
DIABETES MELLITUS TIPE 2: PATOFISIOLOGI MOLEKULER SERTA EFEKTIVITAS PERAN ANTIOKSIDAN, PENGHAMBAT A-GLUKOSIDASE DAN DIPEPTIDIL PEPTIDASE-4**Oleh****Nita Triadisti****Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Banjarmasin, 70115, Indonesia****Email: triadisti@umbjm.ac.id**

Article History:*Received: 22-06-2025**Revised: 08-07-2025**Accepted: 25-07-2025***Keywords:***Diabetes Mellitus**Tipe 2, Resistensi**Insulin, Defisiensi**Insulin, Enzim A-**Glukosidase, Hormon**Inkretin, Enzim**Dipeptidil Peptidase-**4*

Abstract: *Diabetes mellitus merupakan salah satu permasalahan kesehatan global dengan angka kejadian global diabetes yang terus meningkat dari waktu ke waktu. Angka ini diperkirakan akan terus meningkat mencapai 643 juta dan 783 juta di tahun 2030 dan 2045. Review ini bertujuan mendeskripsikan patofisiologi diabetes mellitus yang berfokus pada defisiensi dan resistensi insulin, termasuk uraian mekanisme molekulernya. Pembahasan juga disertai keterkaitan enzim α -glukosidase, hormon inkretin dan enzim dipeptidil peptidase-4 pada progres diabetes mellitus tipe 2, yang dilengkapi mekanisme molekulernya. Review ini juga meninjau peran kelas terapi penghambat enzim α -glukosidase, dan dipeptidil peptidase-4 disertai potensi peran antioksidan dalam mengatasi progres diabetes mellitus tipe 2. Review artikel ini disusun menggunakan penelusuran literatur, dengan berbagai kata kunci sesuai dengan pembahasan, dengan kriteria jurnal dari tahun 2020 – 2025 yang diharapkan dapat menjadi landasan ilmiah yang kuat dalam pembahasan sehingga memberikan pemahaman yang komprehensif. Review ini menunjukkan peran penting dari antioksidan, penghambat α -glukosidase dan enzim dipeptidil peptidase-4 dalam mengatasi diabetes mellitus tipe 2, dimana antioksidan membantu mengurangi stres oksidatif yang berkontribusi pada kerusakan sel dan komplikasi terkait diabetes, penghambat α -glukosidase memperlambat penyerapan karbohidrat di saluran pencernaan, dan penghambat DPP-4 meningkatkan kadar inkretin, yang merangsang pelepasan insulin sehingga membantu pengendalian gula darah secara lebih efektif. Kombinasi tindakan ini dapat memperbaiki kontrol glikemik dan mengurangi risiko komplikasi diabetes*

PENDAHULUAN

Data IDF memperlihatkan angka kasus diabetes di Indonesia mencapai 19,4 juta di tahun 2021, dimana angka ini memperlihatkan peningkatan kasus diabetes di Indonesia yang sebelumnya 7,3 juta di tahun 2011 (IDF, 2021). Diabetes mellitus merupakan suatu kondisi metabolik kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang disebabkan adanya defisiensi insulin, kerusakan sel pankreas, maupun kerja insulin yang tidak efektif (Ohiagu, Chikezie, and Chikezie 2021a). Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum, dengan lebih dari 90% kasus dari semua diabetes di seluruh dunia. Pada diabetes tipe

2, hiperglikemia pada awalnya merupakan akibat dari ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk merespons insulin secara optimal, kondisi ini disebut resistensi insulin, dengan timbulnya resistensi insulin, hormon menjadi kurang efektif dan mendorong peningkatan produksi insulin sehingga pada akhirnya produksi insulin tidak lagi memadai, hal ini terjadi sebagai akibat dari kegagalan sel beta pankreas untuk produksi insulin (IDF, 2021).

Beberapa pilihan terapi telah tersedia dalam pengobatan diabetes mellitus, termasuk penghambat dipeptidil peptidase 4 (DPP-4) dan penghambat α -Glukosidase. Profil medikasi diabetes menurut AACE (2020) menyebutkan bahwa secara umum penghambat DPP-4 dan penghambat α -Glukosidase memiliki efek samping yang lebih minimal dibandingkan kelas terapi lainnya. Kelebihan dari kedua kelas terapi ini adalah dapat diberikan pada penderita gangguan ginjal sehingga kelas terapi ini dapat terus digunakan pada penderita diabetes yang telah mengalami komplikasi nefropati. Hal tersebut tidak dapat diterapkan pada kelas terapi metformin, sulfonilurea, glinid, dan penghambat SGLT2 yang berkontraindikasi dengan gangguan ginjal (Garber et al. 2020).

Algoritma terapi diabetes menetapkan penghambat DPP-4 dan penghambat α -Glukosidase dapat digunakan sebagai terapi lini pertama (monoterapi) dan terapi kombinasi dua maupun tiga obat untuk meningkatkan efikasinya (Garber et al. 2020). Penghambat DPP-4 dan α -Glukosidase dapat digunakan baik pada diabetes maupun prediabetes, bahkan penghambat α -Glukosidase dapat digunakan pada individu dengan resiko tinggi diabetes sehingga memiliki lingkup penggunaan yang lebih luas (Garber et al. 2020).

Hiperglikemia pada diabetes dapat memicu stres oksidatif dan meningkatkan faktor inflamasi yang mempengaruhi disfungsi vaskular, stres oksidatif ini juga dapat menyebabkan gangguan pengambilan glukosa dari sel otot dan sel lemak serta dapat mengurangi sensitivitas insulin (Khutami et al. 2022). Banyak penelitian telah mengevaluasi efek berbagai antioksidan pada diabetes dan komplikasinya, terapi antioksidan melindungi sel beta terhadap stres oksidatif, mempertahankan fungsi sel beta, mengurangi komplikasi diabetes dan memulihkan sensitivitas insulin, selain itu studi epidemiologi mengungkapkan hubungan yang kuat antara asupan antioksidan makanan dan perlindungan terhadap diabetes (Kanwugu et al. 2021).

METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penyusunan review ini adalah studi literatur dengan fokus pada patofisiologi DM tipe 2 (resistensi dan defisiensi insulin) serta peran penghambatan enzim α -glukosidase dan dipeptidil peptidase-4. Literatur dikumpulkan melalui penelusuran literatur menggunakan platform penelusuran informasi ilmiah dan basis data akademik seperti *Google*, *Google Scholar*, *ResearchGate*, dan *Scencedirect*. Kata kunci yang digunakan untuk proses penelusuran meliputi "*pathophysiology of type 2 diabetes mellitus*", "*antioxidant and type 2 diabetes*", "*dipeptidyl peptidase-4 enzyme and its inhibition*", dan " *α -glucosidase enzyme and its inhibition*", dengan tahun penelusuran 2020 sampai 2025 untuk memastikan kebaruan dan relevansi literatur ilmiah yang disajikan. Literatur yang diperoleh selanjutnya disusun dan di analisis sesuai dengan sistematika penulisan review yang telah ditetapkan.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Patofisiologi DM tipe 2

Patofisiologi diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) terkait dengan resistensi insulin dan sekresi insulin yang menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara abnormal, dimana dalam kasus disfungsi sel terjadi kekurangan sekresi insulin, sehingga membatasi kapasitas tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Reseptor insulin juga berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan pengambilan glukosa baik di otot, hati, dan jaringan adiposa (Galicia-Garcia et al. 2020).

Resistensi Insulin

Jalur sinyal insulin merupakan rute biokimia yang dikenal penting dalam pemeliharaan homeostasis glukosa, dimana proses ini dipengaruhi oleh berbagai macam kondisi seperti puasa dan makan, tingkat stres, dan beberapa hormon terkait (Pérez-García et al. 2022). Pengikatan insulin pada reseptornya akan mengaktifkan reseptor insulin, dan merekrut isoform substrat reseptor insulin dan terjadi aktivasi selanjutnya dari fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K). Peristiwa ini meningkatkan pengambilan glukosa melalui translokasi protein transporter glukosa melalui membran sel, meningkatkan sintesis glikogen, lipid, dan protein, serta mengatur lipolisis dan glukoneogenesis. Jalur alternatif untuk translokasi glukosa transporter tipe 4 (GLUT-4) dengan stimulasi insulin diawali dengan pengikatan insulin dengan reseptornya dan mengaktifkan reseptor insulin, dan terjadi pengikatan Flotilin ke protein terkait (Cbl), memfosforilasi Cbl dan merekrut kompleks CrkII-C3G. Kompleks ini mengubah guanosin difosfat menjadi guanosin trifosfat (GTP) pada TC10. GTP terstimulasi yang mengandung TC10 terlibat dalam translokasi GLUT-4 dengan remodeling aktin pada GLUT-4 (Elsayed et al. 2021).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai gangguan dalam respon biologis terhadap kerja insulin di jaringan target, terutama hati, otot, jaringan adiposa, dan otak. Resistensi insulin mempengaruhi fisiologi dalam banyak cara, dalam kaitannya dengan diabetes mellitus dapat menyebabkan hiperglikemi dan persistensinya mengarah pada perkembangan penyakit metabolik, termasuk diabetes (Pérez-García et al. 2022). Resistensi insulin adalah gangguan metabolisme yang kompleks dengan patofisiologi terintegrasi. Kepastian penyebab resistensi insulin belum sepenuhnya diketahui, tetapi penelitian yang sedang berlangsung berusaha untuk lebih memahami mekanisme resistensi insulin. Beberapa mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi insulin antara lain : defek sinyal insulin, faktor-faktor epidemiologi, mediator-mediator metabolik, mutasi genetik, disregulasi epigenetik, *non-coding RNAs*, dan disbiosis mikrobiota usus (Li et al. 2022).

Beragam defek dalam transduksi sinyal insulin berkontribusi pada resistensi insulin. Perubahan pada ekspresi reseptor insulin, pengikatan ligan, kondisi fosforilasi, dan/atau aktivitas kinase telah berperan dalam menyebabkan resistensi insulin. Beragam aktivasi Akt menyebabkan perbedaan sinyal. Substrat Akt yang paling penting adalah GLUT4, yang berperan dalam memediasi pengambilan glukosa setelah stimulasi insulin. Defek pada translokasi GLUT4 intraseluler (vesikel penyimpanan GLUT4) menyebabkan penurunan pengambilan glukosa yang distimulasi insulin dimana hal ini berasosiasi dengan resistensi insulin (Li et al. 2022).

Progres resistensi insulin dikaitkan dengan perubahan besar dalam jalur sinyal

insulin, termasuk perubahan pada GLUT4. Translokasi GLUT4 yang bergantung pada insulin telah dikaitkan dengan resistensi insulin. Penurunan ketersediaan GLUT4 pada membran plasma menyebabkan penurunan penyerapan glukosa, yang dapat menyebabkan konsekuensi yang berkaitan dengan resistensi insulin seperti penurunan fosforilasi AKT dan defek sintesis protein. Defek utama yang mendefinisikan resistensi insulin adalah gangguan translokasi GLUT4 ke membran plasma. Translokasi GLUT4 mengharuskan GLUT4 dilokalisasi di kompartemen intraseluler yang disebut vesikel penyimpanan GLUT4 (GSV). Lokalisasi GLUT4 ke GSV mengalami gangguan dalam resistensi insulin yang mengakibatkan degradasi GLUT4 (Singh et al., 2022).

Mekanisme Disfungsi Sel β

Kesesuaian fungsi sel β tergantung dari integritas selular, selain itu juga berkaitan dengan mekanisme dan jalur-jalur yang berimplikasi pada fisiologi sel β . Sel β bertanggung jawab atas produksi insulin yang disintesis sebagai pra-proinsulin. Pada proses maturasi, preproinsulin mengalami modifikasi konformasi yang dilakukan dengan bantuan beberapa protein di dalam retikulum endoplasma untuk menghasilkan proinsulin. Setelah itu, proinsulin ditranslokasi dari retikulum endoplasma ke aparatus golgi, masuk ke dalam vesikel sekretorik yang belum matang dan dipecah menjadi peptida C dan insulin. Setelah matang, insulin disimpan dalam granul sampai terjadinya pelepasan insulin. Pelepasan insulin terutama dipicu oleh respons terhadap konsentrasi glukosa yang tinggi. Beberapa faktor lain juga dapat menginduksi pelepasan insulin seperti asam amino, asam lemak dan hormon (Galicia-Garcia et al. 2020).

Disfungsi sel β selama ini dikaitkan dengan kematian sel β . Namun, bukti terbaru menunjukkan bahwa disfungsi sel β pada DM2 dapat disebabkan oleh interaksi yang kompleks antara lingkungan dan jalur molekuler yang berbeda yang terlibat dalam biologi sel. Dalam keadaan gizi yang berlebihan, mirip dengan yang ditemukan pada obesitas, hiperglikemia dan hiperlipidemia sering terjadi, memicu resistensi insulin dan peradangan kronis. Dalam keadaan ini, sel- β , rentan dengan kondisi peradangan, stres inflamasi, stress retikulum endoplasma dan stres oksidatif dimana pada akhirnya menyebabkan hilangnya integritas islet (Galicia-Garcia et al. 2020).

Hiperlipidemia dan hiperglikemia memicu disfungsi sel β dengan menginduksi stress retikulum endoplasma melalui aktivasi jalur apoptosis UPR (*Unfolded Protein Response*). Lipotoksisitas, glukotoksisitas dan glukolipotoksisitas yang terjadi pada obesitas menginduksi stress metabolik dan stress oksidatif yang memicu kerusakan sel β . Stress yang dikarenakan hiperlipidemia dapat mengaktifasi jalur UPR melalui beberapa mekanisme termasuk penghambatan SERCA (*sarco/endoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase*) yang bertanggung jawab untuk mobilisasi Ca retikulum endoplasma. Kondisi hiperglikemia yang berkelanjutan akan meningkatkan biosintesis proinsulin dan IAAP (*Islet Amyloid Polypeptides*) di dalam sel β yang menyebabkan akumulasi insulin dan IAAP dengan pelipatan yang tidak sesuai (*misfolded insulin and IAAP*) serta meningkatkan produksi spesies oksigen reaktif yang dimediasi pelipatan protein oksidatif. Efek-efek tersebut akan mempengaruhi fisiologi mobilisasi Ca retikulum endoplasma dan memicu sinyal proapoptosis, degradasi mRNA insulin dan menginduksi pelepasan interleukin-1 yang memicu makrofag dan meningkatkan inflamasi islet (Galicia-Garcia et al. 2020).

Komplikasi DM Tipe 2

Komplikasi diabetes mellitus telah dikenal dan terus menimbulkan beban pada jutaan orang yang hidup dengan diabetes mellitus. Selain komplikasi diabetes mellitus yang selama ini telah kita kenal, telah dilaporkan juga serangkaian komplikasi diabetes mellitus yaitu kanker dan demensia, yang kini menjadi penyebab utama kematian pada penderita diabetes mellitus di beberapa negara atau wilayah. Berbagai studi telah menunjukkan hubungan penting antara diabetes mellitus dan berbagai komorbiditas, termasuk diantaranya adalah penurunan kognitif, kecacatan fungsional, gangguan afektif, *obstructive sleep apnoea*, dan penyakit hati. Studi kohort telah melaporkan hubungan diabetes mellitus dengan berbagai kanker, disabilitas fungsional-kognitif, penyakit hati, gangguan afektif dan gangguan tidur, dan telah memberikan wawasan baru tentang komplikasi terkait infeksi dari diabetes mellitus (Tomic, Shaw, and Magliano 2022).

Jalur Metabolisme Terkait Komplikasi Diabetes Mellitus

Proses metabolisme tertentu yang diaktifkan oleh hiperglikemia telah menginduksi komplikasi yang terkait dengan DM, antara lain aktivasi PKC, peningkatan jalur poliol, dan peningkatan sintesis *advanced glycation end products* (AGEs) (Ohiagu, Chikezie, and Chikezie 2021b).

PKC β merupakan protein penting yang terkait dengan diabetes mellitus, dimana aktivasi PKC β dimulai oleh hiperglikemia. Peningkatan kadar glukosa darah disertai dengan aktivasi PKC di berbagai jaringan termasuk jantung, retina, dan glomeruli ginjal yang pada akhirnya memperburuk komplikasi diabetes. Kadar glukosa darah yang tinggi secara langsung mengaktifkan jalur poliol, sedangkan PKC yang terkait dengan jalur poliol diketahui menginduksi komplikasi diabetes. Jalur poliol terkait dengan pembentukan stres oksidatif yang mengarah pada munculnya komplikasi diabetes (Ohiagu, Chikezie, and Chikezie 2021b).

Fluks jalur poliol terdiri dari dua enzim kunci: aldose reductase (AR) dan sorbitol dehydrogenase (SD). Dalam jalur poliol, glukosa direduksi menjadi sorbitol oleh AR, diikuti oleh oksidasi sorbitol menjadi fruktosa oleh SD. Proses katalisis baik dengan AR maupun SD melibatkan penggunaan asam nikotinat adenin dinukleotida fosfat (NADPH). Dalam kondisi hiperglikemik, AR diaktifkan oleh peningkatan kadar glukosa intraseluler. Reaksi AR mengarah pada pembentukan sorbitol polar yang menembus membran sel, mengakibatkan terjadinya distorsi struktur dan aktivitas seluler, pembengkakan sel osmotik, dan pengurangan fungsi ATPase. Stres oksidatif dihasilkan di jalur poliol melalui ketidakseimbangan reaksi redoks, dengan demikian jalur poliol dikaitkan dengan beragam komplikasi diabetes (Ohiagu, Chikezie, and Chikezie 2021b).

AGEs dihasilkan melalui reaksi Maillard. Secara khusus, AGEs diproduksi melalui reaksi non-enzimatik antara gula pereduksi (glukosa) dan gugus amino protein, yang mengarah pada sintesis senyawa amadori, selanjutnya senyawa amadori mengalami reaksi dehidrasi dan kondensasi ireversibel untuk menghasilkan AGEs. AGEs juga disintesis dari senyawa dikarbonil seperti *methylglyoxal*, *3-deoxyglucosone*, dan *glyoxal*, yang merupakan hasil dari autoksidasi dan degradasi glukosa. Peningkatan sintesis dan akumulasi AGEs terjadi di bawah kondisi hiperglikemik kronis, yang mengarah pada komplikasi vaskular diabetik. Adanya AGEs akan menginduksi ekspresi reseptor AGE. Interaksi antara AGEs dan reseptornya akan meningkatkan terjadinya stres oksidatif dan meningkatkan pelepasan sitokin yang pada akhirnya mengarah pada respon inflamasi. Interaksi antara AGEs dan

reseptornya selanjutnya dapat meningkatkan perkembangan arteriosklerosis, peningkatan angiogenesis patologis, pengurangan aktivitas fibrinolitik, angina tidak stabil, dan/atau infark miokard akut, dimana semua kondisi tersebut adalah komplikasi diabetes yang terkait dengan peningkatan kadar AGE (Ohiagu, Chikezie, and Chikezie 2021b).

Hormon Inkretin

Hormon inkretin yang paling penting antara lain *glucose dependent insulintropic polypeptide* (GIP) dan *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) disekresikan dari sel-sel endokrin di usus kecil sebagai respons terhadap konsumsi nutrisi, dimana glukosa adalah stimulus yang sangat kuat untuk hormon-hormon tersebut, dan sekresi keduanya juga tergantung pada jumlah glukosa yang dicerna. GLP-1 dan GIP dikenal sebagai hormon inkretin karena pelepasan kedua hormon tersebut terjadi setelah konsumsi glukosa. Hormon-hormon ini juga mempotensiasi sekresi insulin yang diinduksi glukosa. Studi menunjukkan bahwa, setelah konsumsi glukosa, GIP dan GLP-1 akan beraksi untuk menghasilkan respon insulin. GIP dan GLP-1 memberikan efek potensiasi sekresi insulin yang diinduksi glukosa, selain itu kedua inkretin telah terbukti memberikan efek proliferasi dan anti-apoptosis pada sel β (Boer and Holst 2020).

GLP-1 adalah peptida yang diproduksi melalui proteolisis proglukagon, protein yang diekspresikan dalam sel L di mukosa usus, dan sel pankreas. GLP-1 memiliki akses ke reseptor GLP-1 yang diekspresikan dalam berbagai jaringan target, yang disekresikan terutama setelah konsumsi glukosa, lipid, dan meningkatkan sekresi insulin yang distimulasi glukosa pada konsentrasi plasma fisiologis. GLP-1 melindungi terhadap hiperglikemia dengan menghambat sekresi glukagon dari sel pankreas, dan menstimulasi insulin (Pilszyk et al. 2022).

Aksi GIP islet pankreas tergantung pada konsentrasi glukosa darah dimana efek insulintropik dari GIP akan berkurang pada pasien dengan diabetes tipe-2 tetapi aksi GIP ini kembali pulih pada normoglikemia (Tan et al. 2022). GLP-1 meningkatkan kontrol glikemik melalui beberapa mekanisme. Di pankreas, GLP-1 secara langsung bekerja pada sel β untuk mempromosi sekresi insulin yang distimulasi glukosa melalui jalur PKA dan Epac2. Kedua jalur tersebut sama pentingnya untuk efek insulintropik GLP-1 dan memastikan bahwa GLP-1 meningkatkan sekresi insulin terutama dalam kondisi hiperglikemia. Selain memicu sekresi insulin dengan cara yang bergantung pada glukosa, GLP-1 juga meningkatkan produksi insulin melalui aktivasi Pdx1, yang mengikat promotor insulin dan mengaktifkan ekspresinya. GLP-1 juga menurunkan glukosa darah dengan menghambat pelepasan glukagon dan dengan demikian menghambat produksi glukosa hati. GLP-1 memicu sekresi insulin, seng, GABA, amylin, dan somatostatin, dimana semuanya pada akhirnya akan menghambat sekresi glukagon. GLP-1 tidak hanya menurunkan glukosa darah melalui efek langsungnya pada sel β , tetapi juga menghambat pengosongan lambung dan dengan demikian memperlambat masuknya glukosa ke dalam sirkulasi (Tan et al. 2022).

Enzim Dipeptidil Peptidase 4 (DPP-4)

DPP-4 merupakan eksopeptidase serin, yaitu glikoprotein transmembran tipe II homodimerik 220 kDa yang ditemukan pada permukaan berbagai jenis sel. DPP-4 memecah dipeptida X-prolin dari polipeptida antara lain kemokin, neuropeptida, dan hormon peptida pada N-termin. Enzim ini diekspresikan dalam berbagai jaringan, termasuk sel endotel vaskular, yang membuatnya sangat mudah diakses oleh substrat peptida di usus, lambung,

ginjal, dan hati. Gen DPP4 mengkode protein 766-asam amino dan terletak pada kromosom 2q23 pada manusia. Setelah disintesis, DPP4 segera diintegrasikan ke dalam membran plasma. DPP-4 merupakan protein permukaan tipe II, yang berarti sebagian besar struktur, termasuk domain terminal-C, terletak di domain ekstraseluler. DPP4 dapat dilepaskan dari membran sebagai respons terhadap rangsangan tertentu, seperti resistensi insulin, TNF- α , dan peradangan kronis tingkat rendah (Shaikh et al. 2021).

Enzim DPP-4 adalah glikoprotein transmembran tipe II, diekspresikan di banyak jaringan, termasuk sel imun, ginjal, hati, pankreas, dan sel lemak. Dipeptidil peptidase 4 adalah protease serin, yang dapat memecah serta menonaktifkan hormon inkretin, *glukagon-like peptide 1* (GLP-1) dan *glucosa-dependent insulinotropic polypeptide* (GIP). DPP4 telah terbukti memiliki peran pro-inflamasi langsung dalam limfosit, makrofag, dan sel otot polos. Dipeptidil peptidase 4 memainkan peran penting dalam metabolisme glukosa dan insulin, tetapi fungsinya tidak sepenuhnya dipahami. DPP4 mendegradasi inkretin seperti GLP-1 dan GIP, yang pada akhirnya menyebabkan penurunan sekresi insulin dan metabolisme jaringan adiposa visceral yang abnormal, di sisi lain DPP4 mengatur glukosa postprandial melalui degradasi GLP-1. Karena kemampuannya untuk mencegah inaktivasi GLP-1, penghambatan DPP4 dieksplorasi sebagai target untuk pengobatan dan pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 (Yin et al. 2022).

Aktivitas dipeptidil peptidase 4 berkorelasi dengan onset dan keparahan obesitas dan diabetes. Tingkat aktivitas DPP4 plasma meningkat pada penyakit antara lain diabetes mellitus tipe 2, obesitas, penyakit ginjal diabetes kronis, penyakit kardiovaskular, dan aterosklerosis. Studi menunjukkan bahwa kadar DPP4 endogen ditemukan dari sirkulasi pada kondisi peradangan sistemik, intoleransi glukosa dan peradangan jaringan adiposa, dengan demikian penemuan inhibitor DPP4 adalah pendekatan yang layak dalam membantu mengatasi berbagai permasalahan kesehatan tersebut (Yin et al. 2022).

Penghambat DPP-4

GLP-1 dan GIP merupakan substrat DPP-4 terbaik dalam hal efek metabolik. GLP-1 endogen dengan cepat didegradasi oleh DPP-4, dan dengan demikian, fungsi insulinotropiknya hilang. Penghambatan degradasi ini akan menghasilkan kadar GLP-1 yang lebih tinggi dan meningkatkan respons islet pankreas serta meningkatkan homeostasis glukosa, dengan demikian DPP-4 merupakan target terapi penting untuk pengelolaan diabetes mellitus tipe 2 (Shaikh et al. 2021).

Hormon inkretin (GLP-1 dan GIP) dilepaskan dari saluran cerna sebagai respon terhadap masuknya nutrisi atau naiknya kadar gula darah. Kedua inkretin tersebut akan meningkatkan sintesis dan sekresi insulin dan menghambat pelepasan glukagon, dan dengan demikian, mengurangi kadar gula darah pada individu yang sehat (Gambar 2.8). Hal ini berbeda pada penderita diabetes mellitus tipe 2, enzim DPP-4 dengan cepat mendegradasi kedua inkretin dan membuatnya tidak aktif. Adanya penghambatan terhadap enzim DPP-4 dapat mencegah degradasi inkretin yang diinduksi DPP-4, meningkatkan kadar GLP-1 dan GIP dan meningkatkan homeostasis glukosa (Shaikh et al. 2021).

Beberapa penghambat DPP-4 saat ini disetujui untuk pengobatan diabetes mellitus tipe 2. Penghambat DPP-4 pertama yang disetujui oleh FDA adalah sitagliptin, yang diikuti oleh vildagliptin, saxagliptin, alogliptin, linagliptin, anagliptin, gemigliptin, teneligliptin, evogliptin, omarigliptin, trelagliptin pada tahun 2015; dan gosogliptin pada tahun 2016.

Penghambat-penghambat DPP-4 tersebut memiliki variasi dalam karakteristik pengikatan dan farmakokinetiknya, dan semua penghambat DPP-4 aktif secara oral, selektif untuk DPP-4, dan memiliki afinitas tinggi terhadap enzim (Shaikh et al. 2021).

Kondisi DM Tipe 2 menyebabkan penurunan aktivitas sel beta secara bertahap, sehingga untuk memperbaiki defek sekresi insulin, aktivitas sel beta harus dipulihkan. GLP-1 telah dilaporkan dapat menginduksi proliferasi dan menghambat apoptosis sel beta pada rodensia dan dapat menginduksi diferensiasi sel beta dari sel prekursor manusia. Penghambatan DPP-4 mampu meningkatkan level GLP-1, dan dengan demikian, meningkatkan massa dan kelangsungan hidup sel beta. Studi pada hewan uji telah menunjukkan bahwa penghambat DPP-4 mendorong terjadinya neogenesis islet, regenerasi sel beta, dan/atau meningkatkan biosintesis insulin, sehingga mampu mempertahankan atau meningkatkan jumlah sel beta. Analisis histologis pankreas setelah pengobatan inhibitor DPP-4 mengungkapkan adanya peningkatan jumlah islet dan sel beta (Shaikh et al. 2021).

Studi *in vitro* dan praklinis memperlihatkan bahwa penghambatan DPP-4 telah terbukti mengurangi disfungsi sel beta yang diinduksi DM tipe 2 dan mengurangi apoptosis. Penghambatan DPP-4 telah dikaitkan dengan massa sel beta dan peningkatan fungsional sel β dalam DM tipe 2, dan aktivasi transkripsi gen anti-apoptosis dan gen pro-survival juga telah dikaitkan dengan efek positif ini dalam sel beta (Shaikh et al. 2021).

Inhibitor DPP4 adalah terapi hipoglikemik yang efektif dan aman untuk diabetes tipe 2 yang efektif secara oral dan memiliki risiko rendah untuk hipoglikemia, penambahan berat badan, atau efek samping lainnya. Data klinis dan eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan fungsi islet adalah mekanisme kunci di balik efek hipoglikemik penghambatan DPP4 dimana hal ini terkait dengan peningkatan sekresi insulin dan penghambatan sekresi glukagon. Selain itu, kemampuan penghambat DPP4 untuk mengurangi risiko hipoglikemia dan bekerja secara komplementer dengan obat antidiabetes lain membuat mereka banyak digunakan sebagai obat lini kedua. Penggunaan penghambat DPP4 dengan obat lain seperti metformin, penghambat SGLT2, dan pioglitazone dapat memberikan efikasi glikemik tambahan. Penghambat DPP4 aman dan efektif pada sebagian besar pasien diabetes mellitus tipe 2, dan dapat membantu pasien mencapai tujuan glikemik (Yin et al. 2022).

Enzim α -Glukosidase

Enzim-enzim glukosidase yang disekresikan di usus berperan dalam menghidrolisis ikatan glukosidik diantara residu gula, dan spesifisitasnya tergantung pada jenis ikatan (ikatan α atau β). α -Glukosidase menghidrolisis glukosida-glukosida dengan ikatan α seperti sukrosa, maltosa, trehalosa dan melezitosa, sedangkan β -Glukosidase memecah glukosida-glukosida dengan ikatan β seperti selobiosa dan gentiobiosa (Alqahtani et al. 2020).

Karbohidrat kompleks dicerna di dalam saluran pencernaan oleh beberapa reaksi pemecahan menjadi monosakarida yang diserap di usus kecil. Proses pencernaan dimulai dengan sekresi amilase yang diproduksi terutama oleh kelenjar pankreas dan kelenjar ludah, kemudian mengkatalisis reaksi hidrolisis pati menjadi polisakarida yang lebih pendek. Setelah masuk ke dalam usus kecil, pati yang terhidrolisis selanjutnya diubah oleh amilase pankreas yang menarget ikatan α -1,4 dari karbohidrat. Langkah terakhir dalam metabolisme karbohidrat dimediasi oleh α -Glukosidase di dalam *brush border* enterosit. Hidrolisis karbohidrat oleh α -Amilase dan α -Glukosidase dapat dilihat pada Gambar 2.9. Studi menunjukkan bahwa α -Glukosidase diekspresikan secara berlebihan 1,5 kali lipat pada

pasien diabetes yang tidak tergantung insulin sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa postprandial (Dirir et al. 2021).

Penghambat α -Glukosidase

α -Glukosidase merupakan hidrolase karbohidrat yang berperan mengatur kadar glukosa darah dengan menghidrolisis *1,4- α -glucopyranosidic bound* secara spesifik untuk menghasilkan glukosa (Kazmi et al., 2018). Studi menunjukkan bahwa penghambatan aktivitas α -Glukosidase dapat memperlambat penyerapan glukosa dan menurunkan kadar glukosa darah postprandial (Park et al., 2008; Kim et al., 2019). α -Glukosidase saat ini merupakan target dalam mengobati diabetes, dan penghambat α -Glukosidase telah dikembangkan menjadi pengobatan yang efektif untuk mengobati diabetes mellitus (Dirir et al. 2021).

Penghambat α -Glukosidase menunda pemecahan karbohidrat di usus kecil dan mengurangi penyerapan glukosa darah postprandial (Gambar 2.10), dengan demikian penghambatan glikosidase memiliki efek signifikan pada metabolisme polisakarida dan memperluas peluang untuk penemuan dan pengembangan agen terapeutik dalam pengobatan diabetes. Mekanisme aksi penghambatan α -Glukosidase dapat berupa penghambatan kompetitif, nonkompetitif (alosterik), dan tidak kompetitif (Alqahtani et al. 2020).

Pada penggunaan penghambat α -Glukosidase, konsentrasi glukosa postprandial dikurangi (40 sampai 50 mg / dL), sedangkan kadar glukosa puasa relatif tidak berubah (sampai 10%). Efikasi pada kontrol glikemik adalah sederhana (rata-rata pengurangan HbA1c adalah 0,3% sampai 1%). Pasien dengan level HbA1c yang hampir mendekati target dan level gula darah puasa mendekati normal, tetapi dengan level postprandial tinggi, adalah kandidat yang dapat diterapi dengan penghambat α -glikosidase (Dipiro et al., 2021).

Penghambat α -Glukosidase seperti akarbose, miglitol, dan voglibose adalah penghambat α -Glukosidase yang paling dikenal. Akarbose merupakan penghambat α -Glukosidase pertama yang disetujui, digunakan untuk menunda pelepasan glukosa dari polisakarida. Voglibose digunakan untuk hidrolisis dan menghambat ambilan sakarida. Miglitol, penghambat α -Glukosidase yang merupakan pseudomonosakarida pertama yang disetujui untuk mengurangi kadar glukosa postprandial (Dirir et al. 2021).

Stress Oksidatif, Hubungan ROS-Sel β , dan Antioksidan

Stress Oksidatif

Stres oksidatif adalah disfungsi metabolisme yang dimediasi oleh ketidakseimbangan antara proses biokimia yang menyebabkan peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) dan sistem pertahanan antioksidan tubuh. Stres oksidatif berperan dalam berbagai penyakit seperti penyakit kardiovaskular, kanker, penyakit neurodegeneratif, penuaan, dan penyakit yang berhubungan dengan disfungsi metabolik. Beberapa studi menunjukkan bahwa diabetes mellitus tipe 2, secara signifikan dimodulasi oleh stres oksidatif. ROS seperti hidrogen peroksida dan anion superoksida dapat menyebabkan kerusakan sel β , yang pada gilirannya dapat mempengaruhi produksi insulin. Stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia memainkan peran penting dalam komplikasi termasuk nefropati diabetik. Pasien DM lebih rentan terhadap penyakit mikrovaskular maupun makrovaskular aterosklerotik. Beberapa modulator dengan sifat penangkal radikal bebasnya, memiliki peran prospektif dalam mengatasi stres oksidatif (Singh et al., 2022).

Sinyal insulin secara signifikan dipengaruhi oleh ROS. Tingkat ROS/RNS yang optimal sangat penting untuk sinyal insulin yang tepat, sedangkan peningkatan ROS/RNS dapat menyebabkan efek berbahaya pada pensinyalan insulin. Peningkatan ROS/RNS kemudian mengaktifkan kasein kinase-2 (CK2) yang pada gilirannya memicu aktivasi retromer. Retromer berperan dalam pensinyalan trans-Golgi yang memicu pengangkutan GLUT4 ke dalam lisosom untuk degradasi, sehingga hal ini berkontribusi pada peningkatan kadar glukosa dalam sistem intravaskular (Singh et al., 2022).

Studi menunjukkan adanya keterlibatan langsung hiperglikemia dalam inisiasi komplikasi vaskular DM, dimana stres oksidatif yang terkait dengan peningkatan pembentukan ROS memainkan peran penting dalam patogenesisnya. Beberapa jalur metabolisme yang terkait dengan progres stres oksidatif antara lain: jalur glikolitik, peningkatan pembentukan *advanced glycation end products* (AGE), jalur heksosamin, aktivasi protein kinase C (PKC), jalur poliol, dan penonaktifan jalur pensinyalan insulin. Dalam kondisi hiperglikemia, produksi ROS yang berlebihan selama reaksi glikolisis telah diamati, dimana hal ini menyebabkan kerusakan DNA dan aktivasi selanjutnya dari poli-ADP-ribosa polimerase 1 (PARP1) yang merupakan enzim perbaikan DNA. PARP1 menghambat aktivitas gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GA3PDG), yang menyebabkan akumulasi gliseraldehid-3-fosfat (GA3P). Peningkatan kandungan GA3P mengaktifkan jalur prooksidan lainnya seperti jalur poliol, heksosamin, dll. dan akumulasinya dapat menyebabkan autoksidasi glukosa, yang mengarah pada pembentukan hidrogen peroksida yang berkontribusi pada stres oksidatif (Darenskaya, Kolesnikova, and Kolesnikov 2021).

ROS dan Sel β

DM Tipe 2 adalah gangguan metabolisme yang menyebabkan hiperglikemia kronis karena hilangnya respons insulin. Pada kondisi awal, sel β akan memproduksi lebih banyak insulin untuk mengembalikan homeostasis glikemik, namun jaringan perifer menjadi resisten terhadap insulin dari waktu ke waktu, dan akhirnya sel β pankreas akan gagal dalam untuk mengkompensasi peningkatan permintaan insulin ini. Glukosa yang bersirkulasi tinggi (glukotoksisitas) bersama dengan stres seluler (stres retikulum endoplasma dan stres oksidatif) akan menyebabkan kematian sel β . Lipotoksisitas dianggap sebagai faktor risiko utama untuk pengembangan DM Tipe 2. Paparan kronis asam lemak bebas jenuh (FFA), seperti palmitat, memicu stres retikulum endoplasma dan stres oksidatif serta mengakibatkan disfungsi sel β dan akhirnya terjadi kematian sel β . Kebanyakan terapi saat ini dilakukan dengan meningkatkan sensitivitas insulin atau penggantian insulin, dan meskipun terjadi pengurangan gejala penyakit, mencegah hilangnya sel β masih tetap menjadi prioritas paling mendesak untuk penyembuhan DM. Beberapa karakteristik sel β membuatnya lebih rentan terhadap stres oksidatif. Pertama, sel β sangat aktif secara metabolik tetapi memiliki pertahanan antioksidan yang lebih lemah daripada sel dan jaringan lain. Dalam pengertian ini, telah ditunjukkan bahwa islet pankreas mengekspresikan enzim detoksifikasi radikal bebas dan enzim pengatur redoks yang beraktivitas rendah. Kedua, glukosa adalah sumber utama karbon dalam sel β , yang akan teroksidasi hingga 80%, persentase ini lebih tinggi jika dibandingkan dengan jenis sel lainnya. Ketiga, sel β terpapar pada konsentrasi glukosa yang lebih tinggi, karena mereka berada dalam islet yang terhubung ke pembuluh darah. Islet-islet diperfusi oleh mikrosirkulasi khusus dan menerima 10% dari aliran darah pankreas. Semua fitur sel β ini

meningkatkan kecepatan transportasi glukosa dan konsentrasi glukosa intraseluler yang berarti bahwa sel β terpapar pada kadar glukosa yang tinggi, dan pada akhirnya berakibat pada kerusakan yang disebabkan oleh ROS yang berasal dari hiperglikemia (Moen, Muller, and Bouwens 2022).

Antioksidan

Stres oksidatif memiliki peran yang signifikan dalam komplikasi DM, hal ini mendorong berbagai studi ekstensif tentang efek antioksidan dari berbagai senyawa, termasuk antioksidan alami yang berasal dari tumbuhan. Studi menunjukkan peran berbagai antioksidan (glutathione, koenzim Q10, dan asam -lipoat) dalam memulihkan sensitivitas insulin juga peran tokoferol, retinol, cryptoxanthin, asam askorbat, karoten, lutein, zeaxanthin dan likopen yang secara signifikan dapat mengurangi komplikasi DM. Berbagai fitokonstituen tanaman menunjukkan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat, serta meningkatkan fungsi pankreas dan memiliki efek sinergis dengan obat hipoglikemik dengan demikian sangat efektif dalam pengobatan DM (Darenskaya, Kolesnikova, and Kolesnikov 2021).

Produksi ROS berlebih dan stres oksidatif selama metabolisme diseimbangkan oleh beberapa mekanisme antioksidan antara lain superoksida dismutase (SOD) yang merupakan salah satu enzim antioksidan yang paling signifikan, memiliki tiga isoenzim yang signifikan: (1) CuZn- SOD, (2) Mn- SOD, dan (3) ekstraseluler SOD. Banyak antioksidan lain juga tersedia di dalam sel yang memiliki peran penting dalam homeostasis sel, termasuk glutathione dan vitamin. Selain itu, beberapa senyawa antioksidan seperti vitamin E, asam lipoat, *SOD mimetics*, dan N-asetilsistein juga telah digunakan untuk mengurangi komplikasi diabetes di mitokondria (Pasupuleti et al. 2020).

Mitokondria merupakan salah satu sumber utama ROS dan upaya telah dilakukan untuk mencari antioksidan mitokondria, contohnya adalah senyawa MitoQ (ubiquinone) dan mitovitamin E yang dapat terakumulasi ratusan kali di mitokondria. Meskipun mekanisme kerjanya masih belum jelas, MitoQ telah digunakan pada manusia sebagai agen farmakologis pada penyakit Parkinson dan penyakit lain seperti diabetes. Pendekatan lain untuk pengobatan stress oksidatif mitokondria, meskipun mekanisme aksi belum diketahui dengan jelas adalah peptida-peptida antioksidan yang menarget mitokondria, dimana senyawa-senyawa ini dapat meredam ROS dan peroksinitrat dan menghambat peroksidasi lipid (Pasupuleti et al. 2020).

Komplikasi diabetes dapat dikurangi dengan bantuan antioksidan yang dapat digunakan sebagai terapi maupun kombinasi dalam pengobatan diabetes. Fungsi sel β dapat diertahankan oleh antioksidan dengan mengatasi stres oksidatif, dengan demikian dapat mengurangi komplikasi terkait diabetes dan membantu dalam memulihkan sensitivitas insulin (Suresh et al. 2021). Suplementasi dengan antioksidan dan atau faktor yang penting bagi produksi nitrat oksida (NO) berpotensi memperbaiki disfungsi endotel pada DM tipe 2. Beberapa data studi eksperimental telah membuktikan kemampuan antioksidan yang dikemudian hari dapat membantu terapi pada diabetes dan komplikasinya (Khan et al., 2020).

Berbagai studi telah menunjukkan bahwa antioksidan seperti likopen, retinol, tokoferol, asam askorbat, karoten, lutein, dan zeaxanthin, yang terkandung di berbagai tanaman, menunjukkan peran pentingnya dalam membantu mengatasi komplikasi diabetes.

Aktivitas antioksidan dari fitokonstituen pada pengurangan komplikasi penyakit kronis seperti diabetes, penyakit jantung, dan obesitas telah dikonfirmasi dalam berbagai studi (Ghasemi-Dehnoo et al. 2020).

KESIMPULAN

Antioksidan, penghambat alfa-glukosidase, dan penghambat DPP-4 berperan penting dalam mengelola diabetes mellitus. Antioksidan mengurangi stres oksidatif, penghambat α -glukosidase menurunkan lonjakan gula darah paska makan, dan penghambat DPP-4 meningkatkan insulin serta menurunkan glukagon, memperbaiki kontrol gula darah dan mengurangi komplikasi diabetes.

Pengakuan/Acknowledgements

Penulis menyampaikan terimakasih atas dukungan Universitas Muhammadiyah Banjarmasin dalam proses penyusunan review ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] Alqahtani, Ali S., Syed Hidayathulla, Md Tabish Rehman, Ali A. Elgamal, Shaza Al-Massarani, Valentina Razmovski-Naumovski, Mohammed S. Alqahtani, Rabab A. El Dib, and Mohamed F. Alajmi. 2020. "Alpha-Amylase and Alpha-Glucosidase Enzyme Inhibition and Antioxidant Potential of 3-Oxolupenal and Katononic Acid Isolated from Nuxia Oppositifolia." *Biomolecules* 10, no. 1. <https://doi.org/10.3390/biom10010061>.
- [2] Boer, Geke Aline, and Jens Juul Holst. 2020. "Increatin Hormones and Type 2 Diabetes Mellitus - Mechanistic Insights and Therapeutic Approches." *Biology* 9, no. 473: 1–20.
- [3] Boyko, Edward J, Balazs Esztergalyos, Sanju Gautam, Bruno Helman, Moritz Pinkepank, Adilson Randi, Agus Salim, Katherine Wallis, Beatriz Yanez Jimenez, and Margaux Ysebaert, eds. 2021. *IDF Diabetes Atlas*. IDF. 10th ed. Vol. 64. Brussels, Belgium: IDF. <https://doi.org/10.1242/jeb.64.3.665>.
- [4] Darenskaya, M. A., L. I. Kolesnikova, and S. I. Kolesnikov. 2021. "Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction." *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 171, no. 2: 179–89. <https://doi.org/10.1007/s10517-021-05191-7>.
- [5] Dirir, Amina M., Marianne Daou, Ahmed F. Yousef, and Lina F. Yousef. 2021. *A Review of Alpha-Glucosidase Inhibitors from Plants as Potential Candidates for the Treatment of Type-2 Diabetes*. *Phytochemistry Reviews*. Vol. 1. Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09773-1>.
- [6] Elsayed, Ahmed K, Selvaraj Vimalraj, Manjula Nandakumar, and Essam M Abdelalim. 2021. "Insulin Resistance in Diabetes : The Promise of Using Induced Pluripotent Stem Cell Technology." *World Journal of Stem Cells* 0210, no. 3. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v13.i3.221>.
- [7] Galicia-Garcia, Unai, Asier Benito-Vicente, Shifa Jebari, Asier Larrea-Sebal, Haziq Siddiqi, Kepa B. Uribe, Helena Ostolaza, and César Martín. 2020. "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus." *International Journal of Molecular Sciences* 21, no. 17: 1–34. <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
- [8] Garber, Alan J., Yehuda Handelsman, George Grunberger, Daniel Einhorn, Martin J.

- Abrahamson, Joshua I. Barzilay, Lawrence Blonde, et al. 2020. "Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary." *Endocrine Practice* 26, no. 1: 107–39. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
- [9] Ghasemi-Dehnoo, Maryam, Hossein Amini-Khoei, Zahra Lorigooini, and Mahmoud Rafieian-Kopaei. 2020. "Oxidative Stress and Antioxidants in Diabetes Mellitus." *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 13, no. 10: 431–38. <https://doi.org/10.4103/1995-7645.291036>.
- [10] Kanwugu, Osman N, Tatiana V Glukhareva, Irina G Danilova, and G Elena. 2021. "Natural Antioxidants in Diabetes Treatment and Management: Prospects of Astaxanthin." *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 0, no. 0: 1–24. <https://doi.org/10.1080/10408398.2021.1881434>.
- [11] Khan, Ahmad Nawaz, Rahmat Ali Khan, Mushtaq Ahmad, and Nadia Mushtaq. 2020. "Role of Antioxidant in Oxidative Stress and Diabetes Mellitus." *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry* 3, no. 6: 217–20. <https://doi.org/10.47485/2693-2458/1009>.
- [12] Khutami, Chindiana, Sri Adi Sumiwi, Nur Kusaira, and Khairul Ikram. 2022. "The Effects of Antioxidants from Natural Products on Obesity , Dyslipidemia , Diabetes and Their Molecular Signaling Mechanism."
- [13] Li, Mengwei, Xiaowei Chi, Ying Wang, Sarra Setrerrahmane, Wenwei Xie, and Hanmei Xu. 2022. "Trends in Insulin Resistance: Insights into Mechanisms and Therapeutic Strategy." *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7, no. 1: 216. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-01073-0>.
- [14] Moens, Celine, Christo JF Muller, and Luc Bouwens. 2022. "In Vitro Comparison of Various Antioxidants and Flavonoids from Rooibos as Beta Cell Protectants against Lipotoxicity and Oxidative Stress-Induced Cell Death." *PLoS ONE* 17, no. 5: 1–16. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268551>.
- [15] Ohiagu, Franklyn O., Paul C. Chikezie, and Chinwendu M. Chikezie. 2021a. "Pathophysiology of Diabetes Mellitus Complications: Metabolic Events and Control." *Biomedical Research and Therapy* 8, no. 3: 4243–57. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v8i3.663>.
- [16] ———. 2021b. "Pathophysiology of Diabetes Mellitus Complications: Metabolic Events and Control." *Biomedical Research and Therapy* 8, no. 3: 4243–57. <https://doi.org/10.15419/bmrat.v8i3.663>.
- [17] Pasupuleti, Visweswara Rao, Chandra Sekhar Arigela, Siew Hua Gan, Sirajudeen Kuttulebbai Nainamohamed Salam, Kumara Thevan Krishnan, Nurhanan Abdul Rahman, and Mohammad Saffree Jeffree. 2020. "A Review on Oxidative Stress, Diabetic Complications, and the Roles of Honey Polyphenols." *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8878172>.
- [18] Pérez-García, Ana, Marta Torrecilla-Parra, Mario Fernández-De Frutos, Yolanda Martín-Martín, Virginia Pardo-Marqués, and Cristina M. Ramírez. 2022. "Posttranscriptional Regulation of Insulin Resistance Implications for Metabolic Diseases." *Biomolecules* 12, no. 2. <https://doi.org/10.3390/biom12020208>.

- [19] Pilszyk, Aleksandra, Magdalena Niebrzydowska, Zuzanna Pilszyk, Magdalena Wierzchowska-Opoka, and Żaneta Kimber-Trojnar. 2022. "Incretins as a Potential Treatment Option for Gestational Diabetes Mellitus." *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 17. <https://doi.org/10.3390/ijms231710101>.
- [20] Shaikh, Sibhghatulla, Eun-ju Lee, Khurshid Ahmad, Syed-sayeed Ahmad, Jeong-ho Lim, and Inho Choi. 2021. "A Comprehensive Review and Perspective on Natural Sources as Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors for Management of Diabetes." *Pharmaceuticals* 14, no. 591: 1–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/ph14060591>.
- [21] Singh, Anju, Ritushree Kukreti, Luciano Saso, and Shrikant Kukreti. 2022. "Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes." *Molecules* 27: 950–69. <https://doi.org/https://doi.org/10.3390/molecules27030950>.
- [22] Singh, Atamjit, Nikhita Ghai, and Preet Mohinder Singh Bedi. 2022. "Molecular Mechanisms Involved in Insulin Resistance: Recent Updates and Future Challenges." In *Evolving Concepts in Insulin Resistance*, edited by Dr. Marco Infante, 1–19. IntechOpen. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.104806>.
- [23] Suresh, Varuna, Amala Reddy, Pavithra Muthukumar, and Thendarl Selvam. 2021. "Antioxidants: Pharmacotherapeutic Boon for Diabetes." In *Antioxidant: Benefits, Sources, and Mechanism of Action*, edited by Viduranga Waisundara, 1–8. London: IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.98587>.
- [24] Tan, Qiming, Seun E. Akindehin, Camila E. Orsso, Richelle C. Waldner, Richard D. DiMarchi, Timo D. Müller, and Andrea M. Haqq. 2022. "Recent Advances in Incretin-Based Pharmacotherapies for the Treatment of Obesity and Diabetes." *Frontiers in Endocrinology* 13, no. March: 1–16. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.838410>.
- [25] Tomic, Dunya, Jonathan E. Shaw, and Dianna J. Magliano. 2022. "The Burden and Risks of Emerging Complications of Diabetes Mellitus." *Nature Reviews Endocrinology* 18, no. 9: 525–39. <https://doi.org/10.1038/s41574-022-00690-7>.
- [26] Yin, Ruili, Yongsong Xu, Xin Wang, Longyan Yang, and Dong Zhao. 2022. "Role of Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors in the New Era of Antidiabetic Treatment." *Molecules* 13, no. 2: 85–96. <https://doi.org/10.4239/wjd.v13.i2.85>.