

EKSPLORASI POTENSI KAROTENOID SEBAGAI TERAPI PENDUKUNG PADA DIABETES MELLITUS TIPE 2: REVIEW ARTIKEL

Soufa Malita¹, Rahmah Dara Ayunda^{2*}

¹ Biokimia, Program Studi Teknologi Pangan, Institut Teknologi dan Kesehatan Aspirasi, Lombok Timur, Indonesia.

² Biokimia, Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Mataram, Mataram, Indonesia.

DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v15i3.10393>

Article Info

Received : May 21, 2026

Revised : June 30, 2026

Accepted : July 27, 2026

Abstract: Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat resistensi insulin dan disfungsi progresif sel β pankreas. Hiperglikemia kronis dan lipotoksitas meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang memicu stres oksidatif, inflamasi, gangguan sinyal insulin, serta kerusakan sel β pankreas. Mengingat pentingnya peran stres oksidatif dalam patogenesis DMT2, senyawa antioksidan alami memperoleh perhatian sebagai terapi pendukung yang potensial. Tinjauan ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi karotenoid sebagai agen terapi pendukung dalam pencegahan DMT2. Metode yang digunakan berupa *literature review* melalui penelusuran basis data elektronik, meliputi Google Scholar, ScienceDirect, ProQuest, dan PubMed terhadap artikel yang dipublikasikan pada tahun 2016–2026. Artikel yang dipilih mencakup artikel tinjauan, studi praklinis, dan studi klinis yang membahas efek karotenoid terhadap DMT2. Berbagai bukti ilmiah menunjukkan bahwa karotenoid, khususnya likopen, astaxanthin, β -karoten, dan lutein, memiliki aktivitas antidiabetik yang signifikan melalui berbagai mekanisme molekuler. Senyawa tersebut berperan sebagai antioksidan dengan menurunkan stres oksidatif, menekan jalur inflamasi, melindungi sel β pankreas, meningkatkan sensitivitas insulin, serta meningkatkan transpor glukosa melalui modulasi jalur sinyal PI3K/Akt dan AMPK. Secara keseluruhan, karotenoid menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai intervensi nutrasetika untuk mencegah dan memperlambat progresivitas DMT2. Namun, penelitian klinis berskala besar masih diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas jangka panjang serta aplikasinya sebagai terapi pada manusia.

Keywords: Karotenoid; Diabetes Mellitus Tipe 2; Resistensi Insulin; Antioksidan.

Citation: Malita, S., & Ayunda, R.D. 2026. Eksplorasi Potensi Karotenoid sebagai Terapi Pendukung pada Diabetes Mellitus Tipe 2: Review Artikel. *Jurnal Kedokteran Unram*, 15 (3), 140-149. DOI: <https://doi.org/10.29303/jk.v15i3.10393>

Pendahuluan

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) telah menjadi ancaman kesehatan global dengan prevalensi yang terus meningkat. Secara patofisiologis, perkembangan penyakit ini sangat dipengaruhi oleh stres oksidatif dan

peradangan sistemik yang dapat mengganggu sensitivitas insulin serta fungsi sel β pankreas (Zhang et al., 2024). Penyakit metabolik kronis ini ditandai dengan peningkatan kadar gula darah atau hiperglikemia yang berkembang secara progresif

Email: soufa.malita@gmail.com

sebagai akibat dari kombinasi resistensi insulin perifer dan penurunan fungsi atau disfungsi sel β pankreas (ADA, 2023; Chaidir et al., 2024; Jin & Arroo, 2023). Peningkatan prevalensi DMT2 berbanding lurus dengan tren perubahan gaya hidup modern, seperti urbanisasi, pola diet tinggi kalori, kurangnya aktivitas fisik, serta tingginya angka obesitas (WHO, 2023). Faktor-faktor yang dapat dimodifikasi ini secara kolektif memicu peradangan sistemik kronis dan stres oksidatif di dalam tubuh, yang dapat memicu patogenesis resistensi insulin.

Kondisi Hiperglikemia kronis dan lipotoksisitas pada pasien DMT2 yang tidak terkontrol menjadi pemicu utama stres oksidatif dan peradangan sistemik. Tingginya konsentrasi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dapat menyebabkan apoptosis dan penurunan massa sel β pankreas yang secara alami memiliki pertahanan antioksidan endogen yang rendah, serta mengganggu jalur sinyal insulin di jaringan perifer (Böhm et al., 2021). Selain itu juga dapat menyebabkan kerusakan pada protein, lipid, dan DNA, yang pada akhirnya memicu dan memperburuk DMT2, mempercepat progresi komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. Selain itu, gangguan hipertrigliseridemia juga sering terjadi pada pasien DM tipe 2, yang berkaitan erat dengan penurunan sensitivitas insulin (crupu et al., 2023; Lem et al., 2021).

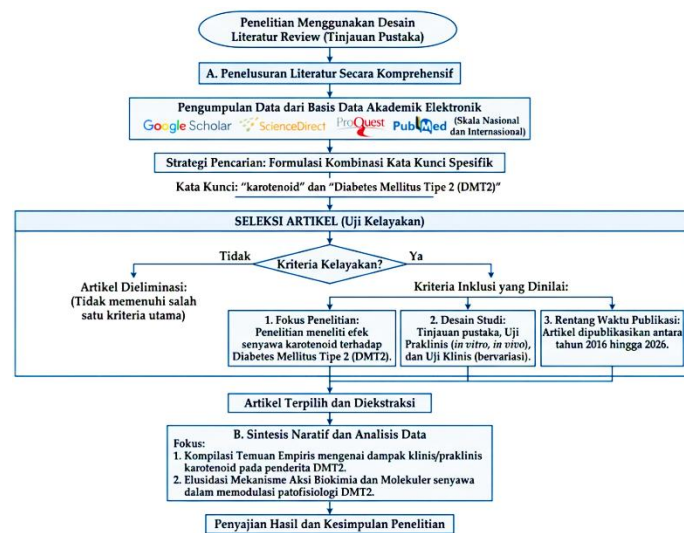
Beberapa tahun terakhir, terdapat minat yang besar terhadap penggunaan senyawa bioaktif dari tanaman, khususnya karotenoid, sebagai agen antioksidan alami untuk mencegah diabetes. Karotenoid merupakan molekul C40 tetraterpenoid yang disintesis oleh tanaman dan mikroorganisme, yang dikenal memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat (Saini et al., 2022). Karotenoid seperti β -karoten, lutein, zeaxanthin, dan astaxanthin memiliki aktivitas biologis yang luas, termasuk efek anti-inflamasi, antidiabetik, dan sitoprotektif. Penelitian menunjukkan bahwa suplementasi karotenoid mampu meningkatkan antioksidan dan melindungi sel- β pankreas dari kerusakan, sehingga membantu meningkatkan sekresi insulin. Oleh karena itu, eksplorasi lebih lanjut diperlukan dalam upaya mencegah dan menghambat progresi komplikasi pada penderita DMT2 (Soviana et al., 2025).

Indonesia memiliki kekayaan hayati melimpah sebagai sumber karotenoid yang terkandung dalam berbagai bahan pangan harian, mulai dari sayuran, buah-buahan, hingga tanaman herbal lokal (Oktavia & Hidayah, 2022; Qodri, 2024). Berbagai studi terbaru menunjukkan bahwa intervensi karotenoid seperti likopen, astaxanthin, dan β -karoten tidak hanya berperan sebagai penangkap radikal bebas (*singlet oxygen quenchers*) secara langsung, tetapi juga mampu

mengaktifkan jalur perlindungan seluler endogen yang efektif dalam melindungi sel β pankreas, menekan peradangan jaringan adiposa, serta memulihkan sensitivitas insulin melalui optimalisasi translokasi glukosa (Coyne et al., 2021; Syukri, 2021). Mengingat potensi besar tersebut, pemahaman komprehensif mengenai mekanisme molekuler penyakit ini menjadi sangat krusial. Oleh karena itu, artikel review ini bertujuan untuk menguraikan definisi, patofisiologi, epidemiologi, dan faktor risiko Diabetes Mellitus Tipe II (DMT2), sekaligus mengkaji secara mendalam mekanisme aksi karotenoid sebagai intervensi bioaktif yang menjanjikan dalam mencegah dan mengelola progresivitas penyakit DMT2.

Metodologi

Penelitian ini menggunakan tinjauan pustaka (*literature review*) yang dilakukan melalui penelusuran literatur secara komprehensif. Pengumpulan data bersumber dari basis data akademik elektronik berskala nasional dan internasional yang diakses melalui Google Scholar, ScienceDirect, ProQuest, dan PubMed. Strategi pencarian diformulasikan menggunakan kombinasi kata kunci yang spesifik, yaitu karotenoid dan Diabetes Mellitus Tipe 2. Alur pencarian literatur dan proses seleksi seperti pada Gambar 1.



Gambar 1. Alir penelitian artikel

Seleksi artikel dilakukan berdasarkan parameter kelayakan yang mencakup:

1. Penelitian yang meneliti tentang efek senyawa karotenoid terhadap Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2).
2. Desain studi yang bervariasi, meliputi tinjauan pustaka (*literature review*), uji praklinis (*in vitro*, *in vivo*), dan uji klinis.

3. Artikel yang dipublikasikan dalam rentang waktu antara tahun 2016 hingga 2026.

Artikel yang telah memenuhi kriteria kelayakan kemudian diekstraksi untuk disintesis secara naratif. Analisis data difokuskan pada kompilasi temuan empiris mengenai dampak klinis maupun praklinis senyawa karotenoid pada penderita DMT2. Lebih lanjut, elusidasi mekanisme aksi biokimia dan molekuler dari senyawa tersebut juga ditinjau secara mendalam guna memahami perannya dalam memodulasi patofisiologi DMT2.

Pembahasan

Definisi dan Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe II

Diabetes Mellitus Tipe II (DMT2) merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia akibat resistensi insulin dan penurunan fungsi sel β pankreas, sehingga tubuh tidak mampu menjaga kadar glukosa darah tetap normal. Menurut World Health Organization (2023), diabetes mellitus terjadi akibat gangguan produksi insulin, kerja insulin, atau keduanya. DMT2 sebagai jenis yang paling dominan dan mencakup lebih dari 90% kasus diabetes di dunia. American Diabetes Association (2023) menyatakan bahwa DMT2 berkembang secara progresif akibat resistensi insulin perifer yang diikuti penurunan sekresi insulin, berbeda dengan diabetes tipe I yang disebabkan oleh destruksi autoimun sel β (WHO, 2023; ADA, 2023).

Patofisiologi DMT2 ini ditandai dengan sekresi insulin yang tidak cukup oleh sel β pankreas, resistensi insulin di jaringan dan respons sekresi insulin kompensasi yang tidak memadai. Perkembangan penyakit ini membuat gangguan pada mekanisme *feedback* sekresi insulin, sehingga membuat insulin tidak mampu mempertahankan kadar glukosa fisiologis, dan akibatnya membuat penderita mengalami hiperglikemia. Di sisi lain, resistensi insulin berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa baik di otot, hati, maupun jaringan adiposa. Meskipun kedua proses ini terjadi sejak awal patogenesis dan berkontribusi pada perkembangan penyakit, disfungsi sel β lebih dominan efeknya dibandingkan resistensi insulin dalam patogenesis DMT2. Apabila kedua hal ini muncul secara bersamaan, baik disfungsi sel β dan resistensi insulin, maka akan menyebabkan manifestasi perkembangan DMT2 meningkat drastis (Garcia, et al., 2020).

Selain itu, pasien dengan DMT2 umumnya ditandai dengan kejadian obesitas atau memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi, terutama lemak yang terdistribusi di daerah abdominal. Dalam kondisi ini, jaringan adiposa mempromosikan resistensi

insulin melalui berbagai mekanisme inflamasi, termasuk peningkatan pelepasan asam lemak bebas dan disregulasi adipokin, serta peningkatan stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif juga sangat erat kaitannya dengan kejadian DMT2 melalui berbagai mekanisme (Gambar 2). Beberapa penelitian juga menunjukkan peran dari disregulasi adipokin, peradangan/inflamasi, dan kelainan pada mikrobiota usus, serta disregulasi sistem imun juga sebagai faktor patofisiologis penting pada DMT2 (Garcia et al., 2020; Zheng et al., 2018).

Epidemiologi DM Tipe II

Menurut laporan terbaru International Diabetes Federation melalui IDF Diabetes Atlas edisi ke-11 tahun 2025, diperkirakan terdapat sekitar 589 juta orang dewasa dari usia 20 sampai 79 tahun hidup dengan diabetes pada tahun 2024 dengan prevalensi global sebesar 11,1%. Sebagian besar kasus (>90%) merupakan DMT2. Peningkatan prevalensi diabetes diproyeksikan terus terjadi hingga tahun 2050 akibat urbanisasi, pola makan tinggi gula dan lemak, obesitas, gaya hidup, serta penuaan. Negara berpenghasilan rendah dan menengah mengalami peningkatan kasus tercepat dibandingkan negara maju (Genitsaridi et al., 2026; IDF, 2025).

Indonesia termasuk salah satu negara dengan penderita diabetes tertinggi di dunia. Berdasarkan estimasi IDF Diabetes Atlas 2025, Indonesia berada pada peringkat lima besar dunia untuk jumlah penderita diabetes dewasa. Peningkatan prevalensi diabetes di Indonesia dipengaruhi oleh perubahan pola hidup, peningkatan obesitas, kurang aktivitas fisik, serta konsumsi makanan ultra-proses (IDF, 2025). Penelitian terbaru menunjukkan bahwa pola makan tinggi *processed meat* dan *sugar-sweetened beverages* berkontribusi signifikan terhadap peningkatan beban global DMT2 (Zhang et al., 2024). Penelitian proyeksi diabetes di Indonesia menunjukkan bahwa angka morbiditas dan mortalitas diabetes diperkirakan terus meningkat hingga tahun 2045 apabila faktor risiko tidak dikendalikan secara efektif (Wahidin et al., 2024).

Data proyeksi prevalensi diabetes global dari tahun 2003-2045 ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2. Proyeksi Prevelensi Diabetes Global pada Kelompok Usia 20-79 tahun (IDF, 2025)

Diabetes merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas global. International Diabetes Federation (2025), melaporkan sekitar 3,4 juta kematian pada tahun 2024 berhubungan langsung maupun tidak langsung dengan diabetes. Komplikasi DMT2 terbagi menjadi:

- Komplikasi Makrovaskular: Penyakit jantung coroner, stroke, penyakit arteri perifer.
- Komplikasi Mikrovaskular: Nefropati diabetik, retinopati diabetik, neuropati diabetik.

Faktor Risiko DMT2

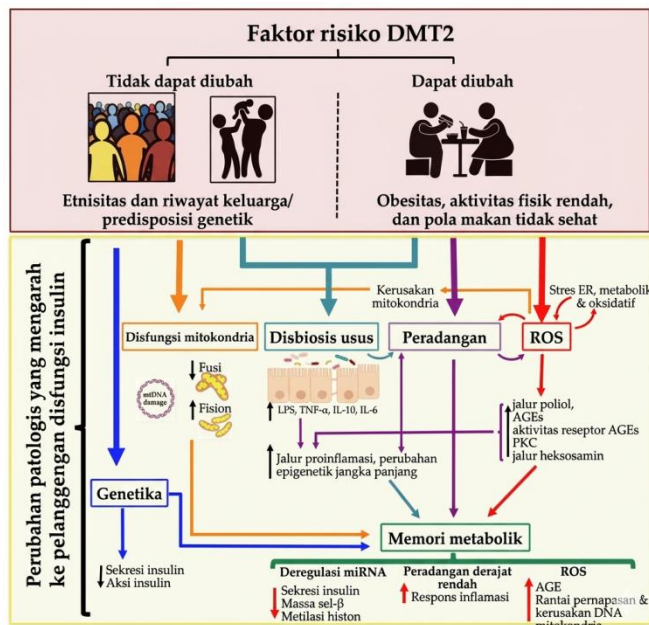
Faktor risiko Diabetes Mellitus tipe II (DMT2) terbagi menjadi faktor yang tidak dapat dimodifikasi (genetik, riwayat keluarga, dan etnisitas) dan faktor yang dapat dimodifikasi (obesitas, rendahnya aktivitas fisik, dan pola makan tidak sehat). Interaksi kompleks antara faktor genetik, metabolik, dan lingkungan berkontribusi terhadap meningkatnya prevalensi DMT2, meskipun berbagai studi epidemiologis menunjukkan bahwa sebagian besar kasus dapat dicegah melalui pengendalian faktor risiko yang dapat dimodifikasi (Garcia et al., 2020). Risiko DMT2 diketahui lebih tinggi pada individu dengan riwayat keluarga diabetes dan meningkat hingga sekitar 70% pada kembar monozigot dibandingkan kembar dizigot (Himanshu et al., 2020). Selain itu, faktor etnis juga berperan penting, terutama pada populasi Asia Selatan yang memiliki kerentanan metabolik lebih tinggi terhadap DMT2 akibat peningkatan lemak visceral dan adipositas abdominal, bahkan pada indeks massa tubuh yang relatif rendah (Misra et al., 2025; Nagai et al., 2026).

Faktor risiko DMT2 yang dapat dimodifikasi adalah faktor nutrisi. Konsumsi diet berkalori tinggi yang mengandung sejumlah besar lemak dan karbohidrat secara terus menerus dapat meningkatkan

glukosa darah serta komponen komponen lipid, seperti *very low density lipoprotein* (VLDL), kilomikron, dan sisa-sisa kilomikron yang kaya akan trigliserida. Hal ini dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi spesies oksigen reaktif (ROS), yang akhirnya menyebabkan pembentukan molekul inflamasi yang abnormal serta memicu stres oksidatif. Peningkatan stres oksidatif yang berkelanjutan berkontribusi secara signifikan terhadap patogenesis DMT2 dan resistensi insulin (Garcia et al., 2020). Selain itu diet tinggi kalori ini dapat menyebabkan seseorang mengalami obesitas. Padahal obesitas sendiri menurut Yashi dan Daley (2023) merupakan faktor risiko utama terjadinya resistensi insulin yang dapat menyebabkan DMT2.

Faktor risiko lain yang dapat dimodifikasi adalah faktor aktivitas fisik. Kurangnya aktivitas fisik dan olahraga, serta peningkatan perilaku sedenter, berkaitan dengan peningkatan peradangan sistemik kronis. kondisi ini ditandai oleh peningkatan peradangan sistemik kronis akibat pelepasan mediator proinflamasi, seperti IL-6, CRP, TNF- α , dan IL-1, yang memicu terjadinya peradangan metabolik. Tingginya tingkat peradangan yang terjadi akan memicu juga peningkatan stres oksidatif di dalam tubuh.

Gangguan mikrobiota usus (dysbiosis usus) bisa menjadi salah satu faktor risiko DMT2. Mikroorganisme yang tinggal di usus menghasilkan banyak metabolit yang berkontribusi pada fisiologi individu yang sehat. Namun, perubahan akibat beberapa faktor, seperti usia, nutrisi, gaya hidup, predisposisi genetik, atau penyakit yang mendasari dapat mempengaruhi proporsi metabolit yang diproduksi mikrobiota usus sehingga mengarah pada gangguan metabolisme yang dapat berujung pada penyakit. Pada penelitian Li *et.al* (2017) dengan menggunakan hewan coba mencit, diet tinggi lemak dapat meningkatkan produksi lipopolisakarida (bakteri Gram-negatif) hingga tiga kali lipat, sehingga berkontribusi pada peradangan dan resistensi insulin. Selain itu, dysbiosis usus dapat mengurangi sintesis asam lemak rantai pendek yang mendukung integritas penghalang usus, proliferasi sel β pankreas, dan biosintesis insulin. Dysbiosis juga dapat mengganggu produksi metabolit lainnya seperti asam amino bercabang dan trimetilamina sehingga mengganggu homeostasis glukosa dan memicu perkembangan DMT2 (Garcia et al., 2020).



Gambar 3. Hubungan faktor risiko dengan patofisiologi DMT2 dari berbagai mekanisme (Garcia et al., 2020).

Kombinasi faktor genetik, metabolik, dan lingkungan yang saling berinteraksi membentuk faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi (etnisitas dan riwayat keluarga/predisposisi genetik) dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi (obesitas, aktivitas fisik rendah, dan diet tidak sehat). Keadaan ini mempengaruhi fungsi sel yang mengakibatkan perubahan patologis yang kompleks yang saling mempengaruhi dan menyebabkan berlanjutnya disfungsi insulin (Garcia et al., 2020).

Karotenoid

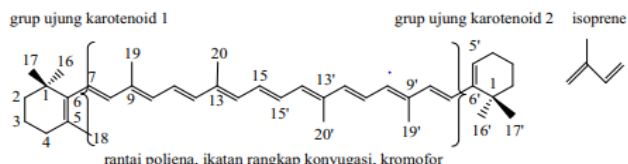
Karotenoid merupakan salah satu metabolit sekunder yang dihasilkan oleh tanaman sebagai pembentuk zat warna pada tanaman tersebut. Zat warna yang dihasilkan oleh senyawa ini membentuk spektrum dengan panjang gelombang 400-550 nm dan menghasilkan pigmen warna kuning, jingga hingga merah (Syukri, 2021). Karotenoid secara alami dapat disintesis oleh organisme fotototrof darat dan air, seperti tumbuhan, mikroalga, dan makroalga. Bahkan Saini, *et.al* (2022) menyebutkan bahwa beberapa bakteri nonfotosintetik, serangga dan fungi juga dapat mensintesis senyawa ini. Berdasarkan *Carotenoid Database* hingga Juni 2020 sudah terdata sebanyak 1204 karotenoid alami yang disintesis oleh 722 jenis organisme.

Biosintesis karotenoid berlangsung melalui jalur isoprenoid, khususnya jalur methylerythritol phosphate (MEP) pada plastida tumbuhan, yang

menghasilkan prekursor dasar berupa isopentenyl pyrophosphate (IPP) dan dimethylallyl pyrophosphate (DMAPP). Tahap awal biosintesis karotenoid dimulai dari kondensasi dua molekul geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) yang dikatalisis oleh enzim phytoene synthase (PSY) untuk membentuk phytoene, senyawa karotenoid tak berwarna. Proses ini merupakan tahap pembatas laju (*rate-limiting step*) dalam jalur biosintesis karotenoid dan sangat menentukan jumlah karotenoid yang dihasilkan dalam jaringan tanaman (Sun & Li, 2020). Phytoene selanjutnya mengalami serangkaian reaksi desaturasi dan isomerisasi yang dikatalisis oleh phytoene desaturase (PDS), carotene desaturase (ZDS), serta carotenoid isomerase (CRTISO) hingga terbentuk likopen, pigmen merah yang menjadi titik percabangan utama dalam jalur biosintesis karotenoid (Stra et al., 2023; Sun et al., 2022).

Likopen mengalami proses siklisasi melalui aktivitas enzim lycopene β -cyclase (LCYB) dan lycopene ϵ -cyclase (LCYE) sehingga menghasilkan karotenoid siklik, seperti β -karoten dan α -karoten, yang selanjutnya dimodifikasi melalui reaksi hidroksilasi, epoksidasi, dan ketolasi menjadi xantofil, termasuk lutein, zeaxanthin, dan violaxanthin. Berbagai senyawa karotenoid tersebut berperan penting dalam melindungi fotosistem dari kerusakan akibat cahaya berlebih serta bertindak sebagai antioksidan efektif (Hirschberg, 2001; Zheng et al., 2020; Sun & Li, 2020; Ahrazem et al., 2022). Biosintesis karotenoid diatur oleh ekspresi gen, perkembangan jaringan, cahaya, dan stres lingkungan, serta berinteraksi dengan jalur metabolisme lain, seperti biosintesis klorofil dan hormon abscisic acid (ABA), yang menunjukkan perannya dalam pertumbuhan dan adaptasi tanaman. Oleh karena itu, pemahaman mengenai regulasi biosintesis karotenoid menjadi penting dalam pengembangan biofortifikasi dan produksi karotenoid berbasis bioteknologi untuk aplikasi pangan dan kesehatan (Ruiz-Sola and Rodríguez-Concepción, 2012).

Secara kimia, karotenoid adalah suatu molekul C40 tetraterpenoid yang merupakan penggabungan delapan unit isoprenoid dari lima atom karbon (C5). Ciri khas dari unit isoprene adalah mengandung banyak atom karbon serta ikatan rangkap konjugasi. Gabungan beberapa unit isoprenoid ini yang menyebabkan senyawa karotenoid akan memiliki sifat menyerap sinar uv-vis serta memiliki sifat non-polar. Struktur dasar senyawa karotenoid dapat dilihat pada Gambar 4. Berdasarkan struktur kimia ini, penggolongan karotenoid dibagi menjadi dua, yaitu karotenoid dan karotenoid teroksigenasi atau sering disebut xantofil (Syukri, 2021).



Gambar 4. Struktur dasar senyawa karotenoid (Syukri, 2021)

Karotenoid banyak ditemukan pada sumber pangan yang biasa dikonsumsi sehari-hari, seperti umbi-umbian, kacang-kacangan, biji-bijian, sayur dan buah. Beberapa pangan lokal Indonesia yang mengandung karotenoid tinggi dari tiap kelompoknya dapat dilihat pada Tabel 1. Selain itu, karotenoid juga ditemukan dalam tanaman herbal dan tumbuhan obat yang telah digunakan secara turun-temurun oleh masyarakat. Penggunaan tanaman herbal secara empiris telah membuktikan efektivitas tanaman tersebut dalam membantu proses penyembuhan berbagai penyakit degeneratif, salah satunya adalah DMT2 (Tabel 2).

Tabel 1. Sumber karotenoid dari kelompok bahan pangan di Indonesia

Kelompok Pangan	Jenis tanaman	Nama Ilmiah	Sumber referensi
Umbi	Ubi jalar kuning	<i>Ipomoea batatas</i> L.	Purwanti et al., 2019
Kacang dan biji	Biji labu kuning	<i>Cucurbita moschata</i> Dur.	Qodri, 2024
	Kacang panjang berpolong ungu dan hijau	<i>Vigna unguiculata</i> var. <i>sesquipedalis</i>	Reswari et al., 2019
	Kacang tunggak	<i>Vigna unguiculata</i> (L.) Walp.	Hendriyani et al., 2018
Sayur	Cabai merah	<i>Capsicum annum</i>	Sari dan Mayasari, 2018
	Wortel	<i>Daucus carota</i> , L.	Agustina et al., 2019
Buah	Pepaya	<i>Carica papaya</i>	Oktavia dan Hidayah, 2022
	Buah Naga	<i>Hylocereus costaricensis</i>	Winahyu, et al., 2021

Tabel 2. Tanaman Herbal Lokal Indonesia dalam Penanganan Diabetes Mellitus Tipe II (DMT2)

Tanaman Lokal	Nama Ilmiah	Senyawa Aktif	Mekanisme Antidiabetik	Referensi
Sambiloto	<i>Andrographis</i>	Andrograp	Meningkatka	Akbar,

	<i>is paniculata</i>	holide, flavonoid	n sensitivitas insulin, menurunkan glukosa darah, antiinflamasi	2018
Kunyit	<i>Curcuma longa</i>	Kurkumin	Antioksidan, antiinflamasi, proteksi sel β pankreas, meningkatkan sensitivitas insulin	Panahi et al., 2017
Temulawak	<i>Curcuma xanthorrhiza</i>	Xanthorrhizol, kurkuminoid	Menghambat stres oksidatif, memperbaiki metabolisme glukosa dan lipid	Oon et al., 2015
Brotowali	<i>Tinospora crispa</i>	Diterpenoid, alkaloid, flavonoid	Stimulasi sekresi insulin, penurunan glukosa darah, proteksi sel β	Noor et al., 2020
Daun salam	<i>Syzygium polyanthum</i>	Eugenol, flavonoid, tanin	Menghambat α -glukosidase, menurunkan glukosa darah puasa	Lestari et al., 2018
Kayu manis Indonesia	<i>Cinnamomum burmannii</i>	Polifenol, cinnamaldehyde	Meningkatkan sensitivitas insulin, antioksidan	Zare et al., 2019

Mekanisme Aksi Karotenoid dalam DMT2 (3 mekanisme)

Aktivitas Antioksidan Karotenoid dan Perlindungan Sel β -Pankreas pada DMT2

Pada DMT2, hiperglikemia kronis dan kelebihan asam lemak bebas memicu produksi ROS yang berlebihan di mitokondria sel β pankreas. Kondisi ini menyebabkan stres oksidatif yang progresif, karena sel β secara fisiologis memiliki ekspresi enzim antioksidan seperti superoxide dismutase, katalase, dan glutathione peroxidase yang relatif rendah dibandingkan jaringan lain. Akumulasi ROS mengakibatkan peroksidasi lipid membran, kerusakan DNA, dan disfungsi mitokondria, yang akhirnya

mempercepat apoptosis dan penurunan massa sel β pada DMT2 (Kaulmann & Bohn, 2016).

Karotenoid seperti likopen, β -karoten, lutein, dan astaxanthin memiliki aktivitas antioksidan kuat yang mampu menetralkan radikal bebas, menghambat peroksidasi lipid, serta melindungi membran dan mitokondria sel β pankreas dari kerusakan oksidatif melalui mekanisme singlet oxygen quenching. Studi eksperimental menunjukkan bahwa suplementasi likopen dapat menurunkan kadar malondialdehid (MDA), meningkatkan aktivitas enzim antioksidan, dan mengurangi kerusakan struktural sel β pada tikus diabetes (Zhang et al., 2018). Selain itu, karotenoid juga memperkuat sistem pertahanan antioksidan endogen melalui aktivasi jalur nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), yang meningkatkan ekspresi enzim antioksidan seperti heme oxygenase-1 (HO-1) dan NAD(P)H quinone oxidoreductase-1, sehingga membantu sel β menghadapi glukotoksitas dan lipotoksitas. Astaxanthin diketahui mampu menginduksi translokasi Nrf2 ke nukleus dan meningkatkan kelangsungan hidup serta fungsi sekretorik insulin pada sel β pankreas (Saw et al., 2016; Böhm et al., 2021).

Pada DMT2, stres oksidatif juga berkaitan erat dengan *endoplasmic reticulum stress* (ER stress), yang mengganggu pemrosesan dan pelipatan proinsulin. Aktivasi ER stress kronis menginduksi jalur apoptotik melalui CHOP dan caspase, yang mempercepat kehilangan sel β . Karotenoid, terutama astaxanthin, mampu menekan aktivasi ER stress dan mengurangi sinyal pro-apoptotik yang dipicu oleh hiperglikemia dan dislipidemia, sehingga membantu mempertahankan integritas sel β (Fenni et al., 2017; Böhm et al., 2021). Selain itu, stres oksidatif pada DMT2 mengaktifkan jalur inflamasi NF- κ B dan JNK, untuk meningkatkan produksi sitokin sitotoksik seperti TNF- α dan IL-1 β , yang secara langsung merusak sel β . Likopen terbukti menekan aktivasi jalur inflamasi ini, menurunkan inflamasi jaringan pankreas dan meningkatkan sensitivitas insulin, baik pada model hewan maupun pada pasien DMT2 (Ghazizadeh et al., 2017; Zhao et al., 2019).

Peningkatan Sensitivitas Insulin dan Transpor Glukosa oleh Karotenoid pada DMT2

Resistensi insulin merupakan ciri utama DMT2, ditandai oleh menurunnya respons jaringan perifer seperti jaringan adiposa, hepar dan otot rangka terhadap insulin. Pada tingkat molekuler, kondisi ini melibatkan gangguan fosforilasi insulin receptor (IR), insulin receptor substrate-1 (IRS-1), dan protein kinase B (Akt), yang pada akhirnya menurunkan translokasi *glucose transporter type 4* (GLUT-4) ke membran sel.

Stres oksidatif dan inflamasi kronis pada DMT2 memperburuk gangguan ini dengan mengaktifkan jalur JNK dan NF- κ B, yang menyebabkan fosforilasi serin IRS-1 dan menghambat sinyal insulin (Kaulmann & Bohn, 2016; Zhao et al., 2019).

Karotenoid diketahui dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan menekan stres oksidatif dan mengaktifkan kembali jalur sinyal insulin. Astaxanthin terbukti meningkatkan fosforilasi IRS-1 dan Akt, sehingga memulihkan jalur PI3K/Akt yang esensial untuk transport glukosa. Pada model tikus dengan diet tinggi lemak, suplementasi astaxanthin meningkatkan ekspresi dan translokasi GLUT-4 di jaringan otot rangka dan adiposa, yang menghasilkan peningkatan signifikan ambilan glukosa dan penurunan kadar glukosa darah puasa (Saw et al., 2016; Böhm et al., 2021). Mekanisme ini sangat penting pada DMT2 karena otot rangka menyumbang lebih dari 70% ambilan glukosa pascaprandial.

Likopen dan β -karoten juga menunjukkan efek serupa melalui modulasi jalur insulin dan adipokin. Likopen meningkatkan kadar adiponektin, hormon yang meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengaktifkan AMP-activated protein kinase (AMPK). Aktivasi AMPK meningkatkan oksidasi asam lemak dan memfasilitasi translokasi GLUT-4 secara independen dari insulin, sehingga memperbaiki pengambilan glukosa pada jaringan yang resisten insulin (Fenni et al., 2017; Coyne et al., 2021). Studi kohort menunjukkan bahwa kadar plasma karotenoid yang lebih tinggi, khususnya β -karoten dan lutein, berkorelasi signifikan dengan nilai HOMA-IR yang lebih rendah dan toleransi glukosa yang lebih baik pada populasi dewasa (Coyne et al., 2021).

Selain itu, karotenoid juga memperbaiki sensitivitas insulin melalui penurunan lipotoksitas. Pada DMT2, akumulasi trigliserida dan asam lemak bebas dalam otot dan hepar menghambat sinyal insulin melalui aktivasi protein kinase C (PKC). Karotenoid, terutama astaxanthin, menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan oksidasi asam lemak melalui aktivasi peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR- α) dan AMPK, sehingga mengurangi interferensi lipid terhadap jalur PI3K/Akt (Böhm et al., 2021; Zhao et al., 2019). Efek ini membantu memulihkan sensitivitas insulin pada jaringan metabolik utama.

Karotenoid juga menghambat inflamasi jaringan adiposa, yang merupakan sumber utama sitokin pro-resistensi insulin. Likopen terbukti menekan ekspresi TNF- α dan IL-6 serta menurunkan infiltrasi makrofag pada jaringan adiposa, yang berkontribusi pada pemulihan fungsi insulin receptor dan IRS-1 (Fenni et al., 2017; Ghazizadeh et al., 2017).

Dengan menekan inflamasi dan stres oksidatif secara bersamaan, karotenoid menciptakan lingkungan seluler yang mendukung sinyal insulin yang lebih efisien.

Kesimpulan

Karotenoid merupakan agen bioaktif sebagai terapi pendukung Diabetes Mellitus Tipe 2 (DMT2). Melalui mekanisme sinergis yang melibatkan aktivasi jalur Nrf2 dan optimalisasi translokasi GLUT-4, karotenoid terbukti mampu melindungi sel β pankreas sekaligus memperbaiki resistensi insulin perifer. Secara praktis, pemanfaatan sumber karotenoid dari pangan fungsional lokal Indonesia berpotensi besar menjadi strategi preventif di tengah meningkatnya prevalensi DMT2 secara global. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai aspek bioavailabilitas dan interaksi molekuler jangka panjang untuk menggunakan karotenoid sebagai terapi pendukung DMT2.

References

- Agustina, A., Hidayati, N., Susanti, P., (2019). Penetapan Kadara Beta Karoten pada Wortel (*Daucus carota*, L.) Mentah dan Wortel Rebus dengan Spektrofotometri Visibel. *JFSP*, 5(1): 7-13.
- Akbar, S. (2018) 'Andrographis paniculata: A review of pharmacological activities and clinical effects', *Journal of Ethnopharmacology*, 223, pp. 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.05.021>
- American Diabetes Association (2023) 'Classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes—2023', *Diabetes Care*, 46(Supplement_1), pp. S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
- Böhm, V., Lietz, G., Olmedilla-Alonso, B., Phelan, D., Reboul, E., Bánati, D., Borel, P., Corte-Real, J., de Lera, A.R., Desmarchelier, C., Dulinska-Litewka, J., Landrier, J.F., Milisav, I., Nolan, J., Riso, P., Roob, J.M., Valanou, E. & Winkelmann, J. (2021). **From carotenoid intake to carotenoid blood and tissue concentrations – implications for dietary intake recommendations.** *Molecular Nutrition & Food Research*, 65(6), 2000667. <https://doi.org/10.1002/mnfr.202000667>
- Carotenoid Database. (2020). *Carotenoid Database*. <http://carotenoiddb.jp/>
- Chaidir, A. F., Muchsin, A. H., Makmun, A., Rachman, M. E., & Iskandars, D. (2024). Karakteristik Penyandang Diabetes Melitus Tipe 2. *Fakumi Medical Journal: Jurnal Mahasiswa Kedokteran*, 4(8), 613-620. <https://fmj.fk.umi.ac.id/index.php/fmj>
- Coyne, T., Ibiebele, T.I., McNaughton, S., Rutishauser, I.H.E., O'Dea, K. & Hodge, A.M. (2021). **Plasma carotenoids are associated with insulin sensitivity and type 2 diabetes risk.** *Nutrients*, 13(3), 924. <https://doi.org/10.3390/nu13030924>
- Crupi, P., Faienza, M. F., Naeem, M. Y., Corbo, F., Clodoveo, M. L., & Muraglia, M. (2023). Overview of the Potential Beneficial Effects of Carotenoids on Consumer Health and Well-Being. *Antioxidants*, 12(5), 1069. <https://doi.org/10.3390/antiox12051069>
- Fenni, S., Hammou, H., Astier, J., Bonnet, L., Karkeni, E., Couturier, C., Tourniaire, F. & Landrier, J.F. (2017). **Lycopene and tomato powder improve glucose metabolism in mice by increasing insulin sensitivity and reducing inflammation.** *Molecular Nutrition & Food Research*, 61(1), 1600309. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201600309>
- Garcia, U.G., Vicente, A.B., Jebari, S., Sebal, A.L., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolasa, H., Martin, C., (2020). Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Mol. Sci.* 21 (6275) ; 1-34 doi:10.3390/ijms21176275
- Genitsaridi, I., Salpea, P., Salim, A., Sajjadi, S. F., Tomic, D., James, S., et al. (2026). *11th edition of the IDF Diabetes Atlas: Global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050.* The Lancet Diabetes & Endocrinology, 14(2), 149–156. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(25\)00299-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(25)00299-2)
- Ghazizadeh, H., Keshavarz, S.A., Mirzaei, K. & Jamshidi, M. (2017). **Anti-inflammatory effects of lycopene in type 2 diabetic patients.** *Nutrition*, 35, 18–23. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.010>
- Hendriyani, I.S., Nurcahyati, Y., Setiyari, N., (2018). Kandungan klorofil dan karotenoid Kacang Tunggak (*Vigna unguiculata* (L.) Walp.) pada umur tanaman yang berbeda. *Jurnal Biologi Tropika*, 1(2): 38-43.
- Himanshu, D., Ali, W., Wamique, M., (2020). Type 2 diabetes mellitus: pathogenesis and genetic diagnosis. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 19:1959–1966; <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00641-x>
- Hirschberg, J. (2001) 'Carotenoid biosynthesis in flowering plants', *Current Opinion in Plant Biology*, 4(3), pp. 210–218. [https://doi.org/10.1016/S1369-5266\(00\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S1369-5266(00)00163-1)
- International Diabetes Federation. (2025). *IDF Diabetes Atlas 11th Edition*. Brussels: International Diabetes Federation.
- Jin, Y., & Arroo, R. (2023). The protective effects of flavonoids and carotenoids against diabetic complications—A review of in vivo evidence. *Frontiers in Nutrition*, 10, 1020950. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1020950>
- Kaulmann, A. & Bohn, T. (2016). **Carotenoids, inflammation, and oxidative stress—implications of cellular signaling pathways.** *Nutrition Research*,

- 36(11), 119-131. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2016.03.012>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2017). Profil Penyakit Tidak Menular Tahun 2017. Lembaga Penerbit Balitbangkes.
- Lem, D. W., Gierhart, D. L., & Davey, P. G. (2021). A Systematic Review of Carotenoids in the Management of Diabetic Retinopathy. *Nutrients*, 13(7), 2441. <https://doi.org/10.3390/nu13072441>
- Lestari, D., Sari, D.P. and Suryanto, E. (2018) 'Antidiabetic activity of *Syzygium polyanthum* leaves', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 11(1), pp. 144-147. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i1.22138>
- Li, X., Watanabe, K., Kimura, I. (2017). Gut Microbiota Dysbiosis Drives and Implies Novel Therapeutic Strategies for Diabetes Mellitus and Related Metabolic Diseases. *Front. Immunol.* 8: 1882.
- Misra, A., Gopalan, H., & Unnikrishnan, R. (2025). Type 2 diabetes in South Asians. *BMJ*, 390, e079801. <https://doi.org/10.1136/bmj-2024-079801>
- Nagai, K., Chung, H. F., Mishra, G. D., Dobson, A. J., Sowers, S., & InterLACE Consortium. (2026). Race/ethnicity, body mass index, and risk of type 2 diabetes in women: A pooled analysis of 15 cohort studies. *Diabetes Care*, 49(2), 247-256. <https://doi.org/10.2337/dc25-1478>
- Noor, H., Ashcroft, F.M. and Arumugam, P. (2020) 'Tinospora crispa: a review of antidiabetic properties and mechanisms', *Journal of Herbal Medicine*, 24, 100392. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100392>
- Oktavia, I., Hidayah, N.R., (2022). Aktivitas Antioksidan dari Ekstrak Senyawa Bioaktif Karotenoid Buah Pepaya (*Carica papaya*) Menggunakan Metode DPPH. *Jurnal Pharma Bakta*, 2(2): 16-23.
- Oon, S.F., Nallappan, M., Tee, T.T., Shohaimi, S., Kassim, N.K., Sa'ariwijaya, M.S.F. and Cheah, Y.H. (2015) 'Xanthorrhizol: a review of its pharmacological activities', *Journal of Ethnopharmacology*, 175, pp. 75-91. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.010>
- Panahi, Y., Khalili, N., Sahebi, E., Namazi, S., Reiner, Ž., Majeed, M. and Sahebkar, A. (2017) 'Curcuminoids plus piperine improve glycemic control in type 2 diabetes', *Complementary Therapies in Medicine*, 33, pp. 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2017.05.004>
- Purwanti, A., Putri, M.E.V., Alviyanti, N., (2019). Optimasi Ekstraksi β -Karoten Ubi Jalar Kuning (*Ipomoea batatas* .L) Sebagai Sumber Potensial Pigmen Alami. Prosiding Nasional Rekayasa Teknologi Industri dan Informasi XIV Tahun 2019 (ReTII): 414-419.
- Qodri, U.L., (2024). Komposisi β -karoten pada Biji Labu Kuning (*Cucurbita moschata* Durh) Menggunakan Variasi Pelarut. *Jurnal Sains dan Teknologi* 5 (3): 991-994.
- Reswari, H.A., Syukur, M., Suwarno, W.B., (2019). Kandungan Antosianin dan Karotenoid serta Komponen Produksi pada Berbagai Genotipe Kacang Panjang Berpolong Ungu dan Hijau. *J. Agron. Indonesia*, 47(1):61-67.
- Saini, R.K., Prasad, P., Lokesh, V., Shang, X., Shin, J., Keum, Y.-S., Lee, J.-H. (2022) Carotenoids: Dietary Sources, Extraction, Encapsulation, Bioavailability, and Health Benefits—A Review of Recent Advancements. *Antioxidants*, 11(795): 1-34. <https://doi.org/10.3390/antiox11040795>.
- Sari, A.E., Mayasari, E., 2018. Analisa Beta Karoten pada Sayuran Lokal di Indonesia. *J.Mit.Kes*, 1(1): 16-19.
- Saw, C.L.L., Guo, Y., Yang, A.Y., Paredes-Gonzalez, X., Ramirez, C., Pung, D., Kong, A.N.T. (2016). **Astaxanthin activates Nrf2 and protects pancreatic β -cells against oxidative stress.** *Journal of Nutritional Biochemistry*, 28, 45-54. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.01>
- Soviana, E., Aviarani, T., & Arum, P. (2025). Pengaruh Suplementasi β -Carotene terhadap Kadar Trigliserida Studi pada Tikus Wistar Diabetes Mellitus Tipe 2 yang Diberikan Pakan Tinggi Lemak dan Diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide. *Amerta Nutrition*, 9(3), 496-505. <https://doi.org/10.20473/amnt.v9i3.2025.496-505>
- Stra, A., Almarwaey, L. O., Alagoz, Y., Moreno, J. C., & Al-Babili, S. (2023). *Carotenoid metabolism: New insights and synthetic approaches.* *Frontiers in Plant Science*, 13, 1072061. <https://doi.org/10.3389/fpls.2022.1072061>
- Sun, T., & Li, L. (2020). Toward the 'golden' era: The status quo of carotenoid metabolic engineering in plants. *Plant Communications*, 1(1), 100006. <https://doi.org/10.1016/j.xplc.2019.100006>
- Sun, T., Rao, S., Zhou, X., & Li, L. (2022). *Plant carotenoids: Recent advances and future perspectives.* *Molecular Horticulture*, 2(1), 3. <https://doi.org/10.1186/s43897-022-00023-2>
- Syukri, D. (2021). *Pengetahuan Dasar Tentang Senyawa Karotenoid sebagai Bahan Baku Produksi Produk Olahan Hasil Pertanian.* Padang: Andalas University Press.
- Wahidin, M., Achadi, A., Besral, B., Kosen, S., Nadjib, M., Nurwahyuni, A., et al. (2024). Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Scientific Reports*, 14, 5424. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2>

- World Health Organization. (2023). *Diabetes*.
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Xie, D., You, F., Li, C., Zhou, D., Yang, L., & Liu, F. (2025). Association between circulating carotenoids and the risk of type 2 diabetes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Scientific Reports*, 15. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98022-y>
- Yashi K, Daley SF. Obesity and Type 2 Diabetes. (2023). In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK592412/>
- Zare, R., Heshmati, J., Fallahzadeh, H. and Moradi, S. (2019) 'Cinnamon supplementation and glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis', *Clinical Nutrition*, 38(1), pp. 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.010>
- Zhang, X., Wang, J., Jiao, J., Kan, H., & Qin, L. Q. (2024). Impact of dietary carotenoids on the risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Scientific Reports*, 14(1), 4016. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2>
- Zhang, Y., Wang, L., Zhang, J., Li, J. & Wang, Y. (2018). **Protective effects of lycopene on oxidative stress and pancreatic β -cell injury in diabetic rats.** *Molecular Medicine Reports*, 18(1), 373-380. <https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9000>
- Zhao, C.N., Tang, G.Y., Mao, Q.Q., Xu, X.Y., Qian, Y., Yu, Y.Y., Feng, X.L., Zhang, S. & Li, H.B. (2019). **Carotenoids and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of observational studies.** *Food & Function*, 10(3), 1676-1686. <https://doi.org/10.1039/C8FO02284A>
- Zheng, Y., Ley, S.H., Hu, F.B. (2018). Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat. Rev. Endocrinol*, 14: 88-98.