

### ABSTRAK

Terapi diabetes dengan obat anti diabetes (OAD) yang umum digunakan memiliki efek samping yang tidak diinginkan serta masih tingginya harga OAD menjadi permasalahan, sehingga perlu dicari atau dikembangkan alternatif OAD lain yang lebih aman, efektif, dan murah. Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan secara *in vitro* dan *in vivo*, flavonoid memiliki khasiat dalam menurunkan kadar glukosa darah. Kulit buah jeruk mengandung banyak senyawa flavonoid. Namun pemanfaatannya belum maksimal walaupun jumlah produksi jeruk dunia sangat tinggi. Penulisan *review* ini bertujuan untuk mengulas informasi terkini mengenai efek flavonoid pada kulit jeruk dalam manajemen diabetes serta mekanisme molekulernya. Sebuah tinjauan pustaka dilakukan menggunakan database elektronik *Scopus*, *ScienceDirect*, dan *American Chemical Society* mencakup literatur terbaru dengan tahun publikasi penelitian dari 2010 sampai sekarang. Beberapa kata kunci dikombinasikan untuk memastikan semua penelitian *in vitro* dan *in vivo* didapatkan. Kata kunci yang digunakan: "*citrus peel*", "*flavonoid*", "*diabetes melitus*", "*mechanism*", dan "*blood glucose*". Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan peneliti sebelumnya didapatkan bahwa flavonoid kulit jeruk dapat memperbaiki metabolisme glukosa, aktivitas enzim hati, pensinyalan insulin dan regulasi lipogenesis, memperbaiki kerusakan pada sel islet pankreas dan stimulasi sekresi insulin, dan melindungi dari penyakit komplikasi diabetes. Secara keseluruhan, flavonoid kulit jeruk sebagai antidiabetes yang dapat mencegah peningkatan kadar gula darah dan menurunkan resistensi insulin. Flavonoid berperan dalam penghambatan enzim yang utamanya merupakan mekanisme utama obat-obatan dan juga penghambatan pada level ekspresi gen dan sifatnya sebagai antioksidan. Penelitian lebih lanjut mengenai keamanan dan efikasi flavonoid dibutuhkan untuk pengembangan flavonoid kulit buah jeruk sebagai terapi alternatif diabetes melitus.

**Kata kunci:** kulit jeruk, flavonoid, diabetes melitus, mekanisme, glukosa darah

### ABSTRACT

*Diabetes therapy with commonly used of anti-diabetes drugs (OAD) have unwanted side effects and the high price become problematic, so it is necessary to find or develop other safer, more effective, and inexpensive OAD alternatives. Based on in vitro and in vivo research models, flavonoids are proven to have efficacy in lowering blood glucose levels. In the citrus peel, flavonoid compounds are abundant. However their utilization is not optimal even though the mass production is very high.*

*This study is to review current information regarding the effects of flavonoids on citrus peel in diabetes management and their molecular mechanisms.*

*A literature review was conducted using the electronic databases of Scopus, ScienceDirect, and the American Chemical Society covering the most recent literature published from the years 2010 till present. Several keywords were combined to ensure all in vitro and in vivo studies were obtained. Key words used were "citrus peel", "flavonoid", "diabetes mellitus", "mechanism", and "blood glucose".*

*Based on the results of research that has been conducted by previous researchers, it was found that the flavonoids of citrus peel can improve glucose metabolism, hepatic enzyme activity, insulin signalling and lipogenesis regulation, repair damage to pancreatic islet cells and stimulate insulin secretion, and protect against complications of diabetes.*

*Overall, citrus peel flavonoids as an antidiabetic can prevent an increase in blood sugar*

levels and reduce insulin resistance, the two hallmarks in diabetes melitus. Flavonoids play a role in enzyme inhibition, which is the main mechanism of medicine as well as inhibition at the level of gene expression and its antioxidant properties. Further research on the safety and efficacy of flavonoids is needed for the development of citrus fruit peel flavonoids as an alternative therapy for diabetes melitus.

**Keywords:** citrus peel, flavonoid, diabetes mellitus, mechanism, blood glucose

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan penyakit kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar gula darah yang prevalensinya terus meningkat.<sup>[1]</sup> Penyakit kronis yang membutuhkan konsumsi obat antidiabetes terus menerus dalam jangka waktu panjang menimbulkan efek samping seperti asidosis laktat pada metformin dan efikasi obat yang berkurang apabila progresif penyakit DM meningkat.<sup>[2]</sup> Selain itu, beberapa obat-obatan antidiabetes tergolong mahal seperti injeksi insulin.<sup>[Error! Reference source not found.]</sup>

Di Indonesia, senyawa bahan alam merupakan alternatif pengobatan favorit masyarakat.<sup>[Error! Reference source not found.]</sup> Senyawa bioaktif yang terkandung dalam kulit buah jeruk flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dan antidiabetes.<sup>[Error! Reference source not found.]</sup> Menurut penelitian yang dilakukan Muhtadi dkk. (2012), ekstrak kulit jeruk dapat menormalkan kadar gula darah pada tikus yang diinduksi dengan aloksan.<sup>[Error! Reference source not found.]</sup> Flavonoid dilaporkan memiliki peran meningkatkan metabolisme dan *uptake* glukosa.<sup>[7]</sup> Adapun senyawa bioaktif flavonoid yang terkandung dalam kulit buah jeruk antara lain

hesperidin, narirutin, rutin, katekin naringin, eriocitrin, kuersetin, iso quercetin, kaempferol, sinensetin, naringenin, dan hesperitin.<sup>[8],[9],[10]</sup> Secara umum, pada buah jeruk senyawa flavonoid tersebut ditemukan dalam kadar yang lebih tinggi pada bagian kulit dibandingkan dengan bagian lainnya.<sup>[11]</sup> Beberapa spesies jeruk ditandai dengan flavonoid dominan masing-masing, jeruk mandarin ditandai dengan hesperidin, nobiletin dan tangeretin. Sedangkan pamelon ditandai dengan naringin. Penelitian lain menunjukkan kandungan dan jenis flavonoid pada buah jeruk bervariasi karena perbedaan spesies dan kultivar.<sup>[11],[12]</sup> Menurut Chen *et al.* (2020) kulit jeruk mandarin mengandung total flavonoid, total fenolik dan kapasitas antioksidan yang tinggi daripada spesies jeruk lain.<sup>[11]</sup> Melihat masalah-masalah obat antidiabetes dan potensi senyawa flavonoid yang dimiliki kulit buah jeruk, dalam *review* ini akan dibahas mengenai potensi limbah kulit jeruk sebagai agen antidiabetes.

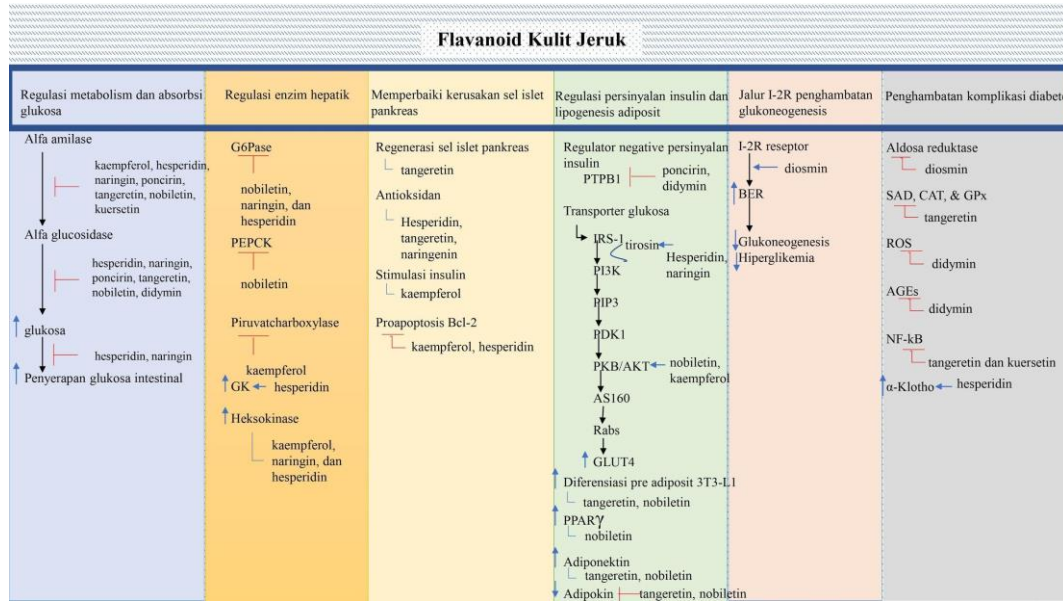
## 2. METODE

Literatur primer didapatkan dari berbagai *database* antara lain *Scopus*, *ScienceDirect*, *American Chemical*

Society dan sumber lainnya dengan kata kunci “*citrus peel*”, “*flavonoid*”, “*diabetes melitus*”, “*mechanism*”, dan “*blood glucose*”. Artikel disortir berdasarkan kata kunci dan abstrak sehingga didapatkan 57 artikel penelitian sesuai. Artikel tersebut kemudian dibaca penuh untuk

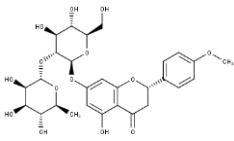
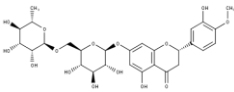
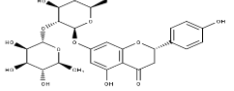
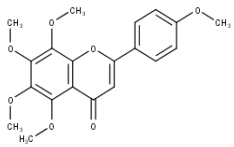
mendapatkan artikel yang membahas mekanisme antidiabetes senyawa flavonoid kulit jeruk. Berdasarkan hasil bacaan, terdapat 17 artikel relevan yang kemudian disajikan dan dibahas dalam artikel review ini.

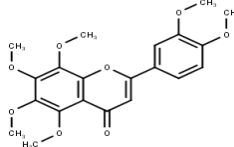
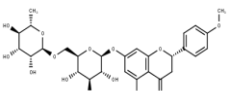
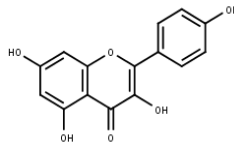
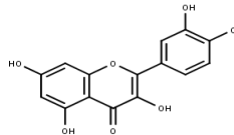
### 3. HASIL



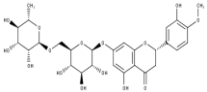
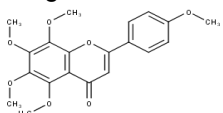
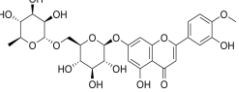
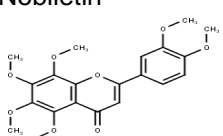
**Gambar 1.** Skema Mekanisme Aksi Flavonoid Meregulasi Homeostasis Glukosa Darah (↑ peningkatan, ↓ penurunan, --- penghambatan, ← memicu aktivitas)

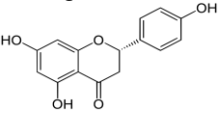
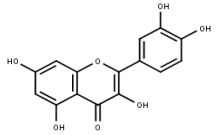
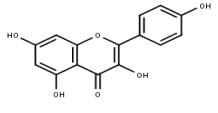
**Tabel 1.** Pengujian *in vitro* Mekanisme Senyawa Flavonoid Antidiabetes

No	Nama senyawa dan struktur	Mekanisme	Model yang digunakan	Kontrol	IC <sub>50</sub> (µM)		Sumber
					Kontrol	Senyawa Uji	
1.	<p>Poncirin</p> 	Inhibisi alfa-amilase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	43 ± 0,3	1 ± 0,2	[13]
		Inhibisi alfa-glukosidase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	108,2 ± 0,4	125,5 ± 0,2	
				Akarbose	122,3 ± 1,56	21,31 ± 1,26	[14]
		Inhibisi HRAR	Protein rekombinan	Kuersetin	4,91 ± 0,23	3,56 ± 0,33	
Inhibisi RLAR	Protein aldosa tikus	Kuersetin	5,47 ± 0,63	11,91 ± 0,21			
2.	<p>Hesperidin</p> 	Inhibisi alfa-glukosidase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	108,2 ± 0,4	111 ± 0,3	[13]
		Inhibisi alfa-amilase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	43 ± 0,3	6 ± 0,2	
3.	<p>Naringin</p> 	Inhibisi alfa-glukosidase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	108,2 ± 0,4	0,55 ± 0,3	[13]
		Inhibisi alfa-amilase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	43 ± 0,3	8 ± 0,1	
4.	<p>Tangeretin</p> 	Inhibisi alfa-glukosidase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	108,2 ± 0,4	141 ± 0,2	[13]
		Inhibisi alfa-amilase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	43 ± 0,3	14,8 ± 0,1	
5.	<p>Nobiletin</p>	Inhibisi alfa-glukosidase	Enzim pankreas manusia	Akarbose	108,2 ± 0,4	4,2 ± 0,3	[13]

		Inhibisi alfa-amilase	Enzim pankreas manusia	Akarbosa	43 ± 0,3	50 ± 0,3	
6.	Didymin	Inhibisi PTP1B	Metode pNPP	Asam Ursolat	5,58 ± 0,31	1,23 ± 0,11	[15]
		Inhibisi alfa-glukosidase	Enzim pankreas manusia	Akarbosa	129,8 ± 0,77	48,77 ± 1,02	
		Aktivitas inhibisi RLAR	Protein aldosa tikus	Kuersetin	4,63 ± 0,13	2,18 ± 0,18	
		Inhibisi HRAR	Protein rekombinan manusia	Kuersetin	2,84 ± 0,11	0,87 ± 0,01	
		Inhibisi pembentukan AGE	Serum albumin sapi	Aminoguanidine	526,5 ± 3,78	1,39 ± 0,12	
		Penangkap an radikal ONOO <sup>-</sup>	Fluoresensi rhodamine	L-penicillamine	1,21 ± 0,19	20,63 ± 1,37	
		Penghambatan produksi ROS	Fluoresensi DCFH-DA	Trolox	8,23 ± 0,77	27,11 ± 0,91	
7.	Kaempferol	Inhibisi alfa-amilase	Enzim alfa amilase babi	akarbosa	1,3 ± 0,2	118 ± 7	[16]
		Inhibisi alfa-amilase	Enzim alfa amilase babi	akarbosa	0,996 ± 0,011	21,4 ± 4,3	[17]
8.	Kuersetin	Inhibisi alfa-amilase	Enzim alfa amilase babi	akarbosa	1,3 ± 0,2	138 ± 5	[16]
							

**Tabel 2.** Pengujian *in vivo* Senyawa Flavonoid Antidiabetes

No	Nama senyawa dan struktur	Mekanisme	Model yang digunakan	Kontrol	Konsentrasi glukosa darah (mg/dl)		Sumber
					Kontrol	Senyawa Uji	
1.	 <p>Hesperidin</p>	α-Klotho/jalur FGF-23	Tikus diinduksi STZ	Tanpa intervensi	128 ± 7,00	205	[18]
		Regulasi aktivitas enzim metabolisme glukosa (GK dan G6Pase)	Tikus diinduksi STZ	Tikus DM (Tanpa obat pembanding)	131,67 ± 5,02	94,36 ± 4,77	[19]
		Melindungi sel islet langerhans pankreas dengan mekanisme antioksidan	Tikus diinduksi STZ	Tikus DM (Tanpa obat pembanding)	602,66 ± 20,18	436,12 ± 14,30	[18]
2.	 <p>Tangeretin</p>	↑ aktivitas enzim glikolisis dan stimulasi produksi insulin	Tikus diinduksi STZ	Glibenklamid	128,33	133,16 (100 mg/kg B)	[20]
3.	 <p>Diosmin</p>	Menurunkan glukoneogenesis karena peningkatan sekresi β-endorfin	Tikus diinduksi STZ	Tikus DM (Tanpa obat pembanding)	339 ± 16,72	273,86 ± 16,07	[21]
4.	 <p>Nobiletin</p>	Menurunkan tingkat ekspresi mRNA adipokin/sitokin (TNF)	Tikus obesitas/diabetik	Tikus DM (Tanpa obat pembanding)	263,96 ± 8,1082*	236,03 ± 86 ± 7,56*	[22]

		<p>alfa, IL6, dan MCP1)</p> <p>Meningkatkan sekresi adiponektin</p> <p>Meningkatkan ekspresi mRNA dan protein PPAR<math>\gamma</math> dan gen targetnya perilipin</p> <p>Meningkatkan ekspresi GLUT4, GLUT1, dan fosforilasi Akt2</p> <p>Menurunkan ekspresi mRNA PEPCK dan G6Pase</p>					
5.	<p>Naringenin</p> 	<p>Melindungi sel islet pankreas dari radikal bebas</p>	<p>Tikus diinduksi STZ-nicotinamide</p>	<p>Gliklazid</p>	<p>116,18 <math>\pm</math> 9,71</p>	<p>118,26 <math>\pm</math> 5,74</p>	<p>[23]</p>
6.	<p>Kuersetin</p> 	<p>Menurunkan kadar glukosa dan inhibisi NF-<math>\kappa</math>B</p>	<p>Tikus diinduksi STZ</p>	<p>Tikus DM (Tanpa obat pembanding)</p>	<p>602,66 <math>\pm</math> 20,18</p>	<p>494,43 <math>\pm</math> 12,89</p>	<p>[18]</p>
7.	<p>Kaempferol</p> 	<p>Meningkatkan ekspresi Akt dan heksokinase</p> <p>Menurunkan aktivitas <i>pyruvate carboxylase</i></p>	<p>Mencit jantan C57BL/6</p>	<p>Tanpa intervensi</p>	<p>183,7 <math>\pm</math> 5,6</p>	<p>155,6 <math>\pm</math> 7,5</p>	<p>[24]</p>

\*(dalam mmol/l dikonversi ke mg/dl dengan mengonversinya dengan faktor pengali 18,0182)  
Keterangan: AGE (*advanced glycation end products*); DM (*diabetes melitus*); DCFH-DA (*2'-7'-dichlorofluorescein diacetate*); FGF (*fibroblast growth factor*); HRAR (*human retinoic acid receptor*); RLAR (*rat lens aldose reductase*); PTP1B (*protein tyrosine phosphatase 1B*); pNPP (*para-Nitrophenylphosphate*); ROS (*reactive oxygen species*); GK (*glucokinase*); G6Pase (*glucose 6-phosphatase*); NF- $\kappa$ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*); TNF $\alpha$  (*tumor necrosis factor alpha*); IL6 (*interleukin 6*); MCP1 (*monocyte chemoattractant protein-1*); PPAR $\gamma$  (*peroxisome proliferator activated receptor gamma*); GLUT (*glucose transporter*); STZ (*streptozotocin*).

## 4. PEMBAHASAN

### 4.1 Regulasi metabolisme dan absorpsi glukosa

Enzim pencernaan karbohidrat pada mamalia dibutuhkan untuk memecah karbohidrat menjadi bentuk monomer glukosa. Pada saliva terjadi proses pemecahan parsial karbohidrat menjadi oligosakarida yang lebih pendek (10-30%) kemudian proses pencernaan lebih lanjut terjadi pada lumen usus karena adanya enzim yang dihasilkan pankreas dan menghasilkan oligosakarida yang sangat kecil seperti maltose, maltotriosa, dan dekstrin  $\alpha$ -limit.<sup>[24]</sup> Oligosakarida dipecah menjadi glukosa. Glukosa yang terbentuk akan diserap oleh mukosa usus menggunakan transporter glukosa (GLUT2) dan *sodium-glucose co-transporter 1* (SGLT1) dan menyebabkan peningkatan signifikan glukosa darah postprandial.<sup>[26]</sup> Hal tersebut menjadi tantangan bagi penderita diabetes agar kadar glukosa tidak terlampaui tinggi pada saat setelah makan.<sup>[17]</sup> Secara luas akarbosa digunakan untuk mengatasi hiperglikemia postprandial, meskipun begitu akarbosa memiliki efek samping pada pasien seperti distensi abdomen, perut kembung, dan diare.<sup>[27][29]</sup> Secara *in*

*vitro*, potensi naringin dalam menghambat  $\alpha$ -glukosidase dan poncirin dalam menghambat  $\alpha$ -amilase lebih baik dibanding akarbosa. Naringin merupakan senyawa yang paling baik diantara senyawa lain dalam menghambat kedua enzim  $\alpha$ -amilase dan  $\alpha$ -glukosidase dibandingkan akarbosa.<sup>[13][14][15][16][17]</sup> Hingga saat ini, belum ada uji klinis yang dilakukan terhadap naringin dalam menghambat  $\alpha$ -glukosidase sebagai pengobatan anti diabetes sehingga meskipun memiliki hasil yang lebih baik, naringin tidak dijadikan sebagai kontrol positif.<sup>[48]</sup> Hesperidin dan naringin memiliki efek menurunkan absorpsi glukosa intestinal sehingga menurunkan kadar glukosa darah dengan melihat kemampuan perfusi menggunakan pompa mini dalam penelitian pada tikus yang dilakukan oleh Mahmoud dkk (2015).<sup>[30]</sup>

### 4.2 Regulasi aktivitas enzim hati

Pada penderita diabetes, ekspresi mRNA dari PC, PEPCK, dan G6Pase di hati akan mengalami peningkatan. Penekanan ekspresi gen tersebut dapat menurunkan kadar glukosa di plasma hasil dari glukoneogenesis.<sup>[31][32]</sup> Beberapa



senyawa flavonoid kulit jeruk seperti nobiletin, naringin, dan hesperidin memiliki kemampuan untuk menurunkan aktivitas G6Pase sehingga dapat menurunkan kadar glukosa darah. Selain dapat menurunkan aktivitas G6Pase, hesperidin juga dapat meningkatkan mRNA enzim GK.<sup>[19][22],[29]</sup> Nobiletin berperan dalam menurunkan ekspresi mRNA PEPCK dan G6Pase, tetapi nobiletin tidak memiliki pengaruh terhadap glukoneogenesis di hati.<sup>[22]</sup> Selain itu, kaempferol menunjukkan penurunan aktivitas PC secara signifikan pada tikus diabetes, tetapi tidak menunjukkan penurunan ekspresi dari protein PEPCK, G6Pase, dan PC. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa kaempferol dapat memperbaiki hiperglikemia pada tikus diabetes dengan menekan proses glukoneogenesis melalui regulasi piruvat karboksilase di hati.<sup>[24]</sup>

Pada penderita diabetes, umumnya terjadi peningkatan glikolisis dan glukoneogenesis dan penurunan sintesis glikogen di hati.<sup>[32][33]</sup> Heksokinase merupakan enzim di hati yang memiliki peran dalam pembentukan glikogen karena dapat mengkatalisis langkah awal pemanfaatan glukosa menjadi glukosa-6-fosfat yang dapat mengarah pada pembentukan glikogen dan jalur pentosa fosfat. Peningkatan ekspresi heksokinase dapat menurunkan glukosa darah karena adanya peningkatan penyimpanan glikogen di hati.<sup>[34]</sup> Aktivitas heksokinase meningkat secara

signifikan pada pemberian kaempferol, hesperidin, dan naringin yang ditandai dengan peningkatan glikogen hati.<sup>[24],[30]</sup>

#### **4.3 Jalur I-2R yang menghambat glukoneogenesis dan perbaikan glikogen hati**

Flavonoid pada kulit jeruk yaitu diosmin dapat dimanfaatkan untuk terapi kelainan metabolisme glukosa karena dapat menginduksi *β-endorphine-like immunoreactivity* (BER).  $\beta$ -endorfin dapat menurunkan hiperglikemia pada tikus diabetes dengan mengubah tingkat glikogen hati, lemak, dan ekspresi PEPCK. Diosmin dapat menginduksi penghambatan glukoneogenesis dan memperbaiki penurunan sintesis glikogen hati dengan mengaktifkan reseptor imidazoline I-2 (I-2R).<sup>[35]</sup> Diosmin mengaktifkan sel *Chinese Hamster Ovary* (CHO) yang menghasilkan I-2R yang berkaitan dengan metabolisme glukosa jaringan perifer. Diosmin dapat mengaktifkan I-2R untuk meningkatkan sekresi  $\beta$ -endorfin dari kelenjar adrenal, menjaga homeostasis metabolisme, sehingga menurunkan hiperglikemia dan lipid.<sup>[21],[36],[37]</sup> Dengan demikian, adanya blokade oleh antagonis pada I-2R dapat menghambat ekspresi peningkatan BER oleh diosmin dan efek lainnya yang diinduksi oleh diosmin.

#### **4.4 Memperbaiki kerusakan pada sel islet pankreas dan stimulasi sekresi insulin**

Kaempferol dapat menurunkan kadar glukosa darah tanpa mengubah

konsentrasi insulin dan glukagon pada tikus diabetes melalui efek peningkatan aktivitas heksokinase di hati dan otot.<sup>[38]</sup> Terapi dengan tangeretin meningkatkan kemampuan regeneratif sel islet dan memiliki aktivitas antioksidan yang dapat mengatur enzim glikolitik dan metabolisme glukosa pada jaringan hati tikus diabet dengan menstimulasi produksi insulin pada sel beta.<sup>[20]</sup> Hesperidin memiliki khasiat antioksidan yang dapat melindungi sel islet pankreas dari kerusakan, meningkatkan insulin, dan menurunkan glukosa darah, membantu pembentukan glikogen, dan mengatasi glikolisis serta enzim glukoneogenesis.<sup>[19]</sup> Studi histologi menunjukkan naringenin memiliki efek protektif terhadap jaringan pankreas tikus diabetes sebagai efek antioksidan, memicu stimulasi sekresi insulin, memperbaiki pensinyalan insulin, dan sensitivitasnya.<sup>[23],[39]</sup>

#### **4.5 Regulasi pensinyalan insulin dan lipogenesis adiposit**

Ekspresi GLUT4 dalam memfasilitasi pengambilan glukosa dipengaruhi oleh jalur pensinyalan insulin melalui mekanisme fosforilasi pada reseptor insulin yang kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan fosfatidil inositol 3 kinase (PI3K) dan protein kinase B (Akt).<sup>[40]</sup> Protein kinase B yang terfosforilasi berperan sebagai katalis fosforilasi dari subunit protein AS160 untuk translokasi transporter glukosa ke membran sel untuk pengambilan glukosa dan enzim *glycogen synthase*

*kinase 3 (GSK3)* yang berfungsi dalam sintesis glikogen.<sup>[41]</sup> Menurut penelitian yang dilakukan oleh Lee et al. (2013) dan Alkhalidy et al. (2018), konsentrasi protein kinase B yang berperan penting dalam regulasi pensinyalan insulin ini dapat dimaksimalkan dengan pemberian nobiletin dan kaempferol dari kulit buah jeruk.<sup>[22],[24]</sup>

Jalur pensinyalan insulin juga berhubungan dengan jaringan adiposa di dalam tubuh. Proses diferensiasi dari fenotip fibroblas sel 3T3-L1 menjadi adiposit dewasa umumnya menggunakan agen yang mendukung diferensiasi, salah satunya ialah insulin.<sup>[42]</sup> Menurut Miyata dkk. (2011), nobiletin dan tangeretin dapat menginduksi diferensiasi *cell line* pre-adiposa 3T3-L1 dan meningkatkan sensitivitas insulin.<sup>[43]</sup> Sensitivitas insulin juga dapat ditingkatkan dengan tingginya aktivitas *peroxisome proliferator-activated receptors-γ* (PPAR $\gamma$ ) suatu reseptor nukleus dan faktor transkripsi pada jaringan adiposa.<sup>[22]</sup> Pengaktifan PPAR $\gamma$  akan meregulasi ekspresi adipokin atau protein yang dihasilkan oleh jaringan adiposa, seperti adiponektin dan resistin.<sup>[44]</sup> Peningkatan ekspresi PPAR $\gamma$  oleh flavonoid kulit jeruk dapat ditunjukkan pada pemberian nobiletin. Adiponektin merupakan salah satu jenis adipokin yang berperan sebagai *insulin sensitizing factor*.<sup>[43]</sup> Adiponektin yang berikatan dengan AdipoR1 dan AdipoR2, kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan insulin PI3K/Akt.<sup>[45]</sup>

Nobiletin dan tangeretin dalam kulit jeruk mampu meningkatkan sekresi adiponektin sehingga sensitivitas sel terhadap insulin meningkat.<sup>[43]</sup> Adipokin yang dihasilkan oleh jaringan adiposa juga dapat berperan sebagai *insulin resistance factor*, diantaranya adalah resistin dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1).<sup>[43]</sup> Kadar resistin dapat diturunkan dengan pemberian nobiletin, sedangkan kadar MCP-1 dapat diturunkan oleh nobiletin dan tangeretin.<sup>[43]</sup>

#### 4.6 Peran Flavonoid pada Penghambatan Komplikasi Diabetes

Enzim aldosa reduktase mengubah aldehyd toksik pada sel menjadi alkohol. Namun saat konsentrasi glukosa terlalu tinggi, aldosa reduktase akan mereduksi glukosa menjadi sorbitol.<sup>[46]</sup> Aktivitas penghambatan enzim aldosa reduktase ditunjukkan oleh poncirin dan didymin pada pengujian *in vitro*.<sup>[14],[15]</sup> Peningkatan sorbitol akan mengurangi jumlah glutathion tereduksi yang selanjutnya akan berpengaruh pada pengurangan kapasitas menghilangkan radikal bebas.<sup>[14]</sup> Radikal bebas produksinya meningkat oleh penurunan aktivitas katalase (CAT), superoksida dismutase (SOD), dan glutathion peroksidase (GPx).<sup>[47]</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Liu et al. (2018), tangeretin diketahui memiliki efek meningkatkan aktivitas SOD, CAT, dan GPx.<sup>[24]</sup> Radikal bebas yang telah

diproduksi efeknya masih bisa dihambat oleh sebuah antioksidan. Flavonoid yang merupakan antioksidan alami memiliki aktivitas penangkapan radikal spesies oksigen reaktif (ROS) dan ONOO<sup>-</sup> adalah didymin.<sup>[14]</sup>

Pada keadaan hiperglikemia berkepanjangan, glukosa mampu membentuk ikatan kovalen dengan protein plasma melalui proses glikasi menghasilkan produk berupa *advanced glycation end products* (AGEs) yang mampu diinhibisi oleh didymin.<sup>[14]</sup> Pembentukan AGE secara memicu aktivasi faktor transkripsi NF- $\kappa$ B.<sup>[29]</sup> Aktivitas inhibisi aktivasi faktor tersebut dimiliki oleh tangeretin dan kuersetin.<sup>[16],[47]</sup>

Pada patogenesis nefropati diabetes,  $\alpha$ -klotho sebagai agen protektif renal menghasilkan efek antioksidan sehingga memproteksi nefron ginjal dari stress oksidatif.<sup>[48]</sup> Hesperidin mampu meningkatkan aktivitas  $\alpha$ -Klotho menurut penelitian yang dilakukan oleh Dokumacioglu et al. (2019).<sup>[18]</sup> Beberapa flavonoid seperti tangeretin dan nobiletin terbukti mampu menurunkan sekresi MCP-1 dari situs inflamasi yang dihasilkan sehingga menghambat nefropati diabetes.<sup>[43]</sup>

## 5. KESIMPULAN

Sebagai alternatif herbal anti diabetes, kulit buah jeruk memiliki efek mengurangi kadar glukosa darah yang potensial untuk dimanfaatkan. Efek tersebut dimiliki oleh senyawa flavonoid yang terkandung dalam kulit buah jeruk.

Suatu senyawa flavonoid memiliki mekanisme beragam dalam menurunkan kadar glukosa darah dalam manajemen penyakit diabetes melalui penghambatan enzim metabolisme, peningkatan sekresi insulin, menurunkan apoptosis dan promosi proliferasi sel islet pankreas, serta menurunkan resistensi insulin dan stres oksidatif. Flavonoid memiliki potensi mencegah terjadinya diabetes dan komplikasinya.

## 6. SARAN

Hasil kajian pustaka ini menunjukkan bahwa kulit jeruk memiliki aktivitas menurunkan kadar glukosa darah. Saat ini penelitian pemberian dosis flavonoid kulit jeruk telah dilakukan pada hewan uji, sehingga dosis tersebut belum bisa diberikan pada manusia. Dengan demikian, penelitian lebih lanjut mengenai keamanan dan efikasi flavonoid dibutuhkan untuk pengembangan flavonoid kulit buah jeruk sebagai terapi alternatif diabetes melitus. Kulit jeruk dapat juga dikembangkan menjadi suplemen atau olahan bebas gula ataupun bahan campuran pada makanan sebagai pencegah diabetes.

## 7. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada semua pihak yang turut berkontribusi dalam penyelesaian tulisan ini, Kepada Direktorat Pendidikan Tinggi, Departemen Pendidikan dan Kebudayaan Republik Indonesia yang

telah memberikan bantuan finansial melalui program PKM tahun 2020, dan dosen pembimbing.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] WHO. (2020). Diabetes. Diakses dari: [https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1)
- [2] Chaudhury, A., Duvoor, C., Reddy Dendi, V. S., Kraleti, S., Chada, A., Ravilla, R., Marco, A., Shekhawat, N. S., Montales, M. T., Kuriakose, K., Sasapu, A., Beebe, A., Patil, N., Musham, C. K., Lohani, G. P., & Mirza, W. (2017). Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Melitus Management. *Frontiers in endocrinology*, 8, 6. <https://doi.org/10.3389/fendo.2017.00006>
- [3] Liu, C., Zhang, X., Liu, C., Ewen, M., Zhang, Z., & Liu, G. (2017). Insulin prices, availability and affordability: a cross-sectional survey of pharmacies in Hubei Province, China. *BMC Health Services Research*, 17(1). doi: 10.1186/s12913-017-2553-0
- [4] Mahato, N., Sharma, K., Sinha, M., Baral, E., Koteswararao, R., & Dhyani, A. et al. (2020). Bio-sorbents, industrially important chemicals and novel materials from citrus processing waste as a sustainable and renewable bioresource: A review. *Journal Of Advanced Research*, 23, 61-82. doi: 10.1016/j.jare.2020.01.007
- [5] AL-Ishaq, Abotaleb, Kubatka, Kajo, &



- Büsselberg. (2019). Flavonoids and Their Anti-Diabetic Effects: Cellular Mechanisms and Effects to Improve Blood Sugar Levels. *Biomolecules*, 9(9), 430. doi: 10.3390/biom9090430
- [6] Marles, R.J., Farnsworth, N.R., (1995). Antidiabetic plants and their active constituents. *Phytomedicine* 2, 137–189.
- [7] Sarian, M. N., Ahmed, Q. U., Mat So'ad, S. Z., Alhassan, A. M., Murugesu, S., Perumal, V., Syed Mohamad, S., Khatib, A., & Latip, J. (2017). Antioxidant and Antidiabetic Effects of Flavonoids: A Structure-Activity Relationship Based Study. *BioMed research international*, 2017, 1-14. doi.org/10.1155/2017/8386065
- [8] Ghasemi, K., Yosef, G. & Mohammad A., (2009). Antioxidant Activity, Phenol And Flavonoid Contents of 13 Citrus Species Peels and Tissues, *Pak. J. Pharm. Sci.*, 22
- [9] Gattuso G, Barreca D, Gargiulli C et al (2007) Flavonoid composition of citrus juices. *Molecules* 12:1641–1673
- [10] Tripoli E, Guardia ML, Giammanco S, Majo DD, Giammanco M (2007) Citrus flavonoids: molecular structure, biological activity and nutritional properties: a review. *Food Chem* 104(2): 466–479
- [11] Chen, Q., Wang, D., Tan, C., Hu, Y., Sundararajan, B., & Zhou, Z. (2020). Profiling of Flavonoid and Antioxidant Activity of Fruit Tissues from 27 Chinese Local Citrus Cultivars. *Plants (Basel, Switzerland)*, 9(2), 196.
- [12] Zhao, Z.Y.; He, S.S.; Hu, Y.; Yang, Y.; Jiao, B.N.; Fang, Q.; Zhou, Z.Q. Fruit flavonoid variation between and within four cultivated Citrus species evaluated by UPLC-PDA system. *Acta Horticulturae Sin.* 2017, 224, 93–101, <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2017.05.038>
- [13] Sahnoun, M., Trabelsi, S., & Bejar, S. (2017). Citrus flavonoids collectively dominate the  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase inhibitions. *Biologia*, 72, 764–773
- [14] Ali, M., Zaib, S., Rahman, M., Jannat, S., Iqbal, J., Park, S., & Chang, M. (2019). Didymine, a dietary citrus flavonoid exhibits anti-diabetic complications and promotes glucose uptake through the activation of PI3K/Akt signaling pathway in insulin-resistant HepG2 cells. *Chemico-Biological Interactions*, 305, 180-194. doi: 10.1016/j.cbi.2019.03.018
- [15] Yousof Ali, M., Zaib, S., Mizanur Rahman, M., Jannat, S., Iqbal, J., Kyu Park, S., & Seog Chang, M. (2020). Poncirin, an orally active flavonoid exerts antidiabetic complications and improves glucose uptake activating PI3K/Akt signaling pathway in insulin resistant C2C12 cells with anti-glycation capacities. *Bioorganic Chemistry*, 102, 104061. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104061

- [16] Proença, C., Freitas, M., Ribeiro, D., Tomé, S. M., Oliveira, E., Viegas, M. F., Araújo, A. N., Ramos, M. J., Silva, A., Fernandes, P. A., & Fernandes, E. (2019). Evaluation of a flavonoids library for inhibition of pancreatic  $\alpha$ -amylase towards a structure-activity relationship. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 34(1), 577–588.  
<https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1558221>
- [17] Lo Piparo, E., Scheib, H., Frei, N., Williamson, G., Grigorov, M., & Chou, C. J. (2008). Flavonoids for controlling starch digestion: structural requirements for inhibiting human alpha-amylase. *Journal of medicinal chemistry*, 51(12), 3555–3561.  
<https://doi.org/10.1021/jm800115x>
- [18] Dokumacioglu, E., Iskender, H., & Musmul, A. (2019). Effect of hesperidin treatment on  $\alpha$ -Klotho/FGF-23 pathway in rats with experimentally-induced diabetes. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 109, 1206–1210.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.192>
- [19] Akiyama, S., Katsumata, S., Suzuki, K., Ishimi, Y., Wu, J., & Uehara, M. (2010). Dietary Hesperidin Exerts Hypoglycemic and Hypolipidemic Effects in Streptozotocin-Induced Marginal Type 1 Diabetic Rats. *Journal Of Clinical Biochemistry And Nutrition*, 46(1), 87-92. doi: 10.3164/jcbn.09-82
- [20] Sundaram, R., Shanthi, P., & Sachdanandam, P. (2014). Effect of tangeretin, a polymethoxylated flavone on glucose metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 21(6), 793–799.  
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.01.007>
- [21] Hsu, C., Lin, M., Cheng, J., & Wu, M. (2017). Diosmin, a Citrus Nutrient, Activates Imidazoline Receptors to Alleviate Blood Glucose and Lipids in Type 1- Like Diabetic Rats. *Nutrients*, 9(7), 684. doi: 10.3390/nu9070684
- [22] Lee, Y., Cha, B., Choi, S., Choi, B., Yonezawa, T., & Teruya, T. et al. (2013). Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. *The Journal Of Nutritional Biochemistry*, 24(1), 156-162. doi: 10.1016/j.jnutbio.2012.03.014
- [23] T, Annadurai & Dharan, Murali & Joseph, T & Hsu, M & Thomas, Philip & Geraldine, Pitchairaj. (2012). Antihyperglycemic and antioxidant effects of a flavanone, naringenin, in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Journal of physiology and biochemistry*. 68. 307- 18. 10.1007/s13105-011-0142-y
- [24] Alkhalidy, H., Moore, W., Wang, Y.,

- Luo, J., McMillan, R. P., Zhen, W., Zhou, K., & Liu, D. (2018). The Flavonoid Kaempferol Ameliorates Streptozotocin- Induced Diabetes by Suppressing Hepatic Glucose Production. *Molecules* (Basel, Switzerland), 23(9), 2338. <https://doi.org/10.3390/molecules23092338>
- [25] Martinez-Gonzalez, A. I., Díaz-Sánchez, Á. G., Rosa, L. A., Vargas-Requena, C. L., Bustos-Jaimes, I., & Alvarez-Parrilla, A. E. (2017). Polyphenolic Compounds and Digestive Enzymes: In Vitro Non-Covalent Interactions. *Molecules* (Basel, Switzerland), 22(4), 669. <https://doi.org/10.3390/molecules22040669>
- [26] Patel, H., Royall, P. G., Gaisford, S., Williams, G. R., Edwards, C. H., Warren, F. J., Flanagan, B. M., Ellis, P. R., & Butterworth, P. J. (2017). Structural and enzyme kinetic studies of retrograded starch: Inhibition of  $\alpha$ -amylase and consequences for intestinal digestion of starch. *Carbohydrate polymers*, 164, 154–161. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.01.040>
- [27] Etxeberria, U., de la Garza, A. L., Campión, J., Martínez, J. A., & Milagro, F. I. (2012). Antidiabetic effects of natural plant extracts via inhibition of carbohydrate hydrolysis enzymes with emphasis on pancreatic alpha amylase. *Expert opinion on therapeutic targets*, 16(3), 269–297. <https://doi.org/10.1517/14728222.2012.664134>
- [28] Salehi, B., Fokou, P., Sharifi-Rad, M., Zucca, P., Pezzani, R., Martins, N., & Sharifi-Rad, J. (2019). The Therapeutic Potential of Naringenin: A Review of Clinical Trials. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 12(1), 11. <https://doi.org/10.3390/ph12010011>
- [29] Chaudhuri, J., Bains, Y., Guha, S., Kahn, A., Hall, D., & Bose, N. et al. (2018). The Role of Advanced Glycation End Products in Aging and Metabolic Diseases: Bridging Association and Causality. *Cell Metabolism*, 28(3), 337–352. doi: 10.1016/j.cmet.2018.08.014
- [30] Mahmoud, A., Ahmed, O., Ashour, M., & Abdel-Moneim, A. (2015). In vivo and in vitro antidiabetic effects of citrus flavonoids; a study on the mechanism of action. *International Journal of Diabetes in Developing Countries*, 35, 250-263.
- [31] Waltner-Law, M. E., Wang, X. L., Law, B. K., Hall, R. K., Nawano, M., & Granner, D. K. (2002). Epigallocatechin gallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *The Journal of biological chemistry*, 277(38), 34933–34940. <https://doi.org/10.1074/jbc.M204672200>
- [32] Jung, U. J., Lee, M. K., Jeong, K. S., & Choi, M. S. (2004). The

- hypoglycemic effects of hesperidin and naringin are partly mediated by hepatic glucose-regulating enzymes in C57BL/KsJ-db/db mice. *The Journal of nutrition*, 134(10), 2499–2503.  
<https://doi.org/10.1093/jn/134.10.2499>
- [33] Raju, J., Gupta, D., Rao, A. R., Yadava, P. K., & Baquer, N. Z. (2001). Trigonellafoenum graecum (fenugreek) seed powder improves glucose homeostasis in alloxan diabetic rat tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipogenic enzymes. *Molecular and cellular biochemistry*, 224(1-2), 45–51.  
<https://doi.org/10.1023/a:1011974630828>
- [34] Ilyedjian, P. B., Gjinovci, A., & Renold, A. E. (1988). Stimulation by insulin of glucokinase gene transcription in liver of diabetic rats. *The Journal of biological chemistry*, 263(2), 740–744.
- [35] Hwang, S. L., Liu, I. M., Tzeng, T. F., & Cheng, J. T. (2005). Activation of imidazoline receptors in adrenal gland to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*, 48(4), 767–775.  
<https://doi.org/10.1007/s00125-005-1698-2>
- [36] Hudson, A. L., Gough, R., Tyacke, R., Lione, L., Lallies, M., Lewis, J., Husbands, S., Knight, P., Murray, F., Hutson, P., & Nutt, D. J. (1999). Novel selective compounds for the investigation of imidazoline receptors. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 881, 81-91.  
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09344.x>
- [37] Cheng, J. T., Liu, I. M., Tzeng, T. F., Tsai, C. C., & Lai, T. Y. (2002). Plasma glucose-lowering effect of beta-endorphin in streptozotocin-induced diabetic rats. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme*, 34(10), 570–576.  
<https://doi.org/10.1055/s-2002-35418>
- [38] Ilyedjian, P. B., Jotterand, D., Nospikel, T., Asfari, M., & Pilot, P. R. (1989). Transcriptional induction of glucokinase gene by insulin in cultured liver cells and its repression by the glucagon-cAMP system. *The Journal of biological chemistry*, 264(36), 21824–21829.
- [39] Kannappan, S., & Anuradha, C. V. (2010). Naringenin enhances insulin-stimulated tyrosine phosphorylation and improves the cellular actions of insulin in a dietary model of metabolic syndrome. *European journal of nutrition*, 49(2), 101–109.  
<https://doi.org/10.1007/s00394-009-0054-6>
- [40] Kousaxidis, A., Petrou, A., Lavrentaki, V., Fesatidou, M., Nicolaou, I., & Geronikaki, A. (2020). Aldose reductase and protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors as a promising therapeutic approach



- for diabetes melitus. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 207, 112742. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112742
- [41] Świdarska, E., Strycharz, J., Wróblewski, A., Szemraj, J., Drzewoski, J., & Śliwińska, A. (2020). Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. Blood Glucose Levels. *Intechopen.80402* doi: 10.5772/intechopen.80402
- [42] Zebisch, K., Voigt, V., Wabitsch, M., & Brandsch, M. (2012). Protocol for effective differentiation of 3T3-L1 cells to adipocytes. *Analytical Biochemistry*, 425(1), 88-90. doi: 10.1016/j.ab.2012.03.005
- [43] Miyata, Y., Tanaka, H., Shimada, A., Sato, T., Ito, A., Yamanouchi, T., & Kosano, H. (2011). Regulation of adipocytokine secretion and adipocyte hypertrophy by polymethoxyflavonoids, nobiletin and tangeretin. *Life sciences*, 88(13-14), 613–618. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2011.01.024>
- [44] Choi, S., Park, J., & Choi, J. (2014). Revisiting PPAR $\gamma$  as a target for the treatment of metabolic disorders. *BMB Reports*, 47(11), 599-608. doi: 10.5483/BMBRep.2014.47.11.174
- [45] Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a Therapeutic Target for Obesity, Diabetes, and Endothelial Dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>
- [46] Brownlee, Michael. (2004). The Pathobiology of Diabetic Complications: A Unifying Mechanism. *Diabetes* 54(6): 1615-1625. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.6.1615>
- [47] Liu, Y., Han, J., Zhou, Z., & Li, D. (2019). Tangeretin inhibits streptozotocin-induced cell apoptosis via regulating NF- $\kappa$ B pathway in INS-1 cells. *Journal of cellular biochemistry*, 120(3), 3286–3293. <https://doi.org/10.1002/jcb.27596>
- [48] Nakhoul Nakhoul, F. (2015). The Non Mineral Axis Klotho-Vitamin D in Diabetic Nephropathy: Review. *Journal Of Diabetes & Metabolism*, 06(07). doi: 10.4172/2155-6156.1000563