

Ratos diabético-induzidos submetidos à infusão de *Momordica charantia* L.

Induced diabetic rats subjected to infusion of *Momordica charantia* L.

Marcos Tulio Alves Rocha*¹, Virginia Ramos Pizziolo¹, Ronaldo Martins Ferreira¹
e George Henrique Kling Moraes¹

¹Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Brazil.

²Faculdade de Medicina de Barbacena, Barbacena, Brazil.

Resumo

Objetivou-se caracterizar alterações clínicas e laboratoriais em ratos com diabetes submetidos à infusão aquosa do pó dos frutos de *Momordica charantia* L. (MC). Dezesesseis ratos foram induzidos ao diabetes por via intraperitoneal de aloxano. O grupo Diabético apresentou uma redução de 2,68% e o Diabético + MC uma redução de 11,79% no peso corporal. O grupo Diabético apresentou um aumento médio de 34,82% e o grupo Diabético + MC um aumento médio de 27,05% na glicemia. A média dos níveis sanguíneos do GLP-1 nos animais do Grupo Diabético + MC foi 32,73% maior quando comparado com o grupo Diabético. Não houve diferença ($P > 0,05$) nos valores da enzima alanina aminotransferase dos grupos Controle e Diabético, quando comparados com os grupos Controle + MC e Diabético + MC respectivamente. Esses resultados revelam que a MC foi capaz de promover um aumento dos níveis do GLP-1, atenuou a elevação glicêmica, reduziu o ganho de peso não alterando a função hepática analisada.

Palavras-chave: diabetes, GLP-1, *Momordica charantia* L.

Abstract

The objective was to characterize clinical and laboratory changes in diabetic rats submitted to aqueous infusion of the powder of the fruits of *Momordica charantia* L. (MC). Sixteen rats were induced to diabetes by intraperitoneal injection of alloxan. The diabetic group presented a reduction by 2.68% and the diabetic group + MC a reduction of 11.79% in body weight. The diabetic group showed an average increase of 34.82% and the diabetic group + MC an average increase of 27.05% in glucose. The average blood levels of GLP-1 in the diabetic group + MC animals were 32.73% higher when compared with the diabetic group. There was no difference ($P > 0.05$) in the values of the enzyme alanine aminotransferase of the diabetic and control groups when compared with control + MC and diabetic + MC groups respectively. These results show that the MC was capable to promote increased levels of GLP-1, attenuated by glycemic elevation, reduced weight gain and did not change the liver function analyzed.

Keywords: diabetes, GLP-1, *Momordica charantia* L.

*mtarocho@yahoo.com.br

1 Introdução

O Diabetes mellitus (DM) pode ser considerado uma das grandes epidemias mundiais do século XXI e problema de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos como em desenvolvimento (Wild, 2004). Para o ano de 2010 a estimativa mundial é de quase quatro milhões de óbitos para diabéticos entre 20 e 79 anos de idade (Roglic, 2010). Apesar dos fármacos atualmente utilizados no tratamento do DM apresentarem efeitos eficazes no controle da glicemia, nenhum deles aborda a preservação e/ou regeneração das células β das ilhotas de Langherans (Ferreira, 2008). A caracterização de um princípio ativo vegetal que venha a exercer um efeito protetor direto ou indireto sobre as células produtoras do hormônio insulina representaria uma nova classe de medicamentos (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007).

Dentre os diversos hormônios intestinais identificados, um deles, o polipeptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1), foi reconhecido como um importante contribuinte para a manutenção da glicemia. A ação do GLP-1 sobre as células pancreáticas compreende: aumento da expressão gênica e da biossíntese de insulina; efeito trófico e protetor sobre as células β aumentando a sua proliferação e reduzindo a apoptose (Drucker, 2006).

A *Momordica charantia* L. (MC), uma espécie pertencente à família das cucurbitáceas, apresenta valor ornamental, alimentar e medicinal. São atribuídas à planta diversas propriedades terapêuticas tais como: anti-diarréica, anti-reumática, hipoglicemiante, dentre outras (Yang e Walters, 1992; Diniz, 1997; Robinson e Decker-Walters, 1997). A MC é uma planta medicinal que faz parte da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS, 2009), o que faz dela uma espécie medicinal importante para estudo e comprovação de seus efeitos farmacológicos.

O tratamento realizado com o extrato aquoso liofilizado de MC, parece ser uma alternativa segura para reduzir os níveis de glicose no sangue (Virdi, 2003). A atividade hipoglicemiante da MC está descrita, mas o exato mecanismo pelo qual a glicemia é afetada permanece desconhecido (Abascal e Yarnell, 2005).

Objetivou-se com este estudo caracterizar as alterações clínicas e laboratoriais, dando foco ao GLP-1, em ratos com diabetes induzidos submetidos à infusão aquosa do pó dos frutos de *Momordica charantia* L. que apresenta, na etnofarmacologia, relação com o controle glicêmico.

2 Materiais e Métodos

Os frutos de MC foram coletados na cidade de Silveirânia, MG, latitude 21°09'30,70", longitude 43°12'59,65". A exsiccata do material foi identificada por Marco Locarno, Engenheiro Agrônomo do Instituto de Biociências da Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC), em Barbacena, MG, e foi depositada no herbário da

Universidade Federal de Viçosa, MG, com a identificação número 31.825. Uma porção comestível de MC foi liofilizada e pulverizada e para a obtenção da infusão semelhante à adotada pela medicina popular, adotou-se o método extrativo vertendo 30 mL de água destilada aquecida a 80°C contendo 3 gramas do pó de frutos de MC. Foram utilizados 28 ratos (*Rattus norvegicus*, variedade *albinus*), machos, com idade de aproximadamente 90 dias, da linhagem Wistar, pesando em média 300 gramas. O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIPAC, conforme parecer nº 227/07. A alimentação e água foram fornecidas *ad libitum*. O diabetes experimental foi induzido pela administração de aloxano (5,6-Dioxiuracil monohidrato) – Alloxan monohydrate, SIGMA-Aldrich Inc., St. Louis, MO, USA, diluído a 2% em solução de citrato de sódio 0,05 M, pH 4,5. A droga foi administrada por via intraperitoneal, em doses de 75 mg/kg de peso corporal, após jejum alimentar de 48 horas. Seis horas após a indução e ainda em jejum completo, os animais receberam uma solução de glicose a 10% como única fonte hídrica por 24 horas, momento no qual foi liberada a alimentação normal (Lerco, 2003). Do total de 28 animais da amostra inicial, foram aleatoriamente escolhidos 12 deles para formar o grupo Controle e o grupo Controle + MC. Os 16 animais restantes foram aloxano-induzidos como descrito anteriormente e classificados como grupo teste. No sexto dia após a indução, foi determinada a glicemia casual de todos os animais. Aqueles animais do grupo teste que apresentaram glicemia acima de 180 mg/dL foram considerados diabéticos.

Os animais diabéticos foram distribuídos em dois grupos: Diabético e grupo Diabético + MC. Os grupos Controle + MC e Diabético + MC, receberam diariamente por um período de 25 dias e através da técnica de gavagem, um mL/250g de peso corporal da infusão de MC. Os animais dos grupos Controle e Diabético receberam apenas soro fisiológico.

A glicemia casual foi medida no 6º dia após a indução por aloxano e no 25º dia do experimento utilizando seringas descartáveis sendo transferido para um tubo de ensaio, ao qual foi acrescentado sitagliptina (inibidor da DPP-4) na proporção de 10 μ L/mL de sangue. Foi utilizado o método ELISA sanduíche com anticorpos monoclonais. Os ensaios imunoenzimáticos foram realizados usando-se kits da Shibayagi Co, Ltd. (GLP-1 Rat/Mouse ACTIVE ELISA Kit Code No.: AKMGP-011). A leitora ELISA utilizada foi a Elx800 da Bio-tek Instruments Inc, (450 – 630 nm) sendo os testes realizados em quadruplicata..

Para a determinação da alanina aminotransferase (ALT) e da aspartato amino transferase (AST) foram utilizados kits cinéticos enzimáticos da Bioclin K049 e K048 respectivamente.

Utilizou-se o método da análise de variância (ANOVA), com uma fonte de variação (grupo de tratamento), seguido por múltipla comparação pelo teste de Scott-K-

nott, com nível de significância pré-estabelecido de 5%. Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão. Os programas utilizados foram OriginPro 8 SR0 v8.0724 (B724) (Copyright© 1991-2007 OriginLab Corporation), R version 2.11.1 (2010-05-31) (Copyright© 2010 The R Foundation for Statistical Computing).

3 Resultado e Discussão

Neste estudo, dos 16 animais submetidos à aplicação de aloxano, 12 ratos (75%) não ficaram diabéticos, quatro ratos (25%) desenvolveram DM severo, sendo que um animal foi afastado do experimento por problema articular na pata. Após uma nova indução com a dose padrão de aloxano pela mesma via, dos 12 ratos reinduzidos, sete ratos (58,33%) desenvolveram DM (glicemia casual acima de 180 mg/dL), três ratos com intolerância à glicose (glicemia entre 100 mg/dL e 125 mg/dl) e dois ratos evoluíram ao óbito.

A indução do diabetes foi bem sucedida pois 68,75% dos animais apresentaram diabetes, somente 18,75% não ficaram diabéticos e a taxa de mortalidade foi de 12,5%. De acordo com a literatura, utilizando aplicação endovenosa de aloxano a 2% na dose de 42mg/kg foram observadas taxas de mortalidade de 33 a 60% e de indução bem sucedida em 39 a 50% dos animais (Lukens, 2003).

O consumo alimentar e hídrico foi maior no grupo Diabético e no grupo Diabético + MC, com diferenças significativas entre os grupos formados por animais diabéticos se comparados com aqueles não diabéticos (Tabela 1).

A lipólise provocada pela ausência da insulina leva à perda de peso, fadiga e fraqueza, induzindo o animal a ingerir mais alimento e caracterizando então a polifagia (Ferreira, 2008). Na observação do valor médio do peso corporal dos animais (Tabela 2), verificou-se um aumen-

to de peso nos grupos Controle e Controle + MC, com aumento percentual maior no Grupo Controle (13,89%) do que no Controle + MC (6,5%). O grupo Diabético apresentou uma redução de peso de 2,68% e no grupo Diabético + MC a redução de peso foi de 11,79%.

Em conjunto, esses dados demonstram um efeito redutor no ganho de peso daqueles animais do grupo Controle + MC e um efeito intensificador de perda de peso naqueles animais pertencentes ao grupo Diabético + MC. Esses resultados clínicos possuem muita importância, tendo em vista que a obesidade está intimamente associada ao DM (Sociedade Brasileira de Diabetes, 2007).

Como a obesidade é um dos fatores desencadeantes e agravantes do DM, o efeito redutor do apetite é benéfico em pacientes obesos ou com sobrepeso. De fato, o tratamento crônico com exenatide (incretinomimético com propriedades semelhantes ao GLP-1) reduziu o ganho de peso em ratos obesos, devido à redução da ingestão alimentar (Szayna, 2000). Resultados semelhantes foram observados em humanos (Kendall, 2005).

Astrup (2009) em um estudo com 500 pacientes utilizaram com sucesso a liraglutida, um agonista do GLP-1, no tratamento da obesidade. Eles observaram que o tratamento com este medicamento por 20 semanas induziu a perda de peso, melhorou certos fatores de risco relacionados com a obesidade e reduziu quadros de pré-diabetes.

O grupo Diabético apresentou um aumento médio de 34,82% (Tabela 3) nos níveis glicêmicos casuais, sendo que a glicemia permaneceu em níveis elevados, acima de 280 mg/dL. Os níveis elevados para as glicemias dos animais deste grupo permitem concluir que o aloxano foi capaz de induzir e manter o estado diabético durante o experimento.

O grupo Diabético + MC apresentou uma menor variação percentual média para a glicemia, com um aumento médio de 27,05% nos índices glicêmicos (Tabela 3).

Tabela 1. Consumos hídricos e alimentar médios após 25 dias de experimento

Grupo	Número de animais	Água (mL)*	Ração (g)*
Controle	6	38,96 \pm 4,19 ^a	43,09 \pm 3,83 ^a
Controle + MC	5	40,78 \pm 7,08 ^a	41,95 \pm 5,06 ^a
Diabético	4	195,02 \pm 34,72 ^b	69,69 \pm 10,50 ^b
Diabético + MC	4	174,66 \pm 56,41 ^b	68,56 \pm 14,77 ^b

*Resultados expressos com média \pm desvio padrão. Médias na mesma coluna seguidas de letras diferentes diferem significativamente ($P < 0,05$) entre si de acordo com o teste de Scott-Knott. MC corresponde aos grupos tratados com a infusão de *Momordica charantia* L.

Tabela 2. Médias dos pesos dos animais e variações entre as médias do mesmo grupo no início e no fim do experimento

Grupo	Número animais	Peso (g)		Variação (%)
		1º Dia*	25º Dia*	
Controle	6	310,67 ± 33,84	353,83 ± 40,12	+13,89
Controle + MC	5	334,75 ± 16,32	356,50 ± 11,62	+6,50
Diabético	4	270,75 ± 44,25	263,50 ± 37,33	-2,68
Diabético + MC	4	280,00 ± 49,49	247,00 ± 40,21	-11,79

*Resultados expressos com média ± desvio padrão. MC corresponde aos grupos tratados com a infusão de *Momordica charantia*.

Tabela 3. Médias das glicemias e variações entre as médias do mesmo grupo no início e no fim do experimento

Grupo	Nº animais	Glicemia (g)		Variação (%)
		1º Dia*	25º Dia*	
Diabético	4	320,25 ± 34,99	431,75 ± 76,85	+34,82
Diabético + MC	4	314,25 ± 76,85	399,25 ± 76,36	+27,05

*Resultados expressos com média ± desvio padrão. MC corresponde aos grupos tratados com a infusão de *Momordica charantia*.

Os resultados demonstraram que a média dos níveis sanguíneos para o polipeptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) nos animais do grupo Diabético + MC foi 32,73% maior do que a dos animais do grupo Diabético. O grupo Controle + MC também apresentou um aumento na média dos valores de GLP-1 que quando comparado com o grupo Controle reflete um percentual de 2,83% de diferença (Tabela 4).

Portanto, a administração diária da infusão aquosa de MC promoveu um aumento nos níveis sanguíneos do hormônio incretina GLP-1, fato que associado aos resultados obtidos para os níveis glicêmicos, podem estar relacionados, como descrito por Ferreira (2008), com a preservação/indução das células beta pancreáticas.

O GLP-1, através do seu efeito insulínico, regula os níveis de glicose sanguínea, diminuindo a secreção de glucagon e a produção de glicose hepática (Sandoval, 2008). Além disso, o GLP-1 está envolvido no esvaziamento gástrico por vias neuronais, fenômeno denominado de "ileal brake". Os nutrientes presentes

na parte distal do intestino delgado sinalizam uma redução da motilidade do intestino delgado proximal (Gautier, 2005) levando a um melhor aproveitamento da glicose sanguínea pelos tecidos, indicando um sinal de saciedade que resulta em uma diminuição da ingestão de alimentos (Edholm, 2008).

A ação de redução da glicemia do GLP-1 está associada aos mecanismos normais de controle utilizados pela célula beta e alfa para regular sua secreção. A infusão de GLP-1 leva à diminuição progressiva da glicemia até a sua normalização. Contudo, à medida que a glicemia retorna ao normal, vão diminuindo os efeitos na secreção e na supressão do glucagon, mecanismos que, segundo se acredita, diminuem a chance de hipoglicemia. Portanto, a resposta ao GLP-1 é distinta da resposta aos atuais secretagogos das classes das sulfoniluréias ou das glinidas, que continuam estimulando a secreção de insulina mesmo quando a glicemia volta aos valores fisiológicos (Nauck, 1993).

Embora os efeitos diretos do GLP-1 sobre as células

Tabela 4. Médias do polipeptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) após 25 dias de experimento e variação entre as médias dos grupos não tratados e tratados com a infusão de *Momordica charantia*. L

Grupo	Número de animais	GLP-1 (pg/mL)*	Variação (%)
Controle	6	35,60 ± 6,11	+2,83
Controle + MC	5	36,61 ± 8,89	
Diabético	4	44,11 ± 17,77	+32,73
Diabético + MC	4	58,55 ± 16,15	

*Resultados expressos com média ± desvio padrão. MC corresponde aos grupos tratados com a infusão de *Momordica charantia*. L

beta sejam mediados pela interação com os receptores de GLP-1, muitos outros efeitos da incretina são mediados por vias indiretas. As ativações das vias vagais ascendentes está interligada ao sistema nervoso central, o que acaba resultando na comunicação com o pâncreas, o fígado e os tecidos periféricos, tais como músculos e gordura (Drucker, 2003).

O grupo Diabético demonstrou um aumento de 23,89% na média de GLP-1 quando comparado com o grupo Controle (Tabela 5). Esse fato pode ser explicado pela polifagia que esses animais apresentaram, uma vez que o GLP-1 é liberado pelas células L intestinais em resposta sincronizada à ingestão alimentar (Drucker, 2007).

Há uma resposta insulínica aumentada à glicose oral quando confrontada à infusão intravenosa de glicose, e esse fenômeno é conhecido como efeito incretina, o qual contribui com 30% a 60% da secreção pós-prandial de insulina. (Visboll, 2004).

Para verificar a possibilidade de interferência hepática ocasionada pela infusão de MC, comparamos os grupos Controle e o Controle + MC e o grupo Diabético com o

Diabético + MC e não observamos diferença significativa entre a média dos mesmos (Tabela 6).

Quanto aos níveis de AST, não houve diferença significativa na comparação das médias dos grupos Controle e Controle + MC, ou entre o grupo Diabético e Diabético + MC, demonstrando que a infusão de MC não alterou significativamente os valores amostrais da aspartato aminotransferase no experimento em questão (Dados não mostrados).

Os animais do grupo Diabético + MC apresentaram uma perda de peso percentualmente maior (11,79%) do que os animais do grupo Diabético (2,68%), fato que pode ser justificado pelo efeito redutor do esvaziamento gástrico produzido pelo GLP-1, somado aos menores valores glicêmicos devido à melhora da patologia (redução da glicemia casual) nos animais tratados.

O grupo Diabético apresentou níveis maiores do GLP-1 em relação ao Controle (Tabela 5) possivelmente devido à polifagia significativamente diferente entre esses grupos (Tabela 1). Correlacionando este resultado ao grupo Diabético + MC, podemos dizer que dois fato-

Tabela 5. Médias do polipeptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1) após 25 dias de experimento e variação entre as médias dos grupos não tratados com a infusão de *Momordica charantia*. L

Grupo	Número de animais	GLP-1 (pg/mL)*	Variação (%)
Controle	6	35,60 ± 6,11	+23,89
Diabético	4	44,11 ± 17,77	

*Resultados expressos com média ± desvio padrão.

Tabela 6. Médias da atividade da Alanina Aminotransferase (ALT) após 25 dias de experimento e variações entre as médias dos grupos não tratados e tratados com a infusão de *Momordica charantia* L

Grupo	Número de animais	ALT (U/L)*	Variação (%)
Controle	5	47,00 ± 9,14	
Controle + MC	4	46,50 ± 8,54	-1,06
Diabético	4	191,50 ± 52,79	
Diabético + MC	4	197,00 ± 46,78	+2,87

*Resultados expressos com média ± desvio padrão. MC corresponde aos grupos tratados com a infusão de *Momordica charantia* L

res podem ter contribuído quantitativamente de forma oposta para os valores médios do GLP-1. Primeiro, a redução da polifagia, que teórica (Drucker, 2007) e experimentalmente reduziu os níveis do GLP-1 e segundo, a ingestão da infusão de MC que experimentalmente aumentou os níveis do GLP-1.

Entretanto, o grupo Diabético por não ter recebido a infusão da planta, apresentou como interferência quantitativa nos valores do GLP-1 somente a polifagia. Essa relação torna ainda mais expressivo o aumento (32,73%) que o grupo Diabético + MC apresentou em relação aos valores médios para o GLP-1 em comparação com o grupo Diabético (Tabela 4)

A exclusão da interferência da infusão de MC, nesse modelo experimental, nos valores das médias das enzimas aspartato aminotransferase e alanina aminotransferase, proporciona mais segurança no que se diz às manifestações hepáticas para novos experimentos com essa planta.

A infusão aquosa dos frutos de MC, não interferiu na atividade das enzimas alanina aminotransferase e aspartato aminotransferase, causou diminuição nos índices glicêmicos e de triacilgliceróis em ratos diabéticos aloxano induzidos, e elevação dos valores sanguíneos para o polipeptídeo semelhante ao glucagon (GLP-1). Dentro deste contexto, os resultados encontrados servem como referência para buscar elucidar como e qual(is) componente(s) da MC promovem uma elevação significativa dos níveis do hormônio incretina GLP-1, contribuindo, desta forma, para o desenvolvimento de uma nova classe de fármacos antidiabéticos.

Referências

- Abascal K, Yarnell ND 2005. Using bitter melon to treat diabetes. *Alternative e Complementary Therapies* 11: 179-184.
- Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, Rissanen A, Niskanen L, Al Hakim M, Madsen J, Rasmussen MF, Lean ME 2009. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 7: 1606-1616.
- Diniz MFF, Oliveira RAG, Medeiros ACD, Malta Júnior A 1997. Memento fitoterápico: as plantas como alternativa terapêutica aspectos populares e científicos. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 1: 205-206.
- Drucker DJ 2003. Glucagon-like peptides regulators of cell proliferation, differentiation, and apoptosis. *Molecular Endocrinology* 17: 161-171.
- Drucker DJ 2006 The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 3: 153-165.
- Drucker DJ 2007 The role of gut hormones in glucose homeostasis. *Journal Clinical Investigation* 117: 24-32.
- Edholm T, Cejvan K, Abdelhalin SM, Efendic S, Schmidt PT, Hellström PM 2008. The incretin hormones GIP and GLP-1 in diabetic rats: effects on insulin secretion and small bowel motility. *Neurogastroenterol & Motility* 21: 313-321.
- Ferreira RM 2008. Efeito da Infusão dos Frutos de *Momordica charantia* L. em Ratas Diabéticas. Brazil, 76p. Tese (Doutorado em Bioquímica Agrícola) - Universidade Federal de Viçosa, Minas Gerais.
- Gautier JF, Fetita S, Sobngwi E, Salaün-Martin C 2005. Biological actions of the incretins GIP and GLP-1 and therapeutic perspectives in patients with type 2

- diabetes. *Diabetes Metabolism* 31: 233-242.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, Baron AD 2005. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metform and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 28: 1083-1091.
- Lerco MM, Spadella DC, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR 2003. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes mellitus, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. *Acta Cirurgica Brasileira* 18: 132-142.
- Lukens FDW 2003. Alloxan diabetes. *Physiological Reviews* 28: 304-330, apud *Acta Cirúrgica Brasileira* 18: 132-142.
- Nauck MA, Kleine N, Orskov C, Holst JJ, Willms B, Creutzfeldt W 1993. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagons-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 36: 741-744.
- RENISUS – Relação Nacional de Plantas Mediciniais de Interesse ao SUS. 2009. Disponível em <<http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/RENISUS.pdf>>. Acessado em: 28 ago. 2009.
- Robinson RW, Decker-Walters DS 2002. Cucurbits. New York: Cab International. 1997. 226p. apud Bezerra, A.M.E., Momente, V.G., Araújo, E.C., Medeiros Filho, S. Germinação e Desenvolvimento de plântulas de Melão de São Caetano em diferentes ambientes e substratos. *Ciência Agrônômica* 33: 39-44.
- Roglic G, Unwin N 2010. Mortality attributable for diabetes: Estimates for de year 2010. *Diabetes Research and Clinical Practice* 87: 15-19.
- Sandoval DA, Ragnol D, Woods SC, D'Alessio DA, Seeley RJ 2008. Arcute glucagons-like peptide 1 receptors regulate glucose homeostasis but not food intake. *Diabetes* 57: 2046–2054.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES 2007. Posicionamento oficial número 3: Novas perspectivas para o tratamento do diabetes tipo 2: incretinomiméticos e inibidores da DPP-IV 3: 4-18.
- Szayna M, Doyle ME, Betkey JA, Holloway HW, Spencer RG, Greig NH, Egan JM 2000. Exendin-4 decelerates food intake, weight gain, and fat deposition in Zucker rats. *Endocrinology* 141: 1936-1941.
- Virdi J, Sivakami S, Shahani S, Suthar AC, Banavalikar MM, Biyani MK 2003. Antihyperglycemic effects of three extracts from *Momordica charantia*. *Journal of Ethnopharmacology* 88: 107-111.
- Visboll T, Holst JJ 2004. Incretins, insulin secretion and Type 2 Diabetes mellitus. *Diabetologia* 47: 357-366.
- Wild S, Roglic G, Grenn A, Sicree R, King H 2004. Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-1053.
- Yang SL, Walters TW 1992. Ethnobotany and the economic role of the Cucurbitaceae of China. *Economic Botany* 46: 349-367.