

CLINICAL TRIAL PHASES I AND II OF
MALVASTRUM COROMANDELIANUM
AS ADJUNCTIVE TREATMENT
IN TYPE 2 DIABETICS

BY

PATTARAPORN TUNGSUKRUTHAI

A DISSERTATION SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF
DOCTOR OF PHILOSOPHY
(MEDICAL SCIENCES)

FACULTY OF MEDICINE, THAMMASAT UNIVERSITY
PATHUMTHANI, THAILAND

2007

CLINICAL TRIAL PHASES I AND II OF *MALVASTRUM*
COROMANDELIANUM AS ADJUNCTIVE TREATMENT
IN TYPE 2 DIABETICS

By

Pattaraporn Tungskruthai

A dissertation submitted in partial fulfillment of
the requirements for the degree of
Doctor of Philosophy (Medical Sciences)
Faculty of Medicine, Thammasat University

on September 20, 2007

Is hereby approved

Chairman, Dissertation Committee:

(Assoc. Prof. Sukanya Jesadanont, Ph.D.)

Major-Advisor:

(Asst. Prof. Junya Pattaraarechachai, Sc.D.)

Co-Advisor:

(Lect. Somboon Kietinun, M.D.)

Co-Advisor:

(Lect. Auragun Poomkokruk, Ph.D.)

Committee:

(Assoc. Prof. Arunporn Itharat, Ph.D.)

Dean:

(Assoc. Prof. Chittinad Havanond, M.D.)

บทคัดย่อ

การศึกษาเป็นการวิจัยเชิงทดลอง ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ แบ่งออกเป็น 2 ระยะ คือ

ระยะที่ 1 วัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความปลอดภัยในระยะสั้นของสารสกัดสมุนไพร *Malvastrum coromandelianum* (MC) ที่มีต่ออาสาสมัครปกติ จำนวน 10 คน แบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 5 คน กลุ่มที่ 1 ได้รับสมุนไพรขนาด 500 มิลลิกรัม และกลุ่มที่ 2 ได้รับสมุนไพรขนาด 1,000 มิลลิกรัม รับประทาน MC ก่อนอาหารเช้า 30 นาที 1 ครั้ง หลังจากนั้นสังเกตอาการ ตรวจร่างกาย และตรวจทางห้องปฏิบัติการตั้งแต่ได้รับยา ติดตามจนถึง 2 สัปดาห์ พบว่า ผู้เข้าร่วมการศึกษาไม่มีอาการผิดปกติ ไม่เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ผลการตรวจเม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด ปัสสาวะ การทำงานของไต ตับ และเกลือแร่ในเลือดอยู่ในเกณฑ์ปกติ

ระยะที่ 2 มีวัตถุประสงค์หลักเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ MC ในการเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 วัตถุประสงค์รองคือ ศึกษาผลข้างเคียง ระดับความรู้ และคุณภาพชีวิตก่อนและหลังบริหาร MC โดยรวบรวมผู้ป่วยจำนวน 30 คนให้รับประทาน MC ขนาด 900 มิลลิกรัม ก่อนอาหารเช้า 30 นาที ติดต่อกัน 12 สัปดาห์ นัดมาตรวจร่างกาย วัดระดับน้ำตาลในเลือด ฮีโมโกลบินเอวันซี ระดับอินซูลิน เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว เกร็ดเลือด ปัสสาวะ การทำงานของไต ตับ เกลือแร่ ไชมัน ก่อนและหลังได้รับ MC ในสัปดาห์ที่ 2 4 8 และ 12 ผลการศึกษาพบว่า ผู้ที่ใช้ MC ร่วมกับยาแผนปัจจุบันจำนวน 28 คน (ร้อยละ 93.3) และให้ความร่วมมือในการรับประทาน MC 98.66% ผลน้ำตาลหลังอดอาหารเช้าและฮีโมโกลบินเอวันซี เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ MC ในสัปดาห์ที่ 12 ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่าเฉลี่ย 174.83 ± 6.03 และ 158.96 ± 6.53 mg/dl, 95% CI of mean difference = -0.72, 32.45) และฮีโมโกลบินเอวันซี ค่าเฉลี่ยร้อยละ 8.28 ± 0.10 และ 8.42 ± 0.24 , 95% CI of mean difference = -0.54, 0.26) ผู้ป่วยจำนวน 6 คน (ร้อยละ 20) ลดขนาดยาแผนปัจจุบันลงเนื่องจากน้ำตาลต่ำในสัปดาห์ที่ 4 เนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่า 80 mg/dl หลังการรักษาผู้ป่วยน้ำหนักไม่เปลี่ยนแปลง ตลอดการศึกษานี้ไม่พบผลข้างเคียงของ MC และอาสาสมัครอยู่จนจบการศึกษา ผลการทดสอบระดับความรู้พบว่า หลังการศึกษาระดับความรู้ในการดูแลตนเองเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนคะแนนคุณภาพชีวิตไม่แตกต่างกัน

Abstract

Research design was a clinical trial open label study, which was permitted by ethical review committee Faculty of Medicine, Thammasat University. The trial was divided into 2 phases.

The objective of Phase I was to determine short-term safety of administered water extract of *Malvastrum coromandelianum* (MC) to 10 healthy volunteers. The volunteers were divided into 2 groups, 5 samples for each, which received 500 milligrams orally and 1,000 milligrams orally, respectively. Tablet was taken only once at 30 minutes before breakfast. Symptom monitoring, physical examination and laboratory test were carried out and followed up for 2 weeks. The results revealed that the subjects had no abnormal findings and no hypoglycemia. They had normal red blood cell count, white blood cell count, platelet count, urinary test results, kidney function, liver function and blood mineral content.

The main objective of Phase II was to determine the efficacy of MC in adjunctively reducing blood glucose levels in type 2 diabetic patients. The second objective was to study side effects, level of knowledge, and quality of life of the patients before and after MC administration. Total 30 participants were recruited and administered 900 milligram MC at 30 minutes before breakfast for 12 weeks. During the experiment, the subjects had physical examination and laboratory tests for plasma glucose levels, HbA1C levels, insulin levels, red blood cell count, white blood cell count, platelets, urine, renal function, liver function, mineral levels, and blood lipid levels, before and after administering MC in the 2nd, 4th, 8th, and 12th weeks. Twenty-eight subjects (93.3%) took MC adjunctively with conventional medicine. The compliance of MC administered was 98.66%. Fasting plasma glucose and HbA1C values compared before and after administering MC in the 12th week were significantly indifferent. (Average values of fasting plasma glucose were 174.83 ± 6.03 and 158.96 ± 6.53 , 95% CI of mean difference = -0.72, 32.45; average values of HbA1C were 8.28 ± 0.10 and 8.42 ± 0.24 , 95% CI of mean difference = -0.54, 0.26). There were 6 subjects (20%) who had to reduce the dose of conventional medicine due to lower plasma glucose levels in the 4th week. After the experiment, the subjects'

weight did not change, no side effect was noted and nobody quit the study. The knowledge test revealed that knowledge levels in self care increased significantly ($p < 0.05$). The quality of life scores were not different before and after experiment.

ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my sincere gratitude and deep appreciation to my major advisor and co-advisors Assistant Professor Dr.Junya Pattaraarechachai, Dr.Somboon Kietinun, and Dr.Auragun Poomkokruk for their supervision, available advice, meaningful guidance, and continuous interest. They are always available for me to solve all problems from my work. Also, they help to proofread, make comment, and encouragement throughout.

I would like to express my sincere gratitude to Professor Dr.Sukanya Jesadanont, Dr.Pennapa Subcharoen and Thai Traditional Medicine Development Foundation for granting me scholarship.

I am deeply grateful to Dr.Tipaporn Taravanich, Dr.Chayaninee Patthapong Dr.Nuttapon Siriwatthanunt and Dr.K.Krich Wuthipong for their patient assessment and taking care of samples throughout. My sincere gratitude also goes to Assistant Professor Dr.Paskorn Sritipsukho for his advice on protocol.

In addition, I wish to express my appreciation to all staff in Thammasat Chalermphrakiat Hospital, Klongluang Hospital, Kukhot Medical Center, and Medical Division, Pharmaceutical Organization for their kind assistance in collecting the data for my thesis.

Finally, I would like to express my infinite gratitude to Kittipat Tungsukruthai, my beloved husband and my two children for helping and encouraging throughout my study. I also would like to thank Vanida Jantharateptewan, Piyanuch Yodsomsuay and my friends in the Medical Science Program for their psychological support. I also thanks who kindly agree to volunteers in my study; without them I would never come to this point.

Thammasat University
Pathumthani Thailand

Pattaraporn Tungsukruthai
September 2007

CONTENTS

	PAGE
ABSTRACT.....	(1)
ACKNOWLEDGEMENT.....	(4)
CONTENTS.....	(5)
LIST OF TABLES.....	(6)
LIST OF FIGURES.....	(7)
CHAPTERS	
1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Research questions.....	6
1.2 General objective.....	6
1.3 Specific objectives.....	6
1.4 Hypothesis.....	7
1.5 Terms and Definition	7
1.6 Scope of the research.....	8
1.7 Prerequisite of sample.....	8
2. LITERATURE REVIEW	9
2.1 Definition of diabetes mellitus.....	9

	PAGE
2.2 Classification.....	9
2.3 The influential factors of diabetes mellitus.....	12
2.4 Goal standard treatment of type 2 diabetes mellitus.....	13
2.5 Complications of type 2 diabetes.....	17
2.6 Symptoms and clinical findings.....	18
2.7 Complication management.....	19
2.8 Laboratory test.....	20
2.9 <i>Malvastrum coromandelianum</i>	25
3. MATERIALS AND METHODS.....	27
3.1 Research design.....	27
3.2 Research procedure.....	27
3.3 Data collection.....	34
3.4 Sample size and studied population selection.....	34
3.5 Research instruments.....	37
3.6 Research instrument testing.....	38
3.7 Data analysis.....	38
4. RESULTS AND DISSCUSSION.....	41
4.1 Part 1 phase I.....	42
4.2 Discussion of phase I experiment.....	58
4.3 Part 2 phase II.....	60
4.4 Demographic data.....	60
4.5 <i>Mavastrum coromandelianum</i> efficacy assessment.....	62

	PAGE
4.6 <i>Mavastrum coromandelianum</i> side effect assessment.....	64
4.7 Patient's health care knowledge assessment.....	69
4.8 Quality of life assessment.....	69
4.9 Dietary behavior.....	70
4.10 Discussion of phase II experiment.....	71
5. CONCLUSION AND RECOMMENDATION.....	75
5.1 Summary.....	75
5.2 Suggestions for application of results.....	77
5.3 Suggestions for further study.....	77
APPENDICES.....	78
APPENDIX A.....	79
APPENDIX B.....	89
APPENDIX C.....	126
APPENDIX D.....	127
APPENDIX E.....	128
APPENDIX F.....	134
APPENDIX G.....	138
BIBLIOGRAPHY.....	141
CURRICULUM VITAE.....	152

LIST OF TABLES

TABLES	PAGE
2.1 Characteristics of type 1 and type 2 of diabetes.....	10
2.2 Goal of disease control in adults with diabetes by using laboratory test.....	22
3.1 The schedule of phase II experiment.....	33
4.1 Blood plasma glucose in volunteers taking 500 and 1,000 milligram MC.....	44
4.2 Complete blood count in volunteers taking 500 and 1,000 milligram MC.....	47
4.3 Renal function test results in volunteers taking 500 and 1,000 milligram MC.....	51
4.4 Liver function test results in volunteers taking 500 and 1,000 milligram MC.....	53
4.5 Blood electrolytes in volunteers taking 500 and 1,000 milligram MC.....	56
4.6 Characteristics of type 2 diabetic patients	61
4.7 Comparison of average fasting plasma glucose, HbA1C pre-post experiment.....	62
4.8 Comparison of average %HOMA and % Insulin resistance.....	64
4.9 Comparison of lipid profile and body weight pre-post experiment.....	65
4.10 Comparison of quality of life pre-post experiment.....	70

LIST OF FIGURES

FIGURES	PAGE
2.1 <i>Malvastrum coromandelianum</i>	26
4.1 Comparison of average plasma glucose in two groups	46
4.2 Comparison of average fasting plasma glucose, pre-post experiment	66
4.3 Comparison of average HbA1C, pre-post experiment.....	66
4.4 Comparison of average complete blood count, pre-post experiment.....	67
4.5 Comparison of average liver function test results, pre-post experiment.....	67
4.6 Comparison of renal function test results and urine protein, pre-post experiment	68
4.7 Comparison of blood electrolytes, pre-post experiment.....	68

CHAPTER 1

INTRODUCTION

Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic disease characterized by hyperglycemia resulting from defects in insulin secretion, insulin action, or both. It is one of the important health problems of the country because it is a chronic non communicable disease, which brings about major complications and disabilities. Long-term complications of DM include retinopathy with potential loss of vision; nephropathy leading to renal failure; peripheral neuropathy with risk of foot ulcers, amputation, and autonomic neuropathy causing gastrointestinal, genitourinary, cardiovascular symptoms, and sexual dysfunction (American Diabetes Association, ADA; 1999).

The incidence of DM has reached epidemic proportions and is now a considerable problem worldwide. Reports show that the number of individuals with DM will rise from an estimated 135 million in 1995 to 300 million in 2025. (King H; Aubert RE, Herman WH, 1998). Moreover, ADA (2001) and Harris (1998) have reported the estimated prevalence of DM among adults was 7.4 % in 1995, this is expected to rise about 9 % in 2025 and tend to increase every year, especially that in Asia and Africa may increase as high as 2-3 times. The number of DM cases in developing countries is escalating particularly rapidly (Vichayanrat, 2003). The incidence of DM in United States in 2005 found that 1.5 million new cases. The DM was the sixth leading cause of death listed on U.S. Overall, the risk for death among people with DM is about twice that of people without DM of similar age (National Diabetes Statistic, 2007). The latest World Health Organization (WHO) estimate mortality rate was 177 million. In addition, DM is an important disease which causes early mortality. The mortality rate or complications was approximately 4 millions in 2002 (WHO, 2000).

The nations all over the world spent a lot of money due to disease rate, mortality rate, impairment, and amputation as direct, indirect, and indeterminate costs. WHO estimated that the annual cost of DM in medical expenditures and lost productivity climbed from 98 billions U.S. dollars in 1997 to 132 billions U.S. dollars in 2002. ADA publish cost of diabetic care show that direct medical cost of DM was more than double at that time, from 44 billions U.S. dollars in 1997 to 91.8 billions U.S. dollars in 2002, divided to 16% direct treatment expense, 20-25% complication treatment expense, and the rest was indeterminate expense which were pain, suffering, inconvenience, family problems, and daily living activity problems. An American diabetic patient has to pay 13,243 U.S. dollars for medical expense annually while the average medical expense for non-diabetic patient was 2,560 U.S. dollars. (WHO.2004; ADA ,2001).

In Thailand, the International Collaborative Study of Cardiovascular Disease in Asia (Inter ASIA, 2003) reported prevalence of DM in Thai adults to be 9.6 % (2.4 million people), which was divided to 4.8 % previously diagnosed and 4.8 % newly diagnosed. The prevalence of impaired fasting glucose was 5.4% (1.4 million people) (Cheepudomwits, Chapman N, He J, Neal B, Suriyawongpaisan P, Whelton P, Woodward M, 2003.) The rate of DM increases with age and obviously after the age of 40 years. The prevalence rate of DM in female is higher than in male about 1.5-2 times (Bureau of Health Policy and Planning, Ministry of Public Health, 1995-1996).

The DM incidence in Thailand has not been studied extensively since the cohort study or the efficient and prevailing registration DM incidence is required. The available epidemiological data were, therefore, from prevalence rate report. The prevalence rate for DM has been reported for 30 years in different locations and time frames resulting in different information. The prevalence rate information was collected since 1970 until 1996-1997 by a health status survey by means of blood sampling test to determine the blood glucose levels in 15-39 year - old group for a total amount of 3,240 persons.

The survey results revealed the prevalence rate of DM at 4.4% and of more urban than rural people (Tandhanand S, Nitayanant W, Chandraprasert S, et al, 2001). Ministry of Public Health (1995) prioritized DM at 7th rank from totally 21 diseases.

Descriptive epidemiological data can be obtained from the studies of complication prevalence rate from inpatient databases. The studies differed by methods and criteria of assessment. However, most studies found that more than 90% were type 2 diabetes mellitus. According to a study in 21 diabetic clinics and a total 2,379 patients with diabetes mellitus complications, the most frequent found complications were neuropathy and retinopathy followed by nephropathy (Vichayanrat A, 2003). In addition, the complications mostly occurred in the patients who could not control their plasma glucose levels, had diabetes mellitus for a long time, or smoked. These complications gradually occurred over long time. Many of diabetes-related deaths are from complications. The acute complications were hypoglycemia, hyperglycemia, diabetic ketoacidosis, and hyperosmolar nonketotic coma which cause premature deaths (Tandhanand S et al, 2001).

At present, DM leads to blindness 20 times as higher than blindness in normal people. For patients who have had diabetes for 10 years, possibility of complication of the eyes is 50% and up to 90% in patients with DM for over than 20 years. Renal disease is one of complications which causes highest mortality rate among other complications, and DM is the leading cause of kidney failure, accounting for 43% of new cases. Ten to 21% of all people with DM develop kidney disease. In 2000, 41,046 people with DM initiated treatment for kidney failure, and 129,183 people with DM underwent dialysis or kidney transplantation. In addition, DM is the most frequent cause of non-traumatic lower limb amputation. More than 60% of non-traumatic lower limb amputation in U.S. occur among people with DM. Each year, 82,000 people lose their foot or leg to DM. (WHO, 2004). The medical expenses for direct treatment of DM and for its complication in Thailand were found to be 1:3 The average health problem-related financial expenditure of patients with DM was 6,017.50 baht per year. The expenditure was higher than that of people who did not have DM which was 47.20 baht per year. The expenditure increased with age also varied according to the type of treatment (tablet: 5,429 baht per year, insulin: 10,459 baht per year and mixed: 10,049 baht per year. In addition, The Regional Government Hospital Department reported the cost of therapy for diabetic patients was 918.96 baht per visit per

person or 1,670.09 baht when admitted in the hospital (Putsuk P, 1999; Trairatvorakul P, Pauvilia G, 1988).

Pathumthani province is a suburban area with diabetic patients at the 5th rank of all morbidity. It is in accordance with community health status and environment survey of Khukhot Medical Center. At Amphur Lamlukka was found to be in the 2nd rank from allergies and also in accordance with golden card or 30 BHT card overall health coverage statistic report. Some patients with complications were referred to Thammasat Chalermprakiat Hospital or Bhumiphol Hospital, which Khukhot Medical Center was responsible for medical expenses. Huge amounts of medical expenses had been spent for the treatment of DM and complications (Khukhot Medical Center, 2004).

The best strategy to prevent complications and increase lifespan of diabetic patients is to control plasma glucose levels which, in turn, can lead to better quality of life. The principle of plasma glucose control comprises dietary control, exercise, medication as per modern pharmacology, physical examination to assess the physical conditions, and continuous and regular measurement of plasma glucose levels.

Treatment of DM consist fundamentally of managing the diet, exercise and/or pharmacological therapies which attempt to normalize metabolic activities, namely glucose levels. Pharmacological treatment are based on two types of drugs: insulin and oral hypoglycemic agents such as sulfonylurea and biguanide. Insulin therapy affords effective glycemic control, but it has disadvantages such as hypoglycemia and ineffectiveness on oral administration and short shelf life. The use of the oral drugs is limited due to adverse reactions, incompatibility with other medicament and become less effective with prolonged use. For example, chronic treatment with sulfonylurea may desensitize the β -cells to its stimulus, and high sulfonylurea concentrations may inhibit insulin biosynthesis. (Joan RS, MC Do Well, Derek Gordon, 1996; Davis SN and Granner Dx, 2001)

Because of the limitation of current therapies for DM, there remains interest in the alternative treatments. Traditional medicine has been widely used in Thailand; many of medicinal plants have been integrated in the health care system. The advantages of

traditional medicine include fewer side effects, lower cost and having been utilized as food and drug for a long time, but they also have some limitation such as inconsistency of pharmacological action and lack of clinical data. A type of alternative medication is using natural herbs. From survey in Nakornprathom province, many diabetic patients took herb concomitantly with modern medication (Liewpaiboon, et al., 1990).

Among the medicinal plants claimed to be effective for DM, *Malvastrum coromandelianum* Linn. (MC) is a species widely cultivated in the central, north and northeast regions of Thailand, and it is the interesting one. MC belongs to Mavacea family and is commonly called Ya Tevada, or Ya Gradoomtong.

In this study, the researcher was interesting in MC, which studies on toxicology and pharmacology showed that it had effect in reducing blood glucose levels in experimental animals and no toxicity was found from a 6-month experiment (Permpipat, et al, 1991; P364-365; Attawit A, Chavalittumrong, Basiddhi, Chutaputti and Panyamung, 2003). MC leaves are readily available, and the local people use it in diabetic patients with foot ulcer and obtained good result. For the effect in reducing blood glucose levels, MC at 20 g/ kg dosing can reduce plasma glucose levels in mice that had been induced to have DM. It reached maximum effect at the 6th hour and could decrease plasma glucose levels by 25.90 % (Permpipat et al., 1991). The optimum dosage of MC for plasma glucose level reducing effect was found to be 500 milligrams(mg) equally to the 100 mg insulin intake by mouse (Jesadanont S, Sitthivej C, and Pongsamart S, 2005; Pongpech P, Naenna P, Sitthiwej C, Pongsamart S, and Jesadanont S, 2005). So, this study has been taken up to evaluate the anti-diabetic activity and side effects of MC leaves in normal human and diabetic patients type 2.

The study was planned to be conducted in normal human subjects as phase I and in diabetic patients type 2 as phase II, in concomitant with modern medication. The effects of MC on the plasma glucose levels and quality of life of the patients with type 2 DM who were taking modern medication prescribed by their physicians were then compared between before and after experiment within group. The result of this study may be used to further develop this herb to be a medicine for DM treatment if it shows effect in

reducing plasma glucose levels in diabetic patients. This herb is easily planted in household can be promoted to planted in the household and community to be used as dietary supplement or drink.

1.1 Research questions

1. Do the plasma glucose levels of the volunteers decrease when taking different amounts of MC and how ?
2. Do the side effects occurs in samples taking different amounts of MC and how ?
3. Do the plasma glucose levels of samples with type 2 diabetics after taking MC decrease compared with before taking MC ?
4. Do any side effects occur in participants with type 2 diabetics who take MC and how ?
5. After participating health care behavior knowledge, do health promoting behavior and quality of life of type 2 diabetics change, and how ?

1.2 General objective

To study the toxicity of MC in normal human, and its efficacy and side effects as adjunctive treatment in type 2 diabetics.

1.3 Specific objectives

1. To compare plasma glucose levels of normal human participants before and after taking MC of 500 mg and 1,000 mg dosages.
2. To compare laboratory results i.e. blood for CBC, BUN, creatinine, liver function test, electrolytes, and urinalysis of normal human participants before and after taking MC to evaluate toxicity.
3. To compare average levels of plasma glucose, HbA1C, and insulin in type 2 diabetic patients before and after receiving MC.

4. To compare laboratory results i.e. blood for CBC, BUN, creatinine, liver function test, electrolytes, and urinalysis of type 2 diabetic patients before and after receiving MC to evaluate side effects.
5. To compare score of knowledge, and quality of life of type 2 diabetic patients before and after experiment.

1.4 Hypothesis

1. After experiment of receiving different amounts of MC, the normal human subjects have indifferent plasma glucose levels.
2. After experiment of receiving different amounts of herb, normal human subjects have indifferent laboratory results.
3. After experiment, type 2 diabetic patients' plasma glucose, and HbA1C levels decrease compared with before experiment.
4. After experiment, type 2 diabetic patients have different insulin levels compared with before experiment.
5. After experiment, type 2 diabetic patients' laboratory results are indifferent from before experiment.
6. After experiment, type 2 diabetic patients have different health behavior of knowledge and quality of life from before experiment.

1.5 Terms and definition

1. *Malvastrum coromandelianum* is Thai herb which in class Malvacea, produced and the quality controlled by Faculty of pharmacy, Chulalongkorn University.
2. Type 2 diabetic patient: refers to a patient who has been diagnosed with standard medical practice as type 2 DM attended at Khukhot Medical Center, Thammasat Chalermprakiat Hospital running by Faculty of Medicine, Thammasat University;

Klongluang Hospital; and Medicine Division, Pharmacy Organization, Ministry of public health.

3. Health promotion behavior refers to the self care activity of the patients such as, dietary control health care to prevent diabetic complications, physician as appointed, drug administration as prescribed, sign and symptom monitoring hyperglycemia or hypoglycemia.

1.6 Scope of research

The volunteers who participated in phase I project were aged 20-50 years, healthy, had no record of severe illness, voluntarily participated the project, qualified according to research criteria and had normal laboratory test results.

The volunteers who participated in phase II were those with type 2 DM. Since the volunteers who were qualified according to research criteria were rare, the volunteers from 4 sources, which were Khukhot Medical Center, Thammasat Chalermprakiat Hospital; Klongluang Hospital; and Medicine Division, Pharmacy Organization, were recruited. The qualified volunteers had to satisfy the research criteria and able to adjust the treatment regimens strictly according to research plan and the laboratory test had to be carried out at Thammasat Chalermprakiat Hospital only from July 2005 until April 2006.

1.7 Prerequisite of participants

The participants had to sign the consent form for participation. Physical examination and laboratory investigation were carried out by modern physician to evaluate the health status of the subjects prior to experiment.

CHAPTER 2

LITERATURE REVIEW

2.1 Definition of diabetes mellitus

Diabetes mellitus (DM) is a disorder characterized by chronic hyperglycemia and disturbance of carbohydrate, fat and protein metabolism associated with absolute insulin deficiency or abnormalities in insulin secretion and insulin action. The chronic hyperglycemia of diabetes is associated with long term damage, dysfunction, and failure of various organs, especially the eyes, kidneys, nerves, heart, and blood vessels (The expert committee, 1999; WHO, 1999).

Hyperglycemia occurs because of uncontrolled hepatic glucose output and reduced uptake of glucose by skeletal muscle with glycogen synthesis reduction. When renal threshold for glucose reabsorption is exceeded, glucose spills over into the urine (glycosuria) and causes an osmotic diuresis (polyuria), which in turn, results in dehydration, thirst and increased drinking (polydipsia) (Rang Hp, Dale MM, Ritter JM, 1999).

2.2 Classification

The previous classification indicated that types of DM were insulin-dependent DM (IDDM, non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), gestational DM (GDM), malnutrition-related diabetes, and other types. The different clinical presentation and genetic as well as environment etiology factors of the five types permitted discrimination among them. (Franse LV, Pahor M, 2000; Expert committee, 1999; ADA, 2002)

The current classification is based on treatment rather than etiology; therefore, it has been lately recommended to type 1 diabetes, type 2 diabetes, other specific types, and gestational DM. The terms insulin-dependent DM and non-insulin-dependent DM and their acronyms, IDDM and NIDDM, were eliminated. The terms type 1 and type 2 DM have been retained, with arabic numerals being used rather than roman numerals. Type 1 and type 2 DM have been major forms of this disease. (Expert committee, 1999; National Diabetes Data Group, 1997). Table 2.1 listed the characteristic of type 1 and type 2 diabetes. In addition, type 2 diabetes is the most prevalent form of diabetes, so the target population of this research was type 2 diabetic patients.

Table 2.1

Characteristic of the type 1 and type 2 of diabetes

Characteristic	type 1 diabetes	type 2 diabetes
Insulin deficiency	absolute	relative or normal
Etiology	unknown; postulated causes include heredity, autoimmune diseases and viral infections	unknown; heredity is highly associated with occurrence
Age of onset	before the age of 30 years	older than 30 years
Rapidness of onset	abrupt	Gradual
Family history	little family history	positive history for diabetes
Body weight	lean	obese or normal
Ketosis	common	Uncommon

Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency) Immune-mediated diabetes: Type 1 DM, or juvenile-onset DM, results from a cellular-mediated autoimmune destruction of the β -cell of the pancreas (Atkinson MA, Maclaven

NK, 1994). Markers of the immune destruction of the β -cell of pancreas include islet cell autoantibody, autoantibody to insulin, autoantibody to glutamic acid decarboxylase, and autoantibody to the tyrosine phosphates IA-2, and 1A-2 β (Dyson PA, Hammersley MS, Morris RJ, Holman RR, Turner RC, 2002; Lan MS, Wasserfall C, Maclaren NK, Notkins AL, 1996; Mayer-Devis EJ, D Agostino R, Karter AJ, et al, 1995). In this form of diabetes, the rate of β -cell destruction is quite variable, being rapid in some individuals (mainly infants and children) and slow in others (mainly adults) (Zimmet PZ, 1994). Some patients, particularly children and adolescents, may present with ketoacidosis as the first manifestation of the disease. Others have modest fasting hyperglycemia that can rapidly change to severe hyperglycemia and/or ketoacidosis in the presence of infection or other stress. Many individuals with this type 1 diabetes eventually become dependent on insulin for survival and are at risk for ketoacidosis. At this latter stage of disease, there is little or no insulin secretion (ADA, 1999).

Type 2 diabetes (Ranging from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to predominantly an insulin secretory defect with insulin resistance)

This type of diabetes is the commonest form worldwide, and there is no requirement for insulin to prevent ketosis and preserve life. Type 2 diabetes occurs because of abnormalities in both insulin secretion and insulin action. Both defective glucose-induced insulin secretion and tissue response to circulating insulin are required for type 2 diabetes to manifest itself. These two defects in the concert lead to increased liver glucose production, decreased cellular glucose uptake and hyperglycemia.

This form of diabetes frequently goes undiagnosed for many years because the hyperglycemia develops gradually and, at earlier stage, is often not severe enough for the patient to notice any of the classic symptoms of diabetes (Zimmet PZ, 1994).

Whereas patients with this form of diabetes may have insulin level that appear normal or elevated, the higher blood glucose levels in these diabetic patients would be expected to result in even higher insulin values had β -cell function been normal (Polonsky KS et al, 1996). Thus, insulin secretion is defective in these patients and

insufficient to compensate for the insulin resistance. Insulin resistance may improve with weight reduction and/or pharmacological treatment of hyperglycemia but seldom restore to normal (Wing RR, Blair EH, Bononi P, Marcus MD, Watanabe R, Berman RN, 1994; Panzram G1987).

2.3 The influential factors of diabetes mellitus

2.3.1 Inheritance: The genetic which plays a greater part in diabetes, is much more likely to occur among family members. Genetic abnormalities result in defects of insulin action, impaired receptor binding, or defects β -cell functions.

2.3.2 Other factors

1) Drug or chemical induction: Many medications can impair insulin secretion. Such drugs may not directly cause diabetes but rather precipitate diabetes in individuals with pre-existing insulin resistance and deficiency. In addition, certain hormones, when in excess or when given as a therapy, can impair the action of insulin, e.g., glucocorticoids, thyroid hormone obesity: It is common situation in type 2 DM. Weight gain leads to a negative effect of glucose intolerance, lower insulin sensitivity and poor glycemic control.

2) Obesity: It is common situation in type 2 DM. Weight gain leads to a negative effect of glucose intolerance, lower insulin sensitivity and poor glycemic control.

3) Infectious diseases: Certain viruses have been associated with β -cell destruction such as cytomegalovirus, adenovirus, coxsackievirus, etc.

4) Lack of exercise: Reduction of physical activities or lack of exercise is a major contributing factor to increase the prevalence of type 2 DM.

5) Endocrinopathies: Several hormones (e.g. growth hormone, cortisol, glucagon, epinephrine) antagonize insulin action. Excess amounts of these hormones can cause diabetes and hyperglycemia.

6) Gestation: Gestation DM is defined as any degree of glucose intolerance with onset or first recognition during pregnancy. In most cases, glucose regulation will return to normal after delivery.

7) Stress: In diabetes, stress could alter blood sugar level in two ways. Firstly, people under stress may not take well care of themselves (medication, diet, and exercise). Secondly, stress hormones may also alter blood sugar levels. Also chronic psychosocial stress and anxiety is related to metabolic control in DM among adults. Lustman and others (2000) studied a meta-analytic review of depression and poor glycemic in type 1 and type 2 DM, and a total of 24 studied subjects the criteria. Results showed that depression is significantly associated with hyperglycemia.

2.4 Goal of type 2 diabetes mellitus treatment

The treatment aims to help patients to live their lives without problems from hyperglycemia, to control plasma glucose levels together with other metabolism as much as possible and maintain this balance for the rest of their lives, and to prevent the complications. To achieve these goals, the main idea of the treatment is to keep the plasma glucose levels as close to normal as possible. For good diabetic control, taking only medicine, which is prescribed by the doctor, is not enough, the patient must have appropriate self-care specific with the disease. Therapeutic self-care demand for diabetic patients including dietary control, exercise, and medical management are as follows (Vichayanrat, 2003; ADA, 2004; Fujioka K, et al., 2000).

2.4.1 Dietary control In diabetic patients, dietary control is the key to prevent complications. Although it is extremely difficult, the patients should perform dietary control aiming to

- a. control blood sugar, serum lipid levels, body weight, and blood pressure close to normal.
- b. provide adequate calories for various situations.
- c. prevent and decrease acute and chronic complications, and

d. improve overall health through optimal nutrition

2.4.2 Exercise: Regular exercise helps in hyperglycemia reduction by improving insulin sensitivity in the muscle and diminishing cardiovascular risk factors such as hyperlipidemia, hypertension, and obesity (ADA, 2000).

2.4.3 Medication management: If diet and exercise fail, oral hypoglycemic agent and /or insulin can be used. The diabetic patients must know benefits, and how to administer medication. There are various oral hypoglycemic agents such as sulfonylurea, biguanide, repaglinide, alphaglucoosidase inhibitor, and thiazolidione, and insulin.

This thesis describes only oral hypoglycemic therapy because the study subjects were treated by orally.

1. The sulfonylureas

The sulfonylureas have been used to treat type 2 DM for more than 30 years. The major action of sulphonylureas is to lower blood glucose concentrations by stimulating the β cell of the pancreas to secrete insulin. Therefore the effect of sulfonylureas is limited to patients with preserved pancreatic cell function. Sulfonylureas are therefore likely to be most effective early in the course of type 2 DM. However, they are often not used until diet has failed completely, by which time they may be relatively ineffective in some patients. Therefore, a 3-month trial of diet should be carried out, and if blood glucose levels are not adequately controlled by that time, a sulfonylurea should be introduced.

It is generally recommended that sulfonylureas are ingested about 30 minutes before meals as this will stimulate insulin production to coincide with the time of eating. Most drugs of this group are given twice daily when used at higher doses (Melander A, 1988).The most important concern is development of serious and prolonged hypoglycemia. The elderly are most at risk because of coexisting vascular disease of the brain and heart. Almost all severe cases of prolonged hypoglycemia have involved patients over the age of 70 years. Another common side effect of sulfonylureas is

unwanted weight gain, and, for this reason, they are not the drugs of first choice in the obese diabetic. Alcohol consumption, poor food intake, renal impairment, and drugs that potentiates sulfonylurea actions may contribute to hypoglycemic problem (Joan RS et al, 1996, Melander A, 1988).

2. The biguanides

Metformin is currently the only biguanide in general use (United Kingdom Prospective Diabetes Study Group, 2001). Metformin, in contrast to sulfonylureas, does not cause clinical hypoglycemia. This drug lowers blood glucose concentration by several mechanisms. The glucose-lowering effect occurs without stimulation of insulin secretion on the peripheral tissue, particularly muscle. In addition, metformin reduces the absorption of glucose from the intestine and inhibits the production of glucose by liver. It may also have direct or indirect effect in reducing appetite (Bailey, CJ, 1992)

The most common side effects of metformin are gastrointestinal in origin. About 20% of patients experience diarrhea, flatulence or abdominal pain while others may complain of metallic taste, nausea or anorexia. Metformin can cause the blood lactate levels to rise. This is usually slight and of no clinical significance. However, serious lactic acidosis can occur if metformin is prescribed for unsuitable patients. Contraindications to its use are patients older than 85 years or those with a serum creatinine level greater than 1.4 mg/dl, liver disease, acute and chronic acidosis, or evidence of acute or chronic tissue hypoxia. (Brown SA, 1998). Result of The United Kingdom Prospective Diabetes Study (2001) have shown that intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes could decrease the mortality rate by 42% and ischemic heart disease by 36% when compared with conventional therapy group with significant difference. Metformin may also reduce absorption of vitamin B12 and folic acid which are important for protection against heart disease. Some studies have shown a risk for lactic acidosis as a potentially life-threatening condition, but a more recent one suggested that metformin posed no additional risk for this side effect and

previous results may have been due to coincidence. People with kidney or liver disease should still avoid this drug (Harvey, 1998; Ferriell RPM, Petenusci SO, Leone FA, 1999).

3. α -Glucosidase inhibitors

α -glucosidase inhibitors such as acarbose are a complex oligosaccharide that inhibits the intestinal enzymes involved in carbohydrate metabolism particularly the α glucosidase enzymes situated in brush border of the small intestine and although it has little-minimal systemic absorption, acarbose inhibits pancreatic α -amylase. Inhibition of these enzymes result in slower absorption of monosaccharide and a reduction in post-prandial glucose peaks when the drug is taken with a meal containing complex carbohydrate. Acarbose must be taken with food(Lewis JB, Bain RP, et al,1999).

The major adverse effect of α -glucosidase inhibitors is gastrointestinal symptoms (flatulence, diarrhea, constipation, abdominal pain and distension). The gastrointestinal effects are dose related and may minimize with time (2-6 weeks). The α -glucosidase inhibitors does not cause hypoglycemia when used alone but may increase the risk of hypoglycemia when used in combination with sulfonylureas (Voutilainen, RM, et al 2001; Lnych JL, 1999; Garber AJ, 1999; Chaisson JL, Jossy RG, Hanefeld M, Karasik A, and Laakso M, 1998).

4. Thiazolidinediones

Thiazolidinediones, a new class of insulin-sensitizing agents are insulin action enhancer that appear to improve glucose tolerance, decrease hepatic glucose production and increase insulin stimulated glucose disposal. The action is attributed to the stimulation of nuclear hormone receptor, peroxisome proliferator activated receptor γ , which enhances the expression of a number of genes encoding proteins involved in glucose and lipid metabolism (Emilien G, Maloteaux JIM, Ponchon M, 1999; Harris MI, 1998; Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM, 1994). The first such drug to be marketed in the UK was

troglitazone, which is mildly vasodilatory and lowers blood pressure as well as insulin resistance. It was withdrawn because of hepatotoxicity (Rang Hp, Dale MM., Ritter JM, 1999).

5. Repaglinide: Repaglinide is another class of insulin secretagogue, which act by enhancing insulin secretion related to ingestion of food, thereby reducing postprandial hyperglycemia. By only stimulating insulin when there is hyperglycemia, their action is thought to minimize chronic hyperglycemia and thereby avoid weight gain. Repaglinide can reduce HbA1C within 12 weeks. Repaglinide must be taken 15 minutes before meal in order to prevent hypoglycemia (Rang Hp, Dale MM., Ritter JM, 1999).

2.5 Complications of type 2 diabetes

The complications of type 2 diabetes can be categorized as acute and chronic. Acute complications include hyperglycemia and are categorized as microvascular and macrovascular problems, which affect almost all organs. Diabetic retinopathy is a highly specific vascular complication of both type 1 and type 2 diabetes. The prevalence of retinopathy is strongly related to the duration of diabetes. After 20 years of diabetes, nearly all patients with type 1 diabetes and 60% of patients with type 2 diabetes have some degree of retinopathy. In the younger-onset patient group, 86% of blindness was attributable to diabetic retinopathy. In the older-onset group, where other eye diseases were common, one-third of the case of legal blindness was due to diabetic retinopathy. Overall, diabetic retinopathy is estimated to be the most frequent cause of new cases of blindness among adults aged 20-74 years (Metzger BE, Coustan DR, 1998; ADA, 1999; Voutilainen RM, Terasvita EM, Usitupa IJ, and Niskanen, KL, 2001). Peripheral neuropathy, with the risk of foot ulcers and amputation, is the result of loss of sensation protection (Umeh, et al, 1999; DCCT, 1993). Neuropathy could be categorized as motor and sensory. Symptoms may begin as tingling, or burning sensation, particularly in the distal tissue with a definite loss in sensation. As these neuropathies progress, the patient may lose all sensation in a particular area, thus not being able to detect hot or cold feeling, or

pain. Neuropathy leading to renal failure with hypertension in type 2 diabetes may be associated with expanded plasma volume, increased peripheral vascular resistance, and low rennin activity (ADA, 2000 Autonomic neuropathy cause gastrointestinal, genitourinary and sexual dysfunction. The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) studying patients with diabetes showed that improved blood sugar control to decreased the HbA1C (from 9 to 8 %). This lead to a 35% reduction in the risk of microvascular complication (ADA, 2000, Piper B, 1996; ADA, 2000; DCCT, 1993).

2.6 Symptoms and clinical findings

DM is a chronic disease which sometimes has no symptoms until it is too late. Symptoms of marked hyperglycemia are included.

1) Hyperglycemia: An elevation of plasma glucose level occurs because there is not enough insulin to allow glucose to be taken up by the tissue cell for energy. Glucose remains in the blood, thus raising the plasma glucose level beyond normal limits (ADA, 2004). The possible causes of this condition are lack of medicine, overeating, infection, and taking some drug (e.g. glucocorticoids, diuretics, dilantin). Initially, the symptoms are polyuria, polydipsia, nausea, vomiting, and blurred vision. When these symptoms occur, patients must drink water at least equal to the urine output volume, take drug regularly, and limit food intake. If a condition is not improved or danger signs such as abdominal pain, dehydration, confuse, and hyperventilation occurs, the patients must see a physician at the clinic or hospital immediately (Harris MI, 1998).

2) Glycouria: Glucose is excreted in the urine when the amount exceeds the kidneys' capacity (renal threshold).

3) Ketonuria: Without insulin, carbohydrates are unavailable for energy utilization. Instead the body calls upon fat as an energy source. Under normal condition, the liver breaks down small amount of fatty acid to form ketones. These ketones are further metabolized for energy. In uncontrolled diabetes, ketones production exceeds utilization. The excess is excreted in the urine. If the excess ketones are not removed adequately, the condition known as ketoacidosis develops.

4) Polydipsia and polyuria: Increased thirst is experienced as the body senses the need to replace excess fluid lost from frequent urination to get rid the body of excess ketone and glucose.

5) Polyphagia and weight loss: Increased appetite is the body's response to the need for energy since carbohydrates are not available for energy without insulin. Weight loss results because energy demand exceeds available sources.

6) Chronic ulcers: The risk of ulcer or amputation is increased in people who have diabetes for 10 years or beyond, having poor glucose control, or having cardiovascular, retinal, or renal complications.

2.7 Complication management

Common acute complications in type 2 DM are hypoglycemia and hyperglycemia. These complications are urgent conditions, which require prompt correction. The patients can observe symptoms of these complications and correct them by themselves or their family members. Thus, the patients and their family must be meticulously educated (ADA, 2004).

The causes of hypoglycemia include taking too much oral hypoglycemic drug; not eating enough food; lack of carbohydrate at a meal; stress; alcohol consumption; gastrointestinal disorders that cause anorexia, vomiting or diarrhea; renal failure; and increasing energy expenditure such as long time exercise without increasing the intake of food. When blood sugar level is lower than 50 mg/dl or lower than 70 mg/dl in some cases, then hypoglycemic symptoms can occur including fatigue, trembling, hunger, cold sweats, rapid heart rate, dizziness, fainting, confusion, convulsion, and coma. The emergency management of hypoglycemic symptom is eating normal or sweet foods which can be rapidly absorbed such as sweetened drink, fruit juice, in case of severe conditions. If the patient is unconscious, the helper must elevate the patient's head and slowly feed concentrated sweetened fluid for 2-4 teaspoon or put sugar in bulge of cheek and take the patient to the clinic immediately, if he or she does not recover within 15 minutes. Etiology of hypoglycemia should be identified by consulting a physician, and

preventive measure should be strictly performed by the patients. When they travel, sweet food such as candy, water, and drug should be brought together with diabetic identification card (DCCT, 1998 ; Davis SA & Granner DX, 2001).

Hyperglycemia or hyperglycemic hyperosmolar nonketotic coma (HHNC) defined as the blood sugar level higher is than 600 mg/dl and marked hyperosmolarity is present with serum osmolarity in excess of 340 mosm/l, which is often found in elderly patient. The possible causes of this condition are lack of medicine, overeating, infection, and taking some drug (e.g. glucocorticoids, diuretics, dilantin). Initially, the symptoms occur, the patients must drink water at least equal to the urine output volume, take drug regularly, and limit food intake. If a confusion, and hyperventilation occurs, the patients must see a physician at the clinic or the hospital immediately (ADA, 2004; Brown SA, 1998; Consoli A, 1992).

2.8 Laboratory tests

Laboratory tests which evaluate momentary blood sugar control.

1. **Plasma glucose test.** It is the most common test since it is convenient and not expensive. Fasting plasma glucose test is commonly used. Patients with type 2 DM should be tested for plasma glucose at least once a month. Plasma glucose examination is the laboratory test, which shows the level of glycemia, used in diagnosis and diabetic or glycemic evaluation. It is a certain indicator used in adjusting the effective treatment for each condition to the patient's plasma glucose level as close to normal as possible, as well as in preventing or diminishing the complication (Rasmidatta S, Khunsuk-Mengrai K, Warunyawong C, 1998; 258, Holman & Tunner, 1981) One fasting plasma glucose can only evaluate sugar control at a certain period of time but not the continuation of control.

One satisfying fasting plasma glucose may come from patient's intention to control the plasma glucose level at the appointments period only (Joan R.S. et al., 1996).

2. Glycosylated hemoglobin test (HbA1C). HbA1C is a production of reaction between hemoglobin and plasma glucose and has positive relationship with blood sugar levels. HbA1C levels indicate blood sugar control in the previous 120 days. HbA1C samples can be drawn at any time during the days. Furthermore, it does not fluctuate like blood glucose levels. The advantage is that HbA1C levels do not change with food intake, stress, and exercise. HbA1C level decrease if the patients have a good control continuously for 4-8 weeks. However, the disadvantage of this test is that it is expensive (ADA, 1999; Birch & Greear, 1997).

3. Insulin levels. The reference levels in adult are 6-27 $\mu\text{u/ml}$. Insulin hormone from beta cells of the pancreas is essential in transporting glucose to the cell for metabolism. Increased glucose levels stimulate insulin level. Serum insulin and blood glucose levels are compounds to determine the glucose disorder. Serum insulin is valuable in diagnosing insulinoma (islet cell tumor) and islet cell hyperplasia and in evaluating insulin production in DM. In insulinoma, the serum insulin is high, and blood glucose is $< 30 \text{ mg/dl}$. Hyperinsulinemia can occur in obesity as well as in insulinoma (Joyce and Lefever Kee, 1995).

In this study, every subject had physical examination and laboratory tests such as blood for liver function test, renal function test, complete blood count, and lipid levels as well as recording vital signs recording. Presently, the goal for disease control in adult with diabetes is shown in Table 2.2

Table 2.2

Goal of disease control in adults with diabetes

Laboratory test and physical examination	Unit	Good control	Fair control	Poor control
Fasting plasma glucose	mg/dl	80-120	121-140	<80/>140
HbA1C	%	< 6	< 7	> 8
Total cholesterol	mg/dl	< 200	200-239	>240
HDL cholesterol	mg/dl	>40	35-40	<35
Fasting triglyceride	mg/dl	<150	150-200	>200
Body mass index	kg/m ²	male 20-25 female 19.4	25.1-27 24.1-26	>27/<18 >26/<17
Blood pressure	mmHg	<140/80	140/80-160/95	>160/95

(ADA, 2000; Nitiyanant W, Ploybutr S, et al, 1998)

Insulin function

Insulin has many functions in the body. Insulin release-when there is excess glucose in the blood, the glucose will enter Glut2 transporters in beta cells in the pancreas. There it will be used to create ATP. The ATP is used to open potassium channels. The influx of potassium is used to change the potential of the cells, which allows calcium into the cell, and the calcium induces exocytosis of the insulin. An insulin receptor: Its main function is to facilitate the transport of glucose into muscle, adipose, and many other tissues. It does this with the help of an insulin receptor in the cell membrane. The insulin binds with the α subunit of the receptor above the membrane. This triggers the β subunit below the membrane to signal vesicles of GLUT 4 glucose transporters to fuse with the membrane. The signal is a complex sequence of protein

kinases and phosphatases. This exposes the transporters, which take glucose into the cell. When the insulin levels decrease and the insulin leaves the receptor, the glucose transporters are taken back into the cell and wait to be used again. Also note that some tissues like brain and liver do not need insulin because they use different transporters that are not insulin dependent.

Another function of insulin is that it stimulates the liver to store glucose in the form of glycogen. When there is a large amount of glucose in the blood, insulin inside the liver activates the enzymes for glycogenesis, the formation of glycogen, so the glucose is stored as glycogen, which can later be used as energy.

However, insulin also has another function in the liver. When too much glucose is converted into glycogen and the glycogen constitutes about 5% of the liver weight, glycogenesis is suppressed. Instead, the insulin changes any glucose that comes into the liver into fatty acids. The fatty acids are released into the blood as triglycerides. Lipoproteins are used for transporting the triglycerides to adipose tissue, where they are stored.

Another function of insulin is to decrease proteinolysis in other parts of the body. Insulin coerces the reduction of protein degradation. Without insulin, there is an increase in protein degradation. This is harmful because the body needs protein. Also, insulin stimulates cells to absorb amino acids circulating in the blood. A lack of insulin restricts absorption. (Michael, 2007)

Actions of Insulin

The major function of insulin is to counter the concerted action of a number of hyperglycemia-generating hormones and to maintain low blood glucose levels. Because there are numerous hyperglycemic hormones, untreated disorders associated with insulin generally lead to severe hyperglycemia and shortened life span.

In addition to its role in regulating glucose metabolism, insulin stimulates lipogenesis, diminishes lipolysis, and increases amino acid transport into cells. Insulin also modulates transcription, altering the cell content of numerous mRNAs. It stimulates

growth, DNA synthesis, and cell replication, effects that it holds in common with the insulin-like growth factors (IGFs) and relaxin.

Insulin is synthesized as a prohormone in the β cells of the islets of Langerhans. Its signal peptide is removed in the cisternae of the endoplasmic reticulum and it is packaged into secretory vesicles in the Golgi, folded to its native structure, and locked in this conformation by the formation of 2 disulfide bonds. Specific protease activity cleaves the center third of the molecule, which dissociates as C peptide, leaving the amino terminal B peptide disulfide bonded to the carboxy terminal A peptide. Insulin secretion from β cells is principally regulated by plasma glucose levels. Increased uptake of glucose by pancreatic β -cells leads to a concomitant increase in metabolism. The increase in metabolism leads to an elevation in the ATP/ADP ratio. This in turn leads to an inhibition of an ATP-sensitive K^+ channel. The net result is a depolarization of the cell leading to Ca^{2+} influx and insulin secretion. In fact, the role of K^+ channels in insulin secretion presents a viable therapeutic target for treating hyperglycemia due to insulin insufficiency.

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA index)

The Homeostasis Model Assessment (HOMA) is more reliable than the fasting glucose /insulin ratio and quantitative insulin sensitivity, check index for assessing insulin resistant. HOMA, which is evaluate insulin resistance; IR, and β -cell function by calculated from fasting condition plasma glucose and plasma insulin as follow.

$$IR = \frac{[\text{fasting insulin level } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting glucose level (mmol/l)}]}{22.5}$$

$$\text{HOMA } \beta = \frac{20 \times \text{fasting insulin level } (\mu\text{U/ml})}{\text{fasting glucose level (mmol/l)} - 3.5}$$

2.8 *Malvastrum coromandelianum* (Linn) Garke. (MC) the other name Ya Tevada, Daikad, Yakradumtong

Malvastrum coromandelianum (Figure 2.1) is woody herb of around 1 meter tall. Stem is with appressed 4-armed stellate hairs oriented longitudinally on the stem, rarely mixed with simple hairs. It flowers almost throughout the year. It is distributed throughout the world tropics and extend into temperate regions of North and South America. This species widely occurs in Peninsular India. It is successful colonizer of degraded and disturbed area right from the sea-coast to the foot hills of Western Ghats and also as a weed in agricultural lands.

MC is not much known for its medicinal use. An infusion is reported using by inhabitants of Madagascar for its hypotensive properties (Sivarajan and Pradeep, 1996).

In Thailand, MC has been claimed to cure infected wound in diabetic patient. The result is in good correlation with previous report of a diabetic patients with foot ulcer who was about to undergo foot amputation became well-healed after drinking the boiled water extract of whole plant of MC for 7-10 days and could avoid the surgery. (Nakpan, 2001; Jesadanont S., et al, 2005). The studies on toxicology and pharmacology have shown that it has effect in reducing blood glucose levels in experimental animals, and no toxicity was found from a 6-month experiment. MC at 20 gm/kg dosing reduced blood glucose levels in mice that had been induced to have diabetes mellitus. It reached maximum effect at the 6th hour and could decrease blood glucose level by 25.90% (Permpipat, et al, 1991). Jesadanont et al (2005) studies oral hypoglycemic activity of water extract of MC compared to insulin injection in Wistar rats. This study found MC strong hypoglycemic activity when administered orally. The hypoglycemic effect lasted for at least 5 hours. The optimum dosage of MC for blood glucose level reducing effect was found to be 500 mg, equally to the insulin injection at 5 unit per kg body weight per day. Similarly, Rattanajarasroj et al (2005) studied hypoglycemic activity of MC in rats. Dried powder of MC was extracted with chloroform, 95% ethanol and water, respectively. The MC of water extraction given orally at the dosage of 4 g/kg body weight showed a significant hypoglycemic activity in alloxan-induced diabetic rats. It significantly reduced blood

sugar levels by 13.86%, 18.09% and 22.81%, lower than those of the control group at 2, 4, and 6 hours, respectively.

Figure 2.1

Malvastrum coromandelianum <http://www.hear.org/starr/hiplant/image>



CHAPTER 3

MATERIALS AND METHODS

Clinical trial study was conducted in normal human and type 2 diabetics, who received continuing treatment in Thammasat Chalermprikiat Hospital, Klongluang Hospital and, Khukhot Medical Center, Pathumthani, and Medicine Division, Pharmaceutical Organization, Ministry of Public Health, Bangkok.

3.1 Research design

The research design was experimental open study.

3.2 Research procedure

The research was divided into 2 phases.

3.2.1 Phase I: Toxicity of MC in normal human. MC was given to 10 volunteers of 5 females, and 5 males. The subjects were divided into 2 groups to study pharmacological safety and effects of MC in different doses of 500 mg, and 1,000 mg. The procedure were as followed.

1) Volunteers were given the information about research methodology and procedure as well as the general practice of volunteers. Every volunteer then signed the consent form to participate in this research. During experiment, every volunteer was hospitalized for closely monitored signs and symptoms and laboratory results were recorded by health care personnel in order to observe any toxicity.

2) Demographic interview: volunteers were asked about medical history by modern general physician. Volunteers must be healthy without underlying diseases or any history of severe illness or record of DM in parents or siblings.

3) Physical examination and laboratory investigation : The volunteers were done to assess physical health condition comprising, inspection, palpation, percussion, and auscultation to evaluate from vital signs, and laboratory investigations, such as fasting plasma glucose (FPG), complete blood count (CBC), platelet count, electrolytes, blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cre), liver function test (LFT), urinalysis (UA) and urine pregnancy test in females to evaluate the biochemistry of blood, liver and kidney function before using herb (All laboratory results required to be in normal range and pregnancy test result must be negative).

4) The volunteers fast for at least 8 hours prior to admission. Group 1 received 500 mg of MC. Group 2 received 1,000 mg of MC.

5) Blood samples were collected to check plasma glucose (PG) at 30 minutes after treatment. Then breakfast was served.

6) Blood samples were taken to check PG every hour after treatment until the 6th hour. Then blood samples for PG were taken before dinner, and bed time.

7) Volunteers took nothing per oral after midnight to have blood samples taken for PG, CBC, BUN, creatinine, LFT, electrolytes, and UA in the morning.

8) During experiment, volunteers' vital signs were checked every 2 hours for 4 times and then every 4 hours until the 24th hour.

9) Side effects were closely and precisely recorded during experiment, e.g., nausea, vomiting, anorexia, stomachache, diarrhea, headache, myalgia, rash; including the symptoms that showed any signs of hypoglycemia such as excessive sweating, flapping tremor, palpitation, dizziness, hunger, headache, and rapid pulse.

10) The physician performed physical examination and examined FPG together with other laboratory examination until the 24th hour. If the examination results were normal, the physician then permit for volunteers discharging.

11) The researcher instructed the volunteers to self-monitor their side effects, which may have occurred after discharging, e.g., nausea, vomiting, anorexia, stomachache, diarrhea, headache, myalgia, fatigue, rash and the symptoms that show signs of hypoglycemia as mentioned above. In addition, the researcher instructed the volunteers about self care practice when having hypoglycemia. The researcher gave contact telephone number of responsible physician and health care team together with practice instruction document to every volunteer. Volunteers were able to consult health care team on 24- hour - a - day basis. The next visit for examination was scheduled to be on the 14th day post experiment to re-assess and reexamine the physical health this was done by issuing appointment memo to the volunteers.

3.2.1.1 Agreement in hypoglycemia caring for volunteer

1. If there were any signs or symptoms of hypoglycemia, volunteers must report them to the physician immediately in order to examine PG levels and have sweet food or drink promptly.

2. If volunteers were not able to eat or drink due to nausea, vomiting or unconsciousness, standard medical treatment had to be taken into action, for example intravenous fluid infusion. In such case, volunteers had to be rehospitalized for close treatment and care especially for severe case for at least 24 hrs. If severe side effects or complications occur due to MC, the volunteers had to be treated by physician following standard treatment regimen.

3.2.2 Phase II experiment : this phase of experiment aimed to study efficacy and side effects of MC intake in type 2 diabetic patients who were treated under standard treatment regimen. The clinical trial (open study) was conducted in 30 type-2 diabetic patients by giving 900 mg MC (3 of 300 - mg capsules) since the technical difficulty occurred in producing 250-mg capsules which herbal amount in each capsule was inconsistent, and the experiment in induced diabetic animals gave evidence that effective dosing size should be over 500 to

1,000 mg in order to reduce plasma glucose by 75%. The pharmacist, who produced the herbal medicine, and the research physician, therefore, agreed to use 900 mg dosing size of MC. The research methodology was as followed.

3.2.2.1 Pre - experimental phase

In this phase, the participants signed consent form to participate in the program. The patient - recruiting procedure was as followed.

1. Demographic interview according to research criteria.
2. Physical examination by physician; measuring vital signs, body mass index (BMI), and any abnormal finding they might have had.
3. Laboratory examination before and after experiment (day 0, and 2nd, 4th, 8th, and 12th week) as followed.
 - a. blood for CBC and platelet count
 - b. urinalysis
 - c. urine pregnancy test in every women at reproductive age
 - d. blood for liver function test
 - e. blood for BUN, creatinine
 - f. blood for electrolytes
 - g. blood for fasting plasma glucose
 - h. blood for HbA1C
 - i. blood for insulin level
 - j. blood for lipid profile
4. Evaluation of the patients' knowledge on and health behaviors, i.e., dietary control by recording the detail of daily meals and eating.
5. Quality of life assessment.

Materials

Herbal preparation: The pharmacist prepared MC and controlled quality of production according to GMP. Herb was harvested in one time from unique source to be used in the experiment. The herb preparation was followed.

1. Preparation from leaves and stem of herb: The harvested herb was verified for its genuine taxonomical identity, then cleaned with water, dried at 50 degree Celsius, and grounded to coarse powder ready for extraction.

2. Extraction: The coarse herbal powder was extracted by boiling with water for 2 hours 2 times; then the extract was spray dried to fine powder ready to be filled in capsule.

3. The herbal medicine quality and stability were controlled by finger print radiography treatment to destroy residual microbes.

4. Placebo was prepared with sorbitol by controlling the same size and appearance as the herbal capsule but containing no herb that could reduce fasting plasma glucose, no carbohydrate, or sugar, which could increase fasting plasma glucose.

3.2.2.2 Experimental phase

The pharmacological management could be divided into 2 phases

1. **Run-in phase:** The 30 recruited patients from inclusion-exclusion criteria participated in totally 4-week run-in phase. The participating patients were instructed about practice in diabetic control, which comprised of dietary control, exercise, medication as prescribed by physician, and regular physician visits as appointed. Placebo was prescribed before breakfast for 4 weeks and the medical visit after 4 weeks was appointed. At the medical visit, all patients were assessed for their self care practice, i.e., dietary control, placebo medication, and on time medical visit. The patients who were not able to comply with the research methodology would be excluded, and other patients were recruited. Thirty patients who were able to comply with the research methodology then entered into main experimental phase.

2. Main experimental phase: The 30 type 2 diabetic patients from the run-in phase received standard diabetic treatment medication and 900 mg MC before breakfast continuously for 12 weeks. The experimental procedure, measurement and assessment of outcome were shown in research schedule Table 3.1 as followed.

Agreement of changing or adjusting in treatment regimen.

1. If the subject has hypoglycemia or FPG < 80, reduce the diabetic treatment dosing size.
2. If the subject has FPG >80-130 mg/dl, continue the regular diabetic treatment dosing size.
3. If the subject has fasting plasma glucose >131-250 mg/dl, recommend the participants to monitor signs, symptoms and continue the regular treatment.
4. If the subject has fasting plasma glucose >251 mg/dl, adjust the dosing size under the physician's consideration.

Table 3.1

The schedule of phase II experiment

Visit	Screening Period	Run- in Period	Trial Period				
	1	2	3	4	5	6	7
Days from starting of trial	7-14 days	4 wk	Day 0	2 wk	4 wk	8 wk	12 wk
Written informed consent and patient information	x						
Medical history/demographic data	x						
Review of inclusion /exclusion criteria	x	x	x				
Physical examination	x	x	x	x	x	x	x
Vital signs (temperature, pulse, respiration, blood pressure)	x	x	x	x	x	x	x
Fasting plasma glucose	x	x	x	x	x	x	x
CBC, BUN, creatinine, electrolytes, LFT, UA	x		x	x	x	x	x
Insulin level			x				X
Lipid, HbA1C	x		x				X
Urine pregnancy test (women at reproductive age)	x		x				x
Record knowledge and quality of life	x						x
Medication dispensing		x	x	x	x	x	x
Drug administration in clinic		x	x	x	x	x	x
Adverse events		x	x	x	x	x	x
Concomitant therapy		x	x	x	x	x	x
Compliance		x	x	x	x	x	x
Conclusion							x

3.3 Data collection

3.3.1 Phase I data collection

1. Demographic record and physical examination by the physician to as well as laboratory assessment for liver, kidneys, and hematological biochemistry. The normal volunteers must have shown normal physical health and laboratory results before participating in the research.

2. Experimental period: fasting plasma glucose prior to and every hour after receiving herb for a total of 6 hours, before bedtime or approximately 14 hours after receiving herb, at 24th hour and on day 14.

3. Physical re-examination on day 14.

4. Vital signs, signs and symptoms during 24 -hour experiment and on day 14.

3.3.2 Phase II data collection see Table 3.1

3.4 Sample size and studied population selection

3.4.1 Population in phase I : Total population in phase I were 10 persons, who responded to advertisement on public board at Thammasat Hospital, and Khukhot Medical Center. The inclusion criteria for samples were as followed.

1. Male or female aged 20-60 years old.

2. Female subject must not be pregnant or breast -feeding and agreed to take birth control pills for 30 days.

3. No DM among direct relatives such as parents or siblings.

4. Blood pressure must not be lower than 80/50 mmHg and must not be higher than 120/80 mmHg.

5. No history of drug, food or herb allergy.

6. Not on treatment with corticosteroid, megestrol acetate, atypical antipsychotic, nicotinic acid, phenytoin, or α -interferon.

7. Must be healthy, with no severe illness history.
8. Clearly understood the research methodology and voluntarily participated in the research.

3.4.2 Population and sample size in phase II: type 2 diabetic patients who visited Thammasat Chalermprakiat Hospital, Klongluang Hospital, Khukhot Medical Center, and Medicine Division, Pharmaceutical Organization, Ministry of Public Health during June 2005 to May 2006. The reason of this specific recruitment of volunteers in Pathumthani came from the health survey in Pathumthani province, which found that DM was the 2nd rank most frequently found disease in the province while the 1st rank was hypertension.

Inclusion criteria

1. Male or female aged 30-70 years old.
2. Fasting plasma glucose was approximately 150-250 mg/dl at least twice within 6 months and/or HbA1C = 7.5-9% prior to participating in the research.
3. Being treated with sulfonylurea and/or biguanide and no other medication usage.
4. Had BMI \geq 18-27 kg/m²
5. Able to comply with practice recommendation of research and able to visit the hospital as scheduled.
6. Voluntarily participated in the research.

Exclusion criteria

1. Pregnant or breast-feeding.
2. Did not agree to take birth control measure such as condom or use birth control drug during experiment.
3. On insulin injection treatment .
4. Had complication due to DM such as overt proteinuria (microalbumin \geq 200 mg/g creatinine or 24 -hr urine protein \geq 300 mg/dl or spot urine protein/ creatinine \geq 0.3 g), stroke, unstable angina and severe diabetic retinopathy.

5. Had hepatitis (SGOT ≥ 20 times the total bilirubin ≥ 2 mg/dl) history of cirrhosis, renal disease (blood creatinine ≥ 1.5 mg/dl) all types of cancer, heart disease, AIDS, or severe stress.

6. White blood cell $< 4,000$ / μ l, hematocrit $< 25\%$, hemoglobin < 8 gm%, platelets $< 100,000$ / μ l.

7. Hypertension $\geq 160/100$ mmHg.

8. On other drugs related to blood glucose levels, i.e., corticosteroid, megestrol acetate, atypical antipsychotic, nicotinic acid, phenytoin, and α – interferon.

9. Using herbal or other alternative treatment.

10. Had hospitalization treatment plan such as surgery during experiment.

Discontinuation criteria

1. In case the patient missed appointment twice consecutively, the patient dismissed from the research program, and new patient would be recruited.

2. Severe adverse effects, e.g., allergy, rash, nausea, vomiting, diarrhea, or myalgia, until unable to take the herb.

3. Compliance of drug $< 80\%$ and $> 120\%$.

4. Test results: creatinine ≥ 2 mg/dl, SGOT, SGPT ≥ 2 times, total bilirubin ≥ 2 mg/dl, Hb < 8 mg/dl, platelet $< 100,000$ / μ l, absolute neutrophil count < 500 or irregularity of electrolytes which the physician considered to stop giving herb to the patient.

5. Fasting plasma glucose > 300 mg/dl or severe hypoglycemia (unconscious) or diabetic ketoacidosis.

6. The patient wanted to quit from research program.

3.4.3 Ethical consideration

After the research proposal was approved by examination committee, the researcher submitted the protocol including the patient information sheet and informed consent form to

research ethic and methodology committee of Faculty of Medicine, Thammasat University for consideration and approval before commencement of the research.

3.5 Research instruments

The research instruments used in data collection were as followed.

3.5.1 Research instrument phase I

1. Case report form comprising

- demographic data: gender, age, diabetic record of relatives, past history of illness;
- vital signs, and symptoms;
- fasting plasma glucose examination result, and laboratory examination results.

3.5.2 Research instrument phase II

1. Demographic interview and past history of illness.

2. Record form of physical examination, weight, height, BMI, waist circumferential length, self developed by the researcher.

3. Laboratory results

4. Interview form of self care behavior concerning self care knowledge and practice of diabetic patients.

Score criteria for health behavior concerning knowledge and practice of diabetic patient's self care.

The interview of knowledge of diabetic patient's self care comprised 24 positive questionnaire items. If the answer was correct, one score would be given and if the answer was wrong or no idea, no score was given. The total score was 24. The justment of total score were as followed.

Total score 18-24, good.

Total score 10-17, moderate.

Total score under 10, low.

5. Dietary record, comprising of types of food daily. The patient or caregiver completed the record daily and reported to the physician every visit along the research program.

6. Record form of undesired symptoms and side effects occurring during participating in the program; the record was developed by the researcher.

7. Medication compliance record comprising dosing size, time of medication, remaining capsules, and physician opinion.

3.6 Research instrument testing

1. The developed interview form was submitted to 3 experts to check for content and construction validity.

2. The interview, which had been checked, was then corrected and modified according to the experts' recommendation, then tried out with 30 type-2 diabetic patients at Thammasat Chalermprakiat Hospital.

3. The reliability tested, and the reliability level of 0.77 was yielded.

4. The instrument, which had been tested for reliability, was used to interview the 30 participants.

3.7 Data analysis

3.7.1 Data analysis in phase I

1) In order to assess the side effects caused by herb intake, laboratory examination results, signs and symptoms, and pre-experiment, during experiment, 1st and 14th day post experiment data were analyzed by counting the numbers of volunteers who had at least one side effect during experiment then calculating the average value of examination result compared with the normal value, and assessed the irregularity of volunteers who received the herb at 95% CI.

2) Analysis of clinical pharmacological effects after having the herb.

3) Analysis of the difference of laboratory results and side effects between the groups receiving 500 mg. and 1,000 mg of MC was made by finding average values and comparing them at 95% CI.

3.7.2 Data analysis in phase II

3.7.2.1 Medicine efficacy

1) The number and percentage of subjects whose the conventional medication dosing size was adjusted during participating in research program.

2) Comparison of the average value of fasting plasma glucose, HbA1C and insulin levels before and at each time points after the experiment within group using paired *t*-test.

3.7.2.2 Side effects

1) Average values of laboratory examination results were compared with normal values of CBC, platelet count, electrolytes, BUN, creatinine, liver function test, and lipid, both before and after having MC at 2nd, 4th, 8th, and 12th weeks.

2) The number and percentage of subject who had at least one side effect from MC were determined.

3) Average weight, waist circumference and blood pressure were determined on day 0, and 2nd, 4th, 8th, and 12th weeks.

4) The number and percentage of participants who were treated due to side effects on day 0, and 2nd, 4th, 8th, and 12th weeks were determined.

5) Average values of laboratory examination results of CBC, platelet count, electrolyte, BUN, creatinine, liver function test, lipid before and after experiment in experimental were compared by using paired *t*-test statistic.

6) Average value of laboratory examination result of CBC, platelet count, electrolytes, BUN, creatinine, liver function test, lipid before and after experiment within group using paired *t*-test.

3.7.2.3 Health care behavior adjustment

1. Number, and percentage, and average score of quality of life of subjects, compared between before and after participating in the research program, using paired *t*-test.

2. Number, percentage, and average score of health care knowledge of subjects, compared between before and after participating in the research program.

3. Number and percentage of the subjects who compliance about research methodology and medication.

4. Average score of quality of life, knowledge and health care promoting behavior between before and after participating in the research program using paired *t*-test.

CHAPTER 4

RESULTS AND DICUSSION

Abbreviation

MC : Malvastrum coromandelianum

CBC : Complete blood count

WBC : White blood cell

RBC : Red blood cell

PLT: Platelet count

Hb : Hemoglobin

Hct : Hematocrit

BUN : Blood urea nitrogen

LFT : Liver function test

TPP : Total protein

ABL : Albumin

T-Bill :Total bilirubin

ALP : Alkaline phosphates

FPG : Fasting plasma glucose

HbA1C : Glycosylated hemoglobin test

Na⁺ : Sodium

K⁺ : Potassium

Cl⁻ : Chloride

HDL : High density lipoprotein

LDL : Low density lipoprotein

This research was divided into 2 parts as followed.

4.1 Part 1

Phase I

Phase I Experiment was aimed to study safety of MC administration in different dosage. The healthy volunteers passed the triage process for total number of 10 samples, comprising 5 males and 5 females; 8 samples were aged between 25-30 years old, one was 41 years old, and one was 57 years old. The BMI of the volunteers ranged between 18-23 kg/m². All volunteers were appointed for physical examination and blood examination at 14 days after that. The experimental results were as followed.

Group 1 The volunteers took one tablet of 500 mg. MC The plasma glucose levels before and 30 minutes and every 1 hour for a total of 6 hours after taking MC revealed that the plasma glucose levels before and after taking MC were indifferent. The plasma glucose levels may have risen and fallen in corresponding to the food intake but still in normal range. The plasma glucose levels at 24 hours and on day 14 after taking MC were approximately equal to the level before experiment.

Group 2 The volunteers took one tablet of 1,000 mg MC before breakfast. The blood glucose levels before and at 30 minutes after taking MC or just before breakfast revealed that 4 samples had decreased blood glucose levels and the other one had the same blood glucose levels compared with before taking MC. The blood glucose levels may have risen and fallen in corresponding to the food intake but still in normal range. The blood glucose levels at 24 hours and on day 14 after taking MC were approximately equal to the level before experiment as shown in Table 4.1.

Comparison of the difference of blood sugar levels between 2 groups after taking MC at 95% confidence level revealed that the average plasma glucose levels of both groups were indifferent as shown in Table 4.1 and Figure 4.1

Comparison of blood biochemical results, liver function test and, renal function test, before and after taking MC at 95% confidence level; both groups had indifferent

laboratory results, i.e., CBC, BUN, blood creatinine, liver function test, blood electrolytes, and urinalysis, and both groups had normal results as shown in Tables 4.2 - 4.5 except that platelet test in group 2 which lower value than normal were reported. The repeat examination also showed the same trend. According to interview with laboratory technician recommended platelet clumps. According to symptom monitoring and interview for general health condition of the volunteers, no abnormality which shown in

Signs and symptoms results : The researcher recorded signs and symptoms such as hypoglycemia, dermatological, eye, ear, and nose symptoms, respiratory system, gastrointestinal system, musculoskeletal system including vital signs recorded every 2 hours and every 4 hours until 24 hours found that normality in both groups.

Table 4.1

Plasma glucose in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC

Plasma glucose, Pre-Post experiment (mg/dl)												
Patient number	screening		Pre		Post- 1/2 hr		Post 1 hr		Post 2 hr		Post 3 hr	
	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000
1	95	90	90	95	93	86	110	107	110	98	130	127
2	86	86	89	78	83	75	87	88	82	108	75	122
3	75	86	76	87	71	80	96	95	71	124	71	102
4	89	91	93	80	93	80	98	125	94	63	77	90
5	86	85	82	84	84	70	133	116	104	66	83	68
mean	86.2	87.6	86	84.8	84.8	78.2	104.8	106.2	92.2	91.8	87.2	101.8
95%CI	(77.1, 95.2)	(84.2, 90.9)	(77.4, 94.5)	(76.4, 93.1)	(73.5, 96.1)	(70.7, 85.6)	(82.7, 126.8)	(87.5,124.8)	(72.4, 111.9)	(58.7, 124.8)	(57.0, 117.3)	(71.8, 131.7)

Table 4.1

Plasma glucose in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	Post 4 hr.		Post 5 hr.		Post 6 hr.		Bed time		Post 24 hr.		Day 14	
	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000	500	1000
1	121	84	106	98	123	181	116	83	93	89	88	90
2	115	123	93	115	88	125	100	134	92	93	84	84
3	96	104	112	99	90	89	88	126	82	83	75	87
4	80	70	87	106	91	107	89	102	96	91	89	91
5	63	68	119	83	79	121	101	118	85	86	67	85
mean	95	89.8	103.4	100.2	94.2	124.6	98.8	112.6	89.6	88.4	80.6	87.4
95%CI	(65.1, 124.9)	(60.6, 118.9)	(86.9, 119.8)	(85.5, 114.8)	(73.3, 115.1)	(81.7, 167.4)	(84.7, 112.8)	(87.3, 134.8)	(82.3, 96.8)	(83.4, 93.3)	(62.9, 92.2)	(83.6, 91.1)

Figure 4.1

Comparison 95% CI plasma glucose in the two groups (500,1,000 mg)

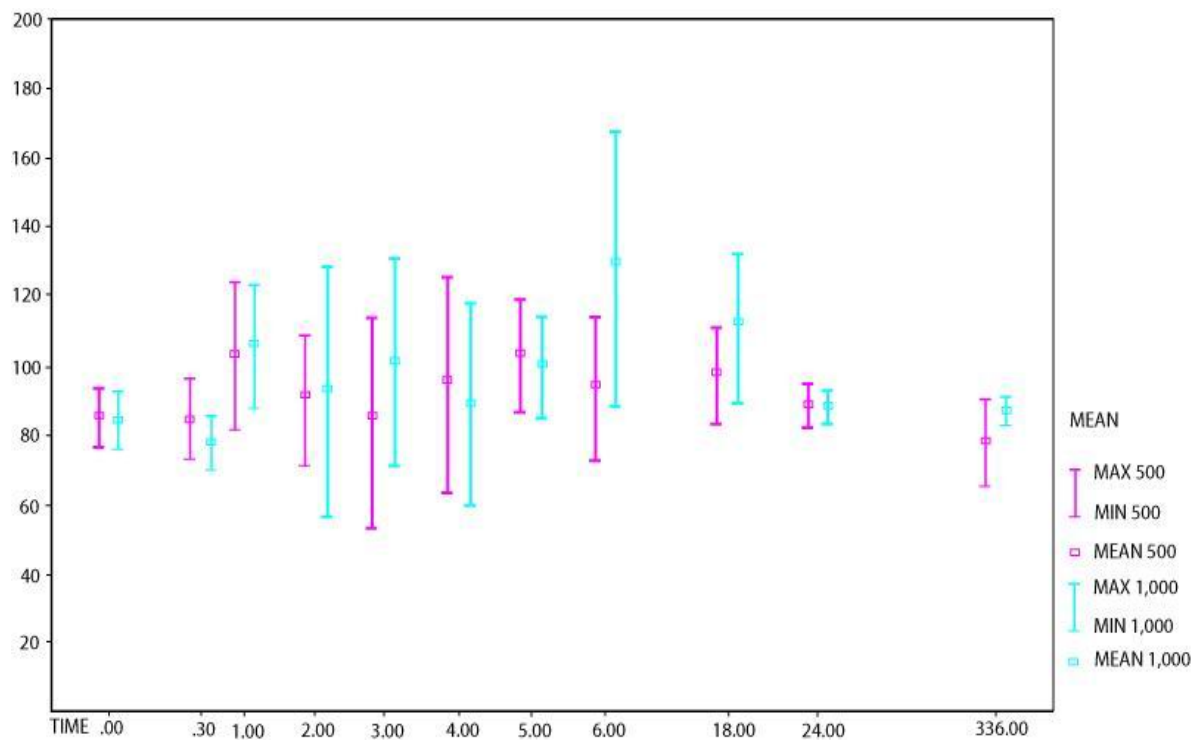


Table 4.2

Complete blood count in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC

Patient number	White blood cells $4.5-10 \times 10^3 /\mu\text{l}$						Neutrophils					
	(normal range 4,500-10,000 $/\mu\text{l}$)						(normal range 45-70%)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	7.8	8.3	8.3	9	11.7	11	48.5	56.7	54.7	51.3	55.2	57
2	7.9	7.2	12.6	4.7	3.6	3.9	58.5	49	67.5	47.5	50.5	50.3
3	4.7	5.4	5.6	6.4	12	9.9	49	52	48.9	59	76	59.1
4	9.9	8	8.7	4.8	6.2	5.7	63.4	61.1	64	47.2	52.4	53.5
5	8.4	7.1	7.4	7	7.7	8.5	45.8	42	43.9	42.1	47.4	52
Mean	7.74	7.2	8.52	6.38	8.24	7.8	49.42	52.16	55.8	49.42	56.3	54.38
95 % CI	(4.1, 8.5)	(5.7, 8.6)	(5.3,11.7)	(4.1,8.5)	(3.7,12.7)	(4.1,11.4)	(41.6, 57.2)	(43.1, 61.2)	(43.4, 68.1)	(41.6, 57.2)	(42.1,70.4)	(49.8, 58.8)

Table 4.2

Complete blood count in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	Lymphocytes						Monocytes					
	(normal range 25-40%)						(normal range 2 –12 %)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	41.6	31.3	35.6	38.0	34.2	28.0	8.2	10.2	8.2	7.1	6.4	6.0
2	33.1	47.0	25.7	43.2	40.9	39.6	5.1	5.1	5.3	6.1	6.5	7.9
3	37.3	43.0	38.1	34.5	19.3	34.1	7.9	5.0	7.6	4.7	3.5	4.5
4	27.4	28.0	29.0	41.2	35.8	35.3	5.4	6.5	6.0	6.5	6.0	4.9
5	43.8	47.5	44.5	46.2	42.1	37.8	6.2	5.1	7.6	8.4	6.9	7.8
Mean	36.64	39.36	34.58	40.62	34.46	34.96	6.56	6.38	6.94	6.56	5.86	6.22
95 % CI	(34.9, 46.2)	(28.1, 50.6)	(25.3, 43.8)	(34.9, 46.2)	(23.1, 45.7)	(29.4, 40.4)	(4.8, 8.2)	(3.6, 9.1)	(5.4, 8.4)	(4.8, 8.2)	(4.1, 7.5)	(4.2, 8.1)

Table 4.2

Complete blood count in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	500 mg			1000 mg			500 mg			1000 mg		
	Red blood cell (Normal range male: $4.7 \times 10^6 /\mu\text{l}$, female : $4.2\text{-}5.4 \times 10^6 /\mu\text{l}$)						Hemogolbin (normal range male: 13-18, femail:12-16 g/dl)					
	Day 0	Day 1	Dday 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	4.58	4.74	4.70	5.60	5.64	5.64	12.90	13.30	12.90	17.10	17.00	16.30
2	4.62	4.57	4.62	4.14	3.89	4.28	13.80	13.70	14.20	13.30	12.40	13.60
3	4.47	3.75	4.18	4.16	4.22	4.23	12.90	11.20	11.90	12.00	12.30	12.10
4	5.06	5.13	5.29	5.14	5.31	5.38	13.10	13.20	13.50	13.00	13.80	13.90
5	5.20	5.50	5.14	4.92	4.70	4.70	15.80	16.10	15.60	14.30	14.20	14.20
Mean	4.79	4.74	4.79	4.79	4.75	4.85	13.70	13.50	13.62	13.94	13.94	14.02
95 % CI	(4.0, 5.5)	(3.9, 5.5)	(4.2, 5.3)	(4.0, 5.5)	(3.8, 5.6)	(4.1, 5.6)	(11.5, 16.3)	(11.3, 15.6)	(11.8, 15.3)	(11.5, 16.3)	(11.5, 16.3)	(12.1, 15.8)

Table 4.2

Complete blood count in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Hematocrit (normal range male: 39-52%, female:36-48 %)						Platelets (normal range 140,000-400,000/μl)					
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	37.50	38.50	38.20	49.00	48.70	48.50	310,000	313,000	347,000	308,000	242,000	265,000
2	40.30	40.20	41.20	38.20	35.80	39.10	123,000	148,000	72,000	301,000	247,000	256,000
3	37.90	32.10	36.10	35.20	35.40	35.50	324,000	277,000	323,000	285,000	267,000	313,000
4	38.50	38.60	39.50	37.90	40.20	40.90	376,000	369,000	414,000	253,000	261,000	273,000
5	45.20	48.80	45.50	43.20	41.50	41.20	260,000	229,000	289,000	243,000	195,000	223,000
Mean	39.88	39.64	40.10	40.70	40.32	41.04	278600	267200	289000	278,000	242,400	266,000
95 % CI	(33.9, 47.4)	32.2, 47.1)	(35.6, 44.5)	(33.9, 47.4)	(33.6, 47.1)	(36.1, 43.1)	(242.1, 313.8)	(162.8, 371.0)	(128.1, 449.97)	(242.1, 313.8)	(207.1, 277.6)	(231.2, 289.5)

Table 4.3

Renal function test results in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC

Patient number	BUN						Blood creatinine					
	(normal range 7.00-18.00 mg/dl)						(normal range 0.6-1.3 mg/dl)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	13	16	10	11	12	10	1.2	0.9	1.1	1.2	0.9	0.9
2	9	10	10	15	15	9	0.7	0.8	0.8	1.1	0.9	1
3	11	12	12	11	11	10	0.7	0.8	0.7	1	1	0
4	14	11	10	11	9	14	0.6	0.4	0.7	1.1	1.2	1
5	5	10	12	14	11	12	0.9	0.8	0.9	1	1.1	1
Mean	10.4	11.8	10.8	12.4	11.6	11	0.82	0.74	0.84	1.08	1.02	0.78
95%CI	(5.9 ,14.8)	(8.7,14.8)	(9.4,12.1)	(9.9,14.8)	(8.8,14.3)	(8.5,13.4)	(0.5,1.1)	(0.4, 9.8)	(0.6,1.1)	(0.9,1.1)	(0.8,1.1)	(0.2,1.3)

Table 4.3

Renal function test results in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	Urine specific gravity						PH					
	(normal range 1.003-1.035)						(normal range 4.5-8.0)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	1.010	1.020	1.020	1.020	1.020	1.010	6.5	5.0	6.0	5.0	6.0	6.0
2	1.015	1.010	1.015	1.015	1.015	1.015	6.0	6.0	7.0	5.0	5.0	6.0
3	1.020	1.020	1.025	1.015	1.010	1.010	6.0	6.0	6.0	6.0	7.0	7.0
4	1.015	1.015	1.010	1.010	1.020	1.025	6.0	6.0	6.5	7.0	6.0	5.0
5	1.010	1.010	1.010	1.025	1.020	1.025	7.0	6.0	6.0	5.0	5.0	6.0
Mean	1.010	1.020	1.020	1.017	1.017	1.017	6.3	5.8	6.3	5.6	5.8	6.0
95%CI	(1.0, 1.1)	(1.0, 1.1)	(1.01, 1.1)	(1.1, 1.1)	(1.1, 1.1)	(1.0, 1.1)	(5.7, 6.8)	(5.2, 6.3)	(5.7, 6.8)	(4.5, 6.7)	(4.8, 6.8)	(5.1, 6.9)

Table 4. 4

Liver function test results in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC

Patient number	Total protein						Globulin					
	(normal range 6.0-8.5 mg/dl)						(normal range 2.5-3.5 gm/dl)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	8.1	6.1	8.0	7.9	7.1	7.3	3.8	3.2	3.8	3.9	3.5	3.5
2	7.9	7.4	8.3	7.8	6.5	7.3	3.6	3.5	3.8	3.7	3.2	3.5
3	8.1	6.6	7.6	7.4	7.1	7.2	3.7	3.1	3.5	3.8	3.8	3.7
4	7.3	7.3	7.5	7.2	7.0	7.7	3.9	4.1	4.0	3.0	3.0	3.1
5	7.0	6.9	6.9	7.7	7.0	7.6	3.0	3.1	2.9	3.5	3.2	3.3
Mean	7.68	6.86	7.66	7.6	6.94	7.42	3.6	3.4	3.6	3.58	3.34	3.42
95%CI	(7.1, 8.3)	(6.2, 7.5)	(6.9, 8.3)	(7.2, 7.9)	(6.6, 7.2)	(7.1, 7.6)	(3.1, 4.0)	(2.8, 3.9)	(3.0, 4.1)	(3.1, 4.0)	(2.9, 3.7)	(3.1, 3.7)

Table 4.4

Liver function test results in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	Albumin						Total bilirubin					
	(normal range 3.5-5.0 g/dl)						(normal range 0-1.0 mg/dl)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	4.3	2.9	4.2	4.0	3.6	3.8	0.48	0.47	0.81	0.6	0.96	0.79
2	4.3	3.9	4.5	4.1	3.3	3.8	1.79	1.03	1.27	0.42	0.53	0.65
3	4.4	3.5	4.1	3.6	3.3	3.5	0.97	0.72	0.69	0.68	0.78	0.59
4	3.4	3.2	3.5	4.2	4.0	4.6	0.42	0.67	0.56	1.03	1.28	0.9
5	4.0	3.8	4.0	4.2	3.8	4.3	0.93	0.74	0.92	0.53	0.57	0.72
mean	4.08	3.46	4.06	4.02	3.6	4.0	0.92	0.73	0.85	0.65	0.82	0.73
95%CI	(3.5, 4.5)	(2.9, 3.9)	(3.6, 4.5)	(3.7, 4.3)	(3.2, 3.9)	(3.4, 4.5)	(0.2, 1.5)	(0.4, 0.9)	(0.5, 1.1)	(0.3, 0.9)	(0.4, 1.2)	(0.5, 0.8)

Table 4.4

Liver function test results in volunteers taking 500, and 1,000 milligram MC (continued)

Patient number	Aspartate aminotransferase						Alanine aminotransferase					
	(normal range 15-37 U/L)						(normal range 30-65 U/L)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	15	19	23	18	21	23	45	48	56	37	41	46
2	16	17	18	16	19	29	30	30	31	17	23	18
3	19	18	23	21	37	18	35	31	32	42	32	36
4	47	37	18	20	16	18	37	39	37	30	32	37
5	20	23	19	25	14	18	35	41	39	42	37	39
Mean	23.4	28.8	20.2	20	21.4	21.2	36.4	37.8	39	33.6	33	35.2
95%CI	(6.8, 39.9)	(11.6, 45.9)	(16.9, 23.4)	(15.7, 24.2)	(10.1, 32.7)	(15.1, 27.7)	(29.6, 43.1)	(28.5, 47.1)	(26.4, 51.5)	(20.5, 46.6)	(24.6, 41.3)	(22.3, 46.0)

Table 4.5

Blood electrolytes in volunteers taking 500, and 1000 milligram MC

Patient number	Sodium						Potassium					
	(normal range 136-145 mmol/L)						(normal range 3.5-5.1 mmol/L)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	142	139	141	140	137	143	3.9	4.3	4.3	5.5	4.3	4.4
2	139	142	143	143	143	144	4.4	3.9	4.3	5.3	4.4	4.6
3	140	140	145	140	134	141	4.5	4.3	5.0	4.0	4.3	4.2
4	141	140	138	144	140	141	4.1	4.3	4.4	4.1	4.0	4.2
5	142	140	141	141	137	138	3.9	4.1	3.9	4.3	4.1	3.7
Mean	140.8	140.2	141.6	141.6	138.2	141.4	4.16	4.18	4.38	4.64	4.22	4.22
95%CI	(139.2, 142.4)	(138.8, 141.6)	(104.9, 106.2)	(139.3, 143.8)	(133.9, 142.4)	(138.5, 144.2)	(3.8, 4.5)	(3.9, 4.4)	(3.8, 4.8)	(3.7, 5.5)	(4.0, 4.4)	(3.8, 4.6)

Table 4.5

Blood electrolytes in volunteers taking 500, and 1000 milligram MC (continued)

Patient number	Chloride						Bicarbonate					
	(normal range 98-104 mmol/L)						(normal range 21-32 mmol/L)					
	500 mg			1,000 mg			500 mg			1,000 mg		
	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14	Day 0	Day 1	Day 14
1	105	104	106	105	105	107	27.9	20.2	22.9	25.3	18.6	23.2
2	106	107	108	107	112	107	23.3	26.3	21.6	30.2	17.2	26.7
3	106	108	110	108	103	112	22.9	24.1	23.1	21.4	18.6	20.8
4	106	107	105	110	106	104	24.9	20.2	24.0	25.8	28.0	24.3
5	105	105	104	108	103	102	25.2	22.7	27	23.5	27.0	24.2
Mean	105.6	106.2	106.6	107.6	105.8	106.4	24.84	22.7	23.72	25.24	21.88	23.84
95%CI	(104.9, 106.3)	(104.2, 108.2)	(103.6, 109.6)	(105.3, 109.8)	(101.2, 110.4)	(101.7, 110.1)	(22.4, 27.3)	(19.4, 25.9)	(21.2, 26.2)	(21.2, 29.3)	(15.4, 28.3)	(21.2, 26.5)

4.2 Discussion of phase I experiment

The discussion will follow the hypotheses as followed.

1. Hypotheses test 1 "After experiment of receiving different amounts of MC, the normal human subjects have indifferent plasma glucose levels".

According to the result of administrating 500, and 1,000 mg MC, in normal volunteers which were divided into 2 groups containing 5 subjects per group, the results revealed that MC had no effect on blood glucose level reduction in both groups, which was corresponding to the MC intake experiment in normal mice samples. The finding in mice was presumably due to the highly efficient homeostasis of mice. So, following the MC intake, the organs controlling blood glucose levels such as pancreas, liver, and muscle could regulate the blood glucose level within the normal levels. The insulin production from pancreas could be divided into 2 stages, i.e., fed stage, the blood glucose level is higher and activate insulin production so the blood glucose and insulin level increased which inhibited gluconeogenesis and glycogynolysis, fast stage the glucose is needed especially in brain so gluconeogenesis and glycogynolysis at the liver occurred in order to maintain blood glucose level. On the contrary, the MC experiment results in diabetes-induced mice have revealed that the MC can significantly reduce the blood sugar levels (Rattanajarasrote, et al., 2005, Jesadanont S, et al, 2005; Permpipat et al, 1991). The first phase experiment was the first experiment in human. This study support hypothesis test 1.

2. Hypotheses test 2 "After experiment of receiving different amounts of herb normal human subjects have indifferent laboratory results."

For the experiment on MC safety, after normal subjects having different dosage of MC, no abnormality was found, which included results from laboratory blood tests, i.e., liver function test, renal function test, complete blood count, and blood biochemical measurement which was, electrolytes, lipid profile including all vital signs and other abnormal symptoms. This finding revealed that having 500 or 1,000 mg at one time did

not produce toxicity, nor adverse effect or side effect to subjects. The finding was in according to the experiment for toxicity and side effects in mice which no toxicity nor side effect were found after 6-month administration of MC (Attawich et al, 2003). However, the MC administration experiment in human needs to be carried out cautiously since the physiological systems of animal and human were vastly different, as a result, side effects could occur. So, the related person should provide detailed information to the MC user as well as recommend them to use it cautiously until more reliable scientific evidence to confirm the herb safety is available. The study support hypothesis 2.

4.3 Part 2

phase II

Phase II experiment was aimed to study efficacy and side effects of MC as adjunctive treatment in type 2 diabetics. Patients participated in this project were 30 persons in total. Total experimental time in were 16 weeks divided into 2 phases; run-in phase, the subjects were given placebo for 4 weeks and MC for 12 weeks continuously. The subjects were appointed to have physical examination and follow up after having MC at 2, 4, 8, 12 weeks respectively. The results of study were discussed in 6 sections as followed.

Section 1 Demographic data

Section 2 MC efficacy assessment

Section 3 MC side effect assessment

Section 4 Patient's health care knowledge assessment

Section 5 Quality of life assessment

Section 6 Dietary behavior

Section 1

4.4 Demographic data

Majority of the volunteers were 18 female (60%), 13 persons (43.3%) were aged 50-59 years old. The duration of having DM mostly was 1-3 years (50%) follow by 4-6 years (30%). The highest frequency of BMI ranged from 24-25 kg/m² in 12 persons (40%) followed by 20-23 kg/m² for 10 persons (33.3%). The current diabetes mellitus treatment were; the administration of 2 drugs concomitantly i.e., sulfonylurea and biguanides in majority of 26 persons (86.7%), 2 of volunteers never took any drugs, and 2 of volunteers had one drug administration either sulfonylurea or biguanides. For plasma glucose level control behavior, most of the subjects 26 persons (86.7%) adopted drug administration and life style modification 2 persons (6.7%) shown in Table 4.6.

Table 4. 6

Characteristic of type 2 diabetic patients (n = 30)

Characteristic	Number	Percentage
Sex		
Male	12	40.0
Female	18	60.0
Age (years old)		
40-49	12	40.0
51-59	13	43.3
60-70	5	16.7
Time of illness (years)		
1-3	15	50
4-6	9	30
6-10	6	20
Body mass index (kg/m²)		
20-23	10	33.09
24-25	12	40.0
25-27	8	27.0
Medication		
1.Sulfonylurea (glibencalmide)	1	3.3
2.Biguanide (metformin)	1	3.3
3.Sulfonylurea + biguanide	26	86.7
4. No medication	2	6.7
Plasma glucose control		
1. Life style modification	2	6.7
2. Medication and life style modification	28	93.3

Section 2

4.5 *Mavastrum coromandelianum* efficacy assessment

Efficacy of MC was assessed by comparing fasting plasma glucose (FPG), found that FPG levels after and before having placebo were indifferent. Comparing average FPG before (day0) and after having MC at 2, 4, 8, and 12 weeks decreased significantly (95%CI) (174.83 ± 9.63 , 159.76 ± 11.16 , 156.06 ± 10.54 , and 158.96 ± 9.57 respectively).

Comparing average HbA1C before (day0) and after (week 12) found that were indifference (95 % CI) (8.28 ± 0.60 , 8.42 ± 1.34 respectively) in Table 4.7 and Figures 4.2, and 4.3.

Table 4.7

Comparison of average fasting plasma glucose and HbA1C,
pre-post experiment (mean \pm SEM)

FPG (Normal range (70-110 mg/dl)	95% CI difference from mean	Run-in	Day 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12				
		186.96 ± 13.16	174.83 ± 9.63	159.76 ± 11.16	156.06 ± 10.54	156.46 ± 12.15	158.9 ± 9.57	-	-1.19, 25.46	-0.69, 30.89	4.52, 33.00
HbA1C (Normal range 4-6%)	95% CI difference from mean	8.17 ± 0.47	8.28 ± 0.60	-	-	-	8.42 ± 1.34				
		-	-0.26, 0.03	-	-	-	-0.54, 0.26				

This study found that 6 out of 30 subjects could reduce amount and types of medicine administer. Four out of 6 subjects reduced the medicine administration by themselves since they felt the palpitation and frequently hungry, which the physician advised them to continue the current medication and examine the FPG levels at the next follow up. It was found that the FPG levels remained constant, the physician therefore advised them to monitor their symptoms and to repeat the examination at the next follow up. The FPG level of the 4 subjects remained constant all over the experiment. The other 2 subjects reduced their medicine administration by the physician's recommendation. The first subjects had palpitation and tremor, the physician then checked FPG level immediately and discovered that the FPG was only 78 mg/dl, which the physician then reduced the glibencamide from 1 tablet before breakfast and dinner to ½ tablet each time. The other subjects also had FPG lower than 78 mg/dl with palpitation, tremor, and fainted, so the physician ordered the subject to stop his metformin and continued only MC and then suggested him to practice dietary control and monitor the symptoms.

Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA index)

Homeostasis model assessment (HOMA) is an evaluated method of insulin resistance (IR) which is to average the percentage of β -cell in the clinical research by calculating the intensity of fasting plasma glucose and fasting plasma insulin as the following formula:

$$IR = \frac{[\text{fasting insulin level } (\mu\text{U/ml}) \times \text{fasting glucose level (mmol/l)}]}{22.5}$$

$$\text{HOMA } \beta = \frac{20 \times \text{fasting insulin level } (\mu\text{U/ml})}{\text{fasting glucose level (mmol/l)} - 3.5}$$

According to detecting the fasting plasma insulin level in the type 2 diabetes in order to average the percentage of β -cell and the percentage of insulin resistance, it was found that the percentage of β -cell pre-experimentally was of 36.59 ± 28.29 , but 44.29 ± 33.44 post-experimentally. Insulin resistance percentage pre-experimentally was 4.96 ± 4.41 , but 3.94 ± 2.34 post-experimentally. When comparing the average of the pre- and post-experiment, it was found that the percentage of β -cell and insulin resistance were not different as shown in Table 4.8.

Table 4.8

Comparison of average % HOMA and % Insulin resistance (mean \pm SEM)

Variable	Day 0	Week 12	Mean difference 95% CI	P-value
HOMA	36.59 ± 28.29	44.29 ± 33.44	-7.69(-19.75, 4.36)	0.20
% Insulin resistance	4.96 ± 4.41	3.94 ± 2.34	1.01 (-0.55, 2.58)	0.19

Section 3

4.6 MC side effect assessment

MC side effect assessment was done by comparing laboratory result, i.e., complete blood count, liver function test, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, urinalysis, and lipid profile, vital signs, signs and symptoms, before and after experiment, which yielded the results as followed.

Complete blood count, liver function test, renal function test, electrolytes, urinalysis were in the normal range as in shown the appendix G, and Figures 4.4, 4.5, 4.6, and 4.7.

Blood lipid profile test and weight measurement: the HDL decreased significantly ($p < 0.05$) after experiment when comparing with the value before experiment. The other test results were indifferent as shown in Table 4.9.

Vital sign measurement revealed that blood pressure and pulse rate were in normal range.

Adverse event assessment: A sample experienced slight myalgia after taking MC for 2 weeks, the physician advised the subject to monitor the symptoms and followed up in the 4th week which found that myalgia disappeared.

Table 4.9

Comparison of lipid profile and body weight pre-post experiment (mean \pm SEM)

Variable (normal range)	Day 0	Week 12	Mean difference (95% CI)	p-value
Cholesterol 150-250 mg/dl	214.93 \pm 50.41	202.53 \pm 35.61	12.40 (-8.61, 33.41)	.23
Triglyceride 50-160 mg/dl	145.23 \pm 66.68	163.40 \pm 78.50	-18.16 (-42.46, 6.12)	.13
HDL 35-65 mg/dl	52.33 \pm 21.66	44.26 \pm 11.67	8.06 (0.08, 16.05)	.04*
LDL 110-160 mg/dl	140.83 \pm 40.91	138.90 \pm 34.41	1.93 (-15.85, 19.71)	.82
Body weight	140.83 \pm 40.91	138.90 \pm 34.41	0.00 (-0.85, 0.85)	1.00

*Significant

Figure 4.2

Comparison of average fasting plasma glucose' pre-post experiment

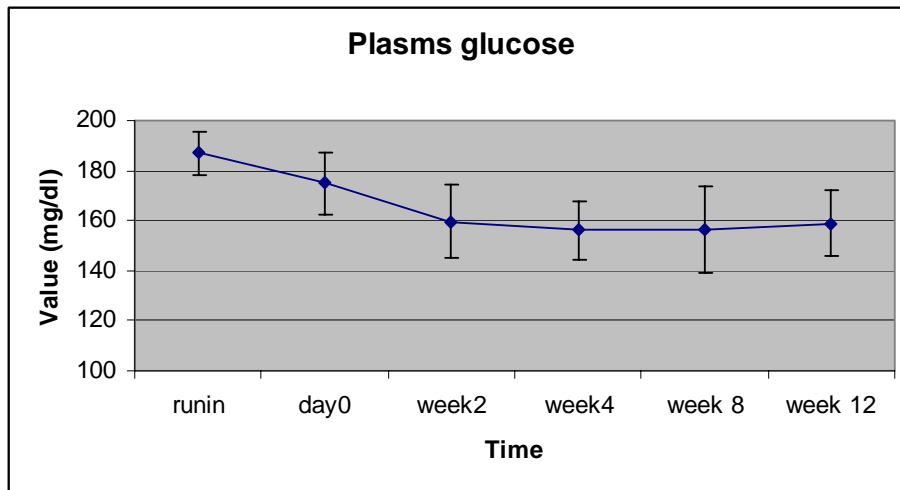


Figure 4.3

Comparison of average HbA1C Pre-Post experiment

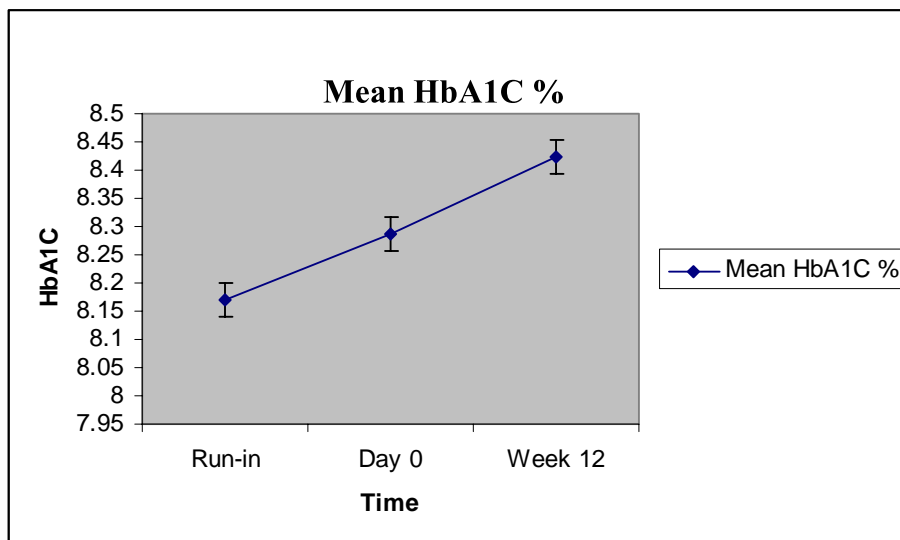


Figure 4.4

Comparison of average complete blood count pre - post experiment

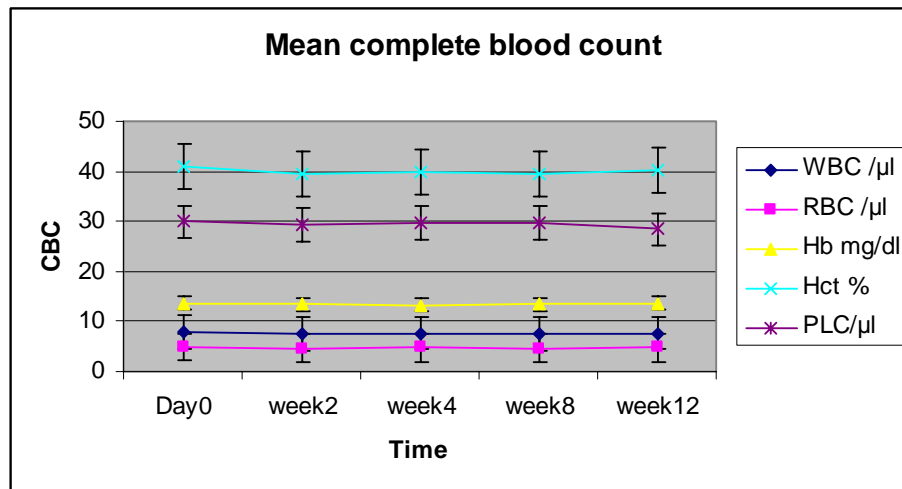


Figure 4.5

Comparison of average liver function test results pre - post experiment

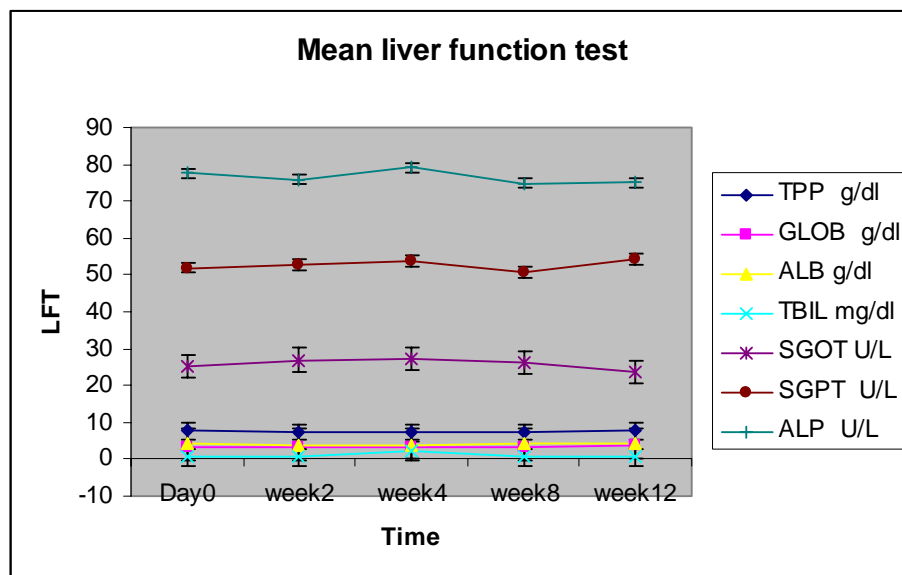


Figure 4.6

Comparison of blood results for renal function test & urine protein, pre-post experiment

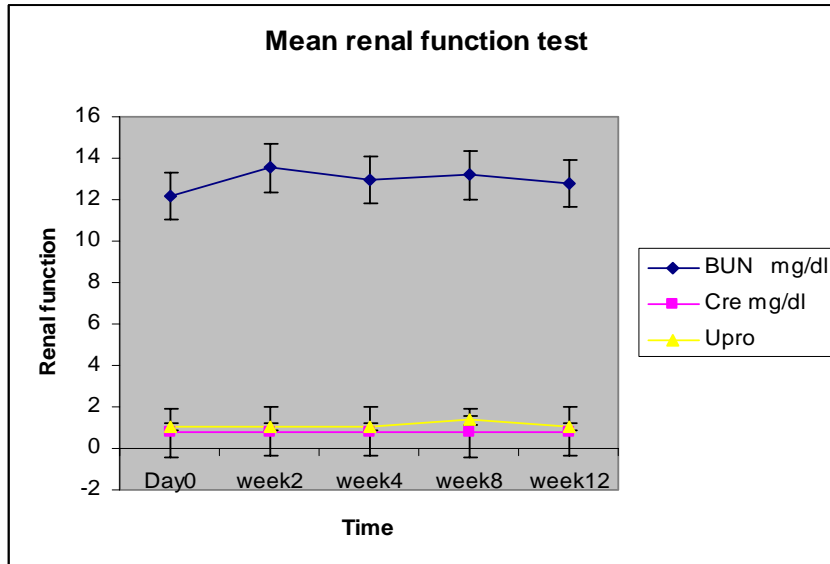
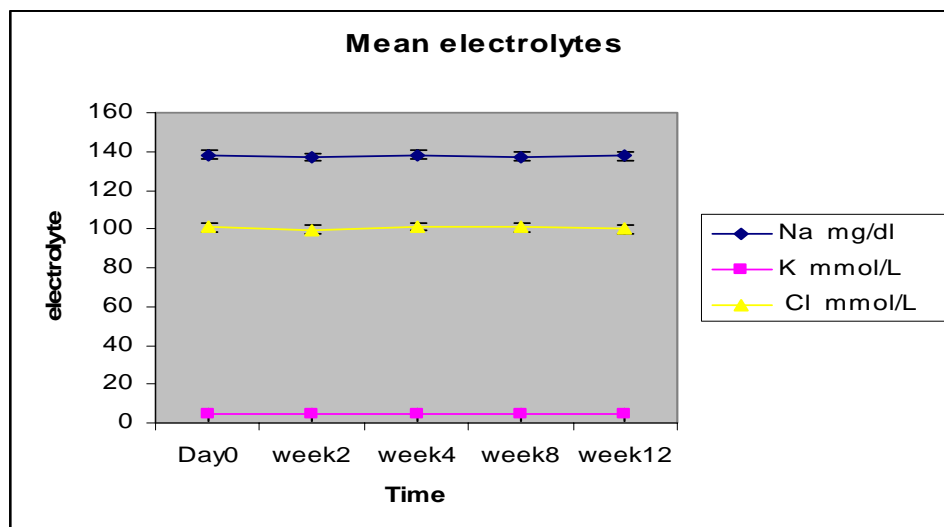


Figure 4.7

Comparisons of blood electrolytes pre-post experiment



Section 4

4.7 Patient's health care knowledge assessment

The knowledge test concerning health care of diabetic patients was carried out by comparing pre-experiment and post-experiment knowledge. The average knowledge test score at pre-experiment was in moderate level (17.86 ± 2.88), and the average knowledge test score at post – experiment was in good level (20.80 ± 2.02). So the subjects had higher knowledge in health care significantly after experiment ($p < 0.05$).

Section 5

4.8 Quality of life assessment

The results of quality of life assessment according to short form 36 (SF-36) which include physical functioning (10 items), role limitations because of physical health problem (4 items), body pain (2 items), social functioning (2 items), general mental health psychological distress and psychological well-being (5 items), role limitations because of emotional problems (3 items), vitality (energy/fatigue) (4 items), and general health perceptions (5 items) as shown appendix E. In addition to the eight-scale SF-36 profile, summary physical and mental health scales revealed that the quality of life at pre-experiment and post experiment was at good levels.

Comparing the quality of life score of pre-experiment and post experiment, the scores were indifferent as shown in Table 4.10.

Table 4.10

Comparison of quality of life score, pre-post experiment

Domain	No change	Highest possible score	Lowest possible score	P-value *
Physical component summary	83.3 %	10.0 %	6.7%	1.0
Mental component summary	86.7 %	6.7%	6.7 %	1.0

* McNemar chi-square test

Section 6

4.9 Dietary behavior

According to the record of food taken by the subjects obtained on the date of physical examination, 100% of the subjects still had food as had been eaten in daily life. According to calorific value calculation using approximation method, most samples had 1500-2500 calories per meal. In some meals the subjects reduced meat or rice but added sweets or fruit. For the beverage, most the subjects drank coffee or chocolate in the morning. The rest of them did not change their food they had for all their life and often had the seasonal food such as sticky rice with ripe mango, longan, durian, and oranges. Patient testified that they had it in small amount but did not identify the exact amounts during new year festival, at which most of the patients had big meal in banquet without recording in food intake form, but they told the physician during interview.

4.10 Discussion of phase II experiment

The discussion will follow the hypotheses as followed.

1. Hypothesis test 3 “After experiment, type 2 diabetic patients’ plasma glucose, and HbA1C levels decrease compared with before experiment.”

According to experimental results in administrating MC for reducing blood glucose levels in 30 type 2 diabetic patients, it was found that after administrating MC for 4, 8 and 12 weeks, blood sugar levels decreased significantly (95% CI) (Table 4.7). This finding was in accordance with Permpipat et al, 1991; Attawich, et al, 1998, Jetsadanont et al, 2005; and Ratanajarasroj, 2005, who tested the action of MC in DM-induced test animals and reported significant reduction of blood glucose levels. To date, there had been no clinical trial in human subjects. The only evidence found in human was the MC administration in traditional way published in Paktai (Southern) magazine, September - December, 2001; the writer mention the example of several diabetic patients who had foot gangrene, and whose the physicians suggested the patients to have amputation, but the patients decided to take MC. They boiled the MC plant in water, drank it continuously for 7–10 days and the found that the gangrene was getting better, and physicians diagnosed on the follow-up visit that amputation was not required any more (Nakphan, 2001). This story was told in wider group of people later on. In addition, the information together with test animal experimental results confirmed the action of MC in reducing blood glucose levels. Also, from interviewing the subjects during attending OPD for follow-up and asking about the symptom by telephone every week, most subjects stated that after administrating MC, they were hungry more frequently and needed more sweet food which presumably was due to decreasing blood glucose levels. From The MC tablet count to assess the subject compliance in experiment, all subjects had full compliance (92.42-100% compliance) all along the entire project. The subjects stated that they were getting better when having MC tablets, and 6 subjects could reduce modern medicine administration since they got palpitation and had FPG levels less than 80 mg/dl. When taking additional history record and verifying OPD card of these subjects, all of them were

found having DM for 1-2 years and administrating sulfonylureas and biguanides in relatively small doses. This information was very interesting and should be more studied in larger group to ensure the action of MC in reducing blood glucose levels.

The HbA1C is production of reaction hemoglobin, plasma glucose and has positive relationship with blood sugar level. HbA1C levels indicate blood sugar control in the previous 120 days and did not fluctuate like fasting plasma glucose levels. This study HbA1C before and after were indifferent; this study did not correspond to hypothesis 3. The experiment did not conclude that the use of herbal medicine has effected HbA1C, because of the short -period study (84 days), low subject number, and no control group. In addition, the most subjects did not control food and beverage during experiment.

2. Hypothesis 4 “After experiment, type2 diabetic patients have different insulin levels compared with before experiment”

According to experiment, calculated fasting insulin levels for evaluation insulin resistance and function of β -cell before and after experiment were indifferent. From 30 subjects, 13 had increased insulin levels while 17 had decreased insulin levels. According to additional history taking, the 6 samples with increased insulin levels stated that they were getting better since they could have more food without any health problem, and the physician found that their blood glucose levels remained the same. According to the study result, it is discussed that many causes of reducing the blood glucose level during the experiment seem to be derived from using more herbal medicines. However, this experiment can not be concluded that the use of herbal medicines has an effect of β -cell and makes insulin resistance better because of the short-period study, the low subjects and no control group. In addition, The insulin function depends on many factors such as tumor state, pathology on pancreas, hepatitis, and insulin resistance condition, especially in type 2 diabetic patients who often had insulin resistant (Polongsky KS et al.; Wing RR et al., 1994). As a result, there should be supporting laboratory experiment concerning the action of MC to control blood glucose levels and the related organ in more detail.

In summary, the experimental result did not correspond to hypothesis 4.

3. Hypothesis 5 “After experiment, type 2 diabetic patients laboratory results are indifferent from before experiment”

The experimental result to assess side effects of MC by laboratory test on complete blood count, liver function test, renal function test, and blood chemistry founded that normal range shown in (Appendix G)

The blood lipid profile test revealed that HDL decreased significantly ($p < 0.05$) and the other test results such as cholesterol, LDL, triglyceride, and body weight were in normal range (Table 4.9). This finding was in accordance with Attawish et al, (1998), who studied chronic toxicity from MC and found no chronic toxicity. The decreased HDL may arise out of lacking dietary control, and there were hungry more frequently and need more sweet food. Including, during new year festival, at which most of subjects had big meal and banquet without control. According to vital signs, sign and symptom recording, adverse event recording and physical examination, one patient suffered slight myalgia in the first 2 weeks after receiving MC but it disappeared there after without any treatment. No other adverse event was found. However, since only one literature on toxicity study of MC intake was available, although no toxicity was found, researcher had to monitor the symptoms closely and cautiously. In summary, there was no abnormal laboratory result or adverse events found after 12 weeks of MC intake.

In summary, the experimental result was in accordance with hypothesis 5.

4. Hypothesis 6 “After experiment, type 2 diabetic patients have different health behavior and quality of life from before experiment”

According to health behavior assessment of knowledge, the average knowledge score before experiment was in moderate level while the score after experiment was in good level, and there was statistically significant difference between before- and after experiment average knowledge scores, ($p < 0.05$), which was in accordance with hypothesis 6. The improvement of knowledge score was due to the volunteers receiving DM health care brochure during the orientation session of the project, which contained dietary knowledge, exercise, foot care, hyperglycemia or hypoglycemia symptom monitoring, and actions when abnormality was found. Moreover, during experiment, the

researcher telephoned the volunteers to make follow up enquiry and gave some appropriate advice to solve the volunteers' health problems and remind them to weekly visit the physician. According to many studies (Sanaun, Funnel, Noel et al.,1999) on arranging self care education concerning DM for diabetic patients, the education is found to improve diabetic patients' knowledge and able to control their blood glucose levels (Sanaun A, 1999; Funnell, MM, 1995; Noel et al., 1998).

The subjects demonstrated quality of life scores before and after experiment were at good level, and they were not (Table 4.10); this was not in accordance with hypothesis 6. The durations of DM of the volunteers were mostly during 1-3 years while this experiment took only 12 weeks, which was relatively short, as well as no complication occurred, so the quality of life score remained unchanged. The good level of quality of life after experiment is satisfied.

CHATER 5

CONCLUSION AND RECOMMENDATION

5.1 Summary

The purpose of the experimental research design was to study the efficacy and safety of the MC in normal human and type 2 diabetic patients.

This research was divided into 2 phases.

Phase I: effects and side effects of MC in normal human. MC was given to 10 volunteers of 5 males, and 5 females, who had laboratory results in normal range. The volunteers were divided into 2 groups: group 1 received 500 mg of MC, and group 2 received 1,000 mg of MC. Every volunteer was scheduled to be admitted in the hospital during experiment in order to monitor vital signs, symptoms and laboratory results. The volunteers fast at least 8 hours prior to admission in order to measure pre-experimental PG level. Blood samples were taken to examine PG every hour after treatment until the 6th hour. Then blood samples for PG were taken before meals and bed time until 24 hours. The next visit for examination was scheduled to be on the 14th day post experiment to re-examine.

The experimental results were detailed as followed.

Group 1 : the plasma glucose levels before and after experiment were indifferent. The plasma glucose levels may have risen and fallen corresponding to the food intake but were still in normal range.

Group 2 : the plasma glucose levels after taking 1,000 mg MC. Four subjects had decreased plasma glucose levels and the other one had the same plasma glucose level compared with before taking MC. The plasma glucose levels might have risen and fallen in corresponding to the food intake but were still in normal range.

For blood biochemical results, liver function test, renal function test, electrolytes, and urinalysis comparison before and after taking MC at 95% confidence, both groups had indifferent results.

Signs and symptoms recording found no abnormality in both groups.

Phase II : The purpose of the research was to study efficacy and side effects of MC intake in type 2 diabetic patients who were treated under standard treatment regimen. The clinical trial (open study) was conducted in 30 persons.

The majority of subjects were females (majority 16%); aged 50-54 years old. The duration of DM was mainly 1-3 years (50 %) followed with 4-6 years (30%). The BMI was mostly 24-25 kg/m² (40%), followed with 20-23 kg/m² for (30%). The current DM treatment was administration of 2 drugs concomitantly, i.e., sulfonylurea and biguanide in a majority of 87%.

Average FPG after having MC at the 4th and 8th week decreased significantly ($p < 0.05$). Average FPG, HbA1C, and insulin levels before and after experiment (day 0, and week 12) were indifferent.

Total experimental time in this phase was 16 weeks. The participants were given 900 mg MC for 12 weeks continuously. The participants were appointed to have physical examination, laboratory test and follow up after having MC in the 2nd, 4th, 8th, and 12th week. Six out of 30 subjects could reduce amounts and types of medicine administered.

Side effects were monitored by comparing laboratory test results, i.e., blood for complete blood count, liver function test, blood urea nitrogen, creatinine, electrolytes, lipid profile and urinalysis, vital signs, symptoms before-after experiment. These results were obtained still in normal range.

A subject experienced slight myalgia after taking MC for 2 weeks. The physician advised him to monitor the symptoms and follow up at the 4th week, which the myalgia disappeared.

According to history taking and physical examination done by the physician, no abnormal signs and symptoms were found.

The average knowledge score at pre-experiment was in moderate level, and post-experiment was in good level. So the subjects had significantly higher knowledge in health care after experiment ($p < 0.05$). Record of food taken on the dates of physical examination found that 100 % of subjects still had the food as had been eaten in daily life.

The result of quality of life assessment according to SF 36 form revealed that the quality of life at pre and post experiment was in good level. Comparing the quality of life scores at pre-post experiment found that they were indifferent.

5.2 Suggestions for application of results

According to the result, it is found that MC can help to reduce blood sugar of type 2 diabetes. Most volunteers having diabetes for more than 3 years can reduce dose of medicine. They use low level of diabetes medicine and lack of exercise and dietary control during experiment. However, some subjects did not control blood sugar properly such as not taking diabetes medicine on time, increasing or decreasing medicine without prescription, as well as not controlling food and beverages, medical personals, patients, and close relatives should act together to control blood the patients' blood sugar because the best treatment of diabetes is to control the level blood sugar as equal as the normal level. The patients should be advised, for example, always take medicine prescribed by the doctor as well as to control food and to exercise.

5.3 Suggestion for further study

1. To study designs double blind randomized control trial and intensive life style control.
2. Increase the sample size along with control group.
3. Study active substances of the herb to adjust the doses properly.

APPENDICES

APPENDIX A

Ethical consideration

Patient information sheet and informed consent form

Phase I

ชื่อโครงการวิจัย การวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 1 และ 2 ของ *Malvastrum coromandelianum* ในการเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 วันที่ให้คำยินยอม วันที่เดือน.....พ.ศ.

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัยถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการนี้เมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ และการบอกเลิกเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่ผลต่อการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัย (หรือข้าพเจ้าอนุญาตให้ผู้วิจัยเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวของข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องได้ตามที่ผู้วิจัยเห็นสมควร)

ก่อนที่ข้าพเจ้าจะตกลงใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้าทราบดีว่า เป็นการทดสอบผลของสมุนไพรที่มีต่อคนปกติ เพื่อนำผลการทดลองไปใช้กับการวิจัยในผู้ป่วยโรคเบาหวานในระยะที่ 2 เป็นการพัฒนาผลิตภัณฑ์สมุนไพร การวิจัยครั้งนี้เป็นการทำเพื่อหาวิธีการรักษาโรคแนวใหม่ โดยนำสมุนไพรไทยมาใช้ ซึ่งข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้าร่วมเป็นอาสาสมัครโครงการวิจัยนี้

อนึ่ง ข้าพเจ้าได้ทราบขั้นตอนการศึกษาวิจัยเป็นอย่างดีแล้วว่า ขณะที่ทดลองให้รับประทานสมุนไพร ข้าพเจ้าต้องมานอนที่โรงพยาบาลเพื่อตรวจเลือดเป็นระยะและเพื่อดูแลความปลอดภัย ทุก 30 นาทีในช่วงแรก หลังจากนั้นเจาะเลือดทุก 1 ชั่วโมงจนครบ 6 ชั่วโมง และเจาะซ้ำก่อนอาหารเย็นและก่อนนอน เจาะครั้งละครึ่งซัอนซา ท่านจะได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากบุคลากรทางการแพทย์อย่างมีมาตรฐาน หลังจากที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้แล้วข้าพเจ้าจะต้องมาพบแพทย์และผู้วิจัยตามนัด เพื่อมารับ การตรวจประเมินสภาพร่างกายทั่วไป การตรวจเลือดซ้ำเมื่อได้สมุนไพรครบ 24 ชั่วโมงและ หลังจากได้รับสมุนไพร 2 สัปดาห์ จำนวน 2 ครั้ง โดยในการเจาะเลือดตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือด ตรวจหน้าที่ของตับ ไต และเม็ดเลือด ประมาณ 2 ซัอนซา ต่อครั้ง เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อทำ การประเมินผลการรักษาด้วย ซึ่งข้าพเจ้าจะยินยอมให้ทำการตรวจดังกล่าวทุกประการ และข้าพเจ้าได้รับทราบขั้นตอนการศึกษาวิจัยเป็นอย่างดีแล้ว ในกรณีที่มีข้อสงสัยใด ๆ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะซักถามทุกข้อสงสัย เพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนจากแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ที่ร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

เพื่อให้แพทย์สามารถประเมินประสิทธิภาพของยาได้อย่างถูกต้อง ข้าพเจ้าจะรับประทานสมุนไพรหญ้าเทวดา ตามแผนการวิจัยโดยอยู่ในความดูแล ของแพทย์ พร้อมทั้งจดบันทึกอาการต่าง ๆ ทุกวัน และรวมทั้งจะกลับมาพบแพทย์ตามนัดทุกครั้ง เพื่อให้แพทย์ได้ติดตามผลการรักษาเป็นระยะ ๆ

ข้าพเจ้าทราบว่าโครงการศึกษาวิจัยนี้ ได้รับความเห็นชอบจากคณะกรรมการการศึกษาวิจัย และจริยธรรมของคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ เรียบร้อยแล้ว และข้าพเจ้าพิจารณาแล้วว่าการศึกษาครั้งนี้จะเป็นประโยชน์ต่อมนุษยชาติ และต่อสาธารณสุขของประเทศไทย จึงยินดีที่จะเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

ข้าพเจ้าได้มีโอกาสสอบถาม เกี่ยวกับการศึกษาวิจัยนี้จากแพทย์และผู้วิจัยจนเข้าใจรายละเอียดทุกอย่างแล้ว ข้าพเจ้ายินดีที่จะเข้าร่วมเป็นอาสาสมัคร ในการศึกษาวิจัยนี้ด้วยความสมัครใจ และขอลงลายมือชื่อไว้เป็นหลักฐานต่อหน้าพยาน ณ ที่นี้ด้วยความเต็มใจ

ลงชื่อ.....ผู้ยินยอม วันที่.....

ลงชื่อ.....พยาน วันที่.....

ลงชื่อ.....พยาน วันที่.....

ลงชื่อ.....ผู้วิจัย วันที่.....

(นางภัทราพร ตั้งสุขฤทัย)

เอกสารแนะนำโครงการวิจัยในระยะที่ 1

1. **ชื่อโครงการ** การวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 1 และ 2 ของ *Malvastrum coromandelianum* ในการเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
2. **ชื่อหัวหน้าโครงการ** นางภัทราพร ตั้งสุขฤทัย
 นักศึกษาปริญญาเอก หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิตการแพทย์
 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
 สถานที่ติดต่อ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ศูนย์รังสิต หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9755 , 0-6787-4611
 และ 0-2924-6072
3. **อาจารย์ที่ปรึกษา**
 1. ผศ.ดร.จรรยา ภัทรอาชาชัย หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9755
 และ 08-1172-7208
 2. อ.พญ.สมบุรณ์ เกียรตินันท์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9755
 และ 08-9038-7198
 3. อ.ดร.อรกัญญา ภูมิโคกรักษ์ หมายเลขโทรศัพท์ 08-1807-1723
 4. ผศ.พญ.ทิพาพร ธาระวานิช หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9787
 และ 08-1632-7894

3. วิธีการและแผนงานวิจัยโดยย่อ

ในการวิจัยทางคลินิกระยะที่ 1 และ 2 ของสมุนไพรหญ้าเทวดา ในระยะที่ 1 เป็นการศึกษาในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี โดยมีวัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาความปลอดภัยและการออกฤทธิ์และผลข้างเคียงของสมุนไพรหญ้าเทวดาในคนปกติ ดังรายละเอียดต่อไปนี้

3.1 การวิจัยระยะที่ 1 การศึกษาความปลอดภัยของสมุนไพรหญ้าเทวดาในคนปกติ เป็นการศึกษาทดลองโดยการให้สมุนไพรหญ้าเทวดาในอาสาสมัคร จำนวน 10 คน ท่านผู้ที่เป็นอาสาสมัครในครั้งนี้ จะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเท่าๆกัน ในแต่ละกลุ่ม แบ่งเป็นเพศหญิง 5 คนและเพศชาย 5 คน เพื่อศึกษาเปรียบเทียบขนาดของยา การออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลข้างเคียงของสมุนไพรหญ้าเทวดา ที่มีผลต่ออาสาสมัครที่เข้าร่วมโครงการ โดยการสังเกต สอบถาม และบันทึกอาการ อาการแสดงและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ในการทดลองในระยะที่ 1 มีขั้นตอนดังนี้

1) ผู้วิจัยแจ้งให้อาสาสมัครทราบถึงวิธีการและขั้นตอน ตลอดจนการปฏิบัติตัวของอาสาสมัครให้ทราบพอสังเขป และให้อาสาสมัครลงลายมือชื่อ เพื่อยินยอมเข้าร่วมโครงการ โดยการทดลองในระยะที่ 1 ผู้เข้าร่วมโครงการต้องนอนพักที่โรงพยาบาล เพื่อดูแลสังเกตอาการโดยบุคลากรทางการแพทย์อย่างใกล้ชิด เพื่อป้องกันอาการแทรกซ้อนที่อาจเป็นอันตรายต่ออาสาสมัคร

2) ซักประวัติ ตรวจร่างกายทั่วไปโดยแพทย์แผนปัจจุบันอย่างละเอียด เพื่อประเมินสภาพร่างกาย โดยอาสาสมัครต้องมี ร่างกายแข็งแรงไม่มีโรคประจำตัวดังกล่าว และไม่มีประวัติครอบครัวเป็นโรคเบาหวาน ได้แก่ พ่อ แม่ พี่หรือน้อง

3) ตรวจเลือดเพื่อประเมินสภาพร่างกาย ทั้งการตรวจวัดความดันโลหิต ตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดและตรวจวัดสารชีวเคมีในเลือด ตรวจปัสสาวะ เพื่อประเมินความผิดปกติของเม็ดเลือด ประเมินหน้าที่ของตับ ไต ก่อนการให้สมุนไพร (ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจร่างกายต้องอยู่ในเกณฑ์ปกติ จึงจะเริ่มการทดลอง)

4) อาสาสมัครที่เป็นสตรีวัยเจริญพันธุ์ จะต้องตรวจเพื่อทดสอบการตั้งครรภ์ทุกราย และอาสาสมัครทุกคนจะต้องยินดีที่จะคุมกำเนิดในระหว่างการทดลอง

5) เมื่ออาสาสมัครทุกคนได้รับการตรวจร่างกาย และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการมีค่าปกติแล้ว จากนั้นจะเริ่มทำการทดลองโดยอาสาสมัคร จะถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มละ 5 คนโดยการจับฉลากเพื่อแบ่งกลุ่ม โดยกลุ่มที่ 1 เป็นหญิง 3 คน ชาย 2 คน และกลุ่มที่ 2 เป็นชาย 3 คน หญิง 2 คน

6) ให้สมุนไพรหญ้าเทวดา ในกลุ่มที่ 1 และ 2 โดยการบริหารยาดังนี้

กลุ่มที่ 1 จำนวน 5 คนได้รับสมุนไพรหญ้าเทวดา ขนาด 500 มิลลิกรัมจำนวน 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า 30 นาที

กลุ่มที่ 2 จำนวน 5 คนได้รับ สมุนไพรหญ้าเทวดา ขนาด 1,000 มิลลิกรัมจำนวน 1 ครั้ง ก่อนอาหารเช้า 30 นาที โดยมีขั้นตอนดังนี้

- งดอาหารและน้ำที่ให้พลังงานมาอย่างน้อย 8 ชั่วโมง เพื่อมานอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล เวลา 7.30 น. เจาะเลือดเพื่อวัดระดับน้ำตาลในเลือด ให้รับประทานสมุนไพรหญ้าเทวดาขนาด 500 มิลลิกรัม 1 ครั้ง หลังจากได้รับสมุนไพร 30 นาที ให้รับประทานอาหารเช้าและเครื่องดื่มที่เตรียมให้ และตรวจวัดระดับน้ำตาลในเลือดซ้ำทุก 1 ชั่วโมง จนครบ 6 ชั่วโมงและวัดซ้ำก่อนอาหารและก่อนนอน พร้อมทั้งวัดความดันโลหิต และบันทึกอาการต่างๆที่เกิดขึ้นกับอาสาสมัครอย่างใกล้ชิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งอาการที่แสดงว่ามีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ ถ้าพบว่ามีอาการที่แสดงว่ามีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ อาการ หนาวมีด ใจสั่น เหงื่อออกมาก หงุดหงิด หิว ตาพร่ามัว รีบรายงานแพทย์และทำการเจาะเลือดเพื่อวัดระดับน้ำตาลในเลือดทันที พร้อมทั้ง

ให้ดื่ม น้ำหวานหรือให้รับประทานอาหารที่จัดเตรียมไว้ แต่ถ้าอาสาสมัครไม่สามารถรับประทานอาหารได้เนื่องจากมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน แพทย์จะเป็นผู้ให้การรักษาด้วยการให้สารน้ำทางหลอดเลือด อาสาสมัครทุกคนนอนสังเกตอาการที่โรงพยาบาล ที่สามารถดูแลให้ความช่วยเหลืออย่างรีบด่วน ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เป็นเวลาอย่างน้อย 24 ชั่วโมง และจะตรวจเลือดเพื่อวัดระดับน้ำตาล อีกครั้งก่อนอาหารเช้า แพทย์ผู้ดูแลจะตรวจร่างกายและถ้าไม่พบอาการผิดปกติ จะอนุญาตให้อาสาสมัครกลับบ้าน

ก่อนกลับจะได้รับคำแนะนำในการสังเกตอาการและการดูแลสุขภาพเบื้องต้น เมื่อมีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำและอาการผิดปกติ พร้อมให้เอกสารแนะนำการสังเกตอาการและการดูแลตนเองอย่างถูกต้องเมื่อมีอาการดังกล่าว และเบอร์โทรศัพท์เพื่อติดต่อแพทย์ผู้รักษาและผู้วิจัยได้ตลอด 24 ชั่วโมงโดยแพทย์จะนัดมารับการตรวจร่างกาย และตรวจเลือดและตรวจร่างกายเช่นเดียวกับก่อนทดลอง หลังจากได้รับสมุนไพรรอบ 2 สัปดาห์ (14 วัน)

เมื่อเสร็จสิ้นโครงการผู้วิจัยรวบรวมข้อมูลและสรุปวิเคราะห์ผลการทดลอง เปรียบเทียบก่อนและหลังการได้รับสมุนไพรรอบ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นหลังรับประทานสมุนไพรรอบ 2 สัปดาห์ จะถูกรวบรวมและรายงานผลการทดลอง เสนออาจารย์ที่ปรึกษาและกรรมการจริยธรรมเพื่อวางแผนการดำเนินการทดลองในระยะที่ 2

4. สิทธิประโยชน์ที่พึงจะได้รับจากการวิจัย

- อาสาสมัครทุกคนจะได้รับการตรวจเลือดฟรีตลอดโครงการ ในการเข้าร่วมโครงการ และได้รับสมุนไพรรอบโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย
- โรงพยาบาลได้ประโยชน์ในการพัฒนาการวิจัยด้านสมุนไพรรอบเพื่อเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือด
- ได้รับค่าตอบแทนในการเสียเวลา ค่ารถ จำนวน 1,000 บาท ต่อคน
- การวิจัยนำไปสู่การพัฒนาสมุนไพรรอบไทยที่มีอยู่ในประเทศมาใช้ทดแทนการนำเข้ายาจากต่างประเทศในอนาคต
- ผู้ป่วยโรคเบาหวานได้มีผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่ได้จากสมุนไพรรอบในการช่วยเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือด

ในการวิจัยนี้ ผู้ถูกวิจัยมีสิทธิในการบอกเลิกวิจัยโดยเสรี และไม่มีผลใด ๆ ต่อท่าน

ลงชื่อ.....

(นางภัทราพร ตั้งสุขฤทัย)

นักศึกษาระดับปริญญาเอก

Patient information sheet and informed consent form

Phase II

การวิจัยเรื่อง การวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 1 และ 2 ของ *Malvastrum coromandelianum* ในการเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2
วันที่ให้คำยินยอม วันที่เดือน.....พ.ศ.

ก่อนที่จะลงนามในใบยินยอมให้ทำการวิจัยนี้ ข้าพเจ้าได้รับการอธิบายจากผู้วิจัย ถึงวัตถุประสงค์ของการวิจัย วิธีการวิจัย อันตรายหรืออาการที่อาจเกิดขึ้นจากการวิจัยหรือยาที่ใช้ รวมทั้งประโยชน์ที่จะเกิดขึ้นจากการวิจัยอย่างละเอียด และมีความเข้าใจดีแล้ว

ผู้วิจัยรับรองว่าจะตอบคำถามต่าง ๆ ที่ข้าพเจ้าสงสัยด้วยความเต็มใจ ไม่ปิดบังซ่อนเร้นจนข้าพเจ้าพอใจ

ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะบอกเลิกการเข้าร่วมในโครงการนี้เมื่อใดก็ได้ และเข้าร่วมโครงการนี้โดยสมัครใจ และการบอกเลิกเข้าร่วมการวิจัยนี้จะไม่มีการรักษาโรคที่ข้าพเจ้าจะได้รับต่อไป

ผู้วิจัยรับรองว่าจะเก็บข้อมูลเฉพาะเกี่ยวกับตัวข้าพเจ้าเป็นความลับ และเปิดเผยได้เฉพาะในรูปแบบที่เป็นสรุปผลการวิจัย (หรือข้าพเจ้าอนุญาตให้ผู้วิจัยเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับตัวของข้าพเจ้าต่อหน่วยงานต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องได้ตามที่ผู้วิจัยเห็นสมควร) ก่อนที่ข้าพเจ้าจะตกลงใจเข้าร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ข้าพเจ้าทราบดีว่า การรักษาโรค ที่ข้าพเจ้าเป็นนี้มีการรักษาตามหลักมาตรฐานทางการแพทย์อยู่แล้ว การวิจัยครั้งนี้เป็นการทดลองเพื่อหาวิธีการรักษาโรคแนวใหม่ โดยนำสมุนไพรไทยมาใช้ ซึ่งข้าพเจ้ายินดีที่จะรับประทานสมุนไพรตามการศึกษาวิจัยครั้งนี้ อนึ่ง ข้าพเจ้าได้ทราบขั้นตอนการศึกษาวิจัยเป็นอย่างดีว่า หลังจากที่เข้าร่วมการศึกษาวิจัยนี้แล้ว ข้าพเจ้าได้รับยารักษาด้วยสมุนไพร หรือยาหลอกเป็นระยะเวลา 3 เดือน ตามที่กำหนด และจะต้องมาพบแพทย์ตามนัดทุกครั้ง เพื่อมารับการตรวจร่างกาย และตรวจเลือด จำนวน 5 ครั้ง ตามที่กำหนด ภายในระยะเวลา 3 เดือน โดยในการเจาะเลือดตรวจระดับน้ำตาลในเลือด ตรวจหน้าที่ของตับ ไต และเม็ดเลือด ประมาณ 2 ชั่วโมง ต่อครั้ง เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เพื่อทำการประเมินผลการรักษาด้วย ซึ่งข้าพเจ้าจะยินยอมให้ทำการตรวจดังกล่าวทุกประการ และข้าพเจ้าได้รับทราบขั้นตอนการศึกษาวิจัยเป็นอย่างดีแล้ว ในกรณีที่มีข้อสงสัยใด ๆ ข้าพเจ้ามีสิทธิที่จะซักถามทุกข้อสงสัย เพื่อให้ได้คำตอบที่ชัดเจนจากแพทย์หรือเจ้าหน้าที่ที่ร่วมในการศึกษาวิจัยครั้งนี้

เอกสารแนะนำโครงการวิจัยในระยะที่ 2

1. ชื่อโครงการ การวิจัยทางคลินิก ระยะที่ 1 และ 2 ของ *Malvastrum coromandelianum* ในการเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือดของผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2
2. ชื่อหัวหน้าโครงการ นางภัทราพร ตั้งสุขฤทัย
 นักศึกษาปริญญาเอก หลักสูตรวิทยาศาสตรบัณฑิตการแพทย์
 คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ศูนย์รังสิต
 สถานที่ติดต่อ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
 ศูนย์รังสิต หมายเลขโทรศัพท์ 02 - 9269755 , 06 -7874611,
 0-2924-6072
3. อาจารย์ที่ปรึกษา
 1. ผศ.ดร.จรรยา ภัทรอาชาชัย หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926 -9755
 และ 08-1172-7208
 2. อ. พญ.สมบุญรณ์ เกียรตินันท์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9755
 และ 08-9038-7198
 3. อ.ดร.อรกัญญา ภูมิโคกรักษ์ หมายเลขโทรศัพท์ 08-1807-1723
 4. อ.พญ.ทิพาพร ธาระวานิช หมายเลขโทรศัพท์ 08-1632-7894
 5. อ.พญ.ชฎานินี ปัตตพงษ์ หมายเลขโทรศัพท์ 0-2926-9755

3. วิธีการและแผนงานวิจัยโดยย่อ

ในการทดลองในระยะที่ 2 เป็นการทดลองเพื่อศึกษาประสิทธิผลและผลข้างเคียงของสมุนไพรหญ้าเทวดา ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่อยู่ในระหว่างการรักษาด้วยยาแผนปัจจุบัน โดยใช้วิธีวิจัย แบบไม่มีกลุ่ม โดยนำขนาดยาที่ได้จากการทดลองในระยะที่ 1 มาใช้เป็นข้อมูลในการวางแผนการดำเนินการวิจัยในระยะนี้ ถ้าพบว่ามีประสิทธิผลจริง จะเป็นผลเพื่อการศึกษาวิจัยในระยะที่ 3 ที่ต้องศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีจำนวนมาก และการศึกษา

ทดลองเพื่อเปรียบเทียบกับยามาตรฐานในการรักษาโรคเบาหวาน โดยในระยะที่ 2 มีขั้นตอนการศึกษาดังนี้

การเตรียมผู้ป่วยที่ได้คัดเลือกเป็นกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์การวิจัย

1. การซักประวัติที่เกี่ยวข้องโดยละเอียด
2. การตรวจร่างกาย ชั่งน้ำหนัก วัดความดันโลหิต วัดดัชนีมวลกาย วัดรอบเอว
3. การตรวจทางห้องปฏิบัติ ได้แก่ ตรวจค่าซีวเคมีในเลือด การตรวจเพื่อประเมินหน้าที่ไต ระดับน้ำตาลในเลือด การตรวจปัสสาวะ

กลุ่มทดลอง กลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์การวิจัย ที่ได้รับยารักษาโรคเบาหวานตามการรักษาของแพทย์จะได้รับยาทดลอง 4 สัปดาห์เพื่อประเมินความร่วมมือในการปฏิบัติตัวและการรับประทานยาหลังจากครบ 4 สัปดาห์ จะได้รับสมุนไพรหญ้าเทวดา ขนาด 300 มิลลิกรัม 3 แคปซูล รับประทานสมุนไพรก่อนอาหาร 30 นาที วันละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 3 เดือน ผู้ป่วยที่เข้าร่วมโครงการจะต้องได้รับการสัมภาษณ์ เกี่ยวกับความรู้ และพฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และบันทึกประวัติการควบคุมอาหาร โดยได้รับการแนะนำเกี่ยวกับการควบคุมอาหาร และให้ผู้ป่วยหรือผู้ดูแลผู้ป่วยจดบันทึกการรับประทานอาหารในแต่ละวัน และตรวจวัดค่าซีวเคมีในเลือด เพื่อประเมินหน้าที่ของไต เม็ดเลือด ปัสสาวะ ฮอริโมนอินซูลิน ระบบน้ำตาลในเลือด น้ำตาลสะสม และประเมินสภาพร่างกายตามเกณฑ์การวิจัยก่อนการทดลอง หลังจากได้รับสมุนไพรครบ 2 สัปดาห์ แพทย์และผู้วิจัยจะนัดผู้ป่วยเพื่อมาตรวจ วัดน้ำตาลในเลือด และนัดตรวจซ้ำเมื่อครบ 1 เดือน 2 และ 3 เดือนตามลำดับ เพื่อติดตามประเมินระดับน้ำตาลในเลือด และเมื่อดำเนินโครงการวิจัยครบเดือนที่ 1 และ 3 เดือน จะนัดผู้ป่วยเพื่อมาตรวจเลือดเพื่อประเมินหน้าที่ของไต และประเมินสภาพร่างกาย พร้อมทั้ง บันทึกการตรวจร่างกาย เช่นเดียวกับก่อนการทดลอง และบันทึกอาการที่ไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ที่เข้าร่วมการวิจัยทางคลินิกหลังจากได้รับสมุนไพร ตามแบบบันทึกข้อมูลผู้ป่วยที่สร้างขึ้นให้สอดคล้องกับงานวิจัย

4. ความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นและการป้องกันแก้ไข

ผู้ป่วยที่มีผลข้างเคียงที่แพทย์พิจารณาแล้วว่า อาจเกิดอันตรายต่อผู้ป่วย จะให้หยุดยาทันที และยกเลิกโดยให้ออกจากโครงการวิจัย และผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาตามมาตรฐานการแพทย์ต่อไป เมื่อท่านมีอาการผิดปกติ โปรดรีบไปที่ศูนย์การแพทย์คูคต อำเภอลำลูกกา จังหวัดปทุมธานี หรือโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ จังหวัดปทุมธานี ตลอด 24 ชั่วโมง และโทรศัพท์แจ้งด่วนหมายเลข 02 -9269000, 06-7874611, 0-1172-7208, 0-1632-7894, 0-6306 - 9913, 0-1807-1723 ตลอด 24 ชั่วโมง

5. คำแนะนำในการปฏิบัติตัว

5.1 สำหรับสตรีวัยเจริญพันธุ์ที่มีเพศสัมพันธ์ต้องคุมกำเนิดอย่างเคร่งครัด และถ้าพบว่าประจำเดือนไม่มาตามกำหนดต้องรีบแจ้งผู้วิจัย

5.2 ในระหว่างเข้าร่วมโครงการ ต้องรับประทานยาที่แพทย์ผู้รักษาให้อย่างเคร่งครัด และนำยาที่ได้รับมาด้วยทุกครั้งที่นัด และจะต้องไม่รับประทานสมุนไพรและ/หรือ ยาอื่นที่นอกเหนือจากที่แพทย์ผู้รักษาจัดให้

5.3 ผู้เข้าร่วมโครงการต้องจดบันทึกการรับประทานอาหาร เครื่องดื่ม ผลไม้และขนมหวานประจำวันเพื่อผู้วิจัยจะทำการประเมินผลการรักษาได้อย่างมีประสิทธิภาพ

5.4 ถ้าพบว่ามีอาการรุนแรงเช่นอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ หน้ามืด ใจสั่น เหงื่อออกมาก เหมือนจะเป็นลม หิว ตาพร่ามัว ควรรีบดื่มน้ำหวาน หรืออมลูกอมและรีบมาพบแพทย์ และควรพบแพทย์ประจำตัวผู้ป่วยที่แสดงว่าเป็นโรคเบาหวานติดตัวเวลาเดินทาง เมื่อมีอาการผิดปกติผู้พบเห็นจะได้ช่วยเหลือหรือนำส่งโรงพยาบาลได้อย่างถูกต้อง

6. การตอบแทน การชดเชย การดูแลรักษา กรณีเกิดผลแทรกซ้อน กรณีที่ผู้ป่วยมีอาการแทรกซ้อน อันเนื่องมาจากการวิจัยในครั้งนี้ จะให้ยุติการเข้าร่วมโครงการโดยทันทีและจะได้รับการดูแลรักษาอาการแพ้ยา หรืออาการไม่พึงประสงค์ ดังกล่าว ตามมาตรฐานทางการแพทย์ต่อไป โดยไม่คิด ค่ารักษาเพิ่ม

7. สิทธิประโยชน์ที่พึงจะได้รับจากการวิจัย

7.1 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจเลือดฟรีตลอดโครงการ ในการเข้าร่วมโครงการ และได้รับสมุนไพรโดยไม่ต้องเสียค่าใช้จ่าย

7.2 ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจร่างกายเพื่อประเมินสภาพร่างกายอย่างละเอียดตามแผนการวิจัย

7.3 โรงพยาบาลได้ประโยชน์ในการพัฒนาการวิจัยด้านสมุนไพรเพื่อเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือด

7.4 การวิจัยนำไปสู่การพัฒนาสมุนไพรไทยที่มีอยู่ในประเทศมาใช้ทดแทนการนำเข้ายาจากต่างประเทศในอนาคต

7.5 ผู้ป่วยโรคเบาหวานได้มีผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ที่ได้จากสมุนไพร ซึ่งผ่านขั้นตอนการวิจัย มาช่วยเสริมการลดระดับน้ำตาลในเลือด

8. ในการวิจัยนี้ ผู้ถูกวิจัยมีสิทธิในการบอกเลิกวิจัยโดยเสรี และไม่มีผลต่อการรักษาเดิมของท่าน

ลงชื่อ.....
(นางภัทราพร ตั้งสุขฤทัย)
นักศึกษาระดับปริญญาเอก

APPENDIX B

Case report form

Clinical trial phase I and II of *Malvastrum coromandelianum* as adjunctive treatment in type 2 diabetics

Phase I

Investigator.....

Date of visit....../...../.....

Please use check mark where applicable and be sure to initial and date all correction

INCLUSION CRITERIA

	Subject ID	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		Yes	No
1. Male or female aged 20-60 years old.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Female subject must not be pregnant or breast -feeding and agrees to take birth control pills for 30 days		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. No diabetic direct relatives such as parents or siblings.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Blood pressure must not be lower than 80/50 mmHg and must not be higher than 120/80 mmHg.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. No drug, food nor herb allergy history		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Not on treatment with corticosteroid, megestrol acetate, atypical antipsychotic, nicotinic acid, phenytoin, or α -interferon.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Must be healthy, with no severe illness history.		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

- | | Yes | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 8. Clearly understands the research methodology
and voluntarily participates in the research. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Investigator's signature

Researcher's signature.....

Date...../...../.....

Date...../...../.....

Case Report Form Phase I

DAY 0 Date-----/-----/-----

Subject ID

DEMOGRAPHIC DATA

1. Sex Male Female

2. Age years old

3. Height.....cm. Weight.....kg BMIkg/m²

4. Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	10 ³ /μl
RBC	4.0-6.0	10 ⁶ /μl
HBG	12-16	mg/dl
HCT	37-47	%
PLT	140-440	10 ³ /μl
Lymphocytes	25-40	%
Neutrophils	45-70	%
Monocytes	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver function test			
Total protein	6.4-8.2	gm/dl
Albumin	3.5-5.0	gm/dl
Globulin	2.5-3.5	gm/dl
Total bilirubin	0.0-1.0	mg/dl

Test Name	Result	Normal range	Unit
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L
Electrolytes			
Sodium (Na ⁺)	136-145	mmol/L
Potassium (K ⁺)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl ⁻)	98-107	mmol/L
Bicarbonate (CO ₂)	21-30	mmol/L
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
pH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine Pregnancy Test			
(reproductive female)	Negative	

5. Physical examination

Date physical examination taken/...../.....

Site	Normal	Abnormal	Not Done	Describe Abnormality
General appearance				
Head				
Ears				
Ocular fundi				
Nose				
Mouth				
Throat				
Neck				
Thyroid				
Lungs				
Heart				
Breasts				
Abdomen				
Musculoskeletal				
Extremities				
Skin				
Lymph nodes				
Pulses				
Neurological				
Genitourinary				
Rectal				
Other signs & symptoms)				

6. Underlying conditions.....

7. Physician's recommendation

.....
.....
.....
.....
.....
.....

Investigator's signature..... Researcher's signature.....

(.....) (.....)

Date...../...../..... Date...../...../.....

Case Report Form Phase IISubject I.D. **INSTRUCTION****1. Record information**

Record information in the Case Report Form (CRF) using black or blue pen.

Do not change the format of any page of the CRF.

2. Completeness

Answer every question. Leave no space or block blank. Use responses as

Not Done, Not Applicable .

3. Data correction

Draw a single line through the error, correct the mistake, initial and date correction. Do not erase or liquid paper.

4. Adverse experience

Information on the adverse experience page must include all adverse experience either observed or volunteered by the subject.

5. Data verification

The data on original source documents will be checked. Retain all source documentation and raw data to complete the CRF in a separate individual subject file.

6. Assigning subject study number

Please follow instruction given to you on assigning number to subject

Flow chart of study evaluation phase II

Screening Period

Detail	Practice
1.Written informed consent	
2.Medical history /demographic	
3.Check vital signs	
4.Review inclusion/exclusion criteria	
5.Physical examination	
6.Laboratory investigation	
6.1 Fasting plasma glucose	
6.2 BUN, creatinine	
6.3 Electrolytes	
6.4 Liver function test	
6.5 Complete blood count	
6.6 Lipid profile	
6.7 HbA1C	
6.8 Urinalysis	
6.9 Urine pregnancy test (reproductive female)	
7.Follow-up	

Inclusion Criteria

1. Males or females aged 30-70 years old.
2. Fasting plasma glucose was approximately 150-250 mg/dl at least twice within 6 months and/or HbA1C = 7.5-9% prior to participating in research.
3. Being treated with sulfonylureas, bigaunide and no other medication usage.
4. Had BMI 18-27 kg/m²

5. Able to comply with practice recommendation of research and able to visit hospital as scheduled.

6. Voluntarily participates in the research.

Exclusion criteria

1. Pregnant or breast-feeding.

2. Does not agree to take birth control measure such as condom or use birth control drug during experiment.

3. On insulin injection treatment .

4. Has complication from diabetes mellitus such as overt proteinuria (microalbumin \geq 200 mg/dl, creatinine or 24 hr urine protein \geq 300 mg/dl or spot urine protein/ creatinine \geq 0.3 gm), stroke, unstable angina and severe diabetic retinopathy.

5. Has hepatitis (SGOT \geq 20 times total billirubin \geq 2 mg/dl) or history of cirrhosis, renal disease (blood for creatinine \geq 1.5 mg/dl), all types of cancer, heart disease, AIDS, or severe stress.

6. White blood cells $<$ 4,000 / μ l., hematocrit $<$ 25%, hemogolbin $<$ 8mg/dl, platelets $<$ 100,000 / μ l.

7. Hypertension $>$ 160/100 mmHg.

8. On other drugs related to blood glucose levels, i.e., corticosteriod, megestrol acetate, atypical antipsychotic, nicotinic acid, phenytoin, α - interferon.

9. Using herbal or other alternative treatment

10. Has hospitalization treatment plan such as surgery during experiment

Discontinuation criteria

1. In case the patient missed appointment twice consecutively, the patient is dismissed from the research program, and new patient is recruited.

2. Severe adverse effects, e.g., allergy, rash, nausea, vomiting, diarrhea, or myalgia, until unable to take the herb.

3. Compliance of drug <80% and > 120%

4. Test result creatinine ≥ 2 mg/dl, liver enzyme ≥ 2 times the normal value, total bilirubin ≥ 2 mg/dl, Hb< 8 mg/dl, platelets< 100,000 / μ l absolute neutrophil count < 500 and irregularity of electrolytes which the physician considers to stop giving the herb to the patient.

5. Fasting plasma glucose > 300 mg/dl or severe hypoglycemia (unconscious) or diabetic ketoacidosis.

6. The patient wants to quit from the research program.

Flow chart of study evaluation phase II

Run-in phase

Detail	Practice
1. Written informed consent	
2. Medical history /demographic	
3. Check vital signs	
4. Review inclusion/exclusion criteria	
5. Physical examination	
6. Laboratory investigation	
6.1 Fasting plasma glucose	
6.2 BUN, creatinine	
6.3 Electrolytes	
6.4 Liver function test	
6.5 Complete blood count	
6.6 Lipid profile	
6.7 Urinalysis	
6.8 Urine pregnancy test (reproductive female)	
7. Study drug regimen: Placebo 4 weeks	
8. Record adverse events	
9. Check drug compliance	
10. Follow-up	

DEMOGRAPHIC DATA

1. Sex Male Female
2. Age years old
3. Height.....cm. Weight.....kg BMIkg/m²
4. Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	10 ³ /μl
RBC	4.0-6.0	10 ⁶ /μl
HBG	12-16	mg/dl
HCT	37-47	%
PLT	140-440	10 ³ /μl
Lymphocytes	25-40	%
Neutrophils	45-70	%
Monocytes	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
Insulin level	6-27	μl U/ml
HbA1C	4.0-6.0	%
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver function test			
Total protein	6.4-8.2	gm/dl
Albumin	3.5-5.0	gm/dl
Globulin	2.5-3.5	gm/dl
Total billirubin	0.0-1.0	mg/dl
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L

Test Name	Result	Normal range	Unit
Electrolytes			
Sodium (Na ⁺)	136-145	mmol/L
Potassium (K ⁺)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl ⁻)	98-107	mmol/L
Bicarbonate (CO ₂)	21-30	mmol/L
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
PH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine Pregnancy Test			
(reproductive female)	Negative	

5. Underlying conditions.....

6. Physician's recommendation

.....

7. Medication and compliance check

Dispensed.....capsuls

Study medication returned.....capsuls

Taken ÷ Prescribed X 100 = % Compliance

- Was the subject 80-120 % compliance

Investigator's signature..... Researcher's signature

(.....)

(.....)

Date...../...../.....

Date...../...../.....

Flow chart of study evaluation phase II

Day 0

Detail	Practice
1.Written informed consent	
2.Medical history /demographic	
3.Check vital signs	
4.Review inclusion/exclusion criteria	
5.Physical examination	
6.Laboratory investigation	
6.1 Fasting plasma glucose	
6.2 BUN, creatinine	
6.3 Electrolytes	
6.4 Liver function test	
6.5 Complete blood count	
6.6 Lipid profile	
6.7 HbA1C	
6.8 Insulin level	
6.9 Urinalysis	
6.10 Urine pregnancy test (reproductive female)	
7. Study drug regimen: 900 mg MC 2 weeks	
8. Record adverse events	
9. Check drug compliance	
10.Follow-up	

DEMOGRAPHIC DATA

1. Weight.....kg

2. Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	$10^3/\mu\text{l}$
RBC	4.0-6.0	$10^6/\mu\text{l}$
HBG	12-16	gm%
HCT	37-47	%
PLT	140-440	$10^3/\mu\text{l}$
Lymphocytes	25-40	%
Neutrophils	45-70	%
Monocytes	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
Insulin level	6-27	$\mu\text{l U/ml}$
HbA1C	4.0-6.0	%
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver Function Test			
Total protein	6.4-8.2	g/dl
Albumine	3.5-5.0	g/dl
Globulin	2.5-3.5	g/dl
Total bilirubin	0.0-1.0	mg/dl
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L
Electrolytes			
Sodium(Na^+)	136-145	mmol/L
Potassium(K^+)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl^-)	98-107	mmol/L

Test Name	Result	Normal range	Unit
Lipid			
Cholesterol	150-250	mg/dl
Triglycerides	50-160	mg/dl
HDL-Cholesterol	35-65	mg/dl
LDL- Cholesterol	110-160	mg/dl
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
pH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine Pregnancy Test			
(reproductive female)	Negative	

3. Physical examination

.....

.....

4. Record signs & symptoms

.....

.....

5. Medication for diabetes

Name	Daily dose	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

6. Concomitant Medication

Name	For medical condition	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

7. Underlying conditions

8. Medication and compliance check

Dispensed.....capsules

Study medication returned.....capsules

Taken ÷ Prescribed X 100 = % Compliance

- Was the subject 80-120 % compliance

9. Physician's recommendation

.....

Investigator's signature..... Researcher's signature

(.....)

(.....)

Date...../...../.....

Date...../...../.....

Flow chart of study evaluation phase II

2nd week

Detail	Practice
1. Medical history /demographic	
2. Check vital signs	
3. Physical examination	
4. Laboratory investigation	
4.1 Fasting plasma glucose	
4.2 BUN, creatinine	
4.3 Electrolytes	
4.4 Liver function test	
4.5 Complete blood count	
4.6 Urinalysis	
5. Study drug regimen: 900 mg MC 2 Weeks	
6. Record adverse events	
7. Check drug compliance	
8. Follow-up	

DEMOGRAPHIC DATA

1. Weight.....kg

2.Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	$10^3 /\mu\text{l}$
RBC	4.0-6.0	$10^6 /\mu\text{l}$
HBG	12-16	gm%
HCT	37-47	%
PLT	140-440	$10^3 /\mu\text{l}$
Lymphocyte	25-40	%
Neutrophils	45-70	%
Monocytes	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver function test			
Total protein	6.4-8.2	gm/dl
Albumine	3.5-5.0	gm/dl
Globulin	2.5-3.5	gm/dl
Total billirubin	0.0-1.0	mg/dl
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L
Electrolytes			
Sodium(Na^+)	136-145	mmol/L
Potassium(K^+)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl^-)	98-107	mmol/L

Test Name	Result	Normal range	Unit
Lipid			
Cholesterol	150-250	mg/dl
Triglycerides	50-160	mg/dl
HDL-Cholesterol	35-65	mg/dl
LDL- Cholesterol	110-160	mg/dl
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
PH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine Pregnancy Test			
(reproductive female)	Negative	

3. Physical examination

.....

4. Record Signs & Symptoms

.....

5. Medication for diabetes

Name	Daily dose	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

6. Concomitant Medication

Name	For medical condition	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

7. Underlying condition.....

.....

8. Medication and compliance check

Dispensed.....capsules

Study medication returned.....capsules

Taken ÷ Prescribed X 100 = % Compliance

- Was the subject 80-120 % compliance

9. Physician's recommendation

.....

Investigator's signature..... Researcher's signature

(.....)

(.....)

Date...../...../.....

Date...../...../.....

Flow chart of study evaluation phase II

4th week

Detail	Practice
1. Medical history /demographic	
2. Check vital signs	
3. Physical examination	
4. Laboratory investigation	
4.1 Fasting plasma glucose	
4.2 BUN, creatinine	
4.3 Electrolytes	
4.4 Liver function test	
4.5 Complete blood count	
4.6 Urinalysis	
5. Study drug regimen: 900 mg MC 4 weeks	
6. Record adverse events	
7. Check drug compliance	
8. Follow-up	

DEMOGRAPHIC DATA

1. Weight.....kg

2. Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	$10^3 /\mu\text{l}$
RBC	4.0-6.0	$10^6 /\mu\text{l}$
HBG	12-16	gm%
HCT	37-47	%
PLT	140-440	$10^3 /\mu\text{l}$
Lymphocyte	25-40	%
Neutrophils	45-70	%
Monocytes	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver function test			
Total protein	6.4-8.2	gm/dl
Albumine	3.5-5.0	gm/dl
Globulin	2.5-3.5	gm/dl
Total bilirubin	0.0-1.0	mg/dl
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L
Electrolytes			
Sodium(Na)	136-145	mmol/L
Potassium(K ⁺)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl)	98-107	mmol/L

Test Name	Result	Normal range	Unit
Lipid			
Cholesterol	150-250	mg/dl
Triglycerides	50-160	mg/dl
HDL-Cholesterol	35-65	mg/dl
LDL- Cholesterol	110-160	mg/dl
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
PH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine Pregnancy Test			
(reproductive female)	Negative	

3. Physical examination

.....

4. Record signs & symptoms

.....

5. Medication for diabetes

Name	Daily dose	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

6. Concomitant medication

Name	For medical condition	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

7. Underlying conditions.....

8. Medication and compliance check

Dispensed.....capsules

Study medication returned.....capsules

Taken ÷ Prescribed X 100 = % Compliance

- Was the subject 80-120 % compliance

9. Physician's recommendation

.....

Investigator's signature..... Researcher's signature

(.....)

(.....)

Date...../...../.....

Date...../...../.....

Flow chart of study evaluation phase II

8th week

Detail	Practice
1. Medical history /demographic	
2. Check vital signs	
3. Physical examination	
4. Laboratory investigation	
4.1 Fasting plasma glucose	
4.2 BUN, creatinine	
4.3 Electrolytes	
4.4 Liver function test	
4.5 Complete blood count	
4.6 Urinalysis	
5. Study drug regimen : 900 mg MC 4 weeks	
6. Record adverse events	
7. Check drug compliance	
8. Follow-up	

DEMOGRAPHIC DATA

1. Weight.....kg

2. Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	$10^3 /\mu\text{l}$
RBC	4.0-6.0	$10^6 /\mu\text{l}$
HBG	12-16	gm%
HCT	37-47	%
PLT	140-440	$10^3 /\mu\text{l}$
Lymphocyte	25-40	%
Neutrophil	45-70	%
Monocyte	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver function test			
TPP	6.4-8.2	gm/dl
Albumine	3.5-5.0	gm/dl
Globulin	2.5-3.5	gm/dl
Total billirubin	0.0-1.0	mg/dl
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L
Electrolytes			
Sodium(Na^+)	136-145	mmol/L
Potassium(K^+)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl^-)	98-107	mmol/L

Test Name	Result	Normal range	Unit
Lipid			
Cholesterol	150-250	mg/dl
Triglycerides	50-160	mg/dl
HDL-Cholesterol	35-65	mg/dl
LDL- Cholesterol	110-160	mg/dl
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
PH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine pregnancy test			
(reproductive female)	Negative	

3. Physical examination

.....

.....

4. Record signs & symptoms

.....

.....

5. Medication for diabetes

Name	Daily dose	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

6. Concomitant medication

Name	For medical condition	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

7. Underlying condition.....

8. Medication and compliance check

Dispensed.....capsules

Study medication returned.....capsules

Taken ÷ Prescribed X 100 = % Compliance

- Was the subject 80-120 % compliance

9. Physician's recommendation

.....

Investigator's signature..... Researcher's signature

(.....)

(.....)

Date...../...../.....

Date...../...../.....

Flow chart of study evaluation phase II

12th week

Detail	Practice
1. Medical history /demographic	
2. Check vital signs	
3. Physical examination	
4. Laboratory investigation	
4.1 Fasting plasma glucose	
4.2 BUN, creatinine	
4.3 Electrolytes	
4.4 Liver function test	
4.5 Complete blood count	
4.6 Lipid profile	
4.7 HbA1C	
4.8 Insulin level	
4.9 Urinalysis	
4.10 Urine pregnancy test (reproductive female)	
5. Record adverse events	
6. Check drug compliance	
7. Follow-up	

DEMOGRAPHIC DATA

1. Weight.....kg

2. Clinical laboratory test

Test Name	Result	Normal range	Unit
CBC			
WBC	4.5-10.0	$10^3 /\mu\text{l}$
RBC	4.0-6.0	$10^6 /\mu\text{l}$
HBG	12-16	gm%
HCT	37-47	%
PLT	140-440	$10^3 /\mu\text{l}$
Lymphocytes	25-40	%
Neutrophils	45-70	%
Monocytes	2.0-12.0	%
Fasting plasma glucose	80-110	mg/dl
Insulin level	6-27	$\mu\text{l U/ml}$
HbA1C	4.0-6.0	%
BUN	7-18	mg/dl
Creatinine	0.6-1.3	mg/dl
Liver function test			
Total protein	6.4-8.2	gm/dl
Albumine	3.5-5.0	gm/dl
Globulin	2.5-3.5	gm/dl
Total bilirubin	0.0-1.0	mg/dl
SGOT	15-37	U/L
SGPT	30-65	U/L
ALP	50-136	U/L

Test Name	Result	Normal range	Unit
Electrolytes			
Sodium(Na^+)	136-145	mmol/L
Potassium(K^+)	3.5-5.1	mmol/L
Chloride (Cl^-)	98-107	mmol/L
Lipid			
Cholesterol	150-250	mg/dl
Triglycerides	50-160	mg/dl
HDL-Cholesterol	35-65	mg/dl
LDL- Cholesterol	110-160	mg/dl
Urine Examination			
SG	1.003-1.020	
PH	4.5-8.0	
Protein	Negative	
RBC	0-5	
WBC	0-5	
Urine Pregnancy Test			
(reproductive female)	Negative	

3. Physical examination

.....

4. Record signs & symptoms

.....

5. Medication for diabetes

Name	Daily dose	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

6. Concomitant Medication

Name	For medical condition	Start date	Ongoing yes / no
1.....
2.....
3.....
4.....
5.....
6.....
7.....

7. Underlying conditions.....
.....

8. Medication and compliance check

Dispensed.....capsules

Study medication returned.....capsules

Taken ÷ Prescribed X 100 = % Compliance

- Was the subject 80-120 % compliance

9. Physician's recommendation

.....
.....

Investigator's signature..... Researcher's signature

(.....)

(.....)

Date...../...../.....

Date...../...../.....

แบบสัมภาษณ์ความรู้เกี่ยวกับโรคเบาหวาน

คำชี้แจง ให้ผู้สัมภาษณ์อ่านข้อความให้แก่ผู้ถูกสัมภาษณ์ฟัง เมื่ออ่านจบแล้วให้ผู้ถูกสัมภาษณ์ตอบ “ใช่” “ไม่ใช่” หรือ “ไม่ทราบ” ผู้สัมภาษณ์เขียนเครื่องหมาย(√) ลงในช่องที่ตรงกับคำตอบของผู้สัมภาษณ์

ข้อ	ข้อความ	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
1	โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังเกิดจากร่างกายไม่สามารถใช้สารอาหารประเภทน้ำตาลได้ดี ทำให้ระดับน้ำตาลสูงกว่าปกติ			
2	ปัจจุบันแพทย์สามารถรักษาโรคเบาหวานให้หายขาดได้			
3	คนปกติมีระดับน้ำตาลในเลือดก่อนรับประทานอาหารเข้าน้อยกว่า 100 มิลลิกรัมเปอร์เซ็นต์			
4	คนที่พ่อ แม่ พี่ หรือน้องร่วมบิดามารดาเดียวกันเป็นโรคเบาหวาน มีโอกาสเสี่ยงต่อการเป็นโรคเบาหวานมากกว่าคนที่ พ่อ แม่ พี่หรือน้องร่วมบิดามารดาไม่เป็นโรคเบาหวาน			
5	อาการของโรคเบาหวาน ที่สังเกตได้ด้วยตนเอง คือ ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำ คอแห้ง กินจุ แต่ผอมลง ซ้ำตามปลายมือ ปลายเท้า			
6	ผู้ป่วยเบาหวาน ควรใช้น้ำมันจากสัตว์มาประกอบอาหาร เช่น น้ำมันหมู น้ำมันไก่			
7	ผู้ป่วยเบาหวานควรงดอาหารที่มีน้ำตาลและผลไม้ที่หวานจัด เช่น ขนมทองหยิบ ทองหยอด เค้ก ผลไม้ ทุเรียน ละมุด ขนุน ลำไย			
8	ผู้ป่วยเบาหวานสามารถรับประทานผักใบเขียวจำนวนมากได้โดยไม่จำกัดปริมาณ			
9	ผู้ป่วยที่ออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ และเพียงพอทุกวัน จะช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดได้			

ข้อ	ข้อความ	ใช่	ไม่ใช่	ไม่ทราบ
10	ผู้ป่วยเบาหวานที่รักษาด้วยยาเม็ด ถ้าดื่มสุรา เบียร์ หรือ เครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ จะทำให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำได้			
11	การออกกำลังกายแต่ละครั้ง ควรใช้เวลา 1 ชั่วโมงขึ้นไป			
12	ยารักษาโรคเบาหวาน มีสรรพคุณช่วยลดน้ำตาลในเลือด			
13	การรับประทานยาเบาหวาน อาจทำให้เกิดอาการแพ้ยา คือมีผื่นคัน ปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน			
14	เมื่อต้องไปงานเลี้ยง ต้องรับประทานยาเบาหวานเพิ่ม เพื่อป้องกันน้ำตาลในเลือดสูง			
15	ยาก่อนอาหารควรรับประทานก่อนอาหาร 30 นาที			
16	อาการที่แสดงว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ คือ หิว ใจสั่น เหงื่อออก			
17	เมื่อป่วยเป็นไข้หวัด ควรรับประทานยาเบาหวาน			
18	เมื่อมีอาการน้ำตาลในเลือดต่ำ ควรรับประทานยาเบาหวานทันที ร่วมกับการดื่มน้ำหวาน			
19	ถ้าควบคุมเบาหวานไม่ดี ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนได้เช่น ความดันโลหิตสูง โรคไต ซาปลายมือปลายเท้า และเป็นแผลเรื้อรัง			
20	ผู้ป่วยเบาหวานควรล้างเท้าให้สะอาดด้วยน้ำอุ่นและเช็ดเท้าให้แห้ง			
21	ควรตัดเล็บเท้าเป็นรูปโค้ง และแกะชอกเล็บให้สะอาด			
22	ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีความเครียดมากและเป็นประจำจะทำให้ระดับน้ำตาลในเลือดสูงได้			
23	ผู้ป่วยเบาหวานควรใส่รองเท้าที่มีขนาดพอดี ไม่คับ ไม่หลวมจนเกินไป ก่อนออกนอกบ้านทุกครั้ง			
24	ผู้ป่วยเบาหวานควรรับประทานยาเบาหวาน เมื่อพบว่า มีอาการผิดปกติ			

APPENDIX C

Date of visit.....

Patient Number

Site Number.....

Patient Initial.....

Visit 1-5 (Adverse Event)

ADVERSE EVENTS									
Record below any new event. 0 <input type="checkbox"/> NONE If the patient has concluded this period and experienced no adverse events, mark this box. Serious and significant adverse events must also be reported immediately according to SAE procedures.	Date Of Event		Intensity Of Event	Therapy For Event	Action taken with trial drug due to event	Outcome Of Event	Was event serious ?		Causal Relationship
	*If on going, record "cont " in this column						1 = mild	0 = no	
	Onset (dd mon yy)	End* (dd mon yy)	2 = moderate	1 = yes	3 = discontinued	2 = not yet recovered	3 = no, but significant	0 = no	1 = yes
			3 = severe	If yes, record on Concomitant Therapy page	4 = increased	3 = sequelae			
			Record the most severe intensity		5 = completed acc. Protocol	4 = fatal			
					6 = discont.& reintroduced	5 = unknown			
					7 = NA (see facing page)				
1									
2									
3									
Description of the above recorded events if necessary (refer to event by above line number)							** 1 = results in death 2 = immediately life-threatening 3 = persistent or significant disability / incapacity 4 = requires or prolongs patient hospitalization 5 = congenital anomaly / birth defect 8 = other comparable medical criteria (specify under description) *** Medical judgement including kind and pattern of reaction, reasonableness of time relationship, patient' s clinical ststus, co-medication etc.		

APPENDIX D

Patient information sheet to observe signs and symptoms

เอกสารแนะนำการปฏิบัติตัวเมื่อกลับบ้าน

ท่านต้องมาตรวจร่างกายและตรวจเลือดเพื่อประเมินสภาพร่างกายหลังได้รับสมุนไพรรักษาที่โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ในวันที่ เดือนปี เวลา.....น.

เมื่อท่านกลับบ้านท่านควรสังเกตอาการที่อาจพบหลังจากได้รับประทานสมุนไพรรักษาและการปฏิบัติตัวดังนี้

อาการที่แสดงว่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ ได้แก่ อาการเหงื่อออกมาก มือเย็น ใจสั่น มือสั่น หงุดหงิด หิว ปวดศีรษะ ซึ่พจรเต้นเร็วหรือมีอาการเวียนศีรษะคล้ายจะเป็นลม

การปฏิบัติตัว รับประทานอาหารหรือน้ำหวาน หรืออมลูกอมที่มีรสหวาน และให้รับประทานอาหารหลังจากนั้นต้องคอยสังเกตอาการถ้าอาการดังกล่าวไม่ดีขึ้นภายใน 15 นาทีควรรีบไปพบแพทย์

อาการอื่นที่อาจพบ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย มีผื่นตามผิวหนังมีอาการคัน กล้ามเนื้ออ่อนแรง อ่อนเพลีย หรืออาการที่ไม่พึงประสงค์อื่นๆ ที่ทำให้ท่านไม่สามารถปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ ควรรีบมาพบแพทย์

หมายเหตุ ถ้าท่านสงสัยหรือมีปัญหาสุขภาพในระหว่างที่ร่วมโครงการวิจัย ท่านสามารถโทรศัพท์สอบถามกับแพทย์ผู้รับผิดชอบโครงการและผู้วิจัย ตามเบอร์โทรศัพท์ที่ให้ไว้ตลอด 24 ชั่วโมง

1. นางภัทราพร ตั้งสุขฤทัย เบอร์โทรศัพท์ 0-2924-6072 และ 08-6787-6411
2. พญ.ทิพาพร ธาระวานิช เบอร์โทรศัพท์ 0-29269787 และ 08-1632-7984
3. พญ.สมบุญรณ์ เกียรตินันท์ เบอร์โทรศัพท์ 0-2926-9787 และ 08-9038-1798

APENDIX E

แบบสอบถามฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อวิเคราะห์พฤติกรรมสุขภาพและคุณภาพชีวิต ผู้เข้าร่วมวิจัยกรุณาตอบแบบสอบถามตามความคิดเห็นของท่าน ท่านสามารถตอบได้ อย่างอิสระและไม่มีผลกระทบต่อการรักษาของท่าน ในการตอบแบบสอบถามท่านไม่ต้องลงชื่อ คำตอบทั้งหมดจะเก็บเป็นความลับ การนำเสนอข้อมูลกระทำโดยภาพรวมและใช้ในการวิจัยเท่านั้น

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณท่าน

ผู้วิจัย

ส่วนที่ 1 พฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ

คำชี้แจง : โปรดพิจารณาข้อความต่อไปนี้ แล้วทำเครื่องหมาย ลงในช่อง

การออกกำลังกาย				
1.	ท่านเคยออกกำลังกายในระดับใด? เลือก 1 คำตอบเท่านั้น	<input type="checkbox"/> ระดับหนัก ออกกำลังกายรู้สึกเหนื่อย เหงื่อออก และ หายใจทางปาก	<input type="checkbox"/> ระดับปานกลาง หายใจแรงแต่ยังพูดคุยได้	
		<input type="checkbox"/> ระดับเบา เหงื่อซึม ๆ	<input type="checkbox"/> ไม่เคยออกกำลังกาย	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ <input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ

ถ้าท่านไม่เคยออกกำลังกาย ข้ามไปข้อที่ 73

2.	การออกกำลังกายตามที่ระบุ ท่านทำบ่อยครั้งแค่ไหน	<input type="checkbox"/> เล่นบ้าง(อาทิตย์ละ สามครั้ง หรือน้อยกว่า)	<input type="checkbox"/> เล่นทุกวัน		
			<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
3.	ถ้าเล่นบ้าง หรือเล่นกีฬาทุกวัน โปรดระบุชื่อกีฬาที่ท่านเล่น	1. _____	2. _____	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ <input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
4.	ในช่วง 7 วันที่ผ่านมา ท่านออกกำลังกาย หรือมีส่วนร่วมในการออกกำลังกายอย่างไร	<input type="checkbox"/> เล่นคนเดียว	<input type="checkbox"/> ออกกำลังกายกับคนในครอบครัว	<input type="checkbox"/> ออกกำลังกายกับชมรมที่หมู่บ้านหรืออนามัย	
			<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
5.	ท่าน ใช้เวลาในการออกกำลังกายเฉลี่ยครั้งละกี่นาที	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 20 นาที	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 30 นาที	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 45 นาที	<input type="checkbox"/> มากกว่า 45 นาที <input type="checkbox"/> ไม่แน่นอน

ส่วนที่ 1 พฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ

คำชี้แจง : โปรดพิจารณาข้อความต่อไปนี้ แล้วทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง

6.	ท่านออกกำลังกายหรือเล่นกีฬาอะไรบ้าง ?	<input type="checkbox"/> เดิน	<input type="checkbox"/> วิ่ง/วิ่งเหยาะ	<input type="checkbox"/> ฝึกจักรยาน	<input type="checkbox"/> ว่ายน้ำ	<input type="checkbox"/> โยคะ
		<input type="checkbox"/> รำมวยปลง	<input type="checkbox"/> รำมวยจีน/ ไทเก๊ก	<input type="checkbox"/> เต้นแอโรบิก	<input type="checkbox"/> แข่งเรือ	<input type="checkbox"/> ทำงานบ้าน
		<input type="checkbox"/> ขุดดิน	<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
7.	คำแนะนำที่ท่านได้รับในเรื่องการออกกำลังกายจากสถานีนอมาัย คือ	1.		2.		<input type="checkbox"/> ไม่เคยคำแนะนำเลย

การบริโภคอาหาร

8.	อาหารที่ท่านมักจะทานเป็นประจำเกือบทุกวันคืออะไร (ตอบได้มากกว่า 1 คำตอบ)	<input type="checkbox"/> ผัก น้ำพริก หรือแจ่ว หรือปลาร้า	<input type="checkbox"/> ปลาทอด หรือ ช่าง	<input type="checkbox"/> อาหารทะเล ; กุ้ง ปู ปลาหมึก	<input type="checkbox"/> ไข่เจียว ไข่ดาว ไข่ต้ม	<input type="checkbox"/> ส้มตำ หรือ ข้าชนิดต่างๆ
		<input type="checkbox"/> ผัดผัก	<input type="checkbox"/> หมู หรือไก่	<input type="checkbox"/> ข้าวต้ม	<input type="checkbox"/> ข้าวเหนียว	<input type="checkbox"/> ข้าวสวย
		<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ				
9.	อาหารที่มีไขมันมาก ท่านชอบรับประทานคือ (ตอบได้มากกว่า 1 คำตอบ)	<input type="checkbox"/> คอหมูย่าง	<input type="checkbox"/> ข้าวขาหมู	<input type="checkbox"/> ข้าวมันไก่	<input type="checkbox"/> ไข่	<input type="checkbox"/> หนังไก่ทอด
		<input type="checkbox"/> ไก่ทอด	<input type="checkbox"/> ปาท่องโก๋	<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ	<input type="checkbox"/> ไม่ชอบเลย	
				<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
10.	ท่าน พยายามลดอาหารที่มีไขมันมาก ในการรับประทานเป็นประจำ	<input type="checkbox"/> ไม่ซื้อ/ปรุงเองเลย	<input type="checkbox"/> ซื้อ /ปรุงเองนานครั้ง	<input type="checkbox"/> ไม่เคยคิดที่จะลด		
	วันอย่างไร?			<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
11.	ท่านพยายามลดอาหารที่มีไขมันมาก ในการทานอาหารประจำวันมานาน.	<input type="checkbox"/> ไม่เคยคิดที่จะลด	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 6 เดือน	<input type="checkbox"/> มากกว่า 6 เดือน	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ

ถ้าท่านไม่เคยคิดที่จะลด ข้ามไปข้อที่ 12

12.	ท่านพยายามลดอาหารที่มีไขมันมาก ในการรับประทานอาหารประจำวันมานาน	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 6 เดือน	<input type="checkbox"/> มากกว่า 6 เดือน	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
13.	ท่านตัดสินใจลดอาหารไขมันเพราะ	<input type="checkbox"/> อนามัยแนะนำ	<input type="checkbox"/> ข่าในโทรทัศน์	<input type="checkbox"/> เห็นเพื่อนบ้านทำ	<input type="checkbox"/> หอกระจายข่าว	<input type="checkbox"/> อสม. ชวนให้ทำ
		<input type="checkbox"/> ผลเลือด	<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ _____			
14.	ท่านเคยพยายามลดน้ำหนักบ้างหรือไม่?	<input type="checkbox"/> เคย	<input type="checkbox"/> ไม่เคย คิดที่จะลด	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ

ส่วนที่ 1 พฤติกรรมส่งเสริมสุขภาพ

คำชี้แจง : โปรดพิจารณาข้อความต่อไปนี้ แล้วทำเครื่องหมาย ✓ ลงในช่อง

15.	ท่านพยายามลดน้ำหนักอย่างไร ?	<input type="checkbox"/> ออกกำลังกายให้มากขึ้น	<input type="checkbox"/> ลดจำนวนอาหาร	<input type="checkbox"/> ลดอาหารไขมัน		
				<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
16.	ถ้าท่านตัดสินใจลดน้ำหนัก ท่านจะลดน้ำหนัก เพราะ.....	<input type="checkbox"/> อนามัยแนะนำ	<input type="checkbox"/> ข่าวในโทรทัศน์	<input type="checkbox"/> เห็นเพื่อนบ้านทำ	<input type="checkbox"/> หอกระจายข่าว	<input type="checkbox"/> อสม. ชวนให้ทำ
		<input type="checkbox"/> ผลเลือด	<input type="checkbox"/> อื่นๆ ระบุ _____			
การพักผ่อน						
17.	ท่านทำอะไรบ้าง ที่ท่านนับว่าเป็นการพักผ่อนจากการทำงาน หรือ ความเครียด (ตอบได้มากกว่า 1 คำตอบ)	<input type="checkbox"/> งานบ้าน	<input type="checkbox"/> ทำสวน	<input type="checkbox"/> รดน้ำต้นไม้	<input type="checkbox"/> นอนเล่น	<input type="checkbox"/> อ่านหนังสือ
		<input type="checkbox"/> ดูหนัง	<input type="checkbox"/> ฟังเพลง	<input type="checkbox"/> คุยกับเพื่อนๆ	<input type="checkbox"/> ดูทีวี	<input type="checkbox"/> ซื่อของ
		<input type="checkbox"/> ไม่ได้ทำอะไรเลย	<input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
18.	เมื่อว่างจากงานประจำที่ท่านทำในแต่ละวัน ท่านทำอะไรบ้าง	<input type="checkbox"/> ทำงานบ้าน	<input type="checkbox"/> ทำงานเสริมรายได้	<input type="checkbox"/> ทำสวนครัว	<input type="checkbox"/> ตัดแต่งต้นไม้	<input type="checkbox"/> เข็มปักถักร้อย
		<input type="checkbox"/> ไม่ได้ทำอะไรเลย	<input type="checkbox"/> อื่นๆระบุ.....	<input type="checkbox"/> ไม่แน่ใจ	<input type="checkbox"/> ไม่ทราบ	<input type="checkbox"/> ไม่อยากตอบ
19.	โดยปกติ ท่านมีเวลานอนโดยเฉลี่ยวันละกี่ชั่วโมง	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 4 ชั่วโมง	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 5 ชั่วโมง	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 6 ชั่วโมง	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 7 ชั่วโมง	<input type="checkbox"/> น้อยกว่า 8 ชั่วโมง

ส่วนที่ 2 แบบสอบถามภาวะสุขภาพและคุณภาพชีวิต

ส่วนที่ 1 แบบสอบถามสภาวะสุขภาพทั่วไป

คำชี้แจง : ข้อคำถามต่อไปนี้จะถามถึงสุขภาพของท่าน เป็นข้อมูลข่าวสารที่ช่วยให้ทราบว่า ท่านรู้สึกอย่างไร? ในช่วงที่ผ่านมา และท่านสามารถทำกิจกรรมตามปกติได้อย่างไร? ถ้าท่านไม่มั่นใจในการตอบคำถาม โปรดให้คำตอบที่ดีที่สุดที่ท่านเข้าใจ

ขอให้ท่านสำรวจตัวท่านเอง และประเมินเหตุการณ์หรือความรู้สึกของท่าน เลือกคำตอบที่เหมาะสมและเป็นจริงกับตัวท่านมากที่สุด

กรุณาตอบคำถามที่ใกล้เคียง กับสภาพของท่านในปัจจุบันมากที่สุด โดยไม่รวมถึงปัญหาที่ท่านเคยมีในอดีต และโปรดพิจารณาข้อความต่อไปนี้ แล้วทำเครื่องหมาย ลงในช่อง ทุกข้อ

1	โดยทั่วไปสุขภาพของท่าน	<input type="checkbox"/> ดีเยี่ยม	<input type="checkbox"/> ดีมาก	<input type="checkbox"/> ดี	<input type="checkbox"/> พอใช้	<input type="checkbox"/> ไม่ดีเลย
2	เปรียบเทียบช่วง 1 ปีที่ผ่านมา ปัจจุบันสุขภาพของท่าน.....	<input type="checkbox"/> ดีขึ้นมากกว่าปีที่แล้วมาก	<input type="checkbox"/> ดีขึ้นมากกว่าปีที่แล้วนิดหน่อย	<input type="checkbox"/> เหมือนกับปีที่แล้ว	<input type="checkbox"/> แย่กว่าปีที่แล้วนิดหน่อย	<input type="checkbox"/> แย่กว่าปีที่แล้ว

ภาวะสุขภาพของท่านในปัจจุบัน มีผลกระทบหรือเป็นข้อจำกัด ในการประกอบกิจกรรมต่าง ๆ เหล่านี้บ้าง มากน้อยเพียงใด?

		ใช่ มีผลอย่างมาก	ใช่ มีผลบ้าง	ไม่มีผล	
3	กิจกรรมที่ต้องออกแรงมาก เช่น วิ่ง ขกของหนัก เล่นกีฬาที่ใช้แรงมาก ทำสวน ทำไร่				
4	กิจกรรมที่ออกแรงปานกลาง เช่น ว่ายน้ำ โยคะ ปลูกต้นไม้ ซักผ้า ขกของ หรือ การเดินรถ				
5	กิจกรรมที่ออกแรงน้อย เช่น หิ้วตะกร้าจ่ายกับข้าว หรือหิ้วของที่ซื้อด้วยตนเอง				
6	ขึ้นบันไดเรือนบ้าน(บ้านยกพื้นต่างจังหวัด) หรือ ก้าวขึ้นแคร่หรือเตียง หรือ ขึ้นชั้นลอย(ตึกแถว)				
7	เดินขึ้นบันไดหลายๆชั้น หรือ ปีนต้นไม้				
8	ก้มตัว คุกเข่า หรือ โกงตัว				
9	เดินด้วยตนเองได้มากกว่า 1 กิโลเมตร				
10	เดินด้วยตนเองทางระยะ 100 เมตร หรือหลายช่วงเสาไฟฟ้า				
11	เดินด้วยตนเองได้มากกว่า 30 เมตร ตึกแถว -8 ห้องหรือประมาณครึ่งทางระหว่างเสาไฟฟ้า				
12	อาบน้ำ และแต่งตัว ด้วยตนเอง				

ส่วนที่ 2 แบบสอบถามภาวะสุขภาพและคุณภาพชีวิต

ส่วนที่ 1 แบบสอบถามสภาวะสุขภาพทั่วไป

คำชี้แจง : ข้อคำถามต่อไปนี้จะถามถึงสุขภาพของท่าน เป็นข้อมูลข่าวสารที่ช่วยให้ทราบว่า ท่านรู้สึกอย่างไร? ในช่วงที่ผ่านมา และท่านสามารถทำกิจกรรมตามปกติได้อย่างไร? ถ้าท่านไม่มั่นใจในการตอบคำถาม โปรดให้คำตอบที่ดีที่สุดที่ท่านเข้าใจ

ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ท่านมีปัญหาสุขภาพ แล้วมีผลต่อการทำงานหรือกิจวัตรประจำวัน บ้างหรือไม่?		ทุกครั้ง	เป็นส่วนใหญ่	บางครั้ง	แทบจะไม่	ไม่เลย	
13	ทำให้ต้องลดเวลาในการทำงาน หรือกิจกรรมลง						
14	ทำงานได้น้อยกว่าที่ตั้งใจไว้						
15	ทำงานหรือกิจกรรมบางอย่างไม่ได้อย่างที่เคย						
16	ทำงานหรือกิจกรรม ล้ามาก ต้องใช้ความพยายามเพิ่มมากขึ้น						
ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ท่านมีปัญหาต่อไปนี้ กับทำงานหรือกิจวัตรประจำวันที่เกิดมาจากอารมณ์แล้ว ทำให้ท่าน หงุดหงิด โกรธ หรือกังวล บ้างหรือไม่?		ทุกครั้ง	เป็นส่วนใหญ่	บางครั้ง	แทบจะไม่	ไม่เลย	
17	ต้องลดเวลาในการทำงาน หรือกิจกรรมลง						
18	ทำงานได้น้อยกว่าที่ตั้งใจไว้						
19	ทำงาน หรือกิจกรรมระมัดระวังลดลงกว่าปกติ						
20.	ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ร่างกายไม่ค่อยแข็งแรงหรืออารมณ์ไม่ค่อยดี ทำให้ท่านหงุดหงิด รำคาญคนในบ้าน เพื่อนฝูง หรือเพื่อนบ้าน บ้างหรือไม่?	ไม่เลย	เพียงเล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มีมากที่สุด	
21.	ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมาท่านปวดเมื่อยตามร่างกายมากน้อยขนาดไหน?	ไม่มี	น้อยมาก	น้อย	ปานกลาง	รุนแรง	รุนแรงมาก
22.	ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ท่าน เจ็บปวดแขน ขา หลัง ไหล่ จนทำงานที่เคยทำทุกวัน ไม่ได้ บ้างหรือไม่? (รวมทั้งงานที่ท่านออกบ้าน และงานบ้าน)	ไม่เลย	เพียงเล็กน้อย	ปานกลาง	ค่อนข้างมาก	มีมากที่สุด	

ส่วนที่ 2 แบบสอบถามภาวะสุขภาพและคุณภาพชีวิต

ส่วนที่ 1 แบบสอบถามสภาวะสุขภาพทั่วไป

คำชี้แจง : ข้อคำถามต่อไปนี้จะถามถึงสุขภาพของท่าน เป็นข้อมูลข่าวสารที่ช่วยให้ทราบว่า ท่านรู้สึกอย่างไร? ในช่วงที่ผ่านมา และท่านสามารถทำกิจกรรมตามปกติได้อย่างไร? ถ้าท่านไม่มั่นใจในการตอบคำถาม โปรดให้คำตอบที่ดีที่สุดที่ท่านเข้าใจ

คำถามต่อไปนี้ ถามเกี่ยวกับความรู้สึก และเรื่องราวตัวท่านเอง ที่ผ่านมามีในช่วง 1 เดือน ขอให้ท่านโปรดเลือก ข้อที่ใกล้เคียงกับความรู้สึกของท่านมากที่สุดว่า ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมาเกิดขึ้นกับท่านบ่อยครั้งแค่ไหน?

		ตลอดเวลา	เป็นส่วนใหญ่	บางครั้ง	แทบจะไม่	ไม่เลย
23.	สดชื่น แจ่มใส					
24.	กระวนกระวายใจ					
25.	เหงา หงอย หดหู่จนไม่มีอะไรทำให้สดชื่นขึ้นได้					
26.	สงบ และเป็นสุข สบายใจ ใจนิ่ง					
27.	มีพลังงานมาก, ขยันมาก อยู่เฉยๆ ไม่ได้					
28.	ท้อแท้ ห่อเหี่ยวไม่อยากทำอะไรเลย					
29.	ทนอะไรไม่ค่อยได้ หงุดหงิด โมโหง่าย					
30.	มีความสุข					
31.	เหนื่อย เมื่อยล้า					
32.	ในช่วง 1 เดือนที่ผ่านมา ท่านไม่ค่อยแข็งแรง หรืออารมณ์ไม่ดี จนทำให้ไปเยี่ยม หรือพบปะเพื่อนฝูงญาติ และคนอื่นๆ ไม่ได้ หรือไม่?	ตลอดเวลา	เป็นส่วนใหญ่	บางครั้ง	แทบจะไม่	ไม่เลย
		จริงที่สุด	ส่วนใหญ่จริง	ไม่ทราบ	ส่วนใหญ่ไม่จริง	ไม่จริงเลย
33.	ท่านดูเหมือนจะป่วยง่ายกว่าคนอื่นๆ					
34.	ท่านมีสุขภาพดีเหมือนคนอื่นเมื่อเทียบกับคนที่ท่านรู้จัก					
35.	ท่านคิดว่าสุขภาพของท่านจะแย่ลง					
36.	สุขภาพของท่านดีเยี่ยม					

APPENDIX F

Dietary record form and medical compliance record form

แบบบันทึกพฤติกรรมการรับประทานอาหารของผู้ป่วย

คำชี้แจง แบบบันทึกพฤติกรรมการรับประทานอาหาร จัดทำขึ้นเพื่อให้ท่านและ/หรือสมาชิกในครอบครัวที่ดูแลท่านอย่างใกล้ชิดในแต่ละวัน ท่านและสมาชิกผู้ดูแลในครอบครัวท่าน กรุณากรอกข้อความในแบบบันทึกการรับประทานอาหาร ตามความเป็นจริงที่ปฏิบัติในแต่ละวัน เพื่อให้ผู้วิจัยจะได้ทราบว่าท่านรับประทานอาหารอย่างไร ถูกต้องและเหมาะสมกับโรคที่ท่านเป็นอยู่หรือไม่ ข้อมูลที่ได้จากท่านจะเก็บเป็นความลับ จะใช้เพื่อการวิจัยและจะนำไปวางแผนเพื่อให้ความช่วยเหลือผู้ป่วยโรคเบาหวาน ในด้านการรักษา รวมถึงการให้ความรู้เพื่อประโยชน์ต่อสุขภาพของท่าน โดยข้อมูลนี้จะไม่ผลต่อการรักษาของท่านในปัจจุบันและในอนาคต

วัน	มื้ออาหาร	อาหารที่รับประทาน/น้ำดื่ม	ปริมาณ
จันทร์	มื้อเช้า		
	มือกกลางวัน		
	มื้อเย็น		
อังคาร	มื้อเช้า		
	มือกกลางวัน		
	มื้อเย็น		
พุธ	มื้อเช้า		
	มือกกลางวัน		
	มื้อเย็น		
พฤหัสบดี	มื้อเช้า		
	มือกกลางวัน		
	มื้อเย็น		
ศุกร์	มื้อเช้า		
	มือกกลางวัน		
	มื้อเย็น		

วัน	มื้ออาหาร	อาหารที่รับประทาน/น้ำดื่ม	ปริมาณ
เสาร์	มื้อเช้า		
	มื้อกลางวัน		
	มื้อเย็น		
อาทิตย์	มื้อเช้า		
	มื้อกลางวัน		
	มื้อเย็น		

ตัวอย่างรายการอาหารและผลไม้

คำชี้แจง รายการอาหารนี้เป็นเพียงตัวอย่าง เพื่อให้ท่านสะดวกในการเขียนเท่านั้น ไม่ใช่ตำรับอาหารสำหรับโรคเบาหวาน ถ้าท่านรับประทานอาหารนอกเหนือจากรายการต่อไปนี้ขอให้ระบุรายละเอียดชนิดของอาหาร ผลไม้ ขนมหวาน เครื่องดื่มตามความเป็นจริง เพื่อประโยชน์ในการคำนวณแคลอรีอาหารในแต่ละวันโดยประมาณ แต่จะไม่มีผลเสียใดๆต่อท่าน

รายการอาหาร	ผลไม้/ขนมหวาน
1. ต้มยำปลา	1. กัลฉ่ายไข่
2. ข้าวผัดหมูใส่ไข่	2. กัลฉ่ายหอม
3. ก๋วยเตี๋ยว, กวยจั๊บ	3. กัลฉ่ายน้ำวุ้น
4. บะหมี่สำเร็จรูป	4. ขนุน
5. น้ำพริกปลา	5. ละมุด
6. ปลาทอด	6. น้อยหน่า
7. ผัดผักคะน้าปลาหมึก	7. มะม่วงสุก
8. ผัดกะเพราหมู	8. เงาะ
9. เนื้อทอด, หมูทอด	9. ลำไย
10. ไก่ย่าง	10. มะม่วงดิบ
11. ส้มตำ	11. มะพร้าว
12. ห่อหมก	12. แอปเปิ้ล
13. แกงเลียง	13. พุทรา
14. ขนมจีนน้ำยา	14. ลางสาด

รายการอาหาร	ผลไม้/ขนมหวาน
15.กระเพาะปลา	15.มังคุด
16.น้ำพริกหนุ่ม	16.กระท้อน
17.แกงซี่เหล็ก	17.องุ่น
18.ขนนจีนแกงเขียวหวานไก่	18.ส้มโอ, ส้มเขียวหวาน
19.แกงจืดเลือดหมู	19.ระกำ
20.ไส้กรอกทอด, ไส้กรอกย่าง	20.มะละกอสุก
21.ไข่เจียว, ไข่ดาว, ไข่ต้ม	21.ฝรั่ง
22.น้ำพริกปลาร้า	22.ชมพู่
23.ยำกุ้งเส้น	23.แตงโม
24.ยำปลากระป๋อง	24.ลองกอง
25.สะเดาน้ำปลาหวาน	25.กล้วยบวชชี
26.ลาบหมู	26.ลอดช่อง
27.ปลาเน็ง	27.เป็ยกปูน, ขนมครก
28.ต้มยำทะเล, ต้มยำไก่	28.ทองหยิบ, ทองหยอด, ฝอยทอง
29.ราดหน้าหมู	29.ข้าวเหนียวเปียก
30.ข้าวต้มปลา, ข้าวต้มไก่, ข้าวต้มหมู	30.สาคุเปียก, สาคุถั่วดำ
31.แกงหน่อไม้	31.ถั่วเขียวต้มน้ำตาล
32.ชุบหน่อไม้	32.ข้าวต้มมัด

หมายเหตุ-ลงบันทึกเป็นจำนวน

1. ข้าวสวยจำนวน....ทัพพีต่อมือ
2. ข้าวเหนียวจำนวน.....ก้อน/ปั้นต่อมือ
3. ขนมหวาน.....ถ้วย/ชิ้น
4. ผลไม้จำนวน.....ผล/ชิ้น

การปฏิบัติในการรับประทานยาตามแผนการวิจัย

คำชี้แจง ขอให้ท่านตอบคำถามเกี่ยวกับการรับประทานยา ตามความเป็นจริง และขอความกรุณาให้ท่านนำยาที่แพทย์สั่งมาด้วยทุกครั้งที่มาตรวจตามนัด ถ้าท่านลืมรับประทานยาในวันนั้นให้ข้ามไปเลย ไม่ต้องรับประทานยาเพิ่ม พร้อมกับบันทึกไว้ว่าลืม

หมายเลขประจำตัวผู้ป่วย □□□□□□

วันที่มาตรวจ.....เดือน.....พ.ศ.....

1. ท่านรับประทานยาครั้งแรกวันที่.....เดือน.....พ.ศ.....

2. ท่านรับประทานยาครั้งแรกอย่างไร

ก่อนอาหาร

หลังอาหาร

3. ปัจจุบันท่านรับประทานยา

ก่อนอาหาร

หลังอาหาร

4. ปัจจุบันท่านรับประทานยวันละกี่ครั้ง.....ครั้ง

5. ปัจจุบันท่านรับประทานยครั้งละกี่เม็ด.....เม็ด

6. ท่านได้รับยาจำนวนทั้งหมดกี่เม็ด.....เม็ด

7. จำนวนยาที่เหลือ.....เม็ด

สรุปความคิดเห็นของแพทย์ผู้รักษา.....

Compliance.....%

แพทย์ผู้ตรวจ.....

ผู้วิจัย/ผู้จัดบันทึกข้อมูล.....

(.....)

(.....)

วัน.....เดือน.....ปี.....

วัน.....เดือน.....ปี.....

APPENDIX G

Laboratory results

Table 1

Comparisons of average laboratory results pre - post experiment,
shown as mean \pm SEM

Variable	Normal range	Day 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Complete blood count	WBC 4.5-10 ($10^3/\mu\text{l}$)	7.84 \pm 1.80	7.43 \pm 1.08	7.62 \pm 1.61	7.45 \pm 1.71	7.65 \pm 1.60
	95% CI difference from mean	-	0.09, 0.90	0.38, 0.81	0.24, 1.03	0.41, 0.79
	RBC 4.0-6.0 ($10^6/\mu\text{l}$)	4.78 \pm 0.50	4.69 \pm 0.21	4.70 \pm 0.37	4.66 \pm 0.29	4.73 \pm 0.32
	95% CI difference from mean	-	0.12, 0.17	0.05, 0.22	0.01, 0.23	0.06, 0.17
	Hct (37-47%)	40.94 \pm 4.64	39.61 \pm 2.19	39.83 \pm 3.47	39.35 \pm 2.98	40.09 \pm 3.21
	95% CI difference from mean	-	2.15, 3.32	2.40, 1.75	2.70, 2.92	0.34, 0.25
	Hb (12-16 mg/dl)	13.71 \pm 1.58	13.40 \pm 0.56	13.29 \pm .65	13.35 \pm .69	13.68 \pm 1.34
	95% CI difference from mean	-	0.10, .52	0.17, 0.66	0.10, .61	0.47, 0.53
	PLC (140-440 $10^3/\mu\text{l}$)	299.46 \pm 74.63	293.23 \pm 36.43	297.00 \pm 48.86	297.00 \pm 33.22	285.83 \pm 45.94
	95% CI difference from mean	-	7.37, 19.83	15.77, 20.71	9.93, 14.87	3.52, 30.78

Table 1

Comparisons of average laboratory results pre - post experiment,
shown as mean \pm SEM (continued)

Variable	Normal range	Day 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Liver function test	TPP. 6.4-8.2 g/dl	7.60 \pm 0.39	7.35 \pm 0.37	7.34 \pm 0.39	7.53 \pm 0.37	7.65 \pm 0.34
	95% CI difference from mean	-	0.10, .39	0.10, .40	0.07, .20	0.17, .08
	GLOB 2.5-3.5 g/dl	3.48 \pm 0.44	3.38 \pm .58	3.34 \pm .36	3.48 \pm .52	3.53 \pm .35
	95% CI difference from mean	-	0.11, 0.32	0.06, 0.27	0.19, 0.20	0.17, 0.09
	ALB 3.5-5.0 g/dl	4.11 \pm 0.36	3.95 \pm 0.48	3.99 \pm 0.43	4.09 \pm 0.41	4.15 \pm 0.37
	95% CI difference from mean	-	0.02, 0.34	0.04, 0.28	0.13, 0.17	0.17, 0.10
	TBIL 0.0-1.0 g/dl	0.62 \pm 0.18	0.60 \pm 0.19	2.36 \pm 0.97	0.54 \pm .29	0.55 \pm 0.21
	95% CI difference from mean	-	0.04, 0.09	5.38, 1.93	0.02, 0.19	0.01, 0.15
	SGOT. 15-37 u/L	25.00 \pm 11.32	26.96 \pm 13.52	27.06 \pm 10.99	26.26 \pm 14.91	23.80 \pm 8.49
	95% CI difference from mean	-	7.01, 3.08	6.17, 2.07	6.83, 4.30	1.97, 4.37
	ALP	77.56 \pm 19.93	75.93 \pm 8.00	79.10 \pm 14.19	74.86 \pm 19.74	75.13 \pm 15.02
	95% CI difference from mean	-	1.35, 4.62	6.83, 3.76	4.67, 10.07	3.17, 8.04

Table 1

Comparisons of average laboratory results pre - post experiment,
shown as mean \pm SEM (continued)

Variable	Normal range	Day 0	Week 2	Week 4	Week 8	Week 12
Renal function test	BUN 7-14 mg/dl	12.16 \pm 4.10	13.53 \pm 3.66	12.94 \pm 3.52	13.00 \pm 3.82	12.79 \pm 4.13
	95% CI difference from mean	-	2.73, 0.01	2.09, 0.53	2.46, 0.39	2.16, 0.92
	Creatinine 0.6-.3mg/dl	0.76 \pm 0.26	0.82 \pm 0.25	0.82 \pm 0.30	0.77 \pm 0.26	0.80 \pm 0.30
	95% CI difference from mean	-	0.15, 0.03	0.17, 0.05	0.11, 0.08	0.15, 0.07
	Urine protein Negative	1.05 \pm 0.17	1.01 \pm 0.18	1.01 \pm 0.18	1.35 \pm 1.64	1.01 \pm 0.18
	95% CI difference from mean	-	0.03, 0.10	0.03, 0.10	0.91,0.31	0.03,0.09
Electrolytes	Na ⁺ 136-147 mmol/L	138.36 \pm 2.4	137.16 \pm 3.2	138.23 \pm 5.2	137.33 \pm 2.2	137.53 \pm 2.9
	95% CI difference from mean	-	0.01, 2.41	1.82, 2.09	0.18, 1.87	0.26, 1.93
	K ⁺ 3.5-5.10 mmol/L	4.27 \pm 0.34	4.28 \pm 0.38	4.29 \pm 0.34	4.27 \pm 0.38	4.16 \pm 0.40
	95% CI difference from mean	-	0.01,2.41	1.82,2.09	0.18,1.87	0.26,1.93
	Cl ⁻ 95-106 mmol/L	100.83 \pm 3.37	99.70 \pm 2.65	101.03 \pm 4.04	100.90 \pm 2.77	99.83 \pm 3.11
	95% CI difference from mean	-	0.23,2.50	1.68,1.28	1.18,1.04	0.42,2.41

BIBLIOGRAPHY

American Diabetes Association. "Position Statement." Diabetes Care 27 (2004):1-143.

American Diabetes Association. "Implication of the Diabetic Control and
Complication Trial". Diabetic Care 25 (2002):25-7.

American Diabetes Association. "Test of glycemia in diabetes." Diabetes Care 25
(2002):97-9.

American Diabetes Association. "Standard of medical care for patient with diabetes"
Diabetes Care 25 (2002):33-49.

American Diabetes Association: "Screening of Diabetes". Diabetes Care 24
(2001):218.

American Diabetes Association: "Report of expert committee on the
diagnosis and Classification of diabetes mellitus." Diabetes Care 20
(1997):1187-97.

American Diabetes Association. "Screening for type 2 diabetes". Diabetes Care 22.
(1999)(Suppl 1) : s 20 –s 23.

Attawit A, Chavalittumrong , Basiddhi, Chutaputti and Panyamung. "Chronic toxicity
study of *Malvastrum coromandelianum* (L.) Garck." Bulltin of Department of
Meddical Science 40(3)(1998): 261-271.

Atkinson MA, Maclaren NK. "The pathogenesis of insulin dependent diabetes".
N Eng J Med 331(1994):1428-1436.

Bureau of Health Policy and Plan Ministry. Chronic disease :Heart disease and diabetes. Ministry of Public Health in Thailand;1995-1996.n.p.n.d.

Birch, C & Greear, K H:Nursing care of clients with Endocrine Disorder of the Pancreas.1997.

Bailey, C.J. "Biguanides and NIDDM." Diabetic Care15 (1992): 755-772.

Brown SA "Meta analysis of diabtes patient research :variation in intervention effects across studies." Research &Nursing and Health 15 (1998):409-419

Cheepudomwits, Chapman N, He J, Neal B, Suriyawongpaisan P,Whelton P, Woodward M, "Cardiovascular risk factor level in urban and rural Thailand: Results from the International Collaborative study of cardiovascular Disease in Asia (Inter ASIA) ".Eur J cardiovase Prev Rehab. (2003).

Chaisson JL, Jossy RG, Hanefeld M, arasik A, and Laakso M, "Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus:The stop –NIDDM randomized trial" Lancet 359 (2002):2072-2077.

Chaisson et al. "The efficacy of acarbose in the treatment of patient with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a multicenter controlled clinical trial."Ann Intern Med.(1998).

Consoli A."Role of liver in pathophysiology of NIDDM."Diabetes Care15 (1992):430
Committee Report. "Report of the Expert committee on the diagnosis and classificationof diabetes mellitus." Diabetic Care 24(2001):5s-20S.

DCCT research group. "The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus". The Diabetes Control and Clinical Trial. N Eng J Med 329(1993) :978-86.

DCCT research group. "Influence of intensive diabetes treatment on quality of life outcomes in diabetes control and complications trial." Diabetic Care 11 (1988):725-32.

Davis SN and Granner Dx. Insulin, oral hypoglycemic agent, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In :Hardman JG, Limbird LE, editor. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed New York: Pergamon press; 2001.p.1679-714.

Diabetes prevention program research group. "Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention of metformin" N Engl J Med 346 (2002): 393-403.

Expert committee. "Diagnosis and classification of diabetes mellitus" Diabetic Care 22 (1999):S5-S20

Emilien G, Maloteaux JIM, Ponchon M. " Pharmacological management of diabetes : Recent progress and future perspective in dialy drug treatment". Pharmacol Ther 81 (1999):37-51.

Fernandes SS, Furriel RPM, Petenusci SO, Leone FA. "Streptozotocin-induced diabetes: significant changes in the kinetic properties of the soluble form of rat bone alkaline phosphatase." Biochem Pharmacol 58 (1999):841-9.

Franse LV., Pahor M., " Hypokalemia associated with diuretic use and cardiovascular events in the Systolic Hyertention in the Elderly Program." Hypertension 35 (2000):1025-30.

Fujioka K, et al. "Weight loss with sibutramine improve glyceic control and othermetabolicparameters in obese patient with type 2 diabetes mellitus." Diabetes Obes Metab 2 (2000):175-87.

Garber AJ."Strategies for better diabetes control in the US." Drug 58 (1999):55-60

Harris MI ."Diabetes in American : Epidemiology and Scope of the problem." Diabetes care 21 (1998) (Suppl 3): c 11 – 14.

Harvey S.Title(Diabetes Type2).[online].Available protocol:[http://www. Well connect.com](http://www.Wellconnect.com) [21/1/2004]. 1998.

Holman, R.R.& Turner R.C. "The basal plasma glucose a simple index of diabetes". Clinical Endocrinal 14 (1981) :275-286.

In J.M. Black& Massavin-Jacobs, E.(5thEds), Medical surgical Nursing:Clinical Management for continuity of care. Pennsylvania:W.B. Saunders.(1955-2002).

James PT, et al.TheWorldwide obesity epidemic.Obesity epidemic.Obes Res 9 (2001).

Jacobson Am , De Groot M , Samson JA ." The evaluation of two measures of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes." Diabetes Care 17 (4) (1994) : 267 – 74.

Jesadanont S, Sitthivej C, and Pongsamart S. "Antimicrobial activity of water extract from an herb with hypoglycemic activity *Mavastrum coromandelianum*" Thai J Pharm Sei 29 (2005):120.

Jesadanont S, et al. "Oral hypoglycemic activity of water extract from Ya-Tevada *Malvastrum coromandelianum* Garck equivalent to insulin injection" Thai J Pharm Sei 29 (2005):125.

Joyce and Lefever Kee, Laboratory & diagnosis test with nursing complication. United State of America ,1995.

Joan R.S., MC Do Well< Derek Gordon, Diabetes caring for patient in the community. United State of America by Churchill Livingstone, 1996.

Kahn RC, Vicent D, Doria A. Genetics of non-insulin-dependent (type-II) diabetes mellitus. Annu Rev Med .1966;74:509-31

Kaufman D, et al. Autoimmunity to two form of glutamate decarboxylase in insulin-dependent mellitus. J Clin Invest.1992; 89:283-292.

Keinanen KS , Ohinmaa A, Pajumpaa H , Koivakangas P. "Health related quality of life in diabetic patients measured by the Nottingham Health Profile." Diabet Med 13 (4) (1996): 382–8.

King H; Aubert RE, Herman WH . "Global burden of diabetes, 1995 – 2025 " Diabetes Care 21 (9) (1998):1414 – 1431.

Khukot Medical Center. Report of number of patient in primary health care unit. 2005.

Lan MS, Wasserfall C, Maclaren NK, Notkins AL. " IA-2 transmembrane protein of the protein tyrosine phosphatase family, is a major autoantigen in insulin-independent diabetes mellitus." Proc Natl Acad Sci USA.93 (1996):6367-6370.

Lewis JB, Bain RP, et al. " Effects of intensive blood pressure control on the Course of type 1 diabetic nephropathy." AM J Kidney Dis 34 (1999):809-17.

Leuwpaiboon A, et al. The study of using medical plant for self-treatments of diabetes mellitus patients attending community hospital in Nakhonpathom province. Research Study .Faculty of Pharmacology, Mahidol University;1991.

Lu, et al. Identification of a second transmembrane protein tyrosine phosphatase, IA-2 as and autoantigen in insulin- dependent diabetes mellitus: precursor of the 37-Da .1996.

Lynch JL. " Drug therapy for type 2 diabetes." J Pharm Pract 12 (1999):84-97.

Mazze, Roger, Stock, Elli, Simon, Gregg, Bergenstal, Richard and Etwiler, Donnell. Stage Diabetes Management A systematic approach. International Diabetic Center, 2000:209.

Ministry of Public Health. Non communicable disease prevention committee by minister cabinet approval. Nonthaburi:1995.

Mayer-Devis EJ, D Agostino R, Karter AJ, et al. "Intensively and amount of physical activity in relation to insulin sensitivity:The insulin resistance Atherosclerosis Study." JAMA 279 (1998):669-74.

- Melander A. Sulfonylureas in the treatment of non-insulin-dependent diabetes
 In: Nattrass M, Hale PJ, editors. *Clinical Endocrinology and Metabolism*
 London: Bailliere Tindall: 1988.
- Metzger BE., Constant DR (ED) " Proceeding of the Fourth International Workshop
 Conference on Gestational Diabetes Mellitus." Diabetes Care 21 (1998):B1-
 B167.
- Myers MA, et al, "Pancreatic islet cell cytoplasmic antibody in diabetes is represented
 By antibodies to islet cell antigen 512 and glutamic acid decarboxylase."
Diabetes Care 44 (1995):1290-1295.
- McCance DR, et al. "Comparison of tests for glycosylated haemoglobin and two
 hour plasma Glucose concentration as diagnostic methods for diabetes"
BMJ 308 (1994):1323-8.
- Mortality In : *Diabetes 2001 Vital Statistic* , American Diabetes Association,
 Virginia: Port city Press Inc;2001:75-85.
- Moller DE, Bjorback C, Vidal-Puig A. "Candidate genes for insulin resistance"
Diabetes Care 19 (1996):396-400.
- National Diabetes Data Group : "Classification and diagnosis of diabetes mellitus
 and categories of glucose intolerance." Diabetes Care 28 (1979):1039-57.
- Nitiyanant W, Ploybutr S, et al. "Evaluation of the new fasting plasma glucose
 cut point of 7.0mmol/l in detection of diabetes mellitus in the Thai
 population." Diabetes Res Clin Pract. 41 (1998):171-6.

Panzram G. Mortality and survival in type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus. Diabetologia 1987;30:123-31.

Permpipat , et al. " Hypoglycemic effect of Medicinal plants in Animal model." Bullentin of department of Medical Science .(1991):68-69.

Polonsky KS, et al. "Non-insulin dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance." Eng IJ Med 334 (1996):777-784.

Piper.B. Diet and Nutriion UK:Chapman& Hall.1996.

Putsuk, P. Financial expenditure of patients with diabetes mellitus. M.S. Thesis in Science (Epidemiology), Faculty of Graduated Studies, Chiang Mai University.1999.

Rang Hp, Dale MM., Ritter JM. The endocrine pancrease and the control of blood glucose. Phamacology.4th ed Edinburgh:Churchill Livingston;1999.385-98.

Rasmidatta S, Khunsuk-mengrai K,Waranyupong C. "Risk factors of diabetic retinopathy in non insulin dependent diabetes mellitus."J Med Assoc. Thailand. 81 (1998):169-7.

Rattanajarasroj S, Bansiddhi J, Kun-Anek A,and Chaorai B. " Hypoglycemic Activity of Daikhad (Malvastrum coromandelianum (L.) Garcke) in rat."Bullentin of department of Medical Science. (2005):180-192.

Rasmidatta S, Khunsuk-Mengrai K, Warunyawong C."Risk factors of diabetic retinopathy in non insulin dependent diabetes mellitus." J Med Assoc Thailand 81 (1998):169-74.

- Srivarajan, pradeep. Malvaceae of Southern Peninsular India: A Taxonomic Monograph. Daya publishing House Delhi, 1996.
- Stratton IM., et al. "Assosiation of glycemia with macrovascular and microvascular complication of type2 diabetes (UKPDS35):Prospective observation study." BR Med J 321 (2000):405-12.
- Shepherd PR, Kahn BB. "Glucose transport and insullination. Implications for insulin resistance and diabetes mellitus." Neng J Med 341 (1999):248-57.
- Tandhanand S, Nitayanant W, Chandraprasert S, et al. "Status of diabetes and complication in Thailand- Findings of alarg observational study." J Asean Fed Endoc 19 (Suppl ½) (2001):1-7.
- Traitatvorakul P, PauviliaG. "Peripheral arterial occlusive disease in Thailand diabetic" : A study by non invasive vascular test. J Med Assoc Thailand 81(1988): 618- 22.
- Tontonoz P, Hu E, Spiegelman BM. " Stimulation of adeposegenesis in fibroblast By PPARgamma 2, a lipid activated transcription factor." Cell 1994,79 (1994):1147-56.
- Umeh L, Wallhagen M, and Nicoloff N. "Identifying diabetic patients at hight risk for amputation . The Nurse Practitioner 24 (1999):56-70.
- United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. "The effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overwieght patients with type 2 diabets (UKDPS 34)" Lancet 353 (2001):1672-1678.

Voutilainen, R.M., Terasvita, EM, Usitupa, I.J. and Niskanen, K.L. "Age related macular degeneration in newly diagnosed type 2 diabetic patients and control subjects." Diabetes Care 23 (2001):1672-1678.

Van Der Dose FE, et al. "Symptom and well-being in relation to glycemic control in type 2 diabetes." Diabetes Care. 19(1996): 204-10.

Vichayanrat A. Textbook of diabetes Mellitus. The endocrine Society of Thailand, 2003.

Wing RR., Blair EH., Bononi P., Marcus MD., Watanabe R., Berman RN. "Caloric restriction is a significant factor in improvements in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients." Diabetes Care. 17(1994):30-36.

Weir GC., Nathan DM., Singer DE. "Standards of care for diabetes (Technical Review)." Diabetes Care. 17 (1994): 1514-1522.

Wei M, Gaskill SP, Haffner SM and Stern MP. Effect of diabetes and level of glycemia on all cause and cardiovascular mortality, The San Antonio Heart Study. Diabetes Care 21 (1998) :1167-72.

Weyer C, Bogadus C, Mott DM, and Pratley RE. "The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus." J Clin Invest 104 (1999) :787-94.

World Health Organization : "Diabetes Mellitus: Report of a WHO study group." Technical Report Series 727 Geneva, WHO 1985.

World Health Organization. "Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complication : Report of a WHO consultation. Part 1" World Health Org.(1999).

World Health Organization. "Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic." Geneva, World Health Org. (2000).

Zimmet PZ, et al. "Latent autoimmune diabetes mellitus in adult ;the role of antibodies to glutamic acid decarboxylase in diagnosis and prediction of insulindependency." Diabet Med (1994).

Other Material

Inter ASIA. The prevalence and management of diabetes in Thai adults: the international collaborative study of cardiovascular disease in Asia 003. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>> January 2006.

Michael W., Insulin function. <<http://www.indstate.edu /thcme/mwking/diabetes.>> July 2007.

National Diabetes Statistics. Total prevalence of diabetes in the United State, all ages, 2005. <[http:// diabetes. niddk. gov./dm/pubs/statistic.](http://diabetes.niddk.gov./dm/pubs/statistic.)> July 2007.

Malvastrum coromandelianum. <[http:// www.hear.org/starr/hiplan/imagediabetes.](http://www.hear.org/starr/hiplan/imagediabetes.)> July 2007.

World Health Organization. Diabetes: The cost of diabetes . <<http://www.who.int/mediacenter> > November 2004.

CURRICULUM VITAE

NAME	PATTARAPORN TUNGSUKRUTHAI
BIRTHDAY	17 June 1964
EDUCATION	1. Degree Bachelor of Nursing 2. Master Degree of Education (Health Education) 3. Doctor of Philosophy (Medical Sciences)
THESIS SCHOLARSHIP	Thai Traditional Medicine Development of Foundation Ministry of Public Health