

Histomorfologia de órgãos-alvo de ratos diabéticos suplementados com noni (*Morinda citrifolia*)

Histomorphology of target organs of diabetic rats treated with noni (Morinda citrifolia)

Reginaldo Queiroz dos Santos Júnior¹; Lícia Cândido Soares²; Lianna Martha Soares Mendes³; Karinne Sousa de Araújo⁴; Antonio Luís Martins Maia Filho⁵; Charlyton Luís Sena da Costa⁶; Ísida Manoela Sousa Portela Santos⁷

¹ Acadêmico de Medicina do décimo segundo período – Facid. Teresina, PI – Brasil.

² Acadêmica de Odontologia do décimo período – Facid. Teresina, PI – Brasil.

³ Mestra em Ciências e Saúde – UFPI, Médica com especialização em Patologia – HBD. Brasília, DF – Brasil.

⁴ Mestra em Engenharia Biomédica – Univap, Professora – Facid. Teresina, PI – Brasil. ⁵ Mestre e Doutorando em Engenharia Biomédica do Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento – Univap, Professor – Facid. Teresina, PI – Brasil.

⁶ Mestre em Química – UFPI, Doutorando em Biotecnologia da Renorbio, Professor – Facid. Teresina, PI – Brasil.

⁷ Mestra em Biologia Oral – USC, Bauru, Especialista em Morfologia – UFPI, Professora de Histologia – Faculdade Integral Diferencial – Facid. Teresina, PI – Brasil.

Endereço para correspondência

Ísida Manoela Sousa Portela Santos
R. Senador Candido Ferraz, 1820, apto. 1000
64049-250 – Teresina – PI [Brasil]
imanoela@uol.com.br

Resumo

Introdução: O *Diabetes Mellitus* (DM) tipo I é uma doença multifatorial que associa resposta imunológica, genética e meio ambiente. A utilização de plantas medicinais para tratamento e prevenção de doenças é muito comum, um exemplo é o noni (*Morinda citrifolia*). **Objetivos:** Estudar o efeito causado pela suplementação diária do suco do noni em órgãos-alvo de ratos diabéticos tipo I. **Métodos:** Foram utilizados 21 ratos distribuídos em três grupos de sete animais cada, sendo grupo G0, animais sadios e sem suplementação; G1, animais DM tipo I suplementados; G2, animais DM tipo I sem suplemento. **Resultados:** Baço e fígado não apresentaram alterações histopatológicas em nenhum dos grupos estudados. Nos animais diabéticos tipo I não suplementados, verificou-se discreto espessamento de membrana basal glomerular. **Conclusão:** A utilização do suco do noni por um período igual a trinta dias não causa alterações histopatológicas no baço e fígado; porém, no rim a suplementação com Noni sugere efeito nefroprotetor.

Descritores: *Diabetes mellitus*; Fitoterapia; Noni.

Abstract

Introduction: Type I *Diabetes Mellitus* (DM) is a multifactorial disease involving immune response, genetics and the environment. The use of medicinal plants for treatment and prevention of disease is very common; noni (*Morinda citrifolia*) is an example of one. **Objective:** To study the effect caused on the kidney, liver and spleen of rats with type I diabetes receiving a daily supplement of noni juice. **Methods:** A total of 21 rats were divided into three groups of seven animals each: group G0 – healthy animals not receiving the supplement; G1 – type I DM type animals receiving the supplement and G2 – type I DM type animals not receiving the supplement. **Results:** The spleen and liver showed no pathological changes in any group. Type I diabetic animals not receiving the supplement showed a slight thickening of the glomerular basement membrane. **Conclusion:** The use of noni juice for a period equal to thirty days does not cause pathological changes in the spleen and liver, but type I diabetic rats receiving the supplement appear to benefit from a nephroprotective effect.

Key words: *Diabetes mellitus*; Noni; Phytotherapy.

Introdução

O Diabetes *Mellitus* tipo I insulino-dependente caracteriza-se por ser uma doença multifatorial, dependente da complexa interação entre resposta imunológica, fatores genéticos predisponentes e influência do meio ambiente na destruição das células-beta produtoras de insulina. O entendimento dos aspectos envolvidos no desenvolvimento dessa doença constitui a base para a detecção e prevenção do DM tipo I¹.

O DM e suas complicações crônicas comprometem a produtividade, a qualidade de vida e a sobrevivência do ser humano, gerando elevados custos diretos e indiretos. Devido ao aumento da prevalência na última década, o DM é considerado um problema de Saúde Pública. De acordo com a *American Diabetes Association*², a previsão é de que 300 milhões de pessoas no mundo apresentem essa doença até 2025.

Plantas medicinais têm sido utilizadas, desde os tempos remotos, como medicamentos para o tratamento de uma série de doenças (feridas, gastrites, asma, anemia, etc.). As plantas medicinais usadas, tradicionalmente, no tratamento do diabetes *mellitus*, demonstraram que, em sua maioria, possuem característica hipoglicêmica, confirmando a utilização como anti-diabético na medicina popular^{3,4}.

O interesse em terapias naturais, principalmente de origem vegetal, é muito comum na população mais carente. Exemplo disso é o uso do suco do Noni para diversas doenças, tais como diabetes *mellitus*, Aids, câncer, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemias, outras doenças metabólicas e inflamações^{5,6}.

Morinda citrifolia, normalmente conhecido por noni (na língua havaiana) no Taiti, aal (na língua hindi), é uma pequena árvore da família da *Rubiaceae*. Originária do sudeste asiático, essa planta foi difundida pelo homem através da Ásia Meridional, Ilhas do Oceano Pacífico, Polinésia Francesa, Porto Rico e mais recentemente a República Dominicana. O Taiti continua a ser o local de maior cultivo^{7,8}.

O Noni cresce tanto em florestas como em terrenos rochosos ou arenosos. É tolerante a solos salinos e certas condições de seca, sendo, portanto, encontrado numa grande variedade de habitats, como terrenos vulcânicos ou mesmo em terra calcária. Pode crescer até 9 m de altura e tem folhas largas, simples, de coloração verde escura, com veias vincadas. A planta floresce e frutifica durante todo o ano. Suas flores são pequenas e brancas. Sua fruta contém muitas sementes e exala um forte odor quando colhida, daí que seja, por vezes, descrita como fruta de queijo ou fruta de vômito⁹.

Em seu estudo, Bramorski et al.¹⁰ estudou a presença do CTP (conteúdo polifenol total) e capacidade antioxidante do suco do Noni, comprovando seus efeitos benéficos à saúde no combate aos radicais livres. Horsfall et al.¹¹ investigaram o efeito do suco de fruta de *Morinda citrifolia* sobre a glicemia de ratos diabéticos sozinho ou em combinação com insulina, e observaram que houve uma ação sinérgica do suco de fruta da *Morinda citrifolia* com a insulina. Nayak et al.¹² em um estudo bem recente, comprovaram as propriedades hipoglicêmicas e hepatoprotetoras do suco de noni fermentado na diabetes induzida por ratos.

No estado do Piauí, o fruto noni é usado na fabricação principalmente de sucos, bem como para o tratamento de diversas doenças em humanos e animais. Tendo em vista o grande uso popular do noni como medicamento natural, tornam-se necessárias pesquisas para a comprovação dos seus efeitos biológicos; portanto, diante do exposto, neste trabalho, objetivou-se estudar o efeito causado pela suplementação diária do suco do noni nos órgãos-alvo (rim, fígado e baço) de ratos Wistar diabéticos tipo I.

Método

A pesquisa foi inicialmente submetida à aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Faculdade Integral Diferencial (FACID), sendo aprovada sob o número de protocolo 109/10. O

trabalho foi realizado de acordo com as Normas Internacionais para a Pesquisa Biomédica em Animais (1990), e conforme a Lei Federal nº 11.794 de 8 de outubro de 2008.

Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, de caráter descritivo e de natureza experimental. Foram utilizados 21 ratos (*Rattus norvegicus*), machos, da linhagem Wistar, com peso médio de 250 g procedente do biotério da mesma instituição de ensino. Os roedores foram distribuídos aleatoriamente em três grupos de sete animais cada, a saber: grupo controle (G0) composto por animais saudáveis e sem suplementação com o suco do noni alimentando-se apenas de ração (Labina™) e água *ad libitum*; grupo diabético tipo I, ratos tratados com noni (G1); diabético tipo I em que os animais receberam dieta líquida exclusiva do suco de noni diariamente, além de ração (Labina™) *ad libitum*; e o grupo diabético tipo I (G2), no qual os ratos foram tratados sem suplementação com o suco do noni e com ração (Labina™) e água *ad libitum*.

Após jejum alimentar de 12 horas e água *ad libitum*, 14 ratos da espécie *Rattus norvegicus*, pesando de 250 a 300 gramas, receberam estreptozotocina (STZ) dissolvida em tampão citrato de sódio 0,01 M, pH 4,5, na proporção de 45 mg/kg de peso corporal, via intraperitoneal na qual a agulha foi introduzida no quadrante inferior direito ou esquerdo em direção à região cefálica do animal^{11, 13}.

A STZ, na dosagem de 160 a 250 mg/kg, tem um efeito citotóxico direto nas células beta de camundongos. Essa droga causa dano no ácido desoxirribonucleico (DNA), depletando nicotina adenina dinucleotídeo (NAD+) que inibe a biossíntese e a secreção de insulina e, desse modo, inicia a morte das células beta por meio da depleção de energia. Em doses subdiabetogênicas (40 mg/kg) a STZ pode produzir insulite pancreática, com morte progressiva das células beta, levando também ao Diabetes Mellitus^{1, 14}.

Depois do procedimento de indução, os animais foram mantidos ainda uma hora em jejum, a fim de evitar a competição da estreptozotocina (STZ) com a glicose pelo receptor GLUT2

na célula beta pancreática. Foram considerados diabéticos tipo I os ratos que, após uma semana da administração de STZ, apresentaram perda de peso corporal e níveis de glicemia aumentados. A taxa de glicemia foi dosada a partir da coleta de sangue obtida pela secção feita sob anestesia inalatória com éter etílico de pequeno fragmento distal de suas cauda, sendo considerado diabético os ratos com glicemia igual ou superior a 220 mg/dL de sangue, mensuradas por glicosímetro *One Touch Ultra® Johnson & Johnson*, após um jejum de 12 horas dos animais, seguindo a metodologia de Pequeto¹⁵.

Iniciou-se a técnica de coleta de dados com a obtenção do extrato da *Morinda citrifolia* (noni), o qual se deu em três etapas. Utilizaram-se nove frutas com massas variando de 64,5 g a 93,2 g. Para se obter o sumo da fruta de forma a mimetizar sua fabricação rotineiramente, de acordo com o uso popular, triturou-se as frutas com água destilada no liquidificador, obtendo-se o sumo que foi congelado por 48 horas. Por fim, ele foi liofilizado em um liofilizador (LT1000, Terroni). Passadas 96 horas, o extrato obtido foi armazenado em dessecador até o momento do uso.

Os animais pertencentes ao grupo G1 foram tratados diariamente com o extrato da *Morinda citrifolia*, via oral direto do bebedouro dos animais em uma proporção de 250 mg/kg/dia, por um período de trinta dias, enquanto que os animais do grupo G0 e G2 receberam apenas água na mesma proporção. A dose foi calculada tendo como referência a dose letal (DL50) do extrato da *Moringa citrifolia* determinada por Pérez et al.¹⁶.

Todos os animais ficaram em gaiolas separadas de polipropileno e mantidos durante todo o experimento em boas condições de higiene, temperatura ambiente, sendo submetidos a um regime de 12 horas luz e alimentados com água e ração *ad libitum*.

Depois de decorrido um mês de experimento, os animais foram submetidos à eutanásia por superdosagem de tionembutal sódico, e as amostras dos tecidos selecionados (rim,

fígado e baço) foram removidas. A técnica de remoção consistiu em uma incisão longitudinal mediana na pele, iniciada pela região acima do pênis indo em direção caudo-cranial com o auxílio de uma tesoura de dissecação e um bisturi de lâmina nº 15.

Após a incisão, os órgãos abdominais foram visualizados e identificados. Com o auxílio de uma pinça hemostática e uma tesoura, os vasos foram pinçados e os órgãos retirados, sendo, em seguida, removidos. Depois da remoção, os órgãos foram identificados e fixados em solução de formalina a 10% durante 24 horas. Após processamento laboratorial de rotina para confecção de lâminas, as peças foram incluídas em parafina para permitir a microtomia (com cortes de 6 mm de espessura), seguidos dos procedimentos de coloração pela técnica da hematoxilina-eosina (HE) para posterior análise microscópica convencional.

As lâminas foram encaminhadas para análise histopatológica por um especialista. Os órgãos alvos foram analisados levando em consideração as principais características histológicas peculiares e possíveis alterações histopatológicas.

Resultados

O estabelecimento da síndrome diabética nos animais, aos quais foram administrados estreptozotocina, ou seja, que foi induzido ao diabetes, segundo protocolo já descrito, mostrou que a indução do DM tipo I por meio de estreptozotocina (50mg/kg) foi bem sucedida, além de produzir hiperglicemia ao longo de nosso experimento. (Figura 1).

Tabela 1: Registro dos valores médios, erro-padrão da glicemia dos grupos tratados e não tratados

Dias	Diabetes+Noni			Diabetes			Sadio*		
	Média	Erro	N	Média	Erro	N	Média	Erro	N
0	281,5714	37,71311	7	289,000	31,35207	7	92,42857	1,342655	7
30	403,1429	48,18883	7	471,000	23,85771	7	85,85714	2,857143	7

* $p > 0,05$ Sadio vs. Diabetes, Sadio vs. Diabetes + Noni para os dois períodos.

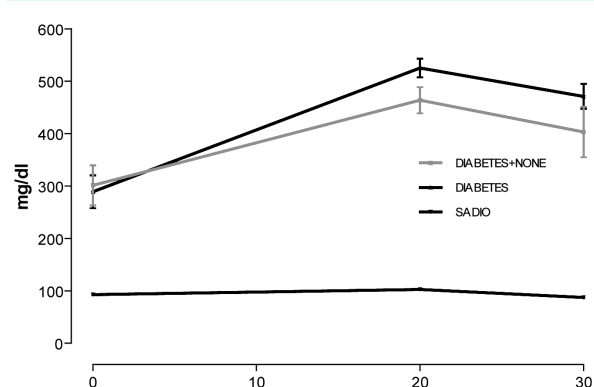
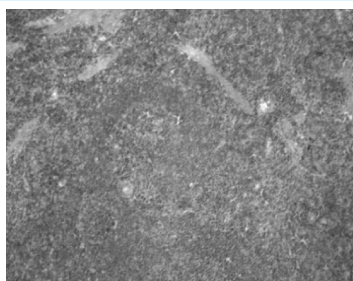


Figura 1: Curva glicêmica após 30 dias de tratamento

Entretanto, vale considerar que, apesar da glicemia indicar a presença da doença, não foram relatadas diferenças significativas entre os valores de glicemia obtidos para os animais tratados com o extrato do noni (*Morinda citrifolia*) e aqueles não tratados. Da mesma maneira não houve diferenças estatísticas entre os pesos dos animais controles, suplementados ou não, e os diabéticos, suplementados ou não (Tabela 1).

Macroscopicamente, não foi observada nenhuma alteração no baço, no fígado ou no rim. Os parâmetros verificados em relação à análise qualitativa do baço e do fígado, ao microscópio óptico, indicam que os tecidos apresentaram-se com a morfologia normal em todos os grupos estudados (Figuras 2 e 3).

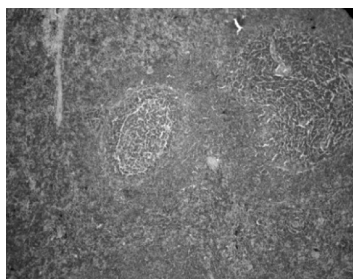
No grupo dos animais diabéticos tipo I não suplementados com o suco do noni, verificou-se nos glomérulos renais que em 71% dos ratos houve um discreto espessamento de membrana basal, fato não foi observado nos outros dois grupos (Figura 4c).



(a)

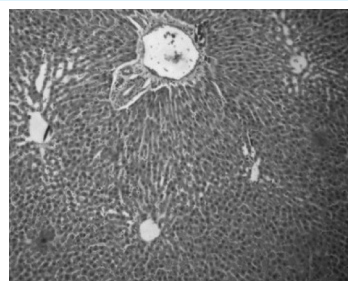


(b)

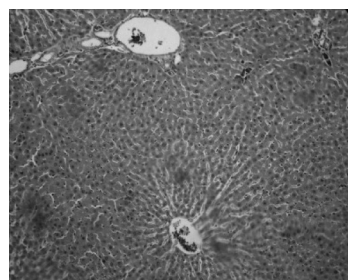


(c)

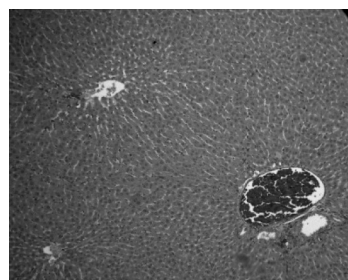
Figura 2: Fotomicrografia de baço – (A) Grupo controle, G0; (B) Animais diabéticos suplementados com o suco do Noni, G1; (C) Animais diabéticos não suplementados com o suco do Noni, G2. Período de 30 dias. Coloração HE, aumento 10x.



(a)



(b)



(c)

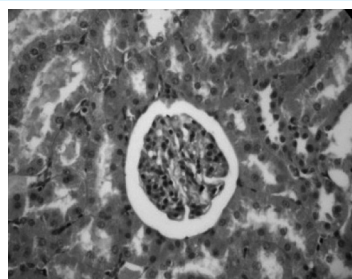
Figura 3: Fotomicrografia de fígado – (A) Grupo controle, G0; (B) Animais diabéticos suplementados com o suco do Noni, G1; (C) Animais diabéticos não suplementados com o suco do Noni, G2. Período de 30 dias. Coloração HE, aumento 10x.

Discussão

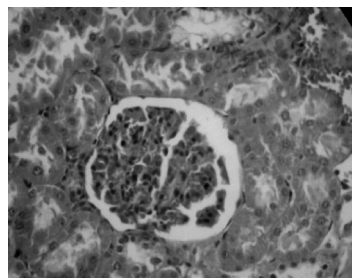
A indução química do diabetes ocorreu após a destruição seletiva das células beta pancreáticas pela Estreptozotocina (STZ). A dose dessa droga para indução do diabetes depende da espécie do animal e do seu peso. Quando usada em doses subdiabetogênicas (40 mg/kg), a STZ pode produzir insulite pancreática com morte progressiva das células beta, levando também ao diabetes *mellitus*¹⁷. Neste trabalho, foram

utilizadas doses subdiabetônicas – seguindo os estudos de Lerco et al.¹ e Nogueira Junior et al.¹³ que utilizaram, respectivamente, a dose de 45 mg/kg e de 42 mg/kg de peso corporal em ratos Wistar –, as quais foram capazes de desenvolver alterações clínicas e laboratoriais bem definidas em 78% dos animais, tais como elevação da ingestão hídrica e da diurese, glicemia acima de 300 mg/dL.

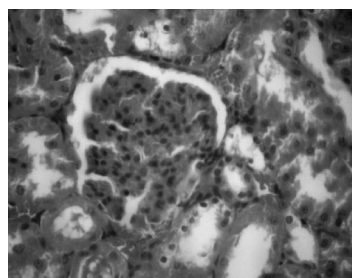
Considerando que o DM é caracterizado por hiperglicemia, as dosagens sanguíneas de



(a)



(b)



(c)

Figura 4: Fotomicrografia de Rim. (A) Grupo controle – G0, (B) Animais diabéticos suplementados com o suco do noni, G1 (C) – Animais diabéticos não suplementados com o suco do noni, G2 – com espessamento da membrana basal glomerular (→). Período de trinta dias. Coloração HE, aumento 10x.

glicose foram necessárias para certificar a instalação do DM pela ação da estreptozotocina¹⁸. Essa foi confirmada pela dosagem da glicemia 12 horas após a indução, sendo obtido valores glicêmicos superiores a 220 mg/dL nos grupos dos animais (G1) diabéticos tipo I com suplementação com o suco do noni e dos (G2) diabéticos tipo I sem suplementação com o suco do noni, enquanto que nos ratos do grupo controle (G0) observaram-se níveis glicêmicos com parâmetros fisiológicos. Esses valores estão de

acordo com os trabalhos de Mazzanti et al.¹⁷ e Cortez et al.¹⁸.

Neste trabalho, contudo, a suplementação com o suco do noni não reduziu a glicemia nos animais do grupo G1 para os níveis normais, indicando que a administração desse suco não influenciou os parâmetros glicêmicos no período estudado, provavelmente em decorrência do modelo animal de diabetes utilizado não ser passível de redução por meio do consumo alimentar, e sim por meio medicamentoso, ou talvez porque o fruto utilizado no trabalho apresente composição qualitativamente diferentes em razão das variações ambientais.

Neste experimento, optou-se por utilizar o suco do noni (*Morinda citrifolia*) porque, segundo alguns autores, essa planta desempenha papel central como antioxidante no sistema de defesa de pacientes com diabetes, prevenindo suas complicações^{19,20}.

Não foram observadas alterações histológicas nos órgãos-alvos dos animais do grupo G1, quando comparados com os do G0. Esses dados estão de acordo com o trabalho de Perez et al.¹⁶ que também mostrou que não houve alterações de órgãos e tecidos após a administração do pó do noni (*Morinda citrifolia*).

Em relação ao fígado, o trabalho realizado por Wang et al.²⁰ e Nayak et al.¹² mostra que o suco do noni tem efeito hepatoprotetor; porém, neste estudo, talvez devido ao curto período do experimento, não houve nenhuma alteração patológica no fígado dos ratos diabéticos tipo I sem suplementação com esse tipo de suco, não sendo possível, portanto, avaliar o efeito hepatoprotetor do noni.

O discreto espessamento da membrana basal glomerular, encontrado nos rins dos animais do grupo G2, é compatível com o processo de instalação da nefropatia diabética decorrente da atuação das prostaglandinas E2, como estresse oxidativo^{21,22}. Nos animais do grupo G1, não houve alterações patológicas provavelmente devido à atuação do suco do noni como agente antioxidante natural, conforme citado por Shenoy et al.²³, sugerindo no estudo aqui apresentado

que o suco do noni, administrado diariamente no período de trinta dias, diminui os danos causados pela nefropatia diabética neste modelo experimental em ratos.

Conclusão

A análise dos resultados apresentados neste trabalho, considerando as limitações inerentes ao modelo experimental, permitiu concluir que a suplementação com o suco do noni (*Morinda citrifolia*), em um período de trinta dias, não causa alterações patológicas no baço, fígado e rim de ratos diabéticos tipo I e sua utilização em ratos Wistar diabéticos tipo I pode ter um efeito nefroprotetor em virtude de sua ação antioxidante; porém é necessário novos estudos mais bem controlados, por um período maior de tempo e com número superior de animais.

Referências

1. Ststerheim P, Staitovich D, Staube HL, Diabetes mellitus tipo 1: multifatores que conferem suscetibilidade à patologia auto-imune. *Scientia Medica*. 2007;4(17):212-17.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28 Suppl 1[acesso em 2010 ago 20]. Disponível em: http://www.image-project.eu/pdf/ADA_Diagnostic%20Criteria.pdf.
3. Silva JPA, Sampaio LS, Oliveira LS, Reis LA. Plantas medicinais utilizadas por portadores de diabetes mellitus tipo 2 para provável controle glicêmico no Município de Jequié-BA. *Rev Saúde Com*. 2008;4(11):10-8.
4. Negri G. Diabetes melito: plantas e princípios ativos naturais hipoglicemiantes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2005;41(2):121-42.
5. Nandhasri P, Kumar PK, Kaewtubtim J, Jeamchany AC, Jansom C, Sattaponpun C. Nutraceutical properties of Thai "Yor", *Morinda citrifolia* and "Noni" juice extract. *Songklanakarin J Sci Technol*. 2005;27(2):579-86.
6. Selvam P, Muruges N, Witurovw M. Studies of comparative anti-HIV activity and citotoxicity of *Moringa citrifolia* L. *Noni Cli Res J*. 2007;1(1-2).
7. Vijaykumar PR, Arulmozhi S, Purnima A, Sridhar Y. Wound Healing and Antioxidant Activities of *Morinda citrifolia* Leaf Extract in Rats. *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics – JPT*. 2008;7:49-52.
8. Lavayut NEG, Lavayut JAJ. *Morinda citrifolia* Linn. Potencialidades para su utilizacion en la salud humana. *Rev Cubana Farm*. 2003;36(3):1-1.
9. McClatchey W. From polynesian healear to health food stores: changing perspctives of *Morinda citrifolia* (Rubiaceae). *Integrative Câncer Therapies*. 2002;1(2):110-20.
10. Bramorski A, Cherem AR, MARMENTINI CP, Torresani J, Mezadri T, Costa AAS. Total polyphenol content and antioxidant activity of commercial Noni (*Morinda citrifolia* L.) juice and its components. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010;46(4):651-6.
11. Lercio MM, Spadella CT, Machado JLM, Schellini SA, Padovani CR. Caracterização de um modelo experimental de Diabetes mellitus, induzido pela aloxana em ratos. Estudo clínico e laboratorial. *Acta Cir Bras*. 2003;18(2):132-42.
12. Nayak BS, Marshall JR, Isitor G, Adogwa A. Hypoglycemic and hepatoprotective activity of fermented fruit juice of *Moringa citrifolia* (Noni) in diabetic rats. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011;(875293):1-5.
13. Nogueira Júnior FC, Coelho DA, Almeida MMC, Silva TCP, Ferreira ECS, Macêdo UOB, et al. Efeito do tamoxifeno no perfil lipídico de ratos diabéticos por estreptozotocina. *Acta Cir Bras*. 2005;20(1):114-20.
14. Kirsten VR. Caracterização do modelo experimental NOD (nonobese diabetic) em ambiente convencional. [dissertação de mestrado em Medicina e Ciências da Saúde]. Porto Alegre: Faculdade de Medicina, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2005.
15. Pequito DCT. Suplementação com óleo de peixe em ratos diabéticos. Avaliação de parâmetros bioquímicos sanguíneos e da resposta imunológica [dissertação]. Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2009.
16. Pérez MEA, Aleso JLP, Triana CG, Navarro AMBBG. Clasificación toxicológica aguda del fruto seco pulverizado de *Morinda citrifolia*. (noni-C)® em ratos. *Revista cubana de plantas medicinais*. 2009;14(4):0-0.



17. Mazzanti CM, Schossler DR, Filappi A, Prestes D, Balz D, Mirin V, et al. Extrato da casca de *Syzygium cumini* no controle da glicemia e estresse oxidativo de ratos normais e diabéticos. *Revista Ciência Rural*. 2003;33(6):1061-5.
18. Cortez AC, Benedicto HG, Agreste FR, Clebis NK, Bombonato PP. Estudo histomorfométrico do baço de ratos Wistar sadios e diabéticos suplementados ou não pela vitamina C. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 2009;29(10):834-40.
19. Wang M, West BJ, Jensen CJ, Nowicki D, Palu A, Anderson G. *Morinda citrifolia* (Noni): A literature review and recent advances in Noni research. *Shanghai Institute of Materia Medica Chinese Academy of Sciences. Acta Pharmacol Sin*. 2002;23(12):1127-41.
20. Wang M, Nowicki D, Anderson G, Su C, West BJ, Jensen CJ, Palu A. Liver Protective Effects of *Morinda citrifolia* (Noni). *Plant Foods Hum Nutr*. 2008;63(2):59-63.
21. Kukner A, Colakoglu N, Ozoglu C, Naziroglu M, Firat T. The effects of combined vitamin C and E in streptozotocin-induced diabetic rat kidney. *Journal of African Studies and Development*. 2009;1(2):29-36.
22. Lerco MM, Macedo CS, Silva RJ, Pinheiro DO, Spadella CT. The number of podocyte and slit diaphragm is decreased in experimental diabetic nephropathy. *Acta Cir Bras*. 2006;21(2):2006-87.
23. Shenoy JP, Pai PG, Shoeb A, Gokul P, Kulkarni A, Kotian MS. An evaluation of diuretic activity of *Morinda citrifolia* (Linn) (Noni) fruit juice in normal rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2011;3(2):119-21.