

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Diabetes Mellitus

1.1. Definisi

Diabetes mellitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua – duanya (Shofiati, 2013). Sedangkan insulin adalah hormon yang dilepaskan oleh pankreas dan berfungsi mengendalikan kadar glukosa dalam darah dengan mengatur produksi dan penyimpanannya (Shofiati, 2013). Hiperglikemia kronis pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah.

1.2. Epidemiologi

Diabetes Melitus sudah menjadi masalah kesehatan atau penyakit global pada masyarakat dan merupakan salah satu penyakit yang prevalensinya terus mengalami peningkatan di dunia, baik

pada negara maju ataupun negara sedang berkembang (Suiraoaka, 2012). Menurut data Riskesdas tahun 2013, kecenderungan prevalensi DM di Indonesia pada umur ≥ 15 tahun mengalami peningkatan. Pada tahun 2007, prevalensi DM hanya 1,1% sedangkan pada tahun 2013 menjadi 2,1%. Salah satu provinsi yang mengalami peningkatan prevalensi DM adalah Sulawesi Utara, yaitu dari 1,5% pada tahun 2007 menjadi 3,5% pada tahun 2013 (Depkes, 2014). Kejadian DM juga dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya adalah umur, riwayat DM, aktifitas fisik, indeks massa tubuh, tekanan darah, stress, dan kadar kolestrol (Setyorogo dan Trisnawati, 2012).

1.3. Klasifikasi Diabetes

Menurut *American Diabetes Association* (2013), klasifikasi diabetes meliputi empat kelas klinis:

1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Hasil dari kerusakan sel β pankreas, biasanya menyebabkan defisiensi insulin yang absolut.

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Hasil dari gangguan sekresi insulin yang progresif dan menjadi latar belakang terjadinya resistensi insulin

3. Diabetes Tipe Spesifik Lain

Misalnya : gangguan genetik pada fungsi sel β , gangguan genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas seperti *cystic fibrosis* dan

yang dipicu oleh obat atau bahan kimia seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ.

4. Gestasional Diabetes Mellitus

Gestasional diabetes mellitus (GDM) yaitu suatu toleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan pada saat hamil.

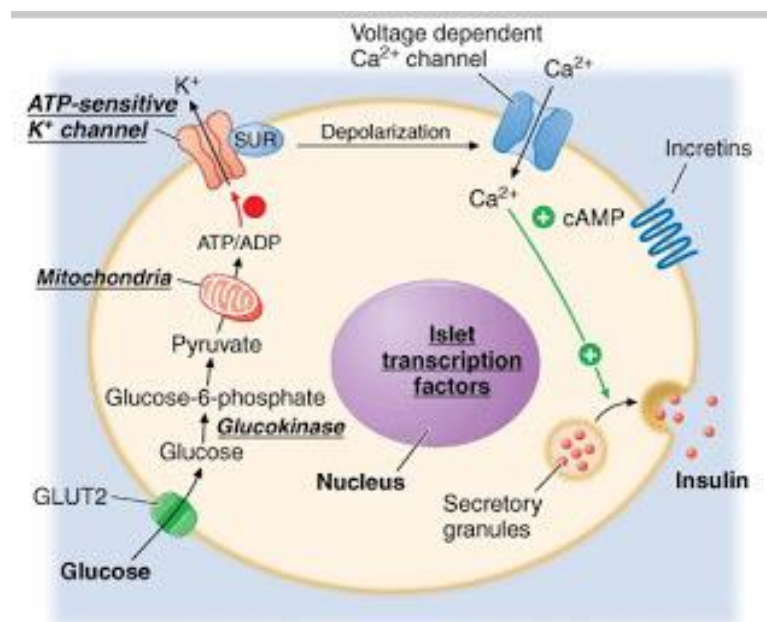
1.4. Fisiologi Insulin

Insulin adalah hormon yang terdiri dari rangkaian asam amino, dihasilkan oleh sel beta kelenjar pankreas. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan pada sel beta, insulin disintesis kemudian disekresikan ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah (Shofiati, 2013). Insulin juga merupakan protein kecil dengan berat molekul 5700 kDalton yang terdiri atas dua rantai polipeptida yang saling berhubungan melalui dua jembatan disulfida (Herdiani, 2013).

Insulin mempengaruhi metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Bila terdapat sejumlah besar makanan berenergi tinggi di dalam diet, terutama jumlah karbohidrat, insulin akan disekresikan dalam jumlah yang besar. Selanjutnya, bila terdapat kelebihan karbohidrat, insulin menyimpannya sebagai glikogen terutama di hati dan otot, sedangkan yang tidak dapat disimpan sebagai glikogen juga diubah dibawah rangsangan insulin menjadi lemak dan disimpan di jaringan adiposa. Dengan adanya kelebihan protein, insulin mempunyai efek langsung dalam memacu ambilan asam amino oleh sel dan pengubahan asam amino ini menjadi

protein. Insulin juga menghambat pemecahan protein yang sudah terdapat di dalam sel (Rosyidi, 2014).

Mekanisme sekresi insulin terjadi setelah adanya rangsangan oleh glukosa melewati membran sel. Untuk dapat melewati membran, sel β membutuhkan adanya transporter glukosa membran plasma yang disebut GLUT2. Molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasi yang membebaskan ATP. Peningkatan konsentrasi ATP akan membuka saluran K^+ sehingga menyebabkan depolarisasi membran dan akan meningkatkan aliran masuk Ca^{2+} , selanjutnya menstimulasi eksositosis insulin (Herdiani, 2013). Mekanisme pelepasan insulin ditampilkan pada gambar 1.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Gambar 1. Mekanisme Sekresi Insulin
Sumber: (Herdiani, 2013)

1.5. Faktor Resiko Diabetes

Faktor resiko terjadinya diabetes antara lain adanya riwayat diabetes dalam keluarga, riwayat menderita diabetes gestasional, melahirkan bayi dengan berat badan > 4 kg, menderita kista ovarium, IFG (*Impaired Fasting Glucose*) atau IGT (*Impaired Glucose Tolerance*) (Shofiati, 2013).

1.6. Kriteria Diagnostik

Diagnosis klinis DM dipertimbangkan dengan adanya keluhan khas DM berupa poliuria, polidipsi, dan polifagi serta penurunan berat badan. Keluhan lainnya yaitu lemah, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulvae pada wanita. Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah (Ardanawati, 2014).

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) 2016, kriteria diagnostik diabetes anatara lain:

- a. Glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai tidak adanya masukan kalori selama ≥ 8 jam.
- b. Glukosa darah 2 jam setelah makan (GD2JPP) ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) selama pemberian OGTT (*Oral Glucose Tolerance Test*) 75 gram. Dengan pemberian glukosa setara dengan glukosa anhidrat 75 gram dan dilarutkan dalam air.
- c. Kadar HbA1C $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol).

d. Glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Pada individu dengan gejala krisis hipoglikemik atau hiperglikemia.

Bila tidak didapatkan hasil hiperglikemia yang jelas, maka harus dikonfirmasi dengan pengulangan pemeriksaan. Jika tidak ada diagnosis klinis yang jelas, segera lakukan pengulangan pemeriksaan yang sama dengan menggunakan sampel darah baru. Namun jika tes menunjukkan hasil yang sama atau hampir sama, maka diagnosis dapat ditegakkan.

1.7. Patofisiologi DM

Kerusakan sel β pankreas dapat menyebabkan defisiensi sekresi insulin maupun resistensi insulin, yang akan mengakibatkan terganggunya proses metabolisme karbohidrat, lemak dan protein. Peningkatan produksi glukosa hati yang tidak terkontrol dan penurunan metabolisme jaringan perifer menyebabkan tingginya kadar glukosa darah (Ardanareswari, 2014).

Ketika kemampuan ginjal untuk mengabsorpsi glukosa terganggu, maka terjadi glukosuria. Glukosa merupakan diuresis osmotik dan ketika kadar glukosa melebihi ambang filtrasi glukosa di ginjal, dapat mengakibatkan penarikan air dari tubulus ginjal, sehingga volume urin meningkat (poliuria). Hal ini menyebabkan hilangnya cairan dan elektrolit tubuh sehingga akan mengaktifasi mekanisme haus dan biasa disebut dengan polidipsi pada penderita DM. Sedangkan ketidakseimbangan kalori yang disebabkan oleh glukosuria dan katabolisme jaringan ini, akan

meningkatkan rasa lapar dan menyebabkan banyak makan pada penderita DM yang disebut polifagia (Ardanareswari, 2014).

Efek tidak adanya insulin yang lain adalah pada metabolisme protein. Terjadi pergeseran netto ke arah katabolisme protein, sehingga terjadi penguraian protein – protein dan menyebabkan otot rangka mengecil dan lemah. Hal inilah yang menyebabkan penurunan berat badan pada penderita diabetes mellitus (Shofiati, 2013).

Pada penderita DM, dapat terjadi hiperlipidemia karena peran insulin untuk menstimulasi penyimpanan dan sintesis trigliserida menjadi cepat dan tidak terkontrol. Selain itu, defisiensi insulin dapat meningkatkan katabolisme protein yang berefek pada peningkatan kecepatan proteolisis dan meningkatnya konsentrasi asam amino dalam darah, dimana asam amino merupakan prekursor glikoneogenesis hati dan ginjal, sehingga menyebabkan hiperglikemia (Ardanareswari, 2014).

1.8. Komplikasi Diabetes

Komplikasi diabetes mellitus digolongkan menjadi komplikasi metabolik akut dan komplikasi vaskular jangka panjang. Komplikasi metabolik akut meliputi ketoasidosis diabetikum (KAD), hiperglikemia, hiperosmolar, diuresis osmotik dan dehidrasi berat. Komplikasi yang paling sering adalah hipoglikemia akibat ketidakpatuhan terhadap terapi atau dosis yang berlebih (Rosyidi, 2014; Ardanareswari, 2014).

Sedangkan yang termasuk dalam komplikasi vaskular jangka panjang meliputi makroangiopati dan mikroangiopati. Komplikasi makroangiopati

meliputi kelainan kardiovaskuler, kelainan serebrovaskuler dan kelainan pembuluh darah. Pada makroangiopati didapatkan gambaran histologis aterosklerosis yang menyebabkan penyumbatan vaskuler. Jika mengenai arteri koronaria dan aorta, dapat menyebabkan infark miokardium atau angina (Rosyidi, 2014).

Komplikasi mikroangiopati berupa klaudikasio intermitten dan gangren pada ekstremitas. Pada mata dapat terjadi retinopati diabetik, pada gromelurus ginjal dapat terjadi nefropati diabetik, dan pada saraf perifer dapat terjadi neuropati diabetik (Rosyidi, 2014; Ardanareswari, 2014).

1.9. Dislipidemia pada Diabetes Melitus

Pada keadaan defisiensi insulin, masuknya asam lemak dari darah ke dalam jaringan adiposa menurun, sehingga mengakibatkan kadar trigliserida darah meningkat. Sedangkan pada keadaan resistensi insulin, *hormon sensitif lipase* di jaringan asiposa akan aktif sehingga lipolisis meningkat dan mengakibatkan hipertrigliserida dalam darah dan dapat menimbulkan kondisi *large* VLDL. Trigliserida yang banyak bertukar dengan VLDL, akan bertukar dengan kolesterol ester yang terdapat pada LDL, sehingga menyebabkan LDL kaya dengan trigliserida tetapi kurang kolesterol ester berupa LDL kecil namun padat, dikenal dengan *small dense* LDL. *Small dense* LDL bersifat mudah teroksidasi, oleh sebab itu sangat aterogenik. *Large* VLDL juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL, dan mengakibatkan sedikitnya kolesterol ester yang dimiliki oleh HDL tersebut. Hal ini akan memudahkan katabolisme oleh

ginjal, sehingga jumlah HDL menurun. Maka dari itu, gambaran profil lipid yang khas pada resistensi insulin berupa peningkatan trigliserida dan LDL, serta penurunan HDL (Rosyidi, 2014).

1.10. Penatalaksanaan Diabetes

Terdapat 4 pilar untuk penatalaksanaan DM, yaitu edukasi, terapi gizi medis, latihan jasmani dan intervensi farmakologis. Pengelolaan DM dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu, yaitu sekitar 2 – 4 minggu. Jika kadar glukosa darah belum mencapai sasaran maka diberikan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral atau suntikan insulin. Namun, pada keadaan dekompensasi metabolik kronik seperti ketoasidosis, stress berat, berat badan menurun dengan cepat dan ketonuria, maka langsung diberikan insulin (Ardanawati, 2014).

2. Kayu Manis (*Cinnamomum burmanii*)

Kayu manis merupakan sejenis rempah – rempah yang dapat digunakan sebagai obat herbal di seluruh dunia, salah satunya Indonesia. Kayu manis (*Cinnamomum sp*) ini memiliki tinggi antara 8 – 17 m. Daunnya tunggal dan berbentuk elips, serta kaku. Tanaman ini tumbuh pada tanah yang subur di lahan dengan ketinggian 2.000 meter di atas permukaan laut. Kayu manis ini lebih cepat tumbuh di dataran rendah daripada dataran tinggi (Shofiati, 2013).

Cinnamomum burmanii merupakan spesies kayu manis yang banyak ditemukan di Indonesia, khususnya daerah Jawa dan Sumatra. Di daerah Sumatra sendiri paling banyak di daerah Sumatra Barat dan Kerinci (Shofiati, 2013).



Gambar 2. Pohon dan Serbuk Kayu Manis
Sumber: (Shofiati, 2013)

2.1. Sistematika Kayu Manis

Sistematika tanaman kayu manis adalah sebagai berikut :

Kingdom : Plantae

Divisi : Spermatophyta

Subdivisi : Magnoliophyta

Kelas : Magnoliidae

Ordo : Laurales

Famili : Lauraceae

Genus : *Cinnamomum*

Spesies : *Cinnamomum burmanii*

2.2. Kandungan Tanaman

Komponen bioaktif kayu manis yang memiliki efek hipoglikemik adalah flavonoid, alkaloid, glikosida, polisakarida, peptidoglikan, steroid dan terpenoid. Kayu manis juga mengandung polifenol yang terdiri dari rutin, quercetin, kaempferol, isoharmnetin dan catechin. Polifenol yang merupakan *doubly linked procyanidin type-A* ini memiliki aktivitas mirip dengan insulin (*insulin mimetic*) dan termasuk bagian dari catechin atau epicatechin, yang selanjutnya disebut sebagai MHCP (*Methylhydroxychalcone polymer*) atau *cinnamtannin B1*. Komponen bioaktif lainnya berupa *cinnamaldehyde*, *cinnamic acid*, *cinnamate* dan *essential oil* (Shofiati, 2013).

2.3. Manfaat Tanaman

Tanaman kayu manis telah digunakan oleh sebagian besar masyarakat untuk mengobati berbagai macam penyakit. Manfaat farmakologis yang terdapat pada kayu manis ini antara lain adalah antioksidan, analgesik, antipiretik, anti inflamasi, hipoglikemik, antikanker, antimikroba, imunomodulator, hipokolesterolemik dan sebagai obat pada penyakit kardiovaskular. Kayu manis dapat berfungsi sebagai

hepatoprotektor karena mampu menurunkan kadar *malonaldehyde* (MDA) dan meningkatkan kadar *superoxide dismutase* (SOD) dan *catalase* (CAT).

Pada penelitian yang pernah dilakukan sebelumnya, dibuktikan bahwa komponen polifenol dan flavonoid mampu menghambat pertumbuhan sel kanker dengan cara bertindak sebagai inhibitor *Mitogen Activated Protein Kinase 1*. *Methylhydroxychalcone polymer* (MHCP) yang terkandung dalam kayu manis menunjukkan peningkatan aktivitas insulin lebih dari 20 kali dibandingkan dengan komponen lain. MHCP menstimulasi autofosforilasi reseptor insulin, pengambilan glukosa, menghambat aktivitas glikogen sintase-3 β dan mengaktifkan glikogen sintase. Selain itu, kandungan *cinnamate* dapat menghambat aktivitas HMG-CoA reduktase hepar dan menurunkan peroksidasi lipid di hepar (Shofiati, 2013).

3. Adiponektin

Adiponektin merupakan sebuah *collagen like protein* yang diproduksi oleh sel lemak. Jaringan lemak (adiposa) adalah kumpulan sel yang terdapat pada organ dan berperan sebagai tempat penyimpanan trigliserida dan dapat dilepaskan melalui proses lipolisis. Jaringan lemak juga mengeluarkan sejumlah substansi metabolik aktif yang melibatkan sitokin proinflamasi seperti leptin, adipsin, resistin, angiotensinogen, TNF- α , *plasminogen-activator inhibitor type-1* dan IL-6. Adiponektin adalah produk dari gen transkrip-1 (apM1) yang diekspresikan pada jaringan lemak, terdiri dari struktur protein asam amino 244 yang homolog dengan kolagen VII, kolagen X dan fraksi komponen C1q. Kadar adiponektin normal yang terdapat pada plasma manusia sebanyak 0,01% dari total protein plasma atau sekitar 5 – 10 $\mu\text{g/mL}$ (Rahman, 2008). Kadar adiponektin serum dilaporkan menurun pada beberapa kondisi seperti obesitas, diabetes mellitus tipe 2, penyakit jantung koroner dan dislipidemia (Sanjaya & Suwitra, 2010).

White Adipose Tissue (WAT) merupakan tempat utama untuk penyimpanan sejumlah energi serta komponen yang penting dalam mempertahankan homeostatis energi tersebut. Adiponektin yang disekresi oleh WAT ini memiliki efek *antidiabetic* dan *antiatherogenic*. Hal ini memungkinkan untuk terapi pada diabetes mellitus tipe 2 dan sindrom metabolik. Sehingga, keadaan hypoadiponektinemia merupakan penanda resistensi insulin dan secara signifikan berkaitan dengan perkembangan

diabetes mellitus tipe 2 yang lebih parah. Selain itu, adiponektin berakumulasi pada dinding pembuluh darah yang mengalami kerusakan dan berfungsi untuk memperbaiki peradangan pada endotelium tersebut. Sehingga, berfungsi sebagai agen *antiinflammatory* dan *antiatherogenic* (Blaslov, *et al.*, 2013).

Sifat *antiinflammatory* pada adiponektin ini diantaranya adalah menghilangkan efek TNF- α yang dapat mengganggu fungsi endotel, termasuk supresi dari pembentukan koloni leukositik, reduksi dari aktivitas fagosit dan reduksi sekresi TNF- α dari makrofag. Adiponektin juga terlibat dalam pengaturan metabolisme lipid dan karbohidrat. Konsentrasi kadar adiponektin akan berkurang pada obesitas, peningkatan *small dense* LDL dan hipertrigliserida. *Hypoadiponectinemia* yang disertai dengan peningkatan TNF- α atau PAI-1 merupakan dasar utama dari perubahan vaskuler seperti pada kelainan metabolik, termasuk resistensi insulin (Rahman, 2008).

Adiponektin berperan dalam regulasi glukosa dan katabolisme asam lemak dalam tubuh. Peningkatan kadar adiponektin akan memperbaiki sensitivitas insulin. Adiponektin berperan sebagai antiaterogenik dengan menghambat adhesi monosit pada sel endothelial, transformasi makrofag ke sel busa, dan sekresi TNF- α dari makrofag. Pada tahap ini merupakan tahap yang paling penting dalam perkembangan aterosklerosis, sehingga adiponektin berperan sebagai modulator endogen pada remodelling vaskular (Subarjati, 2015).

Adiponektin berada dalam bentuk kompleks multimer yang digabungkan melalui domain kolagen, sehingga terbentuk tiga oligomer utama yaitu *low molecular weight (LMW) trimer*, *middle molecular weight (MMW) hexamer*, dan *high molecular weight (HMW)*. Dilaporkan bahwa HMW adiponektin adalah bentuk protein yang lebih aktif dan memiliki peran yang lebih relevan dalam sensitivitas insulin serta memberikan perlindungan terhadap diabetes (Kadowaki, *et al.*, 2006).

Adiponektin HMW mempunyai waktu paruh yang lebih panjang dibandingkan adiponektin LMW (9 vs 4,5 jam), akan tetapi klirens pada HMW lebih cepat daripada LMW. Reseptor adiponektin terdapat pada otot skeletal manusia untuk gAd (adiponektin globular) dan ditemukan bahwa terdapat rantai DNA tunggal ditandai dengan protein yang dinamakan AdipoR1 dan homolog kedua yang dinamakan dengan AdipoR2. Diketahui bahwa AdipoR1 mRNA sebagian terdapat pada otot skeletal. AdipoR2 diekspresikan terbatas pada liver dan terekspresi pada sel – sel hepatosit. Pemecahan produk adiponektin dikenal sebagai adiponektin globular (gAd) yang juga ditemukan dalam plasma. Masih terdapat berbagai kontroversi terkait aktivitas biologi adiponektin ini. Namun, globular adiponektin secara signifikan lebih poten dalam menghambat resistensi insulin.

Adiponektin dipecah oleh *leucocyte elastase* yang disekresi oleh aktivitas monosit atau netrofil. Patofisiologi pemecahan adiponektin secara *in vivo* dapat terjadi pada inflamasi yang dapat menyebabkan proses

aterogenesis. Ekspresi adiponektin terjadi dari stadium intermedia dan ditemukan pada jaringan lemak putih dan coklat. Matsuzawa, *et al.* menemukan kadar adiponektin pada laki – laki lebih rendah dibandingkan perempuan dan meningkat pada keadaan kehilangan berat badan (*weight loss*). Faktor lain yang mempengaruhi kadar adiponektin adalah usia dan kehamilan. Adiponektin mRNA juga ditemukan pada sel parenkim hati penderita steatosis. Secara imunohistokimia, adiponektin ditemukan pada sel endotel pada pembuluh darah portal dan sinusoid hati.

Investigasi secara *in vivo* menunjukkan bahwa adiponektin diregulasi secara akut (4 – 6 jam) pada keadaan puasa dengan melibatkan reseptor nuklear. Pada orang sehat, sirkulasi adiponektin dipengaruhi faktor diurnal yang ditandai dengan penurunan lebih dari 30% pada malam hari. Beberapa bukti menunjukkan bukti bahwa androgen dan estrogen mempunyai peranan negatif pada produksi adiponektin (Sanjaya & Suwitra, 2010).

4. *Streptozotocin* (STZ) dan *Nicotinamide* (NA)

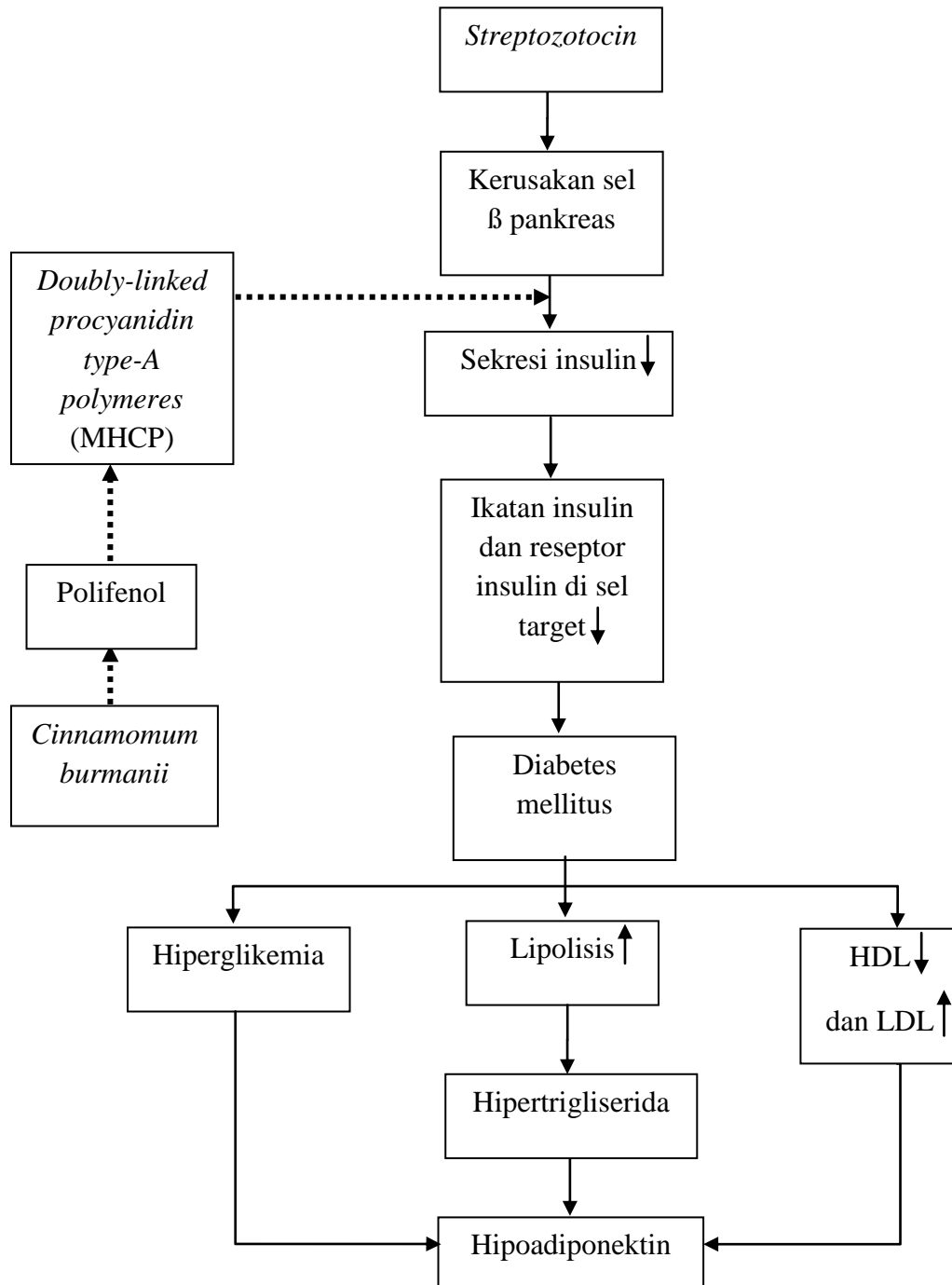
Streptozotocin (STZ) adalah agen diabetogenik yang digunakan untuk eksperimen diabetes mellitus pada hewan coba. STZ menghambat biosintesis dan sekresi insulin melalui gangguan pada metabolisme glukosa dan konsumsi oksigen serta menyebabkan nekrosis pada sel beta pankreas. (Hikmah, 2014).

Penggunaan STZ pada hewan coba mempunyai beberapa keunggulan dan kelemahan. Keunggulan dalam penggunaan STZ yaitu kondisi diabetes

yang disebabkan oleh induksi STZ ini lebih stabil jika dibandingkan dengan bahan lain. Selain itu, model hewan coba yang dihasilkan dapat digunakan sebagai studi eksperimental dalam jangka waktu yang lama. Sedangkan kelemahan dari penggunaan STZ antara lain tingginya tingkat kematian dan kegagalan mendapatkan kondisi diabetes (Kumar *et al.*, dalam Hikmah, 2014). Pada penelitian yang telah dilakukan oleh Hikmah (2014), didapatkan bahwa dengan metode induksi *Stratified Dose* STZ menghasilkan kondisi diabetes pada hewan coba lebih stabil dan tidak terjadi kematian.

Nicotinamide merupakan derivat vitamin B3 (*niacin*) yang mengandung *antioxidant* sehingga dapat mengurangi efek toksik pada penggunaan STZ. NA melindungi sel beta pankreas dari toksisitas STZ dengan berbagai mekanisme. Penggunaan STZ+NA dalam menginduksi tikus didapatkan hasil diabetes tipe 2 yang menyerupai manusia (Ghasemi, *et al.*, 2014).

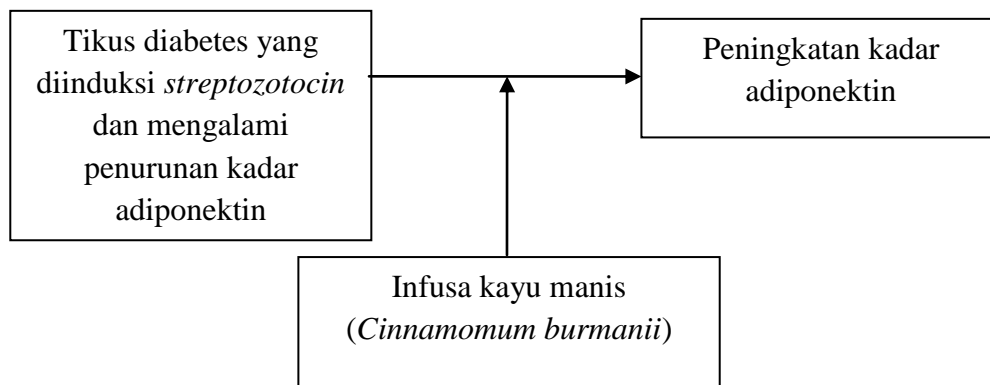
B. KERANGKA TEORI



Sumber: (Rosyidi, 2014 ; Hermansyah, 2014)

Keterangan: \uparrow = mekanisme aksi dari kayu manis (*Cinnamomum burmannii*)

C. KERANGKA KONSEP



D. HIPOTESIS

H0 : Tidak terdapat pengaruh infusa kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap peningkatan kadar adiponektin pada tikus diabetes.

H1 : Terdapat pengaruh infusa kayu manis (*Cinnamomum burmanii*) terhadap peningkatan kadar adiponektin pada tikus diabetes.