

# SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202461378, 6 Juli 2024

## Pencipta

Nama : **Dr.dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A., Ph.D, dr. Siti Mona Amelia Lestari, M.Biomed dkk**

Alamat : Jl. Lapangan Merah No. 124, RT.02/RW. 04, Pondok Aren , Pondok Aren, Tangerang Selatan, Banten, 15224

Kewarganegaraan : Indonesia

## Pemegang Hak Cipta

Nama : **Dr.dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A., Ph.D, dr. Siti Mona Amelia Lestari, M.Biomed dkk**

Alamat : Jl. Lapangan Merah No. 124, RT.02/RW. 04, Pondok Aren , Pondok Aren, Tangerang Selatan, Banten, 15224

Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : **Buku**

Judul Ciptaan : **Integrative Medicine Medicoherboprophetic Science Analyzes – Jilid 2 Diabetes Mellitus**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali : 13 Mei 2024, di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Prof. Dr. Hamka

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor pencatatan : 000636733

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.

Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL  
u.b

Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

IGNATIUS M.T. SILALAH  
NIP. 196812301996031001

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

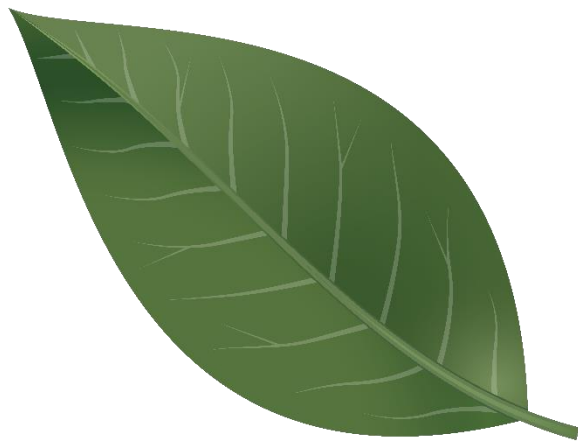
**LAMPIRAN PENCIPTA**

No	Nama	Alamat
1	Dr.dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A., Ph.D	Jl. Lapangan Merah No. 124, RT.02/RW. 04, Pondok Aren , Pondok Aren, Tangerang Selatan
2	dr. Siti Mona Amelia Lestari, M.Biomed	Jl. Karet Hijau No. 52, RT.03/RW. 05, Beji Timur, Beji, Depok
3	dr. Ayu Andira Sukma, MKM	Rumdis Penerbad Rempoa No. A21 RT.001/RW.005, Kel. Rempoa, Ciputat Timur, Tangerang Selatan
4	Brithania Zelvira Susilo Putri	Kp. Pondok Aren, Rt 003/003, Kel. Pondok Betung, Pondok Aren, Tangerang Selatan
5	Qoyimatul Adilah	Kp. Sabi Tangtu RT.001/RW.002, Bangkonol , Koroncong, Pandeglang

**LAMPIRAN PEMEGANG**

No	Nama	Alamat
1	Dr.dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A., Ph.D	Jl. Lapangan Merah No. 124, RT.02/RW. 04, Pondok Aren , Pondok Aren, Tangerang Selatan
2	dr. Siti Mona Amelia Lestari, M.Biomed	Jl. Karet Hijau No. 52, RT.03/RW. 05, Beji Timur, Beji, Depok
3	dr. Ayu Andira Sukma, MKM	Rumdis Penerbad Rempoa No. A21 RT.001/RW.005, Kel. Rempoa, Ciputat Timur, Tangerang Selatan
4	Brithania Zelvira Susilo Putri	Kp. Pondok Aren, Rt 003/003, Kel. Pondok Betung, Pondok Aren, Tangerang Selatan
5	Qoyimatul Adilah	Kp. Sabi Tangtu RT.001/RW.002, Bangkonol , Koroncong, Pandeglang





# **INTEGRATIVE MEDICINE**

(Medicoherboprophetic Science Analyzes)

**JILID II**

**DIABETES MELLITUS**

**Sanksi Pelanggaran Pasal 113 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, sebagaimana yang telah diatur dan diubah dari Undang-Undang Nomor 19 Tahun 2002, bahwa:**

**Kutipan Pasal 113**

- (1) Setiap Orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000,00 (seratus juta rupiah).
- (2) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).
- (3) Setiap Orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf a, huruf b, huruf e, dan/atau huruf g untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 4 (empat) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp1.000.000.000,00 (satu miliar rupiah).
- (4) Setiap Orang yang memenuhi unsur sebagaimana dimaksud pada ayat (3) yang dilakukan dalam bentuk pembajakan, dipidana dengan pidana penjara paling lama 10 (sepuluh) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp4.000.000.000,00 (empat miliar rupiah).

# **INTEGRATIVE MEDICINE**

(Medicoherboprophetic Science Analyzes)

**JILID II**

## **DIABETES MELLITUS**

**Dr. dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A, Ph.D**

**dr. Siti Mona Amelia Lestari, M.Biomed**

**dr. Ayu Andira Sukma, MKM**

**Brithania Zelvira Susilo Putri**

**Qoyimatul Adilah**

**INTEGRATIVE MEDICINE (Medicoherboprophetic Science Analyzes)**  
**JILID II: DIABETES MELLITUS**  
Copyrights © 2024

Penulis: **Dr. dr. Agus Rahmadi, M.Biomed, M.A, Ph.D, dr. Siti Mona Amelia Lestari, M.Biomed, dr. Ayu Andira Sukma, MKM, Brithania Zelvira Susilo Putri, Qoyimatul Adilah**  
Editor: **Muhammad Khutub**  
Setting Layout dan Montase: **Muhammad Fuad Hasan**  
Desain Cover: **Abdul Aziz**

**ISBN: 978-623-8593-06-4**  
viii, 136 hlm, 15,5x23 cm  
Cetakan Pertama, Mei 2024

Diterbitkan oleh:  
**LEMBAGA KAJIAN DIALEKTIKA**  
**ANGGOTA IKAPI**  
Jl. Villa Dago Raya No. A257  
Telp. (021) 7477 4588  
Tangerang Selatan 15415  
email. [lembagakajian.dialektika@gmail.com](mailto:lembagakajian.dialektika@gmail.com)  
web: [www.dialektika.or.id](http://www.dialektika.or.id)

# Preludium Inspiratum

**S**egala puji bagi Allah SWT, Tuhan Yang Maha Esa atas rahmat dan karunia-Nya, sehingga Tim Penulis dapat menyelesaikan buku ini. Kami mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berkontribusi dalam penyusunan buku ini.

Buku ini membahas penyakit Diabetes Mellitus dari aspek medicoherboprophetic science secara integratif. Harapan kami, buku ini dapat menjadi panduan dalam mengenal, mencegah, dan mengatasi Diabetes Mellitus secara proporsional dari ketiga aspek tersebut.

Buku ini masih jauh dari kesempurnaan. Kami mengharapkan kritik dan saran yang membangun untuk memperbaiki kualitas buku ini untuk cetakan berikutnya.

Akhirnya, demikianlah buku ini kami susun, dengan harapan agar pembaca dapat mengambil manfaatnya.

Tangerang, 24 April 2024

Penulis

# Daftar Isi

PRELUDIUM INSPIRATUM	v
DAFTAR ISI	vi
<b>BAGIAN I    MEDICAL SCIENCE: DIABETES MELLTIUS</b>	<b>1</b>
A. Definisi	1
B. Klasifikasi	2
C. Epidemiologi	2
D. Etiologi	5
E. Faktor Risiko	7
F. Patofisiologi	12
G. Tanda Gejala	16
H. Diagnosis	18
I. Tatalaksana	20
J. Komplikasi	28
Daftar Pustaka	34
<b>BAGIAN II    HERBAL SCIENCE: DIABETES MELLTIUS</b>	<b>50</b>
A. Pare ( <i>Momordica Charantia L</i> )	50
B. Salam ( <i>Syzygium Polyanthum Weight</i> )	55
C. Sambiloto ( <i>Andrographis Paniculata</i> ( <i>Burm.</i> ) F, Nees)	60
D. Brotowali ( <i>Tinospora Crispa (L.)</i> )	66
E. Kayu Manis ( <i>Cinnamomum Burmanii</i> ( <i>Nees</i> ) & Th. Nees)	70
F. Kedelai ( <i>Glycine Max (L.) Merrill</i> )	78
G. Kacang Panjang ( <i>Vigna Cylindrica (L)</i> )	81
H. Pegagan ( <i>Centella Asiatica</i> )	86
Daftar Pustaka	91



<b>BAGIAN III</b>	<b>PROPHETIC SCIENCE: DIABETES MELLTIUS</b>	<b>95</b>
A.	Pendahuluan	95
B.	Pola Makan Rasulullah SAW	100
C.	Puasa	105
D.	Pola Tidur dan Manajemen Stres	109
E.	Latihan Fisik	112
	Daftar Pustaka	114
	<b>Mind Mapping Diabetes Mellitus</b>	<b>137</b>



# BAGIAN 1

## MEDICAL SCIENCE: DIABETES MELLITUS

### A. DEFINISI

Pengertian diabetes mellitus (DM) menurut *World Health Organization* (WHO), adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak menghasilkan cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif.<sup>1</sup> Menurut *American Diabetes Association*, diabetes mellitus merupakan sekelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat dari kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.<sup>2</sup> Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, memahaminya DM sebagai penyakit kronis atau menahun berupa gangguan metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah di atas normal.<sup>3</sup>

Hiperglikemia atau peningkatan glukosa darah merupakan efek umum dari DM. Apabila tidak terkendali, seiring waktu DM dapat menyebabkan kerusakan, disfungsi, dan kegagalan berbagai

---

<sup>1</sup> WHO, "Diabetes," 2023.

<sup>2</sup> "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus," *Diabetes Care* 33, no. Supplement\_1 (January 1, 2010): S62-S69.

<sup>3</sup> Kemenkes, "Pusdatin Diabetes Mellitus," 2020.

organ, terutama mata, ginjal, susunan saraf, jantung, dan pembuluh darah.<sup>4</sup>

## B. KLASIFIKASI

Klasifikasi DM yang paling umum adalah DM tipe 1, DM tipe 2, dan DM Gestasional (GDM). Jenis DM lainnya adalah diabetes monogenik dengan berbagai varian, salah satunya yaitu *Maturity Onset Diabetes of the Young* (MODY). DM tipe 1 berkaitan dengan autoimun, DM tipe 2 mengarah pada resistensi insulin, DM gestasional merupakan DM yang terjadi pada masa kehamilan tanpa riwayat DM sebelumnya, dan MODY berkaitan dengan mutasi genetik, dengan rentang usia pasien kurang dari 25 tahun.<sup>5</sup>

## C. EPIDEMIOLOGI

Jumlah penderita DM meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta pada tahun 2014. Prevalensi meningkat lebih cepat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan di negara-negara berpenghasilan tinggi.<sup>6</sup>

Menurut survei dari *Global Diabetes Industry Overview* (2023), sekitar 40% dari penyandang DM di dunia tidak terdiagnosis. Sebagian besar orang yang tidak terdiagnosis tinggal di Afrika (60%), Asia Tenggara (57%), dan wilayah Pasifik Barat (56%).<sup>7</sup>

### 1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Pada tahun 2021, diperkirakan jumlah individu yang hidup dengan DM tipe 1 adalah sekitar 8,4 juta di seluruh dunia, dengan 500.000 kasus baru pada tahun tersebut. Pada tahun 2040, diprediksi jumlah orang yang hidup dengan DM tipe 1 akan mencapai 13,5 hingga 17,4 juta penderita. Harapan hidup seorang anak berusia 10 tahun yang didiagnosis dengan DM tipe 1 rata-rata hanya 13 tahun di negara berpendapatan rendah dan 65 tahun di negara

---

<sup>4</sup> WHO, "Diabetes"; "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus."

<sup>5</sup> Akram T Kharroubi, "Diabetes Mellitus: The Epidemic of the Century," *World Journal of Diabetes* 6, no. 6 (2015): 850.

<sup>6</sup> WHO, "Diabetes."

<sup>7</sup> Aging Analytics Agency, *Global Diabetes Industry Overview 2023*, 2023.

berpendapatan tinggi.<sup>8</sup> Prevalensi DM tipe 1 meningkat setiap tahun sebesar 0,34%.<sup>9</sup>

Insiden rata-rata DM tipe 1 antara tahun 1999 sampai dengan 2019, di Asia adalah 15 per 100.000 populasi, di Afrika sebanyak 8 per 100.000 populasi, di Eropa yaitu 15 per 100.000 populasi, dan di Amerika terbanyak yaitu 20 per 100.000 populasi.<sup>10</sup>

Laporan dari *International Diabetes Federation* (IDF) menunjukkan bahwa jumlah penderita DM TIPE 1 di Indonesia mencapai 41,8 ribu pada tahun 2022. Indonesia adalah negara dengan jumlah penderita diabetes tipe 1 tertinggi di ASEAN, dan di peringkat ke-34 dari 204 negara di seluruh dunia. Sebagian besar penderita di Indonesia berusia antara 20 dan 59 tahun.<sup>11</sup>

## 2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Diperkirakan lebih dari 1,31 miliar orang akan hidup dengan penyakit DM pada tahun 2050 di seluruh dunia. Artinya, 1,31 miliar orang hidup dengan penyakit yang menyumbang angka morbiditas yang tinggi. Penyakit DM sangat memengaruhi kehidupan penderita. DM juga menyebabkan angka kematian yang tinggi, serta dapat memperburuk kondisi penyakit lainnya. Peningkatan prevalensi penyakit DM (meningkat dari 529 juta penderita pada tahun 2021) dipicu oleh peningkatan DM tipe 2, yang disebabkan oleh meningkatnya prevalensi obesitas dan pergeseran demografis. Pada tahun 2021, DM tipe 2 menyumbang 90% dari seluruh prevalensi diabetes.<sup>12</sup>

Di daerah maju, seperti Eropa Barat, diketahui tingkat prevalensi DM tipe 2 sangat tinggi. Di wilayah-wilayah tertentu, seperti negara-negara kepulauan di Samudera Pasifik, juga diketahui

---

<sup>8</sup> Gabriel A Gregory et al., "Global Incidence, Prevalence, and Mortality of Type 1 Diabetes in 2021 with Projection to 2040: A Modelling Study," *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10, no. 10 (October 2022): 741–760.

<sup>9</sup> Jinli Liu et al., "Trends in the Incidence of Diabetes Mellitus: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 and Implications for Diabetes Mellitus Prevention," *BMC Public Health* 20, no. 1 (December 17, 2020): 1415.

<sup>10</sup> Majid Mobasseri et al., "Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis," *Health Promotion Perspectives* 10, no. 2 (March 30, 2020): 98–115.

<sup>11</sup> Adi Ahdia, "Indonesia Punya Penderita Diabetes Tipe 1 Terbanyak Di ASEAN," 2023.

<sup>12</sup> The Lancet, "Diabetes: A Defining Disease of the 21st Century," *The Lancet* 401, no. 10394 (June 2023): 2087.

memiliki prevalensi yang tinggi. Negara-negara ini termasuk Fiji (20,277 per 100,000), Mauritius (18,545), Samoa Amerika (18,312), dan Kiribati (17,432). Negara-negara Asia Tenggara, seperti Indonesia, Malaysia, Thailand, dan Vietnam, ikut mengalami peningkatan dalam dua dekade terakhir. Karena jumlah populasinya yang besar, Tiongkok (dengan 88,5 juta), India (65,9 juta), dan Amerika Serikat (28,9 juta) tetap berada di posisi teratas sebagai negara dengan jumlah penderita DM tipe 2 terbanyak.<sup>13</sup>

*World Health Organization* memperkirakan jumlah pasien DM di Indonesia, terutama DM TIPE 2 akan meningkat signifikan hingga 16,7 juta pada tahun 2045.<sup>14</sup>

### 3. Diabetes Mellitus Gestasional

Menurut laporan IDF di tahun 2019, lebih dari sekitar 20,4 juta perempuan (14,0% dari kehamilan) mengalami gangguan metabolisme karbohidrat. Sekitar 80% dari gangguan tersebut adalah kasus diabetes mellitus gestasional, dan satu dari enam kelahiran dilaporkan terpengaruh oleh diabetes gestasional.<sup>15</sup>

Secara geografis, distribusi DM gestasional di tahun 2021, yaitu di Timur Tengah dan Afrika utara sebanyak 27,6%, Asia Tenggara (Brunei, Burma, Cambodia, Timor-Leste, Indonesia, Laos, Malaysia, Philippines, Singapore, Thailand, Vietnam) sebanyak 20.8%, Pasifik Barat sebanyak 14,7%, Africa sebanyak 14,2%, Amerika Selatan dan Amerika Tengah sebanyak 10,4%, Eropa sebanyak 7,8%, dan Amerika Utara serta Karibia sebanyak 7,1%.<sup>16</sup>

---

<sup>13</sup> Moien Abdul Basith Khan et al., "Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends," *Journal of Epidemiology and Global Health* 10, no. 1 (2019): 107.

<sup>14</sup> Leny Puspitasari, "Fakta Penyakit Diabetes Di Indonesia Dan Cara Mencegahnya," *Siloam Hospital*, 2023..

<sup>15</sup> Hui Wang et al., "IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria," *Diabetes Research and Clinical Practice* 183 (January 2022): 109050.

<sup>16</sup> B. S. Buckley et al., "Gestational Diabetes Mellitus in Europe: Prevalence, Current Screening Practice and Barriers to Screening. A Review," *Diabetic Medicine* 29, no. 7 (July 19, 2012): 844–854; Wang et al., "IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria."

#### 4. *Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)*

MODY (*Maturity-Onset Diabetes of the Young*) menyumbang kurang dari 5,0% dari semua pasien dengan penyakit DM. Saat ini, dianggap bahwa 6,5% dari anak-anak diabetes dengan antibody negatif memiliki bentuk MODY.<sup>17</sup> Onset MODY biasanya terjadi antara usia 10 hingga 40 tahun. Meskipun MODY sebagian besar ditemukan pada populasi Kaukasia. Pada ras lain, MODY banyak ditemukan pada orang India di Afrika Selatan.<sup>18</sup>

Di negara-negara eropa, di Inggris (UK), diabetes monogenik memiliki prevalensi yang diperkirakan mencapai 2,5% dan prevalensi MODY adalah 68–108 kasus per 1.000.000. Estimasi prevalensi dan distribusi sub tipe MODY untuk anak-anak yang tinggal di Norwegia, Belanda, Jerman, dan Polandia sebanding dengan di Inggris. Prevalensi di Norwegia yaitu 6,5%, Swedia 1,2%, dan Lituania 3,14%. Di Amerika Serikat, prevalensi minimum diabetes monogenik pada anak di bawah 20 tahun diperkirakan menjadi 21 per 1.000.000. Di Australia Barat, prevalensi MODY pada pasien diabetes di bawah 35 tahun adalah 0,24%, atau prevalensi diperkirakan 89 kasus per 1.000.000 populasi.<sup>19</sup> Belum ada data mengenai jumlah MODY di Indonesia.

### D. ETIOLOGI

#### 1. Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes Mellitus Tipe 1 (DM TIPE 1) disebabkan oleh penghancuran autoimun sel  $\beta$  pankreas. Penyebab dari respon autoimun ini masih belum diketahui dan umumnya faktor lingkungan dianggap berkontribusi pada perkembangan penyakit.<sup>20</sup>

---

<sup>17</sup> Yisheng Yang and Lawrence Chan, "Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes," *Endocrine Reviews* 37, no. 3 (June 1, 2016): 190–222; Katharine R Owen, "Monogenic Diabetes in Adults: What Are the New Developments?," *Current Opinion in Genetics & Development* 50 (June 2018): 103–110.

<sup>18</sup> M A Omar I Jitalal, P Naiker, M C Rajput, C Naidoo, "The Spectrum of Non-Insulin-Dependent Diabetes in the Young in a Migrant Indian Population" 3, no. 9 (1986): 479–81.

<sup>19</sup> Ken Munene Nkonge, Dennis Karani Nkonge, and Teresa Njeri Nkonge, "The Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)," *Clinical Diabetes and Endocrinology* 6, no. 1 (December 4, 2020): 20.

<sup>20</sup> Meghan L. Marré and Jon D. Piganelli, "Environmental Factors Contribute to  $\beta$  Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Neo-Antigen Formation in Type 1 Diabetes," *Frontiers in Endocrinology* 8 (September 29, 2017).

## 2. Diabetes Mellitus Tipe 2

Penyebab DM tipe 2 adalah respon terhadap insulin menurun, disebut sebagai resistensi insulin. Selama keadaan ini, insulin menjadi tidak efektif dan pada awalnya dikompensasi dengan peningkatan produksi insulin untuk menjaga homeostasis glukosa, tetapi seiring waktu, produksi insulin menurun, dan terjadi DM tipe 2.<sup>21</sup>

## 3. Diabetes Mellitus Gestasional

Etiologi GDM adalah disfungsi sel  $\beta$  pankreas dan resistensi insulin yang signifikan akibat dari pelepasan hormon plasenta. *Human placental lactogen*, adalah hormon utama yang berkaitan dengan peningkatan resistensi insulin dalam GDM. Hormon lain yang dianggap berkaitan adalah *growth hormone*, prolactin, *corticotropin-releasing hormone*, dan progesteron. Hormon-hormon ini berkontribusi pada stimulasi resistensi insulin dan hiperglikemia selama kehamilan.<sup>22</sup>

## 4. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)

*Maturity-Onset Diabetes of the Young* disebabkan oleh kecacatan dalam perkembangan sel pulau  $\beta$  pankreas yang berakibat pada gangguan sekresi insulin. Biasanya penyakit ini diwariskan secara dominan autosomal dan pasien umumnya memiliki mutasi heterozigot. Penetrasi dan ekspresivitas dapat sangat bervariasi dan fenotipnya sangat tergantung pada gen yang terlibat. Penyebab mutasi gen terbanyak adalah mutasi *Hepatocyte Nuclear Factor 1 Alpha* (HNF1A) dan glukokinase (GCK).<sup>23</sup> Gen-gen MODY memengaruhi sekresi insulin melalui gangguan sensor insulin, metabolisme glukosa dalam sel  $\beta$ , atau aktivasi saluran kalium adenosin trifosfat (ATP)-dependen.<sup>24</sup>

---

<sup>21</sup> Rajeev Goyal, Mayank Singhal, and Ishwarlal Jialal, *Type 2 Diabetes, StatPearls*, 2023.

<sup>22</sup> Bryan S. Quintanilla Rodriguez; Heba Mahdy., "Gestational Diabetes," *StatPearls* (2023).

<sup>23</sup> Tajudeen O. Yahaya and Shemishere B. Ufuoma, "Genetics and Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends," *Oman Medical Journal* 35, no. 3 (May 15, 2020): e126–e126.

<sup>24</sup> F. M. Ashcroft, "ATP-Sensitive Potassium Channelopathies: Focus on Insulin Secretion," *Journal of Clinical Investigation* 115, no. 8 (August 1, 2005): 2047–2058.



## E. FAKTOR RISIKO

### 1. Makan berlebihan, Sedenter, Obesitas

Sekitar 90% pasien DM tipe 2 mengalami obesitas atau kelebihan berat badan terkait dengan pola makan yang tinggi konsumsi nutrisi dan rendahnya pengeluaran energi (perilaku sedenter).<sup>25</sup> Obesitas dan resistensi insulin memiliki hubungan yang erat. Peningkatan kadar lemak tubuh, terutama di sekitar organ dalam, memicu peradangan kronis yang berkontribusi pada resistensi insulin. Sel-sel lemak visceral mengeluarkan berbagai zat kimia, termasuk sitokin inflamasi dan asam lemak bebas, yang mengganggu kemampuan sel otot, hati, dan lemak untuk merespons insulin secara efektif. Beberapa mekanisme yang mendasari hubungan antara obesitas dan resistensi insulin meliputi peradangan, disfungsi mitokondria, stress retikulum endoplasma, dan hipoksia jaringan adiposa.<sup>26</sup>

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan kadar berbagai pe-nanda inflamasi dalam darah dan jaringan. Peningkatan peradangan ini mengganggu pensinyalan insulin dan mengurangi kemampuan sel untuk menyerap glukosa.<sup>27</sup> Pada obesitas, fungsi mitokondria terganggu, yang dapat menyebabkan resistensi insulin.<sup>28</sup> Stres retikulum endoplasma yang meningkat pada obesitas, menyebabkan gangguan persinyalan insulin dan menyebabkan resistensi insulin.<sup>29</sup> Obesitas juga dapat menyebabkan hipoksia (kekurangan oksigen) pada jaringan adiposa. Hipoksia ini memicu berbagai perubahan seluler yang dapat menyebabkan resistensi insulin.<sup>30</sup>

---

<sup>25</sup> Dang M. Nguyen and Hashem B. El-Serag, "The Epidemiology of Obesity," *Gastroenterology Clinics of North America* 39, no. 1 (March 2010): 1-7.

<sup>26</sup> Yohannes Tsegie Wondmkun, "Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 13 (October 2020): 3611-3616.

<sup>27</sup> Tsuguhito Ota, "Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance," *Frontiers in Endocrinology* 5 (December 4, 2014)

<sup>28</sup> Kitt Falk Petersen and Gerald I. Shulman, "Etiology of Insulin Resistance," *The American Journal of Medicine* 119, no. 5 (May 2006): S10-S16.

<sup>29</sup> Marc G. Jeschke and Darren Boehning, "Endoplasmic Reticulum Stress and Insulin Resistance Post-trauma: Similarities to Type 2 Diabetes," *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 16, no. 3 (March 28, 2012): 437-444.

<sup>30</sup> Biagio Arcidiacono et al., "Obesity-Related Hypoxia via MiR-128 Decreases Insulin-Receptor Expression in Human and Mouse Adipose Tissue Promoting Systemic Insulin Resistance," *eBioMedicine* 59 (September 2020): 102912.

## 2. Virus

Sel eksokrin pankreas dapat menjadi target berbagai macam virus, dan banyak di antaranya dikaitkan dengan DM tipe 1, yaitu virus *measles*, virus rubella kongenital, virus *mumps*, dan cytomegalovirus.<sup>31</sup>

Infeksi virus dapat menyebabkan peradangan di pankreas. Peradangan ini dapat memicu autoimunitas, yang menyerang sel b pankreas dan menyebabkan DM tipe 1.<sup>32</sup> Virus juga dapat menyerang sel saraf di dekat sel b pankreas, yang membantu mengontrol pankreas. Kerusakan sel saraf ini dapat mengganggu fungsi pankreas dan menyebabkan DM tipe 1.<sup>33</sup> Selain itu, virus dapat memiliki struktur yang mirip dengan sel beta pankreas. Hal ini dapat menyebabkan sistem kekebalan tubuh menyerang sel b pankreas secara keliru, yang menyebabkan DM tipe 1.<sup>34</sup>

## 3. Penuaan

Penuaan merupakan salah satu faktor risiko perkembangan DM tipe 2, yang dikaitkan dengan penurunan fungsi sel b pankreas sehingga berkurangnya kemampuan sel b untuk beradaptasi terhadap resistensi insulin.<sup>35</sup>

Selama proses penuaan, terjadi banyak perubahan pada tubuh diantaranya pada otot rangka yaitu terjadi disfungsi mitokondria, penumpukan lemak intramioselular, peningkatan peradangan, stres oksidatif, modifikasi aktivitas enzim pengatur sensitivitas insulin, stres retikulum endoplasma, penurunan autofagi, sarkopenia, dan hiperaktivasi sistem renin-angiotensin. Perubahan-perubahan ini dapat merusak sensitivitas insulin otot rang-

---

<sup>31</sup> Martin Joseph Richer, "Viral Infections in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: Focus on Type 1 Diabetes," *Frontiers in Bioscience* Volume, no. 13 (2008): 4241.

<sup>32</sup> Richer, "Viral Infections in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: Focus on Type 1 Diabetes."

<sup>33</sup> Rozita Razavi et al., "TRPV1+ Sensory Neurons Control  $\beta$  Cell Stress and Islet Inflammation in Autoimmune Diabetes," *Cell* 127, no. 6 (December 2006): 1123–1135.

<sup>34</sup> Darius A. Schneider and Matthias G. von Herrath, "Potential Viral Pathogenic Mechanism in Human Type 1 Diabetes," *Diabetologia* 57, no. 10 (October 30, 2014): 2009–2018.

<sup>35</sup> Annette M. Chang et al., "Impaired  $\beta$ -Cell Function in Human Aging: Response to Nicotinic Acid-Induced Insulin Resistance," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, no. 9 (September 1, 2006): 3303–3309.

ka dan meningkatkan risiko resistensi insulin serta DM tipe 2 selama penuaan otot rangka.<sup>36</sup>

Pada proses penuaan diketahui jumlah sel- $\beta$  mengalami penurunan, tetapi penurunan sel- $\beta$  dengan jumlah banyak dan parah jarang terjadi.<sup>37</sup>

#### 4. Defisiensi Vitamin D

Kekurangan vitamin D berkontribusi dalam perkembangan DM tipe 1 dan tipe 2. Sel- $\beta$  pankreas yang menghasilkan insulin mengandung reseptor vitamin D serta enzim 1 alpha hidroksilase.<sup>38</sup> Selain itu, efek tidak langsung lainnya adalah efek kalsium pada sekresi insulin. Vitamin D membantu tubuh menggunakan kalsium dengan baik, di mana kalsium membantu sel-sel pankreas melepaskan insulin. Kekurangan vitamin D menyebabkan penurunan sekresi insulin. Mekanisme potensial yang terkait antara vitamin D dengan diabetes, yaitu adanya peningkatan aksi insulin dengan merangsang ekspresi reseptor insulin sehingga respons insulin terhadap transportasi glukosa meningkat. Pemenuhan vitamin D juga memperbaiki peradangan sistemik melalui efek langsung pada sitokin.<sup>39</sup>

#### 5. Susu Sapi

Ditemukan hubungan antara prevalensi diabetes tipe 1 dan konsumsi susu sapi. Respon sel T dan humoral terhadap protein susu sapi dianggap dapat memicu diabetes. Dugaan mekanisme yang mendasarinya yaitu protein susu tunggal seperti *Bovine Serum Albumin* (BSA),  $\beta$ -laktoglobulin, dan kasein.<sup>40</sup>

---

<sup>36</sup> Jian Shou, Pei-Jie Chen, and Wei-Hua Xiao, "Mechanism of Increased Risk of Insulin Resistance in Aging Skeletal Muscle," *Diabetology & Metabolic Syndrome* 12, no. 1 (December 11, 2020): 14.

<sup>37</sup> Pearl G. Lee and Jeffrey B. Halter, "The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations," *Diabetes Care* 40, no. 4 (April 1, 2017): 444-452.

<sup>38</sup> Rosemary Bland et al., "Expression of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Hydroxylase in Pancreatic Islets," *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 89-90 (May 2004): 121-125.

<sup>39</sup> Anastassios G. Pittas et al., "The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92, no. 6 (June 1, 2007): 2017-2029.

<sup>40</sup> Jürgen Schrezenmeir and Alexandra Jagla, "Milk and Diabetes," *Journal of the American College of Nutrition* 19, no. sup2 (April 2000): 176S-190S.

Kadar antibodi anti-BSA yang tinggi ditemukan pada pasien DM tipe 1. Antibodi anti-BSA dapat bereaksi silang dengan protein p69 pada membran sel  $\beta$  pankreas, yang merupakan target auto-antibodi pada DM tipe 1.<sup>41</sup> Tingkat antibodi IgA terhadap  $\beta$ -laktoglobulin ditemukan meningkat dan terbukti menjadi risiko untuk DM tipe 1.<sup>42</sup> Respon imun seluler terhadap  $\beta$ -kasein ditemukan pada pasien diabetes onset baru. Kemiripan urutan antara  $\beta$ -kasein dengan antigen sel beta pankreas lainnya (p69 dan karboksipeptidase) diduga berperan dalam memicu autoimunitas.<sup>43</sup>

## 6. Nitrosamine

N-nitrosodiethylamine (NDEA) dan nitrosodimethylamine (NDMA) adalah dua senyawa nitrosamin utama yang bisa ditemukan dalam makanan tertentu dan bersifat genotoksik. Sumber utama nitrosamin dalam makanan adalah daging olahan yang diawetkan dengan nitrit, seperti sosis.<sup>44</sup>

Senyawa nitrosamin merusak materi genetik (DNA) di dalam sel, meningkatkan stres oksidatif, menyebabkan peroksidasi lipid yaitu kerusakan molekul dan lemak dalam tubuh, mengaktifkan jalur pensinyalan dan inflamasi yang berkontribusi pada peradangan kronis. Akibat dari mekanisme tersebut, nitrosamin dapat meningkatkan degenerasi dan kematian sel  $\beta$  sehingga berkaitan dengan DM tipe 1.<sup>45</sup>

## 7. Obat (Streptozocin, Pentamidine, Kortikosteroid, Antipsikotik)

Streptozosin adalah agen antimikroba yang digunakan sebagai agen kemoterapi. Streptozosin memiliki struktur kimia yang mirip dengan glukosa dan dapat memasuki sel  $\beta$  pankreas melalui

---

<sup>41</sup> Julio M. Martin et al., "Milk Proteins in the Etiology of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)," *Annals of Medicine* 23, no. 4 (January 8, 1991): 447-452.

<sup>42</sup> Erkki Savilahti et al., "Increased Levels of Cow's Milk and  $\beta$ -Lactoglobulin Antibodies in Young Children With Newly Diagnosed IDDM," *Diabetes Care* 16, no. 7 (July 1, 1993): 984-989.

<sup>43</sup> Maria Gisella Cavallo et al., "Cell-Mediated Immune Response to  $\beta$  Casein in Recent-Onset Insulin-Dependent Diabetes: Implications for Disease Pathogenesis," *The Lancet* 348, no. 9032 (October 1996): 926-928.

<sup>44</sup> Richard A. Scanlan and Phillip Issenberg, "N-nitrosamines in Foods," *CRC Critical Reviews in Food Technology* 5, no. 4 (April 1975): 357-402.

<sup>45</sup> Zahra Bahadoran et al., "Nitrate-Nitrite-Nitrosamines Exposure and the Risk of Type 1 Diabetes: A Review of Current Data," *World Journal of Diabetes* 7, no. 18 (2016): 433.

GLUT 2. Streptozosin bersifat toksik sehingga dapat merusak sel  $\beta$ .<sup>46</sup>

Pentamidin diketahui dapat menyebabkan gangguan metabolisme glukosa yang parah dengan merusak fungsi sel  $\beta$  pankreas. Mekanisme secara pasti masih belum jelas.<sup>47</sup>

Efek glukokortikoid pada metabolisme glukosa adalah memicu terjadinya disfungsi sel  $\beta$  (penurunan sensitivitas terhadap glukosa dan penurunan kemampuan melepaskan insulin) serta resistensi insulin di jaringan lainnya. Glukokortikoid, seperti kortisol, meningkatkan produksi asam lemak bebas, yang dapat menyebabkan resistensi insulin, juga dapat memengaruhi pembentukan glukosa dalam tubuh yang meningkatkan kadar glukosa darah.<sup>48</sup>

Antipsikotik digunakan pada individu dengan gangguan mental berat. Antipsikotik meningkatkan risiko diabetes dengan meningkatkan berat badan, merangsang resistensi insulin, dan mengganggu sekresi insulin.<sup>49</sup>

## 8. Kontrasepsi Oral (Progestin)

Kontrasepsi hormonal diketahui berefek pada kenaikan berat badan, memengaruhi metabolisme lipid, dan metabolisme karbohidrat. Progestin meningkatkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan trigliserida, serta menurunkan kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL). Kontrasepsi hormonal dapat memengaruhi sensitivitas insulin serta toleransi glukosa sehingga berisiko terhadap resistensi insulin.<sup>50</sup>

---

<sup>46</sup> D. C. Damasceno et al., "Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes," *BioMed Research International* 2014 (2014): 1–11.

<sup>47</sup> U. Liegl, J. R. Bogner, and F. D. Goebel, "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Following Pentamidine Therapy in a Patient with AIDS," *The Clinical Investigator* 72, no. 12 (December 1994): 1027–1029.

<sup>48</sup> Jessica L. Hwang and Roy E. Weiss, "Steroid-induced Diabetes: A Clinical and Molecular Approach to Understanding and Treatment," *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 30, no. 2 (February 5, 2014): 96–102.

<sup>49</sup> Richard I. G. Holt, "Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes," *Current Diabetes Reports* 19, no. 10 (October 2, 2019): 96.

<sup>50</sup> Ashley M Turner, Emily A Donelan, and Jessica W Kiley, "Contraceptive Options Following Gestational Diabetes: Current Perspectives," *Open Access Journal of Contraception* Volume 10 (October 2019): 41–53.

## F. PATOFISIOLOGI

### 1. Diabetes Mellitus Tipe 1

DM tipe 1 juga dikenal sebagai diabetes yang bergantung pada insulin, kekurangan insulin diakibatkan oleh penghancuran progresif sel  $\beta$  pankreas melalui respons autoimun. Berbagai sel kekebalan yang berperan dalam termasuk limfosit T dan B, makrofag, sel dendritik, sel *natural killer*, serta antibodi autoantigenik dan sel T reaktif di pulau langerhans.<sup>51</sup>

Kemungkinan berkembangnya DM tipe 1 berkaitan dengan kerusakan sel  $\beta$  yang menyebabkan pelepasan autoantigen. Autoantigen sel  $\beta$  disajikan oleh *Antigen Presenting Cell* (APC) kepada sel *T-helper*. Bersama dengan *Major Histocompatibility Complex* (MHC), APC kemudian akan bermigrasi ke nodus limfa pankreas. Autoantibodi dan sel T autoreaktif akan diaktifkan oleh APC kemudian menyerang autoantigen sel  $\beta$  dan akhirnya membunuh sel  $\beta$ .<sup>52</sup>

Makrofag dan sel T menghasilkan sitokin, yaitu interleukin-22 (IL-22), interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), dan *Tumor Necrotizing Factor- $\beta$*  (TNF- $\beta$ ).<sup>53</sup> Mereka dapat menimbulkan respons peradangan dengan memproduksi *Nitric Oxide Synthase* (NOS) yang menginduksi pembentukan *Reactive Oxygen Species* (ROS). *Reactive Oxygen Species* dapat mengganggu sel  $\beta$  dan menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>54</sup> Selain itu, ekspresi *Apoptosis-Inducing Receptors* (AIF) Fas yang dipicu oleh sitokin menyebabkan apoptosis sel  $\beta$ . Sel  $\beta$  juga dihancurkan ketika ligand permukaan Fas berkontak dengan sel T efektor. Sel T efektor memfasilitasi penyebaran granzim protease melalui sekresi molekul perforin.<sup>55</sup> Granzim ini membunuh sel  $\beta$  dengan menyebarkan molekul perforin dan mengaktifkan

---

<sup>51</sup> B. O. Roep and M. Peakman, "Antigen Targets of Type 1 Diabetes Autoimmunity," *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2, no. 4 (April 1, 2012): a007781–a007781.

<sup>52</sup> Li-Jun Yang, "Big Mac Attack: Does It Play a Direct Role for Monocytes/Macrophages in Type 1 Diabetes?," *Diabetes* 57, no. 11 (November 1, 2008): 2922–2923.

<sup>53</sup> Valentine S. Moullé et al., "Glucose and Fatty Acids Synergistically and Reversibly Promote Beta Cell Proliferation in Rats," *Diabetologia* 60, no. 5 (May 11, 2017): 879–888.

<sup>54</sup> Moullé et al., "Glucose and Fatty Acids Synergistically and Reversibly Promote Beta Cell Proliferation in Rats"; Simona Cernea and Minodora Dobreanu, "Diabetes and Beta Cell Function: From Mechanisms to Evaluation and Clinical Implications," *Biochemia Medica* (2013): 266–280.

<sup>55</sup> Rohit B. Sharma and Laura C. Alonso, "Lipotoxicity in the Pancreatic Beta Cell: Not Just Survival and Function, but Proliferation as Well?," *Current Diabetes Reports* 14, no. 6 (June 17, 2014): 492.

nuklease dalam sel. Sementara efek toksik makrofag berkaitan dengan aksi anion superoksida dan hidrogen peroksida. Makrofag menghasilkan ROS dan sitokin seperti interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) dan interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) yang distimulasi oleh *Tumor Necrosis Factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ) dan lipopolisakarida, dan akhirnya berkontribusi pada kerusakan sel  $\beta$ .<sup>56</sup>

Sel  $\beta$  dapat mengalami autodestruksi ketika terpapar lingkungan tertentu. Selama peradangan, sel  $\beta$  meningkatkan jumlah MHC II dan menyajikan antigen kepada sel T-CD4 diabetogenik.<sup>57</sup> Juga, berbagai kemokin yang diproduksi sel  $\beta$  mendatangkan sel-sel imun menuju pankreas melalui reseptor kemokin.<sup>58</sup>

Kekebalan bawaan maupun adaptif berperan dalam perkembangan DM tipe 1. Penelitian mengungkapkan kemunculan mikrobiota usus berperan dalam perkembangan penyakit autoimun, termasuk DM tipe 1. Bersamaan dengan kekebalan bawaan, mikrobiota usus bereaksi terhadap *Pattern-Recognition Receptors* (PRR) dan mengkoordinasi respon inflamasi bawaan. PRR mengenali *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs) dan menginduksi respons kekebalan bawaan sehingga menghasilkan sitokin proinflamasi yang memicu fagositosis, autofagi, dan aktivitas interferon sehingga menyebabkan kematian sel  $\beta$ .<sup>59</sup>

## 2. Diabetes Mellitus Tipe 2

DM tipe 2 sangat berkaitan dengan resistensi insulin. Individu yang obesitas memiliki lebih banyak jaringan adiposa yang meningkatkan sekresi hormon dan zat lain yang kemudian menurunkan sensitivitas insulin. *Non-esterified fatty acids* (NEFA) pada individu obesitas juga berkaitan dengan resistensi insulin. Lingkungan tubuh dengan asam lemak tinggi dan hiperglikemia dapat menyebabkan penurunan ekspresi gen insulin.<sup>60</sup> Gangguan fungsi

---

<sup>56</sup> Moullé et al., "Glucose and Fatty Acids Synergistically and Reversibly Promote Beta Cell Proliferation in Rats"; Cernea and Dobreanu, "Diabetes and Beta Cell Function: From Mechanisms to Evaluation and Clinical Implications."

<sup>57</sup> Moullé et al., "Glucose and Fatty Acids Synergistically and Reversibly Promote Beta Cell Proliferation in Rats."

<sup>58</sup> J Jason Collier et al., "Pancreatic Islet Inflammation: An Emerging Role for Chemokines," *Journal of Molecular Endocrinology* 59, no. 1 (July 2017): R33-R46.

<sup>59</sup> Alex Mas et al., "Reversal of Type 1 Diabetes by Engineering a Glucose Sensor in Skeletal Muscle," *Diabetes* 55, no. 6 (June 1, 2006): 1546-1553.

<sup>60</sup> Caroline M. Amery and Malcolm Natrass, "Fatty Acids and Insulin Secretion," *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2, no. 4 (July 25, 2000): 213-221.

transporter kolesterol merusak sel  $\beta$  melalui akumulasi sterol dan peradangan pulau langerhans.<sup>61</sup> Penumpukan lipoprotein dan metabolisme kolesterol berkontribusi pada kegagalan sel  $\beta$ . *Low-Density Lipoprotein* (LDL) yang mengalami oksidasi mengurangi ekspresi pre-proinsulin dalam sel  $\beta$  dan menyebabkan apoptosis sel  $\beta$ .<sup>62</sup>

Lipid berinteraksi dengan hormon incretin GLP-1 dengan menurunkan reseptornya dan mengubah sinyal cAMP. Hal ini berdampak negatif pada persinyalan incretin yang memicu sekresi insulin serta kelangsungan hidup sel  $\beta$ .<sup>63</sup> Selain itu, asam lemak dapat meningkatkan toksisitas inflamasi dengan mengaktifkan jalur inflamasi secara langsung, Jaringan adiposa memproduksi mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-1 $\beta$ , dan PAI-1.<sup>64</sup> Mereka meningkatkan sitokin inflamasi dan sel imun yang akhirnya menyebabkan peradangan pulau langerhans. Sementara asupan lemak tinggi memicu peningkatan migrasi macrophage *Migration Inhibitory Factor* (MIF) di pulau langerhans, yang menyebabkan sel  $\beta$  mengalami kematian sel lipotoksik.<sup>65</sup> Lipid juga memengaruhi sensitivitas insulin melalui peningkatan akumulasi diasilgliserol intraseluler, yang merupakan produk triasilgliserol, yang berdampak negatif pada transduksi sinyal insulin. Selain itu, lipid meningkatkan protein kinase C yang memainkan peran utama dalam menghambat transduksi sinyal insulin.<sup>66</sup>

### 3. Diabetes Mellitus Gestasional (GDM)

Mekanisme utama patofisiologi GDM belum sepenuhnya diketahui. Namun, secara umum berkaitan dengan dengan disfungsi sel  $\beta$

---

<sup>61</sup> Anna Novials, Joel Montane, and Lisa Cadavez-Trigo, "Stress and the Inflammatory Process: A Major Cause of Pancreatic Cell Death in Type 2 Diabetes," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (February 2014): 25.

<sup>62</sup> Pia V Röder et al., "Pancreatic Regulation of Glucose Homeostasis," *Experimental & Molecular Medicine* 48, no. 3 (March 11, 2016): e219-e219.

<sup>63</sup> J J Holst, "Incretin Hormones and the Satiety Signal," *International Journal of Obesity* 37, no. 9 (September 8, 2013): 1161-1168.

<sup>64</sup> Hamid Zand, Nava Morshedzadeh, and Farnush Naghashian, "Signaling Pathways Linking Inflammation to Insulin Resistance," *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11 (November 2017): S307-S309.

<sup>65</sup> X Xu and J Ren, "Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Knockout Preserves Cardiac Homeostasis through Alleviating Akt-Mediated Myocardial Autophagy Suppression in High-Fat Diet-Induced Obesity," *International Journal of Obesity* 39, no. 3 (March 24, 2015): 387-396.

<sup>66</sup> Yu Li et al., "Protein Kinase C  $\theta$  Inhibits Insulin Signaling by Phosphorylating IRS1 at Ser1101," *Journal of Biological Chemistry* 279, no. 44 (October 2004): 45304-45307.



pankreas yang muncul karena kondisi resistensi insulin kronis selama kehamilan. Sensitivitas insulin berubah selama kehamilan untuk memenuhi kebutuhan metabolisme energi janin. Seiring berjalannya kehamilan, lonjakan hormon seperti estrogen, progesteron, leptin, kortisol, plasental lactogen, dan hormon pertumbuhan plasenta mendorong terjadinya resistensi insulin.<sup>67</sup>

Pada kehamilan dengan GDM, tingkat stimulasi insulin oleh penyerapan glukosa ke dalam sel berkurang sekitar 54% (atau dapat bervariasi) dibandingkan dengan kehamilan normal. Tingkat progesteron meningkat secara bertahap selama kehamilan (trimester 1 hingga 3), hal ini menghambat jalur phosphoinositol-3kinase (PI3K), yang menghambat translokasi dan penyerapan glukosa yang dimediasi oleh GLUT4.<sup>68</sup>

*Human Placental Growth Hormone* (hPGH) dan *pituitary growth hormone* memiliki efek diabetogenik yang dapat menyebabkan hiperinsulinemia, penurunan penyerapan glukosa, sintesis glikogen, dan gangguan kemampuan insulin untuk menekan glukoneogenesis hati<sup>69</sup>.

Peningkatan kadar kortisol, TNF $\alpha$ , dan berbagai sitokin berkaitan dengan perubahan sinyal insulin, dan menginduksi resistensi insulin pada trimester ke-3 kehamilan.<sup>70</sup>

#### 4. *Maturity-Onset Diabetes of the Young* (MODY)

Berdasarkan patogenesis molekuler, MODY dapat diklasifikasikan ke dalam lima kategori, yaitu gangguan regulasi transkripsi (faktor transkripsi nuklir yang disfungsi), gangguan enzim (enzim metabolik yang disfungsi atau kekurangan), gangguan pengelembungan protein, gangguan saluran ion (saluran ion yang disfungsi), dan gangguan transduksi sinyal. Namun pada patofisiologi ini, kami hanya membahas mengenai gangguan

---

<sup>67</sup> Ulla Kampmann et al., "Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview," *Journal of Diabetes Research* 2019 (November 19, 2019): 1–9.

<sup>68</sup> Kampmann et al., "Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview."

<sup>69</sup> Mudasir Maqbool, "Role of Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review," *Chettinad Health City Medical Journal* 11, no. 02 (June 30, 2022): 69–74.

<sup>70</sup> Shuyun Zhang et al., "IRF2BP2 Attenuates Gestational Diabetes Mellitus by Activating AMPK Signaling," *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 21, no. 7 (August 21, 2022): 1459–1465.

regulasi transkripsi pada gen HNF1A dan gangguan enzim pada gen GCK.<sup>71</sup>

Gen *Hepatocyte Nuclear Factor 1-Alpha* (HNF1A) diekspresikan di hati, pankreas, ginjal, dan usus. Protein HNF1A mengatur ekspresi gen yang mengkode insulin, *Glucose transporter* (GLUT) 1 dan 2, dan *Sodium-Glucose co-Transporter-2* (SGLT2). Mutasi heterozigot dalam gen HNF1A menyebabkan disfungsi sel beta yang progresif, berkurangnya sekresi insulin untuk merespon glukosa, dan penurunan ambang renal terhadap glukosa menjadi rendah.<sup>72</sup>

Gen GCK diekspresikan di hati dan sel beta. Glukokinase mengkatalisis fosforilasi glukosa yang bergantung pada adenosin trifosfat (ATP) untuk menghasilkan glukosa-6-fosfat, yang merupakan reaksi pembatas laju dari metabolisme glukosa. Mutasi heterozigot dapat mengurangi aktivitas enzimatik, agregasi, dan degradasi glukokinase, yang menyebabkan gangguan pada penangkapan glukosa di sel beta, ambang yang meningkat untuk sekresi insulin yang dipicu oleh glukosa, dan gangguan penyimpanan glikogen hati postprandial.<sup>73</sup>

## G. TANDA GEJALA

Gejala yang paling sering muncul pada pasien DM adalah poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Pada DM tipe 2 dapat ditemukan tanda *acanthosis nigricans*, yang merupakan bercak hiperpigmentasi dan halus pada kulit leher, ketiak, atau lipatan inguinal.<sup>74</sup>

---

<sup>71</sup> Rinki Murphy, Sian Ellard, and Andrew T Hattersley, "Clinical Implications of a Molecular Genetic Classification of Monogenic  $\beta$ -Cell Diabetes," *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4, no. 4 (April 26, 2008): 200–213; Kyung Mi Jang, "Maturity-Onset Diabetes of the Young: Update and Perspectives on Diagnosis and Treatment," *Yeungnam University Journal of Medicine* 37, no. 1 (January 31, 2020): 13–21.

<sup>72</sup> Terezia Valkovicova et al., "Novel Insights into Genetics and Clinics of the HNF1A-MODY," *Endocrine Regulations* 53, no. 2 (April 1, 2019): 110–134.

<sup>73</sup> Mas et al., "Reversal of Type 1 Diabetes by Engineering a Glucose Sensor in Skeletal Muscle."

<sup>74</sup> The Lancet, "Diabetes: A Defining Disease of the 21st Century"; Trinh Hermanns-Le, Andre Scheen, and Gerald E Pierard, "Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance," *American Journal of Clinical Dermatology* 5, no. 3 (2004): 199–203.

Apabila telah mengalami komplikasi diabetic ketoacidosis (DKA), dapat ditemukan *Kussmaul breathing*, mual, dan muntah.<sup>75</sup> Pada komplikasi retinopati diabetik, dapat ditemukan gejala pengelihatn kabur bahkan kebutaan.<sup>76</sup> Pada komplikasi neuropati diabetik terdapat rasa kesemutan atau mati rasa pada tangan dan kaki, serta dapat ditemukan deformitas *claw toe*<sup>77</sup>

### 1. Polifagia, Asthenia, dan Penurunan Berat Badan

Pada individu sehat, glukosa dari makanan dapat masuk ke dalam sel melalui aksi insulin, kemudian di dalam sel diolah menjadi energi. Polifagia atau sering merasa lapar terjadi karena defisiensi insulin atau resistensi insulin yang menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel secara efisien. Hal ini merangsang pusat nafsu makan di hipotalamus sehingga pasien DM sering merasa lapar. Sel-sel yang tidak menerima glukosa secara adekuat mengalami kekurangan sumber energi sehingga menimbulkan gejala mudah lelah. Sebagai kompensasi, tubuh memecah protein dan lemak untuk memenuhi kebutuhan energi. Massa otot dan lemak yang berkurang menyebabkan pasien mengalami penurunan berat badan.<sup>78</sup>

### 2. Glukosuria, Poliuria, Polidipsia

Pada DM, ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi atau memanfaatkan insulin dengan efektif mengakibatkan hiperglikemia. hiperglikemia menyebabkan glukosa yang seharusnya diserap kembali oleh ginjal, diekskresikan ke dalam urine. Proses ini disebut glukosuria. Glukosuria berkontribusi pada poliuria karena glukosa membawa air bersamanya ke dalam urine, meningkatkan volume urin. Poliuria yang berlebihan mengakibatkan kehilangan

---

<sup>75</sup> Wajeeha Shahid et al., "Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors," *Cureus* (October 4, 2020); Alice Gallo de Moraes and Salim Surani, "Effects of Diabetic Ketoacidosis in the Respiratory System," *World Journal of Diabetes* 10, no. 1 (January 15, 2019): 16–22.

<sup>76</sup> Wei Wang and Amy Lo, "Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments," *International Journal of Molecular Sciences* 19, no. 6 (June 20, 2018): 1816.

<sup>77</sup> "Diabetic Neuropathy," *Nature Reviews Disease Primers* 5, no. 1 (June 13, 2019): 42.

<sup>78</sup> Venli Hakyan, "Polyphagia's Impact on Health and Quality of Life: Management of Excessive Hunger and Its Implications," *Open Access Journal of Contraception* 13, no. 4 (2023): 508–509.

cairan tubuh yang signifikan yang menyebabkan dehidrasi sehingga pasien DM sering merasa haus.<sup>79</sup>

### 3. Acanthosis Nigricans

*Acanthosis nigricans* adalah kelainan kulit berupa bercak kulit yang tebal, gelap, biasanya muncul di lipatan kulit seperti leher belakang, ketiak, dan selangkangan. Peningkatan insulin yang beredar mengaktifkan reseptor *insulin-like growth factor* (ILGF) di keratinosit, terutama IGF-1. Peningkatan IGF menyebabkan proliferasi keratinosit dan fibroblas dermal sehingga memunculkan *acanthosis nigricans*.<sup>80</sup>

Tanda gejala gangren, *Kussmaul Breathing*, mual muntah, Gangguan pengelihatian, kesemutan atau mati rasa pada tangan dan kaki akan dibahas di bagian komplikasi.

## H. DIAGNOSIS

Diagnosis DM, dapat dilakukan berdasarkan kadar glukosa plasma, baik dari pengukuran gula darah puasa (FPG) atau setelah 2 jam tes toleransi glukosa oral (OGTT) 75 g, atau berdasarkan nilai HbA<sub>1c</sub>. Kriteria diagnosis diabetes yaitu :<sup>81</sup>

- Gula darah puasa (FPG)  $\geq 126$  mg/dL (7,0 mmol/L). Puasa didefinisikan sebagai tidak ada asupan kalori minimal selama 8 jam. ATAU
- Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L) 2 jam setelah OGTT. Tes dilakukan sesuai dengan menggunakan beban glukosa setara 75 g glukosa anhidrat dilarutkan dalam air. ATAU
- HbA<sub>1c</sub>  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol). Tes dilakukan di laboratorium menggunakan metode bersertifikat *National Glycohaemoglobin Standardization Prog* (NGSP) dan *Diabetes Control and Complication Trial assay* (DCCT). ATAU

---

<sup>79</sup> S. Wang, G. M. Mitu, and R. Hirschberg, "Osmotic Polyuria: An Overlooked Mechanism in Diabetic Nephropathy," *Nephrology Dialysis Transplantation* 23, no. 7 (May 25, 2008): 2167–2172.

<sup>80</sup> Hermanns-Le, Scheen, and Pierard, "Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance."

<sup>81</sup> "2. Classification and Diagnosis of Diabetes," *Diabetes Care* 39, no. Supplement\_1 (January 2016): S13–S22.

- Pada pasien dengan gejala klasik hiperglikemia atau krisis hiperglikemik, glukosa plasma random  $\geq 200$  mg/dL (11,1 mmol/L).
- Jika hiperglikemia tidak jelas, diagnosis perlu dikonfirmasi dengan pemeriksaan ulang.

Berikut merupakan diagnosis pre-diabetes dan diabetes berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium :<sup>82</sup>

Tes	Normal	Prediabetes	Diabetes
Gula Darah Puasa (GDP)	< 100 mg/dL	100 - 125 mg/dL	$\geq 126$ mg/dL
Gula Darah 2 Jam Post Prandial (GD2PP)	< 140 mg/dL	140 - 199 mg/dL	$\geq 200$ mg/dL
HbA1c	< 5,7%	5,7 - 6,4%	$\geq 6,5\%$

Diagnosis DM tidak cukup hanya dengan satu tes yang bernilai abnormal, kecuali pada kasus dengan gejala hiperglikemia klasik dan kadar glukosa darah random mencapai 200 mg/dL (11,1 mmol/L). Dibutuhkan dua hasil tes skrining abnormal, dilakukan bersamaan atau di waktu berbeda. Pengulangan tes disarankan jika dua tes berbeda (misalnya HbA1c dan FPG) menunjukkan hasil di atas ambang batas diagnostik secara bersamaan atau terpisah. Apabila didapatkan dua hasil dari tes berbeda tidak selaras (salah satunya normal, satunya abnormal), maka tes yang abnormal perlu diulang dan perhatikan faktor yang mempengaruhi pengukuran HbA1c. atau glukosa. Diagnosis ditegakkan berdasarkan tes konfirmasi dimana Individu memenuhi kriteria diabetes berdasarkan HbA1c (dua hasil  $\geq 6,5\%$  [48 mmol/mol]) tetapi tidak FPG (<126 mg/dL [<7,0 mmol/L]), tetap dianggap menderita diabetes. Pada hasil tes mendekati ambang batas, edukasi gejala hiperglikemia pada pasien dan ulangi tes dalam 3-6 bulan. Ketidaksiesuaian signifikan dan terus-menerus antara hasil tes glukosa dan HbA1c memerlukan pemeriksaan lanjutan untuk mengetahui penyebab dan implikasinya.<sup>83</sup>

Pemeriksaan lain yang dapat dilakukan untuk mendiagnosis DM tipe 1 adalah dengan melakukan tes autoantibodi. Diantaranya

<sup>82</sup> Afroj A. Shaikh et al., "Review on: Diabetes Mellitus Is a Disease," *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 13, no. 1 (March 23, 2022): 102–109.

<sup>83</sup> Nuha A. ElSayed et al., "2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024," *Diabetes Care* 47, no. Supplement\_1 (January 1, 2024): S20–S42.

adalah menemukan *Islet Cell Autoantibody* (ICA), yang menyerang sel-sel pankreas yang memproduksi insulin. Lalu tes *Anti-Glutamic Acid Decarboxilase* (GAD), yang menyerang enzim GAD yang penting untuk produksi insulin. Tes antibodi IA-2, mencari antibodi yang menyerang protein IA-2 yang penting untuk regulasi insulin. Tes Lainnya adalah mengukur kadar C-peptida, yang merupakan bagian dari pro-insulin juga menunjukkan fungsi sel  $\beta$  pankreas.<sup>84</sup>

Diagnosis GDM dilakukan pada usia kehamilan 24 minggu. *National Institutes of Health* (NIH) dan *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) menganjurkan pendekatan tes 2 langkah, yaitu skrining awal dengan tes toleransi glukosa, yaitu pengukuran 2 jam setelah minum larutan glukosa 75 g, diikuti dengan larutan glukosa 100 g 3 jam setelah minum untuk hasil positif.<sup>85</sup>

Diagnosis MODY dapat dilakukan dengan memastikan beberapa kriteria sebelum melakukan pengujian genetik. MODY dapat dibedakan dari jenis diabetes lainnya berdasarkan usia, yaitu pada usia 25 tahun, lalu adanya riwayat diabetes pada keluarga, terdapat bukti sekresi insulin endogen, tingkat c-peptida dapat dideteksi, dan hasil antibodi yang negatif.<sup>86</sup> Pengujian direk sekuensing dengan sensitivitas mendekati 100% dapat digunakan untuk mengidentifikasi mutasi gen MODY.<sup>87</sup>

## I. TATALAKSANA

### 1. Non Farmakologis

#### *Medical Nutrition Therapy (MNT)*

Pengaturan pola makan merupakan faktor penting dalam mencapai kontrol gula darah optimal bagi penderita DM tipe 2. Kebanyakan penderita DM tipe 2 mengalami kelebihan berat badan atau obesitas, sehingga penurunan berat badan melalui pembatasan asupan energi dalam diet dapat membantu pengelolaan dia-

---

<sup>84</sup> Jessica Lucier and Ruth S. Weinstock, *Type 1 Diabetes, StatPearls*, 2023.

<sup>85</sup> Arianne Sweeting et al., "A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus," *Endocrine Reviews* 43, no. 5 (September 26, 2022): 763–793.

<sup>86</sup> Murphy, Ellard, and Hattersley, "Clinical Implications of a Molecular Genetic Classification of Monogenic  $\beta$ -Cell Diabetes."

<sup>87</sup> Stefan Johansson et al., "Exome Sequencing and Genetic Testing for MODY," ed. Ludmila Prokunina-Olsson, *PLoS ONE* 7, no. 5 (May 25, 2012): e38050.

betes. Intervensi gaya hidup intensif yang melibatkan pembatasan diet untuk menurunkan berat badan memberikan hasil kontrol gula darah yang lebih baik.<sup>88</sup>

*Medical Nutrition Therapy* (MNT) merupakan koordinasi optimal antara asupan makanan dengan terapi diabetes (farmakologis dan non-farmakologis lainnya) untuk mencapai hasil yang baik. *Medical Nutrition Therapy* dapat digunakan sebagai tindakan pencegahan primer, sekunder, atau tersier pada DM tipe 2. Tindakan pencegahan primer MNT dilakukan dengan memodifikasi diet pada individu berisiko tinggi (misalnya, pra-diabetes, obesitas, dll) untuk menunda atau mencegah timbulnya DM tipe 2. Tindakan pencegahan sekunder bertujuan mengontrol glikemik secara ketat untuk mengurangi komplikasi diabetes pada pasien dengan DM tipe 2. Tindakan pencegahan tersier adalah untuk mengelola komplikasi seperti penyakit kardiovaskular atau ginjal pada penderita DM tipe 2.<sup>89</sup>

### ***Latihan fisik***

Latihan fisik secara umum memberikan banyak manfaat seperti meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan berat badan, menurunkan tekanan darah, meningkatkan profil lipid dengan menurunkan kolesterol LDL dan meningkatkan kolesterol HDL. Latihan fisik meningkatkan penyerapan glukosa di otot rangka melalui peningkatan translokasi dan ekspresi GLUT4 (protein pengangkut glukosa) dari tempat penyimpanan intraseluler ke membran plasma, serta meningkatkan sensitivitas insulin.<sup>90</sup>

Rekomendasi aktivitas fisik untuk penderita DM yaitu melakukan olahraga intensitas sedang minimal 150 menit per minggu, minimal 3 hari per minggu. Tidak boleh lebih dari 2 hari berturut-turut tanpa aktivitas fisik. Atau, pasien DM dapat melakukan olahraga intensitas tinggi minimal 75 menit per minggu. Selain itu,

---

<sup>88</sup> Gareth R. Dutton and Cora E. Lewis, "The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus," *Progress in Cardiovascular Diseases* 58, no. 1 (July 2015): 69–75.

<sup>89</sup> "Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes–2006," *Diabetes Care* 29, no. 9 (September 1, 2006): 2140–2157.

<sup>90</sup> Miriam Reiner et al., "Long-Term Health Benefits of Physical Activity – a Systematic Review of Longitudinal Studies," *BMC Public Health* 13, no. 1 (December 8, 2013): 813.

diikuti dengan latihan penguatan otot yang melibatkan semua kelompok otot mayor minimal 2 hari per minggu.<sup>91</sup>

Perlu menjadi perhatian, bahwa olahraga memiliki risiko hipoglikemia, terutama pada penderita DM yang menggunakan insulin/sekretagog insulin. Jika kadar gula darah sebelum olahraga <100 mg/dL (5,6 mmol/L), konsumsi karbohidrat tambahan mungkin diperlukan untuk mencegah hipoglikemia selama olahraga.<sup>92</sup>

### ***Bedah Bariatrik***

Bedah bariatrik awalnya diusulkan untuk pengobatan obesitas berat, namun kini terbukti efektif dalam pencegahan dan pengendalian diabetes tipe 2. Mekanisme kerja bedah bariatrik dalam pengendalian dan remisi DM yaitu pembatasan asupan kalori secara langsung melalui prosedur bedah, dan secara tidak langsung memengaruhi perubahan rasa kenyang melalui sinyal saraf-humoral pasca-makan dan efek *incretin*, peningkatan massa sel beta dan perbaikan produksi insulin, dan perubahan mikrobioma usus.<sup>93</sup>

Beberapa jenis-jenis prosedur bedah bariatrik adalah *Roux-en-Y Gastric Bypass* (RYGB), *Laparoscopic Adjustable Gastric Banding* (LAGB), *Biliopancreatic Diversion* (BPD), *Laparoscopic Sleeve Gastrectomy* (LSG). Bedah laparoskopi lebih direkomendasikan karena minimal invasi, pemulihan lebih cepat, dan risiko komplikasi lebih rendah. Komplikasi dari bedah bariatrik di antaranya adalah perdarahan pasca bedah.<sup>94</sup>

## **2. Farmakologis**

Dibandingkan hanya dengan melakukan intervensi gaya hidup, melibatkan tatalaksana farmakologis secara monoterapi meningkatkan capaian target HbA1c di bawah 7% sebanyak 2

---

<sup>91</sup> M. Duclos et al., "Physical Activity and Type 2 Diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) Diabetes and Physical Activity Working Group," *Diabetes & Metabolism* 39, no. 3 (May 2013): 205–216.

<sup>92</sup> M. Röhling et al., "Effects of Long-Term Exercise Interventions on Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review," *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 124, no. 08 (July 20, 2016): 487–494.

<sup>93</sup> Fauwaz Fahad Alqunai, Mansur Suliman; Alrashid, "Bariatric Surgery for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus-Current Trends and Challenges: A Review Article," *American Journal of Translation Research* 14, no. 22 (2022): 1160–1171.

<sup>94</sup> Alqunai, Mansur Suliman; Alrashid, "Bariatric Surgery for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus-Current Trends and Challenges: A Review Article."



hingga 3 kali lipat. Pada kontrol diabetes yang buruk, sebagian besar pasien memerlukan terapi 2 obat atau lebih untuk mencapai kontrol glikemik yang baik dalam jangka panjang.<sup>95</sup>

Hipoglikemia merupakan salah satu faktor risiko utama yang perlu diwaspadai ketika mengkombinasikan beberapa agen farmakologis yang digunakan secara bersamaan. Biaya, potensi efek samping, manfaat potensial, efikasi penurunan glukosa, dan regimen dosis perlu dipertimbangkan sebelum memilih obat. Penyesuaian dosis diperlukan untuk pasien dengan gangguan ginjal. Pemantauan secara teratur penting tidak hanya untuk pasien dengan gangguan ginjal, tetapi juga untuk semua orang yang menggunakan agen farmakologis.<sup>96</sup>

### *Insulin*

Injeksi insulin merupakan pengobatan utama untuk DM tipe 1. Pada DM tipe 2 dimana obat hipoglikemik oral tidak berhasil mengatur glukosa dan tingkat HbA<sub>1c</sub>, insulin dapat digunakan sebagai monoterapi atau bersamaan dengan agen hipoglikemik oral.<sup>97</sup> Insulin prandial mengontrol kenaikan glukosa darah setelah makan pasien dan diberikan sebelum makan. Sementara insulin basal diberikan 1-2 kali sehari diantara waktu makan dan tengah malam. Hipoglikemia adalah efek samping terbanyak dari terapi insulin. Efek samping lain dari terapi insulin meliputi peningkatan berat badan dan jarang terjadi gangguan elektrolit seperti hipokalemia.<sup>98</sup>

### *Biguanida*

Metformin adalah obat antidiabetik yang paling sering diresepkan, terutama digunakan pada individu obesitas. Obat ini masih merupakan pilihan terbaik untuk monoterapi. Metformin

---

<sup>95</sup> Robert C. Turner, "Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Progressive Requirement for Multiple Therapies" *JAMA* 281, no. 21 (June 2, 1999): 2005.

<sup>96</sup> Sin Yee Tan et al., "Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: A Review on Current Treatment Approach and Gene Therapy as Potential Intervention," *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13, no. 1 (January 2019): 364–372.

<sup>97</sup> Tan et al., "Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: A Review on Current Treatment Approach and Gene Therapy as Potential Intervention."

<sup>98</sup> Sushmita Thota and Aelia Akbar, *Insulin*, 2023; Jeff Unger and Christopher Parkin, "Hypoglycemia in Insulin-Treated Diabetes: A Case for Increased Vigilance," *Postgraduate Medicine* 123, no. 4 (July 13, 2011): 81–91.

berfungsi untuk meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan penyerapan glukosa, dan menekan glukoneogenesis hati.<sup>99</sup> Metformin dapat membantu menurunkan berat badan dan mengurangi trigliserida dan kolesterol LDL serum.<sup>100</sup> Metformin juga berfungsi mengaktifkan salah satu enzim yang terlibat dalam ekspresi gen glukoneogenesis hati, yang dikenal sebagai *AMP-activated protein kinase*, selain itu juga menghambat kompleks mitokondria 1 dan gliserofosfat dehidrogenase di mitokondria. Hal-hal tersebut menyebabkan penurunan kadar glukosa dan HbA1c.<sup>101</sup>

Dosis dari metformin adalah 500-3000 mg perhari, diberikan dalam 2-3 dosis terbagi dan diminum bersamaan atau sesudah makan.<sup>102</sup>

Penggunaannya metformin dapat memicu berbagai efek samping, terutama gangguan pada sistem pencernaan seperti mual, diare, muntah, dan kehilangan nafsu makan. Komplikasi serius yang jarang terjadi akibat metformin adalah asidosis laktat. Hati berperan penting dalam kejadian asidosis laktat. Metformin menghambat konversi piruvat menjadi glukosa dan menurunkan rantai transpor elektron mitokondria, sehingga meningkatkan kadar laktat.<sup>103</sup>

### ***Sulfonilurea***

Sulfonilurea adalah sekretagog yang bekerja dengan merangsang sekresi insulin endogen dari sel  $\beta$  pankreas. Sulfonilurea menargetkan saluran kalium yang peka terhadap ATP pada sel  $\beta$ .<sup>104</sup> dan hanya Pada sel  $\beta$  pankreas yang masih ada.

---

<sup>99</sup> Ling He et al., "Metformin and Insulin Suppress Hepatic Gluconeogenesis through Phosphorylation of CREB Binding Protein," *Cell* 137, no. 4 (May 2009): 635–646.

<sup>100</sup> Szu Han Lin et al., "Effect of Metformin Monotherapy on Serum Lipid Profile in Statin-Naive Individuals with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study," *PeerJ* 6 (April 12, 2018): e4578.

<sup>101</sup> Graham Rena, D. Grahame Hardie, and Ewan R. Pearson, "The Mechanisms of Action of Metformin," *Diabetologia* 60, no. 9 (September 3, 2017): 1577–1585.

<sup>102</sup> Siddhartha Dutta et al., "Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes," *Drug Design, Development and Therapy* Volume 17 (June 2023): 1907–1932.

<sup>103</sup> Ralph DeFronzo et al., "Metformin-Associated Lactic Acidosis: Current Perspectives on Causes and Risk," *Metabolism* 65, no. 2 (February 2016): 20–29.

<sup>104</sup> Peter Proks et al., "Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion," *Diabetes* 51, no. suppl\_3 (December 1, 2002): S368–S376.

Sulfonilurea tidak memiliki efek perlindungan jangka panjang pada fungsi sel  $\beta$ .<sup>105</sup>

Contoh obat golongan sulfonilurea adalah glibenclamide dan glimiperide. Penggunaan untuk glibenclamide adalah dosis 2,5 – 20 mg perhari, diberikan dalam 1-2 dosis terbagi dan diminum sebelum makan. Sementara untuk glimiperide adalah 1-8 mg perhari sebelum makan.<sup>106</sup> Terdapat banyak kejadian dimana sulfonilurea menyebabkan hipoglikemia. Efek samping yang tidak diinginkan dari sulfonilurea adalah penambahan berat badan.<sup>107</sup>

### *Thiazolidinedione*

Thiazolidinedione (TZD) adalah aktivator reseptor  $\gamma$  proliferasi peroksisom yang bekerja dengan meningkatkan sensitivitas insulin pada adiposit, otot jantung, dan hati.<sup>108</sup> Mereka bekerja pada sel  $\beta$  untuk menjaga sekresi insulin. TZD digunakan sebagai rencana pengobatan untuk resistensi insulin pada pasien DM tipe 2.<sup>109</sup>

Dosis awal Pioglitazone adalah 15-30 mg sekali sehari diminum bersama makanan. Dosis dapat ditingkatkan bertahap, kenaikan 15 mg dengan pengawasan ketat, hingga maksimal 45 mg sekali sehari. Dosis awal Rosiglitazone adalah 4 mg sekali sehari. Jika tidak ada perbaikan setelah 8-12 minggu dosis dapat ditingkatkan menjadi 8 mg sekali sehari atau 4 mg dua kali sehari.<sup>110</sup>

Efek samping umum dari TZD adalah peningkatan berat badan. Namun, semakin besar penambahan berat badan, semakin baik penurunan HbA<sub>1c</sub> serta pemulihan fungsi sel  $\beta$  dan sensitivitas insulin.<sup>111</sup> Rosiglitazon sebelumnya dilarang oleh FDA

<sup>105</sup> Daniele Sola et al., "State of the Art Paper Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice," *Archives of Medical Science* 4 (2015): 840–848.

<sup>106</sup> Ryan A. Costello, Samar Nicolas, and Abhijit Shivkumar, *Sulfonylureas, StatPearls*, 2023.

<sup>107</sup> Christianne L. Roumie et al., "Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus," *Annals of Internal Medicine* 157, no. 9 (November 6, 2012): 601.

<sup>108</sup> Roy Eldor, Ralph A. DeFronzo, and Muhammad Abdul-Ghani, "In Vivo Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors," *Diabetes Care* 36, no. Supplement\_2 (August 1, 2013): S162–S174.

<sup>109</sup> Ralph A. DeFronzo et al., "Prevention of Diabetes With Pioglitazone in ACT NOW," *Diabetes* 62, no. 11 (November 1, 2013): 3920–3926.

<sup>110</sup> Julie S. Eggleton and Ishwarlal Jialal, *Thiazolidinediones*, 2023.

<sup>111</sup> DeFronzo et al., "Prevention of Diabetes With Pioglitazone in ACT NOW."

karena banyaknya kejadian terkait kardiovaskular, tetapi larangan tersebut saat ini telah dicabut. Sebaiknya obat ini tidak digunakan pada pasien gagal jantung kongestif.<sup>112</sup>

### *Inhibitor dipeptidyl peptidase-4 (DPP4)*

*Inhibitor dipeptidyl peptidase-4* (DPP4), juga disebut sebagai gliptin, bekerja dengan menghambat enzim dipeptidyl peptidase 4. Penghambatan enzim ini menunda inaktivasi hormon incretin seperti *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP), yang terlibat dalam mengatur homeostasis glukosa secara fisiologis.<sup>113</sup> GLP-1 dan GIP merangsang sintesis insulin dari sel  $\beta$  pankreas.<sup>114</sup> GLP-1 juga mengurangi sekresi glukagon dari sel  $\alpha$  pankreas. Efek ini secara menghasilkan kontrol glikemik yang lebih baik pada individu yang memiliki DM tipe 2.<sup>115</sup>

Dosis dari linagliptin adalah 5 mg 1 kali sehari. Dosis untuk vildagliptin adalah 50-100 mg per hari diberikan dalam 1-2 dosis terbagi. Golongan obat diabetes ini memiliki efek samping hipoglikemia yang dengan risiko rendah. Namun, risikonya bisa meningkat jika dikombinasikan dengan sulfonilurea.<sup>116</sup>

### *Analog GLP-1*

Penggunaan analog GLP-1 merupakan terapi berbasis incretin yang meningkatkan sekresi insulin melalui pola bergantung pada glukosa, mengurangi sekresi glukagon, dan akhirnya menekan produksi glukosa hati.<sup>117</sup> Dibandingkan DPP4 inhibitor, obat ini memberikan penurunan HbA1c yang lebih baik

---

<sup>112</sup> Vaneet Jearath et al., "Pioglitazone-Induced Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema in a Patient with Preserved Ejection Fraction," *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 7, no. 1 (March 11, 2016):.

<sup>113</sup> AwadheshKumar Singh, "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Novel Mechanism of Actions," *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 18, no. 6 (2014): 753.

<sup>114</sup> RPh Rolee Pathak, PharmD, RPh, BCPS and Mary Barna Bridgeman, PharmD, "Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes" 35, no. 9 (2010): 509-513.

<sup>115</sup> S. Brunton, "GLP-1 Receptor Agonists vs. DPP-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes: Is One Approach More Successful or Preferable than the Other?," *International Journal of Clinical Practice* 68, no. 5 (May 6, 2014): 557-567.

<sup>116</sup> Srinivasa Venkata Siva Kumar Kasina and Krishna M. Baradhi, *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors*, 2023.

<sup>117</sup> Mathijs C. Bunck et al., "Effects of Exenatide on Measures of  $\beta$ -Cell Function After 3 Years in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes," *Diabetes Care* 34, no. 9 (September 1, 2011): 2041-2047.

dan merangsang penurunan berat badan.<sup>118</sup> Analog GLP-1 memperbaiki disfungsi endotel, memperpanjang waktu pengosongan lambung, meningkatkan profil lipid, dan menurunkan tekanan darah.<sup>119</sup>

Dulaglutide dan albiglutide diberikan seminggu sekali. Liraglutida dan Lixisenatide diberikan sekali sehari. Semaglutide diberikan satu minggu secara subkutan atau setiap hari secara oral. Exenatide BID diberikan dua kali sehari, dalam sediaan lain diberikan seminggu sekali. Tirzepatida diberikan seminggu sekali. Efek samping paling umum adalah mual, muntah, diare, pusing, takikardia ringan, dan sakit kepala. Efek samping jarang lainnya adalah hipoglikemia dan anafilaksis. Kombinasi agonis GLP-1 dan inhibitor dipeptidyl peptidase-4 tidak direkomendasikan saat ini.<sup>120</sup>

### *Inhibitor sodium–glucose co-transporter-2 (SGLT2)*

Inhibitor *sodium–glucose co-transporter-2* (SGLT2), juga dikenal sebagai gliflozin, menekan transportasi natrium dan meningkatkan eliminasi glukosa melalui ginjal dengan menghambat absorpsi glukosa di tubulus renal proksimal, sehingga menurunkan konsentrasi glukosa darah plasma.<sup>121</sup> Agen farmakologis ini meliputi canagliflozin, dapagliflozin, dan empagliflozin. Obat-obatan ini dapat meningkatkan fungsi sel  $\beta$ , meningkatkan sensitivitas insulin, dan memperbaiki glukotoksitas akibat glukosuria. Mereka memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar HbA<sub>1c</sub> sebesar 0,5% hingga 1%, mengurangi berat badan, dan menurunkan tekanan darah.<sup>122</sup>

Canagliflozin tersedia dalam bentuk tablet 100 mg dan 300 mg, dan diminum sebelum makan pertama hari itu. Dapagliflozin tersedia dalam bentuk tablet 5 mg dan 10 mg. Empagliflozin

---

<sup>118</sup> Anthony H. STONEHOUSE, Tamara DARSOW, and David G. MAGGS, “Incretin-based Therapies,” *Journal of Diabetes* 4, no. 1 (March 23, 2012): 55–67.

<sup>119</sup> David C. Klonoff et al., “Exenatide Effects on Diabetes, Obesity, Cardiovascular Risk Factors and Hepatic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Treated for at Least 3 Years,” *Current Medical Research and Opinion* 24, no. 1 (January 3, 2008): 275–286.

<sup>120</sup> Ryan A Collins, Logan Costello, *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, StatPearls*, 2023.

<sup>121</sup> Sanjay Kalra, “Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology,” *Diabetes Therapy* 5, no. 2 (December 26, 2014): 355–366.

<sup>122</sup> Muhammad A. Abdul-Ghani, Luke Norton, and Ralph A. DeFronzo, “Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes,” *Endocrine Reviews* 32, no. 4 (August 1, 2011): 515–531.

tersedia dalam bentuk tablet 10 mg dan 25 mg. Baik dapagliflozin dan empagliflozin diminum sekali sehari di pagi hari. Ertugliflozin tersedia dalam bentuk tablet 5 mg dan 15 mg, dan juga diminum sekali sehari di pagi hari.<sup>123</sup> Efek samping yang telah diamati adalah infeksi saluran kemih, infeksi mukosa genital terutama pada wanita, dan gejala terkait depleksi volume. Perhatian ekstra perlu diambil saat meresepkan obat ini kepada pasien lanjut usia dan mereka yang menggunakan diuretik.<sup>124</sup>

## J. KOMPLIKASI

Pada DM, komplikasi dikelompokkan dalam penyakit mikrovaskular (akibat kerusakan pembuluh darah kecil) dan penyakit makrovaskular (akibat kerusakan pada arteri). Komplikasi mikrovaskular melibatkan penyakit mata atau retinopati, penyakit ginjal yang disebut nefropati, dan kerusakan saraf atau neuropati. Komplikasi makrovaskular utama melibatkan penyakit kardiovaskular yang dipercepat menyebabkan infark miokard dan penyakit serebrovaskular yang termanifestasi sebagai stroke. Komplikasi kronis diabetes lainnya termasuk depresi, demensia, dan disfungsi seksual.<sup>125</sup>

### 1. Nefropati Diabetik

Nefropati diabetik merupakan penyebab utama gagal ginjal stadium akhir di negara barat. Secara klinis ditandai dengan proteinuria dan penurunan laju filtrasi glomerular yang berlangsung lama, seringkali lebih dari 10-20 tahun. Jika tidak ditangani, akan menyebabkan uremia yang berakibat fatal.<sup>126</sup>

Konsentrasi glukosa yang tinggi menyebabkan efek seluler spesifik, yang mempengaruhi berbagai sel ginjal. Hiperfiltrasi glomerular dianggap berkontribusi terhadap kerusakan komponen

---

<sup>123</sup> Inderbir S. Padda, Arun U. Mahtani, and Mayur Parmar, *Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors*, 2023.

<sup>124</sup> David Z.I. Cherney et al., "Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus," *Circulation* 129, no. 5 (February 4, 2014): 587–597.

<sup>125</sup> Josephine M. Forbes and Mark E. Cooper, "Mechanisms of Diabetic Complications," *Physiological Reviews* 93, no. 1 (January 2013): 137–188.

<sup>126</sup> C E Mogensen, C K Christensen, and E Vittinghus, "The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy," *Diabetes* 32, no. Supplement\_2 (June 1, 1983): 64–78.

filtrasi ginjal, glomerulus, serta pembuluh darah glomerular. Proteinuria, terutama albumin, merupakan penanda dari perubahan hemodinamik ginjal dan perubahan sawar filtrasi glomerular (podosit).<sup>127</sup>

Pada stadium awal, terjadi hiperplasia dan hipertrofi glomeruli, yang disertai penebalan membran basal glomerular. Hipertrofi tubulus proksimal menyebabkan lebih banyak filtrat glomerular (urin) yang diserap kembali, sehingga meningkatkan laju filtrasi glomerular (GFR) melalui *loop* umpan balik dari tubulus.<sup>128</sup> Akibat hiperfiltrasi, ginjal menyaring glukosa, asam lemak, protein dan asam amino, *growth factor*, dan sitokin dalam jumlah yang besar, yang memicu keadaan patologis seperti ketidakseimbangan pemakaian energi, kelainan radikal bebas, fibrosis, dan peradangan yang menyebabkan kerusakan bahkan kematian sel-sel ginjal.<sup>129</sup>

## 2. Neuropati Diabetik

Neuropati diabetik, terjadi karena adanya kerusakan pada neuron sensorik, yang menyebabkan rasa kesemutan atau mati rasa.<sup>130</sup> Secara klinis, pola yang paling umum adalah polineuropati simetris pada distal kaki dan tangan. Peningkatan kadar glukosa pada diabetes terutama mempengaruhi sel vaskular, sel Schwann, dan neuron sistem saraf perifer dan pusat.<sup>131</sup> sel Schwann merupakan target kerusakan utama pada pasien dengan neuropati diabetik.<sup>132</sup> Penelitian lain menyebutkan kaitan antara stres

---

<sup>127</sup> Forbes and Cooper, "Mechanisms of Diabetic Complications."

<sup>128</sup> R. Rasch and J. O. Rytter Nergaard, "Renal Enlargement: Comparative Autoradiographic Studies of 3H-Thymidine Uptake in Diabetic and Uninephrectomized Rats," *Diabetologia* 25, no. 3 (September 1983): 280–287; Volker Vallon, Roland C. Blantz, and Scott Thomson, "Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Type 1 Diabetes Mellitus," *Journal of the American Society of Nephrology* 14, no. 2 (February 2003): 530–537.

<sup>129</sup> S M Mauer et al., "Structural-Functional Relationships in Diabetic Nephropathy.," *Journal of Clinical Investigation* 74, no. 4 (October 1, 1984): 1143–1155.

<sup>130</sup> Eva L. Feldman et al., "Diabetic Neuropathy," *Nature Reviews Disease Primers* 5, no. 1 (June 13, 2019): 41.

<sup>131</sup> Daniela C. Rosenberger et al., "Challenges of Neuropathic Pain: Focus on Diabetic Neuropathy," *Journal of Neural Transmission* 127, no. 4 (April 8, 2020): 5.

<sup>132</sup> Samantha K. Dunnigan et al., "Conduction Slowing in Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy," *Diabetes Care* 36, no. 11 (November 1, 2013): 3684–3690.

retikulum endoplasma dengan kerusakan saraf perifer akibat diabetes.<sup>133</sup>

Pada tahap awal diabetes, hiperglikemia menyebabkan kelainan pada aliran darah dan permeabilitas vaskular. Seiring waktu, gangguan metabolisme glukosa mengurangi kadar NADPH intraseluler dan menurunkan sintesis mio-inositol yang sangat diperlukan untuk fungsi normal saraf.<sup>134</sup> Neuropati diabetik disebabkan oleh efek langsung hiperglikemia pada kerusakan sel dan efek tidak langsung pada fungsi seluler yang terganggu.<sup>135</sup>

### 3. Retinopati Diabetik

Hiperglikemia kronis menyebabkan aktivasi jalur alternatif metabolisme glukosa, termasuk jalur poliol. Stres oksidatif, aktivasi protein kinase C, dan glikasi protein non-enzimatik menghasilkan *Advanced Glycation Endproducts* (AGE). Hasil dari jalur alternatif ini adalah aktivasi sitokin bersama dengan faktor pertumbuhan dan disfungsi endotel vaskular, yang akhirnya menyebabkan peningkatan permeabilitas vaskular dan oklusi mikrovaskular. Iskemia retina, yang terjadi sebagai akibat dari oklusi mikrovaskular, menyebabkan pembentukan mikrovaskular intraretinal yang abnormal dan neovaskularisasi.<sup>136</sup>

Dalam jalur poliol, glukosa diubah menjadi sorbitol oleh enzim aldose reduktase. Impermeabilitas sorbitol menyebabkan penumpukannya di semua sel retina yang menyebabkan kerusakan osmotik pada sel. Selain itu, penggunaan *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate* (NADPH) menyebabkan kerusakan oksidatif lebih lanjut.<sup>137</sup>

---

<sup>133</sup> Sergey Lupachyk et al., "Endoplasmic Reticulum Stress Plays a Key Role in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy," *Diabetes* 62, no. 3 (March 1, 2013): 944–952.

<sup>134</sup> J.G. Salway et al., "Effect Of Myo-Inositol On Peripheral-Nerve Function In Diabetes," *The Lancet* 312, no. 8103 (December 1978): 1282–1284.

<sup>135</sup> Ferdinando Giacco and Michael Brownlee, "Oxidative Stress and Diabetic Complications," ed. Ann Marie Schmidt, *Circulation Research* 107, no. 9 (October 29, 2010): 1058–1070.

<sup>136</sup> Tapan Behl and Anita Kotwani, "Exploring the Various Aspects of the Pathological Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Diabetic Retinopathy," *Pharmacological Research* 99 (September 2015): 137–148.

<sup>137</sup> Unnati V. Shukla; Koushik Tripathy., *Diabetic Retinopathy, StatPearls*, 2023.



#### 4. Penyakit Kardiovaskular

Hipertensi sangat umum terjadi pada penderita diabetes. Sekitar 60% persen pasien DM tipe 2 memiliki hipertensi. Pada pasien DM tipe 2 dengan hipertensi risiko komplikasi infark miokard dan stroke meningkat.<sup>138</sup>

Adanya nefropati diabetik berkaitan erat dengan pasien diabetes dan hipertensi. Hiperglikemia merangsang sel-sel ginjal, kemudian dan sitokin, mediator humoral, dan *growth factor* diproduksi. Produksi ini menyebabkan perubahan struktur glomerulus pasien diabetes, meningkatkan deposisi kolagen ekstraseluler, dan meningkatkan permeabilitas membran glomerulus. Produksi komponen-komponen pada sistem renin-angiotensin (RAAS) menyebabkan hipertensi.<sup>139</sup>

#### 5. Ulkus Diabetikum

Ulkus diabetikum atau luka terbuka terjadi karena kurangnya sensasi pada kaki pasien DM sehingga membuatnya rentan terhadap trauma dan luka. Gangguan sensorik ini terjadi akibat peningkatan *aldose reductase* dan *sorbitol dehidrogenase* yang disebabkan oleh hiperglikemia. Hal ini meningkatkan produksi fruktosa dan sorbitol yang menumpuk dan menyebabkan stres osmotik, sehingga mengurangi sintesis myoinositol sel saraf dan konduksi saraf.<sup>140</sup> Selain neuropati sensorik, diabetes dapat menyebabkan disfungsi saraf otonom yang mengakibatkan produksi keringat yang terganggu, menyebabkan kaki rentan terhadap kekeringan, retak, dan keretakan kulit.<sup>141</sup> Lebih lanjut, disfungsi neuron motor menyebabkan penyusutan otot dan kelainan struktural kaki. Hal ini menyebabkan peningkatan tekanan pada berbagai zona kaki dan meningkatkan risiko

---

<sup>138</sup> Altamash Shaikh, "A Practical Approach to Hypertension Management in Diabetes," *Diabetes Therapy* 8, no. 5 (October 19, 2017): 981–989.

<sup>139</sup> Francesco P. Schena and Loreto Gesualdo, "Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology* 16, no. 3\_suppl\_1 (March 2005): S30–S33.

<sup>140</sup> Jesus Manuel Ramirez-Acuña et al., "Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments," *Antibiotics* 8, no. 4 (October 24, 2019): 193.

<sup>141</sup> E J Boyko et al., "A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study.," *Diabetes Care* 22, no. 7 (July 1, 1999): 1036–1042.

terjadinya luka.<sup>142</sup> Penyembuhan luka yang terganggu terjadi karena disfungsi molekuler. Pada orang normal dengan tahap awal penyembuhan luka, neutrofil melepaskan molekul granular untuk membunuh patogen asing dalam proses yang dikenal sebagai *neutrofil extracellular traps* (NETosis). Namun, pada pasien diabetes, NETosis menjadi tidak teratur, menyebabkan kaskade proinflamasi dan produksi sitokin dan superoksida yang berlebihan, yang memperlambat penyembuhan luka.<sup>143</sup> Selain itu, hiperglikemia menyebabkan pembentukan *Advanced Glycation Endproducts* (AGE) yang menyebabkan peradangan jangka panjang dan mendukung terjadinya apoptosis.<sup>144</sup>

Angiogenesis biasanya terjadi selama fase proliferasi penyembuhan luka, dan bertanggung jawab baik untuk pembentukan jaringan granulasi maupun pengiriman nutrisi dan oksigen ke luka. Dalam kasus ulkus diabetikum, terjadi penurunan faktor-faktor pertumbuhan angiogenik sehingga penyembuhan luka melambat.<sup>145</sup>

## 6. Ketoasidosis Diabetik

Ketoasidosis diabetik merupakan komplikasi yang banyak banyak terjadi pada pasien DM tipe 1. Mekanismenya, di hati, yaitu enzim glukoneogenik fruktosa 1,6 bifosfatase, *phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK), glukosa-6-fosfatase, dan piruvat karboksilase dirangsang oleh glukagon, ini merupakan respon terhadap insulin dan kortisol yang bersirkulasi.<sup>146</sup> Glukoneogenesis hati adalah mekanisme utama hiperglikemia pada ketoasidosis, tetapi glukoneogenesis ginjal juga berperan.<sup>147</sup>

---

<sup>142</sup> Amira Skopljak et al., "Assessment of Diabetic Polyneuropathy and Plantar Pressure in Patients with Diabetes Mellitus in Prevention of Diabetic Foot," *Medical Archives* 68, no. 6 (2014): 389.

<sup>143</sup> Lisa Menegazzo et al., "NETosis Is Induced by High Glucose and Associated with Type 2 Diabetes," *Acta Diabetologica* 52, no. 3 (June 12, 2015): 497–503.

<sup>144</sup> Sidharth Mahali et al., "Advanced Glycation End Products (AGEs) Induce Apoptosis via a Novel Pathway," *Journal of Biological Chemistry* 286, no. 40 (October 2011): 34903–34913.

<sup>145</sup> Arleta Kulwas et al., "Circulating Endothelial Progenitor Cells and Angiogenic Factors in Diabetes Complicated Diabetic Foot and without Foot Complications," *Journal of Diabetes and its Complications* 29, no. 5 (July 2015): 686–690.

<sup>146</sup> J. H. Exton, "Mechanisms of Hormonal Regulation of Hepatic Glucose Metabolism," *Diabetes/Metabolism Reviews* 3, no. 1 (January 18, 1987): 163–183.

<sup>147</sup> Jeffrey S. Flier et al., "The Metabolic Derangements and Treatment of Diabetic Ketoacidosis," *New England Journal of Medicine* 309, no. 3 (July 21, 1983): 159–169.

Pada jaringan adiposa, kombinasi defisiensi insulin berat dengan peningkatan glukagon mengaktifkan hormon lipase sensitif, menyebabkan peningkatan asam lemak bebas di sirkulasi.<sup>148</sup> Asam lemak bebas berlebih dioksidasi menjadi asetoasetat dan  $\beta$ -hidroksibutirat dalam mitokondria hati, mengakibatkan ketonemia dan asidosis. Dalam keadaan defisiensi insulin, selain kelebihan produksi badan keton, pembersihannya juga menurun pada ketoasidosis diabetik.<sup>149</sup>

Hiperglikemia dan tingginya kadar badan keton yang bersirkulasi menghasilkan diuresis osmotik, yang menyebabkan hipovolemia dan selanjutnya penurunan laju filtrasi glomerular. Diuresis osmotik menurunkan pembersihan natrium, kalium, kalsium, magnesium, klorida, dan fosfat, yang selanjutnya berkontribusi pada kelainan elektrolit yang terkait dengan ketoasidosis diabetik dan menimbulkan gejala gastroparesis seperti mual-muntah, serta *Kussmaul breathing* (pernafasan cepat dan dalam).<sup>150</sup>

### 7. *Hyperosmolar Hyperglycemic State* (HHS)

HHS merupakan komplikasi yang dapat terjadi pada penderita DM tipe 1 maupun DM tipe 2, namun lebih banyak terjadi pada DM Tipe 2. Kadar glukosa darah pada pasien DM dengan komplikasi HHS adalah 600 mg/dL atau lebih dari itu. Pada HHS, dehidrasi yang terjadi lebih parah, akibat dari diuresis osmotik. Pada HHS tidak adanya ketosis/ketonemia karena insulin hati masih beredar. Pasien dengan HHS memiliki kadar asam lemak bebas, kortisol, *growth hormon*, dan glukagon yang lebih rendah dibandingkan dengan pasien DM dengan ketoasidosis diabetik. Pasien dengan HHS dapat mengalami asidosis metabolik ringan akibat gagal ginjal dan dehidrasi.<sup>151</sup>

---

<sup>148</sup> J D McGarry and D W Foster, "Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production," *Annual Review of Biochemistry* 49, no. 1 (June 1980): 395–420.

<sup>149</sup> Ebenezer A. Nyenwe and Abbas E. Kitabchi, "The Evolution of Diabetic Ketoacidosis: An Update of Its Etiology, Pathogenesis and Management," *Metabolism* 65, no. 4 (April 2016): 507–521.

<sup>150</sup> Nyenwe and Kitabchi, "The Evolution of Diabetic Ketoacidosis: An Update of Its Etiology, Pathogenesis and Management."

<sup>151</sup> Gian Paolo Fadini et al., "Characteristics and Outcomes of the Hyperglycemic Hyperosmolar Non-Ketotic Syndrome in a Cohort of 51 Consecutive Cases at a Single Center," *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, no. 2 (November 2011): 172–179.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Ghani, Muhammad A., Luke Norton, and Ralph A. DeFronzo. "Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes." *Endocrine Reviews* 32, no. 4 (August 1, 2011): 515–531. <https://doi.org/10.1210/er.2010-0029>.
- Afroj A. Shaikh, Mayur K. Kolhatkar, Dipak R. Sopane, and Ashish N.Thorve. "Review on: Diabetes Mellitus Is a Disease." *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 13, no. 1 (March 23, 2022): 102–109. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v13i1.27>.
- Aging Analytics Agency. *Global Diabetes Industry Overview 2023*, 2023.
- Ahdiat, Adi. "Indonesia Punya Penderita Diabetes Tipe 1 Terbanyak Di ASEAN." *Databoks*, 2023.
- Alqunai, Mansur Suliman; Alrashid, Fauwaz Fahad. "Bariatric Surgery for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus-Current Trends and Challenges: A Review Article." *American Journal of Translation Research* 14, no. 22 (2022): 1160–1171.
- Amery, Caroline M., and Malcolm Natrass. "Fatty Acids and Insulin Secretion." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2, no. 4 (July 25, 2000): 213–221. <https://doi.org/10.1046/j.1463-1326.2000.00059>.
- Arcidiacono, Biagio, Eusebio Chiefari, Anna Foryst-Ludwig, Giuseppe Currò, Giuseppe Navarra, Francesco S. Brunetti, Maria Mirabelli, et al. "Obesity-Related Hypoxia via MiR-128 Decreases Insulin-Receptor Expression in Human and Mouse Adipose Tissue Promoting Systemic Insulin Resistance." *eBioMedicine* 59 (September 2020): 102912. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102912>
- Ashcroft, F. M. "ATP-Sensitive Potassium Channelopathies: Focus on Insulin Secretion." *Journal of Clinical Investigation* 115, no. 8 (August 1, 2005): 2047–2058. <https://doi.org/10.1172/JCI25495>.
- Bahadoran, Zahra, Asghar Ghasemi, Parvin Mirmiran, Fereidoun Azizi, and Farzad Hadaegh. "Nitrate-Nitrite-Nitrosamines Exposure and the Risk of Type 1 Diabetes: A Review of Current Data." *World Journal of Diabetes* 7, no. 18 (2016): 433. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v7.i18.433>.
- Behl, Tapan, and Anita Kotwani. "Exploring the Various Aspects of the Pathological Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Diabetic Retinopathy." *Pharmacological Research* 99

- (September 2015): 137–148. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.05.013>.
- Bland, Rosemary, Danijela Markovic, Claire E. Hills, Susan V. Hughes, Susan L.F. Chan, Paul E. Squires, and Martin Hewison. “Expression of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Hydroxylase in Pancreatic Islets.” *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 89–90 (May 2004): 121–125. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2004.03.115>
- Boyko, E J, J H Ahroni, V Stensel, R C Forsberg, D R Davignon, and D G Smith. “A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study.” *Diabetes Care* 22, no. 7 (July 1, 1999): 1036–1042. <https://doi.org/10.2337/diacare.22.7>.
- Brunton, S. “GLP-1 Receptor Agonists vs. DPP-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes: Is One Approach More Successful or Preferable than the Other?” *International Journal of Clinical Practice* 68, no. 5 (May 6, 2014): 557–567. <https://doi.org/10.1111/ijcp.12361>.
- Bryan S. Quintanilla Rodriguez; Heba Mahdy. “Gestational Diabetes.” *StatPearls*, 2023.
- Buckley, B. S., J. Harreiter, P. Damm, R. Corcoy, A. Chico, D. Simmons, A. Vellinga, and F. Dunne. “Gestational Diabetes Mellitus in Europe: Prevalence, Current Screening Practice and Barriers to Screening. A Review.” *Diabetic Medicine* 29, no. 7 (July 19, 2012): 844–854. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03541.x>.
- Bunck, Mathijs C., Anja Corn er, Bjorn Eliasson, Robert J. Heine, Rimma M. Shaginian, Marja-Riitta Taskinen, Ulf Smith, Hannele Yki-J arvinen, and Michaela Diamant. “Effects of Exenatide on Measures of  $\beta$ -Cell Function After 3 Years in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes.” *Diabetes Care* 34, no. 9 (September 1, 2011): 2041–2047. <https://doi.org/10.2337/dc11-0291>.
- Cavallo, Maria Gisella, Danila Fava, Laura Monetini, Fortunata Barone, and Paolo Pozzilli. “Cell-Mediated Immune Response to  $\beta$  Casein in Recent-Onset Insulin-Dependent Diabetes: Implications for Disease Pathogenesis.” *The Lancet* 348, no. 9032 (October 1996): 926–928. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)12065-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(95)12065-3).
- Cernea, Simona, and Minodora Dobreanu. “Diabetes and Beta Cell Function: From Mechanisms to Evaluation and Clinical Implications.” *Biochemia Medica* (2013): 266–280. <https://doi.org/10.11613/BM.2013.033>.
- Chang, Annette M., Marla J. Smith, Andrzej T. Galecki, Cathie J. Bloem,

- and Jeffrey B. Halter. "Impaired  $\beta$ -Cell Function in Human Aging: Response to Nicotinic Acid-Induced Insulin Resistance." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, no. 9 (September 1, 2006): 3303–3309. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0913>.
- Cherney, David Z.I., Bruce A. Perkins, Nima Soleymanlou, Maria Maione, Vesta Lai, Alana Lee, Nora M. Fagan, et al. "Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus." *Circulation* 129, no. 5 (February 4, 2014): 587–597. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005081>.
- Collier, J Jason, Tim E Sparer, Michael D Karlstad, and Susan J Burke. "Pancreatic Islet Inflammation: An Emerging Role for Chemokines." *Journal of Molecular Endocrinology* 59, no. 1 (July 2017): R33–R46. <https://doi.org/10.1530/JME-17-0042>.
- Collins, Logan;Costello, Ryan A. "Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists". *StatPearls*, 2023.
- Costello, Ryan A., Samar Nicolas, and Abhijit Shivkumar. "Sulfonylureas". *StatPearls*, 2023.
- Damasceno, D. C., A. O. Netto, I. L. Iessi, F. Q. Gallego, S. B. Corvino, B. Dallaqua, Y. K. Sinzato, A. Bueno, I. M. P. Calderon, and M. V. C. Rudge. "Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes." *BioMed Research International* 2014 (2014): 1–11. <https://doi.org/10.1155/2014/819065>.
- DeFronzo, Ralph A., Devjit Tripathy, Dawn C. Schwenke, MaryAnn Banerji, George A. Bray, Thomas A. Buchanan, Stephen C. Clement, et al. "Prevention of Diabetes With Pioglitazone in ACT NOW." *Diabetes* 62, no. 11 (November 1, 2013): 3920–3926. <https://doi.org/10.2337/db13-0265>.
- DeFronzo, Ralph, G. Alexander Fleming, Kim Chen, and Thomas A. Bicsak. "Metformin-Associated Lactic Acidosis: Current Perspectives on Causes and Risk." *Metabolism* 65, no. 2 (February 2016): 20–29. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.014>
- Duclos, M., J.-M. Oppert, B. Verges, V. Coliche, J.-F. Gautier, Y. Guezennec, G. Reach, and G. Strauch. "Physical Activity and Type 2 Diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) Diabetes and Physical Activity Working Group." *Diabetes & Metabolism* 39, no. 3 (May 2013): 205–216. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2013.05.003>

- .org/10.1016/j.diabet.2013.03.005.
- Dunnigan, Samantha K., Hamid Ebadi, Ari Breiner, Hans D. Katzberg, Leif E. Lovblom, Bruce A. Perkins, and Vera Bril. "Conduction Slowing in Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy." *Diabetes Care* 36, no. 11 (November 1, 2013): 3684–3690. <https://doi.org/10.2337/dc13-0746>.
- Dutta, Siddhartha, Rima B Shah, Shubha Singhal, Sudeshna Banerjee Dutta, Sumit Bansal, Susmita Sinha, and Mainul Haque. "Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes." *Drug Design, Development and Therapy* Volume 17 (June 2023): 1907–1932. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S409373>.
- Dutton, Gareth R., and Cora E. Lewis. "The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus." *Progress in Cardiovascular Diseases* 58, no. 1 (July 2015): 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2015.04.002>.
- Eggleton, Julie S., and Ishwarlal Jialal. Thiazolidinediones. *StatPearls*, 2023.
- Eldor, Roy, Ralph A. DeFronzo, and Muhammad Abdul-Ghani. "In Vivo Actions of Peroxisome Proliferator–Activated Receptors." *Diabetes Care* 36, no. Supplement\_2 (August 1, 2013): S162–S174. <https://doi.org/10.2337/dcS13-2003>.
- ElSayed, Nuha A., Grazia Aleppo, Raveendhara R. Bannuru, Dennis Bruemmer, Billy S. Collins, Laya Ekhlaspour, Jason L. Gaglia, et al. "2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024." *Diabetes Care* 47, no. Supplement\_1 (January 1, 2024): S20–S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
- Exton, J. H. "Mechanisms of Hormonal Regulation of Hepatic Glucose Metabolism." *Diabetes/Metabolism Reviews* 3, no. 1 (January 18, 1987): 163–183. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610030108>.
- Fadini, Gian Paolo, Saula Vigili de Kreutzenberg, Mauro Rigato, Stefano Brocco, Maria Marchesan, Antonio Tiengo, and Angelo Avogaro. "Characteristics and Outcomes of the Hyperglycemic Hyperosmolar Non-Ketotic Syndrome in a Cohort of 51 Consecutive Cases at a Single Center." *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, no. 2 (November 2011): 172–179. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.06.018>.
- Feldman, Eva L., Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui, Douglas W. Zochodne, Douglas E. Wright, David L. Bennett, Vera Bril, James W. Russell, and Vijay Viswanathan. "Diabetic Neuropathy."

- Nature Reviews Disease Primers* 5, no. 1 (June 13, 2019): 41. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0092-1>.
- Flier, Jeffrey S., Mary Jean Moore, Daniel W. Foster, and J. Denis McGarry. "The Metabolic Derangements and Treatment of Diabetic Ketoacidosis." *New England Journal of Medicine* 309, no. 3 (July 21, 1983): 159–169. DOI: 10.1056/nejm1983072130903
- Forbes, Josephine M., and Mark E. Cooper. "Mechanisms of Diabetic Complications." *Physiological Reviews* 93, no. 1 (January 2013): 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>.
- Giacco, Ferdinando, and Michael Brownlee. "Oxidative Stress and Diabetic Complications." Edited by Ann Marie Schmidt. *Circulation Research* 107, no. 9 (October 29, 2010): 1058–1070. <https://doi.org/10.1161/circresaha.110.223545>.
- Goyal, Rajeev, Mayank Singhal, and Ishwarlal Jialal. *Type 2 Diabetes. StatPearls*, 2023. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>.
- Gregory, Gabriel A, Thomas I G Robinson, Sarah E Linklater, Fei Wang, Stephen Colagiuri, Carine de Beaufort, Kim C Donaghue, et al. "Global Incidence, Prevalence, and Mortality of Type 1 Diabetes in 2021 with Projection to 2040: A Modelling Study." *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10, no. 10 (October 2022): 741–760. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00218-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00218-2).
- Hakyan, Venli. "Polyphagia's Impact on Health and Quality of Life: Management of Excessive Hunger and Its Implications." *Open Access Journal of Contraception* 13, no. 4 (2023): 508–509. DOI: 10.37532/1758-1907.
- He, Ling, Amin Sabet, Stephen Djedjos, Ryan Miller, Xiaojian Sun, Mehboob A. Hussain, Sally Radovick, and Fredric E. Wondisford. "Metformin and Insulin Suppress Hepatic Gluconeogenesis through Phosphorylation of CREB Binding Protein." *Cell* 137, no. 4 (May 2009): 635–646. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.03.01>
- Hermanns-Lê, Trinh, André Scheen, and Gérald E Piérard. "Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance." *American Journal of Clinical Dermatology* 5, no. 3 (2004): 199–203. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405030-00008>.
- Holst, J J. "Incretin Hormones and the Satiating Signal." *International Journal of Obesity* 37, no. 9 (September 8, 2013): 1161–1168. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.208>.
- Holt, Richard I. G. "Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes." *Current Diabetes Reports* 19, no. 10 (October 2,



- 2019): 96. <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1220-8>.
- Hwang, Jessica L., and Roy E. Weiss. "Steroid-induced Diabetes: A Clinical and Molecular Approach to Understanding and Treatment." *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 30, no. 2 (February 5, 2014): 96–102. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2486>.
- I Jialal, P Naiker, M C Rajput, C Naidoo, M A Omar. "The Spectrum of Non-Insulin-Dependent Diabetes in the Young in a Migrant Indian Population" *StatPearls*, 3, no. 9 (1986): 479–81.
- Jang, Kyung Mi. "Maturity-Onset Diabetes of the Young: Update and Perspectives on Diagnosis and Treatment." *Yeungnam University Journal of Medicine* 37, no. 1 (January 31, 2020): 13–21. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00409>.
- Jearath, Vaneet, Rajan Vashisht, Vipul Rustagi, Sujeet Raina, and Rajesh Sharma. "Pioglitazone-Induced Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema in a Patient with Preserved Ejection Fraction." *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 7, no. 1 (March 11, 2016): 41–43. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.1793>
- Jeschke, Marc G., and Darren Boehning. "Endoplasmic Reticulum Stress and Insulin Resistance Post-trauma: Similarities to Type 2 Diabetes." *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 16, no. 3 (March 28, 2012): 437–444. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2011.01405.x>.
- Johansson, Stefan, Henrik Irgens, Kishan K. Chudasama, Janne Molnes, Jan Aerts, Francisco S. Roque, Inge Jonassen, et al. "Exome Sequencing and Genetic Testing for MODY." Edited by Ludmila Prokunina-Olsson. *PLoS ONE* 7, no. 5 (May 25, 2012): e38050. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038050>.
- Kalra, Sanjay. "Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology." *Diabetes Therapy* 5, no. 2 (December 26, 2014): 355–366. <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4>.
- Kampmann, Ulla, Sine Knorr, Jens Fuglsang, and Per Ovesen. "Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview." *Journal of Diabetes Research* 2019 (November 19, 2019): 1–9. <https://doi.org/10.1155/2019/5320156>.
- Kasina, Srinivasa Venkata Siva Kumar, and Krishna M. Baradhi. "Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors." *StatPearls*, 2023.
- Kemenkes. "Pusdatin Diabetes Mellitus." Last modified 2020.
- Khan, Moien Abdul Basith, Muhammad Jawad Hashim, Jeffrey Kwan

- King, Romona Devi Govender, Halla Mustafa, and Juma Al Kaabi. "Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends." *Journal of Epidemiology and Global Health* 10, no. 1 (2019): 107. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>.
- Kharroubi, Akram T. "Diabetes Mellitus: The Epidemic of the Century." *World Journal of Diabetes* 6, no. 6 (2015): 850. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v6.i6.850>.
- Klonoff, David C., John B. Buse, Loretta L. Nielsen, Xuesong Guan, Christopher L. Bowlus, John H. Holcombe, Matthew E. Wintle, and David G. Maggs. "Exenatide Effects on Diabetes, Obesity, Cardiovascular Risk Factors and Hepatic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Treated for at Least 3 Years." *Current Medical Research and Opinion* 24, no. 1 (January 3, 2008): 275–286. <https://doi.org/10.1185/030079908X253870>.
- Kulwas, Arleta, Ewelina Drela, Wiesław Jundziłł, Barbara Góralczyk, Barbara Ruszkowska-Ciastek, and Danuta Rość. "Circulating Endothelial Progenitor Cells and Angiogenic Factors in Diabetes Complicated Diabetic Foot and without Foot Complications." *Journal of Diabetes and its Complications* 29, no. 5 (July 2015): 686–690. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.03.013>.
- Lee, Pearl G., and Jeffrey B. Halter. "The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations." *Diabetes Care* 40, no. 4 (April 1, 2017): 444–452. <https://doi.org/10.2337/dc16-1732>.
- Li, Yu, Timothy J. Soos, Xinghai Li, Jiong Wu, Matthew DeGennaro, Xiaojian Sun, Dan R. Littman, Morris J. Birnbaum, and Roberto D. Polakiewicz. "Protein Kinase C  $\theta$  Inhibits Insulin Signaling by Phosphorylating IRS1 at Ser1101." *Journal of Biological Chemistry* 279, no. 44 (October 2004): 45304–45307. <https://doi.org/10.1074/jbc.C400186200>.
- Liegl, U., J. R. Bogner, and F. D. Goebel. "Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Following Pentamidine Therapy in a Patient with AIDS." *The Clinical Investigator* 72, no. 12 (December 1994): 1027–1029. <https://doi.org/10.1007/BF00577749>.
- Lin, Szu Han, Po Chung Cheng, Shih Te Tu, Shang Ren Hsu, Yun Chung Cheng, and Yu Hsiu Liu. "Effect of Metformin Monotherapy on Serum Lipid Profile in Statin-Naïve Individuals with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study." *PeerJ* 6 (April 12, 2018): e4578.

- Liu, Jinli, Zhen-Hu Ren, Hua Qiang, Jine Wu, Mingwang Shen, Lei Zhang, and Jun Lyu. "Trends in the Incidence of Diabetes Mellitus: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 and Implications for Diabetes Mellitus Prevention." *BMC Public Health* 20, no. 1 (December 17, 2020): 1415. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-09502-x>.
- Lucier, Jessica, and Ruth S. Weinstock. "Type 1 Diabetes." *StatPearls*, 2023.
- Lupachyk, Sergey, Pierre Watcho, Roman Stavniichuk, Hanna Shevalye, and Irina G. Obrosova. "Endoplasmic Reticulum Stress Plays a Key Role in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy." *Diabetes* 62, no. 3 (March 1, 2013): 944–952. <https://doi.org/10.2337/db12-0716>.
- Mahali, Sidharth, Nune Raviprakash, Pongali B. Raghavendra, and Sunil K. Manna. "Advanced Glycation End Products (AGEs) Induce Apoptosis via a Novel Pathway." *Journal of Biological Chemistry* 286, no. 40 (October 2011): 34903–34913. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.279190>.
- Maqbool, Mudasir. "Role of Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review." *Chettinad Health City Medical Journal* 11, no. 02 (June 30, 2022): 69–74. <https://doi.org/10.24321/2278.2044.202218>.
- Marré, Meghan L., and Jon D. Piganelli. "Environmental Factors Contribute to  $\beta$  Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Neo-Antigen Formation in Type 1 Diabetes." *Frontiers in Endocrinology* 8 (September 29, 2017). <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00262>.
- Martin, Julio M., Barry Trink, Dennis Daneman, Hans-Michael Dosch, and Brian Robinson. "Milk Proteins in the Etiology of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM)." *Annals of Medicine* 23, no. 4 (January 8, 1991): 447–452. <https://doi.org/10.3109/07853899109148088>.
- Mas, Alex, Joel Montané, Xavier M. Anguela, Sergio Muñoz, Anne M. Douar, Efen Riu, Pedro Otaegui, and Fatima Bosch. "Reversal of Type 1 Diabetes by Engineering a Glucose Sensor in Skeletal Muscle." *Diabetes* 55, no. 6 (June 1, 2006): 1546–1553. <https://doi.org/10.2337/db05-1615>.
- Mauer, S M, M W Steffes, E N Ellis, D E Sutherland, D M Brown, and F C Goetz. "Structural-Functional Relationships in Diabetic Nephropathy." *Journal of Clinical Investigation* 74, no. 4 (October

- 1, 1984): 1143–1155. <https://doi.org/10.1172/JCI111523>.
- McGarry, J D, and D W Foster. “Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production.” *Annual Review of Biochemistry* 49, no. 1 (June 1980): 395–420. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.002143>.
- Menegazzo, Lisa, Stefano Ciciliot, Nicol Poncina, Marta Mazzucato, Mariasara Persano, Benedetta Bonora, Mattia Albiero, Saula Vigili de Kreutzenberg, Angelo Avogaro, and Gian Paolo Fadini. “NETosis Is Induced by High Glucose and Associated with Type 2 Diabetes.” *Acta Diabetologica* 52, no. 3 (June 12, 2015): 497–503. <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0676-x>.
- Mobasser, Majid, Masoud Shirmohammadi, Tarlan Amiri, Nafiseh Vahed, Hossein Hosseini Fard, and Morteza Ghojzadeh. “Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Health Promotion Perspectives* 10, no. 2 (March 30, 2020): 98–115. <https://doi.org/10.34172/hpp.2020.18>.
- Mogensen, C E, C K Christensen, and E Vittinghus. “The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy.” *Diabetes* 32, no. Supplement\_2 (June 1, 1983): 64–78. <https://doi.org/10.2337/diab.32.2.S64>.
- Moraes, Alice Gallo de, and Salim Surani. “Effects of Diabetic Ketoacidosis in the Respiratory System.” *World Journal of Diabetes* 10, no. 1 (January 15, 2019): 16–22. <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.16>.
- Moullé, Valentine S., Kevin Vivot, Caroline Tremblay, Bader Zarrouki, Julien Ghislain, and Vincent Poitout. “Glucose and Fatty Acids Synergistically and Reversibly Promote Beta Cell Proliferation in Rats.” *Diabetologia* 60, no. 5 (May 11, 2017): 879–888. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4197-8>.
- Murphy, Rinki, Sian Ellard, and Andrew T Hattersley. “Clinical Implications of a Molecular Genetic Classification of Monogenic  $\beta$ -Cell Diabetes.” *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4, no. 4 (April 26, 2008): 200–213. <https://doi.org/10.1038/ncpendmeto778>.
- Nguyen, Dang M., and Hashem B. El-Serag. “The Epidemiology of Obesity.” *Gastroenterology Clinics of North America* 39, no. 1 (March 2010): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2009.12.014>.
- Nkongue, Ken Munene, Dennis Karani Nkongue, and Teresa Njeri Nkongue. “The Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Diagnosis,

- and Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY)." *Clinical Diabetes and Endocrinology* 6, no. 1 (December 4, 2020): 20. <https://doi.org/10.1186/s40842-020-00112-5>.
- Novials, Anna, Joel Montane, and Lisa Cadavez-Trigo. "Stress and the Inflammatory Process: A Major Cause of Pancreatic Cell Death in Type 2 Diabetes." *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (February 2014): 25. <https://doi.org/10.2147/dms0.s37649>.
- Nyenwe, Ebenezer A., and Abbas E. Kitabchi. "The Evolution of Diabetic Ketoacidosis: An Update of Its Etiology, Pathogenesis and Management." *Metabolism* 65, no. 4 (April 2016): 507–521. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.12.007>.
- Ota, Tsuguhito. "Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance." *Frontiers in Endocrinology* 5 (December 4, 2014). <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00204>.
- Owen, Katharine R. "Monogenic Diabetes in Adults: What Are the New Developments?" *Current Opinion in Genetics & Development* 50 (June 2018): 103–110. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2018.04.006>.
- Padda, Inderbir S., Arun U. Mahtani, and Mayur Parmar. "Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors." *StatPearls*, 2023.
- Petersen, Kitt Falk, and Gerald I. Shulman. "Etiology of Insulin Resistance." *The American Journal of Medicine* 119, no. 5 (May 2006): S10–S16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.009>.
- Pittas, Anastassios G., Joseph Lau, Frank B. Hu, and Bess Dawson-Hughes. "The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92, no. 6 (June 1, 2007): 2017–2029. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0298>.
- Proks, Peter, Frank Reimann, Nick Green, Fiona Gribble, and Frances Ashcroft. "Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion." *Diabetes* 51, no. suppl\_3 (December 1, 2002): S368–S376. <https://doi.org/10.2337/diabetes.51.2007.S368>.
- Ramírez-Acuña, Jesus Manuel, Sergio A Cardenas-Cadena, Pedro A Marquez-Salas, Idalia Garza-Veloz, Aurelio Perez-Favila, Miguel A Cid-Baez, Virginia Flores-Morales, and Margarita L Martinez-Fierro. "Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments." *Antibiotics* 8, no. 4 (October 24, 2019): 193. <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040193>.

- Rasch, R., and J. O. Rytter Nørgaard. "Renal Enlargement: Comparative Autoradiographic Studies of  $^3\text{H}$ -Thymidine Uptake in Diabetic and Uninephrectomized Rats." *Diabetologia* 25, no. 3 (September 1983): 280–287. <https://doi.org/10.1007/bf00279944>.
- Razavi, Rozita, Yin Chan, F. Nikoo Afifiyan, Xue Jun Liu, Xiang Wan, Jason Yantha, Hubert Tsui, et al. "TRPV1+ Sensory Neurons Control  $\beta$  Cell Stress and Islet Inflammation in Autoimmune Diabetes." *Cell* 127, no. 6 (December 2006): 1123–1135. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.10.038>.
- Reiner, Miriam, Christina Niermann, Darko Jekauc, and Alexander Woll. "Long-Term Health Benefits of Physical Activity – a Systematic Review of Longitudinal Studies." *BMC Public Health* 13, no. 1 (December 8, 2013): 813. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-13>.
- Rena, Graham, D. Grahame Hardie, and Ewan R. Pearson. "The Mechanisms of Action of Metformin." *Diabetologia* 60, no. 9 (September 3, 2017): 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>.
- Richer, Martin Joseph. "Viral Infections in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: Focus on Type 1 Diabetes." *Frontiers in Bioscience* Volume, no. 13 (2008): 4241. <https://doi.org/10.2741/3002>.
- Röder, Pia V, Bingbing Wu, Yixian Liu, and Weiping Han. "Pancreatic Regulation of Glucose Homeostasis." *Experimental & Molecular Medicine* 48, no. 3 (March 11, 2016): e219–e219. <https://doi.org/10.1038/emm.2016.6>.
- Roep, B. O., and M. Peakman. "Antigen Targets of Type 1 Diabetes Autoimmunity." *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2, no. 4 (April 1, 2012): a007781–a007781. doi: 10.1101/cshperspect.a007781.
- Röhling, M., C. Herder, M. Roden, T. Stemper, and K. Müssig. "Effects of Long-Term Exercise Interventions on Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review." *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 124, no. 08 (July 20, 2016): 487–494. DOI: 10.1055/s-0042-106293.
- Rolee Pathak, PharmD, RPh, BCPS and Mary Barna Bridgeman, PharmD, RPh. "Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes". *StatPearls*, 35, no. 9 (2010): 509–513.
- Rosenberger, Daniela C., Vivian Blechschmidt, Hans Timmerman, André Wolff, and Rolf-Detlef Treede. "Challenges of Neuropathic Pain: Focus on Diabetic Neuropathy." *Journal of Neural*

- Transmission* 127, no. 4 (April 8, 2020): 589–624. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02145-7>.
- Roumie, Christianne L., Adriana M. Hung, Robert A. Greevy, Carlos G. Grijalva, Xulei Liu, Harvey J. Murff, Tom A. Elasy, and Marie R. Griffin. “Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus.” *Annals of Internal Medicine* 157, no. 9 (November 6, 2012): 601. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-9-201211060-00003>.
- Salway, J.G., J.A. Finnegan, D. Barnett, L. Whitehead, A. Karunanayaka, and R.B. Payne. “Effect Of Myo-Inositol On Peripheral-Nerve Function In Diabetes.” *The Lancet* 312, no. 8103 (December 1978): 1282–1284. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(78\)92043-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(78)92043-9).
- Savilahti, Erkki, Tero T Saukkonen, Esa T Virtala, Jaakko Tuomilehto, and Hans K Åkerblom. “Increased Levels of Cow’s Milk and  $\beta$ -Lactoglobulin Antibodies in Young Children With Newly Diagnosed IDDM.” *Diabetes Care* 16, no. 7 (July 1, 1993): 984–989. <https://doi.org/10.2337/diacare.16.7.984>.
- Scanlan, Richard A., and Phillip Issenberg. “N-nitrosamines in Foods.” *C R C Critical Reviews in Food Technology* 5, no. 4 (April 1975): 357–402. <https://doi.org/10.1080/10408397509527180>.
- Schena, Francesco P., and Loreto Gesualdo. “Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy.” *Journal of the American Society of Nephrology* 16, no. 3\_suppl\_1 (March 2005): S30–S33. DOI: 10.1681/asn.2004110970.
- Schneider, Darius A., and Matthias G. von Herrath. “Potential Viral Pathogenic Mechanism in Human Type 1 Diabetes.” *Diabetologia* 57, no. 10 (October 30, 2014): 2009–2018. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3340-7>.
- Schrenzenmeir, Jürgen, and Alexandra Jagla. “Milk and Diabetes.” *Journal of the American College of Nutrition* 19, no. sup2 (April 2000): 176S–190S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2000.10718087>.
- Shahid, Wajeeha, Faria Khan, Aamir Makda, Vinesh Kumar, Sidra Memon, and Amber Rizwan. “Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors.” *Cureus* (October 4, 2020).
- Shaikh, Altamash. “A Practical Approach to Hypertension Management in Diabetes.” *Diabetes Therapy* 8, no. 5 (October 19, 2017): 981–989. <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0310-3>.

- Sharma, Rohit B., and Laura C. Alonso. "Lipotoxicity in the Pancreatic Beta Cell: Not Just Survival and Function, but Proliferation as Well?" *Current Diabetes Reports* 14, no. 6 (June 17, 2014): 492. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0492-2>.
- Shou, Jian, Pei-Jie Chen, and Wei-Hua Xiao. "Mechanism of Increased Risk of Insulin Resistance in Aging Skeletal Muscle." *Diabetology & Metabolic Syndrome* 12, no. 1 (December 11, 2020): 14. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-0523-x>.
- Singh, AwadheshKumar. "Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Novel Mechanism of Actions." *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 18, no. 6 (2014): 753. DOI: 10.4103/2230-8210.141319.
- Skopljak, Amira, Aziz Sukalo, Olivera BaticMujanovic, Mustafa Becirevic, Merita TiricCampara, and Lejla Zunic. "Assessment of Diabetic Polyneuropathy and Plantar Pressure in Patients with Diabetes Mellitus in Prevention of Diabetic Foot." *Medical Archives* 68, no. 6 (2014): 389. doi: 10.5455/medarh.2014.68.389-393.
- Sola, Daniele, Luca Rossi, Gian Piero Carnevale Schianca, Pamela Maffioli, Marcello Bigliocca, Roberto Mella, Francesca Corliandò, Gian Paolo Fra, Ettore Bartoli, and Giuseppe Derosa. "State of the Art Paper Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice." *Archives of Medical Science* 4 (2015): 840–848. <https://doi.org/10.5114/aoms.2015.53304>.
- Stonehouse, Anthony H., Tamara Darsow, And David G. Maggs. "Incretin-based Therapies." *Journal of Diabetes* 4, no. 1 (March 23, 2012): 55–67. <https://doi.org/10.1111/j.1753-0407.2011.00143.x>.
- Sweeting, Arianne, Jencia Wong, Helen R Murphy, and Glynis P Ross. "A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus." *Endocrine Reviews* 43, no. 5 (September 26, 2022): 763–793. <https://doi.org/10.1210/edrev/bnaco03>.
- Tan, Sin Yee, Joyce Ling Mei Wong, Yan Jinn Sim, Su Sie Wong, Safa Abdelgadir Mohamed Elhassan, Sean Hong Tan, Grace Pei Ling Lim, et al. "Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: A Review on Current Treatment Approach and Gene Therapy as Potential Intervention." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13, no. 1 (January 2019): 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>.
- The Lancet. "Diabetes: A Defining Disease of the 21st Century." *The*



- Lancet* 401, no. 10394 (June 2023): 2087. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01296-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01296-5).
- Thota, Sushmita, and Aelia Akbar. "Insulin." *StatPearls*, 2023.
- Turner, Ashley M, Emily A Donelan, and Jessica W Kiley. "Contraceptive Options Following Gestational Diabetes: Current Perspectives." *Open Access Journal of Contraception* Volume 10 (October 2019): 41–53. <https://doi.org/10.2147/oajc.S184821>.
- Turner, Robert C. "Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49)." *JAMA* 281, no. 21 (June 2, 1999): 2005. doi:10.1001/jama.281.21.2005.
- Unger, Jeff, and Christopher Parkin. "Hypoglycemia in Insulin-Treated Diabetes: A Case for Increased Vigilance." *Postgraduate Medicine* 123, no. 4 (July 13, 2011): 81–91. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2307>.
- Unnati V. Shukla; Koushik Tripathy. "Diabetic Retinopathy." *StatPearls*, 2023.
- Valkovicova, Terezia, Martina Skopkova, Juraj Stanik, and Daniela Gasperikova. "Novel Insights into Genetics and Clinics of the HNF1A-MODY." *Endocrine Regulations* 53, no. 2 (April 1, 2019): 110–134. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0013>.
- Vallon, Volker, Roland C. Blantz, and Scott Thomson. "Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Type 1 Diabetes Mellitus." *Journal of the American Society of Nephrology* 14, no. 2 (February 2003): 530–537. DOI: 10.1097/01.asn.0000051700.07403.27.
- Wang, Hui, Ninghua Li, Tawanda Chivese, Mahmoud Werfalli, Hong Sun, Lili Yuen, Cecilia Ambrosius Hoegfeldt, et al. "IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria." *Diabetes Research and Clinical Practice* 183 (January 2022): 109050. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109050>.
- Wang, S., G. M. Mitu, and R. Hirschberg. "Osmotic Polyuria: An Overlooked Mechanism in Diabetic Nephropathy." *Nephrology Dialysis Transplantation* 23, no. 7 (May 25, 2008): 2167–2172. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn115>.
- Wang, Wei, and Amy Lo. "Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and

- Treatments.” *International Journal of Molecular Sciences* 19, no. 6 (June 20, 2018): 1816. <https://doi.org/10.3390/ijms19061816>.
- WHO. “Diabetes.” Last modified 2023.
- Wondmkun, Yohannes Tsegayie. “Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications.” *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 13 (October 2020): 3611–3616. <https://doi.org/10.2147/dmso.S275898>.
- Xu, X, and J Ren. “Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Knockout Preserves Cardiac Homeostasis through Alleviating Akt-Mediated Myocardial Autophagy Suppression in High-Fat Diet-Induced Obesity.” *International Journal of Obesity* 39, no. 3 (March 24, 2015): 387–396. <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.174>.
- Yahaya, Tajudeen O., and Shemishere B. Ufuoma. “Genetics and Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends.” *Oman Medical Journal* 35, no. 3 (May 15, 2020): e126–e126. DOI: 10.5001/omj.2020.44.
- Yang, Li-Jun. “Big Mac Attack: Does It Play a Direct Role for Monocytes/Macrophages in Type 1 Diabetes?” *Diabetes* 57, no. 11 (November 1, 2008): 2922–2923. <https://doi.org/10.2337/dbo>
- Yang, Yisheng, and Lawrence Chan. “Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes.” *Endocrine Reviews* 37, no. 3 (June 1, 2016): 190–222. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1116>.
- Zand, Hamid, Nava Morshedzadeh, and Farnush Naghashian. “Signaling Pathways Linking Inflammation to Insulin Resistance.” *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11 (November 2017): S307–S309. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.03.006>.
- Zhang, Shuyun, Yunjie Wang, Ling Zhou, Ziyang Yu, and Aihua Gao. “IRF2BP2 Attenuates Gestational Diabetes Mellitus by Activating AMPK Signaling.” *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 21, no. 7 (August 21, 2022): 1459–1465. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v21i7.15>.
- “2. Classification and Diagnosis of Diabetes.” *Diabetes Care* 39, no. Supplement\_1 (January 1, 2016): S13–S22. <https://doi.org/10.2337/dc16-S005>.
- “Diabetic Neuropathy.” *Nature Reviews Disease Primers* 5, no. 1 (June 13, 2019): 42. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0097-9>.

“Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.” *Diabetes Care* 33, no. Supplement\_1 (January 1, 2010): S62–S69. <https://doi.org/10.2337/dc10-S062>.

“Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes–2006.” *Diabetes Care* 29, no. 9 (September 1, 2006): 2140–2157. <https://doi.org/10.2337/dco6-9914>.

## BAGIAN 2

# HERBAL SCIENCE: DIABETES MELITUS

### A. PARE (*Momordica charantia* L)

Pare merupakan tanaman merambat yang tumbuh di Asia dan umumnya dibudidayakan untuk kepentingan makanan dan obat-obatan herbal. Istilah *Momordica* mengacu pada pola pinggirannya daunnya seperti bekas gigitan. Ditemukan beberapa varian pare seperti pare gajah (pare putih), pare hijau, dan pare ular (pare belut) yang memiliki variasi dalam bentuk dan rasa. Serat pangan, karbohidrat, protein, dan air adalah komponen utama dari pare, selain mikronutrien seperti kalsium, folat, flavonoid, dan saponin. Pare telah dikonfirmasi memberikan efek hipoglikemi.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> Bilin Xu et al., "Molecules Bioactives of *Momordica Charantia* as Potential Anti-Diabetic/Hypoglycemic Agents" (2022).



### 1. Bagian yang digunakan

Menurut beberapa penelitian, hampir seluruh aspek dari tanaman ini dimanfaatkan sebagai bahan obat herbal yakni buah, daun, akar, dan biji. Untuk terapi diabetes, lebih banyak dikembangkan buah, daun, dan akar.<sup>2</sup> Pada umumnya untuk pemanfaatan rumahan sebagai makanan ataupun obat herbal sederhana, buah lebih umum digunakan.<sup>3</sup>

### 2. Nama Daerah

*Momordica charantia* atau tanaman pare ini cukup populer di daerah Asia seperti Indonesia, Jepang, atau India. Di luar Asia, di Inggris juga menjadi salah satu bagian menu setempat. Dari luar Indonesia, beberapa nama yang digunakan untuk menggambarkan *Momordica charantia* adalah *bittermelon*, *bittersquash*, *bittergourd*, atau *balsam pear*. Bisa dipahami istilah *bitter* muncul karena rasa khas pare yang pahit. Di Jepang dikenal dengan *Goya*, sementara di India dikenal dengan nama *kerala* atau *pavakai*. Sementara variasi nama *Momordica charantia* di Indonesia adalah paria, pare pahit, pepareh, prieu, peria, foria, pepare, kambeh, truujuk, paita, paliak, pariak, pania, pepule, poya, pudu, pentu, paria belenggede, palia, papariane, pariane, papari, kakariano, taparipong, papariano, popare.<sup>4</sup>

---

<sup>2</sup> Vidhu Aeri and Richa Raj, "Medicinal Properties of Bitter Gourd: Bioactives and Their Actions BT - The Bitter Gourd Genome," ed. Chittaranjan Kole, Hideo Matsumura, and Tusar Kanti Behera (Cham: Springer International Publishing, 2020), 33-44

<sup>3</sup> Aragar Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia," 2011.

<sup>4</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

### 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Tanaman pare termasuk tanaman terma setahun, tumbuhnya merambat atau memanjat dengan sulur (alat pembelit) berbentuk spiral, bercabang banyak, dan berbau tidak enak. Batang tanaman pare memiliki batang berusuk lima, panjangnya kurang lebih mencapai 2-5 m, dan pada batang tanaman yang masih muda terdapat rambut yang rapat. Daun tanaman pare berdaun tunggal, bertangkai panjang mulai dari 1,5-5,3 cm, kedudukannya berseling, bentuk bulat panjang, helai daun berbagi 5-7, pangkal daun berbentuk seperti jantung dengan panjang kurang lebih 3,5-8,5 cm, lebar 2,5-6 cm, berwarna hijau tua. Bunga tanaman pare bertipe tunggal, berkelamin 2 dalam satu pohon, tangkai bunga panjang dan mahkota bunga berwarna kuning. Buah pare berwarna hijau (muda) sampai jingga (tua), bentuk bulat memanjang dengan 8-10 rusuk, permukaan buah berbintil-bintil tidak beraturan, panjang 8-30 cm, bila dikonsumsi rasanya pahit. Dari aspek biji, dalam satu buah pare memiliki banyak biji, berwarna coklat kekuningan, bentuk pipih memanjang, dan keras.<sup>5</sup>

### 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

Sebagai sayuran yang sangat bergizi, *Momordica charantia* (Pare) mengandung banyak fitokimia aktif, termasuk protein, karbohidrat, asam lemak, minyak atsiri, asam amino, vitamin, asam fenolat, mineral, alkaloid, flavonoid, triterpenoid, kina, saponin, glikosida triterpen, dan komponen bioaktif lainnya. Banyak jenis senyawa bioaktif dengan potensi hipoglikemik telah diisolasi dari *M. charantia*, di antaranya glikosida triterpen tipe cucurbitane, charantin, dan momordicin. Charantin, momordenol, dan momordicilin adalah senyawa aktif penting yang memiliki struktur dan sifat kimiawi seperti insulin. *Momordicine II* dan kuguaglikosida G juga dapat menstimulasi sekresi insulin.<sup>6</sup> Ekstrak buah pare mengandung senyawa kompleks antara lain insulinmimetik, vitamin, mineral, dan antioksidan. Insulinmimetik antara lain karantin, polipeptida-p dan visin Vitamin yang terdapat pada buah pare antara lain vitamin C, E, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> dan B<sub>9</sub> (folat). Buah pare

---

<sup>5</sup> Galuh Sukmawati Putri, "Pare Si Pahit Bikin Sehat," last modified 2018, accessed February 18, 2024.

<sup>6</sup> Xu et al., "Molecules Bioactives of *Momordica Charantia* as Potential Anti-Diabetic/Hypoglycemic Agents."

juga mengandung mineral, yaitu kalium, kalsium, zinc, magnesium, fosfor, dan besi. Serta antioksidan pada buah pare, yaitu fenol, flavanoid, isoflavon, terpenes, antrakuinon, dan glukosinolat.<sup>7</sup>

Mekanisme penurunan glukosa oleh Ekstrak buah pare dengan cara meningkatkan pemakaian glukosa di otot skelet dan jaringan perifer, inhibisi absorpsi glukosa pada usus halus, inhibisi differensiasi adiposa, supresi enzim utama pada glukoneogenesis, stimulasi enzim utama pada jalur HMP, dan mempertahankan islet sel beta dengan fungsinya. Peningkatan hormon insulin akan mengakibatkan peningkatan glukosa transporter 4 (GLUT<sub>4</sub>). Pada pasien diabetes mellitus tipe 2 terjadi penurunan sensitivitas sel terhadap insulin walaupun glukosa dalam sistemik sudah meningkat. Buah pare meningkatkan pemakaian glukosa dengan cara meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin sehingga permeabilitas sel dan metabolisme sel meningkat. Semua karbohidrat diabsorpsi oleh usus dalam bentuk monosakarida. Jumlah yang diabsorpsi monosakarida oleh usus adalah 120 g per jam. Inhibisi absorpsi glukosa pada usus halus dengan cara menghambat enzim alfa-glukosidase. Inhibisi ini dapat mencegah hiperglikemia *post prandial*.<sup>8</sup>

Dislipidemia merupakan faktor risiko dari diabetes mellitus. Jaringan adiposa tidak hanya berperan dalam obesitas, tetapi juga dalam proses metabolik. Keseimbangan antara proses adipogenesis dan lipolisis memiliki peran esensial terhadap fungsi jaringan adiposa. Inhibisi differensiasi adiposa dengan cara menghambat faktor transkripsi yaitu *proliferator-activated receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ), *sterol regulatory element binding protein-1* (SREBP-1c) dan resistin. Selain itu buah pare juga menghambat ekspresi mRNA perilipin, droplet selubung protein lipid sehingga meningkatkan lipolisis. Salah satu mekanisme peningkatan kadar glukosa dalam darah yaitu dengan glukoneogenesis. Buah pare dapat menghambat peningkatan glukosa dengan menghambat enzim pada glukoneogenesis. Enzim yang dihambat oleh buah pare yaitu glukosa-6-fosfatase dan fruktosa-1,6-bifosfatase. Sedangkan enzim

---

<sup>7</sup> Syazili Mustafa William Bahagia, Evi Kurniawaty, "Potensi Ekstrak Buah Pare (*Momordhica Charantia*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit," *Medical Journal of Lampung University* 7, no. 2 (2018): 178–181.

<sup>8</sup> William Bahagia, Evi Kurniawaty, "Potensi Ekstrak Buah Pare (*Momordhica Charantia*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit."

yang meningkat yaitu glukosa-6-fosfat-dehidrogenase. Pankreas merupakan organ aksesorius pencernaan yang berperan sebagai kelenjar eksokrin dan endokrin. Proteksi sel beta pankreas dan fungsinya untuk melepaskan insulin oleh buah pare dengan cara menekan aktivasi dari *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPKs) termasuk *Stress-Activated Protein Kinase/C-Jun N-Terminal Kinase* (SAPK/JNK), p38, p44/42 dan aktivitas NF- $\kappa$ B.<sup>9</sup>

## 5. Data Keamanan

LD<sub>50</sub> pada tikus intraperitoneal: 25,24±4,35 g/kgBB. LD<sub>50</sub> jus buah dan ekstrak alkohol per oral 91,9 mg/100gBB dan 365 mg/100 gBB pada tikus. Dilaporkan terjadi abortus dan bersifat teratogenik pada hewan coba.<sup>10</sup>

## 6. Data Manfaat

Kandungan triterpenoids dalam *M. charantia* yang ditemukan untuk mengontrol keseimbangan glukosa darah melalui peningkatan aktivitas protein kinase yang diaktifkan adenosin 5'-monofosfat (AMP), yang selanjutnya meningkatkan penyerapan glukosa dan oksidasi asam lemak, serta sintesis lipid yang terhambat dan keluaran glukosa hati. *Momordicosides* (Q, R, S, U, dan T) dan karaviloside XI semuanya menunjukkan banyak efek biologis yang bermanfaat bagi diabetes, seperti meningkatkan masuknya glukosa yang dapat diinduksi ke dalam sel dan menstimulasi oksidasi asam lemak dan pembuangan glukosa.<sup>11</sup> Ekstrak buah pare diketahui memiliki beberapa mekanisme dalam penurunan glukosa darah, yaitu stimulasi pemakaian glukosa pada jaringan perifer dan otot skelet, inhibisi ambilan glukosa pada usus, inhibisi diferensiasi adiposa, supresi enzim glukoneogenesis, dan stimulasi enzim jalur HMP.<sup>12</sup>

---

<sup>9</sup> William Bahagia, Evi Kurniawaty, "Potensi Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit."

<sup>10</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>11</sup> Xu et al., "Molecules Bioactives of *Momordica Charantia* as Potential Anti-Diabetic/Hypoglycemic Agents."

<sup>12</sup> William Bahagia, Evi Kurniawaty, "Potensi Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit."



## 7. Indikasi

*Momordica charantia* sangat dikenal untuk mengatasi penyakit Diabetes Melitus. Akan tetapi herbal pare juga dikenal sebagai hepatoprotektor, antiinflamasi, antikanker, atau antimikroba.<sup>13</sup>

## 8. Posologi

Tingtur (sari dalam etanol) 5 mL 2-3 kali/hari. Jus 50-100 mL serbuk simplisia kering 5 g satu kali pakai.<sup>14</sup>

## 9. Cara Penyiapan

- a. 200 g buah pare segar dicuci bersih lalu di blender. Tambahkan air minum secukupnya, lalu diperas dengan kain sampai terkumpul sebanyak 50 mL atau sekitar seperempat gelas. Hasil perasan dihangatkan dengan api kecil selama 15-30 menit.
- b. 200 g buah pare dicuci bersih lalu diiris tipis-tipis. Rebus dengan 3 gelas air bersih sampai tersisa menjadi 1 gelas. Rebusan dikonsumsi setelah dingin.
- c. Buah pare diiris tipis-tipis kemudian dijemur dibawah sinar matahari hingga kering. Simplisia yang kering diblender hingga menjadi serbuk. Kemudian serbuk tersebut diseduh 5 g simplisia dengan 250 mL air panas, lalu diminum sudah hangat.<sup>15</sup>

## B. SALAM (*Syzygium polyanthum* Wight)

Daun salam (*Syzygium Polyanthum*) merupakan daun yang hampir selalu ada di dalam masakan Indonesia. Daun ini juga banyak digunakan dalam kuliner Asia seperti di Malaysia, Thailand dan Vietnam. Daun salam bisa digunakan dalam keadaan segar atau kering. Selain untuk bumbu masak, daun salam sebenarnya memiliki khasiat bagi kesehatan tubuh yaitu untuk Diabetes Mellitus.<sup>16</sup> Istilah kata *Syzygium* merupakan bahasa Yunani yang

---

<sup>13</sup> Aeri and Raj, "Medicinal Properties of Bitter Gourd: Bioactives and Their Actions BT - The Bitter Gourd Genome."

<sup>14</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>15</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>16</sup> Rizki Pebrian Pratama, Ni Wayan Suliani, and Diah Eka Prasetya, "Penerapan Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes

artinya “bergabung,” menjelaskan bentuk daunnya yang berpasangan. Sedangkan istilah *polyanthum* memiliki makna berbunga banyak, yang memang pohon ini memiliki bunga yang banyak.<sup>17</sup>



### 1. Bagian yang Digunakan

Daun *Syzygium polyanthum* banyak dimanfaatkan sebagai rempah masakan di sejumlah negeri di Asia Tenggara, karena memberikan aroma yang khas. Daun dimasukkan ke dalam masakan dalam keadaan utuh, kering ataupun segar, dan dimasak bersama dengan makanan hingga matang. Aroma herbanya yang khas mampu memberikan cita rasa tersendiri. Dalam pengobatan tradisional pun *Syzygium polyanthum*, umumnya yang dimanfaatkan adalah bagian daun. Kulit batang *Syzygium polyanthum* mengandung tanin juga sering digunakan untuk mengatasi sakit perut.<sup>18</sup>

### 2. Nama Daerah

Pohon *Syzygium polyanthum* banyak memiliki banyak sebutan nama lokal, seperti meselangan dari daerah Sumatera, ubar serai dari tanah Melayu kastolam atau joet dari daerah Kangean, manting dari bahasa Jawa. Nama salam adalah nama yang paling umum di Indonesia yang biasanya digunakan di

---

Mellitus Tipe 2 Di Rt 12 / 04 Kelurahan Warakas Jakarta Utara,” *Jakhkj6*, no. 1 (2020): 29–34.

<sup>17</sup> Nur Mohd Rahim, Ida Ahmad, and Terence Tan, “Potential of *Syzygium Polyanthum* (Daun Salam) in Lowering Blood Glucose Level: A Review,” *Pertanika Journal of Science and Technology* (September 22, 2021).

<sup>18</sup> Putri et al., “Formularium Obat Herbal Asli Indonesia.”

daerah Jawa, Sunda, dan Madura. Masyarakat tanah Sunda menyebutnya gowok.<sup>19</sup>

### 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Pohon, bertajuk rimbun, tinggi sampai 25 meter. Daun tunggal, bila diremas berbau harum, bertangkai pendek, panjang tangkai daun  $\pm 10$  mm, helai daun berbentuk jorong memanjang, panjang daun 7-15 cm dengan lebar 5-10 cm. Ujung dan pangkal daun meruncing, tepi rata. Tulang daun menyirip dan menonjol pada permukaan bawah, tulang cabang halus. Perbungaan berupa malai, keluar dari ranting dan berbau harum.

### 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

Analisis fitokimia menunjukkan kandungan minyak esensial, tanin, flavonoid dan terpenoid dari daun salam. Flavonoid merupakan salah satu golongan senyawa fenol yang diduga dapat menurunkan kadar glukosa darah.<sup>20</sup> Pada daun salam (*Syzygium polyanthum*) kaya akan kandungan steroid, alkaloid, tannin dan flavonoid sedangkan buahnya yang sudah matang kaya akan dengan saponin. Oleh karena itu, *Syzygium polyanthum* merupakan sumber antioksidan dan senyawa sitotoksik yang potensial.<sup>21</sup> Senyawa glikosida flavonoid yang ada dalam ekstrak daun salam berefek sebagai penangkap radikal bebas atau disebut hidroksil, dimana dapat merusak sel  $\beta$  pankreas sehingga dapat mencegah reaksi diabetogenik dari penginduksi aloksan, flavonoid juga dapat bekerja langsung pada sel beta pankreas dengan menginduksi aktivasi kaskade pesinyalan cAMP dan meningkatkan sekresi insulin yang sensitive terhadap glukosa. Mekanisme dari flavonoid juga diketahui bisa menghambat radikal bebas ROS (*Reactive Oxygen Species*) atau RNS (*Reactive Nitrogen Species*) melalui transfer electron serta menghambat reaksi peroksidasi. Flavonoid juga dapat bekerja secara langsung pada sel  $\beta$  pankreas dengan merangsang pengaktifkan kaskade sinyal cAMP (*cyclic Adenosine*

<sup>19</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>20</sup> Pratama, Suliani, and Prasetya, "Penerapan Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rt 12 / 04 Kelurahan Warakas Jakarta Utara."

<sup>21</sup> International Journal and Health Sciences Vol, "Flori R . Sari , Department of Pharmacology , Faculty of Medicine , Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta , Jakarta , Indonesia . Email: Florirsari@uinjkt.Ac.Id" 05, no. 01 (n.d.): 22–26.

*Monophosphate*) terhadap meningkatkan sekresi insulin yang di sensitisasi oleh glukosa. Selain  $\alpha$  *glucosidase* juga bisa menghambat enzim maltase dan  $\alpha$  *amylase*, karena reaksi pada otot daun salam bisa menstimulasi pengambilan glukosa melalui regulasi GLUT<sub>4</sub>.

Senyawa fenolik seperti 3,4,5-trihidroksi asam benzoat, 4-hidroksi 3-metoksi asam benzoat, dan 4- hidroksi-3,5-dimetoksi asam benzoat bersifat sebagai antioksidan. Saponin berperan penting terhadap pertahanan konsentrasi Ca<sup>2+</sup> intraseluler dan homeostasis Ca<sup>2+</sup>. Di mana, saponin dapat memicu sekresi insulin terhadap sel beta pankreas. Mekanismenya mirip dengan obat antidiabetes sulfonilurea oral yang menghambat channel K<sup>+</sup>ATPase dan mencegah aliran kalium keluar dari sel. Sehingga membrane sel beta pankreas terdepolarisasi, channel Ca<sup>2+</sup>ATPase terbuka dan ion kalsium masuk ke sitoplasma. Dengan adanya ion kalsium tersebut bisa mengaktifkan enzim kalmodium dalam sel yang menyebabkan eksositosis insulin dari vesikel untuk disekresikan keluar sel. Terpenoid merupakan golongan senyawa yang dapat meningkatkan penyerapan glukosa dengan bertindak meniru kerja insulin dan sebagai insulin sensitizer sehingga berpotensi menurunkan kadar glukosa. Triterpenoid yang dapat bertindak sebagai insulin (sekresi insulin) dapat berikatan dengan reseptor insulin. Triterpenoid juga dapat memblokir produksi TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor*) di jaringan pankreas. TNF- $\alpha$  diproduksi oleh aktivitas ROS. Dengan demikian maka produksi TNF- $\alpha$  akan menimbulkan efek, dimana sensitivitas insulin lebih rendah.<sup>22</sup>

Alkaloid cincin imidazol memicu sekresi insulin, menurunkan kadar glukosa darah, meningkatkan toleransi glukosa. Tanin dapat menurunkan kadar gula darah dengan cara menghambat radikal bebas, menekan peningkatan stres oksidatif pada penderita diabetes sehingga dapat mengontrol kadar glukosa darah. Senyawa lain yang berkhasiat sebagai antidiabetes dalam kandungan ekstrak daun salam adalah quercetin, dimana quercetin memiliki mekanisme aksi pada diabetes melitus dengan menurunkan peroksidasi lipid, menstimulasi translokasi GLUT<sub>4</sub> dan eksekusinya di otot rangka, memperbaiki penanda stress oksidatif dan

---

<sup>22</sup> Mexsi Mutia Rissa, "Mekanisme Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Sebagai Antidiabetes," *Ridwan Institute* 3, no. 8.5.2017 (2022): 2823-6927.

peradangan di jaringan adiposa seperti Nrf2, heme oxygenase-1 dan NFkB, meningkatkan aktivitas enzim antioksidan seperti SOD, GPX dan CAT, dan dapat juga menghambat GLUT2 sehingga menurunkan absorbs glukosa dan fruktosa di usus.<sup>23</sup>

## 5. Data Keamanan

*Lethal Dose 50* (LD<sub>50</sub>) infusa daun salam pada mencit intra peritoneal 15,62 (15,26-15,98) mg/10 gBB.<sup>24</sup>

## 6. Data Manfaat

Data praklinik: ekstrak air daun salam tidak larut etanol dengan dosis 700 mg/kgBB terhadap mencit putih Jantan galur ddY menunjukkan efek menurunkan konsentrasi glukosa darah mencit normal, menurunkan konsentrasi glukosa darah pada mencit diabetes diinduksi aloksan, dan mempercepat toleransi glukosa pada mencit diabetes di induksi aloksan.<sup>25</sup>

## 7. Indikasi

Daun *Syzygium polyanthum* sudah lama dikenal untuk mengendalikan gula darah yang berlebih pada pasien diabetes mellitus.<sup>26</sup> Tidak ada perbedaan mendasar di dalam preparasi rebusan daun salam untuk mengatasi hiperglikemia, namun jumlah helai daun salamnya disesuaikan dengan keparahan hiperglikemia.<sup>27</sup>

## 8. Posologi

*Syzygium polyanthum* dapat dibuat infusa dengan merebus beberapa lembar daunnya (kurang lebih 20 g) dengan 3 gelas air gelas belimbing. Daun direbus hingga air menyusut hingga tinggal sepertiganya, dan dikonsumsi saat sudah hangat atau dingin.<sup>28</sup>

---

<sup>23</sup> Rissa, "Mekanisme Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) Sebagai Antidiabetes."

<sup>24</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>25</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>26</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>27</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>28</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

## 9. Cara Penyiapan

Sebanyak 20 g daun salam direbus dengan 400-600 mL air dalam panci selama 15 menit, diminum 2 kali sehari, tiap 200 mL cairan.<sup>29</sup>

### C. SAMBILOTO (*Andrographis Paniculata* (Burm.) F, Nees

*Andrographis paniculata* atau sambiloto merupakan tanaman obat yang telah lama digunakan di Asia untuk mengobati berbagai penyakit. *Andrographis paniculata* di Indonesia memiliki nama lain sebagai *Creat*, *Green Chiretta* atau *Fah Talai Jone*. Rasanya pahit – dikenal dengan sebutan “Raja Pahit” – tapi manfaatnya sangat banyak. Herbal ini umum digunakan dalam metode pengobatan ayurvedha India, *Traditional China Medicine* (TCM), dan pengobatan herbal Indonesia. Karena untuk pertumbuhannya dibutuhkan banyak sinar matahari, maka tanaman ini banyak terdapat pada daerah tropis seperti di Indonesia.<sup>30</sup>



#### 1. Bagian yang digunakan

Bagian bunga, daun, akar, dan batang dari *Andrographis paniculata* bisa dijadikan bahan obat alam.<sup>31</sup>

---

<sup>29</sup> Putri et al., “Formularium Obat Herbal Asli Indonesia.”

<sup>30</sup> Retno Prihatini, Auzar Syarif, and Amri Bakhtiar, “Morphology Character and Andrografolid Quantifications on Sambiloto ( *Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees) Karakter Morfologi Dan Kuantifikasi Andrografolid Pada Sambiloto ( *Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees ),” *Bioscience* 4, no. 1 (March 31, 2020): 109

<sup>31</sup> Putri et al., “Formularium Obat Herbal Asli Indonesia.”

## 2. Nama Daerah<sup>32</sup>

Di Indonesia, nama sambiloto dikenal juga dengan panggilan Papaitan, Ki oray, Ki peurat, Takilo, Sadilata, Sambilata, Takila, Ampadu.<sup>33</sup> Di negara lain dikenal juga dengan istilah *the creat*, *The King of Bitter*, quashabhuva, kariyatu, kirayat, dan lain-lain.<sup>34</sup>

## 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Batang tidak berambut, tebal 2-6 mm, persegi empat, batang bagian atas sering kali dengan sudut agak berusuk. Daun bersilang berhadapan, umumnya terlepas dari batang, bentuk lanset sampai bentuk lidah tombak, rapuh, tipis, tidak berambut, pangkal daun runcing, ujung meruncing, tepi daun rata. Permukaan atas berwarna hijau tua atau hijau kecoklatan, permukaan bawah berwarna hijau pucat. Tangkai daun pendek. Buah berbentuk jorong, pangkal dan ujung tajam, kadang-kadang pecah secara membujur. Permukaan luar kulit buah berwarna hijau tua hingga hijau kecoklatan, permukaan dalam berwarna putih atau putih kelabu. Biji agak keras, permukaan luar berwarna coklat muda dengan tonjolan.<sup>35</sup>

## 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

*Andrographis paniculata* mengandung beberapa senyawa fitokimia seperti flavonoid diterpenoid, dan polifenol. Senyawa utama di dalam *Andrographis paniculata* yang memiliki aktivitas biologis adalah kelompok lakton diterpen, yang terdiri dari andrografolid, neoandrografolid, 14-deoksiandrografolid, andrograpin, 14-asetilandrografolid, 14-deoksiandrografolid, dan homoandrografolid. Andrografolid adalah senyawa lakton diterpen yang paling dominan, sekitar 4% dari keseluruhan tanaman. Andrografolid ini merupakan senyawa aktif sebagai antidiabetes. Berbagai penelitian terkait aktivitas farmakologi *Andrographis pani-*

---

<sup>32</sup> Prihatini, Syarif, and Bakhtiar, "Morphology Character and Andrografolid Quantifications on Sambiloto ( *Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees) Karakter Morfologi Dan Kuantifikasi Andrografolid Pada Sambiloto ( *Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees )."

<sup>33</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>34</sup> Prihatini, Syarif, and Bakhtiar, "Morphology Character and Andrografolid Quantifications on Sambiloto ( *Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees) Karakter Morfologi Dan Kuantifikasi Andrografolid Pada Sambiloto ( *Andrographis Paniculata* (Burm.F.) Nees )."

<sup>35</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

*culata* (terutama khususnya andrografolid sebagai senyawa yang memiliki aktivitas farmakologi sebagai agen antidiabetes) telah banyak dilakukan baik secara in-vivo maupun in vitro.<sup>36</sup>

Andrografolid adalah senyawa utama yang berperan menurunkan kadar glukosa darah dan meningkatkan b pankreas sel b pankreas yang diinduksi streptozocin tikus diabetes. Pengaruhnya andrografolid telah terbukti meningkatkan sensitivitas insulin dengan meningkatkan penyerapan glukosa, mengaktifkan insulin pensinyalan, dan menekan aktivasi pensinyalan nuklir faktor kappaB (NFκB) oleh faktor nekrosis tumoralphalpha (TNFα) dalam sel 3T3L1 sel 3T3L1. Selanjutnya, andrografolid telah terbukti menekan ekspresi PPARγ ekspresi pada tahap awal diferensiasi, menghambat 3T3L1 diferensiasi sel menjadi adiposit dewasa; sebagai Akibatnya, ia memiliki potensi untuk mengobati kondisi obesitas dan diabetes. Baru-baru ini, sebuah penelitian melaporkan bahwa afraaksi kombinasi dari ramuan *Andrographis paniculata* dan pegagan asiatica meningkatkan ekspresi PPARγ dan GLUT4 pada adiposit 3T3 L1 dengan resistensi insulin.<sup>37</sup> Daun dan cabang: lakitone, berupa deoksi-andrografolid, andrografolid (zat pahit), neoandrografolid, 14-deoksi-11, 12 didehidroandrografolid, dan homoandrografolid. Akar: flavonoid, berupa polimetosiflavan, andrografin, panikolin, mono-o-wetilwitin, dan apigenin-7, 4-dimetil eter, alkan, keton, aldehid, kalium, kalsium, natrium, asam kersik. Andrografolid 1%, kalmeyn (zat amorf), hablur kuning untuk rasa pahit sampai sangat pahit.<sup>38</sup>

## 5. Data Keamanan

Ekstrak sambiloto dosis 75, 150, dan 225 mg/mencit perhari selama masa organogenesis memiliki aktifitas abortifum. Andrografolid (zat aktif sambiloto) mempunyai efek antifertilitas pada mencit betina. Bisa menyebabkan gangguan refleks setelah pemberian bahan uji pada dodsis 9g/ kgBB pada mencit galur Swiss Webster. Uji toksisitas akut ekstrak etanol 50% sambiloto

---

<sup>36</sup> Titi Komalasari and Sabtanti Harimurti, "A Review of The Anti-Diabetic Activity of *Andrographis Paniculata* (Burm. f.) Nees Based in-Vivo Study," *International Journal of Public Health Science (IJPHS)* 4, no. 4 (2015): 256.

<sup>37</sup> Novia Tri Astuti et al., "Anti-Diabetic Effect of Andrografolid from Sambiloto Herbs (*Andrographis Paniculata* (Burm.f.) Nees) through the Expression of PPARγ and GLUT-4 in Adipocytes," *Indonesian Journal of Biotechnology* 27, no. 4 (2022): 203-211.

<sup>38</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."



dosis 15g/ kgBB pada mencit tidak menimbulkan efek toksik. Nilai LD<sub>50</sub> ekstrak sambiloto yang diberikan per oral maupun subkutan >15g/ KgBB dan nilai LD<sub>50</sub> yang diberikan secara intraperitoneal adalah 14,98g/ KgBB.<sup>39</sup>

Ekstrak daun sambiloto yang diberikan secara subkutan pada kelinci dengan dosis 10mL/ kgBB tidak memperlihatkan efek toksik. Pemberian peroral suspensi serbuk daun 2g/ KgBB; ekstrak etanol 2,4 g/ KgBB maupun Andrografolid 3g/ KgBB tidak memperlihatkan efek toksik pada mencit jantan maupun betina. Pemberian suspensi serbuk daun sambiloto pada dosis 200 dan 400 mg/KgBB selama 4 minggu pada mencit tidak terlihat adanya efek toksik terhadap pertumbuhan, organ visceral mayor, kesuburan ataupun teratogenik. Pemberian per oral serbuk daun dengan dosis 50, 100, dan 150 mg/ KgBB selama 14 minggu pada tikus tidak memperlihatkan efek toksik tapi dosis 150 mg/ KgBB menghambat pertumbuhan tikus.<sup>40</sup>

LD<sub>50</sub> per oral dengan dosis 27,54 g/ KgBB praktis tidak toksik. Ekstrak daun sambiloto pada hewan uji tidak menimbulkan efek toksik pada fungsi hati dan ginjal, pada pemakaian sub kronik. LD<sub>50</sub> pada mencit dengan dosis 19.473 g/ KgBB praktis tidak toksik. Uji teratogenik pada mencit dengan dosis 5 kali dosis lazim tidak menunjukkan kelainan morfologi pada janin.<sup>41</sup>

## 6. Data Manfaat

Uji praklinik: pemberian ekstrak etanol dosis 500 mg/KgBB dapat menurunkan suhu badan tikus yang diinduksi ragi dan efektifitasnya sebanding dengan aspirin dosis 200 mg/KgBB. Deoksiandrografolid, andrografolid, neoandrografolid atau 11, 12-didehidro-14-deoksiandrografolid dosis 100 mg/KgBB dapat menurunkan demam mencit, tikus, dan kelinci yang diinduksi panass dengan 2,4-dinitrophenol atau endotoksin.<sup>42</sup>

Ekstrak etanol 50% menghambat pertumbuhan *Plamodium berghei* baik secara in vitro (100 mg/mL) dan pada mencit setelah pemberian secara intragastrik dengan dosis 1 g/ KgBB. Pemberian

---

<sup>39</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>40</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>41</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>42</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

secara intragastrik dari 1-butanol, klorofom atau ekstrak etanol-air menghambat pertumbuhan *P.berghei* pada dosis 1-2 g/ KgBB. Andrografolid (5 mg/ KgBB) dan eoandrografolid (2,5 mg/ KgBB) juga efektif bila diberikan oleh lavage lambung.<sup>43</sup>

Fraksi diklorometan menghambat perkembangbiakan sel HT-29 (kanker colon). Tiga senyawa diterpene dari fraksi diklorometan yaitu andrografolid, 14-deoksiandrografolid (DA), 14odeoksi-11, 12-didehidroandrografolid (DDA), dilaporkan dapat menghambat perkembangbiakan sel kanker in vitro dengan menghambat siklus sel fase  $G_0/G_1$  melalui induksi penghambatan siklus sel protein p27, dan mengurangi aktivitas cyclin-dependent kinase 4 (CDK4). Andrografolid juga meningkatkan produksi TNF-alfa sehingga meningkatkan aktivitas sitotoksis limfosit terhadap sel kanker yang secara tidak langsung berefek antikanker.<sup>44</sup> Kombinasi ekstrak murni *Andrographis paniculata* dengan obat herbal lain, dalam optimalisasi terapi DM sering digunakan kombinasi beberapa obat herbal penelitian tentang efek kombinasi fraksi tidak larut n-heksana dari ekstrak etanolik *Andrographis paniculata* (HIFA) dengan obat herbal lain untuk meningkatkan efek antidiabetes. efek. Dalam penelitian tersebut, HIFA dikombinasikan dengan fraksi kurkuminoid dari *Curcuma xanthorriza* (CFC) dan HIFA dikombinasikan dengan fraksi larut etil asetat dari propolis (ESP). Sedangkan pada kombinasi HIFA dengan ESP menunjukkan penurunan kadar glukosa serum yang lebih tinggi dibandingkan HIFA secara tunggal, walaupun peningkatannya tidak signifikan. Dengan demikian kombinasi ini (HIFA-CFC) berpotensi dikembangkan sebagai salah satu terapi pilihan dengan menggunakan obat herbal.<sup>45</sup>

Berdasarkan tujuh jurnal yang ditinjau, dapat disimpulkan bahwa *Andrographis paniculata* memiliki aktivitas anti diabetes. Aktivitas anti-diabetes dari *Andrographis paniculata* ditemukan dalam ekstrak etanolik ekstrak dan dalam senyawa fraksional (yaitu andrografolid atau analognya AL-1: *andrografolid-lipoic acid*). Aktivitas anti-diabetes *Andrographis paniculata* juga ditemukan dalam kombinasi dengan obat sintesis (yaitu metformin). Namun,

---

<sup>43</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>44</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>45</sup> Komalasari and Harimurti, "A Review of The Anti-Diabetic Activity of *Andrographis Paniculata* (Burm. f.) Nees Based in-Vivo Study."

*Andrographis paniculata* menurunkan penyerapan metformin tetapi tidak signifikan. Kombinasi *Andrographis paniculata* dengan obat herbal lainnya (yaitu *Centella asiatica*, *Curcuma xanthorrhiza* dan propolis) meningkatkan aktivitas *Andrographis paniculata*. Oleh karena itu, *Andrographis paniculata* adalah berpotensi dikembangkan sebagai agen anti-diabetes alternatif. Studi lebih lanjut dapat mengeksplorasi mekanisme aksi dari *Andrographis paniculata* sebagai anti-diabetes dalam ekstrak, senyawa fraksional dan kombinasi dengan obat sintetis atau herbal lainnya.<sup>46</sup>

## 7. Indikasi

*Andrographis paniculata* banyak digunakan untuk mengatasi keluhan hiperglikemia pada penderita Diabetes Mellitus. Namun tidak jarang juga dimanfaatkan sebagai antipiretik, anti inflamasi, anti kanker.<sup>47</sup> Karena juga memiliki efek diuretik juga digunakan untuk menurunkan tensi.<sup>48</sup>

## 8. Efek Samping

Alergi pada pasien yang sensitif terhadap golongan/ famili *Ancanthaceae*. Pernah ada laporan urtikaria setelah minum rebusan sambiloto.<sup>49</sup>

## 9. Interaksi

Penggunaan jangka panjang sambiloto bersamaan obat anti inflamasi karena keduanya memiliki efek supresi aktivitas sel-sel imun. Juga pada pasien penderita hipertensi dan gangguan cardiovascular yang dikonsumsi bersamaan obat antiplatelet atau antikoagulan, karena sambiloto dapat menghambat agregasi platelet, selain juga menyebabkan penurunan tensi.<sup>50</sup>

---

<sup>46</sup> Komalasari and Harimurti, "A Review of The Anti-Diabetic Activity of *Andrographis Paniculata* (Burm. f.) Nees Based in-Vivo Study."

<sup>47</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>48</sup> Rahajeng Galuh Tribuana and Ateng Supriyatna, "Pemanfaatan Daun Herbal Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Untuk Meningkatkan Daya Tahan Tubuh Pasca COVID-19," *Matriks Jurnal Sosial dan Sains* 5, no. 1 (May 30, 2023): 121-126

<sup>49</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>50</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

## 10. Posologi

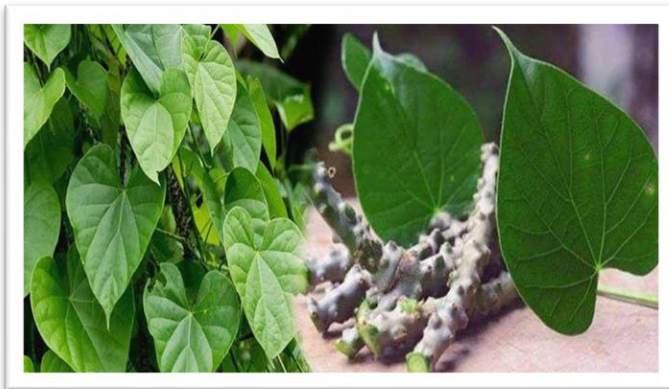
Daun sambiloto segar sebanyak 30 g ditumbuk dan ditambahkan air matang 110 mL, saring kemudian diminum sekaligus. Dosis 1 kali 12,5 mg/ hari selama 30 hari.<sup>51</sup>

## 11. Cara Penyiapan

Daun sambiloto segar sebanyak 1 genggam ditumbuk. Tambahkan  $\frac{1}{2}$  cangkir air matang, saring kemudian diminum. (3 g bahan kering atau 25 g bahan segar direbus dan diminum 2 kali/ hari sebelum makan).<sup>52</sup>

## D. BROTOWALI (*Tinospora crispa* (L.))

Tanaman brotowali (*Tinospora crispa* (L.)) termasuk salah satu tanaman obat keluarga yang efektif sebagai antidiabetik. Tanaman ini bersumber dari Asia Tenggara dan tersebar di beberapa daerah, meliputi wilayah Indo Cina, Semenanjung Melayu, Indonesia dan Filipina. Sering dijumpai di pekarangan rumah atau bahkan tumbuh liar di hutan. Karena tanaman ini suka di tempat panas, maka keberadaannya tersebar luas di seluruh daerah tropis termasuk Indonesia.<sup>53</sup> Tanaman ini terkenal dengan rasanya yang sangat pahit karena mengandung senyawa pikoretin.



---

<sup>51</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>52</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>53</sup> Waqas Ahmad, Ibrahim Jantan, and Syed N. A. Bukhari, "Tinospora Crispa (L.) Hook. f. & Thomson: A Review of Its Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Aspects," *Frontiers in Pharmacology* 7 (March 21, 2016)

## 1. Bagian yang Digunakan

Pemanfaatan dari tanaman bratawali ini banyak terdapat pada bagian batang tanaman.<sup>54</sup>

## 2. Nama Daerah

Tanaman merambat ini menyukai tempat yang panas, sehingga banyak tumbuh di berbagai daerah di Indonesia yang dipanggil dengan berbagai macam nama seperti antawali, bratawali, putrawali, daun gadel, tampa lorong, tambara ula, akar ali-ali. Selain di Indonesia, tanaman perdu ini juga dibudidayakan di negara-negara Asia Tenggara. Seperti Vietnam, Filipina, Malaysia, dan Thailand.<sup>55</sup> Di tempat-tempat tersebut brotowali dikenal dengan nama patawali, makabuhay, buraphet, golonchi, dan lain-lain.<sup>56</sup>

## 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Tumbuhan merambat, tinggi batang dapat mencapai 2,5 m, memiliki batang berwarna hijau penuh dengan benjolan yang rapat, pegangannya mudah terkelupas.

## 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

Tanaman brotowali banyak mengandung senyawa aktif yang efektif seperti flavonoid, fenol, alkaloid, diterpenoid, lignin dan lakton. Senyawa aktif yang diidentifikasi sebagai komponen utama adalah terpenoid dan terpenoid glikosida. Borapetosida C dan borapentol B merupakan senyawa terpenoid glikosida yang bisa membuat naiknya glikogen dalam otot lurik dan ekspresi transporter glukosa sebagai fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase B sehingga bisa menurunkan kadar gula darah pada diabetes tipe 2.<sup>57</sup>

Dalam sebuah penelitian menunjukkan bahwa ekstrak *T. crispa* meningkatkan pengambilan glukosa oleh miotube L6 yang terkait dengan peningkatan kadar transporter GLUT1, AMPK $\alpha$ , dan

---

<sup>54</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>55</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>56</sup> Ahmad, Jantan, and Bukhari, "Tinospora Crispa (L.) Hook. f. & Thomson: A Review of Its Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Aspects."

<sup>57</sup> Hidayatul Maulida Fatikhurokhmah and Rudiana Agustini, "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition," *Indonesian Journal of Chemical Science* 11, no. 3 (2022).

transkrip PPAR $\gamma$ . Demikian juga, di antara dua belas furano-diterpenoid yang diisolasi dari ekstrak etanol *T. crispa*, borapetosides A, dan borapetosides C menunjukkan efek hipoglikemik pada tikus diabetes ICR. Senyawa ini mengurangi kadar glukosa plasma pada tikus diabetes tipe-1 yang diinduksi streptozotocin dan normal. Selain itu, bropetoside C meningkatkan pemanfaatan glukosa di jaringan perifer dan menurunkan glukoneogenesis hepatic, dengan demikian menjelaskan efek hipoglikemik. Penelitian yang dilakukan Ruan dkk mempelajari mekanisme molekuler borapetoside C untuk efek hipoglikemik pada tikus normal dan diabetes. Temuan penelitian ini mengungkapkan bahwa efek hipoglikemik borapetoside C dimediasi melalui reseptor insulin, protein kinase dan jalur glukotransporter-2. Penelitian tersebut menyatakan bahwa borapetoside C meningkatkan kadar glikogen dalam otot rangka. Borapetoside C meningkatkan ekspresi transporter glukosa-2 serta fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase B. Borapetoside A meningkatkan kadar glikogen pada otot rangka C2C12 dan karsinoma hepatoseluler manusia Hep3B cell lines. Laporan tersebut menunjukkan bahwa borapetoside A memberikan efek hipoglikemiknya, terutama melalui augmentasi pemanfaatan glukosa otot rangka dan hati. Borapetoside A mengarahkan aksi hipoglikemiknya dengan stimulasi reseptor insulin, protein kinase dan jalur transporter-2 glukosa, dan penekanan enzim fosfoenolpiruvat karboksikinase yang mengatur glukoneogenesis dan glukolisis hati.<sup>58</sup>

Borapetol B, yang diisolasi dari ekstrak etanol dan air *T. crispastem* menunjukkan aktivitas anti-diabetes pada tikus wistar normoglikemik dan tikus Goto-Kakizaki DM tipe 2 secara spontan. Kadar glukosa darah menurun secara signifikan oleh borapetol B dengan dosis 10 $\mu$ g / 100 g pada tikus normoglikemik dan tikus diabetes tipe 2, sedangkan kadar insulin meningkat secara signifikan. Borapetol B yang bergantung pada dosis merangsang sekresi insulin dari pulau pankreas yang diisolasi dari tikus tanpa merusak sel beta pulau. Secara keseluruhan, hasil ini mendukung penggunaan tradisional *T. crispa* sebagai agen antidiabetes. Meskipun ekstrak *T. crispa* dan senyawa murni yang diisolasi telah

---

<sup>58</sup> Fatikhurokmah and Agustini, "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition."

menunjukkan aktivitas antidiabetes baik secara *in vitro* maupun *in vivo*, fungsi pada manusia masih belum meyakinkan karena manusia tidak terlibat dalam penelitian tersebut. Oleh karena itu, *Tinospora crispera* bermanfaat untuk dipertimbangkan dalam pengobatan diabetes pada manusia dan, oleh karena itu, harus dipelajari secara ekstensif.<sup>59</sup>

## 5. Data Keamanan

Lethal Dose 50 (LD<sub>50</sub>) ekstrak methanol batang brotowali adalah 10,11 g/ KgBB mencit.<sup>60</sup>

Penelitian efek antidiabetes yang dilakukan oleh Noor dan Ashcroft menunjukkan bahwa ekstrak *T. crispera* yang diberikan secara oral menunjukkan efek antihiperlipidemia yang signifikan. Ekstrak tersebut mungkin terdiri dari senyawa yang memulai sekresi insulin dengan modulasi konsentrasi Ca<sup>2+</sup> sel β. Oleh karena itu, dapat juga digunakan sebagai agen antidiabetes untuk pengobatan diabetes tipe II. Aktivitas vitrosulinotropik yang kuat pada pulau manusia dan tikus dan sel B HIT-T15 (sel hamster islet Suriah) diamati setelah pemberian ekstrak *T. crispera* secara oral.<sup>61</sup>

## 6. Data Manfaat

Sebuah penelitian mempelajari serbuk kering *T. crispera* untuk efek hipoglikemik pada pasien dengan sindrom metabolik. Pemberian dua kali sehari 250 mg bubuk kering *T. crispera* secara signifikan menurunkan glukosa darah puasa dari awal.<sup>62</sup>

## 7. Indikasi

Brotowali dimanfaatkan sebagai obat anti diabetes. Namun karena memiliki aktivitas lain, brotowali juga dimanfaatkan sebagai antireumatik, antipiretik, antimalaria, merangsang sekresi empedu, diuretik, dermatologi, dan diare. Campuran batang serta akar dapat digunakan untuk penangkal racun atau detoksifikasi. Buahnya juga bisa untuk pengobatan sakit kuning atau ikterus dan

---

<sup>59</sup> Fatikhurokhmah and Agustini, "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition."

<sup>60</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>61</sup> Fatikhurokhmah and Agustini, "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition."

<sup>62</sup> Fatikhurokhmah and Agustini, "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition."

nyeri sendi, sementara itu kulit kayunya dapat dimanfaatkan sebagai agen alergi, antispasmodik, dan antijamur.<sup>63</sup>

## 8. Posologi

Dosis untuk mengatasi diabetes sangat disesuaikan dengan tingkat keparahan sakit. Rebusan brotowali dapat dikonsumsi 2 kali sehari 150 mL dengan ditambah madu.<sup>64</sup>

## 9. Cara penyiapan

Sekitar 15 g brotowali direbus dengan 600 mL air hingga tersisa 300 mL lalu saring kemudian diminum.<sup>65</sup>

## E. KAYU MANIS (*Cinnamomum Burmanii* (Nees) & Th. Nees

Kayu manis merupakan salah satu rempah-rempah yang mudah didapat dan sering digunakan sebagai bumbu dalam memasak yang beberapa tahun terakhir ini diteliti memiliki efektivitas dalam mengontrol gula darah, baik pada orang sehat maupun pada orang dengan diabetes melitus.<sup>66</sup> *Genus Cinnamomum* (keluarga Laureaceae) terdiri dari 250 spesies semak dan pohon yang dapat ditemukan di Cina, Asia Tenggara, dan Australia. Ini adalah pohon cemara setinggi 10-15 m. Kulit kayunya dikonsumsi secara luas sebagai rempah-rempah selama berabad-abad. Ada dua spesies utama kayu manis; *Cinnamomum zeylanicum* Blume (kayu manis asli/ *Cinnamomum verum*/ kayu manis Ceylon) dan *Cinnamon cassia Presl* (kayu manis Cina/ *Cinnamomum aromaticum*) yang tersedia secara luas. Selain itu, *Cinnamomum camphora*, *C. loureirii*, *C. tamala*, dan *C. burmanni* juga merupakan spesies kayu manis populer yang berkerabat dengan *Cinnamomum cassia*. *Cinnamomum zeylanicum* berasal dari India Selatan dan Sri Lanka. Kayu manis cassia berasal dari berbagai sumber, termasuk kayu manis Cina yang secara alami tumbuh di Vietnam dan Cina; cassia Indonesia (*C. burmanni*) yang

---

<sup>63</sup> Fatikhurokhmah and Agustini, "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition."

<sup>64</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>65</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>66</sup> Novendy Novendy et al., "Efektivitas Pemberian Kayu Manis Dalam Penurunan Kadar Gula Darah Setelah 2 Jam Pemberian," *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan* 4, no. 2 (2020): 433.



berasal dari daerah Jawa dan Sumatera, dan cassia India (*C. tamala*) yang berasal dari India utara dan Myanmar.<sup>67</sup>



### 1. Bagian yang Digunakan

Bagian dari *Cinnamomum* yang dimanfaatkan adalah bagian kulit batang dan ranting bagian dalam yang diiris sedemikian rupa dalam ketebalan tertentu.<sup>68</sup> Terkadang kita menjumpai di pasaran *Cinnamomum* ini bukan dalam bentuk irisan kulit kayu yang sudah dikeringkan dengan dijemur, namun juga dalam bentuk bubuk kering.

### 2. Nama Daerah

*Cinnamomum* tersebar hampir di seluruh Indonesia karena menyukai tempat tropis yang basah. Beberapa nama lain dari kayu manis di Indonesia adalah holim, holim manis, modang siak-siak, kanigar, madang kulit manih, huru mentek, kiamis, kanyengar, kesingar, kecingar, atau cingar.<sup>69</sup> Sedangkan nama umum di dunia yang dikenal merujuk pada tanaman ini adalah *cinnamome*.

### 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Pohon tahunan tinggi 10-15 meter, berkayu, tegak bercabang, berwarna hijau kecoklatan. Daun tunggal, lancet, ujung dan pangkal runcing, tepi rata, panjang 4-14 cm, lebar 1-6 cm. warna pucuk kemerahan, sedangkan daun tuanya hijau tua. Bunganya berkelamin dua atau bunga sempurna dengan warna

<sup>67</sup> G. M. U. D. Wijenayaka, V. P. Bulugahapitiya, and S. Jayasinghe, "Cinnamon, a Promising Herbal Plant for Combatting Diabetes and Its Anti-Diabetes Mechanisms," *Ceylon Journal of Science* 51, no. 4 (2022): 335.

<sup>68</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>69</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

uning, ukurannya kecil. Buahnya adalah buah buni, berbiji satu dan berdaging. Bentuknya bulat memanjang, buah muda berwarna hijau tua dan buah tua berwarna ungu tua. Kulit batang berbau khas dan disebut Cassia Sumatra.<sup>70</sup>

#### 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

*Genus Cinnamomum* terdiri dari 250 spesies semak dan pohon yang dapat ditemukan di Cina, Asia Tenggara, dan Australia. Dari sekian banyak jenis kayu manis, dua varietas utama; *Cinnamomum zeylanicum* dan *Cinnamon cassia* telah dipelajari secara ekstensif untuk mengeksplorasi potensi anti-diabetes dan mekanisme kerjanya. Komposisi metabolit sekunder yang beragam telah dilaporkan untuk berbagai bagian kayu manis dan dari sekian banyak senyawa, cinnamaldehyde, eugenol, kumarin, asam sinamat, cinnamyl alcohol, benzaldehyde, dan cinnamyl asetat ditemukan sebagai senyawa utama.<sup>71</sup>

Fitokimia dalam ekstrak kayu manis, bukti eksperimental telah diberikan pada tindakan melalui berbagai mekanisme untuk mengontrol dan menyembuhkan hiperglikemia, yaitu; Fosforilasi otomatis dan penurunan defosforilasi reseptor insulin, translokasi transporter glukosa 4 (GLUT 4), penghambatan  $\alpha$ -glukosidase dan  $\alpha$ -amilase, dll. Ulasan ini merangkum pengetahuan ilmiah yang dikumpulkan oleh para ilmuwan dalam 12 tahun terakhir tentang kayu manis dalam potensi terapeutik dan aplikasinya pada diabetes. Cinnamaldehyde, coumarin, asam sinamat, eugenol, cinnamyl alcohol, benzaldehyde, dan cinnamyl asetat ditemukan sebagai bahan kimia penyedap utama dari kulit kayu manis. Sinamaldehyda, sinamil asetat, sinamil alkohol, dan asam sinamat dinyatakan sebagai komponen utama dari minyak *C. burmannii* yang masing-masing hadir dalam 68,3 - 82%, 2,5 - 16%, 2,25 - 4,6%, dan 3 - 8%. Keberadaan flavonoid, alkaloid, senyawa fenolik, kumarin, terpenoid, saponin, antosianin, tanin, dan glikosida diamati pada ekstrak air, aseton, dan metanol kulit kayu *C. verum*. Sedangkan minyak atsiri kayu manis yang diekstrak dari kulit kayu ditemukan terdiri dari 85,5% sinamaldehyd dan 3,69% stigmasterol. Selain itu, ergosterol, cadinene, alpha-amorphene, alpha-

---

<sup>70</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>71</sup> Wijenayaka, Bulugahapitiya, and Jayasinghe, "Cinnamon, a Promising Herbal Plant for Combatting Diabetes and Its Anti-Diabetes Mechanisms."

cubebene, hydrocinnamaldehyde, dan (E)-cinnamaldehyde juga diidentifikasi sebagai senyawa utama minyak atsiri kulit kayu *C. verum*.<sup>72</sup>

Mengingat efek menguntungkan yang dilaporkan dari kayu manis dalam literatur, sekarang mungkin untuk mendalilkan mekanisme kerjanya yang potensial pada kontrol glikemik. Mekanisme utama aksi kayu manis didasarkan pada hipotesis bahwa kayu manis dapat menimbulkan efek seperti insulin-mimetik efek melalui regulasi jalur pensinyalan insulin. Dengan demikian, sangat menggoda untuk mengusulkan bahwa kayu manis memberikan efek menguntungkan pada homeostasis glukosa dengan memanfaatkan jalur endogen berikut:

- a. Dengan meningkatkan penyerapan glukosa di otot dan jaringan adiposa oleh transporter glukosa (GLUT) 4 dan translokasi GLUT 4.
- b. Dengan meningkatkan sintesis glikogen di hati, sehingga menghambat sintesis glikogen kinase 3 dan
- c. Dengan menurunkan ekspresi gen dari dua regulator glukoneogenesis di hati fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEPCK) dan glukosa-6-fosfatase.

Mekanisme kayu manis dan komponen bioaktifnya mengatur insulin meliputi aktivasi peristiwa kaskade intraseluler. Dengan demikian, ekstrak tanaman ini dan senyawa yang diisolasi (hidrokalkon) tampaknya merangsang insulin reseptor tirosin kinase (IR), fosforilasi otomatis tirosin, dan kemudian, insulin molekul substrat reseptor (IRS). Fosforilasi IRS-2 menghasilkan aktivasi fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K), yang bertanggung jawab untuk aktivasi protein kinase yang bergantung pada fosfoinositida (PDK1). Kinase ini, pada gilirannya, mengaktifkan yang berbeda molekul pensinyalan, seperti protein kinase B (Akt1/PKB), yang telah dilaporkan memiliki peran penting dalam regulasi translokasi protein, aktivitas enzim, dan gen transkripsi enzim yang berbeda. Akt1/PKB dapat meningkatkan protein kinase C (PKC), yang, pada gilirannya, merangsang pengambilan glukosa oleh sel. Demikian pula, Akt1/PKB menghambat GSK-3, yang mengarah ke aktivitas sintase glikogen. Selain itu, kayu manis juga tampaknya

---

<sup>72</sup> Wijenayaka, Bulugahapitiya, and Jayasinghe, "Cinnamon, a Promising Herbal Plant for Combatting Diabetes and Its Anti-Diabetes Mechanisms."

menghambat fosfatase dan homolog tensin yang dihapus pada kromosom 10 (PTEN) yang bertanggung jawab untuk menghambat PI3K. Ekstrak kayu manis dapat memberikan efek perbaikan pada translokasi GLUT 4 melalui jalur pensinyalan lain dalam adiposit 3T3-L1.<sup>73</sup>

Ini termasuk stimulasi dari fosforilasi protein kinase yang diaktifkan AMP (AMPK) [55]. Akhirnya, efek kayu manis pada molekul substrat reseptor insulin IRS-1 dapat merangsang P38-MAPK, ERK dan jalur pensinyalan JNK/SAPK melalui GRB-2, yang mengarah ke apoptosis dan pertumbuhan sel.<sup>74</sup>

Semua efek ganda kayu manis dan senyawa yang diisolasi ini membantu dalam mengatur mekanisme kerja kayu manis dan senyawa bioaktif yang diisolasi pada aksi glikemik kayu manis dan senyawa bioaktif yang diisolasi pada kontrol glikemik.<sup>75</sup>

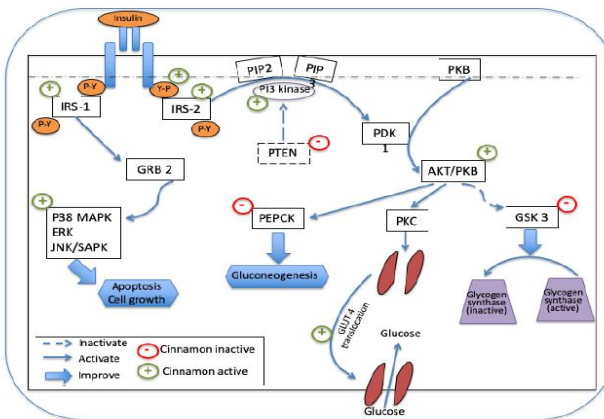


Figure 2. A schematic model illustrating the proposed mechanism(s) of action of cinnamon and its isolated bioactive compounds on glycoemic control. Legend: IRS, insulin receptor substrate molecule; PIP2, phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate; PIP3, phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate; PI3 kinase, phosphatidylinositol 3-kinase; PTEN, phosphatase and tensin homolog; GRB2, growth factor receptor-bond protein 2; p38 MAPK, p38 mitogen-activated protein kinase; ERK, extracellular-signal-regulated kinases; JNK/SAPK, c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase; PEPCK, phosphoenolpyruvate carboxy-kinase; PDK1, 3-Phosphoinositide-dependent kinase 1; PKB/AKT, protein kinase B; PKC, protein kinase C; GSK 3, glycogen synthase kinase 3; GLUT 4, glucose transporter protein.

<sup>73</sup> Maria Leonor Silva et al., “Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review,” *Nutrients* 14, no. 13 (2022).

<sup>74</sup> Silva et al., “Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review.”

<sup>75</sup> Silva et al., “Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review.”

Penelitian *in vitro* juga menunjukkan bahwa kayu manis dapat memberikan efek antidiabetes dengan penghambatan enzim gastro-intestinal, yang berkontribusi untuk mengurangi glikemia postprandial dengan penurunan pencernaan pati. Kayu manis Ceylon secara signifikan menghambat alfaamilase, dan terbukti lebih efisien daripada spesies kayu manis lainnya.<sup>76</sup>

## 5. Data Keamanan

*Lethal Dose* (LD<sub>50</sub>) dari minyak kayu manis 4,16 g/kgBB dan 3,4 mL/kgBB. Pada uji toksisitas subkronik dengan konsentrasi 1% pada pakan tikus menyebabkan sedikit pembesaran sel hati. Pada dosis 0,25% tidak menimbulkan efek yang tidak diinginkan (efek mutagenik). Ekstrak methanol kulit kayu manis tidak menimbulkan efek teratogenik pada tikus.<sup>77</sup>

Mekanisme molekuler regulasi glukosa dari kayu manis, baik penelitian pada hewan *in vitro* maupun *in vivo* telah melaporkan efek menguntungkan yang nyata dari kayu manis dan senyawa bioaktifnya pada kontrol glikemik. Dalam beberapa penelitian *in vivo* penelitian, ekstrak kayu manis (200 mg/ KgBB) secara signifikan menurunkan kadar glukosa darah di tikus jantan C57BL/Ks db/db dibandingkan dengan tikus C57BL/Ks db/db tanpa kayu manis. Selain itu, pemberian ekstrak air kayu manis (30 mg/ KgBB) secara signifikan mengurangi glikemia pada tikus diabetes dibandingkan dengan tikus diabetes tanpa kayu manis. Satu senyawa bioaktif utama kayu manis adalah *cinnamaldehyde* (20 mg/ KgBB), yang telah terbukti secara signifikan meningkatkan HbA<sub>1c</sub> dan kadar glukosa plasma pada penderita diabetes dibandingkan dengan tikus diabetes tanpa kayu manis. Efek ini juga diamati dengan pemberian ekstrak polifenol kayu manis di DM tipe 1. Minyak kayu manis juga dapat menurunkan glukosa darah puasa pada tikus DM tipe 2. Pada tikus diabetes yang diinduksi STZ diobati dengan ekstrak kayu manis de-coumarinated yang kaya polifenol, ada yang signifikan peningkatan kadar glukosa darah dan insulin serum dibandingkan dengan air standar

---

<sup>76</sup> Silva et al., "Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review."

<sup>77</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

ekstrak kayu manis yang mengandung 18% kandungan polifenol dan 0,8% kumarin.<sup>78</sup>

## 6. Data Manfaat

Uji praklinik: ekstrak kulit kayu manis dapat menurunkan glukosa pada uji toleransi glukosa. Efek hipoglikemik diduga melalui peningkatan sekresi insulin. Senyawa sinamitanin B1 yang diisolasi dari kulit kayu manis memperlihatkan efek antihiperqlikemik pada sel  $\beta$ T3-L1. Kombinasi sinamitanin B1 dan insulit dapat meningkatkan uptake glukosa.

Ekstrak methanol daun kayu manis pada kosis 100, 150, dan 200 mg/kgBB secara nyata dapat menurunkan kadar gula darah pada tikus yang di induksi aloksan.

Minyak esensial mempunyai efek karminatif, menurunkan kontraksi otot polos trachea dan ileus marmot, juga pada colon, ileus dan gaster anjing. Aktivitas antispasmodic adalah kandungan sinamaldehyd. Mekanisme kerjanya yaitu kandungan hydrosikalkon berfungsi seperti insulin pada sel adipose  $\beta$ T3-L1. Sinamaldehyd merupakan penghambat kuat terhadap aldose reductase, enzim metabolisme KH yang merubah glukosa menjadi bentuk alkoholnya, sorbitol, menggunakan NADPH sebagai reduktor.

Ekstrak air kayu manis dapat menurunkan secara bermakna absorbs alanine, suatu asam amino yang penting untuk gluconeogenesis dari intestinal tikus. Studi invitro menggunakan membrane adiposity maupun invivo pada Binatang menunjukkan efek sensitasi insulin.

Dari hasil uji klinik, pemberian kayu manis 1,3 atau 6 g/hari setiap hari selama 40 hari menurunkan kadar glukosa puasa 18-29%. Uji klinik pada 60 pasien DM mendapat plasebo atau kayu manis dosis (1 g, 3 g, atau 6 g)/hari selama 40 hari. Pada kelompok kayu manis 1 g, gula darah puasa turun 2,9 mmol/L; pada kelompok 3 g/hari menurun 2,0 mmol/L; dan pada kelompok 6 g/hari menurun 3,8 mmol/L.<sup>79</sup>

---

<sup>78</sup> Silva et al., "Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review."

<sup>79</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

## 7. Indikasi

Kayu manis sudah lama dikenal untuk mengatasi hiperglikemia pada penderita diabetes melitus.<sup>80</sup> Beberapa penelitian juga membuktikan adanya aktivitas antibakteri dan antijamur dan herbal ini.<sup>81</sup> Penelitian Pane dan Pulungan juga menunjukkan efektifitas *Cinnamomun burmannii* dalam menurunkan kolesterol mencit secara bermakna.<sup>82</sup> Tentu saja hal ini sangat membantu pengobatan Diabetes Mellitus yang biasanya juga disertai dislipidemia. Penelitian oleh Dhubiab, menjelaskan bahwa Cinnamomun juga memiliki fungsi analgesik, antioksidan, antithrombitik, anti-rheumatik, dan antitumor.<sup>83</sup>

## 8. Efek Samping

Beberapa efek samping yang dilaporkan terhadap penggunaan kayu manis adalah asthma bronkiale, dermatitis, iritasi gusi dan mukosa mulut hingga stomatitis.<sup>84</sup> Karena kandungan coumarinnya, *Cinnamomum sp* berpotensi memperberat kerja hepar.

## 9. Posologi

Dosis harian: kulit kayu manis kering 1,5-4 g dibuat infusa, 0,5-1,0 mL ekstrak cair penyari alkohol 70% (1:1), tinktura 2-4 mL, ekstrak: 2-4 g/ hari dan minyak atsiri 0,05-0,2 g/ hari.<sup>85</sup>

## 10. Cara Penyajian

Serbuk simplisia kayu manis ditimbang 2 g, dan ditambahkan 100 mL air ke dalam panci infusa untuk dimasak selama 15 menit.<sup>86</sup>

---

<sup>80</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>81</sup> Prasetyorini Djarot et al., "Bioactivities and Chemical Compositions of Cinnamomum Burmannii Bark Extracts (Lauraceae)," *Sustainability* 15, no. 2 (January 16, 2023): 1696

<sup>82</sup> Annisa Pulungan and Yunita Sari Pane, "The Benefit of Cinnamon (Cinnamomum Burmannii) in Lowering Total Cholesterol Levels after Consumption of High-Fat Containing Foods in White Mice (Mus Musculus) Models," *F1000Research* 9 (May 29, 2020): 168

<sup>83</sup> BandarE Al-Dhubiab, "Pharmaceutical Applications and Phytochemical Profile of Cinnamomum Burmannii," *Pharmacognosy Reviews* 6, no. 12 (2012): 125

<sup>84</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>85</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>86</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

## F. KEDELAI (*Glycine Max (L.) Merrill*)

Kedelai, *Glycine max (L.) Merr.*, banyak dikonsumsi di negara-negara Asia selama berabad-abad dalam berbagai bentuk makanan olahan seperti tahu, tempe, kecap, natto, miso, shoyu, hungkookjang, kochujang, dan lain-lain. Kedelai merupakan sumber protein yang sangat baik, dan didalamnya terdapat semua asam amino esensial yang diperlukan untuk nutrisi manusia, rendah lemak jenuh, dan bebas kolesterol, selain itu juga mengandung sejumlah besar serat makanan, yang merupakan komponen kedua terbesar dalam kedelai, dan telah terbukti mengurangi risiko kanker usus besar dan penyakit lain.<sup>87</sup>



### 1. Bagian yang Digunakan

Kedelai yang siap panen ditandai dengan daun yang menguning dan mudah rontok, polong biji mengering dan berwarna kecoklatan. Dari satu polong dapat diambil 7-13 biji kedelai.

### 2. Nama Daerah

Secara internasional, kedelai dikenal dengan istilah *soybean*. Di Jepang dikenal dengan panggilan *edamame*. Di Arab Saudi disebut dengan *foul suyah* atau *suyah*. Sedangkan di Indonesia dikenal dengan nama kedhele, kedelai, kacang jepun, kacang bulu, lawui, dele, Dangsul, dekeman, retak menjong, kacang rimang, kadale.

---

<sup>87</sup> M Samsul Mustofa et al., "Pengaruh Kedelai (*Glycine Max (L) Merrill*) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Ekspresi Insulin Sel B Pankreas Pada Tikus Diabetik," *Jurnal Kedokteran YARSI* 18, no. 2 (2010): 94-103.



### 3. Deskripsi Tanaman/Simplisia

Kedelai merupakan tanaman pangan berupa semak yang tumbuh tegak. Kedelai jenis liar *Glycine ururiencis*, merupakan kedelai yang menurunkan berbagai kedelai yang dikenal sekarang kedelai (*Glycine max (L.) Merrill*). Akar tanaman kedelai terdiri atas akar tunggang, akar lateral, dan akar serabut. Kedelai berbatang semak, dengan tinggi batang antara 30-100 cm. setiap batang dapat membentuk 3-6 cabang. Pertumbuhan batang dibedakan menjadi dua tipe, yaitu tipe *determinate* dan *indeterminate*. Perbedaan sistem pertumbuhan batang ini didasarkan atas keberadaan bunga dan pucuk batang. Pertumbuhan batang tipe *determinate* ditunjukkan dengan batang yang tidak tumbuh lagi pada saat tanaman mulai berbunga. Pertumbuhan batang tipe *indeterminate* dicirikan bila pucuk batang tanaman masih bisa tumbuh daun, walaupun tanaman sudah mulai berbunga. Begitu juga dengan bentuk daun kedelai ada dua macam, yaitu bulat (oval) dan lancip (lanceolate). Bunga kedelai termasuk bunga sempurna, artinya dalam setiap bunga terdapat alat kelamin jantan dan alat kelamin betina. Penyerbukan terjadi pada saat mahkota bunga masih menutup, sehingga kemungkinan terjadinya kawin silang secara alami sangat kecil. Bunga terletak pada ruas-ruas batang, berwarna ungu atau putih. Tidak semua bunga dapat menjadi polong walaupun telah terjadi penyerbukan secara sempurna. Polong kedelai pertama terbentuk sekitar 7-10 hari setelah munculnya bunga pertama. Panjang polong muda sekitar 1 cm, jumlah polong yang terbentuk pada setiap ketiak tangkai daun sangat beragam, antara 1-10 buah dalam setiap kelompok. Pada setiap tanaman, jumlah polong dapat mencapai lebih dari 50, bahkan ratusan. Kecepatan pembentukan polong dan pembesaran biji akan semakin cepat setelah proses pembentukan bunga berhenti. Biji kedelai berkeping dua yang terbungkus oleh kulit biji. Warna kulit biji bermacam-macam, ada yang kuning, hitam, hijau atau coklat.<sup>88</sup>

---

<sup>88</sup> “Klasifikasi Kedelai, Tanaman Segudang Manfaat | Dinas Ketahanan Pangan Dan Pertanian Ngawi,” accessed February 15, 2024.

#### 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

Telah diketahui bahwa daun dari beberapa jenis kedelai mengandung flavonol yang tidak ditemukan pada kedelai itu sendiri, begitu juga dengan isoflavon, (11,12) namun belum diteliti flavonoid apa saja yang terdapat pada daun kedelai Jindai mentah dan efek fisiologis apa yang dapat diharapkan pada tikus KK-Aymice DM tipe 2 pada glikosida kaempferol yang diisolasi pada penelitian ini dan pada glikon dari glikosida kaempferol, kaempferol. Efek dari fraksi kaya glikosida kaempferol, yang telah dibuat dari daun Jindaisoybean, pada penanda diabetes, dan kadar lipid serum dan hati ditentukan pada KK-Aymice, model hewan diabetes anobese, dibandingkan dengan kaempferol, sebuah aglikon kaempferol glikosida Glikosida kaempferol yang terkandung dalam fraksi kaya glikosida kaempferol juga diisolasi dan struktur kimianya ditentukan untuk menyimpulkan prinsip-prinsip yang efektif.<sup>89</sup>

#### 5. Data Keamanan

Menunjukkan hubungan yang jelas antara keadaan fisik dan berat badan pada tikus yang menderita DM tanpa perlakuan dan tikus DM dengan perlakuan pemberian bubuk kedelai. Tikus DM tanpa perlakuan masih mengalami hiperglikemia sebaliknya tikus DM dengan perlakuan pemberian bubuk kedelai mengalami penurunan kadar glukosa darah. Hal ini terlihat jelas pada kelompok V, dan VI yang menunjukkan kadar glukosa darah menjadi normal. Pemberian bubuk kedelai dapat meningkatkan ekspresi insulin sel-sel  $\beta$  pankreas tikus diabetik terutama pemberian dengan dosis 200 mg/kg BB/hari, dan 500 mg/kg BB/hari. Hal ini terlihat jelas jika dibandingkan dengan kelompok II, tikus yang menderita DM tanpa perlakuan. sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian bubuk kedelai (*Glycine max* (L) Merrill) dengan dosis 200 mg/kg BB/hari, dan 500 mg/kg BB/hari dapat menurunkan kadar glukosa darah puasa (GDP) tikus diabetik yang diinduksi alloxan. Pemberian bubuk kedelai dapat meningkatkan

---

<sup>89</sup> Yanqing Zang, Hideyo Sato, and Kiharu Igarashi, "Anti-Diabetic Effects of a Kaempferol Glycoside-Rich Fraction from Unripe Soybean (Edamame, *Glycine Max* L. Merrill. 'Jindai') Leaves on KK-A y Mice," *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 75, no. 9 (2011): 1677–1684.

ekspresi insulin sel-sel  $\beta$  pankreas dan mengembalikan massa sel  $\beta$  yang berfungsi menghasilkan hormon insulin.<sup>90</sup>

## 6. Data Manfaat

Menurut jurnal Baequny, pemberian 280 mL susu kedelai per hari selama 14 hari dapat menurunkan kadar gula darah penderita diabetes melitus tipe 2 dibandingkan dengan kelompok kontrol plasebo. Menurut Sathyapalan, pemberian 15g protein kedelai dengan 66 mg isoflavon meningkatkan kontrol glikemik yang signifikan dibandingkan dengan 15g protein kedelai tanpa isoflavone. Menurut Douglas, pemberian makronutrien yang mengandung kedelai meningkatkan kadar *glukagon-like peptide 1* (GLP-1).<sup>91</sup>

## 7. Indikasi

Banyak penderita diabetes melitus dengan hiperkolesterolemia memanfaatkan kedelai untuk mengatasi hiperglikemia dan dislipidemia. Namun juga diketahui *Glycine max* juga bermanfaat untuk hepatoprotektor, antioksidan, atau antikanker karena memiliki kadar saponin. Dan juga karena memiliki kadar ferritin yang cukup tinggi, dapat dimanfaatkan oleh penderita anemia.<sup>92</sup>

## G. KACANG PANJANG (*Vigna cylindrica* (L.)

Kacang panjang atau catjang (*Vigna unguiculata subsp. cylindrica*) adalah sub spesies *cow pea* atau disebut kacang tunggak. Asal tanaman catjang ini adalah Afrika, dan merupakan tanaman semak abadi yang tersebar di daerah tropis. Di Amerika Serikat, tanaman ini ditanam terutama sebagai pakan ternak, namun banyak negara yang memanfaatkan kacang panjang sebagai sayur.

---

<sup>90</sup> Mustofa et al., "Pengaruh Kedelai (Glycine Max (L) Merrill) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Ekspresi Insulin Sel B Pankreas Pada Tikus Diabetik."

<sup>91</sup> Akhmad Edy Purwoko et al., "Effect of Soybean-Based Food Supplement on Insulin and Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients," *Indonesian Journal of Pharmacy* 30, no. 3 (2019): 208–216.

<sup>92</sup> "A Review on Glycine Max (L.) Merr. (Soybean)," *wjpps* 5, no. 1 (2016): 356–371.



### 1. Bagian yang Digunakan

Bagian dari kacang panjang yang digunakan adalah daun, polong dan biji. Biji kacang dapat digunakan saat masih hijau segar atau dikeringkan. Terkadang bijinya dapat dikeringkan lalu ditumbuk dan diseduh seperti kopi.

### 2. Nama Daerah

Kacang tunggak berasal dari Tanjung Verde, dan daerah tropis di Afrika Selatan yang iklimnya mirip dengan Indonesia. Di Indonesia sendiri ada yang menyebut kacang panjang dengan kacang lanjaran, kacang turus, taukok, sitao, kacang tolo (biasanya merujuk pada biji yang sudah dikeringkan), kacang dadap, dan kacang belot.

### 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Tanaman kacang panjang merupakan tanaman semak, menjalar, semusim dengan tinggi kurang lebih 2,5 m. Batang tanaman ini tegak, silindris, lunak, berwarna hijau dengan permukaan licin. Daunnya majemuk, lonjong, berseling, panjang 6-8 cm, lebar 3-4,5 cm, tepi rata, pangkal membulat, ujung lancip, pertulangan menyirip, tangkai silindris, panjang kurang lebih 4 cm, dan berwarna hijau. Bunga tanaman ini terdapat pada ketiak daun, majemuk, tangkai silindris, panjang kurang lebih 12 cm, berwarna hijau keputih-putihan, mahkota berbentuk kupu-kupu, berwarna putih keunguan, benang sari bertangkai, panjang kurang lebih 2 cm, berwarna putih, kepala sari kuning, putik bertangkai, berwarna kuning, panjang kurang lebih 1 cm, dan berwarna ungu. Buah tanaman ini berbentuk polong, berwarna hijau, dan panjang 15-25

cm. Bijinya lonjong, pipih, berwarna coklat muda. Akarnya tunggang berwarna coklat muda.<sup>93</sup>

#### 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

Kacang panjang mengandung enam antosianin (sianidin 3-O-galaktosida, sianidin 3-O-glukosida, delphinidin 3-O-glukosida, malvidin 3-O-glukosida, peonidin 3-O-glukosida, dan petunidin 3-O-glukosida), flavonol atau glikosida flavonol (kaempferol 3-O-glukosida, quersetin, quersetin 3-O-glukosida, kuersetin 3-O-6'-asetilglukosida), aglikon flavonoid (kuersetin, kaempferol, isorhamnetin). Daun dan akarnya mengandung saponin dan polifenol. Selain itu juga mengandung protein, karbohidrat, lemak, serat, kalsium, besi, fosfor, potasium, sodium, vitamin B1, vitamin B2, vitamin C, dan niasin. Kandungan senyawa-senyawa di dalam kacang panjang ini berperan dalam proses proliferasi, diferensiasi, dan sintesis protein di sel target yang berbeda-beda.<sup>94</sup>

#### 5. Data Keamanan

Ekstrak etanol daun kacang Panjang (*Vigna unguiculata* (L.) Walp) dosis 300 mg/KgBB membantu memperbaiki kadar glukosa darah dan morfometri insula pankreatika model tikus diabetes.<sup>95</sup>

Efek antidiabetes dari minyak biji *Vigna unguiculata* Linn. Minyak biji walp (barbati) diselidiki pada tikus albino dengan pemberian dosis tunggal aloksan monohidrat 110 mg/ kgBB. Minyak biji barbati dengan dosis 100 dan 200 mg/kg bbwt diberikan sebagai dosis tunggal per hari pada tikus yang diinduksi diabetes untuk jangka waktu 21 hari. Efek minyak pada kadar glukosa darah diukur pada tikus diabetes. Profil lipid serum [kolesterol total (TC), trigliserida (TG), densitas rendah (LDL) dan lipoprotein densitas tinggi (HDL)] dan enzim seperti alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) dan alkali fosfatase (ALP) juga ditentukan. Aktivitas ini juga dibandingkan dengan yang dihasilkan oleh agen antidiabetes standar, glipizide. Kadar glukosa darah, TC, TG, LDL, ALT, AST dan ALP

<sup>93</sup> "Kacang Panjang (*Vigna Cylindrica* (L.)) – CCRC," accessed February 15, 2024.

<sup>94</sup> "Kacang Panjang (*Vigna Cylindrica* (L.)) – CCRC."

<sup>95</sup> Puput Octaviani Solehah et al., "Ekstrak Etanol Daun Kacang Panjang (*Vigna Unguiculata* (L.) Walp): Kajian Morfometri Insula Pankreatika Model Tikus Diabetes," *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)* 5, no. 2 (2019): 183-188.

menurun dan HDL meningkat pada tikus diabetes yang diinduksi aloksan setelah pengobatan dengan minyak biji barbati 200 mg/kgBB selama 21 hari. Penelitian ini melaporkan bahwa minyak biji barbati mungkin sangat berguna untuk perbaikan komplikasi diabetes.<sup>96</sup>

## 6. Data Manfaat

Makan kacang-kacangan memiliki beberapa efek fisiologis yang bermanfaat dalam mengatur dan menghindari berbagai penyakit metabolik pada model hewan. Kacang panjang adalah sumber serat larut dan protein yang baik, yang menjaga kadar kolesterol jahat dalam darah. Antioksidan agen yang ditemukan dalam kacang tunggak dapat digunakan untuk menghentikan pertumbuhan kanker sel. Mereka menjaga kadar gula darah dan mencegah diabetes. Memasukkan kacang tunggak ke dalam menu makanan akan mengurangi risiko penyakit jantung karena kandungan flavonoidnya. Ini meningkatkan pencernaan, rasa, meningkatkan usus mobilitas dan sebagian besar kotoran, tidak menambah lemak dan bebas kolesterol; meremajakan sel-sel kulit dan menghilangkan gejala penuaan seperti keriput, flek hitam, lingkaran hitam, dan sebagainya; itu mempromosikan rambut pertumbuhan rambut, mencegah rambut rontok, dan membuat rambut halus dan berkilau. Sebagai contoh, sebuah penelitian dilakukan untuk menentukan apakah konsumsi protein kacang panjang meningkatkan profil lipid dan biomarker peradangan dan disfungsi endotel pada orang dewasa dengan hiperkolesterolemia sedang. Menggunakan protein kacang panjang ditemukan secara signifikan menurunkan total kolesterol (12%), kolesterol LDL (18.9%), kolesterol non-HDL (16%), dan meningkatkan kolesterol HDL (2,7%).<sup>97</sup>

Dari Farmakope Ayurveda India merekomendasikan rebusan atau sup biji kacang tunggak untuk mencegah kram usus, keputihan, menstruasi penyakit, pengeluaran urin, dan penyakit hati atau limpa dengan rekomendasi nutrisi untuk dosis biji kacang

---

<sup>96</sup> Bangabandhu Sheikh and Mujib Medical, "Vigna Unguiculata Linn . Walp . Seed Oil Exhibiting" 9, no. 1 (2012): 13-23.

<sup>97</sup> Belete Kuraz Abebe and Mulugeta Tesfaye Alemayehu, "A Review of the Nutritional Use of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) for Human and Animal Diets," *Journal of Agriculture and Food Research* 10, no. August (2022): 100383.

tunggak adalah 6 g bubuk, dan rebusannya mungkin 50-100 mL setiap hari untuk orang dewasa. Selain itu, untuk melarutkan batu ginjal, 100 mL rebusan biji kacang panjang diberikan secara oral dua kali sehari selama satu bulan untuk orang dewasa, dan jus daun, 3 sampai 4 sendok makan, diminum pagi-pagi sekali selama 15 hari untuk melarutkan batu ginjal pada manusia. Mereka juga mengandung fitosterol, yang merupakan molekul steroid, yang sangat bermanfaat dalam menjaga kadar kolesterol normal tubuh kita. Kacang panjang juga memiliki indeks glikemik yang lebih rendah dibandingkan makanan lainnya. Kacang panjang adalah salah satu dari sedikit makanan yang dapat membantu mengatasi masalah limpa, lambung, dan pankreas. Mereka dapat mengencangkan dan membantu fungsi organ-organ ini dengan benar. Selanjutnya, kacang ini dapat membantu fungsi usus tubuh kita. Kacang tunggak juga benar-benar bebas kolesterol dan mengandung vitamin A dan vitamin C, yang merupakan dua nutrisi terpenting untuk kulit.<sup>98</sup>

## 7. Efek Samping

Perut kembung adalah penghalang yang signifikan untuk konsumsi kacang panjang. Karena adanya rafinosa, sejenis serat yang dapat mengganggu perut, mungkin menyebabkan ketidaknyamanan pencernaan pada beberapa orang, seperti sakit perut, gas, dan kembung. Ini juga mengandung antinutrisi seperti asam fitat, yang dapat mengganggu penyerapan nutrisi. Kacang panjang mentah dan olahan, dievaluasi untuk kandungan galaktosa-oligosakarida, jumlah gas yang dihasilkan oleh *Clostridium perfringens* menggunakan kacang panjang in-vitro dicerna sebagai substrat karbohidrat utama (fermentabilitas in-vitro indeks); dan konsentrasi hidrogen alveolar dari napas 18 orang dewasa sehat setelah makan sarapan bubur kacang panjang (indeks fermentabilitas in-vivo). Kulit kacang panjang tidak mengandung galaktosa-oligosakarida, menghasilkan indeks fermentabilitas in-vitro yang rendah jika dibandingkan dengan perlakuan lainnya, akibatnya, yang terbaik adalah rendam atau fermentasi sebelum

---

<sup>98</sup> Abebe and Alemayehu, "A Review of the Nutritional Use of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) for Human and Animal Diets."

memasaknya, yang dapat secara signifikan mengurangi perut kembung dan meningkatkan penyerapan nutrisi.<sup>99</sup>

## 8. Indikasi

Kacang panjang juga dimanfaatkan untuk menstabilkan gula darah pada pasien diabetes melitus, selain itu juga sebagai antikolesterol dan anti oksidan,<sup>100</sup>

## 9. Cara Penyiapan

Berbagai macam cara penyiapan yang dapat dilakukan seperti dimasak, direbus, atau fermentasi sebelum dikonsumsi.

## H. PEGAGAN (*Centella Asiatica*)

*Centella asiatica* atau kerap disebut dengan pegagan adalah tanaman yang telah digunakan dalam pengobatan selama ratusan tahun. Pegagan memiliki bentuk daun yang mirip ginjal atau payung dengan tepi bergerigi dan bunga berwarna merah muda atau putih. Di beberapa tempat di Indonesia, herba ini dikenal juga dengan sebutan daun antanan atau daun kaki kuda. *Centella asiatica* berasal dari daerah Asia tropis dan menyebar ke Asia Tenggara termasuk Indonesia, India, China, Jepang, Madagaskar, dan Australia kemudian menyebar ke berbagai negara-negara lain. Sering dimanfaatkan sebagai penutup tanah dan tentu saja sebagai sayuran.<sup>101</sup>



---

<sup>99</sup> Abebe and Alemayehu, "A Review of the Nutritional Use of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) for Human and Animal Diets."

<sup>100</sup> Abebe and Alemayehu, "A Review of the Nutritional Use of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) for Human and Animal Diets."

<sup>101</sup> Ilkay Erdogan Orhan, "Centella Asiatica (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential," *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012 (2012): 1–8



## 1. Bagian yang Digunakan

Daun adalah bagian yang paling banyak dimanfaatkan dari *Centella asiatica*. Daunnya kecil membulat seperti kipas dengan batang yang lembut. Tanaman pegagan juga menghasilkan buah, namun penelitian obat herbal umumnya mengeksplorasi bagian daunnya.<sup>102</sup>

## 2. Nama Daerah

*Centella asiatica* dalam bahasa Indonesia disebut dengan pegagan. Herbal ini tersebar secara luas di Asia tropik dan Asia tenggara termasuk Indonesia, India, Jepang, China, Madagaskar, dan Australia. Dari luar Indonesia, tanaman ini disebut *pennywort* atau *gotu kola*. Nama-nama lain juga dikenal untuk mendeskripsikan tanaman ini seperti daun kaki kuda, daun aga, pegaga, dan ambun di Sumatera. Di daerah Jawa, pegagan disebut dengan nama gagan-gagan, ganggagan, kerok batok, pantegowang, panigowang, dan rending. Di tanah Sunda dipanggil dengan sebutan antanan, antanan gede, dan calingan rambat. Masyarakat Madura mengenal pegagan dengan istilah tikusan atau kos-tekosan. Beberapa nama yang dapat dijumpai di daerah Bugis adalah tungke – tungke, wisu – wisu, dan cipubalawo. Nama lain yang juga merujuk pada *Centella asiatica* adalah piduh dari bahasa Bali, koloditi menorah dan saaroeti di Maluku, serta kori-kori di Halmahera.<sup>103</sup>

## 3. Deskripsi Tanaman/ Simplisia

Pegagan merupakan tumbuhan terana (tumbuh merayap menutupi tanah), tidak batang, dengan tinggi tanaman antara 10–50 cm. Daunnya berbentuk ginjal dengan pinggirannya berombak dan bergerigi. Bunga berbentuk payung berwarna kemerahan dan buahnya berwarna kuning – cokelat.

---

<sup>102</sup> Orhan, "Centella Asiatica (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential."

<sup>103</sup> Sutardi Sutardi, "Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan Dan Khasiatnya Untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh," *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pertanian* 35, no. 3 (January 23, 2017): 121

#### 4. Senyawa Bioaktif dan Cara Kerja

Aktivitas antioksidan dalam *C. asiatica* berasal dari reduksi hidroperoksida yang menetralkan radikal bebas dan/ atau logam ikatan ion. Ada beberapa mekanisme aktivitas antioksidan *C. Asiatica*, beberapa di antaranya menghilangkan oksigen reaktif oksigen reaktif (ROS) (quercetin dan katekin), penghambatan pembentukan radikal bebas, penghambatan aktivitas pemutus rantai (asam p-koumarat), dan pengikatan logam. Daun *C. asiatica* mengandung jumlah antioksidan tertinggi dibandingkan dibandingkan dengan bagian tanaman lainnya.<sup>104</sup>

Pada aktivitas antidiabetes, ekstrak etanol dan metanol dari *C. asiatica* menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan ke tingkat normal dalam model diabetes tikus hewan yang diinduksi dengan aloksan. Senyawa aktif *C. asiatica* menunjukkan efek menguntungkan jika dioleskan secara topikal pada kulit untuk penyembuhan luka dan kronis insufisiensi vena. Maramaldi et al. meneliti tentang ekstrak *C. asiatica* yang telah dimurnikan untuk kulit keriput dan perlindungan kulit terhadap UV pada kulit manusia eksplan dan sukarelawan manusia dalam studi tunggal studi terkontrol plasebo. Anti penuaan yang diamati adalah elastisitas kulit, plastisitas, dan kepadatan kolagen. Timin dimerisasi untuk perlindungan DNA dari UV diamati dengan pewarnaan imunostaining.<sup>105</sup>

Pembentukan malondialdehida bertindak sebagai indikator untuk pembersihan radikal bebas aktivitas, dan ekspresi interleukin  $1\alpha$  sebagai indikator proinflamasi yang diamati dengan imunosorben terkait enzim uji imunosorben terkait-enzim (ELISA). Penelitian ini juga mengukur Kemampuan *C. asiatica* secara in vitro dalam menghambat karboksimetil lisin (CML), salah satu komponen AGEs, sebagai indikator untuk aktivitas antiglikemia.<sup>106</sup>

---

<sup>104</sup> Lili Legiawati, "Centella Asiatica: Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus," *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)* 53, no. 3 (2021): 274–289.

<sup>105</sup> Legiawati, "Centella Asiatica: Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

<sup>106</sup> Legiawati, "Centella Asiatica: Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

## 5. Data keamanan

Dilaporkan bahwa 250 mg/kg/hari *C. asiatica* dalam aktivitas perbaikan tikus yang dimodelkan dari SOD, CAT, GSH, dan GPX, serta menurunkan lipid peroksidase secara signifikan pada tikus model DM yang diinduksi streptozotocin dalam 28 hari. Dalam penelitian lain, *C. asiatica* dengan dosis 250 mg/kg/ hari meningkatkan kapasitas antioksidan dalam sel pancreas dan menurunkan konsentrasi MDA dibandingkan dengan kontrol pada tikus yang diinduksi streptozotocin tikus model DM setelah 14 hari. Kedua dosis yang digunakan dalam penelitian ini adalah 250 mg/kg/ hari pada tikus model DM yang diinduksi streptozotocin tikus model DM yang diinduksi streptozotocin. Dosis ini pada tikus model ini kemudian dikonversi ke manusia dosis. Studi oleh Reagan-Shaw et al. menghitung konversi ke dosis manusia berdasarkan luas permukaan tubuh (BSA), diperkirakan sebesar 40,54 mg /kg.<sup>107</sup>

Uji toksisitas akut dalam standar ekstrak *C. asiatica* (Eca 233) menunjukkan bahwa dosis tunggal 10 g/ kg adalah dosis tertinggi yang dapat ditoleransi oleh model tikus tanpa efek toksisitas akut, kematian, dan lesi patologis. Oleh karena itu, nilai LD<sub>50</sub> hingga 10 g/ kg menunjukkan batasan keamanan untuk Eca 233 di mana dosis efektif untuk peningkatan memori adalah 10 hingga 30 mg/ kg. Dalam uji toksisitas subkronis, 90 hari tidak mengalami penurunan berat badan perubahan, konsumsi makanan, dan kesehatan hewan model. Ada yang signifikan jumlah leukosit pada kelompok yang diobati dengan dosis tertinggi, namun tidak dianggap sebagai leukositosis. Eca 233 juga tidak menyebabkan perubahan signifikan dalam kimia darah atau perubahan organ mikroskopis.<sup>108</sup>

Ekstrak 1200 mg/ KgBB/ hari dari pegagan memiliki efek antidiabetes yang lebih baik daripada dosis 300 dan 600 mg/ KgBB/ hari, dan memiliki efek yang sama dengan metformin 45 mg/ KgBB/ hari. Penelitian serupa perlu dilakukan tetapi dengan waktu yang lebih lama kondisi hiperglikemia yang lebih lama

---

<sup>107</sup> Legiawati, "Centella Asiatica: Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

<sup>108</sup> Legiawati, "Centella Asiatica: Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

sebelum pengobatan, sehingga sehingga tanda dan gejala DM tipe 2 pada tikus dapat lebih terlihat.<sup>109</sup>

*Centella asiatica* dapat memperbaiki kerusakan sel  $\beta$  pankreas dan meningkatkan sintesis insulin, sehingga dapat menurunkan kadar glukosa plasma. Dua glikosida, brahmoside dan brahminoside, yang merupakan konstituen utama *C. asiatica* telah terbukti memberikan efek penenang dan hipoglikemik pada tikus percobaan. Triterpen dalam tanaman ini memiliki efek yang signifikan terhadap glukosa darah, dengan deviasi glukosa awal lebih dari 30% dan deviasi akhir lebih dari 50%, sama halnya dengan tolbutamid (Mutayabarwa et al. 2003). Chauhan dkk. (2010) mengamati bahwa ekstrak etanolik dan metanolik dapat menurunkan kadar glukosa hingga 51% dan 69%. Menurut Ramaswamy (1970) dua glikosida, brahmoside dan brahminoside, yang merupakan konstituen utama *C. asiatica*, telah terbukti memberikan efek sedatif dan hipoglikemik pada tikus percobaan dan ini mendukung temuan saat ini yang menunjukkan bahwa ekstrak tersebut efektif terhadap tikus diabetes yang diinduksi aloksan.<sup>110</sup>

## 6. Efek Samping

Efek samping yang biasa ditemukan pada penggunaan oral *Centella asiatica* adalah masalah usus masalah usus, mual, fotosensitifitas, pruritus, hiperkolesterolemia, hipertensi, hipertrigliseridemia, dan sedasi. Efek samping dari *Centella asiatica* yang dibuat preparasi topikal adalah dermatitis kontak alergi.<sup>111</sup>

Pegagan menunjukkan efek antidiabetes, dengan demikian, kombinasi dengan obat antidiabetes lainnya adalah berhati-hati untuk hipoglikemia. Contoh obat antidiabetes yang umum

---

<sup>109</sup> Arwin Muhlshoh, Brian Wasita, and Adi Magna Patriado Nuhriawangsa, "Antidiabetic Effect of *Centella Asiatica* Extract (Whole Plant) in Streptozotocin Nicotinamide-Induced Diabetic Rats," *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)* 6, no. 1 (2019): 14.

<sup>110</sup> Sonia Rahman et al., "Antidiabetic Activity of *Centella Asiatica* (L.) Urbana in Alloxan Induced Type 1 Diabetic Model Rats," *Journal of Bio-Science* 19, no. 1 (2011): 23–27.

<sup>111</sup> Legiawati, "Centella Asiatica: Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

digunakan adalah acarbose, glimepiride, glikuidon, insulin, dan metformin.<sup>112</sup>

## 7. Indikasi

Daun pegagan lebih banyak dimanfaatkan dalam kosmetik, namun juga dapat bermanfaat untuk menangani keluhan hiperglikemia pada pasien Diabetes Mellitus.<sup>113</sup> Indikasi lain dari herbal ini adalah hipertensi, antipiretik, diuretik, antibakteri, antivirus, dan agen peningkat kognisi.<sup>114</sup> Beberapa penelitian juga mengatakan bahwa *Centella asiatica* juga bermanfaat sebagai neuroprotektor.<sup>115</sup>

## 8. Posologi

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Legiawati dkk, pasien DM tipe 2 dengan kulit kering diobati dengan kombinasi *C. asiatica* 2x1 100 mg oral dan *C. asiatica* 1% topikal (CAo + CAT), *C. asiatica* 1% topikal (Plo + CAT), *C. asiatica* topikal (Plo + CAT), dan plasebo (Plo + Plt). Pada kelompok yang diobati dengan CAo +CAT dengan glukosa darah yang terkontrol dengan baik, ada persentase yang signifikan dari Penurunan SRRC dan SCap yang signifikan setelah 29 hari terapi. Studi ini juga menemukan SOD yang signifikan peningkatan aktivitas SOD yang signifikan pada Sebagian kelompok glukosa darah terkontrol setelah 29 hari pengobatan dengan CAo + CAT.<sup>116</sup>

## DAFTAR PUSTAKA

- Abebe, Belete Kuraz, and Mulugeta Tesfaye Alemayehu. "A Review of the Nutritional Use of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) for Human and Animal Diets." *Journal of Agriculture and Food Research* 10, no. August (2022): 100383. <https://doi.org/10.1016/j.jafr.2022.100383>.
- Astuti, Novia Tri, Putri Rachma Novitasari, Raymond Tjandrawinata,

---

<sup>112</sup> Legiawati, "Centella Asiatica : Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

<sup>113</sup> Putri et al., "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia."

<sup>114</sup> Ayodeji B. Oyenihni et al., "Centella Asiatica: Its Potential for the Treatment of Diabetes," *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* (January 2020): 213–222.

<sup>115</sup> Boju Sun et al., "Therapeutic Potential of Centella Asiatica and Its Triterpenes: A Review," *Frontiers in Pharmacology* 11 (September 4, 2020)

<sup>116</sup> Legiawati, "Centella Asiatica : Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus."

- Agung Endro Nugroho, and Suwijiyo Pramono. "Anti-Diabetic Effect of Andrografolid from Sambiloto Herbs (*Andrographis Paniculata* (Burm.f.) Nees) through the Expression of PPAR $\gamma$  and GLUT-4 in Adipocytes." *Indonesian Journal of Biotechnology* 27, no. 4 (2022): 203–211.
- Fatikhurokhmah, Hidayatul Maulida, and Rudiana Agustini. "Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition." *Indonesian Journal of Chemical Science* 11, no. 3 (2022). <http://jurnal.unnes.ac.id/sju/index.php/ijcs>.
- Journal, International, and Health Sciences Vol. "Flori R . Sari , Department of Pharmacology , Faculty of Medicine , Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta , Jakarta , Indonesia . Email : Florirsari@uinjkt.Ac.Id" 05, no. 01 (n.d.): 22–26.
- Komalasari, Titi, and Sabtanti Harimurti. "A Review of The Anti-Diabetic Activity of *Andrographis Paniculata* (Burm. f.) Nees Based in-Vivo Study." *International Journal of Public Health Science (IJPHS)* 4, no. 4 (2015): 256.
- Legiawati, Lili. "Centella Asiatica : Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus." *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)* 53, no. 3 (2021): 274–289.
- Muhlshoh, Arwin, Brian Wasita, and Adi Magna Patriado Nuhriawangsa. "Antidiabetic Effect of Centella Asiatica Extract (Whole Plant) in Streptozotocin Nicotinamide-Induced Diabetic Rats." *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)* 6, no. 1 (2019): 14.
- Mustofa, M Samsul, Diniwati Mukhtar, T Susmiarsih, and Aan Royhan. "Pengaruh Kedelai (*Glycine Max* (L) Merrill) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Ekspresi Insulin Sel B Pankreas Pada Tikus Diabetik." *Jurnal Kedokteran YARSI* 18, no. 2 (2010): 94–103.
- Novendy, Novendy, Erwin Budi, Benita Arini Kurniadi, Truely Juniette Chananta, Susi Olivia Lontoh, and Silviana Tirtasari. "Efektivitas Pemberian Kayu Manis Dalam Penurunan Kadar Gula Darah Setelah 2 Jam Pemberian." *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan* 4, no. 2 (2020): 433.
- Oyenihi, Ayodeji B., Blessing O. Ahiente, Omolola R. Oyenihi, and Bubuya Masola. "Centella Asiatica: Its Potential for the Treatment of Diabetes." *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* (January 1, 2020): 213–222.
- Pratama, Rizki Pebrian, Ni Wayan Suliani, and Diah Eka Prasetia. "Penerapan Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rt 12 / 04 Kelurahan Warakas Jakarta Utara." *Jakhkj* 6, no. 1 (2020): 29–

- Purwoko, Akhmad Edy, Indwiani Astuti, Ahmad Husain Asdie, and Sugiyanto. "Effect of Soybean-Based Food Supplement on Insulin and Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients." *Indonesian Journal of Pharmacy* 30, no. 3 (2019): 208–216.
- Putri, Aragar, Agus Purwadianto, Husniah Rubiana Thamrin Akib, Merdias Almatsier, Aldrin Neilwan Pancaputra, Hardhi Pranata, Abdul Mun'im, et al. "Formularium Obat Herbal Asli Indonesia," 2011.
- Putri, Galuh Sukmawati. "Pare Si Pahit Bikin Sehat." Last modified 2018. Accessed February 18, 2024. <https://penyuluhan.jogjaprovo.go.id/index.php?r=berita/read&id=ca8dff871bd9d125f468b12278fd333bc1975dc434>.
- Rahman, Sonia, M. A.H. Mostofa Jamal, Anzana Parvin, Md Mahfuz-Al-Mamun, and M. Rezuhanul Islam. "Antidiabetic Activity of Centella Asiatica (L.) Urbana in Alloxan Induced Type 1 Diabetic Model Rats." *Journal of Bio-Science* 19, no. 1 (2011): 23–27.
- Rissa, Mexsi Mutia. "Mekanisme Ekstrak Daun Salam (Syzygium Polyanthum) Sebagai Antidiabetes." *Ridwan Institute* 3, no. 8.5.2017 (2022): 2823–6927. <https://jurnal.healthsains.co.id/index.php/jhs/article/view/421/520>.
- Sheikh, Bangabandhu, and Mujib Medical. "Vigna Unguiculata Linn . Walp . Seed Oil Exhibiting" 9, no. 1 (2012): 13–23.
- Silva, Maria Leonor, Maria Alexandra Bernardo, Jaipaul Singh, and Maria Fernanda de Mesquita. "Cinnamon as a Complementary Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review." *Nutrients* 14, no. 13 (2022).
- Solehah, Puput Octaviani, Fikhta Agnesya Tarusu, Joni Tandil, Niluh Puspita Dewi, Gabriella Bamba Ratih Lintin, Yuli Fitriana, and David Pakaya. "Ekstrak Etanol Daun Kacang Panjang (Vigna Unguiculata (L.) Walp): Kajian Morfometri Insula Pankreatika Model Tikus Diabetes." *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)* 5, no. 2 (2019): 183–188.
- Wijenayaka, G. M. U. D., V. P. Bulugahapitiya, and S. Jayasinghe. "Cinnamon, a Promising Herbal Plant for Combatting Diabetes and Its Anti-Diabetes Mechanisms." *Ceylon Journal of Science* 51, no. 4 (2022): 335.
- William Bahagia, Evi Kurniawaty, Syazili Mustafa. "Potensi Ekstrak Buah Pare (Momordica Charantia) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit." *Medical Journal of Lampung University* 7, no. 2 (2018): 178–181.
- Xu, Bilin, Zhiliang Li, Ting Zeng, Jianfeng Zhan, Shuzhen Wang, Chitang Ho, and Shiming Li. "Molecules Bioactives of Momordica

- Charantia as Potential Anti-Diabetic/Hypoglycemic Agents” (2022). <https://doi.org/10.3390/molecules27072175>.
- Zang, Yanqing, Hideyo Sato, and Kiharu Igarashi. “Anti-Diabetic Effects of a Kaempferol Glycoside-Rich Fraction from Unripe Soybean (Edamame, *Glycine Max L. Merrill*. 'Jindai') Leaves on KK-A y Mice.” *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 75, no. 9 (2011): 1677–1684.
- “Kacang Panjang (*Vigna Cylindrica* (L.)) – CCRC.” Accessed February 15, 2024. <https://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/ensiklopedia/ensiklopedia-tanaman-antikanker/k/kacang-panjang/#2>.
- “Klasifikasi Kedelai, Tanaman Segudang Manfaat | Dinas Ketahanan Pangan Dan Pertanian Ngawi.” Accessed February 15, 2024. <https://pertanian.ngawikab.go.id/2023/01/02/klasifikasi-kedelai-tanaman-segudang-manfaat/>.



## BAGIAN 3

# PROPHETIC SCIENCE: DIABETES MELLITUS

### A. PENDAHULUAN

فَلْيَنْظُرِ الْإِنْسَانُ إِلَى طَعَامِهِ

*“Maka hendaklah manusia itu memperhatikan makanannya”.* (QS ‘Abasa (80):24)

Ibnu Katsir mengatakan bahwa Allah SWT telah mengumpulkan ilmu kedokteran pada setengah ayat ini. Ayat ini memerintahkan pada manusia untuk memperhatikan segala sesuatu yang dikonsumsi. Ayat ini tidak hanya berbicara tentang mereka yang banyak makan dan menderita Diabetes Mellitus karenanya. Termasuk juga di dalam ayat ini adalah jika seseorang mendapatkan Diabetes Mellitus tipe Juvenile, salah satu penanganan penyakitnya adalah dengan memperhatikan makanan. Memperhatikan apa yang dikonsumsi dapat bermanfaat sebagai pencegahan berbagai penyakit—misalnya Diabetes Mellitus – dan juga penanggulangannya.<sup>268</sup>

---

<sup>268</sup> Tafsir Ibnu Katsir 3/384, Dar Thaybah

Organ pancreas merupakan salah satu dari organ pencernaan asesoria yang bersifat parakrin, yakni memiliki kelenjar eksokrin yang memproduksi enzim dan kelenjar endokrin yang memproduksi hormon. Part endokrin dari organ ini tersusun sebagai pulau Langerhans yang terpisah, dengan lima jenis sel endokrin berbeda (alfa, beta, delta, epsilon, dan upsilon) yang mensekresi setidaknya lima hormon termasuk glukagon, insulin, somatostatin, ghrelin, dan polipeptida pancreas.<sup>269</sup> Nervus vagus (CN X), plexus coeliacus, dan plexus mesentericus superior mempersarafi pancreas. Arteri pancreas berasal dari pembuluh darah di sekitarnya. Organ pancreas sangat unik, menghasilkan enzim proteolitik yang jika dihasilkan secara berlebihan atau tidak terkendali dapat menyebabkan autodigesti. Dari aspek endokrinnya, organ ini menghasilkan insulin dan glukagon yang berperan dalam metabolisme karbohidrat. Gangguan fungsi pancreas dapat menjadikan seseorang mengalami diabetes mellitus.<sup>270</sup>

Diabetes Mellitus erat juga kaitannya dengan perilaku lapar dan kenyang. Perilaku lapar dan kenyang manusia dikendalikan salah satunya oleh nucleus ventromedial (pusat kenyang) dan nucleus ventrolateral (pusat lapar) di hypothalamus yang terletak di subcortical. Lapar dan kenyang pada prinsipnya bukan mekanisme *on-off*. Seseorang dapat tetap menikmati makan sekalipun sudah merasa kenyang. Begitupun, seseorang bisa saja tidak ada keinginan makan, meskipun lapar. Hal ini terjadi karena lapar dan kenyang diatur oleh dua pusat yang berbeda. Kendati begitu, untuk menjaga keseimbangan aktifitas makan-berhenti makan, otak kita bekerja sama dengan organ-organ lain seperti pancreas, lambung, dan sel-sel lemak melalui perantara hormon.<sup>271</sup>

Pada saat seseorang mengalami hipoglikemia, maka pancreas akan meresponnya dengan mengeluarkan hormon glukagon yang akan memecah glikogen menjadi glukosa. Eksistensi glukagon salah satunya akan dideteksi oleh otak dan menyebabkan nucleus ventrolateral memproduksi hormon Ghrelin. Hormon

---

<sup>269</sup> Suzan A. El Sayed and Sandeep Mukherjee., *Physiology, Pancreas* (Statpearls: National Library of Medicine, 2023).

<sup>270</sup> Young M. Talathi SS, Zimmerman R, "Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas" (2023)

<sup>271</sup> Coleen Roger et al., "The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective," *Frontiers in Nutrition* 8 (January 3, 2022)

Ghrelin bertanggung jawab terhadap fase encephalic, meningkatkan produksi asam lambung pada fase gastric dan menimbulkan rasa lapar. Setelah seseorang mengonsumsi makanan, maka akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah. Peningkatan kadar glukosa darah akan menginduksi sekresi insulin dari pancreas. Insulin akan membantu penyimpanan glukosa menjadi bentuk glikogen (atau bentuk cadangan makanan lain). Salah satu organ yang akan memberikan respon terhadap proses penyimpanan ini adalah sel-sel adiposa (lemak) yang akan memproduksi hormon leptin. Hormon leptin yang masuk ke dalam darah, segera diidentifikasi oleh nucleus ventromedial (pusat kenyang) yang akan menimbulkan sensasi kenyang.<sup>272</sup>

Asupan makanan yang terjadi terus menerus setelah hormon leptin meningkat, akan menyebabkan nucleus ventromedial hypothalamus berkurang sensitifitasnya terhadap hormon leptin. Hal ini menyebabkan seseorang sulit merasa kenyang walaupun sudah makan banyak atau kadar glukosa darah sudah tinggi. Kondisi ini akan melelahkan bagi pancreas yang menghasilkan insulin terus menerus. Organ pancreas yang rusak akan menghasilkan insulin yang tidak baik kualitasnya (imatur) dan kurang kuantitasnya, sehingga menyulitkan dalam melakukan penyimpanan cadangan makanan. Glukosa darah akan sulit diubah menjadi glikogen. Kondisi ini yang disebut diabetes mellitus.<sup>273</sup>

عَنِ الْمُقَدَّامِ بْنِ مَعْدِيكَرِبٍ قَالَ: سَمِعْتُ رَسُولَ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ يَقُولُ مَا مَلَآ  
 آدَمِيَّ وَعَاءٌ شَرًّا مِنْ بَطْنٍ بِحَسْبِ ابْنِ آدَمَ أَكْلَاتٌ يُقْمَنُ صُلْبُهُ فَإِنْ كَانَ لَا مَحَالَةَ فَتُلَّتْ  
 لِطَعَامِهِ وَتُلَّتْ لِشَرَابِهِ وَتُلَّتْ لِنَفْسِهِ

*“Dari Al-Miqdam bin Ma’dikarib radhiyallahu ‘anhu, ia berkata bahwa ia mendengar Rasulullah shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda, “Tidak ada tempat yang lebih jelek daripada memenuhi perut keturunan Adam. Cukup keturunan Adam mengonsumsi yang dapat menegakkan tulangnya. Kalau memang menjadi suatu*

<sup>272</sup> Roger et al., “The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective.”

<sup>273</sup> Lucio Della Guardia, Michael Thomas, and Hellas Cena, “Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis Can Be Influenced by Metabolic Acid Load,” *Nutrients* 10, no. 5 (May 15, 2018): 618

*keharusan untuk diisi, maka sepertiga untuk makannya, sepertiga untuk minumannya, dan sepertiga untuk nafasnya.”* (HR. Imam Ahmad nomor 15648, Tirmidzi nomor 2280, Ibnu Majah nomor 3286)

Dalam kitab Jamii Al-Ulum wa Al-Hikam, Ibnu Rajab menjelaskan bahwa makan sedikit itu lebih bermanfaat bagi kesehatan dibandingkan makan banyak. Imam Syafii juga menyatakan bahwa makan banyak akan mempengaruhi kecerdasan. Batasan makan banyak dan sedikit adalah, seseorang mengisi lambungnya hanya sepertiga atau hanya sampai tulang punggungnya tegak saja dan tidak sampai kenyang.<sup>274</sup>

مَا شَبِعَ آلُ مُحَمَّدٍ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ مِنْذُ قَدِمَ الْمَدِينَةَ مِنْ طَعَامٍ بَرَّ ثَلَاثَ لَيَالٍ تَبَاعًا  
حَتَّى قُبِضَ

*”Telah menceritakan kepada kami Utsman telah menceritakan kepada kami Jarir dari Manshur dari Ibrahim dari Al Aswad dari Aisyah dia berkata: ”Semenjak tiba di Madinah, keluarga Muhammad tidak pernah merasa kenyang dari makanan gandum hingga tiga malam berturut-turut sampai beliau meninggal”.* (HR Bukhary nomor 5973)

Tubuh manusia lebih dipersiapkan menghadapi kondisi lapar dari pada kekenyangan. Pada saat lapar (atau membutuhkan glukosa lebih banyak untuk aktivitas tertentu), lebih banyak hormon yang mendukung seperti indolamine, katekolamin, glukagon, *growth hormon*, bahkan hormon thyroid.<sup>275</sup> Dalam kondisi lapar, tubuh dapat mendapatkan glukosa dari jalur glikogenolisis atau pun glukoneogenesis. Fakta yang menarik dari proses glukoneogenesis yang berasal dari senyawa protein, akan meningkatkan kadar asam amino tryptophan yang akan mempertahankan kadar serotonin. Peningkatan kadar serotonin akan memperbaiki mood, rasa senang, bersemangat, dan kadar gula darah yang stabil. Sebaliknya, orang yang terlalu sering dalam kondisi kenyang, akan mengalami penurunan kadar serotonin, sehingga terjadi gangguan

---

<sup>274</sup> Ibnu Rajab Al-Hanbali, *Jaami' Al-'Ulum Wa Al-Hikam*, ed. Muhammad Fadel, 10th ed., 1432.

<sup>275</sup> Sayed and Mukherjee., *Physiology, Pancreas*.

mood, tidak bersemangat, dan kadar gula darah yang tidak stabil sehingga sering menimbulkan rasa lapar yang tidak terkontrol. Hal ini yang menjelaskan mengapa pada beberapa orang, stress psikis bisa memicu nafsu makan.<sup>276</sup> Makanan yang cenderung dikonsumsi dalam kondisi serotonin rendah adalah yang tinggi gula, karena tubuh menganggap otak membutuhkan glukosa segera. Namun pemberian/ konsumsi gula tanpa melakukan pelatihan terhadap senyawa-senyawa amin aktif di atas, lebih berperan sebagai candu dan berisiko pada kondisi yang disebut toleransi gula. Glukosa akan segera menurun jumlahnya, tetapi otak menginginkan glukosa tetap tinggi dengan cara instan, sehingga rasa lapar yang tidak terkontrol menjadi salah satu cara tubuh memenuhi kebutuhan otak untuk glukosa.<sup>277</sup>

Lapar dalam hal ini menjadi gaya hidup minimalis yang dianut oleh Rasulullah SAW, sebagai salah satu upaya menjaga kesehatan dan kebugaran. Rasulullah SAW tidak pernah khawatir jika tidak memiliki sesuatu yang bisa dikonsumsi pada hari itu. Puasa atau diet merupakan latihan terbaik untuk menjaga stabilitas kadar glukosa darah. Dari uraian di atas dapat dipahami bahwa gangguan nafsu makan yang muncul pada kasus diabetes dapat dibantu dengan membiasakan berpuasa, yakni dengan mengembalikan fungsi-fungsi homeostatic menjadi seperti fisiologisnya. Secara langsung puasa juga menjadi faktor yang menurunkan kadar glukosa darah, sehingga memperbaiki konsentrasi darah dan mencegah terjadinya kerusakan dinding endotel.<sup>278</sup>

Dalam mengatasi diabetes, pola makan menjadi salah satu upaya dalam pencegahan ataupun penanganannya. Mengatasi diabetes tanpa mengatur pola makan – sekalipun mengurangi asupan gula – akan meningkatkan gangguan metabolisme kronis, dari jenis asidosis metabolik. Asidosis metabolik ringan terbukti mengganggu kerja insulin perifer. Kondisi ini berhubungan dengan resistensi insulin dan gangguan kontrol glikemik melalui gangguan

---

<sup>276</sup> Mohammed Ghalib Qutishat et al., "Correlation between Fear of Missing Out and Night Eating Syndrome among University Students," *Iranian Journal of Psychiatry* (March 13, 2022)

<sup>277</sup> Roger et al., "The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective."

<sup>278</sup> Daniel Herz et al., "Efficacy of Fasting in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review," *Nutrients* 15, no. 16 (August 10, 2023): 3525

jalur sinyal insulin intraseluler dan translokasi.<sup>279</sup> Aturan baku pola makan antidiabetes adalah tidak *ishraf* (tidak berlebihan). Gaya hidup *ishraf* dewasa ini menjadi gaya hidup yang biasa. Makna dari *ishraf* tidak hanya terpaku pada jumlah makanan yang dikonsumsi, akan tetapi juga pada bagaimana mengonsumsinya. Dalam hadist yang diriwayatkan Ibnu Majah dikatakan bahwa seseorang dikatakan *ishraf* jika ia mengonsumsi apapun yang disukainya (tidak ada pembahasan mengenai jumlah makanan yang dikonsumsi).<sup>280</sup> Gaya hidup FOMO (*Fear Of Missing Out*) yang umum terjadi dewasa ini membuat kita selalu mencoba rumah makan baru, jenis makanan yang kekinian, atau adanya budaya rapat atau silaturahmi yang harus diiringi dengan makan-makan, menjadikan diri kita rentan terkena kondisi diabetes. Selain itu gaya hidup FOMO juga dihubungkan dengan kondisi cemas, penurunan aktivitas fisik, gangguan tidur, gangguan irama sirkadian, ngemil pada malam hari, yang secara keseluruhan akan memperburuk kondisi diabetes atau menjadi faktor pencetus diabetes.<sup>281</sup>

عن أنس بن مالك رضي الله عنه أن رسول الله صلى الله عليه وسلم قال: من الإسراف أن تأكل ما اشتهيت

*"Diriwayatkan dari Anas Malik RA, Rasulullah SAW bersabda, "Salah satu ciri berlebihan (al-isiāf) Anda makan setiap yang Anda inginkan"."* (HR Ibnu Mājah nomor 3345)

## B. POLA MAKAN RASULULLAH SAW

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ

---

<sup>279</sup> Della Guardia, Thomas, and Cena, "Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis Can Be Influenced by Metabolic Acid Load."

<sup>280</sup> Ghalib Qutishat et al., "Correlation between Fear of Missing Out and Night Eating Syndrome among University Students."

<sup>281</sup> Ghalib Qutishat et al., "Correlation between Fear of Missing Out and Night Eating Syndrome among University Students."

“Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; karena sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu”. (QS Al-baqarah (2):168)

Allah SWT menciptakan berbagai ciptaanNya di atas muka bumi sebagai fasilitas dalam kehidupan manusia. Kendatipun begitu dalam pemanfaatannya, Allah SWT memberi batasan 1) halal; 2) thayib; dan 3) tidak mengikuti metode/ cara syaithan memanfaatkan fasilitas tersebut. Afghan menuliskan dalam artikelnya bahwa definisi syaithan dalam Al-qur’an adalah menjauh. Kata tersebut dimaknai lebih luas sebagai suatu sifat (syaithan dapat berupa jin dan manusia) yang menjauhi perintah dan arahan dari Allah SWT melalui Rasulullah SAW.<sup>282</sup> Dalam hal ini, seperti yang telah dijelaskan sebelumnya, jika Rasulullah SAW memerintahkan umatnya untuk tidak mengisi lambungnya lebih dari 1/3, maka setan akan berupaya sedemikian rupa agar manusia tidak mengikuti kaidah tersebut.

Rahmadi menuliskan dalam Kitab Pedoman Pengobatan Nabi, bahwa organ tubuh manusia ibarat mesin, yang layaknya harus difungsikan, dirawat, dan diberi waktu istirahat agar dapat tetap berperan optimal.<sup>283</sup> Pada pembahasan Diabetes Mellitus, dipahami bahwa organ pancreas adalah organ yang paling mengalami kesulitan dalam menghadapi tingginya gula darah penderitanya. Organ ini dipaksa memproduksi insulin sedemikian rupa, sehingga dapat jatuh pada suatu kondisi *exhausted*, dan tidak mampu lagi menghasilkan insulin normal. Salah satu perintah Allah SWT dalam Al-qur’an adalah untuk tidak berlebih-lebihan.<sup>284</sup> Salah satu indikasi bahwa seseorang sudah berlebih dalam hal makanan adalah ketika organ tubuhnya – misalnya pancreas – mengalami *exhausted*. Tentu saja dalam hal ini, ukuran berlebih menjadi sangat personal.

وَكُلُوا وَاشْرَبُوا وَلَا تُسْرِفُوا إِنَّهُ لَا يُحِبُّ الْمُسْرِفِينَ

<sup>282</sup> Jawad Anwari, “A Comparative Study of the Islamic Satan and the Miltonic Satan,” *Theory and Practice in Language Studies* 10, no. 10 (October 1, 2020): 1254

<sup>283</sup> Agus Rahmadi, *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi* (Jakarta, 2019).

<sup>284</sup> Roger et al., “The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective.”

*"Makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan". (QS Al-a'raf (7):31)*

## 1. Memperhatikan Makanan

Rasulullah SAW adalah flexitarian, sebagian besar makanan yang beliau konsumsi adalah *plant based*. Rasulullah SAW juga menghindari makan daging merah dan produk hewan lainnya setiap hari.<sup>285</sup> Menurut hadist yang disampaikan Umar bin al-Khattab RA, Rasulullah SAW bersabda:

إِيَّاكُمْ وَاللَّحْمَ فَإِنَّ لَهُ صَرَاوَةً كَصَرَاوَةِ الْخَمْرِ

*"Waspadalah terhadap daging. Itu memiliki ketagihan seperti kecanduan anggur". (HR Malik)*

Barnard dan tim melaporkan bahwa pemakan daging (minimal seminggu sekali) pada kelompok Advent – secara aturan agama dilarang mengonsumsi daging merah – memiliki risiko terkena Diabetes Mellitus tipe 2 1,9 kali lebih tinggi dari kelompok Advent yang vegetarian.<sup>286</sup>

Dari sebuah hadist yang diriwayatkan oleh muttafaqun alaih, dari Aisyah ra menyampaikan bahwa keluarga Rasulullah SAW tidak pernah memakan roti tepung dua hari berturut-turut sampai akhir hayatnya. Hal ini menunjukkan bahwa Rasulullah SAW pun melakukan pembatasan konsumsi karbohidrat.

Selain Rasulullah SAW memperhatikan makanan, Rasulullah SAW juga mengajarkan mengenai waktu makan. Banyak orang meninggalkan makan malam untuk menurunkan berat badan dan mencegah terjadinya Diabetes Mellitus. Namun dalam kenyataannya sebuah penelitian justru menunjukkan, melewatkan makan malam menjadi prediktor insiden Diabetes Mellitus tipe 2.<sup>287</sup>

---

<sup>285</sup> Emma J. Derbyshire, "Flexitarian Diets and Health: A Review of the Evidence-Based Literature," *Frontiers in Nutrition* 3 (January 6, 2017)

<sup>286</sup> Neal Barnard, Susan Levin, and Caroline Trapp, "Meat Consumption as a Risk Factor for Type 2 Diabetes," *Nutrients* 6, no. 2 (February 21, 2014): 897–910

<sup>287</sup> Allie S. Carew et al., "Prospective Study of Skipping Meals to Lose Weight as a Predictor of Incident Type 2 Diabetes With Potential Modification by Cardiometabolic Risk Factors: The Canadian 1995 Nova Scotia Health Survey," *Canadian Journal of Diabetes* 45, no. 4 (June 2021): 306–312



Rasulullah SAW bersabda

إِذَا قَدِمَ الْعِشَاءَ فَابْدِءُوا بِهِ قَبْلَ أَنْ تُصَلُّوا صَلَاةَ الْمَغْرِبِ وَلَا تَعْجَلُوا عَنْ عَشَائِكُمْ

*“Jika makan malam telah dihidangkan, maka dahulukan makan malam sebelum menunaikan salat Magrib dan jangan tergesa-gesa menyantap makan malam kalian!”* (HR Muttafaqun alaihi)

Rasulullah SAW mengawalkan makan malam dan tidak menganjurkan tidur setelah makan. Jika ditinjau dari hadist di atas, maka kebiasaan Rasulullah SAW makan malam adalah sekitar waktu magrib. Hal ini juga dikuatkan oleh beberapa hadist yang lain, bahwa Rasulullah SAW baru akan tidur setelah shalat Isya dan beliau juga melarang kita untuk berbaring setelah makan. Sehingga hadist-hadist menjelaskan bahwa makan malam dilakukan oleh Rasulullah SAW sebelum melaksanakan sholat Isya, yakni sekitar waktu magrib.

عن أبي برزة أن رسول الله صلى الله عليه وسلم كان يكره النوم قبل العشاء والحديث

بعدها

*“Dari Abi Barzah, bahwa Nabi SAW tidak suka tidur sebelum shalat isya dan tidak berbincang-bincang setelahnya”.* (HR. Bukhari no. 535, Muslim no. 1026)

عن عائشة قالت : ما نام رسول الله يأتي قبل العشاء ولا سمر بعدها

*“Aisyah berkata: Rasulullah SAW tidak tidur sebelum isya dan tidak berbincang-bincang setelahnya”.* (HR. Ibnu Majah no. 94)

Rasulullah SAW juga menganjurkan untuk menyegerakan berbuka. Hadist ini selain mengindikasikan keutamaan berbuka/ ifthar setelah puasa seharian, juga menunjukkan bahwa makan malam sebaiknya dilakukan pada waktu seputar magrib. Yang menariknya lagi, sebuah penelitian melakukan pemeriksaan gula darah 24 jam pada dua kelompok subjek penelitian, yakni yang makan malam telat (setelah pukul 21.00) dan yang makan malam awal (pukul 18.00). Secara signifikan, kelompok yang makan malam lebih awal memiliki fluktuasi level glukosa yang lebih baik

dibandingkan kelompok yang makan malam telat, bahkan pada saat pemeriksaan gula darah postprandial setelah makan pagi.<sup>288</sup>

لَا يَزَالُ النَّاسُ بِخَيْرٍ مَا عَجَّلُوا الْفِطْرَ

"Manusia senantiasa berada dalam kebaikan selama mereka menyegerakan waktu berbuka." (HR Bukhari, Muslim, dan Tirmidzi)

## 2. Makan Jangan Berlebihan

Sebuah studi menunjukkan bahwa *eating disorder* umum dijumpai pada penderita diabetes mellitus 1 ataupun 2. *Eating disorder* yang kerap ditemui adalah *boulimia nervosa* dan *binge eating*.<sup>289</sup> *Boulimia nervosa* adalah kebiasaan makan berlebihan yang dilanjutkan dengan memuntahkan makanan dengan sengaja karena ada ketakutan peningkatan berat badan.<sup>290</sup> Sedangkan *binge eating* adalah memakan makanan dalam jumlah banyak dalam waktu singkat tanpa ada kemampuan mengontrol makan.<sup>291</sup> Studi tersebut menjelaskan bahwa pasien diabetes mellitus – baik tipe 1 atau tipe 2 – dapat mengalami kemunculan emosi negatif saat terjadi peningkatan gula darah dan salah satu kompensasi yang dilakukan adalah *binge eating*. Pasien diabetes yang mengalami distress ini berisiko mengalami perburukan indeks glisemik dan peningkatan level glukosa darah postprandial yang lebih tinggi dari penderita diabetes yang tidak mengalami distress.<sup>292</sup>

Sebuah studi cohort di Jepang dilakukan pada 2.050 laki-laki, untuk melihat kecepatan makan dengan kejadian diabetes mellitus tipe 2. Setelah 7 tahun dilaporkan bahwa 177 orang mengalami Diabetes Mellitus tipe 2 yang keseluruhannya adalah

---

<sup>288</sup> Kaho Nakamura et al., "Eating Dinner Early Improves 24-h Blood Glucose Levels and Boosts Lipid Metabolism after Breakfast the Next Day: A Randomized Cross-Over Trial," *Nutrients* 13, no. 7 (July 15, 2021): 2424

<sup>289</sup> Ashley A. Moskovich et al., "Real-Time Predictors and Consequences of Binge Eating among Adults with Type 1 Diabetes," *Journal of Eating Disorders* 7, no. 1 (December 18, 2019): 7

<sup>290</sup> Ashish Jain and Musa Yilanli., "Bulimia Nervosa," *National Library of Medicine (Statpearls)*, June 2023).

<sup>291</sup> Phillipa Hay, "Current Approach to Eating Disorders: A Clinical Update," *Internal Medicine Journal* 50, no. 1 (January 14, 2020): 24–29

<sup>292</sup> Moskovich et al., "Real-Time Predictors and Consequences of Binge Eating among Adults with Type 1 Diabetes."

tipe makan yang cepat.<sup>293</sup> Ketika gaster menerima makanan dan mengalami distensi, membutuhkan waktu 20 menit bagi otak untuk dapat mengetahui sudah terjadi distensi pada gaster. Penelitian ini menjelaskan bahwa makan cepat berpotensi menyebabkan seseorang makan menjadi lebih banyak.<sup>294</sup> Penelitian lain juga melaporkan bahwa akan cepat akan memicu sitokin tertentu, seperti kadar interleukin-1 $\beta$  dan interleukin-6, yang pada akhirnya meningkatkan resistensi insulin.<sup>295</sup>

قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ: الْعَجَلَةُ مِنَ الشَّيْطَانِ

“*Sesungguhnya sikap tergesa-gesa itu dari syaithan.*” (HR At-Tirmidzi no 2012)

### C. PUASA

Puasa atau shaum adalah ibadah kuno yang tidak hanya dilaksanakan oleh umat Rasulullah SAW. Dari sejak zaman Yunani Kristen Ortodoks, Yahudi, Puasa Daniel, Shaum Ramadhan, Budhaisme, dan Hinduisme memiliki ritual puasa. Panjangnya berbeda-beda dari 40 hari hingga tidak menentu harinya. Yahudi berpuasa pada bulan ke-7 (bulan Judaism) hingga 25 jam selama 10 hari. Sebuah penelitian membandingkan puasa-puasa ini dan disimpulkan bahwa berpuasa pada umumnya akan meningkatkan imunitas dan meningkatkan aktifitas anti inflamasi pada tubuh.<sup>296</sup>

Patterson dan tim melakukan penelitian pada beberapa model *intermittent fasting*, dari yang diperuntukkan orang obesitas dan tidak sehat hingga untuk mereka yang tidak obesitas dan sehat, masing-masing memiliki polanya sendiri. Tujuan *fasting* di sini secara umum adalah untuk mengurangi berat badan dan

---

<sup>293</sup> Sai Krishna Gudi, “Eating Speed and the Risk of Type 2 Diabetes: Explorations Based on Real-World Evidence,” *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 25, no. 2 (June 30, 2020): 80–83

<sup>294</sup> B Barkeling et al., “Characterization of Obese Individuals Who Claim to Detect No Relationship between Their Eating Pattern and Sensations of Hunger or Fullness,” *International Journal of Obesity* 31, no. 3 (March 5, 2007): 435–439,

<sup>295</sup> Taizo Matsuki et al., “IL-1 Plays an Important Role in Lipid Metabolism by Regulating Insulin Levels under Physiological Conditions,” *The Journal of Experimental Medicine* 198, no. 6 (September 15, 2003): 877–888

<sup>296</sup> Carla Venegas-Borsellino, Sonikpreet, and Robert G. Martindale, “From Religion to Secularism: The Benefits of Fasting,” *Current Nutrition Reports* 7, no. 3 (September 9, 2018): 131–138

kegiatan fasting akan berhenti pada saat berat badan yang diinginkan tercapai. Pada umumnya, puasa dilakukan secara *time restricted feeding*, namun ada juga yang *alternate day* dan *modified regimen* yang hanya membatasi intake harian. Patterson menggolongkan puasa Ramadhan sebagai *time restricted feeding* karena setelah ifthar, pelakunya diperbolehkan mengonsumsi makanan ad libitum. Bagi Patterson, puasa Ramadhan dianggap tidak mengikuti irama sirkadian untuk berpuasa, karena justru ketika kortisol rendah, pelakunya berbuka (malam hari), sedangkan ketika kortisol tinggi (siang hari) pelakunya menahan makan.<sup>297</sup>

قُلْتُ يَا رَسُولَ اللَّهِ مُزِنِي بِأَمْرٍ يَنْفَعَنِي اللَّهُ بِهِ قَالَ عَلَيْكَ بِالصِّيَامِ فَإِنَّهُ لَا مِثْلَ لَهُ

"Aku mengatakan: 'Wahai Rasulullah shallallahu 'alaihi wa sallam, perintahkan aku dengan suatu perintah yang dengannya Allah memberikan manfaat kepadaku', beliau bersabda: "Hendaklah kamu berpuasa, karena ia tidak ada bandingannya." (HR Nasai nomor 2191)

Dalam Islam berpuasa tidak sekedar menurunkan berat badan atau menurunkan kadar glukosa darah. Dalam Islam berpuasa lebih kepada sebuah penyerahan diri kepada kehendak Allah SWT, mendisiplinkan diri, meningkatkan empati, dan menguatkan mental dalam mencapai sebuah tujuan.

عن أبي هريرة رضي الله عنه قال : قال رسول الله صلى الله عليه وسلم : قال الله :  
كُلُّ عَمَلٍ ابْنِ آدَمَ لَهُ إِلَّا الصِّيَامَ فَإِنَّهُ لِي وَأَنَا أَجْزِي بِهِ

"Dari Abu Hurairah Radhiyallahu'anhu berkata, Rasulullah Shalla-llahu'alai wa sallam bersabda, "Allah berfirman, "Semua amal anak Adam untuknya kecuali puasa. Ia untuk-Ku dan Aku yang akan membalasnya." (HR Bukhari nomor 1761 dan Muslim nomor 1946)

Rahmadi menjelaskan, terkait dengan kondisi Diabetes Mellitus, puasa memiliki beberapa manfaat, antara lain menurunkan kadar gula darah, memperpanjang umur, menambah kesu-

---

<sup>297</sup> Ruth E. Patterson et al., "Intermittent Fasting and Human Metabolic Health," *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115, no. 8 (August 2015): 1203–1212

buran/membantu pertumbuhan, mencerdaskan otak, menurunkan kolesterol, dan menurunkan berat badan.<sup>298</sup>

Semua jenis puasa akan menurunkan glukosa darah.<sup>299</sup> Dengan melakukan pembatasan *intake*, sudah pasti bahan baku yang akan dipecah menjadi glukosa juga akan berkurang. Namun yang diinginkan dalam melakukan puasa pada kasus diabetes mellitus atau pencegahannya, bukan hanya sekedar menurunkan level glukosa darah, melainkan juga level Haemoglobine yang tergliskasinya (HbA1c). HbA1c menunjukkan kadar gula yang menempel pada sel darah merah. Karena usia sel darah merah kurang lebih 120 hari, maka kadar HbA1c dapat memberikan gambaran kadar glukosa darah rata-rata dalam 3-4 bulan. HbA1c yang lebih dari 7 menunjukkan tingginya kadar glukosa darah yang menempel pada sel darah merah, sekalipun level glukosa darahnya saat itu rendah.<sup>300</sup>

Puasa Ramadan telah terbukti dapat menurunkan kadar HbA1c dan mengembalikan resistensi insulin. Selain itu puasa Ramadhan menunjukkan adanya perubahan berat badan dan level kolesterol yang signifikan pada subjek penelitian. Suatu hal positif, puasa Ramadhan untuk muslimin dilakukan di seluruh negara secara bersamaan, sehingga meningkatkan komitmen dan memudahkan untuk pelaksanaannya.<sup>301</sup> Sebagai catatan, hasil penelitian didapatkan dari subjek yang dikontrol pada saat berbuka dan sahur. Sebaliknya, ditemukan juga bahwa kontrol glisemik dan profil lipid pasca Puasa Ramadhan sangat bervariasi hasilnya dipengaruhi dari tradisi yang dianut masyarakat dalam menjalankan ritual selama bulan Ramadhan.<sup>302</sup> Salah satu ritual yang sering dijumpai di Indonesia dan beberapa negara tetangga adalah budaya takjil. Budaya takjil dianggap positif karena meningkatkan kualitas hablum minannas. Namun di sisi lain, budaya takjil hampir selalu disertai dengan pembagian makanan manis dan ngabu-

---

<sup>298</sup> Rahmadi, *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi*.

<sup>299</sup> Venegas-Borsellino, Sonikpreet, and Martindale, "From Religion to Secularism: The Benefits of Fasting."

<sup>300</sup> Shariq I. Sherwani et al., "Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients," *Biomarker Insights* 11 (January 3, 2016): BMI.S38440

<sup>301</sup> Mahreen Saeed et al., "Intermittent Fasting: A User-Friendly Method for Type 2 Diabetes Mellitus," *Cureus* (November 8, 2021)

<sup>302</sup> Farhana Osman, Sumanto Haldar, and Christiani Jeyakumar Henry, "Effects of Time-Restricted Feeding during Ramadan on Dietary Intake, Body Composition and Metabolic Outcomes," *Nutrients* 12, no. 8 (August 17, 2020): 2478

burit.<sup>303</sup> Ngabuburit pada tradisi asalnya berarti menikmati penghujung hari (senja) dengan berjalan-jalan. Namun pada bulan Ramadan istilah ngabuburit bergeser menjadi menunggu waktu berbuka atau mencari makanan untuk berbuka, di tempat keramaian. Budaya ngabuburit dilaporkan berkorelasi dengan perilaku konsumtif sebesar 0,424 (korelasi sedang). Yang tentu saja manfaat melaksanakan puasa, bertolak belakang dengan budaya-budaya ini.<sup>304</sup>

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا كُتِبَ عَلَيْكُمُ الصِّيَامُ كَمَا كُتِبَ عَلَى الَّذِينَ مِن قَبْلِكُمْ لَعَلَّكُمْ تَتَّقُونَ  
أَيَّامًا مَّعْدُودَتٍ ۚ فَمَن كَانَ مِنكُم مَّرِيضًا أَوْ عَلَىٰ سَفَرٍ فَعِدَّةٌ مِّنْ أَيَّامٍ أُخَرَ وَعَلَىٰ الَّذِينَ  
يُطِيقُونَهُ فِدْيَةٌ طَعَامُ مِسْكِينٍ ۗ فَمَن تَطَوَّعَ خَيْرًا فَهُوَ خَيْرٌ لَّهُ وَأَن تَصُومُوا خَيْرٌ لَّكُمْ إِن  
كُنتُمْ تَعْلَمُونَ

*"Hai orang-orang yang beriman, diwajibkan atas kamu berpuasa sebagaimana diwajibkan atas orang-orang sebelum kamu agar kamu bertakwa, (yaitu) dalam beberapa hari yang tertentu. Maka barangsiapa diantara kamu ada yang sakit atau dalam perjalanan (lalu ia berbuka), maka (wajiblah baginya berpuasa) sebanyak hari yang ditinggalkan itu pada hari-hari yang lain. Dan wajib bagi orang-orang yang berat menjalankannya (jika mereka tidak berpuasa) membayar fidyah, (yaitu): memberi makan seorang miskin. Barangsiapa yang dengan kerelaan hati mengerjakan kebajikan, maka itulah yang lebih baik baginya. Dan berpuasa lebih baik bagimu jika kamu mengetahui". (QS Al-Baqarah (2):183-184)*

Merujuk pada ayat di atas, tujuan berpuasa tidak semata-mata menahan haus dan lapar dan tidak semata-mata menurunkan kadar gula darah, memperbaiki profil lipid, serta mengurangi berat badan. Lebih dari semua itu, berpuasa memiliki tujuan yang lebih agung yakni mencapai level taqwa. Jika seseorang sudah mencapai

<sup>303</sup> Robiah Awaliyah and Ibrahim Syaib Z, "The Phenomenon of Sharing Takjil in the Month of Ramadan in Indonesia: Study of Ma'anil Hadith," in *Gunung Djati Conference Series*, 2021.

<sup>304</sup> Selvi Vebriyanti and Ganjar Eka Subakti, "Pengaruh Budaya Ngabuburit Pada Bulan Ramadhan Terhadap Perilaku Konsumtif Umat Islam," *Jurnal Agama dan Perubahan Sosial* 7, no. 2 (2023): 252-266.

level taqwa, maka insyaallah, akan diberi kemudahan bagi Allah SWT untuk mendapatkan kesehatannya. Karakter yang harus diraih untuk mencapai derajat taqwa dapat dilihat dalam QS Ali Imran (3):134-135 di bawah ini.

الَّذِينَ يُنْفِقُونَ فِي السَّرَّاءِ وَالضَّرَّاءِ وَالْكُظُمِينَ الْغَيْظِ وَالْعَافِينَ عَنِ النَّاسِ وَاللَّهُ يُحِبُّ  
 الْمُحْسِنِينَ وَالَّذِينَ إِذَا فَعَلُوا فَحِشَةً أَوْ ظَلَمُوا أَنْفُسَهُمْ ذَكَرُوا اللَّهَ فَاسْتَغْفَرُوا لِذُنُوبِهِمْ  
 وَمَنْ يَغْفِرِ اللَّهُ فَمَا لَهُ مِنْ دُونِ اللَّهِ إِلَّا اللَّهُ وَلَمْ يُصِرُّوا عَلَىٰ مَا فَعَلُوا وَهُمْ يَعْلَمُونَ

*”(yaitu) orang-orang yang menafkahkan (hartanya), baik di waktu lapang maupun sempit, dan orang-orang yang menahan amarahnya dan memaafkan (kesalahan) orang. Allah menyukai orang-orang yang berbuat kebajikan. Dan (juga) orang-orang yang apabila mengerjakan perbuatan keji atau menganiaya diri sendiri, mereka ingat akan Allah, lalu memohon ampun terhadap dosa-dosa mereka dan siapa lagi yang dapat mengampuni dosa selain dari pada Allah? Dan mereka tidak meneruskan perbuatan kejinya itu, sedang mereka mengetahui”.* (QS Ali Imran (3):134-135)

#### D. POLA TIDUR DAN MANAGEMEN STRES

Tidur malam rupanya sangat berkaitan dengan kejadian Diabetes Mellitus. Tidur merupakan keadaan fisiologis dengan penurunan metabolisme dan berfungsi reparatif. Pada saat tidur terjadi peningkatan simpanan glikogen dan sintesis peptida. Tidur normal -- terutama pada fase *Non Rapid Eye Movement* (NREM) – ditandai rendahnya penggunaan glukosa oleh otak dan jaringan aktif metabolik lainnya. Perubahan toleransi glukosa yang berhubungan dengan sirkadian dan tidur terjadi pada subjek normal, namun terdapat data yang bertentangan mengenai metabolisme lipid selama tidur.<sup>305</sup> Beberapa dekade terakhir ini, durasi tidur nampaknya semakin berkurang. Orang banyak menggunakan waktu malam untuk bekerja, beraktivitas dengan

---

<sup>305</sup> Marina Khalil et al., “The Association between Sleep and Diabetes Outcomes – A Systematic Review,” *Diabetes Research and Clinical Practice* 161 (March 2020): 108035

teman di luar rumah, bahkan olahraga.<sup>306</sup> Sebuah penelitian *cross-sectional* dan longitudinal yang menunjukkan adanya hubungan antara durasi tidur pendek dan prevalensi diabetes tipe 2. Penelitian ini juga melaporkan keterkaitan gangguan homeostasis glukosa pada individu normal. Kurangnya durasi tidur malam juga dikaitkan dengan kejadian obesitas, meskipun masih banyak faktor lain yang mempengaruhinya seperti faktor psikologis dan asupan makan (*snacking*). *Obstructive Sleep Apnea* (OSA) adalah gangguan tidur akibat terputusnya aliran udara nafas, yang mengakibatkan hipoksia intermiten dan fragmentasi tidur. Banyak penelitian yang mengatakan OSA berkaitan dengan gangguan toleransi glukosa. Peranan OSA masih dipertanyakan sebagai variabel utama atau sebagai variabel perantara, karena obesitas adalah faktor risiko utama kejadian OSA. Ringkasnya, kualitas dan kuantitas tidur mungkin mempunyai pengaruh yang besar terhadap obesitas dan diabetes tipe 2.<sup>307</sup>

إِذَا أَتَيْتَ مَضْجَعَكَ فَتَوَضَّأْ وَضُوءَكَ لِلصَّلَاةِ ثُمَّ اضْطَجِعْ عَلَى شِقِّكَ الْأَيْمَنِ

"Apabila kamu hendak tidur, maka berwudlulah sebagaimana kamu berwudlu untuk shalat. Setelah itu berbaringlah dengan miring ke kanan". (HR Bukhari nomor 5836)

عَنْ النَّبِيِّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَنَّهُ كَانَ إِذَا وَجَدَ الرَّجُلَ رَاقِدًا عَلَى وَجْهِهِ لَيْسَ عَلَى عَجْزِهِ شَيْءٌ رَكَضَهُ بِرِجْلِهِ وَقَالَ هِيَ أَبْغَضُ الرَّفَدَةِ إِلَى اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

"Dari Nabi shallallahu 'alaihi wa sallam bahwasanya: Bila beliau mendapatkan seseorang yang sedang tidur dengan menelungkupkan wajahnya, dengan pantat tidak diselimuti kain yang bisa disepakinya dengan kaki, beliau bersabda: "Itu adalah posisi tidur yang paling dibenci Allah 'azza wajalla." (HR Ahmad nomor 18639)

---

<sup>306</sup> Dessi P. Zaharieva and Michael C. Riddell, "Prevention of Exercise-Associated Dysglycemia: A Case Study-Based Approach," *Diabetes Spectrum* 28, no. 1 (February 1, 2015): 55-62,.

<sup>307</sup> Omar Mesarwi et al., "Sleep Disorders and the Development of Insulin Resistance and Obesity," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 42, no. 3 (September 2013): 617-634



Rasulullah SAW memiliki kebiasaan tidur miring ke kanan dengan tangan kanan diletakkan di bawah pipinya. Posisi ini dikenal dengan istilah dekubitus lateral, yakni posisi tidur yang paling dianjurkan untuk mencegah terjadinya OSA. Rasulullah SAW juga mengatakan bahwa tidur tengkurap – tidur di atas perut – adalah posisi tidur yang paling tidak disukai Allah SWT. Hal ini juga dijelaskan bahwa posisi tidur seperti ini adalah posisi tidur yang berpotensi meningkatkan asam lambung dan meningkatkan kejadian *Gastroesophageal Reflux Disease* (GERD), di mana GERD salah satu faktor risiko OSA.<sup>308</sup>

وَجَعَلْنَا نَوْمَكُمْ سُبَاتًا وَجَعَلْنَا اللَّيْلَ لِبَاسًا

*"Dan Kami jadikan tidurmu untuk istirahat. Dan Kami jadikan malam sebagai pakaian". (QS An-naba (78):9-10)*

وَمِنْ رَحْمَتِهِ جَعَلَ لَكُمُ اللَّيْلَ وَالنَّهَارَ لِتَسْكُنُوا فِيهِ وَلِتَبْتَغُوا مِنْ فَضْلِهِ وَلِعَلَّكُمْ تَشْكُرُونَ

*"Dan karena rahmat-Nya, Dia jadikan untukmu malam dan siang, supaya kamu beristirahat pada malam itu dan supaya kamu mencari sebahagian dari karunia-Nya (pada siang hari) dan agar kamu bersyukur kepada-Nya". (QS Al-qashash (28):73)*

Beberapa ahli tafsir menjelaskan ayat di atas, bahwa Allah SWT menjadikan malam sebagai pakaian yang bersifat menyeliputi, menyelubungi, menentramkan. Pengibaratan ini dapat dikaitkan sebagai aktivitas tidur malam yang sangat berperan di dalam konservasi energi dan perbaikan sel. Konservasi energi ditandai dengan peningkatan glikogenesis. Di otak juga terjadi peningkatan penyimpanan glikogen, ATP, dan sintesis peptida. Pada saat tidur juga terjadi penurunan penggunaan oksigen yang menyebabkan suhu basal tubuh menurun 10%. Hormon-hormon pertumbuhan juga meningkat seperti *Growth hormone* (GH) pada saat tidur, terutama pada fase *slow wave*. Peningkatan level GH akan menginduksi lipolisis perifer dan resistensi insulin untuk lipid, yang mungkin berfungsi untuk menghemat katabolisme

<sup>308</sup> Qianyin Zhu et al., "Causal Association between Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux Disease: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study," *Frontiers in Genetics* 14 (April 5, 2023)

simpanan protein dan glukosa. Sebaliknya aksis hipofisis-hipotalamus-adrenal ditekan pada saat tidur (terutama tidur NREM) yang menurunkan kontraksi otot, kadar kortisol, dan tidak terjadinya glikogenolisis.<sup>309</sup> Hal inilah yang menyebabkan tidur menjadi sarana perbaikan stres fisik maupun psikis.

Rahmadi menjelaskan bahwa penurunan fosforilasi Akt terkait resistensi insulin terjadi karena regulasi negatif reseptor insulin melalui mekanisme pengurangan aktivitas fosfatidylinositol 3-kinase (PI3K) dan gangguan fosforilasi Akt yang terkait dengan rasa lapar atau nafsu makan dan asupan kalori. Tidur malam yang terganggu atau terlalu singkat menyebabkan peningkatan ghrelin dan penurunan leptin dikarenakan tidur singkat memberikan lebih banyak waktu untuk makan serta kelelahan. Peningkatan ghrelin akan memicu lapar, potensi melakukan *snacking*, dan pada akhirnya terjadi peningkatan berat badan. Sementara itu, durasi tidur pendek dikaitkan dengan gejala depresi dan faktor risiko diabetes lainnya. Kondisi ini juga terjadi pada individu yang pola tidurnya tidak sesuai dengan irama sirkadian sekalipun jumlah tidur secara keseluruhan lebih dari 8 jam, tetapi tidak pada malam hari. Kurangnya durasi tidur pada malam hari memang menjadi salah satu faktor risiko peningkatan stres fisik dan mental, mencegah terjadinya obesitas, dan peningkatan kadar gula darah yang mendukung terjadinya diabetes mellitus.<sup>310</sup>

## E. LATIHAN FISIK

Abu Hurairah ra menceritakan mengenai cara Rasulullah SAW berjalan, yang penuh semangat tapi tidak tergesa-gesa.

وَلَا رَأَيْتُ شَيْئًا أَحْسَنَ مِنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ كَانَ الشَّمْسُ تَجْرِي فِي وَجْهِهِ وَمَا رَأَيْتُ أَحَدًا أَسْرَعَ فِي مَشِيَّتِهِ مِنْ رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ كَأَنَّمَا الْأَرْضُ تُطْوَى لَهُ إِنَّهَا لَتُجْهَدُ أَنْفُسَنَا وَإِنَّهُ لَغَيْرُ مُكْتَرَبٍ

---

<sup>309</sup> Mesarwi et al., "Sleep Disorders and the Development of Insulin Resistance and Obesity."

<sup>310</sup> Rahmadi, *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi*.

*“Tidak pernah aku melihat orang yang lebih tampan selain Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam. Matahari bersinar di wajahnya. Dan aku tidak pernah melihat orang yang lebih cepat dalam berjalan selain Rasulullah shallallahu ‘alaihi wasallam. Seakan-akan bumi dilipat bagi beliau, bahkan kami harus bersungguh-sungguh (jika berjalan bersama beliau) dan beliau bukan orang yang cuek.”* (HR. At-Tirmidzi nomor118)

Sedangkan Ali Ibnu Abi Thalib ra menggambarkan cara berjalan Rasulullah SAW seperti menghentak. Hal ini dijelaskan oleh Ali Al-qari bahwa Rasulullah SAW berjalan seperti tentara yang bersemangat dan cepat, benar-benar mengangkat kakinya dari tanah, tidak menyeret, tidak seperti orang loyo, atau seperti orang sombong.<sup>311</sup>

إِذَا مَشَى تَكْفَأُ تَكْفَأًا كَأَنَّمَا يَنْحَطُّ مِنْ صَبَبٍ

*“Nabi shallallahu ‘alaihi wasallam jika berjalan menghentakkan kakinya seakan-akan ia turun dari tempat yang tinggi”.* (HR. At-Tirmidzi nomor120)

Schnyder dan tim menemukan adanya hormon yang dihasilkan oleh otot yang disebut dengan myokin dan irisin. Myokin analog dengan adipokin yang dijumpai pada sel-sel adiposa.<sup>312</sup> Myokin dan irisin akan dihasilkan oleh otot jika otot tersebut bergerak. Keduanya juga disebut dengan *hope hormone* karena sekresi dari myokin dan irisin akan memberikan rasa semangat dan rasa senang.<sup>313</sup> Hormon myokin ditemukan meningkat pada pasien prediabetes pada penelitian yang dilakukan oleh Schnyder, dan menurun secara bermakna pada pasien diabetes. Dijumpai juga penurunan kadar irisin dan myokin rendah dihubungkan dengan kontrol glisemik yang buruk.<sup>314</sup> Kesimpulannya hidup aktif (dengan ataupun tanpa olahraga

<sup>311</sup> *Asy-Syama'il Al-Muhammadiyah*

<sup>312</sup> Svenia Schnyder and Christoph Handschin, “Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: PGC-1 $\alpha$ , Myokines and Exercise,” *Bone* 80 (November 2015): 115–125

<sup>313</sup> Kahui Park et al., “Circulating Myokine Levels in Different Stages of Glucose Intolerance,” *Medicine* 99, no. 8 (February 2020): e19235

<sup>314</sup> Alexander A. Berezin et al., “Interplay between Myokine Profile and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Heart Failure,” *Diagnostics* 12, no. 12 (November 24, 2022): 2940

husus) sangat mendukung pencegahan dan perbaikan kondisi diabetes mellitus.

Islam sangat mendukung aktivitas fisik, sekalipun sederhana, bahkan banyak aktivitas fisik yang tergabung dengan kegiatan-kegiatan ibadah seperti sholat atau haji. Rasulullah SAW mengatakan bahwa setiap langkah menuju dan meninggalkan masjid dengan berjalan kaki akan dinilai ibadah. Rahmadi juga menuliskan bahwa berjalan kaki mungkin tidak memberikan efek yang sedemikian bermakna untuk kekuatan otot kaki, namun dapat meningkatkan hormon-hormon bahagia.<sup>315</sup> Dari Abu Musa ra, ia berkata bahwa Rasulullah SAW bersabda: “Sesungguhnya orang yang paling besar pahalanya di dalam shalat adalah yang paling jauh berjalan menuju tempat shalat, lalu yang jauh berikutnya. Dan orang yang menunggu shalat sampai ia melaksanakannya bersama imam lebih besar pahalanya daripada orang yang shalat kemudian tidur.” (HR. Bukhari dan Muslim).

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdul-Ghani, Muhammad A., Luke Norton, and Ralph A. DeFronzo. “Role of Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT 2) Inhibitors in the Treatment of Type 2 Diabetes.” *Endocrine Reviews* 32, no. 4 (August 2011): 515–531.
- Abebe, Belete Kuraz, and Mulugeta Tesfaye Alemayehu. “A Review of the Nutritional Use of Cowpea (*Vigna Unguiculata* L. Walp) for Human and Animal Diets.” *Journal of Agriculture and Food Research* 10, no. August (2022): 100383.
- Aeri, Vidhu, and Richa Raj. “Medicinal Properties of Bitter Gourd: Bioactives and Their Actions BT - The Bitter Gourd Genome.” edited by Chittaranjan Kole, Hideo Matsumura, and Tusar Kanti Behera, 33–44. Cham: Springer International Publishing, 2020. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-15062-4\\_3](https://doi.org/10.1007/978-3-030-15062-4_3).
- Afroj A. Shaikh, Mayur K. Kolhatkar, Dipak R. Sopane, and Ashish N.Thorve. “Review on: Diabetes Mellitus Is a Disease.” *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences* 13, no. 1 (March 2022): 102–109.
- Aging Analytics Agency. *Global Diabetes Industry Overview 2023*,

---

<sup>315</sup> Rahmadi, *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi*.

2023.

- Ahdiat, Adi. "Indonesia Punya Penderita Diabetes Tipe 1 Terbanyak Di ASEAN."
- Ahmad, Waqas, Ibrahim Jantan, and Syed N. A. Bukhari. "Tinospora Crispa (L.) Hook. f. & Thomson: A Review of Its Ethnobotanical, Phytochemical, and Pharmacological Aspects." *Frontiers in Pharmacology* 7 (March 21, 2016). <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fphar.2016.00059/abstract>.
- Al-Dhubiab, Bandar E. "Pharmaceutical Applications and Phytochemical Profile of Cinnamomum Burmannii." *Pharmacognosy Reviews* 6, no. 12 (2012): 125. <http://www.phcogrev.com/article/2012/6/12/1041030973-784799946>.
- Al-Hanbali, Ibnu Rajab. *Jaami' Al-'Ulum Wa Al-Hikam*. Edited by Muhammad Fadel. 10th ed., 1432.
- Alqunai, Mansur Suliman; Alrashid, Fauwaz Fahad. "Bariatric Surgery for the Management of Type 2 Diabetes Mellitus-Current Trends and Challenges: A Review Article." *American Journal of Translation Research* 14, no. 22 (2022): 1160–1171.
- Amery, Caroline M., and Malcolm Nattrass. "Fatty Acids and Insulin Secretion." *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2, no. 4 (July 2000): 213–221.
- Anwari, Jawad. "A Comparative Study of the Islamic Satan and the Miltonic Satan." *Theory and Practice in Language Studies* 10, no. 10 (October 1, 2020): 1254. <http://www.academypublication.com/issues2/tpls/vol10/10/10.pdf>.
- Arcidiacono, Biagio, Eusebio Chiefari, Anna Foryst-Ludwig, Giuseppe Currò, Giuseppe Navarra, Francesco S. Brunetti, Maria Mirabelli, et al. "Obesity-Related Hypoxia via MiR-128 Decreases Insulin-Receptor Expression in Human and Mouse Adipose Tissue Promoting Systemic Insulin Resistance." *eBioMedicine* 59 (September 2020): 102912.
- Ashcroft, F. M. "ATP-Sensitive Potassium Channelopathies: Focus on Insulin Secretion." *Journal of Clinical Investigation* 115, no. 8 (August 2005): 2047–2058.
- Ashish Jain, and Musa Yilanli. "Bulimia Nervosa." *National Lbrary of Medicine*. Statpearls, June 2023.
- Astuti, Novia Tri, Putri Rachma Novitasari, Raymond Tjandrawinata, Agung Endro Nugroho, and Suwijiyono Pramono. "Anti-Diabetic Effect of Andrographolide from Sambiloto Herbs (Andrographis

- Paniculata (Burm.f.) Nees) through the Expression of PPAR $\gamma$  and GLUT-4 in Adipocytes.” *Indonesian Journal of Biotechnology* 27, no. 4 (2022): 203–211.
- Awaliyah, Robiah, and Ibrahim Syaib Z. “The Phenomenon of Sharing Takjil in the Month of Ramadan in Indonesia: Study of Ma’anil Hadith.” In *Gunung Djati Conference Series*, 2021.
- Bahadoran, Zahra, Asghar Ghasemi, Parvin Mirmiran, Fereidoun Azizi, and Farzad Hadaegh. “Nitrate-Nitrite-Nitrosamines Exposure and the Risk of Type 1 Diabetes: A Review of Current Data.” *World Journal of Diabetes* 7, no. 18 (2016): 433.
- Barkeling, B, N A King, E Näslund, and J E Blundell. “Characterization of Obese Individuals Who Claim to Detect No Relationship between Their Eating Pattern and Sensations of Hunger or Fullness.” *International Journal of Obesity* 31, no. 3 (March 5, 2007): 435–439. <https://www.nature.com/articles/o803449>.
- Barnard, Neal, Susan Levin, and Caroline Trapp. “Meat Consumption as a Risk Factor for Type 2 Diabetes.” *Nutrients* 6, no. 2 (February 21, 2014): 897–910. <http://www.mdpi.com/2072-6643/6/2/897>.
- Behl, Tapan, and Anita Kotwani. “Exploring the Various Aspects of the Pathological Role of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Diabetic Retinopathy.” *Pharmacological Research* 99 (September 2015): 137–148.
- Berezin, Alexander A., Zeljko Obradovic, Evgen V. Novikov, Elke Boxhammer, Michael Lichtenauer, and Alexander E. Berezin. “Interplay between Myokine Profile and Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Heart Failure.” *Diagnostics* 12, no. 12 (November 24, 2022): 2940. <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/12/2940>.
- Bland, Rosemary, Danijela Markovic, Claire E. Hills, Susan V. Hughes, Susan L.F. Chan, Paul E. Squires, and Martin Hewison. “Expression of 25-Hydroxyvitamin D<sub>3</sub>-1 $\alpha$ -Hydroxylase in Pancreatic Islets.” *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 89–90 (May 2004): 121–125.
- Boyko, E J, J H Ahroni, V Stensel, R C Forsberg, D R Davignon, and D G Smith. “A Prospective Study of Risk Factors for Diabetic Foot Ulcer. The Seattle Diabetic Foot Study.” *Diabetes Care* 22, no. 7 (July 1999): 1036–1042.
- Brunton, S. “GLP-1 Receptor Agonists vs. DPP-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes: Is One Approach More Successful or Preferable than

- the Other?" *International Journal of Clinical Practice* 68, no. 5 (May 2014): 557–567.
- Bryan S. Quintanilla Rodriguez; Heba Mahdy. "Gestational Diabetes." *StatPearls* (2023).
- Buckley, B. S., J. Harreiter, P. Damm, R. Corcoy, A. Chico, D. Simmons, A. Vellinga, and F. Dunne. "Gestational Diabetes Mellitus in Europe: Prevalence, Current Screening Practice and Barriers to Screening. A Review." *Diabetic Medicine* 29, no. 7 (July 2012): 844–854.
- Bunck, Mathijs C., Anja Cornér, Bjorn Eliasson, Robert J. Heine, Rimma M. Shaginian, Marja-Riitta Taskinen, Ulf Smith, Hannele Yki-Järvinen, and Michaela Diamant. "Effects of Exenatide on Measures of  $\beta$ -Cell Function After 3 Years in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes." *Diabetes Care* 34, no. 9 (September 2011): 2041–2047.
- Carew, Allie S., Rania A. Mekary, Susan Kirkland, Olga Theou, Ferhan Siddiqi, Robin Urquhart, Chris Blanchard, et al. "Prospective Study of Skipping Meals to Lose Weight as a Predictor of Incident Type 2 Diabetes With Potential Modification by Cardiometabolic Risk Factors: The Canadian 1995 Nova Scotia Health Survey." *Canadian Journal of Diabetes* 45, no. 4 (June 2021): 306–312. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1499267120303774>.
- Cavallo, Maria Gisella, Danila Fava, Laura Monetini, Fortunata Barone, and Paolo Pozzilli. "Cell-Mediated Immune Response to  $\beta$  Casein in Recent-Onset Insulin-Dependent Diabetes: Implications for Disease Pathogenesis." *The Lancet* 348, no. 9032 (October 1996): 926–928.
- Cernea, Simona, and Minodora Dobreanu. "Diabetes and Beta Cell Function: From Mechanisms to Evaluation and Clinical Implications." *Biochemia Medica* (2013): 266–280.
- Chang, Annette M., Marla J. Smith, Andrzej T. Galecki, Cathie J. Bloem, and Jeffrey B. Halter. "Impaired  $\beta$ -Cell Function in Human Aging: Response to Nicotinic Acid-Induced Insulin Resistance." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91, no. 9 (September 2006): 3303–3309.
- Cherney, David Z.I., Bruce A. Perkins, Nima Soleymanlou, Maria Maione, Vesta Lai, Alana Lee, Nora M. Fagan, et al. "Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus." *Circulation*

- 129, no. 5 (February 2014): 587–597.
- Collier, J Jason, Tim E Sparer, Michael D Karlstad, and Susan J Burke. “Pancreatic Islet Inflammation: An Emerging Role for Chemokines.” *Journal of Molecular Endocrinology* 59, no. 1 (July 2017): R33–R46.
- Collins, Logan; Costello, Ryan A. *Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists. StatPearls*, 2023.
- Costello, Ryan A., Samar Nicolas, and Abhijit Shivkumar. *Sulfonylureas. StatPearls*, 2023.
- Damasceno, D. C., A. O. Netto, I. L. Iessi, F. Q. Gallego, S. B. Corvino, B. Dallaqua, Y. K. Sinzato, A. Bueno, I. M. P. Calderon, and M. V. C. Rudge. “Streptozotocin-Induced Diabetes Models: Pathophysiological Mechanisms and Fetal Outcomes.” *BioMed Research International* 2014 (2014): 1–11.
- DeFronzo, Ralph A., Devjit Tripathy, Dawn C. Schwenke, MaryAnn Banerji, George A. Bray, Thomas A. Buchanan, Stephen C. Clement, et al. “Prevention of Diabetes With Pioglitazone in ACT NOW.” *Diabetes* 62, no. 11 (November 2013): 3920–3926.
- DeFronzo, Ralph, G. Alexander Fleming, Kim Chen, and Thomas A. Bicsak. “Metformin-Associated Lactic Acidosis: Current Perspectives on Causes and Risk.” *Metabolism* 65, no. 2 (February 2016): 20–29.
- Derbyshire, Emma J. “Flexitarian Diets and Health: A Review of the Evidence-Based Literature.” *Frontiers in Nutrition* 3 (January 6, 2017). <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2016.00055/full>
- Djarot, Prasetyorini, Yulianita Yulianita, Novi Fajar Utami, Aditya Mahesa Putra, Yurena Irma Mulya Putri, Sri Melia Muhandianty, Tiara Akasi Suciyani, and Asep Syaepulrohman. “Bioactivities and Chemical Compositions of Cinnamomum Burmannii Bark Extracts (Lauraceae).” *Sustainability* 15, no. 2 (January 16, 2023): 1696. <https://www.mdpi.com/2071-1050/15/2/1696>.
- Duclos, M., J.-M. Oppert, B. Verges, V. Coliche, J.-F. Gautier, Y. Guezennec, G. Reach, and G. Strauch. “Physical Activity and Type 2 Diabetes. Recommendations of the SFD (Francophone Diabetes Society) Diabetes and Physical Activity Working Group.” *Diabetes & Metabolism* 39, no. 3 (May 2013): 205–216.
- Dunnigan, Samantha K., Hamid Ebadi, Ari Breiner, Hans D. Katzberg, Leif E. Lovblom, Bruce A. Perkins, and Vera Bril. “Conduction



- Slowing in Diabetic Sensorimotor Polyneuropathy.” *Diabetes Care* 36, no. 11 (November 2013): 3684–3690.
- Dutta, Siddhartha, Rima B Shah, Shubha Singhal, Sudeshna Banerjee Dutta, Sumit Bansal, Susmita Sinha, and Mainul Haque. “Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes.” *Drug Design, Development and Therapy* Volume 17 (June 2023): 1907–1932.
- Dutton, Gareth R., and Cora E. Lewis. “The Look AHEAD Trial: Implications for Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus.” *Progress in Cardiovascular Diseases* 58, no. 1 (July 2015): 69–75.
- Eggleton, Julie S., and Ishwarlal Jialal. *Thiazolidinediones*, 2023.
- Eldor, Roy, Ralph A. DeFronzo, and Muhammad Abdul-Ghani. “In Vivo Actions of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors.” *Diabetes Care* 36, no. Supplement\_2 (August 2013): S162–S174.
- ElSayed, Nuha A., Grazia Aleppo, Raveendhara R. Bannuru, Dennis Bruemmer, Billy S. Collins, Laya Ekhlaspour, Jason L. Gaglia, et al. “2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024.” *Diabetes Care* 47, no. Supplement\_1 (January 2024): S20–S42.
- Exton, J. H. “Mechanisms of Hormonal Regulation of Hepatic Glucose Metabolism.” *Diabetes/Metabolism Reviews* 3, no. 1 (January 1987): 163–183.
- Fadini, Gian Paolo, Saula Vigili de Kreutzenberg, Mauro Rigato, Stefano Brocco, Maria Marchesan, Antonio Tiengo, and Angelo Avogaro. “Characteristics and Outcomes of the Hyperglycemic Hyperosmolar Non-Ketotic Syndrome in a Cohort of 51 Consecutive Cases at a Single Center.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 94, no. 2 (November 2011): 172–179.
- Fatikhurokhmah, Hidayatul Maulida, and Rudiana Agustini. “Concentration Effect of Brotowali Stem (*Tinospora Crispa* (L.)) in Ethanol Extracts on the A-Glukosidase Enzyme Inhibition.” *Indonesian Journal of Chemical Science* 11, no. 3 (2022).
- Feldman, Eva L., Brian C. Callaghan, Rodica Pop-Busui, Douglas W. Zochodne, Douglas E. Wright, David L. Bennett, Vera Bril, James W. Russell, and Vijay Viswanathan. “Diabetic Neuropathy.” *Nature Reviews Disease Primers* 5, no. 1 (June 2019): 41.
- Flier, Jeffrey S., Mary Jean Moore, Daniel W. Foster, and J. Denis McGarry. “The Metabolic Derangements and Treatment of

- Diabetic Ketoacidosis.” *New England Journal of Medicine* 309, no. 3 (July 1983): 159–169.
- Forbes, Josephine M., and Mark E. Cooper. “Mechanisms of Diabetic Complications.” *Physiological Reviews* 93, no. 1 (January 2013): 137–188.
- Ghalib Qutishat, Mohammed, Khloud Al Dameery, Omar Al Omari, and Mohammad Al Qadire. “Correlation between Fear of Missing Out and Night Eating Syndrome among University Students.” *Iranian Journal of Psychiatry* (March 13, 2022). <https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJPS/article/view/8913>.
- Giacco, Ferdinando, and Michael Brownlee. “Oxidative Stress and Diabetic Complications.” Edited by Ann Marie Schmidt. *Circulation Research* 107, no. 9 (October 2010): 1058–1070.
- Goyal, Rajeev, Mayank Singhal, and Ishwarlal Jialal. *Type 2 Diabetes. StatPearls*, 2023.
- Gregory, Gabriel A, Thomas I G Robinson, Sarah E Linklater, Fei Wang, Stephen Colagiuri, Carine de Beaufort, Kim C Donaghue, et al. “Global Incidence, Prevalence, and Mortality of Type 1 Diabetes in 2021 with Projection to 2040: A Modelling Study.” *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10, no. 10 (October 2022): 741–760.
- Della Guardia, Lucio, Michael Thomas, and Hellas Cena. “Insulin Sensitivity and Glucose Homeostasis Can Be Influenced by Metabolic Acid Load.” *Nutrients* 10, no. 5 (May 15, 2018): 618. <http://www.mdpi.com/2072-6643/10/5/618>.
- Gudi, Sai Krishna. “Eating Speed and the Risk of Type 2 Diabetes: Explorations Based on Real-World Evidence.” *Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism* 25, no. 2 (June 30, 2020): 80–83. <http://e-apem.org/journal/view.php?doi=10.6065/apem.2040028.014>.
- Hakyan, Venli. “Polyphagia’s Impact on Health and Quality of Life: Management of Excessive Hunger and Its Implications.” *Open Access Journal of Contraception* 13, no. 4 (2023): 508–509.
- Hay, Phillipa. “Current Approach to Eating Disorders: A Clinical Update.” *Internal Medicine Journal* 50, no. 1 (January 14, 2020): 24–29. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.14691>.
- He, Ling, Amin Sabet, Stephen Djedjos, Ryan Miller, Xiaojian Sun, Mehboob A. Hussain, Sally Radovick, and Fredric E. Wondisford. “Metformin and Insulin Suppress Hepatic Gluconeogenesis through Phosphorylation of CREB Binding Protein.” *Cell* 137, no.

- 4 (May 2009): 635–646.
- Hermanns-L??, Trinh, Andr?? Scheen, and G??rald E Pi??ard. “Acanthosis Nigricans Associated with Insulin Resistance.” *American Journal of Clinical Dermatology* 5, no. 3 (2004)
- Herz, Daniel, Sandra Haupt, Rebecca Tanja Zimmer, Nadine Bianca Wachsmuth, Janis Schierbauer, Paul Zimmermann, Thomas Voit, et al. “Efficacy of Fasting in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus: A Narrative Review.” *Nutrients* 15, no. 16 (August 10, 2023): 3525. <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/16/3525>.
- Holst, J J. “Incretin Hormones and the Satiating Signal.” *International Journal of Obesity* 37, no. 9 (September 2013): 1161–1168.
- Holt, Richard I. G. “Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes.” *Current Diabetes Reports* 19, no. 10 (October 2019): 96.
- Hwang, Jessica L., and Roy E. Weiss. “Steroid-induced Diabetes: A Clinical and Molecular Approach to Understanding and Treatment.” *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 30, no. 2 (February 2014): 96–102.
- I Jialal, P Naiker, M C Rajput, C Naidoo, M A Omar. “The Spectrum of Non-Insulin-Dependent Diabetes in the Young in a Migrant Indian Population” 3, no. 9 (1986): 479–81.
- Jang, Kyung Mi. “Maturity-Onset Diabetes of the Young: Update and Perspectives on Diagnosis and Treatment.” *Yeungnam University Journal of Medicine* 37, no. 1 (January 2020): 13–21.
- Jearath, Vaneet, Rajan Vashisht, Vipul Rustagi, Sujeet Raina, and Rajesh Sharma. “Pioglitazone-Induced Congestive Heart Failure and Pulmonary Edema in a Patient with Preserved Ejection Fraction.” *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics* 7, no. 1 (March 2016): 41–43.
- Jeschke, Marc G., and Darren Boehning. “Endoplasmic Reticulum Stress and Insulin Resistance Post-trauma: Similarities to Type 2 Diabetes.” *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 16, no. 3 (March 2012): 437–444.
- Johansson, Stefan, Henrik Irgens, Kishan K. Chudasama, Janne Molnes, Jan Aerts, Francisco S. Roque, Inge Jonassen, et al. “Exome Sequencing and Genetic Testing for MODY.” Edited by Ludmila Prokunina-Olsson. *PLoS ONE* 7, no. 5 (May 2012): e38050.
- Journal, International, and Health Sciences Vol. “Flori R . Sari , Department of Pharmacology , Faculty of Medicine , Universitas

- Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta , Jakarta , Indonesia .  
Email : Florirsari@uinjkt.Ac.Id” 05, no. 01 (n.d.): 22–26.
- Kalra, Sanjay. “Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology.” *Diabetes Therapy* 5, no. 2 (December 2014): 355–366.
- Kampmann, Ulla, Sine Knorr, Jens Fuglsang, and Per Ovesen. “Determinants of Maternal Insulin Resistance during Pregnancy: An Updated Overview.” *Journal of Diabetes Research* 2019 (November 2019): 1–9.
- Kasina, Srinivasa Venkata Siva Kumar, and Krishna M. Baradhi. *Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) Inhibitors*, 2023.
- Kemenkes. “Pusdatin Diabetes Mellitus.”
- Khalil, Marina, Niamh Power, Eva Graham, Sonya S. Deschênes, and Norbert Schmitz. “The Association between Sleep and Diabetes Outcomes – A Systematic Review.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 161 (March 2020): 108035. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822719316134>.
- Khan, Moien Abdul Basith, Muhammad Jawad Hashim, Jeffrey Kwan King, Romona Devi Govender, Halla Mustafa, and Juma Al Kaabi. “Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends.” *Journal of Epidemiology and Global Health* 10, no. 1 (2019): 107.
- Kharroubi, Akram T. “Diabetes Mellitus: The Epidemic of the Century.” *World Journal of Diabetes* 6, no. 6 (2015): 850.
- Klonoff, David C., John B. Buse, Loretta L. Nielsen, Xuesong Guan, Christopher L. Bowlus, John H. Holcombe, Matthew E. Wintle, and David G. Maggs. “Exenatide Effects on Diabetes, Obesity, Cardiovascular Risk Factors and Hepatic Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes Treated for at Least 3 Years.” *Current Medical Research and Opinion* 24, no. 1 (January 2008)
- Komalasari, Titi, and Sabtanti Harimurti. “A Review of The Anti-Diabetic Activity of *Andrographis Paniculata* (Burm. f.) Nees Based in-Vivo Study.” *International Journal of Public Health Science (IJPHS)* 4, no. 4 (2015): 256.
- Kulwas, Arleta, Ewelina Drela, Wiesław Jundziłł, Barbara Góralczyk, Barbara Ruszkowska-Ciastek, and Danuta Rość. “Circulating Endothelial Progenitor Cells and Angiogenic Factors in Diabetes Complicated Diabetic Foot and without Foot Complications.” *Journal of Diabetes and its Complications* 29, no. 5 (July 2015):

686–690.

- Lee, Pearl G., and Jeffrey B. Halter. “The Pathophysiology of Hyperglycemia in Older Adults: Clinical Considerations.” *Diabetes Care* 40, no. 4 (April 2017): 444–452.
- Legiawati, Lili. “Centella Asiatica : Alternative Dry Skin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus.” *Journal of the Medical Sciences (Berkala Ilmu Kedokteran)* 53, no. 3 (2021): 274–289.
- Li, Yu, Timothy J. Soos, Xinghai Li, Jiong Wu, Matthew DeGennaro, Xiaojian Sun, Dan R. Littman, Morris J. Birnbaum, and Roberto D. Polakiewicz. “Protein Kinase C  $\theta$  Inhibits Insulin Signaling by Phosphorylating IRS1 at Ser1101.” *Journal of Biological Chemistry* 279, no. 44 (October 2004): 45304–45307.
- Liegl, U., J. R. Bogner, and F. D. Goebel. “Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Following Pentamidine Therapy in a Patient with AIDS.” *The Clinical Investigator* 72, no. 12 (December 1994).
- Lin, Szu Han, Po Chung Cheng, Shih Te Tu, Shang Ren Hsu, Yun Chung Cheng, and Yu Hsiu Liu. “Effect of Metformin Monotherapy on Serum Lipid Profile in Statin-Naïve Individuals with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: A Cohort Study.” *PeerJ* 6 (April 2018): e4578.
- Liu, Jinli, Zhen-Hu Ren, Hua Qiang, Jine Wu, Mingwang Shen, Lei Zhang, and Jun Lyu. “Trends in the Incidence of Diabetes Mellitus: Results from the Global Burden of Disease Study 2017 and Implications for Diabetes Mellitus Prevention.” *BMC Public Health* 20, no. 1 (December 2020): 1415.
- Lupachyk, Sergey, Pierre Watcho, Roman Stavniichuk, Hanna Shevalye, and Irina G. Obrosova. “Endoplasmic Reticulum Stress Plays a Key Role in the Pathogenesis of Diabetic Peripheral Neuropathy.” *Diabetes* 62, no. 3 (March 2013): 944–952.
- Mahali, Sidharth, Nune Raviprakash, Pongali B. Raghavendra, and Sunil K. Manna. “Advanced Glycation End Products (AGEs) Induce Apoptosis via a Novel Pathway.” *Journal of Biological Chemistry* 286, no. 40 (October 2011): 34903–34913.
- Maqbool, Mudasir. “Role of Insulin Resistance in Gestational Diabetes Mellitus: A Literature Review.” *Chettinad Health City Medical Journal* 11, no. 02 (June 2022): 69–74.
- Marré, Meghan L., and Jon D. Piganelli. “Environmental Factors Contribute to  $\beta$  Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Neo-

- Antigen Formation in Type 1 Diabetes.” *Frontiers in Endocrinology* 8 (September 2017).
- Martin, Julio M., Barry Trink, Dennis Daneman, Hans-Michael Dosch, and Brian Robinson. “Milk Proteins in the Etiology of Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (IDDM).” *Annals of Medicine* 23, no. 4 (January 1991): 447–452.
- Mas, Alex, Joel Montané, Xavier M. Anguela, Sergio Muñoz, Anne M. Douar, Efen Riu, Pedro Otaegui, and Fatima Bosch. “Reversal of Type 1 Diabetes by Engineering a Glucose Sensor in Skeletal Muscle.” *Diabetes* 55, no. 6 (June 2006): 1546–1553.
- Matsuki, Taizo, Reiko Horai, Katsuko Sudo, and Yoichiro Iwakura. “IL-1 Plays an Important Role in Lipid Metabolism by Regulating Insulin Levels under Physiological Conditions.” *The Journal of Experimental Medicine* 198, no. 6 (September 15, 2003): 877–888. <https://rupress.org/jem/article/198/6/877/39909/IL-1-Plays-an-Important-Role-in-Lipid-Metabolism>.
- Mauer, S M, M W Steffes, E N Ellis, D E Sutherland, D M Brown, and F C Goetz. “Structural-Functional Relationships in Diabetic Nephropathy.” *Journal of Clinical Investigation* 74, no. 4 (October 1984)
- McGarry, J D, and D W Foster. “Regulation of Hepatic Fatty Acid Oxidation and Ketone Body Production.” *Annual Review of Biochemistry* 49, no. 1 (June 1980): 395–420.
- Menegazzo, Lisa, Stefano Ciciliot, Nicol Poncina, Marta Mazzucato, Mariasara Persano, Benedetta Bonora, Mattia Albiero, Saula Vigili de Kreutzenberg, Angelo Avogaro, and Gian Paolo Fadini. “NETosis Is Induced by High Glucose and Associated with Type 2 Diabetes.” *Acta Diabetologica* 52, no. 3 (June 2015): 497–503.
- Mesarwi, Omar, Jan Polak, Jonathan Jun, and Vsevolod Y. Polotsky. “Sleep Disorders and the Development of Insulin Resistance and Obesity.” *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 42, no. 3 (September 2013): 617–634. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088985291300036>.
- Mobasser, Majid, Masoud Shirmohammadi, Tarlan Amiri, Nafiseh Vahed, Hossein Hosseini Fard, and Morteza Ghojzadeh. “Prevalence and Incidence of Type 1 Diabetes in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis.” *Health Promotion Perspectives* 10, no. 2 (March 2020): 98–115.
- Mogensen, C E, C K Christensen, and E Vittinghus. “The Stages in Diabetic Renal Disease: With Emphasis on the Stage of Incipient

- Diabetic Nephropathy.” *Diabetes* 32, no. Supplement\_2 (June 1983): 64–78.
- Mohd Rahim, Nur, Ida Ahmad, and Terence Tan. “Potential of *Syzygium Polyanthum* (Daun Salam) in Lowering Blood Glucose Level: A Review.” *Pertanika Journal of Science and Technology* (September 22, 2021).
- Moraes, Alice Gallo de, and Salim Surani. “Effects of Diabetic Ketoacidosis in the Respiratory System.” *World Journal of Diabetes* 10, no. 1 (January 2019): 16–22.
- Moskovich, Ashley A., Natalia O. Dmitrieva, Michael A. Babyak, Patrick J. Smith, Lisa K. Honeycutt, Jan Mooney, and Rhonda M. Merwin. “Real-Time Predictors and Consequences of Binge Eating among Adults with Type 1 Diabetes.” *Journal of Eating Disorders* 7, no. 1 (December 18, 2019): 7. <https://jeatdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40337-019-0237-3>.
- Moullé, Valentine S., Kevin Vivot, Caroline Tremblay, Bader Zarrouki, Julien Ghislain, and Vincent Poitout. “Glucose and Fatty Acids Synergistically and Reversibly Promote Beta Cell Proliferation in Rats.” *Diabetologia* 60, no. 5 (May 2017): 879–888.
- Muhlshoh, Arwin, Brian Wasita, and Adi Magna Patriado Nuhriawangsa. “Antidiabetic Effect of *Centella Asiatica* Extract (Whole Plant) in Streptozotocin Nicotinamide-Induced Diabetic Rats.” *Jurnal Gizi dan Dietetik Indonesia (Indonesian Journal of Nutrition and Dietetics)* 6, no. 1 (2019): 14.
- Murphy, Rinki, Sian Ellard, and Andrew T Hattersley. “Clinical Implications of a Molecular Genetic Classification of Monogenic  $\beta$ -Cell Diabetes.” *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism* 4, no. 4 (April 2008): 200–213.
- Mustofa, M Samsul, Diniwati Mukhtar, T Susmiarsih, and Aan Royhan. “Pengaruh Kedelai (*Glycine Max* (L) Merrill) Terhadap Kadar Glukosa Darah Dan Ekspresi Insulin Sel B Pankreas Pada Tikus Diabetik.” *Jurnal Kedokteran YARSI* 18, no. 2 (2010): 94–103.
- Nakamura, Kaho, Eri Tajiri, Yoichi Hatamoto, Takafumi Ando, Seiya Shimoda, and Eiichi Yoshimura. “Eating Dinner Early Improves 24-h Blood Glucose Levels and Boosts Lipid Metabolism after Breakfast the Next Day: A Randomized Cross-Over Trial.” *Nutrients* 13, no. 7 (July 15, 2021): 2424. <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2424>.
- Nguyen, Dang M., and Hashem B. El-Serag. “The Epidemiology of Obesity.” *Gastroenterology Clinics of North America* 39, no. 1

(March 2010): 1–7.

- Nkonge, Ken Munene, Dennis Karani Nkonge, and Teresa Njeri Nkonge. “The Epidemiology, Molecular Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY).” *Clinical Diabetes and Endocrinology* 6, no. 1 (December 2020): 20.
- Novendy, Novendy, Erwin Budi, Benita Arini Kurniadi, Truely Juniette Chananta, Susi Olivia Lontoh, and Silviana Tirtasari. “Efektivitas Pemberian Kayu Manis Dalam Penurunan Kadar Gula Darah Setelah 2 Jam Pemberian.” *Jurnal Muara Sains, Teknologi, Kedokteran dan Ilmu Kesehatan* 4, no. 2 (2020): 433.
- Novials, Anna, Joel Montane, and Lisa Cadavez-Trigo. “Stress and the Inflammatory Process: A Major Cause of Pancreatic Cell Death in Type 2 Diabetes.” *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* (February 2014): 25.
- Nyenwe, Ebenezer A., and Abbas E. Kitabchi. “The Evolution of Diabetic Ketoacidosis: An Update of Its Etiology, Pathogenesis and Management.” *Metabolism* 65, no. 4 (April 2016): 507–521.
- Orhan, Ilkay Erdogan. “Centella Asiatica (L.) Urban: From Traditional Medicine to Modern Medicine with Neuroprotective Potential.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2012 (2012): 1–8. <http://www.hindawi.com/journals/ecam/2012/9462>
- Osman, Farhana, Sumanto Haldar, and Christiani Jeyakumar Henry. “Effects of Time-Restricted Feeding during Ramadan on Dietary Intake, Body Composition and Metabolic Outcomes.” *Nutrients* 12, no. 8 (August 17, 2020): 2478. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/8/2478>.
- Ota, Tsuguhito. “Obesity-Induced Inflammation and Insulin Resistance.” *Frontiers in Endocrinology* 5 (December 2014).
- Owen, Katharine R. “Monogenic Diabetes in Adults: What Are the New Developments?” *Current Opinion in Genetics & Development* 50 (June 2018): 103–110.
- Oyenihi, Ayodeji B., Blessing O. Ahiante, Omolola R. Oyenihi, and Bubuya Masola. “Centella Asiatica: Its Potential for the Treatment of Diabetes.” *Diabetes: Oxidative Stress and Dietary Antioxidants* (January 2020): 213–222.
- Padda, Inderbir S., Arun U. Mahtani, and Mayur Parmar. *Sodium-Glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitors*, 2023.
- Park, Kahui, Chul Woo Ahn, Jong Suk Park, YuSik Kim, and Ji Sun



- Nam. "Circulating Myokine Levels in Different Stages of Glucose Intolerance." *Medicine* 99, no. 8 (February 2020): e19235. <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000019235>.
- Patterson, Ruth E., Gail A. Laughlin, Andrea Z. LaCroix, Sheri J. Hartman, Loki Natarajan, Carolyn M. Senger, María Elena Martínez, et al. "Intermittent Fasting and Human Metabolic Health." *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115, no. 8 (August 2015): 1203–1212. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212267215002051>.
- Petersen, Kitt Falk, and Gerald I. Shulman. "Etiology of Insulin Resistance." *The American Journal of Medicine* 119, no. 5 (May 2006): S10–S16.
- Pittas, Anastassios G., Joseph Lau, Frank B. Hu, and Bess Dawson-Hughes. "The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. A Systematic Review and Meta-Analysis." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92, no. 6 (June 2007): 2017–2029.
- Pratama, Rizki Pebrian, Ni Wayan Suliani, and Diah Eka Prasestia. "Penerapan Rebusan Daun Salam Terhadap Penurunan Kadar Gula Darah Pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Di Rt 12 / 04 Kelurahan Warakas Jakarta Utara." *Jakhkj* 6, no. 1 (2020):
- Prihatini, Retno, Auzar Syarif, and Amri Bakhtiar. "Morphology Character and Andrographolide Quantifications on Sambiloto ( Andrographis Paniculata (Burm.F.) Nees) Karakter Morfologi Dan Kuantifikasi Andrografolid Pada Sambiloto ( Andrographis Paniculata (Burm.F.) Nees )." *Bioscience* 4, no. 1 (March 31, 2020): 109. <http://ejournal.unp.ac.id/index.php/bioscience/article/view/107669>.
- Proks, Peter, Frank Reimann, Nick Green, Fiona Gribble, and Frances Ashcroft. "Sulfonylurea Stimulation of Insulin Secretion." *Diabetes* 51, no. suppl\_3 (December 2002): S368–S376.
- Pulungan, Annisa, and Yunita Sari Pane. "The Benefit of Cinnamon (Cinnamomum Burmannii) in Lowering Total Cholesterol Levels after Consumption of High-Fat Containing Foods in White Mice (Mus Musculus) Models." *F1000Research* 9 (May 29, 2020): 168. <https://f1000research.com/articles/9-168/v2>.
- Purwoko, Akhmad Edy, Indwiani Astuti, Ahmad Husain Asdie, and Sugiyanto. "Effect of Soybean-Based Food Supplement on Insulin and Glucose Levels in Type 2 Diabetes Mellitus Patients." *Indonesian Journal of Pharmacy* 30, no. 3 (2019): 208–216.
- Puspitasari, Leny. "Fakta Penyakit Diabetes Di Indonesia Dan Cara

Mencegahnya.” *Siloam Hospital*.

- Putri, Aragar, Agus Purwadianto, Husniah Rubiana Thamrin Akib, Merdias Almatsier, Aldrin Neilwan Pancaputra, Hardhi Pranata, Abdul Mun'im, et al. “Formularium Obat Herbal Asli Indonesia,” 2011.
- Putri, Galuh Sukmawati. “Pare Si Pahit Bikin Sehat.”
- Rahmadi, Agus. *Kitab Pedoman Pengobatan Nabi*. Jakarta, 2019.
- Rahman, Sonia, M. A.H. Mostofa Jamal, Anzana Parvin, Md Mahfuz-Al-Mamun, and M. Rezuanul Islam. “Antidiabetic Activity of *Centella Asiatica* (L.) Urbana in Alloxan Induced Type 1 Diabetic Model Rats.” *Journal of Bio-Science* 19, no. 1 (2011): 23–27.
- Ramirez-Acuña, Jesus Manuel, Sergio A Cardenas-Cadena, Pedro A Marquez-Salas, Idalia Garza-Veloz, Aurelio Perez-Favila, Miguel A Cid-Baez, Virginia Flores-Morales, and Margarita L Martinez-Fierro. “Diabetic Foot Ulcers: Current Advances in Antimicrobial Therapies and Emerging Treatments.” *Antibiotics* 8, no. 4 (October 2019): 193.
- Rasch, R., and J. O. Rytter Nrgaard. “Renal Enlargement: Comparative Autoradiographic Studies of <sup>3</sup>H-Thymidine Uptake in Diabetic and Uninephrectomized Rats.” *Diabetologia* 25, no. 3 (September 1983): 280–287.
- Razavi, Rozita, Yin Chan, F. Nikoo Afifiyan, Xue Jun Liu, Xiang Wan, Jason Yantha, Hubert Tsui, et al. “TRPV1+ Sensory Neurons Control  $\beta$  Cell Stress and Islet Inflammation in Autoimmune Diabetes.” *Cell* 127, no. 6 (December 2006): 1123–1135.
- Reiner, Miriam, Christina Niermann, Darko Jekauc, and Alexander Woll. “Long-Term Health Benefits of Physical Activity – a Systematic Review of Longitudinal Studies.” *BMC Public Health* 13, no. 1 (December 2013): 813.
- Rena, Graham, D. Grahame Hardie, and Ewan R. Pearson. “The Mechanisms of Action of Metformin.” *Diabetologia* 60, no. 9 (September 2017): 1577–1585.
- Richer, Martin Joseph. “Viral Infections in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases: Focus on Type 1 Diabetes.” *Frontiers in Bioscience* Volume, no. 13 (2008): 4241.
- Rissa, Mexsi Mutia. “Mekanisme Ekstrak Daun Salam (*Syzygium Polyanthum*) sebagai Antidiabetes.” *Ridwan Institute* 3, no. 8.5.2017 (2022): 2823–6927.
- Röder, Pia V, Bingbing Wu, Yixian Liu, and Weiping Han. “Pancreatic

- Regulation of Glucose Homeostasis.” *Experimental & Molecular Medicine* 48, no. 3 (March 2016): e219–e219.
- Roep, B. O., and M. Peakman. “Antigen Targets of Type 1 Diabetes Autoimmunity.” *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2, no. 4 (April 2012): a007781–a007781.
- Roger, Coleen, Adèle Lasbleiz, Maxime Guye, Anne Dutour, Bénédicte Gaborit, and Jean-Philippe Ranjeva. “The Role of the Human Hypothalamus in Food Intake Networks: An MRI Perspective.” *Frontiers in Nutrition* 8 (January 3, 2022). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.760914/full>.
- Röhling, M., C. Herder, M. Roden, T. Stemper, and K. Müssig. “Effects of Long-Term Exercise Interventions on Glycaemic Control in Type 1 and Type 2 Diabetes: A Systematic Review.” *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 124, no. 08 (July 2016): 487–494.
- Rolee Pathak, PharmD, RPh, BCPS and Mary Barna Bridgeman, PharmD, RPh. “Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4) Inhibitors In the Management of Diabetes” 35, no. 9 (2010): 509–513.
- Rosenberger, Daniela C., Vivian Blechschmidt, Hans Timmerman, André Wolff, and Rolf-Detlef Treede. “Challenges of Neuropathic Pain: Focus on Diabetic Neuropathy.” *Journal of Neural Transmission* 127, no. 4 (April 2020): 589–624.
- Roumie, Christianne L., Adriana M. Hung, Robert A. Greevy, Carlos G. Grijalva, Xulei Liu, Harvey J. Murff, Tom A. Elasy, and Marie R. Griffin. “Comparative Effectiveness of Sulfonylurea and Metformin Monotherapy on Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes Mellitus.” *Annals of Internal Medicine* 157, no. 9 (November 2012): 601.
- Saeed, Mahreen, Moez Ali, Tehreem Zehra, Saiyed Ali Haider Zaidi, and Rihab Tariq. “Intermittent Fasting: A User-Friendly Method for Type 2 Diabetes Mellitus.” *Cureus* (November 8, 2021). <https://www.cureus.com/articles/68373-intermittent-fasting-a-user-friendly-method-for-type-2-diabetes-mellitus>.
- Salway, J.G., J.A. Finnegan, D. Barnett, L. Whitehead, A. Karunanayaka, and R.B. Payne. “Effect of Myo-Inositol on Peripheral-Nerve Function In Diabetes.” *The Lancet* 312, no. 8103 (December 1978): 1282–1284.
- Savilahti, Erkki, Tero T Saukkonen, Esa T Virtala, Jaakko Tuomilehto, and Hans K Åkerblom. “Increased Levels of Cow’s Milk and  $\beta$ -Lactoglobulin Antibodies in Young Children With Newly

- Diagnosed IDDM.” *Diabetes Care* 16, no. 7 (July 1993): 984–989.
- Sayed, Suzan A. El, and Sandeep Mukherjee. *Physiology, Pancreas*. Statpearls: National Library of Medicine, 2023.
- Scanlan, Richard A., and Phillip Issenberg. “N-nitrosamines in Foods.” *C R C Critical Reviews in Food Technology* 5, no. 4 (April 1975)
- Schena, Francesco P., and Loreto Gesualdo. “Pathogenetic Mechanisms of Diabetic Nephropathy.” *Journal of the American Society of Nephrology* 16, no. 3\_suppl\_1 (March 2005)
- Schneider, Darius A., and Matthias G. von Herrath. “Potential Viral Pathogenic Mechanism in Human Type 1 Diabetes.” *Diabetologia* 57, no. 10 (October 2014): 2009–2018.
- Schnyder, Svenia, and Christoph Handschin. “Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: PGC-1 $\alpha$ , Myokines and Exercise.” *Bone* 80 (November 2015): 115–125. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328215000459>.
- Schrezenmeir, Jürgen, and Alexandra Jagla. “Milk and Diabetes.” *Journal of the American College of Nutrition* 19, no. sup2 (April 2000): 176S-190S.
- Shahid, Wajeeha, Faria Khan, Aamir Makda, Vinesh Kumar, Sidra Memon, and Amber Rizwan. “Diabetic Ketoacidosis: Clinical Characteristics and Precipitating Factors.” *Cureus* (October 2020).
- Shaikh, Altamash. “A Practical Approach to Hypertension Management in Diabetes.” *Diabetes Therapy* 8, no. 5 (October 2017)
- Sharma, Rohit B., and Laura C. Alonso. “Lipotoxicity in the Pancreatic Beta Cell: Not Just Survival and Function, but Proliferation as Well?” *Current Diabetes Reports* 14, no. 6 (June 2014): 492.
- Sheikh, Bangabandhu, and Mujib Medical. “Vigna Unguiculata Linn . Walp . Seed Oil Exhibiting” 9, no. 1 (2012): 13–23.
- Sherwani, Shariq I., Haseeb A. Khan, Aishah Ekhzaimy, Afshan Masood, and Meena K. Sakharkar. “Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients.” *Biomarker Insights* 11 (January 3, 2016): BMI.S38440. <http://journals.sagepub.com/doi/10.4137/BMI.S38440>.
- Shou, Jian, Pei-Jie Chen, and Wei-Hua Xiao. “Mechanism of Increased Risk of Insulin Resistance in Aging Skeletal Muscle.” *Diabetology & Metabolic Syndrome* 12, no. 1 (December 2020)
- Silva, Maria Leonor, Maria Alexandra Bernardo, Jaipaul Singh, and Maria Fernanda de Mesquita. “Cinnamon as a Complementary

- Therapeutic Approach for Dysglycemia and Dyslipidemia Control in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Molecular Mechanism of Action: A Review.” *Nutrients* 14, no. 13 (2022).
- Singh, AwadheshKumar. “Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: Novel Mechanism of Actions.” *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* 18, no. 6 (2014): 753.
- Skopljak, Amira, Aziz Sukalo, Olivera BaticMujanovic, Mustafa Becirevic, Merita TiricCampara, and Lejla Zunic. “Assessment of Diabetic Polyneuropathy and Plantar Pressure in Patients with Diabetes Mellitus in Prevention of Diabetic Foot.” *Medical Archives* 68, no. 6 (2014): 389.
- Sola, Daniele, Luca Rossi, Gian Piero Carnevale Schianca, Pamela Maffioli, Marcello Bigliocca, Roberto Mella, Francesca Corlianò, Gian Paolo Fra, Ettore Bartoli, and Giuseppe Derosa. “State of the Art Paper Sulfonylureas and Their Use in Clinical Practice.” *Archives of Medical Science* 4 (2015): 840–848.
- Solehah, Puput Octaviani, Fikhta Agnesya Tarusu, Joni Tandil, Niluh Puspita Dewi, Gabriella Bamba Ratih Lintin, Yuli Fitriana, and David Pakaya. “Ekstrak Etanol Daun Kacang Panjang (*Vigna unguiculata* (L.) Walp): Kajian Morfometri Insula Pankreatika Model Tikus Diabetes.” *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)* 5, no. 2 (2019): 183–188.
- STONEHOUSE, Anthony H., Tamara DARSOW, and David G. MAGGS. “Incretin-based Therapies.” *Journal of Diabetes* 4, no. 1 (March 2012): 55–67.
- Sun, Boju, Lili Wu, You Wu, Chengfei Zhang, Lingling Qin, Misa Hayashi, Maya Kudo, Ming Gao, and Tonghua Liu. “Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review.” *Frontiers in Pharmacology* 11 (September 4, 2020). <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.568032/full>.
- Sutardi, Sutardi. “Kandungan Bahan Aktif Tanaman Pegagan Dan Khasiatnya Untuk Meningkatkan Sistem Imun Tubuh.” *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pertanian* 35, no. 3 (January 23, 2017): 121. <http://ejurnal.litbang.pertanian.go.id/index.php/jpppp/article/view/5944>.
- Sweeting, Arianne, Jencia Wong, Helen R Murphy, and Glynis P Ross. “A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus.” *Endocrine Reviews* 43, no. 5 (September 2022): 763–793.
- Talathi SS, Zimmerman R, Young M. “Anatomy, Abdomen and Pelvis, Pancreas” (2023). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532>

- Tan, Sin Yee, Joyce Ling Mei Wong, Yan Jinn Sim, Su Sie Wong, Safa Abdelgadir Mohamed Elhassan, Sean Hong Tan, Grace Pei Ling Lim, et al. "Type 1 and 2 Diabetes Mellitus: A Review on Current Treatment Approach and Gene Therapy as Potential Intervention." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 13, no. 1 (January 2019): 364–372.
- The Lancet. "Diabetes: A Defining Disease of the 21st Century." *The Lancet* 401, no. 10394 (June 2023): 2087.
- Thota, Sushmita, and Aelia Akbar. *Insulin*, 2023.
- Tribuana, Rahajeng Galuh, and Ateng Supriyatna. "Pemanfaatan Daun Herbal Sambiloto (*Andrographis Paniculata*) Untuk Meningkatkan Daya Tahan Tubuh Pasca COVID-19." *Matriks Jurnal Sosial dan Sains* 5, no. 1 (May 30, 2023): 121–126. <https://matriks.staiku.ac.id/index.php/jmt/article/view/550>.
- Turner, Ashley M, Emily A Donelan, and Jessica W Kiley. "Contraceptive Options Following Gestational Diabetes: Current Perspectives." *Open Access Journal of Contraception* Volume 10 (October 2019): 41–53.
- Turner, Robert C. "Glycemic Control With Diet, Sulfonylurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus<SUBTITLE>Progressive Requirement for Multiple Therapies (UKPDS 49)</SUBTITLE>." *JAMA* 281, no. 21 (June 1999): 2005.
- Unger, Jeff, and Christopher Parkin. "Hypoglycemia in Insulin-Treated Diabetes: A Case for Increased Vigilance." *Postgraduate Medicine* 123, no. 4 (July 2011): 81–91.
- Unnati V. Shukla; Koushik Tripathy. *Diabetic Retinopathy. StatPearls*, 2023.
- Valkovicova, Terezia, Martina Skopkova, Juraj Stanik, and Daniela Gasperikova. "Novel Insights into Genetics and Clinics of the HNF1A-MODY." *Endocrine Regulations* 53, no. 2 (April 2019): 110–134.
- Vallon, Volker, Roland C. Blantz, and Scott Thomson. "Glomerular Hyperfiltration and the Salt Paradox in Early Type 1 Diabetes Mellitus." *Journal of the American Society of Nephrology* 14, no. 2 (February 2003): 530–537.
- Vebriyanti, Selvi, and Ganjar Eka Subakti. "Pengaruh Budaya Ngabuburit Pada Bulan Ramadhan Terhadap Perilaku Konsumtif Umat Islam." *Jurnal Agama dan Perubahan Sosial* 7, no. 2

- (2023): 252–266.
- Venegas-Borsellino, Carla, Sonikpreet, and Robert G. Martindale. “From Religion to Secularism: The Benefits of Fasting.” *Current Nutrition Reports* 7, no. 3 (September 9, 2018): 131–138. <http://link.springer.com/10.1007/s13668-018-0233-2>.
- Wang, Hui, Ninghua Li, Tawanda Chivese, Mahmoud Werfalli, Hong Sun, Lili Yuen, Cecilia Ambrosius Hoegfeldt, et al. “IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group’s Criteria.” *Diabetes Research and Clinical Practice* 183 (January 2022): 109050.
- Wang, S., G. M. Mitu, and R. Hirschberg. “Osmotic Polyuria: An Overlooked Mechanism in Diabetic Nephropathy.” *Nephrology Dialysis Transplantation* 23, no. 7 (May 2008): 2167–2172.
- Wang, Wei, and Amy Lo. “Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments.” *International Journal of Molecular Sciences* 19, no. 6 (June 2018): 1816.
- WHO. “Diabetes.”
- Wijenayaka, G. M. U. D., V. P. Bulughapitiya, and S. Jayasinghe. “Cinnamon, a Promising Herbal Plant for Combatting Diabetes and Its Anti-Diabetes Mechanisms.” *Ceylon Journal of Science* 51, no. 4 (2022): 335.
- William Bahagia, Evi Kurniawaty, Syazili Mustafa. “Potensi Ekstrak Buah Pare (*Momordica Charantia*) Sebagai Penurun Kadar Glukosa Darah: Manfaat Di Balik Rasa Pahit.” *Medical Journal of Lampung University* 7, no. 2 (2018): 178–181.
- Wondmkun, Yohannes Tsegayie. “Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications.” *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* Volume 13 (October 2020): 3611–3616.
- Xu, Bilin, Zhiliang Li, Ting Zeng, Jianfeng Zhan, Shuzhen Wang, Chitang Ho, and Shiming Li. “Molecules Bioactives of *Momordica Charantia* as Potential Anti-Diabetic/Hypoglycemic Agents” (2022).
- Xu, X., and J Ren. “Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) Knockout Preserves Cardiac Homeostasis through Alleviating Akt-Mediated Myocardial Autophagy Suppression in High-Fat Diet-Induced Obesity.” *International Journal of Obesity* 39, no. 3 (March 2015): 387–396.

- Yahaya, Tajudeen O., and Shemishere B. Ufuoma. "Genetics and Pathophysiology of Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): A Review of Current Trends." *Oman Medical Journal* 35, no. 3 (May 2020): e126–e126.
- Yang, Li-Jun. "Big Mac Attack: Does It Play a Direct Role for Monocytes/Macrophages in Type 1 Diabetes?" *Diabetes* 57, no. 11 (November 2008): 2922–2923.
- Yang, Yisheng, and Lawrence Chan. "Monogenic Diabetes: What It Teaches Us on the Common Forms of Type 1 and Type 2 Diabetes." *Endocrine Reviews* 37, no. 3 (June 2016): 190–222.
- Zaharieva, Dessi P., and Michael C. Riddell. "Prevention of Exercise-Associated Dysglycemia: A Case Study-Based Approach." *Diabetes Spectrum* 28, no. 1 (February 1, 2015): 55–62. <https://diabetesjournals.org/spectrum/article/28/1/55/32107/Prevention-of-Exercise-Associated-Dysglycemia-A>.
- Zand, Hamid, Nava Morshedzadeh, and Farnush Naghashian. "Signaling Pathways Linking Inflammation to Insulin Resistance." *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 11 (November 2017): S307–S309.
- Zang, Yanqing, Hideyo Sato, and Kiharu Igarashi. "Anti-Diabetic Effects of a Kaempferol Glycoside-Rich Fraction from Unripe Soybean (Edamame, Glycine Max L. Merrill. 'Jindai') Leaves on KK-A y Mice." *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 75, no. 9 (2011): 1677–1684.
- Zhang, Shuyun, Yunjie Wang, Ling Zhou, Ziyang Yu, and Aihua Gao. "IRF2BP2 Attenuates Gestational Diabetes Mellitus by Activating AMPK Signaling." *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 21, no. 7 (August 2022): 1459–1465.
- Zhu, Qianyin, Lijiangshan Hua, Lingshan Chen, Tingyu Mu, Die Dong, Jiayi Xu, and Cuizhen Shen. "Causal Association between Obstructive Sleep Apnea and Gastroesophageal Reflux Disease: A Bidirectional Two-Sample Mendelian Randomization Study." *Frontiers in Genetics* 14 (April 5, 2023). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2023.1111144/full>.
- "A Review on Glycine Max (L.) Merr. (Soybean)." *wjpps* 5, no. 1 (2016): 356–371.
- "Diabetic Neuropathy." *Nature Reviews Disease Primers* 5, no. 1 (June 2019): 42.
- "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus." *Diabetes Care* 33,



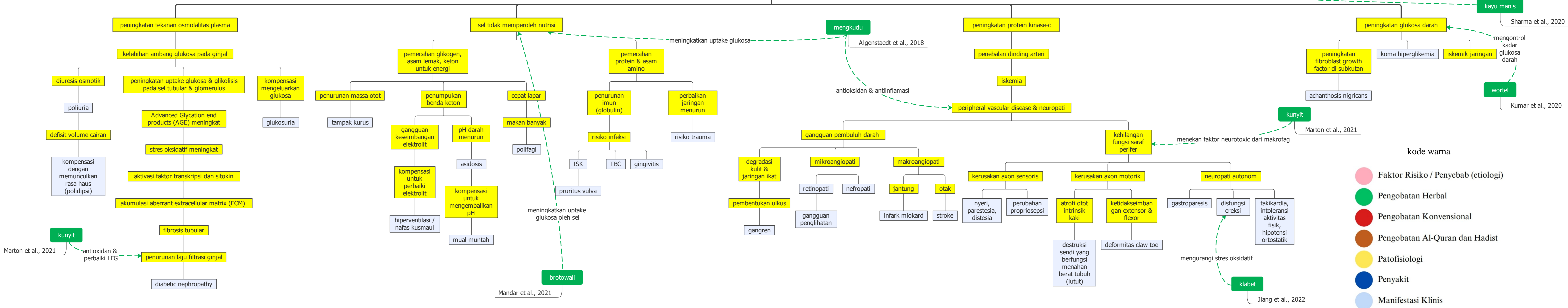
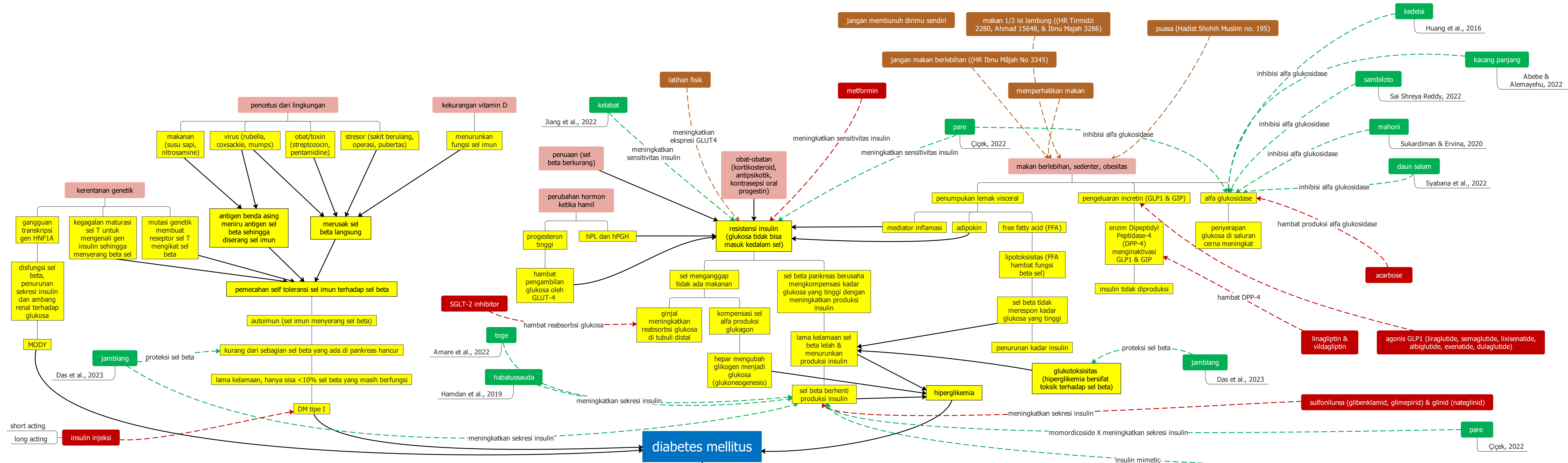
no. Supplement\_1 (January 2010): S62–S69.

“Kacang Panjang (*Vigna Cylindrica* (L.)) – CCRC.”

“Klasifikasi Kedelai, Tanaman Segudang Manfaat I Dinas Ketahanan Pangan Dan Pertanian Ngawi.”

“Nutrition Recommendations and Interventions for Diabetes–2006.”  
*Diabetes Care* 29, no. 9 (September 2006): 2140–2157.





- kode warna**
- Faktor Risiko / Penyebab (etiologi)
  - Pengobatan Herbal
  - Pengobatan Konvensional
  - Pengobatan Al-Quran dan Hadist
  - Patofisiologi
  - Penyakit
  - Manifestasi Klinis