
REVIEW ANTIDIABETIC ASSAY : PERBANDINGAN TERHADAP AKTIVITAS ANTIDIABETIK METODE UJI IN VIVO, ENZIM, DAN SELULER

Oleh

Rifka Annisa¹, Rina Sa'diah², Nabilah³, Ratna Habibah⁴, Putri Aniffah⁵, Khusnul Khotimah⁶, Nur Apri Aulia Rahmah⁷

^{1,2,3,4,5,6,7}Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin, Indonesia

Email: rifkaannisa520@email.com

Article History:

Received: 20-06-2025

Revised: 17-07-2025

Accepted: 23-07-2025

Keywords:

α -amylase, α -glucosidase, C2C12, Dipeptidyl peptidase-4, HepG2, In vivo

Abstract: Diabetes mellitus is a chronic metabolic disorder characterized by elevated blood glucose levels, significantly impacting quality of life and global healthcare systems. The limitations of conventional therapies have driven the development of new antidiabetic compounds, particularly those derived from natural sources. This study aims to review various antidiabetic assay methods used to evaluate plant-derived compounds. A systematic qualitative literature review was conducted on scientific articles published in the last five years that present primary data on in vivo and enzyme-based antidiabetic assays. The models analyzed include HepG2, C2C12, and 3T3-L1 cell lines, as well as the enzymes α -glucosidase, α -amylase, and DPP-4. The results indicate that each model offers specific advantages in assessing glucose uptake, cell differentiation, enzyme activity, and systemic response. Combining these approaches provides a comprehensive overview of the therapeutic potential and safety of test compounds. This study highlights the importance of selecting appropriate models and the need for standardized methods to enhance the comparability and validity of results. The findings are expected to support the development of more effective, evidence-based herbal antidiabetic drugs.

PENDAHULUAN

Diabetes mellitus adalah kondisi kronis pada sistem metabolisme yang ditandai dengan lonjakan kadar glukosa darah akibat terganggunya sekresi atau efektivitas insulin. Penyakit ini telah menjadi masalah kesehatan dunia yang terus mengalami peningkatan prevalensi setiap tahunnya, memberikan pengaruh negatif terhadap kualitas hidup penderita serta menimbulkan beban ekonomi dan sosial yang cukup besar, khususnya di wilayah negara berkembang (Moharram et al., 2025).

Upaya untuk mengembangkan terapi antidiabetik yang baru menjadi sangat penting dalam mengatasi berbagai keterbatasan serta efek samping dari pengobatan konvensional. Salah satu metode yang umum digunakan adalah pengujian aktivitas antidiabetik, baik secara in vitro maupun in vivo, dengan menggunakan model sel, enzim, maupun hewan percobaan untuk mengeksplorasi potensi senyawa antidiabetik dari skala molekuler hingga reaksi

fisiologis secara keseluruhan (Jonatas et al., 2020).

Kemajuan dalam teknologi kultur sel dan biologi molekuler telah membuka peluang yang luas dalam penelitian antidiabetik. Pemanfaatan model sel seperti C2C12, 3T3-L1, dan HepG2 memungkinkan para peneliti untuk menelusuri mekanisme kerja senyawa pada level sel, termasuk dalam proses penyerapan glukosa, ekspresi protein GLUT4, serta jalur pensinyalan insulin. Model sel ini juga berperan penting dalam tahap awal skrining senyawa potensial sebelum dilakukan pengujian lebih lanjut pada hewan atau manusia (Jonatas et al., 2020)

Di samping penggunaan model sel, riset antidiabetik juga banyak melibatkan enzim-enzim kunci yang berperan dalam pengaturan metabolisme glukosa, seperti Dipeptidyl Peptidase-4 (DPP-4), α -amilase, dan α -glukosidase. Inhibisi terhadap enzim-enzim ini terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah setelah konsumsi makanan, sehingga menjadi target utama dalam pengembangan terapi antidiabetik modern (Revathi et al., 2022). Metode uji berbasis enzim ini menawarkan cara yang efisien, sensitif, dan akurat untuk menilai potensi aktivitas inhibitor dari berbagai jenis senyawa, baik yang bersumber dari alam maupun sintetis (Kifle & Enyew, 2020).

Model in vivo tetap menjadi metode yang paling dipercaya dalam studi farmakologi karena mampu memberikan gambaran menyeluruh mengenai respons sistemik, keamanan, serta potensi toksisitas dari senyawa antidiabetik. Penggunaan hewan uji, seperti tikus yang mengalami induksi diabetes melalui zat streptozotocin atau alloxan, memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi secara mendalam efektivitas senyawa dalam menurunkan kadar gula darah, memperbaiki profil lemak, serta mengembalikan fungsi pankreas (Moharram et al., 2025). Data yang dihasilkan dari model in vivo sangat penting sebagai pijakan awal sebelum dilakukan uji klinis pada manusia.

Salah satu tantangan terbesar dalam riset uji aktivitas antidiabetik adalah kebutuhan akan standarisasi protokol dan metode pengujian, agar hasil yang diperoleh dapat dibandingkan secara global. Perbedaan dalam desain eksperimen, variasi dosis, serta parameter yang digunakan seringkali menyulitkan dalam interpretasi dan penarikan kesimpulan secara menyeluruh. Oleh karena itu, dibutuhkan kolaborasi internasional serta penerapan metode yang telah distandarkan, seperti ELISA untuk pengukuran kadar insulin dan qPCR untuk analisis ekspresi gen target, guna memastikan keakuratan dan konsistensi data penelitian (Jonatas et al., 2020)

Kemajuan dalam metode pengujian antidiabetik tidak hanya mempercepat identifikasi senyawa obat baru, tetapi juga meningkatkan pemahaman tentang mekanisme patofisiologi diabetes, serta mendorong pengembangan strategi terapi yang lebih aman dan efisien. Melalui penerapan berbagai pendekatan eksperimental, mulai dari model seluler hingga hewan uji, diharapkan penelitian di bidang ini dapat memberikan solusi yang lebih komprehensif dalam menangani tantangan global terkait diabetes mellitus (Moharram et al., 2025).

KAJIAN TEORITIS

Antidiabetic assay merupakan metode eksperimental yang bertujuan untuk menguji sejauh mana suatu senyawa mampu menurunkan kadar glukosa darah atau memperbaiki

kelainan metabolik yang berkaitan dengan diabetes mellitus. Uji ini menjadi bagian penting dalam proses penemuan dan pengembangan obat antidiabetik, baik yang berasal dari bahan alami maupun sintesis. Karena diabetes melibatkan berbagai target fisiologis seperti enzim pencernaan, pengangkut glukosa, jalur sinyal insulin, serta organ-organ metabolik berbagai teknik pengujian telah dikembangkan dari skala molekuler hingga sistemik. Umumnya, pengujian dilakukan terlebih dahulu secara *in vitro* menggunakan enzim atau model sel, kemudian dilanjutkan secara *in vivo* untuk melihat pengaruh senyawa secara menyeluruh dalam tubuh. Setiap pendekatan menawarkan keunggulan tersendiri dan saling melengkapi untuk memberikan pemahaman komprehensif mengenai potensi terapi dari senyawa yang diuji (Wong et al., 2020)

C2C12 merupakan salah satu model seluler yang sering digunakan dalam studi antidiabetik. Sel ini berasal dari otot rangka tikus dan memiliki kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi myotube, struktur yang menyerupai serat otot seperti yang terdapat di dalam tubuh. Hal ini menjadikannya ideal untuk meneliti metabolisme glukosa dan resistensi insulin. Dalam pengujian antidiabetic assay, C2C12 digunakan untuk menganalisis pengambilan glukosa, aktivitas transporter GLUT4, serta respons sel terhadap insulin dari senyawa yang diuji. Aktivasi jalur molekuler seperti AMPK dan PPAR- γ pada sel ini juga kerap dijadikan indikator penting karena mampu meningkatkan penyerapan glukosa dan sensitivitas terhadap insulin (Wong et al., 2020)

Selain jaringan otot, sel lemak juga memiliki peran penting dalam mengatur metabolisme glukosa, sehingga sel 3T3-L1 banyak digunakan sebagai model adiposit dalam penelitian. Sel preadiposit ini mampu berdiferensiasi menjadi sel lemak matang, yang memungkinkan peneliti untuk mengamati efek suatu senyawa terhadap proses diferensiasi, penumpukan lemak, dan pengambilan glukosa. Pengujian biasanya dilakukan dengan mengukur penyerapan glukosa menggunakan tracer fluoresen serta menganalisis ekspresi gen yang berkaitan dengan sensitivitas insulin dan metabolisme lipid. Model sel 3T3-L1 ini berperan penting dalam menilai dampak senyawa terhadap pengaturan energi serta respon peradangan pada jaringan lemak, yang berkaitan erat dengan patofisiologi diabetes tipe 2 (Wong et al., 2020).

Model sel HepG2, yang berasal dari sel hati manusia, merupakan salah satu sistem uji *in vitro* yang banyak digunakan dalam penelitian antidiabetik. Sel ini berguna untuk mengamati bagaimana suatu senyawa memengaruhi metabolisme glukosa di hati, terutama terkait dengan proses glukoneogenesis dan penyerapan glukosa. Dengan menggunakan HepG2, peneliti dapat mengevaluasi aktivitas enzim penting dalam metabolisme glukosa, jalur pensinyalan insulin, serta pengaruh senyawa terhadap aktivasi AMPK. Oleh sebab itu, model ini sangat bermanfaat untuk menilai kemampuan senyawa dalam menurunkan produksi glukosa oleh hati, yang merupakan penyebab utama meningkatnya kadar glukosa darah saat puasa (Wong et al., 2020).

Selain penggunaan model sel, uji *in vivo* dengan hewan percobaan masih menjadi pendekatan utama dalam penelitian farmakologi antidiabetik. Tikus yang diinduksi diabetes menggunakan senyawa seperti streptozotocin atau alloxan sering dimanfaatkan untuk menilai efek antihiperglikemik suatu senyawa secara keseluruhan. Parameter yang dianalisis mencakup kadar glukosa darah, uji toleransi glukosa oral, kadar insulin dalam plasma, profil lemak, serta perubahan berat badan. Pendekatan ini memberikan gambaran komprehensif

terhadap respons fisiologis tubuh, serta memungkinkan evaluasi awal terhadap aspek keamanan dan potensi toksisitas sebelum masuk ke tahap uji klinis pada manusia (Wong et al., 2020).

Dalam pengujian aktivitas antidiabetik secara enzimatik, terdapat tiga enzim utama yang sering menjadi sasaran pada tahap skrining awal, yaitu α -glukosidase, α -amilase, dan Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4). Enzim α -glukosidase berfungsi menguraikan disakarida menjadi glukosa di usus halus. Dengan menghambat kerja enzim ini, proses penyerapan glukosa dapat diperlambat, sehingga mampu menekan lonjakan kadar gula darah setelah makan. Uji inhibisi terhadap α -glukosidase biasanya dilakukan secara in vitro dengan cara mengukur aktivitas enzim setelah diberi senyawa uji. Sementara itu, α -amilase berperan dalam mencerna pati menjadi oligosakarida dan glukosa. Penghambatan enzim ini juga bertujuan memperlambat penyerapan glukosa dari makanan tinggi karbohidrat kompleks. Uji penghambatan α -amilase umumnya menggunakan metode DNSA untuk mengukur sisa aktivitas enzim yang masih berlangsung setelah perlakuan.

DPP-4 merupakan enzim yang berperan dalam memecah hormon inkretin seperti GLP-1 dan GIP, yang berfungsi merangsang pelepasan insulin. Dengan menghambat aktivitas DPP-4, kadar inkretin aktif dalam tubuh dapat meningkat, sehingga membantu memperbaiki sekresi insulin dan menurunkan kadar glukosa darah. Oleh karena itu, DPP-4 menjadi salah satu target utama dalam pengobatan diabetes tipe 2. Pengujian terhadap aktivitas DPP-4 umumnya dilakukan secara in vitro dengan menggunakan kit enzimatik untuk mengevaluasi kemampuan senyawa dalam menghambat enzim ini (Wong et al., 2020).

Dengan mengintegrasikan beragam metode, mulai dari pengujian aktivitas enzim, penggunaan model sel in vitro, hingga uji coba pada hewan, pengujian antidiabetik memberikan evaluasi yang menyeluruh terhadap potensi dan cara kerja senyawa. Setiap model saling melengkapi untuk menyaring kandidat obat yang berpotensi dikembangkan lebih lanjut ke tahap yang lebih tinggi.

METODE PENELITIAN

Artikel ini disusun dengan menggunakan pendekatan tinjauan pustaka sistematis secara kualitatif-deskriptif. Literatur yang dianalisis difokuskan pada publikasi ilmiah open-access dalam lima tahun terakhir, yang membahas metode antidiabetic assay pada senyawa dari tanaman obat. Pencarian referensi dilakukan melalui basis data ilmiah seperti PubMed, ScienceDirect, MDPI, dan Google Scholar, dengan menggunakan kata kunci seperti "*antidiabetic assay*", " *α -glucosidase inhibition*", " *α -amylase assay*", "*DPP-4 inhibitory activity*", "*HepG2 glucose uptake*", "*C2C12 insulin sensitivity*", serta "*in vivo antidiabetic model*" dan istilah terkait lainnya.

Kriteria inklusi dalam tinjauan ini mencakup: (1) artikel ilmiah yang ditulis dalam bahasa Indonesia atau Inggris; (2) menyajikan data primer terkait pengujian aktivitas antidiabetik menggunakan metode, in vivo, atau enzimatik; dan (3) memuat hasil uji secara kualitatif maupun kuantitatif, khususnya yang melibatkan model seperti HepG2, C2C12, 3T3-L1, serta enzim α -glukosidase, α -amilase, dan DPP-4. Artikel yang terpilih diseleksi dan dianalisis berdasarkan kesesuaian metodologi, relevansi dengan topik, serta kontribusinya terhadap penguatan pemahaman mengenai efektivitas model-model assay dalam

mengevaluasi senyawa antidiabetik dari bahan alam.

Hasil kajian literatur disajikan secara naratif untuk memberikan gambaran mengenai tren penggunaan berbagai model antidiabetic assay, efektivitas tiap metode dalam mengukur aktivitas senyawa uji, serta perbandingan antara kelebihan dan keterbatasan masing-masing pendekatan dalam konteks pengembangan obat herbal antidiabetik.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengujian aktivitas antidiabetik saat ini berkembang melalui pendekatan multi-metode, yaitu uji berbasis enzim, sel, dan in vivo. Masing-masing metode memiliki kekuatan tersendiri, dan dalam konteks pencarian senyawa antidiabetik dari tanaman obat, pendekatan komprehensif ini sangat penting untuk menggambarkan efektivitas biologis secara menyeluruh.

Tabel. 1 Perbandingan Terhadap Aktivitas Antidiabetik Metode Uji In Vivo, Enzim, dan Seluler

α -glukosidase			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	Ref
<i>Peperomia pellucida</i>	Uji aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dilakukan dengan mencampurkan 10 μ L sampel, 120 μ L buffer fosfat dengan pH 6,8, serta 20 μ L larutan enzim α -glukosidase (0,1 U/mL), kemudian campuran tersebut diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37°C. Setelah itu, 20 μ L substrat PNPG (10 mM) ditambahkan dan diinkubasi kembali selama 60 menit pada suhu yang sama. Untuk menghentikan reaksi, ditambahkan 80 μ L larutan Na_2CO_3 0,2 M, lalu absorbansi diukur pada panjang gelombang 415 nm. Seluruh tahapan dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan..	Fraksi etil asetat dari ekstrak daun <i>Peperomia pellucida</i> terbukti memiliki aktivitas penghambatan α -glukosidase yang tinggi, dengan nilai IC_{50} sebesar 9,73 mg/mL, yang mendekati tingkat efektivitas obat acarbose sebesar 8,11 mg/mL.	(Hidayati et al., 2023)
Ekstrak Teh Hitam dan Teh Hijau	Pengujian aktivitas penghambatan enzim α -glukosidase dilakukan dengan mencampurkan ekstrak teh, larutan buffer fosfat, dan enzim α -glukosidase, lalu diinkubasi selama 15 menit pada suhu 37 °C. Selanjutnya, substrat PNPG ditambahkan dan campuran kembali diinkubasi selama 60 menit. Reaksi dihentikan dengan penambahan natrium karbonat, kemudian absorbansi diukur pada 415 nm untuk menghitung persentase penghambatan berdasarkan jumlah p-nitrofenol yang dihasilkan..	Pengujian menunjukkan bahwa teh hijau memiliki efektivitas lebih tinggi dalam menghambat enzim α -glukosidase dibandingkan teh hitam, ditunjukkan oleh nilai IC_{50} masing-masing sebesar 44,79 μ g/mL dan 54,86 μ g/mL. Kedua jenis teh ini berpotensi dikembangkan sebagai agen antidiabetes melalui mekanisme kerja penghambatan enzim.	(Holidah et al., 2018)
<i>Garcinia hombroniana</i> Pierre Leaves Extracts	Pengujian aktivitas penghambatan α -glukosidase secara in vitro dilakukan dengan mencampurkan sampel, buffer fosfat pH 6,8, dan substrat p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside, lalu diinkubasi pada suhu 37°C. Setelah itu, enzim α -glukosidase ditambahkan dan campuran diinkubasi kembali. Reaksi dihentikan menggunakan larutan Na_2CO_3 , dan absorbansi diukur pada panjang gelombang 400 nm menggunakan mikropelat ELISA untuk menghitung persentase inhibisi dan menentukan nilai IC_{50} .	Fraksi FEA8 dari ekstrak etil asetat daun <i>Garcinia hombroniana</i> memperlihatkan aktivitas paling tinggi dalam menghambat enzim α -glukosidase, dengan persentase penghambatan sebesar 71,057% dan nilai IC_{50} sebesar 16,370 μ g/mL, yang berarti lebih poten dibandingkan acarbose sebagai pembanding positif yang memiliki nilai IC_{50} sebesar 39,534 μ g/mL.	(Triadisti et al., 2017)

Kulit Batang Bunga Kupu-Kupu (<i>Bauhinia semibifida</i> Roxb)	Uji inhibisi α -glukosidase dilakukan secara in vitro dengan mencampurkan ekstrak uji, enzim α -glukosidase, dan substrat p-NPG lalu diukur absorbansinya pada 410 nm untuk menentukan aktivitas penghambatan berdasarkan nilai IC_{50} terhadap enzim tersebut	Ekstrak n-heksana, etil asetat, dan metanol dari kulit batang Bauhinia semibifida Roxb menunjukkan aktivitas penghambatan α -glukosidase secara aktif dengan nilai IC_{50} berturut-turut sebesar 15,625 μ g/mL, 35,495 μ g/mL, dan 34,279 μ g/mL, sedangkan akarbosa sebagai kontrol positif memiliki IC_{50} sebesar 0,384 μ g/mL dan tergolong sangat aktif.	(Fadhli et al., 2021)
Ekstrak Rimpang Bangle (<i>Zingiber cassumunar roxb</i>)	Uji aktivitas enzim α -glukosidase dilakukan secara in vitro dengan menggabungkan enzim dari <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , ekstrak etanol rimpang bangle, dan substrat pNPG, kemudian mengukur absorbansi hasil reaksi pada panjang gelombang 405 nm untuk menentukan kemampuan penghambatan enzim tersebut.	Hasil pengujian aktivitas enzim α -glukosidase memperlihatkan bahwa ekstrak etanol rimpang bangle memiliki nilai IC_{50} sebesar 98,31 μ g/mL, sedangkan akarbosa sebagai kontrol positif memiliki nilai IC_{50} sebesar 36,17 μ g/mL. Ini menunjukkan bahwa ekstrak tersebut mampu menghambat enzim, meskipun tingkat penghambatannya lebih rendah dibandingkan akarbosa.	(Yuniarto & Selifiana, 2018)
A-amylase			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	
Ekstrak Etanol Lidah Buaya (<i>Aloe Vera</i> (L.) Burm. F.)	Prosedur uji penghambatan α -amilase ini mengikuti metode Alfiani (2022) dengan beberapa penyesuaian. Larutan uji yang dipersiapkan terdiri dari pati 2%, enzim α -amilase dengan konsentrasi 40 ppm, buffer fosfat pH 7, larutan HCl 1N, iodine, serta larutan akarbosa dan ekstrak lidah buaya dalam konsentrasi 2,5–80 ppm. Penentuan panjang gelombang maksimum dilakukan dengan mencampurkan pati, air suling, dan buffer fosfat, kemudian diinkubasi selama 10 menit, dilanjutkan dengan penambahan HCl dan iodine, dan terakhir absorbansi diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Ask ChatGPT	Senyawa aktif yang terkandung meliputi alkaloid, tanin, dan saponin. Tingkat inhibisi tertinggi tercatat sebesar 59,28% pada konsentrasi 80 ppm. Nilai IC_{50} untuk ekstrak lidah buaya adalah sekitar 62,203 ppm, sedangkan akarbosa sebagai kontrol positif memiliki nilai IC_{50} sekitar 41,040 ppm.	(Gosal et al., 2025)
Ekstrak Herba Ciplukan (<i>Physalis Angulate</i> L)	Uji penghambatan α -amilase oleh ekstrak herba ciplukan dilakukan menggunakan larutan enzim, pati 1%, dan buffer fosfat pH 6,9. Ekstrak dan acarbose diuji pada konsentrasi 100–1.000 ppm. Panjang gelombang maksimum ditentukan pada 636 nm dan waktu inkubasi optimum 10 menit. Campuran uji diinkubasi, dihentikan dengan HCl, ditambah indikator iodine, dan diukur absorbansinya. Persentase penghambatan dihitung, dan nilai IC_{50} diperoleh melalui regresi linear. Hasil menunjukkan IC_{50} ekstrak ciplukan 735,45 ppm, lebih lemah dibandingkan acarbose (241,32 ppm).	aktivitas penghambatan enzim α -amilase oleh ekstrak ciplukan diukur berdasarkan nilai IC_{50} (konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghambat aktivitas enzim sebesar 50%), yang didapatkan sebesar 735,45 ppm.	(Alfiani, 2022)
Ekstrak dan Fraksi Daun Nipah (<i>Nypa Fruiticans Wurm</i>)	Prosedur penghambatan enzim α -amilase secara in vitro menggunakan spektrofotometri UV-Vis dimulai dengan penentuan panjang gelombang maksimum (600 nm) dan waktu reaksi optimal (18 menit). Sampel dicampur dengan enzim α -amilase dan amilum, diinkubasi pada 37°C, lalu reaksi dihentikan dengan iodine dan HCl. Absorbansi diukur pada 600 nm. Uji dilakukan dengan kontrol dan blanko, persen inhibisi dihitung dari selisih absorbansi, dan nilai IC_{50} ditentukan dari regresi linear antara konsentrasi dan persen inhibisi.	hasil penghambatan enzim alfa amilase yang lebih tinggi adalah acarbose dan fraksi etil asetat dengan memiliki nilai IC_{50} masing-masing 1,739 mg/mL dan 5,014 mg/mL.	(Hidayah et al., 2023)

Fungi Extract from Leaves of Kembang Bulan (<i>Tithonia diversifolia</i> (Hemsley) A. Gray)	Ekstrak jamur endofit (500 μ L) dicampur dengan enzim α -amilase (500 μ L), diinkubasi 10 menit pada 37°C, lalu ditambahkan larutan pati 1% (1000 μ L) dan diinkubasi kembali 3 menit. Reaksi dihentikan dengan reagen DNS (1000 μ L) dan dipanaskan selama 10 menit. Absorbansi diukur pada 540 nm. Persentase penghambatan dihitung dari selisih absorbansi kontrol dan sampel, dan nilai IC ₅₀ diperoleh dari regresi linear. Uji ini menilai potensi antidiabetik ekstrak sebagai penghambat enzim pencernaan karbohidrat.	Ekstrak jamur endofit dari daun <i>Tithonia diversifolia</i> menunjukkan aktivitas penghambatan α -amilase yang kuat, dengan nilai IC ₅₀ 67,83–88,64 μ g/mL, menandakan potensi sebagai agen antidiabetik alami.	(Putri et al., 2025)
Ekstrak dan Fraksi Daun Jambu Biji (<i>Psidium Guajava</i> L.)	Uji penghambatan enzim α -amilase secara in vitro dilakukan dengan mencampur ekstrak daun jambu biji merah dan enzim, lalu diinkubasi 10 menit pada 37°C. Setelah penambahan larutan pati dan inkubasi lanjutan, reaksi dihentikan dengan iodine dan HCl. Absorbansi diukur pada 645 nm untuk menentukan sisa pati. Persentase inhibisi dihitung dari selisih absorbansi kontrol dan sampel, dan nilai IC ₅₀ menunjukkan potensi penghambatan. Uji ini bertujuan mengevaluasi potensi antidiabetik bahan alam melalui penghambatan enzim pencernaan karbohidrat.	fraksi etil asetat daun jambu biji merah memiliki nilai IC ₅₀ sebesar 25,89 ppm, yang termasuk dalam kategori sangat kuat dalam menghambat enzim α -amilase	(Jannah et al., 2024)
Dipeptil peptidase-4			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	Ref
Ekstrak Buah Api-api (<i>Avicennia marina</i>)	Skrining inhibitor DPP-4 (Elabscience) dilakukan dengan metode uji fluoresensi, di mana sampel uji pada berbagai konsentrasi dipipet ke dalam microwell plate bersama buffer, enzim DPP-4 rekombinan tikus, dan substrat fluorogenik Gly-Pro-AMC, kemudian diinkubasi 30 menit pada 37°C dan diukur intensitas fluoresensi hasil reaksi pada panjang gelombang eksitasi 350–360 nm dan emisi 450–465 nm untuk menghitung persentase penghambatan.	Aktivitas penghambatan DPP-4 fraksi n-heksan, fraksi etil asetat, dan fraksi air dalam nilai IC ₅₀ berturut-turut yaitu 5,19; 1,36; dan 2,51 mg/mL. Fraksi etil asetat buah api-api putih memiliki aktivitas penghambatan DPP-4 terbaik, sehingga dapat menjadi sumber antidiabetik alami.	(Activity & Extract, 2025)
Extract dari Rhizoma <i>Cyperus rotundus</i>	Uji aktivitas enzim DPP-4 dilakukan dengan mencampurkan ekstrak CrE ke dalam larutan buffer Tris-HCl pH 8,0 dan substrat Gly-Pro p-nitroanilide 2 mM, diinkubasi pada 37°C, lalu reaksi dihentikan dengan buffer natrium asetat pH 4,5 dan produk 4-nitroanilin dideteksi melalui pengukuran absorbansi pada 405 nm menggunakan spektrofotometer UV-Vis.	Nilai IC ₅₀ ekstrak CrE terhadap enzim DPP-4 sebesar 23,9 $\pm$ 1,3 μ g/mL, yang setara dengan nilai IC ₅₀ sitagliptin sebagai obat standar, menunjukkan bahwa CrE memiliki efektivitas yang sebanding dalam menghambat aktivitas DPP-4, sehingga berpotensi menjadi kandidat alami yang menjanjikan untuk pengembangan terapi antidiabetes berbasis bahan herbal.	(Abdella et al., 2024)
<i>A. latifolia</i> , <i>A. marmelos</i> , <i>T. foenum-graecum</i> , dan <i>M. indica</i>	Tikus Sprague-Dawley jantan yang diinduksi obesitas dan diabetes dengan diet tinggi lemak selama 5–6 minggu dipuasakan 6 jam sebelum diberi perlakuan oral berupa glukosa saja, glukosa dengan ekstrak tanaman, atau glukosa dengan inhibitor DPP-IV, kemudian sampel darah diambil pada berbagai waktu untuk dianalisis aktivitas DPP-IV, kadar insulin, glukosa, dan GLP-1 aktif menggunakan metode fluorometrik, radioimmunoassay, dan ELISA.	Empat ekstrak tanaman (<i>Anogeissus latifolia</i> , <i>Aegle marmelos</i> , <i>Trigonella foenum-graecum</i> , <i>Mangifera indica</i>) secara signifikan menghambat aktivitas DPP-IV pada tikus obesitas-diabetes, dengan <i>A. latifolia</i> menjadi yang terkuat (96% inhibisi, IC ₅₀ 754 μ g/mL, IC ₂₅ 590 μ g/mL), meskipun inhibitor standar seperti sitagliptin, vildagliptin, dan diprotin A menunjukkan inhibisi serupa (95–99%) dengan IC ₅₀ yang jauh lebih rendah.	(Ansari et al., 2021)

Sodium Caseinate Hydrolysate	Penelitian ini menggunakan uji in vivo pada tikus Sprague-Dawley jantan yang diinduksi diabetes dengan diet tinggi lemak dan streptozotocin, kemudian dibagi menjadi enam kelompok termasuk kontrol dan perlakuan dengan fraksi peptida <1 kDa hasil hidrolisis sodium caseinate oleh bromelain (1CBR) dosis rendah dan tinggi serta sitagliptin, dengan perlakuan oral selama 6 minggu untuk mengevaluasi aktivitas penghambatan DPP-IV, kadar GLP-1 aktif, insulin, dan efek antidiabetes melalui OGTT dan analisis menggunakan kit DPP-IV/CD26 serta ELISA.	Hasil uji in vivo menunjukkan bahwa fraksi peptida 1CBR (<1 kDa dari hidrolisat sodium caseinate) secara signifikan menurunkan aktivitas enzim DPP-IV pada tikus diabetes yang diinduksi diet tinggi lemak dan streptozotocin, dengan penurunan aktivitas DPP-IV dari 204,4% pada kontrol menjadi sekitar 160% pada dosis rendah (250 mg/kg/hari) dan tinggi (500 mg/kg/hari), disertai peningkatan kadar GLP-1 aktif dan insulin yang menunjukkan penghambatan degradasi GLP-1 dan stimulasi sekresi insulin, sehingga efek antidiabetes 1CBR sebanding dengan sitagliptin sebagai kontrol positif dan mengindikasikan potensi peptida bioaktif ini sebagai terapi alami diabetes tipe 2	(Ansari et al., 2021)
Daun <i>Camellia sinensis</i> (EECS)	Pada uji in vivo, tikus Sprague-Dawley yang dipuasakan semalaman diberi oral Ethanol Extract of <i>Camellia sinensis</i> (EECS) 250 mg/5 mL/kg atau kontrol, kemudian sampel darah diambil pada menit ke-0, 30, 60, 120, dan 180 untuk mengukur aktivitas enzim DPP-IV dengan substrat fluorogenik Gly-Pro-AMC, di mana penurunan intensitas fluoresensi menunjukkan inhibisi enzim DPP-IV akibat substrat yang terpotong menghasilkan sinyal fluoresen yang terukur.	Hasil uji in vivo pada tikus dengan diet tinggi lemak menunjukkan bahwa pemberian ekstrak etanol daun <i>Camellia sinensis</i> (EECS) dosis 250 mg/5 mL/kg secara oral mampu menghambat aktivitas enzim DPP-IV secara signifikan terutama pada menit ke-30 dan ke-60 ($p < 0,05-0,01$) dibandingkan kontrol, meskipun efeknya tidak sekuat inhibitor sintetik seperti sitagliptin dan vildagliptin ($p < 0,001$), serta meningkatkan kadar GLP-1 aktif sebesar 32% pada menit ke-30, yang mendukung peran EECS dalam mempertahankan fungsi hormon inkretin melalui mekanisme inhibisi DPP-IV secara sistemik	(Ansari et al., 2022)
<i>Uncaria sclerophylla</i>	Uji aktivitas DPP-4 dilakukan dengan mencampurkan 35 μ L sampel atau kontrol positif dengan 15 μ L enzim DPP-4 (0,1 unit/mL) dalam mikrotiter 96-well, diinkubasi pada 37°C selama 10 menit, kemudian ditambahkan 50 μ L substrat Gly-Pro-p-nitroanilid (GPPN) 1,25 mM dan diinkubasi kembali selama 30 menit, reaksi dihentikan dengan 25 μ L asam asetat glasial 30%, lalu absorbansi diukur pada panjang gelombang 405 nm dan persentase inhibisi dihitung untuk menentukan nilai IC_{50} dengan menggunakan persamaan regresi linear	Hasil uji aktivitas DPP-4 menunjukkan bahwa ekstrak metanol daun <i>Uncaria sclerophylla</i> memiliki aktivitas penghambatan paling tinggi dengan nilai IC_{50} sebesar $79,67 \pm 2,95 \mu$ g/mL, dan fraksi kromatografi terbaik dari ekstrak ini adalah FMet5 dengan aktivitas penghambatan DPP-4 paling kuat yaitu IC_{50} sebesar $50,71 \pm 1,22 \mu$ g/mL	(Triadisti et al., 2025)
HepG2			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	Ref

Geniposide	Penelitian ini menggunakan sel HepG2 yang dikultur dalam media DMEM dengan 10% FBS, antibiotik, dan diinkubasi pada 37°C dengan 5% CO₂. Setelah 24 jam, sel diberi perlakuan geniposide dalam media bebas serum selama 6 jam. Untuk penghambatan AMPK, digunakan Compound C yang ditambahkan 30 menit sebelum geniposide. Proliferasi sel diuji menggunakan metode MTS dan sitotoksitas diuji dengan kit LDH. Untuk analisis produksi glukosa, sel diinkubasi dalam media bebas glukosa dan kandungan glukosa diukur menggunakan kit kolorimetri. Ekspresi protein dianalisis melalui Western blot menggunakan antibodi terhadap AMPK, ACC, dan FoxO1. Aktivitas enzim G6Pase dan PEPCK juga diukur menggunakan prosedur enzimatik standar. Transfeksi siRNA dilakukan untuk menghambat ekspresi AMPK dan data dianalisis secara statistik menggunakan ANOVA.	Menurunkan produksi glukosa hepatic melalui aktivasi AMPK dan fosforilasi ACC serta FoxO1; menekan enzim PEPCK dan G6Pase	(Guo et al., 2016)
Goat Milk Protein Hydrolysates (rennet casein, acid casein, TMP)	Sel HepG2 dikultur dalam media DMEM yang mengandung 10% FBS dan antibiotik, kemudian diinkubasi pada 37°C dengan 5% CO ₂ . Untuk membuat kondisi resistensi insulin, sel dirawat dengan insulin 100 nM selama 24 jam. Setelah itu, sel diberi perlakuan menggunakan hidrolisat protein susu kambing (GMPH) dalam berbagai konsentrasi. Viabilitas sel diuji menggunakan metode MTT. Ekspresi gen terkait metabolisme glukosa (seperti GLUT1 dan GLUT4) dan insulin signaling dianalisis menggunakan real-time PCR. Analisis dilakukan setelah RNA diekstraksi dan dikonversi menjadi cDNA. Data dianalisis menggunakan uji statistik ANOVA dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan.	Meningkatkan konsumsi glukosa dan menghambat aktivitas α -amylase, memperbaiki resistensi insulin	(Shokry, 2023)
Capsiate (ekstrak Capsicum CH-19)	Sel HepG2 dikultur dalam DMEM dengan tambahan 10% FBS, antibiotik, dan dipelihara pada suhu 37°C dengan 5% CO ₂ . Perlakuan dilakukan dengan memberikan <i>capsiate</i> pada berbagai konsentrasi selama 24 jam. Setelah perlakuan, RNA diekstraksi untuk analisis ekspresi gen mitokondria seperti PGC-1 α , NRF1, dan TFAM menggunakan real-time PCR. Untuk melihat perubahan struktur dan jumlah mitokondria, dilakukan pewarnaan dengan MitoTracker dan analisis menggunakan mikroskop konfokal. Selain itu, dilakukan pula pengukuran aktivitas enzim mitokondria dan ROS. Analisis statistik menggunakan ANOVA, dengan signifikansi ditentukan pada $p < 0,05$.	Meningkatkan metabolisme lipid dan glukosa, menaikkan ekspresi GLUT1, GLUT4, GK, SIRT1, fosforilasi AMPK dan GS; menurunkan PEPCK	(Zang et al., 2018)
Carpachromene (ekstrak daun <i>Ficus benghalensis</i>)	Sel HepG2 dikultur dalam DMEM dengan 10% FBS dan antibiotik, lalu diinkubasi pada suhu 37°C dengan 5% CO ₂ . Model resistensi insulin dibuat dengan cara merawat sel menggunakan insulin selama 24 jam. Setelah itu, sel diberi perlakuan carpachromene dalam berbagai konsentrasi. Viabilitas sel diuji menggunakan metode MTT. Ekspresi protein yang terkait dengan jalur PI3K/Akt dan AMPK dianalisis menggunakan Western blot. Selain itu, dilakukan juga uji penyerapan glukosa menggunakan kit komersial. Data dari semua percobaan dianalisis menggunakan uji statistik ANOVA satu arah dengan nilai $p < 0,05$ sebagai batas signifikansi.	Menurunkan aktivitas PEPCK, meningkatkan aktivitas hexokinase (HK); memperbaiki resistensi insulin	(Alaaeldin et al., 2021)

α - dan β -asarone + metformin	Sel HepG2 dikultur dalam media DMEM yang mengandung 10% FBS dan antibiotik, lalu diinkubasi pada suhu 37°C dan atmosfer 5% CO ₂ . Untuk menciptakan lingkungan glukosa tinggi, sel diberi media dengan kadar glukosa 25 mM. Perlakuan dilakukan menggunakan metformin, asarone, atau kombinasi keduanya dalam berbagai konsentrasi selama waktu tertentu. Uji viabilitas sel dilakukan menggunakan metode CCK-8, sedangkan uji pewarnaan Hoechst digunakan untuk mendeteksi apoptosis sel. Aktivitas protein terkait jalur AMPK dan Akt dianalisis menggunakan Western blot, dengan antibodi spesifik terhadap total dan bentuk terfosforilasi dari masing-masing protein. Selain itu, ekspresi mRNA dari gen yang terlibat dalam metabolisme dan proliferasi diuji menggunakan RT-qPCR. Data dianalisis secara statistik dengan uji ANOVA, dan perbedaan dianggap signifikan jika nilai $p < 0,05$.	Menghambat proliferasi sel, meningkatkan ekspresi AMPK α 1, menurunkan Akt, PCK-2 dan SREBP-1	(Das et al., 2021)
AP-BBR (Astragalus polysaccharide + berberin)	Sel HepG2 dikultur dalam medium DMEM dengan tambahan 10% FBS dan antibiotik, kemudian diinkubasi pada suhu 37°C dalam atmosfer 5% CO ₂ . Untuk membuat model resistensi insulin, sel dirawat dengan insulin 1 μ M selama 24 jam. Selanjutnya, perlakuan dilakukan menggunakan AP, BBR, atau kombinasi AP-BBR selama 24 jam. Viabilitas sel dievaluasi menggunakan uji MTT, sementara produksi glukosa diuji menggunakan kit glukosa komersial. Ekspresi gen dan protein yang terkait dengan jalur AMPK-PGC1 α -SIRT3 dianalisis menggunakan RT-PCR dan Western blot. Jumlah ROS intraseluler diukur menggunakan pewarnaan DCFH-DA untuk mengetahui tingkat stres oksidatif. Data dianalisis secara statistik menggunakan uji ANOVA dan uji lanjut Tukey, dengan $p < 0,05$ dianggap bermakna.	Menurunkan ekspresi p-FoxO1Ser256 dan PEPCK, meningkatkan GLUT2 dan FoxO1; memperbaiki metabolisme glukosa	(Mao et al., 2019)
C2C12			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	Ref
Undaria pinnatifida sporophyll (UPS), Codium fragile (CF), Gracilaria verrucosa (GV)	Penelitian dimulai dengan ekstraksi rumput laut menggunakan PBS setelah proses pengeringan dan diliofilisasi. Aktivitas α -glukosidase diuji dengan enzim ragi dan substrat p-NPG, serta kandungan polifenol diukur menggunakan metode Folin-Ciocalteu. Aktivitas antioksidan diuji lewat ABTS dan DPPH. Sel C2C12 dikultur dan didiferensiasi untuk uji viabilitas dan pengambilan glukosa menggunakan tracer 2-NBDG, dengan pengamatan peran AMPK menggunakan inhibitor Compound C. Western blot dilakukan untuk mendeteksi AMPK terfosforilasi. Kadar sitokin TNF- α dan IL-10 diukur dengan ELISA setelah stimulasi LPS.	Ketiga ekstrak antidiabetik mampu meningkatkan penyerapan glukosa pada sel C2C12 melalui stimulasi AMPK. Dari segi penghambatan α -glukosidase, ekstrak UPS menunjukkan aktivitas tertinggi. Ketiganya memiliki aktivitas antioksidan terhadap radikal ABTS, namun tidak menunjukkan efek pada uji DPPH. Untuk aktivitas anti-inflamasi, semua ekstrak menurunkan kadar TNF- α , sementara peningkatan IL-10 hanya ditemukan pada ekstrak GV.	(Kim et al., 2021)
Chrysophyllum albidum G.Don (keluarga Sapotaceae)	Kulit batang diekstrak dengan etanol 70% menggunakan Soxhlet dan difraksinasi. Diabetes diinduksi pada tikus Sprague Dawley dengan streptozotisin, glibenklamid sebagai kontrol. Dilakukan uji toleransi glukosa, analisis biokimia, dan pengujian enzim α -glukosidase serta α -amilase. Penyerapan glukosa diuji pada sel C2C12 dan 3T3-L1, serta aktivitas antioksidan diuji dengan metode DPPH dan radikal Nitric Oxide.	Antidiabetik in vivo menurunkan gula darah dan memperbaiki profil lipid tikus diabetes. Fraksi ButOH menghambat α -amilase dan α -glukosidase paling efektif serta meningkatkan pengambilan glukosa pada sel. Ekstrak juga memiliki aktivitas antioksidan dan efek pelindung hati serta ginjal. Kandungan senyawa aktif meliputi alkaloid, fenolik, terpenoid, flavonoid, glikosida, dan sterol.	(Harley et al., 2020)

Sclerocarya birrea (Marula)	Daun <i>S. birrea</i> dikumpulkan, dikeringkan, dan diekstraksi dengan air, kemudian dikeringkan menggunakan spray-drying. Aktivitas penyerapan glukosa diuji pada sel otot C2C12 dengan metode 2-deoxy-glucose pada berbagai konsentrasi. Fraksinasi dilakukan menggunakan solid phase extraction dengan pelarut air-metanol, dan fraksi aktif diuji ulang. Senyawa aktif diisolasi dengan HPLC dan LC-MS-SPE-NMR, lalu dikarakterisasi menggunakan NMR dan UPLC-QTOF-MS.	Ekstrak daun meningkatkan penyerapan glukosa pada sel C2C12, dengan efektivitas yang kadang melebihi insulin. Tiga senyawa utama—myricetin, myricetin-3-O- β -D-glucuronide, dan quercetin-3-O- β -D-glucuronide—berperan aktif, kemungkinan melalui peningkatan transpor GLUT4 sebagai mimetik insulin atau lewat jalur AMPK.	(Maharaj et al., 2022)
Fritillaria imperialis	Sel β -TC6 dan C2C12 yang diperoleh dari Pasteur Institute di Teheran, Iran, dikultur dalam media DMEM yang dilengkapi dengan FBS, antibiotik penicillin/streptomycin, L-glutamin, dan HEPES. Selanjutnya, sel-sel tersebut diberi perlakuan dengan berbagai konsentrasi verticinone, yaitu 0, 25, 50, 75, dan 100 μ M, dan diinkubasi selama 24 jam.	Efek positif: Meningkatkan sekresi insulin dari sel pankreas β -TC6. Meningkatkan pengambilan glukosa oleh sel otot C2C12. Menghambat aktivitas α -amilase dan α -glukosidase, yang memperlambat pencernaan karbohidrat. Efek negatif pada konsentrasi tinggi: Peningkatan AGEs (produk akhir glikasi): termasuk pentosidine, methylglyoxal, dan 3-DG, yang bisa bersifat toksik.	(Boojar et al., 2020)
Amorphophallus konjac K. Koch (penghasil glucomannan)	In vitro (aktivasi AMPK di sel C2C12): 1. Sel C2C12 dikultur dalam medium DMEM + 10% FBS dan 1% antibiotik. 2. Diferensiasi dilakukan selama 5 hari menggunakan medium DMEM + 1% horse serum. 3. Sel myotube yang terbentuk diinkubasi dengan berbagai konsentrasi GMO (6,25–100 μ g/mL). 4. Setelah inkubasi, sel dicuci, dilisis, lalu dilakukan Western blot untuk deteksi fosforilasi AMPK. 5. Kuantifikasi menggunakan software ImageJ dan analisis statistik dengan Microsoft Excel.	Aktivitas anti-diabetik: GMO meningkatkan fosforilasi AMPK di sel C2C12 secara signifikan. Dosis GMO 50 μ g/mL dan 100 μ g/mL menyebabkan peningkatan fosforilasi AMPK sebesar 1,81x dan 1,47x lipat. Efek hipoglikemik pada hewan uji: GMO dosis 6 g/kg BB menunjukkan penurunan signifikan kadar glukosa darah ($p < 0.05$). Mekanisme utama: Aktivasi enzim AMPK (AMP-activated protein kinase), yang merangsang pengambilan glukosa oleh otot	(Thi et al., 2021)
3T3L-1			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	Ref
<i>Toona sinensis</i> (daun)	- Daun diekstrak dengan 50% etanol-air selama 3 jam dan diliofilisasi. - Sel 3T3-L1 diferensiasi menjadi adiposit (menggunakan DEX, IBMX) sampai hari ke-8. - Sel inkubasi dengan ekstrak pada konsentrasi 0.001, 0.01, dan 0.1 mg/mL selama 60 menit. - Uji penyerapan glukosa dilakukan menggunakan [3 H]-2-deoxyglucose selama 10 menit. - Uji dilakukan baik dalam kondisi basal maupun dengan insulin (100 nM). - Penghambatan mekanisme diuji dengan pre-treatment cycloheximide (inhibitor sintesis protein) dan calphostin C (inhibitor protein kinase C).	Ekstrak meningkatkan penyerapan glukosa dalam sel adiposit secara dosis tergantung: • Basal: meningkat dari 0.23 ke 0.30, 0.33, dan 0.38 nmol/min/mg protein. • Dengan insulin: meningkat dari 0.35 ke 0.41, 0.46, dan 0.52 nmol/min/mg protein. - Efek tidak terhambat oleh cycloheximide & calphostin C tanpa insulin, namun terhambat jika ada insulin $\rightarrow$ menunjukkan mekanisme berbeda untuk kondisi basal dan insulin-stimulated. - Memberikan potensi terapi tambahan untuk pasien diabetes tipe 2	(Yang et al., 2003)
<i>Cyclocarya paliurus</i> (triterpenoid)	Ekstrak triterpenoid diuji pada adiposit 3T3-L1 yang telah terdiferensiasi. Sebelumnya, sel diinduksi menjadi adiposit menggunakan medium diferensiasi standar. Setelah perlakuan, sel diberi glukosa analog fluorescent 2-NBDG untuk mengukur aktivitas pengambilan glukosa secara langsung. Intensitas fluoresensi diukur untuk mengetahui peningkatan uptake.	Ekstrak triterpenoid terbukti dapat merangsang pengambilan glukosa oleh sel adiposit tanpa toksisitas seluler, yang menunjukkan potensi modulasi jalur pensinyalan insulin, sehingga ekstrak ini dapat dipertimbangkan sebagai kandidat terapi antidiabetik.	(Liang et al., 2023)

<i>Curcuma mangga Val.</i>	Ekstrak etanol dari rimpang <i>C. mangga</i> (EECM) diuji pada adiposit 3T3-L1 matang. - Sel dievaluasi pada konsentrasi 50 & 200 µg/mL selama 24 jam. - Glucose uptake diukur menggunakan radio-labeled 2-deoxy-D-glucose. - Ekspresi GLUT4 dan PPAR-γ mRNA dianalisis via RT-qPCR.	Peningkatan glucose uptake hingga 14.75× (200 µg/mL) dan 8.86× (50 µg/mL) dibanding kontrol non-insulin (p < 0.05). - Ekspresi mRNA GLUT4 meningkat 8.41–11.18× (p < 0.05). - PPAR-γ mRNA menurun, menunjukkan efek anti-adipogenik yang menguntungkan untuk diabetes.	(Pujimulyani et al., 2020)
<i>Cinnamomum cassia (L.) J. Pres</i>	- Sel 3T3-L1 adiposit diferensiasi. - Perlakuan dengan Cinnamon Extract (CE) 30 µg/ml selama 15–240 menit. - Uji penyerapan glukosa menggunakan 2-deoxyglucose. - Analisis Western blot untuk GLUT4, p-AMPK, dan p-ACC. - Penghambatan mekanisme diuji dengan AMPK inhibitor dan LKB1 siRNA.	- CE meningkatkan uptake glukosa melalui aktivasi jalur LKB1 → AMPK → ACC → GLUT4. - GLUT4 berpindah ke membran plasma. - Efek hilang jika AMPK atau LKB1 dihambat.	(Shen et al., 2014)
<i>Bolanthus spargulifolius</i>	Sel 3T3-L1 diferensiasi menjadi adiposit kemudian dipaparkan dengan ekstrak tumbuhan. Evaluasi dilakukan terhadap morfologi dan kandungan lipid melalui pewarnaan Oil Red O. Selain itu, aktivitas enzim seperti α-glukosidase dan α-amilase juga dinilai untuk melihat mekanisme tambahan yang mendukung aktivitas antidiabetik.	Ekstrak tumbuhan ini mampu menurunkan pembentukan lemak dalam sel dan menghambat aktivitas enzim yang berperan dalam pemecahan karbohidrat, sehingga berpotensi dalam mengontrol kadar glukosa darah dan mencegah hiperglikemia.	(Derici et al., 2021)
In vivo assay			
Spesies	Prosedur Kerja	Aktivitas	Ref
Daun Bungur (<i>Lagerstroemia speciosa</i>)	Diperoleh melalui maserasi dengan etanol 96%, kemudian diuji pada mencit jantan Swiss Webster yang dibagi menjadi lima kelompok (kontrol dan tiga dosis perlakuan). Glukosa darah diukur sebelum dan sesudah pemberian ekstrak, dengan induksi glukosa 30 menit setelah perlakuan. Pengukuran dilakukan hingga 120 menit untuk mengevaluasi efek antidiabetes.	Ekstrak ini menunjukkan aktivitas antidiabetes dengan cara menurunkan kadar glukosa darah pada mencit yang diinduksi dekstrosa, terutama pada dosis 125 mg/kgBB, yang efeknya setara dengan metformin sebagai kontrol positif.	(Khalid et al., 2025)
<i>Rhizophora mucronata</i> Leaf	Daun mangrove <i>Rhizophora mucronata</i> diekstrak menggunakan metode maserasi etanol, lalu diuapkan hingga kental. Tikus Wistar jantan dibagi dalam lima kelompok (kontrol negatif, kontrol positif glibenklamid, dan tiga dosis ekstrak). Setelah diinduksi hiperglikemia dengan glukosa, tikus diberi perlakuan sesuai kelompok dan kadar glukosa darah diukur pada beberapa waktu untuk menilai aktivitas antidiabetes ekstrak.	Ekstrak etanol daun <i>Rhizophora mucronata</i> memiliki aktivitas antidiabetes yang cukup kuat (terutama pada dosis 600 mg/kg BB) dan aktivitas antimikroba yang terbatas terhadap bakteri dan jamur uji.	(Sains & Kes, n.d.)

<i>Syzygium polycephalum</i>	Ekstrak buah kupa diperoleh melalui maserasi daging buah kering menggunakan etanol 96% selama tiga hari, kemudian difiltrasi dan diuapkan hingga kental. Skrining fitokimia dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan alkaloid, flavonoid, tanin, saponin, serta kadar air dan abu. Mencit jantan diinduksi diabetes menggunakan aloksan monohidrat (150 mg/kgBB) setelah dipuasakan selama 12 jam. Hewan dengan kadar glukosa darah >200 mg/dL digunakan sebagai subjek uji. Mencit dibagi menjadi enam kelompok: kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (metformin), dan tiga kelompok ekstrak kupa (500, 750, 1000 mg/kgBB). Perlakuan diberikan oral selama 14 hari, dan kadar glukosa darah diukur pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14. Data dianalisis menggunakan uji ANOVA dan dilanjutkan dengan post hoc.	Ekstrak buah kupa (<i>Syzygium polycephalum</i>) terbukti menurunkan kadar gula darah pada mencit jantan yang diinduksi aloksan. Penelitian menggunakan 30 mencit yang dibagi menjadi enam kelompok, termasuk kontrol normal, kontrol negatif, kontrol positif (metformin), serta tiga kelompok perlakuan dengan ekstrak buah kupa dosis 500, 750, dan 1000 mg/kgBB. Ekstrak diberikan selama 14 hari, dan kadar gula darah diukur pada hari ke-0, ke-7, dan ke-14. Hasilnya, penurunan kadar gula darah paling besar terjadi pada dosis 1000 mg/kgBB, diikuti dosis 750 mg/kgBB dan 500 mg/kgBB. Efek antidiabetes ini diduga berasal dari kandungan flavonoid pada buah kupa yang berperan sebagai antioksidan dan membantu memperbaiki fungsi sel beta pankreas.	(Dharmayanti et al., 2024)
Fruit Kombucha, Black Tea Kombucha and Metformin	Kombucha salak dan teh hitam difermentasi selama 14 hari menggunakan starter kombucha. Tikus Wistar jantan diinduksi diabetes dengan streptozotocin dan dibagi menjadi lima kelompok: normal, diabetes tanpa perlakuan, diabetes + kombucha teh hitam, diabetes + kombucha salak, dan diabetes + metformin. Perlakuan diberikan oral setiap hari selama 28 hari. Parameter yang diukur meliputi glukosa darah puasa, aktivitas enzim SOD, kadar MDA, dan profil lipid. Setelah perlakuan, pankreas dianalisis secara imunohistokimia untuk mengevaluasi sel β. Data dianalisis menggunakan ANOVA untuk membandingkan efektivitas perlakuan.	Pemberian kombucha salak, kombucha teh hitam, dan metformin selama 28 hari pada tikus diabetes yang diinduksi streptozotocin terbukti menurunkan kadar glukosa darah puasa secara signifikan. Selain itu, perlakuan ini juga meningkatkan aktivitas enzim superoksida dismutase (SOD) sebagai indikator peningkatan status antioksidan, serta menurunkan kadar malondialdehid (MDA) yang menandakan penurunan stres oksidatif. Kombucha, khususnya dari buah salak, menunjukkan kemampuan paling efektif dalam memperbaiki profil lipid, termasuk menurunkan kolesterol total, trigliserida, LDL, dan meningkatkan HDL. Analisis imunohistokimia juga menunjukkan adanya peningkatan jumlah serta perbaikan struktur sel β pankreas dan pulau Langerhans, yang berperan penting dalam produksi insulin dan pengaturan kadar glukosa darah.	(Zubaidah et al., 2019)
Chalcone Derivatives	Senyawa chalcone disintesis melalui reaksi Claisen-Schmidt dan dikarakterisasi secara spektroskopi. Tikus Swiss albino diinduksi diabetes dengan streptozotocin, lalu dipilih yang kadar glukosa darahnya >200 mg/dL. Uji toksisitas akut dilakukan secara oral untuk menilai keamanan senyawa. Tikus dibagi menjadi kelompok kontrol negatif, kontrol positif (glibenklamid), dan perlakuan dengan chalcone dosis 50 dan 100 mg/kg. Perlakuan diberikan selama 21 hari, dan kadar glukosa darah puasa diukur pada hari ke-0, 7, 14, dan 21. Data dianalisis statistik untuk menilai efektivitas penurunan glukosa antar kelompok.	Menurunkan kadar glukosa darah setelah beban glukosa (postprandial) pada mencit normal melalui uji toleransi glukosa oral (OGTT) pada dua dosis berbeda. Menurunkan kadar glukosa darah puasa secara bertahap pada mencit diabetes yang diinduksi streptozotocin selama 21 hari. Menguji keamanan senyawa (toksisitas akut) secara oral pada mencit. Menganalisis hubungan struktur-aktivitas (SAR) untuk melihat pengaruh modifikasi struktur chalcone terhadap aktivitas antidiabetik	(Welday Kahssay et al., 2021)

Metode enzimatik menjadi langkah awal yang paling banyak digunakan dalam skrining senyawa antidiabetik karena relatif cepat, murah, dan sensitif. Penghambatan enzim seperti α -glukosidase, α -amilase, dan DPP-4 berkaitan langsung dengan mekanisme penurunan kadar glukosa darah postprandial. Banyak ekstrak tanaman yang diuji menunjukkan kemampuan penghambatan yang sebanding, atau bahkan lebih baik, dibandingkan obat standar seperti acarbose dan sitagliptin. Hal ini menunjukkan bahwa senyawa alami memiliki potensi sebagai inhibitor enzim pencernaan karbohidrat maupun regulator hormon insulin.

Sementara itu, pendekatan berbasis seluler seperti menggunakan lini sel HepG2, C2C12, dan 3T3-L1 memberikan wawasan yang lebih dalam mengenai mekanisme molekuler senyawa terhadap metabolisme glukosa. Misalnya, HepG2 (sel hati) sering digunakan untuk menilai kemampuan senyawa dalam menghambat glukoneogenesis, sedangkan C2C12 (sel otot rangka) digunakan untuk mengevaluasi stimulasi pengambilan glukosa melalui jalur insulin-sensitif seperti GLUT4. Di sisi lain, sel adiposit 3T3-L1 berguna untuk menilai efek senyawa terhadap diferensiasi sel lemak dan sensitivitas insulin. Penggunaan model seluler juga memberikan gambaran awal toksisitas sel dan respon genetik, yang tidak bisa diamati melalui uji enzimatis.

Metode *in vivo*, meskipun lebih kompleks dan memerlukan waktu lebih lama, tetap menjadi pendekatan utama untuk menilai efektivitas sistemik dan keamanan jangka panjang dari senyawa antidiabetik. Model hewan seperti mencit yang diinduksi aloksan atau streptozotocin mencerminkan kondisi diabetes secara fisiologis. Melalui metode ini, efek senyawa tidak hanya dilihat dari penurunan kadar glukosa darah, tetapi juga dari perubahan profil lipid, regenerasi sel β pankreas, serta respon antioksidan. Studi yang dikaji menunjukkan bahwa beberapa tanaman seperti *Lagerstroemia speciosa*, *Rhizophora mucronata*, dan kombucha buah salak berhasil menunjukkan efek signifikan terhadap biomarker diabetes di model hewan.

Perbandingan hasil dari ketiga metode ini mengungkapkan bahwa beberapa senyawa aktif menunjukkan konsistensi hasil dari tingkat enzimatis hingga sistemik, namun ada juga yang hanya aktif pada level enzim tetapi tidak menunjukkan efek berarti secara *in vivo*. Hal ini menunjukkan pentingnya tahapan bertingkat dalam pengujian, di mana hasil positif pada uji enzim atau seluler perlu divalidasi lebih lanjut melalui model hewan. Sebaliknya, hasil negatif pada uji enzimatis belum tentu menggugurkan potensi biologis senyawa, karena ada mekanisme antidiabetik lain yang tidak melibatkan penghambatan enzim.

Dari pembahasan ini, dapat disimpulkan bahwa pemahaman menyeluruh tentang metode uji antidiabetik sangat penting untuk interpretasi hasil yang akurat. Kombinasi ketiga pendekatan enzim, sel, dan hewan menjadi strategi yang saling melengkapi dalam mengevaluasi potensi fitokimia antidiabetik, dan membantu memetakan senyawa yang layak dikembangkan menjadi kandidat obat alami di masa depan.

KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil telaah terhadap berbagai metode *antidiabetic assay*, dapat disimpulkan bahwa pendekatan uji enzim, seluler, dan *in vivo* memberikan gambaran yang saling melengkapi dalam mengevaluasi potensi antidiabetik senyawa alam dari tanaman obat. Uji enzimatis memungkinkan skrining awal terhadap aktivitas penghambatan enzim kunci metabolisme glukosa, sementara uji berbasis sel memberikan wawasan molekuler mengenai pengambilan glukosa dan ekspresi gen metabolik. Uji *in vivo* tetap menjadi pendekatan paling representatif untuk menilai efek sistemik dan fisiologis secara utuh. Beberapa senyawa dan ekstrak tanaman menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam semua pendekatan, namun tidak sedikit pula yang hanya aktif pada level tertentu. Oleh karena itu, penggunaan metode bertingkat dalam pengujian sangat disarankan untuk validasi menyeluruh sebelum menuju tahap pengembangan klinis.

Keterbatasan dalam studi ini terletak pada belum meratanya laporan data kuantitatif dan perbedaan metode uji antar penelitian, yang menyulitkan analisis komparatif yang seragam. Ke depan, diperlukan penelitian lanjutan dengan desain yang lebih terstandar, serta eksplorasi mekanisme molekuler yang lebih dalam agar kandidat fitofarmaka antidiabetik yang ditemukan benar-benar layak untuk pengembangan lebih lanjut sebagai terapi alternatif yang aman dan efektif.

DAFTAR REFERENSI

- [1] Abdella, F. I. A., Toumi, A., Boudriga, S., Alanazi, T. Y. A., Alshamari, A. K., Alrashdi, A. A., & Hamden, K. (2024). Antiobesity and antidiabetes effects of *Cyperus rotundus* rhizomes presenting protein tyrosine phosphatase, dipeptidyl peptidase 4, metabolic enzymes, stress oxidant and inflammation inhibitory potential. *Heliyon*, 10(5), e27598. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27598>
- [2] Activity, I., & Extract, P. S. (2025). *Aktivitas Penghambatan Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) dan Skrining Fitokimia Ekstrak Buah Api-api (Avicennia marina)*. 10(1), 100–113.
- [3] Alaaeldin, R., Abdel-Rahman, I. A. M., Hassan, H. A., Youssef, N., Allam, A. E., Abdelwahab, S. F., Zhao, Q. L., & Fathy, M. (2021). Carpachromene ameliorates insulin resistance in hepg2 cells via modulating ir/irs1/pi3k/akt/gsk3/foxo1 pathway. *Molecules*, 26(24). <https://doi.org/10.3390/molecules26247629>
- [4] Alfiani, L. A. (2022). Uji Aktivitas Penghambatan Enzim α -amilase oleh Ekstrak Herba Ciplukan (*Physalis Angulate L*) Secara In Vitro. *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, 8(15), 335–346. <https://doi.org/10.5281/zenodo.7049485>
- [5] Ansari, P., Hannan, J. M. A., Choudhury, S. T., Islam, S. S., Talukder, A., Seidel, V., & Abdel-Wahab, Y. H. A. (2022). Antidiabetic Actions of Ethanol Extract of *Camellia sinensis* Leaf Ameliorates Insulin Secretion, Inhibits the DPP-IV Enzyme, Improves Glucose Tolerance, and Increases Active GLP-1 (7–36) Levels in High-Fat-Diet-Fed Rats. *Medicines*, 9(11), 56. <https://doi.org/10.3390/medicines9110056>
- [6] Ansari, P., Hannon-Fletcher, M. P., Flatt, P. R., & Abdel-Wahab, Y. H. A. (2021). Effects of 22 traditional anti-diabetic medicinal plants on DPP-IV enzyme activity and glucose homeostasis in high-fat fed obese diabetic rats. *Bioscience Reports*, 41(1). <https://doi.org/10.1042/BSR20203824>
- [7] Boojar, F. M. A., Aghaei, R., & Mashhadi Akbar Boojar, M. (2020). Data on possible in vitro anti-diabetic effects of verticinone on β -TC6 pancreatic and C2C12 skeletal muscle cells. *Data in Brief*, 28, 104828. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104828>
- [8] Das, B. K., Knott, R. M., & Gadad, P. C. (2021). Metformin and asarone inhibit HepG2 cell proliferation in a high glucose environment by regulating AMPK and Akt signaling pathway. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 7(1), 0–9. <https://doi.org/10.1186/s43094-021-00193-8>
- [9] Derici, G. E., Özdaş, S., Canatar, I., & Koç, M. (2021). Antidiabetic activities of *Bolanthus spergulifolius* (Caryophyllaceae) extracts on insulin-resistant 3T3-L1 adipocytes. *PLoS ONE*, 16(6 June 2021), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252707>
- [10] Dharmayanti, L., Novia, D., Tri, A., & Sella, P. (2024). Effect of Kupa Fruit Extract Concentration (*Syzygium polycephalum*) on Decreasing Blood Sugar Levels of Alloxan-Induced Male Mice (*Mus musculus*) Pengaruh Konsentrasi Ekstrak Buah Kupa (

- Syzygium polycephalum) Pada Penurunan Kadar Gula Darah Terhadap M. Sinta *Journal (Science, Technology and Agriculture Journal)*, 5(1), 93–100.
- [11] Fadhli, H., Hendri Sandi, N., & Nurain Nurdin, A. (2021). AKTIVITAS INHIBISI ENZIM ALFA-GLUKOSIDASE DARI EKSTRAK KULIT BATANG BUNGA KUPU-KUPU (*Bauhinia semibifida* Roxb) SECARA IN VITRO. *Jurnal Ilmiah Ibnu Sina (JIIS): Ilmu Farmasi Dan Kesehatan*, 6(2), 223–231. <https://doi.org/10.36387/jiis.v6i2.701>
- [12] Gosal, L. D., Mambo, C. D., Nangoy, E., Fatimawali, F., Posangi, J., & Regina Masengi, A. S. (2025). Uji Aktivitas Antidiabetik Dengan Metode Penghambatan ? -Amilase Oleh Ekstrak Etanol Lidah Buaya (*Aloe Vera* (L.) Burm. F.). *Jurnal Locus Penelitian Dan Pengabdian*, 4(1), 1099–1117. <https://doi.org/10.58344/locus.v4i1.3800>
- [13] Guo, L., Zheng, X., Liu, J., & Yin, Z. (2016). Geniposide suppresses hepatic glucose production via AMPK in hepG2 cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 39(4), 484–491. <https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00591>
- [14] Harley, B., Dickson, R., Amponsah, I., Ngala, R., Berkoh, D., & Fleischer, T. (2020). Antidiabetic effect of *Chrysophyllum albidum* is mediated by enzyme inhibition and enhancement of glucose uptake via 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myotubes. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 10(9), 387–396. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.290129>
- [15] Hidayah, N., Jayak Pratama, K., & Raharjo, D. (2023). Aktivitas Penghambatan Enzim Alfa-Amilase Ekstrak Dan Fraksidaun Nipah (*Nypa Fruticans* Wurmb). *Jurnal Ilmiah Wahana Pendidikan*, Desember, 2023(25), 677–684. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10433927>.
- [16] Hidayati, S., Agustin, A. T., Sari, E. K., Sari, S. M., Destiawan, R. A., & Silvana, W. A. (2023). Phytochemical profiling and antidiabetic evaluation of *Peperomia pellucida* as a potential alpha-glucosidase inhibitor. *Biodiversitas*, 24(11), 5972–5978. <https://doi.org/10.13057/biodiv/d241116>
- [17] Holidah, D., Yasmin, Y., & Christianty, F. M. (2018). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Teh Hitam dan Teh Hijau secara In Vitro Menggunakan Metode Inhibisi Enzim α -Glukosidase. *Pustaka Kesehatan*, 6(2), 235. <https://doi.org/10.19184/pk.v6i2.7573>
- [18] Jannah, M., Nafis, A., Septiarini, A. D., Ayu, D., & Permatasari, I. (2024). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak dan Fraksi Daun Jambu Biji (*Psidium guajava* L.) Secara In Vitro Menggunakan Metode Inhibisi Enzim-Amilase In Vitro Anti-Diabetic Activity Test of Guava (*Psidium guajava* L.) Leaf Extract and Fraction Using α -Amylase Enzym. *Jurnal Kesehatan Poltekkes Kemenkes RI Pangkalpinang*, 12(1), 8–18.
- [19] Jonatas, K. A. S., Querequincia, J. M. B., Miranda, S. D., Obatavwe, U., Corpuz, M. J.-A., & Vasquez, R. D. (2020). Antidiabetic evaluation of *Artocarpus odoratissimus* (Moraceae) fruit. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 16(1), 1–8. <https://doi.org/10.20885/jif.vol16.iss1.art1>
- [20] Khalid, E. R., Putra, A. M. P., Sandi, D. A. D., Akbar, N. H., Muslimawati, K., & Sari, O. M. (2025). Uji Aktivitas Antidiabetes Ekstrak Etanol 96% Daun Bungur (*Lagerstroemia speciosa*) Secara In Vivo. *Jurnal Pharmascience*, 12(1), 181. <https://doi.org/10.20527/jps.v12i1.21737>
- [21] Kifle, Z. D., & Enyew, E. F. (2020). Evaluation of In Vivo Antidiabetic, In Vitro α -Amylase Inhibitory, and In Vitro Antioxidant Activity of Leaves Crude Extract and Solvent

- Fractions of Bersama abyssinica Fresen (Melianthaceae). *Journal of Evidence-Based Integrative Medicine*, 25, 1–11. <https://doi.org/10.1177/2515690X20935827>
- [22] Kim, E., Cui, J., Kang, I., Zhang, G., & Lee, Y. (2021). Potential antidiabetic effects of seaweed extracts by upregulating glucose utilization and alleviating inflammation in C2C12 myotubes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(3), 1–13. <https://doi.org/10.3390/ijerph18031367>
- [23] Liang, X., Deng, S., Huang, Y., Pan, L., Chang, Y., Hou, P., Ren, C., Xu, W., Yang, R., Li, K., Li, J., & He, R. (2023). Triterpenoids from the Leaves of Cyclocarya paliurus and Their Glucose Uptake Activity in 3T3-L1 Adipocytes. *Molecules*, 28(8), 1–15. <https://doi.org/10.3390/molecules28083294>
- [24] Maharaj, V., Ezeofor, C. C., Naidoo Maharaj, D., Muller, C. J. F., & Obonye, N. J. (2022). Identification of Antidiabetic Compounds from the Aqueous Extract of Sclerocarya birrea Leaves. *Molecules*, 27(22), 1–19. <https://doi.org/10.3390/molecules27228095>
- [25] Mao, Z. J., Lin, M., Zhang, X., & Qin, L. P. (2019). Combined use of astragalus polysaccharide and berberine attenuates insulin resistance in IRHepG2 cells via regulation of the gluconeogenesis signaling pathway. *Frontiers in Pharmacology*, 10(December), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01508>
- [26] Moharram, B. A., Alburyhi, M. M., Al-Maqtari, T., & Faisal, A. (2025). Evaluating the Antidiabetic Activity of Aloe niebuhriana Latex in Alloxan-Induced Diabetic Rats and the Development of a Novel Effervescent Granule-Based Delivery System. *Scientific World Journal*, 2025(1). <https://doi.org/10.1155/tswj/5648662>
- [27] Pujimulyani, D., Yulianto, W. A., Setyowati, A., Arumwardana, S., Kusuma, H. S. W., Sholihah, I. A., Rizal, R., Widowati, W., & Maruf, A. (2020). Hypoglycemic activity of curcuma mangga val. Extract via modulation of GLUT4 and ppar- γ mRNA expression in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of Experimental Pharmacology*, 12, 363–369. <https://doi.org/10.2147/JEP.S267912>
- [28] Putri, H. A., Nurnawati, E., & Widjajanti, H. (2025). Antidiabetic Activity of Endophytic Fungi Extract from Leaves of Kembang bulan (Tithonia diversifolia (Hemsley) A. Gray) Through α -Amylase Enzyme Inhibition. *Science and Technology Indonesia*, 10(2), 350–359. <https://doi.org/10.26554/sti.2025.10.2.350-359>
- [29] Revathi, M., Padmalochana, K., Sankaranarayanan, C., Nalini, S., & Ramya, P. (2022). Antidiabetic activities of menthone on insulin resistant in 3T3-L1 adipocytes. *International Journal of Health Sciences*, 6(March), 9961–9971. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v6ns1.7360>
- [30] Sains, J., & Kes, J. S. (n.d.). *Jurnal Sains dan Kesehatan (J. Sains Kes.)*. 5(4), 541–549.
- [31] Shen, Y., Honma, N., Kobayashi, K., Jia, L. N., Hosono, T., Shindo, K., Ariga, T., & Seki, T. (2014). Cinnamon extract enhances glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes and C2C12 myocytes by inducing LKB1-AMP-activated protein kinase signaling. *PLoS ONE*, 9(2), 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087894>
- [32] Shokry, A. M. (2023). Middle East Journal of Agriculture Research Volume: 12| Issue: 04| Oct.–Dec.| 2023. *Middle East J*, 416–427. <https://doi.org/10.36632/mejar/202>
- [33] Thi, N. T., Thi Nguyet, Q. Do, Nhi, T. T. Y., & Truong, T. Do. (2021). Anti-Diabetic Effects of Glucomanno-Oligosaccharides Via Ampk Activation in C2C12 Myotubes. *Vietnam Journal of Science and Technology*, 59(4), 467–472. <https://doi.org/10.15625/2525->

2518/59/4/15518

- [34] Triadisti, N., Elya, B., Hanafi, M., & Hashim, N. M. (2025). Bioactive chromatographic fractions from *Uncaria sclerophylla* (W.Hunter) Roxb. leaves on dipeptidyl peptidase-4 inhibition and antioxidant capacity, phytochemicals, and compound profiling using UPLC-ESI-QToF-MS/MS. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, 13(1), 58–85. https://doi.org/10.56499/jppres24.2022_13.1.58
- [35] Triadisti, N., Sauriasari, R., & Elya, B. (2017). Fractionation and α -glucosidase inhibitory activity of fractions from *garcinia hombroniana pierre* leaves extracts. *Pharmacognosy Journal*, 9(4), 488–492. <https://doi.org/10.5530/pj.2017.4.79>
- [36] Welday Kahssay, S., Hailu, G. S., & Desta, K. T. (2021). Design, synthesis, characterization and in vivo antidiabetic activity evaluation of some chalcone derivatives. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 3119–3129. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S316185>
- [37] Wong, C. Y., Al-Salami, H., & Dass, C. R. (2020). C2C12 cell model: its role in understanding of insulin resistance at the molecular level and pharmaceutical development at the preclinical stage. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 72(12), 1667–1693. <https://doi.org/10.1111/jphp.13359>
- [38] Yang, Y. C., Hsu, H. K., Hwang, J. H., & Hong, S. J. (2003). Enhancement of glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes by *Toona sinensis* leaf extract. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 19(7), 327–332. [https://doi.org/10.1016/s1607-551x\(09\)70433-4](https://doi.org/10.1016/s1607-551x(09)70433-4)
- [39] Yuniarto, A., & Selifiana, N. (2018). Aktivitas Inhibisi Enzim Alfa-glukosidase dari Ekstrak Rimpang Bangle (*Zingiber cassumunar* Roxb.) secara In vitro. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*, 2(1), 22–25. <https://doi.org/10.24123/mpi.v2i1.1299>
- [40] Zang, Y., Fan, L., Chen, J., Huang, R., & Qin, H. (2018). Improvement of Lipid and Glucose Metabolism by Capsiate in Palmitic Acid-Treated HepG2 Cells via Activation of the AMPK/SIRT1 Signaling Pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(26), 6772–6781. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01831>
- [41] Zubaidah, E., Afgani, C. A., Kalsum, U., Srianta, I., & Blanc, P. J. (2019). Comparison of in vivo antidiabetes activity of snake fruit Kombucha, black tea Kombucha and metformin. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 17(December 2018), 465–469. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.12.026>