

# PERFIL GLICÊMICO DE RATAS DIABÉTICAS INDUZIDAS POR ALOXANO TRATADAS COM *Momordica charantia* L.

THE GLYCEMIC PROFILE OF DIABETIC FEMALE RATS ALLOXAN-INDUCED TREATED WITH *Momordica charantia* L.

Claudemir de Carvalho<sup>1\*</sup>, Bruno Belhiomini Ferreira<sup>2</sup>, Catarina Sepini Pires Grilo<sup>2</sup>, Guilherme Muniz Pereira Chaves Urias<sup>3</sup>, Gokithi Akisue<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Professor Doutor, curso de Farmácia, Funvic/Faculdade de Pindamonhangaba -SP.

<sup>2</sup>Graduandos, curso de Farmácia, Funvic/Faculdade de Pindamonhangaba -SP.

<sup>3</sup>Professor Mestre, curso de Farmácia, Funvic/Faculdade de Pindamonhangaba -SP.

\*Correspondência: claudemirdec@yahoo.com

RECEBIMENTO: 22/10/15 - ACEITE: 14/03/16

## Resumo

O presente trabalho teve como objetivo investigar o efeito hipoglicemiante da *Momordica charantia* L. sobre os níveis glicêmicos de ratos diabéticos induzidos por aloxano. O diabetes mellitus é uma doença metabólica que se caracteriza pelo aumento dos índices glicêmicos. Apresenta-se principalmente como diabetes tipo 1 e tipo 2, sendo este último o de maior incidência na população, representando cerca de 90% dos casos. Para o tratamento alopático do diabetes estão disponíveis várias classes de medicamentos, como os hipoglicemiantes orais e a insulina. Devido às limitações dessas terapias tem-se estudado alternativas para o tratamento do diabetes, dentre elas está a planta *M. charantia* L., conhecida popularmente como melão de São Caetano. Essa planta vem sendo estudada devido ao seu potencial antidiabetogênico e, principalmente, hipoglicemiante. A literatura relata o uso de diferentes extratos, principalmente aqueles obtidos do fruto da planta. Neste experimento foram utilizados 16 ratos diabete-induzidos por aloxano tratados com 1000 mg/dia de extrato hidroalcoólico de partes aéreas de *M. charantia*. Os animais apresentaram, após instalação da doença, aumento progressivo e acentuado dos índices glicêmicos, diminuição do peso corporal e aumento do consumo de água. Os resultados mostram que o tratamento com o extrato utilizado não se mostrou eficaz na redução da glicemia sérica, não impedindo a progressão do quadro clínico. Portanto, fica clara a necessidade de se fazer novos estudos a fim de estabelecer o perfil fitoquímico do extrato obtido das partes aéreas para compreensão dos resultados.

Palavras-chave: Diabetes. *Momordica charantia*. Melão de São Caetano. Aloxano.

## Abstract

The present work had as objective to investigate the hypoglycemic effect of *Momordica charantia* L. on glucose levels of rats diabetes-induced by alloxan. Diabetes mellitus is a metabolic disease that is characterized by an increase of glycemic levels. It is present mainly as diabetes type 1 and type 2, the latter being the highest incidence in the population, representing around 90% of the cases. To allopathic treatment of diabetes several classes of medications, such as oral hypoglycemic agents and insulin, are available. Due to the limitations of these therapies has been studied alternatives for the treatment of diabetes, among them is the plant *M. charantia* L., popularly known as bitter melon. This plant has been studied due to its potential antidiabetogenic and, especially, hypoglycemic. The literature describes the use of different extracts, mainly those obtained from the fruit of the plant. In this experiment 16 rats diabetes-induced by alloxan were treated with 1000 mg/day of extract hydro-alcoholic of aerial parties of *M. charantia*. After disease onset the animals showed accentuated and progressive increase of glycemic levels, decrease in body weight and increase in the consumption of water. The results show that the treatment with the extract used was not efficient in reducing blood sugar, not preventing the progression of the clinical symptoms. So, it is clear the need to make new studies to establish the photochemical profile of the extract obtained from aerial parties for the understanding of the results.

Keywords: Diabetes. *Momordica charantia*. Bitter melon. Alloxan.

## Introdução

O diabetes mellitus é uma doença metabólica caracterizada por uma hiperglicemia sanguínea resultante de um problema na secreção de insulina, na ação da insulina sobre os tecidos, ou ambos os casos. Vários processos patogênicos estão envolvidos no desenvolvimento do diabetes, entre eles a destruição das células  $\beta$ -pancreáticas com consequente deficiência na produção e ação da insulina sobre tecidos-alvo, o que leva a uma imperfeição no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.<sup>1</sup>

De acordo com a Organização Mundial da Saúde<sup>2</sup> (OMS), há mais de 347 milhões de pessoas com diabetes no mundo. Estima-se que entre os anos de 2000 e 2030, esse número irá dobrar, baseado exclusivamente nas mudanças demográficas.<sup>3</sup>

O diabetes pode ser dividido em duas principais categorias: o diabetes tipo 1 (DMT1) que acomete principalmente crianças e adolescentes, causado pela deficiência de produção de insulina e que requer a administração diária desse hormônio. O diabetes tipo 2 (DMT2) representa 90% de todos os casos mundiais, causado por uma combinação de resistência a ação da insulina e uma resposta secretora compensatória inadequada da insulina.<sup>1,2</sup>

Os sintomas do DMT2 são poliúria, polidipsia, perda de peso, polifagia, visão turva e suscetibilidade a infecções, mas algumas vezes os sintomas passam despercebidos, e a doença pode ser diagnosticada quando já tem vários anos de evolução e já apareceram complicações, que a longo prazo são danos como retinopatia com potencial perda da visão, nefropatia levando a uma insuficiência renal, neuropatia periférica com risco de amputações e neuropatia autônoma levando a problemas gastrointestinais, sintomas cardiovasculares e disfunção erétil.<sup>1,2,4</sup>

A primeira e mais importante medida a ser tomada em relação ao tratamento do DMT2 é a mudança do hábito alimentar e a realização de atividade física diária, o que depende exclusivamente do paciente, sendo que muitas vezes essas medidas são suficientes para manter o diabetes controlado durante alguns anos.<sup>5</sup>

Quando não é possível controlar o diabetes somente com essas adaptações, é necessário fazer o tratamento com hipoglicemiantes orais e, em alguns casos, utilizar a insulino terapia.<sup>6</sup> A seleção dos medicamentos deve ser feita de acordo com o tipo de diabetes e a situação clínica do paciente.<sup>7</sup>

Devido às limitações das terapias com hipoglicemiantes orais e insulina, tem-se estudado alternativas para o tratamento do diabetes utilizando o conhecimento tradicional sobre plantas medicinais. Os estudos feitos com as plantas medicinais usadas tradicionalmente no tratamento do diabetes mellitus demonstraram que a maioria delas possui características hipoglicemiantes, confirmando a utilização popular como antidiabético.<sup>8</sup>

Uma das plantas medicinais mundialmente conhecidas para o tratamento do diabetes é a *Momordica charantia* L. (MC), que tem sido usada como suplemento dietético e na etnomedicina, ao longo dos séculos, para aliviar os sintomas do diabetes.<sup>9</sup>

*Momordica charantia* L. também conhecida como melão de São Caetano ou *bitter melon*, em inglês, é uma planta tropical, alimento comum na culinária indiana e tem sido amplamente utilizada na medicina popular como remédio para diabetes.<sup>10</sup>

Essa planta cresce em áreas tropicais, incluindo partes da Amazônia, leste da África, Ásia e no Caribe. É amplamente cultivada na Índia e outras partes do subcontinente indiano, sudeste asiático, China, África e Caribe.<sup>10</sup> Sua composição fitoquímica é constituída de flavonóides, saponinas, taninos e esteróides/triterpenos.<sup>11</sup>

De acordo com Miura et al.<sup>12</sup> o extrato aquoso dos frutos de MC é eficiente no tratamento do DMT2 quando associado a exercícios físicos, levando a uma diminuição dos níveis de glicose sanguínea.

Estudos de Fuangchan et al.<sup>13</sup> demonstraram níveis significativamente reduzidos de frutossamina entre os pacientes com DMT2 que receberam metformina e 2000 mg/dia de pó seco de frutos de MC. O pó seco de polpa dos frutos na dose de 2000 mg/dia, parece ter um efeito hipoglicêmico modesto, baseado em uma diminuição nas concentrações de frutossamina.

Choudhary et al.<sup>14</sup> demonstraram que o extrato de semente de MC levou a uma diminuição da glicose sanguínea em um curto período de tempo em ratos diabético-induzidos. No terceiro dia de tratamento, os animais apresentaram uma diminuição de 40% nos valores de glicose plasmática.

Lin et al.<sup>15</sup> demonstraram que comprimidos de MC, dados em dose única a 40 pacientes com DMT2 estimularam a secreção de insulina pelo organismo, o que levou a uma diminuição da glicose após uma refeição leve. Afirmam ainda que este vegetal tem o potencial de ser utilizado para reduzir a hiperglicemia pós-prandial.

O presente trabalho teve como objetivo investigar a ação hipoglicemiante de extrato obtido de toda a planta MC sobre os níveis glicêmicos de ratos diabéticos induzidos por aloxano [Aloxano Monohidratado 2,4,5,6 (1H, 3H) Pirimidinatotrona].

## Método

### Preparo do extrato de *Momordica charantia* L.

Coletou-se toda a parte aérea (caules, folhas, flores e frutos) da planta MC que foi fragmentada, seca à temperatura ambiente de 25 °C e triturada até a obtenção de um pó homogêneo. A partir disto foi empregado o método de extração por esgotamento que utiliza uma mistura de 70% de álcool etílico e 30% de água, que nesse caso é o líquido extrator.<sup>16</sup>

Foram reidratados 1.000 g de droga com o líquido extrator e deixados em processo de maceração por 15 minutos. Em seguida a droga foi comprimida no percolador e adicionada a ela o líquido extrator, até cobri-la totalmente. O percolador foi tampado e deixado para maceração. Durante 32 dias adicionou-se, aos poucos, líquido extrator até a saturação do macerado.

O extrato foi destilado para recuperar o álcool e concentrado na proporção 1:2 (em volume).

### Animais

Foram utilizados, no presente trabalho, 60 ratos (*Rattus norvegicus*) Wistar fêmeas, adultas, com aproximadamente 4 meses de idade, sadias ao exame clínico, pesando entre 170 e 265 g, fornecidas e mantidas no biotério da Faculdade de Pindamonhangaba.

Esses animais foram mantidos em número de cinco ou seis por gaiola (polipropileno 60x50x22), em salas com temperatura controlada ( $23 \pm 1$  °C), obedecendo a um ciclo claro/escuro de 12 horas. Receberam ração comercial Nuvilab CR-1 (Nuvital, Dois Vizinhos-PR) e água à vontade.

Os protocolos experimentais propostos neste estudo estão em concordância com o estabelecido pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal-COBEA e foram aprovados pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da instituição (Protocolo CEEA 024/2011).

### Indução do Diabetes

Para indução do diabetes foi utilizado Aloxano Monohidratado (2,4,5,6 (1H, 3H) Pirimidinatotona), com 98% de pureza (Laboratório Sigma-Aldrich).

Administrou-se aloxano (diluído a 2% em solução de citrato de sódio 0,05M, pH 4,5) na dose de 150 mg/kg, via intraperitoneal, dose única, após um período de jejum de 24 horas, em 60 animais, permanecendo oito não tratados para controle. Após 6 horas da indução, foi fornecida uma solução de glicose 10% como única fonte hídrica, durante 24 horas, para evitar uma hipoglicemia fatal, devido à liberação maciça de insulina que ocorre após a destruição das células  $\beta$ .<sup>17</sup> Após sete dias, a glicose sanguínea foi determinada e somente os animais com glicemia de jejum igual ou superior a 200 mg/dL foram selecionados para o experimento.<sup>18</sup> Os demais foram desprezados por não terem ficado diabéticos, terem desenvolvido diabetes leve ou morrido após a utilização da droga.

Ao final, apenas 16 animais apresentaram as condições desejadas para o trabalho. Portanto, foram mantidos dois grupos:

G1- grupo diabético, 16 animais com glicemia inicial igual ou superior a 200 mg/dL.

G2- grupo controle, oito animais não tratados.

### Tratamento

Os animais com glicemia de jejum igual ou superior a 200 mg/dL foram tratados oralmente (gavagem) durante 6 semanas, com doses diárias de 1 mL de extrato de MC, equivalente a 1.000 mg da droga vegetal.

### Avaliação da Glicemia

A taxa glicêmica foi verificada em aparelho glicosímetro da marca Accu-Check Softclix<sup>®</sup> com sangue retirado por punção da extremidade caudal do animal. Os valores da glicemia foram expressos em mg/dL em casas decimais. A obtenção das amostras e avaliação da glicemia foi realizada imediatamente antes da administração do aloxano e semanalmente após a administração, até completar 6 semanas. As amostras foram coletadas após jejum sólido de 12 horas.

Para análise estatística foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis para comparação dos índices glicêmicos dos animais tratados (nível de significância: 0,05)

## Resultados

Inicialmente 60 animais receberam aloxano intraperitoneal. Desses, 16 (26,66%) apresentaram glicemia igual ou superior a 200 mg/dL, perda de peso e aumento da ingestão hídrica, caracterizando diabetes severa. Quatro (6,66%) apresentaram aumento do índice glicêmico, porém, não atingindo 200 mg/dL. Dezesesseis (26,66%) não apresentaram alteração dos índices glicêmicos e 24 animais (40,00%) foram a óbito antes das primeiras 24 horas após a indução.

A tabela 1 mostra as médias de glicemia dos grupos experimental (n = 16) e controle (n = 8) durante o período de investigação.

Tabela 1- Média dos índices glicêmicos de ratas Wistar diabéticas induzidas por aloxano, tratadas com extrato hidroalcoólico de *Momordica charantia* (n = 16) e de animais controle (n = 8)

Grupos	Média dos índices glicêmicos							
	Pré indução	Conf. diabetes	1 <sup>a</sup> semana	2 <sup>a</sup> semana	3 <sup>a</sup> semana	4 <sup>a</sup> semana	5 <sup>a</sup> semana	6 <sup>a</sup> semana
Exp.	103,37	290,25	332,62	393,25	512,50	497,75	528,12	574,25
Cont.	103,00	104,87	102,50	103,12	101,37	101,25	101,00	103,50

P=0,0001

Para tratamento dos animais diabéticos utilizou-se extrato hidroalcoólico das partes aéreas de MC.

A figura 1 mostra, comparativamente, as médias dos índices glicêmicos dos animais controles e dos animais diabete-induzidos, tratados com extrato hidroalcoólico de *M. charantia*, evidenciando o aumento progressivo dos índices glicêmicos entre a indução e terceira semana de tratamento ( $p < 0,05$ ). Da terceira para a quarta semana não houve diferença significativa entre as médias dos índices glicêmicos ( $p > 0,05$ ). Da quarta até a sexta semana observou-se novo aumento significativo das médias dos índices glicêmicos entre os grupos tratado e controle ( $p < 0,05$ ).

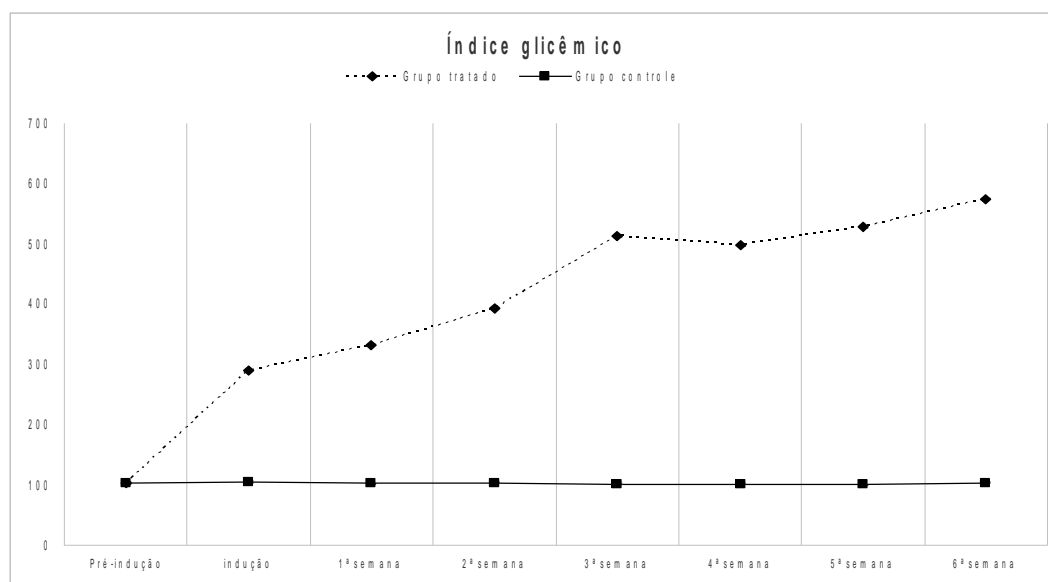


Figura 1- Médias dos índices glicêmicos dos grupos controle e tratado e seus respectivos erros das diferenças das médias

Neste experimento não foi observado aumento significativo do consumo de ração pelos animais diabéticos (Figura 2), no entanto, a ingestão hídrica variou durante o período de tratamento, evidenciando uma oscilação entre os volumes ingeridos (Figura 3). Observou-se ainda diminuição do peso corporal para os animais diabéticos (Figura 4).

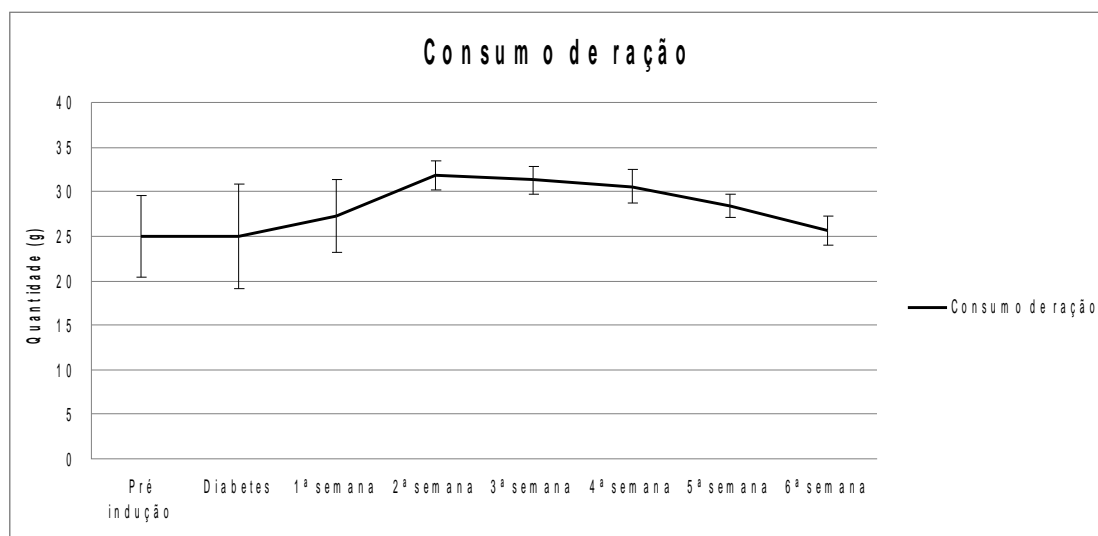


Figura 2- Médias e respectivos desvios dos volumes consumidos de ração por animais diabéticos aloxano-induzidos tratados com extrato de *Momordica charantia*

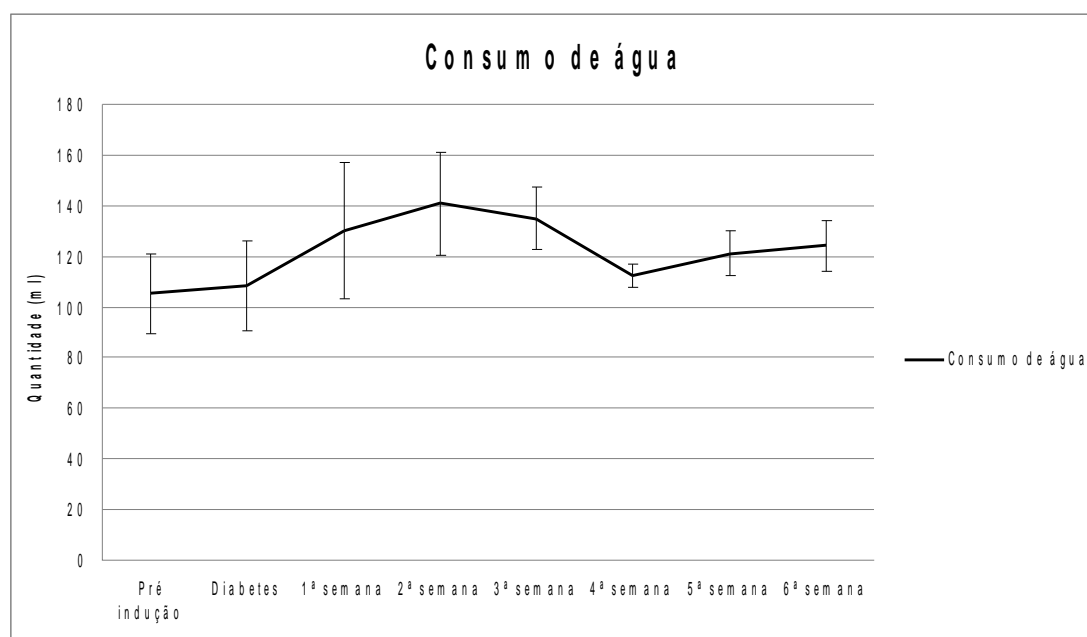


Figura 3- Médias e respectivos desvios dos volumes consumidos de água por animais diabéticos aloxano-induzidos tratados com extrato de *Momordica charantia*

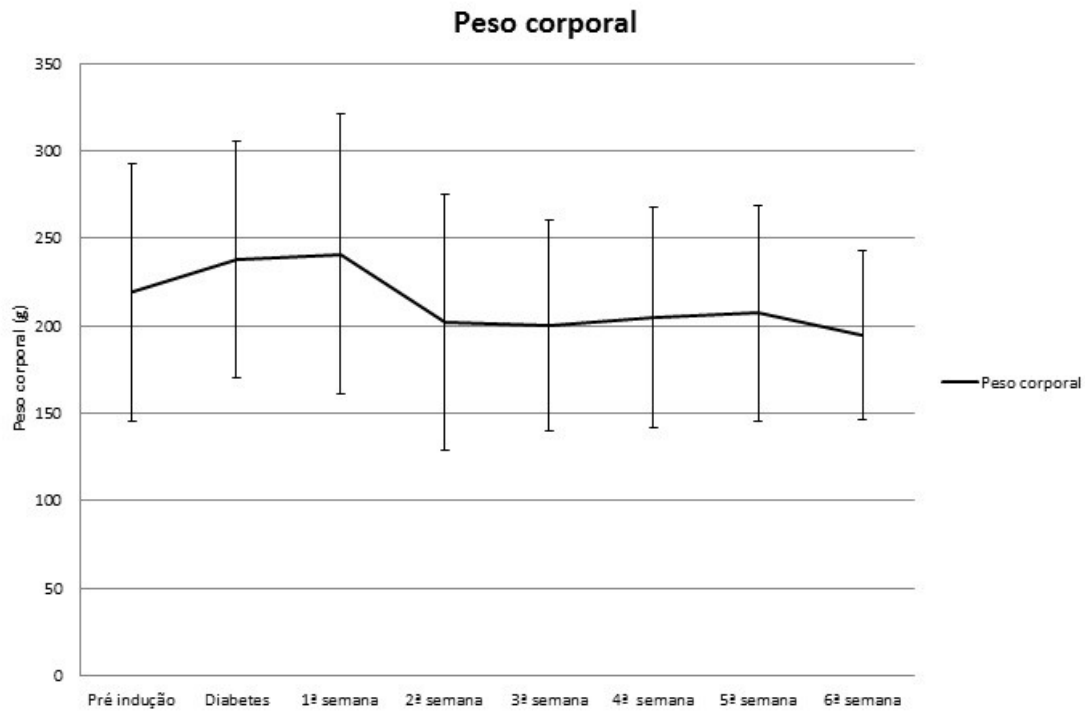


Figura 4- Médias de peso corporal de ratas diabéticas induzidas por aloxano e tratadas com extrato de *Momordica charantia*

## Discussão

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 90% da população dos países em desenvolvimento fazem uso de plantas e seus produtos como medicina tradicional na atenção primária à saúde.<sup>19</sup>

Vários autores têm relatado o efeito hipoglicemiante ou anti-diabetogênico de diferentes extratos de MC em animais diabéticos aloxano ou estreptozotocina-induzidos.<sup>9-15,21-23</sup> Em países como Porto Rico, Cuba e República Dominicana, a MC tem sido tradicionalmente usada no tratamento da hiperglicemia desde o início do século passado.<sup>24</sup> Acredita-se que a ineficácia do tratamento com extrato de partes aéreas da MC, observada nesse estudo, se deva à baixa concentração de algum princípio ativo presente em maior quantidade no fruto e nas sementes, uma vez que os melhores resultados apresentados pela literatura foram oriundos de tratamento com extrato obtido do fruto da planta.

Neste experimento não foi observado aumento significativo do consumo de ração pelos animais diabéticos, no entanto, a ingestão hídrica aumentou de forma progressiva e significativa. Observou-se ainda diminuição do peso corporal para os animais diabéticos, enquanto os animais do grupo controle apresentaram ganho de peso progressivo. Resultados semelhantes são descritos na literatura.<sup>17,25</sup>

Outro estudo demonstrou que, após a instalação do diabetes, as ratas, independente do tratamento, começaram a perder peso, chegando ao final do período experimental com o peso menor que o do início do tratamento.<sup>26</sup>

Em coerência com o aumento acentuado e progressivo dos índices glicêmicos, um dos animais apresentou catarata aos 30 dias após diagnóstico do diabetes. Aos 35 dias, apresentou edema das patas trazeiras e iniciou quadro de automutilação das extremidades, sendo imediatamente submetido à eutanásia. O surgimento de catarata em animais diabéticos aloxano-induzidos já foi descrito na literatura, porém, a partir de 3 meses de estudo.<sup>17</sup>

Além da MC outras plantas também têm seu efeito hipoglicêmico conhecido, porém os mecanismos que levam a esse efeito ainda não foram elucidados, enfatizando-se a necessidade de se conhecer aquelas que possam realmente trazer benefícios à saúde. Segundo Negri<sup>8</sup> muitas dessas plantas podem ter potencial terapêutico, enquanto outras levam a hipoglicemia devido a sua toxicidade.

A MC parece agir reparando os danos nas células  $\beta$ , aumentando a secreção de insulina, reforçando a sensibilidade dos tecidos periféricos, inibindo a gliconeogênese hepática, diminuindo a absorção de glicose por inibição da glicosidase e pela presença de dissacarídeos no intestino.<sup>27</sup>

Conhecer a parte do vegetal que realmente possui a substância hipoglicemiante evita efeitos tóxicos causados pela ingestão de altas doses da droga, na tentativa de atingir o efeito terapêutico.

A MC é intensamente usada na medicina tradicional como medicamento para hipoglicemia. Enquanto as propriedades medicinais dessa planta têm sido amplamente estudadas *in vitro* e em modelos animais, a eficácia clínica e a segurança para humanos permanece praticamente desconhecida.<sup>28</sup>

Estudos com animais têm relatado um aumento na secreção de insulina e diminuição de glicose com o uso de alguns extratos vegetais.<sup>29</sup> Entretanto, é ainda importante avaliar cuidadosamente a efetividade e a segurança desses extratos no controle dos níveis sanguíneos de açúcar, em humanos.

## **Conclusão**

A utilização do extrato hidroalcoólico das partes aéreas de MC, na dosagem de 1000 mg/dia não resultou em diminuição dos níveis glicêmicos nem alterou o quadro clínico dos animais, embora de acordo com vários estudos presentes na literatura, os extratos aquoso e hidroalcoólico obtidos do fruto e da semente de *Momordica charantia* são os mais eficazes para a redução dos índices glicêmicos em animais apresentando diabetes severa, mesmo em diferentes doses.

Portanto, fica clara a necessidade de se fazer novos estudos a fim de estabelecer o perfil fitoquímico do extrato obtido das partes aéreas para compreensão dos resultados.

## Referências

- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35(Suppl 1):64-71.
- World Health Organization (WHO). *Diabetes*. 2012 Sep;1-4.
- Wild S, Roglic G, Green A, Sicree E, King H. Global prevalence of diabetes: Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May; 27:047-53.
- Sartorelli DS, Franco LJ, Tendências do diabetes mellitus no Brasil: o papel da transição nutricional. *Cad. Saúde Pública*. 2003;19:29-36.
- Lima AFLR. O papel dos inibidores da DPP-4 no tratamento da diabetes do tipo II: uso terapêutico e perspectivas futuras [tese]. Porto, Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências de Saúde; 2012.
- Correia LG, Boavida JM, Almeida JPF, Cardoso SM, Soares J, Duarte JS, et al. Diabetes: factos e números 2012, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013 Feb.
- Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário Terapêutico – 10. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde*, editor. INFARMED. 2011 Aug.
- Negri G, Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes, *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. 2005;41:121-42.
- Leung L, Birtwhistle R, Kotecha J, Hannah S, Cuthbertson S. Anti-diabetic and hypoglycaemic effects of *Momordica charantia* (bitter melon): a mini review, *British Journal of Nutrition*. 2009;102:1703-8.
- Kumar DS, Sharathnath KV, Yogeswaran P, Harani A, Sudhakar K, Sudha P, et al. A medicinal potency of *Momordica charantia*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2010;1:95-100.
- Zocoler AMD, Mourão KSM, Mello JCP, Marques LC. Contribuição ao Controle de Qualidade Farmacognóstico das Folhas e Caules de Melão-de-São Caetano (*Momordica charantia* L. - Cucurbitaceae). *Acta Farm. Bonaerense*. 2006;25:22-7.
- Miura T, Itoh Y, Iwamoto N, Kato M, Ishida T. Suppressive Activity of the fruit *Momordica Charantia* with exercise on blood glucose in type 2 diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* 2004;27:248-50.
- Fuangchan A, Sonthisombat P, Seubnukarn T, Chanouan R, Chotchaisuwat P, Sirigulsatien V, et al. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Journal of Ethnopharmacology*. 2011;134:422-8.
- Choudhary SK, Chhabra G, Sharma D, Vashishta A, Ohri S, Dixit A. Comprehensive Evaluation of Anti-hyperglycemic Activity of Fractionated *Momordica charantia* Seed Extract in Alloxan-Induced Diabetic Rats, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2012:1-10.
- Lin ST, Jimeno CA, Razon-Gonzales EB, Velasquez EN. The MOCHA DM study: The effect of *Momordica Charantia* tablets on glucose and insulin levels during the postprandial state among patients with type 2 diabetes mellitus. *Philippine Journal of Internal Medicine*. 2010;48:19-25.
- Farmacopéia Brasileira. 2ª ed. São Paulo: Indústria Gráfica Siqueira; 1959.
- Lerco MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes Mellitus, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. *Acta Cirúrgica Brasileira*. 2003;18:132-42.
- Mazzanti MC, Schossler DR, Filappi A, Prestes D, Balz D, Miron V, et al. Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. *Ciência Rural*. 2003;33:1061-5.
- World Health Organization. “Traditional medicine-growing needs and potential,” WHO Policy Perspective on Medicines. 2002;2:1-6.
- Virdi J, Sivakami S, Shahani S, Suthar AC, Banavalikar MM, Biyani MK. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*, *Journal of Ethnopharmacology*. 2003;88:107-11.
- Senanayake VKG, Maruyama M, Shibuya K, Sakono M, Fukuda N, Morishita T, et al. The effects of bitter melon (*Momordica charantia*) on serum and liver triglyceride levels in rats, *Journal of Ethnopharmacology*. 2004;91:257-62.
- Rathi SS, Grover JK, Vats V. The effect of *Momordica charantia* and *Mucuna pruriens* in experimental diabetes and their effect on key metabolic enzymes involved in carbohydrate metabolism. *Phytotherapy Research*. 2002;162:236-43.
- Vikrant V, Grover JK, Tandon N, Rathi SS, Gupta N. Treatment with extracts of *Momordica charantia* and *Eugenia jambolana* prevents hyperglycemia and hyperinsulinemia in fructose fed rats, *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;76:139-43.
- Pons J, Stevenson D. The effects of *Momordica charantia* L. (“Cundeamor”) in diabetes mellitus. *Puert Rico J. Public Health Trop. Med.* 1943;19:196-215.
- Grover JK, Vats V, Rathi SS, Dawar R, Traditional Indian anti-diabetic plants attenuate progression of renal damage in streptozotocin induced diabetic mice. *Journal of Ethnopharmacology*. 2001;76:233-8.
- Volpato GT, Vieira FL, Damasceno DC, Câmara FLA, di Stasi LC, Lemonica IP. Efeito do extrato aquoso de folhas de *Polymnia sonchifolia* (yacon) em ratas diabéticas. *Rev. Bras. Pl. Med.* 2007;88-93.
- Chaturvedi P. Antidiabetic Potentials of *Momordica charantia*: Multiple Mechanisms Behind the Effects. *J Med Food*. 2012;15(2):101-7.
- Efird JT, Choi YM, Davies SW, Mehra S, Anderson EJ, Katunga LA. Potential for Improved Glycemic Control with Dietary *Momordica charantia* in Patients with Insulin Resistance and Pre-Diabetes. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2014;11: 2328-45; doi:10.3390/ijerph110202328.
- Mahomoodally MF, Subratty AH, Gurib-Fakim A, Choudhary MI, Nahar KS. Traditional medicinal herbs and food plants have the potential to inhibit key carbohydrate hydrolyzing enzymes *in vitro* and reduce postprandial blood glucose peaks. *Sci. World J.* 2012; doi:10.1100/2012/285284.