

Pengaruh pemberian susu almond terhadap glukosa darah puasa pada tikus diabetes

Ryta Ristantia Ningsih¹, Enny Probosari¹, Binar Panunggal^{1,2*}

ABSTRACT

Background: Type 2 Diabetes Mellitus is a group of metabolic diseases with characteristic hyperglycemia that occurs due to abnormalities in insulin secretion and insulin action. Diet plus high fiber can help control glucose levels. Almond contains fiber, vitamin E, and magnesium that contributes to the fasting blood glucose levels. This study aimed to analyze the effect of almond milk to the fasting blood glucose diabetic rats.

Method: This study used an experimental design with pre-post test control group design. The sample were *Rattus norvegicus* Wistar which were divided into 4 groups: K (-), K (+), A1 and A2. Almond milk was given in the group treatment for 14 days with a dose of 4.32 ml and 8.64 ml. Fasting blood glucose measurement taken before and after treatment used Oxidase Glucose - Peroxidase Aminoantipyrin (GOD PAP). Analysis of data used paired t-test, ANOVA and Post Hoc.

Results: The fasting blood glucose levels decreased significantly ($p = 0.01$) in the treatment group which were intervened with almond milk. A decrease in fasting blood glucose levels in a dose treatment group 1 for 116.96 ± 4.45 ($p = 0.01$), whereas in the group treated at a dose of 2 for 155.53 ± 3.15 ($p = 0.01$). There were a significant difference in decreased of the fasting blood glucose levels between the two treatment groups ($p = 0.01$).

Conclusion: Giving a dose almond milk 4.32 ml and 8.64 ml for 14 days can lower the fasting blood glucose levels significantly.

Keywords: almond milk; fasting blood glucose; type 2 diabetes mellitus

ABSTRAK

Latar belakang: Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin dan kerja insulin. Almond mengandung serat, vitamin E, dan magnesium yang berperan terhadap kadar glukosa darah puasa. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis pengaruh pemberian susu almond terhadap glukosa darah puasa pada tikus diabetes.

Metode: Penelitian ini menggunakan rancangan eksperimental dengan pre-post test control group design. Sampel adalah tikus *Rattus Norvegicus* galur wistar yang dibagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok K (-), K (+), A1, dan A2 masing-masing sejumlah 5 tikus. Susu almond diberikan pada kelompok perlakuan selama 14 hari dengan dosis 4,32 ml dan 8,64 ml. Pengukuran kadar glukosa darah puasa dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan menggunakan metode Glucose Oksidase – Peroxidase Aminoantipyrin (GOD PAP). Analisis data menggunakan uji paired t test, Anova, dan Post Hoc.

Hasil: Kadar glukosa darah puasa mengalami penurunan signifikan ($p=0.01$) pada kelompok perlakuan yang diintervensi dengan susu almond komersial. Penurunan glukosa darah puasa pada kelompok perlakuan dosis 1 sebesar 116.96 ± 4.45 ($p=0.01$), sedangkan pada kelompok perlakuan dosis 2 sebesar 155.53 ± 3.15 ($p=0.01$). Terdapat perbedaan signifikan penurunan kadar glukosa darah puasa antar kedua kelompok perlakuan ($p=0.01$).

Simpulan: Pemberian susu almond dosis 4.32 ml dan 8.64 ml selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan.

Kata kunci: susu almond; glukosa darah puasa; diabetes mellitus tipe 2

PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin dan kerja insulin.¹ Berbeda dengan tipe 1 dimana insulin tidak dihasilkan karena adanya kerusakan pada sel β pankreas, pada Diabetes Mellitus tipe 2, insulin tetap diproduksi namun jaringan tubuh mengalami resisten terhadap insulin atau yang sering disebut dengan resistensi insulin (*insulin resistant*).²

Resistensi insulin menyebabkan terjadinya peningkatan kebutuhan terhadap insulin sehingga meningkatkan kerja pankreas. Peningkatan kerja pankreas secara terus menerus akan menyebabkan pankreas kehilangan kemampuan untuk memproduksi insulin.² Pada penderita Diabetes Mellitus dapat terjadi komplikasi pada semua tingkat sel dan semua tingkat anatomik akibat kadar glukosa yang tidak terkontrol dan tidak tertangani dengan baik. Manifestasi komplikasi kronik dapat terjadi pada pembuluh darah besar (*makrovaskuler*) dan pembuluh darah kecil

¹ Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro. Jl. Prof. Sudarto SH, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah 50275, Indonesia

² Center of Nutrition Research (CENURE), Universitas Diponegoro. Jl. Prof. Sudarto SH, Tembalang, Semarang, Jawa Tengah 50275, Indonesia

*Korespondensi : E-mail: panunggalbinar@live.undip.ac.id, Telp/HP. 085640545595

(mikrovaskuler) yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas terkait gangguan dan penurunan kualitas hidup.³

Pengaturan makan yang baik dapat menstabilkan kadar glukosa darah pada tubuh sehingga perlu adanya penekanan mengenai jadwal, jumlah, dan jenis makanan pada Diabetes Mellitus tipe 2¹. Susu almond diketahui memenuhi kriteria jenis makanan yang baik untuk Diabetes Mellitus tipe 2 berdasarkan kandungan gizi di dalamnya. Susu almond diketahui mengandung serat, vitamin E, dan magnesium yang dapat menjaga kadar glukosa darah puasa pada Diabetes Mellitus tipe 2.⁴ Selain baik untuk penderita Diabetes Mellitus tipe 2, susu almond juga dapat menjadi alternatif pengganti susu hewani bagi penderita intoleransi laktosa dan alergi protein susu. Susu almond tidak mengandung laktosa dan melalui proses tekanan tinggi atau *Ultra High Pressure Homogenization* (UHPH), allergen pada almond akan menjadi lebih stabil.⁵ Pengolahan susu almond dengan pasteurisasi dan UHPH menyebabkan patogen *Aspergillus flavus* dan allergen pada susu almond terdegradasi dan tidak terdeteksi oleh *anti-conformational MAb* pada *ELISA test* setelah pengolahan.⁴ Berdasarkan karakteristik tersebut, susu almond dapat dipilih sebagai minuman alternatif untuk penderita Diabetes Mellitus tipe 2.

Oleh karena itu, berdasarkan kandungan zat gizi dan manfaat proses pengolahan susu almond yang dilalui, maka perlu dilakukan sebuah penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian susu almond terhadap kadar glukosa darah puasa Diabetes Mellitus tipe 2.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini menggunakan metode eksperimen *pre-post test control group design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada bulan Mei-Juni 2018. Sampel yang digunakan adalah hewan coba tikus *Rattus Norvegicus* galur wistar jantan berusia 8 minggu dengan berat badan 150-200 gram. Tikus yang digunakan berjenis kelamin jantan karena hasilnya akan lebih stabil dan tidak dipengaruhi oleh masa esterus dan kehamilan. Secara keseluruhan, jumlah subjek yang digunakan pada penelitian ini sebanyak 20 ekor hewan coba, kemudian subjek tersebut dibagi ke dalam 4 kelompok. Perhitungan jumlah sampel berdasarkan jumlah minimal hewan coba menurut *World Health Organization* (WHO) yaitu 5 ekor pada setiap kelompok.

Penelitian diawali dengan aklimatisasi selama 7 hari. Kandang dikondisikan dengan suhu ruang berkisar 20-25°C dan dipertahankan dalam siklus 12 jam terang dan 12 jam gelap. Hewan coba diberi pakan standar sebanyak 20g/tikus/hari dan minum aquades secara *adlibitum*. Sampel dikelompokkan menjadi kelompok K (-), K (+), A1, dan A2. Kelompok pertama yaitu kontrol

negatif (K-), sampel dalam keadaan sehat dan diberikan pakan standar (BR2). Kelompok kedua yaitu kontrol positif (K+), sampel dalam keadaan diabetes mellitus tipe 2 dan diberikan pakan standar. Kelompok ketiga yaitu kelompok perlakuan susu almond dosis 1 (A1), sampel dalam keadaan diabetes mellitus tipe 2, diberikan pakan standar, dan susu almond dengan dosis 4.32 ml. Kelompok keempat yaitu kelompok perlakuan susu almond dosis 2 (A2), sampel dalam keadaan diabetes mellitus tipe 2, diberikan pakan standar, dan susu almond dengan dosis 8.64 ml.

Setelah proses aklimatisasi, sampel dikondisikan dalam keadaan Diabetes Mellitus tipe 2. Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis Diabetes Mellitus tipe 2 antara lain glukosa plasma 2 jam ≥ 200 mg/dl, glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl, dan HbA1c $\geq 6,5\%$.⁶ Sampel diinjeksi *streptozotocin* (STZ) dosis 50 mg/kg BB dan *nicotinamide* (NA) dosis 110 mg/kg BB untuk mendapatkan sampel dengan GDP > 250 mg/dl.⁷ Setelah 15 hari induksi, tikus diambil darah untuk dianalisis kadar glukosa darah. STZ mempengaruhi proses sintesis dan sekresi insulin, oksidasi glukosa, transpor glukosa, dan aktivitas glukokinase pada sel β pankreas. Sedangkan NA berperan protektif mengurangi sifat sitotoksik yang disebabkan oleh STZ⁸. GDP diukur dengan metode *Glucose Oxidase – Peroxidase Aminoantipirin* (GOD PAP).⁹

Setelah dipastikan hewan coba dalam keadaan diabetes mellitus tipe 2, kelompok A1 dan A2 diberikan intervensi susu almond selama 14 hari secara sonde. Dosis susu almond yang digunakan merupakan hasil konversi dari dosis konsumsi susu almond pada manusia sebanyak 240 ml (1 gelas/hari) dan 480 ml (2 gelas/hari). Dosis pertama diberikan pada kelompok perlakuan A1 dengan konversi 240 ml pada manusia menjadi 4,32 pada tikus. Dosis kedua diberikan pada kelompok perlakuan A2 dengan konversi 480 ml pada manusia menjadi 8,64 ml pada tikus. Frekuensi pemberian susu almond 2 kali sehari. Susu almond yang digunakan pada penelitian ini adalah susu almond komersial. Penggunaan susu almond komersial dapat menghemat biaya, memangkas waktu penelitian dan kandungan yang tertera di kemasan dapat dipertanggungjawabkan. Setelah intervensi selesai dilakukan selama 14 hari, pengukuran GDP dilakukan kembali dengan metode yang sama seperti sebelumnya yaitu GOD PAP untuk mendapatkan data *post test*.

Data hasil penelitian yang didapatkan kemudian dilakukan uji *Saphiro Wilk* untuk mengetahui normalitas. Selanjutnya dilakukan uji *paired t test* untuk mengetahui pengaruh dari intervensi yang telah dilakukan. Selain itu, dilakukan juga uji parametrik ANOVA dengan *Post Hoc* sebagai uji lanjut. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro dan RSUP dr. Kariadi Semarang dengan dikeluarkannya *Ethical Clearance* No. 40/EC/H/FK-RSDK/V/2018.

HASIL

Karakteristik Sampel

Karakteristik sampel hewan coba yang digunakan dijelaskan pada tabel 1. Rerata berat badan pada pada setiap kelompok homogen. Rerata GDP pada setiap

kelompok berbeda pada saat sebelum intervensi dilakukan. GDP pada kelompok K (+), A1, dan A2 dikondisikan dalam keadaan Diabetes Mellitus tipe 2, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan rerata GDP pada kelompok (-).

Tabel 1. Karakteristik Sampel Sebelum Intervensi

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)	Berat Badan Awal
	Rerata ± SD	Rerata ± SD
K (-)	68,20 ± 2,25	187 ± 2,24
K (+)	259,17 ± 3,04	186 (183-192)
A 1	259,76 ± 3,80	181,6 ± 3,65
A 2	259,35 ± 2,66	186 ± 6,52
<i>p</i>	0,01 ¹	0,18 ¹

¹ One way ANOVA

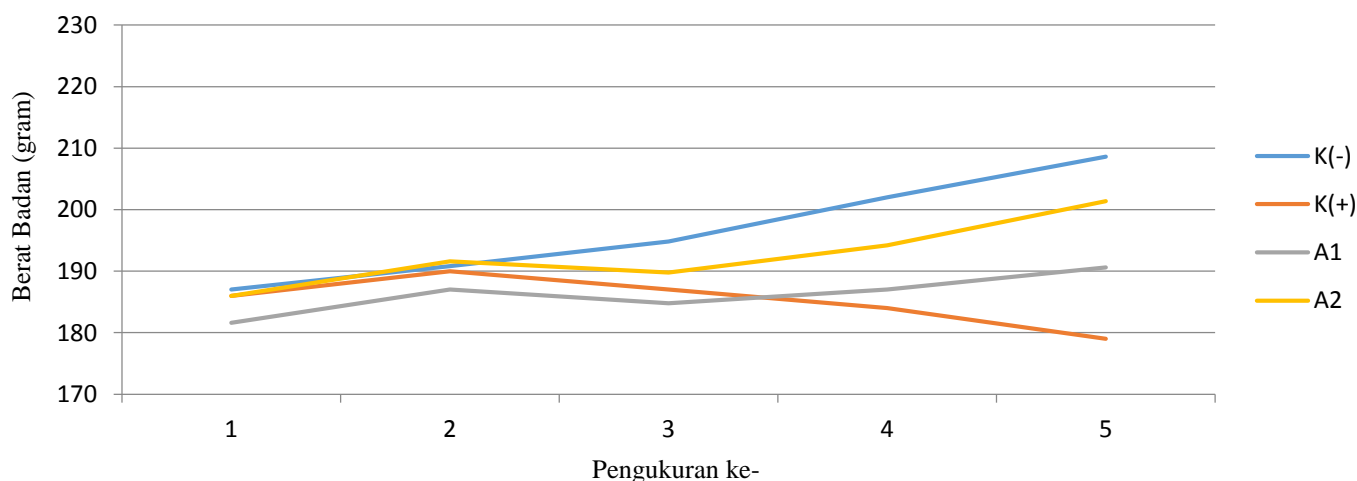
Berat Badan Sampel

Sampel ditimbang sebanyak 5 kali selama penelitian berlangsung yaitu saat akan memulai penelitian (ke-1), setelah aklimatisasi (ke-2), setelah dilakukan injeksi STZ dan NA atau pada saat akan dilakukan intervensi (ke-3), pertengahan intervensi (ke-4), dan pada akhir intervensi atau akhir dari penelitian (ke-5).

Tidak ada perbedaan signifikan rerata berat badan antar kelompok pada penimbangan berat badan pertama

($p=0.180$) dan kedua ($p=0.374$), namun terdapat perbedaan signifikan pada penimbangan ketiga ($p=0.018$), keempat ($p=0.001$) dan kelima ($p=0.027$).

Perubahan rerata berat badan selama penelitian dapat dilihat pada Grafik 1. Kelompok K(-), A1, dan A2 terjadi peningkatan berat badan hingga pengukuran ke-5. Sedangkan pada kelompok K+ terjadi penurunan berat badan walaupun tidak signifikan.



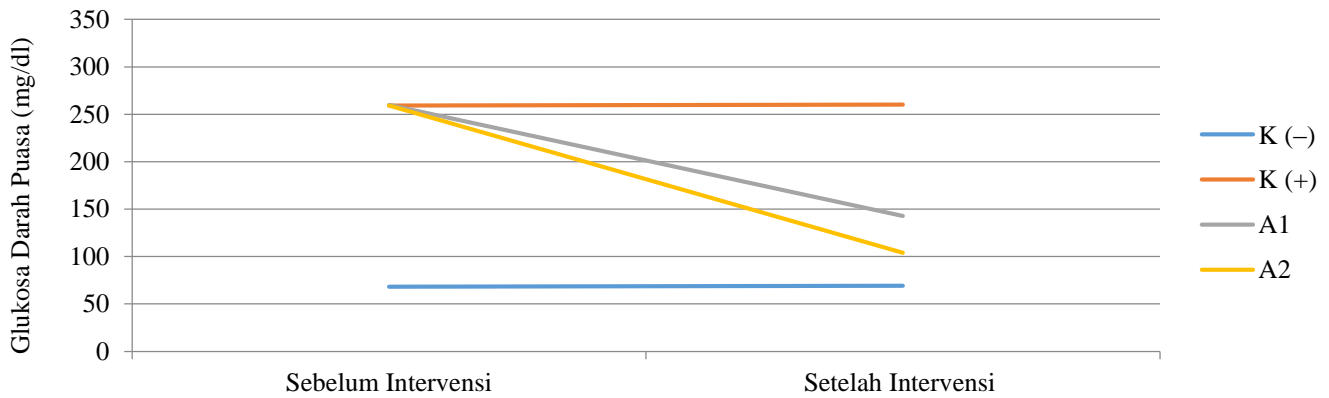
Grafik 1. Perubahan Rerata Berat Badan Selama Penelitian

Kadar Glukosa Darah Puasa

Berbeda dari kadar glukosa *pre test*, kadar GDP *post* mengalami perubahan setelah dilakukan intervensi baik peningkatan maupun penurunan. Perubahan tersebut dilihat pada Grafik 2. Kelompok K (-), glukosa darah puasa mengalami peningkatan namun masih dalam batas GDP normal. Kelompok K (+), baik pada saat *pre test* maupun *post test* kadar GDP mengalami peningkatan. Berbeda dengan kelompok K (+),

kelompok A1 dan A2 justru mengalami penurunan kadar GDP yang signifikan.

Selisih GDP sebelum intervensi (*pre test*) dan setelah intervensi (*post test*) dijelaskan pada tabel 2. Pada kelompok A1, terjadi penurunan rerata GDP dengan selisih penurunan sebanyak $116,96 \pm 45$ mg/ dl ($p=0.001$). Sedangkan pada kelompok A2, terjadi penurunan rerata GDP dengan selisih sebanyak $155,53 \pm 3,15$ mg/dl ($p=0.001$).



Grafik 2. Perubahan Glukosa Darah Puasa

Tabel 2. Perubahan Kadar Glukosa Darah Puasa

Kelompok	Glukosa Darah Puasa (mg/dl)		Selisih (Δ Pre- Post) Rerata ± SB	p
	Pre Rerata ± SB	Post Rerata ± SB		
K (-)	68,20 ± 2,25	69,15 ± 1,72	0,95 ± 0,74	0,05 ²
K (+)	259,17 ± 3,04	260,28 ± 3,36	1,11 ± 0,65	0,02 ²
A1	259,76 ± 3,80	142,80 ± 4,75	-116,96 ± 4,45	0,01 ²
A2	259,35 ± 2,66	103,82 ± 2,26	-155,53 ± 3,15	0,01 ²
<i>p</i>	0,01 ¹	0,01 ¹	0,01 ¹	

Keterangan : ¹ One way ANOVA; ² Paired t

Berdasarkan tabel 2 menunjukkan terdapat penurunan gula darah puasa pada kelompok A1 dan A2. Sedangkan pada kelompok. K(-) dan K(+) terjadi peningkatan kadar gula darah puasa.

PEMBAHASAN

Diabetes Mellitus tipe 2 yang tidak terkontrol mengakibatkan gangguan metabolisme dalam tubuh dan menurunkan kualitas hidup. Kondisi Diabetes Mellitus tipe 2 akan menyebabkan penurunan berat badan dalam jangka pendek.¹⁰ Pada penelitian ini, kelompok K(+) tidak ada perlakuan khusus untuk mengendalikan Diabetes Mellitus tipe 2 sehingga mengalami penurunan berat badan selama penelitian berlangsung. Jika Diabetes Mellitus tipe 2 tetap tidak terkontrol, efek jangka panjang meliputi komplikasi baik pada pembuluh darah besar (*makrovaskuler*) dan pembuluh darah kecil (*mikrovaskuler*).³

Insulin pada Diabetes Mellitus tipe 2 tetap diproduksi namun jaringan tubuh mengalami resisten terhadap insulin atau yang sering disebut dengan resistensi insulin (*insulin resistant*). Resistensi insulin menyebabkan terjadinya peningkatan kebutuhan terhadap insulin sehingga meningkatkan kerja pankreas. Peningkatan kerja pankreas secara terus menerus pada akhirnya akan menyebabkan pankreas kehilangan kemampuan untuk memproduksi insulin⁶. Hal ini menyebabkan glukosa darah akan beredar bebas di dalam darah dan GDP menjadi tinggi¹¹. Pada penelitian ini, pemberian susu almond dosis 4,32 ml selama 14 hari

pada kelompok intervensi A1 menurunkan GDP sebesar 116,96±4,45 mg/dl dan dosis 8.64 ml selama 14 hari pada kelompok intervensi A2 menurunkan GDP sebesar 155,53±3,15 mg/dl. Penurunan GDP lebih besar pada kelompok yang diberikan intervensi dengan dosis yang lebih tinggi.

Almond diketahui dapat meningkatkan kontrol glikemik pada Diabetes Mellitus tipe 2.¹² Produk almond dalam industri pangan berupa kacang almond, minyak, dan susu. Susu almond dapat digunakan sebagai alternatif pengganti susu hewani bagi intoleransi laktosa dan alergi protein^{4,13}. Pengolahan susu almond dengan pasteurisasi dan UHPH menyebabkan patogen *Aspergillus flavus* dan allergen terdegradasi setelah proses pengolahan dan terbukti tidak terdeteksi oleh *anti-conformational MAb* pada *ELISA test* sehingga aman dikonsumsi untuk penderita alergi protein.⁴ Susu almond yang digunakan dalam penelitian ini mengandung serat, vitamin E, dan magnesium. Ketiga zat gizi tersebut, dengan perannya masing masing, menjaga kadar glukosa darah puasa pada penderita Diabetes Mellitus tipe 2.⁴

Susu almond pada penelitian ini mengandung serat sebanyak 1,6 g/200 ml. Konsumsi serat yang tinggi berhubungan dengan peningkatan sensitivitas insulin dan penurunan kadar plasma insulin, terutama pada golongan serat larut.¹⁴ Asupan serat harian dapat menurunkan glukosa darah puasa dan HbA1c pada Diabetes Mellitus tipe 2.¹⁵ Serat larut bekerja dengan cara meningkatkan distensi lambung, viskositas saluran cerna, dan memperlambat proses pencernaan makronutrien.¹⁴ Karbohidrat menjadi lebih lambat

dicerna dan glukosa postprandial menjadi lebih rendah^{14,16}. Selain itu, serat tidak dapat dicerna oleh usus halus dan difermentasi di oleh bakteri usus. Fermentasi ini menghasilkan asam lemak rantai pendek atau *short chain fatty acids* (SCFA) yang membuat produksi glukosa hepatic menurun dan menstimulasi sekresi GLP-1. Adanya GLP 1 menstimulasi sel β pankreas untuk mensekresi insulin sehingga kadar glukosa darah pada orang dengan Diabetes Mellitus tipe 2 tetap terjaga.¹⁴

Susu almond pada penelitian ini mengandung vitamin E sebanyak 4 mg/200 ml (AKG=15mg). Vitamin E berperan sebagai anti inflamasi dan antioksidan mencegah terjadinya stress oksidatif^{17,18}. Stress oksidatif melalui produksi *reactive oxygen species* (ROS), menyebabkan disfungsi sel β pankreas dan resistensi insulin.¹⁹ Meningkatnya stress oksidatif dan spesies reaktif (*reactive species*), termasuk ROS, memicu aktivasi dari *nuclear factor kappa beta* (NF κ B) dan aktivator protein 1 (AP-1), meningkatkan *pro-inflammatory cytokines*, sehingga terjadi tahap *acute-phase reactants*. Adanya *Pro-inflammatory cytokines* mengakibatkan regulasi sinyal menurun sehingga regulasi *Insulin Receptor (IR) substrate 1 (IRS-1)* menjadi terganggu. Vitamin E sebagai anti inflamasi bekerja dengan cara meningkatkan kemampuan sel T sehingga menurunkan inflamasi¹⁷. Sebagai antioksidan, vitamin E memberikan efek *lipophilic antioxidant* pada internal dan eksternal sel membran terutama LDL dan meningkatkan serum *paraxonose 1* dengan mencegah proses *glycation*. *Glycation* diketahui sebagai penyebab terjadinya penurunan serum *paraxonosae 1*. Serum *paraxonosae 1* merupakan enzim yang berperan protektif mencegah terjadinya stress oksidatif.¹⁸

Karakteristik penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 salah satunya adalah terjadi hypomagnesemia (serum $Mg^{2+} < 0,7$ mmol/L) yang disebabkan baik dari kurangnya asupan magnesium maupun ekskresi magnesium melalui urine.^{20,21} Susu almond yang digunakan pada penelitian ini mengandung magnesium sebesar 51 mg / 200 ml (AKG=300mg). Magnesium berperan terhadap sekresi insulin dan sensitivitas insulin.^{21,22} Pada saat glukosa darah meningkat, glukosa akan masuk ke dalam sel β pankreas melalui jalur GLUT 2. Glukosa yang masuk akan dikonversi menjadi *Glucose-6-phosphate* dengan bantuan enzim glukokinase dan menghasilkan ATP melalui proses glikolisis. Jalur K_{ATP} dikendalikan dengan keberadaan KIR.6 dan *sulfonylurea receptor (SUR)1*. K_{ATP} akan terbuka jika baik KIR.6 maupun SUR1 berikatan dengan ATP, namun akan tertutup jika KIR.6 maupun SUR1 berikatan dengan Mg. Dengan adanya ikatan $MgATP$, jalur K_{ATP} akan tertutup, dan jalur L-type Ca^{2+} terbuka. Melalui jalur L-type Ca^{2+} , Ca^{2+} akan masuk ke dalam sel β pankreas dan berikatan dengan Mg^{2+} , menstimulasi jumlah insulin yang akan dikeluarkan.²¹ Selain itu, Mg juga berperan pada reseptor insulin dengan

mempengaruhi aktivitas *tyrosine kinase*.²² Reseptor insulin terdiri dari ikatan α -subunits dan β -units. Dengan bantuan *tyrosine kinase*, residu *tyrosyne* dari β -units mengalami autofosforilasi dan menghasilkan sinyal yang akan dideteksi oleh insulin.^{21,22}

SIMPULAN

Pemberian susu almond dosis 4.32 ml dan 8.64 ml selama 14 hari dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terimakasih disampaikan kepada semua pihak yang terlibat baik secara langsung maupun tidak langsung selama proses penelitian sehingga penelitian ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. PB PERKENI. Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia; 2015.
2. Marcia N, Kathrin.P S, Karen L, Sara.L R. Diabetes Mellitus. In: Nutrition Therapy & Pathophysiology. 2nd Ed. 2010. p. 482–514.
3. Silva EFF, Ferreira CMM, Pinho L de. Risk Factors And Complications In Type 2 Diabetes Outpatients. Rev. Assoc. Med. Bras. 2017;63(7):621–7.
4. Veterinaria F De. Almond Milk Production and Study of Quality. Journal of Academia. 2012;2:1–8.
5. Briviba K, Gräf V, Walz E, Guamis B, Butz P. Ultra high pressure homogenization of almond milk: Physico-chemical and physiological effects. Food Chem. 2016;192:82–9.
6. Nelms M, P.Sucher K, Lacey K, Roth SL. Diabetes Mellitus. In: Nutrition Therapy & Pathophysiology. 2nd Ed. United States of America: Yolanda Cossio; 2010. p. 482–508.
7. Annadurai T, Muralidharan AR, Joseph T, Hsu MJ, Thomas PA, Geraldine P. Antihyperglycemic And Antioxidant Effects Of A Flavanone , Naringenin , In Streptozotocin – Nicotinamide-Induced Experimental Diabetic Rats. Journal of Physiology and Biochemistry. 2012;307–18.
8. Ghasemi A, Khalifi S, Jeddy S. Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Rat Model Of Type 2 Diabetes. Acta Physiol Hung. 2014; 101(4):408-20.
9. DiaSys Diagnostic Systems GmbH. Glucose GOD FS. 2006;
10. Antoun G, Nikpay M, Mcpherson R, Harper M. Is Type 2 Diabetes Associated with Impaired Capacity for Weight Loss ? Can J Diabetes. 2017; 42-3;
11. Gerald Litwack. Insulin and Sugars. Acad Press. 2018;
12. Li S-C, Liu Y-H, Liu J-F, Chang W-H, Chen C-M,

- Chen C-YO. Almond consumption improved glycemic control and lipid profiles in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*. 2011;60(4):474–9.
13. Akubude V, Egwuonwu C, Olaniyan A, Ekiti O, Ajala OE. Almond Processing in Nigeria : Problems and Prospects. 2017;183-177
 14. Hern P, Camacho-barcia L. Nuts and Dried Fruits : An Update of Their Beneficial Effects on Type 2 Diabetes. *Nutrient*. 2017;1–34.
 15. Post RE, Iii AGM, King DE, Simpson KN. Dietary Fiber for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2012;25(1).
 16. Profile SEE. Beneficial Effects of High Dietary Fiber Intake in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342:1392-1398
 17. Garcia-bailo B, El-sohemy A, Haddad PS, Arora P, Benzaied F. Vitamins D , C , and E in the prevention of type 2 diabetes mellitus: modulation of inflammation and oxidative stress. *Biologics*. 2011;7–19.
 18. Rafrat M, Bazyun B, Sarabchian MA, Rafrat M, Bazyun B, Sarabchian MA, et al. Vitamin E Improves Serum Paraoxonase-1 Activity and Some Metabolic Factors in Patients with Type 2 Diabetes : No Effects on Nitrite / Nitrate Levels. *J Am Coll Nutr*. 2016;5724.
 19. Jr EW, Glass LC. Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract*. 2006;60(3):308–314. doi:10.1111/j.1368-5031.2006.00825.x
 20. Simental-Mendía LE, Sahebkar A, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on the effects of magnesium supplementation on insulin sensitivity and glucose control. *Pharmacol Res*. 2016;111:272–82.
 21. Gommers LMM, Hoenderop JGJ, Baaij JHF De. Hypomagnesemia in Type 2 Diabetes : A Vicious Circle ? *Diabetes*. 2016;65:3–13.
 22. Barbagallo M, Dominguez LJ. Magnesium and type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2015;6(10):1152–1157. doi:10.4239/wjd.v6.i10.1152