

## LATIHAN AEROBIK PADA DIABETES TIPE 2

Putu Adi Suputra<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha, Singaraja

e-mail: dr.adisuputra@gmail.com

### Abstrak

Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) atau *non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)* telah diketahui menjadi masalah global saat ini yang berhubungan dengan kejadian sakit kardiovaskular gangguan ginjal dan kematian. Manajemen pengendalian diabetes adalah dengan obat-obatan dan merubah pola hidup, sehingga dapat mencegah komplikasi diabetes. Latihan aerobik dan aktivitas salah satu manajemen dalam pencegahan dan pengobatan diabetes. Aktivitas fisik atau olahraga meningkatkan ambilan glukosa ke dalam otot yang berkontraksi yang diseimbangkan oleh produksi glukosa hepatic. Insulin dan olahraga merangsang translokasi *glucose transporter 4 (GLUT4)* melalui mekanisme sinyal yang berbeda. Sinyal insulin melalui mekanisme fosforilasi rapid dari reseptor insulin, *insulin receptor substrate 1 (IRS-1)* dan aktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase*. Latihan aerobik yang disebabkan oleh peningkatan kontraksi otot merangsang ekspresi dari 5'AMP-activated protein kinase (AMPK), mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan kalsium dari retikulum endoplasma serta Ca<sup>2+</sup> calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII). Aktivasi AMPK ini, merupakan salah satu mekanisme utama yang memfasilitasi pengambilan glukosa ke otot. Baik *resistance training* maupun latihan aerobik dapat mengaktifkan AMPK, sehingga menyebabkan peningkatan translokasi GLUT4 ke membran sel dan peningkatan oksidasi asam lemak.

Kata Kunci : Diabetes tipe 2, Aktifitas fisik, Latihan

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus or non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) has been known to be a global problem and associated with the incidence of cardiovascular disease, kidney disorders and mortality. Management control of diabetes is with drugs and lifestyle changes, so as to prevent complications of diabetes. Aerobic exercise and physical activity is one of the managements in the prevention and treatment of diabetes. Physical activity or exercise increases the uptake of glucose into contracting muscles which is balanced by hepatic glucose production. Insulin and exercise stimulate the translocation of glucose transporter 4 (GLUT4) through different signaling mechanisms. Insulin signaling through the mechanism of rapid phosphorylation of the insulin receptor, insulin receptor substrate 1 (IRS-1) and activation of phosphatidylinositol 3-kinase. Aerobic exercise caused by increased muscle contraction stimulates the expression of 5'AMP-activated protein kinase (AMPK), mitogen-activated protein kinase (MAPK), and calcium from the endoplasmic reticulum as well as Ca<sup>2+</sup> calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII). AMPK activation is one of the main mechanisms that facilitate glucose uptake into muscle. Both resistance training and aerobic exercise can activate AMPK, leading to increased translocation of GLUT4 to cell membranes and increased fatty acid oxidation.

Keywords : Type 2 Diabetes, Physical activity, Exercise

## PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2) atau *non insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM)* telah diketahui menjadi masalah global saat ini yang berhubungan dengan kejadian sakit kardiovaskular gangguan ginjal dan kematian. Diabetes merupakan penyakit kronik metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronis yang disebabkan kegagalan atau berkurangnya sensitivitas insulin (Kumar et al, 2018). Penyebab kematian dari diabetes adalah adanya komplikasi mikro dan makrovaskular. Komplikasi terbanyak dari diabetes tipe 2 adalah neuropati diabetik, dan dari beberapa temuan juga menyebutkan orang dengan pre diabetes dapat mengalami gejala neuropati diabetik ( Busui et al, 2017).

Di dunia lebih dari 420 juta orang menderita diabetes, dan di prediksi pada tahun 2030 jumlah penderita meningkat menjadi 578 juta orang. 1 dari 2 orang dewasa hidup dengan diabetes mellitus yang tidak terdiagnosa (WHO, 2021). Di amerika pada tahun 2018 34,2 juta orang menderita diabetes, itu merupakan 10,5% populasi amerika. Tahun 2021 meningkat menjadi 38,4 juta orang mengidap diabetes, yang merupakan 11,6% dari jumlah penduduk Amerika. Angka kejadian terbanyak pada umur 45-64 tahun. Faktor resiko terjadinya diabetes di amerika adalah merokok, obesitas, hipertensi, *sedentary life* dan kolesterol. Jumlah penderita diabetes di amerika , 89% adalah kegemukan dan obesitas (CDC, 2020; CDC 2023). Hasil Survei Kesehatan Indonesia (SKI) 2023 menunjukkan prevalensi diabetes mellitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter umur  $\geq 15$  tahun sebesar 2,2%, hasil ini menunjukkan peningkatan dari Riskesdas 2018 sebesar 2% dan Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes mellitus menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013, menjadi 8,5% pada tahun 2018, dan tahun 2023 sebesar 11,7% (Infodatin, 2020; BKPK, 2023). Di Bali, diabetes merupakan penyakit yang termasuk 10 besar penyakit terbanyak dengan jumlah kasus 16.254 pada tahun 2017 (Profil Kesehatan Bali, 2017). Sedangkan prevelensi diabetes di Bali tahun 2018 adalah 1,3% (Riskesdas, 2018). Dan

meningkat pada tahun 2023 menjadi 2,1% (BKPK, 2023).

Manajemen pengendalian diabetes adalah dengan obat-obatan dan merubah pola hidup, sehingga dapat mencegah komplikasi diabetes (Wormgoor et al, 2017). Perubahan gaya hidup seperti aktivitas fisik, latihan, diet dan konseling terbukti memiliki efek positif pada diabetes (Rehman et al, 2017). Latihan aerobik dan aktivitas salah satu manajemen dalam pencegahan dan pengobatan diabetes. Dengan kontrol glikemik latihan aerobik memiliki manfaat untuk menurunkan resistensi insulin, meningkatkan kapasitas aerobik, kekuatan tubuh dan fungsi endotel (Kumar et al, 2019). Latihan juga meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Penelitian yang dilakukan oleh Cai et al (2016) pada 2785 sampel, dengan mengkombinasikan 4 macam model latihan yaitu latihan aerobik, latihan kekuatan, kombinasi kekuatan dan aerobik serta yoga. Menunjukkan latihan aerobik merupakan metode latihan terbaik dalam meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes. Latihan aerobik intensitas sedang atau *moderate intensity exercise training* selama 12 minggu secara signifikan dapat menurunkan gula darah dan sangat aman pada penderita diabetes (Chiang et al, 2019). Terdapat penurunan terhadap kadar resistin plasma pada pasien diabetes yang melakukan *resistance training* atau *anaerobic* serta *moderate intensity training*, akan tetapi tidak terjadi penurunan pada *low intensity training*. Kadar resistin plasma berhubungan dengan marker inflamasi seperti interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), dan tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) yang berhubungan terjadinya arterosklerosis pada pasien diabetes (Cobbold, 2018). Pemberian kombinasi *high intensity interval training* selama 8 minggu, menyebabkan penurunan nyeri otot pada pasien diabetes tetapi tidak mengurangi gejala neuropati diabetik (Cox et al, 2020). Sebuah meta analisis yang dilakukan oleh De nardi et al (2018) yang membandingkan jenis latihan aerobik menemukan bahwa *high intensity interval training (HITT)* hanya meningkatkan  $VO_2$  max, akan tetapi tidak menurunkan HbA1c dibandingkan dengan *moderate intensity continuous training (MICT)*. Latihan pembebanan efektif dalam mencegah dan

memperbaiki komplikasi neuropati diabetik akan tetapi harus dipertimbangkan juga motivasi pasien diabetes untuk melakukan latihan (Jenkins and Jenks, 2017). Latihan aerobik efektif juga menurunkan tekanan darah sistolik dan diastolik pada pasien diabetes (Heberle et al, 2020). HIIT dan MICT aman dan direkomendasikan diberikan pada orang tua dan lansia, dengan efek meningkatkan  $VO_2$  max, meskipun tidak menurunkan secara signifikan gula darah, indeks massa tubuh, lemak tubuh dan lipid darah (Hwang et al, 2018). Untuk diabetes tipe 2 latihan aerobik lebih sering digunakan sebagai manajemen diabetes tipe 2 dibandingkan *resistance exercise* (Thent et al, 2013).

**DIAGNOSIS DIABETES MELITUS TIPE 2**

Diabetes adalah penyakit kronis serius yang terjadi karena pankreas tidak menghasilkan cukup insulin (hormon yang mengatur gula darah atau glukosa), atau ketika tubuh tidak dapat secara efektif menggunakan insulin yang dihasilkannya (Infodatin 2018). Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya (Soelistijo et al, 2021). Kriteria diagnosis Diabetes Melitus (DM) menurut pedoman *American Diabetes Association* (ADA) dan konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) :

1. Glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl atau
  2. Pemeriksaan glukosa plasma  $\geq 200$  mg/dl, 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral dengan beban glukosa 75 gram atau
  3. Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl bila terdapat keluhan klasik DM seperti banyak kencing (poliuria), banyak minum (polidipsia), polifagi dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan penyebabnya atau krisis hiperglikemia atau
  4. Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode terstandarisasi oleh *National Glycohaemoglobin Standardization Program* dan *Diabetes Control and Complications Trial Assay*
- Hasil pemeriksaan yang tidak memenuhi kriteria normal atau kriteria DM digolongkan

ke dalam kelompok prediabetes yang meliputi: toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT) (Soelistijo et al, 2021) :

1. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dl dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2-jam  $< 140$  mg/dl;
2. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT): Hasil pemeriksaan glukosa plasma 2-jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa plasma puasa  $< 100$  mg/dl
3. Bersama-sama didapatkan GDPT dan TGT
4. Diagnosis prediabetes dapat juga ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan HbA1c yang menunjukkan angka 5,7-6,4%

Tabel 1. Diagnosis diabetes dan prediabetes dengan pemeriksaan gula darah (Soelistijo et al, 2021).

	HbA1c (%)	GDP (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 Jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	$\geq 126$	$\geq 200$
Prediabetes	5,7-6,4	100-125	140-199
Normal	$< 5,7$	70-99	70-139

**EPIDEMIOLOGI DIABETES TIPE 2**

Di dunia lebih dari 420 juta orang menderita diabetes, dan di prediksi pada tahun 2030 jumlah penderita meningkat menjadi 578 juta orang. 1 dari 2 orang dewasa hidup dengan diabetes mellitus yang tidak terdiagnosa (WHO, 2021). Pada tahun 2025 di perkirakan populasi dunia mengalami diabetes sebanyak 5,4% dari total populasi, telah dilaporkan sebelumnya pada tahun 1995, sebanyak 4% total populasi mengidap diabetes (Thent et al, 2013). Secara global prevalensi diabetes meningkat 2 kali lipat sejak tahun 1980, dari 4,7% menjadi 8,5% pada populasi dewasa. Ini mencerminkan peningkatan faktor resiko terkait diabetes seperti obesitas. Peningkatan diabetes terjadi pada negara

yang berpenghasilan rendah dan menengah dibandingkan negara berpenghasilan tinggi. Diabetes menyebabkan 1,5 juta kematian pada tahun 2012. Kemudian ada tambahan kematian 2,2 juta orang karena peningkatan gula darah yang meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Sekitar 43% kematian terjadi sebelum umur 70 tahun (WHO,2016).

Di amerika pada tahun 2018 34,2 juta orang menderita diabetes, itu merupakan 10,5% populasi amerika. Angka kejadian terbanyak pada umur 45-64 tahun. Faktor resiko terjadinya diabetes di amerika adalah merokok, obesitas, hipertensi, *sedentary life* dan kolesterol. Jumlah penderita diabetes di amerika , 89% adalah kegemukan dan obesitas (CDC, 2020). Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan prevalensi diabetes mellitus di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk umur ≥ 15 tahun sebesar 2%, hasil ini menunjukkan peningkatan dari hasil Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Namun prevalensi diabetes mellitus menurut hasil pemeriksaan gula darah meningkat dari 6,9% pada tahun 2013, menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kemenkes, 2020). Di Bali, diabetes merupakan penyakit yang termasuk 10 besar penyakit terbanyak dengan jumlah kasus 16.254 pada tahun 2017 (Profil Kesehatan Bali, 2017). Sedangkan prevelensi diabetes di Bali tahun 2018 adalah 1,3% (Riskesdas, 2018).

Tabel 2. Prevalensi diabetes pada populasi dewasa diatas 18 tahun (WHO, 2016).

WHO Region	Prevalence (%)		Number (million)	
	1980	2011	1980	2011
Africa	3,1	7,1	4	25
Americas	5	8,3	18	62
Eastern Mediterranean	5,9	13,7	6	43
European	5,3	7,3	33	64
South East Asia	4,1	8,6	17	96
Western Pasicfic	4,4	8,4	29	131
Total	4,7	8,5	108	422

**FAKTOR RESIKO DIABETES TIPE 2**

Faktor resiko DMT2 adalah kombinasi dari faktor genetik, metabolisme dan faktor lingkungan yang berkontribusi satu sama lainnya menyebabkan peningkatan kejadian diabetes. Faktor resiko yang dapat dimodifikasi seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik dan pola makan yang tidak sehat dapat mencegah peningkatan kejadian diabetes (Gracia et al, 2020). Kejadian DMT2 erat hubungannya dengan faktor genetik atau keluarga. Hubungan signifikan lebih terjadi pada kembar monozigot dibandingkan kembar dizigot. Analisis gen kandidat pada sekresi *glucose stimulated insulin* dari sel pankreas dan mekanisme molekuler untuk kerja insulin telah mengidentifikasi kelainan genetik sebagai penyebab pathogenesis DMT2 termasuk gen glukokinase, gen mitokondria, dan gen reseptor insulin. Genomewide association study (GWAS) telah mengidentifikasi mutasi pada gen KCNQ1 terkait dengan kelainan sekresi insulin sebagai faktor penting gen yang rentan penyakit yang terkait dengan patogenesis diabetes pada kelompok etnis Asia khususnya jepang (Kaku, 2010).

Faktor lingkungan juga memegang peranan penting dalam terjadinya penyakit DMT2. Faktor lingkungan tersebut adalah adanya obesitas, banyak makan, dan kurangnya aktivitas fisik. Peningkatan berat badan adalah faktor risiko terjadinya DMT2. Walaupun demikian sebagian besar populasi yang mengalami obesitas tidak menderita DMT2. Penelitian terbaru telah menelaah adanya hubungan antara DMT2 dengan obesitas yang melibatkan sitokin proinflamasi yaitu tumor necrosis factor alfa (TNFα) dan interleukin-6 (IL-6), resistensi insulin, gangguan metabolisme asam lemak, proses selular seperti disfungsi mitokondria, dan stres retikulum endoplasma (Decroli, 2019). Perubahan pada pola makan terutama peningkatan asupan lemak, penurunan asupan serat, peningkatan asupan gula berkontribusi pada obesitas dan dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa. Peningkatan indeks massa tubuh > 25, meningkatkan resiko diabetes 4 sampai 5 kali dibandingkan berat badan normal (Kaku,2010). Aktivitas fisik meningkatkan penyerapan glukosa penyerapan dan sensitivitas insulin tetapi juga dapat

menekan inflamasi dan stress oksidatif, yang merupakan faktor predisposisi DMT2. Berkurangnya aktivitas fisik dan latihan olahraga, dan *sedentary life* berhubungan dengan peningkatan kronik inflamasi tingkat rendah., alam kondisi ini, molekul proinflamasi dilepaskan ke aliran darah dan dalam jaringan tertentu seperti interleukin 6 (IL-6), C-Reactive Protein (CRP), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) atau IL-1 menginduksi keadaan inflamasi yang dikenal sebagai inflamasi metabolik (Gracia et al, 2020).

## PATOGENESIS DIABETES TIPE 2

Dua patofisiologi utama yang mendasari terjadinya kasus DMT2 secara genetik adalah resistensi insulin dan defek fungsi sel beta pankreas. Resistensi insulin merupakan kondisi umum bagi orang-orang dengan berat badan overweight atau obesitas. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DMT2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DMT2 semakin progresif. Secara klinis, makna resistensi insulin adalah adanya konsentrasi insulin yang lebih tinggi dari normal yang dibutuhkan untuk mempertahankan normoglikemia. Secara molekuler beberapa faktor yang diduga terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain, perubahan pada protein kinase B, mutasi protein Insulin Receptor Substrate (IRS), peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase), protein kinase C, dan mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (Insulin Receptor) (Decroli, 2019). Secara genetik bukan hanya dipengaruhi oleh polimorfisme gen IRS-1 akan tetapi juga dipengaruhi oleh gen lain seperti gen  $\beta$  adrenergic dan gen uncoupling protein (UCP), yang berhubungan dengan obesitas viseral dan resistensi insulin. Glukolipotoksitas dan mediator inflamasi juga berperan penting pada gangguan sekresi insulin dan gangguan sinyal insulin. TNF- $\alpha$ , leptin, resistin, dan asam lemak bebas berperan

meningkatkan resistensi, sedangkan adiponektin memperbaiki resistensi insulin (Kaku, 2010).

Insulin disintesis dan diproduksi oleh sel  $\beta$  pankreas, yang membantu penyerapan glukosa dari sirkulasi oleh jaringan lemak dan otot rangka (Alsaraj, 2015). Gangguan sekresi insulin umumnya progresif, dan perkembangannya melibatkan toksisitas glukosa dan lipotoksitas. Apabila tidak diobati akan menyebabkan penurunan sel  $\beta$  pankreas. Kegagalan sel  $\beta$  pankreas yang progresif, akan menyebabkan gangguan kontrol gula darah. Pasien dalam tahap awal onset penyakit menunjukkan peningkatan postprandial glukosa darah akibat peningkatan resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin. Kerusakan permanen sel  $\beta$  pankreas menyebabkan kenaikan gula darah yang menetap (Kaku, 2010).

Menurut Schwartz pada Soelistijo et al (2021), bahwa tidak hanya otot, liver dan sel beta pankreas saja yang berperan sentral dalam patogenesis penderita DM tipe-2 tetapi terdapat organ lain yang berperan yang disebutnya sebagai *the ominous octet*. Secara garis besar patogenesis DM tipe-2 disebabkan oleh sebelas hal (egregious eleven) berikut :

1. **Kegagalan sel  $\beta$  pankreas** : Pada saat diagnosis DM tipe-2 ditegakkan, fungsi sel  $\beta$  sudah sangat berkurang.
2. **Liver** : Pada penderita DM tipe-2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu gluconeogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP=*hepatic glucose production*) meningkat
3. **Otot** : Pada penderita DM tipe-2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multiple di intramioselular, akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa
4. **Sel lemak** : Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolysis dan kadar asam lemak bebas (FFA=*Free Fatty Acid*) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis, dan mencetuskan resistensi insulin di liver

dan otot. FFA juga akan mengganggu sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai lipotoxocity

5. **Usus** : Glukosa yang ditelan memicu respon insulin jauh lebih besar dibanding kalau diberikan secara intravena. Efek yang dikenal sebagai efek incretin ini diperankan oleh 2 hormon GLP-1 (glucagon-like polypeptide-1) dan GIP (glucose-dependent insulinotrophic polypeptide atau disebut juga gastric inhibitory polypeptide). Pada penderita DM tipe-2 didapatkan defisiensi GLP-1 dan resisten terhadap GIP. Disamping hal tersebut incretin segera dipecah oleh keberadaan enzim *DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4)*, sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit. Obat yang bekerja menghambat kinerja *DPP-4* adalah kelompok *DPP-4* inhibitor. Saluran pencernaan juga mempunyai peran dalam penyerapan karbohidrat melalui kinerja enzim alfa-glukosidase yang memecah polisakarida menjadi monosakarida yang kemudian diserap oleh usus dan berakibat meningkatkan glukosa darah setelah makan.
6. **Sel  $\alpha$  Pankreas** : Sel- $\alpha$  pancreas merupakan organ ke-6 yang berperan dalam hiperglikemia dan sudah diketahui sejak 1970. Sel- $\alpha$  berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat. Peningkatan ini menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal..
7. **Ginjal** : Ginjal memfiltrasi sekitar 163 gram glukosa sehari. Sembilan puluh persen dari glukosa terfiltrasi ini akan diserap kembali melalui peran SGLT-2 (Sodium Glucose coTransporter) pada bagian *convulated* tubulus proksimal. Sedang 10% sisanya akan di absorsbi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2
8. **Otak** : Insulin merupakan penekan nafsu makan yang kuat. Pada individu yang obes baik yang DM maupun non-

DM, didapatkan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

9. **Colon/mikrobiota**: perubahan komposisi microbiota pada kolon berkontribusi pada hiperglikemia. Mikrobiotta usus terbukti berperan terjadinya DM tipe 1 dan 2 serta obesitas.
10. **Lambung**: penurunan kadar amylin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan percepatan penyerapan glukosa di usus halus yang menyebabkan terjadinya peningkatan gula darah post prandial
11. **Sistem imun**: sitokin menginduksi respon fase akut (*low grade inflammation*), yang berhubungan erat dengan pathogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti dislipidemia serta arterosklerosis.

## PENATALAKSANAAN DIABETES TIPE 2

Tujuan penatalaksanaan secara umum adalah meningkatkan kualitas hidup penyandang diabetes. Tujuan penatalaksanaan meliputi (Soelistijo et al, 2021):

- a. Tujuan jangka pendek: menghilangkan keluhan DM, memperbaiki kualitas hidup, dan mengurangi risiko komplikasi akut.
- b. Tujuan jangka panjang: mencegah dan menghambat progresivitas penyulit mikroangiopati dan makroangiopati.
- c. Tujuan akhir pengelolaan adalah turunya morbiditas dan mortalitas DM

Untuk menjaga kontrol metabolisme yang baik pada penderita diabetes, kombinasi perubahan gaya hidup dan terapi farmakologis sangat diperlukan. Pencapaian nilai normal *glycated hemoglobin* secara signifikan menurunkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular). Asupan makanan dan latihan fisik merupakan faktor utama penentu keseimbangan energi (Penalver et al, 2016).

Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama 30 menit/ kali), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan DM tipe 2. Kegiatan sehari-hari

seperti berjalan kaki ke pasar, menggunakan tangga, dan berkebun harus tetap dilakukan. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, jogging dan berenang (Decroli, 2019). Latihan aerobik 5 kali/minggu selama 4 minggu mampu menurunkan resistensi insulin (Inaloo et al, 2018). Latihan aerobik juga efektif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien diabetes tipe 2 (Cai et al, 2016).

Terapi nutrisi medis dilaksanakan dalam beberapa tahap. Pengenalan sumber dan jenis karbohidrat, pencegahan dan penatalaksanaan hipoglikemia harus dilakukan terhadap pasien. Terapi nutrisi medis ini bersifat individu. Secara umum, terapi nutrisi medis meliputi upaya-upaya untuk mendorong pola hidup sehat, membantu kontrol gula darah,, membantu pengaturan berat badan, tekanan darah dan profil lipid (Penalver et al, 2016 ; Decroli, 2019). Pada pasien diabetes dengan obesitas disarankan restriksi kalori sebesar 500-1000 kkal dari energi total, sedangkan pada pasien dengan berat badan normal, diet yang disarankan harus isokalori (Penalver et al, 2016), Sebuah studi longitudinal yang dilakukan oleh Ghaemi et al (2021) pada 22187 subjek diabetes, baik DMT1 maupun DMT2 menyimpulkan bahwa diet Mediterania berhubungan dengan rendahnya insiden penyakit kardiovaskular dan komplikasi microvascular seperti retinopati, neuropati dan nefropati diabetikum. Diet Mediterania adalah diet dengan pola makan nabati yang diperkenalkan pertama kali pada tahun 1960. Secara umum, diet nabati ini adalah diet dengan komposisi utama buah-buahan, sayuran, kacang-kacangan, biji-bijian, sereal, dan gandum; minyak zaitun sebagai sumber utama lemak; produk susu, ikan dan unggas; dan daging merah dan anggur yang sedikit terutama saat makan (Decroli, 2019). Komposisi makanan yang dianjurkan pada penderita diabetes adalah karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45-65% total asupan energi, terutama karbohidrat yang berserat tinggi, Anjuran konsumsi serat adalah 20-35

gram/hari. Pembatasan karbohidrat total <130 g/hari tidak dianjurkan. Asupan lemak dianjurkan sekitar 20- 25% kebutuhan kalori, dan tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi. Kebutuhan protein sebesar 10 – 20% total asupan energi. Anjuran asupan natrium untuk penyandang DM sama dengan orang sehat yaitu <2300 mg perhari (Soelistijo et al, 2015).

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Beberapa obat oral untuk terapi diabetes adalah golongan sulfonilurea, glinid, metformin, tiazolidindion (TZD), Penghambat Alfa Glukosidase, Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl PeptidaseIV*), Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Cotransporter 2*) dan insulin (Soelistijo et al, 2015)

#### LATIHAN AEROBIK

Latihan aerobik adalah latihan yang melibatkan otot besar yang digunakan untuk meningkatkan kebugaran kardiovaskuler. Otot tersebut diaktifkan dengan metabolisme aerobik yang menghasilkan energi dalam bentuk ATP. Berbagai macam latihan untuk meningkatkan kebugaran fisik sangat dianjurkan pada semua orang dewasa. Komponen kebugaran jasmani yang berhubungan dengan kesehatan adalah kebugaran kardiovaskuler (aerobik), daya tahan dan kekuatan otot, kelenturan, dan komposisi tubuh. Latihan keseimbangan dan kelincuhan juga bisa dianjurkan pada usia tua. Pada saat memilih program latihan harus dipertimbangkan tujuan individu ikut program latihan, kemampuan fisik, alat yang tersedia dan status kesehatan individu (ACSM, 2010). Olahraga sangat dianjurkan untuk mempertahankan hidup sehat, akan tetapi ada batasan tertentu yang membatasi kemampuan individu berpartisipasi dalam program latihan seperti pada obesitas, orang lanjut usia, tingkat kebugaran jasmani yang rendah. Olahraga yang paling tepat untuk individu tersebut adalah latihan aerobik. Latihan aerobik dapat meningkatkan kelenturan, konsentrasi dan kebugaran jasmani (Sarojini et al, 2019). Belum ada konsensus yang jelas tentang intensitas dan durasi yang sesuai untuk memperoleh

manfaat yang positif dari latihan tersebut. Menurut CDC dan ACSM merekomendasikan *moderate intensity activity* minum 30 menit dengan akumulasi 150 menit/minggu. Akan tetapi Institute of Medicine merekomendasikan 60 menit/hari, untuk mengontrol berat badan. Untuk menurunkan berat badan, latihan harus dikombinasikan dengan diet seimbang (Perez et al, 2010). *World Health Organization* (WHO) mengeluarkan rekomendasi setidaknya individu melakukan *moderate intensity training* selama 150 menit seminggu atau 75 menit seminggu untuk *high intensity training* (Foright et al, 2018).

Idealnya program latihan yang dirancang untuk memenuhi kesehatan individu dan kebugaran fisik, untuk itu ACSM membuat program latihan dengan konsep terbaru yaitu FITT-VP (*frequency* (frekuensi), *intensity* (intensitas), *time* (durasi), dan *type* (tipe atau model latihan), *volume* (kuantitas), *progression* (progres) (ACSM, 2014). Pada latihan aerobik dilihat dari intensitas latihan, intensitas didefinisikan ringan bila < 64% dari HR max (heart rate maximum), intensitas sedang bila 64-75% HR max dan didefinisikan Berat bila > 75% HR max. Perhitungan HR max menggunakan formula rumus HR max = 220-usia. Formula tersebut mudah, namun seringkali tidak akurat. Pengukuran akan “under estimasi” untuk klien dibawah usia 40 tahun dan “over estimasi” untuk klien lebih dari 40 tahun. Formula penghitungan lain yang lebih akurat adalah sebagai berikut.  $HR_{max} = 206.9 - (0.67 \times \text{usia})$  (Zein, 2020)

## LATIHAN AEROBIK DAN DIABETES TIPE 2

Latihan aerobik dan aktivitas fisik salah satu manajemen dalam pencegahan dan pengobatan diabetes. Dengan kontrol glikemik latihan aerobik memiliki manfaat untuk menurunkan resistensi insulin, meningkatkan kapasitas aerobik, kekuatan tubuh dan fungsi endotel (Kumar et al, 2019). Dengan olahraga dapat memperbaiki kontrol gula darah pada pasien DMT2 dengan mengurangi resiko penyakit kardiovaskular, mengontrol berat badan, mengurangi lemak tubuh dan meningkatkan massa otot (Amanat et al, 2020). Baik latihan aerobik maupun *resistance training*, memiliki peran

penting pada pengendalian diabetes. Kombinasi kedua tipe latihan tersebut dapat memperbaiki kontrol glikemik. Untuk mengurangi resiko kardiovaskular pada DMT2 setidaknya pasien dianjurkan melakukan latihan minimal 150 menit/minggu dengan intensitas sedang atau *moderate intensity*, dan 90 menit/minggu dengan intensitas yang lebih berat atau *vigorous intensity* (Marwick et al, 2009).

Pada pasien DMT2 dengan komplikasi *diabetic neuropathy*, terdapat bukti dari beberapa studi seperti *Diabetes Prevention Program*, *Steno-2 Study*, *Italian supervised treadmill study* dan *University of Utah type 2 diabetes study* menyimpulkan bahwa terjadi perbaikan atau regenerasi saraf pada pasien DMT2 yang melakukan latihan aerobik atau *resistance training* dengan supervise, dibandingkan pasien yang hanya mendapatkan terapi standar (Busui et al, 2017). Latihan aerobik adalah metode yang aman serta efektif untuk meningkatkan kualitas hidup pasien DMT2, dibandingkan *resistance training* (Cai et al, 2016). DMT2 merupakan faktor resiko terjadinya demensia pada usia tua, sehingga dibutuhkan intervensi pencegahan, melakukan olahraga yang rutin sangat bagus untuk kesehatan cardiovascular dan juga untuk penderita DMT2 yang terkait kesehatan otak (Callisaya and Nosaka, 2017). Sebuah studi prospektif longitudinal pada 66 pasien DMT2 menyimpulkan bahwa 12 minggu *moderate intensity exercise* aman pada pasien dan memperbaiki kontrol metabolik pasien dengan menurunkan gula darah (Chiang et al, 2019). Latihan aerobik terbukti memperbaiki HbA1c, kontrol glikemik, sensitivitas insulin, kapasitas oksidasi dan beberapa parameter metabolik lainnya (Kirwan et al, 2017)

Aktivitas fisik atau olahraga meningkatkan ambilan glukosa ke dalam otot yang berkontraksi yang diseimbangkan oleh produksi glukosa hepatic, dan energi sebagian besar berasal dari karbohidrat yang diikuti dengan peningkatan intensitas latihan (Colberg et al, 2010). Insulin dan olahraga merangsang translokasi *glucose transporter 4 (GLUT4)* melalui mekanisme sinyal yang berbeda. Sinyal insulin melalui mekanisme fosforilasi rapid dari reseptor insulin, *insulin receptor substrate 1 (IRS-1)*



dan aktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase*. Akan tetapi latihan tidak berpengaruh terhadap ketiga reseptor tersebut. Kontraksi otot menyebabkan terjadinya perubahan energi (peningkatan ATP/AMP, peningkatan konsentrasi  $Ca^{2++}$  intraseluler, peningkatan ROS, peningkatan protein kinase C (PKC). Perubahan energi tersebut mengaktifkan translokasi GLUT4 (Stanford and Goodyear, 2014). GLUT4 adalah isoform utama pada otot rangka manusia, sedangkan isoform GLUT1 dan GLUT5 di ekspresikan jauh lebih sedikit dibandingkan dengan GLUT4. GLUT5 sebagai pengangkut fruktosa, tapi hanya dapat mengangkut glukosa dalam jumlah yang sedikit.

Gangguan sensitivitas insulin disebabkan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti *interleukin-6 (IL-6)* dan *tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ )*. Jaringan adiposa berperan dalam pengeluaran sitokin tersebut. Latihan aerobik yang rutin menyebabkan pengurangan jaringan adiposa yang menyebabkan penurunan sitokin pro-inflamasi, serta meningkatkan sitokin anti-inflamasi seperti *interleukin-4 (IL-4)* dan *interleukin-10 (IL-10)*, sehingga memperbaiki pensinyalan insulin yang menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin. Latihan aerobik juga dapat memperbaiki fungsi vaskuler sehingga dapat memperbaiki sirkulasi mikro ke otot yang menyebabkan peningkatan glukosa ke otot (Singh et al, 2023).

## KESIMPULAN

Aktivitas fisik atau olahraga meningkatkan ambilan glukosa ke dalam otot yang berkontraksi yang diseimbangkan oleh produksi glukosa hepatic, dan energi sebagian besar berasal dari karbohidrat yang di ikuti dengan peningkatan intensitas latihan. Insulin dan olahraga merangsang translokasi *glucose transporter 4 (GLUT4)* melalui mekanisme sinyal yang berbeda. Sinyal insulin melalui mekanisme fosforilasi rapid dari reseptor insulin, *insulin receptor substrate 1 (IRS-1)* dan aktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase*. Akan tetapi latihan tidak berpengaruh terhadap ketiga reseptor tersebut. Kontraksi otot menyebabkan terjadinya perubahan energi (peningkatan ATP/AMP, peningkatan

Latihan aerobik yang disebabkan oleh peningkatan kontraksi otot merangsang ekspresi dari 5'AMP-activated protein kinase (AMPK), mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan kalsium dari retikulum endoplasma serta  $Ca^{2+}$  calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII). Aktivasi AMPK ini, merupakan salah satu mekanisme utama yang memfasilitasi pengambilan glukosa ke otot. Baik *resistance training* maupun latihan aerobik dapat mengaktifkan AMPK, sehingga menyebabkan peningkatan translokasi GLUT4 ke membrane sel dan peningkatan oksidasi asam lemak (Zanusso et al, 2017). Latihan tipe continuous dan interval meningkatkan ekspresi AMPK dan GLUT4 pada tikus. Akan tetapi peningkatan ekspresi terbesar terjadi pada latihan interval tipe cepat (Rahmi, 2020). HIIT efektif dalam memperbaiki gejala yang terkait dengan DMT2, akan tetapi perlu diperhatikan kontraindikasi dan pengawasan dalam pemberian intervensi HIIT (Wormgoor et al, 2017). Penelitian 38 subjek DMT2 yang diberikan intervensi *high intensity interval training* dan *moderate intensity training* menyimpulkan bahwa HIIT (85-95% HR max) efektif dalam memperbaiki faktor resiko DMT2 seperti tekanan darah, IMT, persentase lemak tubuh, lingkaran pinggang, dan juga efektif meningkatkan volume oksigen maksimal ( $VO_{2max}$ ) dibandingkan MIT (Stoa et al, 2016).

konsentrasi  $Ca^{2++}$  intraseluler, peningkatan ROS, peningkatan protein kinase C (PKC). Perubahan energi tersebut mengaktifkan translokasi GLUT4. Latihan aerobik yang disebabkan oleh peningkatan kontraksi otot merangsang ekspresi dari 5'AMP-activated protein kinase (AMPK), mitogen-activated protein kinase (MAPK), dan kalsium dari retikulum endoplasma serta  $Ca^{2+}$  calmodulin-dependent protein kinase II (CAMKII). Aktivasi AMPK ini, merupakan salah satu mekanisme utama yang memfasilitasi pengambilan glukosa ke otot. Baik *resistance training* maupun latihan aerobik dapat mengaktifkan AMPK, sehingga menyebabkan peningkatan translokasi GLUT4 ke membrane sel dan peningkatan oksidasi asam lemak.

## DAFTAR PUSTAKA

- ACSM, 2010," ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 8<sup>th</sup> Ed", American College of Sports Medicine, US
- ACSM, 2014," ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription 9<sup>th</sup> Ed", American College of Sports Medicine, US
- Alsaraj, F, 2015, "Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus In : Treatment of Type 2 Diabetes", Intech, <http://dx.doi.org/10.5772/59183>
- Amanat, S., Ghahri, S., Dianatinasab, A., Fararouei, M., Dianatinasab, M., 2020," Exercise and Type 2 Diabetes In : J. Xiao (ed.), *Physical Exercise for Human Health*, Advances in Experimental Medicine and Biology", Springer Nature, Singapore
- Badan Kebijakan Pembangunan Kesehatan, 2023,"Survey Kesehatan Indonesia dalam angka", Kementrian Kesehatan RI, Jakarta
- Busui et al, 2017," Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association", *Diabetes Care*, vol 40:136–154, DOI: 10.2337/dc16-2042
- Cai, H., Li, G., Zhang, P., Xu, D., Chen, L., 2016," Effect of exercise on the quality of life in type 2 diabetes mellitus: a systematic review", *Qual Life Res*, DOI 10.1007/s11136-016-1481-5
- Callisaya, M and Nosaka, K, 2017," Effects of Exercise on Type 2 Diabetes Mellitus-Related Cognitive Impairment and Dementia", *Journal of Alzheimer's Disease*, DOI 10.3233/JAD-161154
- CDC, 2020, "National Diabetes Statistics Report 2020 Estimates of Diabetes and Its Burden in the United States", US Department Health and Humah Service
- CDC, 2023, "National Diabetes Statistic Report", US Centre Disease Control and Prevention, Available at: <https://www.cdc.gov/diabetes/php/data-research/index.html> (Akses: 2 Oktober 2024)
- Chiang, SL, et al, 2019," Effects of a 12-week moderate-intensity exercise training on blood glucose response in patients with type 2 diabetes : A prospective longitudinal study", *Medicine*, 98: 36, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.000000000016860>
- Cobbold, C, 2018,"Type 2 Diabetes Mellitus Risk and Exercise : Resistin Involved?", *The Journal of Sport Medicine and Physical Fitness*
- Colberg et al, 2010," Exercise and Type 2 Diabetes, The American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement" *Diabetes Care*, Volume 33, Number 12
- Cox, ER., Gajanand, T., Burton, NW., Coombes, JS., Coombes, BK., 2020," Effect of different exercise training intensities on musculoskeletal and neuropathic pain in inactive individuals with type 2 diabetes – Preliminary randomised controlled trial", *Diabetes Research and Clinical Practice*, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108168>
- De Nardi, AT., Tolves, T., Lenzi, TL., Signori, LU., Da Silva, AMG., 2018," High-intensity interval training versus continuous training on physiological and metabolic variables in prediabetes and type 2 diabetes: A meta analysis", *Diabetes Research and Clinical Practice*, 137, 149-159, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.12.017>
- Decroli, E., 2019,"Diabetes Melitus Tipe 2 Edisi Pertama", Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas", Padang
- Foright et al., 2018, "Is regular exercise an effective strategy for weight loss maintenance?", *Physiology & Behavior* , 188 , 86–93, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.025>
- Ghaemi, F., 2021," Effects of a Mediterranean diet on the development of diabetic

- complications: A longitudinal study from the nationwide diabetes report of the National Program for Prevention and Control of Diabetes (NPPCD2016-2020)", *Maturitas*, 153, 61-67, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.08.003>
- Gracia, UG et al, 2020," Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus", *Int. J. Mol. Sci*, 21, 6275, doi:10.3390/ijms21176275
- Heberle, I., De Barcelos, GT., Silveira, LMP., Costa, RR., Gerage, AM., Delevatti, RS., 2020, "Effects of aerobic training with and without progression on blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analyses and meta-regressions", *Diabetes Research and Clinical Practice*, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108581>
- Hwang, CL et al, 2019," Effect of all-extremity high-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous training on aerobic fitness in middle-aged and older adults with type 2 diabetes: A randomized controlled trial", *Experimental Gerontology*, 116, 46-53, <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.12.013>
- Infodatin, 2018,"Hari Diabetes Sedunia 2018", Infodatin : Pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Infodatin, 2020,"Tetap produktif, cegah, dan atasi diabetes mellitus", Infodatin : Pusat data dan informasi Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Jenkins, DW and Jenks, A.,2017," Exercise and Diabetes: A Narrative Review " *The Journal of Foot & Ankle Surgery*, 56,968-974, <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2017.06.019>
- Kaku, K, 2010," Pathophysiology of Type 2 Diabetes and Its Treatment Policy", *Journal of the Japan Medical Association*, Vol.138, No.1, pages 28–32
- Kirwan, JP., Sacks, J., & Nieuwoudt, S., 2017, "The essential role of exercise in the management of type 2 diabetes", *Cleveland Clinic journal of medicine*, 84(7 Suppl 1), S15–S21. <https://doi.org/10.3949/ccjm.84.s1.03>
- Kumar et al, 2018," Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis", *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 62, 98–103, <https://doi.org/10.1016/j.rehab.2018.11.001>
- Marwick et al, 2009," Exercise Training for Type 2 Diabetes Mellitus Impact on Cardiovascular Risk A Scientific Statement From the American Heart Association", *Circulation*, 119:3244-3262 , DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192521
- Penalfer, JJM., Timon, IM., Collantes, CS., Gomez, FJC., 2016," Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus", *World J Diabetes*, 7(17): 354-395, DOI: 10.4239/wjd.v7.i17.354
- Perez, CA., Carral, JMC., Martinez, SV., 2010,"Aerobic Exercise in Special Population", Nova Science Publishers, Inc. *New York*
- Profil Kesehatan Bali, 2017, "Profil Kesehatan Provinsi Bali Tahun 2017", Denpasar
- Rahmi, 2020," Pengaruh Berbagai Model Latihan Terhadap Ekspresi Gen *5'ampactivated Protein Kinase A2* Dan *Glucose Transporter 4* Pada Tikus Model Diabetes Mellitus Tipe-2", Tesis, Program Studi Magister Ilmu Biomedik, Fakultas Kedokteran , Universitas Sumatera Utara
- Rehman, SSU., Karimi, H., Gillani, SA., Ahmad, S., 2017," Effects of supervised structured aerobic exercise training programme on level of Exertion, dyspnoea, VO2 max and Body Mass Index in patients with type 2 diabetes mellitus", *J Pak Med Assoc*, Vol. 67, No. 11
- Riskesdas, 2018, "Laporan Nasional Riskesdas 2018", Kementerian Kesehatan RI, Jakarta
- Sarojini, K., Priya, AJ., Devi, RG., 2019," Effects of aerobics on health status and physical fitness: An ecological

- approach – A survey”, Drug Invention Today , Vol 12 ,Issue 6
- Singh, B., Koneru, YC., Zimmerman, H. *et al.*, 2023, “A step in the right direction: exploring the effects of aerobic exercise on HbA1c reduction”, Egypt J Intern Med, **35**, 58, <https://doi.org/10.1186/s43162-023-00247-8>
- Soelistijo, SA *et al*, 2015, “Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia 2015”, PB Perkeni, Jakarta
- Standford, KI and Goodyear, LJ, 2014, “Exercise and type 2 diabetes: molecular mechanisms regulating glucose uptake in skeletal muscle”, Adv Physiol Educ, 38(4): 308–314, doi: [10.1152/advan.00080.2014](https://doi.org/10.1152/advan.00080.2014)
- Stoa, EM *et al*, 2017, “High-intensity aerobic interval training improves aerobic fitness and HbA1c among persons diagnosed with type 2 diabetes”, Eur J Appl Physiol, 117:455–467, DOI 10.1007/s00421-017-3540-1
- Thent, ZC., Das, R., Henry, LJ, 2013, “Role of Exercise in the Management of Diabetes Mellitus: the Global Scenario”, PLoS ONE 8(11): e80436. doi: 10.1371/journal.pone.0080436
- WHO, 2016, “Global Report on Diabetes”, WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, France
- WHO, 2021, “Diabetes”, available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Akses, 2 November 2021)
- Wormgoor, SG., Dalleck, LC., Zinn, C., Harris, NK., 2016, “Effects of High-Intensity Interval Training on People Living with Type 2 Diabetes: A Narrative Review”, Canadian Journal of Diabetes, 1-12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.icjd.2016.12.004>
- Zanuso *et al*, 2017, “Exercise in type 2 diabetes: genetic, metabolic and neuromuscular adaptations. A review of the evidence”, Br J Sports, 0:1–8, doi:10.1136/bjsports-2016-096724
- Zein, MI, 2020, “Pedoman Peresepan Latihan Bagi Praktisi Keolahragaan”,