

**ประสิทธิผลและความปลอดภัยของผักเชียงดาต่อการควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด
ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2: การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน**

นรินทรา นุตชาติ¹, ราตรี สว่างจิตร์², ณธร ชัยญาคุณาพฤษ^{3,5}, พีรยา ศรีผ่อง²

¹นักศึกษาระดับปริญญาโท สาขาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

²หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

³ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

⁴คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยโมนาช มาเลเซีย ประเทศมาเลเซีย

⁵คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวิสคอนซิน-เมดิซัน ประเทศสหรัฐอเมริกา

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานเกี่ยวกับประสิทธิผลและความปลอดภัยของผักเชียงดาต่อการควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 **วิธีการ:** ผู้วิจัยสืบค้นข้อมูลงานวิจัยที่ถูกต้องพิมพ์ในฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ ได้แก่ Pubmed, Embase, Scopus, CENTRAL, AMED, CINAHL, Web of science, www.clinicaltrials.gov และฐานข้อมูลในไทยตั้งแต่เริ่มต้นฐานข้อมูล จนถึงสิ้นเดือนกรกฎาคม 2560 ผู้วิจัยคัดเลือกงานวิจัยทางคลินิกแบบมีกลุ่มควบคุมทั้งชนิดที่มีการสุ่มและไม่มีการสุ่ม ที่ประเมินผลการใช้ผักเชียงดาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 การศึกษาใช้โมเดลการวิเคราะห์แบบสุ่มและรายงานผลการวิเคราะห์เป็น Weighted Mean Difference (WMD) กับช่วงความเชื่อมั่น 95% (95%CI) ผลลัพธ์หลัก คือ ระดับน้ำตาลในเลือด ผลลัพธ์รอง คือ ระดับไขมันในเลือด **ผลการวิจัย:** การสืบค้นพบงานวิจัยที่สอดคล้องกับเกณฑ์คัดเข้า 5 ฉบับ งานวิจัยศึกษาผลของผักเชียงดาโดยใช้เป็นการรักษาเสริมนาน 4-12 สัปดาห์ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงจำนวน 215 คน งานวิจัย 4 ใน 5 ฉบับ มีคุณภาพปานกลางเมื่อประเมินด้วย ROBINS-I ผลการวิเคราะห์อภิมานพบว่า กลุ่มที่ใช้ผักเชียงดามีแนวโน้มที่ระดับน้ำตาลในเลือด (FBG) ลดลงเฉลี่ย 2.86 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI; -18.15, 12.43) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.98$) และระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสมในเลือด (HbA1c) ลดลงร้อยละ 0.21 (95% CI; -0.84, 0.42) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.46$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก กลุ่มที่ได้รับผักเชียงดายังสามารถลดระดับไขมันรวมและไตรกลีเซอไรด์ได้มากกว่ากลุ่มยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยลดไขมันรวม 28.26 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95% CI; -36.19, -20.34) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.40$) และไตรกลีเซอไรด์ลดลง 21.03 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95% CI; -27.93, -14.13) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.59$) กลุ่มของผักเชียงดามีผลข้างเคียงโดยเฉพาะต่อตับและไตไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม **สรุป:** งานวิจัยที่ศึกษาผลของผักเชียงดาต่อการควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีไขมันในเลือดสูงยังมีจำกัดหลักฐานทางคลินิกในปัจจุบันยังมีไม่เพียงพอที่จะสนับสนุนการใช้ผักเชียงดาในการลด FBG และ HbA1c แต่สนับสนุนการใช้ผักเชียงดาเป็นการรักษาเสริมเพื่อลดระดับไขมันรวมและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าว การใช้ผักเชียงดาที่มีความปลอดภัยสูง อย่างไรก็ตามควรมีการวิจัยเพิ่มเติมในตัวอย่างขนาดใหญ่และมีการออกแบบการวิจัยที่ดี

คำสำคัญ: ผักเชียงดา โรคเบาหวาน การวิเคราะห์อภิมาน การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ

รับต้นฉบับ: 7 มิ.ย. 2560, รับลงตีพิมพ์: 17 ก.ย. 2560

ผู้ประสานงานบทความ: ราตรี สว่างจิตร์ หน่วยปฏิบัติการวิจัยเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม ต.ขามเรียง อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150 E-mail: ratree.m@msu.ac.th, ratree1085@yahoo.com

Effectiveness and Safety of *Gymnema sylvestre* on Glycemic and Lipid Control in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis

Narintra Nutadee¹, Ratre Sawangjit², Nathorn Chaiyakunapruk³⁻⁵, Peeraya Sripong²

¹Master Student in Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

²Clinical Pharmacy Research Unit, Faculty of Pharmacy, Mahasarakham University

³Pharmacy Practice Unit, Faculty of Pharmaceutical science, Naresuan University

⁴School of Pharmacy, Monash University Malaysia, Malaysia

⁵School of Pharmacy, University of Wisconsin-Madison, United State of America

Abstract

Objective: To undertake a systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of *Gymnema sylvestre* in glycemic and lipid control in patients with type 2 diabetes. **Methods:** The researchers searched published reports through the electronic databases including Pubmed, Embase, Scopus, CENTRAL, AMED, CINAHL, Web of science, www.clinicaltrials.gov and databases in Thailand from inception to July 2017. The researchers selected randomized or non-randomized trials with a control group on the effectiveness of *Gymnema sylvestre* in patients with type 2 diabetes. The study employed random effect model and reported Weighted Mean Difference (WMD) with confident interval 95% (95%CI). The primary outcome was FBG and the secondary was HbA1c. **Results:** The search identified 5 studies consistent to inclusion criteria. The studies determined the effects of *Gymnema sylvestre* as a supplemental therapy for 4-12 weeks in 215 type 2 diabetes. Four-fifth of the studies showed moderate quality as assessed using ROBINS-I. Meta-analysis showed that patients in *Gymnema sylvestre* tended to have a decrease in fasting blood sugar (FBS) for 2.86 mg/dl (95%CI; -18.15, 12.43) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.98$) and in HbA1c 0.21% (95% CI; -0.84, 0.42) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.46$) when compared to placebo group. *Gymnema sylvestre* group had a significant reduction in total cholesterol for 28.26 (95%CI; -36.19, -20.34) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.40$) and in triglyceride for 21.03 mg/dl (95% CI; -27.93, -14.13) ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.59$). The adverse effects on liver and kidney found in *Gymnema sylvestre* group were not different from those in the control. **Conclusion:** The studies on the effects of *Gymnema sylvestre* on glycemic and lipid control in patients with type 2 diabetes with hyperlipidemia were scarce. Present evidence is not enough to support the use of *Gymnema sylvestre* for reducing FBS and HbA1c. However, it supports the use as a supplement for reducing total cholesterol and triglyceride in such group of patients. The use of *Gymnema sylvestre* is safe. However, additional studies with a large sample size and strong design are needed.

Keywords: *Gymnema sylvestre*, type 2 diabetes, meta-analysis, systematic review

บทนำ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังที่เกิดจากการมีภาวะดื้อต่ออินซูลิน หรือมีความบกพร่องในกระบวนการสังเคราะห์น้ำตาลจากตับจนมีการผลิตน้ำตาลที่มากเกินไป นอกจากนี้ยังพบความบกพร่องในการทำงานของเบต้าเซลล์ที่ตับอ่อนทำให้มีความสามารถในการหลั่งอินซูลินที่ลดลง ส่งผลให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (1) โรคนี้เป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของทั่วโลก รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากมีจำนวนผู้ป่วยเพิ่มขึ้นทุกปี (2) เบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่รักษาไม่หายขาด ต้องใช้เวลานาน และใช้ค่าใช้จ่ายในการรักษาสูง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะแทรกซ้อนจากโรคเบาหวาน นอกจากนี้ผู้ป่วยเบาหวานมักมีภาวะอ้วนหรือไขมันในเลือดผิดปกติร่วมด้วย ซึ่งเป็นปัจจัยส่งเสริมทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดยากขึ้น อีกทั้งยังเป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ ผู้ป่วยเบาหวานจึงจำเป็นต้องควบคุมน้ำหนักและไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับที่เหมาะสม ยารักษาโรคเบาหวานในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดในการควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด อีกทั้งยังมีอาการข้างเคียงหลายอย่าง (3) ทำให้ผู้ป่วยแสวงหาการรักษาทางเลือกในการรักษาโรคเพิ่มเติม

สมุนไพรเป็นทางเลือกสำคัญอย่างหนึ่งที่กำลังได้รับความนิยมในผู้ป่วยหลายโรครวมทั้งผู้ป่วยเบาหวาน ดังจะเห็นได้จากรายงานของ National Health Interview Survey ในสหรัฐอเมริกาปี 2550 ซึ่งพบว่า ประชากรสหรัฐอเมริกาที่มีอายุตั้งแต่ 18 ปีขึ้นไปมีการใช้สมุนไพรและการแพทย์ทางเลือกในการรักษาโรคประมาณร้อยละ 40 (4) วิชา อุทยานินทร์และคณะ สำรวจพฤติกรรมการใช้สมุนไพรของผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยจำนวน 1,922 ราย พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 41 มีการใช้สมุนไพรเพื่อลดระดับน้ำตาล (5) นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยทั้งในไทยและต่างประเทศที่ศึกษาผลของสมุนไพรหลายชนิดต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือด (6-7) แต่งานวิจัยข้างต้นยังไม่รวมผักเชียงดาในรายการสมุนไพรที่ศึกษา ทั้ง ๆ ที่มีรายงานการศึกษาระยะก่อนคลินิก (pre-clinic) (8) และทางคลินิก (9) ที่บ่งชี้ว่า ผักเชียงดาสามารถลดน้ำหนักและลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดี ใบของผักเชียงดามีสารกลุ่ม triterpenoid saponins ที่ประกอบด้วย oleanane และ dammarene classes และมีสารสำคัญ คือ gymnemic acid (oleanane saponin class) ซึ่งมีฤทธิ์ในการลดระดับน้ำตาล

ในเลือดโดยไปกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจากตับอ่อน และยังมีกลไกอื่น ๆ ได้แก่ กระตุ้นการสร้าง islet cells เพิ่มกระบวนการสลายน้ำตาลกลูโคสและลดการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสที่ลำไส้เล็ก (10) ในตำรายาไทยมีการขนานนามผักเชียงดาว่าเป็นสมุนไพรพรางน้ำตาล นอกจากนี้ ยังมีผลิตภัณฑ์จากผักเชียงดาที่มีจำหน่ายในหลายประเทศซึ่งอ้างว่า สามารถใช้ควบคุมระดับน้ำตาลและ/หรือระดับไขมันในเลือดได้

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์ที่ชัดเจนว่า ผักเชียงดาสามารถใช้ในข้อบ่งใช้ดังกล่าวได้ ดังนั้นผู้วิจัยจึงสนใจศึกษาผลของผักเชียงดาในการลดระดับน้ำตาลในเลือด (FBS) ระดับน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) ระดับไขมันในเลือด และความปลอดภัยของการใช้ผักเชียงดาในผู้ป่วยเบาหวาน

วิธีการวิจัย

การวิจัยครั้งนี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) และการวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) จากงานวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมทั้งในรูปแบบสุ่ม (randomized controlled trial; RCT) และแบบไม่มีการสุ่ม (non-randomized clinical trial; non RCT) ที่ศึกษาเกี่ยวกับผลของผักเชียงดาต่อการควบคุมระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ผู้วิจัยทำการศึกษาตามแนวทางการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบของ Cochrane collaboration framework guidelines (11) และรายงานผลการศึกษารูปแบบ PRISMA Statement (12) โดยมีการลงทะเบียนโปรโตคอลของการศึกษาในเวปไซด์ PROSPERO มีรหัสโปรโตคอลคือ CRD 42017068079

การสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัย

ฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ที่ใช้ในการสืบค้น ได้แก่ Pubmed, Embase, Scopus, Cochrane Central Register of Control Trials (CENTRAL), Allied and Alternative Medicine Database (AMED), Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Web of science และ www.clinicaltrials.gov และฐานข้อมูลอิเล็กทรอนิกส์ในประเทศไทย ได้แก่ Thai library integrated system: ThaiLIS, Thai thesis (<http://tdc.thailis.or.th/>), Thai Index Medicus (<http://cuml.md.Chula.ac.th/>) สำนักงานข้อมูลสมุนไพรมหิดล (<http://medplant.ma>)

hidol.ac.th/) และ กรมแพทย์แผนไทย (<http://www.dtam.moph.go.th/>) นอกจากนี้ คณะผู้วิจัยได้สืบค้นจากเอกสารอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบที่เคยศึกษา ก่อนหน้า และเอกสารอ้างอิงที่อยู่ในรายงานต้นฉบับใน ห้องสมุดมหาวิทยาลัย การสืบค้นใช้คำสำคัญ (key words) หรือ คำค้นหาทางการแพทย์ (medical subject headings; MeSH) ในการสืบค้นสำหรับฐานข้อมูล Pubmed เช่น ภาวะ โรคใช้คำว่า “diabetes” ซึ่งเป็นคำค้นหาทางการแพทย์ที่รวม โรคหรือภาวะที่เกี่ยวข้องกับโรคเบาหวานซึ่งรวมทั้งภาวะ ก่อนเบาหวาน (pre-diabetes) ไว้ ส่วนคำค้นอื่น ๆ ที่เกี่ยวกับสมุนไพร โรคและรูปแบบการศึกษาที่สนใจ ได้แก่ “gymnema”, “human”, “clinical trial”, “ผักเชียงดา”, “เบาหวาน”, “มนุษย์” โดยใช้คำเชื่อม และ/หรือ (and/or) การสืบค้นตั้งแต่เริ่มมีฐานข้อมูลจนถึงวันที่ 31 กรกฎาคม พ.ศ. 2560

ผู้วิจัย 2 คน (นรินทรา และ ราตรี) คัดเลือก งานวิจัยที่สืบค้นได้ตามเกณฑ์การคัดงานวิจัยเข้าและคัด ออกที่กำหนดไว้เป็นอย่างดีเป็นอิสระต่อกัน ทั้งนี้เพื่อตรวจสอบ ซึ่งกัน หากความเห็นไม่ตรงกันจะมีการปรึกษาหารือกัน ใน ทีมวิจัยและให้ผู้วิจัยที่ 3 (ณธร หรือ พีรยา) เป็นผู้ตัดสิน เกณฑ์ในการคัดเข้า คือ เป็นงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่ มีกลุ่มควบคุมทั้งรูปแบบสุ่ม (RCT) และแบบไม่มีการสุ่ม (non RCT) ที่ศึกษาผลของผักเชียงดาในรูปแบบต่าง ๆ (สารสกัด สมุนไพรเดี่ยวหรือ สมุนไพรผสม) ต่อการควบคุม ระดับน้ำตาลและ/หรือไขมันในเลือดในผู้ป่วยที่เป็น เบาหวานชนิดที่ 2 ส่วนงานวิจัยที่ไม่มีการรายงานผล การศึกษา หรือมีข้อมูลไม่เพียงพอ หรือไม่สามารติดติดต่อผู้ นิพนธ์เพื่อขอข้อมูลเพิ่มเติมได้ จะถูกคัดออกจากการศึกษา

การสกัดข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัย

ผู้วิจัย 2 คน (นรินทรา และ ราตรี) คัดย่อหรือสกัด ข้อมูลและประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษา อย่างเป็นอิสระต่อกัน โดยใช้แบบฟอร์มที่พัฒนาขึ้นตาม แนวทางของกลุ่ม Cochrane (13) เพื่อให้ได้ข้อมูลใน รูปแบบเดียวกัน ประเด็นสำคัญที่พิจารณา ได้แก่ 1) ชื่อ ผู้วิจัย ปีที่พิมพ์ ขนาดตัวอย่าง 2) ลักษณะของผลิตภัณฑ์ สมุนไพรที่ได้รับ 3) ลักษณะของผู้ป่วย/กลุ่มประชากรของ การศึกษา และ 4) การวัดผลลัพธ์ทั้งด้านประสิทธิผลและ ความปลอดภัย ระยะเวลาในการติดตามผล เป็นต้น

การวิจัยประเมินคุณภาพงานวิจัยทางคลินิกที่มี กลุ่มควบคุมและมีการสุ่ม (RCT) ด้วย Jadad's score (14)

และ Cochrane risk of bias (ROB)(15) ส่วนงานวิจัยทาง คลินิกที่มีกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีการสุ่ม (non-RCT) ประเมิน คุณภาพโดยใช้แบบประเมิน Risk of Bias in Non-Randomized Studies of Interventions หรือเรียกโดยย่อว่า “ROBINS-I” (16)

ผลลัพธ์และการวิเคราะห์ทางสถิติ

ผลลัพธ์หลักที่ใช้ในการวิเคราะห์ คือ ระดับน้ำตาล เกล็ดสะสม (HbA1c) และระดับน้ำตาลในเลือด (วัดหลังอด อาหาร 8 ชั่วโมง: Fasting blood glucose; FBG) ส่วน ผลลัพธ์รอง คือ ระดับไขมันในเลือดได้แก่ ระดับไขมันรวม (Total cholesterol: TC), ระดับไตรกลีเซอไรด์ (Triglyceride;TG), ระดับไขมันชนิดความหนาแน่นต่ำ (Low Density Lipoprotein; LDL) และระดับไขมันชนิดความ หนาแน่นสูง (High Density Lipoprotein; HDL) ซึ่งทั้งหมด เป็นข้อมูลแบบต่อเนื่อง ดังนั้น ผลรวมการวิเคราะห์ (pooled estimate) จึงแสดงในรูป Weighted Mean Difference (WMD) ร่วมกับช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95 (confidence interval; 95%CI) การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมด โดยใช้ตัวแบบสุ่ม (random-effects model หรือ DerSimonian-Laird model) การทดสอบความต่างแบบ (heterogeneity) ใช้สถิติ chi-square และ I^2 statistic ค่า I^2 อยู่ในรูปร้อยละ ถ้ามีค่ามากแสดงว่ามีความต่างแบบหรือไม่ สอดคล้องกันมาก หากพบความต่างแบบกันปานกลางถึง มาก เช่น ค่า I^2 มากกว่าร้อยละ 50 (17) ผู้วิจัยจะหาปัจจัยที่ มีผลต่อความต่างแบบและทำการวิเคราะห์ย่อยตามปัจจัยที่ คาดว่า จะมีผลต่อความต่างแบบของการศึกษา นอกจากนี้ ยังทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) ด้วย Egger bias statistic และ funnel plots การศึกษาวิเคราะห์ ความไวของการศึกษาด้วยการใช้ตัวแบบตามหลัก Mantel-Haenszel (fixed-effects model) และทดลองตั้งงานวิจัยที่ ไม่มีคุณภาพออกจากการวิเคราะห์

ผลการวิจัย

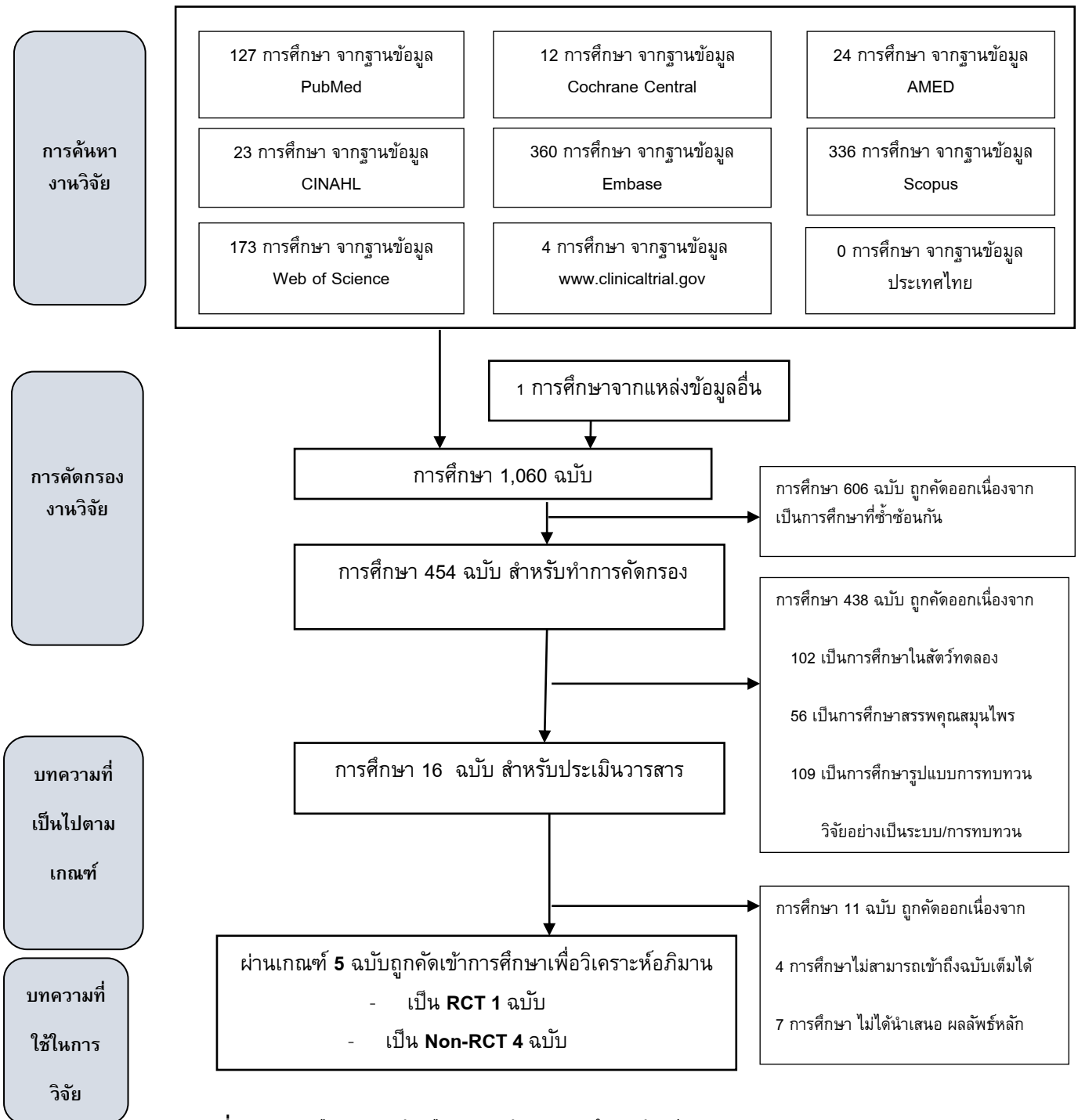
ผลการสืบค้นข้อมูลด้วยคำค้นที่กำหนดใน ฐานข้อมูลในไทยและต่างประเทศ และแหล่งข้อมูลอื่น ๆ (จากเอกสารอ้างอิงในงานวิจัย หรือบทความที่เกี่ยวข้อง) พบการศึกษาหรือบทความทั้งหมด 1,060 ฉบับ เมื่อคัด การศึกษาที่ซ้ำซ้อนกันและคัดเลือกการศึกษาตามเกณฑ์ การคัดเข้า-คัดออก พบว่ามีงานวิจัยเพียง 5 ฉบับถูกคัดเข้า การศึกษาเพื่อวิเคราะห์หรือปริมาณ ได้แก่ การศึกษาทางคลินิก

ที่มีกลุ่มควบคุมและมีการสุ่ม (RCT) 1 ฉบับ และการศึกษาทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีการสุ่ม (non-RCT) 4 ฉบับ (19-22) ดังแสดงในรูปที่ 1

การประเมินคุณภาพงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษา พบว่า งานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมและมีการสุ่ม (RCT) (18) มีค่าคะแนน Jadad เท่ากับ 2 และประเมิน ROB ได้ระดับไม่ชัดเจน (unclear)

เนื่องจากไม่มีการอธิบายวิธีการสุ่มและการปกปิด ดังแสดงในตารางที่ 1 งานวิจัยนี้จึงจัดว่ามีคุณภาพต่ำ

ส่วนงานวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีการสุ่ม (non-RCT) ผลการประเมิน ROBINS-I พบว่า ทั้ง 4 ฉบับ (19-22) มีความเสี่ยงในการเกิดอคติปานกลางหรืองานวิจัยมีคุณภาพปานกลางเนื่องจากมีโอกาสมิจะมีปัจจัยรบกวน (confounder) และไม่มีการสุ่มแยกตัวอย่างเพื่อรับ



รูปที่ 1. ผลการสืบค้นและคัดเลือกงานวิจัยเข้าการศึกษาผักเชียงดา (*Gymnema sylvestre*)

ตารางที่ 1. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยเชิงทดลองทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมและมีการสุ่ม (randomized controlled trial; RCT) ของผักเชียงดา: งานวิจัยโดย Kurian และคณะในปี 2014 (18)

การประเมินผลด้วย Jadad's score

เกณฑ์ของ Jadad's score	คะแนนที่ได้
1. ระบุว่ามีการสุ่มแยกตัวอย่าง (มี = 1 คะแนน)	1
1.1 วิธีการที่ใช้จัดลำดับการได้สิ่งทดลองของตัวอย่างมีความเหมาะสม (มีและอธิบายถูกต้อง = 1 คะแนน, อธิบายผิด = -1, ไม่อธิบาย = 0 คะแนน)	0
2. ระบุว่าเป็นการปกปิดสองทาง (double blind) (มี = 1 คะแนน)	0
2.1 วิธีการที่ใช้เพื่อให้เกิดการปกปิดสองทางมีความเหมาะสม (มีและอธิบายถูกต้อง = 1 คะแนน, อธิบายผิด = -1, ไม่อธิบาย = 0 คะแนน)	0
3. มีการกล่าวถึงการถอนตัวหรือการขาดหายไปของตัวอย่าง (มี = 1 คะแนน)	1
สรุป	2

การประเมินความเสี่ยงของการเกิดอคติด้วย Cochrane Risk of Bias (ROB)

เกณฑ์ของ Cochrane Risk of Bias	ผลการประเมิน
1. การกำหนดลำดับการรับสิ่งทดลอง	ความเสี่ยงต่ำ
2. การปกปิดลำดับการรับสิ่งทดลอง	ไม่ชัดเจน
3. การปกปิดผู้ป่วยถึงชนิดสิ่งทดลองที่ได้รับ	ไม่ชัดเจน
4. การปกปิดผู้ประเมินผลลัพธ์ถึงชนิดสิ่งทดลอง	ไม่ชัดเจน
5. ข้อมูลของผลลัพธ์ที่ไม่สมบูรณ์	ความเสี่ยงต่ำ
6. การเลือกที่จะรายงานผลลัพธ์บางตัว	ความเสี่ยงต่ำ
7. อคติจากแหล่งอื่น ๆ	ความเสี่ยงต่ำ
สรุปภาพรวมผลการประเมิน ROB	ไม่ชัดเจน¹

1: ผลการประเมินภาพรวมเป็น "ความเสี่ยงต่ำ" เมื่อผลการประเมินในทุกเกณฑ์เป็น "ความเสี่ยงต่ำ" ผลการประเมินภาพรวมเป็น "ความเสี่ยงสูง" เมื่อผลการประเมินในเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งเป็น "ความเสี่ยงสูง" ผลการประเมินภาพรวมเป็น "ไม่ชัดเจน" ผลการประเมินในเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งเป็น "ไม่ชัดเจน" และไม่มีเกณฑ์ใดมีผลการประเมินเป็น "ความเสี่ยงสูง"

สิ่งทดลอง (intervention) ดังแสดงในตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปของงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าการศึกษาแสดงในตารางที่ 3 งานวิจัยทั้ง 5 ฉบับศึกษาผลของผักเชียงดาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่ได้รับยามาตรฐานอยู่แล้ว ดังนั้นงานวิจัยทั้งหมดจึงเป็นการศึกษาผลการให้ผักเชียงดาเพื่อเสริมการรักษามาตรฐานสำหรับผู้ป่วยเบาหวานเทียบกับยาหลอกหรือยารักษาเบาหวานเดิมของผู้ป่วยงานวิจัยส่วนใหญ่ (4 ใน 5 ฉบับ) ติดตามผู้ป่วยนาน 4-12 สัปดาห์ ยกเว้น 1 ฉบับ(19) ติดตามผู้ป่วยนาน 80 สัปดาห์ งานวิจัยทั้งหมดทำในทวีปเอเชีย คือ ในประเทศอินเดีย 3 ฉบับและในประเทศศรีลังกาและประเทศจีนอย่างละ 1 ฉบับ

งานวิจัยทั้งหมดรายงานผลลัพธ์เป็นค่าระดับน้ำตาลในเลือด (FBG) และค่าระดับไขมันชนิดต่าง ๆ ในเลือด (lipid profiles) แต่มี 3 ฉบับรายงานค่าน้ำตาลเฉลี่ยสะสม (HbA1c) เพิ่มเติม (19, 21-22) งานวิจัยทั้งหมดมีขนาดตัวอย่างรวม 215 คน (ขนาดน้อยที่สุด-มากที่สุด คือ 24-60 คน) เป็นผู้ป่วยอายุ 40-60 ปี มีรูปร่างอวบถึงอ้วน (ค่า body mass index หรือ BMI >25 กิโลกรัมต่อตารางเมตร) และทั้งหมดมีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ยังไม่ได้รับการรักษา นอกจากนี้ผู้ป่วยร้อยละ 50 มีโรคร่วมอื่น ๆ เช่น ความดันโลหิตสูง และโรคหลอดเลือดหัวใจ เป็นต้น ผู้ป่วยมีค่าพื้นฐานของ FBG และ ประมาณ 150-190 มิลลิกรัม/

เดซิลิตร และ 7-11% ตามลำดับ งานวิจัยทั้งหมดไม่ระบุว่ามีการควบคุมอาหารและแนะนำการออกกำลังกายร่วมด้วยหรือไม่ ค่าพื้นฐานของระดับไขมันชนิดต่าง ๆ ได้แก่ ไขมันรวม (TC), TG, LDL และ HDL แสดงในตารางที่ 4

ผักเชียงดาที่ใช้ในการศึกษาทั้งหมดเป็นสายพันธุ์ *Gymnema sylvestre* โดยส่วนใหญ่ใช้ในรูปแบบสารสกัดจากใบ คือ gymnemic acid (18, 19, 21) หรือใบแห้งบดเป็นผงบรรจุแคปซูล (22) หรือรูปแบบสารละลายบรรจุของ (20) โดย 4 ฉบับ (19-22) ใช้ในรูปสมุนไพรเดี่ยว ขนาดการรับประทานมีหลากหลาย ได้แก่ สารสกัด gymnemic acid 250-400 มิลลิกรัมต่อแคปซูล หรือผงแห้ง 100 กรัมต่อแคปซูล รับประทานวันละ 2 ครั้ง ก่อนหรือหลังอาหาร และ 1 ฉบับใช้ในรูปแบบผลิตภัณฑ์ผักเชียงดาผสมขมิ้นชันและสมุนไพรอื่น ตารางที่ 5 แสดงลักษณะผลิตภัณฑ์สมุนไพรที่ทดสอบ ผลิตภัณฑ์ควบคุม (control) และการบริหารยาในงานวิจัยผักเชียงดาที่ถูกคัดเข้าการศึกษา

ผลของผักเชียงดาต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด

งานวิจัย 2 ฉบับ (20-21) รายงานผลของผักเชียงดาต่อระดับ HbA1c ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 และ

สามารถรวมผลการศึกษาได้ ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า กลุ่มที่ได้รับผักเชียงดาเป็นยาเสริมมี HbA1c ที่ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ โดยมีค่าความแตกต่างแบบถ่วงน้ำหนัก (WMD) เท่ากับ -0.21% (95% CI; -0.84%, 0.42%) ส่วนผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของงานวิจัย 3 ฉบับ (20-22) พบว่า ผักเชียงดาสามารถลดระดับ FBG ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ได้มากกว่ากลุ่มควบคุม แต่ไม่มีความแตกต่างกันในทางสถิติ โดยมี WMD เท่ากับ -2.86 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI; -18.15, 12.43) ทั้งนี้ไม่พบความต่างแบบ (no-heterogeneity) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ทั้งผลต่อ HbA1c ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.45$) และ FBG ($I^2 = 0.0\%$, $P = 0.98$) (รูปที่ 2)

ผลของผักเชียงดาต่อการควบคุมระดับไขมันในเลือด

งานวิจัย 4 ฉบับรายงานผลของผักเชียงดาต่อระดับไขมันรวมในเลือด (TC) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่มีเพียง 3 ฉบับที่สามารถรวมผลลัพธ์นี้ได้ (19-21) การวิเคราะห์ห่อภิมาณ พบว่า กลุ่มที่ได้รับผักเชียงดาเป็นยาเสริมมีระดับ TC ลดลงมากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทาง

ตารางที่ 2. ผลการประเมินคุณภาพงานวิจัยทางคลินิกที่มีกลุ่มควบคุมแต่ไม่มีการสุ่ม (non randomized control trial; non-RCT) ของผักเชียงดาตาม ROBINS-I

ประเด็นการประเมิน ROBINS-I	ความเสี่ยงต่ออคติในการศึกษา			
	Baskaran และคณะ ในปี 1990 (19)	Bandara และคณะ ในปี 2009 (20)	Kumar และคณะ ในปี 2010 (21)	Li และคณะในปี 2015 (22)
อคติจากตัวแปรกวน	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง
อคติในการเลือกตัวอย่างเข้าการศึกษา	น้อย	น้อย	น้อย	น้อย
อคติในการตัดสินว่าตัวอย่างได้รับสิ่งทดลองหรือไม่	น้อย	น้อย	น้อย	น้อย
อคติจากการไม่ทำตามสิ่งทดลองที่วางไว้	ปานกลาง	น้อย	น้อย	น้อย
อคติเนื่องจากข้อมูลที่สูญหาย	น้อย	น้อย	น้อย	น้อย
อคติในเรื่องการวัดผลลัพธ์	น้อย	น้อย	น้อย	น้อย
อคติในการเลือกรายงานผล	น้อย	น้อย	น้อย	น้อย
สรุปความเสี่ยง ¹	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง	ปานกลาง

1: ผลการประเมินในภาพรวมจะเป็น “ความเสี่ยงน้อย” เมื่อทุกเกณฑ์ที่มีผลประเมินเป็น “ความเสี่ยงน้อย” ผลการประเมินในภาพรวมจะเป็น “ความเสี่ยงมาก” เมื่อเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งที่มีผลประเมินเป็น “ความเสี่ยงมาก” ผลการประเมินภาพรวมจะเป็น “ความเสี่ยงปานกลาง” เมื่อเกณฑ์ใดเกณฑ์หนึ่งที่มีผลประเมินเป็น “ความเสี่ยงปานกลาง” และไม่มีเกณฑ์ใดที่มีผลประเมินเป็น “ความเสี่ยงมาก”

ตารางที่ 3. ลักษณะของงานวิจัยผักเชียงดาที่ถูกตัดเข้าการศึกษา

ลักษณะของงานวิจัย	Baskaran และคณะ (19)	Bandara และคณะ (20)	Kumar และคณะ (21)	Kurian และคณะ (18)	Li และคณะ (22)
ปีที่ศึกษา	1990	2009	2010	2014	2015
ประเทศที่ศึกษา	อินเดีย	ศรีลังกา	อินเดีย	อินเดีย	จีน
รูปแบบการศึกษา ¹	Non-B, CT	SB, CT	Non-B, CT	DB, RCT	Non-B, CT
ประเภทผู้ป่วย	โรคเบาหวาน	โรคเบาหวาน	โรคเบาหวาน	โรคเบาหวาน	โรคเบาหวาน
จำนวนผู้ป่วย (กลุ่มทดลอง/ กลุ่มควบคุม)	22/25	12/14	39/19	30/30	8/8
ระยะเวลา ศึกษา (สัปดาห์)	80	4	12	8	6
สิ่งทดลอง (intervention) ²	GS แคปซูล 400 มก.	GS powder leaf 100 กรัม	GS แคปซูล 250 มก.	Poly g-400 (GS 40%)	GS แคปซูล 500 มก.
สิ่งควบคุม (control)	conventional drug	ได้รับเฉพาะยา มาตรฐาน	แคปซูลยา หลอก	แคปซูลยาหลอก	แคปซูลยา หลอก
การวัดผลลัพธ์ ³	FBG, HbA1c, lipid profiles	FBG, lipid profiles	FBG, HbA1c, lipid profiles	FBG, HbA1c, lipid profiles	FBG, lipid profiles
อาการไม่พึงประสงค์	มีรายงาน	มีรายงาน	มีรายงาน	มีรายงาน	ไม่ติดตาม
เวลาการติดตาม (สัปดาห์)	0, 40 และ 80	0, 2 และ 4	0 และ 12	0 และ 8	ทุก 10 วัน

1: Non-B = Non blinded, CT = Clinical controlled trial, DB = Double blinded, RCT = Randomized controlled trial

2: GS= *Gymnema sylvestre*

3: FBG = Fasting blood glucose, HbA1c = hemoglobin A1c

สถิติ โดยมี WMD เท่ากับ -28.26 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI: -36.19, -20.34) ($I^2=0.0\%$ P = 0.40) ผลของผักเชียงดาต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (TG) มีลักษณะเช่นเดียวกับ TC คือ ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของงานวิจัย 4 ฉบับ (19-22) พบว่า กลุ่มที่ได้รับผักเชียงดาเป็นยาเสริมสามารถลด TG ได้มากกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมี WMD เท่ากับ -21.03 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (95%CI: -27.93, -14.13) ($I^2=0.0\%$ P = 0.59) ส่วนผลต่อระดับไขมันในเลือดชนิดความหนาแน่นต่ำ (LDL) และไขมันในเลือดชนิดความหนาแน่นสูง (HDL) พบว่า กลุ่มที่ได้รับผักเชียงดาเป็นยาเสริมในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีระดับ

ไขมันทั้ง 2 ชนิดนี้ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาหลอก การวิเคราะห์ผลต่อไขมันทั้งหมดไม่พบความต่างแบบ (no-heterogeneity) ของงานวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ (รูปที่ 3)

อคติจากการตีพิมพ์และการวิเคราะห์ความอ่อนไหว

การศึกษานี้มีข้อมูลไม่เพียงพอในการทดสอบอคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) เนื่องจากการประเมินอคติจากการตีพิมพ์จากกราฟระฆังคว่ำ (Funnel plot) หรือวิธีการของ Egger จะให้ผลลัพธ์ที่น่าเชื่อถือเมื่อเมื่อมีงานวิจัยมากกว่า 10 ฉบับขึ้นไป การศึกษานี้ยังไม่สามารถคัดงานวิจัยที่มีคุณภาพต่ำออกเพื่อวิเคราะห์ความอ่อนไหว

ได้ เนื่องจากมีจำนวนการศึกษาจำกัด แต่ได้ทดลองเปลี่ยนโมเดลในการทดสอบซึ่งผลการวิเคราะห์พบว่า ให้ผลการศึกษาไม่แตกต่างจากผลการวิเคราะห์หลัก

ความปลอดภัยของการใช้ผักเชียงดา

งานวิจัย 4 ฉบับ (19-22) รายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ โดยอาการที่พบ คือ ปวดแปลบ

ตารางที่ 4. ลักษณะของประชากรในงานวิจัยผักเชียงดาที่ถูกคัดเข้าการศึกษา

ลักษณะของงานวิจัย	Baskaran และคณะ (19)	Bandara และคณะ (20)	Kumar และคณะ (21)	Kurian และคณะ (18)	Li และคณะ (22)
โรคร่วม	ไขมันในเลือดสูง	ไขมันในเลือดสูง ไตวายเรื้อรัง	HT, CVD, ไขมัน ในเลือดสูง	HT, retinopathy, ไขมันในเลือดสูง	ไขมันใน เลือดสูง
เพศชาย/ทั้งหมด	36/47	12/26	29/58	NA/60	NA/16
อายุ (ปี)	48.50 ± 6.57	47.00± 10.00	56.00 ± 7.60	ไม่มีรายงาน	48.00 ±7.00
ลักษณะรูปร่าง	ไม่มีรายงาน	น้ำหนักเกิน	น้ำหนักเกิน	ไม่มีรายงาน	น้ำหนักเกิน
BMI (kg/m ²)	ไม่มีรายงาน	26.84 ± 6.25	27.10 ± 5.70	ไม่มีรายงาน	29.10 ± 7.10
co-intervention : ยาร่วม	ยามาตรฐาน สำหรับเบาหวาน	ยามาตรฐาน สำหรับเบาหวาน	ยามาตรฐาน สำหรับเบาหวาน และ statin	ยามาตรฐาน สำหรับเบาหวาน	ยามาตรฐาน สำหรับ เบาหวาน
co-intervention: การรักษาที่ไม่ใช่ยา	ไม่มีการควบคุม	ไม่มีการควบคุม	ไม่มีการควบคุม	ควบคุมอาหาร	ไม่มีการ ควบคุม
ลักษณะอื่นๆ	โคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์สูง	ไขมันในเลือดสูง แต่ยังไม่ได้เริ่มยา ลดไขมัน	เป็นเบาหวาน≥ 8 ปี และไม่ สามารถควบคุม ระดับน้ำตาล	ไตรกลีเซอไรด์สูง	ไขมันในเลือด สูง แต่ยังไม่ ได้เริ่มยา ลดไขมัน
ระยะเวลาเป็นโรค (ปี)	4.64±2.06	ไม่มีรายงาน	8.6±7.40	ไม่มีรายงาน	ไม่มีรายงาน
FBS (mg/dl)	174.00± 7.00	144.90± 32.22	188.90± 63.70	184.84± 292.74	178.0± 35.0
HbA1c (%)	11.91± 0.03	7.91± 1.72	9.60± 1.90	8.58± 0.10	ไม่มีรายงาน
LDL (mg/dl)	170±2.00	155±20.00	130.90± 32.50	220.00 (NA)	ไม่มีรายงาน
TG (mg/dl)	260±4.00	222.75±81.10	167.30±10.40	218.00 (NA)	231±15.00
Total cholesterol (mg/dl)	ไม่มีรายงาน	235.83±26.37	195±37.10	298.00 (NA)	ไม่มีรายงาน
HDL (mg/dl)	ไม่มีรายงาน	36.82±7.44	45.40±13.40	44.00 (NA)	ไม่มีรายงาน

HT = hypertension, CVD = cardiovascular disease; BMI= body mass index; FBS = Fasting blood sugar; HbA1c = Hemoglobin A1c; kg/m² = Kilogram per square meter; mg/dl = milligram per deciliter; LDL= Low density lipid; TG=triglyceride; HDL= Height density lipid; NA=No Answer/No Available

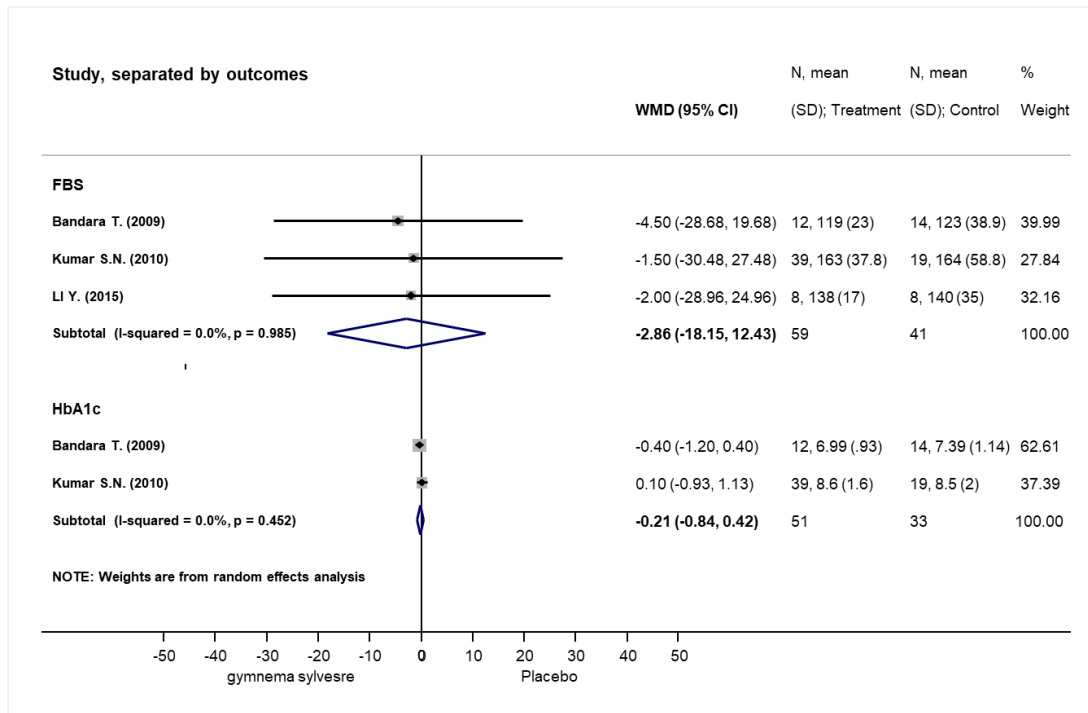
ตารางที่ 5. ผลิตภัณฑ์สมุนไพรทดสอบ (intervention) ผลิตภัณฑ์ควบคุม (control) และการบริหารยา ในงานวิจัยผักเชียงดาที่ถูกคัดเข้าการศึกษา

การศึกษา	ผลิตภัณฑ์สมุนไพรทดสอบ (intervention)		ผลิตภัณฑ์ควบคุม (control)	
	ลักษณะ	การบริหารยา	ลักษณะ	การบริหารยา
Baskaran และคณะ (19)	- <i>Gymnema sylvestre</i> 4 สกัดจากใบผักเชียงดา โดยใช้เอทานอลเป็นตัวทำละลาย - โดยบรรจุ <i>Gymnema sylvestre</i> 400 มิลลิกรัม ลงในแคปซูลชนิดแข็ง	ครั้งละ 1 แคปซูล วันละครั้ง	ไม่ได้รับ	ไม่มีรายงาน
Bandara และคณะ (20)	- คัดเลือกผักเชียงดาที่มาจากปลูกโดยไม่ใช้สารเคมีและปราศจากเชื้อรา - ใช้ในส่วนของใบผักเชียงดาที่โตเต็มวัย ตากแดด 4-5 วันในห้องปลอดเชื้อ - นำใบที่แห้งมาบดและร่อน มาบรรจุห่อละ 100 กรัม	ครั้งละ 100 กรัม หลังอาหาร เข้า-เย็น	ไม่ได้รับ	ไม่มีรายงาน
Kumar และคณะ (21)	- สกัด <i>Gymnema sylvestre</i> 250 มิลลิกรัม จากใบของผักเชียงดา บรรจุในแคปซูล (250 มิลลิกรัม/แคปซูล)	ครั้งละ 1 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหารเข้า-เย็น	ได้รับ แคปซูลยา หลอก	ไม่มีรายงาน
Kurian และคณะ (18)	- สมุนไพรทุกตัวปลูกที่ บริษัท Kerala Ayurvedic Pharmaceutical กระทรวงวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี อินเดีย - ประกอบด้วยคิดตามน้ำหนักแห้ง 40% <i>Gymnema sylvestre</i> , 30% <i>Salacia Oblonga leaves</i> , 10% <i>Tinospora Cordifolia</i> , 10% <i>Embllica officinalis</i> และ 10% <i>Curcuma longa</i>	ไม่มีรายงาน	ไม่มีการอธิบาย รายละเอียด	ไม่มีรายงาน
Li และคณะ (22)	- ใช้ใบผักเชียงดาตามพื้นบ้านไม่ได้มีการควบคุมการปลูก - นำใบผักเชียงดาบรรจุ ลงแคปซูลชนิดแข็ง ปริมาณ 500 มิลลิกรัมต่อแคปซูล เก็บรักษาไว้ในที่แห้งและเย็น	ครั้งละ 1 แคปซูล ทุก 12 ชั่วโมง	ได้รับ แคปซูลยา หลอก	ครั้งละ 1 แคปซูล ทุก 12 ชั่วโมง

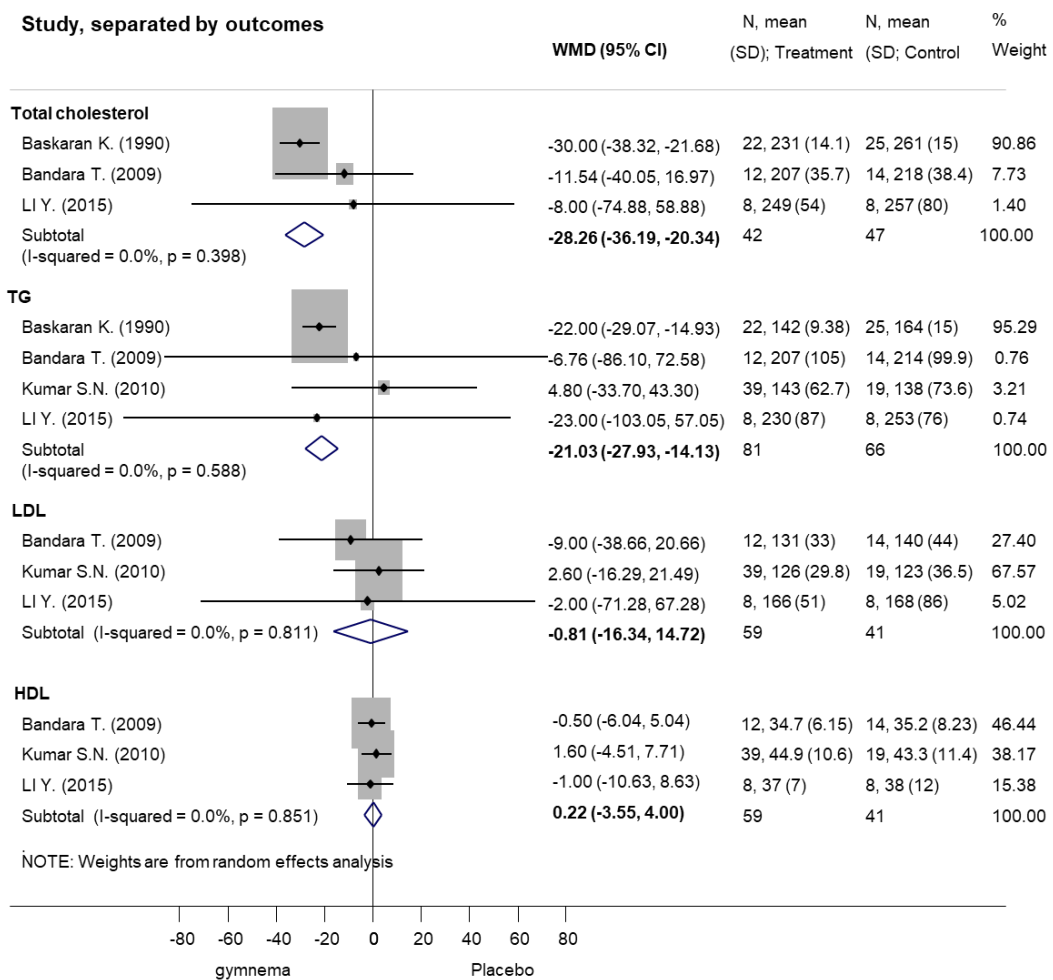
(napping pain) (19) ซึ่งกลุ่มตัวอย่างที่ใช้ผักเชียงดาและกลุ่มควบคุมรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ไม่แตกต่างกันและไม่มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง นอกจากนี้งานวิจัยทั้ง 4 ฉบับมีการประเมินผลของผักเชียงดาต่อตับและไต โดยการวัดค่าการทำงานของเอนไซม์ตับ (ค่า Aspartate aminotransferase: AST และ Alanine transaminase: ALT) และการทำงานของไต (ค่าครีตินิน (Cr: mg%), ค่ายูเรียไนโตรเจนในเลือด (BUN: mg%)) พบว่าการใช้ผักเชียงดามีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับและไต ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

การอภิปรายผล

การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน เป็นการวิจัยที่สำคัญรูปแบบหนึ่งที่มีการยอมรับและรู้จักในวงกว้าง ข้อสรุปที่ได้จากงานวิจัยรูปแบบนี้จัดว่ามีระดับน่าเชื่อถือในระดับต้น ๆ เมื่อเทียบกับรูปแบบการวิจัยแบบอื่น (23) ในยุคที่ข้อมูลสมุนไพรกำลังได้รับความสนใจและมีการศึกษาเกี่ยวกับผลของสมุนไพรมากขึ้น การทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานจึงมีความสำคัญมากขึ้นในวงการสมุนไพร ดังจะเห็นได้จากมีงานวิจัยด้านนี้ในสมุนไพรหลายชนิดตีพิมพ์เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ (23-30) ซึ่งมีข้อดี คือ ทำให้มีข้อมูลผลทางคลินิกของสมุนไพรเพื่อประกอบการตัดสินใจใช้สมุนไพรของ



รูปที่ 2. ผลของผักเชียงดาในการลดระดับน้ำตาลในเลือด (FBS) และระดับน้ำตาลสะสมในเลือดเฉลี่ย (HbA1c) ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2



รูปที่ 3. ผลของผักเชียงดาต่อระดับไขมัน ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

ประชาชนทั่วไปและบุคลากรทางการแพทย์มากขึ้น การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกที่พบทวนอย่างเป็นระบบถึงผลของผักเชียงดาต่อการลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีระดับไขมันในเลือดสูงแต่ยังไม่ได้รับยาลดระดับไขมันในเลือด ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณพบว่า การใช้ผักเชียงดาทั้งในรูปสารสกัดจากใบหรือผงแห้งจากใบเป็นยาเสริมจากการรักษาเบาหวานมาตรฐานในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 มีผลลด FBG และ HbA1c ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมหรือกลุ่มที่ได้ยาหลอก แต่ผักเชียงดาช่วยลดระดับไขมันรวมและไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้ให้ผลแตกต่างจากการศึกษาในระยะก่อนคลินิกที่ผ่านมา (8-9) ที่มีรายงานว่า ในผักเชียงดามีสาร gymnemic acid ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นตับอ่อนให้หลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้นและช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดในสัตว์ทดลองได้ (31) การศึกษานี้พบว่า กลุ่มที่ได้รับผักเชียงดาในระดับน้ำตาลในเลือดลดลงไม่ต่างจากกลุ่มควบคุม ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากงานวิจัยที่คัดเลือกการศึกษามีขนาดตัวอย่างน้อยโดยทั้ง 5 การศึกษา มีกลุ่มตัวอย่างรวมเพียง 215 คน และมีเพียง 2-3 งานวิจัย (มีขนาดตัวอย่างรวม 100 คน) ที่สามารถนำผลการศึกษามารวมกันได้ ทำให้อาจไม่มีอำนาจทางสถิติมากพอที่จะเห็นความแตกต่างของผลจากการใช้ผักเชียงดาได้อย่างชัดเจน ผลการศึกษานี้จึงเป็นเพียงข้อมูลเบื้องต้นจากหลักฐานที่มีในปัจจุบัน แต่ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า ผักเชียงดาไม่มีประโยชน์ในการลดน้ำตาลในผู้ป่วยเบาหวาน ดังนั้นจึงควรมีการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลลัพธ์ของผักเชียงดาในผู้ป่วยที่มีขนาดตัวอย่างจำนวนมากขึ้น

การศึกษานี้มีประเด็นที่ควรสังเกต คือ ผลลัพธ์ต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ มีค่าถ่วงน้ำหนัก (weighted) จากงานวิจัยของ Baskaran และคณะ (ค่าถ่วงน้ำหนักร้อยละ 95) มากกว่าค่าถ่วงน้ำหนักจากงานวิจัยของ Kumar และคณะมาก (ค่าถ่วงน้ำหนักร้อยละ 3) ทั้ง ๆ ที่ขนาดตัวอย่างใกล้เคียงกัน ในขณะที่ผลลัพธ์ต่อระดับ LDL ค่าถ่วงน้ำหนักจากงานวิจัยของ Kumar และคณะ มีค่ามาก (ค่าถ่วงน้ำหนักร้อยละ 68) เหตุการณ์นี้สามารถอธิบายได้จากสูตรการคำนวณค่าถ่วงน้ำหนักที่มาจากส่วนกลับของค่าความแปรปรวนของผลลัพธ์ ซึ่งปกติมักจะแปรผกผันกับขนาดตัวอย่าง ในกรณีที่มีขนาดตัวอย่างใกล้เคียงกัน ค่านี้จึงแปรผกผันกับค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) เมื่อสังเกตผลลัพธ์ต่อระดับไตรกลีเซอไรด์พบว่าค่าเบี่ยงเบน

มาตรฐานจากงานวิจัยของ Baskaran และคณะมีค่าน้อยมาก (ประมาณ 9) เมื่อเทียบกับค่าเดียวกันจากงานวิจัยของ Kumar และคณะ (ประมาณ 63) การวิเคราะห์ห่อภิมาณของผลลัพธ์นี้จึงให้ค่าถ่วงน้ำหนักไปทำงานวิจัยของ Baskaran และคณะมาก ส่วนผลต่อระดับ LDL ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐานจากงานวิจัยของ Kumar และคณะ มีค่าน้อยที่สุดเมื่อเทียบกับงานวิจัยอื่นที่นำมาวิเคราะห์ห่อภิมาณ ในผลลัพธ์นี้จึงมีการให้ค่าถ่วงน้ำหนักมาทำงานวิจัยของ Kumar และคณะมาก

ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของการศึกษานี้บ่งชี้ว่า ผักเชียงดามีประโยชน์ในการช่วยลดระดับไขมันรวมและไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีไขมันในเลือดสูงแต่ยังไม่ได้รับยาลดไขมันในเลือด ผลการลดไขมันที่พบนี้ถือว่ามีนัยสำคัญทั้งทางสถิติและทางคลินิก เนื่องจากกลุ่มที่ได้รับผักเชียงดาสามารถลดระดับไขมันทั้งสองชนิดได้ประมาณร้อยละ 11-12 (95%CI: ร้อยละ 8-16) ซึ่งอยู่ในช่วงเดียวกับยามาตรฐานที่ช่วยลดไขมันในเลือด เช่น simvastatin และ gemfibrozil ที่สามารถลดไขมันในเลือดได้ในช่วงร้อยละ 5-55 (32) ความแตกต่างนี้สามารถเห็นได้แม้ในการศึกษาที่มีขนาดตัวอย่างไม่มาก แสดงว่า ผักเชียงดาจะมีฤทธิ์แรงในการลดไขมันต่าง ๆ ในคนได้ดี ซึ่งสอดคล้องกับผลการศึกษาในระยะก่อนคลินิกที่บ่งชี้ว่า ผักเชียงดามีฤทธิ์ลดไขมันในเลือดได้ดี โดยสารสำคัญในการออกฤทธิ์ คือ gymnemic acid ซึ่งออกฤทธิ์โดยการเพิ่มการขับออกของโคเลสเตอรอลทางอุจจาระ (33-34)

การศึกษานี้มีข้อดี คือ เป็นการศึกษาแรกถึงผลการใช้ผักเชียงดาในการลดน้ำตาลและไขมันในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 โดยใช้กระบวนการสืบค้นข้อมูลอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์ห่อภิมาณ ผลลัพธ์ที่ผู้วิจัยสนใจเป็นข้อมูลแบบที่สามารถจับต้องได้ (objective data) ที่มีเครื่องมือวัดที่เที่ยงตรงและแม่นยำ ซึ่งมีข้อดี คือ ทำให้เกิดอคติจากผู้ประเมินได้น้อย ดังนั้นแม้ว่างานวิจัยที่นำเข้าสู่การศึกษานี้จะเป็นการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม (controlled trial) โดย ไม่ปกปิดผู้ป่วยและผู้ประเมินถึงชนิดของการแทรกแซงที่ตัวอย่างได้รับ แต่ก็ไม่มีผลต่อการประเมินผลลัพธ์มาก การศึกษานี้รวบรวมงานวิจัยที่มีการใช้ผักเชียงดาในขนาดและรูปแบบที่หลากหลายทั้งในรูปแบบสารสกัดและผงแห้งจากสมุนไพรที่มีการควบคุมการปลูกและไม่ควบคุมการปลูก ทำให้สามารถนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้กับสถานการณ์จริงได้หลากหลาย

การนำผลการศึกษาไปประยุกต์ใช้ ควรทำด้วยความระมัดระวัง เนื่องจากการศึกษานี้มีข้อจำกัดหลายประการ ได้แก่ มีจำนวนงานวิจัยที่ถูกคัดเข้าสู่การศึกษาน้อยเพียง 5 ฉบับ แต่ละงานวิจัยมีขนาดตัวอย่างน้อย (26-60 คน) ซึ่งอาจไม่เพียงพอที่จะเป็นตัวแทนประชากรที่ดี และมีข้อจำกัดด้านคุณภาพของงานวิจัยที่คัดเข้าการศึกษา คือ ผลการประเมินคุณภาพ พบว่า งานวิจัยส่วนมากมีคุณภาพปานกลาง โดย 4 ใน 5 การศึกษาเป็นงานวิจัยที่ไม่มีการสุ่มซึ่งมีโอกาสเกิดความลำเอียงในการวัดผลจากการได้สิ่งทดลอง หรือมีการกระจายของปัจจัยที่มีผลต่อระดับน้ำตาลในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มแตกต่างกันได้ นอกจากนี้รูปแบบและขนาดของผักเชียงดาที่ใช้ยังมีความหลากหลาย และไม่มีรายละเอียดการควบคุมคุณภาพ หรือการทำมาตรฐานสารสำคัญ (standardization) ของผักเชียงดา ทำให้ผลที่ได้ อาจมีความแตกต่างกันในแต่ละครั้งหรือต่างจากการศึกษานี้ได้หากผักเชียงดาที่ใช้มีรูปแบบ ขนาดรับประทานหรือมีสารสำคัญต่างจากงานวิจัยในการศึกษานี้ ทั้งนี้การทำมาตรฐานสารสำคัญ (standardization) ไม่ว่าจะเป็นส่วนประกอบหลักหรือปริมาณของสารสำคัญในผักเชียงดาเป็นสิ่งสำคัญที่ผู้วิจัยหรือผู้ใช้ยาสมุนไพรควรรำพึงถึง เนื่องจากผลการออกฤทธิ์ทางคลินิกของสมุนไพรต่าง ๆ รวมทั้งผักเชียงดามักขึ้นกับปริมาณสารสำคัญในสมุนไพร ปริมาณสารสำคัญของสมุนไพรขึ้นกับปัจจัยหลายอย่าง เช่น อายุการเก็บเกี่ยว สภาพที่ใช้ปลูกและวิธีการสกัดสาร เป็นต้น การศึกษานี้มีการวิเคราะห์ห่อภิมาณโดยรวมข้อมูลจากงานวิจัยที่กลุ่มตัวอย่างมีค่าพื้นฐานของระดับน้ำตาลและไขมันในเลือดที่หลากหลาย มีความรุนแรงของโรคแตกต่างกัน ทั้งกลุ่มที่คุมระดับน้ำตาลได้และคุมไม่ได้ กลุ่มที่มีโรคร่วมหลายอย่าง เช่น โรคไต โรคตา การวิจัยในกลุ่มตัวอย่างที่มีความหลากหลายและแตกต่างกันนี้ควรมีการวิเคราะห์แยกกลุ่มย่อย เพื่อให้ได้ผลที่แม่นยำและสามารถนำผลที่ได้ไปใช้กับประชากรที่จำเพาะ แต่เนื่องด้วยข้อมูลที่จำกัดทำให้ไม่สามารถวิเคราะห์ห่อภิมาณย่อยดังกล่าวได้

ผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่า การใช้ผักเชียงดามีความปลอดภัยสูง เพราะแม้จะใช้ในผู้ป่วยที่มีโรคร่วมหลายชนิด ได้แก่ ภาวะไขมันในเลือดสูง โรคความดันโลหิตสูง โรคไตวายเรื้อรัง (20) โรคทางหลอดเลือดและหัวใจ (21) แต่ผลการใช้ยานี้ต่อเนื่องนานสูงสุด 20 เดือน (19) ไม่พบรายงานอาการไม่พึงประสงค์ทั้งชนิดไม่รุนแรงและรุนแรง และจาก

การติดตามผลของผักเชียงดาต่อตับและไต พบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงการทำงานของตับและไต

ผลการศึกษานี้สะท้อนให้เห็นว่า ณ ปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลสนับสนุนฤทธิ์ลดน้ำตาลของผักเชียงดาในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 จึงยังไม่แนะนำให้ใช้ผักเชียงดาเป็นยาเสริมเพื่อวัตถุประสงค์ดังกล่าว แต่อาจใช้เป็นยาเสริมเพื่อช่วยลดไขมันในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีภาวะไขมันในเลือดสูงที่ยังไม่ต้องการรับประทานยาลดไขมัน ทั้งนี้ควรมีการศึกษาผลของผักเชียงดาต่อกลุ่มผู้ป่วยข้างต้นในการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีคุณภาพสูงเพิ่มเติมเพื่อยืนยันผล

จากกลไกที่สาร gymnemic acid ในใบผักเชียงดา สามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินได้ (10) ดังนั้น ควรติดตามอาการน้ำตาลต่ำเมื่อมีการใช้ผลิตภัณฑ์นี้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Tiwari และคณะ (35) ที่รายงานว่า การใช้ผักเชียงดาในขนาดสูงสามารถทำให้เกิดอาการใจสั่น เหงื่อออก และอ่อนแรงคล้ายภาวะน้ำตาลต่ำได้ และควรมีการศึกษาถึงผลการใช้ยาในระยะยาวเพิ่มเติม เนื่องจากผลด้านความปลอดภัยในการศึกษานี้มาจากการใช้ผักเชียงดาประมาณ 4-12 สัปดาห์เป็นหลัก แต่การใช้ในทางคลินิกเพื่อลดน้ำตาลหรือไขมันในเลือดมักมีการใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน ยกเว้นการศึกษาของ Baskaran และคณะ (19) ที่มีระยะเวลาการศึกษานานถึง 20 เดือน แต่ก็ไม่พบอาการไม่พึงประสงค์แต่อย่างใด

สรุปผล

จากข้อมูลที่มีในปัจจุบันพบว่ายังไม่มีหลักฐานสนับสนุนการใช้ผักเชียงดาในการลด FBG และ HbA1c ในเลือดในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 แต่มีข้อมูลเบื้องต้นว่า ผักเชียงดาสามารถลดระดับไขมันรวมและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวได้และมีความปลอดภัยในการใช้สูง แต่ควรมีการศึกษาผลทางคลินิกเหล่านี้เพิ่มเติมในการศึกษาขนาดใหญ่ที่มีคุณภาพดี เนื่องจากหลักฐานในปัจจุบันมีข้อจำกัดด้านขนาดและคุณภาพการศึกษา

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้สำเร็จได้ด้วยความอนุเคราะห์จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคามที่ให้ทุนสนับสนุนการวิจัยในระดับบัณฑิตศึกษา และโรงพยาบาลน้ำพอง ที่อนุญาตให้ ภญ.นรินทร์รา นุฑาดี ลาทำวิจัย

เอกสารอ้างอิง

1. Olefsky JM. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes (type 2). In: DeGroot LJ, Besser GM, Cahill JC, editors. Endocrinology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 1998. p. 1369-88.
2. Bureau of Non Communicable Disease, Department of Disease Control. Situation of diabetes mellitus disease [online]. 2014 [cited Oct 31, 2015]. Available from: thaincd.com/information-statistic/non-communicable-disease-data.php.
3. American Diabetes Association. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: A patient centered approach. Diabetes Care 2015;38:140-9.
4. Barnes PM, Bloom B and Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. Natl Health Stat Rep 2008;12:1-23.
5. Authatanin W., Bumrerrach S and Nimsoontorn K. Situation of using herb for control blood glucose in diabetes patient [online]. 2013 [cited Nov 1, 2015]. Available from: home.kku.ac.th/chd/index.
6. Ríos JL, Francini F and Schinella GRI. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Planta Med J 2015; 81: 975-94.
7. Suksomboon N, Poolsup N, Boonkaew S and Suthisisang CC. Meta-analysis of the effect of herbal supplement on glycemic control in type 2 diabetes. Ethnopharmacol 2011;137: 1328-33.
8. Gupta SS. and Seth CB. Experimental studies on pituitary diabetes II: Comparison of blood sugar level in normal and anterior pituitary extract induced hyperglycemic rats treated with a few Ayurvedic remedies. Indian J Med Res 1962; 50: 708-14.
9. Bospinyowong R, Pongthanankorn S and Chiabchalar A. Efficacy and safety of *Gymnema inodorum* tea consumption in type 2 diabetic patients. Chula Med J 2013; 57:587-99.
10. Thakur GS, Sharma R, Sanodiya BS, Pandey M, Prasad GBSK and Bisen PS. *Gymnema sylvestris*: an alternative therapeutic agent for management of diabetes. JAPS 2012; 2: 1-6.
11. Higgins, JPT and Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011): The Cochrane Collaboration; 2011 [online]. 2011[cited Aug 9, 2015] Available from: www.cochrane-handbook.org.
12. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J and Altman D. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann Intern Med 2009;151: 264-8.
13. Gagnier J, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J and Bombardier C. Reporting randomized, controlled trials of herbal interventions: an elaborated CONSORT statement. Ann Intern Med 2006;144: 364-67.
14. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson JM, Reynolds DJ, et al. Assessing the quality of report of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Trials 1996; 17:1-12.
15. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D and et al. Cochrane Bias Methods Group; Cochrane Statistical Methods Group: The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011, 343:d5928.
16. Sterne JAC, Higgins JPT, Elbers RG, Reeves BC and the development group for ROBINS-I. Risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I): detailed guidance, updated 12 October 2016 [cited Nov 10, 2017]. Available from www.riskofbias.info
17. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ and Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327: 557-60.
18. Kurian GA, V. Manjusha, Nair SS, Varghese T and Padikkala J. Short-term effect of G-400, polyherbal formulation in the management of hyperglycemia and hyperlipidemia conditions in patients with type 2 diabetes mellitus. J Nutr 2014;30:1158-64.
19. Baskaran K, Ahamath B K, Shanmugasundaram K R and Shanmugasundaram E.R.B. Antidiabetic

- effect of a leaf extract from *Gymnema sylvestre* in non-insulin dependent diabetes mellitus patients. *Ethnopharmacol* 1990;30:295-305.
20. Bandara T, Rokeya, Khan S, et al. Effects of leaves on glycemic and lipidemic status in type 2 diabetic subjects. *Bangladesh J Pharmacol* 2009;4: 92-5.
 21. Kumar SN, Mani UV and Mani I. An Open Label Study on the Supplementation of *Gymnema sylvestre* in Type 2 Diabetics. *J Diet Suppl* 2010;7:273-82.
 22. Li Y, Zheng M, Zhai X et al. Effect of *Gymnema sylvestre*, *Citrullus colocynthis* And *Artemisia ansin* thium on blood glucose and lipid in diabetic human. *Acta Pol Pharm* 2015;72:981-5.
 23. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R and Williamson EM. A Critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*, 2016; 30: 691-700.
 24. Chaiyakunapruk N, Kitikannakorn N, Nathisuwan S, Leepakobboonc K, and Leelasettagoolc C. The efficacy of ginger for the prevention of postoperative nausea and vomiting: A meta-analysis. *AJOG* 2006; 194: 95-9.
 25. Maenthaisonga R, Chaiyakunapruka R, Niruntraporn S and Kongkaewa C. The efficacy of aloe vera used for burn wound healing: A systematic review. *Burns* 2007; 33: 713-8.
 26. Kongkaewa C and Chaiyakunapruk N. Efficacy of *Clinacanthus nutans* extracts in patients with herpes infection: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *Complement Ther Med* 2010; 19: 47-53.
 27. Dhipayom T, Kongkaew C, Chaiyakunapruk N, Dilokthornsakul P, Sruamsiri R, et al. Clinical effects of Thai herbal compress: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015:942378. doi: 10.1155/2015/942378.
 28. Igwe EO and Charlton KE. A systematic review on the health effects of plums (*Prunus domestica* and *Prunus salicina*). *Phytother Res* 2016; 30:701-31.
 29. Shergis JL, Wu L, Zhang AL, Guo X, Lu C and Xue CC. Herbal medicine for adults with asthma: A systematic review. *J Asthma* 2016; 53: 650-9.
 30. Sawangjit R, Puttarak P, Saokaew S, Chaiyakunapruk N. Efficacy and safety of *Cissus quadrangularis* L. in clinical use: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Phytother Res* 2017;31:555-67. doi: 10.1002/ptr.5783.
 31. Bhansali S, Shafiq N, Pandhi P, Singh AP, Singh I and et.al. Effect of a deacyl gymnemic acid on glucose homeostasis & metabolic parameters in a rat model of metabolic syndrome. *Indian J Med Res* 2013; 137:1174-9.
 32. Feeman WE. Executive Summary of The third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
 33. Shigematsu N, Asano R, Shimosaka M and Okazaki M. Effect of administration with the extract of *Gymnema sylvestre* R. Br leaves on lipid metabolism in rats. *Biol Pharm Bull* 2001;24:713-7.
 34. Nakamura Y, Tsumura Y, Tonogai Y and Shibata T. Fecal steroid excretion is increased in rats by oral administration of gymnemic acids contained in *Gymnema sylvestre* leaves. *J Nutr* 1999;129:1214–22.
 35. Tiwari P, Mishra BN and Sangwan NS. Phytochemical and pharmacological properties of *Gymnema sylvestre*: An Important Medicinal plant. *BioMed J* 2014; 2014: 830285. doi: 10.1155/2014/830285.