

## PERAN NUTRASETIKAL DALAM TATALAKSANA DIABETES MELITUS TIPE II: MINI REVIEW

*The role of nutraceutical in the treatment of type II diabetes mellitus: mini review*

Tri Kusuma Agung Puruhita<sup>1\*</sup>, Debby Endayani Safitri<sup>2)</sup>, Nur Setiawati Rahayu<sup>2)</sup>

<sup>1</sup> Prodi Sarjana Terapan Gizi dan Dietetika, Jurusan Gizi Poltekkes Kemenkes Semarang, Indonesia

<sup>2</sup> Program Studi Ilmu Gizi, Fakultas Ilmu-ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. Hamka, Jakarta, Indonesia

\*Email korespondensi: [agungpuruhita@poltekkes-smg.ac.id](mailto:agungpuruhita@poltekkes-smg.ac.id)

Submitted: June 25<sup>th</sup> 2022

Revised: November 6<sup>th</sup> 2022

Accepted: November 20<sup>th</sup> 2022

How to cite: Puruhita, T. K. A., Safitri, D. E., & Rahayu, N. S. The role of nutraceutical in the treatment of type II diabetes mellitus: mini review. *ARGIPA (Arsip Gizi Dan Pangan)*, 7(2), 117-125.

### ABSTRACT

*Diabetes mellitus Type 2 (DMT2) is a metabolic syndrome disease characterized by high blood glucose levels. DMT2 increases the risk of complications that lead to death. One of the modifiable risk factors to reduce the incidence and severity of diabetes is diet. Intake of bioactive compounds in the diet can reduce the risk of developing DMT2. There are many food ingredients, which contain bioactive components, to help maintain blood sugar levels such as bitter melon, fenugreek, ginseng, cinnamon, and saffron. This review was conducted with the aim of providing an overview of the various bioactive components in foodstuffs and their mechanism of action in the management of DMT2. This review was conducted by analyzing various journal databases such as Pubmed and scholar with the keywords nutraceutical and DMT2. Based on the reviews that have been carried out, it was found that several types of food such as bitter melon, ginseng, cinnamon, fenugreek, and saffron have benefits in reducing the risk of developing DMT2 by maintaining blood sugar levels.*

*Keywords: Diabetes mellitus type 2, Nutraceuticals, Bioactive, Food*

### ABSTRAK

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan penyakit sindrom metabolik yang ditandai dengan kadar glukosa dalam darah yang tinggi. DMT2 meningkatkan risiko komplikasi yang berujung pada kematian. Salah satu faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk mengurangi angka kejadian dan keparahan diabetes adalah diet. Asupan senyawa bioaktif dalam diet mampu menekan risiko terjadinya DMT2. Terdapat banyak bahan pangan yang mengandung komponen bioaktif untuk membantu menjaga kadar gula darah, seperti pare, kelabat, ginseng, kayu manis, dan safron. *Review* ini dilakukan dengan tujuan untuk memberikan gambaran berbagai komponen bioaktif dalam bahan pangan dan mekanisme kerjanya dalam penatalaksanaan DMT2. *Review* ini dilakukan dengan menganalisis berbagai *database* jurnal seperti pubmed dan scholar dengan kata kunci nutrasetikal dan DMT2. Berdasarkan *review* yang telah dilakukan, ditemukan beberapa jenis pangan seperti pare, ginseng, kayu manis, kelabat, dan safron yang memiliki manfaat dalam menekan risiko terjadinya DMT2 dengan menjaga kadar gula darah.

Kata kunci: Bioaktif, Diabetes Melitus Tipe 2, Nutrasetikal, Pangan

## PENDAHULUAN

Diabetes merupakan suatu penyakit yang disebabkan adanya gangguan pada metabolisme tubuh, yang ditandai dengan tingginya kadar gula dalam darah atau hiperglikemia. Gangguan metabolisme dalam tubuh dapat disebabkan karena tidak efisiennya fungsi dari insulin yang disebabkan oleh adanya gangguan pada proses produksi insulin atau karena gangguan respon insulin dalam tubuh. Berdasarkan penyebab kenaikan kadar gula darah, diabetes melitus dibedakan menjadi: 1) diabetes tipe 1, pada diabetes tipe 1 sel beta pankreas mengalami kerusakan sehingga insulin tidak dapat diproduksi; 2) diabetes tipe 2, terjadi penurunan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas sehingga menyebabkan kenaikan kadar gula darah; 3) kenaikan kadar gula darah selama masa kehamilan disebut sebagai diabetes gestasional, yang umumnya akan kembali normal setelah melahirkan (Kemenkes, 2020).

Gejala yang sering muncul pada orang yang mengalami diabetes adalah poliuri (banyak berkemih), polidipsi (banyak minum), polifagi (banyak makan), dan tidak jarang mengalami penurunan berat badan. Kadar glukosa darah yang tinggi akan dikeluarkan melalui berkemih sehingga menyebabkan orang dengan diabetes melitus akan mengalami poliuri karena terlalu sering berkemih. Hal ini menyebabkan penderita diabetes juga sering merasa kehausan. Diabetes

melitus dapat disebabkan oleh 2 faktor utama, yaitu faktor yang dapat dimodifikasi dan faktor yang tidak dapat dimodifikasi. Usia, ras, dan riwayat genetik merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi, sedangkan faktor yang dapat dimodifikasi adalah indeks massa tubuh, gaya hidup seperti asupan dan aktivitas fisik (Galicia-Garcia et al, 2020).

Pada semua kasus diabetes melitus, 90% merupakan kasus diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Kasus DMT2 disebabkan oleh resistensi insulin, gangguan sekresi insulin, atau kombinasi keduanya. Komplikasi akut dan kronis dapat muncul pada orang yang mengalami DMT2. Adapun komplikasi yang sering muncul seperti kebutaan, amputasi, penyakit jantung, gagal ginjal, dan kematian dini. Diagnosis DMT2 ditegakkan melalui pengukuran kadar glukosa darah, dengan 4 kriteria yaitu: 1) kadar glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dl; 2) Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO), kadar glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl; 3) kadar glukosa darah sewaktu  $\geq 200$  mg/dl, disertai dengan keluhan klasik; dan 4) HBA1c  $\geq 6,5\%$  (Kemenkes, 2020).

Berdasarkan data International Diabetes Federation (IDF), tahun 2019 sebanyak 463 juta jiwa penduduk di dunia dengan rentang usia 20-79 tahun menderita diabetes dan akan meningkat menjadi 578 juta jiwa pada tahun 2030 dan terus meningkat menjadi 700 juta jiwa pada tahun 2045. Indonesia menduduki peringkat 10

besar sebagai penyumbang angka diabetes dunia, yakni 10,7 juta jiwa. Menurut Riskesdas (2018), sekitar 2% penduduk Indonesia sudah mulai mengalami diabetes pada usia >15 tahun.

Patogenesis diabetes melibatkan genetik, infeksi, gangguan kekebalan, obesitas, dan asupan karbohidrat sederhana yang berlebihan. Pencegahan dan pengobatan diabetes dapat dilakukan dengan pengaturan diet, aktivitas fisik, obat antidiabetes oral, dan injeksi insulin. Menurut Soelistijo et al. (2019), penatalaksanaan Medical Nutrition Therapy (MNT) pada pasien DMT2 dianjurkan mengonsumsi sumber karbohidrat yang berserat tinggi (polisakarida). Penyusunan artikel review ini bertujuan untuk menginformasikan potensi beberapa bahan pangan yang memiliki manfaat sebagai antidiabetes.

#### **ASUPAN MAKAN, AKTIVITAS FISIK, DAN OBESITAS DENGAN DMT2**

Kelebihan asupan energi yang berasal dari asupan makanan yang tinggi karbohidrat sederhana dan lemak disertai aktivitas fisik yang rendah menyebabkan kelebihan energi disimpan dalam jaringan adiposa, dalam waktu yang lama akan menyebabkan kegemukan atau obesitas (BMI $\geq$ 27). Obesitas merupakan salah satu penyebab terjadinya inflamasi kronis yang menghasilkan asam lemak bebas dan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-6, serta menghasilkan Reactive

Oxygen Species (ROS) yang dikenal sebagai radikal bebas.

Tingginya kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia menginduksi produksi ROS secara berlebihan sehingga memicu stres metabolik dan stres oksidatif pada retikulum endoplasma (RE) sehingga menyebabkan kerusakan mitokondria. Penurunan hormon adiponektin dan reseptor insulin menjadi tidak sensitif yang disebabkan oleh inflamasi dan ROS membuat proses penyerapan glukosa ke dalam plasma dengan bantuan insulin menjadi berkurang. Selain itu, inflamasi dan ROS juga menyebabkan kerusakan sel beta pankreas sehingga menurunkan jumlah produksi insulin.

#### **PERAN NUTRASETIKAL DALAM MANAJEMEN DMT2**

##### **Kayu Manis (*Cinnamomum verum*)**

Kayu manis merupakan tanaman rempah-rempah yang dapat digunakan sebagai bumbu maupun obat herbal. Kayu manis mengandung banyak sekali zat bioaktif yang dapat meniru efek insulin melalui peningkatan penyerapan glukosa dalam adiposit dan otot rangka. Salah satu komponen yang dipercaya memiliki manfaat terhadap kesehatan adalah minyak atsiri. Komposisi dari minyak atsiri yang diperoleh dari daun, kulit kayu, dan kulit akarkayu manis memiliki komposisi kimia yang bervariasi. Terdapat perbedaan proporsi dari kandungan hidrokarbon monoterpen dari minyak pada bagian daun, kulit kayu, dan kulit akar tanaman yang berbeda. Kulit batang *C. aromaticum*

juga mengandung asam sinamat, sinamat alkohol, dan kumarin (Bandara et al., 2012). Kandungan kumarin dapat menyebabkan kerusakan hati dan ginjal pada tikus, mencit, dan dalam proporsi populasi manusia, ketika asupan harian yang dapat ditoleransi (*Tolerable Dietary Intake*; TDI) terlampaui. TDI untuk kumarin adalah 0,1 mg/kg berat badan (Bandara et al., 2012).

Kayu manis dipercaya mampu menurunkan kadar glukosa *postprandial* dan HbA1c pada pasien DMT2 berkaitan dengan kemampuan menunda pengosongan lambung. Selain itu, pada dosis tertentu, diketahui dapat membantu mengurangi penyerapan glukosa. Mekanisme yang terkait dalam penurunan gula darah menurut Akilen et al. (2012) ialah ekstrak kayu manis murni dan polifenol kayu manis dapat meningkatkan protein reseptor insulin ( $IR\beta$ ) dan protein transporter glukosa (GLUT4) di adiposit 3T3-L1 yang berfungsi dalam aktivasi substrat reseptor insulin, respon antiinflamasi, dan transportasi glukosa yang diatur insulin. Resistensi insulin diketahui berhubungan dengan penurunan aktivitas transporter glukosa (GLUT4) yang disebabkan oleh penghambatan fosforilasi tirosin pada substrat reseptor insulin (IRS). *Methylhydroxychalcone polymer* (MHCP) yang terdapat pada kayu manis merangsang jalur insulin reseptor substrat (IRS) protein fosfoinositida 3-kinase (PI-3-K) dan mengatur

penyerapan glukosa dan aktivitas sintesis glikogen di adiposit 3T3-L1 dan menurunkan aktivitas glikogen sintase kinase-3 ( $GSK-3\beta$ ).  $GSK-3\beta$  terlibat dalam fosforilasi dan inaktivasi glikogen sintase.

### **Pare (*Momordica charantia* L)**

Pare atau paria merupakan tumbuhan merambat yang berasal dari wilayah Asia, banyak dimanfaatkan sebagai sayuran. Pare dipercaya memiliki beragam manfaat untuk kesehatan tubuh. Komponen bioaktif seperti *phenolic acids*, *alkaloids*, *flavonoids*, *triterpenoids*, *quinines*, *saponins*, *triterpene glycosides*, dan senyawa lainnya telah terkonfirmasi terkandung di dalam pare. Senyawa *cucurbitane-type triterpene glycosides*, *charantin*, dan *momordicin* merupakan senyawa yang berpotensi sebagai hipoglikemik efek. *Charantin*, *momordenol*, dan *momordicin* memiliki struktur dan sifat seperti insulin, sedangkan *momordicine* II dan *kugua glycoside-G* dapat merangsang sekresi insulin.

Menurut Liu et al. (2021), konsumsi pare memiliki efek sebagai antidiabetes melalui beberapa mekanisme. Pertama adalah melalui mekanisme meningkatkan penyerapan glukosa, dalam hal ini komponen bioaktif pada pare menstimulus adiponektin, PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  yang dapat meningkatkan produksi hormon leptin dan menghambat hormon resistin sehingga menurunkan resistensi reseptor insulin. Komponen bioaktif MC, mengaktifasi jalur IRS-1/PI3K/Akt

dan merangsang translokasi GLUT-4 dari dalam membran sel ke permukaan yang membantu meningkatkan penyerapan glukosa dalam darah. Mekanisme kedua adalah melalui penundaan absorpsi glukosa karena komponen bioaktif dari pare dapat menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, sebagaimana yang telah diketahui kedua enzim ini bertugas untuk memecah senyawa polisakarida menjadi glukosa. Mekanisme yang ketiga melalui proteksi sel  $\beta$ , komponen bioaktif dari pare dapat menstimulasi L-Cell untuk memproduksi GLP-1 (hormon incretin) sehingga dapat memperbaiki proliferasi sel  $\beta$  pankreas. Komponen bioaktif pare menghambat 11 $\beta$ -HSD1 yang menurunkan glukokortikoid, menurunkan kerusakan pada sel  $\beta$  pankreas. Komponen bioaktif pare meningkatkan regulasi insulin dan gen Pdx-1, meningkatkan serum TAOC, meningkatkan antioksidan GSH pada pankreas, menurunkan ROS (MDA) pada pankreas sehingga menjaga fungsi sel  $\beta$  pankreas.

#### **Kelabat (*Trigonella foenum-graecum* L.)**

Fenugreek atau yang lebih dikenal sebagai biji kelabat merupakan rempah yang berasal dari Asia khususnya India, banyak digunakan sebagai bumbu maupun obat herbal. Kelabat memiliki komponen bioaktif seperti diosgenin, 4-hidroksi isoleusin (4-HIL), trigonelin, galaktomanan (GM), dan polifenol seperti quercetin. Menurut Srinivasa dan Naidu (2021), fenugreek menunjukkan manfaat pada beberapa

biomarker fisiologis yang berhubungan dengan diabetes melitus serta memiliki peran sebagai modulator fisiologi dan metabolisme. Manfaat nutrasetikal kelabat yang lainnya adalah dapat membantu menekan efek peradangan, stimulasi pencernaan, antioksidan, imunomodulator, sifat antimikroba, dan sebagai galactagogue (peningkat produksi asi).

Efek kelabat sebagai antidiabetes berkaitan dengan peran kelabat dalam meningkatkan level glukosa transporter 2 (GLUT2) pada sel hati dan glukosa transporter 4 (GLUT4) pada sel adiposa, peningkatan GLUT2 dan GLUT4 mempercepat penyerapan glukosa ke dalam sel (Syed et al., 2020). Selain itu, di dalam kelabat juga banyak mengandung galaktomanan yang berfungsi sebagai serat larut. Galaktomanan yang berasal dari kelabat terbukti mampu memodulasi mikrobiota usus dan memengaruhi parameter metabolisme dan ekspresi gen yang terkait dengan metabolisme glukosa (Shtriker et al., 2018). Galaktomanan menghasilkan rasio Bacteroidetes yang lebih tinggi terhadap Firmicutes sehingga mikrobiota usus menjadi lebih sehat dan berdampak pada peningkatan aktivasi adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) (Shtriker et al., 2018). Efek antidiabetes lain yang didapatkan dari kelabat diperkirakan berasal dari 4-hidroksi isoleusin yang merupakan asam amino non protein yang memiliki peranan

dalam menginduksi sekresi insulin. Hidroksiisoleusin mampu mengaktivasi insulin reseptor substrat-1 (IRS-1) dan fosfatidilinositida 3-kinase (PI3K) di jaringan yang sensitif terhadap insulin. Mekanisme kerja hidroksi isoleusin yang lain juga melibatkan penurunan aktivasi JNK dan aktivitas NF- $\kappa$ B (Avalos-Soriano et al., 2016).

Kelabat juga menunjukkan sebagai sifat antiinflamasi dengan membantu penurunan ekspresi sitokin proinflamasi sistemik dan lokal serta penurunan infiltrasi makrofag ke dalam jaringan adiposa. Inflamasi kronik merupakan faktor penting yang memengaruhi resistensi insulin. Kelabat juga secara signifikan menekan transkripsi dan ekspresi *inactive rhomboid 2* (iRhom2) dan (TNF- $\alpha$  converting enzyme) TACE (Zhou et al., 2020).

### **Ginseng (*Panax ginseng*)**

Ginseng merupakan tanaman herbal berasal dari akar-akaran yang dipercaya memiliki segudang manfaat. Pada dinasti Song, ginseng telah banyak digunakan sebagai obat, salah satunya adalah penyakit Xiaoke atau yang pada saat ini dikenal sebagai diabetes (Bai, 2018). Ginseng mengandung beragam komponen yakni saponin, polisakarida, poliasetilen, fenol, dan alkaloid.

Gisenosida merupakan saponin yang banyak terkandung dalam ginseng yang bertanggung jawab dalam efek antidiabetes. Terdapat banyak jenis ginseng yang dikenal

dapat memberikan manfaat, namun perbedaan variabilitas ekstrak ginseng, sumber, spesies, atau proses ekstraksi yang berbeda menghasilkan bahan ginseng yang berbeda. Bahkan ketika menggunakan spesies yang sama dan proses ekstraksi yang sama, kumpulan ginseng yang berbeda dapat memiliki berbagai komponen, yang memengaruhi efek penyembuhan (Chen, 2019). Pengolahan ginseng yang diekstrak dan difermentasikan menjadi cuka dianggap memberikan manfaat pada kadar gula darah, hal ini dibuktikan oleh penelitian yang dilakukan oleh Yoon (2012). Pemberian vinegar ekstrak dari *panax ginseng* selama 8 minggu memberikan hasil yang berbeda signifikan pada biomarker HbA1c, gula darah puasa, *fasting* insulin, dan glukosa *postprandial* antara kelompok intervensi dengan kelompok kontrol.

Menurut Kim et al. (2016), mengonsumsi ekstrak ginseng varietas hitam (black ginseng) selama 5 minggu pada mencit dapat membantu menurunkan kadar glukosa dalam darah melalui mekanisme peningkatan insulin atau rasio glukosa dan fungsi dari sel-B. Seperti yang diketahui sitokin proinflamasi seperti IL1 $\beta$ , IFN $\gamma$ , dan TNF $\alpha$  dapat menginduksi inflamasi yang selanjutnya menyebabkan kerusakan sel pankreas. Manfaat lain dari gisenoside juga membantu meningkatkan aktivitas AMPK sehingga membantu aktivasi translokasi GLUT-4 ke membran yang berujung pada membantu penyerapan

glukosa pada otot yang insulin resisten (Lee et al., 2012).

### Safron (*Crocus sativus*)

Kuma-kuma atau safron atau *Crocus sativus* merupakan tanaman yang dianggap memiliki banyak manfaat. Tanaman ini berasal dari Iran, dikenal sebagai tumbuhan yang mengandung beberapa komponen seperti  $\beta$ -karoten, crocin, crocetin, picrocrocine, dan safranal. Komponen bioaktif dari safron memiliki manfaat sebagai antidiabetes karena potensinya dalam memberikan efek hipoglikemik. Sebagai antidiabetes, safron bekerja melalui tiga mekanisme, yakni: pertama, safron mampu meningkatkan sensitivitas insulin perifer melalui fosforilasi asetil-KoA karboksilase (AMPK/ACC) dan protein kinase. Komponen crocetin dalam safron dapat menekan ekspresi adiponektin yang menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin. Mekanisme kedua adalah dengan memperbaiki dan meningkatkan fungsi sel  $\beta$  pankreas. Ekstrak safron melalui mekanisme antioksidan, menurunkan protein p53, menghambat aktivitas caspase, mencegah efek merugikan, dan menekan beberapa mediator yang terlibat dalam jalur nekrotik, seperti TNF- $\alpha$ . Mekanisme ketiga, ekstrak safron meningkatkan translokasi GLUT4 ke dalam membran plasma melalui jalur AMPK/ACC (Yaribeygi et al., 2018). Menurut Gautam dan Bhattacharya (2021), terdapat mekanisme lain yang dapat dilalui safron sebagai antidiabetes yaitu melalui penghambatan HbA1C

dan penurunan regulasi ekspresi leptin untuk meningkatkan kadar insulin.

### SIMPULAN

Berbagai bahan pangan mengandung komponen bioaktif yang bermanfaat dalam manajemen DMT2. Mekanisme aksi dari bahan pangan ini dalam menjaga kadar glukosa darah antara lain melalui penghambatan enzim pemecah karbohidrat ( $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase) untuk mencegah penyerapan glukosa pada usus halus, meningkatkan sensitivitas insulin, membantu penyerapan glukosa ke dalam sel, serta aktivitas antioksidan.

### DAFTAR RUJUKAN

- Akilen, R., Tsiami, A., Devendra, D., & Robinson, N. (2012). Cinnamon in glycaemic control: systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition, 31*(5), 609–615.
- Avalos-Soriano, A., De la Cruz-Cordero, R., Rosado, J. L., & Garcia-Gasca, T. (2016). 4-Hydroxyisoleucine from fenugreek (*Trigonella foenum-graecum*): effects on insulin resistance associated with obesity. *Molecules, 21*(11), 1596.
- Bai, L., Gao, J., Wei, F., Zhao, J., Wang, D., Wei, J. (2018). Therapeutic potential of ginsenosides as an adjuvant treatment for diabetes. *Front. Pharm, 9*, 423.
- Bandara, T., Uluwaduge, I., & Jansz, E. R. (2012). Bioactivity of cinnamon with special emphasis on diabetes mellitus: a review. *International*

- Journal of Food Sciences and Nutrition*, 63(3), 380-386.
- Chen, W., Balan, P., & Popovich, D. G. (2019). Review of ginseng anti-diabetic studies. *Molecules*, 24(24), 4501.
- Galicia-Garcia, U., Vicente, A. B., Jebari, S., Sebal, A. L., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. (2020). Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Molecular Sciences* 21(17), 6275.
- Gautam, N., & Bhattacharya, A. (2021). Saffron: A Prized Herb with Therapeutic Potential Against Diabetes. In *Biotechnology of Anti-diabetic Medicinal Plants* (pp. 263-284). Springer, Singapore.
- Kim, J. H., Pan, J. H., Cho, H. T., Kim, Y. J. (2016). Black ginseng extract counteracts streptozotocin-induced diabetes in mice. *PLoS ONE*, 11, e0146843.
- Kemenkes, RI. (2020). Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, P2PTM Kemenkes RI. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-2020-Diabetes-Melitus.pdf>
- Lee, H. M., Lee, O. H., Kim, K. J., Lee, B. Y. (2012). Ginsenoside Rg1 promotes glucose uptake through activated AMPK pathway in insulin-resistant muscle cells. *Phytother. Res.* 26, 1017-1022.
- Liu, Z., Gong, J., Huang, W., Lu, F., & Dong, H. (2021). The effect of *Momordica charantia* in the treatment of diabetes mellitus: A review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2021.
- Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) (2018). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian RI tahun 2018. [http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi\\_rakorpop\\_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf](http://www.depkes.go.id/resources/download/infoterkini/materi_rakorpop_2018/Hasil%20Riskesdas%202018.pdf).
- Shtriker, M. G., Hahn, M., Taieb, E., Nyska, A., Moallem, U., Tirosh, O., & Madar, Z. (2018). Fenugreek galactomannan and citrus pectin improve several parameters associated with glucose metabolism and modulate gut microbiota in mice. *Nutrition*, 46, 134-142.
- Soelistijo, S. A., Lindarto, D., Decroli, E., Permana, H., Sucipto, K. W., Kusnadi, Y., et al. (2019). *Pedoman pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 dewasa di Indonesia 2019*. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. 1-117.
- Srinivasa, U. M., & Naidu, M. M. (2021). Fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L.) seed: promising source of nutraceutical. *Studies in Natural Products Chemistry*, 71, 141-184.
- Syed, Q. A., Rashid, Z., Ahmad, M. H., Shukat, R., Ishaq, A., Muhammad, N., & Rahman, H. U. U. (2020). Nutritional and therapeutic properties of fenugreek (*Trigonella foenumgraecum*): a review. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 1777-1791.



- Yaribeygi, H., Zare, V., Butler, A. E., Barreto, G. E., & Sahebkar, A. (2018). Antidiabetic potential of saffron and its active constituents. *Journal of Cellular Physiology, 234*, 8610-8617.
- Yoon, J. W., Kang, S. M., Vassy, J. L., Shin, H., Lee, Y. H., Ahn, H. Y., Choi, S. H., Park, K. S., Jang, H. C., & Lim, S. (2012). Efficacy and safety of ginsam, a vinegar extract from *Panax ginseng*, in type 2 diabetic patients: results of a double-blind, placebo-controlled study. *J. Diabetes Investig. 2*(3), 309-317.
- Zhou, C., Qin, Y., Chen, R., Gao, F., Zhang, J., & Lu, F. (2020). Fenugreek attenuates obesity induced inflammation and improves insulin resistance through downregulation of iRhom2/TACE. *Life Sciences, 258*, 118222.