

Sintesis Glikogen Hati dan Otot pada Tikus Diabetes yang Diberi Ekstrak Tempe

(*SYNTHESIS OF LIVER AND MUSCLE GLYCOGEN ON DIABETIC RATS BY ADMINISTRATION OF EXTRACT TEMPE*)

I Nyoman Suarsana¹⁾, Bambang Pontjo Priosoeryanto²⁾,
Tutik Wresdiyati³⁾ dan Maria Bintang⁴⁾

¹⁾Laboratorium Biokimia- Fakultas Kedokteran Hewan

Universitas Udayana-Bali Kampus Unud Bukit Jimbaran, Kuta, Badung,

²⁾Lab Histologi Departemen Klinik Reproduksi dan Patologi FKH-IPB, Bogor,

³⁾Departemen Anatomi Fisiologi dan Farmakologi FKH IPB, Bogor

dan ⁴⁾Departemen Biokimia-FMIPA, IPB-Bogor.

ABSTRACT

Glycogen is found at all of body tissue, especially mostly in liver and muscle. The objectives of this research was to evaluate the content of glycogen in liver and muscle of diabetic rats that were treated with extract of tempe. A total of twenty male *Sprague Dawley* rats of 2 months old were used in this study. The rats were divided into four groups: (1) negative control group (K-), that were not treated extract of tempe and nondiabetic, (2) positif extract of tempe group (ET), that were treated with extract of tempe and nondiabetic (3) positif diabetic group (DM), and (4) diabetic and extract of tempe group (DM+ET). Extract of tempe was orally administered with dose 300 mg/kg bw/day. The treatment was conducted for 28 days. Effect of extract of tempe on body weight of all rats was determined at various time interval at 0, 4, 7, 14, 21, and 28 days. At the end of the experiment, all rats were sacrificed by cervical dislocation. Liver and muscle gastrocnemius were collected for analysis of glycogen level. The result of this study showed that administration methanol extract of tempe of 300 mg/kg bw/day can increase body weight, glycogen synthesis in the liver and muscle in normal rats (rat of ET group) and also diabetic rats (rat of DM+ET group). At the end of research, diabetic rats (rat of DM group) were decrease of body weight up to 5.7%. On the rat of DM+ET group, rat of K(-) group and rat of ET group were increase of body weight of 5.7%, 19.3% and 20.3%, respectively. Glycogen level both liver, and muscle at rat of ET group and rat of DM+ET group were increase each of 9.29%, 2.2% in liver and 18.27% and 4.02% in muscle. Glycogen level at rat of DM group were decrease up to 42.5% in liver and 31.6% in muscle.

Keywords: Glycogen, tempe, diabetic, liver, muscle gastrocnemius

PENDAHULUAN

Glikogen merupakan sumber polisakarida utama pada sel manusia dan hewan. Glikogen yang merupakan bentuk simpanan dari glukosa, terdapat hampir pada semua jaringan tubuh terutama pada hati dan otot. Jumlah glikogen berbeda dalam berbagai jaringan bergantung pada penyediaan glukosa dan kebutuhan energi. Walau kadar glikogen lebih banyak terdapat di hati (3-5%) daripada di otot (0,5-1%), tetapi jumlah glikogen seluruhnya lebih banyak di otot karena massa otot lebih banyak (Baynes 2005).

Glikogen disimpan oleh tubuh dengan tujuan sebagai penyedia sementara glukosa sebagai bahan bakar atau sebagai bahan penghasil fosfat berenergi tinggi. Anabolisme dan katabolisme glikogen di dalam hati dan otot bergantung pada ketersediaan glukosa serta aktivitas tubuh. Dalam kondisi tubuh normal,

glukosa ditimbun sebagai glikogen apabila ada kelebihan glukosa dan glikogen dipecah kembali menjadi glukosa bila diperlukan. Mekanisme sintesis glikogen (glikogenesis) atau sebaliknya katabolisme glikogen (glikogenolisis) selain melibatkan serangkaian fungsi enzim juga kedua hormon yang dihasilkan oleh pankreas, yaitu hormon insulin dan glukagon (Mayes 2003).

Pada penderita diabetes mellitus (DM) tubuh kekurangan insulin atau tubuh sedikit menghasilkan insulin (DM tipe 1) atau insulin tetap dihasilkan dalam jumlah yang normal (DM tipe 2), namun insulin yang ada tidak bekerja dengan baik atau terjadi resistensi insulin karena reseptor insulin pada membran sel berkurang atau strukturnya berubah sehingga tidak tanggap terhadap insulin (Stumvoll *et al.*, 2005). Kondisi ini menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang.

Akibatnya, sel kekurangan glukosa sehingga kemungkinan tidak terjadi penimbunan glikogen. Sebaliknya, akan terjadi mobilisasi cadangan glikogen di hati mau pun di otot untuk dikatabolisme menghasilkan glukosa dan dilepas ke pembuluh darah sehingga menyebabkan kondisi hiperglikemia

Jung *et al.*, (2006) melaporkan resistensi insulin berkontribusi terhadap peningkatan pelepasan glukosa di hati dan menurunkan pengambilan (*uptake*) glukosa ke dalam jaringan adipose. Kondisi ini justru akan menyebabkan terjadinya hiperglikemia dan kegagalan pembentukan glikogen. Menurut Ramesh dan Pugalendi (2006), pada tikus diabetes terjadi penurunan kadar insulin plasma, kadar glikogen hati dan penurunan aktivitas enzim glukokinase.

Scalbert *et al.*, (2005) melaporkan senyawa yang termasuk golongan polifenol selain mempunyai aktivitas sebagai antioksidan juga memiliki fungsi biologis yang lain seperti memperbaiki metabolisme glukosa. Sebagai contoh, asam *caffeic* yang ditemukan pada buah-buahan tertentu diketahui memiliki efek antidiabetogenik pada tikus diabetes induksi streptozotocin (Park dan Min 2006). Asam *caffeic* dilaporkan berperan sebagai agen antidiabetogenik yang mampu meningkatkan sekresi insulin, metabolisme glukosa di hati dan meningkatkan sensitivitas insulin perifer (Jung *et al.*, 2006).

Beberapa peneliti melaporkan peran fitokimia kedelai dalam meningkatkan metabolisme glukosa. Persaud *et al.*, (1999) dan Liu *et al.*, (2006) melaporkan komponen isoflavon tempe khususnya genistein mampu meningkatkan sekresi insulin pada sel pankreas tikus secara *in vitro*. Insulin berperan penting di dalam metabolisme glukosa di antaranya melalui stimulasi glikogenesis pada berbagai jaringan tubuh. Tujuan penelitian ini adalah mengevaluasi kadar glikogen hati dan otot serta kadar glukosa darah pada tikus percobaan (tikus normal dan diabetes) yang diberi ekstrak tempe.

METODE PENELITIAN

Prosedur Penyiapan Ekstrak Metanol Tempe

Tempe yang digunakan adalah tempe yang dibuat dengan fermentasi menggunakan *Rhizopus oryzae* dan *Micrococcus luteus* ATCC 9341. Sebanyak 500 g tempe yang telah dihancurkan dengan blender kemudian diekstraksi tiga kali dengan metanol absolut,

dan ekstrak tempe yang didapat disimpan dalam ruang dingin (0°C) untuk menggumpalkan lemak. Lemak tersebut kemudian dapat dipisahkan dengan mudah melalui penyaringan dengan kertas filter. Filtrat yang diperoleh selanjutnya diuapkan dengan rotavapor pada suhu 40°C hingga mendapatkan endapan kental. Ekstrak tempe kental yang didapat, kemudian digunakan untuk penelitian selanjutnya (Pawiroharsono 1995)

Penyiapan Hewan Percobaan

Pada penelitian ini digunakan 20 ekor tikus jantan putih galur *Sprague Dawley* umur dua bulan dengan berat badan rata-rata 200 g. Tikus percobaan dibagi menjadi empat kelompok perlakuan, tiap perlakuan terdiri atas lima ekor tikus. Tahap persiapan tikus percobaan meliputi masa adaptasi selama dua minggu dengan pemberian ransum standar dan air minum secara *ad libitum*. Tikus dibuat menjadi DM dengan induksi aloksan dosis tunggal 120 mg/kg bb intraperitoneal. Dua hari setelah injeksi aloksan, tikus dengan kadar glukosa darah awal 180-300 mg/dl diambil dan digunakan sebagai tikus DM (Kim *et al.*, 2006). Ekstrak tempe yang digunakan adalah dosis 300 mg/kg bb/hari (Suarsana *et al.*, 2008). Tikus dibagi ke dalam empat kelompok perlakuan, yaitu (1). Kelompok kontrol negatif (K-), tidak diberi ekstrak tempe dan tidak DM; (2). Kelompok positif ekstrak tempe (ET), diberi ekstrak tempe dan tidak DM; (3). Kelompok positif DM; dan (4). Kelompok DM dan diberi ekstrak tempe (DM+ET). Perlakuan pada seluruh kelompok diberikan selama 28 hari. Selama perlakuan berlangsung, semua tikus percobaan ditimbang bobot badannya pada hari ke 0, 4, 7, 14, 21, dan 28. Pada akhir penelitian, semua tikus dieutanasi lalu dikorbankan dengan cara *dislocatio os cervicalis*. Setelah mati, tikus segera dibedah diambil organ hati, dan otot (*Musculus gastrocnemius*) untuk pemeriksaan kadar glikogen.

Pengukuran Kadar Glukosa Darah pada Tikus Percobaan

Kadar glukosa darah tikus percobaan ditentukan dengan metode *glucose oxidase biosensor*, menggunakan alat *Blood glucose Test Meter GlucoDrO* model AGM-2100 (Allmedicus Co Ltd., Korea). Darah diambil melalui ujung ekor tikus yang sebelumnya dibersihkan dengan alkohol 70%, kemudian diurut perlahan-lahan kemudian ujung ekor ditusuk dengan jarum kecil (syringe 1 cc). Darah yang keluar kemudian disentuh pada strip glukometer. Kadar

glukosa darah akan terbaca di layar *Glucodr* setelah 11 detik dan kadar glukosa darah dinyatakan dalam mg/dl. Kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0 dan pada akhir percobaan (hari ke-28)

Analisis Kadar Glikogen pada Hati dan Otot

Metode pengukuran menurut Peungvicha *et al.*, (1998). Sampel sebanyak 1 g organ hati, dan otot pada bagian kaki belakang diambil lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 50°C selama satu malam, dilanjutkan dengan penggerusan sampai menjadi tepung. Masing-masing sampel diambil 25 mg diekstraksi dengan 1 mL larutan KOH 30% dan diinkubasi dalam penangas air mendidih selama 20 menit, diletakkan pada suhu ruang sampai dingin. Ke dalam tabung sampel ditambahkan 1,5 ml etanol (95%) dingin dan disimpan dalam suhu 4°C selama 30 menit. Untuk memisahkan endapan glikogen dalam sampel dilakukan sentrifugasi dengan kecepatan 2500 rpm selama 20 menit. Endapan yang diperoleh diencerkan dengan 1 ml aquades, diambil masing-masing 100 µl sampel otot dan 100 µl sampel hati lalu ditambahkan 3 ml antrone-asam sulfat 0,2% (w/v) sampai timbul panas. Timbulnya warna hijau, berarti sampel positif mengandung glikogen. Reaksi perubahan warna ini kemudian diukur absorbansinya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang 620 nm. Kadar glikogen sampel diukur menggunakan persamaan garis kurva standar glikogen.

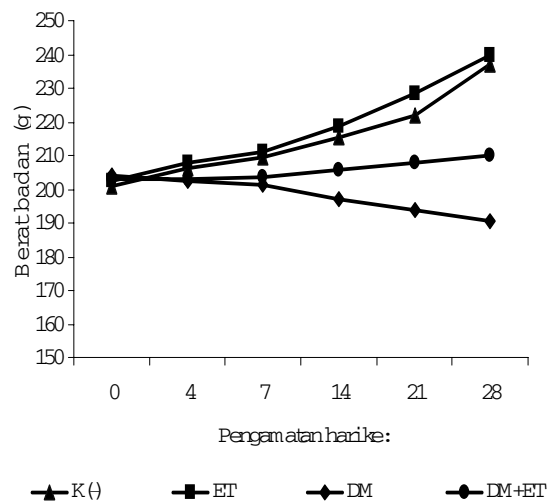
Rancangan Percobaan dan Analisis Data

Rancangan percobaan menggunakan Rancangan Acak Lengkap (RAL). Data yang diperoleh dianalisis dengan sidik ragam ANOVA. Jika perlakuan memberikan pengaruh yang nyata, maka pengujian dilanjutkan dengan uji beda Duncan pada taraf 5% (Steel dan Torrie, 1993).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Perubahan Bobot Badan Tikus

Respon perubahan bobot badan selama 28 hari percobaan disajikan pada Gambar 1. Pada Gambar 1 terlihat bahwa kelompok tikus kontrol negatif (K-) dan kelompok tikus positif ekstrak tempe (ET) memperlihatkan ke-naikan bobot badan yang konsisten selama perco-baan. Fluktuasi kenaikan bobot badan pada ke-dua kelompok ini mulai terlihat setelah 2 minggu



K(-): tikus kontrol negatif (normal) ; ET: tikus normal hanya diberi ekstrak tempe; DM: tikus positif diabetes mellitus; dan DM+ET: tikus positif DM dan diberi ekstrak tempe.

Gambar 1 Pola perubahan bobot badan tikus selama 28 hari percobaan

masa percobaan, bahkan kelompok tikus positif ekstrak tempe (ET) memperlihatkan kecenderungan kenaikan yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok tikus kontrol negatif (K).

Pada hari ke-28, kelompok tikus kontrol negatif (K-) mengalami kenaikan bobot badan 38,4 g (19,3%), sedangkan kelompok tikus positif ekstrak tempe (ET) mengalami kenaikan 40,4 g (20,3%) dan berbeda nyata (P<0,05) bila dibandingkan dengan kelompok tikus positif diabetes (DM) dan kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak tempe (DM+ET). Pada kelompok tikus positif diabetes (DM), bobot badan terlihat mulai mengalami penurunan pada minggu ke-2 dan terus berlanjut sampai pada akhir percobaan. Selama percobaan kelompok tersebut mengalami penurunan bobot badan sebesar 10,8 g (5,7%). Bobot badan kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak tempe (DM+ET) terlihat mengalami kenaikan pada minggu ke-2 setelah masa percobaan. Pada akhir percobaan, kelompok tersebut mengalami kenaikan bobot badan sebesar 9,4 g (4,7%). Data ini menunjukkan bahwa ekstrak tempe yang diberikan pada kelompok tikus positif diabetes (DM), mampu mempertahankan dan bahkan dapat meningkatkan bobot badan. Hal ini disebabkan karena tempe selain mengandung senyawa bioaktif, juga merupakan sumber zat gizi (protein, karbohidrat, dan lemak) yang dapat dimanfaatkan untuk meningkatkan berat badan.

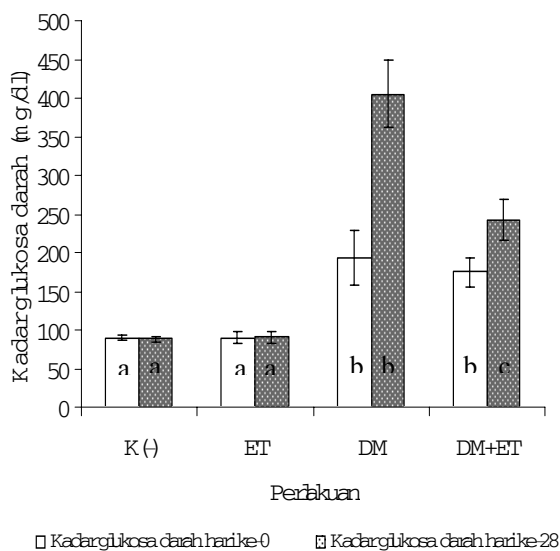
Terjadinya penurunan bobot badan pada kelompok tikus positif diabetes (DM) disebabkan karena pada tikus diabetes tidak mampu menggunakan glukosa sebagai sumber energi hal tersebut disebabkan karena terjadi kekurangan insulin. Meskipun tidak dilakukan pengukuran hormon insulin, secara teori dapat dipastikan bahwa tikus DM pada penelitian ini terjadi kekurangan insulin karena induksi aloksan merusak sel beta pankreas penghasil hormon insulin (Szkudelski 2001). Kekurangan insulin menyebabkan glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel sehingga kebutuhan energi untuk tubuh diperoleh dari hasil lipolisis. Lemak di berbagai jaringan dimobilisasi dan didegradasi melalui proses beta oksidasi untuk menghasilkan energi. Kehilangan lemak menyebabkan bobot badan menurun. Hal yang sama juga dilaporkan oleh Kim *et al.*, (2006), yang menyatakan bahwa kehilangan bobot badan merupakan salah satu karakteristik diabetes yang diinduksi dengan aloksan.

Kadar Glukosa Darah

Perubahan kadar glukosa darah seperti diperlihatkan pada Gambar 2 menunjukkan bahwa kelompok tikus K(-), kadar glukosa darahnya tetap normal dengan kisaran nilai antara 88,2-101,4 mg/dl. Keadaan yang sama juga diperlihatkan kelompok tikus ET yang menunjukkan kadar glukosa darahnya dalam kisaran normal (90,2-98,4 mg/dl). Hal tersebut

disebabkan karena tubuh melakukan homeostasis, yaitu menjaga agar kadar glukosa darah tetap pada kisaran normal. Kadar glukosa darah kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak (metanol) tempe (DM+ET) lebih rendah bila dibandingkan dengan kelompok tikus positif diabetes (DM). Apabila dibandingkan antara kelompok tikus kontrol negatif (K-) dengan kelompok tikus positif diabetes (DM) sampai pada akhir percobaan (hari ke-28) kadar glukosa darah tikus positif diabetes naik sebesar 359,18%, sedangkan pada kelompok tikus diabetes yang diberi ekstrak (metanol) tempe (DM+ET) kadar glukosa darah sebesar 242 mg/dl atau mampu menekan kadar glukosa darah sebesar 67,35%.

Beberapa penelitian pada hewan percobaan menunjukkan bahwa diet yang mengandung fitokimia kedelai berpengaruh pada metabolisme glukosa, demikian pula dalam mengontrol metabolisme hormon. Menurut Tsai *et al.*, (1983), konsumsi diet kedelai ternyata mampu menekan kadar glukosa dan trigliserida *postprandial*. Sementara, Vedavanam *et al.*, (1999) melaporkan bahwa secara *in vitro* pemberian fitokimia ekstrak kedelai dapat menghambat masuknya glukosa ke dalam membran *brush border* usus kelinci. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pengaruh pemberian ekstrak kedelai mampu menurunkan kadar glukosa darah *postprandial*.



K(-): tikus kontrol negatif (normal) ; ET: tikus normal hanya diberi ekstrak tempe; DM: tikus positif diabetes mellitus; dan DM+ET: tikus positif DM dan diberi ekstrak tempe.

Gambar 2 Kadar glukosa darah tikus percobaan hari ke-0 dan hari ke-28.

Kadar Glikogen Otot dan Hati

Hasil analisis terhadap perubahan glikogen otot dan hati pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan dan diberi ekstrak tempe selama 28 hari percobaan disajikan pada pada Tabel 1.

Pada kelompok tikus kontrol negatif (K-), kadar glikogen lebih banyak terdapat pada hati (227,56 µg/25 mg) daripada di otot (79,91 µg/25 mg). Pemberian ekstrak tempe pada tikus normal (ET) meningkatkan kadar glikogen baik pada hati (9,29%) mau pun pada otot (18,27%), namun hanya kenaikan kadar glikogen pada otot yang berbeda nyata (P<0,05) bila dibandingkan dengan kelompok tikus K(-).

Pada kelompok tikus positif diabetes (DM), kadar glikogen turun drastis baik pada hati (42,5%) mau pun pada otot (31,6%) dan kadarnya berbeda nyata (P<0,05) bila dibanding dengan kelompok tikus kontrol negatif K(-). Berbeda halnya dengan kelompok tikus positif diabetes (DM), tikus DM+ET justru mengalami kenaikan kadar glikogen pada hati sebesar 2,21%, pada otot sebesar 4,02%, dan secara statistika kadar

Tabel 1 Rata-rata kadar glikogen otot dan hati pada tikus normal, dan diabetes yang diberi ekstrak tempe selama 28 hari percobaan

Perlakuan	Rata-rata kadar glikogen (mikro g/ 25 mg)	
	Hati	Otot
K(-)	227,56 ± 12,98 b	79,91 ± 5,76 b
ET	248,67 ± 17,40 c	94,51 ± 13,11 c
DM	159,69 ± 5,00 a	60,74 ± 4,60 a
DM+ET	232,59 ± 15,89 bc	83,12 ± 2,05 b

Angka yang diikuti oleh huruf yang berbeda pada kolom yang sama menunjukkan hasil uji berbeda nyata ($P < 0,05$). K(-): tikus kontrol negatif (normal) ; ET: tikus normal hanya diberi ekstrak tempe; DM: tikus positif diabetes mellitus; dan DM+ET: tikus positif DM dan diberi ekstrak tempe.

glikogennya tidak berbeda nyata ($P > 0,05$) bila dibandingkan dengan kadar glikogen pada kelompok tikus K(-) dan kelompok tikus ET.

Organ hati memegang peranan penting sebagai penjaga (*buffering*) hiperglikemia *postprandial* dengan melibatkan mekanisme sintesis glikogen. Telah diketahui bahwa pada keadaan diabetes mellitus terjadi kegagalan kemampuan hati di dalam sintesis glikogen. Hal ini dikarenakan pada tikus diabetes induksi streptozotocin, enzim glikogen sintase fosfatase dalam bentuk aktif menjadi defektif sehingga aktivitasnya berkurang (Niewoehner dan Nuttall 1986). Enzim glikogen sintase merupakan enzim yang terlibat dalam sintesis glikogen, terutama berfungsi dalam membentuk ikatan glikosida C1 glukosa aktif dengan atom C4 residu glukosa terminal dari glikogen menghasilkan rantai panjang 9-11 residu glukosa dengan ikatan 1,4 glikosidis (Mayes 2003).

Berdasarkan hasil penelitian Ramesh dan Pugalendi (2006), tikus diabetes yang diberi umbelliferone, yaitu suatu benzopyrone yang merupakan derivat dari coumarin yang secara alami biasa ditemukan pada buah *Citrus aurantium*, terjadi peningkatan aktivitas enzim glukokinase, yaitu suatu enzim pertama yang mengawali rangkain proses pembentukan glikogen, peningkatan sekresi insulin, dan mempertahankan kadar glikogen pada hati.

Beberapa peneliti melaporkan mengapa pada tikus diabetes terjadi kegagalan

metabolisme glukosa sehingga terjadi penurunan kadar glikogen baik pada hati maupun pada otot. Menurut Woerle *et al.* (2006), pada diabetes tipe 2 terjadi kegagalan sekresi insulin, resistensi insulin, dan sensitivitas terhadap glukosa transporter (GLUT) menurun pada berbagai jaringan. Demikian juga menurut Jin *et al.*, (2007) pada tikus Zucker (fa/fa) diabetes terjadi resistensi otot skelet terhadap transport glukosa. Hal inilah yang menyebabkan terjadinya kegagalan metabolisme glukosa dan kegagalan glikogenesis di hati dan otot.

Aloksan yang digunakan untuk membuat tikus menjadi diabetes menyebabkan kerusakan sel beta pankreas. Akibatnya, tubuh kurang mampu menghasilkan insulin. Diduga penurunan aktivitas enzim yang terlibat dalam sintesis glikogen pada keadaan diabetes berhubungan dengan resistensi insulin pada berbagai jaringan. Oleh karena itu, mekanisme kerja ekstrak (metanol) tempe dapat meningkatkan kadar glikogen hati dan otot diduga melalui mekanisme stimulasi sel beta pankreas meningkatkan sekresi insulin. Hal ini merujuk pada hasil penelitian yang dilaporkan oleh Liu *et al.* (2006), yang menyatakan bahwa isoflavon genistein dapat meningkatkan sekresi insulin basal pada kultur jaringan sel beta pankreas.

SIMPULAN

Pemberian ekstrak tempe dosis 300 mg/kg bb/hari dapat meningkatkan bobot badan baik pada tikus normal mau pun pada tikus dalam keadaan diabetes serta dapat menurunkan kadar glukosa darah pada tikus dalam keadaan diabetes. Pemberian ekstrak tempe dosis 300 mg/kg bb/hari dapat meningkatkan kadar glikogen hati dan otot baik pada tikus normal mau pun pada tikus dalam keadaan diabetes.

UCAPAN TERIMAKASIH

Penelitian ini merupakan bagian dari Hibah Penelitian program Doktor, yang Dibiayai oleh Direktorat Jendral Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan Nasional, Sesuai dengan Surat kontrak Pelaksanaan Hibah Penelitian Nomor: 015/I3.24.4/SPK/BG-DP/2009.

DAFTAR PUSTAKA

- Baynes JW. 2005. Carbohydrate storage and synthesis in liver and muscle. In: Baynes JW, Dominiczak MH, Editor. *Medical Biochemistry*. 2nd Philadelphia. Elsevier Mosby, Hlm:157-174.
- Jin ES, Park BY, Sherry AD, Malloy CR. 2007. Role of excess glycogenolysis in fasting hyperglycemia among pre-diabetic and diabetic Zucker (*fa/fa*) rats. *Diabetes* 56:777-785.
- Jung UJ, Lee MK, Park YB, Jeon SM, dan Choi MS. 2006. Antihyperglycemic and antioxidant properties of caffeic acid in *db/db* mice. *J Pharmacol and Experimental Therapeutics* 318:476-483.
- Kim JS, Ju JB, Choi CW, Kim SC. 2006. Hypoglycemic and antihyperlipidemic effect of four Korean medicinal plants in alloxan induced diabetic rats. *Am J Biochem and Biotech* 2: 154-160.
- Liu D, Zhen W, Yang Z, Carter JD, Reynolds KA. 2006. Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic-cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway. *Diabetes* 55:1043-1050.
- Mayes PA. 2003. Metabolisme glikogen. DI dalam: Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Biokimia Harper's Edisi 25*. Penerjemah: Hartono A. Penerbit EGC. Hlm:187-194. Terjemahan dari Harper's Biochemistry.
- Niewoehner CB, Nuttall FQ. 1986. Mechanism of stimulation of liver glycogen synthesis by fructose in alloxan diabetic rats. *Diabetes* 35:705-711.
- Park SH, Min TS. 2006. Caffeic acid phenethyl ester ameliorates changes in IGFs secretion and gene expression in streptozotocin-induced diabetic rats. *Life Sci* 78:1741-1747.
- Pawiroharsono S. 1995. Metabolisme Isoflavon dan Faktor II (6,7,4' Trihidroksi Isoflavon) pada proses pembuatan tempe. Di dalam *Prosiding Simposium Nasional Pengembangan Tempe Dalam Industri Pangan Modern*. 15-16 April 1995. Universitas Gajah Mada. Pp. 165-174.
- Persaud SJ, Haris TE, Burns CJ, Jones PM. 1999. Tyrosine kinases play a permissive role in glucose-induced insulin secretion from adult rat islet. *J Mol Endocrinol* 22:19-28.
- Peungvicha P. 1998. 4-Hydroxybenzoic acid: a hypoglycemic constituent of aqueous extract of Pandanus odoratus root. *J Ethnopharmacol*. 62:79-84.
- Ramesh B, Pugalendi KV. 2006. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. *J Med Food* 9 (4) 2006, 562-566.
- Scalbert A, Johnson IT, Saltmarsh M. 2005. Polyphenols: antioxidants and beyond. *Am J Clin Nutr* 81:215S-217S.
- Suarsana N, Prioseryanto BP, Bintang M, Wresdiyati T. 2008. Aktivitas daya hambat enzim α -glukosidase dan efek hipoglikemik ekstrak tempe pada tikus diabetes. *Jurnal Veteriner* 9 (3):122-127
- Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. 2005. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet*. 365: 1333-46.
- Steel RGD, Torrie JH. 1993. *Prinsip dan Prosedur Statistika, suatu pendekatan biometrik*. Jakarta. PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Szkudelski T. 2001. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in cells of the rat pancreas. *Physiol Res* 50:536-546
- Tsai AC, Mott EL, Owen GM. 1983. Effects of soy polysaccharide on gastrointestinal functions, nutrient balance, steroid excretions, glucose tolerance, serum lipids and other parameter in humans. *Am J Clin Nutr* 38:504-511.
- Vedavanam K, Srijayanta S, O'Reilly J. 1999. Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soybean phytochemical extract (SPE). *Phytother Res* 13:601-1068.
- Woerle HJ, Szoke S, Meyer S, Dostou JM, Wittlin SD, Gosmanov NR, Welle SL, Gerich JE. 2006. Mechanisms for abnormal postprandial glucose metabolism in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 290: E67-E77.