

## PENGARUH LATIHAN FISIK INTENSITAS SEDANG TERHADAP KADAR GULA DARAH PUASA TIKUS WISTAR (*Rattus novvergicus*) YANG DIBERI PAKAN TINGGI ADVANCED GLYCATION END PRODUCTS (AGEs)

<sup>1</sup>Ardhiyanti Puspita Ratna, Anindya Hapsari, Olivia Andiana

<sup>1</sup>Universitas Negeri Malang

Email: ardhiyanti.puspita.fik@um.ac.id

### ABSTRAK:

Proses pemanasan banyak dipakai dalam pengolahan makan, untuk meningkatkan rasa dan tampilannya. Proses pemanasan makan ternyata menimbulkan suatu reaksi non enzimatis yang menghasilkan suatu senyawa reaktif yang disebut *Advanced Glycation End Products* (AGEs), yang memiliki banya jenis, salah satunya *N-carboxymethyl-lysine* (CML). Akumulasi AGEs dalam tubuh berhubungan dengan berbagai gangguan metabolik, salah satunya peningkatan kadar gula darah. Latihan fisik diketahui dapat membantu meregulasi gula darah pada kondisi hiperglikemia, dengan meningkatkan kepekaan reseptor insulin dan uptake glukosa ke dalam sel. Tujuan penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pemanasan makanan terhadap peningkatan AGEs dan mengetahui pengaruh latihan fisik intensitas sedang terhadap kadar gula darah puasa pada tikus wistar yang diberi diet tinggi AGEs. Penelitian ini merupakan eksperimental murni dengan desain *post test only control group*, menggunakan 24 ekor tikus wistar jantan yang dibagi 4 kelompok, yaitu kontrol negatif, kontrol positif, kontrol normal dan kelompok perlakuan. Diet tinggi AGEs diberikan selama 12 minggu, pada minggu 9-12 diberikan perlakuan berupa latihan fisik intensitas sedang. Dilakukan pengukuran CML serum dengan metode ELISA dan gula darah puasa dengan Glukometer. Dari penelitian ini diketahui bahwa terdapat perbedaan signifikan kadar CML serum antara tikus yang diberi diet yang dipanaskan dengan diet standar ( $p < 0,005$ ) dan terdapat pengaruh latihan fisik intensitas sedang terhadap kadar GDP yang diinduksi diet tinggi AGEs, sehingga dapat disimpulkan bahwa konsumsi makanan yang dipanaskan meningkatkan CML serum dan latihan fisik intensitas sedang berpengaruh terhadap kadar gula darah yang meningkat akibat AGEs.

**Kata kunci :** advanced glycation end products, pemanasan makanan, *N-carboxymethyl-lysine*, gula darah puasa, latihan fisik.

### PENDAHULUAN

Perkembangan ilmu pengetahuan dan teknologi serta perubahan jaman berdampak pada perubahan gaya hidup, salah satunya perubahan pola diet pada beberapa dekade terakhir. Pola diet modern umumnya didominasi oleh konsumsi makanan yang diproses lanjut, tinggi kandungan lemak dan gula, serta jarang menyertakan bahan segar didalamnya (Uribari et al,2010). Pemrosesan makanan umumnya menggunakan berbagai cara pemanasan, yang bertujuan meningkatkan aroma, tampilan, tekstur dan rasa. Proses pemanasan sendiri menyebabkan serangkaian reaksi biokimia dan proses non enzimatis, salah satu yang paling umum adalah Reaksi Maillard, dimana akan terjadi ikatan antara sejumlah gugus gula dengan gugus asam amino bebas, protein maupun peptida, dan menghasilkan suatu produk akhir glikasi

atau Advanced Glycation End products (AGEs) (Zhang et al, 2020). Reaksi Maillard inilah yang memberi perubahan tampilan, aroma dan rasa yang lebih enak pada makanan (Nursten, 2007). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa metode memasak dengan menggoreng, memanggang dan membakar menjadi sumber asupan AGEs eksternal, yang juga menyebabkan peningkatan AGEs di dalam darah (Walter et al, 2018).

AGEs dapat terbentuk secara endogen melalui reaksi non enzimatis yaitu glikasi asam amino, protein, lemak maupun nukleotida. Selain itu makanan juga menjadi sumber utama AGEs, dimana konsumsi makanan tinggi AGEs dapat meningkatkan kadar AGEs di sirkulasi dan jaringan serta ekspresi reseptornya (RAGE) (Brinkley et al, 2020). Berbagai bentuk AGEs dihasilkan selama proses pemanasan makanan (Uribarri et al, 2010)) Salah satunya adalah N-carboxymethyl-lysine (CML) yang sering dipakai sebagai penanda pembentukan AGEs dalam makanan. CML sendiri dapat terbentuk melalui kondensasi glukosa dengan gugus  $\epsilon$ -amino dari lisin dimana pembentukan produk Amadori yaitu fruktolisin menghasilkan suatu bentuk intermediate yang tidak stabil dan kemudian mengalami oksidasi membentuk CML (Ames, 2008).

AGEs merupakan metabolit reaktif yang terbentuk selama metabolisme aktif dan juga akan meningkat dengan adanya stress oksidatif (Turner, 2015). Proses pembersihan metabolit AGEs di dalam jaringan dan sel sulit terjadi dan kadarnya akan terus bertambah seiring dengan pertambahan usia. Peningkatan kadar AGEs dalam tubuh manusia dihubungkan dengan berbagai gejala pro inflamasi. Beberapa penelitian juga menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan kadar AGEs dengan kematian mendadak, stroke, penyakit kardiovaskuler, diabetes mellitus, penyakit neurodegenerative, dan keganasan (Salahudin et al, 2014). Sejumlah penelitian juga menunjukkan keterkaitan antara kadar AGEs di sirkulasi dan ekspresi RAGE seluler terhadap perubahan fungsi endotel, peradangan dan stress oksidatif (Uribarri et al. 2011).

Peningkatan konsumsi *dietary* AGEs (dAGEs) berperan dalam peningkatan total kadar AGEs dalam tubuh, selain itu produksi endogen juga ikut berpengaruh. Peningkatan kadar AGEs dalam tubuh tersebut berkontribusi pada penurunan kemampuan tubuh untuk menjaga proses homeostasis dan menginduksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) intraseluler, yang akan mengubah kondisi stress oksidatif basal dan menyebabkan peradangan, resistensi insulin, obesitas, disfungsi sel  $\beta$ , mengganggu sekresi insulin dan resistensi insulin, yang akhirnya menyebabkan kondisi hiperglikemia, diabetes dengan berbagai komorbiditasnya serta juga mempercepat proses penuaan (Peppas dan Mavroei, 2021). Beberapa penelitian menunjukkan adanya hubungan antara dAGEs dengan peningkatan gula darah dan profil lipid, salah satunya studi yang dilakukan oleh Verboren et al (2018) menunjukkan bahwa pemberian *Western diet* selama 18 minggu pada tikus galur *Sprague Dawley* menyebabkan peningkatan kadar AGEs, dyslipidemia dan hiperglikemia, disertai adanya penurunan fungsi jantung. Hal tersebut menunjukkan bahwa konsumsi western diet yang tinggi AGEs berkontribusi terhadap gangguan metabolik dan fungsi

jantung (verboren \_nutrien). Sebuah studi meta analisis yang dilakukan oleh Baye et al (2017) untuk membandingkan resiko kejadian gangguan homeostasis gula, disfungsi endotel, resiko inflamasi kronis dan gangguan ginjal antara diet tinggi AGEs dan rendah AGEs, yang menunjukkan adanya peningkatan resiko gangguan kesehatan tersebut pada diet tinggi AGEs.

Diabetes Mellitus (DM) merupakan penyakit metabolik dengan ciri peningkatan kadar gula darah diatas normal. Diabetes sendiri juga menyebabkan berbagai komplikasi yang bersifat sistemik. Data tahun 2018 menunjukkan di seluruh dunia ada 150 juta penderita diabetes dan diperkirakan akan meningkat dua kali lipat di tahun 2025. Peningkatan tersebut diperkirakan karena peningkatan populasi, penuaan, pola diet tidak sehat, dan gaya hidup sedentary (WHO, 2018). Menurut ADA (2017) pengelolaan gaya hidup merupakan aspek penting dalam penanganan diabetes. Pengelolaan gaya hidup salah satunya meliputi aktivitas fisik. Komponen aktivitas fisik berupa latihan fisik dan olahraga merupakan hal yang penting dalam pengelolaan diabetes, yang berpengaruh dalam menurunkan kadar gula darah. (ADA\_ 17062). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa latihan fisik dapat menurunkan kondisi hiperglikemi, memperbaiki profil lipid dan memperbaiki fungsi kardiovaskuler. Latihan teratur dan teratur diketahui mampu meningkatkan konsentrasi reseptor GLUT-4 pada membrane plasma sel, sehingga akan meningkatkan kepekaan terhadap insulin dan memungkinkan glukosa masuk kedalam sel. (Aggarwala et al, 2016).

Intensitas latihan fisik menyatakan beratnya kegiatan fisik, dan merupakan faktor utama yang memengaruhi perubahan kemampuan faal tubuh. Berat beban dijabarkan dengan denyut jantung antara 70–85% dari denyut jantung maksimal. Dengan demikian latihan fisik sudah cukup memperbaiki atau meningkatkan kemampuan jantung bila diberi beban antara 60 – 80 % atau dengan aturan denyut jantung antara 70 – 85 % dari denyut jantung maksimal. Bila latihan dilakukan sampai denyut jantung maksimal akan menyebabkan kelelahan dan membahayakan. Sebaliknya jika beban latihan di bawah 70% oleh sebab itu latihan yang tidak efisien atau sedikit kurang membuahkan hasil yang baik bagi tubuh (Fox et al, 1993). Berdasarkan beberapa hasil penelitian yang menunjukkan latihan fisik dapat menurunkan gula darah, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemanasan makanan terhadap kadar CML serum dan gula darah puasa (GDP) serta mengetahui efek latihan fisik intensitas sedang terhadap kadar GDP tikus wistar yang diberi diet tinggi AGEs.

## **METODE**

### **Subjek**

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental murni secara *in vivo*, menggunakan rancangan *post test only, control group design*. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) galur wistar, usia 10-12 minggu, berat awal 150 – 180 gram, yang diperoleh dari Laboratorium Biomedik FK UMM. Jumlah sampel sebanyak 24 ekor, yang

dihitung berdasarkan rumus Federer. Pernyataan Kelaikan Etik Penelitian diperoleh dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, dengan nomor 217/EC/KEPK/09/2021. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biomedik FK UMM.

Tikus ditempatkan pada kandang individual dengan luas 500 cm<sup>2</sup>, dalam ruangan berventilasi baik dan pencahayaan cukup, dimana siklus gelap terang diatur setiap 12 jam. Suhu ruangan berkisar 20-26°C. Setelah tikus diadaptasi selama satu minggu di lingkungan penelitian, tikus dibagi menjadi 4 kelompok, dimana setiap kelompok terdiri dari 6 ekor tikus yang dipilih secara acak. Kelompok KN sebagai kontrol negatif yang diberi diet pakan yang dipanaskan tanpa diberi perlakuan latihan fisik. Kelompok KP sebagai kontrol positif yang diberi diet pakan standar biasa dan diberi perlakuan latihan fisik. Kelompok KE sebagai kelompok perlakuan yang diberi pakan yang dipanaskan dan diberi latihan fisik, dan terakhir KO sebagai kelompok control normal, yang diberi pakan standar saja. Selama 8 minggu pertama, kelompok KN dan KE diberi diet pakan yang dipanaskan saja, sedangkan KP dan KO diberi pakan yang tidak dipanaskan. Penjelasan perlakuan tiap kelompok dijabarkan pada tabel 1

**Tabel 1. Perlakuan pada tiap kelompok**

| <b>Kelompok</b> | <b>Jenis pakan</b> | <b>Pemberian latihan fisik</b> |
|-----------------|--------------------|--------------------------------|
| KN              | Pakan dipanaskan   | (-)                            |
| KP              | Pakan standar      | (+)                            |
| KO              | Pakan standar      | (-)                            |
| KE              | Pakan dipanaskan   | (+)                            |

Selanjutnya pada minggu ke 9 dilakukan pengukuran kadar N-Carboxymethyl-lysine (CML) serum pada semua kelompok. Setelah itu, pemberian pakan dilanjutkan sesuai kelompoknya, dan dimulai pemberian perlakuan berupa latihan fisik intensitas sedang pada kelompok KP dan KE. Perlakuan dilakukan selama 4 minggu.

#### **Pengambilan Data**

Setelah 8 minggu tikus diberi diet tinggi AGEs, maka pada minggu ke 9 dilakukan pengukuran kadar N-Carboxymethyl-lysine (CML) serum pada semua kelompok. Pengukuran bertujuan memastikan peningkatan CML serum sebelum dimulai perlakuan dengan latihan fisik submaksimal. Pada minggu ke 9 dilakukan pengambilan darah tikus melalui kantung medialis orbita dengan menggunakan mikropipet hematokrit. Darah ditampung dalam tube sebanyak 2 ml. Selanjutnya disentrifuge 3000 rpm selama 20 menit. Ambil supernatan dan lakukan pemeriksaan sesuai protokol pemeriksaan ELISA Kit CML (BT Laboratory catalog no.E1374Ra). Tikus yang telah diambil darahnya dikembalikan ke kandang dan dilanjutkan prosedur penelitiannya.

Setelah dipastikan kadar CML darah naik, maka mulai minggu ke 9 tikus kelompok KP dan KE diberi latihan fisik dengan intensitas sedang menggunakan treadmill khusus tikus (sudut

kemiringan  $0^\circ$ ) sesuai protokol penelitian Souza et al.(2007). Latihan fisik dilakukan 2 tahap, yaitu diawali tahap adaptasi kemudian dilanjutkan tahap latihan inti. Latihan pada tahap adaptasi diberikan setiap hari selama 7 hari dengan kecepatan 5 meter/menit selama 10 menit/hari. Selanjutnya di tahap latihan inti dilakukan mulai minggu ke 10 sampai 12 dengan dosis latihan yang ditingkatkan. Intensitas latihan inti ini ditingkatkan bertahap setiap minggunya yang dimulai dengan kecepatan 10 meter/menit sampai 20 meter/menit selama 60 menit/hari. Frekuensi latihan inti yang diberikan sebanyak 5 kali dalam setiap minggu. Tikus yang diberikan latihan inti harus menjalani pemanasan dan pendinginan selama 10 menit.

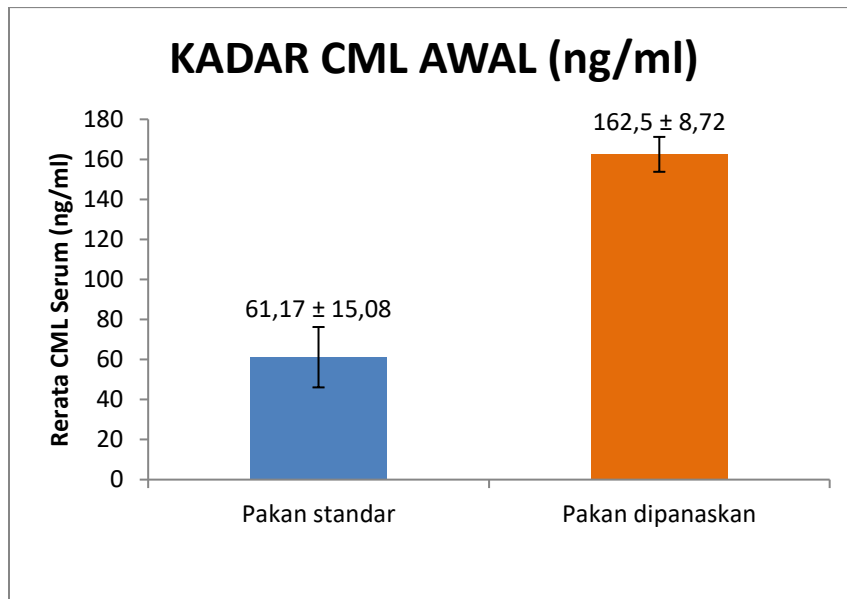
Pada minggu ke 13 dilakukan pemeriksaan GDP, dengan menggunakan alat glucometer dengan tes strip yang bekerja secara enzimatik. Alat yang digunakan adalah GlucoDr<sup>TM</sup>. Sebelum diambil darah, tikus dipuasakan selama 10 jam, dengan tetap diberi minum. Masing-masing tikus diukur kadar GDPnya dengan mengambil darah dari ujung ekor, sebelumnya ekor tikus dibersihkan dengan kasa alkohol lalu diurut perlahan-lahan, kemudian bagian ujung ditusuk dengan jarum (lancet), darah kemudian diteteskan pada strip glucometer.

### **Analisis Data**

Semua data yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan program komputer SPSS 25. Data diuji normalitasnya menggunakan uji Saphiro Wilk dan homogenitasnya dengan uji Levene. Perbedaan kadar CML awal diuji dengan uji T independen, sedangkan perbedaan kadar GDP diuji dengan one way ANOVA, selanjutnya diteruskan dengan uji post hoc Tuckey. Semua uji dilakukan dengan menggunakan tingkat kepercayaan 95%.

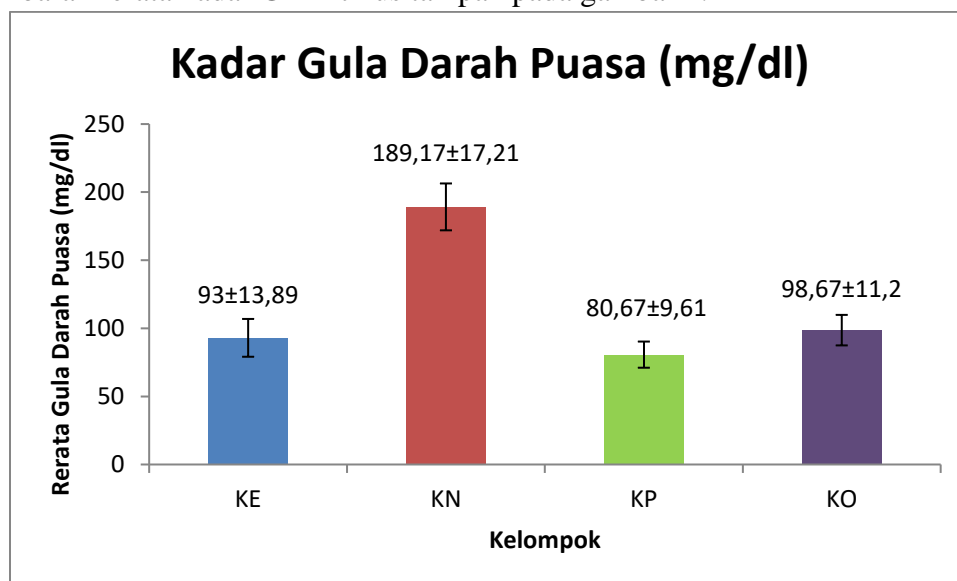
### **HASIL**

Hasil pengukuran kadar CML serum pada kelompok tikus yang diberi diet standar dibandingkan dengan yang diberi pakan dipanaskan, didapatkan kadar CML serum kelompok yang diberi pakan dipanaskan lebih tinggi dibanding dengan yang diberi pakan standar. Rata-rata kadar CML serum pada kelompok yang diberi pakan yang dipanaskan sebesar  $162.5 \pm 8.72$  ng/ml, sedangkan pada kelompok pakan standar  $61.2 \pm 15.08$  ng/ml, seperti yang tampak pada gambar 1. Pada uji t independen didapatkan nilai t-hitung sebesar -14.249 dengan p-value sebesar 0.000. P-value kurang dari 0.05 ( $p < 0.05$ ) menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan antara kadar CML serum tikus yang diberi pakan tidak dipanaskan dengan yang diberi pakan yang dipanaskan atau dengan kata lain terjadi peningkatan kadar CML yang signifikan pada tikus yang diberikan pakan dipanaskan atau pakan tinggi AGEs.



Gambar 1. Histogram Rata-rata kadar serum CML antara kelompok yang diberi pakan standar dan pakan yang dipanaskan.

Hasil pengukuran kadar GDP menunjukkan kadar tertinggi pada tikus kelompok KN dan yang terendah adalah tikus kelompok KP. Rerata kadar GDP masing-masing kelompok adalah KN  $189,17 \pm 17,21$  mg/dl, KP  $80,67 \pm 9,61$  mg/dl, KO  $98,67 \pm 11,2$  mg/dl dan KE  $93 \pm 13,89$  mg/dl. Gambaran rerata kadar GDP tikus tampak pada gambar 2.



Gambar 2. Histogram Rata-rata kadar gula darah puasa pada masing-masing kelompok.

Berdasarkan pada hasil analisis dengan uji ANOVA, didapatkan p-value sebesar 0.000, sehingga lebih kecil dari  $\alpha$  ( $p < 0.05$ ), dari pengujian ini dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh pemberian latihan fisik intensitas sedang terhadap kadar GDP tikus. Setelah diketahui bahwa latihan fisik berpengaruh signifikan terhadap kadar GDP, maka dilanjutkan dengan pengujian Post hoc dengan membandingkan antar kelompok. Berdasarkan hasil uji Tukey diketahui bahwa penurunan kadar GDP secara signifikan ditunjukkan pada kelompok KP dan KO yang tidak mengkonsumsi pakan dipanaskan serta KE yang mendapatkan latihan fisik intensitas sedang. Kelompok tikus yang diberikan latihan fisik memiliki rata-rata kadar GDP yang tidak berbeda signifikan dengan kelompok tikus kontrol positif dan normal ( $p < 0.05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa latihan fisik mampu menurunkan GDP hingga mendekati tikus yang diberikan pakan tanpa dipanaskan.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek pemanasan makanan terhadap peningkatan AGEs di sirkulasi, terutama CML. Selain itu juga mengevaluasi pengaruh latihan fisik intensitas sedang terhadap kadar GDP tikus yang diberi diet tinggi AGEs. Hewan coba yang digunakan adalah tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan dengan usia 10-12 minggu. Pemilihan tikus sebagai subjek penelitian disebabkan karena tikus merupakan hewan coba yang mudah dikendalikan serta dapat diambil darahnya dalam jumlah relatif banyak. (Kusumawati, 2004). Hewan coba diberi pakan standar BR1 yang dipanaskan. Pakan BR1 mengandung komposisi protein 21-23%, lemak 5%, pati 40-45%, serta serat kasar 5%. Pemanasan dilakukan dengan metode oven selama 15 menit dalam suhu  $170^{\circ}\text{C}$ . Metode pemanasan tersebut merupakan modifikasi dengan acuan hasil penelitian Uribarri et al (2010), dimana pemanasan daging dengan memanggangnya diatas suhu  $150^{\circ}\text{C}$  selama 10-15 menit, mampu meningkatkan CML dua kali lipat dibanding dengan kontrol. Pemberian pakan tersebut dilakukan selama 8 minggu, kemudian hewan coba diberi perlakuan latihan fisik selama 4 minggu, sambil tetap diberi pakan yang dipanaskan. Hasil yang diperoleh dalam penelitian juga sejalan dengan hal tersebut, dimana peningkatan CML serum pada kelompok yang diberi pakan yang dipanaskan meningkat lebih dari 2 kali lipat, sehingga kadar CML serum tikus yang diberi pakan yang dipanaskan berbeda signifikan dengan yang diberi pakan standar ( $p < 0.05$ ).

N-carboxymethyl-lysine (CML) sering dipakai sebagai penanda pembentukan AGEs dalam makanan. CML dapat terbentuk dari produk Amadori yaitu fruktolisin yang menghasilkan suatu intermediate tidak stabil dan kemudian mengalami oksidasi membentuk CML (Ames, 2008). Proses pembentukan produk Amadori dalam reaksi Maillard terjadi saat pemrosesan makan dengan pemanasan. Reaksi tersebut akan mengubah makanan menjadi warna kecoklatan, timbulnya aroma, serta menghasilkan rasa yang lebih enak (Poulsen et al, 2013). Saat makanan dipanaskan pada suhu tinggi, terjadi reaksi kimia antara gugus asam amino dengan gula

pereduksi yang akan meningkatkan rasa dan memberi warna kecoklatan. Reaksi ini dipakai dalam industri makanan untuk mengubah rasa, warna dan aroma makanan (Tamanna and Mahmood, 2014)

Pemberian pakan selama 12 minggu analog dengan paparan makanan yang diproses dengan pemanasan pada manusia selama 6,5 tahun. Diketahui perbandingan satu tahun umur manusia sama dengan 13 hari pada tikus (Sengupta, 2013). Paparan jangka panjang makanan yang dipanaskan berpotensi menjadi sumber AGEs bagi manusia, penumpukan AGEs yang tinggi di jaringan maupun sirkulasi, berpotensi menjadi patogenik, yang akan berkembang menjadi berbagai penyakit kronis ( Zhang et al, 2014)

Pemberian pakan yang dipanaskan pada penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan kandungan AGEs, dalam hal ini CML. AGEs terbentuk selama proses memasak seperti pemanggangan, penggorengan atau pembakaran. Proses pengolahan makanan dengan melibatkan suhu tinggi akan menyebabkan akumulasi AGEs dalam tubuh meningkat drastis (Contreras dan Novakofski, 2010; Semba et al., 2010). Dietary AGEs diketahui menjadi sumber yang penting bagi keseluruhan jumlah AGEs dalam tubuh. Metode memasak dengan panas kering dapat meningkatkan kadar dietary AGEs. Peningkatan AGEs pada metode tersebut dapat mencapai 100 kali lipat dibanding dengan makanan mentah (Uribarri et al, 2010).

Setelah dikonsumsi, 10% AGEs atau juga disebut dengan glikotoksin akan diserap ke sirkulasi, 2/3 akan tetap berada dalam tubuh, dan hanya 1/3 bagian yang diekskresi melalui ginjal setelah 3 hari dikonsumsi (Degen et al., 2014). Glikotoksin yang tidak diekskresi akan bereaksi dengan sel dan jaringan, bersifat aktif dan menimbulkan efek patologis seperti layaknya glikotoksin endogen. Jumlah akumulasi glikotoksin eksogen dapat melebihi jumlah glikotoksin endogen (Contreras dan Novakofski, 2010) . Penjelasan tersebut sesuai dengan temuan yang didapatkan pada penelitian ini, dimana rata-rata kadar CML serum antara tikus yang diberi diet tinggi AGEs, yang diinduksi oleh pemberian pakan yang dipanaskan, lebih tinggi hampir 3 kali lipat dibandingkan kelompok yang diberi pakan standar.

Pada penelitian ini juga didapatkan hasil adanya perbedaan kadar GDP antara tikus yang diberi diet tinggi AGEs dengan diet standar, dimana GDP kelompok yang diberi diet tinggi AGEs lebih tinggi. Hasil penelitian sejalan dengan beberapa penelitian lain, seperti penelitian Coughlan (2011) yang menunjukkan bahwa injeksi intraperitoneal AGEs pada tikus Sprague Dawley sehat menyebabkan gangguan sekresi insulin dan gangguan kepekaan insulin dalam merespon peningkatan gula darah, yang akhirnya menyebabkan kondisi hiperglikemia. Penelitian lain juga menunjukkan pemberian AGEs parenteral pada mencit sehat menyebabkan peningkatan AGEs di sel dan jaringan, stress oksidatif, gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin. (Peppas dan Mavroei, 2021). Hasil-hasil tersebut menunjukkan peran dari AGEs eksogen dalam mempengaruhi kadar AGEs dalam tubuh, dan akibatnya dalam mengganggu fungsi dan kepekaan insulin, sehingga berpengaruh terhadap regulasi gula darah.

Latihan fisik teratur dan terukur merupakan penggunaan energi dengan kontraksi otot rangka untuk pergerakan tubuh, yang dilakukan secara terencana, terstruktur, serta bertujuan untuk meningkatkan dan mempertahankan kebugaran tubuh (Yardley et al., 2013). Menurut American Diabetes Association/ ADA (2017), latihan fisik merupakan bagian dari pengelolaan diabetes tipe-2 selain diet dan obat-obatan. Latihan fisik yang teratur dan terukur dapat memperbaiki kadar glukosa darah, mengurangi risiko penyakit kardiovaskular, mengurangi berat badan dan meningkatkan kesehatan. Proses perbaikan kontrol glukosa melalui latihan fisik dapat terjadi melalui tiga mekanisme, yaitu stimulasi transport glukosa ke otot, peningkatan aksi insulin pada sel-sel organ yang terlibat dalam latihan fisik, dan regulasi positif yang dirangsang oleh insulin sebagai efek dari latihan fisik yang teratur. Latihan fisik telah diindikasikan sebagai kegiatan yang menyerupai insulin. Hal ini disebabkan karena adanya peningkatan kapasitas otot untuk menangkap glukosa plasma karena penurunan cadangan lemak intramuskular (Lemos et al, 2011). Penelitian-penelitian tersebut sejalan dengan hasil penelitian ini, dimana kelompok tikus yang diberi latihan fisik menunjukkan kadar gula darah yang lebih rendah dibanding yang tidak diberi latihan fisik, bahkan pada kelompok yang diberi pakan tinggi AGEs dan mendapat perlakuan latihan fisik menunjukkan hasil yang tidak berbeda signifikan dengan yang hanya diberi pakan standar. Hal tersebut menunjukkan adanya pengaruh latihan fisik untuk mencegah peningkatan gula darah akibat konsumsi diet tinggi AGEs.

## **SIMPULAN**

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian pakan yang dipanaskan dapat meningkatkan kadar CML serum dan GDP tikus. Pemberian latihan fisik intensitas sedang dapat mencegah peningkatan kadar GDP tikus yang diberi diet tinggi AGEs dari pakan yang dipanaskan.

## **SARAN**

Pendekatan eksperimental secara *in vivo* pada penelitian ini, dapat ditingkatkan menjadi model observasional pada subjek manusia. Selain itu dapat dilakukan penelitian lanjutan untuk mengamati jalur seluler dan molekuler, mekanisme regulasi gula darah dan AGEs.

## **REFERENSI**

- Uribarri, J.; Woodruff, S.; Goodman, S.; Cai, W.; Chen, X.; Pyzik, R.; Yong, A.; Striker, G.E.; Vlassara, H. (2010). Advanced glycation end products in foods and a practical guide to their reduction in the diet. *J. Am. Diet. Assoc.* 110, 911–916.e912. [CrossRef]
- Zhang Q, Wang Y, Fu L. (2020) Dietary advanced glycation end-products: Perspectives linking food processing with health implications. *Compr Rev Food Sci Food Saf*;1–29. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12593>
- Walter, K.R.; Ford, M.E.; Gregoski, M.J.; Kramer, R.M.; Knight, K.D.; Spruill, L.; Nogueira, L.M.; Krisanits, B.A.; Phan, V.; La Rue, A.C.; et al. (2019) Advanced glycation end

- products are elevated in estrogen receptor-positive breast cancer patients, alter response to therapy, and can be targeted by lifestyle intervention. *Breast Cancer Res. Treat.*, 173, 559–571. [CrossRef] [PubMed]
- Salahuddin, P.; Rabbani, G.; Khan, R.H. (2014). The role of advanced glycation end products in various types of neurodegenerative disease: A therapeutic approach. *Cell. Mol. Biol. Lett.* 19, 407–437. [CrossRef]
- Nursten HE (2007) *The Maillard reaction: chemistry, biochemistry and implications*. The Royal Society of Chemistry, London
- Brinkley, T.E; Semba R.D.; Kritchevsky S.B.; Houston, D.K. (2020). Dietary protein intake and circulating advanced glycation end product/receptor for advanced glycation end product concentrations in the Health, Aging, and Body Composition Study *Am J Clin Nutr* 2020;00:1–8. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa241>.
- Turner, D.P. (2015). Advanced glycation end-products: A biological consequence of lifestyle contributing to cancer disparity. *Cancer Res.*, 75, 1925–1929. [CrossRef] [PubMed]
- Ames, J.M. 2008. Determination of N $\epsilon$ -(Carboxymethyl)lysine in foods and related systems. *Ann. NY Acad. Sci.*; 1126, 20–24. <https://doi.org/10.1196/annals.1433.030>
- Uribarri J, Cai W, Ramdas M, Goodman S, Pyzik R, Chen X, Zhu L, Striker GE, Vlassara H.( 2011) Restriction of advanced glycation end products improves insulin resistance in human type 2 diabetes: potential role of AGER1 and SIRT1. *Diabetes Care*;34(7): 1610–6. doi: 10.2337/dc11-0091.
- Peppas, M.; Mavroei, I. (2021). Experimental Animal Studies Support the Role of Dietary Advanced Glycation End Products in Health and Disease. *Nutrients*, 13, 3467. <https://doi.org/10.3390/nu13103467>
- Verboven, M.; Deluyker, D.; Ferferieva, V.; Lambrichts, I.; Hansen, D.; Eijnde, B.O.; Bito, V. (2018). Western diet given to healthy rats mimics the human phenotype of diabetic cardiomyopathy. *J. Nutr. Biochem.* 61, 140–146. doi: 10.1016/j.jnutbio.2018.08.002.
- Baye, E., Kiriakova, V., Uribarri, J., Moran, L.J., de Courten, B., (2017). Consumption of diets with low advanced glycation end products improves cardiometabolic parameters: meta-analysis of randomised controlled trials. *Sci. Rep.* 7, 2266. doi: 10.1038/s41598-017-02268-0.
- American Diabetes Association. (2017). *Standards Of Medical Care In Diabetes*. The Journal of Clinical and Applied Research and Education, (online), Vol. 40 Supplement 1, (<http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl>)
- WHO. (2018). *Diabetes Mellitus, 2018*. ([www.who.int](http://www.who.int))
- Aggarwala, J.; Sharma, S.; Saroochi, S.; Jain, A.; Sarkar, A. (2016). Effects of aerobic exercise on blood glucose levels and lipid profile in Diabetes Mellitus type 2 subjects. *Al Ameen J Med Sc i* 2016; 9(1) :65-69
- Fox, E.L., Bowers, R.W. and Foss, M.L. (1993) *The Physiological Basis For Exercise and Sport*. 5th Edition, Brown & Benchmark, New York
- Souza SBC, Flues K, Paulini J, Mostarda C, Rodrigues B, Souza LE, et al. (2007). Role of exercise training in cardiovascular autonomic dysfunction and mortality in diabetic ovariectomized rats. *Hypertension*;50:786–91.

- Poulsen, M. W., Hedegaard, R. V., Andersen, J. M., de Courten, B., Bügel, S., Nielsen, J., ... & Dragsted, L. O. (2013). Advanced glycation endproducts in food and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 60, 10-37.
- Tamanna, N., & Mahmood, N. (2014). Emerging roles of branched-chain amino acid supplementation in human diseases. *International scholarly research notices*, 2014.
- Sengupta, P. (2013). The laboratory rat: relating its age with human's. *International journal of preventive medicine*, 4(6), 624.
- Zhang, M., Zheng, J., Ge, K., Zhang, H., Fang, B., Jiang, L., ... & Ren, F. (2014). Glycation of  $\alpha$ -lactalbumin with different size saccharides: Effect on protein structure and antigenicity. *International Dairy Journal*, 34(2), 220-228.
- Contreras, C.L., Novakofski, K.C. (2010). Dietary Advanced Glycation End Products and Aging. In : *Nutrients*, Volume 2, 2010 : p. 1247-1265.
- Semba, R.D., Nicklett, E.J., Ferrucci, L. (2010). Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? In : *Journal of Gerontology : Medical Sciences*, 65A(9), 2010 : p. 963-975.
- Degen J, Beyer H, Heymann B, Hellwig M, Henle T.(2014). Dietary influence on urinary excretion of 3-deoxyglucosone and its metabolite 3-deoxyfructose. *J Agric Food Chem* ; 62:2449-2456.
- Coughlan, M. T., Yap, F. Y., Tong, D. C., Andrikopoulos, S., Gasser, A., Thallas-Bonke, V., ... & Forbes, J. M. (2011). Advanced glycation end products are direct modulators of  $\beta$ -cell function. *Diabetes*, 60(10), 2523-2532.
- Yardley, J. E., Kenny, G. P., Perkins, B. A., Riddell, M. C., Balaa, N., Malcolm, J., ... & Sigal, R. J. (2013). Resistance versus aerobic exercise: acute effects on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes care*, 36(3), 537-542.
- Lemos, T.E., Nunes, S., Teixeira, F., & Reis, F. (2011). Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular diabetology*, 10(1), 1-15.