

2. การเปลี่ยนแปลงการหลั่งฮอร์โมนที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

ฮอร์โมนหลักที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือด คือ อินซูลิน และกลูคากอน ตารางที่ 6 และรูปที่ 6 แสดงการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของอินซูลินในซีรัมของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนน้ำกลั่นหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ จะเห็นว่าระดับอินซูลินของหนูเบาหวานมีค่า 2.7 ± 0.19 ไมโครยูนิต/มิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่าหนูปกติ (5.99 ± 0.49 ไมโครยูนิต/มิลลิลิตร) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.001$) หนูปกติที่ได้รับสตีวียาหรือสตีวียานั้นระดับอินซูลินมีค่า 6.19 ± 0.15 ไมโครยูนิต/มิลลิลิตร ซึ่งไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น เช่นเดียวกันระดับอินซูลินในซีรัมของหนูปกติที่ได้รับส่วนสกัดหญ้าหวานก็ไม่แตกต่างจากหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น ในทางตรงกันข้ามระดับอินซูลินในซีรัมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเป็น 3.29 ± 0.11 ไมโครยูนิต/มิลลิลิตร ($P < 0.05$) และ 3.86 ± 0.39 ไมโครยูนิต/มิลลิลิตร ($P < 0.05$) ตามลำดับ

สำหรับการเปลี่ยนแปลงความเข้มข้นของกลูคากอนในพลาสมาของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นหรือสตีวียาหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานแสดงในตารางที่ 7 และรูปที่ 7 ระดับ กลูคากอนในหนูปกติที่ได้รับสตีวียาหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานจะมีค่า 48.3 ± 6.62 และ 47.08 ± 4.95 พิกโครกรัม/เดซิลิตร ตามลำดับ ซึ่งค่านี้จะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น (45.45 ± 4.09 พิกโครกรัม/มิลลิลิตร) หนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาหรือสตีวียาจะมีระดับกลูคากอนในพลาสมาเท่ากับ 78.13 ± 7.38 พิกโครกรัม/มิลลิลิตร ซึ่งค่าจะแตกต่างจากหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น อย่างไรก็ตามส่วนสกัดหญ้าหวานสามารถลดระดับกลูคากอนในพลาสมาของหนูเบาหวานจากระดับ 75.21 ± 3.12 เป็น 49.43 ± 3.44 พิกโครกรัม/มิลลิลิตร ($P < 0.01$) ซึ่งค่าที่ลดลงมานี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับระดับกลูคากอนในหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

3. ผลของสตีวียาหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานต่อการนำกลูโคสเข้าเซลล์ (glucose uptake)

ในการศึกษาเพื่อดูผลของสตีวียาหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานต่อการนำกลูโคสเข้าเซลล์นั้นจะใช้กล้ามเนื้อกระบังลมหนูที่แยกออกมาศึกษาทดลอง ผลการศึกษาแสดงในตารางที่ 8 และ 9 ในภาวะที่ไม่ได้ใส่อินซูลินใน incubation medium ปริมาณการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ในภาวะนี้เรียกว่าการนำกลูโคสเข้าเซลล์โดยพื้นฐาน (basal glucose uptake) ปริมาณการนำกลูโคสเข้าเซลล์โดยพื้นฐานจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 14.49 ± 0.77 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์ในหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่นเป็น 9.97 ± 0.99 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์ ($P < 0.05$) ในหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น (ตารางที่ 8 รูปที่ 8) ปริมาณการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูที่ได้รับสตีวียาหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานจะมีค่า 11.05 ± 1.59 และ 14.89 ± 0.78 นาโน

โมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์ตามลำดับ ซึ่งค่าจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น ในทางตรงกันข้ามปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาจะเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับหนูปกติหรือหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (22.51 ± 2.02 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์, $P < 0.01$) ปริมาณกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหยาบจะมีความ 14.76 ± 1.19 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์ ซึ่งสูงกว่าค่าในหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่ไม่ต่างจากหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

ในภาวะที่ใส่อินซูลินใน incubation medium จะพบว่าปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูทุกกลุ่มเพิ่มขึ้นเมื่อเทียบกับภาวะที่ไม่ใส่อินซูลิน (ตารางที่ 9 รูปที่ 9) ปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่นจะมีความ 39.37 ± 3.59 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์แต่จะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในหนูปกติที่ได้รับสตีวียา (24.16 ± 1.56 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์, $P < 0.05$) ในทางตรงกันข้ามปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูที่ได้รับส่วนสกัดหยาบจะมีความ 40.67 ± 3.81 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์ซึ่งไม่ต่างจากค่าของหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น สำหรับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นนั้นปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมจะไม่ต่างจากหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่นในภาวะนี้ (42.63 ± 1.68 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์) แสดงว่าการตอบสนองต่ออินซูลินโดยเซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานยังปกติอยู่ อย่างไรก็ตามปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาจะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเหลือ 33.99 ± 2.55 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์เมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น ($P < 0.01$) ในทางตรงกันข้ามปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหยาบจะไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (40.72 ± 3.11 นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์) เมื่อเทียบกับค่าของหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น เมื่อเปรียบเทียบกับการลดลงของปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสตีวียาและหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาแล้วจะเห็นว่าปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสตีวียาจะลดลงมากกว่าของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียา

ตารางที่ 6 การเปลี่ยนแปลงระดับอินซูลินในซีรัม (ไมโครยูนิต/มิลลิลิตร) ของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับ น้ำกลั่นหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย)

ชนิดสารที่หนูได้รับ ชนิดหนู	น้ำกลั่น	สตีวียา	ส่วนสกัดหญ้าหวาน
หนูปกติ	5.99 ± 0.49	6.19 ± 0.15	5.67 ± 0.36
หนูเบาหวาน	$2.7 \pm 0.19^{***}$	$3.29 \pm 0.11^{\#}$	$3.86 \pm 0.39^{\#}$

***P < 0.001 แสดงความแตกต่างของความเข้มข้นอินซูลินในซีรัมของหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

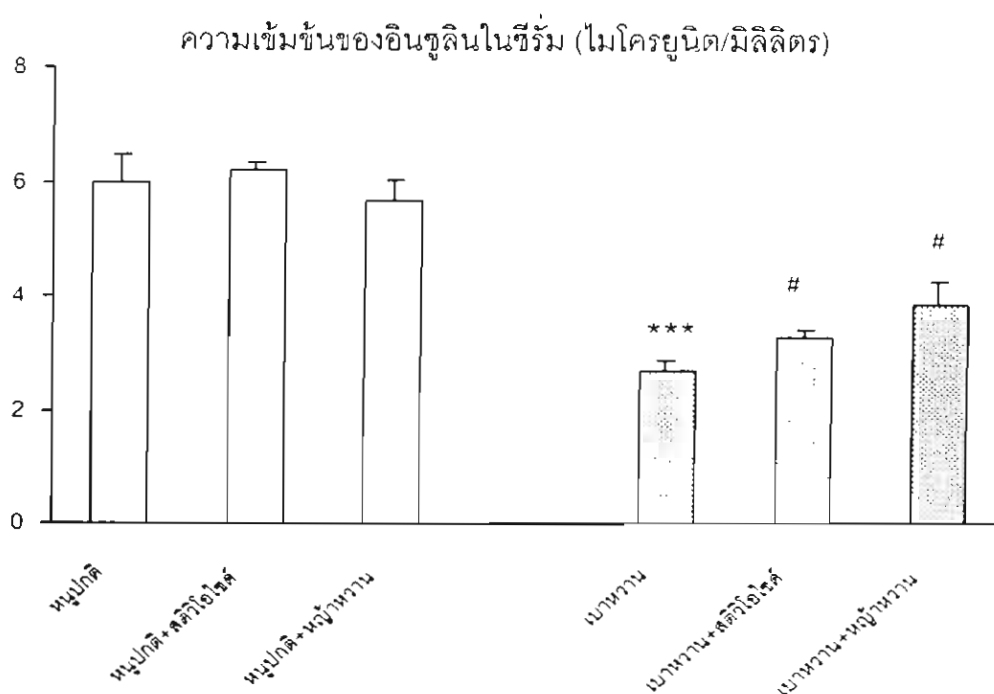
[#]P < 0.05 แสดงความแตกต่างของความเข้มข้นอินซูลินในซีรัมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น

ตารางที่ 7 การเปลี่ยนแปลงระดับกลูคาگونในพลาสมา (พิคโคกรัม/มิลลิลิตร) ของหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่นหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ (ค่าที่แสดงเป็นค่าเฉลี่ย $\pm$ ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย)

ชนิดสารที่หนูได้รับ ชนิดหนู	น้ำกลั่น	สตีวียา	ส่วนสกัดหญ้าหวาน
หนูปกติ	45.45 ± 4.09	48.3 ± 6.62	47.08 ± 4.95
หนูเบาหวาน	$75.21 \pm 3.12^{**}$	78.13 ± 7.38	$49.43 \pm 3.44^{\# \#}$

** P < 0.01 แสดงความแตกต่างของระดับกลูคาгонในพลาสมาของหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

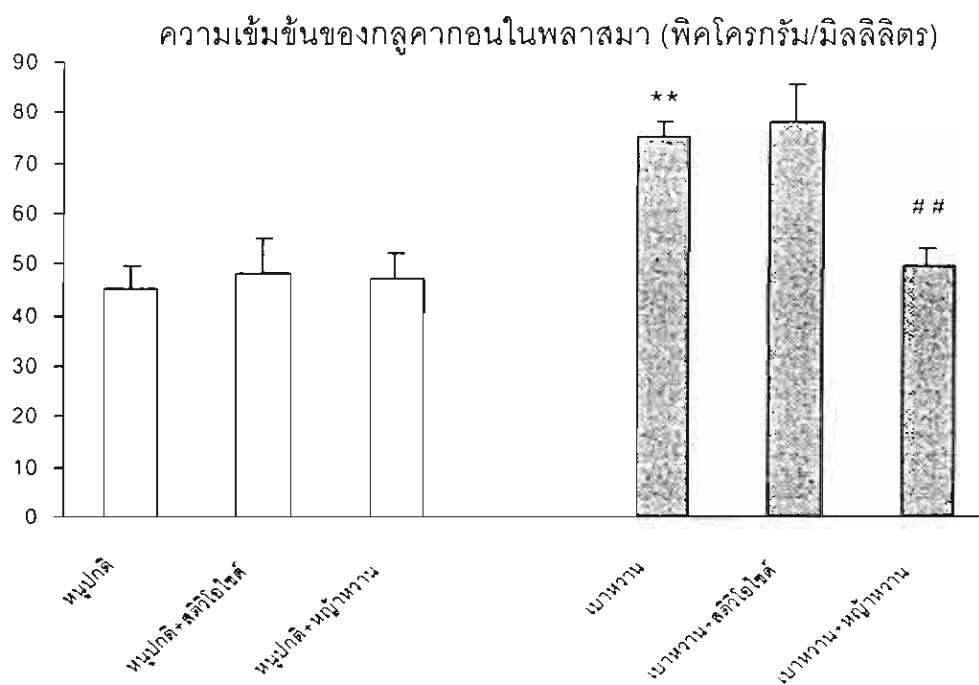
^{##} P < 0.01 แสดงความแตกต่างของระดับกลูคาгонในพลาสมาของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญ้าหวานเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น



รูปที่ 6 ความเข้มข้นของฮอร์โมนอินซูลินในซีรัมของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น, สติวไอไซด์หรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์

*** $P < 0.001$ แสดงความแตกต่างของระดับอินซูลินในซีรัมของหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

$P < 0.05$ แสดงความแตกต่างระดับอินซูลินในซีรัมของหนูเบาหวานที่ได้รับสติวไอไซด์หรือส่วนสกัดหญ้าหวานเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น



รูปที่ 7 ความเข้มข้นของฮอร์โมนกลูคากอนในพลาสมาของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น, สตีวียอไซด์หรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์

** $P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของระดับฮอร์โมนกลูคากอนในพลาสมาของหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น เมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

$P < 0.01$ แสดงความแตกต่างระดับกลูคากอนในพลาสมาของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญ้าหวาน เมื่อเทียบกับหนูเบาหวานปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

ตารางที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณกลูโคสที่เข้าเซลล์กล้ามเนื้อกระบังลม (นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์) ที่แยกจากหนูปกติและหนูเบาที่ได้รับน้ำกลั่นหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานสัปดาห์ ในภาวะที่ไม่ใส่อินซูลินใน incubation medium

ชนิดสารที่หนูได้รับ ชนิดหนู	น้ำกลั่น	สตีวียา	ส่วนสกัดหญ้าหวาน
หนูปกติ	14.49 ± 0.77	11.05 ± 1.59	14.89 ± 0.78
หนูเบาหวาน	$9.97 \pm 0.99^*$	$22.51 \pm 2.02^{***}$	14.76 ± 1.19

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นหรือสตีวียาเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

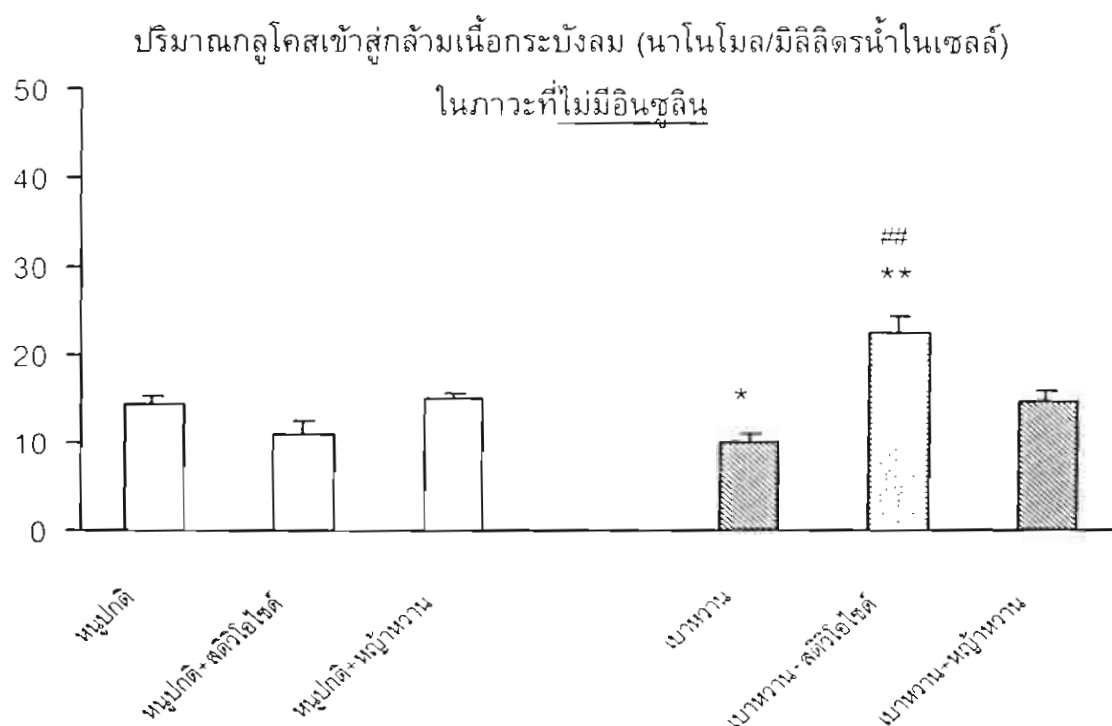
$P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น

ตารางที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลม (นาโนโมล/มิลลิลิตรน้ำในเซลล์) ที่แยกจากหนูปกติและหนูเบาที่ได้รับน้ำกลั่นหรือสตีวียาหรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ในภาวะที่ใส่อินซูลินใน incubation medium

ชนิดสารที่หนูได้รับ ชนิดหนู	น้ำกลั่น	สตีวียา	ส่วนสกัดหญ้าหวาน
หนูปกติ	39.37 ± 3.59	$24.16 \pm 1.56^{**}$	40.67 ± 3.81
หนูเบาหวาน	42.63 ± 1.68	$33.99 \pm 2.55^{\#}$	40.72 ± 3.11

** $P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสตีวียาเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

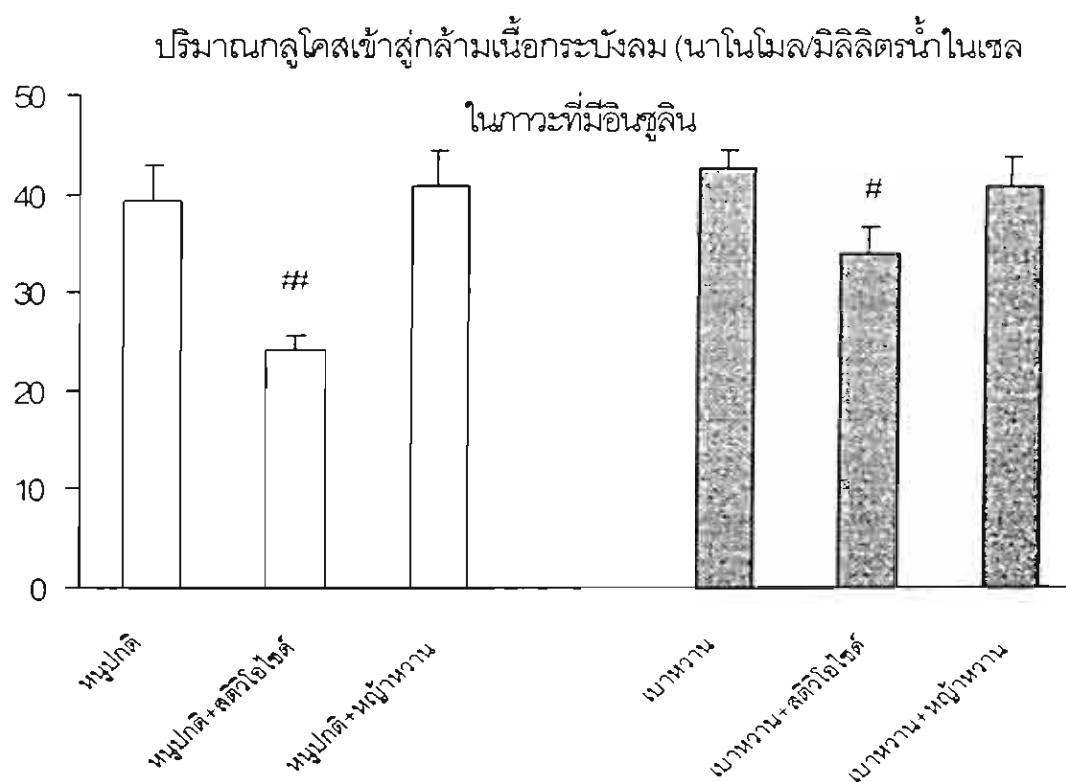
$P < 0.05$ แสดงความแตกต่างของปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียาเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น



รูปที่ 8 แสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมในภาวะที่ไม่มีอินซูลินใน incubation medium ของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น หรือสตีวียอไซด์หรือส่วนสกัดหญ้าหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของปริมาณกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่นหรือสตีวียอไซด์เมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

$P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของปริมาณกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียอไซด์เมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น



รูปที่ 9 แสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมในภาวะที่ใส่อินซูลินใน incubation medium ของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น หรือสติวไฮด์หรือส่วนสกัดหนูหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์

^{##} $P < 0.01$ แสดงความแตกต่างของปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสติวไฮด์เมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น

[#] $P < 0.05$ แสดงความแตกต่างของปริมาณกลูโคสที่เข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับสติวไฮด์เมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น

อภิปรายผลการทดลอง

ภาวะเบาหวานเป็นความผิดปกติที่พบมากในประเทศไทยและนำมาซึ่งความสูญเสียทั้งในแง่ชีวิตและทรัพย์สิน การรักษาเบาหวานที่ยังใช้กันในปัจจุบันคือใช้อินซูลินและการควบคุมอาหารเป็นหลักโดยเฉพาะอินซูลินที่ใช้รักษานั้นเราต้องนำเข้ามาจากต่างประเทศทำให้เสียเงินตราออกนอกประเทศปีละหลายร้อยล้านบาท อีกทั้งผู้ป่วยยังต้องยากลำบากในการดำรงชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นหลายอย่าง เช่น โรคไต ความดันโลหิตสูง แผลหายยาก ตาเป็นต้อ เป็นต้น นอกจากนั้นผู้ป่วยเองก็ยังประสบปัญหากับการรับประทานอาหารที่ต้องจำกัดอาหารหวานเพื่อป้องกันไม่ให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูง จึงทำให้ผู้ป่วยรู้สึกเบื่ออาหารรับประทานอาหารได้น้อยลง แม้ว่าจะมีสารหวานที่ใช้ทดแทนน้ำตาลได้เช่น แอสปาร์แตม แต่ก็มีราคาค่อนข้างแพงเพราะต้องสั่งซื้อจากต่างประเทศ สารหวานตัวอื่น เช่น แซคคาลิน ก็พบว่าเป็นสารก่อมะเร็งจึงไม่อนุญาตให้ใช้ ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะหาสารหวานตัวอื่นมาทดแทนโดยเฉพาะสารที่มาจากธรรมชาติ ในระยะ 10 กว่าปีมานี้หญ้าหวานเป็นพืชสมุนไพรที่ได้รับความนิยมเนื่องจากคุณสมบัติในแง่ความหวานที่สูงมาก ประกอบกับประเทศไทยเองก็มีภูมิอากาศที่เอื้อต่อการปลูกหญ้าหวานอย่างมาก ดังนั้นจึงได้มีความพยายามที่จะนำหญ้าหวานมาใช้ประโยชน์อย่างจริงจังมากขึ้น ดังที่กล่าวมาแล้วในบทนำว่าญี่ปุ่นเป็นประเทศที่ใช้ประโยชน์จากหญ้าหวานและสตีวียาไซต์ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของหญ้าหวานมาใช้เป็นสารหวานเป็นเวลานานมาก ซึ่งก่อนนำมาใช้ได้มีการศึกษาความเป็นพิษอย่างมาก (23-25) พบว่าทั้งสตีวียาไซต์และหญ้าหวานมีความปลอดภัยที่จะนำมาใช้บริโภคได้ถ้าใช้ในปริมาณที่ไม่สูงเกินไป (ไม่เกิน 15 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักในหนูขาว) ซึ่งในความเป็นจริงแล้วการใช้ให้ความหวานนั้นจะใช้ในปริมาณน้อยมากโดยสำหรับหญ้าหวานจะใช้ไม่เกิน 1 กรัม/วัน หรือถ้าใช้สตีวียาไซต์ก็ไม่เกิน 8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน ดังนั้นปริมาณที่ใช้จึงน้อยมาก มีความปลอดภัยพอที่จะนำมาใช้บริโภคได้ นอกจากญี่ปุ่นแล้วมีอีกหลายประเทศก็เริ่มใช้ประโยชน์จากทั้งหญ้าหวานและสตีวียาไซต์ เช่น จีน ไต้หวัน อเมริกา ยุโรป และประเทศในอเมริกาใต้ โดยนำมาใช้อุตสาหกรรมอาหารและยา สำหรับประเทศไทยนั้นยังไม่ได้มีการนำมาใช้ประโยชน์อย่างจริงจัง ส่วนมากหญ้าหวานจะถูกใช้ในรูปสมุนไพรขายตามร้านเล็กๆ โดยยังไม่มี การแพร่หลายหรือประชาสัมพันธ์อย่างกว้างขวาง ทั้งนี้เพราะองค์การอาหารและยาแห่งประเทศไทยยังคงรอการศึกษาเพิ่มเติมถึงความปลอดภัยเพื่อให้แน่ใจพอที่จะประกาศใช้อย่างจริงจัง

นอกจากความหวานซึ่งเป็นคุณสมบัติที่เด่นมากของหญ้าหวานและสตีวียาไซต์ซึ่งถูกนำมาใช้ประโยชน์แล้วยังมีผู้ศึกษาที่จะนำมาใช้ประโยชน์ด้านอื่นโดยเฉพาะด้านการแพทย์ ดังที่กล่าวมาแล้วในบทนำว่ามีการศึกษาพบว่าทั้งสตีวียาไซต์และหญ้าหวานมีผลหลายอย่างต่อการทำงานของร่างกาย เช่น ลดความดันโลหิต ขับปัสสาวะ เพิ่มปริมาณเลือดเลี้ยงหัวใจ เป็นต้น (17-19) นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบว่าทั้งสตีวียาไซต์และหญ้าหวานน่าจะใช้รักษาเบาหวานได้ด้วย (8,25) อย่างไรก็ตามก็ตีรายละเอียดของงานวิจัยยังไม่มีการเปิดเผยเป็นเพียงการบอกเล่าหรือนำรายงานสรุปแต่ยังไม่มีรายละเอียด จนในเวลาต่อมา Oviedo และคณะ (26) พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของคนปกติลดได้เมื่อรับประทานน้ำผสมหญ้าหวานเช่นเดียวกับ Curi และคณะ (28) ก็พบ

ว่าความทนต่อกลูโคส (glucose tolerance) สูงขึ้นในคนที่ดื่มเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมหญ้าหวานทุก 6 ชม. เป็นเวลา 3 วัน นอกจากนั้น Suzuki และคณะ(27) ก็พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดลดลงหลังจากกินอาหารที่มีคาร์โบไฮเดรตสูงผสมกับหญ้าหวานในเวลา 4 สัปดาห์ อย่างไรก็ตามก็ยังไม่มีการศึกษาผลของการรับประทานสตีวียโอไซด์ต่อระดับน้ำตาลในเลือดทั้งในภาวะปกติและเบาหวาน รวมทั้งกลไกของสตีวียโอไซด์และหญ้าหวานต่อระดับกลูโคสในเลือดก็ยังไม่มีการศึกษา

ในการวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลและกลไกของทั้งสตีวียโอไซด์และส่วนสกัดหญ้าหวานต่อระดับน้ำตาลในเลือดกลูโคสในเลือด จากการศึกษาพบว่าสตีวียโอไซด์ในปริมาณที่ให้ในการทดลองนี้เพิ่มระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดของหนูปกติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 เป็นต้นไป ในทางตรงข้ามส่วนสกัดหญ้าหวานซึ่งมีปริมาณสตีวียโอไซด์เท่ากับที่ให้สตีวียโอไซด์ในการทดลองนี้กลับพบว่าไม่มีผลใดๆต่อระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติตลอด 8 สัปดาห์ เป็นไปได้หรือไม่ที่การเพิ่มขึ้นของระดับน้ำตาลในเลือดจากการให้สตีวียโอไซด์อาจมาจากการปนเปื้อนของกลูโคสในสตีวียโอไซด์ที่ปน จากการวิเคราะห์พบว่าในสตีวียโอไซด์ที่ใช้ปนจะมีกลูโคสในปริมาณน้อยมากเพียง 2-3 มิลลิกรัม/100 มิลลิกรัมของสตีวียโอไซด์ ซึ่งถ้าใช้สตีวียโอไซด์ปนหนูทดลองในปริมาณ 0.25 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน แล้วจะเท่ากับมีการให้สตีวียโอไซด์แก่หนูทดลองแต่ละตัวในปริมาณ 40-50 มิลลิกรัม/วันโดยจะมีกลูโคสปนอยู่เพียง 8-10 มิลลิกรัมเท่านั้น ซึ่งเป็นปริมาณที่น้อยมากจนไม่น่าจะเป็นสาเหตุให้มีการเพิ่มกลูโคสในเลือดของหนูปกติที่ได้รับสตีวียโอไซด์ นอกจากนั้นถ้ากลูโคสที่เพิ่มในเลือดมาจากการปนเปื้อนในสตีวียโอไซด์แล้วระดับกลูโคสในเลือดน่าจะสูงขึ้นตั้งแต่สัปดาห์แรกไม่ใช่มาเพิ่มในสัปดาห์หลังๆ มีคำถามต่อไปว่าเป็นไปได้หรือไม่ว่าสตีวียโอไซด์ที่ปนแก่หนูทดลองจะถูกสลายกลายเป็นกลูโคสโดยเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหารของหนูทดลองแล้วดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด มีการศึกษาพบว่าสตีวียโอไซด์สามารถถูกสลายให้เป็นสตีวียอล (Steviol) และกลูโคสโดยแบคทีเรียในลำไส้ของหนูทดลอง (vitro experiment) (34) แม้ว่าจะมีกลูโคสเกิดขึ้นจากการย่อยสลายโดยแบคทีเรียแต่ปริมาณกลูโคสที่เกิดก็ไม่มากพอที่จะทำให้กลูโคสในเลือดสูงได้ เพราะปริมาณสตีวียโอไซด์ที่ให้ค่อนข้างน้อยทำให้กลูโคสที่เกิดก็น่าจะน้อยด้วย อีกทั้งกลูโคสที่เกิดขึ้นแม้จะถูกดูดซึมผ่านลำไส้สู่กระแสเลือดก็จะถูก metabolite ไปตลอดเวลา (8) อีกทั้งการวัดปริมาณกลูโคสในเลือดจะทำหลังจากงดอาหารและยาทุกชนิด 1 คืน ดังนั้นแม้จะมีกลูโคสถูกดูดซึมจากการย่อยสลายสตีวียโอไซด์ก็ไม่น่าจะอยู่ในกระแสเลือดได้นานเป็นวันโดยไม่ถูก metabolite ไป ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นในหนูที่ได้รับสตีวียโอไซด์น่าจะมาจากผลของสตีวียโอไซด์เอง อย่างไรก็ตามก็มีรายงานวิจัยของ Suzuki และคณะ (27) พบว่าหลังจากผสมสตีวียโอไซด์ในอาหารที่มีปริมาณคาร์โบไฮเดรตและไขมันสูงให้หนูทดลองกินเป็นเวลา 4 สัปดาห์ ไม่มีผลใดๆต่อระดับน้ำตาลในเลือดของหนูทดลอง จะเห็นว่าผลการทดลองของ Suzuki จะแตกต่างจากผลการทดลองในการวิจัยครั้งนี้ สาเหตุอาจมาจากความแตกต่างของวิธีการทดลองและปริมาณสตีวียโอไซด์ที่หนูทดลองได้รับ ในการศึกษาของ Suzuki และคณะนั้นจะให้สตีวียโอไซด์โดยวิธีผสมอาหารให้หนูทดลองกินต่อเนื่องซึ่งแต่ละตัวจะได้รับสตีวียโอไซด์อาจไม่เท่ากัน อีกทั้งปริมาณสตีวียโอไซด์ที่หนูได้รับก็ค่อนข้างน้อยโดยเมื่อเทียบจากปริมาณอาหารและเปอร์เซ็นต์ของส่วนผสมสตีวีย

ไอโซต์ในอาหารแล้ว จะพบว่าปริมาณสติวไอโซต์ที่หนูทดลองได้รับจะมีประมาณ 0.17 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว/วัน ดังนั้นเมื่อพิจารณาจากปริมาณสติวไอโซต์ที่ได้รับค่อนข้างน้อยประกอบกับสติวไอโซต์ที่เข้าสู่ร่างกายของหนูจะเป็นแบบต่อเนื่องไม่ใช่เพียง 1 ครั้ง/วัน ในปริมาณมากอย่างในการทดลองนี้ ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่าการได้รับสติวไอโซต์แบบต่อเนื่องในปริมาณน้อยอย่างในการศึกษาของ Suzuki และคณะนั้นจะไม่ส่งผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด อย่างไรก็ตามสติวไอโซต์จะเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติ แต่กลับไม่พบว่ามีผลใดๆต่อระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานตลอด 8 สัปดาห์ แสดงให้เห็นว่าการตอบสนองต่อสติวไอโซต์โดยหนูปกติและหนูเบาหวานจะมีความแตกต่างกัน สาเหตุที่ทำให้เกิดความแตกต่างต่อการตอบสนองต่อสติวไอโซต์ในหนูทั้ง 2 ประเภทนั้นได้มีคำอธิบายในบทถัดไป

ขณะที่สติวไอโซต์เพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติแต่พบว่าส่วนสกัดหญาหวานที่ให้ในปริมาณที่มีสติวไอโซต์เท่ากับที่ให้สติวไอโซต์เพียงอย่างเดียวนั้น ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติ แสดงว่าในส่วนสกัดหญาหวานอาจมีองค์ประกอบบางอย่างที่ออกฤทธิ์ลดหรือต้านต่อการออกฤทธิ์ของสติวไอโซต์ ในส่วนสกัดหญาหวานนั้นมี glycoside เป็นองค์ประกอบหลายตัว เช่น rebaudioside A, B, C หรือ dulcoside อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีการวิจัยศึกษาผลของ glycoside เหล่านี้ต่อระดับน้ำตาลในเลือด มีรายงานวิจัยอื่นๆก็พบว่าส่วนสกัดหญาหวานที่ให้แก่หนูปกติในการทดลอง ไม่มีผลทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดเปลี่ยนแปลง (35,36) เช่นเดียวกับการทดลองวิจัยของทีมผู้วิจัยครั้งนี้ อย่างไรก็ตามในการทดลองของ Curi และคณะ (28) พบว่าส่วนสกัดหญาหวานที่ให้ในรูปชาผสมดื่มแก่คนปกติทุก 6 ชม. เป็นเวลา 3 วัน สามารถทำให้เพิ่มความทนต่อกลูโคส (glucose tolerance) ได้ นอกจากนั้น Suzuki และคณะ (27) ก็พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติลดลงเมื่อให้อาหารคาร์โบไฮเดรตสูงผสมส่วนสกัดหญาหวานนาน 4 สัปดาห์ จะเห็นได้ว่ามีความแตกต่างของผลการทดลองในงานวิจัยต่างๆ ซึ่งความแตกต่างนี้อาจเป็นผลมาจากความแตกต่างในวิธีการทดลอง จะเห็นได้ว่าการทดลองของ Curi หรือของ Suzuki นั้น หนูทดลองหรือคนที่ถูกทดลองจะได้รับส่วนสกัดหญาหวานอย่างต่อเนื่องแม้จะให้ในปริมาณโดยรวมน้อย (5% ผสมอาหารในอาหารหนูทดลอง หรือ 6 กรัมในคนทุก 6 ชม.) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Ricardo และคณะ (35) หรือของ Melis (36) รวมทั้งในการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งจะให้ส่วนสกัดหญาหวานที่ละลายในน้ำโดยการป้อนส่วนสกัดหญาหวานให้หนูทดลองในปริมาณที่มากกว่าการทดลองของ Curi หรือของ Suzuki และให้เพียงวันละ 2 ครั้ง ห่างกัน 1-2 ชม. ไม่ให้อย่างต่อเนื่องอย่างในการทดลองของ Curi หรือของ Suzuki เป็นไปได้ว่าส่วนสกัดหญาหวานแม้ในปริมาณน้อยแต่ถ้าให้อย่างต่อเนื่องเข้าสู่ร่างกาย (ผสมอาหารหรือน้ำดื่ม) อาจจะช่วยรักษาระดับความเข้มข้นของส่วนสกัดหญาหวานในเลือดให้คงที่ ซึ่งน่าจะส่งผลให้ส่วนสกัดหญาหวานออกฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาลในเลือด อย่างไรก็ตามการให้ส่วนสกัดหญาหวานแก่หนูทดลองในลักษณะผสมอาหารหรือน้ำดื่มนั้นจะเป็นการยากที่จะคำนวณหาปริมาณที่แน่นอนของส่วนสกัดหญาหวานที่หนูทดลองกินเข้าไป หรือถ้าจะใช้วิธีป้อนส่วนสกัดหญาหวานทุก 6 ชม. คล้ายกับ

การทดลองของ Curi และคณะ ก็ค่อนข้างทำลำบากเนื่องจากจะเป็นการกระทบกระเทือนและรบกวนหนูทดลองมากเกินไปอาจทำให้หนูทดลองเครียดอันจะส่งผลต่อการทดลองได้

จากการทดลองพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหนูเบาหวานไม่มีการเปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับสตีวิโอไซด์แต่จะลดลงได้เล็กน้อยเมื่อได้รับการป้อนส่วนสกัดหญ้าหวาน แสดงว่าผลของส่วนสกัดหญ้าหวานที่ลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานไม่ใช่มาจากสตีวิโอไซด์ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของหญ้าหวาน แต่น่าจะมาจากองค์ประกอบอื่นๆในหญ้าหวาน

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษากลไกต่างๆที่เป็นไปได้ในแง่ผลของสตีวิโอไซด์และส่วนสกัดหญ้าหวานต่อระดับน้ำตาลในเลือด ได้มีรายงานวิจัยพบว่าสตีวิโอไซด์และส่วนสกัดหญ้าหวานเหนี่ยวนำให้เกิดการขับทิ้งโซเดียมในปัสสาวะโดยการลดการดูดกลับของโซเดียมที่ท่อหลอดไตส่วนต้น (17,37) ปกติกลูโคสที่ผ่านการกรองที่ไตจะมีการดูดกลับที่ท่อหลอดไตส่วนต้นโดยอาศัยการดูดกลับของโซเดียม (38) ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าสตีวิโอไซด์และส่วนสกัดหญ้าหวานเพิ่มการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะจึงทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดลดลง แต่จากการทดลองพบว่าปริมาณการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะของหนูปกติที่ได้รับสตีวิโอไซด์หรือส่วนสกัดหญ้าหวานไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่นแต่จะพบการเพิ่มขึ้นของการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะในสัปดาห์ที่ 2-4 ในหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวิโอไซด์ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญ้าหวาน แสดงให้เห็นว่าการลดลงเล็กน้อยของระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญ้าหวานไม่ได้เกิดจากการเพิ่มการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะ แต่ที่น่าสังเกตคือ แม้ว่าจะมีการเพิ่มการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวิโอไซด์ในสัปดาห์ที่ 2-4 แต่ระดับกลูโคสในเลือดก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลง รวมทั้งหนูปกติที่ได้รับการป้อนสตีวิโอไซด์นั้นระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้นโดยที่ปริมาณการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะไม่เปลี่ยนแปลงเมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าไม่一定会มีการเปลี่ยนแปลงหรือไม่เปลี่ยนแปลงการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะก็ไม่ได้มีความเกี่ยวข้องกับระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนสตีวิโอไซด์หรือส่วนสกัดหญ้าหวาน น่าจะมีกลไกอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนที่ควบคุมน้ำตาลในเลือดหรือการเปลี่ยนแปลงการเข้า-ออก ของน้ำตาลสู่เซลล์ต่างๆ เป็นต้น

ในการทดลองจะศึกษาการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนสำคัญ 2 หลักตัวที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด คือ อินซูลิน และกลูคาγον พบว่าสตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูเบาหวานสามารถเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มระดับอินซูลินในซีรัมได้ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในหนูปกติ มีรายงานวิจัยพบว่าสตีวิโอไซด์จะเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มการหลั่งอินซูลินจาก islet ของตับอ่อนหนูที่แยกออกมาทดลองได้เมื่ออยู่ในภาวะที่มีกลูโคสสูงเกินกว่า 160 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (29) ซึ่งการทดลองนี้ก็สอดคล้องกับการทดลองอื่นๆ (39,40) กล่าวคือสตีวิโอไซด์สามารถเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มระดับอินซูลินในซีรัมได้ในภาวะที่มีกลูโคสสูงในเลือดอย่างในหนูเบาหวาน แสดงให้เห็นว่าสตีวิโอไซด์สามารถเหนี่ยวนำให้มีการหลั่งอินซูลินต่อเมื่ออยู่ในภาวะที่มีกลูโคสสูงๆ ถึงแม้ในการทดลองนี้จะงดอาหารหนูทดลอง 1 คืนก่อนการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อวิเคราะห์หาค่าอินซูลิน แต่

ระดับกลูโคสในเลือดของหนูเบาหวานหลังอาหาร 1 คิน ก็ยังสูงมากเกินพอที่จะเหนี่ยวนำให้มีการหลั่งอินซูลินจาก β -cell ของ islet ที่เหลือของหนูเบาหวานได้ สำหรับกลไกที่สตีวียโอไซด์เพิ่มอินซูลินมีการศึกษาแล้ว (29) อย่างไรก็ตามแม้สตีวียโอไซด์ที่ให้หนูเบาหวานจะเหนี่ยวนำการหลั่งอินซูลินได้แต่ผลคงไม่มากพอที่จะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ อาจมีกลไกอื่นที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียโอไซด์ไม่ลดลง สำหรับหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวานนั้น พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับอินซูลินร่วมกับการลดลงสู่ระดับปกติของกลูคากอนในพลาสมา ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงทั้งอินซูลินและกลูคากอนในหนูปกติที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวาน แสดงว่าส่วนสกัดหญาหวานสามารถกระตุ้น β -cell หลั่งอินซูลินและกดการหลั่งกลูคากอนจาก α -cell ต่อเมื่ออยู่ในภาวะที่มีกลูโคสสูงๆ สำหรับการเพิ่มขึ้นของระดับอินซูลินโดยการให้ส่วนสกัดหญาหวานค่อนข้างใกล้เคียงกับระดับการเพิ่มขึ้นของอินซูลินในหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียโอไซด์ จึงน่าจะเป็นไปได้ว่าสตีวียโอไซด์ในส่วนสกัดหญาหวานเป็นองค์ประกอบที่ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำการเพิ่มระดับอินซูลินในหนูเบาหวาน สำหรับการลดลงสู่ระดับปกติของกลูคากอนในหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวานไม่น่าจะเป็นผลมาจากสตีวียโอไซด์แต่น่ามาจากส่วนประกอบอื่นในหญาหวานเพราะการให้สตีวียโอไซด์อย่างเดียวไม่มีผลใดๆต่อระดับกลูคากอนในหนูปกติและหนูเบาหวาน

จากผลการทดลองจะเห็นว่าการให้สตีวียโอไซด์ในหนูปกติไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งระดับอินซูลินและกลูคากอนในเลือดและการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะแต่ระดับกลูโคสในเลือดกลับสูงขึ้น นอกจากนั้นการให้สตีวียโอไซด์ในหนูเบาหวานซึ่งเพิ่มการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะในช่วงสัปดาห์แรกๆรวมทั้งเหนี่ยวนำการหลั่งอินซูลิน แต่ระดับกลูโคสในเลือดก็ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกันการให้ส่วนสกัดหญาหวานในหนูเบาหวานซึ่งเพิ่มระดับอินซูลินและลดระดับกลูคากอนลงสู่ภาวะปกติแล้วแต่ระดับน้ำตาลในเลือดกลับลดลงเพียงเล็กน้อยอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่ามีกลไกอื่นที่เกี่ยวข้อง เช่น มีความผิดปกติเกี่ยวกับการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ต่างๆ มีรายงานวิจัยพบว่านอกเหนือจากสมองซึ่งเป็นอวัยวะหลักในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์แล้วกล้ามเนื้อลายก็เป็นอีกอวัยวะหนึ่งที่มีการนำกลูโคสเข้ามาในปริมาณมาก (41) จากการทดลองพบว่าในภาวะที่ไม่ใส่อินซูลินใน incubation medium ปริมาณกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียโอไซด์เพิ่มขึ้นในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในหนูปกติที่ได้รับสตีวียโอไซด์ แสดงว่าสตีวียโอไซด์สามารถเพิ่มการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อลายของหนูที่มีระดับน้ำตาลสูงๆแม้ในภาวะที่ไม่มีอินซูลินก็ตาม อย่างไรก็ตามถ้าให้อินซูลินใน incubation medium กลับพบว่าการตอบสนองของกล้ามเนื้อกระบังลมต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กลับลดลงทั้งของกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสตีวียโอไซด์และหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียโอไซด์ (รูปที่ 9) ดังนั้นด้วยปัจจัยนี้เองที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติที่ได้รับสตีวียโอไซด์เพิ่มขึ้นสำหรับหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียโอไซด์นั้นแม้จะมีการเพิ่มของระดับอินซูลินแต่ก็มีการลดการตอบสนองต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อด้วย จึงทำให้ผลโดยรวมไม่มีการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีวียโอไซด์ สำหรับกลไกที่สตีวียโอไซด์ลด

การตอบสนองต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์หรือเหนี่ยวนำการหลั่งอินซูลินนั้น อาจเกี่ยวข้องกับสารบางอย่าง (mediators) ในร่างกาย จากการศึกษาวิจัยของทีมนักวิจัยที่ผ่านมาพบว่า nitric oxide (NO) เกี่ยวข้องกับการเพิ่มของระดับน้ำตาลในเลือดหนูเมื่อให้สตีโรไซด์เข้าทางหลอดเลือดดำ (42) นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบว่าในกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูมี nitric oxide synthase (NOS) (43) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้สร้าง NO รวมทั้งยังพบ NOS ใน β -cell ของ islet ในตับอ่อนของหนู (44) ด้วยเช่นกัน มีหลักฐานหลายชิ้นระบุว่า NO สามารถเพิ่มการหลั่งอินซูลินในภาวะที่มีกลูโคสสูง (glucose-induced insulin release) รวมทั้งยังลดการตอบสนองของกล้ามเนื้อต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อด้วย (45,46) นอกจากนั้นยังมีหลักฐานวิจัยระบุว่าสาเหตุที่ NO ทำให้ลดการตอบสนองต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์นั้นเกิดเนื่องจากการลดการเคลื่อนที่ (translocation) ของโปรตีนที่ใช้ขนส่งกลูโคสชนิดที่ 4 (GLUT4) จากภายในเซลล์สู่เยื่อหุ้มเซลล์ (47) ซึ่งโดยปกติแล้ว ในภาวะที่ไม่มีอินซูลิน GLUT4 จะวางตัวอยู่ภายใน cytoplasm ของเซลล์มากกว่าอยู่ที่ผิวเซลล์ (32) แต่ถ้ามีอินซูลิน GLUT4 จะเคลื่อนที่จากภายใน cytoplasm มาอยู่ที่ผิวเซลล์ เพื่อขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์เป็นการช่วยลดระดับกลูโคสในเลือด ดังนั้นการเพิ่มการหลั่งอินซูลินหรือการลดการตอบสนองต่ออินซูลินของกล้ามเนื้อจากหนูที่ได้รับสตีโรไซด์อาจเป็นผลมาจากการสร้าง NO เพิ่มขึ้น ใน β -cell และในกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูทดลอง ที่น่าสนใจอีกอย่าง คือ การลดการตอบสนองต่ออินซูลินโดยกล้ามเนื้อของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีโรไซด์จะลดค่อนข้างน้อยเมื่อเทียบกับการลดการตอบสนองต่ออินซูลินในหนูปกติที่ได้รับสตีโรไซด์ ความแตกต่างนี้อาจจะมีสาเหตุมาจากการสร้าง NO ไม่เท่ากันในหนูทั้ง 2 ประเภทเมื่อได้รับสตีโรไซด์ โดยปกติระดับ NOS activity ในกล้ามเนื้อของหนูเบาหวานจะน้อยกว่าของหนูปกติ (47) ดังนั้นเมื่อให้สตีโรไซด์ไปกระตุ้นให้มีการสร้าง NO ระดับ NO ในกล้ามเนื้อของหนูเบาหวานน่าจะน้อยกว่าหนูปกติ มีงานวิจัยพบว่ายังมีระดับ NO ในเซลล์กล้ามเนื้อมากเท่าใด ก็จะทำให้มีการลดการตอบสนองต่ออินซูลินมากยิ่งขึ้น (46)

ในภาวะที่ไม่มีอินซูลินนั้นการนำกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานปกติที่ได้รับน้ำกลั่นจะลดลง แต่จะกลับสู่ภาวะปกติได้ถ้าเป็นกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนส่วนสกัดหยาบ (รูปที่ 8) มีรายงานว่าในภาวะที่ไม่มีอินซูลินหรือมีอินซูลินในปริมาณน้อยนั้น GLUT4 ส่วนมากจะอยู่ภายใน cytoplasm ของเซลล์กล้ามเนื้อลายในขณะที่ GLUT1 จะกระจายไปทั่วทั้งใน cytoplasm และที่ผิวของเซลล์กล้ามเนื้อ (48,49) นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบว่าบริเวณเซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูที่เป็นเบาหวานมานานนั้น (12 สัปดาห์) จะมีปริมาณ GLUT4 ที่ผิวเซลล์ต่ำกว่าหนูปกติแต่ยังคงมีปริมาณ GLUT1 ที่ผิวเซลล์เท่ากับในหนูปกติ (50) ดังนั้นการลดลงของการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อของหนูเบาหวานปกติที่ได้รับน้ำกลั่นในภาวะที่ไม่มีอินซูลินจึงน่าจะมาจากการลดปริมาณ GLUT4 ที่ผิวเซลล์ทำให้การนำกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูเบาหวานลดลง การเข้าสู่ภาวะปกติของการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหยาบนั้นอาจจะมาจากการเพิ่มการเคลื่อน

ที่ของ GLUT4 จาก cytoplasm มาสู่ที่ผิวเซลล์ และ/หรือมีการเพิ่ม intrinsic activity ของ GLUT1 บนผิวเซลล์กล้ามเนื้อเช่นเดียวกันการเพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อของหนูเบาหวานที่ได้รับสตีโรอิดอาจจะมีมาจากการเพิ่มการเคลื่อนที่ของ GLUT4 มาที่ผิวเซลล์และ/หรือเพิ่ม intrinsic activity ของ GLUT1

ในขณะที่มีการลดการตอบสนองต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์กล้ามเนื้อของหนูเบาหวานและหนูปกติที่ได้รับสตีโรอิด แต่พบว่าการตอบสนองต่ออินซูลินกลับสู่ภาวะปกติได้ในหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวาน แสดงว่ามีองค์ประกอบบางอย่างในส่วนสกัดหญาหวานที่ลดหรือยับยั้งฤทธิ์ของสตีโรอิดในการลดการตอบสนองต่ออินซูลิน อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีงานวิจัยที่ศึกษาผลขององค์ประกอบอื่นๆในส่วนสกัดหญาหวานต่อการนำกลูโคสเข้าเซลล์ จากการทดลองพบว่าเมื่อให้ส่วนสกัดหญาหวานแก่หนูเบาหวานระดับฮอร์โมนอินซูลินเพิ่มขึ้นและ กลูคากอนก็ลดลงโดยที่การตอบสนองของเซลล์กล้ามเนื้อต่ออินซูลินยังปกติ แต่พบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวานกลับลดลงเล็กน้อยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานปกติที่ได้รับน้ำกลั่น อาจเป็นไปได้ว่ามีการลดการนำกลูโคสเข้าเซลล์ชนิดอื่นในร่างกาย เช่น ดับ เนื้อเยื่อไขมัน หรือไตซึ่งอวัยวะเหล่านี้มีการนำกลูโคสเข้าได้โดยที่ใช้และไม่ใช้อินซูลิน เช่น ดับ และไต สามารถนำกลูโคสเข้าเซลล์ได้โดยไม่จำเป็นต้องพึ่งอินซูลิน จากการศึกษาของผู้วิจัยที่ผ่านมาพบว่าสตีโรอิดสามารถลด glucose clearance จากเลือด (42) แสดงว่ามีการลดการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ อย่างไรก็ตามก็ไม่ได้มีการระบุชนิดของเซลล์ Ishii และ Bracht (51) ได้ศึกษาวิจัยพบว่าสตีโรอิดลดการนำกลูโคสเข้าสู่ตับของหนูที่แยกออกมาทดลอง ดังนั้นเป็นไปได้ว่าสตีโรอิดซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของหญาหวานเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของหนูไม่ลดลงแม้ว่าจะมีระดับฮอร์โมนอินซูลินเพิ่มขึ้นและกลูคากอนลดลงก็ตาม ฮอร์โมนอื่นๆที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดก็อาจเปลี่ยนแปลงหลังจากหนูได้รับสตีโรอิดหรือส่วนสกัดหญาหวาน เช่น catecholamine, thyroid hormone หรือ cortisol แม้สตีโรอิดถูกค้นพบว่าไม่มีผลต่อ thyroid hormone ในหนูปกติ (35) แต่ส่วนสกัดหญาหวานซึ่งมีองค์ประกอบ glycoride หลายอย่างรวมทั้งสตีโรอิดก็อาจมีผลต่อฮอร์โมนไทรอยด์รวมทั้งฮอร์โมนอื่นๆที่มีผลต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดก็ได้ จึงน่าจะได้มีการศึกษาต่อไป

จากการศึกษาทดลองทั้งหมดในการวิจัยครั้งนี้สามารถสรุปได้ว่าการให้สตีโรอิดเป็นเวลา 8 สัปดาห์จะเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 เมื่อเทียบกับหนูปกติที่ได้รับน้ำกลั่น แต่ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงจากการให้สตีโรอิดกลับไม่เกิดในหนูปกติที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวาน สำหรับหนูเบาหวานที่ได้รับสตีโรอิดจะไม่พบการเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดตลอด 8 สัปดาห์แต่กลับพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวานลดลงเล็กน้อยแต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งสตีโรอิดและส่วนสกัดหญาหวานไม่มีผลต่อการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะของหนูปกติจึงไม่ใช่วิธีที่ทำให้มีการเพิ่มระดับน้ำตาลในเลือดของหนูปกติที่ได้รับสตีโรอิด สำหรับหนูเบาหวานที่ได้รับสตีโรอิดมีการเพิ่มการขับทิ้ง

กลูโคสในปัสสาวะในช่วงสัปดาห์ที่ 2-4 แต่ก็ไม่เกี่ยวข้องใดๆต่อระดับน้ำตาลในเลือด การทดลองไม่พบการเปลี่ยนแปลงการขับทิ้งกลูโคสในปัสสาวะในหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวาน เมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น สติวิโอไซด์ไม่มีผลต่อกลูคากอนทั้งในหนูปกติและหนูเบาหวานในขณะที่เพิ่มระดับอินซูลินในซีรัมของหนูเบาหวานได้ สำหรับส่วนสกัดหญาหวานพบว่าไม่มีผลต่อระดับอินซูลินในซีรัมและกลูคากอนในพลาสมาของหนูปกติ แต่เพิ่มระดับอินซูลินและลดระดับกลูคากอนจนเข้าสู่ภาวะปกติได้ในหนูเบาหวาน ในภาวะไม่มีอินซูลินใน incubation medium การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสติวิโอไซด์ไม่เปลี่ยนแปลงแต่เพิ่มขึ้นในหนูเบาหวานที่ได้รับสติวิโอไซด์ส่วนสกัดหญาหวานที่ป้อนให้หนูเบาหวานช่วยให้การนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อกระบังลมที่ต่ำลงในหนูเบาหวานกลับสู่ภาวะปกติได้ ในภาวะที่ใส่อินซูลินใน incubation medium พบว่าการตอบสนองต่ออินซูลินของกล้ามเนื้อกระบังลมในการนำกลูโคสเข้าเซลล์ลดลงทั้งในกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูปกติที่ได้รับสติวิโอไซด์และหนูเบาหวานที่ได้รับสติวิโอไซด์ ดังนั้นแม้สติวิโอไซด์ที่ให้แก่หนูเบาหวานจะเหนี่ยวนำให้มีการหลั่งอินซูลินได้แต่เพราะการตอบสนองต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์ลดลงจึงเป็นปัจจัยหลักทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับสติวิโอไซด์ไม่มีการเปลี่ยนแปลง เช่นเดียวกัน การลดการตอบสนองต่ออินซูลินในการนำกลูโคสกล้ามเนื้อลดลงในหนูปกติที่ได้รับสติวิโอไซด์ก็เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงขึ้น สำหรับหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวานนั้นพบว่าการตอบสนองของกล้ามเนื้อกระบังลมในการนำกลูโคสเข้าเซลล์ยังปกติไม่แตกต่างจากหนูปกติและหนูเบาหวานที่ได้รับน้ำกลั่น ดังนั้นการที่ระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับส่วนสกัดหญาหวานลดได้เพียงเล็กน้อยทั้งๆที่มีการหลั่งอินซูลินมากขึ้นและลดระดับกลูคากอนลงสู่ระดับปกติ ไม่ใช่เกิดจากมีการเปลี่ยนแปลงของการตอบสนองของกล้ามเนื้อต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์ แต่น่าจะมีกลไกอื่นที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

1. Glinsukon, T., Pimbua, J and Panichkul, T. Stevioside, a natural sweetener from Stevia rebaudiana berboni: Toxicological evaluation. Thai. J. Toxicology. 4: 1-22 , 1988.
2. Mowrey, D.B. Life with Stevia : How sweet it is? Nutritional and Medical Uses. 1992.
3. Katayama, O., Sumida, T., Hayashi, H. and Mitsuhashi, H. The practical application of Stevia and research and development data I.S.V. Company, Japan. pp 747 .
4. Sumida, T. Studies on Stevia rebaudiana Bertone as a new possible crop for sweetening resource in Japan. J.Cent.Agri.Exp.Stn. 31 : 1-71, 1980.
5. ไมตรี สุทธจิตต์, อัมพวัน อภิสริยะกุล และวิวรรณ พัวหนาโชคชัย. รายงานเรื่องหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์หญ้าหวาน : ความปลอดภัยและการนำมาใช้. สถาบันวิจัยและพัฒนาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2540.
6. ไชยรัตน์ ไชยสุด และศิริวรรณ สุทธจิตต์. เอกสารอ้างอิงภาษาไทยที่เกี่ยวกับหญ้าหวานและสติวิโอไซด์. การสัมมนาเรื่อง การวิจัยหญ้าหวานครั้งที่ 1, 9-10 พฤษภาคม 2533 หน้า 181-184.
7. Adduci, J., Buddhasukh, D. and Ternai, B. Improved isolation and purification of stevioside. J. Sci. Soc. Thai. 12 : 179-183, 1987.
8. Kinghorn, A.D. and Soejarto, D.D. Stevioside. In: O'Brien Nabers L, Gelardi RC. Alternative Sweeteners. 2nd Vol. 157-171, New York: Dekker ,1991.
9. จีรเดช มโนสร้อย และอรัญญา มโนสร้อย. รูปแบบของหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์หญ้าหวานในเอกสารรายงานเรื่องหญ้าหวานและผลิตภัณฑ์จากหญ้าหวาน ความปลอดภัยและการบริโภค. 15 ส.ค. 2540 หน้า 29-35.
10. Das,S Das, A.K., Murphy, R.A., Punwani, I.C., Nasution, M.P., Kinghorn, A.D. Evaluation of the cariogenic potential of intense natural sweeteners stevioside and rebaudioside A. Caries. Res. 26 : 363-366 ,1992.
11. ราณี บุรีรักษ์. การค้นคว้าแบบอิสระเชิงวิทยาศาสตร์เรื่องผลของสารสกัดหญ้าหวาน (Stevia rebaudiana Bertoni) ต่อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคฟันผุ วิทยาศาสตร์มหบัณฑิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, 2529
12. Leung. A.Y., Foster, D. Encyclopedia of Common Natural Ingredients Used in Food, Drugs, and Cosmetics. 2nd ed. New York. John Wiley & Sons, 1996. 478-80
13. Plana, G.M. and Kuc, J. Contraceptive properties of Stevia rabaudiana. Science. 162 : 1107, 1968.
14. Mori, N., Sakanove, M., Takeuchi, M., Shimpo, K, and tanabet, S. Effect of stevioside on fertility in rats. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 22: 409-414. 1981.

15. Yodyingyard, W. and Bunjawong, S. Effect of stevioside on growth and reproduction. Reproduction. 6 : 158-165, 1991.
16. Melis, M.S. Stevioside: Effect of stevioside on renal function of normal and hypertensive rat. J. Ethnopharmacol. 36: 213-217 ,1992.
17. Suanarunsawat, T. and Chaiyabutr, N. The effect of intravenous infusion of stevioside on the urinary sodium excretion. J. Anim. Physiol. a.Anim. Nutr. 76: 141-150 , 1996.
18. Chan P., Tomlinson, B., Chen, YJ., Liu, JC., Hsieh, MH., Cheng, JT. A double-blind placebo-controlled study of the effectiveness and tolerability of oral stevioside in human hypertension. Br. J. Clin. Pharmacol 50: 215-220 , 2000.
19. Melis, MS. A crude extract of *Stevia rebaudiana* increases the renal plasma flow of normal and hypertension rats. Braz. J. Med. Biol. Res 29: 669-675 ,1996.
20. Pezzuto, J.M., Compadre, C.M., Swanson, S.M., Nanayakkara, N.P.D., and Kinghorn , A.D. Metabolically activated steviol, the aglycone of stevioside, is mutagenic Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 82 : 2478-2482, 1985.
21. Matsui, M., Matsui, K., Kawasaki, Y., Oda, Y., Naguchi, T., Kitagawa, Y., Sawada, M., Hayashi, M., Nohmi, T., Yoshihira, K, Ishidate, Jr., and Sofuni, T. Evaluation of the genotoxicity of stevioside and steviol using six in vitro and one in vivo mutagenicity assays. Mutagenesis 11: 573-579, 1996.
22. Toskulkao, C., Suwannatrai, M., Temcharoen, P., Chaturat, L., Suttajit, M., Sahapong, S. and Glinsukon. T. Chronic oral Toxicity and carcinogenicity study of steviol, a metabolite of stevioside in Hamsters. J. Toxicol. Pub. Health. 17 supp: 263-270, 2001.
23. Aze, Y., Toyoda, K., Imaida, K., Hayashi, S., Imazawa, T., Hayashi, Y., Takahashi, M. Subchronic oral toxicity study of stevioside in F 344 rats. Eisei. Shikenyo Honkoku. 109: 48-54 , 1991.
24. Aze, Y., Toyoda, K., Imaida, K., Hayashi, S., Imazawa, T., Hayashi, Y., Takahashi, M. Subchronic oral toxicity study of stevioside in F 344 rats. Eisei. Shikenyo Honkoku. 109: 48-54 ,1991.
25. Kinghorn, A.D. and Soejarto, D.D. Current status of stevioside as a sweetening agent for humman use. *Economic and Medical Plant Research* 1st Vol., 1-52. New York: Academic Press . 1985.
26. Oviédo, C.A., Fronciani, G., Moreno, R. and Maas, L.C. Acción hipoglicemia de la *Stevia rebaudiana* Bertoni (Kaa-He-e). Exp. Med. 208: 92 ,1970.

27. Suzuki, H., Kasai, T., Sumihara, M. and Sugisawa, H. Influence of oral administration of stevioside on levels of blood glucose and liver glycogen of intact rats. Nippon.Nogyo.Kagaku.Zasshi. 51: 171-173 ,1977.
28. Curi, R., Alvarez, M., Bazotte, R.B., Botion, L.M, Godoy, J.L and Brach, A. Effect of *Stevia rebaudiana* on glucose tolerance in normal adult. Braz. J. Med. Biol. Res. 19 (6): 771-774 ,1986.
29. Jappensen, PB., Gregersen, S., Poulsen, CR. Stevioside acts directly on pancreatic β -cells to secrete insulin : actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate sensitive K^+ channel activity. Metabolism. 49: 208-214, 2000.
30. Toskulkao, C. and Sutheerawattananon, M. Effects of stevioside, a natural sweetener, on intestinal glucose absorption in hamsters. Nutr. Res. 14(11): 1711-1720 ,1994.
31. Constantin, J., Ishii-Iwamoto, EL., Ferraresi-Filho, O., Kelmer-Bracht, A.M. and Bracht, A. Sensitivity of ketogenesis and citric acid cycle to stevioside inhibition of palmitate transport across the cell membrane. Braz. J. Med. Biol. Res. 24(8): 767-771 ,1991.
32. Kacsoh, B. The endocrine pancreas. In *Endocrine Physiology* y. edited by B. Kacsoh. New York, McGraw-Hill. pp 189-250. 2000.
33. Hansen, P.A., Gulve, E.A., Holloszy, J.O. Suitability of 2-deoxy-glucose for in vitro measurement of glucose transport activity in skeletal muscle. J. Appl. Physiol 76: 979-985, 1994.
34. Wingard, RE. Jr., Brown, J.P., Enderlin, F.E., Dale, J.A., Hale, R.L., and Seitz, C.T. Intestinal degradation and absorption of the glycosidic sweetener stevioside and rebaudioside A. Experimentia 36: 519-520, 1982.
35. Ricardo, M.O.F., Olivia, A.U., Conceicao, A.S.A.M., and Luiz, B.S.V. 1989. Chronic administration of aqueous extract of *Stevia rebaudiana* (Bert.) in rats : Endocrine effects. Gen. Pharmac. 20: 187-191.
36. Melis, M.S. . Effect of chronic administration of *Stevia rebaudiana* on fertility in rats. J. Ethnopharmacol. 67 : 157-161,1999
- 37 Melis, M.S. Effect of crude extract of *Stevia rebaudiana* on renal water and electrolyte excretion. Phytomedicine. 6: 247-250 ,1999.
- 38 Lote, C.J. The proximal tubule. In: *Principles of Renal Physiology* 4th edi. Edited by kluwer. Academic Pub. 1999, pp 59-60.

- 39 Malaisse, W.J., Vanonderbergen, A., Louchami, K., Jijakli, H., and Malaisse-Lagae, F. Effects of artificial sweeteners on insulin release and cationic fluxes in rat pancreatic. Cell. Signal. 10 (10) 727-733 ,1998
- 40 Usami, M., Seino, Y., Takai, J., Nakahara, H., Seino, S., Ikeda, M., Imura, H. Effect of cyclamate sodium, saccharin sodium and stevioside on arginine-induced insulin and glucagon secretion in the isolated perfused rat pancreas. Horm. Metab. Res. 12: 705-706 ,1980.
- 41 Gerich, J.E. Physiology of glucose homeostasia. Diabes. Obes. Metab 2: 345-350, 200.
- 42 Suanarunsawat, T. and Chaiyabutr, N. The effect of stevioside on glucose metabolism in rat. Can. J. Physiol. Pharmacol. 75: 975-982 ,1997.
- 43 Fonovich de Schroeder, TM, Carattino, MD, Frontera, M, Catanzaro, OL. Constitutive nitric oxide synthase (cNOS) activity in Langerhans islets from streptozotocin diabetic rats. Braz J Med Biol Res. 31 : 625-632, 1998.
44. Kobzik, L, Reid, MB, Bredt, DS, Stamler, JS. Nitric oxide in skeletal muscle. Nature 372 : 546-548, 1994.
45. Spinass, GA.The dual role of nitric oxide in islet β -cells. News in physiol Sci 14: 49-54, 1999.
46. Kapur, S, Bédard, S, Marcotte, B, Côté, H., Marette, A. Expression of nitric oxide synthase in skeletal muscle. A novel role of nitric oxide as a modulator of insulin action . Diabetes. 46 : 1691-1700, 1997.
47. Perreault, M, Dombrowski, L, Marette, A. Mechanism of impaired nitric oxide synthase activity in skeletal muscle of streptozotocin- induced diabetic rats. Diabetologia. 43 : 427-437., 2000.
48. Kohn, B.B. Facilitative glucose transporters: Regulatory mechanisms and dysregulation in diabetes. J.Clin.Invest. 89 : 1367-1374, 1992.
49. Zierler, K. Whole body glucose metabolism. Am. J.Physiol. 276 : E409-E426,1999.
50. Kainulainen, H., Breiner, M., Schürmann, A., Martinen, A., Virjo, A., and Joost, H.G. In vivo glucose uptake and glucose transporter proteins GLUT1 and GLUT4 in heart and various types of skeletal muscle from streptozotocin-diabetic rats. Biochem.Biophys. Acta. 1225 : 275-282,1994.
51. Ishii, EL., Schwab, AJ., Bracht, A. Inhibitor of monosaccharide transport in the intact rat liver by stevioside. Biochem. Pharmacol 36: 1417-1433 ,1987.

Output จากโครงการ

1. นำตีพิมพ์ในวารสารวิชาการนานาชาติ 2 ฉบับ ได้ส่งไปแล้ว (ฉบับแรกส่งไปนานกว่า 8 เดือน) อยู่ระหว่างการพิจารณาของคณะกรรมการวารสาร ได้แก่
 - 1.1 Effect of stevioside and its mechanism on plasma glucose level in diabetic rats
 - 1.2 Effect of aqueous extract of stevia rebaudiana on glucose homeostasis in diabetic rats
2. ผลงานวิจัยนำเสนอในการประชุมวิชาการนานาชาติ คือ The 5th Scientific Congress Federation of Asian & Oceanian Physiological Societies (FAOPS Congress) ที่ประเทศมาเลเซีย ซึ่งจะนำเสนอในระหว่างวันที่ 23-26 กันยายน 2545 (ได้รับการตอบรับจากคณะกรรมการแล้ว)
3. ผลงานวิจัยนำเสนอในการประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 27 ระหว่างวันที่ 16-18 ตุลาคม 2544 ณ โรงแรมลี การ์เดนส์ พลาซ่า หาดใหญ่ สงขลา
4. เผยแพร่โดย Oral presentation ในงานประชุมวิชาการ มรส. ครั้งที่ 6 ระหว่างวันที่ 24-27 มกราคม 2545
5. เผยแพร่ในงานประชุมวิชาการ มหาวิทยาลัยรังสิต ครั้งที่ 7 ระหว่างวันที่ 24-26 มกราคม 2545
6. นำเสนอ Oral presentation ในงานประชุมวิชาการทุนวิจัยหลังปริญญาเอกของ สกว. ระหว่างวันที่ 12-14 ตุลาคม 2544

การนำเสนองานวิจัยเผยแพร่ในเวลาต่อไป

1. นำผลงานวิจัยทั้งหมดโดยรวบรวมเขียนลงในวารสารวิชาการในรูปบทความวิชาการ
2. นำผลงานวิจัยทั้งหมดนำเสนอในงานประชุมวิชาการอื่นๆ เช่น งานประชุมวิชาการของ มรส. เป็นต้น

ภาคผนวก

1. บทคัดย่องานวิจัยที่จะนำไปเสนอในการประชุมวิชาการนานาชาติ The 5th Scientific Congress Federation of Asian & Oceanian Physiological Societies (FAOPS Congress) ที่ประเทศมาเลเซีย ซึ่งจะนำเสนอในระหว่างวันที่ 23-26 กันยายน 2545 พร้อมจดหมายตอบรับการจากคณะกรรมการในการนำเสนองานวิจัย
2. บทคัดย่อและ proceeding งานวิจัยเผยแพร่ในงานประชุมวิชาการ มหาวิทยาลัยรังสิต ครั้งที่ 7 ระหว่างวันที่ 24-26 มกราคม 2545
3. บทคัดย่องานวิจัยนำเสนอในการประชุมวิชาการวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 27 ระหว่างวันที่ 16-18 ตุลาคม 2544 ณ โรงแรมลี การ์เดนส์ พลาซ่า หาดใหญ่ สงขลา
4. บทคัดย่องานวิจัยในงานประชุมวิชาการทุนวิจัยหลังปริญญาเอกของ สกว. ระหว่างวันที่ 12-14 ตุลาคม 2544
5. หมายถึงกำหนดการเผยแพร่งานวิจัยโดย Oral presentation ในงานประชุมวิชาการ มรส. ครั้งที่ 6 ระหว่างวันที่ 24-27 มกราคม 2545

THE ALTERATIONS OF PLASMA GLUCOSE LEVEL IN DIABETIC RATS FED WITH AQUEOUS EXTRACT OF *Stevia rebaudiana*

¹Suanarunsawat, T., ¹Klongpanichapak, S., ¹S, Rungseesantivanon., and ²Chaiyabutr, N

¹Physiology Unit, Department of Medical Science, Faculty of Science, Rangsit University, Muang Ake, Paholyotin Rd., Patumthani, Thailand 12000. ,
thamolwa@rangsit.rsu.ac.th.

Fax 662 9972222 ext 1417, Tel 662 9972222 ext 1470

²Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Henri Dunant Rd., Patumwan, Bangkok Thailand 10330. Tel 662 2189780, Fax 662 2553910

ABSTRACT : *Stevia rebaudiana* (*Stevia*) is a sweet herb which has been shown to decrease the plasma glucose level in normal rats. However, there is no experimental evidence to clarify whether it can reduce the plasma glucose level in diabetes mellitus. Therefore, the present experiment was conducted to clarify this suspicious. Male Wistar rat weighing between 150-180 g were used. Both acute and chronic effect of *Stevia* were undertaken. In acute effect study, four groups of rats were established including of two groups of normal control and diabetic rats fed with water and *Stevia* at the dose of 4.66 g.kg⁻¹ body weight, and two groups of normal control and diabetic rats fed with the same manner as the first two groups. Seven hours after water or *Stevia* feeding, blood was collected to determine the plasma glucose level. In chronic study, four groups of rats were performed. The first two groups of normal rats were daily fed with water or *Stevia* at the dose of 4.66 g.kg⁻¹ body weight for 8 weeks. The other two groups of diabetic rats were manifested in the same manner as normal groups. The plasma glucose level and urinary glucose excretion were determined once a week. At the end of experiment, serum insulin and plasma glucagon concentrations were determined. The results show that there was no significant change of the plasma glucose level in normal rats with acute or chronic feeding of *Stevia*. In diabetic rats, *Stevia* feeding for 7 hours or 8 weeks tended to reduce plasma glucose level but the level was not significantly different from the normal diabetic rats. There was no significant difference of urinary glucose excretion in diabetic rats fed either with or without *Stevia*. The same result was obtained in normal rats. *Stevia* had no influence on serum insulin and plasma glucagon levels in normal rats whereas it potentiated insulin release from 2.70±0.19 to 3.86±0.39 µIU/ml (P <0.05) and normalized glucagon level (from 75.21±3.12 to 49.43±3.44 , P<0.01) in diabetic rats. It can be concluded that both acute and chronic feeding of *Stevia* for 8 weeks had no effect on the plasma glucose level in normal rats whereas it tended to reduce the plasma glucose level in diabetic rats. Urinary glucose excretion was not participated in the action of *Stevia* on the plasma glucose level in diabetic rats. Though there was an improvement of insulin release and normalization of the glucagon concentration in diabetic rats fed with *Stevia*, no significant change of plasma glucose level was apparent. Other mechanism should be further clarified.

Key words : *Stevia rebaudiana*, stevioside, diabetes mellitus

Acknowledgement: I would like to thank The Thailand Research Fund for research grant support.

Ref. No.: Edt/conf/FAOPS/2002(010)

7 June 2002

Dr. Thamolwan Suanarunsawat,
Physiology Unit,
Department Medical Science,
Faculty of Science,
Rangsit University,
Muang Ake,
Paholyotin Rd.,
Patumthani,
Thailand 12000.

Dear Dr Suanarunsawat,

**5th Scientific Congress Federation of Asian and Oceanian
Physiological Societies (FAOPS), September 23-26, 2002**

We would like to inform that, your abstract with the title '**THE ALTERATIONS OF PLASMA GLUCOSE LEVEL IN DIABETIC RATS FED WITH AQUEOUS EXTRACT OF Stevia rebaudiana**' has been approved and accepted as poster presentation by the organizing committee to be presented at the conference. The details of your presentation will be mailed to you at a later date.

We thank you for your kind request and look forward to seeing you. For further information, please do not hesitate to contact the secretariat at gowri@um.edu.my .

Thanks and regards
Conference Secretariat

Glycemic Effect of Stevioside and Aqueous Extract of *Stevia Rebaudiana* on Blood Glucose Level in Diabetic Rat

Thamolwan SUANARUNSAWAT¹, Sirirat KLONGPANICHAPAK¹, Sirada RUNGSEESANTIVANON¹ and Narongsak CHAIYABUTR²

¹Physiology Unit, Department of Medical Science, Faculty of Science, Rangsit University,

Muang Ake, Pratumtanee, Thailand 12000

²Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Henri Dunant Rd., Patumwan, Bangkok, Thailand 10330

ABSTRACT: The present experiment was conducted to clarify whether stevioside (SVS) and crude extract of *Stevia rebaudiana* (*Stevia*) reduce plasma glucose (P_G) in DM. Male Wistar rats weighing between 150 – 180 g. were used. In acute effect study, seven groups of normal rats fed with distilled water (DW), or SVS (0.25, 0.5, 0.75 g/KgBW) or crude extract of *Stevia* at the dose containing of SVS similar to that of rats fed with SVS (4.658, 9.316, 13.974 g/KgBW). Seven groups of diabetic rats were performed with the same manner as normal rats. 7 hrs later, P_G was determined. In chronic effect study, six groups of rats including of three normal and three diabetic rats were daily fed with DW or SVS (0.25 g/KgBW/day) or crude extract of *Stevia* (4.65 g/KgBW/day) for 8 weeks. P_G and urine glucose excretion (U_G) were determined once a week. Serum BUN and creatinine concentration were determined to evaluate renal toxic effect of SVS and crude extract of *Stevia*. The results show that there was no significant change of P_G after 7 hrs of either SVS or *Stevia* feeding in both normal and diabetic rats. SVS slightly raised P_G during 3-6 weeks in normal rats whereas no significant effect was apparent in diabetic rats. Although there was an elevation of U_G during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats, hyperglycemia could not be attenuated. P_G was not changed in normal rats fed with crude extract of *Stevia* whereas it decreased in diabetic rats fed with *Stevia*. Hypoglycemic effect of crude extract of *Stevia* is not due to the action of SVS containing in *Stevia*, and not the result from U_G . Both SVS and crude extract of *Stevia* feeding in the present experiment had no toxic effect on renal function in both normal and diabetic rats.

KEY WORDS: Stevioside, *Stevia Rebaudiana*, Diabetes Mellitus.

GLYCEMIC EFFECT OF STEVIOSIDE AND AQUEOUS EXTRACT OF *STEVIA REBAUDIANA* ON BLOOD GLUCOSE LEVEL IN DIABETIC RAT

Thamolwan SUANARUNSAWAT¹, Sirirat KLONGPANICHAPAK¹,
Sirada RUNGSEESANTIVANON¹ and Narongsak CHAIYABUTR²

¹Physiology Unit, Department of Medical Science, Faculty of Science, Rangsit University,
Muang Ake, Pratumnanee, Thailand 12000

²Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Henri
Dunant Rd., Patumwan, Bangkok, Thailand 10330

ABSTRACT : The present experiment was conducted to clarify whether stevioside (SVS) and crude extract of *Stevia rebaudiana* (*Stevia*) reduce plasma glucose (P_G) in DM. Male Wistar rats weighing between 150 –180 g. were used. In acute effect study, seven groups of normal rats fed with distilled water (DW), or SVS (0.25, 0.5, 0.75 g/KgBW) or crude extract of *Stevia* at the dose containing of SVS similar to that of rats fed with SVS (4.658, 9.316, 13.974 g/KgBW). Seven groups of diabetic rats were performed with the same manner as normal rats. 7 hrs later, P_G was determined. In chronic effect study, six groups of rats including of three normal and three diabetic rats were daily fed with DW or SVS (0.25 g/KgBW/day) or crude extract of *Stevia* (4.65 g/KgBW/day) for 8 weeks. P_G and urine glucose excretion (U_G) were determined once a week. Serum BUN and creatinine concentration were determined to evaluate renal toxic effect of SVS and crude extract of *Stevia*. The results show that there was no significant change of P_G after 7 hrs of either SVS or *Stevia* feeding in both normal and diabetic rats. SVS slightly raised P_G during 3-6 weeks in normal rats whereas no significant effect was apparent in diabetic rats. Although there was an elevation of U_G during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats, hyperglycemia could not be attenuated. P_G was not changed in normal rats fed with crude extract of *Stevia* whereas it decreased in diabetic rats fed with *Stevia*. Hypoglycemic effect of crude extract of *Stevia* is not due to the action of SVS containing in *Stevia*, and not the result from U_G . Both SVS and crude extract of *Stevia* feeding in the present experiment had no toxic effect on renal function in both normal and diabetic rats.

KEY WORD : stevioside, *Stevia rebaudiana*, diabetes mellitus.

INTRODUCTION

Stevioside (SVS) is the sweetening agent which is the major component of the sweet herb *Stevia rebaudiana* (*Stevia*). *Stevia* is the native herb of Brazil and Paraguay. Both SVS and *Stevia* have been used to be sugar substitute in several countries. *Stevia* has been taken to cultivate in Thailand for several years. It has been reported that crude extract of *Stevia* reduced plasma glucose level (P_G) in both normal human and rats [1,2]. Furthermore, SVS has been shown to increase glucose-induced insulin release from isolated rats pancreatic islets [3]. It is possible that crude extract of *Stevia* and/or SVS alleviates hyperglycemia in diabetes mellitus. Therefore, the present experiment was conducted to clarify whether crude extract of *Stevia* and

SVS reduce P_G in diabetic rats. The possible mechanism of its hypoglycemic action was also elucidated

MATERIAL AND METHODS

Male Wistar rats weighing between 150-180 g were used. Both acute and chronic effect of SVS and crude extract of *Stevia* were studied

1) Acute effect of SVS and crude extract of *Stevia* on plasma glucose level.

Fourteen group of rats including seven groups of normal and seven groups of diabetic rats were established. Seven groups of normal rats was divided into one group of normal control rats fed with distilled water (DW), three groups of normal rats fed with SVS (0.25, 0.5, 0.75 g/Kg BW) and three groups of normal rats fed with crude extract of *Stevia* at the dose containing of SVS similar to that of rats fed with SVS (4.658, 9.316, 13.974 g/Kg BW). Seven groups of diabetic rats were performed in the same manner as seven groups of normal rats. Seven hours after DW, SVS or crude extract of *Stevia* feeding, blood was collected from tail vein to determine P_G .

2) Chronic effect of SVS and crude extract of *Stevia* on plasma glucose level.

Six groups of rats including of three groups of normal rats and three groups of diabetic rats. The first three groups of normal rats were daily fed with DW (normal control) or SVS (0.25 g/Kg BW/day) or crude extract of *Stevia* (4.658 g/Kg BW/day) for 8 weeks. Another three groups of diabetic rats were treated in the same procedures as the normal rats. In each week, rats were overnight fasted and then the experiment was carried out in the morning. Blood was collected from tail vein to determine fasting P_G . Furthermore, urine were collected to clarify whether the glycemic action of SVS and crude extract of *Stevia* was the result from the alteration of urinary glucose excretion (U_G). Renal toxic effect of both SVS and crude extract of *Stevia* was also evaluated by determination of serum BUN and creatinine concentration at the end of experiment.

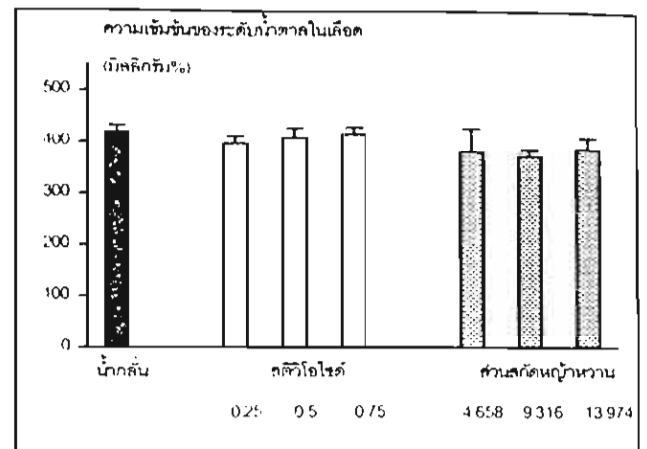
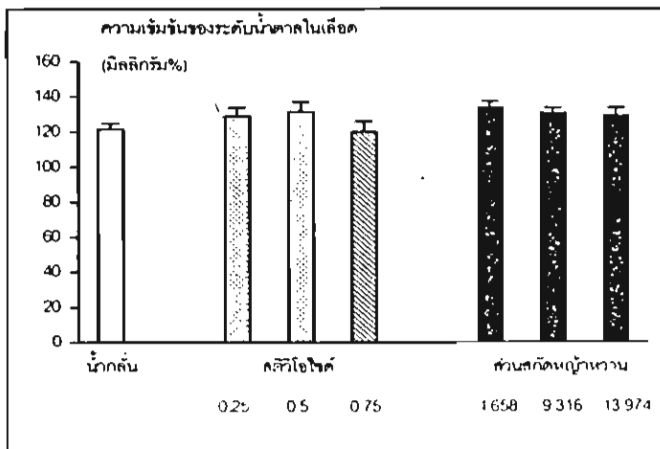
RESULTS

Seven hours after feeding of SVS or crude extract of *Stevia* had no significant effect on P_G in both normal and diabetic rats (Fig 1). SVS feeding for 8 weeks had no significant effect on P_G in diabetic rats whereas it raised P_G (Fig 2) during the 3-6 weeks in normal rats. Crude extract of *Stevia* had no significant effect on P_G in normal rats whereas it reduced P_G in diabetic rats. Though crude extract of *Stevia* reduced P_G in diabetic rats but the level was not statistically significant difference from normal diabetic rats (Fig 2) because fasting P_G of 3 from 9 diabetic rats was quite high throughout experiment (>320 mg/dl). U_G was determined to clarify the possible mechanism of SVS and crude extract of *Stevia* on P_G . U_G was not changed in normal rats fed either with SVS or crude extract of *Stevia*. In contrast, SVS significantly increased U_G during the 2-4 weeks in diabetic rats (Fig 3). U_G in diabetic rats fed with crude extract of *Stevia* was not different from that of normal diabetic rats throughout experiment (Fig 3). There was no significant difference of serum creatinine and BUN in normal rats fed with either SVS or crude extract of *Stevia*, resulting no change of ratio of serum BUN/creatinine (Fig 3). Serum creatinine was not changed whereas serum BUN was significantly raised in all groups of

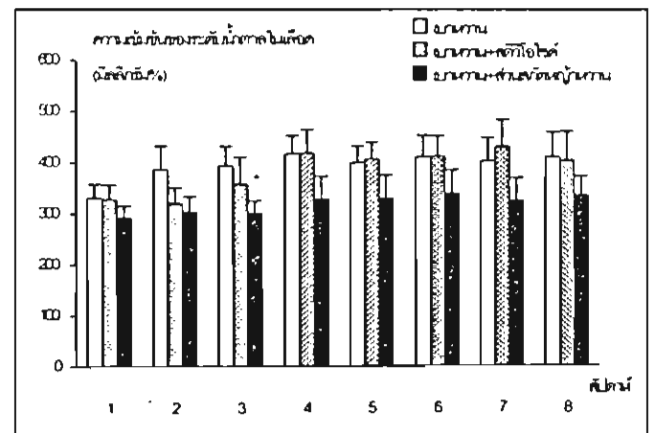
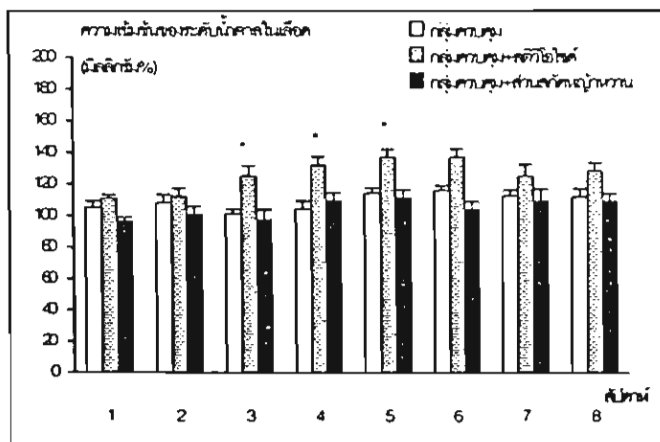
diabetic rats fed with or without SVS and crude extract of *Stevia*, resulting the higher ratio of serum BUN/creatinine (Fig 3).

DISCUSSION

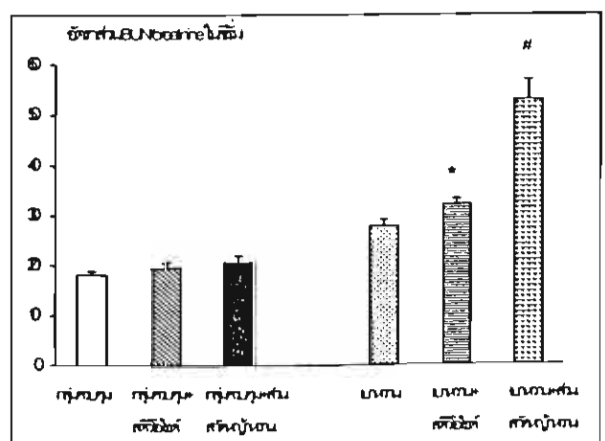
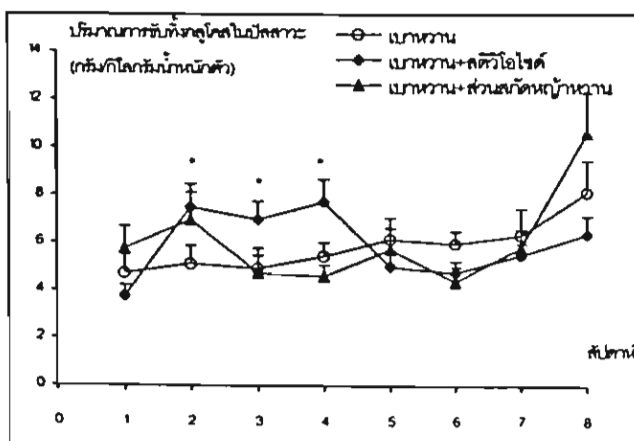
From the experimental results indicates that after 7 hrs of either SVS or crude extract of *Stevia* feeding had no significant effect on P_G in both normal and diabetic rats. Daily feeding of SVS for 8 weeks had no effect on P_G in diabetic rats but it raised P_G in normal rats. Glucose contamination in SVS was not the cause of high P_G in normal rats since the amount of glucose is very low (2-3 g/100 g SVS). Although some part of SVS feeding was degraded to glucose and then absorbed through intestine, the absorbed glucose was continuously metabolized. Moreover, the P_G determination was performed after fasted overnight. Therefore, an increase of P_G in normal rats fed with SVS should be the action of SVS itself. It is interesting to note that SVS which is the major component in crude extract of *Stevia* raised P_G whereas crude extract had no effect on P_G in normal rats. It is possible that some components in crude extract of *Stevia* may antagonize hyperglycemic action of SVS. However, no experimental evidences have supported the glycemic effect of other components in crude extract of *Stevia*. SVS had no effect on P_G in diabetic rats but crude extract of *Stevia* reduced P_G in diabetic rats. This implies that the reduction of P_G in diabetic rats fed with crude of extract of *Stevia* is not due to the action of SVS containing in crude extract of *Stevia*. However, the hypoglycemic action of crude extract of *Stevia* was appeared if fasting P_G was not so high (<320 mg/dl). The present experiments show that the glycemic effect of SVS and crude extract of *Stevia* was not due to the urinary glucose excretion. There may be other mechanisms responsible to their glycemic action such as the alteration of glucose regulating hormone or the change of cellular glucose uptake. Our previous experiment showed that there was a reduction of glucose clearance in normal rats treated with SVS, indicating that there was a decrease of cellular glucose uptake in normal rats treated with SVS[4]. However, the change of glucose regulation hormones especially insulin and glucagon should be further elucidated. Unchanges of serum creatinine and BUN in normal rats fed with either SVS or crude extract of *Stevia*, implies that no renal toxic effect of both SVS and crude extract of *Stevia* was apparent. The elevation of BUN but no change of creatinine in all groups of diabetic rats resulted an increase of ratio of BUN/creatinine (>20/1). Kidneys are an important organ to excrete both creatinine and urea (BUN). If there is an impairment of renal function, both creatinine and BUN are increased in proportionally, resulting no change of ratio of BUN/creatinine. Therefore an increase of ratio of BUN/creatinine in all groups of diabetic rats was not the result of renal impairment. It can not be explained by the present experiment why there was an elevation of BUN in all groups of diabetic rats.



รูปที่ 1 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหนูปกติ (รูปซ้าย) และหนูเบาหวาน (รูปขวา) ภายหลัง 7 ชม.ของการป้อน สตีวไอโซด์หรือส่วนสกัดหนุ่หวาน



รูปที่ 2 แสดงการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหนูปกติ (รูปซ้าย) และหนูเบาหวาน (รูปขวา) ที่ได้รับการป้อนสตีวไอโซด์ หรือส่วนสกัดหนุ่หวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ * แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหนูปกติหรือหนูเบาหวานในสัปดาห์ เดียวกัน



รูปที่ 3 แสดงการเปลี่ยนแปลงปริมาณการขับน้ำตาลกลูโคสในปัสสาวะในเบาหวาน และอัตราส่วน BUN/creatinine ในหนูที่ได้รับการป้อนสตีวไอโซด์หรือส่วนสกัดหนุ่หวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ * แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหนูเบาหวาน ปกติในสัปดาห์เดียวกัน *# แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับหนูปกติ

ผลและกลไกของสตีวิโอไซด์ต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหนูที่เหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน

EFFECT OF STEVIOSIDE AND ITS MECHANISMS ON PLASMA GLUCOSE LEVEL IN DIABETIC RATS

พญกวรรณ ส่วนอุษณสวัสดิ์¹, ศิริรัตน์ คล่องพานิชภักดิ์¹, ศิรดา รุณเสงสันติวานนท์¹ และ ณรงค์ศักดิ์ ร้อยบุระ

¹Thamolwan suanarunsawat¹, Sirirat Klongpanichapak¹, Siradda Rungseesantivanon¹ and Narongsak Chaiyabutr¹

¹Department of Physiology, Faculty of Science, Rangsit University, Muang-Ake Paholyotin Rd., Patumtani, Thailand 12000; ²Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Henri Dunant Rd.,

Patumwan, Bangkok, Thailand 10330; thamolwa@rangsit.rsu.ac.th

บทคัดย่อ : สตีวิโอไซด์เป็นเป็นองค์ประกอบหลักของหญ้าหวานซึ่งปลูกได้ในประเทศไทย มีงานวิจัยพบว่าส่วนสกัดหญ้าหวานสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหนูปกติได้ อาจจะเป็นไปได้ว่าความสามารถในการลดระดับน้ำตาลเป็นผลจากสตีวิโอไซด์ในหญ้าหวาน การวิจัยจะใช้หนูทดลองพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนัก 150-180 กรัม โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ หนูกลุ่มควบคุมและหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนน้ำกลั่นหรือสตีวิโอไซด์ 0.25 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัววัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ความเข้มข้นกลูโคสในเลือดรวมทั้งปริมาณการจับที่กล้ามเนื้อในปัสสาวะจะถูกบันทึกทุกสัปดาห์ เมื่อครบ 8 สัปดาห์จะวิเคราะห์หาความเข้มข้นของอินซูลินและกลูคากอน รวมทั้งวัดปริมาณกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อเนื้อกระบังลมที่แยกออกมาโดยการใส่สารรังสี 2-deoxy-D-[³H]-glucose ผลการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหนูปกติมีแนวโน้มเพิ่มเล็กน้อย ระดับน้ำตาลในหนูเบาหวานที่ป้อนสตีวิโอไซด์ไม่แตกต่างกับหนูเบาหวานปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดลอง หนูเบาหวานที่ป้อนสตีวิโอไซด์จะมีการจับที่กล้ามเนื้อในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงสัปดาห์ที่ 2-4 สตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูปกติไม่มีผลต่อระดับอินซูลินและกลูคากอนแต่ให้ผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินและเพิ่มการนำกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อเนื้อกระบังลมในหนูเบาหวาน อย่างไรก็ตามการตอบสนองของกล้ามเนื้อเนื้อกระบังลมต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์กลับลดลงทั้งในหนูปกติและหนูเบาหวานที่ป้อนสตีวิโอไซด์ ดังนั้นสรุปได้ว่าสตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูปกติและหนูเบาหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ แม้ว่าสตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูเบาหวานเพิ่มการจับที่กล้ามเนื้อในปัสสาวะ, เพิ่มระดับอินซูลินรวมทั้งเพิ่มกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อเนื้อแต่ก็ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ การตอบสนองของกล้ามเนื้อเนื้อต่ออินซูลินที่ลดลงน่าจะเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้สตีวิโอไซด์ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งหนูปกติและหนูเบาหวานได้

Abstract : stevioside (SVS) is the major component of the sweet herb *Stevia rebaudiana* which can be well grown in Thailand. *Stevia* extract has been shown to reduce plasma glucose level (P_G) in normal rats (1). It is possible that SVS is responsible to this effect. Therefore, the present experiment was conducted to clarify the effect and mechanisms of SVS on P_G in rats. Male Wistar rats weighing between 150-180 g were used. Normal and diabetic rats were fed by intragastric intubation of either distilled water or SVS (0.25 g/KgBW/day) for 8 weeks. P_G and urinary glucose excretion (U_G) were determined once a week. Following 8 weeks of either SVS or water feeding, serum insulin, plasma glucagon level and glucose uptake to isolated diaphragm were studied. The results show that P_G was slightly raised in normal rats fed with SVS. P_G in both normal diabetic rats and diabetic rat fed with SVS was not significantly different throughout experimental periods. U_G markedly increased during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats. Serum insulin and glucagon level were unchanged in normal rats fed with SVS whereas serum insulin was higher in diabetic rats fed with SVS. Basal glucose uptake to isolated diaphragm of diabetic rats fed with SVS was increased. However, muscle response to insulin was decreased in both normal and diabetic rats fed with SVS. It can be concluded that SVS feeding for 8 weeks could not reduce P_G in both normal and diabetic rats. Although SVS feeding raised insulin release, urinary glucose excretion and basal glucose uptake to isolated diaphragm of diabetic rats, hyperglycemia could not be attenuated. The reduction of insulin-induced glucose uptake seems to be the primary cause of an inability of SVS to reduce P_G .

Methodology : Male Wistar rats weighing between 150-180 g were used. Four groups of rats were used in this experiment. The first two groups were normal control and diabetic rats fed by intragastric intubation of distilled water for 8 weeks. The other two groups were normal and diabetic rats fed with SVS (0.25 g/KgBW/day) for 8 weeks. In each week, rats were fasted overnight and then blood was collected from tail vein to determine P_G . Also, urine volume was collected to measure urine glucose excretion. After 8 weeks of either SVS or water feeding, rats were overnight fasted, and then blood was collected from abdominal aorta to determine serum insulin and glucagon level by radioimmunoassay. Glucose uptake to isolated diaphragm was also determined using 2-Deoxy-D-[³H]-glucose and D-[¹⁴C]-manitol.

Results, Discussion and Conclusion : The result show that P_G was slightly increased in normal rats fed with SVS. No significant different of P_G in both groups of diabetic rats throughout experimental periods. The glycemic effect of SVS may be due to the alteration of U_G , glucose regulating hormone (2), or cellular glucose uptake. SVS extremely raised U_G during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats. Serum insulin and plasma glucagon level were unchanged in normal rats fed with SVS whereas serum insulin was higher in diabetic rats fed with SVS. Despite an increase of U_G and improvement of insulin release, hyperglycemia was not attenuated in diabetic rats fed with SVS. It is possible that there is the impairment of tissue response to insulin which is the main glucose-lowering hormone. Without insulin in incubation medium, 2-DG-[³H] uptake to isolated diaphragm of diabetic rats fed with SVS was markedly increased whereas no significant change in normal rats fed with SVS was apparent. However, muscle response to insulin was depressed in both normal and diabetic rats fed with SVS. The mechanisms that SVS improved basal glucose uptake but depressed insulin-induced glucose uptake was not known and should be further clarified. It can be concluded that SVS feeding for 8 weeks could not reduce P_G in both normal and diabetic rats. Though there were an elevation of serum insulin level, urinary glucose excretion and basal glucose uptake to muscle in diabetic rats fed with SVS, P_G could not be alleviated. The reduction of insulin-induced glucose uptake seems to be the primary cause of an inability of SVS to reduce P_G .

references : (1) Oviédo CA, Fronciani G, Moreno R, Maas LC. (1970) Exp Med 208, 92.

(2) Jappensen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. (2000) Metabolism 49, 208-214

Keyword : stevioside, *Stevia rebaudiana*, muscle glucose uptake, glucose regulation

ผลและกลไกของสตีวิโอไซด์ต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหนูที่ให้น้ำหวาน

EFFECT OF STEVIOSIDE AND ITS MECHANISMS ON PLASMA GLUCOSE LEVEL IN DIABETIC RATS

ธมพรพรหม สุวรรณสวัสดิ์¹, ศิริรัตน์ คล่องพานิชภักดิ์¹, ศิรดา รุ่งสืบสวนวานนท์¹ และ ณรงค์ศักดิ์ จัยบุตร²

¹Thamolwan Suwanrungsawat¹, Sirirat Klongpanichapak¹, Siradda Rungseesantivanon¹ and Narongsak Chaiyabutr²,
¹Department of Physiology, Faculty of Science, Rangsit University, Muang-Ake Paholyotin Rd., Patumtani, Thailand 12000; ²Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Henri Dunant Rd., Patumwan, Bangkok, Thailand 10330; thamolwa@rangsit.ac.th

บทคัดย่อ : สตีวิโอไซด์เป็นเป็นองค์ประกอบหลักของหญ้าหวานซึ่งปลูกได้ในประเทศไทย มีงานวิจัยพบว่าส่วนสกัดหญ้าหวานสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดหนูปกติได้ อาจจะเป็นไปได้ว่าความสามารถในการลดระดับน้ำตาลเป็นผลจากสตีวิโอไซด์ในหญ้าหวาน การวิจัยจะใช้หนูทดลองพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนัก 150-180 กรัม โดยแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือ หนูกลุ่มควบคุมและหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อนน้ำกลั่นหรือสตีวิโอไซด์ 0.25 กรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัววัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ ความเข้มข้นกลูโคสในเลือดรวมทั้งปริมาณการจับที่กลูโคสในปัสสาวะจะถูกบันทึกทุกสัปดาห์ เมื่อครบ 8 สัปดาห์จะวิเคราะห์หาความเข้มข้นของอินซูลินและกลูคากอน รวมทั้งวัดปริมาณกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อกระบังลมที่แยกออกมาโดยการใส่สารรังสี 2-deoxy-D-[³H]-glucose ผลการศึกษาพบว่าระดับน้ำตาลในเลือดหนูปกติมีแนวโน้มเพิ่มเล็กน้อย ระดับน้ำตาลในหนูเบาหวานที่ป้อนสตีวิโอไซด์ไม่แตกต่างกับหนูเบาหวานปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตลอดการทดลอง หนูเบาหวานที่ป้อนสตีวิโอไซด์จะมีการจับที่กลูโคสในปัสสาวะเพิ่มขึ้นอย่างมากในช่วงสัปดาห์ที่ 2-4 สตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูปกติไม่มีผลต่อระดับอินซูลินและกลูคากอนแต่ให้ผลกระตุ้นการหลั่งอินซูลินและเพิ่มการนำกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อกระบังลมในหนูเบาหวาน อย่างไรก็ตามการตอบสนองของกล้ามเนื้อกระบังลมต่ออินซูลินในการนำกลูโคสเข้าเซลล์กลับลดลงทั้งในหนูปกติและหนูเบาหวานที่ป้อนสตีวิโอไซด์ ดังนั้นสรุปได้ว่าสตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูปกติและหนูเบาหวานเป็นเวลา 8 สัปดาห์ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ แม้ว่าสตีวิโอไซด์ที่ป้อนให้หนูเบาหวานเพิ่มการจับที่กลูโคสในปัสสาวะ, เพิ่มระดับอินซูลินรวมทั้งเพิ่มกลูโคสเข้ากล้ามเนื้อแต่ก็ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ การตอบสนองของกล้ามเนื้อต่ออินซูลินที่ลดลงน่าจะเป็นสาเหตุหลักที่ทำให้สตีวิโอไซด์ไม่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดทั้งหนูปกติและหนูเบาหวานได้

Abstract : stevioside (SVS) is the major component of the sweet herb *Stevia rebaudiana* which can be well grown in Thailand. *Stevia* extract has been shown to reduce plasma glucose level (P_G) in normal rats(1). It is possible that SVS is responsible to this effect. Therefore, the present experiment was conducted to clarify the effect and mechanisms of SVS on P_G in rats. Male Wistar rats weighing between 150-180 g were used. Normal and diabetic rats were fed by intragastric intubation of either distilled water or SVS (0.25 g/KgBW/day) for 8 weeks. P_G and urinary glucose excretion (U_G) were determined once a week. Following 8 weeks of either SVS or water feeding, serum insulin, plasma glucagon level and glucose uptake to isolated diaphragm were studied. The results show that P_G was slightly raised in normal rats fed with SVS. P_G in both normal diabetic rats and diabetic rat fed with SVS was not significantly different throughout experimental periods. U_G markedly increased during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats. Serum insulin and glucagon level were unchanged in normal rats fed with SVS whereas serum insulin was higher in diabetic rats fed with SVS. Basal glucose uptake to isolated diaphragm of diabetic rats fed with SVS was increased. However, muscle response to insulin was decreased in both normal and diabetic rats fed with SVS. It can be concluded that SVS feeding for 8 weeks could not reduce P_G in both normal and diabetic rats. Although SVS feeding raised insulin release, urinary glucose excretion and basal glucose uptake to isolated diaphragm of diabetic rats, hyperglycemia could not be attenuated. The reduction of insulin-induced glucose uptake seems to be the primary cause of an inability of SVS to reduce P_G .

Methodology : Male Wistar rats weighing between 150-180 g were used. Four groups of rats were used in this experiment. The first two groups were normal control and diabetic rats fed by intragastric intubation of distilled water for 8 weeks. The other two groups were normal and diabetic rats fed with SVS (0.25 g/KgBW/day) for 8 weeks. In each week, rats were fasted overnight and then blood was collected from tail vein to determine P_G . Also, urine volume was collected to measure urine glucose excretion. After 8 weeks of either SVS or water feeding, rats were overnight fasted, and then blood was collected from abdominal aorta to determine serum insulin and glucagon level by radioimmunoassay. Glucose uptake to isolated diaphragm was also determined using 2-Deoxy-D-[³H]-glucose and D-[¹⁴C]-manitol.

Results, Discussion and Conclusion : The result show that P_G was slightly increased in normal rats fed with SVS. No significant different of P_G in both groups of diabetic rats throughout experimental periods. The glycemic effect of SVS may be due to the alteration of U_G , glucose regulating hormone (2), or cellular glucose uptake. SVS extremely raised U_G during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats. Serum insulin and plasma glucagon level were unchanged in normal rats fed with SVS whereas serum insulin was higher in diabetic rats fed with SVS. Despite an increase of U_G and improvement of insulin release, hyperglycemia was not attenuated in diabetic rats fed with SVS. It is possible that there is the impairment of tissue response to insulin which is the main glucose-lowering hormone. Without insulin in incubation medium, 2-DG-[³H] uptake to isolated diaphragm of diabetic rats fed with SVS was markedly increased whereas no significant change in normal rats fed with SVS was apparent. However, muscle response to insulin was depressed in both normal and diabetic rats fed with SVS. The mechanisms that SVS improved basal glucose uptake but depressed insulin-induced glucose uptake was not known and should be further clarified. It can be concluded that SVS feeding for 8 weeks could not reduce P_G in both normal and diabetic rats. Though there were an elevation of serum insulin level, urinary glucose excretion and basal glucose uptake to muscle in diabetic rats fed with SVS, P_G could not be alleviated. The reduction of insulin-induced glucose uptake seems to be the primary cause of an inability of SVS to reduce P_G .

references : (1) Oviédo CA, Fronciani G, Moreno R, Maas LC. (1970) Exp Med 208 : 92.
(2) Jappensen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K. (2000) Metabolism 49 : 208-214.

Keyword : stevioside, *Stevia rebaudiana*, muscle glucose uptake, glucose regulation



TITLE : EFFECT OF STEVIOSIDE AND ITS MECHANISMS ON PLASMA GLUCOSE LEVEL IN DIABETIC RATS

AUTHORS : ¹Thamolwan Suanarunsawat, ¹Sirirat Klongpanichapak, ¹Sirada Rungseesantivanon and ²Narongsak Chaiyabutr

ADDRESS : ¹*Department of Physiology, Faculty of Science, Rangsit University, Muang-Ake Paholyotin Rd., Patumtani, Thailand 12000*
²*Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science, Chulalongkorn University, Henri Dunant Rd., Patumwan, Bangkok, Thailand 10330*

Objective : *Stevia rebaudiana* has been proposed to lower plasma glucose level (P_G) (1). Stevioside (SVS) which is the major component of *Stevia rebaudiana*, has been found to induce insulin release.(2). Therefore, it is possible that SVS is responsible to decrease P_G . The present experiment was conducted to clarify whether SVS reduced P_G in both normal and diabetic rats. The mechanisms of its glycemic action was also investigated.

Methods : Male Wistar rats weighing between 150-180 g were used in the experiment. Diabetic and normal rats were fed by intragastric intubation of SVS (0.25 g/KgBW/day) for 8 weeks. Normal control and diabetic rats were fed with distilled water. P_G , body weight and urinary glucose excretion (U_G) were measured once a week. Following 8 weeks of either SVS or water feeding, blood was collected to determine serum insulin and plasma glucagon level. Glucose uptake to isolated diaphragm was also studied after 8 weeks of either SVS or water feeding using 2-deoxy-D-[³H]-glucose and U-[¹⁴C]-manitol.

Results : The results show that there was no significant change of P_G in both normal and diabetic rats throughout experimental period. P_G was slightly raised in normal rats fed with SVS. P_G in diabetic rats was slightly increased after 3 weeks of SVS feeding. However, the level of P_G in both normal diabetic rats and diabetic rats fed with SVS was not significantly different during the same period. U_G markedly increased during 2-4 weeks of SVS feeding in diabetic rats. Serum insulin and plasma glucagon level were unchanged in normal rats fed with SVS whereas serum insulin was higher in diabetic rats fed with SVS. Without insulin in incubation medium, 2-deoxy-[³H]-D-glucose uptake to isolated diaphragm of diabetic rats fed with SVS was increased whereas no change was apparent in normal rats. There was a reduction of insulin-induced glucose uptake in both normal and diabetic rats fed with SVS.

Conclusion : SVS feeding for 8 weeks could not reduce P_G in both normal and diabetic rats. Though there were an elevation of serum insulin level, urinary glucose excretion and glucose uptake to isolated diaphragm of diabetic rats fed with SVS, P_G could not be alleviated. The reduction of insulin-induced glucose uptake to muscle was likely to be the primary cause of an inability of SVS to reduce P_G in both normal and diabetic rats.

Selected references :

1. Oviédo CA, Fronciani G, Moreno R, Maas LC (1970) Acción hipoglicemia de al *Stevia rebaudiana* Bertoni (Kaa-He-e). Exp Med 208, 92.
2. Jappensen PB, Gregersen S, Poulsen CR, Hermansen K (2000) Stevioside acts directly on pancreatic β -cells to secrete insulin : actions independent of cyclic adenosine monophosphate and adenosine triphosphate-sensitive K^+ channel activity. Metabolism 49, 208-214.

Keyword : stevioside, stevia rebaudiana, muscle glucose uptake

ห้อง 3-605 อาคารอุไรรัตน์

การเสนอผลงานวิจัย

ประธานประจำวัน ผศ.ดร.อำภพร พัววิไล

คณบดีคณะพยาบาลศาสตร์

ประธานร่วม ผศ.ดร.สุรพจน์ วงศ์ใหญ่

ผู้อำนวยการสำนักวิจัย

ผู้ประสานงาน อาจารย์มนฤดี ยันต์ตระกูล

คณะกายภาพบำบัดและเทคโนโลยีการกีฬา

- 13.30-13.50 น. เรื่อง Quality of Life and Factors Affecting Quality of Life in Thai Women with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
โดย อาจารย์วิมลรัตน์ บุญเสถียร (คณะพยาบาลศาสตร์)
- 13.50-14.10 น. เรื่อง "ผลของสติโอไซด์ต่อระดับน้ำตาลกลูโคสในเลือดหนูที่เหนียวน้ำให้เป็นเบาหวาน"
โดย ผศ.ดร. ธมลวรรณ ส่วนอรุณสวัสดิ์ (คณะวิทยาศาสตร์)
- 14.10-14.30 น. เรื่อง Development of Physics (Mechanics) Instrument Set Interfacing Computer System
โดย ผศ.นันทชัย ทองแป้น (คณะวิทยาศาสตร์)
- 14.30-14.50 น. เรื่อง ผลการฟื้นฟูสมรรถภาพหัวใจต่อความสามารถในการออกกำลังกายและคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่มีกล้ามเนื้อหัวใจตาย
โดย อาจารย์สุรางค์ศรี บุญสมเชื้อ (คณะกายภาพบำบัดและเทคโนโลยีการกีฬา)
- 14.50-15.10 น. เรื่อง การเปรียบเทียบผลการเพิ่มความแข็งแรงกล้ามเนื้อหน้าท้องระหว่างการออกกำลังกายในท่า Sit-up กับการใช้ Abdominizer (Trift)
โดย นางสาวดุขฎี วันทา (คณะกายภาพบำบัดและเทคโนโลยีการกีฬา)
- 15.10-15.30 น. เรื่อง ผลการฝึกกล้ามเนื้อ Tibialis Posterior แบบ Isokinetic ต่อการเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ
โดย นางสาววรรณรัตน์ ไชยทอง (คณะกายภาพบำบัดและเทคโนโลยีการกีฬา)
- 15.30-15.50 น. เรื่อง การบาดเจ็บในนักกีฬาเซปักตะกร้อชายทีมชาติไทย
โดย นางสาวกรรณา เณรพงษ์ (คณะกายภาพบำบัดและเทคโนโลยีการกีฬา)
- 15.50-16.10 น. เรื่อง การศึกษาความเป็นพิษของ Extracellular Polysaccharide จากแบคทีเรียสายพันธุ์ใหม่
โดย นางสาวกุสุมา อิ่มทอง (คณะเทคนิคการแพทย์)
- 16.10-16.30 น. เรื่อง การแบ่งกลุ่ม Shigella sonnei สายพันธุ์ที่แยกได้ จากจังหวัดนนทบุรี โดยใช้ Plasmid Profiles กับ Antimicrobial Susceptibility
โดย นางสาวกรรติ บุญประเทือง (คณะเทคนิคการแพทย์)