

Article Review

# Pengaruh Latihan Fisik terhadap Perbaikan Resistensi Insulin

Devitya Angielevi Sukarno<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Laboratorium Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Surabaya-Indonesia

\*corresponding author: [devityaangie@gmail.com](mailto:devityaangie@gmail.com)

**Abstract**—*Insulin resistance underlies the pathogenesis of chronic disease, such as diabetes mellitus which has high morbidity and mortality rate. Insulin resistance is a pathological condition when cells fail to respond normally to the insulin hormone, because of insulin signaling pathway disruption. Bound between insulin and insulin's receptor cannot phosphorylate tyrosine and fail to activate insulin receptor substrate-1 (IRS-1). This failure decrease Glucose transporter-4 (GLUT-4) expression on the skeletal muscle's cell membrane, that leads to decrease glucose influx and increase blood glucose level. A routine physical training which does according to adequate training dose, will activate adenosin 5' monophosphate-activated protein kinase (AMPK) and lead to the translocation of GLUT-4 vesicles without insulin and insulin's receptor bonding. GLUT-4 expression on the skeletal muscle's cell membrane which is stimulated by muscle contraction will increase glucose influx and decrease blood glucose level.*

**Keywords:** *insulin resistance; physical training; insulin signaling pathway*

**Abstrak**—Resistensi insulin merupakan penyebab yang mendasari terjadinya penyakit kronis seperti diabetes melitus yang memiliki angka morbiditas dan mortalitas tinggi. Resistensi insulin merupakan keadaan patologis dimana terjadi kegagalan respon seluler terhadap hormon insulin akibat gangguan pada jalur sinyal insulin. Ikatan insulin pada reseptornya tidak dapat menyebabkan fosforilasi tirosin sehingga tidak dapat mengaktivasi insulin receptor substrate-1 (IRS-1). Kegagalan aktivasi tersebut akan menyebabkan penurunan ekspresi Glucose transporter-4 (GLUT-4) pada membran sel otot rangka sehingga ambilan glukosa oleh sel menurun dan glukosa darah meningkat. Latihan fisik yang dilakukan secara rutin, teratur dan sesuai dengan dosis latihan yang tepat dapat mengaktivasi adenosin 5' monophosphate-activated protein kinase (AMPK), sehingga menyebabkan translokasi vesikel berisi GLUT-4, tanpa melalui ikatan insulin dengan reseptornya. Ekspresi GLUT-4 pada membran sel yang dirangsang oleh kontraksi otot akan meningkatkan ambilan glukosa dan menurunkan glukosa darah.

**Kata kunci:** *resistensi insulin; latihan fisik; jalur sinyal insulin*

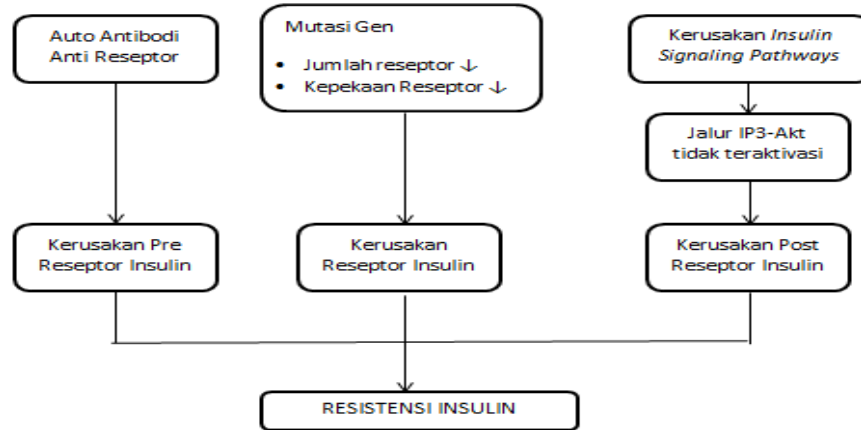
## PENDAHULUAN

Dewasa ini, angka kejadian penyakit kronis meningkat tajam dan menyebabkan morbiditas dan mortalitas yang tinggi, salah satunya adalah Diabetes Melitus (DM). DM banyak diderita penduduk dunia dan menempati peringkat ke-4 penyebab utama kematian di negara berkembang, sedangkan di Indonesia DM menempati peringkat ke-7 dengan jumlah penderita sebanyak 10 juta orang. DM tipe II merupakan 90% dari seluruh diabetes yang banyak diderita dan memiliki prevalensi yang meningkat seiring dengan perubahan pola dan gaya hidup masyarakat. Penyebab yang mendasari terjadinya DM tipe II adalah adanya resistensi insulin [6].

Resistensi insulin pertama kali dikemukakan untuk mendeskripsikan karakteristik dari gangguan metabolik yang disebabkan oleh karena penurunan respon seluler pada gangguan jalur sinyal insulin, terutama pada jaringan yang membutuhkan insulin.<sup>4</sup> Resistensi insulin dapat juga dideskripsikan sebagai ketidakmampuan insulin untuk menghasilkan respon biologis normal pada konsentrasi insulin yang efektif pada subyek normal [10].

Pada tingkat seluler, resistensi insulin dapat disebabkan oleh karena kerusakan pada beberapa level, yaitu *pre*-reseptor, reseptor, maupun pada *post*-reseptor. Gangguan *pre*-reseptor terjadi akibat adanya autoantibodi antireseptor maupun molekul abnormal lain yang mengganggu ikatan insulin dengan reseptornya. Selain itu juga dapat disebabkan adanya mutasi pada gen penyandi reseptor insulin sehingga jumlah reseptor menjadi berkurang. Gangguan pada tingkat reseptor terjadi oleh karena penurunan afinitas dan kepekaan reseptor terhadap ikatannya dengan insulin. Penyebab tersering pada resistensi insulin adalah

kerusakan post reseptor yaitu gangguan dan kerusakan pada jalur sinyal insulin (*insulin signaling pathways*). Jalur *IRS-phosphoinositol kinase* tidak dapat berjalan sesuai dengan fungsinya. Kerusakan ini berpengaruh pada kegagalan translokasi GLUT-4 dan menurunkan kemampuan ambilan glukosa oleh sel [3].

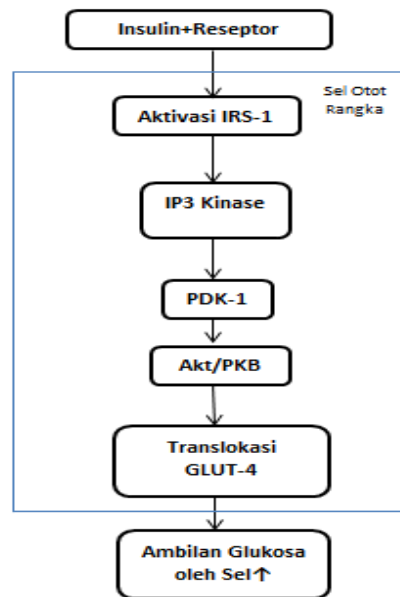


Gambar 1. Patogenesis resistensi insulin [3].

### Resistensi Insulin pada Sel Otot Rangka

Pada keadaan normal, insulin merupakan hormon anabolik yang akan menstimulasi peningkatan cadangan energi pada beberapa jaringan target, salah satunya adalah sel otot rangka. Pada sel otot rangka, insulin menstimulasi transport glukosa ke dalam sel, sehingga meningkatkan metabolisme glukosa, dan sintesis glikogen, serta meningkatkan ambilan asam amino untuk stimulasi sintesis protein [3].

Efek insulin pada sel otot rangka diawali dengan ikatan insulin pada protein reseptor membran yang memiliki berat molekul 300.000. Ikatan tersebut akan mengaktifkan reseptor dan menghasilkan efek-efek metabolik terhadap karbohidrat, lemak dan protein. Reseptor insulin merupakan suatu kombinasi empat subunit yang dihubungkan bersama-sama oleh ikatan disulfida, yaitu 2 subunit alfa, yang terletak pada membran sel, dan 2 subunit beta, yang menembus membran dan menonjol ke dalam sitoplasma sel. Insulin berikatan dengan subunit alfa di bagian luar sel, dan akan menyebabkan autofosforilasi subunit beta. Autofosforilasi subunit beta di reseptor akan mengaktifkan tirosin kinase setempat, yang selanjutnya menimbulkan fosforilasi berbagai enzim intrasel lainnya, termasuk kelompok enzim yang disebut sebagai substrat reseptor insulin (IRS). Berbagai tipe IRS diekspresikan di berbagai jaringan [8]. IRS yang teraktivasi kemudian akan mengaktifkan *Phosphatidylinositol-3* (PI3-kinase), *phosphoinositide-dependent kinase 1* (PDK-1), dan Aktin/protein kinase B (Akt/PKB). Aktivasi Akt/PKB akan menstimulasi transport glukosa melalui translokasi GLUT-4 menuju ke membran plasma sel otot rangka. Ekspresi GLUT-4 pada membrane sel otot rangka akan menyebabkan peningkatan ambilan glukosa, sintesis glikogen, dan sintesis protein [10].



Gambar 2. Mekanisme kerja insulin pada sel otot rangka [10].

Resistensi insulin pada otot rangka, menyebabkan penurunan kemampuan insulin untuk menstimulasi fosforilasi tirosin pada IRS-1. Jika tidak terjadi fosforilasi tirosin pada IRS-1 maka regulasi kaskade kimiawi pun akan menjadi tidak aktif. PI-3 kinase dan Akt/PKB juga tidak akan teraktivasi sehingga translokasi GLUT-4 tidak terjadi. Minimnya ekspresi GLUT-4 pada membran sel otot rangka akan menurunkan ambilan glukosa oleh sel otot rangka. Penurunan influks glukosa ke dalam sel akan menyebabkan peningkatan kadar gula darah [11].

### Latihan Fisik

Latihan fisik adalah aktivitas yang dilakukan secara terencana, terstruktur, berulang dan bertujuan untuk meningkatkan atau menjaga kesehatan [9]. Latihan fisik berbeda dengan aktivitas fisik yang hanya dilakukan sesaat. Latihan fisik merupakan bagian dari aktivitas fisik yang dilakukan secara teratur, berkesinambungan dan progresif, dengan volume latihan yang terkait dengan intensitas, waktu, dan frekuensi tertentu untuk mencapai tujuan atau sasaran tertentu. Tujuan latihan fisik antara lain untuk meningkatkan atau mempertahankan kebugaran, performa dan prestasi, serta sebagai sarana rekreasi atau penyaluran hobi. Tujuan dan sasaran tersebut menjadi dasar formulasi dosis latihan [2].

Formulasi dosis latihan terdiri dari beberapa komponen, antara lain:

1. Intensitas latihan adalah berat-ringannya atau 'keras'nya latihan yang dilakukan. Berdasarkan berat-ringannya, intensitas latihan yang dikerjakan kemudian dibagi menjadi intensitas ringan (*mild* atau *light*), sedang (*moderate*), dan berat (*vigorous* atau *exhaustive*). Terdapat 2 ukuran yang sering digunakan untuk menghitung intensitas latihan (*exercise intensity*) adalah asupan oksigen (*oxygen intake*) dan detak jantung (*heart rate*). Asupan oksigen (*oxygen intake*) merupakan jumlah oksigen yang masuk ke dalam tubuh saat respirasi dan dibawa oleh aliran darah. Intensitas latihan dapat menggunakan perhitungan rumus yaitu asupan oksigen per kilogram berat badan per menit dan disebut sebagai  $VO_2$ . Pengukuran  $VO_2$  membutuhkan keahlian dan alat yang relatif rumit dan besar. Detak jantung atau *heart rate* lebih sering digunakan untuk menghitung intensitas latihan, karena lebih praktis dan mudah untuk digunakan oleh masyarakat awam. Rumus perhitungan intensitas latihan berdasarkan detak jantung yang sering dipakai adalah Rumus Karvonen, dimana salah satu variabelnya adalah detak jantung maksimum (HR max).  $HR\ max = 220 - umur$ .<sup>16</sup> Target HR latihan dengan intensitas sedang adalah 50-70% dari HR max, sedangkan intensitas berat adalah 70-85% HR max [1].

2. Frekuensi latihan yang menunjukkan berapa kali latihan dilakukan per minggu. Tiga kali latihan seminggu sudah dapat meningkatkan kebugaran, kekuatan dan kelenturan tubuh [2].
3. Durasi atau lama latihan adalah lama program latihan dijalankan (berapa bulan atau berapa minggu) sertaberapa lama latihan dilakukan dalam setiap kali latihan (berapa menit). Intensitas, frekuensi dan lama latihan saling berhubungan dan mempengaruhi; bila intensitas berat lama latihan dapat dilakukan 15-20 menit, sebaliknya bila intensitas rendah, maka durasi latihan dapat lebih lama. Latihan yang dilakukan secara teratur selama 6-8 minggu telah memberikan efek yang cukup berarti [2].
4. Latihan berselang (*interval training*) berlangsung secara bergantian antara fase kerja (*work interval*) dengan fase istirahat (*rest interval*), dimana pada fase istirahatnya dibagi lagi menjadi istirahat aktif (*work relief*) dan istirahat pasif (*rest relief*) [2,5].
5. Jenis atau tipe latihan yang pembagiannya bervariasi berdasarkan metabolisme otot dan penggunaan oksigen sebagai sumber energi, yaitu latihan aerobik dan anaerobik. Pembagian berdasarkan beban tubuh yaitu *weight bearing* dan *non-weight bearing*. Adapun pembagian lain seperti latihan resisten, latihan isometrik, latihan isotonic, dll [5].

Panduan yang ideal untuk melakukan latihan fisik bagi orang dewasa sehat adalah 20-60 menit dengan intensitas sedang dan dilakukan secara kontinyu; atau aktifitas aerobik intermiten yang dilakukan 3-5 kali per minggu. Latihan fisik seperti ini berguna untuk menjaga dan mengembangkan kesehatan jantung dan paru, komposisi berat badan dan kekuatan otot [7].

### Efek Latihan Fisik terhadap Resistensi Insulin

Eksresi GLUT-4 pada membran sel otot rangka sangat dipengaruhi oleh aktivasi kaskade kimiawi intraseluler, akan tetapi translokasi GLUT-4 tidak selalu disebabkan oleh perubahan insulin serum, aktivasi PI3 kinase dan Akt/PKB, tetapi juga melalui kontraksi otot rangka terutama pada latihan fisik yang rutin dan teratur. Penelitian oleh Richter dkk pada tahun 2013, menyebutkan bahwa kontraksi otot pada aktivitas fisik sesaat dapat meningkatkan transkripsi mRNA GLUT-4 secara cepat sesaat setelah aktivitas dan bertahan hingga 24 jam, namun efek peningkatan kadar protein GLUT-4 ini hanya sesaat jika dibandingkan dengan latihan rutin atau yang lazim dikenal sebagai *training* [15].

Latihan fisik yang menyebabkan kontraksi otot rangka akan mengaktifkan transduksi sinyal melalui penurunan *adenosine triphosphate* (ATP) dan peningkatan *adenosin 5' monophosphate* (5'AMP). Peningkatan 5'AMP akan mengaktifkan *adenosin 5' monophosphate-activated protein kinase* (AMPK). AMPK kemudian akan menyebabkan fosforilasi *Akt substrat-160kDa* (AS160) yang akan menyebabkan translokasi GLUT-4 dan meningkatkan ambilan glukosa oleh sel.<sup>13,14</sup> Selama latihan fisik, peningkatan vaskularisasi dan aliran darah ke sel otot rangka serta perekrutan kapiler juga mendukung peningkatan transport dan difusi glukosa ke dalam sel [15].

Pada penelitian Tabari dkk, 2015, pada 53 wanita penderita DM tipe II yang melakukan latihan fisik berupa peregangan (*stretching*) dan latihan fleksibilitas selama 10 menit, kemudian diminta berjalan kaki selama 30 menit dengan kenaikan intensitas maksimum denyut jantungnya 60%, selanjutnya diminta melakukan peregangan dengan posisi duduk selama 10 menit, yang seluruhnya dilakukan 3 kali seminggu selama 8 minggu, didapatkan hasil yang efektif terhadap penurunan kadar glukosa darah dan resistensi insulin melalui penilaian HOMA-IR [17].

### SIMPULAN

Resistensi insulin yang menjadi dasar penyebab penyakit DM dan sindroma metabolik lain dapat diatasi dengan latihan fisik yang rutin dan teratur. Kontraksi otot rangka pada

latihan fisik rutin dapat secara langsung menyebabkan penurunan glukosa darah melalui aktivasi AMPK dan tanpa melalui perubahan insulin serum.

#### PUSTAKA ACUAN

1. American Heart Association. 2015. "Target Heart Rates Chart". Available from: <https://www.heart.org/en/healthy-living/fitness/fitness-basics/target-heart-rates>
2. Bafirman dan Asep Sujana Wahyuri. 2019. Pembentukan Kondisi Fisik. Ed. 1, Cet. 1. Depok: Rajawali Pers.
3. Baynes J. W. dan Marek H. D. 2014. Medical biochemistry 4th ed. Pennsylvania: ElsevierSaunders.
4. Bermudez, V., Juan S., Maria SM. 2016. "Prevalence and Associated Factors of Insulin Resistance in Adults from Maracaibo City, Venezuela." *Advances in Preventive Medicine*. 2016: 9405105.
5. Deborah Riebe, Jonathan K Ehrman, Gary Liguori, Meir Magal. 2018. Chapter 6 General Principles of Exercise Prescription. In: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. 10th Ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
6. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2014. Situasi dan Analisis Diabetes. Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta.
7. Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga. 2018. Intensity Levels: Derajat Intensitas Latihan Fisik. Available from: <https://fk.unair.ac.id/intensity-levels-derajat-intensitas-latihan-fisik/#:~:text=Panduan%20yang%20umum%20untuk%20latihan,berat%20badan%20dan%20kekuatan%20otot>.
8. Hall J. E. dan Guyton A. C. 2016. Ilyas Ell, Widjajakusumah MD, Tanzil A, dkk (Eds). Guyton dan Hall: Buku Ajar Fisiologi Kedokteran Edisi 12. Singapore: Elsevier.
9. Hamdani, Rita dan Finesa A. Hasye. Efek Latihan Fisik terhadap Remodeling Jantung. *Jurnal Kesehatan Andalas*. 2019; 8(2).
10. Holt R.I.G., Cockram C., Flyvbjerg A., Goldstein B.J. 2010. Textbook of Diabetes 4th Edition. UK: Wiley-Blackwell.
11. Huang, P. L. 2009. "A comprehensive definition for metabolic syndrome." *Dis Model Mech*. 2(5-6):231-7.
12. International Diabetes Federation. 2015. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition. ISBN: 978-2-930229-81-2. International Diabetes Federation, Brussels.
13. Jiang, Li, Junmei Fan, Li Bai. 2008. "Direct Quantification of Fusion Rate Reveals a Distal Role for AS160 in Insulin-stimulated Fusion of GLUT4 Storage Vesicles." *Journal of Biological Chemistry*. 283(13):8508-16.
14. Mu, J., Brozonick J. T. Jr., Valladares O. 2001. "A role for AMP-activated protein kinase in contraction- and hypoxia-regulated glucose transport in skeletal muscle." *Molecular Cell*. 7(5):1085-94.
15. Ritcher, Erik A., dan Mark Hargreaves. 2013. "Exercise, GLUT4, and Skeletal Muscle Glucose Uptake". *Physiological Reviews*. Vol. 93 No. 3.
16. She, J., Nakamura, H., Makino. 2015. "Selection of suitable maximum-heart-rate formulas for use with Karvonen formula to calculate exercise intensity". *Int. J. Autom. Comput*. (2015) 12: 62.
17. Tabari NM, Shirvani MA, Ahoodashty MS, Abdolmaleki Y, Teimourzadeh M. 2015. "The effect of 8 weeks aerobic exercise on insulin resistance in type 2 diabetes: a randomized clinical trial". *Global Journal of Health Science*. 2015; 7(1):115-21.