ผลของมะระขี้นกในรักษาโรคเบาหวาน: กลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพทางคลินิก

Effects of Bitter melon *(Momordica charantia)* in the treatment diabetes mellitus: Mechanism of action and clinical effectiveness

ผศ.ภก.วิระพล ภิมาลย์, ผศ.ดร.ภญ.ปวิตรา พูลบุตร
กลุ่มวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

วัตถุประสงค์ของบทความ

1. เพื่อให้ทราบถึงสารสำคัญของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด
2. เพื่อให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด
3. เพื่อให้ทราบถึงประสิทธิภาพทางคลินิกและอาการไม่พึงประสงค์ของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด

บทคัดย่อ

โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นโรคเรื้อรังทางเมแทบอลิซึม ซึ่งเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญ โดยปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 หลายล้านคนทั่วโลก การรักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ทำได้โดยการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพและการใช้ยา นอกจากนี้การใช้สมุนไพรและผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดยังเป็นอีกทางเลือกหนึ่งที่กำลังได้รับความสนใจอย่างมากในการรักษาโรคเบาหวาน มะระขี้นกจัดเป็นสมุนไพรไทยชนิดหนึ่งซึ่งได้รับความสนใจอย่างมาก โดยมีการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์และประสิทธิภาพทางคลินิกของมะระขี้นกในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือดจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่คาดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับหลายกลไกได้แก่ กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน ยับยั้งการดูดซึมกลูโคส ยับยั้งเอนไซม์ hexokinase ปกป้องเซลล์ของตับอ่อน และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ gluconeogenesis การศึกษาฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของมะระขี้นกทั้งในสัตว์ทดลองและมนุษย์พบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ดีและไม่ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายร้ายแรง ดังนั้นมะระขี้นกจึงอาจเป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับการรักษาโรคเบาหวาน โดยอาจใช้เสริมกับการรักษาด้วยยาที่มีการใช้ในทางคลินิกในปัจจุบัน

คำสำคัญ : มะระขี้นก เบาหวาน กลไกการออกฤทธิ์ ประสิทธิภาพทางคลินิก

บทนำ

โรคเบาหวาน (Diabetes Mellitus; DM) เป็นโรคเรื้อรังทางเมแทบอลิซึมที่ส่งผลให้ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงอย่างต่อเนื่อง สาเหตุเกิดจากการขาดฮอร์โมนอินซูลินหรือการทำงานของอินซูลินบกพร่อง ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ผู้ป่วยโรคเบาหวานจะมีระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร 8 ชั่วโมง (fasting plasma glucose) สูงตั้งแต่ 126 mg/dL ขึ้นไป (7 mmol/L) [1] ระดับน้ำตาลในเลือดที่สูงขึ้นนี้จะส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญได้แก่ อาการแทรกซ้อนทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ทั้งภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (microvascular complications) และหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ (macrovascular complications) นอกจากนี้ยังพบความผิดปกติต่อระบบอื่นๆ เช่นระบบทางเดินอาหาร ระบบสืบพันธุ์ ระบบทางเดินปัสสาวะและระบบประสาทอัตโนมัติ เป็นต้น [2] เบาหวานเป็นโรคที่พบมากในประชากรโลกในศตวรรษที่ 21 โดยมีการคาดคะเนว่าความชุกของโรคเบาหวานจะเพิ่มจาก 211 ล้านคนในปี ค.ศ.2010 เป็น 300 ล้านคนในปี ค.ศ. 2025 [3] โดยประมาณการณ์ว่า

ประเทศกำลังพัฒนาในทวีปเอเชียจะมีอัตราผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีความบกพร่องในการหลั่งอินซูลินและมีการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินที่ลดลง เพิ่มขึ้นสูงที่สุดในจำนวนผู้ป่วยโรคเบาหวานทั้งหมด ในประเทศไทยพบผู้ป่วยโรคเบาหวานในคนที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป ประมาณ 2.4 ล้านคน คิดเป็นอัตราความชุกร้อยละ 9.6 โดยพบอัตราความชุกของโรคเบาหวานสูงสุดในคนที่มีอายุตั้งแต่อายุ 65 ปีขึ้นไป และส่วนใหญ่เป็นเบาหวานชนิดที่ 2 นอกจากนี้ยังพบอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคเบาหวาน 12.3 คนต่อประชากร 1 แสนคน [4-6] สาเหตุการเสียชีวิตส่วนใหญ่ของผู้ป่วยโรคเบาหวานมีสาเหตุจากการเกิดภาวะแทรกซ้อน โดยเฉพาะภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เนื่องจากการที่ผู้ป่วยไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลเลือดได้ ดังนั้นการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดให้ใกล้เคียงกับคนปกติมากที่สุดจะช่วยชะลอการเกิดภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยได้

แนวทางการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบัน

หลักการรักษาโรคเบาหวานในปัจจุบันคือการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพ เช่น การออกกำลังกาย การรับประทานอาหารที่มีค่าดัชนีน้ำตาล (glycemic index) ต่ำ การรับประทานอาหารที่มีเส้นใยอาหารสูง และการจำกัดปริมาณการดื่มแอลกอฮอล์ เป็นต้น ร่วมกับการใช้ยา ยารักษาโรคเบาหวานชนิดที่ 2 ที่มีการใช้ทางคลินิกในปัจจุบัน ได้แก่ 1) metformin ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างน้ำตาลกลูโคสขึ้นใหม่ที่ตับ ยามีข้อดีคือผู้ป่วยมักจะทนต่อยาได้ดี ราคาถูก และช่วยทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวลดลง แต่ยามีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่เสี่ยงต่อการเกิดภาวะ lactic acidosis เช่น ผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยโรคตับ โรคไต เป็นต้น [7] 2) ยากลุ่ม sulfonylureas (เช่น glibenclamide, glimepiride เป็นต้น) ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการหลั่งอินซูลินจาก β cells ของตับอ่อน ยามีข้อเสียคือทำให้เกิดภาวะระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemia) ได้บ่อย 3) ยากลุ่ม alpha-glucosidase inhibitors (เช่น acarbose, voglibose เป็นต้น) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ alpha-glucosidase ซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายน้ำตาลโมเลกุลใหญ่ให้เป็นโมเลกุลเล็กในลำไส้เล็กส่วนต้น ยามักทำให้เกิดอาการท้องอืด ท้องเสีย เนื่องจากคาร์โบไฮเดรตที่ไม่ถูกย่อยในทางเดินอาหาร 4) ยากลุ่ม thiazolidinediones (ได้แก่ pioglitazone) ออกฤทธิ์โดยกระตุ้นการทำงานของ peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ) ทำให้เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน โดยเฉพาะในเซลล์ไขมัน ยามีผลเสียทำให้เกิดภาวะบวมน้ำ น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 5) ยากลุ่ม glucagon-like peptide-1 agonists (GLP-1 agonists) (เช่น exenatide, liraglutide เป็นต้น) และ dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors (เช่น sitagliptin, vildagliptin เป็นต้น) ออกฤทธิ์เพิ่มการทำงานของ incretins ซึ่งเป็นฮอร์โมนจากทางเดินอาหารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งของอินซูลิน โดย GLP-1 agonits ยังมีผลต่อ gastric emptying ควบคุมความอยากอาหารและทำให้น้ำหนักตัวลดลงได้ด้วย ยาสามารถทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ได้ และ 6) ยากลุ่ม sodium glucose cotransporter2 inhibitors (SGLT2 inhibitors) (เช่น dapagliflozin, canagliflozin เป็นต้น) ออกฤทธิ์ยับยั้งการดูดซึมกลับของน้ำตาลกลูโคสที่ท่อไต จึงเพิ่มการขับออกของน้ำตาลกลูโคส ยามีผลเสียทำให้มีการติดเชื้อของระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ได้ [8] แม้ว่าปัจจุบันจะมีการพัฒนายารักษาโรคเบาหวานหลายชนิดดังกล่าวข้างต้น แต่ยาแต่ละกลุ่มก็มีข้อจำกัดในการใช้ และทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่แตกต่างกันออกไป นอกจากนี้ยังมีผู้ป่วยบางรายที่ยังไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ แม้จะได้รับยาหลายชนิดในการรักษาแล้วก็ตาม อีกทั้งยารักษาโรคเบาหวานกลุ่มใหม่ๆ บางชนิดยังมีราคาสูง ส่งผลให้ผู้ป่วยบางกลุ่มไม่สามารถเข้าถึงการใช้ยาเหล่านั้นได้ การใช้สมุนไพรเพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้ร่วมกับยาเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพการรักษา ที่มีการนำมาใช้กันอย่างแพร่หลาย [9] จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเกี่ยวกับสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีฤทธิ์ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดของ Yeh GY และคณะ (2003) [10] ซึ่งทำการสืบค้นงานวิจัยสมุนไพรและผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลคือ MEDLINE, OLDMEDLINE, Cochrane Library Database และ HealthSTAR คัดเลือกเฉพาะงานวิจัยที่มีรูปแบบการวิจัยแบบ Randomized controlled trial (RCT) เท่านั้น ผลการศึกษาพบว่าสมุนไพรที่มีการศึกษาว่าสามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ ได้แก่ ผักเชียงดา (*Gymnema sylvestre*), ว่านหางจระเข้ *(Aloe vera)*,

vanadium และโดยเฉพาะอย่างยิ่ง มะระขี้นก (*Momordica charantia*) ซึ่งเป็นพืชสมุนไพรที่มีงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดจำนวนมาก

ข้อมูลทั่วไปของมะระขี้นก

มะระขี้นกมีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Momordica charantia* (MC) อยู่ในวงศ์ Cucurbitaceae มีชื่อเรียกอื่นๆ เช่น bitter melon, papilla, bitter gourd, salsaminocorrila และ karela เป็นต้น มะระขี้นกสามารถเพาะปลูกได้ในประเทศเขตร้อนชื้น เช่น ประเทศในแถบอเมริกาใต้ แอฟริกาตะวันออก และเอเชีย มะระขี้นกสามารถนำมารับประทานเป็นอาหารและเป็นยาได้ ซึ่งสามารถนำมาใช้ได้ทั้งส่วนใบ ผล และลำต้น ในอดีตมีการนำเอามะระขี้นกมาทำให้แห้งและบดเป็นผงแล้วใส่แคปซูลรับประทานเพื่อลดระดับน้ำตาลในเลือด ต่อมาได้ค้นพบว่าสารสำคัญในมะระขี้นกที่อาจมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้คือ charantin, momocharin และ momordicin ซึ่งสารพฤกษเคมีทั้ง 3 ชนิดนี้มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับอินซูลิน จึงคาดว่ามีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ [11] จากการศึกษาของ Joseph B และคณะ (2013) พบว่าสารทั้ง 3 ชนิดจัดเป็นสารสำคัญ active complound ของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่ง charantin มีฤทธิ์ระดับน้ำตาลในลือดที่แรงกว่ายา tolbutamide [12]

วิธีการสกัดสารจากมะระขี้นก

การสกัดสารสำคัญจากมะระขี้นกสามารถทำได้โดยการใช้ตัวทำละลายหลายชนิด แต่ที่นิยมมากที่สุดได้แก่ การสกัดด้วยน้ำ และตัวทำละลายอินทรีย์ ซึ่งการใช้ตัวทำละลายที่แตกต่างกันจะได้สารสำคัญที่แตกต่างกัน ดังการศึกษาของ Virdi และคณะ (2003) [13] ซึ่งทำการศึกษาการสกัดสารสำคัญของมะระขี้นกด้วยตัวทำละลาย 3 ชนิด ได้แก่ น้ำ, methanol และ chloroform โดยการสกัดด้วยน้ำ ได้นำผลมะระขี้นกสด 0.5 กิโลกรัมหั่นเป็นชิ้น แช่น้ำในอัตราส่วน 10 : 25 นาน 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิห้อง กรองแล้วระเหยจนแห้งแบบลดความดันจนได้สารที่มีความเข้มข้น 4.1% ของมะระขี้นกซึ่งการสกัดด้วยน้ำจะได้ปริมาณสารสกัด (yield) 10 กรัม การสกัดด้วย methanol ทำโดยนำผลแห้งของมะระขี้นกจำนวน 0.5 กิโลกรัมแช่ใน methanol ในอัตราส่วน 1 : 10 แล้วคนด้วยจังหวะสม่ำเสมอนาน 1 ชั่วโมงที่อุณหภูมิ 50 องศาเซลเซียส หลังจากนั้นทำการกรองแล้วระเหยจนได้ความเข้มข้นสารสกัดมะระขี้นก 5.6% ซึ่งจะได้สารสำคัญ (yield) 37 กรัม ส่วนการสกัดด้วย chloroform จะทำคล้ายกับการสกัดด้วย methanol แล้วทำการระเหยจนได้ ความเข้มข้นสารสกัดมะระขี้นก 4.8% ซึ่งจะได้ปริมาณสารสกัด (yield) 28 กรัม จะเห็นได้ว่าการใช้สารสกัดที่แตกต่างกันทำให้ได้ปริมาณสารสกัดที่แตกต่างกัน นอกจากนี้สารสำคัญจากตัวทำละลายต่างชนิดกันก็มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดที่แตกต่างกันดังที่ได้มีรายงานในการศึกษาต่างๆ ได้แก่

1. การสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำเปรียบเทียบกับ chloroform (น้ำจัดเป็นตัวทำละลายที่นิยมใช้ในการสกัดมะระขี้นกมากที่สุด) ซึ่งการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าสารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำมีประสิทธิภาพดีกว่าตัวทำละลายอินทรีย์อื่นๆ เช่น alcohol และ chloroform ดังการศึกษาของ Ojewole และคณะ (2006) [14] ซึ่งทำการศึกษาผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดโดยใช้สารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำ ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยสาร streptozotocin แล้วใช้สารสกัดมะระขี้นกด้วย chloroform เป็นกลุ่มควบคุม ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดด้วยน้ำมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้มากกว่าสารสกัดมะระขี้นกด้วย chloroform อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เช่นเดียวกับการศึกษาของ Bano (2011) [15] ซึ่งทำการศึกษาผลของสารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำ ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้อ้วนและมีระดับน้ำตาลในเลือดสูง หลังจากให้หนูกินสารสกัดมะระขี้นกนาน 5 สัปดาห์พบว่า สารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำไม่มีผลลดน้ำหนักตัวของหนู แต่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. การสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำเปรียบเทียบกับ alcohol จากการศึกษาของ Vikrant และคณะ (2001) [16] เปรียบเทียบประสิทธิภาพของสารสกัดจากมะระขี้นกด้วยน้ำและ alcohol ในหนูเบาหวาน โดยให้สารสกัดแก่หนูในขนาด 100, 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อวัน ผลการศึกษาพบว่าเฉพาะสารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำขนาด 400 มิลลิกรัม

เท่านั้นที่สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ แต่ผลดังกล่าวนี้ขัดแย้งกับผลการศึกษาของ Nobre และคณะ (2005) [17] ซึ่งศึกษาคุณภาพของการสกัดสารมะระขี้นกด้วยตัวทำละลายชนิดต่างๆ โดยมีการประเมินในด้านวิธีการสกัด ตัวทำละลายที่ใช้ อัตราส่วนของน้ำต่อมะระขี้นกที่ใช้ และปริมาณของ flavonoids ที่สามารถสกัดได้จากมะระขี้นก ผลการศึกษาพบว่าวิธีการสกัดที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดคือการหมักด้วย ethanol ที่อัตราส่วนของพืชต่อตัวทำละลาย 1.5:10 จะให้ปริมาณของ flavonoids สูงที่สุดและการศึกษาของ Singh และคณะ (2008) [18] ได้ทำการศึกษาผลของสารสกัดมะระขี้นกด้วย alcohol ต่อเซลล์ตับอ่อนในหนูเบาหวานในขนาด 6 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 100 กรัมผลการศึกษาพบว่าสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้และสามารถเพิ่มการหลั่งอินซูลินจาก islets of Langerhans ได้ โดยไม่พบการทำให้เกิดความเป็นพิษ

3. การสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำเปรียบเทียบกับ alcohol และ chloroform จากการศึกษาของ Virdi และคณะ (2003) [13] ได้ทำการสกัดสารสำคัญของมะระขี้นกจากตัวทำละลายทั้ง 3 ชนิด หลังจากนั้นจึงนำสารสกัดที่ได้ ไปทำการทดสอบฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดในหนูกลุ่มทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยสาร alloxan เปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มควบคุมซึ่งได้รับการฉีดน้ำเกลือ 0.85% หลังจากทำการติดตามนาน 4 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดมะระขี้นกจาก methanol สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ร้อยละ 49 ในสัปดาห์ที่ 1 และร้อยละ 39 ในสัปดาห์ที่ 4 กลุ่มที่ได้สารสกัดด้วยน้ำสามารถระดับน้ำตาลในเลือดได้ร้อยละ 50 ทั้งในสัปดาห์ที่ 1 และ 4 ส่วนกลุ่มที่ได้รับสารสกัดด้วย chloroform ไม่มีการลดลงของระดับน้ำตาลในเลือด

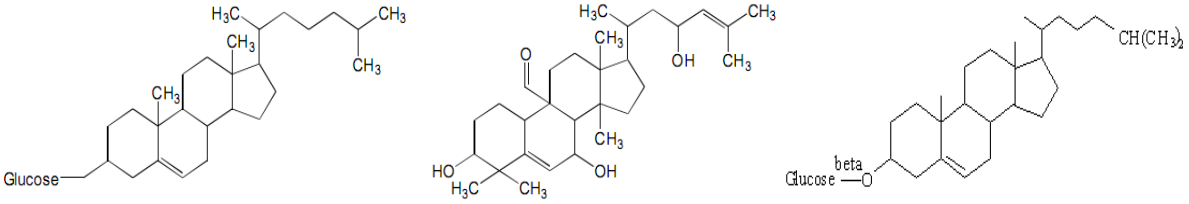
4. การสกัดด้วยวิธี Pressurized Liquid Extraction (PLE) เพื่อสกัดสาร charantin ซึ่งเป็นสารสำคัญจากผลของมะระขี้นก โดยทำการเปรียบเทียบการสกัดด้วยวิธี PLE โดยการใช้ตัวทำละลายชนิดต่างๆ ได้แก่ acetone, dichloromethane, ethanol และน้ำ ควบคุมอัตราเร็วของตัวทำละลายให้อยู่ที่ 2-6 มิลลิลิตรต่อนาที และอุณหภูมิ 50-150 องศาเซลเซียส ผลการศึกษาพบว่าการใช้ acetone และ ethanol เป็นตัวทำละลายมีประสิทธิภาพมากกว่าการสกัดด้วย dichloromethane และน้ำ นอกจากนี้การสกัดด้วยวิธี PLE จะสามารถลดปริมาณการใช้ตัวทำละลายลงได้ถึง 5 เท่า [19]

กลไกการออกฤทธิ์ของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด

มีงานวิจัยจำนวนมากกว่า 140 การศึกษาที่ได้ทำการศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของมะระขี้นก โดยมีการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและการศึกษาในมนุษย์ และทดสอบโดยการให้สารสกัดมะระขี้นกด้วยตัวทำละลายชนิดต่างๆ เช่น น้ำ, ethanol, benzene, chloroform, acetone หรือใช้น้ำคั้นจากผลสด และผงแห้ง ผลการศึกษาพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ที่คาดว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลเลือด [11] ได้แก่ กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน, เพิ่มการใช้กลูโคสโดยเซลล์กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อต่างๆ, ลดการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ที่บริเวณลำไส้เล็ก, ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ hexokinase ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ gluconeogenesis และปกป้อง pancreatic islet cells สารพฤกษเคมีหลักที่คาดว่าเป็นสารที่ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลเลือดของมะระขี้นกคือ momocharin, momordicin และ charantin (รูปที่ 1) นอกจากนี้ฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลเลือดของมะระขี้นกยังอาจเกี่ยวข้องกับสารพฤกษเคมีชนิดอื่นๆด้วย [12]

1. ฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลิน

การศึกษาของ Cummings และคณะ (2004) [20] ได้ทำการทดลองโดยให้หนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวานกินสารสกัดมะระขี้นก ซึ่งสกัดด้วย chloroform พบว่า สารสกัดมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจาก β cells ของตับอ่อนได้ และจากการศึกษาของ Ahmed และคณะ (2004) [21] พบว่าการให้น้ำคั้นมะระขี้นกเป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์ สามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยสาร streptozotocin (STZ) และยังพบว่าน้ำคั้นมะระขี้นกมีฤทธิ์เพิ่มการนำกลูโคสเข้าเซลล์ได้อีกด้วย



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Momorcharin (1), Momordicin (2) และ Charantin (3) [11, 22]

2. ฤทธิ์เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดมะระขี้นกของ Sridhar MG และคณะ (2008) [23] เพื่อหาประสิทธิภาพของสารสกัดมะระขี้นกต่อการเพิ่มความไวของกล้ามเนื้อในการตอบสนองต่ออินซูลิน ได้ทำการศึกษาในหนู Wistar เพศผู้ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานและให้กินอาหารที่มีไขมันสูง (high fat-fed rat) หลังจากนั้นให้กินสารสกัดมะระขี้นกที่ได้จากการนำมะระขี้นกมาบดแล้วนำคั้นด้วยผ้าขาวบางเพื่อแยกกากเป็นระยะเวลานาน 2 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดจากมะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) แต่ไม่มีผลเพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลินของกล้ามเนื้อ โดยไม่มีผลต่อ insulin receptor substrate-1 (IRS-1) และไม่มีผลต่อกระบวนการ phosphorylation ของ insulin receptor อย่างไรก็ตามเมื่อติดตามเป็นระยะเวลา 10 สัปดาห์พบว่าสารสกัดมะระขี้นกสามารถเพิ่มการเกิดปฏิกิริยา IRS-1 tyrosine phosphorylation ซึ่งเป็นขั้นตอนหนึ่งในการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของอินซูลิน ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Abdollahi M และคณะ (2010) [24] ซึ่งพบว่าสารสกัดจากมะระขี้นกด้วยน้ำสามารถเพิ่มความไวต่ออินซูลินในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยสาร streptozotocin

3. ลดการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์บริเวณลำไส้เล็ก

สารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำและ methanol สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ alpha-glucosidase ได้แก่ เอนไซม์ maltase ซึ่งจะมีผลลดระดับน้ำตาลในเลือดหลังรับประทานอาหาร (postprandial plasma glucose) [25] จากการทดสอบ sucrose tolerance test พบว่าสารสกัดจากมะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ภายใน 30 นาที โดยสารสกัดสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ sucrase ที่บริเวณ mucosa ของลำไส้ [26]

4. ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ hexokinase

จากการศึกษาของ Choudhary SK และคณะ (2012) [27] ซึ่งศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากเมล็ดมะระขี้นกต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย alloxan เป็นระยะเวลานาน 18 วัน ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้โดยเพิ่มการทำงานของ hexokinase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในการเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ได้มากกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

นอกจากฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดที่กล่าวมาแล้วข้างต้น มะระขี้นกยังอาจมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ gluconeogenesis (gluconeogenic enzymes) [11] และยังมีรายงานว่าสารสกัดมะระขี้นกมีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับอ่อนได้อีกด้วย [28]

การศึกษาในสัตว์ทดลอง

การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ผ่านมามีทั้งการใช้มะระขี้นกแบบผงแห้งของผลมะระขี้นก หรือสารสกัดจากมะระขี้นก โดยให้ผ่านการกินและรูปแบบอื่นๆ ได้แก่

1. การได้รับมะระขี้นกแบบกิน จากการศึกษาผลการลดระดับน้ำตาลในเลือดของ Rao และคณะ (2001) [29] พบว่าการให้สารสกัดมะระขี้นกขนาด 100, 200 และ 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวในหนูปกติที่ไม่ได้เป็นเบาหวาน ไม่มีผลต่อระดับน้ำตาลในเลือด แต่ผลการศึกษานี้ขัดแย้งกับการศึกษาต่อมาซึ่งพบว่าผลสดของมะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูเบาหวานที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย alloxan ได้อย่างมีนัยสำคัญ [30, 31] ซึ่งฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของมะระขี้นกได้รับการยืนยันในการศึกษาของ Leatherdale และคณะ (1981) [32] ซึ่งศึกษาผลของมะระขี้นกสดในรูปแบบน้ำขนาด 50 มิลลิลิตรในสัตว์ทดลองที่ได้รับกลูโคสชนิดรับประทาน 50 กรัม (50 g oral glucose tolerance test) แล้วพบว่ามะระขี้นกสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดภายใน 30 นาทีได้อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การศึกษาในกระต่ายที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวาน โดยการให้ผงแห้งมะระขี้นกในขนาด 0.25, 0.5, 1.0 และ 1.5 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม พบว่าเฉพาะผงแห้งมะระขี้นกขนาด 1.0 และ 1.5 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมเท่านั้นที่มีผลลดน้ำตาลในเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Kedar และคณะ (1982) [33] ซึ่งศึกษาฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดในกระต่ายที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานแล้วได้รับมะระขี้นกรูปแบบผงแห้งขนาด 1, 2 และ 3 กรัมต่อน้ำหนักตัวหน่วยกิโลกรัม พบว่ามะระขี้นกสามารถเพิ่มระดับไกลโคเจนที่ตับได้ และการได้รับมะระขี้นกขนาด 3 กรัม มีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดเทียบเท่ากับการได้รับยา glibenclamide

2. การได้รับมะระขี้นกในรูปแบบอื่นๆ ได้แก่ สารสกัดในรูปยาฉีดใต้ผิวหนัง (subcutaneous administration) ซึ่งประกอบด้วยสารสกัดโปรตีนมะระขี้นกขนาด 5 และ 10 กรัมต่อกิโลกรัม หลังจากนั้นจึงบริหารยาให้แก่หนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วยสาร streptozotocin ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดโปรตีนที่ได้จากมะระขี้นกสามารถลดระดับไขมันและน้ำตาลในเลือดได้ โดยสามารถกระตุ้นการหลั่งอินซูลินเพิ่มขึ้น 2 เท่า หลังจากที่ได้รับสารสกัดเป็นเวลา 4 ชั่วโมง และการฉีดสารสกัดในขนาด 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรเข้าที่บริเวณตับอ่อนจะกระตุ้นการหลั่งอินซูลินได้ แต่ไม่มีผลเพิ่มการหลั่ง glucagon และฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งอินซูลินจะเริ่มปรากฏภายใน 5 นาทีหลังจากบริหารยาและคงอยู่ได้นาน 30 นาที [34] การศึกษาผลของมะระขี้นกต่อการดื้อต่ออินซูลินในหนูที่มีภาวะอ้วนลงพุง (abdominal obesity) ซึ่งได้รับอาหารที่มีไขมันสูง โดยให้สารสกัดจากมะระขี้นก หรือ rosiglitazone เป็นเวลานาน 8 สัปดาห์เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับอาหารที่มีไขมันต่ำ ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้รับมะระขี้นกมีระดับ HbA_{1C} และ free fatty acid ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.05$) นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่ามะระขี้นกยังสามารถเพิ่มการแสดงออกของ $PPAR_{\gamma}$ และ $PPAR_{\alpha}$ ที่เซลล์ไขมันได้ ร่วมกับการมีปริมาณไขมันหน้าท้องและ leptin จากเนื้อเยื่อไขมันลดลง จากการศึกษานี้ทำให้คาดว่ามะระขี้นกอาจมีผลลดการดื้อต่ออินซูลินและลดปริมาณไขมันหน้าท้อง ผ่านการควบคุม $PPAR_{\gamma}$ และ $PPAR_{\alpha}$ [35]

การศึกษาทางคลินิก

จากการศึกษาของ Waheed และคณะ (2008) [36] ทำการศึกษาฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของมะระขี้นกในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 10 คนที่ไม่เคยได้รับยามาก่อน พบว่าหลังจากได้รับสารสกัดมะระขี้นกด้วยน้ำเป็นระยะเวลา14 วัน ผู้ป่วยมีระดับน้ำตาลในเลือดและในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Fuangchan และคณะ (2011) [37] ที่ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่นาน 4 สัปดาห์ โดยเป็นการศึกษาแบบ multicenter, randomized double blind active control trial แบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 ได้รับ positive control คือยา metformin ส่วนกลุ่มที่ 2-4 ได้รับมะระขี้นกชนิดผงแห้งบรรจุแคปซูล ซึ่งมีสารสำคัญคือ chanrantin ที่ประกอบด้วยสารผสมของซึ่งเป็นสารผสม ของ (+,b)-sitosteryl glucoside และ stigmasteryl glucoside ความเข้มข้น 0.04-0.05% (w/w) ในขนาด 500, 1,000 และ 2,000 มิลลิกรัม วันละครั้ง ตามลำดับ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ 4 ซึ่งได้รับมะระขี้นกในขนาด 2,000 มิลลิกรัม มีระดับน้ำตาลในเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

Rahman และคณะ (2009) [38] ได้ทำการศึกษาผลของมะระขี้นกต่อภาวะดื้อต่ออินซูลิน โดยทำการวัดระดับ sialic acid ซึ่งเป็น mediator ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินและกระบวนการอักเสบ โดยในผู้ที่มีระดับ sialic acid สูงจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคเบาหวานเพิ่มมากขึ้น กลุ่มตัวอย่างของการศึกษานี้คือผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 50 คน ผู้ป่วยกลุ่มทดลองจำนวน 25 คนได้รับน้ำคั้นมะระขี้นก ส่วนผู้ป่วยกลุ่มควบคุมจำนวน 25 คน ได้รับยา rosiglitazone ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ sialic acid และระดับน้ำตาลในเลือดไม่แตกต่างกัน (p=0.17 และ p=0.78 ตามลำดับ) แต่กลุ่มควบคุมมีระดับของคลอเรสเตอรอลที่สูงกว่ากลุ่มทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.05) อย่างไรก็ตามระดับของคลอเลสเตอรอลของทั้งสองกลุ่มยังอยู่ในระดับปกติ การศึกษาของ Tongia A และคณะ (2004) [39] ได้ศึกษาฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของสกัดมะระขี้นกซึ่งสกัดด้วย carbontetrachloride (CCl_4) และ benzene (C_6H_6) ในผู้ป่วยโรคเบาหวานชนิดที่ 2 จำนวน 15 คนที่มีอายุระหว่าง 52-65 ปี และได้รับการรักษาด้วยยา metformin และ glibenclamide วันละ 2 ครั้งมาก่อนหน้านี้ โดยทำการลดขนาดยาที่ได้รับลงครึ่งหนึ่งร่วมกับการให้สารสกัดจากมะระขี้นกขนาด 200 มิลลิกรัม ผลการติดตามระดับน้ำตาลในเลือดเป็นระยะเวลานาน 7 วันพบว่ากลุ่มที่ได้รับทั้งยา metformin และ glibenclamide ร่วมกับสารสกัดจากมะระขี้นกมีระดับน้ำตาลในเลือดที่ลดลงมากกว่าการได้รับยา metformin และ glibenclamide เพียงอย่างเดียว

จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมานของมะระขี้นกต่อการลดระดับน้ำตาลในเลือดของ Ooi CP และคณะในปี 2012 [40] ด้วยการสืบค้นข้อมูลจากฐานข้อมูล The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Proquest Health and Medical Complete, CINAHL, BioMed Central gateway, CAM on Pubmed, Sportdiscus, ISI Web of Knowledge, Academic Onefile, AARP Ageline, LILACS, Natural medicines comprehensive database, Turning Research Into Practice (TRIP) database, OpenGrey, Proquest Dissertations และTheses database พบงานวิจัยทางคลินิกของมะระขี้นกจำนวน 4 การศึกษา ผลการวิเคราะห์อภิมานพบว่ามะระขี้นกมีประสิทธิภาพในการลดระดับน้ำตาลในเลือดไม่แตกต่างจากยาหลอกและยาลดระดับน้ำตาลในเลือด glibenclamide และ metformin ในขณะที่จากการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์อภิมานของ Yin RV และคณะ (2014) [41] พบว่ามะระขี้นกสามารถลดระดับ HbA1C ได้ดีกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เป็นอันตรายร้ายแรงจากข้อมูลของการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบทั้ง 2 งานข้างต้น

อาการไม่พึงประสงค์และความเป็นพิษ

ข้อมูลในปัจจุบันไม่ค่อยพบรายงานความเป็นพิษจากการใช้มะระขี้นกทั้งในรูปพืชสด ผงแห้ง หรือสารสกัดมะระขี้นก จากการศึกษาในอดีตพบว่ามะระขี้นกในรูปสารสกัดจากเมล็ดสามารถทำให้หนูเพศผู้เป็นหมันได้ [42] ส่วนการศึกษาในมนุษย์พบว่าผู้ป่วยสามารถทนต่ออาการข้างเคียงได้ดี อาการไม่พึงประสงค์ที่พบสามารถแบ่งออกเป็นด้านต่างๆ ดังต่อไปนี้ [37]

1. ระบบประสาทส่วนกลาง ได้แก่ มึนงง ปวดศีรษะ ง่วงซึม
2. ระบบทางเดินอาหาร ได้แก่ เบื่ออาหาร ปวดท้อง ท้องเสีย ท้องผูก ท้องอืด และคลื่นไส้อาเจียน
3. ระบบทางเดินหายใจ ได้แก่ ติดเชื้อในระบบทางเดินหายใจส่วนบน
4. ระบบผิวหนัง ได้แก่ ผื่น คัน
5. ระบบอื่นๆ ได้แก่ ใจสั่น เพิ่มความอยากอาหาร

บทสรุป

ปัจจุบันได้มีความพยายามในการค้นหาและพัฒนาผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดเพื่อเป็นทางเลือกสำหรับการรักษาโรคเบาหวาน มะระขี้นกเป็นสมุนไพรที่มีการใช้เพื่อรักษาโรคเบาหวานตามภูมิ

ปัญญาพื้นบ้านและมีรายงานการศึกษาจำนวนมากเกี่ยวกับฤทธิ์ของมะระขี้นกในการลดระดับน้ำตาลในเลือด แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของมะระขี้นกยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่าเกี่ยวข้องกับหลายกลไกได้แก่ การกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลินที่บริเวณกล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน ลดการนำกลูโคสเข้าสู่เซลล์ ยับยั้งเอนไซม์ hexokinase ปกป้อง islet cell ของตับอ่อน และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการ gluconeogenesis การออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดด้วยกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลายนี้ อาจเป็นข้อดีของมะระขี้นกที่เหนือกว่ายารักษาโรคเบาหวานชนิดอื่นๆที่มีใช้ในปัจจุบัน ดังนั้นการใช้สมุนไพรมะระขี้นกจึงจัดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคเบาหวานที่น่าสนใจ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับสารพฤกษเคมีสำคัญในมะระขี้นกที่ออกฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือด เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการจัดทำมาตรฐานของสมุนไพรมะระขี้นก รวมทั้งยังจำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกของการใช้มะระขี้นกเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต เพื่อให้สามารถเลือกใช้สมุนไพรให้เหมาะสมกับลักษณะของผู้ป่วย ซึ่งจะส่งผลให้เกิดประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการรักษาสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. American Diabetes Association, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2016;39:S13-S22.
2. Triplitt CL, Reasner CA, Isley WL. Diabetes. In Pharmacotherpy. In DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Well BG, Posey LM, editors. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. Appleton&Lange: Stamford; 2014.
3. King H, Aubert R, Herman W. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates and projections. *Diabetes Care* 1998; 21:1414-1431.
4. Zimmet P, Shaw J, and Alberti KGMM. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. Diabet Med 2003; 20:693-702.
5. กรมควบคุมโรค. คู่มือแนวทางการดำ เนินงานเป้าหมายตัวชี้วัด การป้องกันควบคุมโรคไม่ติดต่อ. สำนักโรคไม่ติดต่อ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข, 2548: น. 12.
6. กรมการแพทย์. รายงานการประชุมวิชาการโรคไม่ติดต่อ.กรมการแพทย์กระทรวงสาธารณสุข. สถาบันวิจัยระบบสาธารณสุข กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข, 2537: น.4.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. The Lancet 1998; 352 (9131) : 854 – 865.
8. Kennedy MSN. Pancreatic hormone and antidiabetic drugs. In: Katzung BG, ed. Basic and clinical pharmacology, 12nd ed. New York: Lange medical books/McGraw-Hill; 2011.
9. Garau C, Cummings E, Phoenix David A, Singh J. Beneficial effect and mechanism of action of *Momordica charantia* in the treatment of diabetes mellitus: a mini review. Int J Diabetes & Metabolism 2003; 11: 46-55.
10. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. Diabetes Care 2003; 26:1277–1294.
11. Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H, Adeghate E. Medicinal Chemistry of the Anti-Diabetic Effects of *Momordica Charantia*: Active Constituents and Modes of Actions. The Open Medicinal Chemistry Journal 2011; 5:(Supple 2-M2): 70-77.
12. Joseph B, Jini D. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. Asian Pac J Trop Dis 2013; 3(2): 93–102.
13. 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 : 107–111.
14. Ojewole JA, Adewole SO, Olayiwola G. Hypoglycaemic and hypotensive effects of *Momordica charantia* Linn (Cucurbitaceae) whole-plant aqueous extract in rats. Cardiovasc J South Afr 2006; 17: 227–232
15. Bano F, Akthar N, Naz H. Effect of the aqueous extract of *Momordica charantia* on body weight of rats. Journal of Basic and Applied Sciences 2011; 7(1) : 1-5.
16. 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: 139–143.

17. Nobre CP, Raffin FN, Moura TF. Standardization of extracts from *Momordica charantia* L. (Cucurbitaceae) by Total Flavonoids Content Determination. Acta Farm. Bonaerense 2005; 24 (4): 562-566.
18. Singh N, Gupta M, Sirohi P. Effects of alcoholic extract of *Momordica charantia* (Linn.) whole fruit powder on the pancreatic islets of alloxan diabetic albino rats. Journal of Environmental Biology 2008; 29(1) 101-106.
19. Pitipanapong J, Chitprasert S, Goto M, Jiratchariyakul W, Sasaki M, Shotipruk A. New approach for extraction of charantin from *Momordica charantia* with pressurized liquid extraction. Separation and Purification Technology 2005; 52 (3): 416.
20. Cummings E, Hundal HS, Wackerhage H, Hope M, Belle M, Adeghate E, *et al*. *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes. Mol. Cell Biochem 2004; 261: 99-104.
21. Ahmed I, Cummings E, Sharma AK, Adeghate E, Singh J. Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* fruit juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. Mol. Cell Biochem 2004, 261, 63-70.
22. Cousens G. There is a cure for diabetes: The tree of life 21day program. California: North Atlantic Books. 2008 : 191-192.
23. Sridhar MG, Vinayagamootri R, Suyambunathan, Bobby, Z, Selvaraj. Bitter gourd (*Momordica charantia*) improves insulin sensitivity by increase skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat-fed rats. British Journal of Nutrition 2008;99: 806-812.
24. Abdollahi M, Zuki ABZ, Goh YM, Rezaeizadeh A, Noordin MM. The effects of *Momordica charantia* on the liver in streptozotocin-induced diabetes in neonatal rats. African Journal of Biotechnology 2010;9(31): 5004-5012.
25. Ahmad Z, Zamhuri KF, Yaacob A, Siong CH, Selvarajah M, Ismail A, et al. In vitro anti-diabetic activities and chemical analysis of polypeptide-k and oil isolated from seeds of *Momordica charantia* (bitter gourd). Molecules 2012;17(8):9631-40.
26. Uebanso T, Arai H, Taketani Y, Fukaya M, Yamamoto H, Mizuno A, et al. Extracts of *Momordica charantia* suppress postprandial hyperglycemia in rats. J Nurt Sci Vitaminol 2007; 53 : 482-488.
27. 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.
28. Sitasawad SL, Shewade Y, Bhonde R. Role of bitter ground fruit juice in STZ-induced diabetic state in vivo and in vitro. J Ethanopharmacol 2000; 73:71-79.
29. Rao BK, Kesavulu MM, Apparao C. Antihyperglycemic effect of *Momordica cymbalaria* in alloxan diabetic rats. J Ethanopharmacol 2001; 78:67-71.
30. Sarkar S, Pranava M, Marita R. Demonstration of the hypoglycemic action of *Momordica charantia* in a validated animal model of diabetes. Pharmacol Res 1996; 33:1-4.

31. Miura T, Itoh C, Iwamoto N, et al. Hypoglycemic activity of the fruit of the *Momordica charantia* in type 2 diabetic mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2001; 47:340-344.
32. Leatherdale BA, Panesar RK, Singh G, Atkins TW, Bailey CJ, Bignell AHC. Improvement in glucose tolerance due to *Momordica charantia* (karela). Br Med J (Clin Res Ed) 1981; 282:1823-1824.
33. Kedar P, Chakrabarti CH. Effects of bittergourd (*Momordica charantia*) seed and glibenclamide in streptozotocin induced diabetes mellitus. Indian J Exp Biol 1982; 20: 232-235.
34. Yibchok-anun S, Adisakwattana S, Yao CY, Sangvanich P, Roengsumran S, Hsu WH. Slow Acting Protein Extract from Fruit Pulp of *Momordica charantia* with Insulin Secretagogue and Insulinomimetic Activities. Biol. Pharm. Bull 2006; 29(6): 1126-1131.
35. Shih CC, Lin CH, Lin WL. Effects of *Momordica charantia* on insulin resistance and visceral obesity in mice on high-fat diet. Diabetes Res Clin Pract 2008;81(2):134-43.
36. Waheed A, Miana GA, Sharafatullah T, Ahmad SI. Clinical investigation of hypoglycemic effect of unripe fruit on *Momordica charantia* in type-2 (NIDDM) diabetes mellitus. Pakistan Journal of Pharmacology 2008;.25(1): 7-12.
37. 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) : 122-126.
38. Rahmana I, Malika SA, Bashirb M, Khanc R, Iqbal M, Serum sialic acid changes in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients following bitter melon (*Momordica charantia*) and rosiglitazone (Avandia) treatment. Phytomedicine 2009; 16: 401–405.
39. Tongia A, Tongia SK, Dave M. Phytochemical determination and extraction of *Momordica charantia* fruit and its hypoglycemic Potentiation of oral hypoglycemic drugs in Diabetes mellitus (NIDDM). Indian J Physiol Pharmacol 2004; 48 (2) : 241–244
40. Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA. *Momordica charantia* for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2012;(2):CD007845. doi: 10.1002/14651858.CD007845.pub2.
41. Yin RV, Lee NC, Hirpara H, Phung OJ. The effect of bitter melon (*Mormordica charantia*) in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Nutrition & Diabetes 2014: 1 – 5
42. Patil SA, Patil SB. Toxicological studies of *Momordica charantia* Linn Seed extracts in Male Mice. Int. J. Morphol 2011; 29(4):1212-1218.