

***Momordica charantia* e regulação metabólica no tratamento integrativo complementar da *Diabetes Mellitus*: Uma revisão integrativa**

Momordica charantia and metabolic regulation in the complementary integrative treatment of *Diabetes Mellitus*: An integrative review

Momordica charantia y regulación metabólica en el tratamiento integrativo complementario de la *Diabetes Mellitus*: Una revisión integrativa

Recebido: 07/05/2024 | Revisado: 16/05/2024 | Aceitado: 17/05/2024 | Publicado: 21/05/2024

Emanuel Miguel Morais

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-7651-8374>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: emanuel.miguel@ufpe.br

Gabriel Augusto do Nascimento de Lucena Dourado

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-0483-2949>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: gabriel.dourado@ufpe.br

Gustavo Henrique de Freitas França

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-3624-737X>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: gustavo.ghff@ufpe.br

Izabella Caroline Vieira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-5529-8085>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: izabella.caroline@ufpe.br

Laura Guilhermina Cavalcante Alexandre

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-4026-466X>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: laura.guilhermina@ufpe.br

Luis Eduardo de Espíndola

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-1729-7143>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: eduardo.espindola@ufpe.br

Maria Emanuely do Nascimento Cabral

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-9076-2219>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: mariaemanuely.cabral@ufpe.br

Pedro Antônio Ferreira de Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-1107-9180>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: pedro.amendonca@ufpe.br

Amanda Soares de Vasconcelos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1479-9485>
Universidade Federal de Pernambuco Centro Acadêmico do Agreste, Brasil
E-mail: amanda.svasconcelos@ufpe.br

Resumo

A *Diabetes Mellitus* é uma doença crônica não transmissível manifestada, sobretudo, pela elevação da glicemia sérica, e seu tratamento consiste em alterações no estilo de vida aliadas às terapias farmacológicas. Nessa perspectiva, tratamentos integrativos complementares têm sido avaliados como estratégias complementares no controle glicêmico, destacando-se a *Momordica charantia* pelos seus efeitos hipoglicemiantes. Posto isso, o presente estudo objetivou identificar os efeitos da *Momordica charantia* atrelados à hipoglicemia e à regulação metabólica sistêmica como terapia complementar adjuvante para a *Diabetes Mellitus*. A revisão foi executada nas bases de dados PubMed, Medline e ScienceDirect com o uso dos DeCS: “*Momordica charantia*” e “*Diabetes Mellitus*”, interligados pelo operador booleano “AND”, resultando em 25 artigos para a análise. Os trabalhos referem resultados satisfatórios acerca dos efeitos hipoglicemiantes da *Momordica charantia* por intermédio de mecanismos variados, como o estímulo ao uso da glicose, ativação de GLP-1, supressão de enzimas envolvidas em vias gliconeogênicas, inibição da captação intestinal, bem como melhoria da sensibilidade à insulina e diminuição do acúmulo de lipídios no fígado. Além do seu efeito

hipoglicemiante, pesquisas realizadas com camundongos diabéticos também relatam possíveis benefícios renais, hepáticos e anti-inflamatórios. Outrossim, observou-se que a *Momordica charantia* possui compostos que auxiliam o equilíbrio do metabolismo e pode ser considerada como adjuvante terapêutico da *Diabetes Mellitus*. Todavia, ainda são necessários mais estudos para identificar com maior precisão os componentes do fitoterápico e os efeitos colaterais do seu uso.

Palavras-chave: *Diabetes Mellitus*; Terapias complementares; *Momordica charantia*.

Abstract

Diabetes Mellitus is a chronic non-communicable disease manifested, above all, by the elevation of serum glycemia, and its treatment consists of lifestyle changes combined with pharmacological therapies. From this perspective, complementary integrative treatments have been evaluated as complementary strategies in glycemic control, with *Momordica charantia* standing out for its hypoglycemic effects. That said, the present study aimed to identify the effects of *Momordica charantia* linked to hypoglycemia and systemic metabolic regulation as an adjuvant complementary therapy for *Diabetes Mellitus*. The review was carried out in the PubMed, Medline and ScienceDirect databases using the DeCS: “*Momordica charantia*” and “*Diabetes Mellitus*”, linked by the Boolean operator “AND”, resulting in 25 articles for analysis. The studies report satisfactory results regarding the hypoglycemic effects of *Momordica charantia* through varied mechanisms, such as stimulating the use of glucose, activating GLP-1, suppressing enzymes involved in gluconeogenic pathways, inhibiting intestinal uptake, as well as improving sensitivity. insulin and decreased lipid accumulation in the liver. In addition to its hypoglycemic effect, research carried out with diabetic mice also reports possible renal, hepatic and anti-inflammatory benefits. Furthermore, it was observed that *Momordica charantia* has compounds that help balance metabolism and can be considered as a therapeutic adjuvant for *Diabetes Mellitus*. However, more studies are still needed to identify more precisely the components of the herbal medicine and the side effects of its use.

Keywords: *Diabetes Mellitus*; Complementary therapies; *Momordica charantia*.

Resumen

La *Diabetes Mellitus* es una enfermedad crónica no transmisible manifestada, en especial, por la elevación de la glucemia sérica, y su tratamiento consiste en cambios de estilo de vida combinados con terapias farmacológicas. Desde esta perspectiva, los tratamientos integrativos complementarios han sido evaluados como estrategias complementarias en el control glucémico, destacando *Momordica charantia* por sus efectos hipoglicemiantes. Dicho esto, el presente estudio tuvo como objetivo identificar los efectos de *Momordica charantia* relacionados con la hipoglucemia y la regulación metabólica sistémica como terapia complementaria adyuvante para la *Diabetes Mellitus*. La revisión se realizó en las bases de datos PubMed, Medline y ScienceDirect utilizando el DeCS: “*Momordica charantia*” y “*Diabetes Mellitus*”, enlazadas por el operador booleano “AND”, resultando 25 artículos para análisis. Los estudios reportan resultados satisfactorios en cuanto a los efectos hipoglicemiantes de *Momordica charantia* a través de diversos mecanismos, como estimular el uso de la glucosa, activación del GLP-1, supresión de las enzimas involucradas en las vías gluconeogénicas, inhibición de la captación intestinal, además de mejorar la sensibilidad a la insulina y la disminución de los lípidos acumulados en el hígado. Además de su efecto hipoglicemiante, investigaciones realizadas con ratones diabéticos también reportan posibles beneficios renales, hepáticos y antiinflamatorios. Además, se observó que *Momordica charantia* tiene compuestos que ayudan a equilibrar el metabolismo y puede considerarse como un coadyuvante terapéutico para la *Diabetes Mellitus*. Sin embargo, aún se necesitan más estudios para identificar con mayor precisión los componentes de la medicina herbaria y los efectos secundarios de su uso.

Palabras clave: *Diabetes Mellitus*; Terapias complementarias; *Momordica charantia*.

1. Introdução

A *Diabetes Mellitus* (DM) é definida como uma doença metabólica desencadeada pela hiperglicemia - aumento dos valores séricos de glicose - acarretada pela resistência à insulina, hormônio produzido pelo pâncreas (Forouhi & Wareham, 2019; Glovaci et al., 2019; Harreiter & Roden, 2023). Nessa perspectiva, além da fadiga, polidipsia, poliúria, perda de peso, sintomas característicos da DM, as consequências da hiperglicemia e da desregulação metabólica no processo de síntese da insulina estão vinculados à lesões em tecidos-alvo, sobretudo nos rins, olhos, coração e nervos (Glovaci et al., 2019; Harreiter & Roden, 2023). Ademais, fatores não modificáveis, associados à genética individual, etnia e história familiar, e modificáveis, como o sedentarismo, tabagismo, etilismo, má alimentação, estão presentes dentro do cerne da DM (Glovaci et al., 2019).

A DM é caracterizada como uma patologia sistêmica relacionada com distúrbios no metabolismo glicídico, apresentando altos níveis glicêmicos devido a defeitos na liberação e na funcionalidade da insulina (Mahrosh et al., 2021). Desse

modo, a DM pode originar-se de dois processos que distinguem tipo 1 e tipo 2, o primeiro deles envolve o processo autoimune de destruição das células β pancreáticas, resultando na redução ou ausência da síntese da insulina, configurando assim, a DM 1 ou insulino dependente. Na DM tipo 2 há um déficit na produção de insulina que resulta em deficiência funcional das ilhotas pancreáticas e resistência à insulina (RI). Nessa perspectiva, a RI decorre da redução de resposta à insulina pelo fígado, adipócito e músculo esquelético, conseqüentemente, ocorrem eventos hiperglicêmicos, visto que, não é realizada a correção dos níveis de glicose nos períodos de jejum e após a alimentação (Richter et al., 2023; Sun et al., 2023). Dados epidemiológicos da International Diabetes Federation (IDF) revelam que, em 2017, a prevalência da DM era de aproximadamente 770 milhões de pessoas em todo o mundo, podendo superar, de acordo com as projeções, a marca de 1,2 bilhão de pessoas em 2045 (Cho et al., 2018). D’Almeida Filho et al. (2022) apresentam que, entre 2017 e 2021, aproximadamente 650 mil casos de DM foram diagnosticados no Brasil, sobretudo nas regiões sudeste e nordeste do país.

Para o diagnóstico da DM os métodos mais utilizados são a glicemia de jejum, o TOTG (Teste Oral de Tolerância à Glicose), a HbA1c (Hemoglobina Glicada) e a glicemia casual, na qual é necessária a alteração de valores glicêmicos em dois exames, podendo ser métodos diferentes ou iguais em qualquer intervalo de tempo, com exceção da glicemia casual que na presença de sintomas característicos da DM colhidos na anamnese ou no exame físico, como polidipsia, polifagia, poliúria ou perda de peso o diagnóstico é confirmado (Cobas et al., 2023). Por fim, outro exame muito utilizado é a HbA1c, que realiza a média da glicemia de 3 meses e quando maior ou igual a 6,5%, denota-se maior suspeita da DM (Petersmann et al., 2019; Cobas et al., 2023).

Posto isso, o tratamento para a DM é fundamental para evitar problemas que podem surgir tanto de forma aguda, como a cetoacidose diabética, bem como de maneira crônica, a exemplo da nefropatia diabética, a neuropatia diabética e da retinopatia diabética (Bahia & Almeida-Pititto, 2023). Portanto, inicialmente recomenda-se alterações no estilo de vida, inserir exercícios físicos na rotina diária além de cuidar da alimentação, prevenindo uma sobrecarga de glicose no sangue, porém há ainda a adoção de fármacos e/ou de insulina na estratégia terapêutica (Bahia & Almeida-Pititto, 2023). Com relação aos medicamentos que tem como foco diminuir a glicemia, os hipoglicemiantes, há uma grande variedade de classes atualmente, como as biguanidas que têm como principal representante a metformina considerada droga de escolha para o tratamento da DM2, além das sulfonilureias, dos análogos de GLP-1, dos inibidores de SGLT-2, das glinidas, das glitazonas, da acarbose e dos inibidores de DPP-4, ressaltando-se o fato de que tais terapias hipoglicemiantes possuem efeito apenas para a DM2 e não para a DM1, visto que a fisiopatologia das doenças são diferentes (Padhi et al., 2020; Lyra et al., 2023; Melo et al., 2023). Nessa lógica, para a DM1 o tratamento utilizado é a insulino terapia, que consiste na administração de insulina exógena, sendo comumente usadas as insulinas NPH e regular no esquema basal-bólus, contudo a insulino terapia também se faz necessário quando a DM2 já se encontra em estágio avançado, em que o pâncreas perde muito a sua capacidade de produzir a insulina, necessitando que o hormônio seja adquirido de maneira exógena (Padhi et al., 2020; Silva Júnior et al., 2023).

Ao falar da abordagem não medicamentosa, as PICS emergem como uma alternativa secundária complementar ao tratamento tradicional, sobretudo por meio da nutrição clínica em quadros de desordens metabólicas crônicas, pela qual, em se tratando da DM, destaca-se a *Momordica charantia* (MC) vegetal fitoterápico pertencente à família *Cucurbitaceae*, que ganhou maior notoriedade substancialmente pelas propriedades hipoglicemiantes, antioxidantes, antineoplásicas, antiinflamatórias e antiobesidade dos seus fitobioativos, sendo um alvo terapêutico ao beneficiar a angiogênese no tecido de granulação de feridas, reparando danos microvasculares crônicos (Li et al., 2020). Já na esfera quimiopreventiva, atua como antiproliferativo ao regular a parada do ciclo celular, as vias de sinalização, a autofagia e a indução à apoptose na invasão tumoral (Bortolotti et al., 2019). Quanto à atividade anti-inflamatória, sabe-se que esse vegetal modula a predisposição a condições inflamatórias crônicas, atuando na supressão de marcadores como as citocinas e o TNF-alfa, sugerindo seu papel na redução da

inflamação sistêmica (Li et al., 2020). Por fim, a atividade antimicrobiana denota a inibição eficiente da *E. coli* e *S. aureus* mediante deformação do broto irregular, ruptura da membrana fúngica e perda da integridade da parede celular (Richter et al., 2023).

Apesar da pertinência, mais estudos são necessários para atestar a eficácia clínica deste fitoterápico, uma vez que os ensaios clínicos disponíveis são escassos e majoritariamente realizados com modelos animais. Dessa forma, a limitação nos estudos publicados deve exigir cautela quanto à utilização frequente, até que seja estabelecida cientificamente a correlação entre a farmacologia bioativa e o mecanismo de ação constituinte (Bortolotti et al., 2019; Ritcher et al., 2023). Logo, o presente estudo tem como objetivo identificar os efeitos da MC atrelados à hipoglicemia e à regulação metabólica sistêmica como terapia complementar adjuvante para a DM.

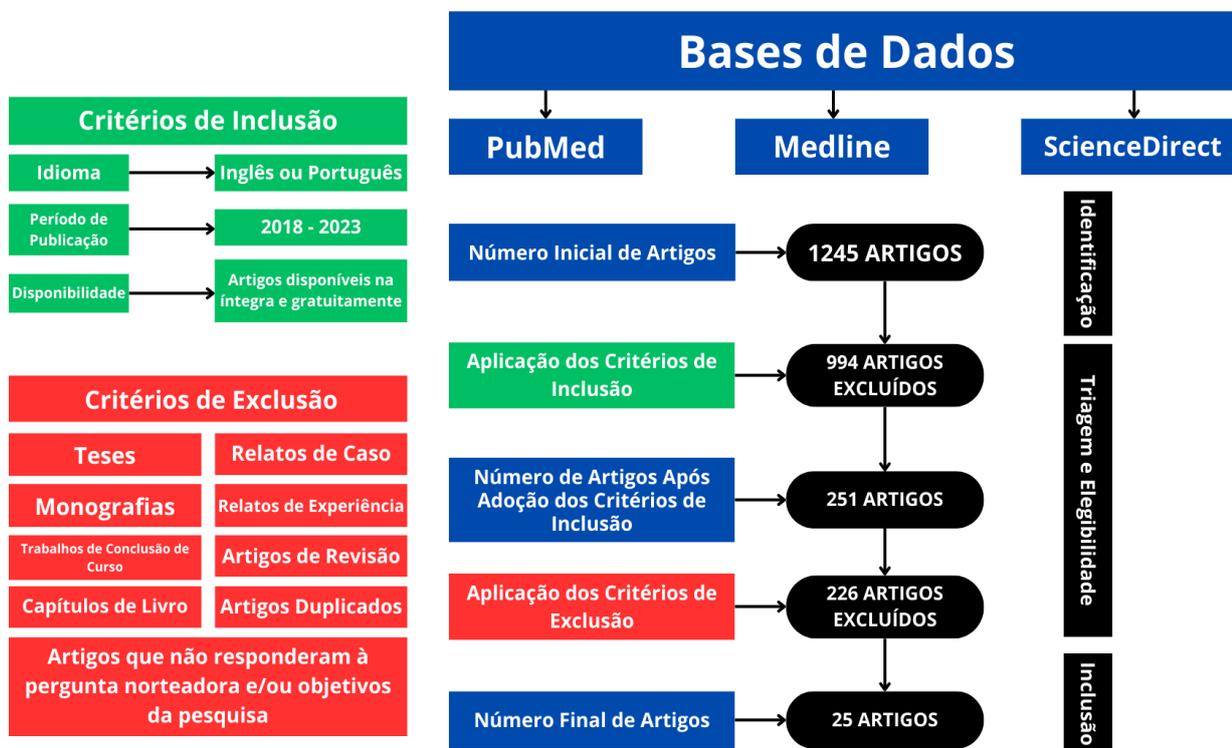
2. Metodologia

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura de caráter descritivo executada entre os meses de outubro do ano de 2023 e janeiro do ano de 2024. Desse modo, a revisão integrativa da literatura é definida como uma linha de estudo na qual há a síntese de conhecimentos atrelados à uma determinada área de estudo, tomando como base pesquisas incluídas em um determinado recorte de tempo e em concordância com outros critérios de seleção previamente definidos, a fim de auxiliar no entendimento de certas lacunas e fenômenos existentes, além de estimular a contínua manutenção da produção científica (Whittemore & Knafl, 2005; Souza et al., 2010).

A priori, ocorreu a elaboração de uma pergunta norteadora que serviu como base para as futuras etapas do estudo: “Quais os principais efeitos terapêuticos proporcionados pela *Momordica charantia* no tratamento complementar de pacientes com *Diabetes Mellitus*?”. Após este estágio, iniciou-se o levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Medline via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Depois da seleção das bases de dados a serem utilizadas para o estudo, foram selecionados os seguintes Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "*Momordica charantia*" e "*Diabetes Mellitus*", que foram associados pelo operador booleano “AND”. O levantamento também contou com o uso dos seguintes critérios de inclusão: idioma (artigos na língua inglesa ou portuguesa), disponibilidade (artigos presentes de forma integral e de forma gratuita) e período de publicação (2018-2023). Além destes, foram utilizados os seguintes critérios de exclusão: materiais enquadrados como teses, monografias, Trabalhos de Conclusão de Curso (TCC), capítulos de livro, relatos de caso e/ou experiência, artigos duplicados e artigos de revisão (Figura 1).

Foram encontrados 1245 artigos na pesquisa inicial, ou seja, sem o uso dos critérios de inclusão e exclusão, sendo 265 artigos na base de dados Pubmed, 264 artigos na base de dados Medline, e 721 artigos na base de dados ScienceDirect. Depois da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, a fim de filtrar o número de artigos para a revisão, 1220 artigos foram excluídos por não se adequarem ao idioma, período de publicação e/ou disponibilidade dos mesmos, bem como pelo fato de não responderem a pergunta norteadora e/ou não se encaixarem com os objetivos da revisão. Dessa forma, 25 artigos estiveram aptos para a revisão integrativa, uma vez que eles coincidiram com a pergunta norteadora e os objetivos propostos pelo presente estudo (Figura 1).

Figura 1 - Etapas de Seleção dos estudos para a revisão.



Fonte: Autores (2024).

3. Resultados e Discussão

Os artigos apresentam resultados relevantes oriundos da aplicação da MC após testes que foram realizados, em sua maioria, em espécies animais, sendo então analisados benefícios evidentes da planta no controle das taxas glicêmicas tanto isoladamente, como em conjunto com terapias hipoglicemiantes (Quadro 1). A seguir, no Quadro 1, são apresentados os vinte e cinco artigos selecionados para a revisão, sendo estes estudos o principal referencial teórico selecionado para a análise acerca do que existe atualmente, na bibliografia científica, sobre a temática central da presente revisão, sendo este um meio que possibilita a melhor compreensão dos artigos obtidos após as filtragens, na qual são descritos o título dos trabalhos, tipo de estudo realizado, ano de publicação, autores e os principais achados encontrados nos estudos.

Quadro 1 - Características dos estudos elegíveis para a revisão.

	Título	Autores	Ano	Principais Achados
1	Molecular and biochemical monitoring of the possible herb-drug interaction between <i>Momordica charantia</i> extract and glibenclamide in diabetic rats	Abdel-Rahman, R. F., Soliman, G. A., Saeedan, A. S., Ogaly, H. A., Abd-Elsalam, R. M., Alqasoumi, S. I., & Abdel-Kader, M. S.	2019	Os resultados apontaram controle do peso corporal, redução glicêmica e regulação do perfil lipídico, maximizados com as saponinas e os terpenoides combinados por meio da coadministração erva-droga, em camundongos submetidos à terapia dupla com glibenclamide e extrato da MC.
2	Effect of <i>Momordica charantia</i> on Insulin Immune-reactive Pancreatic Beta Cells and Blood Glucose Levels in Streptozotocin-induced Diabetic Rats	Ali, A. M., Moqbel, M. S., & Al-Hizab, F. A.	2022	A MC, aplicada sob a forma de pó em rações de camundongos diabéticos, esteve associada ao aumento no tamanho e número das ilhotas pancreáticas.

3	Momordica charantia extracts protect against inhibition of endothelial angiogenesis by advanced glycation endproducts in vitro	Aljohi, A., Matou-Nasri, S., Liu, D., Al-Khafaji, N., Slevin, M., & Ahmed, N.	2018	Os extratos da MC demonstraram efeitos angiogênicos em feridas diabéticas em pacientes <i>in vivo</i> .
4	Molecular docking and simulation studies of antidiabetic agents devised from hypoglycemic polypeptide-P of Momordica charantia	Arif, R., Ahmad, S., Mustafa, G., Mahrosh, H. S., Ali, M., Tahir ul Qamar, M., & Dar, H. R	2021	Os polipeptídeos da MC apresentaram afinidade de ligação com receptores biológicos associados à homeostase da glicose.
5	Transcriptomic analysis of Momordica charantia polysaccharide on streptozotocin-induced diabetic rats	Bai, W., Zhang, C., & Chen, H.	2018	A MC possui atividades ligadas a genes envolvidos em atividades catalíticas associadas a enzimas e genes moduladores de vias metabólicas.
6	GLP-I secretion in healthy and diabetic Wistar rats in response to aqueous extract of Momordica charantia	Bhat, G. A., Khan, H. A., Alhomida, A. S., Sharma, P., Singh, R., & Paray, B. A.	2018	A MC foi responsável pelo aumento dos níveis de insulina e atenuação da absorção de glicose em ratos diabéticos, sugerindo-se que a planta atua sobre a enzima α -glicosidase.
7	Bitter melon extract yields multiple effects on intestinal epithelial cells and likely contributes to anti-diabetic functions	Chang, C.; Cheng, S. Y.; Nurlatifah, A. O.; Sung, W. W. Tu, J. H.; Lee, L. L.; Cheng, H. L.	2018	O extrato da MC apresenta compostos que favorecem a sensibilização à insulina, substituição de insulina e secreção de GLP-1 nas células intestinais.
8	Momordica charantia administration improves insulin secretion in type 2 diabetes mellitus	Cortez-Navarrete, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., González-Ortiz, M., & Méndez-del Villar, M.	2018	A MC favorece o aumento da secreção de insulina em pacientes com DM tipo 2, sendo relatados efeitos colaterais que não impediram a continuidade dos estudos realizados entre os pacientes submetidos à terapia adjuvante.
9	Momordica charantia silver nanoparticles modulate S OCS/JAK/STAT and P13K/Akt/PTEN signalling pathways in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats	Elekofehinti, O. O., Oyedokun, V. O., Iwaloye, O., Lawal, A. O., & Ejelonu, O. C.	2021	A MC atua diretamente sobre as vias de sinalização PI3K/Akt/PTEN e JAK/STAT, diminuindo a expressão do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e de genes da via JAK/STAT.
10	McIRBP-19 of bitter melon peptide effectively regulates diabetes mellitus (DM) patients' blood sugar levels	Hsu, P. K., Pan, F. F., & Hsieh, C. S.	2020	A mcIRPB (sequência de 19 aminoácidos encontrados na MC) em dose de 600mg (300mg antes de almoço e somados a 300mg antes do jantar) possibilita melhora nos índices glicêmicos de pacientes diabéticos, entretanto, esse composto não pode atuar substituindo a medicação controle do diabético.
11	In vitro and in vivo study of inhibitory potentials of α -glucosidase and acetylcholinesterase and biochemical profiling of M. charantia in alloxan-induced diabetic rat models	Hussain, F., Hafeez, J., Khalifa, A. S., Naeem, M., Ali, T., & Eed, E. M.	2022	Camundongos diabéticos submetidos à terapia adjuvante com extrato da MC apresentaram regulação do peso corporal e dos níveis de glicemia de jejum e hemoglobina glicosilada.
12	Antidiabetic effect of Momordica charantia saponins in rats induced by high-fat diet combined with STZ	Jiang, S., Xu, L., Xu, Y., Guo, Y., Wei, L., Li, X., & Song, W.	2020	As saponinas da MC diminuíram os níveis de HbA1c e glicemia pós-prandial em camundongos diabéticos, além de reduzir espécies reativas de oxigênio nos tecidos do pâncreas e do fígado.
13	A characterized saponin-rich fraction of Momordica charantia shows antidiabetic activity in C57BLK/6 mice fed a high fat diet	Keller, A. C., He, K., Brillantes, A. M., & Kennelly, E. J.	2021	O uso das saponinas da MC em camundongos diabéticos obesos foi capaz de melhorar a função das células β -pancreáticas e aumentar a massa total delas, auxiliando na homeostase da glicose em camundongos com alto teor de gordura nas dietas.

14	Protective effects and mechanisms of <i>Momordica charantia</i> polysaccharide on early-stage diabetic retinopathy in type 1 diabetes	Liu, J., Liu, Y., Sun, J., Guo, Y., Lei, Y., Guo, M., & Wang, L.	2023	A MC, em ratos diabéticos, promoveu efeitos hipoglicemiantes após 10 semanas de tratamento, sendo destacadas melhorias comportamentais e sintomatológicas nas espécies estudadas.
15	A randomized, double-blind clinical trial of a herbal formulation (GlycaCare-II) for the management of type 2 diabetes in comparison with metformin	Majeed, M., Majeed, A., Nagabhusnam, K., Mundkur, L., & Paulose, S.	2021	O uso do GlycaCare-II na dose de 250mg/kg mostrou redução nos índices de HbA1c, melhoria no perfil lipídico, evidenciada pela diminuição do colesterol total e do triglicérido. Contudo, doses menores (62,5 mg/kg) e maiores (1000m/ kg) não demonstram os mesmos benefícios.
16	Anti-hyperglycemic activity of HPLC-fractionated <i>Momordica charantia</i> seed extract enriched in a novel napin-like protein in experimental diabetic rats and its validation with recombinant napin-like protein	Murugesan, A., Yadav, S. K. R., & Dixit, A.	2022	As napinas retiradas de partes da MC foram capazes de diminuir de forma considerável os níveis de glicemia, sem relatos de hipoglicemia em camundongos. Os resultados foram similares à glibenclamida, porém com tempo de ação maior.
17	<i>Momordica charantia</i> mitigates hepatic injury following adjuvant treatment with antiretroviral drugs in diabetic animal models	Offor, U., Naidu, E. C., Ogedengbe, O. O., Aniekan, P. I., & Azu, O. O.	2020	O tratamento complementar com MC leva à normalização dos níveis de glicose no sangue, sugerindo que tal processo deriva da promoção da utilização de glicose pelo músculo esquelético, inibição da captação intestinal de glicose e a supressão de enzimas gliconeogênicas.
18	Anti-inflammatory, antidiabetic properties and in silico modeling of cucurbitane-type triterpene glycosides from fruits of an Indian cultivar of <i>Momordica charantia</i> L	Perera, W. H., Shivanagoudra, S. R., Pérez, J. L., Kim, D. M., Sun, Y., K. Jayaprakasha, G., & Patil, B.S.	2021	Por meio de docking molecular, foram observadas modulações biológicas dos triterpenos tipo cucurbitano da MC, bem como as propriedades anti-inflamatórias e inibidoras enzimáticas, responsáveis pela redução da hiperglicemia pós-prandial.
19	Synergistic antidiabetic activity of <i>Taraxacum officinale</i> (L.) Weber ex FH Wigg and <i>Momordica charantia</i> L	Perumal, N., Nallappan, M., Shohaimi, S., Kassim, N. K., Tee, T. T., & Cheah, Y. H.	2022	Extratos polisherbais combinados de <i>Taraxacum officinale</i> e MC influenciaram na atividade antidiabética hipoglicêmica, tendo suas ações associadas à inibição das enzimas dipeptidil peptidase-4 (DPP-4), α -amilase e α -glicosidase.
20	Bitter melon fruit extract enhances intracellular ATP production and insulin secretion from rat pancreatic β -cells	Shimada, Takumi; Kato, Fumihiro; Dwijayanti, Dinia Rizqi; Nagata, Takuma; Kinoshita, Akito; Okuyama, Tetsuya; Nishizawa, Mikio; Mukai, Eri.	2022	A fração hidrofóbica do extrato de MC aumenta a secreção de insulina e reduz os níveis de glicose no sangue em animais saudáveis e diabéticos, podendo estar associado aos compostos bioativos, como as cucurbitacinas.
21	In vitro and in silico elucidation of antidiabetic and anti-inflammatory activities of bioactive compounds from <i>Momordica charantia</i> L	Shivanagoudra, S. R., Perera, W.H., Perez, J.L., Athrey, G., Sun, Y., Wu, C. S., Javaprakasha, G.K., & Patil, B.S.	2019	Dez compostos isolados do extrato de acetona e metanol de MC reduziram efetivamente a inflamação induzida pelo lipopolissacarídeo (LPS), inibindo marcadores pró-inflamatórios como NF- κ B, INOS, IL-6, IL-1 β , TNF- α e Cox-2.
22	Antidiabetic and hepato-renal protective effects of medicinal plants in STZ-induced diabetic rats	Tehseen, I., Haq, T. U., Ilahi, I., Khan, A. A., Attaullah, M., Zamani, G. Y., Zaman, S., & Ismail, I.	2022	Os extratos de MC e <i>Citrullus colocynthis</i> (CC) obtiveram menores níveis de glicose no sangue, além de redução de níveis plasmáticos das enzimas hepáticas (ALT e AST). No que se refere às funções renais, o grupo em uso das plantas obteve redução de ureia e creatinina quando comparados ao grupo controle.
23	Comparison of antidiabetic effects of saponins and polysaccharides from <i>Momordica charantia</i> L. in STZ-induced type 2 diabetic mice	Wang, Q., Wu, X., Shi, F., & Liu, Y.	2019	Destaca o potencial antidiabético, antioxidante e anti-aterosclerótico das saponinas e dos polissacarídeos encontrados na MC, além dos benefícios atrelados à melhora do perfil lipídico e

				no controle do peso de ratos diabéticos monitorados.
24	Effects of bitter melon and a chromium propionate complex on symptoms of insulin resistance and type 2 diabetes in rat models	White, P. E., Król, E., Szwengiel, A., Tubacka, M., Szczepankiewicz, D., Staniek, H., Vincent, J. B., & Krejpcio, Z.	2021	A suplementação com o pó da MC, na dose de 50g/kg, propiciou melhorias, ao reduzir a glicose sérica e os níveis de LDL nos ratos diabéticos, além de contribuir com o ganho de massa corporal.
25	Characterization of Momordica charantia L. polysaccharide and its protective effect on pancreatic cells injury in STZ-induced diabetic mice	Zhang, C., Chen, H., & Bai, W.	2018	Em combinação com a metformina, a MC esteve vinculada com o aumento da secreção de insulina e a diminuição dos níveis séricos de glicose, além de estarem associadas com a regeneração das células β das ilhotas pancreáticas.

Fonte: Autores (2024).

Efeitos Hipoglicemiantes

Quanto às propriedades antidiabéticas, diversos estudos pré-clínicos evidenciaram os benefícios desse vegetal em congruência com a farmacêutica preconizada. Ali et al. (2022) dissertam que, após a MC, adicionada em pó após aquecimento nas rações de ratos que tiveram indução diabética na faixa dos 500 mg/dL de glicose sérica após injeção de estreptozotocina (STZ) intraperitoneal (85 mg/kg), promoveu leve restauração das ilhotas pancreáticas em concentrações de 2% da MC em pó após aquecimento, além do crescimento no tamanho e no número das ilhotas pancreáticas nas concentrações de 5% e 10% do mesmo extrato. O estudo de Keller et al. (2021), foram utilizadas as saponinas da MC, e foi relatado a maior secreção de insulina e a melhoria da função β celular, através do aumento da tolerância à glicose. Nesse mesmo estudo, observou-se melhoria significativa na glicemia de jejum dos camundongos com 2 semanas de tratamento, com uma maior secreção de insulina, demonstrando a preservação das funções β pancreáticas. Já o estudo de Murugesan et al. (2022) mostrou a propriedade antidiabética de outras substâncias oriundas da planta, como as napinas, advindas de partes como as folhas, sementes e raízes dela. Os resultados mostraram que a planta foi capaz de diminuir os níveis séricos de glicose em aproximadamente 55% em 6 horas, enquanto o grupo controle diminuiu a glicemia em apenas cerca de 22% no mesmo espaço de tempo. Os resultados dela foram comparados ao efeito da glibenclamida, tendo, porém, um tempo de ação maior, que torna mais difícil a ocorrência de hipoglicemia grave.

Wang et al. (2019) analisaram dois constituintes químicos isolados da MC, como potenciais antidiabéticos, as saponinas e os polissacarídeos. Assim, por meio de estudo com camundongos diabéticos, as saponinas e os polissacarídeos mostraram-se eficientes na redução do peso corporal e no controle glicêmico. Além disso, as saponinas foram mais eficientes no aumento substancial AMPK, responsável pela inibição da gliconeogênese no fígado e, conseqüentemente, pela regulação da insulina sérica em uma relação dose-dependente. Em contrapartida, os polissacarídeos atestaram sua eficácia na atividade antioxidante pois estimularam o aumento nos níveis da superóxido dismutase (SOD) e reduziram os do malondialdeído (MDA), melhorando a eliminação de espécies tóxicas e reativas de oxigênio. Nessa perspectiva, o tratamento integrativo complementar com MC reverte o aumento dos níveis de glicose no sangue para próximos de valores dentro da margem de referência, e tal processo pode acontecer por meio da estimulação da utilização de glicose no músculo esquelético periférico, inibição da captação intestinal de glicose, supressão de enzimas gliconeogênicas essenciais, estimulação da enzima principal da via da hexose monofosfato e preservação da ilhota de células β (Offor et al., 2020).

Segundo Chang et al. (2021), os compostos naturais isolados do fruto e do caule de MC apresentam-se com função de sensibilizadores e substitutos da insulina em células de linhagens hepáticas resistentes a este hormônio. Além disso, também foi observado, em ratos submetidos à uma dieta rica em gorduras e com células musculoesqueléticas com sinais de resistência à

insulina (RI), que a administração da erva propiciou um aumento da sensibilidade à insulina. Sob esta ótica, os autores endossam dados importantes fortalecem a compreensão do extrato da MC como agente hipoglicemiante em casos de RI ou diabéticos tipo 2, tendo em vista que o extrato da planta apresenta funções nas células intestinais associadas à sensibilização e substituição da insulina sobre enterócitos resistentes por meio da recuperação da ativação da proteína B quinase (AKT) induzida pela insulina e ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), respectivamente, além de atuar como secretagogo do peptídeo semelhante a glucagon 1 (GLP-1) em células enteroendócrinas devido a ativação de receptores gustativos 2R, promovendo o aumento do sequestro de glicose nos enterócitos resistentes à insulina.

White et al. (2021) avaliaram os efeitos da planta e do cromo (Cr) em ratos Wistar diabéticos induzido por STZ. A suplementação apenas com pó da MC propiciou melhora da glicemia, dos níveis de LDL-c e tendeu à melhora do ganho de massa, contudo, reduziu os níveis de Cr nos rins e no fígado. Ademais, as glicose sérica do grupo avaliado reduziu, quando comparado com a concentração antes da ingestão da MC. Contudo, quando avaliada a suplementação da planta em questão associada ao cromo, o estudo revela que esses compostos parecem atuar como antagonistas quando administrados em conjunto. Similarmente, Hsu et al. (2020) realizaram um estudo para avaliar a eficácia do peptídeo mcIRPB-19 da MC no controle da glicose plasmática de pacientes com DM. Este peptídeo, com 19 aminoácidos, é capaz de interagir com os receptores insulínicos, e conseqüentemente, reduzir a glicemia por impedir a captação glicose pelo intestino, além de impedir a ação de enzimas gliconeogênicas e estimular o uso de glicose pelo músculo esquelético. Desse modo, a pesquisa refere que a ingestão diária de 600mg do peptídeo pode culminar na melhora dos níveis glicêmicos de diabéticos ao final do primeiro mês.

Bai et al. (2018) observaram, também em ratos diabéticos induzidos por STZ, maior tolerância oral à glicose e redução da glicemia basal após a administração de extratos da MC em períodos de 30, 60 e 120 minutos, elucidando os benefícios da planta na melhora dos níveis glicosídeos em ratos com DM induzida e com alto teor de gordura. Em outra análise, Liu et al. (2023) descreveram os efeitos hipoglicemiantes dos extratos de planta para ratos diabéticos tratados com a planta, na qual, houve uma redução em cerca de 41% dos níveis de glicose plasmática em jejum iniciais (16,7 a 33,3 mmol/L) após 12 semanas de estudo. Idem, o estudo averiguou aspectos comportamentais apresentados pelos ratos, constatando-se que, em ratos diabéticos que não tiveram terapias hipoglicemiantes, foram observados sintomas típicos da DM durante as 12 semanas de monitoramento, como polidipsia, polifagia, poliúria e perda de peso, mau estado mental e resposta retardada à estímulos. Todavia, após 10 semanas de estudo, os ratos tratados com MC que, inicialmente, apresentavam características clínicas similares às dos ratos diabéticos não tratados com terapias hipoglicemiantes, demonstraram redução gradual no consumo de alimentos oferecidos, singelo aumento no peso corporal, restituição da coloração da pelagem para a cor branca, melhoria do estado mental e melhores desempenhos quando estimulados.

Cortez-Navarrete et al. (2018) elucidam que a administração da erva amplifica a secreção de insulina em pacientes com DM tipo 2 que foram submetidos à dieta isocalórica, com 250 g de carboidratos/dia por 3 dias, em que foram constatadas reduções na HbA1c (<7,2 mmol/L), glicose sérica de 2 horas (<10 mmol/L) e, em menor significância, glicemia em jejum. Os pesquisadores afirmaram efeitos colaterais, como episódios de náusea, vômito e constipação, porém sem necessidade de interromper as pesquisas com os pacientes observados. Na busca pelos compostos bioativos anti-hiperglicêmicos presentes na MC, Arif et al. (2021) utilizaram as técnicas computacionais para projetar agentes antidiabéticos a partir de polipeptídeos presentes no fitoterápico. Assim, por meio de simulações do acoplamento molecular, foram identificados a afinidade de ligação e os padrões de interação dos peptídeos com alvos biológicos envolvidos na homeostase da glicose. Nesse sentido, foram escolhidos quatro receptores alvo, os receptores de insulina (IR), os inibidores do cotransportador sódio-glicose 1 (SGLT1), a dipeptidil peptidase-IV (DPP-IV) e o transportador de glicose 2 (GLUT2), para explorar o papel dessas proteínas naturais na manutenção dos níveis de glicose no corpo. Dessa forma, com uma abordagem in silico, peptídeos antidiabéticos foram propostos

por atuarem como agonistas do IR e inibidores de GLT1, DPP-IV e GLUT2, sendo considerados potenciais agentes hipoglicêmicos.

Hussain et al. (2022) sugeriram o extrato da MC como adjuvante terapêutico para DM e Síndrome Metabólica (SM). Nesse cenário, o fitoterápico demonstrou potentes efeitos inibitórios da alfa-glicosidase e acetilcolinesterase, considerados uma das principais estratégias da indústria farmacêutica para o controle da doença; assim, ratos diabéticos, após o tratamento com extrato vegetal no intervalo de trinta dias, obtiveram estabilização do peso corporal, bem como normalização dos níveis de glicemia de jejum, hemoglobina glicosilada e insulina devido à contribuição potente do extrato metanólico presente no fitoconstituente. Em relação à análise histopatológica, a planta medicinal contribuiu na regeneração da normocelularidade das ilhotas de Langerhans e na supressão dos danos hepáticos em relação ao grupo de controle diabético sem tratamento, evidenciando o potencial hipoglicêmico e protetor bioquímico na ação corretiva contra a DM.

Regulação Inflamatória e Enzimática

No estudo de Shimada et al. (2022), foi registrado que, após 8h, o extrato metanólico da MC pôde suprimir a indução da enzima óxido nítrico sintase e a produção de óxido nítrico em hepatócitos tratados com Interleucina 1 beta (IL-1 β), apresentando efeito antiinflamatório. Ademais, foi identificado o aumento da expressão de receptores de insulina nos hepatócitos e o aumento nos níveis séricos de insulina, também atribuídas ao efeito anti-inflamatório da erva mencionada. A planta também induz efeitos sobre as vias de sinalização PI3K/Akt/PTEN e JAK/STAT, pela qual, ratos diabéticos tratados por meio de nanopartículas de prata da planta mencionada apresentaram, durante 11 dias de terapêutica, expressiva regulação da expressão gênica da AKT, além da diminuição da expressão do fator de transformação do crescimento beta (TGF- β) e dos genes JAK2 e STAT3, quando comparado ao grupo controle (Elekofehinti et al., 2021).

Experimentos com ratos diabéticos Wistar apresentaram resultados que confirmam o potencial terapêutico da MC; Bhat et al. (2018), ao administrarem extratos aquosos da planta, atestam que, sob doses de 300 mg/kg/dia, os ratos apresentaram diminuição nos níveis sanguíneos de glicose após 2 semanas de 41,42% e 4 semanas de 69,57%. Os autores citam a elevação de 171,42% dos níveis de glicogênio intra-hepático e intramuscular entre ratos diabéticos submetidos à administração da planta em comparação ao grupo controle diabético. Neste estudo, os valores de HbA1c também apresentaram redução entre ratos submetidos à terapia à base da MC, além de aumentos significativos nos níveis de insulina 20 minutos após a aplicação do extrato aquoso entre os ratos diabéticos, pela qual, os autores sugerem que os efeitos apresentados se devem devido à inibição da atividade da α -glicosidase, diminuição da absorção da glicose e o controle da secreção de insulina.

Nesse viés, Perera et al. (2021) endossam a modulação biológica promovida pelo fitoterápico no que diz respeito à fisiopatologia da DM. Por meio de pesquisas envolvendo docking molecular, o estudo identificou a estrutura de triterpenos isolados do tipo cucurbitano, subclasse mais representativa na propriedade antidiabética, e de seis compostos do extrato de acetona, ambos provenientes do fenótipo indiano de MC. Assim, por meio da análise das interações dos compostos ativos e dos alvos moleculares relevantes, os triterpenoides purificados mostraram efeitos anti-inflamatórios por meio da regulação negativa de marcadores inflamatórios e mitocondriais, como IL-6, TNF-alfa e COX-2, além da substancial inibição enzimática pela supressão da atividade catalítica da alfa-amilase e alfa-glucosidase, responsável pelo controle da hiperglicemia pós-prandial. Nessa perspectiva, apesar de os estudos adotarem metodologias distintas, os resultados atestaram que a medicina tradicional abarca alternativas naturais e promissoras para a regulação de doenças crônicas e inflamatórias, como a DM.

Para além disso, Shivanagoudra et al. (2019) evidenciam dez compostos isolados do extrato de acetona e metanol de MC, em que apresentaram inibição significativa da α -amilase e inibição moderada das atividades da α -glucosidase. Destacando o momordicosídeo G, que apresentou a maior inibição da α -amilase (70,5%), e o ácido gentísico 5-O- β -d-xilosídeo, responsável

por uma considerável inibição da α -glicosidase (56,4%). Os compostos isolados diminuíram significativamente a inflamação provocada pelo lipopolissacarídeos (LPS), inibindo a expressão dos marcadores pró inflamatórios NF- κ B, INOS, IL-6, IL-1 β , TNF- α e Cox-2. O trabalho enfatiza também que o ácido gentísico 5-O- β -d-xilosídeo, derivado fenólico da MC, suprimiu significativamente a expressão de Cox-2 e IL-6 em comparação ao grupo tratado com LPS, sendo esta considerada uma descoberta importante, haja vista que a inflamação crônica é uma característica comum no curso natural da DM e os mediadores inflamatórios correlacionam-se com a incidência e prevalência da DM.

Os extratos também estão atrelados com efeitos angiogênicos em feridas diabéticas em pacientes *in vivo*, prevenindo a formação de produtos finais de glicação avançada capazes de desencadear complicações vasculares, o que é atribuído devido à maior fosforilação da proteína ERK1/2 observados em modelos *in vitro*, na qual a MC estimulou a proliferação celular de forma superior à do Fator de Crescimento Fibroblástico Básico tipo 2 (FGF-2) em concentrações intermediárias (50 μ g/mL) quando comparadas às concentrações mínimas (10 μ g/mL) e máximas (75 μ g/mL) (Aljohi et al., 2018). A MC também apresenta possíveis ações relacionadas à ação de 17 genes, os quais estão envolvidos, em sua grande maioria, com atividades catalíticas associadas à enzimas, como a piruvato-quinase, piruvato-desidrogenase-quinase e UDP-glucuronosil, e moduladores de vias metabólicas relacionadas à ativação da adenosina 3'5' monofosfato cíclico (AMPc) e da cascata de coagulação, achados estes constatados após análise do perfil do transcriptoma completo de fígados de camundongos (Bai et al., 2018).

Hepatoproteção

Tehseen et al. (2022) investigaram o efeito da MC, *Citrullus colocynthis* e *Citrullus colocynthis* + MC como antidiabético e também como protetor de rins e fígado. Nessa ótica, a glicemia dos ratos com DM tratados com os extratos isolados ou com a combinação desses foi menor, quando comparados com o grupo controle. Já quando comparados os grupos que fizeram uso de apenas um dos compostos com o que fez uso misto, a glicose sanguínea foi significativamente menor no segundo grupo. Foi observado, também, que as enzimas hepáticas ALT e AST, apresentaram níveis plasmáticos significativamente reduzidos no grupo diabético tratado com os extratos quando comparados ao grupo diabético controle. Quanto à histopatologia hepática, no grupo controle diabético, ocorreu degeneração das células hepáticas; já nos ratos tratados com a planta, obteve-se uma melhora na estrutura hepática. No que se refere aos rins, foi relatada uma redução relevante nos níveis de uréia e creatinina no grupo diabético tratado com extratos em relação ao controle diabético. No estudo da histologia dos rins, nos ratos em uso dos extratos notou-se a melhoria nas estruturas dos componentes renais, enquanto no grupo controle diabético ocorreu degeneração dos túbulos.

Sob esta ótica, o trabalho de Offor et al. (2020) se propõem a investigar seu efeito hepatoprotetor em ratos diabéticos, após o Terapia Antirretroviral Altamente Ativa documentando a restauração significativa das enzimas hepáticas, no qual o grupo controle apresentou um aumento significativo ($p < 0,05$) nos níveis de aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), quando comparado àquele tratado com MC. Válido mencionar que o tratamento com a referida planta não mostrou qualquer sinal de hepatotoxicidade, conforme avaliado pelas observações histológicas e bioquímicas. Nessa perspectiva, este estudo demonstra que a planta é utilizada na prática tradicional no tratamento complementar de doenças como DM, assim como adjuvante na estratégia terapêutica que visa o controle glicêmico e a prevenção do desenvolvimento e progressão da insuficiência hepática crônica associada ao DM não controlado.

Regulação Lipídica

No estudo de Jiang et al. (2020), foram observados efeitos relacionados à capacidade das saponinas da MC de regular o metabolismo lipídico em ratos diabéticos. Nesse estudo, foram comparados os níveis de triglicerídeos, colesterol total e ácidos

graxos entre grupos de camundongos diabéticos. No grupo que fez uso das saponinas, notou-se redução significativa dos conteúdos lipídicos, com redução proporcional à quantidade de saponinas oferecidas. Idem, foi notada uma menor inflamação do tecido hepático, mediante redução dos níveis de gordura nos hepatócitos, melhorando o arranjo das ilhotas com menos infiltrado inflamatório.

Wang et al. (2019) também averiguaram os efeitos antiateroscleróticos em ratos diabéticos, sendo observado que as saponinas atuaram na modulação dos níveis de colesterol total, triglicerídeos, HDL-c e LDL-c. Além disso, observaram-se os benefícios de ambos os componentes por meio da análise histopatológica do fígado e dos rins, destacando a regeneração das células mesangiais e a redução nas degenerações dos epitélios renais, bem como aumento do citoplasma das ilhotas pancreáticas de maneira uniforme. Dessa forma, apesar de as saponinas terem se mostrado mais eficazes na atenuação das complicações diabéticas, ambos os constituintes atestaram sua eficácia no controle glicêmico.

MC e Tratamentos Farmacológicos

Abdel-Rahman et al. (2019) analisaram ratos diabéticos submetidos a terapias com glibenclamida aliado ao extrato da fruta de MC, a fim de avaliar os efeitos na regulação da glicemia. Esse grupo apresentou controle do peso corporal, redução da carga glicêmica em duas semanas de tratamento e melhoria dos níveis sanguíneos de hemoglobina glicosilada e insulina, que se mostraram dentro dos valores fisiológicos preconizados. Além disso, a coadministração favoreceu também a regulação do perfil lipídico, com controle das taxas de colesterol total, HDL-c e LDL-c, e diminuição dos marcadores de hepatotoxicidade, como as enzimas AST e ALT. Por fim, os resultados mostraram benefícios adicionais em detrimento da monoterapia com glibenclamida, ao observar melhoria substancial na hiperplasia papilar do ducto pancreático no exame histopatológico. Isso significa que os efeitos antidiabéticos da planta, sobretudo devido às saponinas e aos terpenóides, maximizam a proposta terapêutica quando combinados a medicamentos sintéticos.

Zhang et al. (2018), em experimento com ratos diabéticos, constataram que a MC, associada à metformina, administrada diariamente, está associada à redução dos níveis séricos de glicose e aumento dos índices de insulina; através da análise histopatológica das células pancreáticas das espécies animais em estudo, os resultados levantam a possibilidade da planta promover o aumento da antigenicidade da insulina e regeneração das células β das ilhotas pancreáticas em doses de 200 mg/kg, não sendo constatados efeitos promissores nas doses de 100 mg/kg e 300 mg/kg. Também é válido ressaltar que no respectivo estudo, foi observado que os níveis de insulina em ratos diabéticos, mesmo com a administração da MC e metformina, permaneceram com valores menores em comparação aos ratos não diabéticos.

Majeed et al. (2021), realizaram um estudo comparando a GlycaCare-II (formulação que contém MC, *Cinnamomum cassia*, *Salacia reticulata*, *Gymnema sylvestre*, *Eugenia jambolana*, *Pterocarpus marsupium* e piperina de *Piper nigrum*) com a metformina. Na avaliação do efeito no nível de HbA1c, dos pacientes recém diagnosticados, foi revelada uma redução de $6,99 \pm 0,32\%$ para $6,53 \pm 0,26\%$ nos índices de hemoglobina glicada, contudo, sem alterações nos parâmetros sanguíneos e sem efeitos adversos. Já nos indivíduos recém diagnosticados que fizeram uso da metformina, notou-se uma elevação, estatisticamente significativa, de cerca de 0,71 mg/dl para 0,80 mg/dl nos níveis de bilirrubina e de aproximadamente 0,80 mg/dl para 1,07 creatinina. Ademais, além da alteração na glicose, o GlycaCare proporcionou melhoria nos índices lipídicos, com uma redução do colesterol total de 208,96 mg/dl para 187,04 mg/dl, nos 4 meses de tratamento, bem como, uma diminuição nos valores dos triglicerídeos de 172,13 mg/dl para 157,13 mg/dl. Perumal et al. (2022) descrevem a terapia a partir de extratos etanólicos poliherbais da MC combinadas com *Taraxacum officinale*. Observou-se que, nas doses de 250 mg/kg, as plantas realizavam efeitos hipoglicêmicos comparáveis aos da Metformina (50 mg/kg) e Glibenclamida (1 mg/kg) após quatro semanas

de monitoramento. Contudo, os extratos não apresentaram benefícios com doses menores (62,5 mg/kg) e maiores (1000 mg/kg), sendo, inclusive, constatado um aumento dos níveis séricos de glicose depois do mesmo período citado.

4. Considerações Finais

Com base nos dados apresentados, é possível realçar evidências consistentes sobre os efeitos benéficos da MC no tratamento complementar e no controle de condições como a DM. A planta estudada contém componentes com diversos efeitos sobre o maquinário homeostático e metabólico do corpo, sendo então evidenciado que a combinação de compostos bioativos e extratos polierbais, bem como nanopartículas, peptídeos isolados e formulações combinadas demonstram um caráter eficaz na redução dos níveis glicêmicos em doses específicas para promover os resultados de forma efetiva. Outrossim, a planta pode ser considerada uma importante opção terapêutica complementar adjuvante no manejo da DM e condições relacionadas, destacando-se por ser uma abordagem natural.

Por fim, faz-se necessário que haja a realização de estudos futuros mais abrangentes que possam estabelecer uma concreta identificação dos compostos presentes na MC que estimulam as vias envolvidas com os efeitos hipoglicemiantes de forma mais precisa e clara, além de avaliações acerca dos efeitos colaterais decorrentes da presente terapia complementar, bem como as interações entre a planta e terapias farmacológicas aplicadas no contexto da DM, corroborando com sua aplicação como agente terapêutico no âmbito da saúde e melhoria da qualidade de vida de diversos pacientes.

Referências

- Abdel-Rahman, R. F., Soliman, G. A., Saeedan, A. S., Ogaly, H. A., Abd-Elsalam, R. M., Alqasoumi, S. I., & Abdel-Kader, M. S. (2019). Molecular and biochemical monitoring of the possible herb-drug interaction between *Momordica charantia* extract and glibenclamide in diabetic rats. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27 (6), 803-816.
- Ali, A. M., Moqbel, M. S., & Al-Hizab, F. A. (2022). Effect of *Momordica charantia* on Insulin Immune-reactive Pancreatic Beta Cells and Blood Glucose Levels in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 84 (5), 438-445.
- Aljohi, A., Matou-Nasri, S., Liu, D., Al-Khafaji, N., Slevin, M., & Ahmed, N. (2018). *Momordica charantia* extracts protect against inhibition of endothelial angiogenesis by advanced glycation endproducts in vitro. *Food & function*, 9(11), 5728-5739.
- Arif, R., Ahmad, S., Mustafa, G., Mahrosh, H. S., Ali, M., Tahir ul Qamar, M., & Dar, H. R. (2021). Molecular docking and simulation studies of antidiabetic agents devised from hypoglycemic polypeptide-P of *Momordica charantia*. *BioMed research international*, 2021, 1-15.
- Bahia, L., & Almeida-Pititto, B. (2023). Tratamento do diabetes mellitus tipo 2 no SUS. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 10.29327/5238993.2023-11.
- Bai, W., Zhang, C., & Chen, H. (2018). Transcriptomic analysis of *Momordica charantia* polysaccharide on streptozotocin-induced diabetic rats. *Gene*, 675, 208-216.
- Bhat, G. A., Khan, H. A., Alhomida, A. S., Sharma, P., Singh, R., & Paray, B. A. (2018). GLP-I secretion in healthy and diabetic Wistar rats in response to aqueous extract of *Momordica charantia*. *BMC complementary and alternative medicine*, 18 (162), 1-8.
- Bortolotti, M., Mercatelli, D., & Polito, L. (2019). *Momordica charantia*, a nutraceutical approach for inflammatory related diseases. *Frontiers in pharmacology*, 10, 1-9.
- Cobas, R., Rodacki, M., Giacaglia, L., Calliari, L., Noronha, R., Valerio, C., Custodio Jr, J.S., Scharf, M., Barcellos, C. R. G., Tomarchio, M. P., Silva, M. E. R., Santos, R. F., Zajdenverg, L., Gabbay, M. A. L., & Bertoluci, M. (2022). Diagnóstico do diabetes e rastreamento do diabetes tipo 2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*, 557753-2022.
- Chang, C. I., Cheng, S. Y., Nurlatifah, A. O., Sung, W. W., Tu, J. H., Lee, L. L., & Cheng, H. L. (2021). Bitter melon extract yields multiple effects on intestinal epithelial cells and likely contributes to anti-diabetic functions. *International journal of medical sciences*, 18 (8), 1848.
- Cho, N. H., Shaw, J. E., Karuranga, S., Huang, Y., da Rocha Fernandes, J. D., Ohlrogge, A. W., & Malanda, B. I. D. F. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*, 138, 271-281.
- Cortez-Navarrete, M., Martínez-Abundis, E., Pérez-Rubio, K. G., González-Ortiz, M., & Méndez-del Villar, M. (2018). *Momordica charantia* administration improves insulin secretion in type 2 diabetes mellitus. *Journal of medicinal food*, 21 (7), 672-677.
- D'Almeida Filho, L. F., Bastos, J. L. A., de Medeiros Carlos, A., de Souza Lopes, E. H., Fachin, L. P., & Oliveira, E. C. T. (2022). O perfil epidemiológico do Diabetes Mellitus e estimativa da Retinopatia Diabética no Brasil, entre 2017 e 2021 The epidemiological profile of Diabetes Mellitus and estimates of Diabetic Retinopathy in Brazil, between 2017 and 2021. *Brazilian Journal of Development*, 8 (6), 46217-46225.

- Elekofehinti, O. O., Oyedokun, V. O., Iwaloye, O., Lawal, A. O., & Ejelonu, O. C. (2021). Momordica charantia silver nanoparticles modulate S OCS/JAK/STAT and P13K/Akt/PTEN signalling pathways in the kidney of streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 20, 245-260.
- Forouhi, N. G., & Wareham, N. J. (2019). Epidemiology of diabetes. *Medicine*, 47(1), 22-27.
- Glovaci, D., Fan, W., & Wong, N. D. (2019). Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Current cardiology reports*, 21, 1-8.
- Harreiter, J., & Roden, M. (2023). Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023). *Wiener Klinische Wochenschrift*, 135(1), 7-17.
- Hsu, P. K., Pan, F. F., & Hsieh, C. S. (2020). McIRBP-19 of bitter melon peptide effectively regulates diabetes mellitus (DM) patients' blood sugar levels. *Nutrients*, 12 (5), 1252-1262.
- Hussain, F., Hafeez, J., Khalifa, A. S., Naeem, M., Ali, T., & Eed, E. M. (2022). In vitro and in vivo study of inhibitory potentials of α -glucosidase and acetylcholinesterase and biochemical profiling of M. charantia in alloxan-induced diabetic rat models. *American journal of translational research*, 14 (6), 3824-3839.
- Jiang, S., Xu, L., Xu, Y., Guo, Y., Wei, L., Li, X., & Song, W. (2020). Antidiabetic effect of Momordica charantia saponins in rats induced by high-fat diet combined with STZ. *Electronic Journal of Biotechnology*, 43, 41-47.
- Keller, A. C., He, K., Brillantes, A. M., & Kennelly, E. J. (2021). A characterized saponin-rich fraction of Momordica charantia shows antidiabetic activity in C57BLK/6 mice fed a high fat diet. *Phytomedicine Plus*, 1 (4), 1-8.
- Li, Z., Xia, A., Li, S., Yang, G., Jin, W., Zhang, M., & Wang, S. (2020). The pharmacological properties and therapeutic use of bitter melon (Momordica charantia L.). *Current Pharmacology Reports*, 6, 103-109.
- Liu, J., Liu, Y., Sun, J., Guo, Y., Lei, Y., Guo, M., & Wang, L. (2023). Protective effects and mechanisms of Momordica charantia polysaccharide on early-stage diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 168 (115726), 1-14.
- Lyra, R., Albuquerque, L., Cavalcanti, S., Tambascia, M., Valente, F., & Bertoluci, M. (2023). Tratamento Farmacológico da Hiperglicemia no DM2. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 10.29327/557753.2022-10.
- Mahrosh, H. S., Mehmood, R., Bukhari, S. A., Afzal, G., & Arif, R. (2021). Investigation of hypoglycemic peptides derived from conserved regions of adMc1 to reveal their antidiabetic activities. *BioMed Research International*, 2021, 1-8.
- Majeed, M., Majeed, A., Nagabhusahnam, K., Mundkur, L., & Paulose, S. (2021). A randomized, double-blind clinical trial of a herbal formulation (GlycaCare-II) for the management of type 2 diabetes in comparison with metformin. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 13, 1-12.
- Melo, K.F.S., Almeida-Pititto, B., & Pedrosa, H.C. (2023). Tratamento do Diabetes Mellitus Tipo 1 no SUS. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 10.29327/5238993.2023-12.
- Murugesan, A., Yadav, S. K. R., & Dixit, A. (2022). Anti-hyperglycemic activity of HPLC-fractionated Momordica charantia seed extract enriched in a novel napin-like protein in experimental diabetic rats and its validation with recombinant napin-like protein. *Current Research in Biotechnology*, 4, 179-189.
- Offor, U., Naidu, E. C., Ogedengbe, O. O., Aniekan, P. I., & Azu, O. O. (2020). Momordica charantia mitigates hepatic injury following adjuvant treatment with antiretroviral drugs in diabetic animal models. *Toxicological Research*, 36, 37-44.
- Padhi, S., Nayak, A. K., & Behera, A. (2020). Type II diabetes mellitus: a review on recent drug based therapeutics. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 131, 1-23.
- Perera, W. H., Shivanagoudra, S. R., Pérez, J. L., Kim, D. M., Sun, Y., K. Jayaprakasha, G., & Patil, B.S. (2021). Anti-inflammatory, antidiabetic properties and in silico modeling of cucurbitane-type triterpene glycosides from fruits of an Indian cultivar of Momordica charantia L. *Molecules*, 26 (4), 1038-1056.
- Petersmann, A., Müller-Wieland, D., Müller, U. A., Landgraf, R., Nauck, M., Freckmann, G., Heinemann, L., & Schleicher, E. (2019). Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*, 127 (1), 1-7.
- Perumal, N., Nallappan, M., Shohaimi, S., Kassim, N. K., Tee, T. T., & Cheah, Y. H. (2022). Synergistic antidiabetic activity of Taraxacum officinale (L.) Weber ex FH Wigg and Momordica charantia L. polyherbal combination. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 145, 1-13.
- Richter, E., Geetha, T., Burnett, D., Broderick, T. L., & Babu, J. R. (2023). The effects of Momordica charantia on type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (5), 4643-4669.
- Shimada, T., Kato, F., Dwijayanti, D. R., Nagata, T., Kinoshita, A., Okuyama, T., Nishizawa, M., & Mukai, E. (2022). Bitter melon fruit extract enhances intracellular ATP production and insulin secretion from rat pancreatic β -cells. *British Journal of Nutrition*, 127 (3), 377-383.
- Shivanagoudra, S. R., Perera, W. H., Perez, J. L., Athrey, G., Sun, Y., Wu, C. S., Jayaprakasha, G. K., & Patil, B. S. (2019). In vitro and in silico elucidation of antidiabetic and anti-inflammatory activities of bioactive compounds from Momordica charantia L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27 (14), 3097-3109.
- Silva Júnior, W.S., Gabbay, M., Lamounier, R., & Bertoluci, M. (2023). Insulinoterapia no DM1. *Diretriz Oficial da Sociedade Brasileira de Diabetes*. 10.29327/557753.2022-5.
- Souza, M. T. D., Silva, M. D. D., & Carvalho, R. D. (2010). Integrative review: what is it? How to do it? *Einstein*, 8, 102-106.
- Sun, K., Ding, M., Fu, C., Li, P., Li, T., Fang, L., Xu, J., & Zhao, Y. (2023). Effects of dietary wild bitter melon (Momordica charantia var. abbreviate Ser.) extract on glucose and lipid metabolism in HFD/STZ-induced type 2 diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 306, 116154, 1-10.

Tehseen, I., Haq, T. U., Ilahi, I., Khan, A. A., Attaullah, M., Zamani, G. Y., Zaman, S., & Ismail, I. (2022). Antidiabetic and hepato-renal protective effects of medicinal plants in STZ induced diabetic rats. *Brazilian Journal of Biology*, 84, 1-8.

Wang, Q., Wu, X., Shi, F., & Liu, Y. (2019). Comparison of antidiabetic effects of saponins and polysaccharides from *Momordica charantia* L. in STZ-induced type 2 diabetic mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 109, 744-750.

White, P. E., Król, E., Szwengiel, A., Tubacka, M., Szczepankiewicz, D., Staniek, H., Vincent, J. B., & Krejpcio, Z. (2021). Effects of bitter melon and a chromium propionate complex on symptoms of insulin resistance and type 2 diabetes in rat models. *Biological trace element research*, 199, 1013-1026.

Whittemore, R., & Knafl, K. (2005). The integrative review: updated methodology. *Journal of advanced nursing*, 52 (5), 546-553.

Zhang, C., Chen, H., & Bai, W. (2018). Characterization of *Momordica charantia* L. polysaccharide and its protective effect on pancreatic cells injury in STZ-induced diabetic mice. *International journal of biological macromolecules*, 115, 45-52.