

## Efek kandungan serat beras analog terhadap ekspresi GLUT4 otot rangka tikus diabetes

*Effect of analog rice's fiber on skeletal muscles GLUT4 expression in diabetic rats*

Azka Darajat<sup>1</sup>, Elly Nurus Sakinah<sup>2</sup>, Hairrudin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

<sup>2</sup> Laboratorium Farmakologi dan Farmasi, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

<sup>3</sup> Laboratorium Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Jember

### ABSTRACT

**Background:** Disruption of glucose transportation in skeletal muscle through GLUT4 becomes a problem in diabetes. Analog rice that had been modified by adding dietary fiber could improve the expression of GLUT4. **Objective:** This study aims to know the effect of dietary fiber toward GLUT4 expression and to know the dietary fiber percentage in analog rice. **Methods:** The research type is true experimental with post-test only group design. The samples consist of 24 male Wistar rats that are group into 4 groups ( $n=6$  each group). Three groups were induced by giving a high-fat diet for 40 days and streptozotocin (STZ) 35 mg/kg BW was given at 33th day and one group was not induced. After the blood glucose level exceeded 135 mg/dl, the treatment was given. After 3 weeks, the rats were terminated and quadriceps femoris muscle tissue was taken for immunohistochemistry examination using rat GLUT4 polyclonal antibody. GLUT4 expression was quantified using an immunoreactive score (IRS-GLUT4). The data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and Spearman test. **Results:** Statistical analyses showed that there were significant differences between groups with a moderate positive correlation (correlation coefficient=0,651;  $p=0,003$ ). **Conclusions:** Dietary fiber in analog rice could improve skeletal muscle GLUT4 expression in Wistar rat diabetic model.

**KEYWORDS:** analog rice; GLUT4; immunohistochemistry

### ABSTRAK

**Latar belakang:** Gangguan transportasi glukosa di otot rangka melalui GLUT4 menjadi salah satu penyebab terjadinya hiperglikemia. Beras analog yang telah dimodifikasi dengan penambahan serat mampu meningkatkan ekspresi GLUT4. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kandungan serat makanan terhadap ekspresi GLUT4 dan mengetahui persentase serat makanan dalam beras analog. **Metode:** Jenis penelitian eksperimental murni dengan rancangan *post-test only group design*. Sampel penelitian terdiri dari 24 tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 4 kelompok (masing-masing  $n=6$ ). Kelompok PBA1 (beras analog 1), PBA2 (beras analog 2), dan PB (beras biasa) diinduksi diabetes dengan pemberian diet tinggi lemak (22,8% lemak) selama 40 hari dan streptozotocin (STZ) dosis 35 mg/kg berat badan pada hari ke-33 sedangkan kelompok kontrol tidak diinduksi. Setelah kadar glukosa darah tikus melebihi 135 mg/dl, tikus diberi perlakuan. Setelah tiga minggu perlakuan, dilakukan pengambilan jaringan otot *quadriceps femoris* untuk pemeriksaan imunohistokimia menggunakan antibodi poliklonal GLUT4. Ekspresi GLUT4 diukur menggunakan *immunoreactive score* (IRS-GLUT4). Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan korelasi *Spearman*. **Hasil:** Ekspresi GLUT4 menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok dengan korelasi positif sedang (koefisien korelasi=0,651;  $p=0,003$ ). **Simpulan:** Serat pada beras analog mampu meningkatkan ekspresi GLUT4 otot rangka tikus wistar model diabetes.

**KATA KUNCI:** beras analog; GLUT4; imunohistokimia

**Korespondensi:** Hairrudin, Fakultas Kedokteran Universitas Jember, Jl. Kalimantan No. 37, Kampus Tegalboto Sumbersari 68121, Kabupaten Jember, Jawa Timur, Indonesia, Telp +628123200364, e-mail: [hairrudin.fk@unej.ac.id](mailto:hairrudin.fk@unej.ac.id)

**Cara sitasi:** Darajat A, Sakinah EN, Hairrudin. Efek kandungan serat beras analog terhadap ekspresi GLUT4 otot rangka tikus diabetes. Jurnal Gizi Klinik Indonesia. 2019;16(1):14-21. doi: 10.22146/ijcn.31806

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya sehingga menimbulkan hiperglikemia (1). Prevalensi DM di dunia sudah mencapai 381 juta pada tahun 2013 dan diperkirakan mencapai 592 juta pada tahun 2035. Sekitar 5,2 juta penduduk Indonesia yang berusia di atas 15 tahun terdiagnosis DM pada tahun 2013 dan diperkirakan mencapai 14,2 juta pada tahun 2035 (2,3). Sebanyak 90-95% kejadian DM merupakan DM tipe 2 yang disebabkan oleh resistensi insulin disertai defisiensi insulin. Obesitas dapat menjadi penyebab resistensi melalui peningkatan oksidasi asam lemak yang mengakibatkan gangguan translokasi glukosa transporter 4 (GLUT4) sehingga terjadi gangguan *uptake* glukosa. Hal ini yang akan mengakibatkan terjadinya hiperglikemia (4,5).

Penatalaksanaan DM bertujuan untuk mengendalikan kadar glukosa darah serta mengeliminasi gejala akibat hiperglikemia, mengurangi komplikasi, dan memperbaiki gaya hidup (6). Penatalaksanaan DM terdiri dari terapi nutrisi medis (TNM), aktivitas fisik, dan intervensi farmakologis. Terapi nutrisi medis dilakukan dengan cara pengaturan jumlah karbohidrat, lemak, protein, serat, dan natrium yang dikonsumsi (1). Individu yang menderita DM disarankan mendapatkan TNM. Tujuan dari pemberian TNM adalah menjaga berat badan, kadar glukosa darah, tekanan darah, kadar lemak darah, dan mencegah komplikasi (4).

Masyarakat Indonesia memiliki kebiasaan mengonsumsi beras sebagai bahan pangan pokok (7,8). Permintaan dan konsumsi beras di Indonesia mengalami peningkatan setiap tahun dan tidak dapat diimbangi dengan peningkatan produksi sehingga mengakibatkan kesenjangan antara jumlah produksi dan konsumsi (7). Jumlah konsumsi beras di Indonesia sebesar 139 kg/kapita/tahun. Jumlah ini lebih tinggi dibandingkan negara-negara di Asia Tenggara (8). Beras merupakan bahan pangan yang dapat meningkatkan kadar glukosa darah dengan cepat setelah dikonsumsi (9). Beras analog adalah bahan pangan olahan yang bisa dibuat dari sebagian atau seluruh bahan non-beras sehingga komposisi beras analog dapat ditentukan sesuai kebutuhan. Komposisi yang dapat ditambahkan salah satunya adalah serat (10). Serat

yang ditambahkan pada beras analog pada penelitian ini berasal dari tepung *modified cassava flour* (mocaf), tepung jagung, dan sodiumalginate. Mocaf merupakan produk dari tepung singkong yang dimodifikasi dengan menggunakan metode fermentasi bakteri asam laktat. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa penambahan tepung mocaf dan tepung jagung dapat meningkatkan kandungan serat beras analog dibandingkan dengan beras biasa (11).

Penelitian yang dilakukan pada tikus membuktikan bahwa pemberian diet tinggi serat dapat meningkatkan *short chain fatty acid* (SCFA) atau asam lemak rantai pendek di usus besar dan di sirkulasi darah (12). Pemberian mocaf pada tikus terbukti dapat meningkatkan SCFA yang memiliki atom karbon kurang dari enam, meliputi asam asetat, asam propionat, dan asam butirat (13). Peningkatan SCFA tersebut berhubungan dengan aktifitas mikrobiota di usus besar (12,13). Serat tersebut diubah menjadi SCFA melalui proses fermentasi oleh mikrobiota (14). Asam lemak rantai pendek memiliki dua efek dalam meningkatkan sensitivitas insulin. Pertama, SCFA mampu menginaktivasi *hormon-sensitive lipase* (HSL) sehingga terjadi penurunan asam lemak bebas di plasma darah. Kedua, SCFA juga memiliki efek meningkatkan sekresi hormon *glucagon like peptide-1* (GLP-1) oleh sel L pada usus halus manusia sehingga dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 (15,16). *Glucagon like peptide-1* mengaktifasi phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pada sel otot rangka yang dapat meningkatkan ekspresi GLUT4 sehingga terjadi peningkatan pemasukan glukosa ke dalam sel otot rangka (17). Otot rangka merupakan tempat utama penggunaan glukosa yang dikonsumsi. Pemindehan glukosa dari darah ke dalam sel otot rangka diperantarai oleh GLUT4. Gangguan pada aktivitas GLUT4 akan menghambat penggunaan glukosa di otot rangka yang mengakibatkan hiperglikemia sehingga salah satu target terapi adalah dengan meningkatkan ekspresi GLUT4 guna menurunkan kadar glukosa darah (18).

Penelitian sebelumnya membuktikan bahwa beras analog memiliki indeks glikemik yang rendah karena kandungan serat pangan didalamnya yang dapat memperlambat laju makanan dalam saluran cerna dan respon glukosa darah menjadi lambat sehingga berpotensi

sebagai bahan pangan fungsional untuk penderita diabetes (10). Beras analog mocaf juga terbukti mampu menurunkan kadar glukosa darah pada tikus yang diinduksi streptozocin (19), beras analog juga mampu menurunkan kadar glukosa darah, total kolesterol, dan trigliserida postprandial pada relawan prediabetes (20), serta *resistant starch*. Lebih lanjut, mocaf juga dapat meningkatkan kadar GLP1 (21). Belum ada penelitian yang membuktikan bahwa beras analog memiliki efek terhadap sensitivitas insulin melalui jalur peningkatan ekspresi GLUT4 pada otot rangka. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek kandungan serat makanan terhadap ekspresi GLUT4 dan mengetahui persentase serat makanan pada beras analog.

## BAHAN DAN METODE

### Desain dan subjek

Jenis penelitian eksperimental murni (*true experiment*) dengan rancangan *post-test only control group design*. Penelitian ini dilakukan pada bulan Februari hingga November 2017 di Fakultas Teknologi Pertanian Universitas Jember, Fakultas Kedokteran Universitas Jember, dan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. Sampel pada penelitian ini adalah tikus Wistar jantan (*Rattus norvegicus*). Pemilihan jenis kelamin jantan pada tikus Wistar untuk menghindari efek hormonal yang dapat mempengaruhi hasil penelitian. Kriteria sampel meliputi tikus yang berada dalam kondisi sehat, bergerak aktif, berumur sekitar 3 bulan, berat badan kurang lebih 150-200 g. Kriteria inklusi adalah tikus dengan glukosa darah puasa (GDP) lebih dari 135 mg/dl setelah pemberian diet tinggi lemak dan induksi streptozotocin (STZ). Kriteria eksklusi adalah tikus yang selama penelitian tidak mau makan dan mati. Besar sampel sebanyak 24 ekor tikus yang dibagi menjadi empat kelompok yaitu kelompok PBA1 (beras analog 1), PBA2 (beras analog 2), PB (beras biasa), dan kontrol (KO).

### Pengumpulan dan pengukuran data

Variabel bebas adalah kandungan serat pada beras analog sedangkan variabel terikat adalah ekspresi GLUT4 otot rangka. Tikus diinduksi menggunakan STZ dan pemberian diet tinggi lemak selama tiga

minggu. Kombinasi ini dapat menghasilkan model tikus hiperglikemia. Dosis STZ yang digunakan adalah dosis rendah yaitu 35 mg/kg berat badan (BB) yang dilarutkan dalam dapar sitrat konsentrasi 0,05 M pH 4,3-4,5. Kandungan lemak sebesar 22,8% yang berasal dari lemak babi (22). Satu minggu setelah induksi dilakukan pengukuran kadar glukosa darah. Tikus dengan kadar glukosa lebih dari 135 mg/dl dijadikan model tikus DM.

Tikus kontrol (KO) diberi pakan standar. Tikus DM dibagi menjadi tiga kelompok secara acak yang terdiri dari kelompok perlakuan beras (pakan beras IR64), perlakuan beras analog 1 (kandungan serat 1,77%), dan perlakuan beras analog 2 (kandungan serat 1,06%) masing-masing selama 3 minggu *ad libitum*. Hewan coba diterminasi pada minggu ke-3 setelah perlakuan. Tikus diterminasi menggunakan eter kemudian otot *quadriceps femoris* diambil dengan cara dibedah. Otot rangka yang telah diambil direndam dalam larutan buffer formalin kemudian dilakukan pembuatan preparat IHC GLUT4 dengan menggunakan antibodi poliklonal GLUT4 dari BIOSS USA. Ekspresi protein GLUT4 pada setiap sampel dinilai secara semikuantitatif menurut metode Remmele yang sudah dimodifikasi, *immunoreactive score* (IRS) atau indeks skala Remmele merupakan hasil perkalian antara skor presentase sel imunoreaktif dengan skor intensitas warna pada sel imunoreaktif (**Tabel 1**) (23).

### Analisis data

Analisis data menggunakan uji *Kruskal-Wallis* dan uji korelasi *Spearman*. Kelayakan etik penelitian diberikan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran dengan nomor surat 1.167/H25.1.11/KE/2017.

**Tabel 1.** Skala *Immunoreactive score* (IRS)

| Skor persentase sel positif (A)     | Skor intensitas reaksi warna (B) |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Skor 0 : tidak ada sel yang positif | Skor 0 : tidak ada reaksi warna  |
| Skor 1 : sel positif < 10%          | Skor 1 : intensitas rendah       |
| Skor 2 : sel positif 11%-50%        | Skor 2 : intensitas sedang       |
| Skor 3 : sel positif 51%-80%        | Skor 3 : intensitas kuat         |
| Skor 4 : sel positif > 80%          |                                  |

## HASIL

Hasil pada **Tabel 2** menunjukkan bahwa kelompok perlakuan beras analog 1 (PBA1), kelompok perlakuan beras analog 2 (PBA2), dan perlakuan beras IR64 (PB) mengalami peningkatan kadar glukosa darah lebih dari 135 mg/dl setelah perlakuan induksi DM menggunakan STZ. Sebaliknya, kelompok kontrol (KO) yang tidak diinduksi DM, tidak mengalami peningkatan darah melebihi 135 mg/dl. Setelah perlakuan selama tiga minggu, kadar GDP pada semua kelompok mengalami penurunan menjadi kurang dari 135 mg/dl.

Berdasarkan hasil pengukuran kandungan serat, beras analog 1 memiliki kandungan serat tertinggi (1,77±0,03%), kemudian diikuti beras analog 2 (1,06±0,01%), dan terendah pada beras biasa (0,40±0,01%). Hasil gambaran mikroskopis otot rangka kelompok KO, PBA1, PBA2, dan PB yang diberikan pewarnaan imunohistokimia (IHC) menunjukkan adanya ekspresi paling kuat tampak pada kelompok PBA1 dan PBA2. Pengukuran IRS dilakukan dengan menggunakan perbesaran 400x di lima lapang pandang oleh dua pemeriksa (P1 dan P2) (**Tabel 3**). Kelompok PBA1 dan PBA2 yang diberikan beras analog dengan kandungan serat 1,77% dan 1,06 % memiliki ekspresi GLUT4 tertinggi sedangkan kelompok PB yang diberikan beras biasa dengan kandungan serat 0,40% memiliki ekspresi GLUT4 terendah.

Gambaran mikroskopis otot rangka dengan pewarnaan IHC pada perbesaran 400x dapat dilihat pada **Gambar 1** dengan warna coklat di jaringan otot rangka menunjukkan adanya ekspresi GLUT4.

## BAHASAN

Berdasarkan hasil penelitian, kelompok tikus dengan induksi DM memiliki perbedaan kadar GDP yang signifikan dibandingkan dengan kelompok tikus tanpa induksi DM. Semua tikus dengan induksi DM memiliki kadar glukosa lebih dari 135 mg/ml. Penelitian sebelumnya dengan cara pemberian diet tinggi lemak selama dua minggu dan STZ dosis rendah dapat membuat tikus hiperglikemia (22). Studi lain juga membuktikan bahwa pemberian diet tinggi lemak selama 4 minggu dan STZ dosis rendah mampu menghasilkan model tikus yang hiperglikemia (24). Pemberian diet tinggi

**Tabel 2. Rerata kadar glukosa darah puasa (mg/dl)**

| Kelompok          | Rerata ± standar deviasi |               |                   |
|-------------------|--------------------------|---------------|-------------------|
|                   | Sebelum STZ <sup>1</sup> | Sesudah STZ   | Sesudah perlakuan |
| PBA1 <sup>2</sup> | 88,0 ± 9,9               | 410,7 ± 104,5 | 74,7 ± 11,2       |
| PBA2 <sup>3</sup> | 96,2 ± 12,9              | 370,0 ± 119,8 | 97,2 ± 23,4       |
| PB <sup>4</sup>   | 87,0 ± 20,1              | 379,0 ± 136,7 | 89,3 ± 19,3       |
| KO <sup>5</sup>   | 83,3 ± 12,7              | 98,8 ± 18,0   | 75,8 ± 6,7        |

<sup>1</sup>STZ = streptozotisin; <sup>2</sup>PBA1 = perlakuan beras analog 1;

<sup>3</sup>PBA2 = perlakuan beras analog 2; <sup>4</sup>PB = perlakuan beras; <sup>5</sup>KO = kontrol

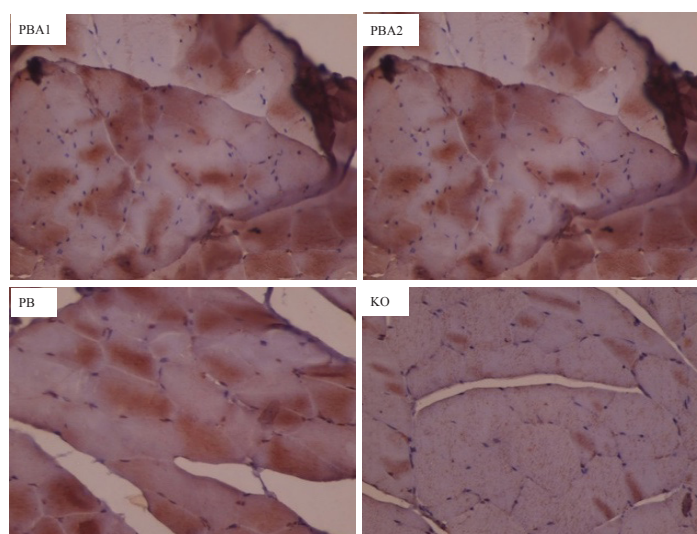
**Tabel 3. Hasil pengukuran *immunoreactive score* (IRS)**

| Kelompok          | Tikus | Median | Interquartile range | Ekspresi |
|-------------------|-------|--------|---------------------|----------|
| PBA1 <sup>1</sup> | 1     | 8      | 0                   | Sedang   |
|                   | 2     | 4      | 0                   | Sedang   |
|                   | 3     | 8      | 3                   | Sedang   |
|                   | 4     | 8      | 1,5                 | Sedang   |
|                   | 5     | 4      | 0                   | Sedang   |
|                   | 6     | 8      | 0                   | Sedang   |
| PBA2 <sup>2</sup> | 1     | 5      | 2                   | Sedang   |
|                   | 2     | 8      | 0                   | Sedang   |
|                   | 3     | 8      | 0                   | Sedang   |
|                   | 4     | 7      | 4                   | Sedang   |
|                   | 5     | 8      | 2                   | Sedang   |
|                   | 6     | 7      | 2                   | Sedang   |
| PB <sup>3</sup>   | 1     | 8      | 0                   | Sedang   |
|                   | 2     | 3      | 0,75                | Lemah    |
|                   | 3     | 3,5    | 2                   | Lemah    |
|                   | 4     | 2      | 2                   | Lemah    |
|                   | 5     | 1,5    | 1                   | Negatif  |
|                   | 6     | 8      | 0                   | Sedang   |
| KO <sup>4</sup>   | 1     | 6      | 2                   | Sedang   |
|                   | 2     | 8      | 2                   | Sedang   |
|                   | 3     | 5      | 2                   | Sedang   |
|                   | 4     | 8      | 0                   | Sedang   |
|                   | 5     | 8      | 2                   | Sedang   |
|                   | 6     | 8      | 2                   | Sedang   |

<sup>1</sup>PBA1 = perlakuan beras analog 1; <sup>2</sup>PBA2 = perlakuan beras analog 2

<sup>3</sup>PB = perlakuan beras (IR64); <sup>4</sup>KO = kontrol

lemak bermaksud menaikkan berat badan tikus. Rerata berat badan tikus setelah pemberian diet tinggi lemak sebesar 200 g yang termasuk obesitas. Obesitas akan mengakibatkan peningkatan trigliserida sehingga sel otot akan meng-*uptake* trigliserida secara berlebihan. Trigliserida akan diubah menjadi *long-chain FA coenzyme A* (LC-CoA) yang dapat mengaktivasi *protein kinase C* (PKC) sehingga terjadi fosforilasi gugus serine pada



Gambar 1. Gambaran ekspresi GLUT4

*insuline receptor substrate*. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya gangguan persinyalan insulin. Tikus yang telah mengalami gangguan persinyalan insulin diberikan streptozotisin yang merupakan zat antimikroba yang dapat mengakibatkan nekrosis pada sel  $\beta$  pankreas guna menimbulkan hiperglikemia. Streptozotisin dapat masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas karena memiliki gugus glukosa. Setelah masuk ke dalam sel  $\beta$  pankreas, STZ akan mengakibatkan kerusakan asam deoksiribonukleat (DNA) akibat metilasi pada DNA secara berlebihan. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya stres oksidatif karena produksi energi yang berlebih guna perbaikan DNA (22,24,25).

Kelompok perlakuan beras analog memiliki perbedaan ekspresi GLUT4 yang signifikan ( $p=0,02$ ) dibandingkan kelompok perlakuan beras. Kandungan serat yang lebih tinggi pada beras analog 1 dan 2 dibandingkan dengan beras biasa mampu meningkatkan ekspresi GLUT4. Berdasarkan hasil analisis, kandungan serat memiliki korelasi yang sedang terhadap peningkatan ekspresi GLUT4 sehingga serat kemungkinan dapat menjadi salah satu penyebab peningkatan ekspresi GLUT4. Kandungan serat tertinggi dimiliki oleh beras analog 1 yaitu 1,77% sedangkan terendah dimiliki oleh beras biasa yaitu 0,40%. Perbedaan kandungan serat yang lebih tinggi dapat disebabkan oleh penggunaan tepung mocaf, tepung jagung, dan sodium alginate. Sodium alginate merupakan salah satu jenis serat makanan larut

air. Tepung mocaf dan tepung jagung merupakan sumber karbohidrat alternatif yang memiliki kandungan serat lebih tinggi dibandingkan beras biasa. Tepung jagung memiliki serat larut air dan juga serat tidak larut air. Serat yang direkomendasikan untuk penderita DM adalah serat larut air. Makanan dapat disebut sebagai sumber serat jika mengandung serat pangan minimal 3% sedangkan makanan disebut tinggi serat jika mengandung serat pangan minimal 6% sehingga beras analog 1 dan 2 belum bisa dikategorikan sebagai pangan sumber serat maupun tinggi serat (10,11,26,27).

Peningkatan ekspresi GLUT4 kemungkinan dapat melalui dua jalur. Serat akan diubah menjadi asam lemak rantai pendek (SFCA) yang terdiri dari asam asetat, asam propionat, dan asam butirrat di sekum dan kolon proksimal. Asam lemak rantai pendek kemudian akan masuk ke dalam peredaran darah yang dapat mengaktifkan reseptor *free fatty acid receptor 2* (FFAR2) di sel adiposa. Aktivasi reseptor FFAR2 di sel adiposa dapat mereduksi fosforilasi HSL sehingga terjadi penurunan lipolisis (28). Penurunan lipolisis dapat mengakibatkan penurunan asam lemak bebas di dalam darah sehingga terjadi penurunan penyimpanan lemak ektopik di dalam sel otot yang dapat mengakibatkan metabolit oksidasi lemak dapat berkurang sehingga sensitivitas insulin membaik (29,30). Hasil studi sejenis membuktikan pemberian serat makanan dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan GLUT4 di membran plasma (31). Pemberian guar

gum yang merupakan salah satu bentuk serat makanan juga dapat meningkatkan sekresi GLP-1 (32). Studi lain membuktikan pemberian asam asetat, asam butirat, dan asam propionat dapat menstimulasi reseptor FFAR2 dan FFAR3 sel L di kolon yang dapat menstimulasi sekresi GLP-1 (33). Lebih lanjut, pemberian liraglutide yang merupakan analog GLP-1 berpengaruh dalam meningkatkan aktivasi *phosphoinositide kinase 3 kinase* (PI3K) dan AKT yang akan meningkatkan translokasi GLUT4 (34).

Kelompok perlakuan beras memiliki ekspresi GLUT4 paling rendah dibandingkan ketiga kelompok lainnya. Hal ini karena pemberian diet tinggi lemak juga dapat mengakibatkan gangguan aktivitas GLUT4 (35). Mekanisme molekuler yang mendasari gangguan transporter glukosa adalah peningkatan hasil metabolisme lemak dalam sel otot sehingga mengganggu persinyalan insulin lewat fosforilasi Ser/Thr *insulin receptor substrate* (5). Kelompok perlakuan beras diberikan pakan dari beras biasa yang memiliki indeks glikemik yang tinggi sehingga *uptake* glukosa di sel  $\beta$  pankreas tempat insulin disekresikan akan meningkat. Peningkatan glukosa dalam sel  $\beta$  pankreas akan mengakibatkan peningkatan ATP sehingga terjadi penutupan kanal  $K^+$ -ATP-dependen. Penutupan kanal ini akan membuat sel  $\beta$  terdepolarisasi dan mensekresikan insulin. Sekresi insulin meningkat seiring dengan peningkatan *uptake* glukosa di sel  $\beta$  pankreas. Hal ini akan mengakibatkan terjadinya hiperinsulinemia (36). Sel otot rangka yang secara terus menerus terpapar insulin akan mengalami penurunan sensitivitas terhadap insulin. Hal ini disebabkan berkurangnya aktivitas tirosin kinase pada reseptor insulin sehingga akan mengurangi konsentrasi molekul pada jalur persinyalan insulin seperti insulin reseptor substrate dan PI3K. Pada akhirnya, hal ini akan memperparah gangguan aktivitas GLUT4 pada sel otot rangka (37).

Lebih lanjut, tidak ada perbedaan signifikan ekspresi GLUT4 antara kelompok perlakuan beras analog 1 dan beras analog 2 ( $p=1,00$ ). Kelompok perlakuan beras analog 1 dan 2 masing-masing diberikan pakan beras analog dengan kandungan serat 1,77% dan 1,06% sehingga dalam satu hari tikus mengkonsumsi serat sebanyak 0,34 gram dan 0,20 gram. Perbedaan kandungan serat sebesar 0,71% ini belum mampu

memberikan perbedaan yang signifikan sehingga perlu adanya pemberian pakan beras analog dengan perbedaan kandungan serat yang lebih tinggi.

Asupan pakan antara kelompok beras analog 1, beras analog 2, dan beras menunjukkan perbedaan signifikan terhadap kelompok kontrol. Namun demikian, tidak ada perbedaan signifikan asupan pakan antar kelompok beras analog 1, beras analog 2, dan beras sehingga kemungkinan bias penelitian akibat perbedaan jumlah asupan dapat disingkirkan. Asupan pakan lebih banyak pada kelompok yang diinduksi DM karena peningkatan kebutuhan kalori. Tikus DM mengalami gangguan dalam penggunaan glukosa yang dikonsumsi akibat gangguan transporter glukosa. Setelah pemberian perlakuan, semua tikus mengalami penurunan GDP. Rerata GDP dari setiap kelompok adalah kurang dari 135 mg/dl. Hal ini karena adanya peningkatan ekspresi GLUT4 pada kelompok beras analog 1 dan 2 sehingga pemasukan glukosa ke dalam sel dapat terjadi. Sementara pada kelompok beras kemungkinan karena adanya kandungan serat pada pakan standar yang digunakan sebagai campuran dalam pembuatan pelet.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah hanya menggunakan ekspresi GLUT4 sebagai indikator dalam penelitian sedangkan ada indikator lain yang mempengaruhi translokasi GLUT4 lewat pemberian serat yaitu SCFA dan GLP-1. Perlu adanya pembuktian bahwa serat pada beras analog akan diubah menjadi SCFA guna menguatkan asumsi bahwa serat mampu meningkatkan ekspresi GLUT4. Selain itu, perlu adanya pembuktian bahwa serat pada beras analog yang diubah menjadi SCFA dapat meningkatkan kadar GLP-1 dalam darah.

## SIMPULAN DAN SARAN

Kandungan serat pada beras analog berpengaruh terhadap peningkatan ekspresi GLUT4 otot rangka tikus Wistar model diabetes. Pasien DM dianjurkan untuk mengkonsumsi serat karena terbukti meningkatkan ekspresi GLUT4. Peneliti selanjutnya dapat meningkatkan kadar serat beras analog di atas 3% dengan cara menambahkan *sodium alginate* pada komposisi beras analog. Selain itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut efek serat pada beras analog terhadap peningkatan SCFA dan GLP-1.

### Pernyataan konflik kepentingan

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dengan pihak-pihak yang terkait dalam penelitian ini.

### RUJUKAN

1. Soelistijo SA, Novida H, Rudijanto A, Soewondo P, Suastika K, Manaf A, et al. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PB PERKENI; 2015.
2. Guariguata L, Whitting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnekamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb;103(2):137-49. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2013.11.002>
3. Kemenkes RI. Riset kesehatan dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI; 2013.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2017. USA: American Diabetes Association; 2017.
5. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes.* 2006 Dec;55 Suppl 2:S9-S15. <https://doi.org/10.2337/db06-S002>
6. Powers AC. Harrison's principles of internal medicine 19th edition. New York: Mc Graw-Hill; 2015.
7. Siswanto E, Sinaga BM, Harianto. Dampak kebijakan perberasan pada pasar beras dan kesejahteraan produsen dan konsumen beras di Indonesia. *Jurnal Ilmu Pertanian Indonesia.* 2018; 23(2):93-100. <https://doi.org/10.18343/23.2.93>
8. Budi FS, Hariyadi P, Budijanto S, Syah D. Teknologi proses ekstrusi untuk membuat beras analog. *Pangan* 2013;22(3):263-74.
9. Arif AB, Budiyanto A, Hoerudin. Nilai indeks glikemik produk pangan dan faktor-faktor yang memengaruhinya. *Jurnal Penelitian dan Pengembangan Pertanian.* 2013;32(3):91-9. <http://dx.doi.org/10.21082/jp3.v32n3.2013.p91-99>
10. Noviasari S, Kusnandar F, Setiyono A, Budijanto S. Beras analog sebagai pangan fungsional dengan indeks glikemik rendah. *Jurnal Gizi Pangan.* 2015;10(3):225-32. <https://doi.org/10.25182/jgp.2015.10.3.%25p>
11. Fitriani ANF. Pengaruh proporsi tepung jagung dan mocaf terhadap kualitas "jamof rice" instan ditinjau dari sifat organoleptik. *E-Jurnal Boga dan Gizi.* 2013;2(3):34-43.
12. Liu HY, Walden TB, Cai D, Ahl D, Bertilsson S, Holm L, et al. Dietary fiber in Bilberry Ameliorates pre-obesity events in rats by regulating lipid depot, cecal short-chain fatty acid formation and microbiota composition. *Nutrients.* 2019 Jun; 11(6):1350. <https://doi.org/10.3390/nu11061350>
13. Firdaus J, Sulistyarningsih E, Subagio A. Resistant starch modified cassava flour (MOCAF) improves insulin resistance. *Asian Journal of Clinical Nutrition.* 2018; 10(1):32-36. <http://dx.doi.org/10.3923/ajcn.2018.32.36>
14. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nat Rev Endocrinol.* 2015 Oct;11(10):577-91. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.128>
15. Besten GD, Eunen KV, Groen AK, Venema K, Reijngoud DJ, Bakker BM. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013 Sep; 54(9):2325-40. <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
16. Peñacarrillo MLV, Puente J, Redondo A, Clemente F, Valverde I. Effect of GLP-1 treatment on GLUT2 and GLUT4 expression in type 1 and type 2 rat diabetic models. *Endocrine.* 2001 Jul;15(2):241-8. <https://doi.org/10.1385/ENDO:15:2:241>
17. Green CJ, Henriksen TI, Pedersen BK, Solomon TP. Glucagon like peptide-1-induced glucose metabolism in differentiated human muscle satellite cells is attenuated by hyperglycemia. *PLoS One.* 2012;7(8):e44284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0044284>
18. Ghani MAA, DeFronzo RA. Pathogenesis of insulin resistance in skeletal muscle. *J Biomed Biotechnol.* 2010; 2010:476279. <http://dx.doi.org/10.1155/2010/476279>
19. Wahjuningsih SB, Haslina SU, Wijanarka A. Hypoglycemic effect of analog rice made from modified cassava flour (mocaf), arrowroot flour and kidney bean flour on STZ-NA induced diabetic rats. *Asian Journal of Clinical Nutrition.* 2018;10(1):8-15. <http://dx.doi.org/10.3923/ajcn.2018.8.15>
20. Hariyanto B. Penggunaan beras sagu untuk penderita pradiabetes. *Pangan.* 2017 Nov;26(2):127-36.
21. Sakinah EN. Increased plasma GLP-1 levels after resistant starch type 3 from cassava starch (*Manihot esculanta crantz*) diet on diabetic rat. *Journal of Agromedicine and Medical Sciences.* 2018 Jun;4(2):116-20. <https://doi.org/10.19184/ams.v4i2.7876>
22. Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, Kaul CL, Ramarao P. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res.* 2005 Oct;52(4):313-20. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2005.05.004>
23. Kaemmerer D, Peter L, Lupp A, Schulz S, Sanger J, Hommann M, et al. Comparing of IRS and Her2 as immunohistochemical scoring schemes in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):187-94.
24. Zhang M, Yan X, Li J, Xu Z, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin

- induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res.* 2008; 2008:704045. <http://dx.doi.org/10.1155/2008/704045>
25. Damasceno DC, Netto AO, Iessi IL, Gallego FQ, Corvino SB, Rudge MCV, et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:819065. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/819065>
  26. Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, von Bergmann K, Grundy SM, Brinkley LJ. Beneficial effects of high dietary fiber intake in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2000 May; 342(19):1392-8. <http://doi.org/10.1056/NEJM200005113421903>
  27. Yavorska N. Sodium alginate - a potential tool for weight management: effect on subjective appetite, food intake, and glycemic and insulin regulation. *Journal of Undergraduate Life Sciences.* 2012;6(1):66-9.
  28. Heimann E, Nyman M, Palbrink A, Lindkvist-Petersson K, Degerman E. Branched short-chain fatty acids modulate glucose and lipid metabolism in primary adipocytes. *Adipocyte.* 2016;5(4):359-68. <https://doi.org/10.1080/21623945.2016.1252011>
  29. Fujii H, Iwase M, Ohkuma T, Kaizu SO, Ide H, Kikuchi Y, et al. Impact of dietary fiber intake on glycemic control, cardiovascular risk factors and chronic kidney disease in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry. *Nutr J.* 2013 Dec;12:159. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-159>
  30. Canfora EE, Jocken JW, Blaak EE. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol.* 2016 Feb;7:185. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
  31. Song YJ, Sawamura M, Ikeda K, Igawa S, Yamori Y. Soluble dietary fibre improves insulin sensitivity by increasing muscle GLUT-4 content in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2000 Jan-Feb;27(1-2):41-5. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1681.2000.03198.x>
  32. Adam TC, Westerterp MS. Glucagon-like peptide-1 release and satiety after a nutrient challenge in normal-weight and obese subjects. *Br J Nutr.* 2005 Jun;93(6):845-51. <https://doi.org/10.1079/BJN20041335>
  33. Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, Parker HE, Habib AM, Diakogiannaki E, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes.* 2012 Feb;61(2):364-71. <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
  34. Ji W, Chen X, Lv J, Wang M, Ren S, Yuan B, et al. Liraglutide exerts antidiabetic effect via PTP1B and PI3K/Akt2 signaling pathway in skeletal muscle of KKAY mice. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:312452. <https://doi.org/10.1155/2014/312452>
  35. Liu Z, Patil IY, Jiang T, Sancheti H, Walsh JP, Stiles BL, et al. High-fat diet induces hepatic insulin resistance and impairment of synaptic plasticity. *PLoS One.* 2015 May;10(5):e0128274. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128274>
  36. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005 May;26(2):19-39.
  37. Shanik MH, Xu Y, Skrha J, Dankner R, Zick Y, Roth J. Insulin resistance and hyperinsulinemia. *Diabetes Care.* 2008 Feb;31(Supplement 2):S262-8. <https://doi.org/10.2337/dc08-s264>