JOURNAL OF NUTRITION COLLEGE
Volume 15, Nomor 3, Tahun 2026, Halaman 300-317
Received: 26 Mei 2025, Revised: 10 Juni 2026
Accepted: 18 Juni 2026, Published:27 Juli 2026
Online di: http://ejournal3.undip.ac.id/index.php/jnc/ , DOI: 10.14710/jnc.v15i3.51165

PERAN FITOKIMIA EKSTRAK UMBI SARANG SEMUT (GENUS MYRMECODIA) TERHADAP POTENSINYA SEBAGAI AGEN ANTIDIABETES MELITUS TIPE 2: NARRATIVE REVIEW

Yama Dharma Putera*, Ahmad Syauqy

Departemen Ilmu Gizi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Jawa Tengah, Indonesia
***Korespondensi** : yamadharma.p@gmail.com

ABSTRACT

Background: *The availability of natural plants as an alternative treatment for DMT2 is widespread in Indonesia. The genus Myrmecodia is one of the plants that has long been used as a traditional medicine by local Papuan people to cure cancer and diabetes.*
Objectives*: This article will review studies related to the genus Myrmecodia regarding phytochemical content, its potential as an antioxidant agent and antidiabetes mellitus type 2.*
Methods: *This narrative review synthesized 119 references from ScienceDirect, PubMed, Frontiers, SpringerLink, Google Scholar, and other respected journal publishers.*
Results: *Ant nest/ Myrmecodia tubers have the potential as a source of antioxidants as evidenced by their antioxidant activity being classified as very strong (IC_{50} < 50 ppm), have antidiabetic potential by being able to inhibit the α-glucosidase enzyme, improve insulin sensitivity and secretion, and protect β-cells, although specifically several specific molecular mechanisms of action are not yet known.*
Conclusion*: Ant nest tuber has the potential as an additional therapy in type 2 diabetes to control blood sugar and provide antioxidant protection. Although preclinical data supports it, clinical research is needed to confirm its safety and effectiveness. Standardization of extracts and dose-response testing in humans are important next steps for the development of phytotherapy for type 2 diabetes mellitus.*

Keywords *: Myrmecodia; ant nest; antioxidant; antidiabetes*

ABSTRAK

Latar belakang: Ketersediaan tanaman alami sebagai alternatif pengobatan DMT2 tersebar luas di Indonesia. Genus *Myrmecodia* merupakan salah satu tanaman yang telah lama digunakan sebagai pengobatan tradisional masyarakat lokal Papua untuk menyembuhkan kanker dan diabetes.
Tujuan: Artikel ini akan mengulas studi yang berkaitan dengan genus *Myrmecodia* mengenai kandungan fitokimia, potensinya sebagai agen antioksidan dan antidiabetes melitus tipe 2.
Metode: Sumber informasi ilmiah mengambil 119 referensi yang berasal dari database literatur ilmiah online, termasuk *Science Direct*, *PubMed*, *Frontiers*, *Springer*, *Google Scholar* dan penerbit jurnal lain yang terkemuka.
Hasil: Umbi sarang semut/*Myrmecodia* menunjukkan potensi sebagai sumber antioksidan yang dilaporkan dengan aktivitas antioksidannya tergolong sangat kuat (IC_{50} < 50 ppm), memiliki potensi antidiabetes dengan cara mampu menghambat kerja enzim α-glukosidase, memperbaiki sensitivitas serta sekresi insulin, dan melindungi sel-β, meski secara spesifik beberapa mekanisme kerja molekuler secara spesifik belum diketahui.
Simpulan: Umbi sarang semut/*Myrmecodia* berpotensi sebagai terapi tambahan pada diabetes tipe 2 untuk mengontrol gula darah dan memberikan perlindungan antioksidan. Meski data praklinis mendukung, diperlukan penelitian klinis untuk mengkonfirmasi keamanan dan efektivitasnya. Standardisasi ekstrak dan uji dosis-respons pada manusia menjadi langkah penting berikutnya untuk pengembangan fitoterapi diabetes melitus tipe 2.

Kata Kunci: *Myrmecodia*; sarang semut; antioksidan; antidiabetes; spesies oksigen reaktif (ROS)

PENDAHULUAN

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena tubuh tidak sensitif merespons insulin dengan baik dan masalah produksi insulin.[1] Obesitas berhubungan langsung dengan perkembangan DM tipe 2.[2] Obesitas yang terjadi akibat penumpukan lemak perut, sangat berkaitan dengan peradangan ringan yang ditandai peningkatan TNF-α dan interleukin-6. Peradangan ringan yang kronis akan memicu kondisi stres oksidatif, akibat peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) di jaringan tubuh. Hal inilah yang

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin dan mempengaruhi produksi insulin pankreas.[3]

Kondisi stres oksidatif tercipta ketika ROS melebihi level fisiologis rendahnya dan melampaui kapasitas antioksidan endogen, hal ini dapat membahayakan fungsi normal sel tubuh bahkan mengakibatkan disfungsi.[4] Spesies reaktif, terutama ROS seperti superoksida, hidrogen peroksida, dan ion radikal hidroksil, adalah agen stres oksidatif dan diproduksi terutama di mitokondria dan peroksisom. Peningkatan ROS pada obesitas dapat menyebabkan aktivasi jalur-jalur stres selular dan transkripsi (misalnya NF-κB, AP-1), yang dapat mengganggu homeostasis metabolik dan berkontribusi pada intoleransi glukosa serta resistensi insulin.[5]

Ketika tubuh telah mencapai resistensi insulin sistemik, pankreas harus meningkatkan sekresi insulin untuk mempertahankan euglikemia. Pada tahap awal, sel beta pankreas mengalami hiperfungsi kompensatorik (hiperinsulinemia), namun pada keadaan obesitas kronis, sel beta tidak mampu mengimbangi tuntutan tersebut dan mulai mengalami disfungsi. Kombinasi hiperglikemia kronis (*glucotoxicity*) dan peningkatan asam lemak bebas plasma (*lipotoxicity*) pada individu obesitas menciptakan keadaan "glukolipotoksisitas" yang merusak sel beta secara sinergis. Glukolipotoksisitas telah diidentifikasi sebagai faktor utama yang memicu hilangnya massa dan fungsi sel beta pada diabetes tipe 2 terkait obesitas. Faktor-faktor tersebut mengaktivasi berbagai jalur stres seluler, terutama stres retikulum endoplasma (ER) dan stres oksidatif, yang pada akhirnya berujung pada apoptosis sel beta.[6]

Akumulasi ROS yang berlebihan akan mengoksidasi molekul biologis penting (DNA, protein, dan lipid membran), mengganggu jalur pensinyalan redoks, dan menyebabkan kerusakan struktural sel [7]. Stres oksidatif yang tidak tertangani inilah yang diyakini berperan krusial dalam disfungsi dan kematian sel beta pada diabetes terkait obesitas [8]. Menariknya, sel beta pankreas secara alami memiliki tingkat enzim antioksidan klasik (seperti katalase dan glutathione peroxidase) yang relatif rendah dibanding sel jaringan lain. Hal ini membuat sel beta lebih rentan terhadap peningkatan ROS berkepanjangan, karena kemampuan detoksifikasi H_2O_2 terbatas sehingga stres oksidatif mudah tercapai dalam keadaan produksi ROS yang meningkat[9]. Kerentanan ini berkontribusi pada fakta bahwa pada penderita diabetes tipe 2 disertai obesitas, sering dijumpai tanda-tanda kerusakan oksidatif dan penurunan massa sel beta yang signifikan seiring progresivitas penyakit.

Terapi standar DM tipe 2 meliputi perubahan gaya hidup dan penggunaan obat oral (seperti metformin, sulfonilurea, inhibitor α-glukosidase) maupun insulin injeksi. Namun, keterbatasan terapi konvensional mencakup efek samping (misalnya gangguan pencernaan oleh metformin, risiko hipoglikemia oleh insulin) dan biaya yang tidak murah. Oleh karena itu, terdapat minat yang meningkat untuk menggali potensi senyawa fitokimia dari tumbuhan sebagai alternatif atau pelengkap terapi diabetes, mengingat keamanannya yang relatif tinggi dan sifatnya yang multi-target dalam mengatasi patogenesis kompleks DM tipe 2.

Sarang semut (*Myrmecodia* spp.) merupakan tanaman obat khas Asia Tenggara (terutama Papua dan Kalimantan) yang telah lama digunakan secara tradisional untuk pengobatan berbagai penyakit, termasuk diabetes. Studi fitokimia menunjukkan *Myrmecodia* mengandung beragam senyawa bioaktif. Ekstrak umbi dan bagian lainnya diketahui kaya akan senyawa bioaktif seperti flavonoid, tanin, polifenol, tokoferol, dan sterol.[10] Berbagai golongan fitokimia tersebut telah dilaporkan memiliki aktivitas biologis yang relevan terhadap gangguan metabolik, termasuk aktivitas antioksidan, antiinflamasi, serta efek hipoglikemik, meskipun kontribusi tiap senyawa dapat berbeda sesuai karakteristik kimianya.[11] Flavonoid diketahui berperan sebagai antioksidan yang mampu menangkap radikal bebas dan membantu mencegah kerusakan sel akibat stres oksidatif, sedangkan tokoferol berperan sebagai antioksidan lipofilik yang melindungi membran sel dari peroksidasi lipid. [12] Dengan profil fitokimia tersebut, potensi antidiabetes sarang semut diduga melibatkan kombinasi mekanisme antioksidan, perlindungan seluler, serta modulasi metabolik lainnya.

Artikel ini akan mengulas peran senyawa fitokimia sarang semut sebagai agen antidiabetes dan antioksidan yang didahului dengan pemahaman patofisiologi DM tipe 2. Pembahasan mencakup peran ROS pada obesitas dalam resistensi insulin, peran ROS dalam penurunan produksi insulin pada sel-β pankreas, kandungan senyawa fitokimia myrmecodia, bukti eksperimental *in vitro* dan *in vivo* mengenai aktivitas antidiabetes, serta mekanisme terpadu antidiabetes dan antioksidan. Ulasan komprehensif ini diharapkan dapat memberikan dasar ilmiah bagi pengembangan umbi sarang semut (myrmecodia) sebagai terapi komplementer diabetes.

METODE

Artikel ini disusun menggunakan pendekatan *narrative review* untuk mensintesis bukti ilmiah mengenai potensi antidiabetes genus *Myrmecodia* dan mekanisme fitokimianya.

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Pencarian literatur dilakukan pada basis data elektronik ScienceDirect, PubMed, Frontiers, SpringerLink, dan Google Scholar untuk publikasi yang terbit selama 10 tahun terakhir antara Januari 2016 hingga Mei 2026. Namun, beberapa referensi yang dipublikasikan sebelum periode tersebut tetap disertakan secara selektif apabila merupakan sumber primer utama yang menjelaskan mekanisme biologis spesifik dan belum tergantikan secara substansial oleh literatur yang lebih baru. Kata kunci yang digunakan meliputi kombinasi istilah: *"Myrmecodia"*, *"ant nest plant"*, *"phytochemical"*, *"antioxidant"*, *"antidiabetic"*, *"type 2 diabetes mellitus"*, dan *"insulin resistance", "Reactive Oxygen Species (ROS)"*. Seleksi literatur dilakukan melalui beberapa tahap, dimulai dari identifikasi artikel berdasarkan kata kunci, dilanjutkan dengan penyaringan judul dan abstrak untuk menilai relevansi, kemudian evaluasi *full-text* terhadap artikel yang memenuhi kriteria awal. Kriteria inklusi meliputi: (1) artikel penelitian asli atau *review* yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau Indonesia; (2) tersedia dalam bentuk *full-text*; (3) membahas genus *Myrmecodia*, ROS, kandungan fitokimia, aktivitas antioksidan, atau potensi antidiabetes; dan/atau (4) menjelaskan mekanisme biologis yang relevan dengan diabetes tipe 2, seperti stres oksidatif, resistensi insulin, inflamasi, atau transport glukosa. Kriteria eksklusi meliputi: (1) artikel duplikat; (2) publikasi tanpa akses *full-text*; (3) artikel editorial, komentar, prosiding konferensi, atau laporan non-peer-reviewed; serta (4) artikel yang tidak relevan dengan fokus pembahasan. Literatur yang lolos seleksi kemudian dianalisis secara naratif untuk menyusun sintesis konseptual mengenai hubungan antara fitokimia *Myrmecodia* dan mekanisme antidiabetes.

PEMBAHASAN

Peran Ros Pada Obesitas Dalam Resistensi Insulin

Kelebihan asupan kalori pada obesitas utamanya karbohidrat dan lemak, menyebabkan sel-sel seperti adiposit dan miosit mengalami kelebihan substrat energi. Kondisi ini merangsang peningkatan produksi ROS melalui berbagai sumber utama, terutama mitokondria dan enzim NADPH oksidase [13]. Pada kondisi obesitas, sumber ROS dapat berasal dari beberapa mekanisme seluler yang berbeda, termasuk NADPH oxidase pada adiposit (terutama NOX4), NADPH oxidase pada sel imun yang menginfiltrasi jaringan adiposa (terutama NOX2), serta mitokondria pada kondisi kelebihan beban metabolik. Beberapa literatur mengusulkan bahwa dominasi sumber ROS ini dapat berubah seiring progresivitas disfungsi metabolik pada obesitas, namun mekanisme tersebut lebih merepresentasikan model patofisiologis konseptual daripada tahapan klinis obesitas yang terdefinisi secara baku.[5]

Keluarga enzim NADPH oxidase (NOX) merupakan salah satu sumber utama *reactive oxygen species* (ROS) selama perkembangan obesitas. Enzim ini menghasilkan ROS melalui transfer elektron dari NADPH ke oksigen, menghasilkan terutama superoksida (O_2^-) dan hidrogen peroksida (H_2O_2).[14] Dalam jaringan adiposa, adiposit dilaporkan terutama mengekspresikan isoform NOX4, sedangkan makrofag infiltrasi lebih dominan mengekspresikan NOX2, yang berkontribusi terhadap peningkatan stres oksidatif dan inflamasi metabolik oksigen.[5] Pada kondisi kelebihan nutrisi, ketika sensitivitas insulin pada adiposit masih relatif terjaga. Adiposit cenderung menyalurkan glukosa menuju glikolisis dan jalur pentosa fosfat daripada oksidasi di mitokondria.[15] Penelitian pada adiposit 3T3-L1 menunjukkan bahwa paparan glukosa tinggi kronis mengubah metabolisme glukosa seluler menuju peningkatan fluks glikolitik, yang berkontribusi pada peningkatan produksi laktat dan perubahan homeostasis metabolik [16]. Insulin meningkatkan penyerapan glukosa ke dalam sel adiposa dan merangsang metabolisme glukosa melalui jalur glikolitik. Dalam kondisi ketersediaan glukosa yang tinggi, sebagian glukosa-6-fosfat dapat dialihkan ke jalur pentosa fosfat (PPP), yang menghasilkan NADPH sebagai sumber ekuivalen pereduksi penting untuk biosintesis asam lemak [2,17]. NADPH berfungsi sebagai donor elektron bagi enzim NADPH oksidase (NOX) dalam pembentukan ROS. Pada adiposit, isoform NOX4 diketahui berkontribusi terhadap pembentukan ROS, terutama H2O2, yang berperan dalam pensinyalan redoks maupun stres oksidatif pada kondisi kelebihan nutrien.[5,14] ROS yang dihasilkan oleh NOX4 pada adiposit dapat berperan sebagai molekul pensinyalan redoks yang mengaktivasi jalur inflamasi, termasuk NF-κB, sehingga meningkatkan ekspresi mediator proinflamasi seperti *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dan serum *amyloid* A3 (SAA3).[18] Proses siklus awal inilah yang diyakini akan menghubungkan kelebihan pasokan nutrisi dengan peradangan dan resistensi insulin di jaringan adiposa.

Seiring berkembangnya disfungsi jaringan adiposa pada obesitas, kelebihan nutrisi yang persisten mendorong ekspansi jaringan adiposa melalui hipertrofi dan hiperplasia adiposit. Namun, hipertrofi adiposit dianggap lebih erat kaitannya dengan gangguan metabolik, karena pembesaran adiposit dapat menyebabkan hipoksia lokal, stres seluler, dan kematian adiposit, yang selanjutnya

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

menciptakan lingkungan proinflamasi yang merekrut sel imun ke jaringan adiposa.[19] Sel-sel imun yang direkrut, terutama makrofag, memperkuat stres oksidatif melalui peningkatan produksi ROS yang dimediasi oleh NADPH oxidase, khususnya NOX2 sebagai isoform utama pada sel imun fagositik.[20] Keterlibatan NOX2 dalam inflamasi adiposa didukung oleh penelitian pada model mencit obesitas yang menunjukkan bahwa defisiensi NOX2 menurunkan inflamasi *adipose tissue macrophages* (ATM) serta memperbaiki toleransi glukosa pada fase awal obesitas akibat *high-fat diet*. Karena NOX2 diekspresikan dominan pada sel imun fagositik termasuk makrofag, temuan ini mendukung bahwa ROS yang berasal dari NOX2 berkontribusi terhadap adiposopati dan disfungsi metabolik terkait obesitas [21]. Disfungsi pada adiposit akibat hipertrofi dan makrofag juga menginduksi beberapa faktor, seperti FFA, TNF-α, IL-6, IL-1β, MCP-1, CCR2, CCR5, Leptin, dan LPS, yang menciptakan lingkungan inflamasi sistemik yang kompleks.[22] Hal ini menjelaskan bahwa disfungsi pada adiposit, Dalam konteks ini, NOX2 dari sel imun diperkirakan menjadi salah satu sumber penting ROS yang memperkuat inflamasi jaringan adiposa.

Mitokondria adalah lokasi utama produksi ROS dalam sel melalui rantai transport elektron. Pada keadaan normal, elektron ditransfer secara efisien untuk menghasilkan ATP. Namun, pada obesitas, terjadi aliran elektron yang berlebihan akibat kelebihan nutrisi sehingga mitokondria kelebihan beban. Elektron berlebih yang bocor dari rantai respirasi akan bereaksi dengan oksigen membentuk anion superoksida (O_2^-).[23] Sebuah penelitian menunjukkan bahwa pada tahap obesitas lanjut, adiposit yang resisten terhadap insulin cenderung menggunakan asam lemak sebagai sumber energi akibat pengambilan glukosa terganggu, sehingga β-oksidasi mitokondria meningkat tajam dan menghasilkan banyak ROS [5]. Pada otot rangka, oksidasi lemak yang berlebihan dan tidak tuntas dapat membebani kapasitas mitokondria, meningkatkan kebocoran elektron pada rantai transpor elektron, dan mendorong pembentukan ROS.[24] Superoksida yang dihasilkan mitokondria dapat dengan cepat dismutasi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) dan radikal hidroksil, meskipun keduanya merupakan gugus ROS sementara yang kurang reaktif, namun masa hidupnya menjadi lebih lama di sel dan mampu merusak komponen seluler. Peningkatan ROS mitokondria pada adiposit dan otot rangka selama obesitas telah dikaitkan dengan aktivasi jalur pensinyalan redoks-sensitif, termasuk NF-κB dan AP-1, yang meningkatkan ekspresi mediator proinflamasi. Aktivasi inflamasi yang persisten ini dapat memperburuk disfungsi jaringan adiposa dan mengganggu pensinyalan insulin.[3,24]

Gangguan Jalur Sinyal Insulin Akibat Stres Oksidatif

Stres oksidatif dapat berdampak negatif pada jalur pensinyalan insulin dan meningkatkan kemungkinan resistensi insulin bersamaan dengan progresifitas DM.[25] Penting untuk menyadari bahwa stres oksidatif dan DM memiliki interaksi yang rumit, dimana keduanya memperburuk satu sama lain.[26] Selanjutnya pembahasan akan menjelaskan terkait mekanisme molekuler potensial yang menyebabkan ROS mengganggu regulasi glukosa normal, sehingga berkontribusi pada timbulnya resistensi insulin.[3]

Pembentukan Dan Pengangkutan Glut-4

Pada sel-sel tubuh yang dependen terhadap insulin seperti adiposit dan miosit, GLUT-4 memiliki peran yang sangat penting dalam mengatur penyerapan glukosa. Oleh karena itu, menjaga pembentukan dan pengangkutan GLUT-4 pada pola fisiologis normal sangat penting untuk menjaga sensitivitas insulin pada jaringan tubuh.[27] Penurunan ekspresi GLUT-4 dapat secara signifikan mengganggu sensitivitas insulin dengan mengurangi penyerapan glukosa pada sel.[28] Stres oksidatif (ROS pada bentuk H_2O_2) dapat menurunkan kadar GLUT-4 dengan mengganggu pengikatan faktor nuklir ke elemen responsif insulin dari promotor GLUT-4 pada adiposit 3T3-L1.[29,30] Stres oksidatif ini juga secara signifikan menghambat pengangkutan GLUT-4 menuju membran sel, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin pada jaringan.[31]

Beberapa regulator transkripsi yang berperan dalam pengaturan ekspresi GLUT4, seperti PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), C/EBPs (CCAAT enhancer-binding protein), nuclear factor-1, HIF-1α (hypoxia-inducible factor alpha), MEF2 (myocyte enhancer factor 2), dan NF-κB dapat mengalami perubahan aktivitas atau kemampuan ikatan DNA dalam kondisi stres oksidatif, sehingga transkripsi GLUT4 menurun.[29,32,33] Selain itu, stres oksidatif juga dapat mengganggu jalur PI3K–Akt, termasuk komponen regulator seperti p85, serta mengaktivasi jalur p38 MAPK, JNK/SAPK, PKC, jalur sorbitol, dan jalur heksosamin, yang secara keseluruhan dapat menekan ekspresi maupun translokasi GLUT4.[30] Dengan demikian, penurunan ekspresi dan gangguan translokasi GLUT4 merupakan salah satu jalur molekuler penting yang menjelaskan bagaimana stres oksidatif mendorong resistensi insulin dan berkontribusi terhadap perkembangan diabetes melitus.[33]

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Ros Mengaktifkan Jalur Stres-Kinase

Protein kinase merupakan bagian dari keluarga kinase yang luas dan memainkan peran penting dalam proses fosforilasi. Proses aktivasinya terjadi melalui fosforilasi, yang kemudian memicu serangkaian peristiwa yang mengakibatkan fosforilasi berbagai asam amino.[34] Fosforilasi protein merupakan proses penting di dalam sel. Proses ini harus dilalui enzim dan reseptor agar dapat bekerja sesuai sinyal pada tubuh yang sedang membutuhkan atau tidak dengan aktivasi dan deaktivasi yang dibantu oleh kinase dan fosfatase. Secara khusus, kinase protein memainkan peran penting dalam transduksi sinyal seluler, dan aktivitas, disfungsi, atau produksi berlebihannya dikaitkan dengan berbagai penyakit. Fosforilasi dapat mengubah fungsi enzimatik, seperti mengaktifkan Akt atau menonaktifkan c-Src, dan dapat berinteraksi dengan modifikasi pascatranslasi lainnya, seperti fosforilasi-ubikuitinasi IRS-1. Pengaruh ini memposisikan fosforilasi sebagai dasar kaskade pensinyalan seperti MAPK/ERK dan JAK-STAT.[35]

Stres oksidatif dan inflamasi metabolik dapat mengaktivasi JNK, yang selanjutnya meningkatkan fosforilasi IRS-1 pada residu serin. Fosforilasi serin ini menghambat interaksi IRS-1 dengan reseptor insulin, menurunkan fosforilasi tirosin IRS-1, dan melemahkan aktivasi jalur PI3K–Akt, sehingga berkontribusi terhadap resistensi insulin.[36] Spesies oksigen reaktif (ROS) dapat menggunakan berbagai sensor redoks untuk mengaktifkan cabang kinase, yang mengganggu jalur pensinyalan insulin normal (Tabel 1).

Tabel 1. Mekanisme Aktivasi Jalur Stres-Kinase oleh ROS

Sensor Redoks	Perubahan yang dilakukan ROS	Dampak	Produk akhir
Thioredoksin (TRX)–komplek ASK1	- Terjadi oksidasi pada Cys^{32}/Cys^{35} di TRX - TXNIP mengganti TRX yang teroksidasi	ASK1 autofosforilasi di Thr^{838} → mengaktifkan MKK4/7 dan MKK3/6	JNK & p38 [37,38]
TAB1/TAB2–TAK1 modul	H_2O_2 mengoksidasi sistein pada protein TAB & TAK1, dan mendorong ubikuitinasi K63 melalui TRAF6	TAK1→ IKKβ (Ser^{177}/Ser^{181})	IKKβ / NF-κB [39]
ZAKα (ribotoxic sensor)	ROS damage rRNA; stalled ribosomes recruit ZAKα	ZAKα→ MKK4/7 → JNK	JNK & p38 [40]

ROS akan mengoksidasi 2 cabang sistein aktif *Cys32/Cys35)* pada thioredoksin. Dampak yang ditimbulkan meliputi dua hal, yaitu TRX kehilangan kemampuan reduktifnya dalam menjaga homeostasis redoks sel serta tidak mampu mempertahankan interaksinya dengan *apoptosis signal-regulating kinase 1* (ASK1), sehingga ASK1 menjadi aktif.[41] Ketika heterodimer TRX-ASK1 terurai, ASK1 dibebaskan dan mengalami autofosforilasi. Peristiwa ini memicu aktivasi jalur MKK4/MKK7-JNK dan MKK3/6-p38, sehingga memulai jaringan stres-kinase.[37,41]

ROS melalui p38-MAPK secara kuat menginduksi transkripsi Thioredoxin-interacting protein (TXNIP).[38] Kemudian membentuk campuran disulfida dengan Cys32 yang tereduksi pada Trx. Bentuk ikatan ini akan bersaing dan mampu mengeluarkan Trx dari ASK1 (sitosol) atau Trx2 dari ASK1 (mitokondria).[42] Siklus ini akan menjaga ASK1 tetap bebas dan mempertahankan aktivasi JNK dan p38; selain itu menghambat siklus antioksidan Trx, yang memperkuat ROS pada sel. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 (TRAF6) merupakan ubiquitin E3 ligase yang berperan penting dalam mengatur proses biologis yang signifikan. Peningkatan H_2O_2 (dan superoksida turunan H_2O_2) mengubah sistein yang peka terhadap redoks dalam TRAF6, DUB, dan PP2A, yang memicu gelombang ubikuitinasi K63 dan fosforilasi TAK1-IKKβ yang berkelanjutan.[43–45] IKKβ yang teraktivasi memodifikasi IRS-1 dengan serin penghambat, sementara umpan balik ROS/sitokin yang digerakkan oleh NF-κB mengabadikan siklus tersebut, mengubah stres oksidatif sementara menjadi resistensi insulin sistemik kronis.[46]

ROS dapat mengganggu translasi mRNA dengan menyebabkan ribosom berhenti terproses dengan semestinya. Penghentian proses ini memicu sistem pengawasan ribosom yang mengidentifikasi stres ribotoksik dan mencoba menangani ribosom yang tertunda. Inti dari respons stres ribotoksik (RSR) adalah kinase MAP3 ZAKα, yang menempel pada ribosom dan mendeteksi stres, yang pada akhirnya mengarah pada aktivasi dan pensinyalan kinase MAP terkait stres p38 dan JNK. Hasil aktivasi kinase p38 dan JNK akan terlibat dalam perubahan metabolik, seperti perkembangan resistensi insulin dan steatosis hati yang terkait dengan obesitas.[40]

Maka berdasarkan penjelasan mekanisme di atas, jalur pensinyalan insulin akan terganggu oleh tiga kombinasi jaringan stres kinase yaitu JNK, p38, dan IKK-β. Melalui jalur aktivasi JNK, kinase ini

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

akan menambahkan gugus fosfat ke IRS-1 di Ser307/Ser312. Hal tersebut dapat mengurangi hubungan dengan reseptor insulin (pensinyalan PI3K-Akt berkurang) dan meningkatkan peradangan, yang menyebabkan resistensi insulin pada sel lemak, hati, dan otot.[36] IKK-β juga menambahkan gugus fosfat ke target reseptor insulin, IRS-1, dan IRS-2, yang menyebabkan efek negatif seperti berkurangnya aktivasi PI3K.[47] p38 MAPK melalui mekanisme molekuler dependen dapat menghambat jalur pensinyalan insulin normal, dan penghambatan jalur ini memulihkan IST normal secara in vitro dan pada model hewan penderita diabetes[48]

Produksi Ros Pada Resistensi Insulin Dan Hiperglikemia

Pada kondisi resisten insulin, otot dan adiposit menyerap lebih sedikit glukosa, tetapi sel-sel yang transporternya tidak bergantung insulin (endotelium, mesangium ginjal, sel-β, saraf) tetap dapat memasukkannya melalui GLUT1/GLUT2.[49] Awalnya, glikolisis dan jalur tricarboxylic acid cycle (TCA) dapat meningkat untuk menangani beban tersebut, tetapi konsekuensi krusialnya adalah kelebihan beban mitokondria. Piruvat dan NADH yang berlebihan dari glikolisis yang cepat menyebabkan potensi membran mitokondria yang tinggi dan blokade parsial transpor elektron, yang menyebabkan produksi superoksida berlebih [50]. Produksi ROS berlebih ini menghambat gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH) dalam glikolisis, yang menyebabkan hasil metabolit awal (G3P, F6P, dll.) terakumulasi dan dialihkan ke empat jalur alternatif (poliol, heksoamina, DAG/PKC, AGE-RAGE).[30] Pada otot yang telah resisten terhadap insulin, penurunan glikolisis menyebabkan terjadinya *metabolic inflexibility* dengan peningkatan ketergantungan terhadap oksidasi asam lemak. Kondisi ini dapat meningkatkan akumulasi metabolit lemak yang beracun serta memperburuk stres oksidatif seluler.[30,51]

Jalur poliol merupakan proses yang memiliki dua langkah. Pertama, glukosa berubah menjadi sorbitol, sejenis gula alkohol. Kemudian, sorbitol berubah menjadi fruktosa. Biasanya, jalur ini tidak terlalu aktif karena enzim pertama, aldosa reduktase, tidak mudah menggunakan glukosa. Biasanya bekerja pada zat lain untuk membantu detoksifikasi senyawa berbahaya. Ketika kadar glukosa di dalam sel tinggi, lebih banyak glukosa melewati jalur ini untuk menjadi sorbitol. Sorbitol kemudian dapat perlahan berubah menjadi fruktosa dengan bantuan enzim lain, sorbitol dehidrogenase (SDH), yang bekerja lebih baik daripada aldosa reduktase (AR). Jalur poliol tidak membantu menghasilkan energi dan tidak memiliki peran penting yang jelas. Ia bertindak sebagai rute tambahan, mungkin menyediakan fruktosa atau mengelola zat tertentu dalam jaringan. Sel menggunakan jalur ini terutama ketika ada terlalu banyak glukosa yang tidak dapat diproses oleh jalur utama.[52]

Jalur poliol sangat terlibat dalam komplikasi diabetes. Dalam kondisi hiperglikemik, jaringan seperti saraf, retina, lensa, dan ginjal mengalami peningkatan jalur poliol yang signifikan. Studi menunjukkan bahwa kadar sorbitol intraseluler meningkat, dan aktivitas AR meningkat beberapa kali lipat pada saraf diabetes dibandingkan dengan normal.[53] Jalur poliol meningkatkan produksi ROS dan memengaruhi keseimbangan redoks melalui tiga proses. (1) Aldose reductase (AR) mengonsumsi NADPH untuk menghasilkan sorbitol, sehingga mengurangi ketersediaan NADPH yang diperlukan untuk regenerasi glutathione tereduksi (GSH) dari glutathione teroksidasi (GSSG). Penurunan kadar GSH memperlambat detoksifikasi H_2O_2 dan lipid peroksida, sehingga meningkatkan akumulasi ROS basal.[54] (2) SDH menghasilkan fruktosa dan NADH. Kelebihan NADH membebani kompleks I dalam rantai transpor elektron (ETC) untuk didaur ulang kembali menjadi NAD+. Peningkatan pemompaan proton melalui kompleks I meningkatkan kebocoran elektron, memfasilitasi reduksi parsial oksigen dan menyebabkan produksi berlebih O_2^- dan bentuk ROS lainnya.[55] Dengan demikian, stres reduktif muncul sebagai keadaan antara yang mendahului stres oksidatif.[56] (3) Kadar NADH yang tinggi mendukung sintesis gliserol-3-fosfat dan DAG. Proses ini berlangsung melalui jalur DAG/PKC, dan interaksi antara aktivasi TGF-β dan NOX4 dapat menghasilkan ROS.[57,58]

Jalur biosintesis heksosamin (HBP) bercabang dari fruktosa-6-fosfat (zat antara glikolisis) dan menghasilkan UDP-N-asetilglukosamin (UDP-GlcNAc), substrat penting untuk glikosilasi protein (termasuk modifikasi GlcNAc terkait-O dari protein sitosolik/nuklir dan glikosilasi terkait-N dari protein di ER/Golgi). [59]

Dalam kondisi normal, hanya sebagian kecil dari total glukosa (diperkirakan ~2–5% dari fruktosa-6P) yang dialihkan ke HBP. Dalam stres oksidatif kronis atau akut, kelebihan glukosa secara progresif dialihkan dari oksidasi mitokondria menuju jalur poliol dan jalur biosintesis heksosamin (HBP). Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan menghambat produksi glikolisis pada gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH), meningkatkan NADH/NAD^+ sitosolik dan menguras NADPH, sehingga secara bersamaan mendorong

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

karbon ke lengan aldosa-reduktase (poliol) dan menarik karbon ke HBP yang bergantung pada glutamin. Kedua jalan memutar tersebut selanjutnya memperkuat ROS, glikasi protein, dan O-GlcNAcylation, yang membentuk siklus umpan maju yang mendasari banyak komplikasi terkait diabetes dan obesitas.[59] Pada hiperglikemia, HBP berlebih cenderung terjadi dan aliran yang tinggi menciptakan stres retikulum endoplasma (ER) dengan membebani kompleks pelipatan protein secara berlebihan dengan substrat yang dimodifikasi O-GlcNAc dan dengan merusak protein pengontrol kualitasnya.[60] Setelah *unfolded protein response* (UPR) teraktivasi, ia merekrut oksidoreduktase (ERO1-α), NADPH-oksidase (NOX4/2) dan Ca^{2+} yang berasal dari kebocoran mitokondria, untuk mengubah sinyal protein yang salah lipat menjadi produksi ROS yang berkelanjutan.[61,62]

AGE terbentuk melalui reaksi nonenzimatik antara gula pereduksi, seperti glukosa atau fruktosa, dan gugus amino bebas pada protein, lipid, atau asam nukleat. Proses ini, yang dikenal sebagai reaksi Maillard, terjadi secara perlahan pada kadar glukosa normal tetapi bertambah cepat pada kondisi hiperglikemia, stres oksidatif, dan penuaan. *Advanced Glycation End Products* (AGE) berkembang di mana pun protein berumur panjang terpapar kadar glukosa tinggi. Reseptor untuk AGE (RAGE) diekspresikan dalam berbagai jaringan dan memicu peradangan setelah berikatan dengan AGE. Fruktosa yang dihasilkan dari jalur poliol dapat diubah menjadi AGE melalui metabolisme fruktosa, difosforilasi menjadi fruktosa-3-fosfat dan kemudian menjadi 3-deoksiglukosa, suatu dikarbonil reaktif. Hal ini berkontribusi pada pembentukan AGE karena 3-deoksiglukosa merupakan zat antara glikasi yang sangat reaktif. Dengan demikian, jalur poliol secara tidak langsung juga mendorong pembentukan AGE.[63] Glioksal, metilglioksal, dan 3-deoksiglukosa merupakan bentuk antara yang dapat berikatan silang dengan makromolekul lain, seperti protein, lipid, dan DNA, sehingga membentuk AGE.[64] Tubuh mengekspresikan RAGE (Reseptor untuk Produk Akhir Glikasi Lanjutan), yang diekspresikan secara tinggi di endotelium, ginjal, saraf, dan sel imun, serta mengikat AGE, yang mengaktifkan NF-κB. Aktivasi ini menyebabkan peradangan, stres oksidatif, fibrosis, dan disfungsi endotel.[65]

Protein kinase C (PKC) tidak membentuk jalur metabolisme dalam pengertian konvensional; melainkan, ia merupakan keluarga enzim pensinyalan. Dalam konteks hiperglikemia, "aktivasi PKC" menunjukkan runtutan yang mana kelebihan zat transisi glikolisis diubah menjadi diasilgliserol (DAG), yang selanjutnya berfungsi sebagai aktivator untuk isoform PKC tertentu.[66,67] Dalam kondisi hiperglikemia, khususnya pada jaringan yang tidak memerlukan insulin untuk penyerapan glukosa—seperti endotelium, ginjal, dan retina—atau pada jaringan resisten insulin yang dibebani glukosa dan asam lemak, akan mudah sekali terjadi peningkatan sintesis DAG dari sumber transisi glikolisis. Selain itu, peningkatan jalur glikolisis meningkatkan kadar piruvat dan asetil-CoA, yang meningkatkan ekspor sitrat dari mitokondria untuk sintesis asam lemak; kombinasi lebih banyak asil-CoA lemak dengan gliserol-3P menghasilkan peningkatan DAG intraseluler.[68] Kombinasi resistensi insulin dan hiperglikemia menciptakan lingkungan yang optimal untuk produksi DAG: resistensi insulin menyebabkan peningkatan asam lemak bebas (FFA), sementara hiperglikemia menyebabkan melimpahnya gliserol-3P; bersama-sama, faktor-faktor ini menghasilkan DAG di otot dan hati, sehingga mengaktifkan PKC (PKCθ di otot telah terbukti memfosforilasi IRS-1 di tempat penghambatan, yang berkontribusi terhadap resistensi insulin).[69] Aktivasi kronis isoform PKC di dalam sel menyebabkan banyak efek samping, salah satunya adalah pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Aktivasi PKC selanjutnya merangsang NADPH oksidase, suatu kompleks enzim yang bertanggung jawab untuk produksi superoksida. Beberapa isoform PKC (βII, δ) dapat memfosforilasi subunit NADPH oksidase, sehingga meningkatkan aktivitasnya.[70]

Peran Ros Dalam Penurunan Produksi Insulin Pada Sel-B Pankreas

ROS yang telah diproduksi berbagai sumber yang telah dijelaskan sebelumnya mampu berkontribusi terhadap penurunan produksi insulin hingga menyebabkan kematian sel beta pada pankreas melalui 3 cara yaitu disfungsi pada faktor transkripsi insulin, inefisiensi sistem pensinyalan insulin, apoptosis pada sel beta pankreas.[71] Sel-β pada kondisi fisiologis normal, telah diprogram untuk mempertahankan level antioksidan yang rendah, sehingga memungkinkan lonjakan H_2O_2 yang kecil dan cepat berfungsi sebagai sinyal fisiologis dalam sekresi insulin yang dirangsang glukosa dan perkembangannya. Konfigurasi minimalis ini efektif dalam kondisi metabolisme yang sehat tetapi menjadi rentan ketika hiperglikemia kronis, lipid, atau sitokin menyebabkan stres oksidatif yang berkelanjutan, sehingga mengganggu keseimbangan dan menyebabkan disfungsi dan kematian sel.[72]

Pada diabetes melitus tipe 2, stres oksidatif mengganggu fungsi sel β dengan menurunkan aktivitas faktor transkripsi penting yang berperan

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

dalam pematangan, pemeliharaan, dan fungsi sel β. Paparan H_2O_2 menyebabkan inaktivasi MafA, PDX1, dan Nkx6.1 melalui perubahan pasca translasi yang mengurangi kemampuan faktor-faktor tersebut untuk berikatan dengan promoter gen target. Akibatnya, ekspresi gen yang terlibat dalam sintesis dan sekresi insulin menurun sehingga berkontribusi terhadap disfungsi sel β.[73] Stres oksidatif memicu jalur stres-kinase JNK. JNK yang teraktivasi akan memungkinkannya untuk bersaing dengan MafA untuk mengikat promotor insulin [71]. Selain itu, JNK dapat memfosforilasi PDX1 di situs serin, mengekspos sinyal ekspor nuklir, yang menyebabkan PDX1 diangkut ke sitoplasma dan terkadang diasingkan ke dalam butiran stres [74,75]. Hal serupa juga dilakukan oleh Paparan H_2O_2 mendorong MafA dan Nkx6.1 untuk keluar dari nukleus [73]. Akibatnya, meskipun protein ini masih ada, fungsinya tidak dapat berjalan karena secara fisik tidak berada pada situs pengikatan DNA. Stres oksidatif jangka panjang juga mengubah organisasi kromatin sehingga akses terhadap lokus insulin menjadi berkurang [75,76]. Hal ini akan menyebabkan deasetilasi histon dan hipermetilasi CpG pada promotor Pdx1, mengurangi interaksi dengan ko-aktivator seperti p300/CBP dan Pabrik berhenti membuat PDX1 dan MafA baru, sehingga persediaan suku cadang berkurang [77]. Pembentukan insulin terjadi di dalam retikulum endoplasma (ER). Spesies oksigen reaktif (ROS) dapat merusak chaperone ER dan mengoksidasi sistein di PC1/3 dan PC2, yang menyebabkan pro-insulin yang salah lipat sehingga memperlambat perubahan dari pro-insulin menjadi insulin dan meningkatkan stres ER [78]. Kerusakan kumulatif pada faktor transkripsi berarti produksi insulin pertama-tama melambat, kemudian tidak berfungsi, dan akhirnya beberapa sel mengalami apoptosis atau perubahan identitas. Pada manusia, hal ini menyebabkan penurunan produksi insulin dan perkembangan menuju diabetes tipe 2.[79]

Dalam kondisi normal, ketika respons sekresi insulin efisien, sel β mengubah glukosa menjadi ATP, menutup saluran KATP, memicu masuknya Ca^{2+} pada waktu yang tepat, dan menggunakan protein SNARE untuk menyatukan ratusan granula berisi insulin dengan membran plasma dalam waktu cepat dan tersinkronisasi (fase pertama), diikuti oleh jalur pembentukan yang stabil (fase kedua) [80]. Namun, spesies oksigen reaktif yang berlebihan mengganggu setiap langkah ini, mereka merusak enzim mitokondria, mencegah ATP mencapai jumlah yang cukup, menjaga saluran KATP tetap terbuka sebagian, menghasilkan sinyal Ca^{2+} yang lemah dan tidak menentu, mengoksidasi pompa dan saluran Ca^{2+}, menyebabkan kebocoran penyimpanan intraseluler; mengkarbonilasi jalur sitoskeletal yang mengangkut granula; dan merusak atau menurunkan regulasi protein SNARE (misalnya, SNAP-25, sintaksin-1), yang menyebabkan fusi yang lambat dan tidak lengkap [8,81]. Akibatnya, terbentuklah insulin yang tidak sempurna, reaksinya datang terlambat dan jumlahnya tidak mencukupi sangat kontras dengan lonjakan tajam dan terkoordinasi yang diamati dalam keadaan fisiologi yang sehat.

Apoptosis pada sel b oleh ROS salah satunya adalah dengan jalur berikut, ROS yang berlebihan mengaktifkan dua jalur stres-kinase, p38 MAPK mitokondria dan ATM nuklir yang memfosforilasi p53 pada Ser15 dan Ser392. Modifikasi ini menghambat ubikuitinasi yang dimediasi Mdm2, menstabilkan p53, dan memfasilitasi translokasi cepat ke membran mitokondria luar. Di sana, p53 yang terfosforilasi berinteraksi dengan Bcl-2/Bcl-XL, yang mendorong pembentukan pori Bax/Bak [82]. Hilangnya potensial membran yang dihasilkan melepaskan sitokrom c, yang memicu kaspase-9 yang bekerja menjadi kaspase-3 dan menyebabkan pembongkaran sel.[83]

Produksi spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan akibat kadar gula darah yang tinggi menyebabkan peningkatan ekspresi IL-1β dalam sel beta, yang memicu bentuk kematian sel terprogram yang disebut piroptosis. Proses ini diatur oleh aktivasi caspase 1 dan pembentukan kompleks inflammasom [84]. Kadar glukosa yang tinggi juga dikaitkan dengan kelebihan zat besi, yang mengakibatkan resistensi insulin dan kerusakan sel beta melalui kematian sel terprogram yang bergantung pada zat besi yang dikenal sebagai ferroptosis [85]. Ferroptosis terutama diidentifikasi oleh penyusutan mitokondria dan peroksidasi lipid dan dimediasi oleh jalur glutathione (GSH)/glutathione peroksidase 4 (Gpx4).[86] Akibatnya, kekurangan GSH dan penghambatan sintesisnya dapat memicu ferroptosis, sedangkan agen lipofilik atau pengkelat besi dan antioksidan dapat mencegah jenis kematian sel ini.[87]

Kandungan Senyawa Fitokimia Umbi Sarang Semut

Beberapa penelitian telah dihimpun untuk mengetahui kandungan fitokimia apa saja yang ada pada tanaman sarang semut (Tabel 2). Beberapa fitokimia diketahui memiliki berbagai aktivitas biologis yang menguntungkan, termasuk efek antihiperglikemik.[88] Potensi khasiat ini mendorong penelitian ilmiah untuk membuktikan aktivitas antidiabetes dan antioksidan sarang semut serta mengidentifikasi senyawa aktif yang terlibat secara spesi

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Tabel 2. Kandungan Fitokimia Yang Terdeteksi Pada Genus Myrmecodia

Fitokimia yang terdeteksi	Nama spesies	Referensi
Flavonoid	*Myrmecodia beccarii* Hook. F	a
Triterpenoid		
Tanin		
Steroid		
stigmasterol	*M. platytyrea* subp. *antoinii* (Becc.) Huxley & Jebb	b
kaempferol	*Myrmecodia pendans*	c
luteolin		
rutin		
quercetin		
apigenin		
rosmarinic acid	*Myrmecodia pendans*	d
procyanidin B1		
polymer of procyanidin B1		
Alkaloid	*Myrmecodia tuberosa* Jack	e
gallic acid	*Myrmecodia pendans*	f
p-coumaric acid		
ferulic acid		
catechin		
caffeic acid		
iridoid	*Myrmecodia tuberosa*	g

Referensi a [89]; b [90]; c [91]; d [92]; e [93]; f [94]; g [95]

Hasil skrining fitokimia dari berbagai spesies *Myrmecodia* yang terdapat pada Tabel 2 mengkonfirmasi keberadaan sejumlah golongan senyawa aktif yang diduga berkontribusi pada efek antidiabetes. Secara umum, sarang semut mengandung flavonoid (rutin, kuersetin, luteolin, apigenin, kaempferol, katekin), tanin, asam fenolat (asam galat, asam p-koumarik, asam ferulat, asam kafein), serta sterol/triterpenoid semisal stigmasterol, alkaloid dan steroid. Flavonoid merupakan antioksidan poten yang mampu mendonorkan elektron untuk menetralkan radikal bebas, sehingga mencegah terjadinya stres oksidatif pada sel.[96] Tokoferol dalam ekstrak sarang semut turut memperkuat kapasitas antioksidan karena vitamin E dikenal melindungi lipid membran dari peroksidasi.[12,97] Kombinasi berbagai senyawa ini membuat ekstrak *Myrmecodia* memiliki aktivitas penangkap radikal bebas yang sangat tinggi.

Uji antioksidan *in vitro* secara kuantitatif mendukung hal tersebut. Ekstrak etanol *Myrmecodia tuberosa* dilaporkan mampu meredam >90% radikal bebas pada standar uji DPPH, mendekati efektivitas antioksidan standar askorbat (vitamin C) pada konsentrasi 1000µg/mL.[98] Aktivitas antioksidan ekstrak sarang semut pun tergolong "sangat kuat" (IC_{50} < 50 ppm). Berdasarkan penelitian yang dilakukan tahun 2013, menemukan IC_{50} ekstrak etanol sarang semut sekitar 8 ppm, mendekati nilai IC_{50} vitamin C sebesar 7,85 ppm [99]. Kadar polifenol total ekstrak umbi *M. tuberosa* tercatat mencapai 1087 mg ekuivalen asam galat per gram, jauh lebih tinggi dibanding ekstrak daun atau batang [98]. Tingginya kadar polifenol ini sejalan dengan kapasitas antioksidan yang mumpuni. Dengan demikian, secara fitokimia sarang semut menyediakan kombinasi antioksidan alami (flavonoid, polifenol dan vitamin E) yang dapat menangkal stres oksidatif pada diabetes.

Aktivitas Antidiabetes: Bukti In Vitro

Sejumlah mekanisme antidiabetes sarang semut telah dieksplorasi melalui uji *in vitro*. Salah satu target utama adalah penghambatan enzim pencernaan karbohidrat untuk menurunkan absorpsi glukosa postprandial. Uji inhibisi enzim α-glukosidase secara *in vitro* menunjukkan ekstrak *Myrmecodia* mampu menghambat enzim tersebut dengan potensi moderat. Ekstrak etil asetat umbi *M. tuberosa* pada konsentrasi 1 mg/mL dapat menghambat aktivitas α-glukosidase hingga sekitar 73%.[98] Pada bentuk ekstrak etanol kemampuan inhibisi enzim α-glukosidase mencapai 3.6 kali lebih tinggi dari kuersetin (IC_{50} 10,59 ppm).[100] Adanya kandungan fitokimia berupa α-tokoferol, kaempferol, luteolin, apigenin, rutin dan iridoid sederhana, memungkinkan komponen tersebut

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

bekerja secara sinergis dan saling melengkapi pada posisi aktif enzim sehingga dapat menjelaskan kemampuan inhibisinya lebih tinggi dibandingkan hanya memiliki satu macam flavonoid saja (kuersetin).

Pada ekstrak *Myrmecodia platytyrea*, aktivitas penangkal radikal bebas dilaporkan berkorelasi signifikan dengan kandungan senyawa fenolik, khususnya asam kafeat, sedangkan stigmasterol tidak menunjukkan kontribusi signifikan terhadap aktivitas antioksidan ekstrak tersebut.[90] Namun, temuan ini tidak serta-merta meniadakan potensi antidiabetik stigmasterol, karena mekanisme antidiabetik suatu senyawa tidak selalu bergantung pada aktivitas antioksidan. Hal ini didukung dengan sebuah studi tahun 2017 menunjukkan bahwa stigmasterol mampu meningkatkan translokasi GLUT4 sebesar 1,44 kali pada sel L6, meningkatkan pengambilan glukosa seluler, serta memperbaiki resistensi insulin, toleransi glukosa oral, kadar glukosa darah puasa, dan profil lipid pada model mencit KK-Ay diabetes. Efek tersebut menunjukkan bahwa stigmasterol dapat memberikan aktivitas antidiabetik melalui mekanisme peningkatan transport glukosa perifer, terlepas dari kontribusinya yang terbatas terhadap aktivitas antioksidan.[101]

Aktivitas Antidiabetes: Bukti In Vivo

Berdasarkan Tabel 3, beberapa poin penting dapat diidentifikasi, salah satunya perbedaan dalam preparasi pelarut sampel. Penggunaan air, metanol, atau etanol 70% semuanya efektif, namun ekstrak polar (metanol/etanol) cenderung memberikan manfaat metabolik yang lebih luas (lipid, sitokin). Secara umum, dosis oral efektif pada berbagai studi berkisar dari 25 mg/kgBB hingga sekitar 1,8 g/kgBB, bergantung pada jenis ekstrak, model hewan, dan durasi intervensi. Pada beberapa studi, kontrol glukosa yang kuat terlihat pada rentang 200–600 mg/kgBB, sedangkan studi jangka panjang dengan dosis tunggal 400 mg/kgBB selama 8 minggu terutama menunjukkan perbaikan glukosa darah dan profil lipid. Dalam perbedaan model diabetes, aktivitas teramati pada tiga model standar hewan pengerat—toksin sel β murni (STZ, aloksan), resistensi insulin gabungan + kerusakan sel β (STZ + nikotinamid), dan DMT2 yang diinduksi oleh diet menunjukkan aksi sekresi insulin dan peningkatan sensitivitas insulin. Terakhir, hasil pengamatan menunjukkan penurunan glukosa puasa yang cepat dalam 14–21 hari; perawatan yang lebih lama (8 minggu) menambahkan normalisasi lipid dan perlindungan kardiometabolik.

Tabel 3. Komparasi Penelitian In Vivo

No.	*Myrmecodia* spesies /ekstrak	Hewan dan model diabetes	Dosis dan durasi	Temuan utama
1	Ekstrak metanol M. platytyrea (A)	Tikus Sprague-Dawley jantan, STZ 45 mg kg-¹	100, 200, 400 mg kg-¹ p.o., 1x sehari × 14 hari	Dosis 200–400 mg/kgBB menunjukkan efek terbaik dengan menurunkan GDP hingga 45%, memperbaiki profil lipid (TG, TC, LDL), meningkatkan insulin, C-peptide, dan IGF-1, serta menurunkan TNF-α dan IL-6 dibanding kontrol diabetik..
2	Ekstrak air M. pendens (B)	Tikus Sprague-Dawley jantan, STZ 65 mg kg-¹ + nikotinamid 230 mg kg-¹	90, 180, 360 mg per 200 g BB (≈450, 900, 1800 mg kg-¹) p.o., 1× sehari × 21 hari	Dosis 360 mg/200 gBB menunjukkan efek terbaik dengan menurunkan GDP sebesar 134,66 mg/dL dan memperbaiki berat badan dibanding kontrol diabetik.
3	Ekstrak etanol M. pendens (C)	Mencit, pemberian aloksan 4.54 mg kg-¹	25.2, 50.4, 100.8 mg kg-¹ p.o., 1× sehari × 21 hari	Dosis 100,8 mg/kgBB menunjukkan efek terbaik dengan menurunkan GDP hingga rerata 122,2 mg/dL, dengan efektivitas yang sebanding dengan glibenklamid.
4	Ekstrak etanol M. pendens (D)	Tikus Wistar, Diet Tinggi Lemak Tinggi Fruktosa 14 hari → STZ 45 mg kg-¹ + NA 110 mg kg-¹	150, 300, 600 mg kg-¹ p.o., 1× sehari × 14 hari	Dosis 600 mg/kgBB menunjukkan efek terbaik dengan menurunkan GDP secara signifikan, dengan efektivitas yang mendekati metformin.
5	Ekstrak etanol M. pendens (E)	Wistar rats, 5 minggu Diet Tinggi Lemak + STZ (30 + 45 mg kg-¹)	400 mg kg-¹ p.o., 1× sehari × 8 minggu	Dosis 400 mg/kgBB menurunkan glukosa darah, TG, dan LDL secara signifikan; HDL cenderung meningkat tetapi tidak signifikan.

Referensi : A [102],B [103],C [104],D [105],E [106]

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Mekanisme Terpadu Antidiabetes Dan Antioksidan

Berdasarkan kandungan fitokimia dan temuan empiris di atas, mekanisme aksi sarang semut sebagai antidiabetes dan antioksidan dapat dijelaskan sebagai berikut. Pertama, sarang semut berpotensi menurunkan masuknya glukosa dari saluran cerna melalui penghambatan enzim α-glukosidase oleh senyawa flavonoid dan tanin yang terkandung dalam ekstraknya. Penghambatan α-glukosidase akan memperlambat hidrolisis karbohidrat kompleks menjadi monosakarida sehingga dapat menekan peningkatan kadar glukosa darah pascaprandial. Asam tanat sebagai salah satu bentuk tanin terhidrolisis dilaporkan memiliki aktivitas penghambatan α-glukosidase yang sangat kuat, bahkan menunjukkan nilai IC50 yang lebih rendah dibandingkan akarbosa pada pengujian in vitro. Aktivitas tersebut berkaitan dengan pembentukan kompleks enzim–tanin melalui mekanisme inhibisi campuran (kompetitif dan nonkompetitif), yang didominasi oleh interaksi hidrofobik dan elektrostatik yang stabil. Temuan ini menunjukkan bahwa tanin memiliki potensi sebagai komponen pangan fungsional maupun kandidat senyawa alami untuk membantu pengelolaan diabetes melitus tipe 2.[107] Pada kelompok Flavonoid, Kuersetin memiliki dua sifat yang menonjol, yaitu sebagai pengikat radikal bebas yang kuat serta memiliki nilai IC_{50} terendah terhadap α-glukosidase, didukung oleh mode inhibisi campuran yang memungkinkannya berinteraksi dengan enzim bebas dan kompleks enzim-substrat. Asam galat merupakan antioksidan transfer elektron yang paling efektif dan penghambat kompetitif α-glukosidase yang kuat. Rutin menunjukkan aktivitas antioksidan yang moderat namun mengikat α-glukosidase lebih erat daripada kuersetin secara in silico, mendukung potensinya sebagai antidiabetik.[108]

Kedua, *Myrmecodia* berpotensi meningkatkan sekresi insulin, sensitivitas insulin dan melindungi sel-sel penghasilnya. Flavonoid tertentu seperti kuersetin mampu meningkatkan pengambilan glukosa melalui peningkatan ekspresi GLUT4 dan aktivasi jalur sinyal *phosphatidylinositol-3-kinase*/Akt (PI3K/Akt) serta *AMP-activated protein kinase*/Akt (AMPK/Akt), sehingga meningkatkan utilisasi glukosa pada sel otot rangka.[109] Kuersetin meningkatkan pemanfaatan glukosa dengan mempengaruhi transportasi glukosa dan sinyal reseptor insulin, yang berperan serupa dengan rosiglitazone, seperti agonis glycogen phosphorylase (GP) dan peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPARγ).[110] Interaksi molekuler dari ligan, yaitu kuersetin, asam galat, dan metformin, dibandingkan pada berbagai target protein yang terkait dengan diabetes mellitus, seperti GP dan PPARγ. Kuersetin menunjukkan afinitas pengikatan yang baik terhadap kedua target tersebut. Pada model hewan diabetes aloksan, kuersetin mengurangi kegagalan sel β pankreas, meningkatkan sekresi insulin sel β, dan selanjutnya mencegah diabetes melalui penurunan stres oksidatif.[111] Efek restorasi dari pemberian ekstrak myrmecodia pada sel β pankreas ditunjukkan dengan peningkatan serum C-peptide dan IGF-1.[102] Insulin, C-peptida, dan IGF-1 berperan penting dalam regulasi pertumbuhan dan fungsi sel β. Efek ini mungkin disebabkan oleh kandungan flavonoid, polifenol, dan tanin yang tinggi terlibat dalam proses penyembuhan penyakit yang dimediasi oleh radikal bebas, termasuk diabetes dan komplikasinya.[112]

Ketiga, senyawa lain dalam sarang semut mungkin memberikan efek tambahan yang mendukung kontrol diabetes. Alkaloid dapat bertindak sebagai antiinflamasi ringan dan mengurangi peradangan kronis tingkat rendah yang mendasari penyakit metabolik. Berberine merupakan salah satu bentuk alkaloid yang mampu menghambat peningkatan regulasi beberapa gen pro-inflamasi dalam jaringan adiposa, seperti TNF-α, IL-1β, IL-6, MCP-1, iNOS, dan COX-2.[113] Pada kelompok flavonoid, apigenin diketahui memiliki aktivitas anti-inflamasi dan antioksidan yang mampu menekan aktivasi NF-κB serta menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF-α, IL-1β, dan IL-6 melalui modulasi berbagai jalur pensinyalan seluler. Selain itu, apigenin juga dilaporkan memperbaiki hiperglikemia dan stres oksidatif melalui regulasi jalur yang berhubungan dengan homeostasis metabolik dan respons redoks seluler.[114,115] Kaempferol, yang juga merupakan flavonol alami, memiliki kandungan antioksidan yang dapat mengurangi IL-1β dan TNF-α.[116] Efek anti-inflamasi kaempferol dimediasi melalui aktivasi AMPK.[117]

Keempat, efek pengaturan profil lipid yang ditandai dengan penurunan kadar LDL pada penelitian jangka panjang pemberian ekstrak *Myrmecodia* diduga berkaitan dengan kandungan stigmasterol. Senyawa fitosterol ini menurunkan kadar kolesterol melalui dua mekanisme utama. Di usus, stigmasterol bersaing dengan kolesterol makanan untuk masuk ke dalam misel dan selanjutnya dipompa kembali ke lumen usus oleh transporter ABCG5/ABCG8, sehingga mengurangi absorpsi kolesterol. Sementara itu, sebagian kecil stigmasterol yang mencapai hati berperan dalam menekan aktivitas HMG-CoA

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

reduktase dan memodulasi metabolisme kolesterol hepatik. Secara eksperimental, pemberian stigmasterol pada model hewan dilaporkan mampu menurunkan absorpsi kolesterol sebesar 22–30%, menekan aktivitas HMG-CoA reduktase sebesar 44% pada tikus Wistar dan 77% pada tikus WKY, serta menurunkan kolesterol plasma sekitar 11%, terutama pada fraksi LDL. Temuan tersebut menunjukkan bahwa efek hipolipidemik stigmasterol terutama berasal dari kemampuannya menghambat penyerapan kolesterol di usus dan mengurangi sintesis kolesterol endogen, sehingga berkontribusi terhadap penurunan kadar LDL dalam sirkulasi.[118,119]

SIMPULAN

Tanaman sarang semut (Myrmecodia spp.) memiliki potensi sebagai agen antidiabetes dan antioksidan alami dalam penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2. Senyawa aktif seperti flavonoid, tanin, polifenol, dan tokoferol berkontribusi terhadap penurunan kadar glukosa darah dan perlindungan oksidatif. Ekstrak sarang semut menurunkan glukosa darah puasa dan postprandial pada model hewan diabetes melalui penghambatan enzim pencernaan karbohidrat dan peningkatan uptake glukosa. Aktivitas antioksidan dari senyawa fitokimia melindungi sel β pankreas dari stres oksidatif, mencegah kerusakan seluler dan komplikasi diabetes. Mekanisme kerjanya mencakup peningkatan sensitivitas insulin, stimulasi sekresi insulin, dan modulasi metabolisme glukosa, serta efek hipolipidemik.

Sarang semut berpotensi sebagai terapi tambahan pada diabetes tipe 2 untuk mengontrol gula darah dan memberikan perlindungan antioksidan. Meski data praklinis mendukung, diperlukan penelitian klinis untuk mengkonfirmasi keamanan dan efektivitasnya. Standardisasi ekstrak dan uji dosis-respons pada manusia menjadi langkah penting berikutnya untuk pengembangan fitoterapi diabetes melitus tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Galicia-garcia U, Benito-vicente A, Jebari S, Larrea-sebal A. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020;20(17):6275. doi:10.3390/ijms21176275
2. Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? Cell Metab. 2022;34(1):11–20. doi:10.1016/j.cmet.2021.12.012 PubMed PMID: 34986330.
3. Panic A, Stanimirovic J, Sudar-Milovanovic E, Isenovic ER. Oxidative stress in obesity and insulin resistance. Explor Med. 2022;3(1):58–70. doi:10.37349/emed.2022.00074
4. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017. doi:10.1155/2017/8416763 PubMed PMID: 28819546.
5. Han CY. Roles of reactive oxygen species on insulin resistance in adipose tissue. Diabetes Metab J. 2016;40(4):272–9. doi:10.4093/dmj.2016.40.4.272 PubMed PMID: 27352152.
6. You SF, Zheng JY, Chen YP, Huang H Bin. Research progress on the mechanism of beta-cell apoptosis in type 2 diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13(August):1–15. doi:10.3389/fendo.2022.976465
7. Newsholme P, Cruzat VF, Keane KN, Carlessi R, Bittencourt PIH de. Molecular mechanisms of ROS production and oxidative stress in diabetes. Biochem J. 2016;473(24):527–4550. doi:https://doi.org/10.1042/BCJ20160503C
8. Eguchi N, Vaziri ND, Dafoe DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. Int J Mol Sci. 2021;22(4):1509. doi:doi.org/10.3390/ijms22041509
9. Vilas-Boas EA, Almeida DC, Roma LP, Ortis F, Carpinelli AR. Lipotoxicity and β-cell failure in type 2 diabetes: Oxidative stress linked to NADPH oxidase and ER stress. Cells. 2021;10(12):1–23. doi:10.3390/cells10123328
10. Aldi Y, Fadilla D, Yosmar R, Sri Banowo A, Afriwardi, Alqamal Alianta A. Ethyl acetate fraction activities of myrmecodia tuberosa jack. In anemic mice. Int J Pharmacol. 2018;14(8):1099–106. doi:10.3923/ijp.2018.1099.1106
11. Kumar A, Nirmal P, Kumar M, Jose A, Tomer V, Oz E, et al. Major Phytochemicals: Recent Advances in Health Benefits and Extraction Method. Molecules. 2023;28(2):1–41. doi:10.3390/molecules28020887 PubMed PMID: 36677944.
12. Subroto A, Saputro H. Gempur Penyakit dengan Sarang Semut. III. Jakarta: Penebar Swadaya; 2008. 12 p.
13. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. Biomed Pharmacother. 2021;137(111315). doi:10.1016/j.biopha.2021.111315 PubMed

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

PMID: 33561645.
14. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. Oxid Med Cell Longev. 2016;2016:44. doi:10.1155/2016/1245049
15. Czech MP. Insulin action and resistance in obesity and type 2 diabetes. Nat Med. 2017;23(7):804–14. doi:10.1038/nm.4350.Insulin
16. Jackson RM, Griesel BA, Gurley JM, Szweda LI, Olson AL. Glucose availability controls adipogenesis in mouse 3T3-L1 adipocytes via up-regulation of nicotinamide metabolism. J Biol Chem. 2017;292(45):18556–64. doi:10.1074/jbc.M117.791970
17. Jin ES, Lee MH, Murphy RE, Malloy CR. Pentose phosphate pathway activity parallels lipogenesis but not antioxidant processes in rat liver. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2018;314(6):E543–51. doi:10.1152/ajpendo.00342.2017 PubMed PMID: 29351478.
18. Hartigh LJ Den, Omer M, Goodspeed L, Wang S, Han CY. Adipocyte-Specific Deficiency of NADPH Oxidase 4 Delays the Onset of Insulin Resistance and Attenuates Adipose Tissue Inflammation in Obesity. Arter Thromb Vasc Biol. 2017;37(3):466–75. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308749.Adipocyte-specific
19. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA, et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. Int J Mol Sci. 2019;20(9):2358. doi:10.3390/ijms20092358
20. Vermot A, Petit-Härtlein I, Smith SME, Fieschi F. Nadph oxidases (Nox): An overview from discovery, molecular mechanisms to physiology and pathology. Antioxidants. 2021;10(6). doi:10.3390/antiox10060890
21. Coats BR, Schoenfelt KQ, Rhodes CJ, Maxfield FR, Becker L, Barbosa-lorenzi C, et al. Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity Article Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity. Cell Rep. 2017;20:3149–61. doi:10.1016/j.celrep.2017.08.096
22. Lu J, Zhao J, Meng H, Zhang X. Adipose tissue-resident immune cells in obesity and type 2 diabetes. Front Immunol. 2019;10(MAY):1–12. doi:10.3389/fimmu.2019.01173 PubMed PMID: 31191541.
23. Mercola J. Reductive stress and mitochondrial dysfunction: The hidden link in chronic disease. Free Radic Biol Med. 2025;233(March):118–31. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2025.03.029
24. Sergi D, Naumovski N, Heilbronn L, Abeywardena M, O'Callaghan N, Lionetti L, et al. Mitochondrial (Dys) function and Insulin Resistance : From Pathophysiological Molecular Mechanisms to the Impact of Diet. Front Physiol. 2019;10:532. doi:10.3389/fphys.2019.00532
25. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: Integrating signaling pathways and substrate flux. J Clin Invest. 2016;126(1):12–22. doi:10.1172/JCI77812 PubMed PMID: 26727229.
26. Rehman K, Akash MSH. Mechanism of Generation of Oxidative Stress and Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus: How Are They Interlinked? J Cell Biochem. 2017;118(11):3577–85. doi:10.1002/jcb.26097 PubMed PMID: 28460155.
27. Govers R. Cellular regulation of glucose uptake by glucose transporter GLUT4. Advances in Clinical Chemistry [Internet]. 1st ed. Elsevier Inc.; 2014. 173–240 p. doi:10.1016/B978-0-12-801401-1.00006-2 PubMed PMID: 25344989.
28. Reno CM, Puente EC, Sheng Z, Daphna-Iken D, Bree AJ, Routh VH, et al. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. Diabetes. 2017;66(3):587–97. doi:10.2337/db16-0917 PubMed PMID: 27797912.
29. Pessler D, Rudich A, Bashan N. Oxidative stress impairs nuclear proteins binding to the insulin responsive element in the GLUT4 promoter. Diabetologia. 2001;44(12):2156–64. doi:10.1007/s001250100024 PubMed PMID: 11793016.
30. Yaribeygi H, Sathyapalan T, Atkin SL, Sahebkar A. Review Article Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2020;13. doi:10.1155/2020/8609213
31. Fazakerley DJ, Minard AY, Krycer JR, Thomas KC, Stöckli J, Harney DJ, et al. Mitochondrial oxidative stress causes insulin

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

resistance without disrupting oxidative phosphorylation. J Biol Chem. 2018;293(19):7315–28. doi:10.1074/jbc.RA117.001254 PubMed PMID: 29599292.
32. Karnieli E, Armoni M. Transcriptional regulation of the insulin-responsive glucose transporter GLUT4 gene: From physiology to pathology. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 2008;295(1):38–45. doi:10.1152/ajpendo.90306.2008 PubMed PMID: 18492767.
33. Hurrle S, Hsu WH. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. Biomed J. 2017;40(5):257–62. doi:10.1016/j.bj.2017.06.007 PubMed PMID: 29179880.
34. Alberts B, Heald R, Johnson A, Morgan D, Raff M, Roberts K, et al. Molecular Biology Of The Cell. 7th ed. Betsy Twitchell, editor. New York: W. W. Norton & Company; 2022. 160 p.
35. Ardito F, Giuliani M, Perrone D, Troiano G, Muzio L Lo. The crucial role of protein phosphorylation in cell signalingand its use as targeted therapy (Review). Int J Mol Med. 2017;40(2):271–80. doi:10.3892/ijmm.2017.3036 PubMed PMID: 28656226.
36. Solinas G, Becattini B. JNK at the crossroad of obesity, insulin resistance, and cell stress response. Mol Metab. 2016;6(2):174–84. doi:10.1016/j.molmet.2016.12.001 PubMed PMID: 28180059.
37. Hsieh C chyuan, John P. Thioredoxin-ASK1 complex levels regulate ROS-mediated p38 MAPK pathway activity in livers of aged and long-lived Snell dwarf mice. FASEB J. 2006;20(2):259–68. doi:10.1096/fj.05-4376com PubMed PMID: 16449798.
38. Choi EH, Park SJ. TXNIP: A key protein in the cellular stress response pathway and a potential therapeutic target. Exp Mol Med. 2023;55(7):1348–56. doi:10.1038/s12276-023-01019-8 PubMed PMID: 37394581.
39. Han D, Ybanez MD, Ahmadi S, Yeh K, Kaplowitz N. Redox regulation of tumor necrosis factor signaling. Antioxidants Redox Signal. 2009;11(9):2245–63. doi:10.1089/ars.2009.2611 PubMed PMID: 19361274.
40. Snieckute G, Ryder L, Vind AC, Wu Z, Arendrup FS, Martinez-Val A, et al. ROS-induced ribosome impairment underlies ZAKα-mediated metabolic decline in obesity and aging. Science (80-). 2023;382(6675). doi:DOI: 10.1126/science.adf320
41. Averill-bates D. Reactive oxygen species and cell signaling. Review. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2024;1871(2):119573. doi:10.1016/j.bbamcr.2023.119573
42. Wang W, Mou Y, Lu D, Xu S. Involvement of the thioredoxin system in multiple diseases : A focus on mechanisms of action in autophagy and ferroptosis (Review). Mol Med Rep. 2026;33(1):27. doi:10.3892/mmr.2025.13737
43. Tyagi A, Haq S, Ramakrishna S. Redox Biology Redox regulation of DUBs and its therapeutic implications in cancer. Redox Biol. 2021;48:102194. doi:10.1016/j.redox.2021.102194
44. Raman D, Pervaiz S. Redox inhibition of protein phosphatase PP2A: Potential implications in oncogenesis and its progression. Redox Biol. 2019;27(October 2018):101105. doi:10.1016/j.redox.2019.101105 PubMed PMID: 30686777.
45. Liu R, Shen H, Wang T, Ma J, Yuan M, Huang J, et al. TRAF6 mediates high glucose-induced endothelial dysfunction. Exp Cell Res. 2018;370(2):490–7. doi:10.1016/j.yexcr.2018.07.014
46. Wang W, Shi B, Cong R, Hao M, Peng Y, Yang H, et al. RING-finger E3 ligases regulatory network in PI3K/AKT-mediated glucose metabolism. Cell Death Discov. 2022;8(1):1–9. doi:10.1038/s41420-022-01162-7
47. Hernandez R, Zhou C. Recent Advances in Understanding the Role of IKK β in Cardiometabolic Diseases. Front Cardiovasc Med. 2021;8:752337. doi:10.3389/fcvm.2021.752337
48. Qi X mei, Chen G. p38γ MAPK Inflammatory and Metabolic Signaling in Physiology and Disease. Cells. 2023;12(13):1674. doi:10.3390/cells12131674
49. Sun B, Chen H, Xue J, Li P, Fu X. The role of GLUT2 in glucose metabolism in multiple organs and tissues. Mol Biol Rep. 2023;50(8):6963–74. doi:10.1007/s11033-023-08535-w PubMed PMID: 37358764.
50. Nolfi-Donegan D, Braganza A, Shiva S. Mitochondrial electron transport chain: Oxidative phosphorylation, oxidant production, and methods of measurement. Redox Biol. 2020;37:101674. doi:10.1016/j.redox.2020.101674 PubMed PMID: 32811789.
51. Rooks, M.G and Garrett W. Metabolic flexibility in health and disease. Physiol

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Behav. 2017;25(5):1027–36. doi:10.1016/j.cmet.2017.04.015.Metabolic
52. Srikanth K, Orrick J. Biochemistry, Polyol Or Sorbitol Pathways. Statpearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
53. Mizukami H, Osonoi S. Pathogenesis and molecular treatment strategies of diabetic neuropathy collateral glucose-utilizing pathways in diabetic polyneuropathy. Int J Mol Sci. 2021;22(1):1–13. doi:10.3390/ijms22010094 PubMed PMID: 33374137.
54. Paul S, Ali A, Katare R. Molecular complexities underlying the vascular complications of diabetes mellitus – A comprehensive review. J Diabetes Complications. 2020;34(8):107613. doi:10.1016/j.jdiacomp.2020.107613
55. Yan LJ. NADH/NAD+ redox imbalance and diabetic kidney disease. Biomolecules. 2021;11(5). doi:10.3390/biom11050730 PubMed PMID: 34068842.
56. Yan LJ. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress. J Diabetes Res. 2014;(137919):11. doi:10.1155/2014/137919 PubMed PMID: 25019091.
57. Pan D, Xu L, Guo M. The role of protein kinase C in diabetic microvascular complications. Front Endocrinol. 2022;13:973058. doi:10.3389/fendo.2022.973058
58. Sharma S, Mittal A, Choudhary M. Pharmacological Research - Natural Products NOX4-mediated oxidative stress in diabetic complications : Potential of natural products. Pharmacol Res - Nat Prod. 2026;10:100515. doi:10.1016/j.prenap.2026.100515
59. Paneque A, Fortus H, Zheng J, Werlen G, Jacinto E. The Hexosamine Biosynthesis Pathway: Regulation and Function. Genes (Basel). 2023;14(4). doi:10.3390/genes14040933 PubMed PMID: 37107691.
60. Sermikli BP, Aydogdu G, Taghidizaj AA, Yilmaz E. Role of O-GlcNAcylation and endoplasmic reticulum stress on obesity and insulin resistance O-GlcNAc ve Endoplazmik Retikulum Stresinin Obezite ve İnsulin Direncindeki Rolü. Turkish J Biochem. 2019;44(5):599–610. doi:10.1515/tjb-2018-0303
61. Zeeshan HMA, Lee GH, Kim HR, Chae HJ. Endoplasmic reticulum stress and associated ROS. Int J Mol Sci. 2016;17(3):1–20. doi:10.3390/ijms17030327 PubMed PMID: 26950115.
62. Bhattarai KR, Riaz TA, Kim HR, Chae HJ. The aftermath of the interplay between the endoplasmic reticulum stress response and redox signaling. Exp Mol Med. 2021;53(2):151–67. doi:10.1038/s12276-021-00560-8 PubMed PMID: 33558590.
63. Twarda-clapa A, Olczak A, Białkowska AM, Koziołkiewicz M. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs. Cells. 2022;11(8):1312. doi:10.3390/cells11081312 PubMed PMID: 35455991.
64. Wang L, Jiang Y, Zhao C. The effects of advanced glycation end-products on skin and potential anti-glycation strategies. Exp Dermatol. 2024;33(4):1–10. doi:10.1111/exd.15065 PubMed PMID: 38563644.
65. Zhou M, Zhang Y, Shi L, Li L, Zhang D, Gong Z, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions – A review. Pharmacol Res. 2024;206(June):107282. doi:10.1016/j.phrs.2024.107282 PubMed PMID: 38914383.
66. Meier M, King GL. Protein kinase C activation and its pharmacological inhibition in vascular disease. Vasc Med. 2000;5(3):173–85. doi:10.1177/1358836x0000500307 PubMed PMID: 11104300.
67. Volpe C, Villar-Delfino P, Dos Anjos P, Nogueira-Machado J. Cellular death , reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. Cell Death Dis. 2018;9(2):119. doi:10.1038/s41419-017-0135-z
68. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. Biomed Pharmacother. 2018;107:306–28. doi:10.1016/j.biopha.2018.07.157 PubMed PMID: 30098549.
69. Li Y, Soos TJ, Li X, Wu J, DeGennaro M, Sun X, et al. Protein kinase C θ inhibits insulin signaling by phosphorylating IRS1 at Ser1101. J Biol Chem. 2004;279(44):45304–7. doi:10.1074/jbc.C400186200 PubMed PMID: 15364919.
70. Fontayne A, Dang PM chan, Benna J El.

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Phosphorylation of p47 phox Sites by PKC R , II , δ , and : Effect on Binding to p22 phox and on NADPH Oxidase Activation. Biochemistry. 2002;41(24):7743–50. doi:10.1021/bi011953s PubMed PMID: 12056906.

71. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A, Mihailović M, Grdović N, Tolić A, et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1006376. doi:10.3389/fendo.2022.1006376
72. Baumel-alterzon S, Katz LS, Brill G, Jean-pierre C, Li Y, Tse I, et al. Nrf2 Regulates b -Cell Mass by Suppressing b -Cell Death and Promoting b -Cell Proliferation. Diabetes. 2022;71(5):989–1011. doi:10.2337/db21-0581
73. Guo S, Dai C, Guo M, Taylor B, Harmon JS, Sander M, et al. Inactivation of specific β cell transcription factors in type 2 diabetes. J Clin Invest. 2013;123(8):3305–16. doi:10.1172/JCI65390 PubMed PMID: 23863625.
74. Kaneto H, Miyatsuka T, Kawamori D, Yamamoto K, Kato K, Shiraiwa T, et al. PDX-1 and MafA play a crucial role in pancreatic β-cell differentiation and maintenance of mature β-cell function. Endocr J. 2008;55(2):235–52. doi:10.1507/endocrj.K07E-041 PubMed PMID: 17938503.
75. Sun X, Wang L, Obayomi SMB, Wei Z. Epigenetic Regulation of b Cell Identity and Dysfunction. Front Endocrinol. 2021;12:725131. doi:10.3389/fendo.2021.725131
76. Chengan L, Yuchen S, Zhang ZY, Meng Z xian. β - cell dynamics in type 2 diabetes and in dietary and exercise interventions. J Mol Cell Biol. 2022;14(7):22. doi:10.1093/jmcb/mjac046
77. Baumel-Alterzon S, Scott DK. Regulation of Pdx1 by oxidative stress and Nrf2 in pancreatic beta-cells. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:1–9. doi:10.3389/fendo.2022.1011187
78. Arunagiri A, Haataja L, Cunningham CN, Shrestha N, Tsai B, Qi L, et al. Misfolded proinsulin in the endoplasmic reticulum during development of beta cell failure in diabetes. Ann N Y Acad Sci. 2018;1418(1):5–19. doi:10.1111/nyas.13531 PubMed PMID: 29377149.
79. Solis-Herrera C, Triplitt C, Cersosimo E. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. In: Feingold K, Anawalt B, Blackman M, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2025.
80. Yartsev A. Alex Yartsev [Internet]. 2023 [cited 2025 May 12]. p. 1. Physiology of Insulin.
81. Rorsman P, Ashcroft F. Pancreatic β-Cell Electrical Activity and Insulin Secretion: Of Mice and Men. Physiol Rev. 2018;98(1):117–214. doi:10.1152/physrev.00008.2017
82. Flores-López LA, Enríquez-Flores S, Mora-De La Mora ID La, García-Torres I, López-Velázquez G, Viedma-Rodríguez R, et al. Pancreatic β-cell apoptosis in type 2 diabetes is related to post-translational modifications of p53 (Review). Mol Med Rep. 2024;30(5):1–16. doi:10.3892/mmr.2024.13317 PubMed PMID: 39219257.
83. Nagata S. Apoptosis and Clearance of Apoptotic Cells. Annu Rev Immunol. 2018;36:489–517. doi:10.1146/annurev-immunol-042617-053010 PubMed PMID: 29400998.
84. Mamun A Al, Wu Y, Nasrin F, Akter A, Taniya M, Munir F, et al. Role of Pyroptosis in Diabetes and Its Therapeutic Implications. J Inflamm Res. 2021;14:2187–206. doi:10.2147/JIR.S291453 PubMed PMID: 34079327.
85. Jahng JWS, Alsaadi RM, Palanivel R, Song E, Hipolito VEB, Sung HK, et al. Iron overload inhibits late stage autophagic flux leading to insulin resistance. EMBO Rep. 2019;20(10):1–18. doi:10.15252/embr.201947911 PubMed PMID: 31441223.
86. Yang XD, Yang YY. Ferroptosis as a Novel Therapeutic Target for Diabetes and Its Complications. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13(March):1–12. doi:10.3389/fendo.2022.853822
87. Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, Fulda S, Gascón S, Hatzios SK, Kagan VE, Noel K, Jiang X, Linkermann A, Murphy ME, Overholtzer M, Oyagi A, Pagnussat GC, Park J, Ran Q, Rosenfeld CS, Salnikow K, Tang D, Torti FM, To ZD. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. Cell. 2017;171(2):273–85. doi:10.1016/j.cell.2017.09.021
88. Nair RVR, Varma K, Paul B, Amalraj A, Kuttappan S. Evaluation of the anti-hyperglycemic and antioxidant activities of a novel phytochemical formulation.

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

Phytomedicine Plus. 2021;1(3):100093. doi:10.1016/j.phyplu.2021.100093

89. Dirgantara, Dewi, Raya, Simanjuntak. Studi Botani Dan Fitokimia Tiga Spesies Tanaman Sarang Semut Asal Kabupaten Merauke, Papua. J Pharm Sci Pharm Pr. 2015;2(2):20–3.
90. Agatonovic-Kustrin S, Morton DW, Mizaton HH, Zakaria H. The relationship between major polyphenolic acids and stigmasterol to antioxidant activity in different extracts of Myrmecodia platytyrea. South African J Bot. 2018;115:94–9. doi:10.1016/j.sajb.2017.12.011
91. Engida AM, Kasim NS, Tsigie YA, Ismadji S, Huynh LH, Ju YH. Extraction, identification and quantitative HPLC analysis of flavonoids from sarang semut (Myrmecodia pendan). Ind Crops Prod. 2013;41(1):392–6. doi:10.1016/j.indcrop.2012.04.043
92. Engida AM, Faika S, Nguyen-Thi BT, Ju YH. Analysis of major antioxidants from extracts of Myrmecodia pendans by UV/visible spectrophotometer, liquid chromatography/tandem mass spectrometry, and high-performance liquid chromatography/UV techniques. J Food Drug Anal. 2015;23(2):303–9. doi:10.1016/j.jfda.2014.07.005
93. Demetillo M, Uy M, Nuneza O, Demetillo MT, Baguio ML, Uy MM, et al. Phytochemical analysis and cytotoxic activity of ant plant (Myrmecodia tuberosa Jack.). J Biodivers Environ Sci [Internet]. 2017;11(6):85–91.
94. Sanjaya RE, Tedjo YY, Kurniawan A, Ju YH, Ayucitra A, Ismadji S. Investigation on supercritical CO2 extraction of phenolic-phytochemicals from an epiphytic plant tuber (Myrmecodia pendans). J CO2 Util. 2014;6:26–33. doi:10.1016/j.jcou.2014.03.001
95. Hanh NP, Phan NHT, Thuan NTD, Hanh TTH, Vien LT, Thao NP, et al. Two new simple iridoids from the ant-plant Myrmecodia tuberosa and their antimicrobial effects. Nat Prod Res. 2016;30(18):2071–6. doi:10.1080/14786419.2015.1113412 PubMed PMID: 26595668.
96. Miličević A. Flavonoid Oxidation Potentials and Antioxidant Activities-Theoretical Models Based on Oxidation Mechanisms and Related Changes in Electronic Structure. Int J Mol Sci. 2024;25(9):1–13. doi:10.3390/ijms25095011 PubMed PMID: 38732228.
97. Kilicarslan You D, Fuwad A, Lee KH, Kim HK, Kang L, Kim SM, et al. Evaluation of the Protective Role of Vitamin E against ROS-Driven Lipid Oxidation in Model Cell Membranes. Antioxidants. 2024;13(9):1135. doi:10.3390/antiox13091135
98. Rasemi S, Yen KH, Ahmad R, Hasan MH. TOTAL PHENOLIC CONTENTS, ANTIOXIDANT, ANTICANCER AND ANTIDIABETIC PROPERTIES OF Myrmecodia tuberosa (RUBIACEAE). J Adv Chem. 2014;9(3):2000–4. doi:10.24297/jac.v9i3.1007
99. Dirgantara S, Nawawi A, Insanu M. Uji Aktivitas Antioksidan Tiga Spesies Tanaman Sarang Semut (Famili: Rubiaceae) Asal Kabupaten Merauke, Papua. J Biol Papua. 2013;5(1):10–4. doi:10.31957/jbp.517
100. Daniel D, Isa M, Hasan M, Sari WE, Rosmaidar R, Aisyah S, et al. Antidiabetic Test of Ethanolic Extract of Ant Nest Plants (Myrmecodia sp.) Against the α-Glucosidase Enzyme In Vitro. J Med Vet. 2024;18(1):44–51. doi:10.21157/j.med.vet..v18i1.37431
101. Wang J, Huang M, Yang J, Ma X, Zheng S, Deng S, et al. Anti-diabetic activity of stigmasterol from soybean oil by targeting the GLUT4 glucose transporter. Food Nutr Res. 2017;61(1):1364117. doi:10.1080/16546628.2017.1364117
102. Hasan MH, Zakaria H, Wahab IA, Ponto T, Adam A. Myrmecodia platytyrea methanol tuber extract ameliorates hyperglycemia in STZ-induced diabetic Sprague-Dawley male rats. Indones J Pharm. 2021;32(3):338–48. doi:10.22146/ijp.880
103. Raya MK, Legowo AM, Wijayahadi N. Efektivitas ekstrak umbi sarang semut (myrmecodia pendens merr.& perry) sebagai penurun kadar glukosa darah tikus sprague dawley yang diabetes mellitus. J Gizi Indones (The Indones J Nutr. 2016;4(2):138–44. doi:10.14710/jgi.4.2.138-144
104. Fania V, Hardia L, Astuti RA. TESTING THE ANTIHYPERGLYCEMIC POTENTIAL OF THE ETHANOL EXTRACT OF PAPUAN ANTS' NESTS (Myrmecodia pendans) ON MENCIT (Mus musculus). J Ilm Ilmu Terap Univ Jambi. 2023;7(2):189–97. doi:10.22437/jiituj.v7i2.31654
105. Nuriza RA, Rahardjo SS, Wijayanti L. The Effect of Ethanol Ants Nest Extract on Profil Lipid Mice Model Obesity with Type 2 Diabetes. Poltekita J Ilmu Kesehat. 2023;17(3):185–90. doi:10.33860/jik.v17i3.3212

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)

106. Daulay M, Syahputra M, Sari MI, Widyawati T, Anggraini DR. The potential of Myrmecodia pendans in preventing complications of diabetes mellitus as an antidiabetic and antihyperlipidemic agent. Open Vet J. 2024;14(7):1607–13. doi:10.5455/OVJ.2024.v14.i7.10 PubMed PMID: 39175977.
107. Xiao H, Liu B, Mo H, Liang G. Comparative evaluation of tannic acid inhibiting α-glucosidase and trypsin. Food Res Int. 2015;76:605–10. doi:10.1016/j.foodres.2015.07.029
108. Limanto A, Simamora A, Santoso AW, Timotius KH. Antioxidant, α-Glucosidase Inhibitory Activity and Molecular Docking Study of Gallic Acid, Quercetin and Rutin: A Comparative Study. Mol Cell Biomed Sci. 2019;3(2):67–74. doi:10.21705/mcbs.v3i2.60
109. Song Q, Liu L, Yang Q, Pan M. Quercetin in metabolic diseases : mechanisms , therapeutics , and multidimensional frontiers. Front Endocrinol (Lausanne). 2026;17:1800322. doi:10.3389/fendo.2026.1800322
110. Dhanya R, Arya AD, Nisha P, Jayamurthy P. Quercetin, a lead compound against type 2 diabetes ameliorates glucose uptake via AMPK pathway in skeletal muscle cell line. Front Pharmacol. 2017;8(JUN):1–9. doi:10.3389/fphar.2017.00336
111. Shi GJ, Li Y, Cao QH, Wu HX, Tang XY, Gao XH, et al. In vitro and in vivo evidence that quercetin protects against diabetes and its complications: A systematic review of the literature. Biomed Pharmacother. 2019;109(October 2018):1085–99. doi:10.1016/j.biopha.2018.10.130 PubMed PMID: 30551359.
112. Rahimi-Madiseh M, Malekpour-Tehrani A, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications. Asian Pac J Trop Med. 2016;9(9):825–31. doi:10.1016/j.apjtm.2016.07.001
113. Kong M, Xie K, Lv M, Li J, Yao J, Yan K, et al. Anti-inflammatory phytochemicals for the treatment of diabetes and its complications: Lessons learned and future promise. Biomed Pharmacother. 2021;133:110975. doi:10.1016/j.biopha.2020.110975 PubMed PMID: 33212375.
114. Mushtaq Z, Sadeer N, Hussain M. Therapeutical properties of apigenin : a review on the experimental evidence and basic mechanisms. Int J Food Prop. 2023;26(1):1914–39. doi:10.1080/10942912.2023.2236329
115. Xu Y, Li X, Wang H. Protective Roles of Apigenin Against Cardiometabolic Diseases : A Systematic Review. Front Nutr. 2022;9:875826. doi:10.3389/fnut.2022.875826
116. Abo-Salem OM. Kaempferol attenuates the development of diabetic neuropathic pain in mice: possible anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms. Open Access Maced J Med Sci. 2014;2(3):424–30. doi:10.3889/oamjms.2014.073
117. Zang Y, Zhang L, Igarashi K, Yu C. The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. Food Funct. 2015;6:834–841. doi:10.1039/C4FO00844H
118. Batta AK, Xu G, Honda A, Miyazaki T, Salen G. Stigmasterol reduces plasma cholesterol levels and inhibits hepatic synthesis and intestinal absorption in the rat. Metabolism. 2006;55(3):292–9. doi:10.1016/j.metabol.2005.08.024 PubMed PMID: 16483871.
119. Stellaard F, Lütjohann D. Phytosterol-Enriched Dietary Supplements for Lowering Plasma LDL-Cholesterol : Yes or No ? Nutrients. 2025;17(4):654. doi:10.3390/nu17040654

Copyright © 2026 by the Authors, Published by Department of Nutrition Science, Faculty of Medicine, Universitas Diponegoro, Journal of Nutrition College Volume 15 (3), P-ISSN: 2337-6236; E-ISSN: 2622-884X
This is an open access article under the CC BY-SA License(https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)