



**DIGESTION, DISPOSITION AND METABOLISM OF
STEVIOSIDE**

ALBERT MANGGADING HUTAPEA

**With compliments
of**
ศาสตราจารย์ ดร. น. นพดล

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF THE
REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PHYSIOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

1999

ISBN 974-662-223-4

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

1999
1999

042812 e.2



3636627 SCPS/D : MAJOR: PHYSIOLOGY; Ph.D. (PHYSIOLOGY)

KEY WORDS : STEVIOSIDE/ SWEETENER/ DIGESTION/ DISPOSITION/
METABOLISM.

ALBERT MANGGADING HUTAPEA: DIGESTION, DISPOSITION AND METABOLISM OF STEVIOSIDE. THESIS ADVISORS: CHAIVAT TOSKULKAO, D.V.M., Ph.D., PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D., VARANUJ CHATSUDTHIPONG, Ph.D., VORANUNT SUPHIPHAT, Ph.D., YUPIN SANVARINDA, Ph.D. 269 P. ISBN 974-662-223-4.

Stevioside is a major sweet constituent of the herb, *Stevia rebaudiana* Bertoni, and has been commonly used as a non-caloric sugar substitute in several countries. As the use of stevioside as a non-caloric sugar substitute continues to increase, its safety should be reviewed seriously. As a part of the study of its safety, *in vivo* studies on the absorption, distribution, metabolism and excretion of stevioside in living organisms were carried out in adult hamsters. The animals were force fed with stevioside at a dose of 1 g/kg BW. Blood samples were collected at various time points between 1 to 120 hours after the feeding. Various tissues collected at 3 hours and at a 24-hour interval at 96-144 hours after the dose. Urine and feces were collected at a regular interval of 24 hours from the first 24 hours until 192 hours after the dose, then analyzed for the presence of stevioside and its metabolites. S-9 fractions of several tissues were incubated with stevioside to examine their capability to metabolize stevioside *in vitro*. The results of the *in vitro* studies showed that human saliva, purified human salivary α -amylase, pepsin, human gastric secretions, pancreatin, pancreatic α -amylase, jejunal brush border membrane of the mouse, rat and hamster did not digest stevioside. Intestinal microflora of rats, hamsters, mice and human feces digested stevioside *in vitro* and produced steviol at the end of the 2- and 4-day incubation. Stevioside was non-detectable in plasma. The peak concentration of metabolites in plasma was at 24 hours postdose, with 15 α -hydroxysteviol as the principal metabolite. Liver and kidney were the largest deposit sites for stevioside and its metabolites, and kidney had the highest affinity for these compounds. The principal metabolite deposited in tissue was 15 α -hydroxysteviol. Fecal excretion was the main route of elimination. The principal metabolite excreted via feces was 15 α -hydroxysteviol whereas the principal metabolite excreted via urine was isosteviol. A total of 64 % of the stevioside administered was eliminated in urine and feces during the first 24 hours, and a total of 76 % during the first 48 hours after the dose. About 94% of the dose was absorbed, probably as stevioside and/or as its metabolite(s), then metabolized by various tissues, and 1% of this amount was excreted as stevioside in urine. The other 6% was excreted as stevioside in feces. The highest *in vitro* metabolizer of stevioside was liver when compared with kidney and small intestine. The principal *in vitro* metabolite produced by each these tissues was 15 α -hydroxysteviol. Therefore, the results of these studies suggested that the ingested stevioside was mostly metabolized and was eliminated from the body at a high rate.

3636627 SCPS/D : สาขาวิชา : สรีรวิทยา : ประ.ค. (สรีรวิทยา)

อัลเบิร์ต มังกาดิง ฮูคาเปยา : การศึกษาถึงเภสัชจลนศาสตร์ของสารหวานสตีวิโอไซด์ (DIGESTION, DISPOSITION AND METABOLISM OF STEVIOSIDE). คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์ : ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว, สพ.บ., ประ.ค., ภาวินิ ปิยะจตุรวัฒน์, ประ.ค., วรณช ฉัตรสุทธิพงศ์, Ph.D., วรนนท์ สุกพิพัฒน์, Ph.D., ยุพิน สังวรินทะ, ประ.ค., 264 หน้า. ISBN 974-662-223-4.

สตีวิโอไซด์เป็นสารให้ความหวานซึ่งสกัดได้จากต้นหญ้าหวาน (*Stevia rebaudiana*) และถูกใช้เป็นสารทดแทนความหวานที่ให้พลังงานต่ำในหลายประเทศ สารบริสุทธิ์ที่สกัดได้จากหญ้าหวานมีลักษณะเป็นผลึกสีขาว ไม่มีกลิ่นและมีความหวานมากกว่าน้ำตาลซูโครสประมาณ 300 เท่า แนวโน้มการใช้สตีวิโอไซด์เป็นสารทดแทนความหวานที่ให้พลังงานต่ำมีเพิ่มมากขึ้นทั้งในรูปของสารบริสุทธิ์และในรูปของน้ำชาที่สกัดได้จากหญ้าหวาน ดังนั้นการศึกษาดังกล่าวจึงมีความสำคัญในการใช้สตีวิโอไซด์จึงจำเป็นต้องศึกษาอย่างถี่ถ้วน และจากการศึกษาพบว่าสตีวิโอไซด์เป็นสารที่มีความปลอดภัยสูง สตีวิโอไซด์สามารถเปลี่ยนเป็นสตีวียอลได้หลังจากทำปฏิกิริยากับแบคทีเรียในลำไส้ของหนูทุกตัว และเมื่อให้ทางปากสตีวียอลจะถูกดูดซึมได้หมด บางรายงานระบุว่า สตีวียอลมีฤทธิ์ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่จะต้องศึกษาด้านการดูดซึม, การกระจาย, การเปลี่ยนแปลงและการขับถ่ายของสตีวิโอไซด์ในร่างกาย หนูแฮมสเตอร์ถูกเลือกใช้ในการศึกษานี้โดยการป้อนสตีวิโอไซด์ทางปากขนาดปริมาณ 1 กรัมค่อนน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เลือดจะถูกเก็บระหว่าง 1 ถึง 120 ชั่วโมงหลังจากป้อนสาร อวัยวะต่างๆจะถูกเก็บหลังจากป้อนสารแล้ว 3 ชั่วโมง ปัสสาวะและอุจจาระจะถูกเก็บทุก 24 ชั่วโมงจนครบ 192 ชั่วโมงหลังจากป้อนสารเพื่อวิเคราะห์หาปริมาณของสตีวิโอไซด์และเมตาโบไลต์ที่เกิดขึ้น นอกจากนี้อวัยวะต่างๆจะถูกนำมาทำปฏิกิริยากับสตีวิโอไซด์เพื่อศึกษาถึงความสามารถในการเปลี่ยนแปลงของสตีวิโอไซด์ จากการทดลองพบว่าน้ำลายของคน, เอนไซม์อัลฟาอะไมเลสในน้ำลายของคน, เปปซิน, น้ำย่อยในกระเพาะอาหารของคน, แพนครีเอติน, เอนไซม์อัลฟาอะไมเลสในตับอ่อน, ไมโครวิลไลของหนูถีบจักร หนูทุกตัวและแฮมสเตอร์ไม่สามารถที่ย่อยสตีวิโอไซด์ได้ ส่วนไมโครฟลอราในลำไส้ใหญ่ของหนูทุกตัว หนูแฮมสเตอร์ หนูถีบจักรและอุจจาระของคนสามารถย่อยสตีวิโอไซด์ได้และเกิดสตีวียอลขึ้นในวันที่ 2 และ 4 หลังจากทำปฏิกิริยากัน ปริมาณของเมตาโบไลต์ในพลาสมาจะพบมากที่สุดหลังจากให้สตีวิโอไซด์เข้าไปแล้ว 24 ชั่วโมงและ 15-อัลฟาไฮดรอกซีสตีวียอลเป็นเมตาโบไลต์ที่สำคัญที่พบมากที่สุด คับและโคจะสะสมสตีวิโอไซด์และเมตาโบไลต์มากที่สุดและโคมีความสามารถในการจับกับสตีวิโอไซด์และเมตาโบไลต์ของสตีวิโอไซด์สูงสุด สารเมตาโบไลต์ที่สำคัญที่สะสมอยู่ในเนื้อเยื่อต่างๆคือ 15-อัลฟาไฮดรอกซีสตีวียอล การขับถ่ายทางอุจจาระเป็นทางหลักในการกำจัดสตีวิโอไซด์ออกจากร่างกาย สารเมตาโบไลต์ที่สำคัญที่ขับออกทางอุจจาระคือ 15-อัลฟาไฮดรอกซีสตีวียอลและที่ขับออกทางปัสสาวะคือไอโซสตีวียอล ประมาณ 64% ของสตีวิโอไซด์ที่ให้เข้าไปจะถูกขับออกทางปัสสาวะและอุจจาระใน 24 ชั่วโมงแรกและ 76% ใน 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับสตีวิโอไซด์ ประมาณ 94% ของสตีวิโอไซด์จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายในรูปของสตีวิโอไซด์และสารเมตาโบไลต์และต่อมาจะถูกเมตาโบไลต์โดยเนื้อเยื่อต่างๆ บางเมตาโบไลต์จะถูกขับออกทางน้ำดี และพบว่าประมาณ 1% จะถูกขับออกทางปัสสาวะในรูปของสตีวิโอไซด์และประมาณ 6% ของสตีวิโอไซด์ที่ให้เข้าไปจะถูกขับออกทางอุจจาระในรูปของสตีวิโอไซด์เช่นกัน คับเป็นเนื้อเยื่อที่ทำการเปลี่ยนแปลงสตีวิโอไซด์มากที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับโคและลำไส้เล็ก เมื่อทำการศึกษานี้ในหลอดทดลอง และสารเมตาโบไลต์ที่สำคัญที่ถูกสร้างขึ้นโดยอวัยวะเหล่านี้คือ 15-อัลฟาไฮดรอกซีสตีวียอล ดังนั้นจากการศึกษาพบว่าการรับประทานสตีวิโอไซด์จะถูกเมตาโบไลต์และขับออกจากร่างกายอย่างรวดเร็ว