

PENGARUH DOSIS DAN LAMA PEMBERIAN EKSTRAKIDAUN ASAM JAWA (*TAMARINDUS INDICA LINN*) TERHADAP HOMA- β PADA TIKUS MODEL DIABETES MELLITUS TIPE 2

The effect of Tamarind Leaf (tamarindus indica linn) Extract on HOMA- β in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus Model

Devi Novia^{1*}, Sugiarto^{1,2}, Yulia Lanti Dewi^{1,3}

¹Program Studi Ilmu Gizi, Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta

²Program Studi Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Sebelas Maret Surakarta

³Program Studi Ilmu Gizi, Pascasarjana Universitas Sebelas Maret Surakarta

*E-mail: devi92novia@gmail.com

ABSTRAK

Saat ini beban epidemiologis diabetes meningkat dengan gejala panjang yang mengancam jiwa dan efek dari obat antidiabetik. Kurangnya aktivitas insulin merupakan salah satu tanda dari diabetes mellitus. Mekanisme di dalam antidiabetes yaitu stimulasi sel β -Langerhans yang mengeluarkan insulin dan menghambat aktivitas enzim. Tujuan dari penelitian ini yaitu menganalisis pengaruh pemberian ekstrak daun asam jawa terhadap kadar homa- β pada tikus model diabetes mellitus tipe 2. Studi ini menggunakan 30 ekor tikus wistar jantan berusia 8–12 minggu dengan berat badan 150–200 gram dan dipisahkan ke dalam 5 kelompok. Kelompok pertama yaitu kelompok KN (tikus DMT2 + standar diet), kelompok 2 yaitu KP (tikus DMT2 + Acarbose), kelompok 3 yaitu P1 (tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 28 mg/200gr/hari), kelompok 4 yaitu P2 (tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 56 mg/200gr/hari), dan kelompok 5 yaitu P3 (tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 112 mg/200gr/hari). Metode pengukuran untuk Homa- β yaitu menggunakan rumus yang telah terstandar dan menggunakan hasil pemeriksaan darah untuk glukosa darah puasa dan kadar insulin. Hasil dari penelitian antar variabel menggunakan *one-way* Anova yaitu terdapat perbedaan yang bermakna antara kadar homa- β dengan pemberian ekstrak daun asam jawa pada tikus model diabetes mellitus tipe 2 ($p < 0,05$). Pada ke-5 kelompok perlakuan terdapat perbedaan yang bermakna. Pada hari ke-7 terjadi peningkatan kadar homa- β pada kelompok KP, P1, P2, dan P3 sedangkan pada kelompok KN mengalami penurunan pada kadar homa- β . Kelompok P3 terlihat paling tinggi meningkatkan kadar homa- β hari ke-14, akan tetapi pada hari ke-14 tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok obat acarbose ($99,57 \pm 6,41$) dan kelompok P3 ($15,09 \pm 1,71$). Kesimpulannya pemberian ekstrak daun asam jawa dosis 28,56, dan 112 mg/kgBB/hari secara bermakna meningkatkan kadar HOMA- β selama 7 dan 14 hari pada tikus model diabetes mellitus tipe 2.

Kata kunci: diabetes mellitus tipe 2, ekstrakidaun asamijawa, homa- β

ABSTRACT

Nowadays the epidemiological burden of diabetes increases with long life-threatening symptoms and the effects of antidiabetic drugs. Lack of insulin activity is one of the signs of a drop in diabetes mellitus. The mechanisms in antidiabetic include stimulating β -Langerhans cells which secrete insulin and inhibit enzyme activity. The purpose of this study was to analyze the effect of giving tamarind leaf extract on levels of homa- β in type 2 diabetes mellitus rats. This study used 30 male Wistar rats aged 8-12 weeks with a bodyweight of 150-200 grams and separated into 5 groups. The first group is KN group (DMT2 mice + standard diet), group 2 is KP (DMT2 + Acarbose mice), group 3 is P1 (DMT2 mice + tamarind leaf extract 28 mg / 200gr / day), group 4 is P2 (rat DMT2 + tamarind leaf extract 56 mg / 200gr / day), and group 5 is P3 (DMT2 rat + tamarind leaf extract 112 mg / 200gr / day). The measurement method for Homa- β is to use a standardized formula and use the results of blood tests for fasting blood glucose and insulin levels. The results of the inter-variable study using *one-way* Anova found a significant difference between the levels of homa- β and the administration of tamarind leaves extract in rats with type 2 diabetes mellitus model ($p < 0.05$). There were significant differences in the 5 treatment groups. On the 7th day, there was an increase in homa- β levels in the KP, P1, P2, and P3 groups while in the KN group decreased in homa- β levels. The P3 group was seen to have the highest increase in homa- β levels in the 14th day, but on the 14th day there was no significant difference between the acarbose drug group (99.57 ± 6.41) and the P3 group ($15.09 \pm 1, 71$). The conclusion was the administration of

tamarind extract at a dose of 28.56, and 112 mg/kgBW/day significantly increased levels of HOMA- β for 7 and 14 days in rats with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, Tamarind Leaf Extract, Homa- β

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas. Secara umum, diagnosis diabetes mellitus didasarkan oleh manifestasi umum seperti peningkatan glukosa dan patofisiologinya bervariasi tergantung oleh masing-masing individu (American Diabetes Association, 2011; Lemaitre et al, 2015; Ussher et al, 2010). Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, sel beta pankreas masih bisa menyekresikan insulin akan tetapi insulin tersebut resisten dan glukosa tidak bisa masuk ke dalam sel lemak (Fumiaki et al., 2013).

Homeostasis Model of Assesment (HOMA) digunakan untuk menilai fungsi sel beta. Model HOMA pertama kali ditemukan pada tahun 1985. Pada penggunaannya, banyak model komputer telah tersedia untuk menghitung kerusakan sel β pankreas (Genova et al., 2014). Tes toleransi glukosa oral (TTGO) merupakan salah satu tes yang digunakan untuk menilai kerusakan sel β pankreas dan hanya dapat menjelaskan 27–64% perkiraan kerusakan sel beta pankreas.

Beberapa penelitian dengan studi *cross-sectional* telah menunjukkan bahwa kadar HOMA- β yang rendah dapat dikaitkan dengan peningkatan prevalensi tingginya glukosa dan diabetes mellitus tipe 2 di Jepang serta Meksiko (Yu et al., 2014). Studi lainnya, menunjukkan peran HOMA- β dalam memprediksi risiko diabetes mellitus tipe 2 di masa depan dalam populasi yang berbeda (Shuang et al., 2015; Park et al., 2013; Raquel et al., 2011; Babulreddy et al., 2013).

Salah satu mekanisme diabetes mellitus yang terjadi dalam aktivitas anti-diabetes yaitu menstimulasi sel β Langerhans yang menghasilkan insulin dan menghambat aktivitas enzim. Anti-diabetes yang dapat menstimulasi sel β pankreas dengan antioksidan salah satunya yaitu daun asam jawa. Daun asam jawa mengandung berbagai macam vitamin seperti thiamin, riboflavin, niasin, asam askorbat, dan β -karoten serta mengandung flavonoid, saponin. Kadar fenol total dalam daun

asam jawa yaitu 0,35–8,24% (Escalona et al., 2015; Haque et al., 2015; Takumi et al., 2015).

Alasan dilakukannya studi ini adalah untuk menilai perbaikan sel beta pankreas dengan penggunaan ekstrak daun asam jawa. Tujuan penelitian adalah untuk menganalisis pengaruh dosis dan lama pemberian ekstrak daun asam jawa terhadap kadar HOMA- β pada tikus model diabetes mellitus tipe 2.

METODE

Komite etik Universitas Sebelas Maret telah menyetujui studi ini dengan nomor protokol 474/UNS27.06 / KEPK / EC / 2019. Hewan coba pada studi ini dipelihara di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta dan dilakukan pada bulan Desember – Januari 2019. Jenis penelitian ini merupakan penelitian *eksperimen laboratorik* dengan rancangan *Pre and Post Test Control Group Design*. Penelitian ini menggunakan 5 kelompok perlakuan dengan randomisasi sederhana. Populasi pada penelitian ini yaitu tikus *Albino Wistar* jantan dengan umur 8-12 minggu dengan berat 150–200 gram. Untuk menentukan jumlah sampel, peneliti menggunakan rumus *Federer* sehingga didapat jumlah sampel antar kelompok adalah 6. Total sampel dalam penelitian ini yaitu 30 ekor tikus.

Tikus di pelihara di ruangan khusus dan ditempatkan di kandang polypropylene yang higienis yang didalamnya diisi oleh 6 tikus dalam satu kandang besar. Tikus disimpan di ruangan dengan suhu 27–29°C, kelembaban 70–90%, 12 jam siklus lampu terang dan gelap (lampu dihidupkan pukul 07.00 WIB). Daun asam jawa diperoleh dari petani setempat di Karanganyar, Indonesia. Daun asam jawa yang masih hijau dibersihkan, dicuci dengan air mengalir, kemudian penyortiran basah dilakukan untuk menghilangkan batang utama, dikeringkan selama 3 hari sambil memisahkan tangkai daun ibu. Proses pengeringan dilakukan menggunakan oven dengan suhu 40°C, tujuannya adalah untuk meningkatkan mutu

penyimpanan, mencegah perubahan mikrobiologi dan kimia selama 1 hari (24 jam).

Maserasi adalah metode ekstraksi padat-cair bertahap yang dilakukan dengan membiarkan padatan tenggelam dalam pelarut. Serbuk yang dihasilkan kemudian dimaserasi dengan perbandingan daun asam jawa : pelarut etanol 96% yaitu 1:10. Untuk langkah maserasi, serbuk direndam selama 2 hari (48 jam), kemudian disaring untuk memisahkan pulp dan filtrat, setelah itu filtrat dimasukkan ke dalam *rotary evaporator* dengan kecepatan 100 rpm dan suhu 600°C. Hasil akhirnya adalah ekstrak kental daun asam. Ekstrak kental daun asam dimasukkan ke dalam wadah yang berbahan kaca, tertutup, dan ditaruh pada suhu kamar untuk menjaga kesegaran dan menghindari kerusakan nutrisi.

Pembuatan tikus diabetes mellitus tipe 2 dilakukan dengan induksi nicotinamide (NA) injeksi 110mg / kgBB secara intraperitoneal dan disuntikkan ke dalam rongga perut tanpa mempengaruhi organ, dibiarkan selama 15 menit setelah itu streptozotocin (STZ) dengan dosis 45 mg/kgBB disuntikkan. Di rongga perut, STZ dan NA akan segera diserap karena di rongga perut terdapat banyak pembuluh darah sehingga kondisi hiperglikemia akan cepat tercapai. Pakan yang digunakan dalam pemeliharaan tikus adalah AD 2. Kandungan dari AD II yaitu Energi 315–335 kalori, Karbohidrat 53–57%, Air Max 12%, Protein Kasar Min 15%, Lemak Kasar 3–7%, Serat Kasar Max 6%, Abu Max 7%, Kalsium 0,9–1,1 %, Phosphor 0,6–0,9%. Pakan diberikan sebanyak 10% bobot badan. Air minum diberikan secara adlibitum dan pergantian air minum setiap hari pada pagi hari.

Tiga puluh tikus dikelompokkan menjadi 5 kelompok perlakuan. Kelompok 1 adalah KN (STZ + diet standar (AD 2) + Aquades), kelompok 2 adalah KP (STZ + diet standar + Acarbose), kelompok 3 adalah P1 (STZ + diet standar + dosis ekstrak asam jawa 28 mg/ 200gr/hari), kelompok 4 adalah P2 (STZ + diet standar + ekstrak dosis daun asam jawa 56 mg / 200gr/hari), kelompok 5 adalah P3 (STZ + diet standar + dosis ekstrak asam jawa 112 mg/ 200gr /hari). Dasar dari penentuan dosis tersebut mengikuti penelitian pendahuluan dengan penggunaan ekstrak daun asam jawa pada mencit dan dosis yang paling berpengaruh adalah 56 mg/KgBB/hari sehingga pada penelitian ini

dijadikan nilai tengah. Pada penelitian ini variabel perancu telah diminimalisir dari kriteria inklusi dan eksklusi.

Ekstrak daun asam diberikan sekali sehari melalui tabung nasogastrik (NGT) pada waktu pagi hari. Tikus kemudian diamati untuk Homa-β sebelum (hari 0) dan setelah intervensi (hari 7 dan 14). Perhitungan Homa-β menggunakan rumus yaitu:

$$HOMA - \beta = \frac{360 \times \text{Kadar Insulin } (\mu\text{U/ml})}{GDP \text{ (mg/dl)} - 63}$$

Semua data dianalisis menggunakan SPSS, Versi 16, Chicago, IL, USA. Uji normalitas data dilakukan dengan menggunakan uji Shapiro-Wilk. Data terdistribusi normal jika nilai $p > 0,05$. Kemudian data homogenitas diuji dengan nilai $p > 0,05$ yang berarti bahwa data tersebut memiliki varian yang homogen. Perbedaan efek dari lima kelompok perlakuan dianalisis menggunakan uji statistik parametrik *One Way Anova* untuk data terdistribusi normal dan homogen, diikuti oleh uji Post Hoc dengan *Tukey High Significant Difference (HSD)*, tetapi jika data terdistribusi normal dan tidak homogen dilanjutkan dengan tes Games Howell untuk mengetahui ada atau tidaknya perbedaan efek antara pasangan kelompok perlakuan.

Adapun data yang terdistribusi tidak normal, digunakan uji statistik non parametrik *Kruskal Wallis*. Pada penelitian ini, nilai kadar homa-β dianalisis dan data terdistribusi normal ($p > 0,05$) serta homogenitas. Kemudian data dianalisis menggunakan *one-way Anova* didapat ada hubungan yang bermakna dan dilakukan uji lanjutan yaitu *Post Hoc* dengan *Tukey High Significant Difference (HSD)*.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pemeriksaan kadar homa-β dilakukan sebanyak 3 kali yaitu H0, H7, dan H14.

Berdasarkan Tabel 1, terlihat bahwa rata-rata kelompok perlakuan dosis dan lama pemberian pada kadar homa-β mempunyai perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Untuk melihat secara lebih lanjut mengenai dosis dan lama pemberian ekstrak

Tabel 1. Pengaruh Dosis dan Lama Waktu Pemberian Ekstrak Daun Asam Jawa pada Homa-β Tikus

Dosis (%)	Lama Waktu			p
	0	7	14	
KN	21,35±0,16	20,97±0,03	20,39±0,25	<0,005
KP	22,14±0,48	41,53±0,95	99,57±6,41	<0,005
P1	22,62±0,95	36,87±1,48	55,41±1,89	<0,005
P2	22,33±0,31	41,37±0,85	80,67±3,69	<0,005
P3	22,70±0,72	48,13±2,48	105,09±1,71	<0,005

Keterangan: KN= Tikus DMT2; KP= Tikus DMT2 + acarbose 1,8 mg/200gr/hari; P1= Tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 28 mg/200gr/hari; P2= Tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 56 mg/200gr/hari; P3= Tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 112 mg/200gr/hari.

daun asam jawa terhadap kadar homa-β dapat terlihat pada Tabel 2.

Berdasarkan Tabel 2, diketahui bahwa rerata kadar Homa-β di hari ke-0 berkisar antara 21 hingga 22. Dari kelompok perlakuan KP, P1, P2, dan P3 terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Setelah perlakuan selama 7 hari, terjadi peningkatan kadar homa-β pada kelompok KP, P1, P2, dan P3. Sedangkan pada kelompok KN terjadi penurunan pada kadar homa-β. Tidak ada perbedaan yang bermakna pada kelompok obat acarbose dengan P2 pada hari ke-7. Pada hari ke-14, dosis 112 mg/200gr/hari yaitu kelompok P3 terlihat paling tinggi meningkatkan kadar homa-β hari ke-14, akan tetapi pada hari ke-14 tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara

Tabel 2. Pengaruh Dosis dan Lama Waktu Pemberian Ekstrak Daun Asam Jawa Terhadap Homa-β Tikus pada 7 dan 14 Hari

Dosis	Δ (%) 7 hari	P	Δ (%) 14 hari	P
KN : KP	-20,56*	<0,005	-79,17*	<0,005
KN : P1	-15,90*	<0,005	-35,01*	<0,005
KN : P2	-20,40*	<0,005	-60,27*	<0,005
KN : P3	-27,16*	<0,005	-84,69*	<0,005
KP : P1	4,66*	0,001	44,15*	<0,005
KP : P2	0,15	0,998	18,90*	0,002
KP : P3	-6,60*	0,004	-5,52	0,355
P1 : P2	-4,50*	0,001	-25,25*	<0,005
P1 : P3	-11,26*	<0,005	-49,67*	<0,005
P2 : P3	-6,75*	0,004	-24,42*	<0,005

Keterangan : KN= Tikus DMT2; KP= Tikus DMT2 + acarbose 1,8 mg/200gr/hari; P1= Tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 28 mg/200gr/hari; P2= Tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 56 mg/200gr/hari; P3= Tikus DMT2 + ekstrak daun asam jawa 112 mg/200gr/hari.

kelompok obat acarbose dan kelompok P3. Pada tabel 2 terlihat bahwa selisih peningkatan yang paling baik adalah P3 yaitu -25,43 di hari ke-7 dan -82,38 di hari ke-14.

Pada Tabel 1 menunjukkan bahwa pada kelompok KN mengalami penurunan pada homa-β, dan terlihat bahwa pada P3 memiliki peningkatan kadar homa-β dan hampir sama dengan kerja obat acarbose atau kelompok KP. Pada Tabel 1 diketahui bahwa lama pemberian dan dosis meningkatkan kadar homa-β pada kelompok KP, P1, P2, dan P3. Setelah hari ke-7 perlakuan, rerata kadar homa-β yang paling tinggi menunjukkan peningkatan adalah kelompok P3 (48,13±2,48). P2 dengan KP memiliki peningkatan kadar homa-β yang hampir sama. Pada hari ke-14, P3 masih menunjukkan peningkatan kadar homa-β yang paling besar yaitu 105,09±1,71 Hasil interaksi dua faktor antara dosis dan lama waktu memiliki perbedaan yang bermakna ($p < 0,005$).

Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadi penurunan kadar homa-β pada KN (kontrol negatif) dan semakin lama perlakuan, peningkatan kadar homa-β semakin kuat. Peningkatan kadar homa-β dimungkinkan akibat adanya hiperglikemia. Hiperglikemia kronik pada DMT2 mengakibatkan sel β pankreas keracunan glukosa dan mengalami apoptosis. Homa-β merupakan indikator yang mengukur tingkat kekuatan sel beta pankreas untuk memproduksi insulin.

Semakin besarnya nilai kadar homa-β makan kekuatan sel beta akan semakin baik (Ghaffari et al, 2016; Havulinna et al, 2016; Forouhi et al, 2014). Pemberian ekstrak daun asam jawa dan acarbose selama 7 dan 14 hari mengakibatkan peningkatan kadar homa-β. Semakin lama pemberian ekstrak daun asam jawa, semakin meningkat kadar homa-β pada tikus DMT2.

Secara statistik, tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok acarbose dengan kelompok P1, P2, dan P3 namun terlihat pada Tabel 2 bahwa selisih kadar homa-β yang paling tinggi ada pada kelompok P3 yaitu dosis 112 mg/200gr/hari. Pada tikus yang diinduksi STZ-Na terjadi hiperglikemia sehingga menyebabkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) meningkat. Terbentuknya ROS akan menyebabkan depolarisasi membran sel beta dan peningkatan Ca^{2+} , sehingga sitosol akan mengaktifasi berbagai enzim yang

menyebabkan peroksidasi lipid, fragmentasi DNA, dan fragmentasi protein. Akibatnya sel beta pankreas menjadi nekrosis, sehingga fungsinya untuk sintesis dan sekresi insulin menurun. Perbaikan sel beta pankreas terjadi karena adanya antioksidan di dalam ekstrak daun asam jawa.

Adanya peningkatan antioksidan di dalam pankreas akan meningkatkan fungsi sel beta pankreas sehingga menghasilkan insulin dan menghambat aktivitas enzim. Pada penelitian yang dilakukan oleh Olfiana *et al.* (2017), menyatakan bahwa ekstrak daun asam jawa sebanyak 40 mg/KgBB berpengaruh terhadap penurunan kadar gula darah pada mencit. Pada penelitian tersebut meskipun sudah menurunkan kadar gula darah akan tetapi tidak melihat perbaikan kondisi sel beta pankreas maka dari itu penelitian ini melihat perbaikan sel beta pancreas dan belum ada penelitian yang membahas kaitannya daun asam jawa dengan sel beta pancreas.

KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak daun asam jawa dosis 28,56, dan 112 mg/kgBB/hari secara bermakna meningkatkan kadar HOMA- β selama 7 dan 14 hari pada tikus model diabetes mellitus tipe 2. Perlu diadakannya studi lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian ekstrak daun asam jawa dengan subjek penderita DMT2 dengan kriteria inklusi, kelompok umur, serta berbasis gender.

PERSANTUNAN

Kami sangat menghargai dan berterima kasih kepada Bpk. Yulianto, staf laboratorium makanan dan pusat studi gizi, Universitas Gadjah Mada atas kerja keras dan bimbingannya dalam memelihara dan menguji sampel selama penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

American Diabetes Association. (2011) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 34(suppl 1): S62–S69.

Babulreddy N, S.P. Sahoo, S. Ramachandran, M.D. Dhanaraju. (2013). Anti-Hyperglycemic Activity Of Cucum is Melo LeaffExtracts In Streptozotocin Induced Hyperglycemia In Rats. *International Journal Pharm Res Allied Science*. 22-27.

Escalona Arranz, J. C., Perez Roses, R., Rodríguez Amado, J., Morris Quevedo, H. J., Mwasi, L. B., et al. (2015). Antioxidant and toxicological evaluation of Tamarindus indica L. leaf fluid extract. *Natural Product Research*, vol.30, no.4.

Forouhi NG, Koulman A, Sharp SJ, Imamura F, Kroger JJ, Schulze MB., et al. (2014). Differences in the prospective association between individual plasma phospholipid saturated fatty acids and incident type 2 diabetes: the EPIC InterAct case cohort study. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 810-8.31.

Fumiaki Imamura, Kenneth J. Mukamal, James B. Meigs, Jose A. Luchsinger, Joachim H. et al. (2013). Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus Preceded by β -Cell Dysfunction, Insulin Resistance or Both in Older Adults. *American Journal of Epidemiology*. 177; 12.

Genova M P, K. Todorova-Ananieva, B. Atanasova and K. Tzatchev. (2014). Assessment of Beta Cell Function during pregnancy And after Delivery. *Acta Medica Bulgarica*. 41(1):5-12(8).

Ghaffari MA., Payami SA., Payami Seyed-Peyman, Larky DA., Nikzamir A., Ghorban MZ. (2016). Evaluation of Insulin Resistance Indices in Types 2 Diabetic Patients Treated with Different AntiDiabetic Drugs. *Journal of Endocrine and Metabolic Diseases*. 95-101.

Haque N., Sofi G., Ali W., Rashid M., Itrat M. (2015). A Comprehensive Review of Phytochemical and Pharmacological Profile of Anar (Punica Granatum Linn): A heaven's fruit. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine*, vol.1, no.1.

Havulinna AS, Sysi-Aho M, Hilvo M, Kauhanen D, Hurme R, Ekroos K, et al. (2016). Circulating Ceramides Predict Cardiovascular Outcomes in the Population Based FINRISK 2002 Cohort. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2424-2430.

Lemaitre RN, Fretts AM, Sitlani CM, Biggs ML, Mukamal K, King IB, et al. (2015). Plasma phospholipid very long-chain saturated fatty acids and incident diabetes in older adults: the Cardiovascular Health Study. *The American journal of clinical nutrition*. 101: 1047-54.

Olfiana T. Lahamado, Sri M. Sabang, Dan Kasmudin Mustapa. (2017). Ekstrak Daun Asam Jawa (*Tamarindus Indica* L.) Sebagai Antidiabetes. *Journal of Akademika Kimia*. vol.6, no.1

- Park S, M-Y Kim, S H Baik, J-T Woo, Y J Kwon, J W Daily. (2013). Gestational diabetes is associated with high energy and saturated fat intakes and with low plasma Visfatin and adiponectin levels independent of pre-pregnancy BMI. *European Journal of Clinical Nutrition*. 67: 196-201. 42.
- Raquel A , Laura , Gerardo Weisstaub, Lydia M , Cecilia BA., Estela Blanco. (2011). High HOMA-IR, adjusted for puberty, relates to the metabolic syndrome in overweight and obese children youths. *Paediatr Diabetes*. 212-8.
- Shuang Zheng, Huan Zhou, Tingting Han, Yangxue Li, Yao Zhang, Wei Liu. (015). Clinical characteristics and beta cell function in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with different levels of serum triglyceride. *BMC Endocrine Disorders*.15: 21.
- Takumi Hirata, Aya Higashiyama, Yoshimi Kubota, Kunihiro Nishimura, Daisuke Sugiyama, Aya Kodata. (2015). HOMA-IR Values are Associated With Glycemic Control in Japanese Subjects Without Diabetes or Obesity: The KOBE Study. *Journal Epidemiol*. 407- 414.
- Ussher JR, Koves TR, Cadete VJ, Zhang L, Jaswal JS, Swyrd SJ, Lopaschuk DG, Proctor SD, Keung W, Muoio M and Lopaschuk GD. (2010). Inhibition of de novo ceramide synthesis reverses diet-induced insulin resistance and enhances whole-body oxygen consumption. *Journal of Diabetes*. 59:2453-64.
- Yu X, Chen P, Wang H, Jin H, Jia W, Wang L. (2014). Clinical study of exercise on improvement of β -Cell function and insulin resistance in non-diabetic young offspring of diabetic patients. *Journal of Endocrinological investigation*. 37(4):353-358