

ARTIKEL PENELITIAN

Pengaruh Ekstrak Etanol *Momordica Charantia* terhadap Sensitivitas Insulin pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe 2

Amir¹, Muhammad Fadhol Romdhoni², Dewi karita³, Ira Citra Ningrom⁴

¹Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia.

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia.

³Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia.

⁴Departemen Patologi Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Purwokerto, Purwokerto, Indonesia.

Email korespondensi: amirthalib18@gmail.com

Abstrak: Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang disebabkan oleh kekurangan produksi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Hiperglikemia kronis diabetes terkait dengan kerusakan jangka panjang, kerusakan, dan kegagalan organ, terutama pada ginjal, mata, jantung, saraf, dan pembuluh darah. *Momordica charantia* umumnya digunakan sebagai obat herbal untuk diabetes tipe 2 di Asia, Amerika Selatan, dan Afrika Timur. *Momordica charantia* mengandung charantin, lektin, dan insulin polipeptida-P, yang dapat membantu menyembuhkan diabetes dengan menurunkan kadar glukosa darah. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis pengaruh dosis ekstrak etanol *Momordica charantia* terhadap sensitivitas insulin tikus model diabetes mellitus tipe 2. Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental, dengan menggunakan metode posttest control group design artinya data yang diambil hanya satu kali. Sebanyak 36 ekor tikus digunakan sebagai subjek yang dibagi menjadi 6 kelompok uji. Setiap kelompok mendapatkan perlakuan yang berbeda termasuk pemberian dosis ekstrak etanol *Momordica charantia* yang berbeda. Pengujian hipotesis dilakukan dengan menggunakan uji anova. Data yang dihasilkan dari ekstrak etanol *Momordica charantia* dapat dinyatakan bahwa terdapat perbedaan sensitivitas insulin meskipun tidak signifikan secara statistik.

Kata Kunci: diabetes mellitus, DPP-4, GIP, incretin, vildagliptin.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang dapat menyebabkan gejala seperti kenaikan berat badan, penglihatan kabur, polidipsia, polifagia, dan poliuria¹. Menurut statistik Organisasi Kesehatan Dunia, lebih dari 422 juta orang dewasa di seluruh dunia menderita diabetes pada tahun 2014². Tingginya prevalensi diabetes pada orang dewasa memiliki implikasi sosial, keuangan, dan pembangunan yang penting³. Asia Tenggara memiliki prevalensi diabetes tertinggi kedua di seluruh dunia, hanya tertinggal dari wilayah Pasifik Barat⁴. Tujuh puluh sembilan persen penderita diabetes dewasa tinggal di negara-negara miskin. Dalam hal tingkat prevalensi diabetes mellitus tertinggi di seluruh dunia, Indonesia berada di urutan ketujuh. Sebanyak 10,7 juta orang di Indonesia (6,2% dari total populasi) mengidap diabetes pada tahun 2019. Provinsi Jawa Timur berada di posisi kedua di antara provinsi-provinsi di Indonesia dengan jumlah penderita diabetes terbanyak, berdasarkan laporan Riset Kesehatan Dasar tahun 2018. Pada tahun 2018, diperkirakan sebanyak 151.878 orang, dengan usia rata-rata antara 15 hingga 45 tahun, mengidap diabetes tipe 2. Jika orang-orang mengubah gaya hidup mereka dan mengadopsi kebiasaan makan yang sehat, hingga 90% kasus diabetes tipe 2 dapat dihindari. Delapan puluh hingga sembilan puluh persen pasien diabetes mellitus tipe 2 mengalami obesitas atau kelebihan berat badan. Dengan meningkatkan kontrol

JURNAL IMPLEMENTA HUSADA
Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH

glikemik, menurunkan 5,0 hingga 10% dari berat badan awal seseorang dapat secara dramatis menurunkan risiko penyakit kardiovaskular. Bagian penting dari pengelolaan diabetes adalah terapi nutrisi medis. Beberapa rekomendasi pola makan dan gaya hidup yang mendukung kebiasaan makan yang baik telah dikembangkan untuk mencapai tekanan darah, kolesterol, dan kadar glukosa yang ideal untuk menunda atau menghindari masalah diabetes. Penelitian observasional sebelumnya yang mencakup berbagai diet, termasuk diet Mediterania, diet Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), dan Alternate Healthy Eating Index (AHEI), menggunakan data asupan makanan untuk mencerminkan pola diet. Risiko penyakit kronis diketahui dapat berkurang dengan mengikuti diet ini⁵. Diabetes tipe 2 ditandai dengan ketidakcukupan insulin akibat kelainan sekresi dan resistensi insulin⁶. Diabetes menyebabkan masalah mikrovaskuler dan makrovaskuler yang mengganggu kualitas hidup seseorang secara keseluruhan dan meningkatkan angka kematian⁷. Karena kontrol glikemik memerlukan obat-obatan dan modifikasi gaya hidup untuk menghentikan penurunan fungsi sel beta pankreas dan mencegah komplikasi diabetes, tingkat kontrol hiperglikemia pada penderita diabetes tetap buruk. Dengan munculnya obat anti-diabetes, daftar organ yang terkait dengan hiperglikemia dan diabetes telah bertambah, dari yang semula "*triumvirate*" menjadi "*ominous octet*" dan sekarang menjadi "*egregious eleven*."⁸.

Sebebas mekanisme hiperglikemia yang diketahui meliputi sel β , efek incretin, cacat sel α , adiposa, otot, hati, otak, usus besar, regulasi imunologi, lambung, usus halus, dan ginjal (diperluas dari '*Ominous Octet*'). *Egregious Eleven* dapat ditangani dengan obat antidiabetes yang tersedia saat ini⁹. Tujuan dari obat diabetes mellitus saat ini adalah untuk mengatur dan menurunkan kadar glukosa darah di dalam pembuluh darah ke tingkat yang normal. Sebagai akibat dari berbagai efek sampingnya, sebagian besar obat kontemporer dapat menyebabkan masalah kesehatan yang parah saat dirawat. Akibatnya, pengobatan tradisional telah ada sejak lama dan sama efektifnya dengan terapi alternatif¹⁰. *Dipeptidyl peptidase 4* adalah enzim yang diekspresikan secara luas di berbagai organ, termasuk ginjal, hati, pankreas, dan plasenta, serta dalam sistem peredaran darah dalam bentuk yang dapat larut¹¹. Penghambat DPP-4 dapat digunakan pada individu dengan diabetes tipe 2 karena risiko minimal hipoglikemia, yang bergantung pada konsumsi glukosa¹². Pada tahun 2008, Badan Eropa mengesahkan vildagliptin, penghambat DPP-4, untuk pengobatan diabetes. Selain kontrol glukosa, penghambat DPP-4 melindungi fungsi kardiovaskular. Sitagliptin mengurangi ukuran infark pada hewan pengerat dengan iskemia miokard. Vildagliptin mengurangi variabilitas denyut jantung rendah, disfungsi jantung dan disfungsi mitokondria jantung pada tikus yang diberi diet tinggi lemak¹³. Penghambat DPP-4 memiliki efek terbatas pada kontrol glikemik. Obat ini umumnya

JURNAL IMPLEMENTA HUSADA
Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH

dapat ditoleransi dengan baik, netral terhadap berat badan, dan tidak meningkatkan risiko hipoglikemia¹⁴. Namun, ada sebuah laporan kasus dari Jepang yang menggambarkan empat pasien hemofilia A (AHA) yang disebabkan oleh faktor VIII. Pasien dengan hemofilia A yang sebelumnya telah menerima pengobatan DPP4-inhibitor untuk diabetes mellitus¹⁵. *Momordica charantia* adalah tanaman yang dapat dimakan yang tumbuh secara luas di seluruh dunia. Di Asia Tengah dan Timur Jauh, tanaman ini telah digunakan sebagai suplemen makanan botani untuk mengobati diabetes mellitus¹⁶.

Momordica charantia, anggota keluarga Cucurbitaceae dan nama umum untuk pare atau pare, banyak ditemukan di daerah tropis dan subtropis termasuk Asia, Amerika Selatan, Afrika, beberapa bagian lembah Amazon, dan Karibia¹⁷. Beberapa fitokimia, termasuk cucurbitane yang dikenal sebagai saponin, p-polipeptida, dan glikosida triterpen dari jenis charantin, telah diidentifikasi dari pare. Penelitian yang melibatkan manusia dan hewan meneliti zat-zat fitokimia ini, dan mereka menunjukkan aktivitas hipoglikemik yang penting¹⁸. Sensitivitas insulin dapat ditingkatkan dengan *Momordica charantia*. Dalam miotube L6, triterpenoid terisolasi *Momordica charantia* menginduksi translokasi Transporter Glukosa (GLUT-4) ke membran sel. Ekstrak etanol *Momordica charantia* secara nyata meningkatkan kadar GLP-1 dalam kaitannya dengan sekresi insulin. Melalui beberapa metode, hormon

incretin GLP-1 meningkatkan pelepasan insulin. Selain itu, ekstrak dari *Momordica charantia* meningkatkan regenerasi sel β di pulau pankreas dan meningkatkan jumlah, ukuran, dan luas total sel β ¹⁹.

Adapun Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan menganalisis dosis ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) terhadap sensitivitas insulin pada tikus model diabetes mellitus tipe 2. Serta pada penelitian ini menggunakan dosis yang sebelumnya belum pernah diujikan yaitu ekstrak etanol buah pare (*Momordica charantia*) dengan dosis 900 mg/kgBB.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain penelitian eksperimental dengan pendekatan *post test-only control group design*. Perlakuan dengan pemberian dosis ekstrak etanol *Momordica charantia* terhadap sensitivitas insulin tikus model diabetes mellitus tipe 2. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar. Bahan yang digunakan untuk membuat tikus menjadi diabetes mellitus tipe 2 dengan induksi STZ-NA *sigma Merck*. Darah tikus akan diuji dengan BT LAB ELISA E0919Ra dengan panjang gelombang 450nm dengan 96 microwell plate, dan alat ELISA yang digunakan adalah ELISA reader 270 Biomerieux. Penelitian ini telah disetujui oleh komite etik dengan Nomor : KEPKK/FK/043/V/2023. Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Farmakologi Fakultas

Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman. Pengukuran kadar insulin akan dilakukan di Laboratorium Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Jenderal Soedirman. Penelitian ini dilakukan pada bulan Maret - Mei 2024.

Populasi dan sampel dalam penelitian ini adalah tikus putih wistar (*Rattus norvegicus*). Penelitian ini menggunakan besar sampel yang ditentukan berdasarkan kriteria sampel pada penelitian herbal dari WHO, yaitu enam ekor per kelompok perlakuan. Setiap kelompok pada penelitian ini ditambahkan sampel cadangan sebanyak 20% dari sampel per kelompok dan didapatkan hasil satu ekor. Dan didapatkan total 36 ekor tikus putih. Tikus-tikus tersebut dibagi menjadi 6 kelompok uji. Kelompok 1 adalah kelompok kontrol normal dengan 6 sampel yang hanya diberi pakan standar. Kelompok 2 adalah kelompok kontrol negatif dengan 6 sampel yang diinduksi STZNA dan diberi aquadest. Kelompok 3 adalah kelompok kontrol positif dengan 6 sampel yang diberi vildagliptin 1,8 mg/200gBB tikus. Kelompok 4 adalah kelompok perlakuan dengan 6 sampel yang diberi ekstrak etanol pare dengan dosis 300 mg/kgBB. Kelompok 5 adalah kelompok perlakuan dengan 6 sampel yang diberikan ekstrak etanol pare dengan dosis 600 mg/kgBB. Kelompok 6 adalah kelompok perlakuan dengan 6 sampel yang diberikan ekstrak etanol pare dengan dosis 900 mg/kgBB. Data diolah dengan aplikasi uji statistik, data variabel dependen diolah dengan uji deskriptif, kemudian dilakukan

uji statistik parametrik One Way ANOVA. Sebagai syarat dilakukannya uji statistik dilakukan uji normalitas yaitu Shapiro-Wilk dan uji homogenitas dengan Levene's.

HASIL

Momordica charantia yang digunakan untuk penelitian sebelumnya telah dilakukan uji determinasi dan uji identifikasi terlebih dahulu sebelum dilakukan proses ekstraksi. Ekstraksi etanol *Momordica charantia* dilakukan dengan metode maserasi, metode ini dipilih karena merupakan cara ekstraksi yang sederhana dengan menggunakan peralatan yang sederhana tanpa adanya tahap pemanasan sehingga dapat menghindari kerusakan senyawa aktif yang terkandung di dalam ekstrak. Proses maserasi menggunakan pelarut etanol 96% karena merupakan pelarut yang bersifat polar, sehingga diharapkan dapat menarik senyawa-senyawa kimia yang bersifat polar. Selain kepolarannya, dasar pemilihan pelarut antara lain kemudahan dalam penggunaan, efisiensi, selektivitas dan aplikasi yang luas.

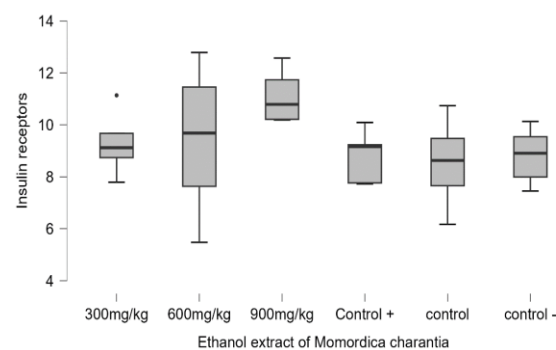
Perlakuan dengan pemberian dosis ekstrak etanol *Momordica charantia* terhadap sensitivitas insulin tikus model diabetes mellitus tipe 2 menggunakan hewan coba yaitu tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar Pengujian dilakukan dengan menggunakan 5 kali ulangan pada setiap kelompok perlakuan untuk mendapatkan ketelitian dan perolehan data yang baik. Namun, dari 36 ekor tikus yang digunakan, 8 ekor tikus mati selama penelitian

berlangsung. Hal ini membuat kelompok 4 dan 5 hanya memiliki 4 subjek yang dapat digunakan sebagai sampel pada akhir penelitian. Kelompok 1, kelompok 2, kelompok 3, dan kelompok 6 masing-masing berisi 5 ekor tikus. Hal ini membuat sampel yang diambil pada akhir penelitian ini berjumlah 28 sampel.

Dari hasil kelompok perlakuan tersebut, data diolah dan disajikan dalam bentuk tabel dan grafik. Data yang dihasilkan dianalisis dengan melakukan uji statistik parametrik one way anova dengan menggunakan program aplikasi komputer dengan tingkat kepercayaan 95%. Hasil data yang diperoleh dari one way anova adalah p-value 0,307, menunjukkan bahwa data yang diperoleh tidak signifikan dengan asumsi p-value < 0,05.

Gambar di bawah ini (Gambar 1) menyajikan grafik kadar sensitivitas insulin pada masing-masing kelompok uji, dari grafik tersebut dapat dilihat bahwa terdapat perbedaan nilai rata-rata sensitivitas insulin antar kelompok.

Gambar 1. Grafik tingkat sensitivitas insulin



Pada gambar 1 menunjukkan nilai rata-rata sensitivitas insulin pada seluruh kelompok perlakuan yang memperlihatkan bahwa kelompok yang diberikan ekstrak buah pare memiliki sensitivitas insulin yang sama baiknya dengan kelompok yang diberikan obat konvensional berupa inhibitor DPP-4. Hasil pada penelitian ini semakin menguatkan penelitian sebelumnya bahwa ekstrak buah pare dapat menjadi agen antidiabetes yang memungkinkan untuk digunakan sebagai agen pencegahan dan perbaikan terhadap DM tipe 2²⁰.

Pada penelitian ini seluruh kelompok perlakuan kecuali kelompok kontrol dilakukan pemberian nikotinamid 230 mg/kgBB dan streptozotosin 65 mg/kgBB pada hewan uji yang bertujuan untuk membuat hewan mengalami stress oksidatif yang membuat kerusakan 60% pada sel beta pankreas sehingga hewan uji mengalami diabetes mellitus²¹. Penelitian ini berhasil membuat tikus mengalami diabetes mellitus, dan menggunakan ekstrak buah pare untuk mengetahui keefektifan efeknya dalam menurunkan diabetes mellitus dengan dosis yang berbeda tiap kelompok perlakuannya.

Ekstrak buah pare mengandung senyawa fenolik seperti tanin, lignin, lignan dan flavonoid. Senyawa tersebut memiliki beberapa efek penting, seperti antioksidan, antimikroba, anti HIV-1, dan antidiabetes. Buah pare mengandung triterpenoid yang berkaitan dengan kontrol hiperglikemia, Triterpenoid cucurbitane type bekerja dengan meningkatkan penyerapan glukosa melalui aktivasi Adenosine Monophosphate-

activated Protein Kinase (AMPK) yang akan meningkatkan translokasi Glucose Transporter-4 (GLUT-4) pada organ hati dan otot rangka²².

Pada gambar 1, kelompok 1 memiliki nilai rata-rata 8,533 ng/ml dengan nilai minimum 6,167 ng/ml dan nilai maksimum 10,737 ng/ml. Kelompok 2 memiliki nilai rata-rata 8,8044 ng/ml dengan nilai minimum 7,452 ng/ml dan nilai maksimum 10,091 ng/ml. Kelompok 3 memiliki nilai rata-rata 8,7946 ng/ml dengan nilai minimum 7,725 ng/ml dan nilai maksimum 10,091 ng/ml. Kelompok 4 memiliki nilai rata-rata 9,292 ng/ml dengan nilai minimum 7,793 ng/ml dan nilai maksimum 11,136 ng/ml. Kelompok 5 memiliki nilai rata-rata 9,407 ng/ml dengan nilai minimum 5,475 ng/ml dan nilai maksimum 12,787 ng/ml. Kelompok 6 memiliki nilai rata-rata 12,571 ng/ml dengan nilai minimum 10,188 ng/ml dan nilai maksimum 12,571 ng/ml.

Kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah pare dosis 900 mg/kgBB menunjukkan nilai rata-rata sensitivitas insulin yang tinggi yaitu 12,571 ng/ml dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Subramani & Krishnamurthy yang menghasilkan nilai perbedaan yang tidak signifikan antara kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah pare dosis 300 mg/kgBB dengan kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah pare dosis 600 mg/kgBB. Namun hal ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu Kolawole, et al, yang menyimpulkan bahwa dosis 600 mg/kg ekstrak etanol buah pare

merupakan dosis maksimal untuk meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus galur wistar secara signifikan.

Pada penelitian ini kelompok tikus yang diberikan ekstrak buah pare dosis 900 mg/kgBB menunjukkan nilai rata-rata sensitivitas insulin yang lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol positif. Buah pare dosis tinggi lebih efektif karena semakin tinggi dosis yang diberikan, penurunan kadar glukosa darah semakin optimal. Hal ini disebabkan oleh aktivitas senyawa antidiabetes dalam buah pare yang bertindak seperti insulin, meningkatkan sekresi insulin, menghambat penyerapan glukosa di usus, dan meningkatkan deposit cadangan glikogen di hati. Dosis tinggi dapat menurunkan kadar glukosa darah lebih signifikan karena dosis rendah mungkin tidak mencukupi untuk mempengaruhi proses metabolisme glukosa secara signifikan²³.

Pada penelitian ini dijumpai bahwa terdapat pengaruh beberapa dosis ekstrak etanol *Momordica charantia* terhadap sensitivitas insulin dilihat dari nilai rata-rata pada gambar 1, walaupun tidak signifikan secara uji statistik.

KESIMPULAN

Terdapat Pengaruh Ekstrak etanol *Momordica charantia* terhadap sensitivitas insulin pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar model diabetes mellitus tipe 2 namun tidak signifikan secara uji statistik.

UCAPAN TERIMA KASIH

JURNAL IMPLEMENTA HUSADA
Jurnal.umsu.ac.id/index.php/JIH

Penulis sangat berterima kasih kepada Muhammadiyah Research Grant atas pendanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Liu Z, Gong J, Huang W, Lu F, Dong H. The Effect of *Momordica charantia* in the Treatment of Diabetes Mellitus: A Review. *Evidence-based Complement Altern Med*. 2021;2021.
2. Lovic D, Piperidou A, Zografou I, Grassos H, Pittaras A, Manolis A. The Growing Epidemic of Diabetes Mellitus. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;18(2):104–9.
3. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, Cho NH, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2017;128:40–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.024>
4. Dwiputri AW, Pristiany L, Hermansyah A. Pharmacist contributions in the treatment of diabetes mellitus in Southeast Asia: A narrative review. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019;30(6):1–15.
5. Kurnia AD, Masrurh NL, Melizza N, Prasetyo YB, Hidayani HN. Factors Associated with Dietary Behaviour among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Rural Indonesia. *J ASEAN Fed Endocr Soc*. 2022;37(2):1–5.
6. Petersmann A, Müller-Wieland D,

- Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Clinical Practice Guidelines: Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(1):S1–7.
7. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(7):377–90.
8. Rhee EJ. Extra-Glycemic Effects of Anti-Diabetic Medications: Two Birds with One Stone? *Endocrinol Metab*. 2022;12(3):415–29.
9. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR, Aguilar RB, et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab*. 2017;28(9):645–55.
10. Tran N, Pham B, Le L. Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants : *Biology (Basel)*. 2020;9(252):1–31.
11. Song Y, Yang H, Kim J, Lee Y, Kim SH, Do IG, et al. Gemigliptin, a DPP4 inhibitor, ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through AMP-activated protein kinase-independent and ULK1-mediated autophagy. *Mol Metab*. 2023;78(September).
12. Zhou X, Shi H, Zhu S, Wang H, Sun S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor and insulin combination treatment in type 2 diabetes and chronic kidney disease: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2022;13(3):468–77.
13. Zhang Q, Xiao X, Zheng J, Li M, Yu M, Ping F, et al. Vildagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, attenuated endothelial dysfunction through miRNAs in diabetic rats. *Arch Med Sci*. 2021;17(5):1378–87.
14. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(April):1–13.
15. Yamasaki S, Kadowaki M, Jiromaru T, Takase K, Iwasaki H. Acquired Hemophilia A Associated with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Single-Center Case Series in Japan. *Diabetes Ther [Internet]*. 2019;10(3):1139–43. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0609-3>
16. Zhou S, Allard PM, Wolfrum C, Ke C, Tang C, Ye Y, et al. Identification of chemotypes in bitter melon by metabolomics: a plant with potential benefit for management of diabetes in traditional Chinese medicine. *Metabolomics [Internet]*. 2019;15(8):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11306-019-1565-7>
17. Xu B, Li Z, Zeng T, Zhan J, Wang S, Ho CT, et al. Bioactives of *Momordica charantia* as Potential Anti-Diabetic/Hypoglycemic Agents. *Molecules*. 2022;27(7):1–17.
18. Peter EL, Kasali FM, Deyno S, Mtewa A, Nagendrappa PB, Tolo CU, et al.

Momordica charantia L. lowers elevated glycaemia in type 2 diabetes mellitus patients: Systematic review and meta-analysis. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2019;231:311–24. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.10.033>

19. Cortez-Navarrete M, Pérez-Rubio KG, Escobedo-Gutiérrez M de J. Role of Fenugreek, Cinnamon, Curcuma longa, Berberine and Momordica charantia in Type 2 Diabetes Mellitus Treatment: A Review. *Pharmaceuticals*. 2023;16(4).

20. Abbas, S.A.N., Raza, S.T., Mir, S.S., Siddiqi, Z., Zaidi, A., Zaidi, Z. and Mahdi, F. (2019), “Association of variants rs7903146 and rs290487 of TCF7L2 gene with diabetic nephropathy and co-morbidities (hypertension and dyslipidemia) in type 2 diabetes mellitus”, *Meta Gene*, Vol. 20, p. 100561, doi: 10.1016/j.mgene.2019.100561.

21. Ghasemi, A., Khalifi, S. and Jedi, S. (2014), “Streptozotocin-nicotinamide-induced rat 55 model of type 2 diabetes (review)”, *Acta Physiologica Hungarica*, Vol. 101 No. 4, pp. 408–420, doi: 10.1556/APhysiol.101.2014.4.2.

22. Bagchi, D. (2018), “Nutritional and Therapeutic Interventions for Diabetes and Metabolic Syndrome - 2nd Edition”, *Acta Endocrinologica (Bucharest)*, Vol. 14 No. 3, pp. 438–438, doi: 10.4183/aeb.2018.438.

23. Vangoori Y, Mishra SS, others. Anti

diabetic effect of Momordica charantia (Bitter melone) on Alloxan induced diabetic rabbits. *Int J Med Res Health Sci*. 2013;2(2):137–42.