

Pengaruh Pemberian Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) terhadap Kadar Adiponektin pada Tikus Putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) model Diabetes Mellitus.

Prasilia S. Ramandita., Dr.dr. Nurdiana, M.Kes., Fuadiyah Nila K, S.Gz.MPH

Adiponektin adalah suatu hormon yang memiliki peranan dalam menurunkan kadar gula darah melalui peningkatan sensitifitas insulin dan mempengaruhi metabolisme tubuh termasuk oksidasi asam lemak dan penggunaan glukosa oleh jaringan tubuh. Penelitian ini bertujuan membuktikan bahwa Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*) yang kaya akan albumin dan asam amino dapat meningkatkan kadar adiponektin pada model diabetes mellitus. Studi eksperimental menggunakan *Post Test Only with Control Group Design* dilakukan terhadap hewan coba tikus Wistar jantan. Sampel dipilih secara random sampling untuk dibagi ke dalam 2 bagian yang masing-masing bagian terdiri dari 5 kelompok yaitu kelompok normal atau kelompok K-, kelompok Diabetes atau kelompok K+, Perlakuan1 (DM+ekstrak 3ml/kgBB), Perlakuan2 (DM+ekstrak 6ml/kgBB), Perlakuan3 (DM+ekstrak 9ml/kgBB). Bagian pertama diberi ekstrak selama 4 hari dan bagian kedua diberi ekstrak selama 8 hari. Variabel yang diukur adalah kadar adiponektin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kenaikan kadar adiponektin setelah pemberian ekstrak antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak berbeda bermakna baik untuk kelompok pada bagian pertama (*kruskal wallis*, $p>0,5$) dan kelompok pada bagian kedua (*kruskal wallis*, $p>0,5$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah ekstrak ikan gabus tidak dapat meningkatkan kadar adiponektin pada hewan coba diabetes mellitus. Berdasarkan hasil penelitian ini, disarankan agar pemberian ekstrak ikan gabus diberikan dalam jangka panjang (>8 hari) sehingga dapat melihat tren kadar adiponektin dan faktor lain yang mempengaruhinya.

Kata kunci : Diabetes Mellitus, Ekstrak Ikan Gabus (*Channa striata*), Kadar Adiponektin

PENDAHULUAN

Adiponektin plasma mempengaruhi metabolisme glukosa dan lemak di hati dan jaringan otot. Di hati, penurunan adiponektin menyebabkan penurunan sensitifitas insulin yang akan memperparah keadaan diabetes mellitus. Sehingga berakibat terhadap penurunan uptake glukosa dan peningkatan asam lemak bebas.¹⁻⁴ Selain mempengaruhi sensitifitas insulin, sekresi adiponektin juga dipengaruhi oleh insulin itu sendiri sehingga terjadi timbal balik dalam hubungan adiponektin dan insulin.¹ Karena hal itu, kadar adiponektin yang

rendah seringkali ditemukan dalam kondisi Diabetes Mellitus.⁵

Beberapa asam amino yang merupakan penyusun dari albumin diketahui juga sebagai bahan penyusun atau subtract untuk sintesis adiponektin karena itu pemberian albumin diharapkan dapat meningkatkan sekresi adiponektin pada jaringan lemak.⁶

Salah satu sumber albumin yang banyak dikenal yaitu ikan gabus (*Channa striata*) yang dalam ekstraknya mengandung zat gizi yang cukup tinggi. Salah satunya yaitu Albumin, Zn, Cu dan asam amino yang cukup beragam yang terdiri dari asam amino essential dan non essential seperti Fenilalanin,

Isoleusin, Leusin, Asam Aspartat, Asam Glutamate, dll.⁷

Karena hal tersebut diperlukan adanya penelitian yang dapat menjelaskan pengaruh pemberian ekstrak ikan gabus (*Channa striata*) terhadap kadar Adiponektin pada tikus putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) model Diabetes Mellitus.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain penelitian *True Experimental: Post Test Only with Control Group Design*. Rancangan penelitian ini dibagi menjadi 2 bagian yaitu bagian pertama yang dilakukan pada hewan coba model Diabetes Mellitus yang diberi perlakuan ekstrak *Channa striata* (ECS) selama 4 hari dan bagian kedua yang dilakukan pada hewan coba model Diabetes Mellitus yang diberi perlakuan ECS selama 8 hari. Perbedaan lama perlakuan dilakukan untuk melihat pola kadar Adiponektin.

Hewan model yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus novergicus strain Wistar*) dan setiap bagian penelitian subjek yang digunakan berbeda. Dalam setiap tahap penelitian dilakukan adaptasi dan kemudian diambil secara randomisasi sebagai sampel kelompok normal (K-). Sedangkan yang lain diberi injeksi STZ dosis tunggal 60 mg yang kemudian dipantau selama 3 minggu untuk Kadar Glukosa Darahnya. Bagi tikus yang Kadar Glukosa Darahnya >300mg/dl dan tetap stabil selama 3 minggu dikelompokkan menjadi satu dan dilakukan randomisasi untuk kemudian dibagi menjadi 4 kelompok. Sehingga terdapat 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok K-(tikus normal), K+ (Tikus model DM tanpa perlakuan), P1 (Tikus model DM dengan ECS 3ml/kgBB), P2 (Tikus model DM dengan ECS 6ml/kgBB) dan P3 (Tikus model DM dengan 9ml/kgBB).

Alat dan Bahan :

Tikus *Rattus norvegicus* jantan *strain Wistar*, pakan standard, aquades, ekstrak ikan gabus (*Channa striata*), bahan anestesi, serum darah tikus, Reagen Griess, STZ, ELISA-Kit.

Makanan yang diberikan pada hewan model kelompok kontrol negatif dan kontrol positif, yang dimodifikasi dari *Confeed PAR-S*, tepung terigu dan air. *Comfeed PAR-S* yaitu air 12 %, protein 11%, lemak 4%, serat 7%, abu 8%, Ca 1,1%, Phospor 0,9%, antibiotika 5,94% sebanyak 16.14 gram Tepung terigu (23,53%) sebanyak 7,17 gram Air (23,53%) sebanyak 7,17 gram.

Alat yang digunakan antara lain : Kandang tikus, timbangan digital, pengukur kadar glukosa darah, *stomach cannula*, spuit injeksi, pita/penggaris, kamera digital *Casio Exilim 12.1 pixel*, pisau bedah, gunting ujung runcing, microtom, pin, refrigerator, *Chromatography multichack* (Nesco), *microplate reader* (ELISA reader), dan *Autoanalyzer Biosystem A15*.

HASIL PENELITIAN

Hasil penelitian pada Bagian 1 diperoleh hasil sebagai berikut :

Kelompok Perlakuan	Rata-rata BB	Min	Max
K-	211,10±13,82	198	224
K+	175,60±11,01	166	188
P1	234,53±33,784	197	263
P2	203,0±40,607	170	248
P3	222,93±15,60	207	239

(Tabel.1) Rerata Berat Badan Tikus selama Penelitian Bagian I (hari ke-1 s/d hari ke-4)

Perbedaan berat badan tikus antar kelompok tidak terbukti secara signifikan ($p=0,113$; $Sig<0,05$). Menurut rerata, Berat badan tikus Non DM (kelompok K-) lebih berat daripada kelompok DM tanpa perlakuan (K+). Sedangkan jika dilihat perubahan berat badan selama perlakuan hari ke-1 hingga hari ke-4, kelompok Non DM (K-) lebih stabil berat badannya dan untuk kelompok DM (K+, P1, P2, dan P3) cenderung mengalami perubahan. Pada kelompok DM tanpa perlakuan (K+) terjadi peningkatan berat badan sedangkan pada kelompok DM dengan pemberian ekstrak (P1, P2 dan P3) terjadi penurunan berat badan.

Kelompok perlakuan	Rata-rata	Min	Max
K-	149,5 \pm 12,07	137	163
K+	511,7 \pm 119,4	404	640
P1	675,7 \pm 44,9	644	727
P2	563,7 \pm 148,0	486	653
P3	470,1 \pm 213,4	415	711

(Tabel.2) Hasil pengukuran gula darah selama penelitian tahap 1

Rerata kadar glukosa darah untuk hewan model diabetes mellitus adalah 577 \pm 110,76 dengan nilai glukosa darah tertinggi 727 mg/dl dan nilai glukosa darah terendah 404 mg/dl sedangkan rerata kadar glukosa darah untuk tikus model normal atau non diabetes mellitus adalah 149,50 \pm 12,07 dengan nilai glukosa darah tertinggi 163 mg/dl

dan nilai glukosa darah terendah 137 mg/dl.

Meski kadar gula darah tidak signifikan berbeda ($p=0,346$; $Sig<0,05$), akan tetapi dapat dilihat bahwa kadar gula darah kelompok Non DM (K-) lebih rendah daripada kelompok DM (K+, P1, P2, P3). Pada kelompok DM, kelompok Perlakuan1 (P1) memiliki kadar gula darah tertinggi dan kemudian kelompok Perlakuan2 (P2), kelompok DM tanpa pemberian ekstrak (K+) dan kelompok Perlakuan 3 (P3).

Kelompok perlakuan	Intake Energi	Intake Karbohidrat	Intake Protein	Intake Lemak
K-	54.47 \pm 8.68	8.85 \pm 1.41	2.04 \pm 0.325	1.2105 \pm 0.1928
K+	69.41 \pm 7.71	11.28 \pm 1.25	2.60 \pm 0.289	1.54 \pm 0.171
P1	77.120	12.53	2.8920	1.7140
P2	66.84 \pm 8.91	10.86 \pm 1.45	2.51 \pm 0.33	1.489 \pm 0.198
P3	62.98 \pm 6.198	10.23 \pm 1.01	2.362 \pm 0.23	1.399 \pm 0.14

(Tabel.3) Rerata Asupan Intake Energi, Karbohidrat, Protein, Lemak pada Bagian 1

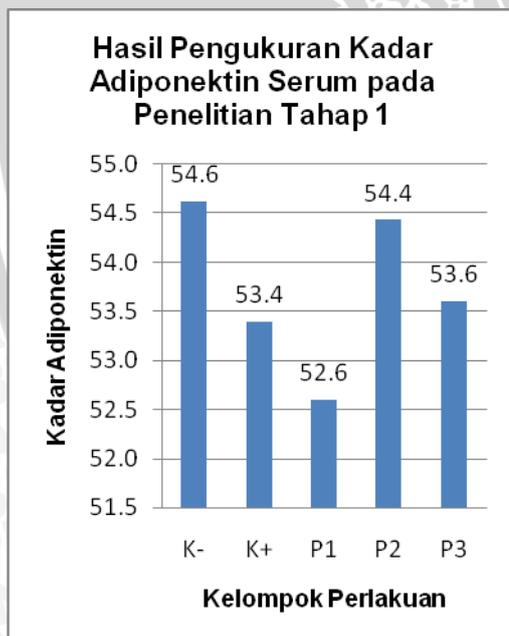
Terdapat perbedaan yang cukup signifikan antara intake energy ($p=0,020$; $Sig<0,05$), intake protein ($p=0,020$; $Sig<0,05$), intake lemak ($p=0,020$; $Sig<0,05$) dan intake karbohidrat ($p=0,020$; $Sig<0,05$). Jika dilihat melalui nilai rata-rata maka dapat dikatakan bahwa pada tikus non DM intake energy lebih rendah dari kelompok DM. Pada kelompok DM intake kalori tertinggi adalah kelompok

perlakuan1 (P1) kemudian kelompok yaitu sebesar $54,625 \pm 0,29$ sedangkan kontrol positif / DM tanpa perlakuan rerata kadar Adiponektin terendah (K+), kelompok perlakuan2 (P2), dan terdapat pada kelompok tikus P1 yaitu kelompok Perlakuan3 (P3). $52,6 \pm 10,94$. Pada kelompok K+,

Berdasarkan hasil *Test* kelompok P2 dan P3 terlihat adanya *Homogeneity of Variences* diketahui penurunan kadar adiponektin antara bahwa pada penelitian tahap 1, berat lain sebesar $53,40 \pm 12,81$; $54,43 \pm$ badan rata- rata hewan coba, kadar $14,35$ dan $53,6 \pm 13,44$.

glukosa darah serta asupan pakan Apabila dibandingkan antara sudah homogen dengan nilai $p=0,089$ kelompok DM dan Non DM, kelompok ($p>0,05$), $p=0,194$ ($p>0,05$) dan DM (K+, P1, P2 dan P3) lebih rendah ($p=0,150$) ($p>0,05$). Maka diharapkan kadar Adiponektin daripada kelompok mampu mengurangi bias pada K- (Normal/ non DM). Pada kelompok penelitian sehingga perubahan yang DM, kelompok P2 (DM + ECS 6 terjadi pada tikus hanya disebabkan ml/kgBB) memiliki nilai paling tinggi dan oleh perlakuan (pembuatan hewan mendekati kadar Adiponektin kelompok model DM dan pemberian ekstrak ikan K- (normal/Non DM) dan kelompok P1 (DM + ECS 3 memiliki kadar Adiponektin paling rendah dalam kelompok DM maupun kelompok perlakuan).

Hasil penelitian pada Bagian 2 diperoleh hasil sebagai berikut :



(Grafik 1) Perbandingan Kadar Adiponektin pada Penelitian Tahap 1

Kelompok Perlakuan	Rata-rata BB	Min	Max
K-	$231,33 \pm 54,45$	172	279
K+	$207,50 \pm 49,16$	162	252
P1	$165,0 \pm 39,59$	124	203
P2	$171,67 \pm 11,37$	159	181
P3	$187,67 \pm 19,50$	174	210

(Tabel.4) Rerata Berat Badan Tikus pada Penelitian Tahap 2 (hari ke-1 s/d hari ke-8)

Pada diagram diatas terlihat adanya kadar Adiponektin serum tikus yang bervariasi pada setiap kelompok perlakuan. Rerata kadar Adiponektin tertinggi terdapat pada kelompok K-

kelompok perlakuan	Rata-rata	Min	Max
K-	157,33±18,58	141	178
K+	380,75±7,93	369	386
P1	453,67±113,95	381	585
P2	371,0±9,165	363	381
P3	499,67±191,74	384	721

(Tabel.5) Rata-Rata Kadar Gula Darah Bagian 2

Rerata kadar glukosa darah untuk Hewan Model Diabetes Mellitus untuk penelitian bagian kedua adalah 477±106,29 dengan nilai glukosa darah tertinggi 721 mg/dl dan nilai glukosa darah terendah 463 mg/dl sedangkan rerata kadar glukosa darah untuk tikus model normal atau non diabetes mellitus adalah 157,33±18,58 dengan nilai glukosa darah tertinggi 178 mg/dl dan nilai glukosa darah terendah 141 mg/dl.

Menurut perbandingan kadar glukosa darah, kelompok Non DM (K-) memiliki kadar gula darah lebih rendah dari kelompok DM (K+, P1, P2, dan P3). Pada kelompok DM, kelompok P3 memiliki rerata kadar gula darah paling tinggi yaitu 499,67 mg/dl kemudian P1, DM tanpa perlakuan (K+), P2 dan yang paling rendah Non DM (K-) yaitu 157,33 yang juga tidak terbuktikan secara signifikan perbedaannya antara kelompok hewan coba model diabetes mellitus ($p=0,408$; $Sig<0,05$).

Kelompok perlakuan	Intake Energi	Intake Karbohidrat	Intake Protein	Intake Lemak
K-	69±4,1	11,28±0,543	2.153±0,1036	1.543±0,7422
K+	70,85±61,69	11.51±1,035	2.19±0,197	1.575±0,1416
P1	61,69±13,49	10.03±2,193	1.913±0,4186	1.3712±0,299
P2	68,76±8,694	10.96±0,543	2.09±0,1035	1.49±0,742
P3	68,765±8,694	11.17±1,41	2.133±0,02697	1.5283±0,193

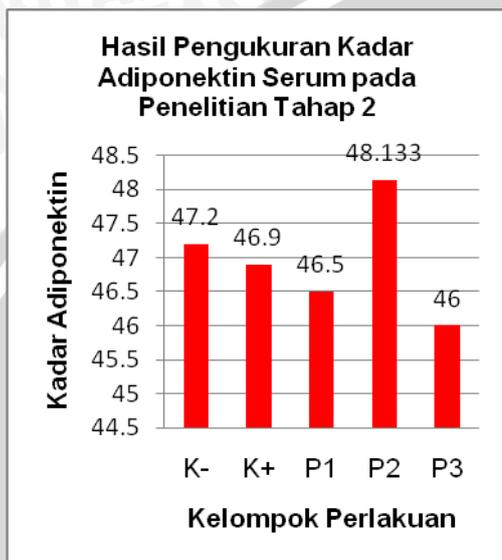
(Tabel.6) Rerata Asupan Intake Energi, KH, Protein, Lemak pada Penelitian Bagian 2

Tidak terdapat perbedaan yang cukup signifikan antara intake energy ($p=0,642$; $Sig<0,05$), intake protein ($p=0,642$; $Sig<0,05$), intake lemak ($p=0,642$; $Sig<0,05$) dan intake karbohidrat ($p=0,642$; $Sig<0,05$). Dengan tingkat asupan paling tinggi yaitu pada kelompok DM tanpa perlakuan (K+) dan kemudian P3, Non DM (K-), P2 dan P1. Perbandingan berat badan pada penelitian tahap 2 diperoleh kelompok P1 memiliki rerata paling kecil yaitu 165 gram dan kemudian kelompok P2 yaitu 171,67 gram dan rerata berat badan paling tinggi yaitu Non DM (K-) sebesar 231 gram meski tidak terbukti secara signifikan ($p=0,287$; $Sig<0,05$).

Berdasarkan hasil *Test Homogeneity of Variences* diketahui bahwa pada penelitian bagian 2, berat badan rata-rata hewan coba dan kadar glukosa darah tidak homogen dengan nilai $p=0,045$ ($p>0,05$) dan $p=0,001$

($p > 0,05$) akan tetapi asupan pakannya dalam kondisi yang homogen $p = 0,346$ ($p > 0,05$). Kondisi ini menyebabkan adanya bias dalam hasil penelitian yang berarti ada faktor lain yang mempengaruhi selain pemberian perlakuan.

pemberian 3 ml/kgBB pada perlakuan P1 dan dosis pemberian 9 ml/kgBB pada perlakuan P3 tidak dapat mempertahankan atau meningkatkan kadar adiponektin pada hewan model DM. Hal ini dapat dilihat dari kadar Adiponektin kelompok P1 dan P3 yang lebih rendah daripada kadar adiponektin kelompok K+ bahkan Kadar Adiponektin pada perlakuan P3 lebih rendah dibandingkan dengan kadar adiponektin dibandingkan dengan perlakuan P1 dan P2.



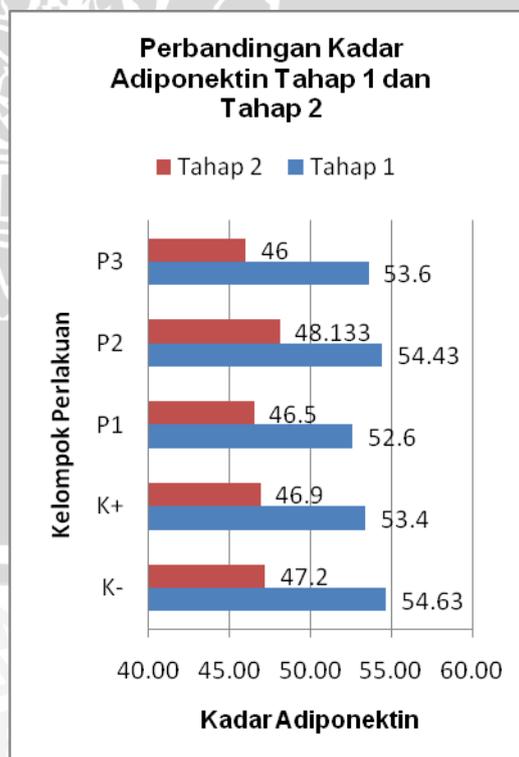
(Grafik.2) Perbandingan Kadar Adiponektin pada Penelitian Bagian 2

Pada diagram terlihat adanya kadar Adiponektin serum tikus yang bervariasi pada setiap kelompok perlakuan pada hari ke-8 pembedahan. Rerata kadar Adiponektin tertinggi terdapat pada kelompok P2 yaitu sebesar $48,13 \pm 11,83$ sedangkan rerata kadar Adiponektin terendah terdapat pada kelompok tikus P3 yaitu $46,0 \pm 10,74$. Pada kelompok K-, kelompok K+ dan P1 terlihat adanya penurunan kadar adiponektin yang masing-masing mempunyai rerata sebesar $47,20 \pm 12,9$; $46,9 \pm 9,39$ dan $46,5 \pm 12,56$.

Apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol, kelompok P2 (DM + ECS 3ml/kgBB) melebihi nilai kelompok K- (Non DM). Dosis

Hasil pengukuran menggunakan *Kruskal Wallis* diketahui nilai $p = 0,925$ ($\text{Sig} < 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar Adiponektin serum tikus yang signifikan kelompok perlakuan pada penelitian bagian 2.

Perbandingan Hasil penelitian pada bagian 1 dan bagian 2 sebagai berikut:



(Grafik.3) perbandingan Kadar Adiponektin pada penelitian tahap1 dan tahap 2

Pengujian perbedaan lama Penurunan sekresi adiponektin pemberian ekstrak ikan gabus terhadap pada kondisi insulin resistan juga erat kaitannya dengan peningkatan ukuran kadar adiponektin, dilakukan dengan kaitannya dengan peningkatan ukuran *Wilcoxon* menggunakan SPSS 16. Hal sel adiposity. Adiponektin memediasi ini dikarenakan data tidak memenuhi efek sensitifitas insulin melalui ikatan syarat untuk dilakukan uji ANOVA yaitu dengan reseptor AdipoR1 dan AdipoR2 data tidak normal ($p=0,001$; $Sig>0,05$). yang memicu aktivasi *adenosine* Hasil pengukuran diperoleh bahwa *monophosphate dependent kinase* (AMPK), PPAR- α dan jalur sinyal yang tidak terdapat perbedaan antara kedua (AMPK), PPAR- α dan jalur sinyal yang bagian penelitian tersebut ($Sig<0,05$). belum diketahui lainnya. Penurunan

Dari Hasil Pengukuran, diperoleh berat badan tubuh (penurunan jaringan hasil bahwa kadar Adiponektin pada lemak tubuh) secara signifikan meningkatkan level adiponektin.¹¹

Hasil kedua tahap penelitian (K+) lebih rendah dibandingkan dengan kelompok hewan coba Non Diabetes Mellitus atau normal (K-). Hasil tersebut menunjukkan bahwa pemberian ekstrak ikan gabus tidak memberikan hasil juga terjadi pada kedua bagian yang signifikan terhadap kadar penelitian ini. Rerata Kadar adiponektin Adiponektin. Hal ini kemungkinan pada kelompok K- dan K+ di penelitian terjadi karena sekresi adiponektin tidak bagian 1 yaitu 54,63 pg/ml dan 53,40 hanya dipengaruhi oleh ketersediaan pg/ml. Sedangkan pada penelitian asam amino sebagai substratnya tapi bagian kedua Rerata Kadar adiponektin juga banyak faktor lain yang pada kelompok K- dan K+ yaitu 47,2 mempengaruhi.

Selain korelasi negative dari Pada kondisi Diabetes Mellitus ukuran sel adiposity terhadap kadar terjadi penurunan kadar adiponektin, adiponektin, kadar adiponektin juga fosforilasi AMPK- α (homeostasis menurun pada kondisi insulin resistan. energi, biogenesis mitokondria, Penurunan eksresi adiponectin metabolisme glukosa dan lipid) dan sepertinya juga terjadi terhadap protein ekspresi GLUT4.⁸⁻¹⁰ Hal ini perkembangan kondisi diabetes. kemungkinan bisa dikaitkan dengan Penurunan eksresi Adiponektin perbedaan kadar adiponektin antara dihubungkan dengan insulin resistan kelompok DM (K+) pada penelitian pada beberapa penelitian terhadap bagian1 dan penelitian bagian 2, jika hewan coba yang mengindikasikan dilihat dari perbedaan berat badan tikus peran dari hypoadiponectinaemia DM (kelompok K+) pada penelitian dengan insulin resistan. Adiponektin bagian 1 yang berat badannya masuk meningkatkan sensitifitas insulin melalui dalam kriteria tikus dengan berat peningkatan oksidasi asam lemak dan badan normal (150-200 gram) dan mencegah produksi glukosa pada hati. penelitian bagian 2 yang berat Adiponektin juga menurun akibat badannya melebihi 200 gram meski ekspresi pro-inflamatory cytokines terjadi penurunan berat badan. khususnya TNF- α (Tumour Necrosis Factor- α).¹²

Insulin dikenal memiliki fungsi normal (K-).

terhadap metabolisme glukosa, lemak dan protein. Akan tetapi insulin juga memiliki fungsi sebagai neuropeptide¹³ yang dipercaya berhubungan dengan regulasi nafsu makan, dan memori. Kondisi diabetes mellitus yang ditandai dengan insulin resistan kemungkinan juga bisa dihubungkan dengan insulin resistan pada otak sehingga mempengaruhi regulasi nafsu makan yang abnormal dan berat badan tubuh).¹⁴ Berkurangnya sensitifitas insulin atau berkurangnya sekresi insulin mempengaruhi kadar glukosa dalam darah sehingga glukosa dalam darah tidak bisa diserap oleh otot yang menyebabkan tingginya kadar glukosa darah.¹⁴

Insulin plasma dalam otak terutama pada mediobasal hypothalamus, yang mana menyebabkan respon katabolik, pengurangan asupan makanan dan penurunan berat badan (terkait jaringan lemak tubuh).¹⁵⁻¹⁶

KESIMPULAN

Pada pemberian ekstrak ikan gabus (*channa striata*) selama 4 hari dan 8 hari, diperoleh bahwa terdapat perbedaan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yaitu kadar adiponektin K- (Normal) lebih tinggi dibandingkan dengan K+ (DM tanpa pemberian ekstrak) dan kelompok perlakuan (DM dengan perlakuan) pada penelitian tahap1. Pola yang hampir sama terjadi pada penelitian bagian 2 (8 hari perlakuan) meskipun terjadi perbedaan dengan tingginya kadar adiponektin P2 (DM dengan pemberian ekstrak 6ml) yang melebihi kelompok

Pada pemberian ekstrak ikan gabus (*channa striata*) selama 4 hari dan 8 hari diperoleh bahwa terdapat perbedaan yaitu kadar adiponektin P2 lebih tinggi daripada P1 dan P3. Meskipun baik penelitian bagian 1 dan bagian 2 memiliki pola kadar adiponektin yang berbeda.

Kadar Adiponektin pada pemberian ekstrak selama 4 hari lebih tinggi dibandingkan dengan pemberian ekstrak selama 8 hari.

DAFTAR PUSTAKA

1. Karbowska J and Kochan Z. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism. *J Physiol Pharmacol*, 2006 Nov;57 Suppl 6:103-13.
2. Maechler P. Mitochondrial signal transduction in Pancreatic β -cells. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 26, Issue 6, Pages 709-820.
3. Wolf G. 2008. New Insights into thiol-mediated regulation of adiponectin secretion. *Nutrition Review*, 2008; vol.66, issue 11, p.642-645.
4. Sastri, S., Kadri, H. Pengaruh diet tinggi minyak sawit terhadap sel hepatosit tikus. *Jurnal Kesehatan Andalas* 1 (3). 2012. <http://jurnal.fk.unand.ac.id>
5. Ming-Hui Z. 2008. AMP-activated kinase in diabetic complications. (Abstract). (Online), (<http://grantome.com/grant/NIH/R01-HL080499-02#panel-publication>).
6. Blumer RME., et al. Hyperglycemia prevents the suppressive effect of hyperinsulinemia on plasma adiponectin levels in healthy humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and*

- Metabolism Published* 1 September 2008; Vol. 295: no. 3: E613-E617.
7. Ulandari A, Kurniawan D dan Putri AS. Potensi Protein Ikan Gabus dalam Mencegah Kwashiorkor pada Balita di Provinsi Jambi, (Online), (<https://litbangjambi11.files.wordpress.com/2011/11/potensi-protein-ikan-gabus-dalam-mencegah-kwashiorkor-pada-balita-di-provinsi-jambi2.pdf> , diakses 2 Desember 2013).
 8. Guo Z, Xia Z, Yuen VG, McNeill JH.2007. Cardiac expression of adiponectin and its receptors in streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism*. 2007 Oct;56(10):1363-71.
 9. Fukushima M, Hattori Y, Tsukada H, Koga K, Kajiwarra E, Kawano K, Kobayashi T, Kamata K, Maitani Y.2007. *J Gene Med*. 2007 Nov;9(11):976-85.
 10. Fisslthaler B, Fleming I.2009. Activation and signaling by the AMP-activated protein kinase in endothelial cells. *Circ Res*. 2009 Jul 17;105(2):114-27. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.201590
 11. Yadav A, Kataria MA, Saini V, Yadav A.2013. Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. *Clin Chim Acta*. 2013 Feb 18;417:80-4. doi: 10.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec 22.
 12. Lihn AS., Pedersen SB., Richelsen B. Adiponectin: action, regulation and association to insulin sensitivity. *Obes Rev*. 2005 Feb;6(1):13-21.
 13. Stockhorst U., de Fries D., Steingrueber HJ., Scherbaum WA. 2004. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. (Abstract). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501490/#>
 14. Wilcoz G. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev*. May 2005; v.26(2): 19-39. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15501490/#>
 15. Woods SC, Lutz TA, Geary N, Langhans W.2006. Pancreatic signals controlling food intake; insulin, glucagon and amylin. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006 Jul 29;361(1471):1219-35.
 16. Seufert J.2004. Leptin effects on pancreatic beta-cell gene expression and function. *Diabetes*. 2004 Feb;53 Suppl 1:S152-8.