

POTENSI TANAMAN RAMBUTAN (*NEPHELIUM LAPPACEUM*) SEBAGAI OBAT HERBAL ANTI DIABETES

Said Haikal Alfajar¹, Chairunida Maulida Putri², Astri Wulandari³, Sintia Karina Putri⁴, Nabila Apriliani⁵, Ardiansyah Selian⁶

¹Institut Kesehatan Helvetia, Medan, Indonesia

²Puskesmas Banda Mulia, Dinas Kesehatan Kabupaten Aceh Tamiang, Aceh, Indonesia

³Universitas Tjut Nyak Dhien, Medan, Indonesia

^{4,6}Universitas Sumatera Utara, Medan, Indonesia

⁵Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Sehat, Medan, Indonesia

Email: saidhaikal4@gmail.com

Abstrak

Penyakit degeneratif seperti diabetes melitus sudah semakin sering terjadi. Hal ini disebabkan oleh gaya hidup yang tidak sehat seperti konsumsi makanan tinggi glukosa dan tidak diseimbangi oleh gerakan fisik yang mencukupi. Kadar gula darah yang terus tinggi akan menyebabkan komplikasi yang berujung dengan kematian. Tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) menjadi salah satu alternatif yang dapat dijadikan obat herbal anti diabetes. Metabolit sekunder seperti flavonoid, kuarsetin dan tanin terbukti dapat menurunkan kadar gula darah. Review artikel ini bertujuan mengumpulkan informasi tentang potensi tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) sebagai anti diabetes. Studi literatur dilakukan untuk mengumpulkan artikel-artikel dari *Google* dan *Google Scholar*. Artikel-artikel tersebut diunduh pada rentang tahun 2015-2024. Artikel-artikel yang dikaji tentang potensi tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) sebagai anti diabetes. Dari hasil studi literatur diperoleh bahwa bagian biji, kulit dan daun tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) memiliki potensi sebagai anti diabetes. Hal itu dibuktikan dari beberapa eksperimen yang dilakukan pada hewan percobaan. Senyawa yang terkandung adalah flavonoid, kuarsetin dan tanin.

Kata Kunci: Anti Diabetes, Diabetes Melitus, Metabolit Sekunder, Rambutan.

Abstract

Degenerative diseases such as diabetes mellitus are becoming increasingly common. This is caused by unhealthy lifestyles, such as consuming foods high in glucose and lacking sufficient physical activity. Persistently high blood sugar levels can lead to complications that ultimately result in death. Rambutan (Nephelium lappaceum) is one of the alternative herbal medicines that can be used as an anti-diabetic remedy. Secondary metabolites such as flavonoids, quercetin, and tannins have been proven to lower blood sugar levels. This review article aims to compile information on the potential of rambutan (Nephelium lappaceum) as an anti-diabetic agent. A literature review was conducted to collect articles from Google and Google Scholar. Articles published between 2015-2024 were selected. The reviewed articles focused on the potential of rambutan (Nephelium lappaceum) as an anti-diabetic agent. Based on the literature review, the seeds, peel, and leaves of rambutan (Nephelium lappaceum) have shown potential as anti-diabetic agents. This is evidenced by several experiments conducted on animal models. The active compounds identified include flavonoids, quercetin, and tannins.

Keywords: Antidiabetes, Diabetes Mellitus, Secondary Metabolite, Rambutan.

A. PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan penyakit degeneratif yang diakibatkan oleh kadar glukosa darah yang tidak terkontrol (Syamsurizal, 2018). Kondisi ini dapat diakibatkan oleh konsumsi glukosa yang berlebihan dan sedikit gerakan fisik (Awuchi et al., 2020; Megatsari & Laksono, 2020). Glukosa yang terus dikonsumsi akan meningkatkan produksi hormon insulin. Peningkatan produksi hormon ini secara terus-menerus menyebabkan resistensi insulin (Rahman et al., 2021). Komplikasi seperti kerusakan organ tubuh dan disfungsi seksual akan terjadi jika kadar gula darah tidak terkontrol (Gronda et al., 2020; Jumani & Patil, 2020).

DM menyumbang mortalitas lebih dari 80% di negara-negara berkembang. Indonesia memprediksi kenaikan morbiditas DM sebesar 178 juta orang dengan prevalensi 4,6% yang berusia 20 tahun ke atas. Peningkatan morbiditas akan terus bertambah sampai tahun 2040 (Widyawati et al., 2023). Hal ini menjadi sinyal bagi kita untuk menjaga pola hidup sehat.

Rambutan dengan nama latin *Nephelium lappaceum* merupakan tanaman yang mudah kita jumpai. Bagian biji, kulit dan daunnya mengandung metabolit sekunder yang berpotensi sebagai anti diabetes alami (Jahurul et al., 2020; Ma et al., 2017; Suliska et al., 2020). Flavonoid, tanin dan kuarsetin memiliki mekanisme untuk menurunkan kadar gula darah (Muhtadi et al., 2016). Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut perlu dilakukan untuk mendapatkan informasi terbaru mengenai rambutan sebagai anti diabetes alami.

B. METODE

Review artikel ini mengambil artikel-artikel dari tahun 2015-2024. Artikel-artikel yang dikutip terkait mekanisme metabolit sekunder yang dapat menurunkan kadar gula darah dan pengujian eksperimental. Artikel-artikel ini diperoleh dari google dan google scholar.

C. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hiperglikemia, yang lebih dikenal dengan istilah DM, merupakan salah satu masalah kesehatan utama yang dihadapi tidak hanya oleh masyarakat Indonesia, tetapi juga menjadi perhatian global di berbagai belahan dunia. Kondisi ini tergolong sebagai gangguan metabolik kronis yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh dalam mengelola glukosa darah secara efektif. Penyebab utamanya adalah berkurangnya produksi insulin oleh pankreas atau menurunnya sensitivitas sel-sel tubuh terhadap insulin, yang dikenal sebagai resistensi insulin. Akibat dari disfungsi insulin ini, tubuh tidak mampu memanfaatkan glukosa sebagai sumber energi dengan optimal, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah atau yang sering disebut dengan kondisi hiperglikemia. Dalam keadaan normal, tubuh yang sehat memiliki sistem regulasi yang sangat efektif dalam mengelola gula darah sebagai sumber energi, di mana pankreas memegang peranan sentral sebagai organ utama penghasil insulin yang mengatur homeostasis glukosa (Afandi & Marpaung, 2019; Lee et al., 2022). Namun, ketika fungsi pankreas terganggu atau respons sel terhadap insulin menurun, maka keseimbangan tersebut menjadi terganggu dan berujung pada manifestasi klinis DM.

Proses pencernaan karbohidrat mulai terjadi di dalam mulut dan pemecahan karbohidrat menjadi glukosa terjadi di usus halus sebagai tahap akhir. Usus halus akan menyerap glukosa ke dalam aliran darah dan mengirim sinyal ke pankreas karena terjadi peningkatan kadar gula darah di dalam darah. Sel-sel beta pankreas akan memproduksi insulin untuk mengontrol kadar gula darah dengan cara insulin duduk di reseptornya dan membuka pintu-pintu sel untuk mengambil glukosa di dalam darah sebagai energi. Pintu-pintu sel tersebut meliputi sel otot, sel hati dan adiposa. Glukosa yang tidak dibutuhkan akan disimpan dalam bentuk glikogen sebagai cadangan energi (Chandel, 2021).

Glikogen menjadi cadangan energi yang akan digunakan ketika tubuh membutuhkannya sebagai energi tambahan. Kondisi ini biasanya terjadi ketika puasa atau aktivitas fisik berlebih. Proses glikogenolisis adalah mekanisme mengubah glikogen menjadi

glukosa. Namun, ketika seseorang tidak mengonsumsi makanan dalam beberapa jam, misalnya selama berpuasa atau tidur malam yang panjang, kadar gula dalam darah akan mulai mengalami penurunan secara bertahap. Kondisi hipoglikemia atau kadar gula darah yang rendah ini akan dideteksi oleh pankreas, yang kemudian merespons dengan melepaskan hormon glukagon ke dalam aliran darah. Hormon glukagon ini bekerja dengan cara memicu hati untuk mengaktifkan proses pemecahan glikogen yang telah disimpan sebelumnya, mengubahnya kembali menjadi glukosa, dan melepaskan glukosa tersebut ke dalam sirkulasi darah. Mekanisme ini bertujuan untuk mengembalikan dan menstabilkan kadar gula darah agar tetap berada dalam rentang normal meskipun tidak ada asupan makanan (Mujtahid, 2020). Oleh karena itu, glukagon dan insulin bekerja secara berbanding terbalik untuk menjaga homeostasis glukosa darah (Adeva-Andany et al., 2016; Neoh et al., 2024; Rahman et al., 2021; Street et al., 2023). Dengan mekanisme kerja yang saling melengkapi ini, insulin dan glukagon memastikan ketersediaan energi yang stabil bagi sel-sel tubuh sekaligus mencegah terjadinya fluktuasi gula darah yang ekstrem yang dapat membahayakan kesehatan.

Hati menjadi organ yang penting untuk mempertahankan homeostasis glukosa darah. Pada individu yang sehat, hati bekerja dengan optimal untuk menyimpan glikogen dan melepaskan glukosa agar tubuh tidak menjadi hiperglikemia maupun hipoglikemia sehingga kadar gula darah tetap normal (Adeva-Andany et al., 2016). Namun, kondisi yang berbeda terjadi pada penderita DM. Pada individu dengan diabetes, hormon insulin tidak dapat menjalankan fungsinya secara efektif, atau produksi insulin oleh pankreas mengalami penurunan sehingga jumlahnya tidak mencukupi untuk memenuhi kebutuhan tubuh (Wolosowicz et al., 2022; Wondmku, 2020). Akibatnya, glukosa akan terakumulasi di dalam darah karena sel-sel tidak dapat mengambil glukosa. Individu yang terkena diabetes dapat ditandai dengan dua kondisi utama, yaitu defisiensi insulin di mana jumlah insulin yang dihasilkan tidak memadai, atau resistensi insulin di mana insulin yang tersedia tidak memiliki sensitivitas yang cukup tinggi untuk mengelola glukosa dalam darah secara efektif. Kondisi akumulasi glukosa dalam darah yang berkepanjangan ini, jika tidak dikelola dengan baik melalui pengobatan dan perubahan gaya hidup, dapat memicu berbagai komplikasi serius, seperti kerusakan pembuluh darah, gangguan ginjal, neuropati, retinopati, serta meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular (Zhao et al., 2023).

Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2) menjadi klasifikasi dari DM. Klasifikasi tersebut memiliki karakteristik dan mekanisme yang berbeda-beda. Sistem kekebalan tubuh menghancurkan sel-sel beta pankreas secara keliru sehingga tubuh tidak dapat memproduksi insulin. Akibatnya, tubuh tidak dapat mengatur kadar gula darah dalam darah. Patofisiologi ini adalah DMT1 (Tan et al., 2019). Kondisi ini umumnya pertama kali terdiagnosis pada usia muda, termasuk anak-anak dan remaja, dan memerlukan terapi insulin eksogen melalui suntikan secara rutin dan berkelanjutan sepanjang hidup pasien (Niisato & Marunaka, 2023).

DMT2 menjadi kasus yang lebih umum ditemukan di seluruh dunia. Resistensi insulin menjadi penyebab DMT2 yaitu kondisi tubuh yang kurang responsif terhadap insulin meskipun sel beta pankreas masih memproduksi insulin sehingga tubuh perlu memproduksi insulin secara terus-menerus. Resistensi insulin ini menghalangi glukosa untuk dimetabolisme secara efektif oleh sel-sel tubuh, sehingga glukosa tetap berada dan terakumulasi dalam aliran darah. Hal ini akan memicu timbulnya komplikasi jangka panjang (Sampath Kumar et al., 2019).

Faktor-faktor risiko utama dari DMT2 adalah kurang aktivitas fisik, obesitas dan pola hidup tidak sehat (Guo et al., 2020; Klein et al., 2022). Populasi dewasa lebih umum terjadi DMT2. Namun, anak-anak dan remaja mengalami peningkatan prevalensi DMT2. Pemicunya adalah minuman dan makanan kekinian yang tinggi gula menjadi tren di zaman sekarang sehingga angka obesitas meningkat pada kelompok usia muda yang berakhir kemunculan kasus DMT2 di usia muda (Buttermore et al., 2021; Rao & Jensen, 2020). Oleh sebab itu, kebutuhan

akan prosedur hemodialisis pada usia muda menjadi meningkat akibat komplikasi DMT2 (Yang et al., 2026).

Intervensi gaya hidup sehat menjadi penanganan yang umum pada DMT2 (Xu et al., 2022). Selain itu, pengobatan antidiabetes menjadi prosedur standar untuk menjaga kadar gula darah tetap normal (Dahlén et al., 2022). Seluruh upaya ini bertujuan untuk mencegah fluktuasi gula darah yang ekstrem dan mempertahankan homeostasis glukosa dalam tubuh. Apabila T2DM tidak dikelola dengan baik melalui kombinasi strategi tersebut, berbagai komplikasi serius dapat timbul yang dapat mengurangi kualitas hidup (Bin Rakhis et al., 2022). Selain dampak fisik, penyakit kronis ini juga memberikan tekanan mental yang signifikan bagi penderitanya, seperti stres dan kecemasan akibat harus menjalani pengobatan seumur hidup serta kekhawatiran akan komplikasi yang mungkin timbul (Sharma et al., 2022). Oleh karena itu, individu yang mengikuti seluruh rekomendasi medis yang diberikan untuk mencegah terjadinya komplikasi lebih lanjut (Aschner et al., 2016). Pendidikan kesehatan dan dukungan berkelanjutan bagi pasien juga memegang peranan penting dalam membantu mereka mengelola kondisi ini secara mandiri yang berdampak atas peningkatan kualitas hidup individu (Powers et al., 2020).

Penelitian yang mengkaji hubungan antara eksplorasi tanaman dan pengelolaan diabetes menjadi semakin penting mengingat potensi besar yang dimiliki tanaman sebagai sumber alami obat antidiabetes serta pendekatan terapi alternatif yang lebih aman dan terjangkau (Salehi et al., 2019). Berbagai jenis tanaman diketahui mengandung senyawa bioaktif dengan aktivitas farmakologis yang signifikan, seperti flavonoid, alkaloid, dan saponin, yang telah terbukti mampu memengaruhi metabolisme glukosa dalam tubuh melalui berbagai mekanisme (Damian-Medina et al., 2020).

Senyawa-senyawa ini mendukung untuk meningkatkan sensitivitas insulin (Alam et al., 2022). Selain itu, senyawa flavonoid dapat membantu menjaga kadar gula darah dengan cara menghambat enzim alfa-glukosidase di intestinal agar mencegah karbohidrat menjadi glukosa (Dirir et al., 2022). Mekanisme lain yang tidak kalah penting adalah kemampuan senyawa bioaktif tanaman dalam merangsang sel-sel beta pankreas untuk memproduksi dan melepaskan insulin secara lebih optimal (Tran et al., 2020). Di samping berbagai mekanisme tersebut, tanaman juga berperan dalam mengurangi stres oksidatif yang sering dikaitkan dengan berbagai komplikasi diabetes jangka panjang, seperti neuropati, nefropati, dan retinopati, berkat aktivitas antioksidan yang dimilikinya (Mihailović et al., 2021; Unuofin & Lebelo, 2020). Dengan demikian, eksplorasi tanaman obat potensial membuka peluang besar dalam pengembangan terapi diabetes yang lebih holistik dan berbasis bahan alam.

Penggunaan obat-obatan modern menimbulkan efek samping dalam jangka panjang yang memberikan ketidaknyamanan bagi penderita DMT2. Beberapa efek samping yang umum dilaporkan antara lain hipoglikemia atau penurunan kadar gula darah drastis yang dapat membahayakan peningkatan frekuensi gas atau gangguan pencernaan lainnya fluktuasi berat badan baik berupa kenaikan maupun penurunan yang tidak diinginkan (Haddad et al., 2023) (Mohiuddin et al., 2019). Efek samping ini sering kali menjadi tantangan tersendiri dalam kepatuhan pasien terhadap terapi jangka panjang.

Di tengah keterbatasan tersebut, pemanfaatan ekstrak tanaman atau komponen aktif yang berasal dari tanaman hadir sebagai alternatif yang lebih alami dan berpotensi lebih aman bagi penderita diabetes (Ozawa et al., 2019). Pendekatan berbasis bahan alam ini menjadi sangat relevan, terutama di daerah-daerah terpencil atau wilayah dengan akses terbatas terhadap layanan kesehatan dan obat-obatan konvensional (Lee et al., 2022). Di banyak negara berkembang, obat-obatan yang berbasis tanaman seringkali menawarkan solusi yang lebih terjangkau secara ekonomi dibandingkan dengan obat sintetik yang harganya relatif mahal. Hal ini membuat pengobatan herbal lebih mudah diakses oleh masyarakat dengan keterbatasan finansial, sekaligus memberikan alternatif terapi yang tetap efektif dalam membantu mengelola

kadar gula darah (Fokunang et al., 2011). Dengan demikian, pengembangan obat antidiabetes berbasis tanaman tidak hanya menawarkan manfaat klinis, tetapi juga keunggulan dari segi aksesibilitas dan keterjangkauan bagi populasi yang lebih luas.

Pengobatan tradisional telah lama memanfaatkan berbagai jenis tanaman sebagai pendekatan komprehensif dalam mengatasi DM, jauh sebelum era pengobatan modern berkembang (Gaonkar & Hullatti, 2020). Berbeda dengan pengobatan konvensional yang sering kali berfokus pada penurunan kadar gula darah secara tunggal, pengobatan tradisional dengan tanaman herbal bertujuan untuk memberikan efek yang lebih holistik. Pengobatan tradisional digunakan untuk mencegah komplikasi yang menyertai DM seperti kerusakan syaraf dan kardiovaskular serta gagal ginjal (Arora et al., 2021; Gong et al., 2024; Shaito et al., 2020)

Berbagai sistem pengobatan tradisional yang telah ada selama berabad-abad telah mendokumentasikan penggunaan tanaman untuk mengatasi gejala-gejala yang mirip dengan diabetes. Dalam sistem pengobatan Ayurveda yang berasal dari India, misalnya, berbagai tanaman telah digunakan secara turun-temurun untuk mengelola kondisi yang berkaitan dengan peningkatan kadar gula darah (Shaito et al., 2020). Demikian pula halnya dengan pengobatan tradisional Tiongkok atau *Traditional Chinese Medicine* (TCM), yang memiliki kekayaan ramuan herbal yang telah dipraktikkan selama ribuan tahun untuk menangani gangguan metabolik, termasuk diabetes (Jia et al., 2024). Penelitian ilmiah modern yang mengkaji mekanisme aksi dari tanaman-tanaman yang telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional ini membuka peluang untuk memperoleh wawasan baru yang berharga. Pemahaman mengenai bagaimana senyawa bioaktif dalam tanaman bekerja pada tingkat molekuler dapat memberikan kontribusi signifikan dalam pengembangan terapi diabetes yang lebih komprehensif, efektif, dan dengan efek samping yang minimal.

DM, khususnya T2DM, telah menjadi masalah kesehatan global yang signifikan dengan beban ekonomi yang substansial (Ong et al., 2023), termasuk biaya pengobatan jangka panjang (Bosetti et al., 2021) dan pengelolaan (Karachaliou et al., 2020). Menjelajahi tanaman sebagai sumber terapi alami dapat mengurangi ketergantungan pada obat sintesis yang mahal dan meringankan beban pada sistem kesehatan, terutama di negara-negara dengan sistem kesehatan yang kurang berkembang (Nasim et al., 2022). Menjelajahi tanaman dan diabetes dapat memberikan solusi alami yang lebih aman, lebih terjangkau, dan efektif untuk mengelola diabetes dan komplikasinya. Potensi senyawa aktif dalam tanaman untuk meningkatkan metabolisme glukosa dan memperbaiki fungsi insulin menjadikannya sumber yang kaya untuk pengembangan obat baru. Dengan meningkatnya prevalensi diabetes di seluruh dunia, menjelajahi tanaman juga dapat membantu meringankan beban ekonomi dan meningkatkan kesehatan masyarakat secara keseluruhan. Review artikel ini memfokuskan bagian-bagian dari tanaman rambutan yang berpotensi sebagai anti diabetes alami. Pendekatan yang dicari melalui eksperimental (*in vivo*). Hasil pengamatan dapat dilihat pada Tabel 1:

Tabel 1. Bagian-Bagian Tanaman Rambutan Yang Berpotensi Sebagai Anti Diabetes

No.	Bagian	Metode	Ekstraksi	Dosis Efektif	Metabolit Sekunder	Referensi
1	Daun	In vivo (mencit)	Maserasi dengan etanol 96%	50 mg/kg BB	Tanin, Flavonoid	(Suliska et al., 2020)
2	Kulit	In vivo (tikus)	Maserasi dengan etanol 96% dan	500 mg/kg BB	Flavonoid, Tanin, Kuarsetin	(Muhtadi et al., 2016)

ARTIKEL

			aseton (4:1) v/v			
3	Kulit	In vivo (tikus albino)	Maserasi dengan etanol 96% dan aseton (4:1) v/v	500 mg/kg BB	Flavonoid, Tanin, Kuarsetin	(Muhtadi et al., 2015)
4	Biji	In vivo (mencit)	Maserasi dengan metanol	0,09 mg/20 g mencit	Flavonoid, Tanin	(Yuda et al., 2015)
5	Daun	In vivo (mencit)	Maserasi dengan etanol 96%	25 mg/kg BB	Flavonoid	(Susilawati et al., 2017)
6	Kulit	In vivo (mencit)	Maserasi dengan etanol 96% dan aseton (4:1) v/v	500 mg/kg BB	Flavonoid	(Suhendi & Muhtadi, 2015)

Tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) telah menjadi objek penelitian yang cukup luas terkait potensinya sebagai agen antidiabetes alami. Berbagai bagian dari tanaman ini, termasuk biji, kulit buah, dan daun, telah diuji secara ilmiah dan menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam pengelolaan kadar gula darah. Penelitian-penelitian tersebut umumnya menggunakan hewan percobaan seperti mencit, tikus, dan tikus albino sebagai model untuk menguji efektivitas ekstrak tanaman rambutan dalam kondisi diabetes. Dari serangkaian percobaan yang telah dilakukan, berhasil diidentifikasi beberapa metabolit sekunder yang berperan aktif dalam aktivitas antidiabetes tersebut. Senyawa-senyawa bioaktif yang paling menonjol dan berpotensi sebagai anti diabetes antara lain adalah flavonoid, kuarsetin, dan tanin. Ketiga senyawa ini diketahui bekerja melalui berbagai mekanisme, seperti meningkatkan sensitivitas insulin, menghambat enzim pencernaan karbohidrat, atau melindungi sel beta pankreas dari kerusakan oksidatif. Selain itu, penelitian juga telah berhasil menentukan dosis maksimum yang efektif dan aman dari ekstrak bagian-bagian tanaman rambutan tersebut, sehingga memberikan landasan penting untuk pengembangan lebih lanjut menuju aplikasi klinis.

Flavonoid berperan dalam menurunkan kadar gula darah melalui mekanisme penghambatan kompetitif terhadap *Sodium-Glucose Transporter 1* (SGLT1) yang berada di mukosa usus. Dengan terhambatnya transporter ini, glukosa tidak dapat diserap secara optimal ke dalam aliran darah, sehingga kadar glukosa darah mengalami penurunan. Selain SGLT1, *Glucose Transporter 2* (GLUT2) juga berkontribusi dalam proses penyerapan glukosa di usus. Pada penderita diabetes, ekspresi kedua transporter ini, yaitu SGLT1 dan GLUT2, cenderung meningkat, yang mengakibatkan usus kecil menyerap glukosa dalam jumlah yang lebih banyak dan memperburuk kondisi hiperglikemia (Vargas-Sánchez et al., 2019).

Kuarsetin dapat meningkatkan produksi insulin dengan mengaktifasi jalur sinyal ERK1/2 (*extracellular signal-regulated kinase 1/2*) sehingga terjadi proliferasi dan perlindungan sel beta pankreas. Kuarsetin juga dapat melindungi sel-sel beta pankreas dari radikal bebas (Vargas-Sánchez et al., 2019). Kuarsetin dapat juga menjadi penghambat enzim α -glukosidase yang bersifat non kompetitif sehingga dapat mengurangi jumlah glukosa yang

diserap ke dalam aliran darah (Chiabchalard & Nooron, 2015). Selain kuersetin, tanin juga memiliki mekanisme yang sama yaitu penghambat enzim α -glukosidase (Muccilli et al., 2017).

T2DM dapat dikontrol dengan menggunakan obat-obatan kimia, salah satunya adalah golongan sulfonilurea yang bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin dari sel beta pankreas. Mekanisme kerjanya dimulai dengan pengikatan obat pada situs spesifik di saluran kalium yang terdapat di membran sel beta pankreas. Pengikatan ini menyebabkan depolarisasi membran sel, yang kemudian membuka saluran kalsium dan memicu pelepasan insulin (Lv et al., 2019). Saat ini, sulfonilurea yang banyak digunakan adalah generasi kedua, seperti glibenclamide, gliclazide, glipizide, dan glimepiride. Sementara itu, sulfonilurea generasi pertama seperti tolbutamide, carbutamide, chlorpropamide, dan tolazamide sudah tidak digunakan lagi karena tingginya risiko efek samping, antara lain peningkatan berat badan, afinitas reseptor yang rendah, risiko hipoglikemia yang besar, serta risiko gangguan kardiovaskular (Lv et al., 2019).

Metformin masuk ke dalam sel melalui organic cation transporter-1 dan bekerja dengan menghambat proses respirasi sel di mitokondria. Penghambatan ini menyebabkan peningkatan cAMP, yang kemudian menghambat enzim fructose-1,6-biphosphatase serta mengaktifkan AMP Kinase melalui fosforilasi. Kedua mekanisme tersebut berdampak pada penurunan glukoneogenesis, penghambatan sintesis lemak, dan peningkatan oksidasi lemak (Rena et al., 2017; Tola et al., 2024). itu, metformin juga dapat menurunkan berat badan dengan cara mengurangi nafsu makan pasien (Malin & Kashyap, 2014).

Penghambatan enzim dipeptidil peptidase-4 (DPP-4) merupakan salah satu pendekatan terapeutik untuk mengendalikan kadar glukosa darah. Obat golongan inhibitor DPP-4 bekerja dengan cara menghambat aktivitas enzim DPP-4. Hambatan ini mencegah pemecahan hormon incretin, yaitu *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1). Akibatnya, kadar GLP-1 endogen meningkat dan bertahan lebih lama dalam sirkulasi. Hormon GLP-1 yang aktif kemudian akan merangsang sekresi insulin dari sel beta pankreas sekaligus menekan pelepasan glukagon dari sel alfa pankreas. Efek dual ini, yaitu peningkatan insulin dan penurunan glukagon, bekerja secara sinergis untuk menurunkan kadar gula darah, sehingga homeostasis glukosa tetap terjaga (Gallwitz, 2019).

Tiazolidindion (TZD) bekerja dengan mengaktifasi reseptor PPAR- γ yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa dan lemak. Aktivasi reseptor ini meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan adiposa, otot, dan hati, sehingga mendorong peningkatan pengambilan glukosa oleh sel serta menekan produksi glukosa oleh hati (Basak et al., 2024). PPAR- γ menjadi reseptor yang meregulasi metabolisme glukosa dan lemak. Tiazolidindion (TZD) bekerja dengan mengaktifasi reseptor PPAR- γ . Di samping itu, TZD juga meningkatkan penyimpanan lemak melalui stimulasi lipogenesis, terutama di jaringan adiposa. Namun, efek ini dapat menyebabkan penambahan berat badan yang berpotensi mengganggu kontrol glukosa darah. Peningkatan berat badan tersebut terkait dengan retensi cairan dan akumulasi lemak visceral (Basak et al., 2024).

SGLT-2 *inhibitor* bekerja dengan cara menghambat transporter SGLT-2 yang berada di ginjal, yaitu protein yang bertanggung jawab untuk menyerap kembali glukosa ke dalam darah setelah proses filtrasi. Dengan mekanisme penghambatan ini, glukosa yang seharusnya diserap kembali justru dikeluarkan melalui urine, sehingga kadar glukosa dalam darah mengalami penurunan (Hsia et al., 2017). Namun, peningkatan ekskresi glukosa melalui urine ini menciptakan lingkungan dengan kadar glukosa tinggi di saluran kemih dan area genital. Kondisi tersebut menjadi media yang subur bagi pertumbuhan bakteri dan jamur, sehingga meningkatkan risiko infeksi saluran kemih (ISK) serta infeksi jamur genital, seperti kandidiasis vulvovaginalis pada wanita (Unnikrishnan et al., 2018).

Agonis GLP-1 bekerja dengan cara meniru hormon GLP-1 alami yang mengaktifkan reseptor GLP-1 pada sel beta pankreas, sehingga meningkatkan sekresi insulin secara

bergantung pada glukosa dan menekan pelepasan glukagon. Selain itu, obat ini juga memperlambat proses pengosongan lambung, mengurangi rasa lapar, serta meningkatkan rasa kenyang yang berkontribusi pada penurunan asupan makanan (Zheng et al., 2024). Namun, efek perlambatan pengosongan lambung dan peningkatan motilitas saluran cerna dapat menimbulkan gangguan gastrointestinal seperti mual, muntah, dan diare, terutama pada tahap awal penggunaan. Efek samping ini umumnya bersifat sementara dan cenderung berkurang seiring waktu setelah tubuh mulai beradaptasi dengan obat (Zheng et al., 2024).

Obat golongan penghambat α -glukosidase bekerja dengan cara menghambat enzim α -glukosidase yang bertugas memecah karbohidrat kompleks seperti polisakarida menjadi monosakarida seperti glukosa. Akibatnya, karbohidrat kompleks tersebut tidak dapat dipecah dan diserap oleh sel epitel usus kecil melalui transporter SGLT1, sehingga langsung diteruskan menuju sistem ekskresi, yaitu ginjal, untuk dikeluarkan dari tubuh (Lu et al., 2023). Namun, mekanisme ini menimbulkan efek samping berupa peningkatan frekuensi buang angin. Hal ini terjadi karena karbohidrat kompleks yang tidak tercerna kemudian difermentasi oleh bakteri di usus besar. Proses fermentasi tersebut menghasilkan gas yang menyebabkan penumpukan gas di dalam perut. Selain itu, produk fermentasi juga menarik air ke dalam lumen usus besar, yang dapat memicu diare. Akumulasi gas dan produk fermentasi ini pada akhirnya menyebabkan ketidaknyamanan perut dan kram (Davoudi-Kiakalayeh et al., 2017).

Insulin analog bekerja dengan cara meniru fungsi insulin alami dalam tubuh untuk menurunkan kadar glukosa darah. Setelah disuntikkan, efek terapi segera bekerja dengan cara duduk di reseptor insulin yang mengaktifkan transporter glukosa (GLUT-4) di jaringan otot dan sel adiposa. GLUT-4 mengangkut glukosa masuk ke dalam sel sehingga menghasilkan energi atau disimpan dalam bentuk glukogen di hati dan otot. Insulin ini dapat menekan proses pemecahan lemak dan protein serta menghambat produksi glukosa oleh hati (Ogihara et al., 2023).

Berdasarkan uraian di atas, dapat disimpulkan bahwa daun rambutan memiliki potensi yang menjanjikan sebagai agen antidiabetes. Kandungan senyawa bioaktif seperti flavonoid dan tanin yang terdapat di dalamnya diduga berperan dalam menurunkan kadar gula darah melalui berbagai mekanisme, seperti menghambat enzim α -glukosidase atau meningkatkan sensitivitas insulin. Namun demikian, potensi yang terlihat dari studi pendahuluan ini masih memerlukan pembuktian lebih lanjut melalui serangkaian penelitian yang lebih komprehensif. Studi lebih lanjut, terutama uji klinis pada manusia dengan skala besar, desain yang ketat, dan durasi yang memadai, sangat penting untuk mengonfirmasi khasiat, menentukan dosis yang aman dan efektif, serta mengevaluasi profil keamanan jangka panjangnya. Hanya dengan melalui tahapan ilmiah yang cermat dan teliti inilah daun rambutan dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka yang terstandar dan dapat diandalkan sebagai terapi komplementer untuk diabetes melitus.

D. KESIMPULAN

Berdasarkan bukti-bukti dari penelitian sebelumnya, biji, kulit, dan daun tanaman rambutan (*Nephelium lappaceum*) terbukti memiliki potensi yang menjanjikan sebagai agen antidiabetes alami. Berbagai studi telah menunjukkan bahwa bagian-bagian tanaman ini mengandung senyawa bioaktif yang mampu menurunkan kadar glukosa darah melalui mekanisme yang beragam. Namun demikian, penelitian yang lebih mendalam dan komprehensif masih sangat diperlukan untuk menentukan dosis yang lebih tepat, efektif, serta aman bagi tubuh. Aspek keamanan jangka panjang, toksisitas, serta formulasi sediaan juga perlu dikaji lebih lanjut sebelum tanaman rambutan dapat direkomendasikan secara luas sebagai alternatif terapi klinis yang terstandar. Dengan adanya kajian lanjutan tersebut, diharapkan tanaman rambutan dapat dikembangkan menjadi fitofarmaka yang berkhasiat dan

dapat diandalkan dalam membantu pengelolaan DM, terutama sebagai pendukung pengobatan konvensional yang sudah ada.

DAFTAR PUSTAKA

- Adeva-Andany, M. M., González-Lucán, M., Donapetry-García, C., Fernández-Fernández, C., & Ameneiros-Rodríguez, E. (2016). Glycogen metabolism in humans. *BBA Clinical*, *5*, 85–100. <https://doi.org/10.1016/j.bbaci.2016.02.001>
- Afandi, M. R., & Marpaung, F. R. (2019). Correlation Between Apoprotein B/Apoprotein a-I Ratio With Homa Ir Value (Homeostatic Model Assesment Insulin Resistance) in Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Vocational Health Studies*, *3*(2), 78. <https://doi.org/10.20473/jvhs.v3.i2.2019.78-82>
- Alam, S., Sarker, M. M. R., Sultana, T. N., Chowdhury, M. N. R., Rashid, M. A., Chaity, N. I., Zhao, C., Xiao, J., Hafez, E. E., Khan, S. A., & Mohamed, I. N. (2022). Antidiabetic Phytochemicals From Medicinal Plants: Prospective Candidates for New Drug Discovery and Development. *Frontiers in Endocrinology*, *13*(February). <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.800714>
- Arora, K., Tomar, P. C., & Mohan, V. (2021). Diabetic neuropathy: an insight on the transition from synthetic drugs to herbal therapies. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, *20*(2), 1773–1784. <https://doi.org/10.1007/s40200-021-00830-2>
- Aschner, P., Muñoz, O. M., Girón, D., García, O. M., Fernández-Ávila, D., Casas, L. Á., Fernanda Bohórquez, L., Arango, C. M., Carvajal, L., Ramírez, D. A., Sarmiento, J. G., Colon, C. A., Fabián Correa, N., Alarcón, P., & Andrés Bustamante, Á. (2016). Guía de práctica clínica para la prevención, detección precoz, diagnóstico, manejo y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos. *Colombia Médica*, *47*. <http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu>
- Awuchi, C. G., Echeta, C. K., & Igwe, V. S. (2020). Diabetes and the Nutrition and Diets for Its Prevention and Treatment: A Systematic Review and Dietetic Perspective. *Health Sciences Research*, *6*(1).
- Basak, S., Murmu, A., Matore, B. W., Roy, P. P., & Singh, J. (2024). Thiazolidinedione an auspicious scaffold as PPAR- γ agonist: its possible mechanism to Manoeuvre against insulin resistant diabetes mellitus. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*, *11*(April), 100160. <https://doi.org/10.1016/j.ejmcr.2024.100160>
- Bin Rakhis, S. A., AlDuwayhis, N. M., Aleid, N., AlBarrak, A. N., & Aloraini, A. A. (2022). Glycemic Control for Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Systematic Review. *Cureus*, *14*(6), 6–13. <https://doi.org/10.7759/cureus.26180>
- Bosetti, R., Tabatabai, L., Naufal, G., Menser, T., & Kash, B. (2021). Comprehensive cost-effectiveness of diabetes management for the underserved in the United States: A systematic review. *PLoS ONE*, *16*(11 November), 1–19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260139>
- Buttermore, E., Campanella, V., & Priefer, R. (2021). The increasing trend of Type 2 diabetes in youth: An overview. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, *15*(5), 102253. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102253>
- Chandel, N. S. (2021). Carbohydrate metabolism. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *13*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a040568>
- Chiabchalard, A., & Nooron, N. (2015). Antihyperglycemic effects of Pandanus amaryllifolius Roxb. leaf extract. *Pharmacognosy Magazine*, *11*(41), 117–122. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.149724>
- Dahlén, A. D., Dashi, G., Maslov, I., Attwood, M. M., Jonsson, J., Trukhan, V., & Schiöth, H. B. (2022). Trends in Antidiabetic Drug Discovery: FDA Approved Drugs, New Drugs

- in Clinical Trials and Global Sales. *Frontiers in Pharmacology*, 12(January), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807548>
- Damian-Medina, K., Salinas-Moreno, Y., Milenkovic, D., Figueroa-Yanez, L., Marino-Marmolejo, E., Higuera-Ciapara, I., Vallejo-Cardona, A., & Lugo-Cervantes, E. (2020). In silico analysis of antidiabetic potential of phenolic compounds from blue corn (*Zea mays* L.) and black bean (*Phaseolus vulgaris* L.). *Heliyon*, 6, 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03632>
- Davoudi-Kiakalayeh, A., Mohammadi, R., Pourfathollah, A. A., Siery, Z., & Davoudi-Kiakalayeh, S. (2017). Alloimmunization in thalassemia patients: New insight for healthcare. *International Journal of Preventive Medicine*, 8, 1–7. <https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM>
- Dirir, A. M., Daou, M., Yousef, A. F., & Yousef, L. F. (2022). A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. In *Phytochemistry Reviews* (Vol. 21, Issue 4). Springer Netherlands. <https://doi.org/10.1007/s11101-021-09773-1>
- Fokunang, C. N., Ndikum, V., Tabi, O. Y., Jiofack, R. B., Ngameni, B., Guedje, N. M., Tembe-Fokunang, E. A., Tomkins, P., Barkwan, S., Kechia, F., Asongalem, E., Ngoupayou, J., Torimiro, N. J., Gonsu, K. H., Sielinou, V., Ngadjui, B., Angwafor, I., Nkongmeneck, A., Abena, O. M., ... Kamsu-Kom. (2011). Traditional medicine: Past, present and future research and development prospects and integration in the national health system of Cameroon. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 8(3), 284–295. <https://doi.org/10.4314/ajtcam.v8i3.65276>
- Gallwitz, B. (2019). Clinical use of DPP-4 inhibitors. *Frontiers in Endocrinology*, 10(JUN), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00389>
- Gaonkar, V. P., & Hullatti, K. (2020). Indian Traditional medicinal plants as a source of potent Anti-diabetic agents: A Review. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 19(2), 1895–1908. <https://doi.org/10.1007/s40200-020-00628-8>
- Gong, X. xiao, Cao, L. hai, Ni, H. xia, Zang, Z. yan, & Chang, H. (2024). Chinese herbal medicine for the treatment of diabetic nephropathy: From clinical evidence to potential mechanisms. *Journal of Ethnopharmacology*, 330(2), 118179. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2024.118179>
- Gronda, E., Jessup, M., Iacoviello, M., Palazzuoli, A., & Napoli, C. (2020). Glucose metabolism in the kidney: Neurohormonal activation and heart failure development. *Journal of the American Heart Association*, 9(23). <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018889>
- Guo, Y., Huang, Z., Sang, D., Gao, Q., & Li, Q. (2020). The Role of Nutrition in the Prevention and Intervention of Type 2 Diabetes. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 8(September), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.575442>
- Haddad, F., Dokmak, G., Bader, M., & Karaman, R. (2023). A Comprehensive Review on Weight Loss Associated with Anti-Diabetic Medications. *Life*, 13(4), 1–36. <https://doi.org/10.3390/life13041012>
- Haghighatpanah, M., Nejad, A. S. M., Haghighatpanah, M., Thunga, G., & Mallayasamy, S. (2018). Factors that correlate with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus patients with complications. *Osong Public Health and Research Perspectives*, 9(4), 167–174. <https://doi.org/10.24171/j.phrp.2018.9.4.05>
- Hsia, D. S., Grove, O., & Cefalu, W. T. (2017). An update on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for the treatment of diabetes mellitus. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, 24(1), 73–79. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000311>
- Jahurul, M. H. A., Azzatul, F. S., Sharifudin, M. S., Norliza, M. J., Hasmadi, M., Lee, J. S., Patricia, M., Jinap, S., Ramlah George, M. R., Firoz Khan, M., & Zaidul, I. S. M.

- (2020). Functional and nutritional properties of rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) seed and its industrial application: A review. *Trends in Food Science and Technology*, 99(March), 367–374. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.016>
- Jia, L., Shen, C., Lai, B., Huang, C., Zhao, N., Li, B., Zhang, Z., Cai, M., Yan, B., Liu, J., & Yang, S. (2024). Traditional Chinese medicine could play an important role in diabetes management: Commentary on “National Chinese medicine guideline for the prevention and treatment of diabetes in primary care (2022).” *Journal of Diabetes*, 16(4). <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13532>
- Jumani, D. K., & Patil, O. (2020). Erectile Dysfunction in Diabetes Mellitus: A Review. *Journal of Diabetology*. <https://doi.org/10.4103/jod.jod>
- Karachaliou, F., Simatos, G., & Simatou, A. (2020). The Challenges in the Development of Diabetes Prevention and Care Models in Low-Income Settings. *Frontiers in Endocrinology*, 11(August), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00518>
- Kasole, R., Martin, H. D., & Kimiywe, J. (2019). Traditional medicine and its role in the management of diabetes mellitus: “patients” and herbalists’ perspectives.” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/2835691>
- Katsarou, A., Gudbjörnsdóttir, S., Rawshani, A., Dabelea, D., Bonifacio, E., Anderson, B. J., Jacobsen, L. M., Schatz, D. A., & Lernmark, A. (2017). Type 1 diabetes mellitus. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(March), 1–18. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.16>
- Klein, S., Gastaldelli, A., Yki-Järvinen, H., & Scherer, P. E. (2022). Why does obesity cause diabetes? *Cell Metabolism*, 34(1), 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.12.012>
- Lee, E. L., Richards, N., Harrison, J., & Barnes, J. (2022). Prevalence of Use of Traditional, Complementary and Alternative Medicine by the General Population: A Systematic Review of National Studies Published from 2010 to 2019. *Drug Safety*, 45(7), 713–735. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01189-w>
- Lee, J., Noh, S., Lim, S., & Kim, B. (2021). Plant extracts for type 2 diabetes: From traditional medicine to modern drug discovery. *Antioxidants*, 10(1), 1–42. <https://doi.org/10.3390/antiox10010081>
- Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes and Metabolism Journal*, 46(1), 15–37. <https://doi.org/10.4093/DMJ.2021.0280>
- Lu, H., Xie, T., Wu, Q., Hu, Z., Luo, Y., & Luo, F. (2023). Alpha-Glucosidase Inhibitory Peptides: Sources, Preparations, Identifications, and Action Mechanisms. *Nutrients*, 15(19), 4267. <https://doi.org/10.3390/nu15194267>
- Lv, W., Wang, X., Xu, Q., & Lu, W. (2019). Mechanisms and Characteristics of Sulfonylureas and Glinides. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 20(1), 37–56. <https://doi.org/10.2174/1568026620666191224141617>
- Ma, Q., Guo, Y., Sun, L., & Zhuang, Y. (2017). Anti-diabetic effects of phenolic extract from rambutan peels (*Nephelium lappaceum*) in high-fat diet and streptozotocin-induced diabetic mice. *Nutrients*, 9(8). <https://doi.org/10.3390/nu9080801>
- Malin, S. K., & Kashyap, S. R. (2014). Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 5. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000095>
- Mancusi, C., Izzo, R., di Gioia, G., Losi, M. A., Barbato, E., & Morisco, C. (2020). Insulin Resistance the Hinge Between Hypertension and Type 2 Diabetes. *High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention*, 27(6), 515–526. <https://doi.org/10.1007/s40292-020-00408-8>
- Megatsari, H., & Laksono, A. D. (2020). *Food Consumption Habits and Diabetes Mellitus in*

- Indonesia: An Ecological Study. December.*
<https://doi.org/10.13140/RG.2.2.18308.96641>
- Mihailović, M., Dinić, S., Jovanović, J. A., Uskoković, A., Grdović, N., & Vidaković, M. (2021). The influence of plant extracts and phytoconstituents on antioxidant enzymes activity and gene expression in the prevention and treatment of impaired glucose homeostasis and diabetes complications. *Antioxidants*, *10*(3), 1–25. <https://doi.org/10.3390/antiox10030480>
- Mohebi, S., Parham, M., Sharifirad, G., & Gharlipour, Z. (2018). *Social Support and Self-Care Behavior Study. January*, 1–6. <https://doi.org/10.4103/jehp.jehp>
- Mohiuddin, G. S., Palaian, S., Shankar, P. R., Sam, K. G., & Kumar, M. (2019). Uncommon Side Effects of Commonly Used Anti-Diabetics: Time To Monitor Them | International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, *10*(9), 4145–4148. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(9\).4145-48](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(9).4145-48)
- Muccilli, V., Cardullo, N., Spatafora, C., Cunsolo, V., & Tringali, C. (2017). α -Glucosidase inhibition and antioxidant activity of an oenological commercial tannin. Extraction, fractionation and analysis by HPLC/ESI-MS/MS and ¹H NMR. *Food Chemistry*, *215*, 50–60. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.136>
- Muhtadi, M., Haryoto, H., Sujono, T. A., & Suhendi, A. (2016). Antidiabetic and antihypercholesterolemia activities of rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) and durian (*Durio zibethinus* Murr.) fruit peel extracts. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *6*(4), 2231–3354. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60427>
- Muhtadi, Primarianti, A. U., & Sujono, T. A. (2015). Antidiabetic Activity of Durian (*Durio Zibethinus* Murr.) and Rambutan (*Nephelium Lappaceum* L.) Fruit Peels in Alloxan Diabetic Rats. *Procedia Food Science*, *3*, 255–261. <https://doi.org/10.1016/j.profoo.2015.01.028>
- Mujtahid, M. (2020). Blood glucose regulating hormones and their physiological and biochemical roles. *Journal of Experimental Sciences*, *11*, 44–49. <https://doi.org/10.25081/jes.2020.v11.6570>
- Nasim, N., Sandeep, I. S., & Mohanty, S. (2022). Plant-derived natural products for drug discovery: current approaches and prospects. *Nucleus (India)*, *65*(3), 399–411. <https://doi.org/10.1007/s13237-022-00405-3>
- Neoh, G. K. S., Tan, X., Chen, S., Roura, E., Dong, X., & Gilbert, R. G. (2024). Glycogen metabolism and structure: A review. *Carbohydrate Polymers*, *346*(August), 122631. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2024.122631>
- Niisato, N., & Marunaka, Y. (2023). Therapeutic potential of multifunctional myricetin for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Nutrition*, *10*(May), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1175660>
- Ogihara, T., Mizoi, K., & Ishii-Watabe, A. (2023). Pharmacokinetics of Biopharmaceuticals: Their Critical Role in Molecular Design. *Biomedicines*, *11*(5). <https://doi.org/10.3390/biomedicines11051456>
- Ong, K. L., Stafford, L. K., McLaughlin, S. A., Boyko, E. J., Vollset, S. E., Smith, A. E., Dalton, B. E., Duprey, J., Cruz, J. A., Hagins, H., Lindstedt, P. A., Aali, A., Abate, Y. H., Abate, M. D., Abbasian, M., Abbasi-Kangevari, Z., Abbasi-Kangevari, M., ElHafeez, S. A., Abd-Rabu, R., ... Vos, T. (2023). Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet*, *402*(10397), 203–234. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01301-6)
- Ozawa, S., Shankar, R., Leopold, C., & Orubu, S. (2019). Access to medicines through health systems in low-and middle-income countries. *Health Policy and Planning*, *34*.

- <https://doi.org/10.1093/heapol/czz119>
- Powers, M. A., Bardsley, J. K., Cypress, M., Funnell, M. M., Harms, D., Hess-Fischl, A., Hooks, B., Isaacs, D., Mandel, E. D., Maryniuk, M. D., Norton, A., Rinker, J., Siminerio, L. M., & Uelman, S. (2020). Diabetes Self-management Education and Support in Adults With Type 2 Diabetes: A Consensus Report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy . *Diabetes Educator*, *46*(4), 350–369. <https://doi.org/10.1177/0145721720930959>
- Rahman, M. S., Hossain, K. S., Das, S., Kundu, S., Adegoke, E. O., Rahman, M. A., Hannan, M. A., Uddin, M. J., & Pang, M. G. (2021). Role of insulin in health and disease: An update. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms22126403>
- Ramkisson, S., Pillay, B. J., & Sibanda, W. (2017). Social support and coping in adults with type 2 diabetes. *African Journal of Primary Health Care and Family Medicine*, *9*(1), 1–8. <https://doi.org/10.4102/phcfm.v9i1.1405>
- Rao, G., & Jensen, E. T. (2020). Type 2 Diabetes in Youth. *Global Pediatric Health*, *7*. <https://doi.org/10.1177/2333794X20981343>
- Rena, G., Hardie, D. G., & Pearson, E. R. (2017). *The mechanisms of action of metformin*. 1577–1585. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4342-z>
- Saberzadeh-Ardestani, B., Karamzadeh, R., Basiri, M., Hajizadeh-Saffar, E., Farhadi, A., Shapiro, A. M. J., Tahamtani, Y., & Baharvand, H. (2018). Type 1 diabetes mellitus: Cellular and molecular pathophysiology at a glance. *Cell Journal*, *20*(3), 294–301. <https://doi.org/10.22074/cellj.2018.5513>
- Salehi, B., Ata, A., Kumar, N. V. A., Sharopov, F., Ramírez-Alarcón, K., Ruiz-Ortega, A., Ayatollahi, S. A., Fokou, P. V. T., Kobarfard, F., Zakaria, Z. A., Iriti, M., Taheri, Y., Martorell, M., Sureda, A., Setzer, W. N., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Capasso, R., ... Sharifi-Rad, J. (2019). Antidiabetic potential of medicinal plants and their active components. In *Biomolecules* (Vol. 9, Issue 10). <https://doi.org/10.3390/biom9100551>
- Sampath Kumar, A., Maiya, A. G., Shastry, B. A., Vaishali, K., Ravishankar, N., Hazari, A., Gundmi, S., & Jadhav, R. (2019). Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, *62*(2), 98–103. <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
- Shaito, A., Thuan, D. T. B., Phu, H. T., Nguyen, T. H. D., Hasan, H., Halabi, S., Abdelhady, S., Nasrallah, G. K., Eid, A. H., & Pintus, G. (2020). Herbal Medicine for Cardiovascular Diseases: Efficacy, Mechanisms, and Safety. *Frontiers in Pharmacology*, *11*(April), 1–32. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00422>
- Sharma, K., Akre, S., Chakole, S., & Wanjari, M. B. (2022). Stress-Induced Diabetes: A Review. *Cureus*, *14*(9), 1–6. <https://doi.org/10.7759/cureus.29142>
- Street, M. E., Moghetti, P., & Chiarelli, F. (2023). The Multiple Functions of Insulin Put into Perspective: From Growth to Metabolism, and from Well-Being to Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(1), 14–16. <https://doi.org/10.3390/ijms24010200>
- Suhendi, A., & Muhtadi, M. (2015). Potential Activity of Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Fruit Peel Extract as Antidiabetic and Antihypercholesterolemia. *Icetea*, *1*(October), 20–23. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.2424.9042>
- Suliska, N., Maryam, S., & Leni, N. (2020). Efek Antihiperglukemia Ekstrak Etanol Daun Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) pada Mencit Jantan (Swiss Webster) dengan Metode Induksi Glukosa. *Medicine and Health*, *2*(6), 128–137.
- Susilawati, E., Suwendar, & Desianti, G. (2017). Susilawati: Aktivitas Ekstrak Etanol Daun

- Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) sebagai Antidiabetes pada Mencit yang Diinduksi Aloksan. *Jurnal Farmasi Galenika*, 4.
- Syamsurizal. (2018). Type-2 Diabetes Mellitus of Degenerative Disease. *Bioscience*, 2(1). <https://doi.org/10.24036/02018219980-0-00>
- Tan, S. Y., Mei Wong, J. L., Sim, Y. J., Wong, S. S., Mohamed Elhassan, S. A., Tan, S. H., Ling Lim, G. P., Rong Tay, N. W., Annan, N. C., Bhattamisra, S. K., & Candasamy, M. (2019). Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 13(1), 364–372. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.10.008>
- Tola, S. M., Faradz, S. M. H., Utomo, A. R. H., & Mustofa, S. (2024). Pharmacodynamic of Metformin in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: Review of the PRKAA2 and SLC22A3 Genes. *Jurnal Kedokteran dan Kesehatan: Publikasi Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 11(3), 381–393. <https://doi.org/10.32539/JKK.V11I3.462>
- Tran, N., Pham, B., & Le, L. (2020). Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. *Biology*, 9(9), 1–31. <https://doi.org/10.3390/biology9090252>
- Unnikrishnan, A. G., Kalra, S., Purandare, V., & Vasnawala, H. (2018). Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 22(6), 837–842. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_159_17
- Unuofin, J. O., & Lebelo, S. L. (2020). Antioxidant Effects and Mechanisms of Medicinal Plants and Their Bioactive Compounds for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: An Updated Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1356893>
- Vargas-Sánchez, K., Garay-Jaramillo, E., & González-Reyes, R. E. (2019). Effects of moringa oleifera on glycaemia and insulin levels: A review of animal and human studies. *Nutrients*, 11(12), 1–19. <https://doi.org/10.3390/nu11122907>
- Widyawati, T., Syahputra, R. A., Syarifah, S., & Sumantri, I. B. (2023). Analysis of Antidiabetic Activity of Squalene via In Silico and In Vivo Assay. *Molecules*, 28(9), 1–14. <https://doi.org/10.3390/molecules28093783>
- Wolosowicz, M., Prokopiuk, S., & Kaminski, T. W. (2022). Recent Advances in the Treatment of Insulin Resistance Targeting Molecular and Metabolic Pathways: Fighting a Losing Battle? *Medicina (Lithuania)*, 58(4). <https://doi.org/10.3390/medicina58040472>
- Wondmkun, Y. T. (2020). Obesity, insulin resistance, and type 2 diabetes: Associations and therapeutic implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 13, 3611–3616. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S275898>
- Xu, Z., Wang, S., Li, D., Wang, Y., Wang, S., & Guo, K. (2022). Exercise/Physical Activity in Individuals with Type 2 Diabetes from the American College of Sports Medicine: Interpretation and Clinical Significance. In *Chinese General Practice* (Vol. 25, Issue 25). <https://doi.org/10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0353>
- Yang, M., Hu, B., & Zhang, Q. (2026). Analysis of Factors Influencing Subjective Well-Being in Young and Middle-Aged Patients Undergoing Maintenance Hemodialysis. *British Journal of Hospital Medicine*, 87, 1–9. <https://doi.org/10.31083/BJHM50724>
- Yuda, A. A. G. P., Rusli, R., & Ibrahim, A. (2015). Kandungan Metabolit Sekunder Dan Efek Penurunan Glukosa Darah Ekstrak Biji Rambutan (*Nephelium lappaceum* L) Pada Mencit (*Mus musculus*). *Jurnal Sains dan Kesehatan*, 1. [http://digilib.unila.ac.id/4949/15/BAB II.pdf](http://digilib.unila.ac.id/4949/15/BAB%20II.pdf)
- Zhao, X., An, X., Yang, C., Sun, W., Ji, H., & Lian, F. (2023). The crucial role and mechanism of insulin resistance in metabolic disease. *Frontiers in Endocrinology*, 14(March).

<https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1149239>

Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y., & Tian, Y. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, July. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>