

## ประสิทธิผลของแคปซูลมะระขึ้นกต่อการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ในอาสาสมัครที่มีภาวะก่อนเบาหวาน

สุภาภรณ์ ปิติพร ปร.ด.<sup>1</sup>

อานาจ รักชันงาน พ.บ.<sup>2</sup>

ณัฐดนัย มุสิกวงศ์ ภ.บ.<sup>1</sup>

ผกากรอง ขวัญข้าว ปร.ด.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

<sup>2</sup>กลุ่มภารกิจด้านบริการปฐมภูมิ โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

\*Corresponding author e-mail: pakakrong2@gmail.com

### บทคัดย่อ

**วัตถุประสงค์:** การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของแคปซูลมะระขึ้นกในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน

**วิธีการวิจัย:** รูปแบบการวิจัยเป็นการทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมชนิดปกปิด 2 ทาง ในอาสาสมัคร 193 คนที่ได้รับมะระขึ้นก หรือยาหลอกขนาด 2 กรัม/วัน เป็นเวลา 6 เดือน ซึ่งในทุกเดือนทำการประเมินผลลัพธ์หลักคือ ระดับน้ำตาลในเลือดด้วยค่า fasting plasma glucose (FPG) และค่า glycosylated haemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) รวมถึงประเมินความปลอดภัยต่อตับและไตด้วยค่าทางห้องปฏิบัติการและการรายงานอาการไม่พึงประสงค์ ส่วนผลลัพธ์รองคือ ผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่ที่พบ

**ผลการวิจัย:** ลักษณะพื้นฐานของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่มไม่แตกต่างกัน (n=96 ในกลุ่มมะระขึ้นก n=97 ในกลุ่มยาหลอก) โดยอาสาสมัครมีค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.24 kg/m<sup>2</sup> ในกลุ่มมะระขึ้นกแคปซูล และ 25.99 kg/m<sup>2</sup> ในกลุ่มยาหลอก ในเดือนที่ 6 กลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นกแคปซูลมีค่า FPG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนใช้ (p<0.05) แต่ FPG ในแต่ละเดือนไม่แตกต่างจากยาหลอก (p=0.487) นอกจากนั้นยังพบว่ากลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นกมีแนวโน้มการเพิ่มของค่า HbA<sub>1c</sub> ต่อเดือนน้อยกว่ายาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (p=0.035) เมื่อสิ้นสุดการวิจัยไม่พบผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 รายใหม่แต่พบภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำที่ไม่มีอาการในทั้ง 2 กลุ่ม ๆ ละ 1 ราย และพบว่าค่า HDL ในกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นกมีการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.014)

**สรุปผล:** การศึกษานี้สรุปได้ว่า ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน การใช้มะระขึ้นกแคปซูลขนาด 2 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีแนวโน้มควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด และไม่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง แต่ยังคงต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอาสาสมัครที่มีดัชนีมวลกายตั้งแต่ 30 kg/m<sup>2</sup>

**คำสำคัญ:** มะระขึ้นก ภาวะก่อนเบาหวาน เบาหวานชนิดที่ 2 ระดับน้ำตาลในเลือด

## Effectiveness of *Momordica charantia* L. Capsules on Glycemic Control in Subjects with Prediabetes

Supaporn Pitiporn Ph.D<sup>1</sup>

Amnart Ruks-ngan M.D.<sup>2</sup>

Natdanai Musigavong B.Pharm<sup>1</sup>

Pakakrong Kwankhao Ph.D<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of pharmacy, Chao Phya Abhaibhubejhr hospital

<sup>2</sup>Primary health care division, Chao Phya Abhaibhubejhr hospital

\*Corresponding author e-mail: pakakrong2@gmail.com

### Abstract

**Objective:** This study investigated the effectiveness and safety of *Momordica charantia* L. capsules (MC) on glycemic control in volunteers with subjects.

**Method:** A double-blind, randomized controlled trial was conducted, volunteers were randomly assigned to receive either MC or a placebo treatment 2 g/d for six months. Every month, subjects were assessed primary outcomes; fasting plasma glucose (FPG) and glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>), including liver function and renal function tests by laboratory parameters and adverse drug reactions and secondary outcome, which was newly diagnosed diabetes type 2.

**Results:** Basic characteristics among 2 groups were not different (MC 2 g/d [n=96] vs placebo [n=97]). The average body mass index of volunteers was 26.24 kg/m<sup>2</sup> and 25.99 kg/m<sup>2</sup> in MC and placebo groups, respectively. In the sixth month, the FPG level decreased significantly from baseline ( $p < 0.05$ ) in the MC group. However, monthly FPG did not differ between MC and placebo groups ( $p = 0.487$ ). Moreover, HbA<sub>1c</sub> increased slowly in MC treatment as compared to the placebo group ( $p = 0.035$ ). During the study, there were no cases of DM type 2. One case of asymptomatic hypoglycemia was reported in each group. There were no within-group changes in safety parameters except a significant decrease of high-density lipoprotein (HDL) in the MC group ( $p = 0.014$ ).

**Conclusion:** Consumption of MC 2 g/day may be beneficial in glycemic control. Further studies are needed to be done on prediabetes with high risks.

**Keywords:** bitter melon; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>

## ความเป็นมา (Background)

เบาหวานนับเป็นปัญหาสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย ในปี 2557 พบประชากรไทยที่มีอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน 8.8 คนใน 100 คน และในปี พ.ศ. 2560 พบผู้ป่วยเบาหวานในประเทศไทยจำนวน 4.4 ล้านคน โดยคิดเป็นประมาณ 8.9% ของประชากร<sup>1</sup> กลุ่มที่มีภาวะก่อนเบาหวานจะเปลี่ยนเป็นกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวาน เฉลี่ยปีละ 5-10% ซึ่งมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของเส้นเลือดขนาดใหญ่และหลอดเลือดเล็ก และนำไปสู่โรคภาวะแทรกซ้อนอาจเกิดขึ้นที่จอตา (diabetic retinopathy) ไต (diabetic nephropathy) เส้นประสาท (diabetic neuropathy) และโรคระบบหัวใจและหลอดเลือด<sup>2</sup> แต่หากได้รับการดูแลอย่างถูกต้อง คนกลุ่มนี้จะมีโอกาสลดระดับน้ำตาลในเลือดได้กลับมาสู่ระดับปกติได้เช่นเดียวกัน<sup>3</sup>

การดูแลผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน เป็นสิ่งที่บุคลากรทางการแพทย์ให้ความสำคัญ โดยมุ่งเป้าที่การลดความเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับภาวะก่อนเบาหวาน ป้องกันและชะลอการเกิดโรคเบาหวาน ปัจจุบันมีแนวทางการรักษาทั้งการใช้โปรแกรมการปรับพฤติกรรมในการดำเนินชีวิตประจำวัน และการใช้ยา การใช้โปรแกรมการปรับพฤติกรรมในการดำเนินชีวิตประจำวันนั้นสามารถลดการเกิดเบาหวานได้ถึง 58%<sup>4</sup> อย่างไรก็ตาม ในบริบทการทำงานจริงนั้นสามารถทำให้เกิดประสิทธิผลได้ยากเนื่องจากปัจจัยหลาย ๆ อย่าง เช่น การขาดซึ่งบุคลากรทางการแพทย์ ระดับการศึกษาของกลุ่มเป้าหมาย วัฒนธรรมการใช้ชีวิต เป็นต้น ส่วนยาที่ใช้รักษาเบาหวานแผนปัจจุบันมีข้อมูลการใช้เพื่อป้องกันภาวะเบาหวานแต่เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ (off-label drug use) ซึ่งพบว่ามีประสิทธิภาพผลดีสำหรับผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน ทั้งในการลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดดัชนีมวลกาย ลดระดับไขมันเลว เพิ่มไขมันดี และลดภาวะดื้อต่ออินซูลิน<sup>5,6</sup>

ในส่วนของสมุนไพรนั้น มะระขึ้นก (*Momordica charantia* L.) ยามะระขึ้นก เป็นยาสมุนไพรในบัญชียาหลักแห่งชาติในข้อบ่งใช้ แก้วไข แก้วร้อนใน กระจายน้ำขนาดรับประทานครั้งละ 0.5-1 กรัม วันละ 3 ครั้ง ก่อน

อาหาร<sup>7</sup> แต่โดยส่วนใหญ่มะระขึ้นกถูกนำมาใช้ในระบบบริการสุขภาพแบบนอกข้อบ่งใช้ เพื่อควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด ซึ่งมีงานวิจัยอยู่จำนวนหนึ่งที่น่าเชื่อถือการใช้มะระขึ้นกสำหรับผู้ป่วยเบาหวานมาประเมินผลพบว่ามะระขึ้นกมีแนวโน้มว่าจะมีผลช่วยควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยกลุ่มนี้<sup>8-10</sup> ผู้ป่วยบางรายนำมามะระขึ้นกใช้ในการป้องกันเบาหวาน ซึ่งปัจจุบันมีงานวิจัยของมะระขึ้นกในภาวะก่อนเบาหวาน พบว่าการรับประทานผงมะระขึ้นกขนาด 2.5 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ มีผลลดค่า fasting plasma glucose (FPG) เฉลี่ย  $-3.6 \pm 10.81$  mg/dL ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน ซึ่งแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ<sup>11</sup>

สารพฤษเคมีในมะระขึ้นกที่อาจมีส่วนช่วยในการควบคุมการเปลี่ยนแปลงระดับน้ำตาลในเลือด ได้แก่ charantin, momocharin และ momordicin เนื่องจากพฤษเคมีทั้ง 3 ชนิดนี้มีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับอินซูลิน จึงคาดว่าน่าจะเป็นสารออกฤทธิ์<sup>12</sup> โดยคาดว่า charantin มีฤทธิ์แรงที่สุดในบรรดาสารทั้ง 3 ชนิด<sup>13</sup> กลไกที่สนับสนุนการนำมาใช้ในเบาหวาน ได้แก่ ยับยั้งกระบวนการสร้างกลูโคส<sup>12</sup> การกระตุ้นการหลั่งอินซูลิน<sup>14,15</sup> เพิ่มความไวในการตอบสนองต่ออินซูลิน<sup>16,17</sup> ลดการดูดซึมน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่ลำไส้เล็ก<sup>18,19</sup> และฤทธิ์ปกป้องตับอ่อน<sup>20</sup>

จากการทบทวนวรรณกรรมทำให้เห็นถึงศักยภาพของมะระขึ้นกในการนำมาใช้ป้องกันเบาหวานในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้หากไม่ได้รับการดูแลสุขภาพที่เหมาะสม จะมีโอกาสที่คนกลุ่มนี้จะพัฒนาไปเป็นเบาหวานชนิดที่ 2 ประกอบกับข้อจำกัดในการปรับเปลี่ยนพฤติกรรมสุขภาพที่ทำได้ยากในชีวิตประจำวัน การศึกษาวิจัยในเรื่องนี้อาจช่วยให้มีทางเลือกให้กับผู้บริโภค รวมทั้งเป็นประโยชน์ต่อวงการอุตสาหกรรมสมุนไพรด้วย

## วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาประสิทธิผลและความปลอดภัยของมะระขึ้นกแคปซูลในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่มี

ภาวะก่อนเบาหวาน

2. เพื่อศึกษาผลการชะลอการเป็นเบาหวานเบื้องต้นของแคปซูลมะระขี้นก

### ขอบเขตการวิจัย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมแบบปกปิด 2 ทาง (double-blind randomized controlled trial) ดำเนินการระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ 2559 ถึงมกราคม 2561 ในกลุ่มตัวอย่างที่มีภาวะก่อนเบาหวาน 220 คน โดยขนาดตัวอย่างในการวิจัยคำนวณจากงานวิจัยของ Fuangchan A, 2011<sup>21</sup> ด้วยโปรแกรม G\*Power version ได้อาสาสมัครกลุ่มละ 93 คน รวมกับ 15% drop out rate ทำให้ควรมีอาสาสมัครอย่างน้อย 110 คน/กลุ่มเพื่อให้เห็นผลความแตกต่างของกลุ่มรักษากับกลุ่มควบคุมที่ระดับนัยสำคัญ 0.05 ด้วยอำนาจการทดสอบ 80%

### วิธีวิจัย

#### 1. รูปแบบการวิจัย

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้ เป็นการทดลองแบบสุ่มชนิดมีกลุ่มควบคุมชนิดปกปิด 2 ทาง

#### 2. กลุ่มตัวอย่างในการศึกษา

กลุ่มตัวอย่าง คือผู้ที่ยินดีที่จะเข้าร่วมโครงการและมีภาวะก่อนเบาหวาน ทั้งเพศชายและเพศหญิง และ

- มีระดับน้ำตาลในเลือด fasting plasma glucose (FPG) 100-125 mg/dL หรือ glycosylated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) 5.7-6.4%

- มีอายุ 30-60 ปี

โดยมีเกณฑ์คัดออก คือ

- serum creatinine สูงกว่า 1.8 mg/dL
- serum alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total bilirubin หรือ alkaline phosphatase สูงเกิน 2.5 เท่าของค่าปกติ
- hemoglobin <10 g/dL
- มีประวัติโรคหัวใจ (angina, heart failure with left ventricular hypertrophy (LVH))

- ตั้งครรภ์และให้นมบุตร

- ผู้ที่เคยใช้ยากกลุ่ม sulfonylureas, metformin, thiazolidinediones, glitinides, alphaglucoSIDase inhibitors

- เคยฉีดยา insulin มาก่อนเข้าโครงการ

- เข้าร่วมโครงการวิจัยอื่นก่อนหน้านี้น้อยกว่า 30 วัน

### 3. เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

3.1 เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย ได้แก่ แผ่นพับ ความรู้เกี่ยวกับการปรับพฤติกรรมสุขภาพ

3.2 เครื่องมือที่ใช้รวบรวมข้อมูล คือ ทะเบียนประวัติผู้ป่วย

### 4. วิธีการศึกษา

4.1 ขออนุมัติคณะกรรมการพิจารณาการศึกษาวิจัยในคนด้านการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข โดยมีเลขที่โครงการที่ได้รับอนุมัติ 07-2558

4.2 ประชาสัมพันธ์โครงการวิจัยให้อาสาสมัครได้ทราบ

4.3 ผู้ช่วยวิจัยสอบถามความยินยอมโดยสมัครใจ หากอาสาสมัครยินยอมเข้าร่วมโครงการ จะขอให้ลงนามในใบยินยอมด้วยความสมัครใจที่จัดเตรียมไว้

4.4 แพทย์ทำการคัดกรองอาสาสมัครตามเกณฑ์ที่กำหนดขึ้น

4.5 สุ่มอาสาสมัครเข้ากลุ่ม

ตัวอย่างที่ได้รับการคัดเลือกจะถูกสุ่มด้วยวิธี randomization เป็น 2 กลุ่ม คือ

- **กลุ่มที่ 1** 110 คน มะระขี้นกแคปซูล 500 mg ที่มี charantin 0.04% รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า เย็น เป็นเวลา 6 เดือน อาสาสมัครได้รับคนละ 840 แคปซูล โดยแบ่งให้เดือนละ 140 แคปซูล (อาสาสมัครสามารถมาหลังนัดได้ไม่เกิน 5 วัน)

- **กลุ่มที่ 2** 110 คน จะได้รับยาหลอก 500 mg รับประทานครั้งละ 2 แคปซูล วันละ 2 ครั้ง ก่อนอาหาร เข้า เย็น เป็นเวลา 6 เดือน อาสาสมัครได้รับคนละ 840

แคปซูล โดยแบ่งให้เดือนละ 140 แคปซูล (อาสาสมัครสามารถมาหลังนัดได้ไม่เกิน 5 วัน)

การเตรียมอาสาสมัครก่อนเข้ารับการศึกษา

– อาสาสมัครจะได้รับการนัดหมายให้มารับคำแนะนำปรึกษาเกี่ยวกับการควบคุมอาหารและการออกกำลังกายตามโปรแกรมจนสามารถผ่านการทดสอบเพื่อประเมินความรู้ความเข้าใจ ประมาณ 3 ครั้ง

– นัดหมายอาสาสมัครให้มาติดตามผล และรับมะระขึ้นแคปซูล หรือยาหลอกทุก 1 เดือน

– อาสาสมัครจะต้องงดอาหารและน้ำ หลังจาก 20.00 น. ก่อนวันนัด

– อาสาสมัครจะต้องบันทึกรายการอาหารที่รับประทาน ก่อนวันนัด 3 วัน

4.6 นัดครั้งที่ 1 (baseline) เมื่ออาสาสมัครมาถึงโรงพยาบาลให้ไปเจาะเลือดที่ห้องปฏิบัติการ เพื่อตรวจ HbA<sub>1c</sub>, fasting plasma glucose (FPG), liver function test ได้แก่ aspartate aminotransferase (AST) และ alanine aminotransferase (ALT), renal function test ได้แก่ serum creatinine, lipid profile ได้แก่ low-density lipoprotein (LDL), cholesterol (TC), triglyceride (TG) และ high density lipoprotein (HDL), cell blood count, hemoglobin โดยจะเจาะเลือดของอาสาสมัคร 6 ml หลังจากนั้นจึงรับมะระขึ้นแคปซูลหรือยาหลอก

4.7 นัดครั้งที่ 2-7 ห่างจากครั้งแรก และห่างกันครั้งละ 1 เดือน เมื่ออาสาสมัครมาถึงโรงพยาบาลให้ไปเจาะเลือดที่ห้องปฏิบัติการ ตามข้อ 4.6 และบันทึกผลการตรวจร่างกายไว้ในบันทึกประจำวัน และทะเบียนประวัติผู้ป่วย พบแพทย์เพื่อตรวจร่างกายทั่วไป รับมะระขึ้นแคปซูลหรือยาหลอก

4.8 การนับจำนวนอาสาสมัครที่ถูกวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวานระหว่างการวิจัย โดยแพทย์จะเป็นผู้วินิจฉัยและบันทึกในแบบบันทึกของอาสาสมัครโดยใช้เกณฑ์ FPG  $\geq 126$  mg/dL ไม่เกิน 180 mg/dL หรือ HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$

## 5. การวิเคราะห์ข้อมูลและสรุปผล

สำหรับตัวแปรต่อเนื่องใช้สถิติ two-tailed student *t* test ในการวิเคราะห์ ส่วนตัวแปรกลุ่มใช้สถิติ Chi-square ในการวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่าง ๆ ต่อผลลัพธ์ใช้ multilevel mixed effect linear regression model

### ผลการวิจัย

#### 1. ข้อมูลทั่วไปผู้ป่วย

อาสาสมัครที่ยินยอมเข้าร่วมการศึกษาจำนวน 464 คน ทำการคัดออก 244 คน เนื่องจากไม่เข้าเกณฑ์การคัดเข้าและปฏิเสธเข้าร่วมโครงการ จึงเหลืออาสาสมัครทั้งหมด 220 คน สุ่มแบ่งอาสาสมัครเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นแคปซูลและยาหลอก ในการนัดครั้งที่ 1 มีอาสาสมัครจำนวน 14 และ 13 คนในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลและยาหลอกปฏิเสธการเข้าร่วมการศึกษาด้วยเหตุผลส่วนตัวจำนวนอาสาสมัครที่อยู่จนครบการประเมินเป็นระยะเวลา 6 เดือน ทั้งหมด 185 คน แบ่งได้เป็นกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล จำนวน 93 คน และกลุ่มยาหลอก จำนวน 92 คน มี 3 คนในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และจำนวน 5 คน ในกลุ่มยาหลอกขาดการมาติดตามผลด้วยเหตุผลส่วนตัว (ในจำนวนนี้มีกลุ่มละ 1 คนที่ออกจากการศึกษาเนื่องจากระดับน้ำตาลในเลือดต่ำ)

อาสาสมัครส่วนใหญ่เป็นเพศหญิง กล่าวคือ 71.88% ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และ 80.41% ในกลุ่มยาหลอก อายุเฉลี่ย 47.81 ปี และ 49.26 ปี (อาสาสมัครอายุน้อยที่สุด 31 ปี และอายุสูงสุด 60 ปี) ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลและยาหลอกตามลำดับ ค่าดัชนีมวลกายเฉลี่ย 26.24 kg/m<sup>2</sup> ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และ 25.99 kg/m<sup>2</sup> ในกลุ่มยาหลอก เส้นรอบเอวเฉลี่ย 96.95 เซนติเมตร และ 100.45 เซนติเมตร ตามลำดับ ซึ่งทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในเกณฑ์น้ำหนักเกิน (overweight) ตามเกณฑ์ของ WHO 2004<sup>22,23</sup> ค่าความดันโลหิตเฉลี่ย 120.72 / 82.74 mmHg ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล และ 115.01 / 80.86 mmHg ในกลุ่มยาหลอก ซึ่งถือว่าอยู่ในเกณฑ์ปกติ<sup>24</sup> ค่า FPG แรกเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 98.38 mg/dL ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล

แคปซูลและ 97.24 mg/dL ในกลุ่มยาหลอก ค่า HbA<sub>1c</sub> 5.97% และ 6.06% ตามลำดับ ทั้ง 2 กลุ่มเข้าเกณฑ์ภาวะก่อนเบาหวาน<sup>25</sup>

ค่าระดับไขมันในเลือดหลังอดอาหาร ได้แก่ TC, TG, HDL, LDL พบว่า แรกเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 209.60, 209.44 mg/dL, 149.32, 150.69 mg/dL, 52.90, 55.14 mg/dL, 127.25, 125.22 mg/dL ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลและกลุ่มยาหลอก ตามลำดับ จากเกณฑ์ของ AACE 2017 Guidelines ระดับไขมันทั้ง 2 กลุ่มอยู่ในภาวะ borderline-high<sup>26</sup> ค่าทางห้องปฏิบัติการ AST และ ALT เพื่อประเมินการทำงานของตับในอาสาสมัครพบว่าอยู่ในระดับปกติ โดยเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 26.21,

26.99 U/L และ 27.22, 27.94 U/L ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลและกลุ่มยาหลอกตามลำดับ<sup>27</sup> ค่าทางห้องปฏิบัติการ estimated glomerular filtration rate (eGFR) และ creatinine เพื่อประเมินการทำงานของไตในอาสาสมัคร พบว่าอยู่ในระดับปกติ โดยเริ่มเข้าโครงการเฉลี่ย 106.03, 106.12 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> และ 0.7, 0.67 mg/dL ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลและกลุ่มยาหลอกตามลำดับ<sup>28</sup> รายละเอียดดังตารางที่ 1

## 2. ผลลัพธ์การศึกษา

### 2.1 ผลลัพธ์หลัก

ที่เดือน 6 พบว่า ค่าเฉลี่ย FPG ในกลุ่มมะเร็งขึ้นแคปซูลลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก 98.38 (SD

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานอาสาสมัคร

	MC (n = 96)	Placebo (n = 97)	p-value
เพศ			
ชาย (%)	27 (28.13)	19 (19.59)	0.164
หญิง (%)	69 (71.88)	78 (80.41)	
อายุ (ปี)	47.81 ± 7.52	49.26 ± 7.31	0.177
ดัชนีมวลกาย (kg/m <sup>2</sup> )	26.24 ± 4.15	25.99 ± 4.03	0.665
รอบเอว (cm)	96.95 ± 18.33	100.45 ± 21.13	0.227
ความดันโลหิตตัวบน (mmHg)	120.72 ± 29.41	115.01 ± 29.05	0.180
ความดันโลหิตตัวล่าง (mmHg)	82.74 ± 11.07	80.86 ± 9.80	0.218
Total cholesterol (mg/dL)	209.60 ± 37.74	209.44 ± 47.95	0.979
Triglycerides (mg/dL)	149.32 ± 115.71	150.69 ± 92.73	0.928
HDL cholesterol (mg/dL)	52.90 ± 12.87	55.14 ± 13.61	0.240
LDL cholesterol (mg/dL)	127.25 ± 33.70	125.22 ± 40.05	0.703
AST (U/L)	26.21 ± 9.00	26.99 ± 9.83	0.566
ALT (U/L)	27.22 ± 13.86	27.94 ± 14.28	0.723
Estimated glomerular filtration rate (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	106.03 ± 10.20	106.12 ± 8.40	0.949
Creatinine (mg/dL)	0.70 ± 0.12	0.67 ± 0.15	0.153

หมายเหตุ: ข้อมูลแสดงในรูป means ± standard deviation ค่า p > 0.05 แสดงให้เห็นว่าไม่มีความแตกต่างของข้อมูลพื้นฐานในทั้ง 2 กลุ่ม

13.51) ลดลงเหลือ 94.30 (SD 11.66) ค่าเฉลี่ย FPG ดีขึ้น  $-4.07$  mg/dL [95%CI  $-7.70, -0.45$ ;  $p=0.028$ ] ในกลุ่มยาหลอกค่าเฉลี่ย FPG ลดลง จาก 97.24 (SD 13.82) ลดลงเหลือ 94.68 (SD 20.40) ค่าเฉลี่ย FPG ดีขึ้น  $-2.55$  mg/dL [95%CI  $-7.53, 2.43$ ;  $p=0.318$ ] พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติในกลุ่มยาหลอก เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย FPG ระหว่างอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.876$ ) และเมื่อนำค่าเฉลี่ยของความต่างของ FPG ระหว่างกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลกับยาหลอกก็พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ดังแสดงในตารางที่ 2

ค่าเฉลี่ยของระดับ HbA<sub>1c</sub> ในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล พบว่าจาก 5.97 (SD 0.48) ที่เริ่มต้น เพิ่มขึ้นเป็น 6.07 (SD 0.75) ที่เดือน 6 (ค่าเฉลี่ย HbA<sub>1c</sub> เพิ่มขึ้น 0.05 (-0.11, 0.22) [95%CI  $-0.11, 0.22$ ;  $p=0.529$ ]) ในกลุ่มยาหลอกค่าเฉลี่ย HbA<sub>1c</sub> เพิ่มขึ้น จาก 6.06 (SD 0.48) ที่เริ่มต้น เพิ่มขึ้นเป็น 6.22 (SD 0.48) ที่เดือน 6 (ค่าเฉลี่ย HbA<sub>1c</sub> เพิ่มขึ้น 0.15 [95%CI  $-0.05, 0.36$ ;  $p=0.141$ ]) เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ย HbA<sub>1c</sub> ระหว่างอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม พบว่าไม่มีความแตกต่างกันทางสถิติ ( $p=0.097$ ) แต่เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยความแตกต่างของ HbA<sub>1c</sub> ระหว่างกลุ่มมะระขึ้นแคปซูลกับยาหลอก คือ  $-0.22\%$  [95%CI  $-0.40, -0.03$ ;  $p=0.022$ ] พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังตารางที่ 2

ในการทำ post hoc analysis พบว่า กลุ่มมะระขึ้นแคปซูล ค่า FPG มีแนวโน้มลดลงเฉลี่ย  $-0.67$  mg/dL ต่อเดือน [95%CI  $-1.00, -0.34$ ] กลุ่มยาหลอกค่า FPG มีแนวโน้มลดลงเฉลี่ย  $-0.25$  mg/dL ต่อเดือน [95%CI  $-0.58, 0.08$ ] เมื่อเปรียบเทียบค่าความชันของค่า FPG ที่ลดลงระหว่าง 2 กลุ่มแล้วพบว่า ไม่แตกต่างกันทางสถิติ นอกจากนี้ยังพบว่า กลุ่มมะระขึ้นแคปซูล ค่า HbA<sub>1c</sub> มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.03% ต่อเดือน [95%CI 0.01, 0.04] กลุ่มยาหลอกค่า HbA<sub>1c</sub> มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเฉลี่ย 0.05% ต่อเดือน [95%CI 0.03, 0.06] เมื่อเปรียบเทียบค่าความชันของค่า HbA<sub>1c</sub> ที่เพิ่มขึ้นระหว่าง 2 กลุ่มแล้วพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p=0.035$ ) ดัง

ตารางที่ 3

ในด้านความปลอดภัย ที่เดือน 6 พบว่า อาสาสมัคร ทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความผิดปกติในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ยกเว้น ค่า HDL กลุ่มมะระขึ้นแคปซูลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ส่วนอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในกลุ่มมะระขึ้นแคปซูล ได้แก่ hypoglycemia 1 ราย ส่วนกลุ่มยาหลอกพบ มีผื่นขึ้น 2 ราย คันที่ผิวหนัง 2 ราย ท้องผูก 1 ราย hypoglycemia 1 ราย

## 2.2 ผลลัพธ์รอง

ในระหว่างการศึกษาไม่พบอาสาสมัครรายใดได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน (FPG  $\geq 126$  mg/dL หรือ HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6.5\%$ )<sup>29</sup>

## อภิปรายผลการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาแรกในประเทศไทยที่นำมะระขึ้นแคปซูลที่มีการควบคุมสารสำคัญมาใช้ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน แสดงให้เห็นถึงแนวโน้มของมะระขึ้นในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดหลังอดอาหาร และระดับน้ำตาลในเลือดสะสม กล่าวคือกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นก็มีค่า FPG ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน ถึงแม้การลดลงของ FPG นี้จะไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม อีกทั้งกลุ่มที่ได้รับมะระขึ้นก็ยังมีการเพิ่มขึ้นของ HbA<sub>1c</sub> ช้ากว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษานี้มีผลลัพธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับงานวิจัยที่ทำในแทนซาเนีย ที่เป็นการศึกษาแบบ crossover study เพื่อลด interpersonal variation ซึ่งพบว่าผงมะระขึ้นขนาด 2.5 กรัม/วัน ให้เป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ ในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน มีผลลดค่า FPG เฉลี่ย 5.6 mg/dL ซึ่งแตกต่างกับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามการศึกษานี้กลุ่มที่รับประทานมะระขึ้นแคปซูล 2 กรัม/วัน มีผลลดค่าเฉลี่ย FPG ได้ประมาณ 4.07 mg/dL ซึ่งระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้นอาสาสมัครชาวแทนซาเนียก็อยู่ในระดับ 90-97 mg/dL ซึ่งน้อยกว่าการศึกษาของเรา สาเหตุอาจเนื่องมาจาก ขนาดของการรับประทานยาในการศึกษานี้มีขนาดต่ำกว่าการ

**ตารางที่ 2** ผลของมะระขึ้นกและยาหลอกต่อระดับน้ำตาลในเลือดและน้ำตาลสะสมในเลือดแยกรายเดือน

ค่าพื้นฐาน	เดือนที่ 1	เดือนที่ 2	เดือนที่ 3	เดือนที่ 4	เดือนที่ 5	เดือนที่ 6	
<b>ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL)</b>							
MC	98.38 ± 13.51	96.66 ± 11.19	94.17 ± 12.30	95.03 ± 10.95	95.23 ± 11.57	93.40 ± 10.24	94.30 ± 11.66*
Placebo	97.24 ± 13.82	97.53 ± 13.25	94.40 ± 14.99	95.18 ± 16.27	95.47 ± 17.76	95.44 ± 27.67	94.68 ± 20.40
ความแตกต่างของระดับน้ำตาล	-0.87	-0.36	-0.28	-0.28	-2.39	-1.56	
<b>ระดับน้ำตาลสะสมในเลือด (%)</b>							
MC	5.97 ± 0.48	5.97 ± 0.48	5.90 ± 0.51	5.99 ± 0.59	6.28 ± 0.55	6.07 ± 0.75	6.03 ± 0.65
Placebo	6.06 ± 0.48	6.00 ± 0.60	6.06 ± 0.63	6.13 ± 0.75	6.42 ± 0.67	6.21 ± 0.91	6.22 ± 0.89
ความแตกต่างของระดับน้ำตาลสะสม	-0.04	-0.15	-0.13	-0.13	-0.15	-0.15	-0.22*

ข้อมูลจัดแสดงในรูป mean ± standard deviation

\* ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.05$  เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน

**ตารางที่ 3** Post hoc analysis การเปลี่ยนแปลงของระดับน้ำตาลในเลือดและระดับน้ำตาลสะสมระหว่างกลุ่มที่ได้รับ

มะระขึ้นกและยาหลอก

กลุ่มมะระขึ้นก	กลุ่มยาหลอก	p-value	
ระดับน้ำตาลในเลือด (mg/dL)	-0.67	-0.25	0.053
95% confidence interval	(-1.00, -0.34)	(-0.58, 0.08)	
ระดับน้ำตาลในเลือดสะสม (%)	0.03*	0.05	0.035
95% confidence interval	(0.01, 0.04)	(0.03, 0.06)	

การวิเคราะห์นี้ใช้ multilevel mixed effect linear regression model

\* ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ  $p < 0.05$  เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน



ศึกษาที่ผ่านมารวมทั้งการควบคุมสารสำคัญในมะระขึ้นก (งานวิจัยในแขนงนี้ไม่ได้ระบุวิธีการควบคุมสารสำคัญ) และการปรับพฤติกรรมสุขภาพที่ส่งผลต่อระดับน้ำตาลในเลือดอาสาสมัคร

นอกจากนั้นแล้ว 2 ปีวิจัยที่อาจมีผลทำให้ผลของมะระขึ้นกในการควบคุมระดับน้ำตาลนี้ไม่ชัดเจน คือ การคัดกรองอาสาสมัคร จากการศึกษาของ Krawinkela et al.<sup>11</sup> และ Chuengsamarn et al.<sup>30</sup> ซึ่งได้ทำการศึกษาในผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวานนั้น มีการคัดเลือกอาสาสมัครด้วยการตรวจยืนยันระดับน้ำตาลในเลือด 2 ครั้ง และทั้ง 2 ครั้งเป็นการตรวจคนละวัน แต่ในการศึกษานี้ใช้การตรวจเพียงครั้งเดียวเพื่อยืนยันว่ามีภาวะก่อนเบาหวาน จึงอาจมีความเป็นไปได้ว่าอาสาสมัครที่เลือกเข้ามา บางรายอาจไม่ใช่ผู้ที่มีภาวะก่อนเบาหวาน และดัชนีมวลกายอาสาสมัครในการศึกษานี้ส่วนใหญ่เป็นผู้ที่มีภาวะอ้วนระดับ 1 คือ มีดัชนีมวลกายที่มากกว่า 25 kg/m<sup>2</sup> แต่การศึกษาในแขนงนี้อาสาสมัครมีค่าดัชนีมวลกายอยู่ที่ 29-30 kg/m<sup>2</sup> การศึกษาในไต้หวันใช้ผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มีดัชนีมวลกายประมาณ 30 kg/m<sup>2</sup> ซึ่งจัดเป็นคนอ้วนระดับ 2<sup>31</sup> เนื่องจากคนกลุ่มนี้มีโอกาสเกิดภาวะดื้อต่ออินซูลินได้ง่าย<sup>32</sup> ซึ่งมะระขึ้นกมีกลไกเพิ่มความไวต่ออินซูลิน (insulin sensitivity)<sup>16,17</sup> รวมถึง American Diabetes Association 2021<sup>33</sup> ได้แนะนำให้ใช้ metformin ในการป้องกันเบาหวานชนิดที่ 2 ในผู้ที่มีดัชนีมวลกายมากกว่าหรือเท่ากับ 35 kg/m<sup>2</sup> ดังนั้นการศึกษาในอนาคตอาจคัดเลือกอาสาสมัครที่มีค่าดัชนีมวลกาย

ตั้งแต่ 30 kg/m<sup>2</sup>

### สรุปผลการวิจัย

การใช้มะระขึ้นกแคปซูลที่มี charantin 0.04% ขนาด 2 กรัม/วัน เป็นระยะเวลา 6 เดือน มีแนวโน้มในการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือด รวมทั้งมีความปลอดภัยต่อการทำงานของตับและไต แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ในอนาคตควรมีการคัดเลือกอาสาสมัครที่มีค่าดัชนีมวลกายมากกว่า 30 kg/m<sup>2</sup> เข้ามาศึกษาเพื่อให้เห็นผลของมะระขึ้นกที่ชัดเจน รวมทั้งติดตามการปรับพฤติกรรมสุขภาพของอาสาสมัครตลอดการศึกษา

### กิตติกรรมประกาศ

งานวิจัยชิ้นนี้ได้รับทุนวิจัยจากสำนักงานพัฒนาการวิจัยการเกษตร (องค์การมหาชน)

คณะผู้วิจัย ขอขอบพระคุณ นพ.จรัญ บุญฤทธิการ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร คุณมุกดา จันทร์เกษม นส.นรภมล สุขเจริญ ญญ.วชิราภรณ์ ทองอ่อน พท.ป.นภัชญา เกษรา และ พท.ป.ปวีสร่า คัมภีระธัม ที่ได้ช่วยเก็บข้อมูล คุณยดิษฐพล มั่นธรรม นักวิชาการเวชสถิติ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามธิบดี และ นพ.ดลสุข พงษ์นิกร รองผู้อำนวยการด้านการแพทย์ โรงพยาบาลมะเร็งลำปาง ที่ให้คำปรึกษาและดำเนินการใช้สถิติขั้นสูงเพื่อการวิเคราะห์ข้อมูล รวมถึงนักเทคนิคการแพทย์ และแผนกเวชระเบียน โรงพยาบาลเจ้าพระยาอภัยภูเบศร

### เอกสารอ้างอิง

1. Aekplakorn W, Tantayotai V, Numsangkul S, Tatsato N, Luckanajantachote P, Himathongkam T. Evaluation of a community-based diabetes prevention program in Thailand: A cluster randomized controlled trial. *J Prim Care Community Health* [Internet]. 2019 Jan

1 [cited 2021 Oct 20];10:2150132719847374. Available from: <https://doi.org/10.1177/2150132719847374>

2. Wilson ML. Prediabetes: Beyond the borderline. *Nursing Clinics of North America* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Oct 25];52(4):665-77. Available from: <https://www.science>

- direct.com/science/article/pii/S0029646517300877
- Tabák AG, Herder C, Rathmann W, Brunner EJ, Kivimäki M. Prediabetes: A high-risk state for developing diabetes. *Lancet* [Internet]. 2012 Jun 16 [cited 2021 Oct 19];379(9833):2279–90. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891203>
  - Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): Description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* [Internet]. 2002 Dec 1 [cited 2021 Oct 25];25(12):2165–71. Available from: <https://care.diabetesjournals.org/content/25/12/2165>
  - Kamenova P. Therapeutic potential of metformin in normal glucose tolerant persons with metabolic syndrome. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 Oct 19];34(1):30–7. Available from: <https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1711184>
  - Lipscombe L, Booth G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults. *Canadian Journal of Diabetes* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2021 Oct 25];42:S88–103. Available from: [https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(17\)30845-6/fulltext](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(17)30845-6/fulltext)
  - ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2555 ประกาศ ณ วันที่ 29 มีนาคม พ.ศ. 2555. ราชกิจจานุเบกษา เล่ม 129 ตอนพิเศษ 85ง หน้า 17 (ลงวันที่ 25 พฤษภาคม 2555).
  - Fuangchan A, Seubnukarn T, Jungpattana-wadee D, Sonthisombat P, Ingkaninan K, Plianbangchang P, et al. Retrospective study on the use of bitter melon for type 2 diabetes at Dansai Crown Prince Hospital, Thailand. *Srinagarind Medical Journal* [Internet]. 2009 [cited 2021 Oct 19];24(4):332–8. Available from: <https://li01.tci-thaijo.org/index.php/SRIMEDJ/article/view/13043>
  - Punikhom P, Tiyaworanant S, Suriyakrai S. The glucose-lowering effects of the powder of *Momordica charantia* L. fruits on type 2 diabetic patients. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicine* [Internet]. 2016 [cited 2021 Oct 25];14(1):46–58. Available from: <https://www.tci-thaijo.org/index.php/JTTAM/article/download/101908/78916>
  - Ployluan J. Efficacy of an add-on treatment with *Momordica charantia* (bitter melon) capsules in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Thai Traditional and Alternative Medicine* [Internet]. 2020 Aug 31 [cited 2021 Oct 20];18(2):313–25. Available from: <https://he01.tci-thaijo.org/index.php/JTTAM/article/view/238983>
  - Krawinkel MB, Ludwig C, Swai ME, Yang R, Chun KP, Habicht SD. Bitter gourd reduces elevated fasting plasma glucose levels in an intervention study among prediabetics in Tanzania. *Journal of Ethnopharmacology* [Internet]. 2018 Apr 24 [cited 2021 Oct 25];216:1–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874117334840>
  - Singh J, Cumming E, Manoharan G, Kalasz H, Adeghate E. Medicinal chemistry of the anti-diabetic effects of *Momordica Charan-*

- tia*: Active constituents and modes of actions. *Open Med Chem J* [Internet]. 2011 Sep 9 [cited 2021 Oct 25];5:70–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3174519>
13. Baby Joseph DJ. Antidiabetic effects of *Momordica charantia* (bitter melon) and its medicinal potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* [Internet]. 2013 Apr [cited 2021 Oct 20];3(2):93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4027280>
  14. Cummings E, Hundal HS, Wackerhage H, Hope M, Belle M, Adeghate E, et al. *Momordica charantia* fruit juice stimulates glucose and amino acid uptakes in L6 myotubes. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];261(1):99–104. Available from: <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000028738.95518.90>
  15. Ahmed I, Adeghate E, Cummings E, Sharma AK, Singh J. Beneficial effects and mechanism of action of *Momordica charantia* juice in the treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus in rat. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2004 Jun 1 [cited 2021 Oct 25];261(1):63–70. Available from: <https://doi.org/10.1023/B:MCBI.0000028738.95518.90>
  16. Sridhar MG, Vinayagamoorthi R, Suyambunathan VA, Bobby Z, Selvaraj N. Bitter gourd (*Momordica charantia*) improves insulin sensitivity by increasing skeletal muscle insulin-stimulated IRS-1 tyrosine phosphorylation in high-fat-fed rats. *British Journal of Nutrition* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Oct 25];99(4):806–12. Available from: <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/bitter-gourd-momordica-charantia-improves-insulin-sensitivity-by-increasing-skeletal-muscle-insulin-stimulated-irs1-tyrosine-phosphorylation-in-highfatfed-rats/D470BE4EB472C23CA-D3626673E8A4230#>
  17. Abdollahi M, Abu Bakar MZ, Goh Y, Noordin MM, Rezaeizadeh A. The effects of *Momordica charantia* on the liver in streptozotocin-induced diabetes in neonatal rats. *African Journal of Biotechnology* [Internet]. 2010 Aug 2;9:5004–12. Available from: <https://www.ajol.info/index.php/ajb/article/view/92121>
  18. Ahmad Z, Zamhuri KF, Yaacob A, Siong CH, Selvarajah M, Ismail A, et al. *In vitro* anti-diabetic activities and chemical analysis of polypeptide-k and oil isolated from seeds of *Momordica charantia* (bitter gourd). *Molecules* [Internet]. 2012 Aug [cited 2021 Oct 26];17(8):9631–40. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/17/8/9631>
  19. Uebanso T, Arai H, Taketani Y, Fukaya M, Yamamoto H, Mizuno A, et al. Extracts of *Momordica charantia* suppress postprandial hyperglycemia in rats. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* [Internet]. 2007 Dec;53(6):482–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18202535>
  20. Sitasawad SL, Shewade Y, Bhonde R. Role of bittergourd fruit juice in stz-induced diabetic state in vivo and in vitro. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2000 Nov;73(1–2):71–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11025141>
  21. Fuangchan A, Sonthisombat P, Seubnukarn

- T, Chanouan R, Chotchaisuwat P, Sirigulsatien V, et al. Hypoglycemic effect of bitter melon compared with metformin in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2011 Mar 24 [cited 2021 Oct 20];134(2):422–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21211558>
22. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* [Internet]. 2004 Jan 10;363(9403):157–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14726171>
23. Zhou B. Predictive values of body mass index and waist circumference to risk factors of related diseases in Chinese adult population. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* [Internet]. 2002 Feb;23(1):5–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12015100>
24. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Oct 20];71(6):e13–115. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYP.0000000000000065>
25. Bansal N. Prediabetes diagnosis and treatment: A review. *World J Diabetes* [Internet]. 2015 Mar 15 [cited 2021 Oct 20];6(2):296–303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4360422/>
26. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocrine Practice* [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2021 Oct 20];23:1–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X20429593>
27. Kwo PY, Cohen SM, Lim JK. ACG clinical guideline: Evaluation of abnormal liver chemistries. *Official journal of the American College of Gastroenterology* [Internet]. 2017 Jan [cited 2021 Oct 20];112(1):18–35. Available from: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/01000/ACG\\_Clinical\\_Guideline\\_\\_Evaluation\\_of\\_Abnormal.13.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2017/01000/ACG_Clinical_Guideline__Evaluation_of_Abnormal.13.aspx)
28. Isakova T, Nickolas TL, Denburg M, Yarlagadda S, Weiner DE, Gutiérrez OM, et al. KDOQI US Commentary on the 2017 KDIGO clinical practice guideline update for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD-MBD). *American Journal of Kidney Diseases* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2021 Oct 20];70(6):737–51. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0272638617308983>
29. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2019. *Diabetes Care* [Internet]. 2019 Jan;42(Suppl 1):S13–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30559228>

30. Chuengsamarn S, Rattanamongkolgul S, Luechhapudiporn R, Phisalaphong C, Jirawatnotai S. Curcumin extract for prevention of type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2012 Nov [cited 2021 Oct 20];35(11):2121–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3476912>
31. Tsai C-H, Chen EC-F, Tsay H-S, Huang C. Wild bitter gourd improves metabolic syndrome: A preliminary dietary supplementation trial. *Nutr J* [Internet]. 2012 Jan 13 [cited 2021 Oct 20];11:4. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311063/>
32. Baldwa VS, Bhandari CM, Pangaria A, Goyal RK. Clinical trial in patients with diabetes mellitus of an insulin-like compound obtained from plant source. *Upsala Journal of Medical Sciences* [Internet]. 1977 Jan 1 [cited 2021 Oct 20];82(1):39–41. Available from: <https://doi.org/10.3109/03009737709179057>
33. American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: Standards of medical care in diabetes-2021. *Diabetes Care* [Internet]. 2021 Jan; 44(Suppl 1):S100–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33298419>