand by measuring the coupled oxidation of carotene and linoleic acid and found that *G. inodorum* had the highest antioxidant activity and amount of vitamin E among those plants. Furthermore, there was the evaluation of antioxidant activity of young and mature leaves of *G. inodorum* by 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) assay. When antioxidant activity was evaluated by superoxide anion radical scavenging activity assay, the young leaves had higher antioxidant activity than the mature leaves [77].

The study by Shimizu et al. [27] showed that *G. inodorum* had hypoglycemic triterpenoid saponins like *G. sylvestre*. In that study, the four saponins, GiA-1, GiA-2, GiA-5, and GiA-7, were extracted and tested for bioactivities. GiA-2, GiA-5, and GiA-7 could improve glucose tolerance in rats.

The literature review reveals the pharmacological properties of *G. inodorum* as hypoglycemic and antioxidant. In addition, it is quite a safe medicinal plant since it does not affect the liver function test and has been used as a vegetable and a medicinal plant for a long time. So, this plant has the potential to be developed to a functional food or a herbal medicine for type 2 diabetic patients.

Chapter III

Materials and Methods

3.1 Participants

Type 2 diabetic patients at Lerdsin Hospital, Bangkok were recruited in this study. All participants aged between 35 and 70 years and received only sulphonylureas and/or metformin as their hypoglycemic agents. They did not have renal and/or hepatic diseases. They also did not regularly consume alcoholic beverages and smoke a cigarette. Moreover, they did not have any herbal medicines or dietary supplements that could affect their glucose levels during the study. The participants recruited in this study knew Thai language and were willing to attend the study.

The sample size was calculated by the method stated elsewhere [78]. However, there are not any data manifesting the efficacy of *Gymnema inodorum* tea in diabetic patients. Thus, the effect of *Scaphium scaphigerum* drink on the glucose level of diabetic patients [65] was used to calculate the number of participants by the following equation:

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 S_p^2}{D^2}$$

where

n = the number of samples

Z_{α} = the critical value which is statistically significant at the confidence level of 50%. This value is 1.64 when α is 0.05 (one-sided).

Z_{β} = the critical value which the power to test the difference between groups. This value is 1.28 when $\beta = 0.20$ (one-sided).

S_p^2 = the pooled variance of the means of fasting plasma glucose of the treatment group and controlled group at week 8.

This value is calculated by following equation:

$$\begin{aligned} S_p^2 &= \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \\ &= \frac{(32 - 1)(23^2) + (31 - 1)(47^2)}{32 + 31 - 2} \\ &= 1355.23 \end{aligned}$$

D = the difference between the means of fasting plasma glucose of the experimental group and controlled group at week 8. This value is $169 - 141 = 28$ mg/dL

From the equation, the sample size was 14.74; however, there could be a loss of data during the study. As a result, the rate of missing data was considered in the calculation to maintain the desired number of participants (14.74) throughout the study. The equation to calculate the number of participants was [79]

$$n_{\text{new}} = \frac{n}{1 - L}$$

where L = the rate of missing data = 0.10 [80].

$$\begin{aligned} n_{\text{new}} &= \frac{14.74}{1 - 0.10} \\ &= 16.38 \end{aligned}$$

Thus, this study needed 17 participants to study the effect of *G. inodorum* tea consumption on blood glucose levels.

The participants were excluded from the study if they would like to withdraw from it or had the followed conditions: hepatic disease, renal disease, gout, thyroid disease, cancer, taking other hypoglycemic drugs besides sulphonylureas and/or metformin, taking any medicines that can affect carbohydrate metabolism, having any serious side effects from the consumption of *G. inodorum* tea, and inability to comply with the study protocol.

The study protocol was reviewed and approved by the Ethical Committee of Lersin Hospital, Bangkok (Appendix A). All participants read the information sheets (Appendix B) and signed consent forms (Appendix C) before participating in this study.

3.2 Experimental Design

The participants participated in this quasi-experimental study from May 2012 to February 2013. The study comprised two consecutive phases: the controlled phase (8 weeks) and the treatment phase (8 weeks). In the controlled phase, they received prescribed antidiabetic drugs. In the treatment phase, in addition to the prescribed drugs, *G. inodorum* tea was supplemented for 8 week. They drank *G. inodorum* tea after 3 meals every day. The biochemical parameters i.e. fasting blood sugar (FBS), hemoglobin A1c (HbA_{1c}), total cholesterol (total-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride (TG), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and serum creatinine (SCr) were evaluated at week 0, week 8 and week 16. To determine the quantity of energy intake during the study, the participants were asked to do 3-day food records at week 0, week 8 and week 16.

3.3 Study Procedures

3.3.1 The Controlled Phase

At week 0, the participants were informed about the study and signed consent forms. After that, their demographic data such as educational level, occupation, marital status, incomes per month, history of illness and medication uses were reported in case report forms (Appendix D). Their fasting venous blood was collected to determine baseline blood biochemistry including FBS, HbA_{1C}, total-C, HDL-C, LDL-C, TG, ALT, AST, and SCr. Furthermore, anthropometric measurement including height, weight, waist circumference, and hip circumference were also performed. The energy intake of each subject at week 0 was evaluated by the 3-day food record (Appendix E) which they received on the first day. To help the participants estimate their consumed food quantity, the article about Thai food exchange list [81] and the photographs of food portion (Appendix F) were given to the participants.

3.3.2 The Treatment Phase

At week 8, the biochemical parameters including FBS, HbA_{1C}, total-C, HDL-C, LDL-C, TG, ALT, AST, and SCr were determined again. In addition to their prescribed drugs, the participants received 180 tea bags of 1.2 g *G. inodorum* tea for 8-week supplementation. They drank a cup of *G. inodorum* tea after their daily three meals. To evaluate their caloric intake and adverse events of consumption of *G. inodorum* tea, the participants were asked to record 3-day dietary intake at week 8 and adverse events (Appendix G) respectively. In addition, they were asked about the frequency and the adverse events of the consumption of *G. inodorum* tea throughout the study.

At week 16, blood samples were collected to evaluate the effect of consumption of *G. inodorum* tea on their biochemical parameters mentioned above. Three-day food records at week 16 were collected again to evaluate the caloric and nutrient intake at the end of the research. Their compliance was evaluated by counting the remaining *G. inodorum* tea bags.

3.4 Research Instruments

3.4.1 *Gymnema inodorum* tea

G. inodorum tea was produced by Food Technology Department, Thailand Institute of Scientific and Technological Research (TISTR), Pathumthani, Thailand (Appendix H). One bag of tea contained 1.2 g of ground *G. inodorum* dried leaves. To prepare the tea, one bag of tea was soaked in 150 ml of boiling water for 5 minutes without adding sugar, other sweeteners, or milk. The participants drank a cup of *G. inodorum* tea 15 minutes after their daily three meals throughout the treatment phase.

3.4.2 Three-day food record

The three-day food record was used to evaluate the participants' energy and nutrient intakes. The participants were asked to record name and quantity of their consumed food on three days comprising two weekdays and one weekend. The recorded data were transformed into calories, nutrients, and distribution of protein, fat, and carbohydrate by NutriSurvey for Windows (Dr. Juergen Erhardt, University of Indonesia) and the food database collected by Professor Rungsunn Tungtrongchitr, Department of Tropical Nutrition and Food Science, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University. Mean caloric and macronutrient intakes were expressed in kilocalories (kcal).

3.5 Determination of Biochemical Parameters

Ten milliliters of venous blood was collected at week 0, week 8 and week 16. All biochemical parameters including FBS, total-C, HDL-C, LDL-C, TG, ALT, AST and SCr were measured by the colorimetric methods while HbA_{1C} was measured by the turbidimetric method, using a Siemens Dimension RXL chemistry analyzer (Siemens, Erlangen, Germany) at Clinical Chemistry Unit, Department of Pathology, Lerdsin Hospital, Bangkok.

3.6 Anthropometric Measurement

Anthropometric measurement including body weight, height, body mass index (BMI), waist circumference (WC), hip circumference (HC), and waist-to-hip ratio (WHR) was performed at week 0. Body weight in kilograms (kg) and height in centimeters (cm) were measured by a digital weight balance scale with height measuring rod, Zepper[®] TCS-200A-RT (Zepper Scales, Bangkok, Thailand). BMI was calculated as follow:

$$\text{BMI (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{weight (kg)}}{[\text{height (m)}]^2}$$

WC in centimeters was measured by a measuring tape at the midway between the lowest rib margin and the lateral iliac crest, and the HC in centimeters was measured at the point yielding the maximum circumference over the buttocks. The participants were standing when both parameters were measured. WHR was calculated as WC divided by HC [82].

3.7 Compliance and adverse effects of *Gymnema inodorum* tea consumption

At week 16, the participants returned remaining tea bags which were counted and calculated for percent of compliance as follow:

$$\text{Percent of compliance} = \frac{(180 - \text{number of remaining tea bags}) \times 100}{180}$$

Adverse events of *G. inodorum* tea consumption were assessed by direct question. Moreover, the participants were asked to record any adverse events in the adverse events record throughout the study.

3.8 Statistical Analysis

The discrete data i.e. genders, education levels, occupations, monthly incomes, marital status, adverse events and medication uses were presented as number and percentage; while the continuous data i.e. biochemical parameters, BMI, WC, HC, WHR, calorie and nutrient intake were presented as mean and standard deviation (mean \pm SD). Normal distribution of biochemical parameters, calorie and nutrient intake were determined by Shapiro-Wilk's statistics. Data were normally distributed if $p \geq 0.05$. When the distribution is normal, repeated measure one-way ANOVA were used to compare the mentioned parameters at week 0, week 8, and week 16. The parameters were significantly different when $p < 0.05$.

CHAPTER IV

RESULTS

4.1 Characteristics of the Participants

Nineteen type 2 diabetic patients participated in this study. Three patients dropped out from the study because of having other hypoglycemic drugs in addition to sulfonylureas and/or metformin (1 male), the adverse event (muscle weakness) (1 male), and inconvenience to complete the study (1 female). Moreover, the data of one female patient was excluded from the data analysis because of her low compliance (28.89%). Three female patients also dropped out of the treatment phase because of inconvenience. Thus, there were twelve patients (9 males and 3 females) completed the study.

General and anthropometric characteristics of the patients are shown in Table 4 and 5 respectively. Half of the patients aged between 50 – 59 years old, graduated from primary school, and were housewives or retirees. Their average age was 56.9 ± 6.8 years old. Fifty percent of the patients had diabetic duration between 6 – 10 years and the average duration was 8.3 ± 3.9 years. When considering co-existing diseases, 4 patients had only dyslipidemia while 8 patients had both dyslipidemia and hypertension. Most of the patients used sulphonylureas and metformin while 2 patients used only metformin. Focusing on anthropometric characteristics, more than 50% of the patients were obese. The average body mass index (BMI) was 26.34 ± 2.76 . The average waist-to- hip ratio (WHR) of male and female participants were 0.93 ± 0.02 and 1.23 ± 0.56 respectively.

Table 4 Characteristics of the participants (n = 12)

Characteristics	Number (%)
Gender	
Male	9 (75.0)
Female	3 (25.0)
Age distribution (years)	
40-49	1 (8.3)
50-59	6 (50.0)
60-69	5 (41.7)
Mean \pm SD	56.9 \pm 6.8
Marital status	
Single	3 (25.0)
Married	8 (66.7)
Divorce/separate	1 (8.3)
Education	
Primary or lower	5 (41.7)
Secondary	2 (16.7)
Diploma	3 (25.0)
Bachelor or higher education	2 (16.7)
Occupation	
Housewife/Retiree	7 (58.3)
Private employee	2 (16.7)
Trading	3 (25.0)

Table 4 Characteristics of the participants (continued)

Characteristics	Number (%)
Income per month (Baht)	
<5,000	7 (58.3)
5,001 – 10,000	2 (16.7)
10,001 – 15,000	1 (8.3)
15,001 – 20,000	1 (8.3)
> 20,000	1 (8.3)
Diabetic duration range (years)	
1 – 5	3 (25.0)
6 – 10	6 (50.0)
11 – 15	3 (25.0)
Mean \pm SD	8.3 \pm 3.9
Presence of co-existing diseases	
Dyslipidemia	4 (33.3)
Hypertension + dyslipidemia	8 (66.7)
Obesity ¹	7 (58.4)
Use of oral hypoglycemic drugs	
Metformin	2 (16.7)
Sulfonylurea + metformin	10 (83.3)

¹Obesity was defined as BMI \geq 25 kg/m² [83].

Table 4 Characteristics of the participants (continued)

Characteristics	Number (%)
Obesity categorized by body mass index (BMI) (kg/m ²) ¹	
18.5 – 22.9 (normal)	1 (8.3)
23 – 24.9 (overweight)	4 (33.3)
25 – 29.9 (obese)	7 (58.4)
Presence of excess abdominal fat considered by waist circumference (WC) ²	
Yes	10 (83.3)
No	2 (16.7)
Presence of excess abdominal fat considered by waist-to-hip ratio (WHR) ³	
Yes	11 (91.7)
No	1 (8.3)

¹ Normal, overweight, and obese were categorized by the criteria adjusted for Asian people [83].

² Excess abdominal fat was defined by WC ≥ 90 cm in men and ≥ 80 cm in women [84]

³ Excess abdominal fat was defined by WHR > 0.9 in men and >0.8 in women [84]

Table 5 Anthropometric parameters of the participants

Parameter	mean ± SD
BMI (kg/m ²)	26.34 ± 2.76
WC (cm)	
male	94.21 ± 5.54
female	94.93 ± 11.00

BMI = body mass index, WC = waist circumference, HC = hip circumference,

WHR = waist-to-hip ratio

Table 5 Anthropometric parameters of the participants (continued)

Parameter	mean \pm SD
HC (cm)	
male	100.84 \pm 6.15
female	86.50 \pm 33.97
WHR (cm)	
male	0.93 \pm 0.02
female	1.23 \pm 0.56

BMI = body mass index, WC = waist circumference, HC = hip circumference, WHR = waist-to-hip ratio

4.2 Nutrients and Caloric Intakes of the Participants

The nutrients and caloric intakes of 12 participants, collected by 3-day food records, are presented in Table 6. Throughout the study, considered from the data at week 0, week 8, and week 16, there were no significant differences in total energy intakes, calories from carbohydrate, protein, and fat, and amount of dietary fiber intake.

Table 6 Nutrients and caloric intakes of the participants at week 0, week 8, and week 16 of the study

Parameters	Week 0	Week 8	Week 16
Total energy (TE)			
kcal/day	1476.42 ± 607.76	1426.42 ± 563.96	1629.83 ± 723.63
Carbohydrate			
kcal/day	847.29 ± 421.78	857.47 ± 376.03	903.53 ± 411.33
%TE	58.08 ± 13.72	59.53 ± 8.83	55.78 ± 7.33
Protein			
kcal/day	208.11 ± 80.96	256.43 ± 71.86	294.37 ± 138.06
%TE	14.55 ± 3.79	19.41 ± 6.54	18.50 ± 4.44
Fat			
kcal/day	418.30 ± 281.68	317.62 ± 165.28	437.62 ± 212.52
%TE	27.11 ± 12.80	21.91 ± 7.16	26.09 ± 5.98
Dietary fiber			
g/day	5.82 ± 5.89	4.63 ± 3.08	6.68 ± 4.60
% Energy Distribution (carbohydrate:protein:fat)			
	58:15:27	60:19:21	56:18:26

Values are expressed as mean ± SD. kcal = kilocalorie; g = gram; %TE = percentage of total energy

4.3 Biochemical profiles of the participants

The biochemical parameters of the participants were evaluated at the baseline (week 0), the second appointment which the participants received *Gymnema inodorum* tea (week 8), and the end of the study (week 16). Table 7 shows that fasting blood sugar and hemoglobin A1C at week 0, week 8, and week 16 did not differ significantly.

Table 8 shows the serum lipid profiles of the participants including total-C, HDL-C, LDL-C, and triglyceride at week 0, week 8, and week 16. There were no significant differences in these parameters at week 0, week 8, and week 16.

Biochemical parameters evaluating hepatic and renal functions throughout the study are shown in table 9. There were no significant changes in ALT, AST and SCr throughout the study.

Table 7 Blood sugar levels at week 0, week 8, and week 16 (n = 12)

Parameters	Week 0	Week 8	Week 16
FBS (mg/dl)	180.42 ± 41.86	158.08 ± 41.59	177.50 ± 48.43
HbA _{1C} (%)	7.93 ± 1.66	7.48 ± 1.09	8.15 ± 1.57

Values are expressed as mean ± SD. FBS = fasting blood sugar; HbA_{1C} = hemoglobin A1C

Table 8 Serum lipid profiles at week 0, week 8, and week 16 (n = 11)

Parameters	Week 0	Week 8	Week 16
Total-C (mg/dl)	157.45 ± 38.23	157.27 ± 39.30	167.00 ± 37.44
HDL-C (mg/dl)	41.54 ± 7.27	42.00 ± 10.38	40.91 ± 11.35
LDL-C (mg/dl)	84.16 ± 21.11	82.00 ± 31.11	90.22 ± 26.79
TG-C (mg/dl)	133.00 ± 61.68	125.91 ± 65.50	205.00 ± 243.22

Values are expressed as mean ± SD. Total-C = total cholesterol; HDL-C = high-density lipoprotein;

LDL-C = low-density lipoprotein; TG = triglyceride

Table 9 Hepatic and renal functions at week 0, week 8, and week 16 (n = 11)

Parameters	Week 0	Week 8	Week 16
ALT (U/L)	30.82 ± 12.82	27.82 ± 12.68	32.36 ± 15.21
AST(U/L)	23.82 ± 8.80	22.00 ± 8.48	23.09 ± 8.29
SCr (mg/dl)	1.12 ± 0.20	1.15 ± 0.20	1.09 ± 0.22

Values are expressed as mean ± SD. ALT = serum alanine aminotransferase;

AST = serum aspartate aminotransferase; SCr = serum creatinine

4.4 Compliance and Adverse Events

When twelve patients who completed the study were followed-up, the average percentage of compliance was 81.48±15.66. There were 5 male patients out of 13 patients reporting the adverse events. One reported muscle weakness which made him withdraw from the study, one reported dizziness, one reported dizziness, mild constipation, bitter taste and thirst, one reported nausea, and the other reported severe thirst.

CHAPTER V

DISCUSSION

5.1 Characteristics of the Participants

In this study, approximately 90% of the patients aged between 50 – 70 years and the average age was 56.9 ± 6.8 years. It was consistent with other epidemiological studies. The survey in Thailand in 2009 revealed that the prevalence of diabetes mellitus increased as the age of the population increased [34]. The other studies from the other regions of the world also showed the similar results. The study from Ghana showed that the average age of type 2 diabetic patients was 54.7 ± 13.4 years [85], and the study from South Korea showed that the risk of type 2 diabetes mellitus was increased when the population got older [86]. However, the onset of this disease has become younger as more children and adolescents suffered from it. The factors leading to this frightening situation are sedentary lifestyle, obesity, and genetics [2, 87, 88].

In the aspect of educational level, approximately 40% of the patients in this study graduated from primary school. The study by Chung et al. [86] showed that lower educational levels was the risk factor of type 2 diabetes mellitus. The study in Europe also reported the same result [89]. Interestingly, another study from South Korea [90] also found that type 2 diabetic patients who had lower educational level received less preventive care processes (i.e. fundus examination, microalbuminuria

examination, and diabetes mellitus education) than those who received higher educational level.

When body mass index (BMI) of the participants was considered according to the criterion for Asian people developed by Kanazawa et al. [83], more than 50 % of the participants were overweight. This was consistent with the previous epidemiological studies which found that BMI had a positive relationship with diabetes mellitus [86, 91, 92]. However, there is a drawback of the use of BMI to predict the risk of diabetes mellitus as it cannot distinguish weight gain from muscle, adipose tissue, or other factors. As a result, a person with high BMI may not have an increased risk of diabetes mellitus.

Waist circumference (WC) and waist-to-hip ratio (WHR) are anthropometric parameters which reflect abdominal fat more accurately than BMI [82]. In this study, when the criteria for Asian people [84] were used, almost all participants had both parameters exceeding the cut-off. The study from various regions of the world showed the positive relationship between these parameters and diabetes mellitus [86, 91-93]. WC and WHR can reflect the volume of abdominal fat mass. Adipocytes in abdominal cavity releases cytokines and free fatty acids which lead to insulin resistance both in liver and muscle. So, adipose obesity, displayed by BMI, WC, and WHR exceeding the cut-offs, positively relates to diabetes mellitus [2, 5, 11, 94]. On the other hand, hip circumference (HC) has been found to inversely relate to diabetes mellitus [93, 95-97]. This may be due to the protective effect of gluteofemoral fat depot on diabetes mellitus and cardiovascular disease. Gluteofemoral fat has different lipid metabolism from abdominal fat. It responds to postprandial fat more slowly than abdominal fat and can protect other tissues from excess fatty acids. Moreover, it

releases beneficial cytokines including adiponectin which improves glycemic control [98]. However, to date there are no criteria or cut-offs to decide how long HC would be beneficial.

5.2 Nutrients and Caloric Intakes of the Participants

The average total energy intakes of male and female participants throughout the study were 1570.8 ± 663.1 and 1331.3 ± 470.7 Kcal/day respectively. Thai dietary reference intake (Thai DRI) states that the appropriate energy intakes are 2,100 Kcal/day and 1,750 Kcal/day for men and women aged 19-70 years respectively [99]. So, the participants in the present study had lower energy intakes than Thai DRI recommendation. Percent of DRI for energy intakes of male and female participants were 74.8 ± 31.6 and 76.1 ± 26.9 respectively. The average energy intake of male participants in this study were less than those of male aged between 51-59 years in the survey of diet consumption of Thai people from 2008 to 2009 (1591.1 Kcal/day), while these parameters of females in this study were more than those of female aged between 60-69 years in that survey (1146.2 Kcal/day) [100]. Moreover, energy requirement may be calculated by the equation of Ikeda et al. [101]. The energy calculated from that equation is then multiplied by 1.53 which is a mean physical activity level (PAL) for sedentary or light activity lifestyle [102]. Almost all of the participants in the present study had energy intakes less than energy requirement calculated by the stated method.

When percentages of energy distribution in this study were compared with that of Bangkok people from the survey of diet consumption of Thai people from 2008 to 2009 [100], percentages of energy distribution in this study were similar to that

survey. The suitable energy distribution is 50-55% of total energy from carbohydrate, 10-20% of total energy from protein, and 25-35% of total energy from fat [37, 38, 49]. Percentages of energy distribution in this study was also similar to the recommendation.

Dietary fiber, which is the non-digestible polysaccharides and lignin occurring in plants, has a beneficial effect and the guidelines in many countries determine the DRI [103, 104]. The dietary fiber intake of the participants throughout the study was less than the dietary fiber intake of Bangkok people from the Thai survey (2008 – 2009) [100]. The participants of both studies consumed dietary fiber less than DRI for Thai (25 g/day) [99]. Dietary fiber has a protective effect on cardiovascular health and an inverse relationship with obesity and diabetes mellitus [105]. Some studies showed that dietary fiber intake inversely related to waist circumference [106] and could reduce the risk of obesity [107]. The consumption of dietary fiber can improve insulin sensitivity and blood sugar level [103, 104, 108]. As a result, too low dietary fiber of the participants in this study may be related to the inappropriate anthropometric parameters and blood sugar level.

The nutrients and caloric intakes expressed in this study, however, may be underestimated due to several factors. The participants or investigators may not be able to estimate the amount of consumed foods. There was a trend to omit recording some food that seemed too troublesome to record. When the written record were transformed to the food code, the coding errors may occurred as the food description was inadequate to understand the type and quantity of ingredients [82]. Other factors included limited dietary database and possible bias from the investigator [100].

5.3 Effect of *Gymnema inodorum* Tea on Blood Sugar Level

Fasting blood sugar levels and hemoglobin A_{1C} (HbA_{1C}) at week 0, week 8, and week 16 did not differ significantly. It indicated that the consumption of *G. inodorum* tea for 8 weeks had no effect on blood sugar levels. Total energy intakes, calories from carbohydrate, protein, and fat, and amount of dietary fiber intake did not significantly change throughout the study. It seems that they were not confounder for determining the effect of *G. inodorum* tea on blood sugar levels and lipid profiles. However, the study by Chiabchalard et al. [24] found that the consumption of *G. inodorum* tea had the hypoglycemic effect in healthy subjects. There were two factors that may be related to the inconsistent result. Firstly, the characteristics of the participants in both studies were different. The participants in this study were type 2 diabetic patients who had hypoglycemic drugs and abnormal anthropometric parameters which related to metabolic and cardiovascular diseases while the participants in the other study were healthy. Secondly, the carbohydrate intakes of the participants in this study and that study were different. Given that the participants in this study consumed 3 meals of food per day, the average carbohydrate intake per meal was 289.81 kcal, while the standard meal used in the other study provided 225 kcal. As Chiabchalard et al. discussed that the hypoglycemic effect of *G. inodorum* tea was dose-dependent, the dose of *G. inodorum* tea used in this study may be insufficient.

Moreover, when this study was compared to the studies about the efficacy of *G. sylvestre* which had hypoglycemic triterpenoid saponins like *G. inodorum* [17, 74, 109], the result was still inconsistent. It may be caused by different dosage form in each study. The study by Baskaran et al. [17] used GS₄, the alcoholic extract of

G. sylvestre, at the dose of 400 mg/day, while the study by Al-Romaiyan et al. [74] used OSA®, another type of the alcoholic extract of *G. sylvestre*, at the dose of 1 g/day. The recent clinical study by Paliwal et al. [109] used the powder of dried *G. sylvestre* leaves at the dose of 6 g/day. Hence the participants in those studies might receive more hypoglycemic triterpenoid saponins than in the present study.

Characteristics of the participants in each study were also another factor that should be considered. The average diabetic duration of the participants in the study by Baskaran et al. [17] was 2.7 ± 1.2 years. The study by Paliwal et al. [109] used newly diagnosed patients. The average diabetic duration in the present study was 8.3 ± 3.9 years. The more diabetic duration of the present study may be one factor that affected the efficacy of *G. inodorum* tea as the study from Japan showed that the more the diabetic duration was, the more fasting blood sugar and HbA_{1C} were [110].

HbA_{1C} is another parameter evaluating blood glucose levels in the present study. Its advantage is that it reflects blood sugar levels in the long term and is not affected by the recently-consumed meal [111]. Its disadvantage is that its concentration depends on the lifespan of the red blood cell which is 120 days while the duration of the controlled and treatment phases were 8 weeks (about 60 days). However, there is a study that used HbA_{1C} to evaluate the effect of the intervention on blood glucose levels and found significant change in 8 weeks such as the study of the hypoglycemic effect of *Scaphium scaphigerum* drink in type 2 diabetic patients [65]. The present study, on the other hand, did not find the significant change of HbA_{1C} after the 8-week intervention.

Fructosamine, a product of the interaction between glucose and albumin, may detect the change of blood glucose levels because albumin has a shorter lifespan than

red blood cell. So a change in glucose level can be detected by fructosamine earlier than HbA_{1C} [111]. For example, the study by Ryan et al. [112], which studied the effect of the consumption of herbal tea containing *Populus tremuloides* and *Heracleum lanatum* for 10 days, the blood sugar values and HbA_{1C} of diabetic patients who had poor glycemic control (HbA_{1C} > 120% of normal value) did not change significantly while fructosamine reduced significantly.

5.4 Effects of *Gymnema inodorum* Tea on Serum Lipid Profiles

In the present study, there were no significant changes in lipid profiles throughout the study. It indicated that the consumption of *G. inodorum* tea had no effect on lipid profile. This result of the present study was inconsistent with those of *G. sylvestre*. One study on the effect of *G. sylvestre* hydroalcoholic extract in rats for 10 weeks showed that the extract could reduce plasma triglyceride level in the rats receiving normal-fat diet [113]. Another study in rats from India also showed that *G. sylvestre* extract could reduce total-C, LDL-C, TG, and very-low-density lipoprotein (VLDL-C), and increase HDL-C [75]. The clinical study by Baskaran et al. [17] indicated that *G. sylvestre* alcoholic extract could reduce total-C, TG, phospholipids, and free fatty acids after the use of the extract about 18-20 months. To date, the data of antihyperlipidemic of *G. inodorum* both in vivo studies and clinical trials are limited. Thus the further studies are needed to evaluate this effect.

In addition, there is the relationship between lipid profiles and glucose level. The study by Wägner et al. [114] revealed that optimized glycemic control could increase HDL-C level, reduce LDL-C level and particle sizes. On the other hand, the TG level positively relates to fasting and 2 hour post-load glucose whereas HDL-C

inversely relates to those parameters [115]. In the present study, uncontrolled fasting blood sugar levels might lead to no improvement on lipid profiles, or else no improvement on lipid profiles might contribute to poor glycemic control.

5.5 Effects of *Gymnema inodorum* Tea on Hepatic and Renal Functions

Effect of the consumption of *G. inodorum* tea on hepatic function was evaluated by serum aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) which are enzymes required for amino-transfer reactions. ALT is more liver-specific than AST because it is found primarily in the liver and kidney whereas AST is found at the heart, liver, skeletal muscle, and kidney. Hepatic injuries increase the activity of both enzymes in serum [116]. There were no significant differences in both enzymes throughout the study. The average serum activity of both enzymes also did not exceed the normal range. These indicated that *G. inodorum* tea did not have deleterious effects on the liver. The result was consistent with the study by Chiabchalard et al. [24] which found that *G. inodorum* tea had no effect on liver function profiles of healthy subjects. Moreover, the result was consistent with the in vivo study of *G. sylvestre* including the study in rats by Shigematsu et al. [113]. There were no differences in AST and ALT between the controlled group and the group receiving *G. sylvestre* hydroalcoholic extract. The study in rats by Ogawa et al. [117] also showed no differences in AST and ALT between the controlled group and the group receiving *G. sylvestre* extraction powder.

Effect of the consumption of *G. inodorum* tea on renal function was evaluated by serum creatinine (SCr) which is the product of creatine and phosphocreatine breakdown in muscle and excreted through the kidney. Its serum level inversely

related to glomerular filtration rate although it can be affected by age, sex, exercise, some drugs, muscle mass, nutritional status, and meat intake [118]. The present study showed that average SCr did not significantly change throughout the study and did not exceed the normal range. This could infer that *G. inodorum* tea had no effect on the kidney. To date, there are no in vivo or clinical studies evaluating the effect of *G. inodorum* on renal function. The result of the present study was consistent with the in vivo studies in rats which found that *G. sylvestre* extract had no effect of renal function [113, 117].

Chapter VI

Conclusion

This quasi-experimental study evaluated the effect of the consumption of *Gymnema inodorum* tea on blood sugar, lipid profiles, hepatic and renal functions, and adverse events in type 2 diabetic patients. After the consumption of *G. inodorum* tea for 8 weeks, there were no significant differences in fasting blood sugar and hemoglobin A1C before and after the intervention. Hence *G. inodorum* tea had no effect on blood sugar level. The consumption of *G. inodorum* tea did not affect the serum levels of total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglyceride. It also had no effect on liver and hepatic functions as serum activity of alanine transferase, aspartate transferase, and serum level of creatinine did not significantly change throughout the study. There are some limitations in this study. Firstly, the sample size was quite small. Secondly, the data from 3-day food records may estimate nutrients and caloric intakes inaccurately. Lastly, physical activities which also affect the glycemic control and lipid profiles are not evaluated throughout the study. The further study should have larger sample size and longer study duration. Other confounders including nutrients and caloric intakes, physical activity etc. should be measured by the standard and convenient method. In addition, more biochemical parameters should be measured. Other study design such as a crossover trial or randomized controlled trial should be applied.

References

- [1] Powers, A. C. Diabetes Mellitus. in A. S. Fauci, E. Braunwald, D. L. Kasper, S. L. Hauser, D. L. Longo, J. L. Jameson, *et al.*, Harrison's Principles of Internal Medicine, 2275-2304. New York: McGraw-Hill, 2008.
- [2] Triplitt, C. L., Reasner, C. A. and Isley, W. L. Diabetes Mellitus. in J. T. DiPiro, R. L. Talbert, G. C. Yee, G. R. Matzke, B. G. Wells and L. M. Posey, Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 1205-1241. New York: McGraw-Hill, 2008.
- [3] Wild, S., Sicree, R., Gojka, R., King, H. and Green, A. Global Prevalence of Diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care. 27 (2004): 1047-1053.
- [4] World Health Organization. Diabetes [Online]. 2011. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> [2011, June 11].
- [5] Stumvoll, M., Goldstein, B. J. and van Haeften, T. W. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. Lancet. 365 (2005): 1333-1346.
- [6] Tapp, R. J., Zimmet, P. Z., Harper, C. A., de Courten, M. P., McCarty, D. J., Balkau, B., *et al.* Diagnostic thresholds for diabetes: The association of retinopathy and albuminuria with glycaemia. Diabetes Research and Clinical Practice. 73 (2006): 315-321.

- [7] Goraya, T. Y., Leibson, C. L., Palumbo, P. J., Weston, S. A., Killian, J. M., Pfeifer, E. A., *et al.* Coronary atherosclerosis in diabetes mellitus: A population-based autopsy study. Journal of the American College of Cardiology. 40 (2002): 946-953.
- [8] The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 375 (2010): 2215-2222.
- [9] Leelawattana, R., Rattarasarn, C., Lim, A., Soonthornpun, S. and Setasuban, W. Causes of death, incidence and risk factors of cardiovascular diseases in Thai type 2 diabetic patients: a 5-year follow-up study. Diabetes Research and Clinical Practice. 60 (2003): 183-189.
- [10] Simon, D. and Balkau, B. Diabetes mellitus, hyperglycaemia and cancer. Diabetes & Metabolism. 36 (2010): 182-191.
- [11] Virally, M., Blicke, J.-F., Girard, J., S., H., Simon, D. and Guillausseau, P.-J. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, pathophysiology, unmet needs and therapeutical perspectives. Diabetes 33 (2007): 231-244.
- [12] Inzucchi, S. E. Oral Antihyperglycemic Therapy for Type 2 Diabetes. Journal of the American Medical Association. 287 (2002): 360-372.
- [13] Mukherjee, P. K., Maiti, K., Mukherjee, K. and Houghton, P. J. Leads from Indian medicinal plants with hypoglycemic potentials. Journal of Ethnopharmacology. 106 (2006): 1-28.
- [14] Ramkumar, K. M., Thayumanavan, B., Palvannan, T. and Rajaguru, P. Inhibitory effect of *Gymnema montanum* leaves on α -glucosidase activity

and α -amylase activity and their relationship with polyphenolic content.

Medicinal Chemistry Research, 19 (2010): 948-961.

- [15] Williamson, E. M. Major herbs of Ayurveda. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2002.
- [16] Ulbricht, C. E. Natural standard herb & supplement guide: an evidence-based reference. Maryland Heights: Mosby Elsevier, 2010.
- [17] Baskaran, K., Ahamath, B. K., Shanmugasundaram, K. R. and Shanmugasundaram, E. R. B. Antidiabetic effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients. Journal of Ethnopharmacology, 30 (1990): 295-305.
- [18] Ahmed, A. B. A., Rao, A. S. and Rao, M. V. *In vitro* callus and *in vivo* leaf extract of *Gymnema sylvestre* stimulate β -cells regeneration and anti-diabetic activity in Wistar rats. Phytomedicine, 17 (2010): 1033-1039.
- [19] Daisy, P., Eliza, J. and Mohamed Farook, K. A. M. A novel dihydroxy gymnemic triacetate isolated from *Gymnema sylvestre* possessing normoglycemic and hypolipidemic activity on STZ-induced diabetic rats. Journal of Ethnopharmacology, 126 (2009): 339-344.
- [20] Persaud, S. J., Al-Majed, H., Raman, A. and Jones, P. M. *Gymnema sylvestre* stimulates insulin release *in vitro* by increased membrane permeability. Journal of Endocrinology, 163 (1999): 207-212.
- [21] Chattopadhyay, R. R. Possible mechanism of antihyperglycemic effect of *Gymnema sylvestre* leaf extract, Part I. General Pharmacology, 31 (1998): 495-496.

- [22] Shimizu, K., Ozeki, M., Tanaka, K., Itoh, K., Nakajyo, S., Urakawa, N., *et al.* Suppression of glucose absorption by extracts from the leaves of *Gymnema inodorum*. Journal of Veterinary Medical Science. 59 (1997): 753-757.
- [23] Gopiesh khanna, V. and Kannabiran, K. Antimicrobial activity of saponin fractions of the leaves of *Gymnema sylvestre* and *Eclipta prostrata*. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 24 (2008): 2737-2740.
- [24] Chiabchalard, A., Tencomnao, T. and Santiyanont, R. Effect of *Gymnema inodorum* on postprandial peak plasma glucose levels in healthy human. African Journal of Biotechnology 9 (2010): 1079-1085.
- [25] สุภาภรณ์ ปิติพร. บันทึกของแผ่นดิน 2 ผัก เป็นยา รักษา ชีวิต. กรุงเทพมหานคร: ประมัตต์ การพิมพ์, 2552.
- [26] Chanwitheesuk, A., Teerawutgulrag, A. and Rakariyatham, N. Screening of antioxidant activity and antioxidant compounds of some edible plants of Thailand. Food Chemistry. 92 (2005): 491-497.
- [27] Shimizu, K., Ozeki, M., Iino, A., Nakajyo, S., Urakawa, N. and Atsuchi, M. Structure-activity relationships of triterpenoid derivatives extracted from *Gymnema inodorum* leaves on glucose absorption. Japanese Journal of Pharmacology. 86 (2001): 223-229.
- [28] Yammuenart, D. Chemical constituents and their biological activities of *Gymnema inodorum* Dence. and *Moringa oleifera* Lam. Master's thesis. Department of Chemistry, Chulalongkorn University, 2007.
- [29] Shaw, J. E., Sicree, R. A. and Zimmet, P. Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. Diabetes Research and Clinical Practice. 87 (2010): 4-14.

- [30] Gupta, R. and Kumar, P. Global diabetes landscape—type 2 diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology, risk factors, and control. Insulin, 3 (2008): 78-94.
- [31] Soria, M. L. B., Sy, R. G., Vega, B. S., Ty-Willing, T., Abenir-Gallardo, A., Velandria, F., *et al.* The incidence of type 2 diabetes mellitus in the Philippines: A 9-year cohort study. Diabetes Research and Clinical Practice, 86 (2009): 130-133.
- [32] Nakano, T. and Ito, H. Epidemiology of diabetes mellitus in old age in Japan. Diabetes Research and Clinical Practice, 77 (2007): S76-S81.
- [33] วิฑูรย์ โล่สุนทร และวิโรจน์ เจียมจรัสรังษี. ระบาดวิทยาของโรคเบาหวาน ปัจจัยเสี่ยง และการตรวจคัดกรองในประเทศไทย [Online]. 2550. Available from: <http://hdl.handle.net/123456789/1653>
- [34] วิชัย เอกพลากร, เขาวรัตน์ ประปักษ์ขาม, สุรศักดิ์ ฐานีพานิชกุล, หทัยชนก พรอคเจริญ, วราภรณ์ เสถียรนพเก้า และกนิษฐา ไทยกล้า. รายงานการสำรวจสุขภาพประชาชนไทย โดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 พ.ศ. 2551-2. นนทบุรี: สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย, 2553.
- [35] นิพา ศรีช้าง. การคาดประมาณจำนวนประชากรที่เป็นโรคเบาหวานในประเทศไทย ในปี พ.ศ. 2554-2563. Weekly Epidemiological Surveillance Report, 41 (2010): 622-624.
- [36] Powers, A. C. Diabetes Mellitus. in D. L. Longo, A. S. Fauci, D. L. Kasper, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo, Harrison's principles of Internal Medicine, 2968-3003. New York: McGraw-Hill, 2012.
- [37] สมาคมโรคเบาหวานแห่งประเทศไทย ในพระบรมราชูปถัมภ์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี, สมาคมต่อมไร้ท่อแห่งประเทศไทย, กรมการแพทย์ กระทรวง

สาธารณสุข และสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน พ.ศ. 2554. กรุงเทพมหานคร: ศรีเมืองการพิมพ์, 2554.

- [38] Roth, S. L. Disease of the endocrine system. in P. Williams, Nutrition Therapy and Pathophysiology, 471-519. Belmont: Wadsworth, 2011.
- [39] ชัยชาญ ดีโรจนวงศ์. การวินิจฉัย พยาธิสรีรวิทยา และการจำแนกประเภทโรคเบาหวาน. ใน บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, พงศธร มีสวัสดิ์ดีสม และเนติ สุขสมบุรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 1-11. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [40] Brunton, L., Parker, K., Blumenthal, D. and Buxton, I. Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. New York: McGraw-Hill, 2008.
- [41] ศุภโชค มั่งมุล. Sulfonylurea and Non-sulfonylurea Insulin Secretagogues. ใน บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสนห์, พงศธร มีสวัสดิ์ดีสม และเนติ สุขสมบุรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 13-24. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [42] Kahn, S. E. The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of Type 2 diabetes. Diabetologia. 46 (2003): 3-19.
- [43] ชิติ สันบุญ. ภาวะแทรกซ้อนชนิดเฉียบพลันในเบาหวาน การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเบาหวานแบบองค์รวม, 63-69. สาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตะบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2554.

- [44] Calcutt, N. A., Cooper, M. E., Kern, T. S. and Schmidt, A. M. Therapies for hyperglycaemia-induced diabetic complications: from animal models to clinical trials. Nature Reviews. Drug Discovery, 8 (2009): 417-429.
- [45] Frayn, K. N. Metabolic Regulation: A Human Perspective. 3rd edition. Chicester: Wiley-Blackwell, 2010.
- [46] Kitada, M., Zhang, Z., Mima, A. and King, G. L. Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. Journal of Diabetes Investigation, 1 (2010): 77-89.
- [47] Giaccari, A., Sorice, G. and Muscogiuri, G. Glucose toxicity: The leading actor in the pathogenesis and clinical history of type 2 diabetes – mechanisms and potentials for treatment. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 19 (2009): 365-377.
- [48] จงจิตร อังคทะวานิช. Dietary management in diabetes mellitus. ใน นุชบา จินดา วิกฤษณ์, ชนรัตน์ สรวลเสนท์, พงศธร มีสวัสดิ์ดีสม และเนติ สุขสมบุรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 109-114. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [49] Franz, M. J. Medical nutrition therapy for diabetes mellitus and hypoglycemia of nondiabetic origin. in Y. Alexopoulos, Krause's Food & Nutrition Therapy, 764-809. St. Louis: Saunders Elsevier, 2008.
- [50] Alpers, D. H., Stenson, W. F., Taylor, B. E. and Bier, D. M. Manual of Nutritional Therapeutics. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2008.

- [51] ฉกาจ ฟ่องอักษร. การออกกำลังกายกับโรคเบาหวาน. ใน บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, พงศธร มีสวัสดิ์сім และเนติ สุขสมบูรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 91-100. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [52] พงศธร มีสวัสดิ์סים. Clinical Pharmacology of Metformin. ใน บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, พงศธร มีสวัสดิ์סים และเนติ สุขสมบูรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 25-35. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [53] ชีร์ดีถ์ เหลืองมั่นคง. α -glucosidase inhibitors. ใน บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, พงศธร มีสวัสดิ์סים และเนติ สุขสมบูรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 37-45. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [54] ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์. Basics of insulin therapy for diabetes mellitus. ใน บุษบา จินดาวิจักษ์ณ์, ธนรัตน์ สรวลเสน่ห์, พงศธร มีสวัสดิ์סים และเนติ สุขสมบูรณ์, Diabetes Educator Training Program for Pharmacist, 69-89. กรุงเทพมหานคร: ประชาชน, 2555.
- [55] คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาจากสมุนไพร พ.ศ. 2549. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2549.
- [56] Gallagher, A. M. Traditional Antidiabetic Plants: an Overview of their Use, Possible Mechanisms of Action and Future Research Needs. In R. R. Watson and V. R. Preedy, Botanical Medicine in Clinical Practice, 552-563. Wallingford: CAB International, 2008.
- [57] Damasceno, D. C. and Volpato, G. T. Antidiabetic Botanical Extracts. In R. R. Watson and V. R. Preedy, Botanical Medicine in Clinical Practice, 547-551. Wallingford: CAB International, 2008.

- [58] Dunning, T. Glucose-lowering Effects of Plants. In R. R. Watson and V. R. Preedy, Botanical Medicine in Clinical Practice, 575-586. Wallingford: CAB International, 2008.
- [59] รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล, สมภพ ประธานธรรารักษ์, วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล และ จุฑาธิป เขียววงษ์จันทร์. สมุนไพรและตำรับยาไทย: การเลือกใช้ตามหลักวิชาการ. กรุงเทพมหานคร: สามลดา, 2555.
- [60] Ulbricht, C. and Seamon, E. Natural Standard Herbal Pharmacotherapy: An Evidence-Based Approach. St. Louis: Mosby Elsevier, 2010.
- [61] Ahmed, A. B. A., Komalavalli, N., Muthukumar, M., Benjamin, J. H. F., Rao, A. S., Kim, S. K., *et al.* Pharmacological activities, phytochemical investigations and *in vitro* studies of *Gymnema sylvestre* R.Br. - a historical review. in V. K. Gupta, Comprehensive bioactive natural products - potential & challenges, 75-99. Houston: Studium, 2010.
- [62] Geil, P. and Shane-McWhorter, L. Dietary supplements in the management of diabetes: potential risks and benefits. Journal of the American Dietetic Association. (2008): S59-S65.
- [63] Cicero, A. F. G., Derosa, G. and Gaddi, A. What do herbalists suggest to diabetic patients in order to improve glycemic control? Evaluation of scientific evidence and potential risks. Acta Diabetologica. 41 (2004): 91-98.
- [64] Grover, J. K., Yadav, S. and Vats, V. Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. Journal of Ethnopharmacology. 81 (2002): 81-100.

- [65] รัตติยา วีระนิตินันท์ และสุญญาณี พงษ์ธนานิกร. ผลของการบริโภคน้ำลูกสำรองต่อระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2. เภสัชกรรมโรงพยาบาล. 17 (2550): 120-127.
- [66] สุภาภรณ์ ปิติพร และผกากรอง ขวัญข้าว. สมุนไพรเพื่อชีวิต พิชิตโรคภัย. กรุงเทพมหานคร: ปรมัตถ์การพิมพ์, 2551.
- [67] Liu, B., Asare-Anane, H., Al-Romaiyan, A., Huang, G., Amiel, S. A., Jones, P. M., *et al.* Characterisation of the insulinotropic activity of an aqueous extract of *Gymnema Sylvestre* in mouse beta-cells and human islets of Langerhans. Cellular Physiology and Biochemistry. 23 (2009): 125-132.
- [68] Shanmugasundaram, K. R., Panneerselvam, C., Samudram, P. and Shanmugasundaram, E. R. B. Enzyme changes and glucose utilisation in diabetic rabbits: the effect of *Gymnema sylvestre*, R.Br. Journal of Ethnopharmacology. 7 (1983): 205-234.
- [69] Shanmugasundaram, E. R. B., Gopinath, K. L., Shanmugasundaram, K. R. and Rajendran, V. M. Possible regeneration of the islets of langerhans in streptozotocin-diabetic rats given *Gymnema sylvestre* leaf extracts. Journal of Ethnopharmacology. 30 (1990): 265-279.
- [70] Sugihara, Y., Nojima, H., Matsuda, H., Murakami, T., Yoshikawa, M. and Kimura, I. Antihyperglycemic effects of gymnemic acid IV, a compound derived from *Gymnema sylvestre* leaves in streptozotocin-diabetic mice. Journal of Asian Natural Products Research. 2 (2000): 321-327.
- [71] Yadav, M., Lavania, A., Tomar, R. and Prasad, G. B. K. S. Complementary and comparative study on hypoglycemic and antihyperglycemic activity of various extracts of *Eugenia jambolana* seed, *Momordica charantia* fruits,

- Gymnema sylvestre*, and *Trigonella foenum graecum* seeds in rats. Applied Biochemistry and Biotechnology. 160 (2010): 2388-2400.
- [72] Shimizu, K., Iino, A., Nakajima, J., Tanaka, K., Nakajyo, S., Urakawa, N., *et al.* Suppression of glucose absorption by some fractions extracted from *Gymnema sylvestre* leaves. Journal of Veterinary Medical Science. 59 (1997): 245-251.
- [73] Shanmugasundaram, E. R. B., Rajeswari, G., Baskaran, K., Kumar, B. R. R., Shanmugasundaram, K. R. and Ahmath, B. K. Use of *Gymnema sylvestre* leaf extract in the control of blood glucose in insulin-dependent diabetes mellitus. Journal of Ethnopharmacology. 30 (1990): 281-294.
- [74] Al-Romaiyan, A., Liu, B., Asare-Anane, H., Maity, C. R., Chatterjee, S. K., Koley, N., *et al.* A novel *Gymnema sylvestre* extract stimulates insulin secretion from human islets in vivo and in vitro. Phytotherapy Research. 24 (2010): 1370-1376.
- [75] Rachh, P. R., Rachh, M. R., Ghadiya, N. R., Modi, D. C., Modi, K. P., Patel, N. M., *et al.* Antihyperlipidemic activity of *Gymnema sylvestre* R. Br. leaf extract on rats fed with high cholesterol diet. International Journal of Pharmacology. 6 (2010): 138-141.
- [76] Shigematsu, N., Asano, R., Shimosaka, M. and Okazaki, M. Effect of administration with the extract of *Gymnema sylvestre* R. Br leaves on lipid metabolism in rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 24 (2001): 713-717.

- [77] Klungsupya, P., Phantanaprates, W., Muangman, T., Wannissorn, B., Khayungarnnawee, A., Reak-Um, U., *et al.* New healthy beverages "Chiang-Da" developed from Thai indigenous vegetable *Gymnema inodorum* Decne possessing antioxidant and hypoglycemic activities The 4th Sino-Thai international conference "Traditional medicine and research and development in Pharmacy related area", 37-41. 2010.
- [78] เต็มศรี ชำนิจารกิจ. สถิติประยุกต์ทางการแพทย์. กรุงเทพมหานคร: สำนักพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2544.
- [79] จรณิต แก้วกั้งวาล และประตاپ สิงหสิวานนท์. ขนาดกลุ่มตัวอย่างในการวิจัยทางคลินิก. ใน พรรณี ปิติสุทธีธรรม และชยันต์ พิเชียรสุนทร, ตำราการวิจัยทางคลินิก, 107-143. กรุงเทพมหานคร: คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล, 2554.
- [80] สุวาทิ รักษ์บริสุทธีศรี, อรอนงค์ กังสดาลอำไพ, ลินนา ทองยงค์ และชิตีรัตน์ ปานม่วง. ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการเสริมโครเมียมนิโคตินेटในผู้ป่วยโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2. เภสัชกรรมโรงพยาบาล. 20 (2553): 210-220.
- [81] รุจิรา สัมมะสุด. รายการอาหารแลกเปลี่ยนไทย (Thai food exchange list). วารสารโภชนาบำบัด. 15 (2547): 33 - 45.
- [82] Gibson, R. S. Principles of Nutritional Assessment. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- [83] Kanazawa, M., Yoshiike, N., Osaka, T., Numba, Y., Zimmet, P. and Inoue, S. Criteria and classification of obesity in Japan and Asia-Oceania. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition. 11 (2002): S732-S737.

- [84] Lear, S. A., James, P. T., Ko, G. T. and Kumanyika, S. Appropriateness of waist circumference and waist-to-hip ratio cutoffs for different ethnic groups. European Journal Of Clinical Nutrition. 64 (2010): 42-61.
- [85] Danquah, I., Bedu-Addo, G., Terpe, K. J., Micah, F., Amoako, Y. A., Awuku, Y. A., *et al.* Diabetes mellitus type 2 in urban Ghana: characteristics and associated factors. Bmc Public Health. 12 (2012):
- [86] Chung, H. R. and Perez-Escamilla, R. Risk factors of type 2 diabetes among Korean adults: The 2001 Korean national health and nutrition examination survey. Nutrition Research and Practice. 3 (2009): 286-294.
- [87] Kaufman, F. R. Type 2 diabetes in children and young adults: a “new epidemic”. Clinical Diabetes. 20 (2002): 217-218.
- [88] Bloomgarden, Z. T. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic. Diabetes Care. 27 (2004): 998-1010.
- [89] Sacerdote, C., Ricceri, F., Rolandsson, O., Baldi, I., Chirlaque, M.-D., Feskens, E., *et al.* Lower educational level is a predictor of incident type 2 diabetes in European countries: The EPIC-InterAct study. International Journal of Epidemiology. 41 (2012): 1162-1173.
- [90] Ko, K. D., Kim, B. H., Park, S. M., Oh, S. I., Um, C. S., Shin, D. W., *et al.* What are patient factors associated with the quality of diabetes care?: results from the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Bmc Public Health. 12 (2012):
- [91] Chen, C.-C., Wang, W.-S., Chang, H.-Y., Liu, J.-S. and Chen, Y.-J. Heterogeneity of body mass index, waist circumference, and waist-to-hip

- ratio in predicting obesity-related metabolic disorders for Taiwanese aged 35–64 y. Clinical Nutrition. 28 (2009): 543-548.
- [92] Schulze, M. B., Thorand, B., Fritsche, A., Häring, H. U., Schick, F., Zierer, A., *et al.* Body adiposity index, body fat content and incidence of type 2 diabetes. Diabetologia. 55 (2012): 1660-1667.
- [93] Snijder, M. B., Zimmet, P. Z., Visser, M., Dekker, J. M., Seidell, J. C. and Shaw, J. E. Independent and opposite associations of waist and hip circumferences with diabetes, hypertension and dyslipidemia: the AusDiab Study. International Journal of Obesity. 28 (2004): 402-409.
- [94] Despres, J. P. and Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature. 444 (2006): 881-887.
- [95] Janghorbani, M., Momeni, F. and Dehghani, M. Hip circumference, height and risk of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. Obesity Reviews. 13 (2012): 1172-1181.
- [96] Cameron, A. J., Magliano, D. J. and Söderberg, S. A systematic review of the impact of including both waist and hip circumference in risk models for cardiovascular diseases, diabetes and mortality. Obesity Reviews. 14 (2013): 86-94.
- [97] Conway, B., Xiang, Y.-B., Villegas, R., Zhang, X., Li, H., Wu, X., *et al.* Hip Circumference and the Risk of Type 2 Diabetes in Middle-Aged and Elderly Men and Women: The Shanghai Women and Shanghai Men's Health Studies. Annals of Epidemiology. 21 (2011): 358-366.

- [98] Manolopoulos, K. N., Karpe, F. and Frayn, K. N. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. International Journal Of Obesity (2005). 34 (2010): 949-959.
- [99] คณะกรรมการจัดทำข้อกำหนดสารอาหารที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย. ปริมาณสารอาหารอ้างอิงที่ควรได้รับประจำวันสำหรับคนไทย พ.ศ. 2546. กรุงเทพมหานคร: โรงพิมพ์องค์การรับส่งสินค้าและพัสดุภัณฑ์, 2546.
- [98] วราภรณ์ เสถียรนพเก้า, วิชัย เอกพลากร, รัชดา เกษมทรัพย์ และหทัยชนก พรตเจริญ. รายงานการสำรวจการบริโภคอาหารของประชาชนไทย การสำรวจสุขภาพประชาชนไทยโดยการตรวจร่างกาย ครั้งที่ 4 พ.ศ.2551-2552. นนทบุรี: สำนักงานสำรวจสุขภาพประชาชนไทย, 2554.
- [99] Ikeda, K., Fujimoto, S., Goto, M., Yamada, C., Hamasaki, A., Ida, M., *et al.* A new equation to estimate basal energy expenditure of patients with diabetes. Clinical Nutrition (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2012.11.017>
- [100] Food and agricultural organization of the United Nations. Human energy requirements: Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation [Online]. 2004. Available from: <http://www.fao.org/docrep/007/y5686e/y5686e00.htm#Contents>
- [103] Wheeler, M. L. and Pi-Sunyer, F. X. Carbohydrate issues: type and amount. Journal of the American Dietetic Association. 108 (2008): S34-S39.
- [104] Whitney, E. and Rolfes, S. R. Understanding Nutrition. Belmont: Wadsworth, 2008.

- [105] Kaczmarczyk, M. M., Miller, M. J. and Freund, G. G. The health benefits of dietary fiber: Beyond the usual suspects of type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease and colon cancer. Metabolism. 61 (2012): 1058-1066.
- [106] Lin, Y., Huybrechts, I., Vandevijvere, S., Bolca, S., De Keyzer, W., De Vriese, S., *et al.* Fibre intake among the Belgian population by sex–age and sex–education groups and its association with BMI and waist circumference. British Journal of Nutrition. 105 (2011): 1692-1703.
- [107] Kim, S. H., Hong, S. B., Suh, Y. J., Choi, Y. J., Nam, M., Lee, H. W., *et al.* Association between Nutrient Intake and Obesity in Type 2 Diabetic Patients from the Korean National Diabetes Program: A Cross-Sectional Study. J Korean Med Sci. 27 (2012): 1188-1195.
- [108] Galisteo, M., Duarte, J. and Zarzuelo, A. Effects of dietary fibers on disturbances clustered in the metabolic syndrome. The Journal of Nutritional Biochemistry. 19 (2008): 71-84.
- [109] Paliwal, R., Kathori, S. and Upadhyay, B. Effect of gurmar (*Gymnema sylvestre*) powder intervention on the blood glucose levels among diabetics. Studies on Ethno-Medicine. 3 (2009): 133-135.
- [110] Asami, M., Takitani, Y., Fujisawa, Y., Takamiya, T., Tunajima, T., Ejiri, M., *et al.* The frequencies of diabetic complications in elderly non-insulin dependent diabetic patients in Himeji. Diabetes Research and Clinical Practice. 34, Supplement 1 (1996): S79-S83.
- [111] Sacks, D. B. Carbohydrates. in C. A. Burtis, E. R. Ashwood and D. E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 837-902. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006.

- [112] Ryan, E. A., Imes, S., Wallace, C. and Jones, S. Herbal tea in the treatment of diabetes mellitus. Clinical And Investigative Medicine. Médecine Clinique Et Experimentale. 23 (2000): 311-317.
- [113] Shigematsu, N., Asano, R., Shimosaka, M. and Okazaki, M. Effect of Long Term-Administration with *Gymnema sylvestre* R. BR on Plasma and Liver Lipid in Rats. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 24 (2001): 643-649.
- [114] Wägner, A. M. a., Jorba, O., Rigla, M., Bonet, R., de Leiva, A., Ordóñez-Llanos, J., *et al.* Effect of improving glycemic control on low-density lipoprotein particle size in type 2 diabetes. Metabolism. 52 (2003): 1576-1578.
- [115] Giannini, S., Bardini, G., Dicembrini, I., Monami, M., Rotella, C. M. and Mannucci, E. Lipid levels in obese and nonobese subjects as predictors of fasting and postload glucose metabolism. Journal of Clinical Lipidology. 6 (2012): 132-138.
- [116] Panteghini, M. and van Solinge, W. W. Enzymes. in C. A. Burtis, E. R. Ashwood and D. E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 597-644. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006.
- [117] Ogawa, Y., Sekita, K., Umemura, T., Saito, M., Ono, A., Kawasaki, Y., *et al.* *Gymnema sylvestre* leaf extract: A 52-week dietary toxicity study in Wistar rats. Journal of the Food Hygienic Society of Japan. 45 (2004): 8-18.
- [118] Lamb, E. and Price, C. P. Kidney Function Tests. in C. A. Burtis, E. R. Ashwood and D. E. Bruns, Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 797-835. St. Louis: Elsevier Saunders, 2006.

APPENDICES

Appendix A

The Approval from the Ethical Committee,
Lerdsin Hospital



บันทึกข้อความ

ส่วนราชการ สำนักงานจริยธรรมการวิจัยในคน โรงพยาบาลเลิดสิน โทร. ๐-๒๕๓๕-๔๗๙๔ ต่อ ๓๘๐๓

ที่ สธ ๐๓๐๖ / ๑๓ / ๐๙๓

วันที่ ๕ มีนาคม ๒๕๕๕

เรื่อง การขอเข้าเก็บข้อมูล

เรียน หัวหน้ากลุ่มงาน / ฝ่าย ที่เกี่ยวข้อง

งานวิจัย กลุ่มงานสนับสนุนวิชาการ ขอรับรองว่าโครงการวิจัยเรื่อง ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยนอก โรคเบาหวานชนิดที่ ๒ ณ โรงพยาบาลเลิดสิน โดยมี (นาย,นาง,นางสาว).....รพงษ์ เบศรภิญโญวงศ์.....เป็นหัวหน้าโครงการ ได้ขออนุมัติเข้าเก็บข้อมูล ตามหนังสือที่.....ศธ ๐๕๑๒.๑๔/๓๒๓๑..... คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย..... โดยถูกต้องแล้ว และ คณะกรรมการจริยธรรมได้พิจารณาแล้ว(ว/ด/ป).....๑๕ กุมภาพันธ์ ๒๕๕๕..... ผู้อำนวยการอนุมัติ (ว/ด/ป).....๑ มีนาคม ๒๕๕๕..... โดยเอกสารฉบับนี้หมดอายุ (ว/ด/ป).....๑ มีนาคม ๒๕๕๖.....

จึงเรียนมาเพื่อทราบ

(นายวิระ สธิธงกูร)

ประธานคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนโรงพยาบาลเลิดสิน

Appendix B

The Information Sheet

เอกสารชี้แจงโครงการวิจัยเรื่อง ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาล ในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลเลิดสิน

โครงการวิจัยนี้ดำเนินการโดยนิสิตในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชา
อาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ
ได้รับอนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์เรียบร้อยแล้ว โครงการวิจัยนี้
ต้องการอาสาสมัครจำนวน 16 คน ขอความกรุณาอ่านข้อความในเอกสารฉบับนี้ และตัดสินใจ
ว่าท่านยินดีเข้าร่วมโครงการวิจัยนี้หรือไม่ ท่านสามารถสอบถามคำถามเกี่ยวกับโครงการวิจัยนี้
กับผู้วิจัยได้เสมอ

ทำไมจึงต้องมีการศึกษาวิจัยนี้

จุดประสงค์ของการวิจัยนี้ คือ เพื่อศึกษาผลของการบริโภคชาผักเชียงดาต่อระดับ
น้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ในพัฒนาผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจาก
สมุนไพรไทยสำหรับผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2

บุคคลใดบ้างที่สามารถเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

- ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยแพทย์
- ใช้ยาเฉพาะในกลุ่มซัลโฟนิลยูเรีย (sulphonylureas) ได้แก่ กลัยพิไซด์ (Glipizide) กลัยคลาไซด์ (Gliclazide) กลัยเบนคลาไมด์ (Glibenclamide) กลัยเมอพิไรด์ (Glimepiride) และ/หรือเม็ทฟอร์มิน (metformin)
- อายุระหว่าง 35 ถึง 60 ปี
- ไม่มีโรคตับและโรคไต
- ไม่สูบบุหรี่หรือดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์
- ไม่ใช้ยาสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารชนิดอื่นเป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน ก่อนเข้าการศึกษา

ท่านจะต้องทำอะไรบ้างเมื่อเป็นอาสาสมัคร

เจ้าหน้าที่ประจำโครงการวิจัยจะถามคำถามเกี่ยวกับข้อมูลส่วนตัว ข้อมูลเกี่ยวกับอาชีพ และรายได้ วิธีการดำเนินชีวิต ภาวะโภชนาการโดยการคำนวณค่าดัชนีมวลกาย ค่าอัตราส่วนระหว่างเอวต่อสะโพก นอกจากนี้ท่านจะต้องบันทึกชนิดและปริมาณอาหารและเครื่องดื่มที่

บริโภคไปข้างหน้าเป็นเวลา 3 วันติดต่อกัน ซึ่งประกอบด้วยวันทำงาน 2 วัน และวันหยุดประจำสัปดาห์ 1 วัน ส่งแก่ผู้วิจัยในตอนเริ่มต้นการศึกษา สัปดาห์ที่ 8 ของการศึกษา และสิ้นสุดการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 16

ท่านจะได้รับการตรวจร่างกายโดยแพทย์ประจำโครงการ 3 ครั้ง ได้แก่ ตอนเริ่มต้นการศึกษา สัปดาห์ที่ 8 และสิ้นสุดการศึกษาที่สัปดาห์ที่ 16 ท่านจะถูกเจาะเลือดโดยเจ้าหน้าที่ของโรงพยาบาลครั้งละประมาณ 10 มิลลิลิตร (2 ช้อนชา) เพื่อตรวจดูค่าน้ำตาลและไขมันในเลือด ตลอดจนประเมินการทำงานของตับและไต ท่านไม่ต้องเสียค่าผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และค่าซาฟต์เชียงดาเพิ่มเติมจากสิทธิที่ท่านใช้อยู่เป็นประจำ

ท่านจะต้องบันทึกอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากยาหรือการรักษาใดที่ท่านได้รับตลอด 16 สัปดาห์ที่ท่านเข้าร่วมการวิจัย ส่วนในช่วงสัปดาห์ที่ 8 ถึง สัปดาห์ที่ 16 ท่านจะได้รับซาฟต์เชียงดา ให้ท่านรับประทานครั้งละ 1 ซองหลังจากรับประทานอาหารไม่เกิน 15 นาที วันละ 3 ครั้ง ได้แก่ เช้า กลางวัน และเย็น ให้ท่านชงชาโดยนำชา 1 ซอง แช่ในน้ำเดือดปริมาณ 150 มิลลิลิตร เป็นเวลา 5 นาที ระหว่างการศึกษา ผู้วิจัยอาจจะโทรศัพท์มาหาท่านเป็นระยะ ๆ เพื่อเตือนให้ท่านปฏิบัติตามที่กำหนดไว้ ผู้วิจัยจะดูแลท่านโดยการย้ำเตือนให้ท่านทราบถึงอาการข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นจากการบริโภคซาฟต์เชียงดา พร้อมทั้งให้ท่านสามารถถอนตัวจากการศึกษาได้ทันทีในกรณีที่เกิดอาการข้างเคียงหรือไม่ประสงค์จะเข้าร่วมการศึกษาต่อไป

ท่านจะเป็นอาสาสมัครนานเท่าใด

ท่านจะเป็นอาสาสมัครของโครงการวิจัยนี้นับตั้งแต่ท่านลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย และอีก 16 สัปดาห์นับจากตรวจสุขภาพครั้งแรก

ท่านจะได้รับเงินค่าตอบแทนอย่างไร

ท่านจะได้รับค่าตอบแทนเมื่อเข้าร่วมจนถึงสิ้นสุดการศึกษาเป็นจำนวนเงิน 200 บาท

มีความเสี่ยงใดบ้างที่อาจเกิดขึ้นต่อท่านเมื่อเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครของโครงการวิจัยนี้

ท่านอาจรู้สึกเจ็บเพียงเล็กน้อยขณะถูกเจาะเลือด หรืออาจเกิดอาการหน้ามืด หรือรู้สึกวิงเวียนได้ นอกจากนี้การเจาะเลือดอาจก่อให้เกิดรอยช้ำ หรือมีก้อนเลือดใต้ผิวหนังได้ หรืออาจเกิดการติดเชื้อบริเวณที่แทงเข็มเจาะเลือด แต่มีโอกาสดังกล่าวเกิดขึ้นน้อยมาก

สำหรับท่านที่ได้รับซาฟต์เชียงดารับประทานคู่กับยาเบาหวานที่ได้รับจากโรงพยาบาล อาจพบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ซึ่งมีอาการได้แก่ อ่อนเพลีย วิงเวียน หน้ามืด ตาลาย ใจหวิว ใจสั่น หิว อ่อนแรง หรืออาจพบการแพ้ซาฟต์เชียงดา มีอาการผื่นขึ้นตามตัว ตัวบวม ปากบวม

หายใจไม่ออก อย่างไรก็ตาม การวิจัยผลของการดื่มชาผักเชียงดาในผู้ที่มีสุขภาพดีก่อนหน้านี้ ไม่พบอาการดังกล่าว นอกจากนี้ผักเชียงดาเป็นผักพื้นบ้านและสมุนไพรที่มีการรับประทานมาเป็นเวลานานทางภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ อย่างไรก็ตาม ถ้าหากท่านพบอาการข้างเคียงดังกล่าว ท่านสามารถถอนตัวจากการวิจัยได้ทันที และถ้าเป็นไปได้ขอความกรุณาแจ้งผู้วิจัยด้วย

อนึ่ง ผู้ให้ทุนและนักวิจัยไม่มีการให้ทุนสำหรับการรักษาผลแทรกซ้อนใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นในการศึกษา

ท่านจะได้รับประโยชน์ใดจากการเข้าร่วมโครงการวิจัยในครั้งนี้

ท่านจะไม่ได้รับประโยชน์โดยตรงต่อการเข้าร่วมโครงการวิจัยครั้งนี้ แต่ข้อมูลที่ได้รับจากการที่ท่านเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครจะมีประโยชน์ต่อส่วนรวมในอนาคต

บุคคลใดบ้างที่จะสามารถอ่านบันทึกประวัติต่าง ๆ รวมถึงประวัติสุขภาพของท่านได้ และบุคคลใดบ้างที่จะทราบว่าท่านเป็นอาสาสมัครในโครงการวิจัยนี้

ถ้าท่านตัดสินใจเป็นอาสาสมัครของโครงการวิจัยนี้ ทางโครงการจะปกปิดชื่อ และนามสกุลของท่านเป็นความลับ จะมีเพียงแพทย์ ผู้วิจัย และเจ้าหน้าที่ประจำโครงการ ผู้สนับสนุนการวิจัย คณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ และผู้ตรวจสอบจากองค์กรของรัฐเท่านั้นที่มีสิทธิ์ในการอ่านบันทึกประวัติต่าง ๆ รวมถึงประวัติสุขภาพของท่านได้ เพื่อตรวจสอบข้อมูลการวิจัย

หากท่านมีคำถาม จะสามารถถามได้ที่ใดบ้าง

หากท่านมีคำถามเกี่ยวกับโครงการศึกษาวิจัยนี้ รวมถึงการเจ็บป่วยและอาการบาดเจ็บใด ๆ ที่มีสาเหตุมาจากการศึกษาวิจัยนี้ ท่านสามารถสอบถามได้ที่หัวหน้าคณะผู้วิจัย เกษัชกร รพงษ์ เบศรภิญโญวงศ์ หลักสูตรอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 โทร 0859967047 หรือไปรษณีย์อิเล็กทรอนิกส์ rapong@hotmail.com

ท่านสามารถปฏิเสธไม่เข้าร่วมโครงการวิจัยหรือถอนตัวจากการเป็นอาสาสมัครในโครงการนี้ได้หรือไม่ และท่านสามารถถูกยกเลิกจากการเป็นอาสาสมัครในโครงการนี้ได้หรือไม่

ท่านจะเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ ท่านสามารถเลือกที่จะไม่เข้าเป็นอาสาสมัครในโครงการนี้ หรืออาจขอลาออกจากโครงการวิจัย ก่อนสิ้นสุดการวิจัยได้ตลอดเวลา ท่านสามารถถูกยกเลิกจากการเป็นอาสาสมัครในโครงการนี้เมื่อไม่สามารถให้ความร่วมมือแก่ผู้วิจัย เกิดอาการข้างเคียงอย่างรุนแรงจากชาผักเชียงดา และได้รับยาเบาหวานในกลุ่มอื่นนอกจากกลัยพิไซด์ (Glypizide) กลัยเบนคลาไมด์ (Glibenclamide) กลัยคลาไซด์ (Gliclazide) กลัยเมอพิไรด์ (Glimepiride) และ/หรือเมทฟอร์มิน (metformin) อนึ่ง การตัดสินใจไม่เข้าร่วมโครงการ ออกจากโครงการวิจัยก่อนสิ้นสุดการวิจัย และการถูกยกเลิกจากการเป็นอาสาสมัครจะไม่มีผลต่อการรักษา หรือการเข้ารับบริการทางการแพทย์ในอนาคต โดยท่านจะได้รับการรักษาพยาบาลตามมาตรฐาน

Appendix C

The Consent Form

หนังสือแสดงความยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย

ข้าพเจ้า นาย/นาง/นางสาว.....
 ที่อยู่เลขที่.....ซอย.....ถนน.....หมู่ที่.....
 แขวง/ตำบล.....เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....
 รหัสไปรษณีย์.....หมายเลขโทรศัพท์ที่ติดต่อได้.....
 จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (E-mail).....
 บัตรประจำตัวประชาชน/ข้าราชการเลขที่

ขอให้ความยินยอมของตนเองที่จะเข้าเกี่ยวข้องในการวิจัยเรื่อง ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยนอกโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรงพยาบาลเลิดสิน ซึ่งผู้วิจัยได้แก่ เกษัชกร รพงษ์เบศรภิญโญวงศ์ ได้อธิบายต่อข้าพเจ้าเกี่ยวกับการวิจัยครั้งนี้แล้ว พร้อมทั้งแจ้งให้ทราบแล้วว่า ผู้ให้ทุนและผู้วิจัยไม่มีการให้ทุนสำหรับรักษาอาการแทรกซ้อนใด ๆ ที่อาจเกิดขึ้นตลอดการศึกษา ผู้วิจัยมีความยินดีที่จะตอบคำถามประการใดที่ข้าพเจ้ามีตลอดระยะเวลาการเข้าร่วมการวิจัยครั้งนี้ ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะที่เกี่ยวข้องกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และจะเปิดเผยได้เฉพาะในรูปที่เป็นสรุปผลการวิจัย และผู้วิจัยจะได้ปฏิบัติในสิ่งที่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อร่างกายและจิตใจของข้าพเจ้าตลอดการวิจัยนี้

ข้าพเจ้ายินยอมเข้าร่วมการวิจัยโดยสมัครใจ และสามารถที่จะถอนตัวจากการวิจัยเมื่อไหร่ก็ได้ ทั้งนี้ โดยไม่มีผลกระทบต่อการรักษาพยาบาลที่ข้าพเจ้าจะได้รับถ้าหากข้าพเจ้าเป็นผู้ป่วย และในกรณีที่เกิดข้อข้องใจหรือปัญหาที่ข้าพเจ้าต้องการปรึกษากับผู้วิจัย ข้าพเจ้าสามารถติดต่อกับผู้วิจัยได้ที่ หลักสูตรอาหารเคมีและโภชนศาสตร์ทางการแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ถนนพญาไท เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 หมายเลขโทรศัพท์ 085-996-7047 จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ rapong@hotmail.com

ลายมือชื่อของอาสาสมัคร

วันเดือนปี (ต้องเขียนด้วยลายมือ
อาสาสมัคร)

ชื่อ-นามสกุลของอาสาสมัคร (ตัวบรรจง)

ลายมือชื่อของเจ้าหน้าที่ประจำโครงการ

วันเดือนปี

ชื่อ-นามสกุลของเจ้าหน้าที่ประจำโครงการ (ตัวบรรจง)

Appendix D
Case Report Form

ทะเบียนประวัติผู้เข้าร่วมการวิจัย

ลำดับที่

ID.....

ชื่อย่อ.....

คำนำชื่อ นาย นาง นางสาว อื่นๆ โปรดระบุ.....

ชื่อ.....นามสกุล.....เลขประจำตัวผู้ป่วย

.....สถานที่ที่ติดต่อได้สะดวก.....เลขที่.....ซอย

.....ถนน.....หมู่บ้าน.....แขวง/ตำบล.....

เขต/อำเภอ.....จังหวัด.....รหัสไปรษณีย์.....

หมายเลขโทรศัพท์บ้าน.....หมายเลขโทรศัพท์มือถือ.....

จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ (E-mail).....

บุคคลที่สามารถติดต่อได้ในกรณีฉุกเฉิน.....เกี่ยวข้องเป็น.....

หมายเลขโทรศัพท์ที่สามารถติดต่อได้ของบุคคลดังกล่าว.....

เพศ ชาย หญิง วันเดือนปีเกิด วันที่..... เดือน..... พ.ศ.

หมายเหตุ: เอกสารนี้แยกเก็บจากเอกสารอื่น

ลำดับที่.....

แบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วย

(Case report form)

ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยนอกโรคเบาหวาน

ชนิดที่ 2

ณ โรงพยาบาลเลิดสิน

ส่วนที่ 1 เกณฑ์การคัดเลือก (Inclusion criteria)

คำชี้แจง กรุณาทำเครื่องหมายถูก (✓) ลงในช่องสี่เหลี่ยมท้ายคำถามแต่ละข้อตามความเป็นจริง

ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 โดยแพทย์	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ใช้เฉพาะยาเบาหวานที่มีรายชื่อดังต่อไปนี้เท่านั้น ได้แก่ amaryl (glimepiride), diamicron (gliclazide), glibenclamide, glipizide, metformin	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ฉีดอินซูลิน	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
มีอายุระหว่าง 35-60 ปี	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
เป็นโรคตับ	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
เป็นโรคไต	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ดื่มเหล้า/ไวน์/เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ใช้ยาสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารภายใน 3 เดือนก่อนวันที่ตอบแบบสอบถาม	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
สามารถอ่านและเขียนภาษาไทยได้	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่
ยินดีเข้าร่วมการศึกษาและได้รับทราบข้อมูลที่เกี่ยวข้องจากผู้วิจัย	<input type="checkbox"/> ใช่	<input type="checkbox"/> ไม่ใช่

ส่วนที่ 2 ข้อมูลส่วนตัว

คำชี้แจง กรุณาทำเครื่องหมายกรอกข้อมูลต่างๆด้วยตัวบรรจงและตรงตามความเป็นจริง

- ระดับการศึกษาสูงสุด
 - ประถมศึกษา
 - มัธยมศึกษา
 - ปวช./ปวส./อนุปริญญา
 - ปริญญาตรี
 - สูงกว่าปริญญาตรี

- อาชีพ
 - ไม่ได้ประกอบอาชีพ/แม่บ้าน
 - ข้าราชการ/พนักงานของรัฐ/ลูกจ้างของรัฐ
 - พนักงานหน่วยงานเอกชน
 - ค้าขาย/ประกอบกิจการส่วนตัว
 - อื่นๆ โปรดระบุ.....

- สถานภาพการสมรส
 - โสด
 - สมรส
 - แยกกันอยู่
 - หย่าร้าง
 - คู่สมรสเสียชีวิต

- รายได้ต่อเดือน
 - ต่ำกว่า 5,000 บาท
 - 5,000 – 10,000 บาท
 - 10,001 – 15,000 บาท
 - 15,001 – 20,000 บาท
 - 20,000 บาทขึ้นไป

ส่วนที่ 3 ประวัติการเจ็บป่วย

คำชี้แจง กรุณากรอกข้อมูลด้วยตัวบรรจงและตรงตามความเป็นจริง และทำเครื่องหมายถูก (✓) ลงในช่องสี่เหลี่ยม

- ระยะเวลาที่ป่วยเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ปี
 - โรคประจำตัวอื่นๆ
- โรค.....ระยะเวลาที่เป็น.....ปี
- โรค.....ระยะเวลาที่เป็น.....ปี
- โรค.....ระยะเวลาที่เป็น.....ปี
- มีพ่อแม่และญาติพี่น้องป่วยเป็นเบาหวานหรือไม่ มี ไม่มี

ส่วนที่ 4 ประวัติการใช้ยา

คำชี้แจง กรุณาทำเครื่องหมายถูก (✓) ในช่องสี่เหลี่ยมหน้าข้อที่ตรงกับความเป็นจริง

เคยแพ้ยา/สมุนไพร/ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร/อาหาร/สารเคมี หรือไม่

- เคย ผลิตภัณฑ์ที่แพ้ชื่อ.....
- ไม่เคย

ท่านเคยพบอาการข้างเคียงจากการใช้ยารักษาเบาหวานหรือไม่ เคย ไม่เคย

ในกรณีที่เคย โปรดระบุอาการข้างเคียงจากการใช้ยารักษาเบาหวานที่ท่านพบ

- หิว ใจสั่น เหงื่อออก กระวนกระวาย
- ตัวบวม น้ำหนักขึ้น
- ปวดท้อง ท้องร่วง
- เลือดจางเนื่องจากเม็ดเลือดแตก
- คลื่นไส้ อาเจียน
- การรับรสชาติผิดปกติ
- เลือดเป็นกรด
- อื่นๆ โปรดระบุ.....

Appendix E

3-day Food Record

เลขที่โครงการ

ID ____/____-____-____

visit date ____/____/____

visit ____

ชื่อย่อ

visit date ____/____/____

Version ____

Page

แบบบันทึกรายการอาหารที่รับประทานในช่วงสามวัน (สองวันทำงาน และหนึ่งวันหยุดประจำสัปดาห์)

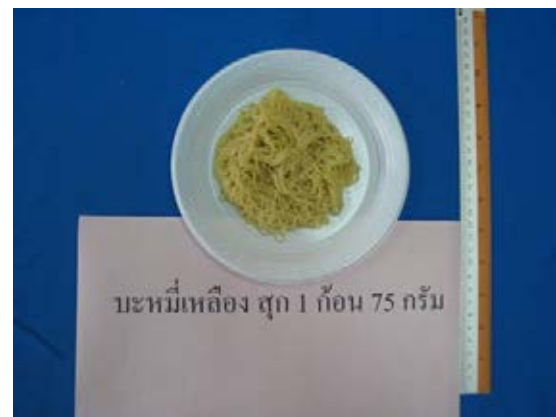
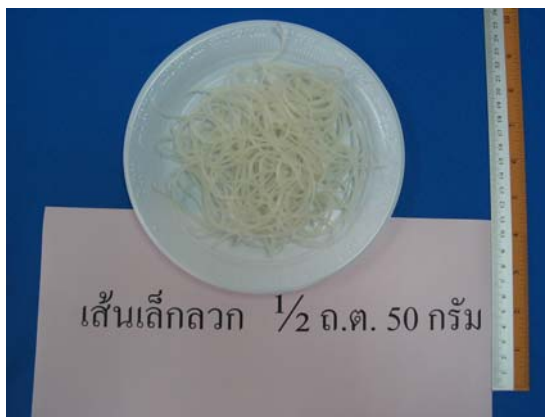
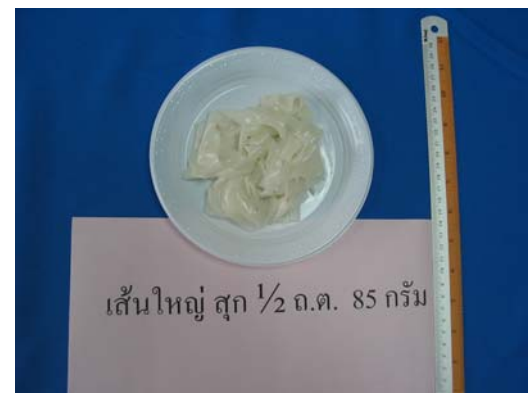
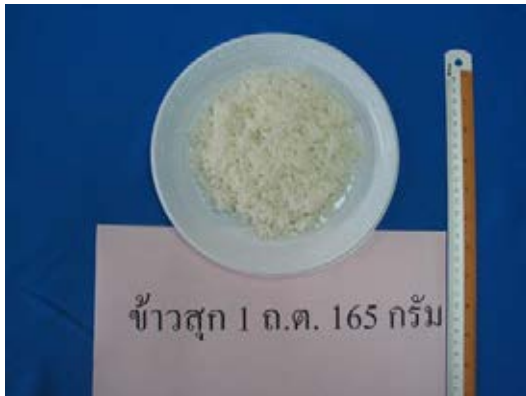
คำชี้แจง

แบบบันทึกรายการอาหารฉบับนี้ มีบันทึกประสงค์เพื่อประเมินการได้รับพลังงานและสารอาหารจากกรบริโภคอาหารในมื้อต่างๆของท่าน จึงขอความกรุณากรอกแบบบันทึกรายการตามความเป็นจริง ดังที่แสดงไว้ในตัวอย่าง ซึ่งผู้วิจัยจะได้นำให้ท่านดู สำหรับปริมาณอาหารนั้น ท่านสามารถจะตามความเข้าใจของท่านได้ ผู้วิจัยจะได้ชี้แจงการกะปริมาณอาหารให้ท่านทราบในการพบกันครั้งแรก อนึ่งในกรณีที่เป็นอาหารสำเร็จรูปซึ่งมีห้อยทางการค้า ขอความกรุณากรอกเป็นชนิดและชื่อผลิตภัณฑ์ เช่น นมเปรี้ยวพร้อมดื่มโยโย่โมสลี่ จำนวน 1 กล่อง (120 มิลลิลิตร) เป็นต้น ส่วนกรณีที่เป็นอาหารทั่วไป ขอความกรุณาท่านได้โปรดระบุชื่ออาหาร และระบุส่วนประกอบของอาหารชนิดนั้นๆ ตามที่ตารางกำหนด

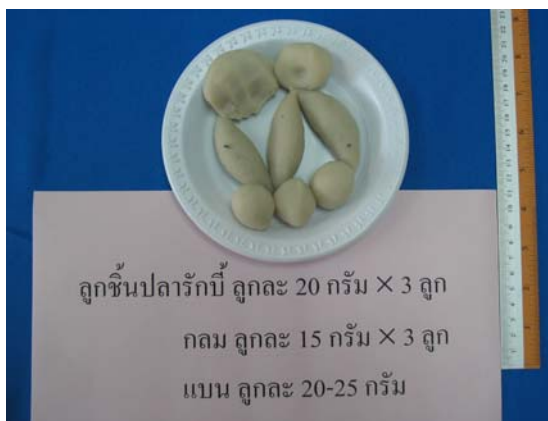
ในการบันทึกนั้น ขอให้ท่านบันทึกมีย่อยอาหารที่รับประทานติดต่อกันเป็นเวลา 3 วัน ได้แก่วันที่ท่านทำงาน เป็นเวลา 2 วัน และบันทึกมีย่อยอาหารที่ท่านรับประทานในวันหยุดประจำสัปดาห์ 1 วัน ถ้าหากท่านมีข้อสงสัย โปรดสอบถามได้ที่ผู้วิจัย เกสัชกร รพงษ์ เบตริกัญญาเวงศ์ โทรศัพท์ 08-5996-7047 จดหมายอิเล็กทรอนิกส์ rapong@hotmail.com ขอขอบพระคุณในความร่วมมือเป็นอย่างสูง

Appendix F

Photographs of Food Portion











Appendix G

Record Form of Adverse Events

Appendix H

The Production of *G. inodorum* Tea



ฝ่ายเทคโนโลยีอาหาร (ฟทอ.)

คลองห้า จ.ปทุมธานี

11 กรกฎาคม 2555

ตามที่ นายรพงษ์ เบครภิญโญวงศ์ นิสิตปริญญาโทหลักสูตรเภสัชศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชาอาหารเคมีและโภชนศาสตร์การแพทย์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ขอ ความอนุเคราะห์ในการผลิตชาผักเชียงดามา เมื่อ 18 พฤศจิกายน 2554 เพื่อใช้ในการทำงาน วิทยานิพนธ์เรื่อง ผลของชาผักเชียงดาต่อระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ณ โรง พยาบาลเลิศสิน (Effect of *Gymnema inodoroum* Tea on Blood Glucose in type 2 Diabetic Outpatient at Lerdsin Hospital) สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่ง ประเทศไทย (วว.) ฝ่ายเทคโนโลยีอาหารโดยนางวิมลศรี พรธนะประเทศ ได้ดำเนินการผลิตชาผัก เชียงดาอบแห้ง จำนวน 5,940 ซอง แบ่งบรรจุ 180 ซองต่อบรรจุภัณฑ์ 1 หน่วย พร้อมฉลากอธิบาย วิธีการเตรียมชาเพื่อบริโภค ข้อควรระวังและวันเดือนปีที่ผลิต ตามที่ได้ขอความอนุเคราะห์ไว้เรียบร้อยแล้ว ทั้งนี้มีค่าใช้จ่ายในการผลิตรวมเป็นเงิน 20,000 บาท และมีรายละเอียดกระบวนการผลิตตาม เอกสารแนบ

ขอแสดงความนับถือ

(นายวิวัฒน์ ปฐมโยธิน)

รักษาการในตำแหน่ง ผอ.ฟทอ.วว.

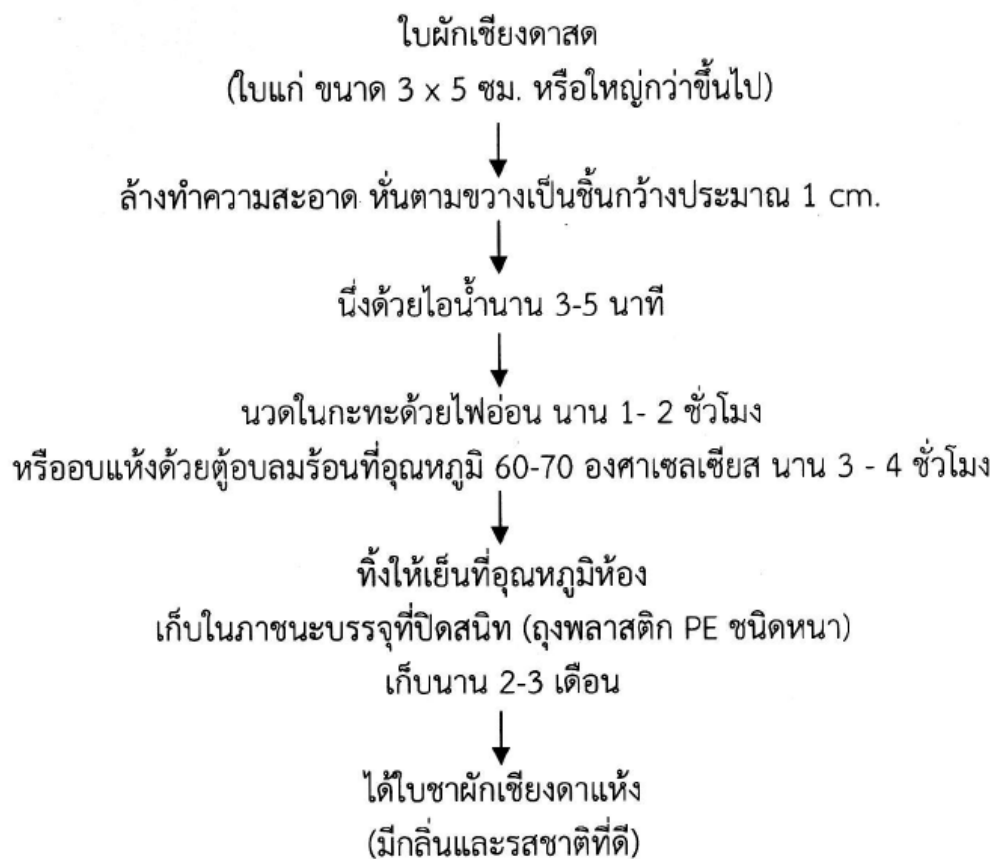
ผักเชียงดา ชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Gymnema inodorum* Decnc. อยู่ในกลุ่มพืชตระกูล Asclepiadaceae เป็นผักพื้นบ้านภาคเหนือของไทย ปัจจุบันมีเกษตรกรปลูกผักเชียงดาในรูปแบบแปลงขนาดใหญ่เพื่อเก็บยอดขายในเชิงการค้าแล้ว เช่น ที่จังหวัดเชียงใหม่ ลำปาง ลำพูน จันทบุรี และยังพบว่ามีปลูกผักเชียงดาในประเทศอินเดีย จีน ญี่ปุ่น ศรีลังกา เวียดนามและแอฟริกา ซึ่งจะแตกต่างกันไปตามชนิดของสายพันธุ์ เชียงดามีลักษณะเป็นไม้เถาเลื้อย ขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางของเถาประมาณ 0.5-5.0 เซนติเมตรขึ้นอยู่กับอายุ เถามีสีเขียวและจะเปลี่ยนเป็นสีเขียวอมน้ำตาลเมื่อแก่ ใบเป็นใบเดี่ยวเรียงเป็นคู่ตรงข้ามกัน มีสีเขียวเข้ม รูปร่างกลมรี ก้านใบยาวประมาณ 3-6 เซนติเมตร ใบกว้าง 3-11 เซนติเมตร ผักเชียงดาเป็นผักที่มีอายุยืน ทนแล้งได้ดี แตกยอดได้ตลอดปี ขยายพันธุ์โดยวิธี เพาะเมล็ดหรือปักชำกิ่งก็ได้

ผักเชียงดามีคุณค่าทางอาหารสูงใบเชียงดามีรสชาติขมฝาด เมื่อติดลิ้น นิยมรับประทานในรูปผักสด หรือลวก หรืออาจนำมาปรุงเป็นอาหารร่วมกับผักชนิดอื่นๆ ยอดอ่อนและใบอ่อนของเชียงดา พบว่ามีปริมาณสารต้านอนุมูลอิสระสูงมาก แสดงผลดังตารางแสดงคุณค่าทางโภชนาการของผักเชียงดาในส่วนของกินได้ 100 กรัม

คุณค่าทางโภชนาการ	ปริมาณสารสำคัญ
โปรตีน (กรัม)	5.4
คาร์โบไฮเดรต (กรัม)	8.6
ไขมัน (กรัม)	1.5
ใยอาหาร (กรัม)	2.5
แคลเซียม (มิลลิกรัม)	80
ฟอสฟอรัส (มิลลิกรัม)	100
วิตามินซี (มิลลิกรัม)	150
วิตามินเอ (ไมโครกรัม)	980
เบต้าแคโรทีน (ไมโครกรัม)	5,900

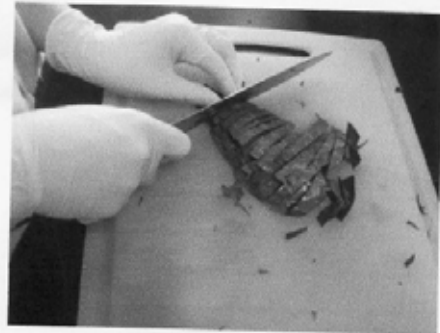
ที่มา : กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ กองโภชนาการ (2530)

กระบวนการผลิตใบชาผักเชียงดาแห้ง มีขั้นตอนดังนี้





ผักเชียงดาสด. ใบแก่ ขนาด 5 x 10 ซม.



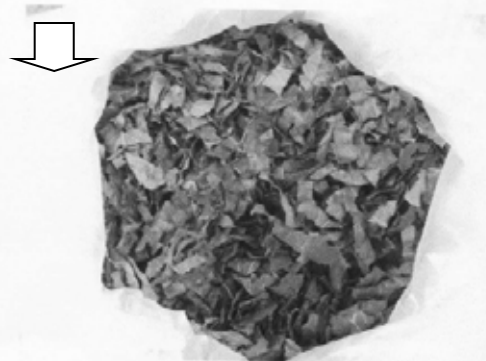
ล้างทำความสะอาด
หั่นตามขวางเป็นชิ้นกว้างประมาณ 1 cm



การนึ่งด้วยไอน้ำ 3-10 นาที



การอบแห้ง 60-80 °C , 3-4 ชม. (โดยอบที่อุณหภูมิ 60°C 15-30 นาที
จากนั้นคลี่แยกใบให้ออกจากกัน แล้วอบต่อที่ 70-80°C 3-4 ชม.)



ใบชาผักเชียงดาแห้ง

Appendix I

Analysis of Data

- Shapiro Wilk's test
- Skewness and Kurtosis test
- Repeated measure one-way ANOVA of studied parameters

Tabel J-1 Shapiro-Wilk's test of nutrients and caloric intakes data

Parameters	Time	Shapiro-Wilk's Value	df	p
Total energy (kcal/day)	week 0	0.935	12	0.436
	week 8	0.926	12	0.344
	week 16	0.974	12	0.945
Carbohydrate (kcal/day)	week 0	0.848	12	0.034*
	week 8	0.952	12	0.667
	week 16	0.911	12	0.217
Carbohydrate (% TE)	week 0	0.920	12	0.285
	week 8	0.955	12	0.707
	week 16	0.748	12	0.003*
Protein (kcal/day)	week 0	0.979	12	0.977
	week 8	0.937	12	0.456
	week 16	0.899	12	0.154
Protein (% TE)	week 0	0.951	12	0.645
	week 8	0.747	12	0.002*
	week 16	0.933	12	0.412
Fat (kcal/day)	week 0	0.917	12	0.259
	week 8	0.959	12	0.768
	week 16	0.989	12	1.000
Fat (% TE)	week 0	0.928	12	0.361
	week 8	0.956	12	0.723
	week 16	0.847	12	0.033*

df = degree of freedom; TE = total energy per day. * Data were not normally distributed ($p < 0.05$).

Table J-1 Shapiro-Wilk's test of nutrients and caloric intakes data (continued)

Parameters	Time	Shapiro-Wilk's Value	df	p
Dietary fiber (g/day)	week 0	0.754	12	0.003*
	week 8	0.855	12	0.043*
	week 16	0.917	12	0.265

df = degree of freedom. * Data were not normally distributed ($p < 0.05$).

Table J-2 Shapiro-Wilk's test of biochemical parameters

Parameters	Time	Shapiro-Wilk's Value	df	p
Fasting blood sugar (mg/dl)	week 0	0.960	12	0.784
	week 8	0.914	12	0.242
	week 16	0.933	12	0.410
Hemoglobin A1C (%)	week 0	0.857	12	0.045*
	week 8	0.919	12	0.282
	week 16	0.917	12	0.260
Total cholesterol (mg/dl)	week 0	0.734	11	0.001*
	week 8	0.885	11	0.122
	week 16	0.895	11	0.161
High-density lipoprotein (mg/dl)	week 0	0.983	11	0.982
	week 8	0.906	11	0.221
	week 16	0.885	11	0.119

df = degree of freedom. * Data were not normally distributed ($p < 0.05$).

Table J-2 Shapiro-Wilk's test of biochemical parameters (continued)

Parameters	Time	Shapiro-Wilk's Value	df	p
Low-density lipoprotein (mg/dl)	week 0	0.960	11	0.767
	week 8	0.749	11	0.002*
	week 16	0.907	11	0.223
Triglyceride (mg/dl)	week 0	0.971	11	0.899
	week 8	0.956	11	0.723
	week 16	0.551	11	0.000*
Alanine aminotransferase (U/L)	week 0	0.951	11	0.658
	week 8	0.912	11	0.260
	week 16	0.902	11	0.194
Aspartate aminotransferase (U/L)	week 0	0.808	11	0.012*
	week 8	0.836	11	0.028*
	week 16	0.632	11	0.000*
Serum creatinine (mg/dl)	week 0	0.926	11	0.344
	week 8	0.879	11	0.085
	week 16	0.962	11	0.813

* Data were not normally distributed ($p < 0.05$).

Table J-3 The skewness and kurtosis test of nutrients and caloric intakes data

Parameters	Time	Skewness value (SE)	Kurtosis value (SE)
Total energy (kcal/day)	week 0	0.722 (0.637)	- 0.120 (1.232)
	week 8	0.423 (0.637)	-1.162 (1.232)
	week 16	0.434 (0.637)	- 0.449 (1.232)
Carbohydrate (kcal/day)	week 0	1.272 (0.637)	0.732 (1.232)
	week 8	0.561 (0.637)	- 0.324 (1.232)
	week 16	0.426 (0.637)	- 1.267 (1.232)
Carbohydrate (%TE)	week 0	-1.070 (0.637)	1.248 (1.232)
	week 8	-0.503 (0.637)	- 0.428 (1.232)
	week 16	1.950 (0.637)	3.631 (1.232)
Protein (kcal/day)	week 0	0.314 (0.637)	- 0.129 (1.232)
	week 8	0.141 (0.637)	- 1.318 (1.232)
	week 16	1.230 (0.637)	2.724 (1.232)
Protein (%TE)	week 0	0.660 (0.637)	2.043 (1.232)
	week 8	2.044 (0.637)	4.839 (1.232)
	week 16	0.691 (0.637)	- 0.034 (1.232)
Fat (kcal/day)	week 0	1.031 (0.637)	0.953 (1.232)
	week 8	0.567 (0.637)	0.008 (1.232)
	week 16	0.007 (0.637)	- 0.290 (1.232)

TE = total energy per day. SE = standard error

Table J-3 The skewness and kurtosis test of nutrients and caloric intakes data

(continued)

Parameters	Time	Skewness value (SE)	Kurtosis value (SE)
Fat (% TE)	week 0	0.914 (0.637)	1.321 (1.232)
	week 8	0.196 (0.637)	0.703 (1.232)
	week 16	-1.654 (0.637)	3.683 (1.232)
Dietary fiber (g/day)	week 0	2.057 (0.637)	4.572 (1.232)
	week 8	1.719 (0.637)	4.424 (1.232)
	week 16	0.652 (0.637)	0.343 (1.232)

TE = total energy per day. SE = standard error

Table J-4 The skewness and kurtosis test of nutrients and caloric intakes data

Parameters	Time	Skewness value (SE)	Kurtosis value (SE)
Fasting blood sugar (mg/dl)	week 0	0.064 (0.637)	1.151 (1.232)
	week 8	0.623 (0.637)	- 0.832 (1.232)
	week 16	0.887 (0.637)	0.616 (1.232)
HbA _{1C} (%)	week 0	0.952 (0.637)	- 0.003 (1.232)
	week 8	0.793 (0.637)	0.601 (1.232)
	week 16	0.626 (0.637)	-0.306 (1.232)
Total cholesterol (mg/dl)	week 0	2.297 (0.661)	6.328 (1.279)
	week 8	1.180 (0.661)	0.892 (1.279)
	week 16	0.851 (0.661)	-0.194 (1.279)

TE = total energy per day. SE = standard error

Table J-4 The skewness and kurtosis test of nutrients and caloric intakes data

(continued)

Parameters	Time	Skewness value (SE)	Kurtosis value (SE)
High-density lipoprotein (mg/dl)	week 0	0.295 (0.661)	- 0.294 (1.279)
	week 8	0.312 (0.661)	- 1.516 (1.279)
	week 16	0.716 (0.661)	-0.639 (1.279)
Low-density lipoprotein (mg/dl)	week 0	0.760 (0.661)	0.647 (1.279)
	week 8	1.389 (0.661)	0.672 (1.279)
	week 16	0.751 (0.661)	- 0.255 (1.279)
Triglyceride (mg/dl)	week 0	0.550 (0.661)	- 0.105 (1.279)
	week 8	0.668 (0.661)	0.435 (1.279)
	week 16	3.027 (0.661)	9.588 (1.279)
Alanine aminotransferase (U/L)	week 0	0.470 (0.661)	- 0.048 (1.279)
	week 8	1.127 (0.661)	1.758 (1.279)
	week 16	0.870 (0.661)	- 0.228 (1.279)
Aspartate aminotransferase (U/L)	week 0	1.162 (0.661)	0.047 (1.279)
	week 8	1.602 (0.661)	3.149 (1.279)
	week 16	2.804 (0.661)	8.671 (1.279)
Serum creatinine (mg/dl)	week 0	0.634 (0.661)	- 0.223 (1.279)
	week 8	0.459 (0.661)	- 0.757 (1.279)
	week 16	- 0.291(0.661)	- 0.637 (1.279)

TE = total energy per day. SE = standard error

Repeated measure one-way ANOVA of Total energy (kcal/day)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
Total energy	.749	2.892	2	.235	.799	.914	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Total energy	Sphericity Assumed	269636.336	2	134818.168	.955	.400
	Greenhouse-Geisser	269636.336	1.598	168681.055	.955	.385
	Huynh-Feldt	269636.336	1.828	147537.540	.955	.394
	Lower-bound	269636.336	1.000	269636.336	.955	.349
Error (total energy)	Sphericity Assumed	3104844.871	22	141129.312		
	Greenhouse-Geisser	3104844.871	17.583	176577.398		
	Huynh-Feldt	3104844.871	20.103	154444.106		
	Lower-bound	3104844.871	11.000	282258.625		

Repeated measure one-way ANOVA of carbohydrate (kcal/day)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
carbohydrate	.919	.844	2	.656	.925	1.000	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
carbohydrate	Sphericity Assumed	21557.255	2	10778.628	.354	.706
	Greenhouse-Geisser	21557.255	1.850	11650.806	.354	.690
	Huynh-Feldt	21557.255	2.000	10778.628	.354	.706
	Lower-bound	21557.255	1.000	21557.255	.354	.564
Error(carbohydrate)	Sphericity Assumed	670524.334	22	30478.379		
	Greenhouse-Geisser	670524.334	20.353	32944.609		
	Huynh-Feldt	670524.334	22.000	30478.379		
	Lower-bound	670524.334	11.000	60956.758		

Repeated measure one-way ANOVA of carbohydrate (%TE)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
%TE	.780	2.482	2	.289	.820	.944	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
%TE	Sphericity Assumed	86.095	2	43.047	.570	.573
	Greenhouse-Geisser	86.095	1.640	52.507	.570	.542
	Huynh-Feldt	86.095	1.888	45.592	.570	.564
	Lower-bound	86.095	1.000	86.095	.570	.466
Error(% TE)	Sphericity Assumed	1660.053	22	75.457		
	Greenhouse-Geisser	1660.053	18.036	92.040		
	Huynh-Feldt	1660.053	20.772	79.917		
	Lower-bound	1660.053	11.000	150.914		

Repeated measure one-way ANOVA of protein (kcal/day)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
protein	.344	10.659	2	.005	.604	.638	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
protein	Sphericity Assumed	44855.923	2	22427.962	2.679	.091
	Greenhouse-Geisser	44855.923	1.208	37131.654	2.679	.121
	Huynh-Feldt	44855.923	1.276	35148.694	2.679	.118
	Lower-bound	44855.923	1.000	44855.923	2.679	.130
Error (protein)	Sphericity Assumed	184154.553	22	8370.661		
	Greenhouse-Geisser	184154.553	13.288	13858.438		
	Huynh-Feldt	184154.553	14.038	13118.348		
	Lower-bound	184154.553	11.000	16741.323		

Repeated measure one-way ANOVA of protein (%TE)

Mauchly's Test of Sphericity(b)

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
%TE	.941	.608	2	.738	.944	1.000	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
p_pro	Sphericity Assumed	160.173	2	80.087	3.509	.048
	Greenhouse-Geisser	160.173	1.889	84.812	3.509	.051
	Huynh-Feldt	160.173	2.000	80.087	3.509	.048
	Lower-bound	160.173	1.000	160.173	3.509	.088
Error(p_pro)	Sphericity Assumed	502.159	22	22.825		
	Greenhouse-Geisser	502.159	20.774	24.172		
	Huynh-Feldt	502.159	22.000	22.825		
	Lower-bound	502.159	11.000	45.651		

Repeated measure one-way ANOVA of fat (kcal/day)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
fat	.530	6.340	2	.042	.680	.743	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
fat	Sphericity Assumed	99635.482	2	49817.741	1.296	.294
	Greenhouse-Geisser	99635.482	1.361	73208.063	1.296	.288
	Huynh-Feldt	99635.482	1.487	67010.533	1.296	.290
	Lower-bound	99635.482	1.000	99635.482	1.296	.279
Error (fat)	Sphericity Assumed	845587.227	22	38435.783		
	Greenhouse-Geisser	845587.227	14.971	56482.072		
	Huynh-Feldt	845587.227	16.355	51700.503		
	Lower-bound	845587.227	11.000	76871.566		

Repeated measure one-way ANOVA of fat (%TE)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
%TE	.404	9.057	2	.011	.627	.669	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
p_fat	Sphericity Assumed	182.317	2	91.159	1.543	.236
	Greenhouse-Geisser	182.317	1.253	145.464	1.543	.241
	Huynh-Feldt	182.317	1.338	136.269	1.543	.241
	Lower-bound	182.317	1.000	182.317	1.543	.240
Error(p_fat)	Sphericity Assumed	1299.729	22	59.079		
	Greenhouse-Geisser	1299.729	13.787	94.273		
	Huynh-Feldt	1299.729	14.717	88.314		
	Lower-bound	1299.729	11.000	118.157		

Repeated measure one-way ANOVA of dietary fiber (g/day)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
fiber	.806	2.157	2	.340	.838	.971	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
fiber	Sphericity Assumed	25.229	2	12.614	.809	.458
	Greenhouse-Geisser	25.229	1.675	15.061	.809	.440
	Huynh-Feldt	25.229	1.941	12.997	.809	.455
	Lower-bound	25.229	1.000	25.229	.809	.388
Error(fiber)	Sphericity Assumed	343.022	22	15.592		
	Greenhouse-Geisser	343.022	18.426	18.617		
	Huynh-Feldt	343.022	21.352	16.065		
	Lower-bound	343.022	11.000	31.184		

Repeated measure one-way ANOVA of fasting blood sugar (FBS, mg/dl)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
FBS	.771	2.596	2	.273	.814	.935	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
FBS	Sphericity Assumed	3537.167	2	1768.583	1.071	.360
	Greenhouse-Geisser	3537.167	1.628	2173.007	1.071	.350
	Huynh-Feldt	3537.167	1.871	1890.752	1.071	.357
	Lower-bound	3537.167	1.000	3537.167	1.071	.323
Error(FBS)	Sphericity Assumed	36317.500	22	1650.795		
	Greenhouse-Geisser	36317.500	17.906	2028.285		
	Huynh-Feldt	36317.500	20.578	1764.828		
	Lower-bound	36317.500	11.000	3301.591		

Repeated measure one-way ANOVA of HbA_{1c} (%)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
HbA _{1c}	.484	7.261	2	.027	.660	.714	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
HbA _{1c}	Sphericity Assumed	2.776	2	1.388	1.978	.162
	Greenhouse-Geisser	2.776	1.319	2.104	1.978	.180
	Huynh-Feldt	2.776	1.428	1.943	1.978	.178
	Lower-bound	2.776	1.000	2.776	1.978	.187
Error(HbA _{1c})	Sphericity Assumed	15.438	22	.702		
	Greenhouse-Geisser	15.438	14.510	1.064		
	Huynh-Feldt	15.438	15.713	.982		
	Lower-bound	15.438	11.000	1.403		

Repeated measure one-way ANOVA of total cholesterol (total-C, mg/dl)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
total-C	.804	1.963	2	.375	.836	.984	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
total-C	Sphericity Assumed	681.152	2	340.576	.705	.506
	Greenhouse-Geisser	681.152	1.672	407.331	.705	.484
	Huynh-Feldt	681.152	1.969	345.998	.705	.504
	Lower-bound	681.152	1.000	681.152	.705	.421
Error (total-C)	Sphericity Assumed	9658.848	20	482.942		
	Greenhouse-Geisser	9658.848	16.722	577.603		
	Huynh-Feldt	9658.848	19.687	490.631		
	Lower-bound	9658.848	10.000	965.885		

Repeated measure one-way ANOVA of high-density lipoprotein (HDL, mg/dl)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
HDL	.975	.230	2	.891	.975	1.000	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
HDL	Sphericity Assumed	6.606	2	3.303	.148	.863
	Greenhouse-Geisser	6.606	1.951	3.386	.148	.858
	Huynh-Feldt	6.606	2.000	3.303	.148	.863
	Lower-bound	6.606	1.000	6.606	.148	.708
Error(HDL)	Sphericity Assumed	445.394	20	22.270		
	Greenhouse-Geisser	445.394	19.508	22.832		
	Huynh-Feldt	445.394	20.000	22.270		
	Lower-bound	445.394	10.000	44.539		

Repeated measure one-way ANOVA of low-density lipoprotein (LDL, mg/dl)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
LDL	.943	.532	2	.766	.946	1.000	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
LDL	Sphericity Assumed	399.217	2	199.608	1.033	.374
	Greenhouse-Geisser	399.217	1.891	211.073	1.033	.371
	Huynh-Feldt	399.217	2.000	199.608	1.033	.374
	Lower-bound	399.217	1.000	399.217	1.033	.333
Error (LDL)	Sphericity Assumed	3863.770	20	193.188		
	Greenhouse-Geisser	3863.770	18.914	204.284		
	Huynh-Feldt	3863.770	20.000	193.188		
	Lower-bound	3863.770	10.000	386.377		

Repeated measure one-way ANOVA of triglyceride (TG, mg/dl)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
TG	.078	22.908	2	.000	.520	.527	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
TG	Sphericity Assumed	42128.727	2	21064.364	1.192	.324
	Greenhouse-Geisser	42128.727	1.041	40476.346	1.192	.302
	Huynh-Feldt	42128.727	1.055	39944.590	1.192	.303
	Lower-bound	42128.727	1.000	42128.727	1.192	.301
Error (TG)	Sphericity Assumed	353400.606	20	17670.030		
	Greenhouse-Geisser	353400.606	10.408	33953.946		
	Huynh-Feldt	353400.606	10.547	33507.877		
	Lower-bound	353400.606	10.000	35340.061		

Repeated measure one-way ANOVA of alanine aminotransferase (ALT, U/L)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
ALT	.788	2.142	2	.343	.825	.967	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
ALT	Sphericity Assumed	117.515	2	58.758	1.086	.357
	Greenhouse-Geisser	117.515	1.650	71.203	1.086	.349
	Huynh-Feldt	117.515	1.935	60.738	1.086	.355
	Lower-bound	117.515	1.000	117.515	1.086	.322
Error (ALT)	Sphericity Assumed	1082.485	20	54.124		
	Greenhouse-Geisser	1082.485	16.504	65.588		
	Huynh-Feldt	1082.485	19.348	55.949		
	Lower-bound	1082.485	10.000	108.248		

Repeated measure one-way ANOVA of aspartate aminotransferase (AST, U/L)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: time

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
AST	.851	1.452	2	.484	.870	1.000	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: time

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
AST	Sphericity Assumed	18.424	2	9.212	.364	.699
	Greenhouse-Geisser	18.424	1.741	10.585	.364	.671
	Huynh-Feldt	18.424	2.000	9.212	.364	.699
	Lower-bound	18.424	1.000	18.424	.364	.560
Error (AST)	Sphericity Assumed	506.242	20	25.312		
	Greenhouse-Geisser	506.242	17.406	29.084		
	Huynh-Feldt	506.242	20.000	25.312		
	Lower-bound	506.242	10.000	50.624		

Repeated measure one-way ANOVA of serum creatinine (SCr, mg/dl)

Mauchly's Test of Sphericity

Measure: MEASURE_1

Within Subjects Effect	Mauchly's W	Approx. Chi-Square	df	Sig.	Epsilon		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Lower-bound
SCr	.893	1.016	2	.602	.904	1.000	.500

Tests of Within-Subjects Effects

Measure: MEASURE_1

Source		Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
SCr	Sphericity Assumed	.020	2	.010	.649	.533
	Greenhouse-Geisser	.020	1.807	.011	.649	.519
	Huynh-Feldt	.020	2.000	.010	.649	.533
	Lower-bound	.020	1.000	.020	.649	.439
Error (SCr)	Sphericity Assumed	.305	20	.015		
	Greenhouse-Geisser	.305	18.072	.017		
	Huynh-Feldt	.305	20.000	.015		
	Lower-bound	.305	10.000	.031		

BIOGRAPHY

NAME	Mister Rapong Bepinyowong
DATE OF BIRTH	July 14, 1985
PLACE OF BIRTH	Bangkok, Thailand
INSTITUTIONS ATTENDED	Chulalongkorn University, 2004-2009; Bachelor of Science in Pharmacy Chulalongkorn University, 2010-2013; Master of Science in Pharmacy (Food Chemistry and Medical Nutrition)
OCCUPATIONS	Pharmacist at Queen Savangvadhana Memorial Hospital, 2009 - 2010