



INTISARI SAINS MEDIS

Published by Intisari Sains Medis

## Potensi efek *Nano-Oleanolic Acid- Lactoferrin* (NOAL) dalam menurunkan kadar glukosa darah: sebuah literatur review



CrossMark

Kadek Tresna Yuwana<sup>1\*</sup>, I Putu Hendri Aryadi<sup>1</sup>, I Nyoman Tri Pramatha<sup>1</sup>

### ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a major cause of death and disability worldwide where insulin resistance is a fundamental etiological factor of the pathogenesis of Type 2 DM (T2DM). The global prevalence of DM reached 425 million sufferers in 2017 and it is estimated that in 2040 it will reach 615 million people. Efforts to manage diabetes are by controlling blood sugar levels and preventing complications in this disease. Management modalities based on herbal medicine as an alternative have been extensively researched and analyzed. One of them is the use of the *Syzygium cumini* plant, because it has various bioactive compounds that are antihyperglycemic, anti-diabetic, anti-inflammatory, and antioxidant such as *oleanolic acid* (OA). The aim of the study was to discuss the potential of Nano-Oleanolic Acid-Lactoferrin (NOAL) in its ability

to reduce blood glucose levels in the management of T2DM. The construction mechanism for NOAL using the Nanoparticle Albumin-Bound (NAB) method includes the preparation and construction stages of a combination of OA and *lactoferrin* (Lf) nanoparticles while the administration mechanism uses the oral route. The mechanism of action of NOAL is through postprandial blood sugar regulation, revitalization and regeneration of pancreatic  $\beta$  cells and increased sensitivity to insulin receptors. OA is known to inhibit PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B) which increases insulin sensitivity through inhibition of PTP1B-mediated negative regulation of bypass insulin signaling. Reasoning creative ideas in this paper, requires an assessment and further research on the potential of NOAL in the management of T2DM.

**Keywords:** *oleanolic acid, lactoferrin, Diabetes mellitus tipe 2.*

**Cite This Article:** Yuwana, K.T., Aryadi, I.P.H., Pramatha, I.N.T. 2023. Potensi efek *Nano-Oleanolic Acid- Lactoferrin* (NOAL) dalam menurunkan kadar glukosa darah: sebuah literatur review. *Intisari Sains Medis* 14(2): 818-824. DOI: 10.15562/ism.v14i2.1722

### ABSTRAK

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia dimana resistensi insulin merupakan faktor etiologi mendasar dari patogenesis DM Tipe 2 (DMT2). Prevalensi global DM mencapai 425 juta penderita pada tahun 2017 dan diperkirakan pada tahun 2040 mencapai 615 juta orang. Upaya penatalaksanaan DM adalah dengan pengendalian kadar gula darah dan pencegahan komplikasi pada penyakit ini. Modalitas penatalaksanaan berbasis pengobatan herbal sebagai alternatif telah banyak diteliti dan dianalisis. Salah satunya adalah pemanfaatan tumbuhan *Syzygium cumini*, karena memiliki berbagai senyawa bioaktif yang bersifat antihiperlikemia, antidiabetes, antiinflamasi, dan antioksidan seperti *oleanolic acid* (OA). Tujuan kajian adalah untuk membahas potensi *Nano-Oleanolic Acid- Lactoferrin* (NOAL) dalam

kemampuannya menurunkan kadar glukosa darah dalam penatalaksanaan DMT2. Mekanisme konstruksi NOAL menggunakan metode *Nanoparticle Albumin-Bound* (NAB) meliputi tahap preparasi dan konstruksi dari kombinasi OA dan nanopartikel *lactoferrin* (Lf) sedangkan mekanisme adminitrasinya menggunakan jalur oral. Mekanisme kerja NOAL yakni melalui regulasi gula darah postprandial, revitalisasi dan regenerasi sel  $\beta$  pankreas serta peningkatan sensitivitas reseptor insulin. OA diketahui menghambat PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B) yang meningkatkan sensitivitas insulin melalui penghambatan regulasi negatif termediasi PTP1B dari pintasan persinyalan insulin. Penalaran ide kreatif dalam karya tulis ini, memerlukan suatu pengkajian dan penelitian lebih lanjut mengenai potensi NOAL dalam penatalaksanaan DMT2.

<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar.

\*Korespondensi:

Kadek Tresna Yuwana;  
Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Denpasar;  
yuwanabesan12@gmail.com

Diterima: 05-06-2023

Disetujui: 22-07-2023

Diterbitkan: 27-08-2023

**Kata kunci:** *oleanolic acid, lactoferrin, Diabetes mellitus tipe 2.*

**Sitasi Artikel ini:** Yuwana, K.T., Aryadi, I.P.H., Pramatha, I.N.T. 2023. Potensi efek *Nano-Oleanolic Acid-Lactoferrin* (NOAL) dalam menurunkan kadar glukosa darah: sebuah literatur review. *Intisari Sains Medis* 14(2): 818-824. DOI: 10.15562/ism.v14i2.1722

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di seluruh dunia. Prevalensi global DM mencapai 425 juta penderita pada tahun 2017.<sup>1</sup> Berdasarkan *International Diabetes Federation* (IDF), prevalensi DM mencapai 415 juta orang dengan rentang umur 20 sampai 79 tahun pada tahun 2015 dan diperkirakan meningkat hingga mencapai 615 juta orang pada tahun 2040. Sebanyak 90% dari total kasus DM terdiri dari DM tipe 2 (DMT2), sebanyak 5% untuk jenis DM tipe 1 (DMT1), dan sebanyak 5% kasus adalah diabetes gestasional dan idiopatik.<sup>2</sup> Laporan nasional di Indonesia menyatakan bahwa sebanyak 2% masyarakat berumur lebih dari 15 tahun terdiagnosa menderita DMT 2. Prevalensi diabetes meningkat dengan pesat pada populasi yang semakin bertambah tua, tingkat sosial ekonomi menengah ke atas, gaya hidup yang mengarah pada kecenderungan ketidakaktifan fisik, serta obesitas.<sup>3</sup>

DMT2 adalah gangguan sistemik metabolisme glukosa yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akut hingga kronis. Resistansi insulin merupakan faktor etiologi mendasar dari patogenesis DMT2. Hal tersebut dapat diakibatkan karena sel  $\beta$  pankreas yang gagal untuk memproduksi insulin dalam jumlah memadai untuk menurunkan kadar gula darah, menurunnya sensitivitas insulin sel, adanya kelainan dan defek pada sel  $\beta$  pankreas, maupun karena gangguan metabolik yang kompleks lainnya. Terapi konvensional DMT 2 hingga saat ini masih tergantung pada obat antidiabetes oral, seperti metmorfin, sulfonilurea, thiazolidinediones (TZDs), begitu pula injeksi insulin.<sup>1,4</sup>

Penatalaksanaan DMT 2 saat ini yang kompleks dan tergantung pada berbagai kombinasi obat-obatan sintesis dapat berdampak negatif, berupa efek

samping obat dan risiko toksisitas akibat polifarmasi obat.<sup>5</sup> Menilik kelemahan yang dimiliki oleh modalitas konvensional terapi DMT 2 saat ini, maka ide baru dalam penyediaan terapi dan modalitas untuk menangani masalah tersebut semakin banyak dikembangkan. Modalitas penatalaksanaan berbasis pengobatan herbal sebagai alternatif telah banyak diteliti dan dianalisis, mengingat herbal merupakan modal penyedia kandungan fitokimia berefek terapi yang potensial untuk dieksplorasi.<sup>6</sup>

Pemanfaatan tumbuhan *Syzygium cumini*, atau yang di masyarakat Indonesia disebut tumbuhan *juwet* atau *duwet* dapat menjadi salah satu pilihan dalam penatalaksanaan DMT2, karena memiliki berbagai senyawa bioaktif yang bersifat antihiperglikemia, antidiabetes, antiinflamasi, dan antioksidan. Berdasarkan kajian sejumlah literatur, kandungan fitokimia dalam *Syzygium cumini* dapat mereduksi hiperglikemia *postprandial*, meningkatkan fungsi dan integritas sel  $\beta$  pankreas, serta meningkatkan respon insulin.<sup>7</sup> Senyawa fitokimia yang dimaksudkan tersebut yaitu *oleanolic acid* (OA). Sejumlah aspek tersebut memberikan bukti bahwa OA berpotensi dalam penatalaksanaan DM tipe 2 beserta sindrom metabolik terkait.<sup>8</sup> Selain itu, terdapat nanopartikel *lactoferrin* (Lf) yang dapat digunakan sebagai transport penghantar oral karena mempunyai kemampuan dalam meningkatkan solubilitas dan absorpsi pada intestinal.<sup>9</sup> Pemanfaatan senyawa OA dan nanopartikel Lf sebagai obat untuk diabetes belum banyak dikembangkan. Tujuan kajian ini adalah untuk membahas potensi *Nano-Oleanolic Acid-Lactoferrin* (NOAL) dalam kemampuannya menurunkan kadar glukosa darah agar dapat memberikan informasi yang diharapkan dan dapat menjadi obat alternatif dalam penatalaksanaan DMT2.

## Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) atau *Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) merupakan kumpulan gangguan metabolik dengan estimasi 425 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2017 dan diprediksi akan terus meningkat.<sup>1</sup> Diabetes melitus tipe 2 memiliki karakteristik hiperglikemia kronik sebagai akibat dari rendahnya aktivitas/sensitivitas insulin pada reseptor target dan/atau rendahnya sekresi insulin karena defek pada sel  $\beta$  pankreas.<sup>10</sup> Resistensi insulin terjadi ketika jaringan target yang sensitif insulin, seperti otot rangka, jaringan adiposa, dan hati mengalami kehilangan kemampuan dalam merespon, sehingga diperlukan kadar insulin yang lebih tinggi untuk memfasilitasi pengangkutan glukosa pada jaringan perifer. Penurunan respon atau resistensi sebuah sel terhadap insulin dalam menstimulasi absorpsi glukosa berhubungan terhadap beberapa faktor risiko, diantaranya adalah obesitas, penuaan, dan minimnya aktivitas fisik.<sup>11</sup>

Sel pada pulau langerhans pankreas merespon terhadap resistensi insulin dengan meningkatkan massa sel dan aktivitas sekresi insulin, sehingga menjaga glukosa darah tetap berada dalam batas normal.<sup>12</sup> Jika aktivitas insulin pada target tidak berfungsi, maka akan mengakibatkan kondisi hiperglikemia. Waktu perkembangan diabetes tipe 2 berpengaruh terhadap perkembangan penyakit dan komplikasi jangka panjang yang ditimbulkan, seperti makrovaskular (aterosklerosis dan gagal jantung) dan mikrovaskuler (retinopathy, nephropathy, dan neuropathy).<sup>13</sup> Pulau langerhans pankreas yang mengalami abnormalitas pada penderita DMT2 memiliki komposisi dan volume sel  $\beta$  yang rendah hingga setengah dari kondisi normal, sedangkan sel  $\alpha$  dapat meningkat dalam waktu yang bersamaan, sehingga berpotensi menimbulkan

hiperglukagonemia. Penurunan jumlah sel  $\beta$  pankreas pada DMT 2 pada dasarnya disebabkan multifaktorial dan meliputi glukopolitoxitas dan deposisi amyloid yang menyebabkan apoptosis sel beta melalui oxidasi dan stress reticulum-endoplasma.<sup>13</sup>

**Oleanolic Acid**

*Oleanolic acid* (OA) (asam  $3\beta$ -hidroksiolean-12-en-28-oic) merupakan senyawa triterpenoid pentasiklik<sup>8</sup> yang bersifat kurang larut dalam air yang dapat diekstrak dari bunga tanaman *Syzygium cumini* (L.).<sup>6</sup> Senyawa OA memiliki efek anti-aterogenik, anti-tumor, antioksidan dan juga antidiabetik. Tanaman *Syzygium cumini* (L.) atau yang lebih dikenal dengan nama juwet di Bali<sup>14</sup> merupakan tanaman yang tergolong dalam famili myrtaceae dan biasanya ditemukan pada daerah tropis maupun subtropis, salah satunya adalah Indonesia.<sup>15</sup> Tanaman ini memiliki peran religius khususnya daerah Asia dengan cara menanamnya di dekat tempat suci bagi umat hindu dan buda berkaitan dengan krishna. Buahnya yang berwarna ungu gelap memiliki rasa manis dan sedikit asam.<sup>16</sup> Bagian lain seperti bunga dan kulit batangnya telah lama dikembangkan sebagai pengobatan alternatif dalam mengatasi penyakit kardiovaskuler, obesitas, dan DMT2. Hal ini juga didukung oleh metode pengobatan tradisional ayur weda yang memanfaatkan *Syzygium cumini* (L.) untuk mengobati diabetes melitus.<sup>17</sup>

**Nanopartikel Lactoferrin**

Nanopartikel *lactoferrin* (Lf) merupakan protein globular golongan transferrin. *Lactoferrin* didapatkan dari purifikasi dari susu mamalia seperti sapi (1-7g/L) ataupun kolostrum.<sup>9</sup> Selain itu, Lf memiliki fungsi sebagai antitumor, antioxidant, antiviral, dan aktivitas antiinflamasi, regulasi glukosa dan proliferasi sel. Secara khusus, beberapa penelitian melaporkan bahwa Lf bertindak sebagai ligand yang dapat memodifikasi *nanocarries* sehingga melewati *barrier* pada pembuluh darah-otak melalui reseptor Lf melalui proses *transcytosis*. *lactoferrin* juga dilaporkan memiliki reseptor dan struktur yang relatif stabil pada saluran pencernaan. Selain itu, sebagai kaya akan glikoprotein

pada *cystein*. *lactoferrin* mempunyai kecenderungan yang besar untuk membentuk nanopartikel menggunakan teknologi *nanoparticle albumin-bound* (NAB).<sup>9</sup> *Lactoferrin* memperlihatkan sebagai transport penghantar oral karena mempunyai kemampuan dalam meningkatkan solubilitas dan absorpsi pada intestinal.<sup>18</sup>

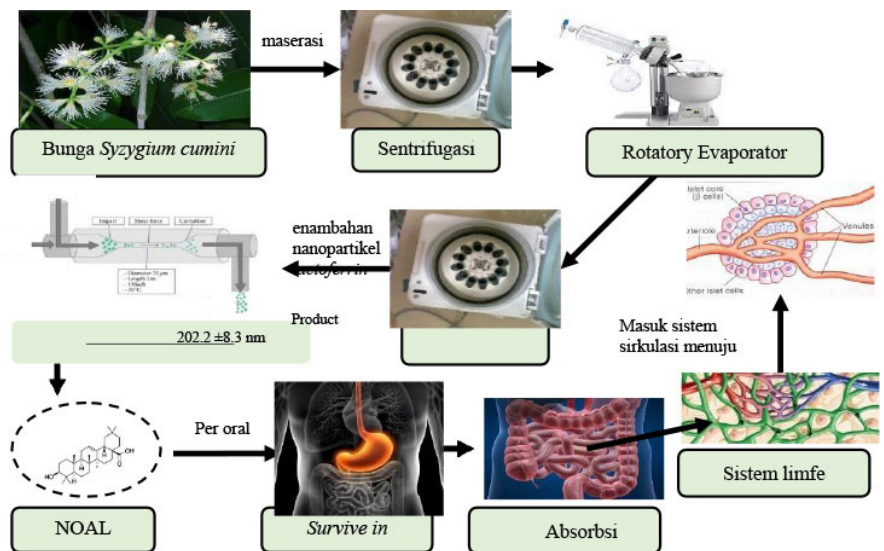
**PEMBAHASAN**

**Mekanisme Konstruksi, Administrasi dan Distribusi Nano-Oleanolic Acid-Lactoferrin (NOAL)**

Mekanisme Kontruksi *Nano-oleanolic acid-lactoferrin*  
 Mekanisme konstruksi *nano-oleanolic acid-lactoferrin* (NOAL) menggunakan metode *Nanoparticle Albumin-Bound* (NAB) merupakan metode yang paling sesuai dalam melapisi dan mneghantarkan *oleanolic acid* (OA) dikarenakan efisiensi reabsorpsi dan distribusi yang lebih baik (Gambar 1). Konstruksi dimulai dengan pengeringan bunga *Syzygium cumini* (L.) dan dimaserasi menggunakan etanol 96% kemudian sentrifugasi. Selanjutnya supernatan dipadatkan dengan *rotary evaporator* berdasarkan prosedur yang dijelaskan oleh Guinda et al. dan difiltrasi, *vacuum* serta kristalisasi untuk mendapatkan *oleanolic acid* (OA).<sup>19</sup> Mekanisme konstruksi *lactoferrin* (Lf) menggunakan metode *desolvation* dengan sedikit modifikasi. Pembentukan dimulai dengan melarutkan Lf pada 10mM larutan Nacl dan diaduk pada temperatur spesifik

serta pH larutan disesuaikan dengan 0.1 M NaOH. Hasil larutan ditambahkan etanol hingga larutan protein berwarna keruh dan selanjutnya ditambahkan larutan glutaraldehyde (8%) untuk memicu pembentukan taut silang antarpotein. Hasil nanopartikel *Lf* kemudian dipisahkan menggunakan sentrifugasi 15.000 rpm selama 30 menit.<sup>20</sup>

Kombinasi OA dan nanopartikel *lactoferrin* menggunakan metode NAB diawali dengan OA (0,2 gram) dilarutkan dalam 20 mL dengan perbandingan 7:3 menggunakan *methylene dichloride* dan *absolute ethyl alcohol* pada suhu 60°C. *Lactoferrin* (1.2 g) disuspensikan dalam air dengan konsentrasi 0,8% w/w dan disonikasi selama 30 menit. pH dari larutan *lactoferrin* disesuaikan sampai 4.0 menggunakan larutan asam sitrat 10% bersama dengan OA yang telah didinginkan pada suhu 25°C dicampurkan secara perlahan. Hasil campuran disentrifugasi 200 rpm selama 5 menit untuk membentuk emulsi mentah, dimana diperoleh menggunakan alat AH110D *high-pressure homogenizer* dengan 3 kali siklus pada tekanan 50 MPa. Dispersi kemudian dipindahkan pada *round-bottomed flask*. Dispersi yang diperoleh kemudian disaring menggunakan membran *Millipore* dengan ukuran *pore* 0,45  $\mu$ m dan akan diperoleh *nano- oleanolic acid-lactoferrin* (NOAL) (OA:Lf = 1:6) berbentuk *spherical* dengan ukuran  $202.2 \pm 8.3$  nm.<sup>21</sup>



**Gambar 1.** Mekanisme konstruksi, distribusi dan administrasi NOAL.

Administrasi dan Distribusi *Nano-oleanolic acid lactoferrin*

Administrasi dari *Nano-oleanolic acid lactoferrin* (NOAL) menyebabkan *oleanolic acid* (OA) dengan waktu paruh 30 menit pada penelitian *in vivo* dan lebih mudah terdisolusi serta diserap pada saluran pencernaan apabila dibandingkan dengan OA saja. *lactoferrin* pada NOAL juga memiliki aktivitas antiproteolitik dan relatif tidak rentan terhadap asam sehingga dapat melewati lambung tanpa terdegenerasi dengan baik. NOAL diserap sebagian besar pada ileum yaitu lebih dari 90%. Melalui pembuluh limfe dan selanjutnya beredar melalui peredaran sistemik menuju target yaitu sel  $\beta$  pankreas (Gambar 1). Administrasi NOAL per oral juga mampu mencapai konsentrasi maksimum dalam waktu 3 jam dan terdisosiasi dengan sempurna, sehingga dinilai lebih efektif dan efisien jika dibandingkan administrasi parenteral (intravena) yang akan tereliminasi secara

penyempurnaan dalam waktu 5-10 menit pasca-administrasi oleh hepar. Pemberian per oral juga memiliki keuntungan dalam mengurangi respon alergi hipersensitif dan kecenderungan sifat toksis pada administrasi subkutan.<sup>21</sup>

**Mekanisme Kerja Nano-Oleanolic Acid-Lactoferrin (NOAL) sebagai Modalitas Terapi Kuratif Mutakhir dalam Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Tipe 2**

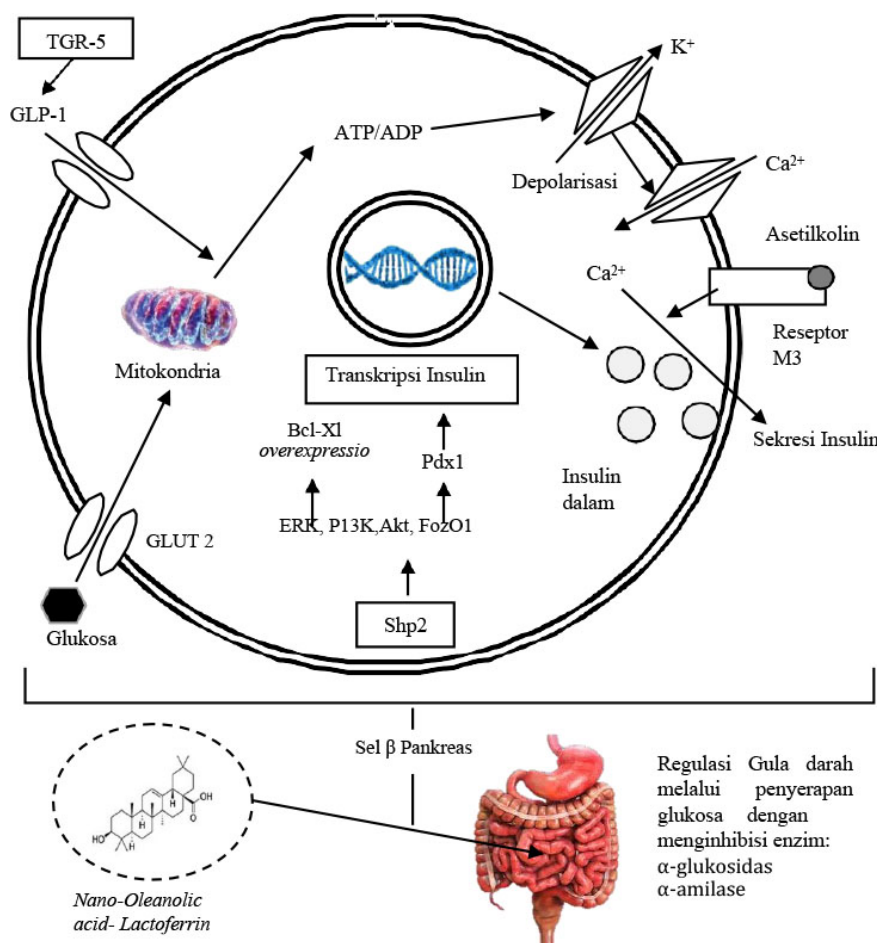
Regulasi Gula Darah Postprandial Pasien diabetes melitus tipe 2 cenderung mengalami kondisi hiperglikemik saat postprandial. Kondisi hiperglikemik postprandial pada penderita dapat diregulasi *oleanolic acid* (OA) yang berpengaruh terhadap penyerapan glukosa. Penelitian secara *in vitro* menunjukkan administrasi OA dapat menghambat  $\alpha$ -glukosidase secara nonkompetitif dan bersifat *dose-dependent* dengan konsentrasi IC50 sebesar 10-15  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>22</sup> Penelitian lainnya menunjukkan

bahwa OA dengan konsentrasi IC50 0.1 mg/mL dapat menghambat aktivitas  $\alpha$ -amilase yang disekresikan oleh kelenjar saliva dan pankreas. Pemberian OA dengan konsentrasi 1 mg/kg dapat menurunkan kadar gula darah sebesar 23% dalam waktu 30 menit postprandial.<sup>22,23</sup> Hasil penelitian yang serupa juga ditemukan pada penelitian menggunakan hewan coba terinduksi diabetes (Gambar 2).<sup>7</sup>

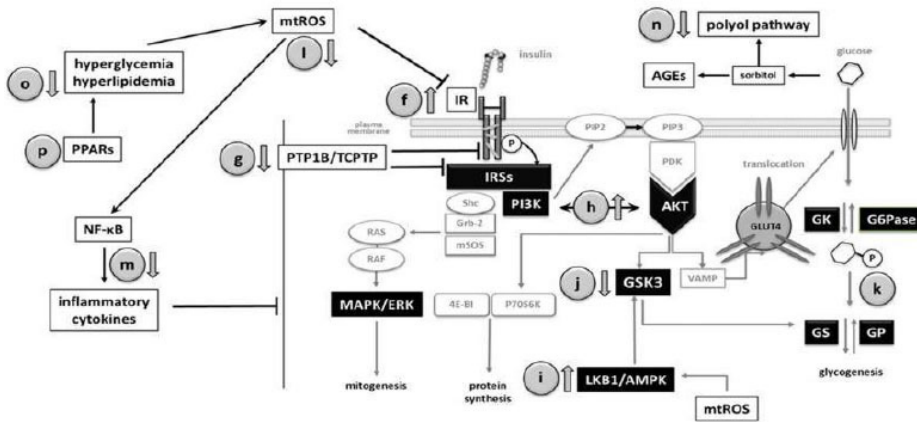
Revitalisasi dan Regenerasi Sel  $\beta$  Pankreas

Perubahan struktural dan fungsional sel  $\beta$  pankreas berpengaruh terhadap biosintesis dan sekresi insulin menuju aliran darah. Penurunan biosintesis dan sekresi insulin dalam tubuh dapat menyebabkan gagalnya sistem kompensasi tubuh dalam mengatasi kondisi hiperglikemik. Induksi terhadap biosintesis dan sekresi insulin dapat diregulasi oleh senyawa alami seperti *oleanolic acid* (OA) (Gambar 2).<sup>7</sup> Administrasi OA dapat mengaktifkan reseptor M3 muskarinik sel  $\beta$  pankreas sebagai akibat dari peningkatan kadar asetilkolin yang menyebabkan pelepasan insulin meningkat.<sup>7,24</sup> Selain itu, OA juga bersifat sebagai selektif agonis terhadap TGR5 melalui 3 ikatan, diantaranya adalah hidroksil, ikatan polar terhadap kerangka pentasiklik yang berperan dalam meningkatkan pelepasan insulin dan regenerasi sel  $\beta$  pankreas dengan EC50 sebesar 1,42  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>24</sup> Stimulasi pada TGR5 oleh OA menyebabkan peningkatan kadar cAMP dan *thyroid hormone-activating enzyme deiodinase type 2* pada jaringan lemak coklat yang berperan dalam meningkatkan metabolisme sel, yaitu fosforilasi oksidatif pada otot.<sup>25,26</sup> Penelitian secara *in vivo* menggunakan hewan coba tikus yang diberikan injeksi OA intraperitoneal menunjukkan efek penurunan gula darah puasa yang didukung oleh peningkatan kadar insulin plasma.<sup>27</sup>

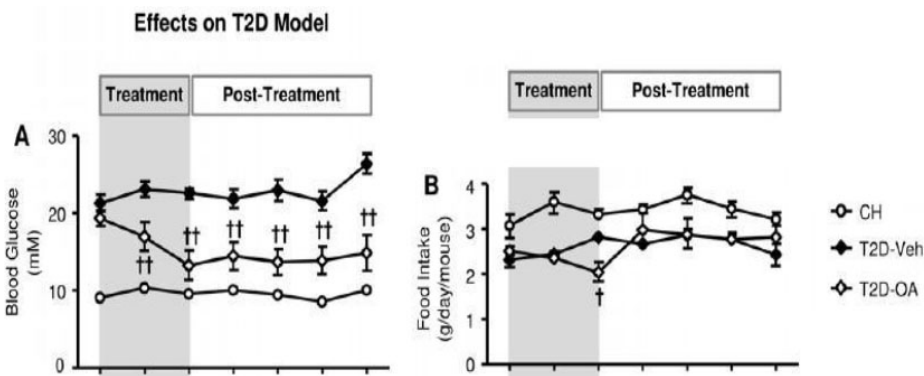
Enzim *src-homology phosphotyrosyl phosphatase 2* (Shp-2) berperan dalam biosintesis dan pensinyalan insulin. Penelitian menggunakan hewan coba streptozocin (STZ) terinduksi diabetes menunjukkan efek hipoglikemik sebagai akibat dari OA yang mengaktifkan Shp-



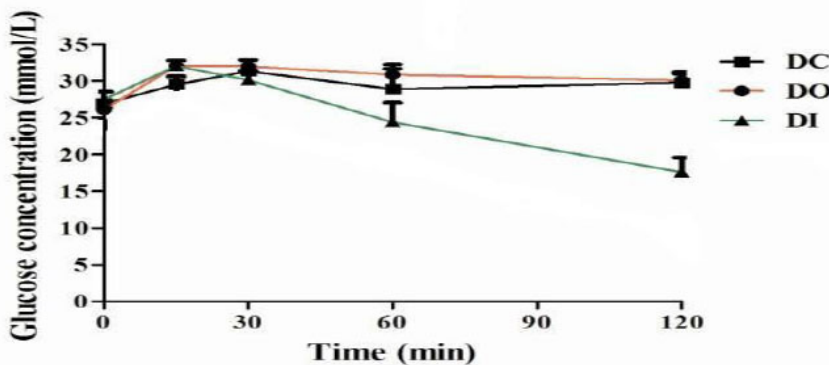
**Gambar 2.** Mekanisme regulasi gula darah dan revitalisasi sekresi insulin pada sel  $\beta$  pankreas oleh NOAL.<sup>7</sup>



**Gambar 3.** Mekanisme peningkatan sensitivitas insulin oleh NOAL.



**Gambar 4.** Efek OA pada glukosa darah dan asupan makanan pada tikus terinduksi DMT2.



**Gambar 5.** Konsentrasi glukosa Oral Glucose Tolerance Test pada tikus Sprague-Dawley diabetik yang dipusakan<sup>40</sup>; *diabetic control* (DC), *diabetic OA* (DO), *diabetic insulin* (DI).

2. Aktivasi enzim Shp-2 oleh OA bersifat *dose-dependent* dan selektif, sehingga tidak mengaktifkan *phosphotyrosyl phosphatase* lain seperti Shp-1, Vnr, dan HePTN. Administrasi OA secara kronis dengan konsentrasi 30-50  $\mu\text{mol/L}$  terhadap sel  $\beta$  INS-1 pada tikus meningkatkan biosintesis hormon insulin yang ditandai

oleh peningkatan laju transkripsi pada DNA pengkode yang berujung terhadap peningkatan level insulin hingga 25%.<sup>28</sup> Pemberian OA juga berperan dalam menghambat caspase 3 sehingga mencegah sel untuk mengalami apoptosis.<sup>28,29</sup>

Sel  $\beta$  pankreas sangat sensitif dan rentan terhadap berbagai sitokin

yang menyebabkan pulau langerhans mengaktifasi jalur apoptosis ataupun degenerasi. Pemberian OA pada tikus STZ terinduksi diabetes menunjukkan respon positif terhadap fungsi sel  $\beta$  pankreas hasil transplantasi sebagai akibat dari efek inhibitorik pelepasan sitokin oleh makrofag dan *antigen presenting cell* (APC) yang berperan mengaktifkan respon inflamasi.<sup>7</sup> Penelitian lainnya menunjukkan efek serupa yaitu pemberian OA menghambat pelepasan kadar IP-10 dan interleukin (IL)-4 pada pemeriksaan serum dan menurunkan kadar interferon, IL-2, dan IL-7 yang disekresikan oleh sel limfosit T. Senyawa analog dari OA yaitu asam asiatic menunjukkan peningkatan fungsi sel  $\beta$  pankreas dan menginduksi proliferasi sel pada tikus STZ terinduksi diabetes.<sup>28</sup> Penelitian serupa juga dikatakan bahwa senyawa analog OA, yaitu asam ursolat yang memicu aktifnya jalur protein kinase B (PKB)/Akt yang menyebabkan peningkatan ekspresi Bcl-XL.<sup>30</sup>

**Peningkatan Sensitivitas Reseptor Insulin**

Penyakit diabetes melitus tipe 2 juga dapat diakibatkan oleh resistensi insulin yang menyebabkan gagalnya interaksi insulin hingga jalur pensinyalan selanjutnya dalam sel target. Pengujian terhadap *oleanolic acid* (OA) pada tingkat molekuler menunjukkan bukti berupa efek yang menguntungkan terhadap peningkatan respon insulin dan jalur pensinyalan insulin<sup>31</sup> (**Gambar 3**)<sup>7</sup> Pemberian OA pada hewan coba menunjukkan bahwa OA berpotensi menjadi aktivator reseptor insulin yang terautofosforilasi. Aktivator sehingga menyebabkan autofosforilasi pada reseptor insulin sangat penting pada penderita diabetes melitus tipe 2 sebagai akibat dari resistensi insulin. Penelitian lainnya secara *in vitro* menunjukkan bahwa pemberian 1  $\mu\text{g/mL}$  pada kondisi steril terhadap insulin gagal menunjukkan efek aktivator yang menyebabkan reseptor insulin mengalami autofosforilasi, namun ketika konsentrasinya ditingkatkan menjadi 50  $\mu\text{g/mL}$ , respon autofosforilasi reseptor insulin terduplikasi yang mengindikasikan bahwa OA tidak berikatan pada situs spesifik insulin dalam IR, melainkan pada subunit- $\beta$ .<sup>31</sup>

Protein-tirosin fosfatase PTP1B dan TCPTP memiliki efek regulatorik negatif sehingga menurunkan amplifikasi jalur pensinyalan insulin pada penelitian *in vivo*.<sup>32</sup> Inhibisi terhadap protein-tirosin fosfatase PTP1B dan TCPTP menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin yang menstimulasi peningkatan pengambilan glukosa melalui GLUT-4 yang dapat dipicu oleh senyawa OA secara selektif dan reversible pada konsentrasi IC50 3,4  $\mu\text{mol/L}$ .<sup>33</sup> Penelitian secara molekuler mengindikasikan bahwa OA tidak berikatan pada situs katalistik dari PTP1B, melainkan pada secondary aryl phosphate. Pemberian OA juga dapat menstimulasi Akt pada sel otot polos dalam pembuluh darah.<sup>34</sup> Penelitian secara *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian OA merupakan agen potensial dalam menurunkan kadar glukosa pada mencit model diabetes melalui dengan menurunkan aktivitas dari glukosa-6-fosfatase dan menghambat glukoneogenesis. Selain itu, OA juga berperan dalam mengaktifasi AMP Kinase (AMPK), sehingga meningkatkan pengambilan glukosa lebih lanjut dan menurunkan aktivitas glukoneogenesis pada hepar. Aktivasi dari AMPK terjadi ketika rasio antara ATP dan AMP menurun sebagai akibat dari penurunan nutrisi dan stres patofisiologi.<sup>35</sup> Penelitian secara *in vitro* menggunakan sel HepG2 hepatoma menunjukkan pemberian OA dapat memicu aktifnya AMPK. Penelitian lainnya membuktikan bahwa pemberian OA sintetik yaitu CDDO-Me dapat memfosforilasi AMPK dan liver kinase B1 (LKB1). Penelitian lebih lanjut dibutuhkan untuk mengetahui secara spesifik terhadap jalur yang digunakan dalam mengaktifasi AMPK dan LKB1, meskipun hipotesis yang dikatakan bahwa target dari CDDO-Me adalah ERK1/2.<sup>34</sup>

### **Analisis Manfaat Nano-oleanolic acid-lactoferrin (NOAL)**

Tingkat hiperglikemia pada tikus yang diinduksi Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) dan diberikan administrasi oral *oleanolic acid* (OA) mampu menurun secara progresif 2 minggu lebih cepat daripada tikus dengan DMT2 yang tidak diberikan intervensi. Hal menarik dalam studi ini menyatakan bahwa setelah penghentian pemberian terapi OA, tingkat glukosa

darah yang semula diturunkan mampu tetap dijaga selama 4 minggu periode studi. (Gambar 4A). Sejalan dengan penurunan kadar gula darah, tikus yang terinduksi DMT2 dan OA (T2D- OA) juga menunjukkan peningkatan toleransi glukosa pada akhir studi (Gambar 4B).<sup>36,37</sup>

Sejumlah studi mengungkapkan bahwa triterpenoids, termasuk OA, dapat mengembalikan kondisi resistensi insulin dan intoleransi glukosa selama periode terapi.

Studi terbaru mendapatkan data bahwa pada tikus T2D-OA, mengalami tingkat glukosa plasma yang lebih rendah secara signifikan selama ipGTT (intraperitoneal glucose tolerance test). Perbaikan toleransi glukosa dan kondisi glikemia pada tikus T2D-OA dapat disebabkan karena meningkatnya sensitivitas insulin pada jaringan perifer. Upaya pengembalian kondisi resistensi insulin dan intoleransi glukosa selama penatalaksanaan OA berhubungan dengan reduksi akumulasi lipid di otot dan hati.<sup>38-40</sup>

Hasil penelitian dari Mukundwa yang digambarkan melalui Gambar 5 menyatakan bahwa pada tikus diabetes terinduksi Streptozotocin (STZ) yang diberi administrasi OA memang tidak mengalami penurunan kadar glukosa darah puasa yang signifikan, akan tetapi terjadi peningkatan pada efektivitas insulin yang diproduksi. OA diketahui menghambat PTP1B (Protein Tyrosine Phosphatase 1B)<sup>33</sup> yang meningkatkan sensitivitas insulin melalui penghambatan regulasi negatif termediasi PTP1B dari pintasan pensinyalan insulin.<sup>19</sup>

### **SIMPULAN**

Berdasarkan kajian diatas maka dapat disimpulkan bahwa NOAL memiliki potensi sebagai penatalaksanaan diabetes mellitus. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan efektivitas dan potensi efek samping NOAL dalam proses regulasi gula darah *post prandial*, revitalisasi dan regenerasi sel  $\beta$  serta peningkatan sensitivitas reseptor insulin.

### **KONFLIK KEPENTINGAN**

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan terkait publikasi dari penelitian ini.

### **PENDANAAN**

Penulis bertanggung jawab secara mandiri dalam pendanaan penulisan ini.

### **KONTRIBUSI PENULIS**

Seluruh penulis berkontribusi selama penyusunan dan proses penyuntingan artikel ini.

### **ETIKA PENELITIAN**

Tidak tersedia.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Goyal R, Jialal I. Diabetes Mellitus Type 2. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2019.
- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98.
- Ministry of Health and National Institute of Health Research and Development. Basic Health Research, RISKESDAS, 2018. Jakarta: NIHRD;2018.
- Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, Marinopoulos SS, Puhon MA, Ranasinghe P, Block L, Nicholson WK. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Annals of internal medicine*. 2011 May 3;154(9):602-13.
- Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *Jama*. 2014 Jan 1;311(1):74-86.
- Chagas VT, França LM, Malik S, de Andrade Paes AM. *Syzygium cumini* (L.) skeels: a prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. *Frontiers in pharmacology*. 2015;6.
- Castellano JM, Guinda A, Delgado T, Rada M, Cayuela JA. Biochemical basis of the antidiabetic activity of oleanolic acid and related pentacyclic triterpenes. *Diabetes*. 2013 Jun 1;62(6):1791-9.
- Pollier J, Goossens A. Oleanolic acid. *Phytochemistry*. 2012 May 31;77:10-5.
- Zhang ZH, Wang XP, Ayman WY, Munyendo WL, Lv HX, Zhou JP. Studies on lactoferrin nanoparticles of gambogic acid for oral delivery. *Drug delivery*. 2013 Feb 1;20(2):86-93.
- Njølstad PR, Sagen JV, Bjørkhaug L, Odili S, Shehadeh N, Bakry D, Sarici SU, Alpaya F, Molnes J, Molven A, Søvik O. Permanent neonatal diabetes caused by glucokinase deficiency. *Diabetes*. 2003 Nov 1;52(11):2854-60.
- Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgraduate medical journal*. 2015 Nov 30;postgradmedj-2015.

12. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2014 Jan 1;6(1):a009191.
13. Prentki M, Nolan CJ. Islet  $\beta$  cell failure in type 2 diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2006 Jul 3;116(7):1802.
14. Muktiningsih SR, Muhammad HS, Harsana IW, Budhi M, Panjaitan P. Review tanaman obat yang digunakan oleh pengobat tradisional di Sumatera Utara, Sumatera Selatan, Bali dan Sulawesi Selatan. *Media Penelitian dan Pengembangan Kesehatan*. 2001;11(4 Des).
15. Manaharan T, Palanisamy UD, Ming CH. Tropical plant extracts as potential antihyperglycemic agents. *Molecules*. 2012 May 18;17(5):5915-23.
16. Ayyanar M, Subash-Babu P. *Syzygium cumini* (L.) Skeels: A review of its phytochemical constituents and traditional uses. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*. 2012 Mar 1;2(3):240-6.
17. Ediriweera ER, Ratnasooriya WD. A review on herbs used in treatment of diabetes mellitus by Sri Lankan ayurvedic and traditional physicians. *AYU (An international quarterly journal of research in Ayurveda)*. 2009 Oct 1;30(4):373.
18. Kumar P, Lakshmi YS, Kondapi AK. Triple drug combination of zidovudine, efavirenz and lamivudine loaded lactoferrin nanoparticles: an effective nano first-line regimen for HIV therapy. *Pharmaceutical research*. 2017 Feb 1;34(2):257-68.
19. Qiu WW, Shen Q, Yang F, Wang B, Zou H, Li JY, Li J, Tang J. Synthesis and biological evaluation of heterocyclic ring-substituted maslinic acid derivatives as novel inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2009 Dec 1;19(23):6618-22.
20. Jiang R, Du X, Lönnnerdal B. Comparison of bioactivities of talactoferrin and lactoferrins from human and bovine milk. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014 Nov 1;59(5):642-52.
21. Xia X, Liu H, Lv H, Zhang J, Zhou J, Zhao Z. Preparation, characterization, and in vitro/ vivo studies of oleanolic acid-loaded lactoferrin nanoparticles. *Drug design, development and therapy*. 2017;11:1417.
22. Komaki E, Yamaguchi S, Kinoshita M, Kakehi K, Ohta Y, Tsukada Y. Identification of anti- $\alpha$ -amylase components from olive leaf extracts. *Food Science and Technology Research*. 2003;9(1):35-9.
23. Ali H, Houghton PJ, Soumyanath A.  $\alpha$ -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. *Journal of ethnopharmacology*. 2006 Oct 11;107(3):449-55.
24. Whalley NM, Pritchard LE, Smith DM, White A. Processing of proglucagon to GLP-1 in pancreatic  $\alpha$ -cells: is this a paracrine mechanism enabling GLP-1 to act on  $\beta$ -cells?. *Journal of Endocrinology*. 2011 Oct 1;211(1):99-106.
25. Pols TW, Noriega LG, Nomura M, Auwerx J, Schoonjans K. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target. *Digestive Diseases*. 2011;29(1):37-44.
26. Duboc H, Taché Y, Hofmann AF. The bile acid TGR5 membrane receptor: from basic research to clinical application. *Digestive and Liver Disease*. 2014 Apr 30;46(4):302-12.
27. Sato H, Genet C, Strehle A, Thomas C, Lobstein A, Wagner A, Mioskowski C, Auwerx J, Saladin R. Anti-hyperglycemic activity of a TGR5 agonist isolated from *Olea europaea*. *Biochemical and biophysical research communications*. 2007 Nov 3;362(4):793-8.
28. Bu Y, Shi T, Meng M, Kong G, Tian Y, Chen Q, Yao X, Feng G, Cheng H, Lu Z. A novel screening model for the molecular drug for diabetes and obesity based on tyrosine phosphatase Shp2. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2011 Jan 15;21(2):874-8.
29. Silva FS, Oliveira PJ, Duarte MF. Oleanolic, Ursolic, and Betulinic Acids as Food Supplements or Pharmaceutical Agents for Type 2 Diabetes: Promise or Illusion?. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2016 Apr 8;64(15):2991-3008.
30. Wang X, Chen Y, Abdelkader D, Hassan W, Sun H, Liu J. Combination therapy with oleanolic acid and metformin as a synergistic treatment for diabetes. *Journal of diabetes research*. 2015 Feb 19;2015.
31. Zhang Z, Jiang M, Xie X, Yang H, Wang X, Xiao L, Wang N. Oleanolic acid ameliorates high glucose-induced endothelial dysfunction via PPAR $\delta$  activation. *Scientific reports*. 2017 Jan 9;7:40237.
32. Qian S, Li H, Chen Y, Zhang W, Yang S, Wu Y. Synthesis and biological evaluation of oleanolic acid derivatives as inhibitors of protein tyrosine phosphatase 1B. *Journal of natural products*. 2010 Oct 21;73(11):1743-50.
33. Ramírez-Espinosa JJ, Rios MY, López-Martínez S, López-Vallejo F, Medina-Franco JL, Paoli P, Camici G, Navarrete-Vázquez G, Ortiz-Andrade R, Estrada-Soto S. Antidiabetic activity of some pentacyclic acid triterpenoids, role of PTP-1B: In vitro, in silico, and in vivo approaches. *European journal of medicinal chemistry*. 2011 Jun 30;46(6):2243-51.
34. Feng J, Zhang P, Chen X, He G. PI3K and ERK/Nrf2 pathways are involved in oleanolic acid-induced heme oxygenase-1 expression in rat vascular smooth muscle cells. *Journal of cellular biochemistry*. 2011 Jun 1;112(6):1524-31.
35. Sangeetha KN, Sujatha S, Muthusamy VS, Anand S, Nithya N, Velmurugan D, Balakrishnan A, Lakshmi BS. 3 $\beta$ -taraxerol of *Mangifera indica*, a PI3K dependent dual activator of glucose transport and glycogen synthesis in 3T3-L1 adipocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects*. 2010 Mar 31;1800(3):359-66.
36. de Melo CL, Queiroz MG, Fonseca SG, Bizerra AM, Lemos TL, Melo TS, et al. Oleanolic acid, a natural triterpenoid improves blood glucose tolerance in normal mice and ameliorates visceral obesity in mice fed a high-fat diet. *Chemico-biological interactions*. 2010 Apr 15;185(1):59-65.
37. Satyarsa AB. Potential effects of alkaloid vindolicine substances in tapak dara leaf (*Catharanthus roseus* (L.) G. Don) in reducing blood glucose levels. *Journal of Medicine and Health*. 2019;2(4).
38. Veronica E, Suyantari SA, Swari WD, Purwaningrum NM, Sudarsa PS. Effectiveness of Antibacterial Extract of Kenop (*Gomphrena Globosa*) Flower Extract Against Growth of *Propionibacterium Acnes* Bacteria. *Indonesian Journal for Health Sciences*. 2020;4(2):115-20.
39. Pratama GM, Hartawan IG, Indriani IG, Yusrika MU, Suryantari SA, Sudarsa PS. Potency of *Spirulina platensis* extract as sunscreen on Ultraviolet B exposure. *Journal of Medicine and Health*. 2020;2(6).
40. Mukundwa A, Mukaratirwa S, Masola B. Effects of oleanolic acid on the insulin signaling pathway in skeletal muscle of streptozotocin-induced diabetic male Sprague-Dawley rats. *Journal of diabetes*. 2016 Jan 1;8(1):98-108.



This work is licensed under a Creative Commons Attribution