

## **Pengujian Efek Hipoglisemik Kedele, Fraksi Protein Kedele dan Tempe pada Tikus Diabetes**

*Siti Narsito Wulan<sup>1</sup>, Mary Astuti<sup>2</sup>, Y. Marsono<sup>2</sup>, Zuheid Noor<sup>2</sup>*

1. Staf Pengajar Jurusan THP-FTP Unibraw
2. Staf Pengajar Jurusan TPHP-FTP UGM

### **Abstrak**

Telah dilakukan pengujian efek hipoglisemik kedele, fraksi protein kedele dan tempe pada tikus yang diinduksi diabetes dengan injeksi alloxan. Kadar glukosa darah dan urin diukur untuk melihat efek ini.

Pada pengujian efek hipoglisemik, efek hipoglisemik terbesar adalah pemberian pakan protein dengan penurunan kadar glukosa darah dari 37.25 menjadi 5.48 mg/dl/hari/g karbohidrat yang dikonsumsi (85%) pada hari ke 11, disusul pakan tempe dengan penurunan kadar glukosa darah sebesar 51% dari 31.57 menjadi 15.59 mg/dl/hari/g karbohidrat yang dikonsumsi. Pakan kedele mempunyai efek hipoglisemik terendah dengan penurunan kadar glukosa darah dari 47.47 menjadi 27.70 mg/dl/hari/g karbohidrat yang dikonsumsi (42%). Pada pengukuran kadar glukosa urin menunjukkan pola yang sama dengan kadar glukosa darah.

*Keywords* : Efek hipoglisemik, kadar gula darah, kedele, tempe

## **Hypoglycemic Effect Determination of Soybean, Soybean Protein Fraction and Tempe in Diabetic Rats**

### **Abstract**

Hypoglycemic effect of soybean, soybean protein fraction and tempe was determined in alloxan-induced diabetic rats. Blood glucose and urinary glucose level were measured to determine this effect.

Soybean protein fraction had the highest hypoglycemic property. It lowered blood glucose level from 37.35 to 5.48 mg/dl/day/g carbohydrate consumed (85%). Tempe showed lower hypoglycemic effect than soybean protein fraction. Blood glucose level decreased 51%, from 31.57 to 15.59 mg/dl/day/g carbohydrate consumed. Soybean had the lowest hypoglycemic effect. It lowered blood glucose level from 47.47 to 27.70 mg/dl/day/g carbohydrate consumed (42%). Urinary glucose level had the same pattern as blood glucose level.

*Keywords* : Hypoglycemic effect, blood glucose level, soybean, tempe.

### **PENDAHULUAN**

Beberapa penyakit degeneratif seperti kanker, kardiovaskuler, arthritis, syndrome Parkinson, alzhemeir dan *late on-set* diabetes banyak dihubungkan dengan terbentuknya radikal bebas oksigen (Annonim, 1992; Gitawati, 1995; Aruoma, 1998). Penyakit diabetes yang dipicu oleh radikal bebas

ditemukan pada kasus IDDM (Insulin Dependent Diabetes Mellitus) terutama yang berkaitan dengan faktor imunologi. Respon peradangan non spesifik seperti produksi *makrofag cytokin* menginduksi pelepasan radikal oksigen dan nitrit oksid yang menyerang sel  $\beta$  (Annonim, 1994). Induksi diabetes pada hewan percobaan dapat dilakukan dengan

injeksi alloxan. Alloxan menyebabkan destruksi selektif terhadap sel  $\beta$  (Lenzen *dkk.*, 1996). Okamoto (1996) melaporkan bahwa aksi alloxan dalam mendestruksi sel  $\beta$  tersebut melalui pembentukan radikal bebas oksigen yang terakumulasi pada sel  $\beta$  dan menyebabkan kerusakan sel  $\beta$ . Destruksi sel  $\beta$  menyebabkan gangguan dalam produksi dan sekresi insulin yang mengakibatkan hiperglisemia (kadar glukosa darah yang tinggi).

Kedele dilaporkan dapat menurunkan kadar glukosa darah (Noor, 1998). Iritani *dkk.* (1997) juga melaporkan bahwa pemberian diet protein kedele pada tikus menyebabkan kadar glukosa darahnya lebih rendah dibandingkan diet protein kasein. Diet protein kedele juga meningkatkan kadar insulin serum. Asam-asam amino seperti arginin, leusin dan lysin (Watts dan Ahren dalam Rudiyanto *dkk.* 1995) serta glutamat (Bertrand *dkk.* dalam Weaver *dkk.* 1998) diketahui dapat memacu sekresi insulin. Keberadaan asam-asam amino tersebut dalam protein kedele diduga menyebabkan terjadinya efek hipoglisemik pada penelitian Noor (1998) dan Iritani *dkk.*(1997). Tempe merupakan produk hasil olahan kedele yang telah banyak dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia dengan nilai gizi yang tinggi. Tempe daya cernanya juga meningkat dibandingkan kedele (Kasmidjo, 1990), sehingga mudah untuk dipecah menjadi asam-asam amino untuk segera diabsorpsi dan dimetabolisme Tujuan penelitian ini adalah menguji efek pakan kedele, fraksi protein kedele dan tempe dalam menurunkan kadar glukosa darah.

## BAHAN DAN METODE

### Bahan penelitian

Bahan utama dalam penelitian ini adalah kedele varietas Mallabar diperoleh dari Balai Benih Wonocatur Kabupaten Gunung Kidul. Tempe dibuat dari kedele tersebut oleh

pengrajin tempe di Bantul, tepung tempe dibuat dengan metode Astuti (1997). Fraksi protein kedele dibuat dengan metode Noor (2000). Bahan untuk pakan tikus mengacu pada American Institute of Nutrition (AIN 1993) yaitu kasein, pati jagung, minyak jagung dan sukrosa dari Toko Tekun Jaya Yogyakarta, campuran mineral (AIN 93 G) dan campuran vitamin (AIN 93 VX) [ICN, Biomedical ICA, USA] untuk tikus. Alloxan [5,6-dioxyuracyl] tetrahydrate [Sigma Co] untuk induksi diabetes. Reagensia untuk analisis kimia ; analisis proximat [E Merck Darmstadt], Kit *Blood Glucose Monitoring System "Sure Step"* [Lifescan inc. a Johnson & Johnson Co. CA, USA], kit *Glucose "Uriscan"* [Yeongdong Pharmaceutical Co. Seoul, Korea]. Hewan coba yang digunakan adalah tikus Sprague-Dawley dengan berat badan awal 200-300 g yang diperoleh dari Balai Pemeriksaan Obat dan Makanan (Dirjen POM) Jakarta.

### 1. Persiapan Komponen Utama Penyusun Pakan

**a. Kedele (varietas Mallabar).** kedele digiling kemudian diayak dengan ayakan 60 mesh.

**b. Fraksi protein kedele,** tepung kedele diekstraksi pada pH 4 kemudian disentrifugasi (3600 rpm, 15 menit). Endapan diekstraksi (pH 9) dan disentrifugasi (3000 rpm, 15 menit). Supernatan diatur pH 4 untuk mengendapkan proteinnya dan disentrifugasi (3600 rpm, 20 menit). Endapan protein dikukus 10 menit, dikeringkan sehingga diperoleh fraksi protein.

**c. Tempe,** kedele direndam 12 jam, selanjutnya dicuci dan direbus selama 1 jam. Kedele rebus dicuci, dipisahkan keping dan kulit arinya. Keping kedele direbus 0,5 jam, ditiriskan setelah dingin diinokulasi dengan ragi komersial (1-2 g/kg kedele) dan difermentasi selama 36 jam menjadi tempe. Tempe diiris halus dikeringkan,

kemudian diblender sehingga dihasilkan tepung tempe.

## 2. Persiapan pakan perlakuan

Pakan perlakuan diformulasikan untuk mencapai isokalori dan isonitrogen. Protein kasein dalam pakan standart (AIN, 1993) diganti dengan protein dari kedele, fraksi protein

kedele dan tempe untuk melihat efek hipoglisemik dari pemberian pakan ini pada tikus diabetes dan kontrolnya. Ada 4 jenis pakan yang diberikan yaitu pakan standart, pakan kedele, pakan protein dan pakan tempe. Komposisi pakan tercantum dalam Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi Pakan Tikus (g/kg)

Komposisi	P. Standart	P. Kedele	P. Protein	P. Tempe
Pati jagung	620,692	544,905	584,707	552,960
Kasein	140,000	0,000	0,000	0,000
Kedele	0,000	328,366	0,000	0,000
Protein	0,000	0,000	217,829	0,000
Tempe	0,000	0,000	0,000	273,878
Sukrosa	100,000	100,000	100,000	100,000
Minyak kedele	40,000	0,000	0,000	0,000
Serat	50,000	0,000	53,319	30,591
Mineral mix	35,000	12,420	29,837	28,263
Vitamin mix	10,000	10,000	10,000	10,000
Kholin bitartrat	2,500	2,500	2,500	2,500

## 3. Bioassay

Tikus Sprague Dawley sebanyak 40 ekor dengan berat 300-500 g dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Masing-masing kelompok diberikan 4 jenis pakan yaitu pakan standart, pakan kedele, pakan protein dan pakan tempe. Tikus dipelihara dalam kandang individual dengan suhu dijaga  $\pm 25^{\circ}\text{C}$ .

- Sebelum diberi pakan perlakuan, tikus diadaptasikan dahulu dengan diet standart selama 4 hari. Pada akhir periode adaptasi, tikus dipuaskan selama 24 jam namun tetap diberi minum secara *ad libitum*. Setelah dipuaskan tikus ditimbang berat badannya dan diukur kadar glukosa darah dan glukosa urin.
- Selanjutnya ke-4 kelompok tikus secara acak setengahnya diinjeksi alloxan secara *intravena* dengan dosis 70 mg/kg berat badan untuk menginduksi diabetes. Baik kelompok yang diinjeksi alloxan maupun yang tidak masing-masing diberi pakan perlakuan (standart, kedele, protein, tempe).

- Sehari setelah pemberian pakan perlakuan, masing-masing tikus ditimbang berat badannya serta diukur kadar glukosa darah dan urinya. Selanjutnya setiap 5 hari sekali selama 1 bulan dilakukan penimbangan berat badan serta pengukuran kadar glukosa darah dan urin.

- Sisa pakan setiap hari ditimbang untuk mengetahui jumlah konsumsi pakan masing-masing tikus.

Data yang diperoleh dari percobaan dengan rancangan tersebut dianalisa statistik menggunakan ANAVA. Jika terdapat perbedaan antar perlakuan yang signifikan dilanjutkan dengan uji DMRT.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### *Efek hipoglisemik pakan*

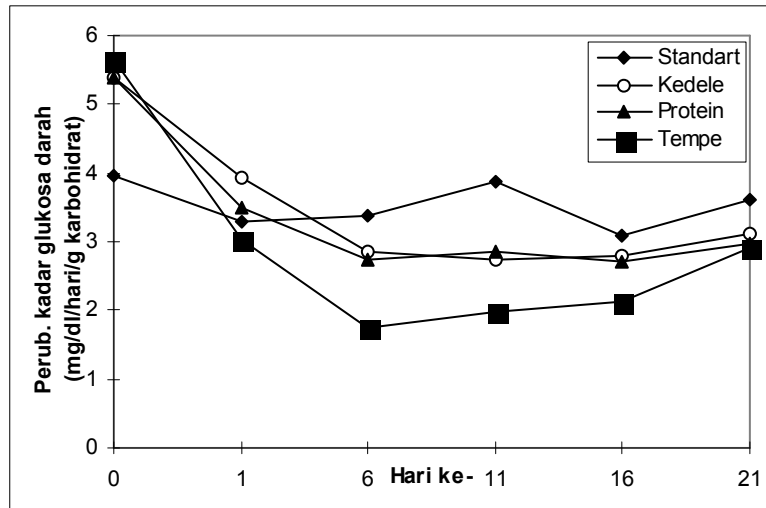
#### a. Perubahan kadar glukosa darah

Perubahan kadar glukosa darah dihitung tiap gram konsumsi karbohidrat pakan, sehingga dapat diketahui pakan mana yang mempunyai sifat

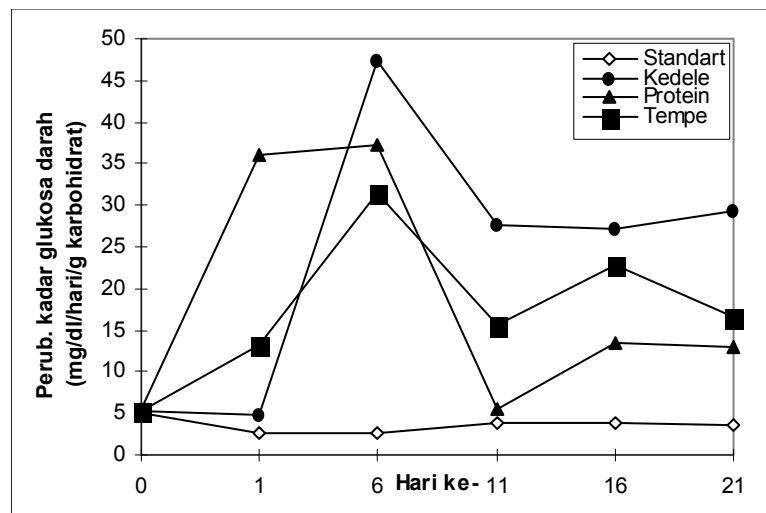
hipoglisemik paling tinggitudunjukkan pada Gambar 1 dan Gambar 2.

Pada tikus standart yang diinjeksi alloxan terlihat bahwa tidak ada peningkatan glukosa darah setelah injeksi alloxan. Data tersebut berasal

dari 2 ekor tikus yang hidup sampai akhir pengujian. Tiga ekor yang lainnya dengan perlakuan sama (standart injeksi alloxan ) mati sebelum pengujian berakhir dengan pengukuran kadar glukosa darah terakhir 600 mg/dl.



Gambar. 1. Perubahan kadar glukosa darah tikus yang diberi pakan perlakuan dan tidak diinjeksi alloxan



Gambar. 2. Perubahan kadar glukosa darah tikus yang diberi pakan perlakuan dan diinjeksi alloxan

Pemberian pakan perlakuan (kedele, fraksi protein dan tempe) menghasilkan penurunan kadar glukosa darah pada pengamatan hari ke-11. Penurunan paling tajam adalah pada pemberian pakan protein (dari 37.35

mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat menjadi 5.48 mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat) disusul pakan tempe ( dari 31.57 mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat menjadi 15.59 mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat) dan terakhir kedele (dari

47.47 mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat menjadi 27.7 mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat).

Ketiga jenis pakan tersebut adalah bahan berprotein. Mekanisme penurunan glukosa darah oleh *intake* makanan berprotein bermacam-macam. Gulliford dkk (1989) menyatakan bahwa pemasukan protein dan karbohidrat secara oral dan enteral diketahui mengurangi laju *motilitas jejunal* dan laju aliran *postprandial* dalam usus halus bagian atas sehingga mengurangi respon glukosa darah terhadap karbohidrat. Makanan yang memberikan respon glisemik rendah direkomendasikan untuk subyek diabetes (Gulliford dkk. 1989).

Mekanisme lainnya melibatkan hormon gastrointestinal dan enzim-enzim pemecahan makanan. Hormon gastrointestinal menyediakan lingkungan khemis dan enzim-enzim yang dibutuhkan untuk pemecahan menjadi substrat yang kurang kompleks termasuk di dalamnya kerja enzim-enzim pankreatik pemecah protein menjadi peptida dan asam amino. Pemacuan enzim-enzim pankreatik pemecah protein oleh hormon-hormon gastrointestinal mungkin juga memacu sekresi hormon insulin di pankreas selama pencernaan makanan (Hurley dkk. 1995). Setelah intake makanan, kecenderungan naiknya pelepasan insulin terjadi sebelum konsentrasi glukosa darah naik. Di bawah kondisi ini, sekresi insulin dimediasi oleh sistem gastrointestinal dan sinyalnya adalah *humoral* (Jubiz, 1979). Hormon gastrointestinal seperti glukagon dan sekretin memainkan peranan penting dalam sekresi insulin (Ganong, 1983).

Protein tersusun atas asam-asam amino. Hurley (1995) menyatakan bahwa asam-asam amino yang dibebaskan selama pencernaan protein dapat mempengaruhi sekresi insulin. Beberapa asam amino yang diduga dapat memacu sekresi insulin diantaranya adalah arginin (Iritani,

1997; Tse dkk, 1995; Watts dan Ahren dalam Rudiyanto dkk,1995; Ganong, 1983), leusin, lisin, fenilalanin (Watts dan Ahren dalam Rudiyanto, 1995) serta glutamat (Bertrand dkk. dalam Weaver dkk, 1998). Keberadaan asam-asam amino tersebut dalam pakan diharapkan dapat memacu sekresi insulin dan meningkatkan toleransi glukosa pada penderita diabetes. Komposisi asam amino menurun pada fermentasi kedele menjadi tempe dan ekstraksi protein kedele. Begitu pula komposisi asam amino yang diduga memacu sekresi insulin pada fraksi protein dan tempe lebih rendah dibandingkan dengan kedele (data tidak ditunjukkan). Tetapi efek hipoglisemik yang ditimbulkan justru pada pakan protein yang paling besar, disusul tempe dan kemudian kedele. Kemungkinan pemacuan sekresi insulin tidak dipengaruhi oleh besarnya asam amino tertentu yang mempunyai sifat tersebut yang menyusun bahan pangan, tetapi *bioavailabilitas*-nya. Fraksi protein kedele sudah dipisahkan dari bahan-bahan lain penyusun kedele meskipun tidak hanya terdiri atas proteinsaja, tetapi komposisi bahan yang lain menurun. Fraksi protein kemungkinan lebih *available* karena bentuk terikatnya dengan komponen lain berkurang, sehingga mudah dicerna, diabsorpsi dan dimetabolisme (Erbersdobler, 1993). Tempe daya cernanya juga meningkat dibandingkan kedele (Kasmidjo, 1990), sehingga mudah untuk dipecah menjadi asam-asam amino untuk segera diabsorpsi dan dimetabolisme. Hal ini didukung oleh Woellever dan Bolognessi (1996) yang menyatakan bahwa efek respon dosis protein terhadap sekresi insulin tidak linier. Tidak berarti bahwa makin besar jumlah protein yang diberikan makin besar pula respon insulinnya.

Iritani (1997) mengemukakan mekanisme lain dari pengaruh protein terhadap sekresi insulin. Mekanisme ini secara tidak langsung yaitu dengan mempengaruhi ekspresi gen *dependen*

insulin. Protein mempengaruhi ekspresi gen reseptor insulin. Pada penelitiannya ditunjukkan bahwa konsentrasi reseptor mRNA insulin dalam jaringan liver dan adipose secara nyata lebih besar pada tikus obese maupun kurus yang diberi diet protein kedele dibandingkan diet kasein. Meningkatnya konsentrasi reseptor mRNA insulin dalam jaringan tentunya akan meningkatkan pegikatan insulin pada reseptor dan memungkinkan terjadinya reaksi-reaksi anabolik yang dimediasi oleh insulin termasuk didalamnya *uptake* glukosa ke dalam jaringan yang mengakibatkan pengurangan kadar glukosa darah ekstraseluler. Linder (1991) menjelaskan secara lebih mendalam mekanisme aksi insulin pada sel yang dipengaruhi oleh reseptor. Insulin mungkin dengan bantuan faktor toleransi glukosa (GTF) terikat pada membran reseptor. Pengikatan pada reseptor mengaktifkan *tyrosin kinase* dalam reseptor yang selanjutnya meng-*autokatalisis* perubahan dalam reseptor yang mengakibatkan perubahan metabolisme fosfoinositide dan juga menghasilkan aktivasi *serine kinase* yang menyebabkan fosforilasi dari berbagai protein termasuk multifungsional protein kinase (MFPK). Fosforilasi ini meningkatkan transkripsi beberapa protein termasuk transporter glukosa yang penting untuk *uptake* glukosa oleh sel membran dan menstimulasi transfer dari transporter glukosa dari exosome ke membran sel. Efek yang lain juga mengaktifkan glikogen sintetase yang mengkatalisa pembentukan glikogen dalam sel. Jadi dengan meningkatnya konsentrasi reseptor pada membran sel berarti juga meningkatkan konsentrasi dan aktivitas tyrosin kinase dalam reseptor yang mengawasi semua proses biokimiawi untuk meningkatkan *uptake* glukosa dan pembentukan glikogen dalam sel.

Kadar glukosa darah diatur oleh insulin dan glukagon yang bekerja secara berlawanan. Glukagon

meningkatkan kadar glukosa darah melalui mekanisme glikolisis di liver. Glukosa hasil dari glikolisis di otot dan jaringan adipose digunakan in situ tidak masuk ke peredaran darah karena otot dan jaringan adipose tidak mempunyai enzim glukosa-6 fosfatase seperti liver (Linder, 1991). Cadangan glikogen dalam liver, otot dan adipose sangat terbatas (Linder, 1991) hanya 5% dari jumlah glukosa yang dikonsumsi (Ganong, 1983), sehingga glukosa yang dihasilkan dari glikolisis oleh glukagon di liver juga terbatas. Pada penelitian ini tidak diamati rasio insulin/glukagon yang mempengaruhi kadar glukosa darah.

Berkembangnya teori tentang timbulnya penyakit degeneratif termasuk diabetes yang dipacu oleh radikal bebas (Aruoma, 1998; Gitawati, 1995; Annonim, 1992), melatarbelakangi hipotesa bahwa ada hubungan antara efek antioksidatif pakan berbasis kedele yang diujikan dengan efek hipoglisemik yang dihasilkannya. Diabetes pada hewan percobaan yang diinduksi oleh alloxan, terjadi karena gangguan sekresi insulin yang disebabkan oleh kerusakan sel  $\beta$  oleh akumulasi radikal bebas dari alloxan. Penghilangan atau pengurangan radikal bebas (efek antioksidatif) pada sel  $\beta$  kemungkinan dapat mengurangi kerusakan sel  $\beta$  dan memperbaiki fungsi insulin sehingga kadar glukosa darah pada tikus diabetes dapat diturunkan (efek hipoglisemik).

Efek hipoglisemik yang terjadi diduga merupakan gabungan dari berbagai mekanisme baik melalui pemacuan sekresi insulin, pengaturan motilitas di usus maupun stimulasi ekspresi gen reseptor insulin dan yang tidak kalah pentingnya meningkatnya sensitivitas jaringan terhadap insulin.

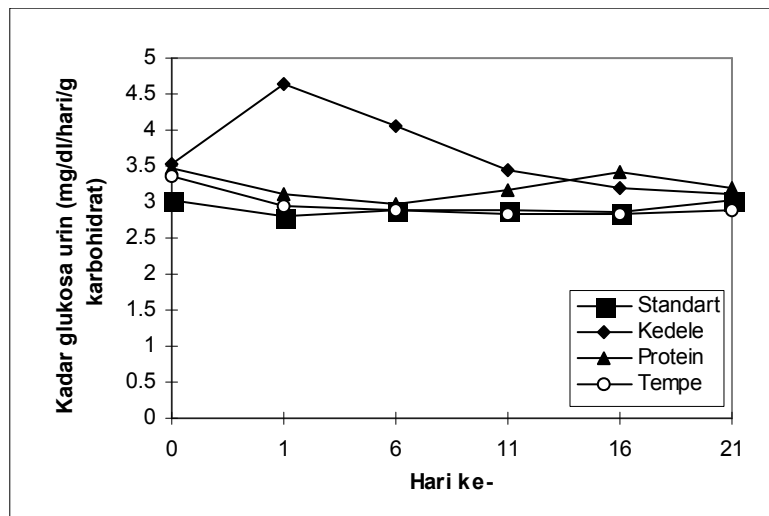
#### **b. Kadar glukosa urin**

Kadar glukosa darah yang tinggi pada penderita diabetes akan memperberat kerja ginjal. Jika kadar

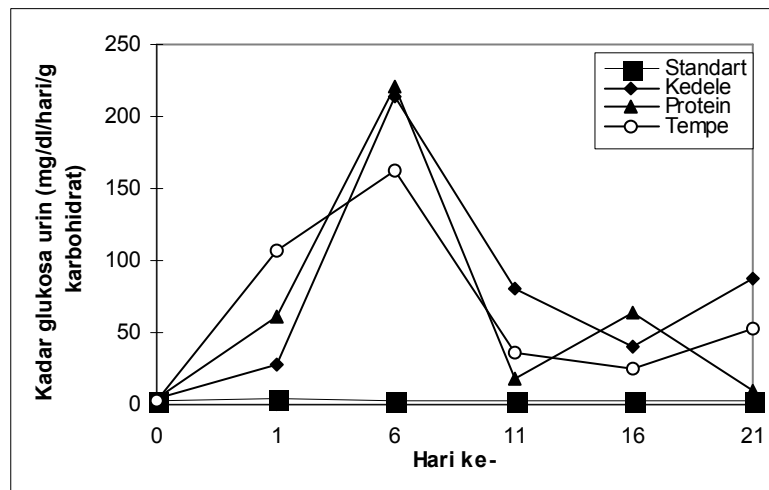
glukosa darah melebihi kemampuan ginjal untuk menahan ( $\pm 160-180$  mg/dl) maka akan terjadi pengeluaran glukosa melalui urin [glukosuria] (Wuryastuti, 1992). Kadar glukosa urin dapat dilihat pada Gambar 3 dan Gambar 4.

Hilangnya glukosa melalui urin merupakan pembuangan energi yang

sia-sia dan menyebabkan peningkatan eliminasi dari air dan sodium. Biasanya haus dan peningkatan konsumsi air minum merupakan tindak kompensasi terhadap hilangnya air (Wuryastuti, 1992) Hal ini sesuai dengan gejala klinis diabetes yang disebut trias-P (3P), yaitu, poliuria polidipsia dan polifagia (Ismadi dkk, 1992).



Gambar 3. Kadar glukosa urin tikus yang diberi pakan perlakuan dan tidak diinjeksi alloxan.



Gambar. 4. Kadar glukosa urin tikus yang diberi pakan perlakuan dan diinjeksi alloxan

Pada tikus diabetes (kecuali yang diberi pakan standart) terjadi peningkatan kadar glukosa urin yang mencapai puncaknya pada pengamatan

hari ke-6 (Gambar.4) . Hal ini disebabkan kadar glukosa darah yang tinggi sehingga ginjal tidak mampu menahan dan dibuang lewat urin

(Wuryastuti, 1992 ; Ismadi dkk, 1992). Tikus diabetes juga menunjukkan gejala poliuria, ini terlihat pada kondisi kandang yang selalu basah dibandingkan tikus normal. Glikosuria dan poliuria merupakan gejala klinis dalam diabetes (Annonim, 1994).

### KESIMPULAN

Pakan protein mempunyai sifat hipoglisemik paling tinggi dengan penurunan kadar glukosa darah dari (37.35 menjadi 5.48) mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat yang dikonsumsi, pada hari ke-11( sebesar 85%). Pakan tempe mempunyai efek hipoglisemik di bawah protein yaitu dari (31.57 menjadi 15,59) mg/dl/hari/g konsumsi karbohidrat (51%). Pakan kedele mempunyai hipoglisemik terendah dengan penurunan kadar glukosa darah sebesar 42% dari (47.47 menjadi 27.70) mg/dl/hari/g karbohidrat yang dikonsumsi.

### *Ucapan Terima Kasih*

*Dr. Ir. Zuheid Noor Msc.*, pimpinan proyek penelitian Hibah Tim URGE Hibah Tim Pasca Sarjana Batch IV No. 049/HTPP/Des IV/URGE/99 tanggal 9 Maret 1999. Addendum I No. 049/Add I/HTPP/Des IV/URGE/1999 tanggal 5 April 1999.

*Dr.Ir. Djagal W. Marseno*  
*Drh. Sumiyati, MS.*

### DAFTAR PUSTAKA

- Annonim, 1994. Prevention of Diabetes Mellitus. *WHO Tehnical Report Series*. Geneva Switzerland.
- Annonim, 1992. To A Great Extent, The Answer is Written in Our Genes. But Which Ones? New Research Offers Tantalizing Clues. *Scientific American* Dec:87-95.
- Aruoma, O.I 1998. Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidant in Human Health and Disease. *JAOCS. Vol 75. no. 2. P: 199-212.*
- Astuti, M. 1997. Superoxide Dismutase in Tempe and Antioxidant Enzyme. Its Implication on Health and Disease. International Tempe Symposium. Bali, Indonesia.
- Erbersdobler, H.F., K.H., Lee, D. Giesecke, 1993. Proteins and The Bioavailability of Trace Elements in Humans; in Proceeding Bioavailability, 1993. U.Schleimer (edt).
- Gannong, F.W. ,1983. Fisiologi Kedokteran; tjm Adji Dharma. EGC
- Gitawati, R. 1995. Radikal Bebas- Sifat dan Perannya dalam Menimbulkan Kerusakan/Kematian Sel. *Cermin Dunia Kedokteran No. 102: 33-36.*
- Gulliford M.C., E.J. Bicknell, J.H. Scarpello, 1989. Diabetic Subjects. Differential Effect of Protein and Fat Ingestion on Blood Glucose Responses to High and Low Glycemix Index Carbohydrates in Non Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am. J Clin. Nutr.50: 773-777*
- Hurley C., Galibuois I., Jaques, H., 1995. Fasting and Postprandial Lipid and Glucose Metabolisms are Modulated by Dietary Protein and Carbohydrates : Role of Plasma Insulin concentration. *J. Nutr. Biochem* 6 : 540-546, 1995.



- Iritani, N., T. Sugimoto, H. Fukuda, M. Komija, H. Ikeda, 1997. Dietary Soybean Protein Increases Insulin Receptor Gene Expression in Wistar Fatty Rats when Dietary PUFA Levels is Low, *J. Nutr.* 127 : 1077-1083
- Ismadi H.M., S.D. Ismadi, S.Rahayu, 1992. Kesalahan Metabolik Bawaan. PAU Bioteknologi UGM Yogyakarta.
- Jubiz, W. 1979. Endocrinology: A Logical Approach for Clinicians. Mc.Graw-Hill Kogakusha Ltd. Tokyo. 134-193.
- Kasmidjo, R.B., 1990. Tempe: Mikrobiologi dan Biokimia Pengolahan serta Pemanfaatannya. PAU Pangan Gizi UGM.
- Lenzen, S., M. Tudge, A. Jorns, R. Munday, 1996. Alloxan Derivatives as A tool for The Elucidation of The Mechanism of The Diabetogenic Action of Alloxan : Lesson from Animal Diabetes VI. Eleazar Shafir:edt.Birkhauser Boston.
- Linder, M.C., 1991. Nutritional Biochemistry and Metabolism with Clinical Applications. edt. by: Maria C. Linder. Second ed. Prentice-Hall Int. Inc.
- Noor, Z. 1998. Penjajagan Kemungkinan Penggunaan Kedele Sebagai Komponen Makanan Fungsional. Proseding Seminar Nasional Tek. Pangan dan Gizi, Yogyakarta.
- Noor, Z., M. Astuti, Y. Marsono. 2000. Hypoglycemic Property, Mechanism and Mode of Action Soybean Contituents. Laporan Penelitian Graduate Team Research Programme (URGE).
- Okamoto, H., 1996. Okamoto Model for B-Cell Damage : Recent Advances dalam Lessons from Animal Diabetes VI. Birkhauser
- Rudijanto, A., E.W. Wijayanto, A.T. Agustin, 1995. Pengaruh Makanan Kompleks (Mixed Meal) dan Glukosa Oral terhadap Glukosa Darah dan Pelepasan Insulin pada Penderita NIDDM. *Jurnal UNIBRAW Vol 7. No. 1.*
- Tse E.O., F.M. Gregorie, L.J Magnum, P.R. Johnson, J.S .Stera, 1995. A Low Protein Diets Lowr Islet Insulin Secretion but Doesnot Alter Hyperinsulinemia in Obese Zucker (fa/fa) Rats. *J. Nutr* 125 :1923-1929.
- Weaver, C.D., V. Grindersen, T.A.. Verdoorn, 1998. A High Affinity Glutamate/Aspartate Transport System in Pancreatic Islet of Langerhans Modulates Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *The Journal of Biological Chemistry. Vol. 273 No. 3: 1647-1653.*
- Woelever, T.M.S., C. Bolognessi, 1996. Prediction of Glucose and Insulin Responses of Normal Subjects After Consuming Mixed Meals Varying in Energy, Protein, Fat, Carbohydrate and Glycemic Index. *J. Nutr.* 126: 2807-2812.
- Wuryastuti, H., 1992. Peranan Nutrisi dalam Kesehatan dan Penyakit. PAU Pangan dan Gizi, UGM, Yogyakarta.

