



Mekanisme Aksi Kuersetin dan Sensitizer Insulin Terhadap Peningkatan Sensitivitas Insulin

Riza Apriani^{1*}, M.T. Kamaluddin², Mgs.Irsan Saleh³

¹Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia

^{2,3}Departemen Farmakologi Fakultas Kedokteran, Universitas Sriwijaya, Sumatera Selatan, Indonesia

*Corresponding author: rieapril21@yahoo.com

ABSTRAK

Diabetes adalah gangguan metabolisme yang heterogen dan kompleks yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah karena resistensi terhadap aksi insulin, sekresi insulin yang tidak memadai, atau keduanya. Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab utama pada DM2. Resistensi insulin dapat disebabkan oleh faktor preresepor, reseptor, dan postreseptor. Masalah pada kerja reseptor dan pascareseptor insulin biasanya disebabkan oleh obesitas atau kelainan yang menyebabkan sekresi berlebihan dari hormon diabetogenik atau hormon antagonis insulin (yaitu, glukagon, epinefrin, kortisol, hormon pertumbuhan, progesteron, atau hormon tiroid). Tujuan literatur review ini adalah untuk mereview literatur terkait mekanisme aksi kuersetin dan sensitizer insulin dalam meningkatkan sensitivitas insulin. Dalam literatur review ini, penulis menggunakan artikel yang bersumber dari electronic data base seperti google scholar dan pubmed dengan kata kunci kuersetin, pioglitazon, metformin dan sensitivitas insulin, dalam kurun waktu 2013 – 2022. Data yang telah didapatkan, ditelaah, dibandingkan, disusun secara sistematis dan dibahas. Dari beberapa sumber yang telah didapatkan menyebutkan bahwa kuersetin mempunyai mekanisme aksi yang sama dengan sensitizer insulin dalam memperbaiki sensitivitas insulin.

Kata Kunci : kuersetin, pioglitazon, metformin dan sensitivitas insulin

PENDAHULUAN

Diabetes adalah gangguan metabolisme yang heterogen dan kompleks yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah karena resistensi terhadap aksi insulin, sekresi insulin yang tidak memadai, atau keduanya (Solis *et al.*, 2018). Resistensi insulin merupakan salah satu penyebab utama pada DM2. Resistensi



insulin dapat disebabkan oleh faktor prereseptor, reseptor, dan postreseptor. Masalah pada kerja reseptor dan pascareseptor insulin biasanya disebabkan oleh obesitas atau kelainan yang menyebabkan sekresi berlebihan dari hormon diabetogenik atau hormon antagonis insulin (yaitu, glukagon, epinefrin, kortisol, hormon pertumbuhan, progesteron, atau hormon tiroid) (Castro *et al.*, 2014).

Obesitas merupakan faktor penyebab diabetes yang berhubungan dengan resistensi insulin. Pada individu yang mengalami obesitas, dimana jumlah asam lemak non-esterifikasi, gliserol, hormon, dan sitokin pro-inflamasi yang tinggi dapat menyebabkan resistensi insulin di jaringan adiposa (Wondmkun, 2020). Obesitas berkaitan dengan akumulasi lemak. Akumulasi lemak tertentu yang mengatur aktivitas enzim intraseluler secara biologis seperti asil-CoA rantai panjang, ceramide, dan diasilgliserol di adiposit terkait dengan perkembangan resistensi insulin (Kojta, Chacińska dan Błachnio, 2020).

Ada tiga kategori besar resistensi insulin atau kondisi kekurangan insulin yaitu berkurangnya sekresi insulin oleh sel β ; antagonis insulin dalam plasma, baik karena hormon kontra-regulasi atau non-hormonal tubuh yang merusak reseptor atau pensinyalan insulin; dan gangguan respon insulin di jaringan target. Mengenai kategori yang terakhir, ada tiga organ ekstra-pankreas sensitif insulin yang memainkan peran utama yaitu otot rangka, jaringan adiposa dan hati. Gangguan mekanisme kerja dari insulin di jaringan ini sering mendahului perkembangan resistensi insulin sistemik, dengan demikian secara progresif menyebabkan DM2 (Galicía *et al.*, 2020).



Resistensi insulin yang terjadi pada DMT2 dapat menyebabkan komplikasi. Komplikasi DMT2 sangat umum terjadi pada setengah dari pasien DMT2 dengan komplikasi mikrovaskuler dan 27% dengan komplikasi makrovaskular dalam studi observasional dari 28 negara di Asia, Afrika, Amerika Selatan dan Eropa (Zheng, Ley dan Hu, 2018). Komplikasi tersebut terdiri atas penyakit mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi mikrovaskuler termasuk penyakit retinopati, nefropati dan neuropati, sedangkan komplikasi makrovaskuler termasuk penyakit kardiovaskular yang mengakibatkan infark miokard dan penyakit serebrovaskular seperti stroke (Forbes dan Cooper, 2013).

Saat ini, ada banyak pilihan pengobatan farmakologis untuk pasien resistensi insulin pada diabetes antara lain Insulin, sensitizer insulin (metformin dan thiazolidinediones), Agonis reseptor GLP-1, Penghambat SGLT2, Penghambat DPP-4, dan Pramlintide (Church & Haines, 2016). Meskipun berbagai obat antidiabetes telah dikembangkan, namun adanya efek samping seperti gejala gastrointestinal, gagal jantung, penambahan berat badan, edema, gangguan fungsi ginjal, pankreatitis, infeksi genital, dan lain-lain menjadi beban bagi pasien. Oleh karena itu, diperlukan perawatan dengan efek samping yang lebih sedikit, sehingga ekstrak tanaman dapat menjadi pilihan terapeutik yang efektif. Berbagai ekstrak tumbuhan digunakan secara efektif untuk menurunkan resistensi insulin dan kadar gula darah, yang dikaitkan dengan regulasi metabolisme glukosa, anti-inflamasi/antioksidan aktivitas, dan metabolisme lipid (Lee *et al.*, 2021).

Efek antidiabetes dari beberapa jenis flavonoid dalam ekstrak tumbuhan telah dilaporkan dalam beberapa tahun terakhir. Flavonoid jenis kuersetin dengan aktivitas



antioksidan dan antiinflamasinya memiliki banyak fungsi biologis dan kualitasnya sebagai antidiabetes telah diselidiki secara luas (Xu *et al.*, 2018).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan pada penulisan literatur review ini yaitu melalui penelusuran yang bersumber dari *electronic data base* mencakup google scholar dan pubmed dengan kata kunci kuersetin, pioglitazon, metformin dan sensitivitas insulin. Peneliti hanya menjangar artikel yang dipublishkan dalam kurun waktu antara tahun 2013–2022. Data yang diperoleh ditelaah, disusun secara sistematis, dibandingkan satu sama lain dan dibahas literatur terkait.

HASIL

Hasil literatur review didapatkan bahwa kuersetin dapat meningkatkan sensitivitas insulin melalui berbagai mekanisme yang dibandingkan dengan metformin dan pioglitazone. Jurnal yang terkait antara lain terdapat pada tabel 1 berikut :



No	Judul Penelitian	Model	Mekanisme aksi
1.	The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases: Pharmacological Data and Clinical Evidence	Model homeostasis (HOMA) pada tikus diabetes	1. Melemahkan TNF-α dengan memblokir fosforilasi serin dari IRS-1 dan ekspresi gen fosfatase (PTP) 1B. 2. Meningkatkan regulasi fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase (PK) B/Akt 3. Meningkatkan translokasi GLUT4 dari sistem regulasi insulin di L6 myotube
2.	The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin in cultured skeletal muscle cells and hepatocytes	Sel otot rangka L6, murine H4IIE dan hepatosit HepG2 manusia	1. Aktivasi AMPK meningkatkan ambilan glukosa pada otot rangka C2C12 melalui stimulasi translokasi transporter glukosa GLUT4 ke membran plasma. 2. Di hati, AMPK menurunkan produksi glukosa terutama melalui penurunan regulasi enzim kunci glukoneogenesis seperti fosfoenolpiruvat karboksilase (PEPCK) dan Glukosa -6-fosfat (G6Pase)
3.	Molecular Docking Studies of Flavonoids of Noni Fruit (<i>Morinda citrifolia</i> L.) to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ)	Autodock Vina software	• Sebagai ligan <i>peroksisom proliferator-activated receptor</i> (PPAR)γ.
4.	Pinellic Acid Isolated from Quercetin-rich Onions has a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha/Gamma	Isolasi <i>Pinellic Acid</i> yang diperoleh dari ekstrak air menggunakan	• Sebagai ligan <i>peroksisom proliferator-activated receptor</i> (PPAR) dan menunjukkan aktivitas transaktivasi PPAR-α dan PPAR-γ



	(PPAR- α/γ) Transactivation Activity	transaktivasi PPAR- γ sebagai indeks	
5.	Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies	Penelitian Klinik	• Pioglitazon meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan otot dan lemak serta sedikit berperan dalam peningkatan sensitivitas insulin hati
6.	Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials	Sistematik Riview dan Meta Analisis	• Pioglitazon mengikat dan mengaktifkan faktor transkripsi reseptor nukleus <i>peroksisom proliferator-activated receptor (PPARγ)</i> yang diekspresikan dalam jaringan
7.	Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells	Riview artikel	• Metformin menghambat glukoneogenesis dan menekan produksi glukosa hati dengan meningkatkan sensitivitas insulin jaringan perifer.

DISKUSI

Kuersetin adalah senyawa alami yang menjanjikan yang bekerja pada banyak target diabetes dan mengatur jalur pensinyalan. Kuersetin merangsang sekresi insulin, melindungi sel beta pankreas dari ROS dan memperbaiki pertahanan antioksidan sel. Selain itu, Kuersetin memiliki profil keamanan yang lebih baik daripada obat antidiabetes komersial yang tersedia (Dhanya, 2022).

Kuersetin dapat menurunkan resistensi insulin yang dievaluasi melalui penilaian model homeostasis (HOMA) pada tikus diabetes. Kuersetin secara signifikan memperbaiki sensitivitas insulin pada tikus DMT2 yang diinduksi HFD dan



streptozotocin (STZ) melalui pengurangan stress retikulum endoplasma pankreas dan stres oksidatif, serta penetralan dari peradangan dan kematian sel β . Kuersetin melemahkan TNF- α yang memediasi resistensi insulin dalam adiposit manusia dengan memblokir fosforilasi serin dari IRS-1 dan ekspresi gen fosfatase (PTP) 1B. Selain itu, kuersetin mempengaruhi jalur pensinyalan insulin hipotalamus dengan meningkatkan regulasi fosforilasi reseptor insulin dan protein kinase (PK) B/Akt, sehingga secara efektif memperbaiki sensitivitas insulin pada tikus yang diinduksi fruktosa tinggi. Selain itu, pensinyalan jalur AMPK dapat membantu kuersetin memperbaiki sensitivitas insulin melalui translokasi GLUT4 dari sistem regulasi insulin di L6 myotube (Yi *et al.*, 2021). Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya bahwa kuersetin merangsang pengambilan glukosa pada otot rangka C2C12 yang dikultur melibatkan adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK). AMPK adalah pengatur utama homeostasis energi seluruh tubuh. Pada otot rangka, aktivasi AMPK meningkatkan ambilan glukosa melalui stimulasi translokasi transporter glukosa GLUT4 ke membran plasma. Di hati, AMPK menurunkan produksi glukosa terutama melalui penurunan regulasi enzim kunci glukoneogenesis seperti fosfoenolpiruvat karboksilase (PEPCK) dan Glukosa -6-fosfat (G6Pase) (Eid, *et al* 2015).

Kuersetin juga dapat berfungsi sebagai ligan peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor (PPAR) γ . Hasil penelitian Awaluddin dkk (2015) menunjukkan bahwa kuersetin memiliki energi ikat sebesar $-8,1$ kkal/mol sedangkan rosiglitazone ($-8,9$ kkal/mol), nilai energi ikat kuersetin mendekati rosiglitazone. Hal ini menunjukkan bahwa kuersetin menunjukkan potensi yang sebanding dengan rosiglitazone sebagai



agen antidiabetes. Rosiglitazone adalah obat hipoglikemik oral golongan tiazolidindion, satu golongan pioglitazone. Penelitian lainnya juga menunjukkan bahwa kuersetin berfungsi sebagai ligan peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor (PPAR) dan menunjukkan aktivitas transaktivasi PPAR- α dan PPAR- γ (Doi *et al.*, 2022).

Pioglitazon terutama bekerja dalam peningkatan sensitivitas insulin di jaringan otot dan lemak dan sedikit berperan dalam peningkatan sensitivitas insulin hati. Thiazolidinediones menurunkan kadar glukosa darah puasa dan postprandial (Thraser, 2017). Thiazolidinediones (TZDs) adalah satu-satunya agen antidiabetik (AD) yang berfungsi sebagai sensitiser insulin di jaringan perifer dan hati dengan mengikat dan mengaktifkan faktor transkripsi reseptor nukleus peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor (PPAR γ) yang diekspresikan dalam jaringan tersebut (Alam *et al.*, 2019). PPAR- γ diekspresikan dalam jaringan adiposa, di mana ia mengatur diferensiasi adiposit serta sensitivitas insulin (Variya *et al.*, 2020).

Sensitizer insulin lainnya yang biasa digunakan adalah metformin. Kuersetin menunjukkan efek yang sama seperti metformin (Dhanya *et al.*, 2017). Namun, kuersetin lebih efektif sebagai antidiabetes daripada sebagai antiobesitas. Perbaikan resistensi insulin oleh kuersetin tidak dimediasi oleh efek delipidasi dalam otot rangka (Arias *et al.*, 2014). Metformin dikenal sebagai agen antidiabetik lini pertama untuk pengobatan DM2. Mekanisme aksinya melalui pengurangan resistensi insulin dan penurunan konsentrasi glukosa darah dengan menghambat glukoneogenesis dan menekan produksi glukosa hati dengan meningkatkan sensitivitas insulin jaringan perifer. Sebagai sensitizer insulin, metformin memberikan efek perlindungan pada beberapa organ terutama di jaringan target insulin seperti hati, otot, dan jaringan



adiposa. Metformin tidak hanya melindungi pasien DMT2 dari penyakit kardiovaskular dan gagal jantung, tetapi juga mengembalikan aktivitas sekresi insulin dan melindungi sel pankreas dari lipotoksisitas atau glukotoksisitas (Yang *et al.*, 2017).

Pioglitazon sangat signifikan ($p < 0,05$) dibandingkan dengan metformin dalam mengurangi komplikasi IR yang diinduksi glukokortikoid. Pioglitazon adalah sensitizer insulin yang lebih efektif dibandingkan dengan metformin dalam mengurangi resistensi insulin yang diinduksi oleh glukokortikoid (Nayak *et al.*, 2017). Pioglitazon dapat digunakan sebagai alternatif monoterapi metformin jika metformin tidak dapat ditoleransi atau sebagai terapi kombinasi jika metformin saja gagal mencapai target tingkat HbA1c. Namun, pioglitazon memiliki efek samping seperti edema dan kenaikan BB. Oleh karena itu, disarankan untuk menghindari pengobatan dengan pioglitazon pada pasien gagal jantung. Meskipun banyak penelitian melaporkan kenaikan berat badan yang lebih tinggi, namun ada beberapa temuan yang kontradiktif di mana penggunaan pioglitazon tanpa atau dengan kenaikan berat badan lebih rendah juga dilaporkan (Alam *et al.*, 2019).

KESIMPULAN

Kuersetin mempunyai mekanisme aksi yang sama dengan sensitizer insulin dalam memperbaiki sensitivitas insulin. Kuersetin berfungsi sebagai ligan peroksisom proliferasi-aktivasi reseptor (PPAR) dan menunjukkan aktivitas transaktivasi PPAR- γ sama halnya dengan mekanisme aksi pioglitazon yang merupakan agonis PPAR γ . Kuersetin menunjukkan efek yang sama seperti metformin dengan menghambat



glukoneogenesis dan menekan produksi glukosa hati dengan meningkatkan sensitivitas insulin jaringan perifer.

DAFTAR PUSTAKA

- Alam, F., Islam, M. A., Mohamed, M., Ahmad, I., Kamal, M. A., Donnelly, R., Idris, I., & Gan, S. H. 2019. Efficacy and Safety of Pioglitazone Monotherapy in Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Scientific reports*, 9(1), 5389. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41854-2>
- Arias, N., Macarulla, M. T., Aguirre, L., Martínez-Castaño, M. G., & Portillo, M. P. 2014. Quercetin can reduce insulin resistance without decreasing adipose tissue and skeletal muscle fat accumulation. *Genes & nutrition*, 9(1), 361. <https://doi.org/10.1007/s12263-013-0361-7>
- Awaluddin, F., Jaya Putra, A.M., Supandi. 2015. Molecular Docking Studies of Flavonoids of Noni Fruit (*Morinda citrifolia* L.) to Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma (PPAR γ). *Proceeding of the 3rd International Conference on Computation for Science and Technology (ICCST-3)*, 2015, 95-99. DOI: doi:10.2991/iccst-15.2015.18
- Castro, A. V., Kolka, C. M., Kim, S. P., & Bergman, R. N. 2014. Obesity, insulin resistance and comorbidities? Mechanisms of association. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, 58(6), 600–609. <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003223>
- Church, T. J., & Haines, S. T. 2016. Treatment Approach to Patients With Severe Insulin Resistance. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*, 34(2), 97–104. <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.2.97>
- Dhanya R. 2022. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 146, 112560. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112560>
- Dhanya, R., Arya, A. D., Nisha, P., & Jayamurthy, P. 2017. Quercetin, a Lead Compound against Type 2 Diabetes Ameliorates Glucose Uptake via AMPK Pathway in Skeletal Muscle Cell Line. *Frontiers in pharmacology*, 8, 336. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00336>
- Doi, M., Morita, N., Sakashita, M., Okuzawa, T., Ohgiya, S., Okamoto, D., Sato, K., Ito, Y., Matsuura, H., & Hashidoko, Y. 2022. Pinelllic Acid Isolated from Quercetin-rich Onions has a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Alpha/Gamma (PPAR- α/γ) Transactivation Activity. *Planta medica*, 10.1055/a-1345-9471. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-1345-9471>
- Eid, H. M., Nachar, A., Thong, F., Sweeney, G., & Haddad, P. S. 2015. The molecular basis of the antidiabetic action of quercetin in cultured skeletal muscle cells and



- hepatocytes. *Pharmacognosy magazine*, 11(41), 74–81.
<https://doi.org/10.4103/0973-1296.149708>
- Forbes, J. M., & Cooper, M. E. 2013. Mechanisms of diabetic complications. *Physiological reviews*, 93(1), 137–188.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011>
- Galicia-Garcia, U., Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K. B., Ostolaza, H., & Martín, C. 2020. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6275.
<https://doi.org/10.3390/ijms21176275>
- Kojta, I., Chacińska, M., & Błachnio-Zabielska, A. 2020. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*, 12(5), 1305.
<https://doi.org/10.3390/nu12051305>
- Lee, J., Noh, S., Lim, S., & Kim, B. 2021. Plant Extracts for Type 2 Diabetes: From Traditional Medicine to Modern Drug Discovery. *Antioxidants* (Basel, Switzerland), 10(1), 81. <https://doi.org/10.3390/antiox10010081>
- Nayak, I., Narendar, K., M, P. A., Jamadar, M. G., & Kumar, V. H. 2017. Comparison of Pioglitazone and Metformin Efficacy against Glucocorticoid Induced Atherosclerosis and Hepatic Steatosis in Insulin Resistant Rats. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(7), FC06–FC10.
<https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/28418.10193>
- Solis-Herrera C, Triplitt C, Reasner C, et al. Classification of Diabetes Mellitus. [Updated 2018 Feb 24]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279119/?report=classic>
- Thrasher, J. 2017. Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies. *The American journal of medicine*, 130(6S), S4–S17.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.04.004>
- Variya, B. C., Bakrania, A. K., & Patel, S. S. 2020. Antidiabetic potential of gallic acid from *Emblica officinalis*: Improved glucose transporters and insulin sensitivity through PPAR- γ and Akt signaling. *Phytotherapy : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 73, 152906.
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152906>
- Wondmkun Y. T. 2020. Obesity, Insulin Resistance, and Type 2 Diabetes: Associations and Therapeutic Implications. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 3611–3616.
<https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>
- Xu, L., Li, Y., Dai, Y., & Peng, J. 2018. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. *Pharmacological research*, 130, 451–465. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.015>
- Yang, X., Xu, Z., Zhang, C., Cai, Z., & Zhang, J. 2017. Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease*, 1863(8), 1984–1990.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2016.09.019>
- Yi, H., Peng, H., Wu, X., Xu, X., Kuang, T., Zhang, J., Du, L., & Fan, G. 2021. The Therapeutic Effects and Mechanisms of Quercetin on Metabolic Diseases:



Pharmacological Data and Clinical Evidence. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2021, 6678662. <https://doi.org/10.1155/2021/6678662>

Zheng, Y., Ley, S. H., & Hu, F. B. 2018. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nature reviews. Endocrinology*, 14(2), 88–98. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.151>