

Research Article

THE EFFECT OF QUERCETINE TO REDUCED TRIGLICERIDE AND BLOOD GLUCOSE LEVEL IN ANIMAL MODEL DIET-INDUCED OBESITY

*Frida Lorita Hafidasari Pitoyo**, *Heni Fatmawati***

**Bagian Patologi Klinik, **Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jl. Kalimantan 37 Jember.
E-mail: fridalorita_hp@yahoo.com*

ABSTRACT

Introduction: Quercetin is a herbal antioxidant commonly found in nature. It is frequently used as supplement because of its beneficial effects on health. **Objective:** The aim of this study was to analyze effects of chronic administration of quercetin on triglyceride and blood glucose levels on diet-induced obesity in rats. **Method:** Male Wistar rats aged 8-weeks weighing ± 150 g were distributed randomly into five groups (n=4). As normal control, one group received standard diet. Four other groups were induced to become obese with high fat diet comprising chow, wheat, cholesterol, cholic acid, and pig fat (3:2:1:1:2) for 90 days. Then, three of four obese groups received standard diet and each group were treated with quercetin with doses of 2, 10, and 50 mg/kg body weight for 10 weeks, whereas one other group received standard diet only (obese control group). Finally, triglyceride and blood glucose levels were measured. **Result:** Significant blood glucose reduction was found in all three quercetin-treated groups as compared to obese control group ($p < 0.05$), but greatest reduction was found on the group treated with 50 mg/kg quercetin. However, although all quercetin-treated groups showed lower levels of triglyceride as compared to obese control groups, significant reduction was only achieved by group treated with 50 mg/kg quercetin ($p < 0.05$). **Conclusion:** Quercetin had beneficial effect for reducing blood glucose and triglyceride levels on diet-induced obesity in rats.

Keywords: Quercetin, diet-induced obesity, triglyceride, blood glucose.

Research Article

EFEK QUERCETIN UNTUK MENURUNKAN KADAR TRIGLISERIDA DAN GLUKOSA DARAH PADA TIKUS MODEL DIET-INDUCED OBESITY

*Frida Lorita Hafidasari Pitoyo, **Heni Fatmawati

*Bagian Patologi Klinik, **Bagian Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Jember
Jl. Kalimantan 37 Jember.

E-mail: fridalorita_hp@yahoo.com

ABSTRAK

Pendahuluan: Quercetin adalah antioksidan herbal yang banyak didapatkan di alam dan digunakan karena bermanfaat terhadap kesehatan. **Tujuan:** untuk menganalisis efek pemberian quercetin secara kronik terhadap kadar trigliserida dan glukosa darah pada tikus model *diet-induced obesity*. **Metode:** Tikus Wistar jantan berusia 8 minggu dengan berat badan \pm 150 g dibagi lima kelompok (n=4) secara acak. Kelompok kontrol normal diberi diet standar. Empat kelompok tikus lainnya dibuat obes dengan cara diberi diet tinggi lemak yang mengandung PARS, tepung, kolesterol, asam kolat, and lemak babi (3:2:1:1:2) selama 90 hari. Selanjutnya, tiga dari empat kelompok tikus obes diberi diet standar dan diterapi quercetin masing-masing dengan dosis 2, 10, dan 50 mg/kgbb selama 10 minggu, sedangkan satu kelompok tikus obes lainnya hanya menerima diet standar saja (kelompok kontrol obes). Pada akhir penelitian, kadar trigliserida dan glukosa darah diukur. **Hasil:** Penurunan glukosa darah yang bermakna pada semua kelompok tikus obes yang diterapi quercetin dibandingkan kelompok kontrol obes ($p < 0,05$), penurunan terbesar pada pemberian quercetin dosis 50 mg/kgbb. Semua kelompok tikus obes yang diterapi quercetin menunjukkan kadar trigliserida yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol obes, namun penurunan bermakna hanya oleh quercetin dosis 50 mg/kgbb ($p < 0,05$). **Simpulan:** Quercetin menurunkan kadar glukosa darah dan trigliserida pada tikus model *diet-induced obesity*.

Kata kunci: Quercetin, *diet-induced obesity*, trigliserida, glukosa darah.

PENDAHULUAN

Obesitas telah menjadi masalah kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Insidennya terus mengalami peningkatan hingga 50% pada dua dekade terakhir mencapai tingkatan epidemik.^{1,2} Peningkatan insiden ini terjadi secara dramatis baik di negara maju maupun di negara berkembang serta mengenai semua usia dan berbagai kelas ekonomi.³ Meskipun mekanisme yang mendasari belum sepenuhnya diketahui, namun obesitas telah terbukti menyebabkan peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas dari beberapa penyakit seperti hipertensi, dislipidemia, diabetes mellitus tipe-2 (DM tipe-2), penyakit jantung koroner, stroke, penyakit kandung empedu, osteoarthritis, dan berbagai jenis kanker seperti karsinoma endometrium, payudara, usus besar dan prostat.⁴

Research Article

Individu dengan obesitas mengalami kelebihan energi total tubuh yang melampaui kapasitas penyimpanan energi di jaringan adipose. Hal ini akan berakibat terjadi deposit trigliserida (TG) pada jaringan tubuh selain di jaringan yang digunakan untuk penyimpanan lemak. Keadaan ini akan menyebabkan lipotoksisitas yang dihubungkan dengan suatu kelainan sistemik yang dikenal sebagai resistensi insulin.⁵ Adanya resistensi insulin mendasari terjadinya sindroma metabolik, yaitu kumpulan berbagai faktor risiko yang terdiri dari obesitas sentral, meningkatnya kadar trigliserida, menurunnya kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*), hipertensi, dan gangguan toleransi glukosa yang ditandai dengan meningkatnya glukosa darah puasa. Disfungsi metabolik inilah yang dapat menimbulkan konsekuensi klinik yang serius berupa penyakit-penyakit degeneratif terkait obesitas.⁶

Penyebab obesitas sangatlah kompleks dan multifaktor, yang terdiri atas faktor genetik dan lingkungan. Diet termasuk salah satu faktor lingkungan yang berkontribusi besar terhadap timbulnya obesitas.⁷ Para ahli telah menyepakati bahwa diet tinggi lemak akan meningkatkan total asupan energi dan meningkatkan kemungkinan terjadi obesitas dan berbagai kelainan sistemik yang terkait dengan obesitas.⁸ Pada hewan model *diet-induced obesity*, diet tinggi lemak dapat menginduksi resistensi insulin, hiperinsulinemia, dan dislipidemia. Diet tinggi kalori dapat merangsang VLDL di hepar untuk menghasilkan peningkatan trigliserida, LDL, dan penurunan HDL. Selain itu, diet lemak jenuh dan kolesterol akan mengaktifkan reseptor LDL yang dapat meningkatkan LDL dan trigliserida.⁹ Adanya persamaan dan homologi antara genom rodent dan manusia membuat hewan ini dapat dijadikan sebagai model untuk mempelajari patologi obesitas.¹⁰

Pemeliharaan terhadap homeostasis glukosa dan lemak darah sangat penting terhadap keadaan fisiologi tubuh. Hiperglikemia yang berlangsung lama dan peningkatan stres oksidatif telah diketahui adalah faktor penyebab utama timbulnya beberapa manifestasi dari penyakit kronik. Oleh karena itu, keseimbangan antara jumlah radikal bebas dan antioksidan dalam tubuh perlu dijaga dan merupakan mekanisme utama mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif. Dengan demikian, suplementasi antioksidan dalam diet sehari-hari sangat dibutuhkan untuk mencegah penyakit kronik yang ditimbulkan akibat keadaan stres oksidatif.^{11,12}

Quercetin adalah salah satu antioksidan kuat dan merupakan bioflavonoid utama yang terdapat dalam diet sehari-hari. Senyawa ini banyak didapatkan pada buah, sayuran, dan tumbuh-tumbuhan antara lain pada bawang merah, kelompok *berries*, biji-bijian, teh, rempah-rempah, dan anggur merah.¹³ Diperkirakan konsumsi harian quercetin pada diet Western berkisar antara 0 dan 30 mg, dengan rata-rata adalah 10 mg.¹⁴ Senyawa ini diketahui memiliki

Research Article

beberapa manfaat terhadap kesehatan, antara lain sebagai antioksidan, antiviral, antikanker, dan antidiabetes.¹⁵ Penelitian pada tikus model diabetes yang diinduksi streptozotocin (STZ) menunjukkan bahwa pemberian quercetin secara akut, efektif menekan hiperglikemia posprandial akibat pembebanan maltosa. Hal ini terjadi karena quercetin memiliki efek hambatan terhadap aktivitas α -glukosidase, enzim kunci yang berperan terhadap pemecahan karbohidrat dalam diet menjadi glukosa.^{13,16} Sejalan dengan hal ini, penelitian lain juga menunjukkan bahwa quercetin mensupresi hiperglikemia posprandial dengan cara menghambat transport aktif glukosa di dalam usus melalui hambatan terhadap *sodium-dependent glucose transporter* (SGLT1) dan transport terfasilitasi melalui hambatan terhadap GLUT2.^{17,18,19}

Penelitian yang menguraikan tentang manfaat pemberian quercetin terhadap kelainan sistemik yang terjadi pada obesitas belum banyak dilakukan. Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis efek pemberian quercetin secara kronik terhadap kadar trigliserida dan glukosa darah pada tikus model *diet-induced obesity*.

METODE

Penelitian eksperimental ini menggunakan jenis rancangan *Post Test Only Control Group Design*. Sampel dipilih dan didistribusikan ke dalam 5 kelompok dengan metode RAL (Rancangan Acak Lengkap). Penelitian dilaksanakan di Laboratorium Ilmu Faal Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang pada bulan Maret sampai bulan Juli 2009. Penelitian ini telah dilengkapi dengan etik penelitian yang disetujui oleh Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Hewan coba yang digunakan adalah tikus jantan galur Wistar, umur 2 bulan, dengan berat badan rata-rata \pm 150 gram. Tikus dipelihara dalam ruangan yang bersuhu $24 \pm 1^\circ\text{C}$ dan diberi cahaya selama 12 jam (6:00 WIB – 18:00 WIB). Sebelum penelitian dimulai, tikus diadaptasikan terlebih dahulu selama 1 minggu dengan pemberian pakan standar dan air minum secara *ad libitum* untuk menentukan kebutuhan harian rata-rata.

Quercetin yang digunakan adalah quercetin dihidrat murni yang diperoleh dari *Sigma Chemicals*, Amerika Serikat. Terdapat 2 jenis diet pada penelitian ini antara lain diet normal yang berupa pakan standar dan diet tinggi lemak (*diet-induced obesity*) dengan komposisi antara lain PARS, tepung, kolesterol, asam kolat dan lemak babi dengan perbandingan 3:2:1:1:2. Diet tinggi lemak ini mengandung makronutrien antara lain 103 gram protein, 357 gram karbohidrat, dan 330 gram lemak, dengan jumlah total kalori per dietnya adalah 4670 kcal/kg.

Research Article

Penelitian ini dilakukan selama 160 hari. Sebagai kontrol normal, 1 kelompok tikus diberi diet standar selama penelitian (kontrol normal). Sedangkan sebagai tikus model obes, 4 kelompok tikus lainnya diberi diet tinggi lemak *ad libitum* selama 90 hari. Selanjutnya, 1 dari 4 kelompok tikus model obes ini kembali diberi diet standar saja sampai akhir penelitian (kontrol obes). 3 kelompok tikus model obes lainnya, selain kembali diberi diet standar, masing-masing kelompok diterapi dengan quercetin dosis 2 mg/kgbb, 10 mg/kgbb, dan 50 mg/kgbb melalui sonde lambung. Untuk mendapatkan efek kronis, quercetin dalam 1% metilselulose ini diberikan secara oral selama 10 minggu. Pemberian quercetin dihentikan 2 hari sebelum penelitian diakhiri untuk menghindari bias terhadap efek pemberian quercetin secara akut. Selama penelitian, semua kelompok diberi pakan dan air minum secara *ad libitum*.²⁰

Setelah akhir perlakuan, masing-masing kelompok tikus dipuaskan terlebih dahulu selama 12 jam kemudian sampel darah dari masing-masing kelompok tikus diambil untuk diukur kadar trigliserida dan glukosa darahnya. Pengukuran kadar trigliserida dan glukosa darah dilakukan dengan metode *colorimetric* menggunakan *Spinreact kits* dari *Spinreact Spain*.

Data hasil penelitian akan dianalisis menggunakan *one-way* ANOVA dan dilanjutkan dengan uji *Tukey-HSD* untuk mengetahui perbedaan antar variabel pada masing-masing perlakuan. Analisis data dilakukan dengan menggunakan software SPSS versi 15. Hasil analisis akan disajikan dalam $\text{mean} \pm \text{SD}$ dengan nilai signifikansi $p < 0,05$.

HASIL

Pada penelitian ini telah dilakukan pembuatan hewan coba model obes melalui pemberian diet tinggi lemak (*diet-induced obesity*). Hasil pengukuran kadar trigliserida dan glukosa darah dapat dilihat pada tabel 1 dan gambar 1. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak terbukti dapat meningkatkan kadar trigliserida dan glukosa darah pada tikus model obes. Terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar trigliserida dan glukosa darah kelompok kontrol normal dan kelompok kontrol obes (gambar 1).

Research Article

Tabel 1 Hasil analisis statistik pengukuran kadar glukosa darah dan trigliserida dengan One Way Anova

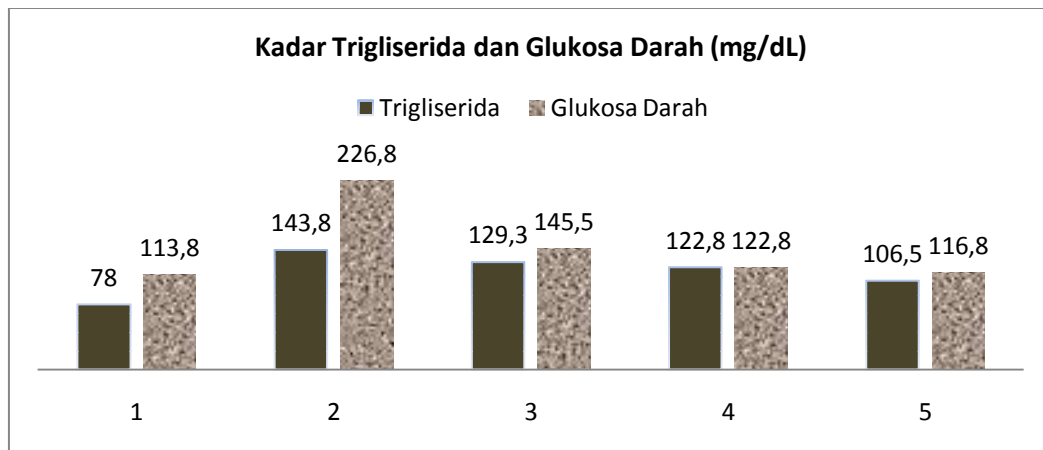
Kelompok	Mean ± SD*	
	Trigliserida (mg/dL)	Glukosa Darah (mg/dL)
Kontrol normal	78 ± 14.492 ^a	113.75 ± 18.554 ^a
Kontrol obes	143.75 ± 25.979 ^c	226.75 ± 13.914 ^c
Obes + Quercetin 2 mg/kgBB	129.25 ± 8.77 ^{bc}	145.5 ± 13.102 ^b
Obes + Quercetin 10 mg/kgBB	122.75 ± 9.323 ^{bc}	122.75 ± 4.787 ^{ab}
Obes + Quercetin 50 mg/kgBB	106.5 ± 17.559 ^{ab}	116.75 ± 12.816 ^{ab}

Keterangan : notasi yang sama menunjukkan tidak adanya perbedaan yang nyata (p<0,05)

Semua kelompok obes yang diterapi quercetin menunjukkan kadar trigliserida yang lebih rendah dibanding kontrol obes (gambar 1). Walaupun tidak didapatkan perbedaan yang bermakna pada kadar trigliserida antar kelompok obes yang diberi quercetin dosis 2 mg/kgbb (129.25 ± 8.77), 10 mg/kgbb (122.75 ± 9.323), dan 50 mg/kgbb (106.5 ± 17.559), namun hanya kelompok obes dengan dosis quercetin 50 mg/kgbb yang menunjukkan perbedaan bermakna dengan kelompok kontrol obes (143.75 ± 25.979). Hasil analisis menunjukkan bahwa pemberian quercetin dosis 50 mg/kgbb menurunkan kadar trigliserida lebih bermakna dibandingkan dengan pemberian quercetin dosis 2 mg/kgBB dan 10 mg/kgbb.

Hasil analisis terhadap kadar glukosa darah menunjukkan bahwa penurunan kadar glukosa darah bermakna didapatkan pada semua kelompok tikus yang diterapi quercetin, berturut-turut 2 mg/kgbb (145.5 ± 13.102), 10 mg/kgbb (122.75 ± 4.787), dan 50 mg/kgbb (116.75 ± 12.816), dibandingkan dengan kelompok kontrol obes (226.75 ± 13.914). Meskipun demikian, tidak didapatkan perbedaan kadar glukosa yang bermakna pada masing-masing dosis quercetin. Pemberian quercetin dosis 10 mg/kgbb dan 50 mg/kgbb menghasilkan terapi yang baik sehingga menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna bila dibandingkan kontrol normal (113.75 ± 18.554). Namun demikian, kelompok yang memperlihatkan penurunan glukosa paling besar adalah pada dosis quercetin 50 mg/kgbb.

Research Article



Gambar 1 Hasil pengukuran kadar trigliserida dan glukosa darah dengan metode *colorimetric*.

Keterangan : 1. Kontrol Normal, 2. Kontrol Obes, 3. Obes + Quercetin 2 mg/kgbb, 4. Obes + Quercetin 10 mg/kgbb, 5. Obes + Quercetin 50 mg/kgbb

DISKUSI

Obesitas sentral merupakan faktor yang sangat berpengaruh dalam mencetuskan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan keadaan kurang sensitifnya jaringan tubuh (seperti otot skelet, hati, ginjal, dan jaringan adipose) terhadap kerja dari hormon insulin dengan manifestasi utamanya adalah gangguan absorpsi dan penggunaan glukosa oleh sel, gangguan metabolisme glukosa di sel hepar, dan gangguan metabolisme lemak di sel adipose.^{21,22} Keadaan ini menyebabkan inflamasi dan eksaserbasi stres oksidatif serta malfungsi beberapa organ seperti pankreas, hati, otot, dan jaringan lemak.²³

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kadar trigliserida dan glukosa darah puasa pada kontrol obes lebih tinggi secara signifikan ($p < 0,05$) dibanding kontrol normal. Peningkatan kadar trigliserida dan glukosa darah kemungkinan disebabkan karena tikus yang diberi diet tinggi lemak mengalami resistensi insulin. Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa resistensi insulin dapat diinduksi dengan pemberian diet tinggi lemak.²⁴ Resistensi insulin mungkin tidak hanya disebabkan karena pemberian diet tinggi lemak, namun juga akibat obesitas yang terjadi.

Hiperglikemia dan hiperlipidemia yang terjadi dalam waktu lama dapat memicu disfungsi sel beta pankreas (yang dicerminkan melalui resistensi insulin), gangguan sekresi insulin, penurunan ekspresi gen yang terlibat dalam produksi insulin, dan penurunan massa sel

Research Article

beta pankreas yang disebabkan oleh induksi apoptosis.²⁵ Pada resistensi insulin akan terjadi peningkatan pemecahan asam lemak bebas (lipolisis) di jaringan adiposa. Pemaparan asam lemak bebas yang terjadi dalam waktu lama (lipotoksitas) akan menyebabkan sejumlah gangguan pada beberapa organ, antara lain penurunan ambilan glukosa oleh jaringan otot, peningkatan glukoneogenesis di hati, peningkatan apoptosis dan hambatan terhadap sekresi insulin pada sel beta pankreas. Peningkatan jumlah dan ukuran sel adipose pada obesitas akan menghasilkan berbagai macam sitokin, seperti seperti TNF- α , IL-6, dan resistin. Sitokin tersebut merupakan mediator proinflamasi yang mencetuskan terjadinya resistensi insulin.²⁶ Obesitas juga dapat menyebabkan penurunan adiponektin, protein antiinflamasi yang dihasilkan oleh sel lemak. Kadar protein ini di dalam serum berbanding terbalik dengan berat badan. Efek adiponektin terhadap metabolisme karbohidrat adalah meningkatkan kepekaan terhadap insulin. Dalam jangka panjang efek ini dapat memperbaiki keadaan hiperglikemia sehingga menurunkan risiko DM tipe-2.²⁷ Sedangkan terhadap metabolisme lemak, adiponektin diduga menyebabkan penurunan masuknya asam lemak bebas ke hati dan meningkatkan oksidasi asam lemak. Akibatnya, produksi glukosa, trigliserida, dan VLDL oleh hati akan menurun yang secara langsung berdampak pada penurunan kadar komponen ini dalam darah.²⁸

Lipotoksitas yang terjadi pada keadaan resistensi insulin juga dapat menyebabkan peningkatan kadar trigliserida dalam darah. Gangguan aktivitas insulin akan mengakibatkan peningkatan sintesis dan sekresi apoB100 yang merupakan kofaktor dari trigliserida dan VLDL serta penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LpL). LpL adalah enzim utama yang bertanggung jawab terhadap konversi dari trigliserida menjadi asam lemak bebas. Enzim ini disintesis terutama oleh sel lemak dan otot. Enzim ini harus ditransfer ke sisi luminal sel endotel kapiler untuk dapat berinteraksi dengan lipoprotein yang kaya akan trigliserida dalam sirkulasi seperti VLDL dan kilomikron. Penurunan aktivitas LpL pada akhirnya akan menyebabkan trigliseridemia.²⁹

Dosis quercetin yang digunakan pada penelitian ini setara dengan jumlah quercetin yang terkandung dalam diet sehari-hari dan dosis yang biasa dikonsumsi dalam bentuk suplemen. Pemberian quercetin secara kronik pada dosis 2, 10, dan 50 mg/kgbb pada tikus model obes dapat menurunkan kadar trigliserida dan glukosa darah puasa. Pemberian quercetin dosis 2 mg/kgbb pada kelompok perlakuan sudah dapat menyebabkan penurunan glukosa darah yang signifikan dibanding kontrol obes ($p < 0,05$). Peningkatan dosis menghasilkan efek hipoglikemik yang lebih besar. Dosis pemberian 10 dan 50 mg/kgbb dapat menurunkan kadar glukosa hingga kadarnya tidak berbeda bermakna dengan kontrol normal ($p > 0,05$).

Research Article

Quercetin berpengaruh terhadap metabolisme glukosa dalam tubuh, dan telah banyak bukti penelitian yang menunjukkan bahwa pemberian quercetin secara kronik dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa pada tikus diabetes. Efek penurunan glukosa darah puasa terjadi melalui mekanisme yang beragam. Quercetin dapat memperbaiki uptake glukosa melalui stimulasi 3T3-L1 pada sel adiposit matur oleh insulin.³⁰ Quercetin juga dapat mensensitasi kerja insulin dengan cara meningkatkan fosforilasi tirosin pada reseptor insulin dan memperpanjang proses *signaling*. Kedua mekanisme ini mengindikasikan bahwa quercetin dapat memperbaiki resistensi insulin pada jaringan perifer.³¹ Selain itu, senyawa ini memiliki efek penghambatan terhadap degradasi glikogen di hati. Hambatan degradasi glikogen secara langsung akan mengurangi pelepasan glukosa oleh hati sehingga menurunkan kadar glukosa darah.^{11,32} Penelitian lain juga menunjukkan bahwa pemberian quercetin secara oral sebagai suplemen diet (sebanyak 0,5% dari jumlah diet) selama 14 hari dapat melindungi dan memperbaiki viabilitas sel beta pankreas pada mencit diabetes yang diinduksi STZ. Analisis terhadap ekspresi gen pada sampel ini juga menunjukkan bahwa quercetin dapat memperbaiki kapasitas proliferasi sel beta pankreas dan sebagai hasilnya adalah peningkatan sekresi insulin sehingga kadar insulin plasma menjadi lebih tinggi.³³ Efek hipoglikemik quercetin pada tikus model obes yang diinduksi diet pada penelitian ini mungkin terjadi melalui beberapa mekanisme tersebut.

Quercetin menunjukkan efek hipoglikemik yang lebih baik dibandingkan efek hipotrigliseridemiknya. Pada penelitian ini, penurunan kadar trigliserida secara signifikan baru didapatkan pada kelompok perlakuan dengan pemberian quercetin dosis 50 mg/kgbb dibanding kontrol obes ($p < 0,05$). Hasil penelitian ini kontradiktif dengan hasil penelitian oleh Rivera *et al* (2008). Rivera *et al* menyebutkan bahwa quercetin dengan dosis yang lebih rendah menghasilkan efek hipokolesterolemik dan hipotrigliseridemik yang hampir sama dengan pemberian quercetin pada dosis yang lebih tinggi. Efek hipotrigliseridemik pada penelitian ini mungkin disebabkan oleh penurunan status inflamasi pada tikus obes akibat pemberian quercetin. Quercetin diketahui dapat menurunkan produksi TNF- α oleh jaringan lemak visceral, menurunkan NOx (*nitrate plus nitrite*), dan meningkatkan konsentrasi adiponektin.²⁰ Perbaikan status inflamasi akan menghasilkan perbaikan dari resistensi insulin. Flavonoid ini juga bertindak sebagai modulator homeostasis lipid di jaringan lemak dan hati melalui penghambatan terhadap enzim fosfodiesterase.³⁴

Research Article

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa quercetin bermanfaat untuk menurunkan kadar glukosa darah dan trigliserida pada tikus model *diet-induced obesity*. Intake quercetin dalam diet sehari-hari baik melalui konsumsi makanan yang mengandung senyawa ini maupun dalam bentuk suplemen diet direkomendasikan untuk menurunkan berbagai risiko penyakit yang timbul akibat obesitas khususnya obesitas yang diinduksi oleh diet.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gastrointestinal surgery for severe obesity. NIH Consens Statement; 1991. 9 (1): 1-2.
2. Satcher D. Healthy people 2010: understanding and improving health. 2nd ed. Washington DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2000.p.28-29.
3. World Health Organization – WHO [homepage on the Internet]. Obesity and overweight. Geneva; 2006. Available from: <http://www.who.int./mediacentre/factsheets/fs311>.
4. Campbell I. The Obesity Epidemic: can we turn the tide? Heart; 2003. 89: 22-4.
5. Unger RH. Lipotoxic diseases. Annu Rev Med; 2002. 53: 319-36.
6. Bethene, Ervin. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body massindex: United States, 2003 –2006. Division of Health and Nutrition Examination Surveys; 2009.
7. Angela MG. High fat for diet-induced obesity models. A brief review of the scientific literature; 2009.
8. Hill JO, Melanson EL, Wyatt HT. Dietary fat intake and regulation of energy balance: implications for obesity. Am Societ Nutr Science; 2000. 130: 284-8.
9. Richard EB, Robert MK, Hal BJ. Defect in metabolism of lipids. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia, Pennsylvania; 2004.p.448.
10. Vinicius VD, Eduardo NT, Manoel RMT. Experimental model to induce obesity in rats. Acta Cirurgica Brasileira; 2006. 21: 425-9.
11. Atsushi K, Yuka M, Jo Y, Isao A, Alison AW, Robert JN. Protective effect of dietary chamomile tea on diabetic complications. J Agric Food Chem; 2008. 56: 8206-11.
12. Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. Exp Biol Med; 2006. 231: 1287 –99.
13. Kati H, Ritta T, Isabel BP, Jenna P, Marjukka K, Hannu M, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. Int J Mol Sci; 2010. 11: 1365-1402.
14. Bohm H, Boeing H, Hempel J, Raab B, Kroke A. Flavonols, flavone and anthocyanins as natural antioxidants of food and their possible role in the prevention of chronic diseases. Z Ernahrungswiss; 1998. 37: 147–63.
15. Formica JV, Regelson W. Review of the biology of quercetin and related bioflavonoids. Food Chem Toxicol; 1995. 3:1061–80.
16. Saad AH, Zheen AA, Taha OH, Tavga AZ. Effect of quercetin on postprandial glucose excursion after mono- and disaccharides challenge in normal and diabetic rats. Journal of Diabetes Mellitus; 2012. 2: 82-7.
17. Cermak, R.; Landgraf, S.; Wolfram, S. Quercetin glucosides inhibit glucose uptake into brush border-membrane vesicles of porcine jejunum. Br. J. Nutr; 2004. 91: 849–55.
18. Johnston K, Sharp P, Clifford M, Morgan L. Dietary polyphenols decrease glucose uptake by human intestinal Caco-2 cells. FEBS Lett. 2005, 579, 1653–7.
19. Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, Park JB, et al. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and Glucose. J. Biol. Chem. 2002, 277, 15252–60.
20. Leonor R, Rocío M, Manuel S, Antonio Z, Milagros G. Quercetin ameliorates metabolic syndrome and improves the inflammatory status in obese Zucker rats. Obesity; 2008. 16: 2081-7.
21. Straczkowski M, Dzienis-Straczowska S, Szelachowska M, Kowalska I, Stepień A, Kinalska I. Insulin resistance in obese subjects with impaired glucose tolerance. Studies with hyperinsulinemic euglycemic clamp technique. Pol Arch Med Wewn; 2003. 109: 359-64.
22. Cohen SE, Tseng YH, Michael MD, Kahn CR. Effects of insulin-sensitising agents in mice with hepatic insulin resistance. Diabetologia; 2004. 47: 407-11.
23. Lann D, Gallagher E, Leroith D. Insulin resistance and the metabolic syndrome. Minerva Med; 2008. 99: 253–62.
24. Jing A, Ning W, Mei Y, Zhi-Min D, Yong-Chun Z, Bao-Feng Y. Development of Wistar rat model of insulin resistance. World J Gastroenterol; 2005. 11: 3675-79.
25. Chang-Chen KJ, Muller R, Bernal-Mizrachi E. Beta-cell failure as a complication of diabetes. Rev Endocr Metab Disord; 2008. 9: 329–43.
26. Pe'russe L, Chagnon J, Weisnagel. The human obesity gene map: the 2000 update. Obes Res; 2001. 9: 135-169.

Research Article

27. Bush NC, Darnell BE, Oster RA. Adiponectin is lower african americans and is independently related to insulin sensitivity in children and adolescents. *Diabetes*; 2005. 54: 2772-78.
28. Djanggan S, Sri A. Pengaruh komposisi asupan makan terhadap komponen sindrom metabolik pada remaja. *J Kardiol Indones*; 2011. 32:14-23
29. Goldberg IJ. Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res*; 1996. 37: 693-707.
30. Fang XK, Gao J, Zhu DN. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sci*; 2008. 82: 615-22.
31. Kannappan S, Anuradha CV. Insulin sensitizing actions of fenugreek seed polyphenols, quercetin & metformin in a rat model. *Indian J Med Res*; 2009. 129: 401-8.
32. Nuraliev IUN, Avezov GA. The efficacy of quercetin in alloxan diabetes. *Eksp Klin Farmakol*; 1992. 52: 42-4.
33. Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, Takahashi Y. Dietary quercetin alleviates diabetic symptoms and reduces streptozotocin-induced disturbance of hepatic gene expression in mice. *Mol Nutr Food Res*; 2009. 53: 859-68.
34. Peluso MR. Flavonoids attenuate cardiovascular disease, inhibit phosphodiesterase, and modulate lipid homeostasis in adipose tissue and liver. *Exp Biol Med*; 2006. 231:1287-99.