

## INTISARI

**Latar belakang:** Diabetes melitus tipe 2 merupakan jenis penyakit metabolik yang masih menjadi masalah kesehatan global dengan jumlah penderita terus meningkat setiap tahun. Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin yang menghambat jalur pensinyalan insulin IRS-1/AKT sehingga translokasi GLUT-4 ke membran sel menurun. Dandang gendis (*Clinacanthus nutans* L.) diketahui mengandung senyawa bioaktif yang berpotensi dalam modulasi metabolisme glukosa. Salah satu faktor transkripsi yang penting dalam meregulasi metabolisme glukosa dan lemak serta berkontribusi dalam meningkatkan sensitivitas insulin adalah *Peroksisome Proliferator-Activated Receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ).

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji efek fraksi daun dandang gendis (*C. nutans*) terhadap konsumsi glukosa pada sel C2C12 resisten insulin, menganalisis profil senyawa, dan memprediksi mekanisme aksi terhadap PPAR- $\gamma$ .

**Metode:** Resistensi insulin diinduksi pada myotube C2C12 menggunakan asam palmitat 0,75 mM, diikuti dengan pemberian perlakuan fraksi *C. nutans* pada konsentrasi 250, 125, dan 62,5  $\mu\text{g/mL}$ . Konsumsi glukosa diukur menggunakan uji GOD/PAP, dengan signifikansi statistik pada  $p < 0,05$ . Identifikasi senyawa pada fraksi aktif *C. nutans* menggunakan LC-MS, dan analisis molecular docking dilakukan untuk mengevaluasi afinitas pengikatan senyawa bioaktif *C. nutans* terhadap PPAR- $\gamma$ .

**Hasil:** Fraksi I *C. nutans* pada konsentrasi 250  $\mu\text{g/mL}$  meningkatkan penyerapan glukosa oleh sel C2C12 resisten insulin ( $p = 0,016$ ) dibandingkan dengan kontrol yang tidak diberikan perlakuan fraksi. Fraksi I mengandung senyawa isoflavonoid, fenolik, oksipilin, serta turunan amina dan alkaloid. Analisis *molecular docking* menunjukkan bahwa senyawa Pinolenic acid dapat berikatan dengan PPAR- $\gamma$  dan memiliki afinitas sebesar  $-6,3$  kcal/mol. Interaksi didominasi oleh ikatan hidrogen dan hidrofobik pada residu kunci sisi aktif protein dan berpotensi bersifat agonis parsial terhadap PPAR- $\gamma$ . Temuan ini menunjukkan bahwa peningkatan konsumsi glukosa yang diamati pada sel C2C12 resisten insulin setelah perlakuan dengan fraksi *C. nutans* memiliki senyawa yang dapat berkontribusi terhadap perbaikan resistensi insulin melalui mekanisme aksi PPAR- $\gamma$ , sehingga relevan untuk pengembangan riset antidiabetik berbasis bahan alam.

**Kata Kunci:** *Clinacanthus nutans*, Diabetes, Konsumsi Glukosa, PPAR- $\gamma$ , *Molecular Docking*.

## ABSTRACT

**Background:** Type 2 diabetes mellitus is a metabolic disease that remains a global health problem, with the number of sufferers increasing annually. Type 2 diabetes mellitus is characterized by insulin resistance, which inhibits the IRS-1/AKT insulin signaling pathway, resulting in decreased GLUT-4 translocation to the cell membrane. Dandang gendis (*Clinacanthus nutans* L.) is known to contain bioactive compounds with the potential to modulate glucose metabolism. *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma* (PPAR- $\gamma$ ) is a crucial transcription factor in regulating glucose and fat metabolism, thereby contributing to enhanced insulin sensitivity.

**Objective:** This study aims to examine the effect of dandang gendis (*C. nutans*) leaf fractions on glucose consumption in insulin-resistant C2C12 cells, analyze compound profiles, and predict the mechanism of action on PPAR- $\gamma$ .

**Methods:** Insulin resistance was induced in C2C12 myotubes using 0.75 mM palmitic acid, followed by treatment with *C. nutans* fractions at concentrations of 250, 125, and 62.5  $\mu\text{g/mL}$ . Glucose consumption was measured using the GOD/PAP assay, with statistical significance at  $p < 0.05$ . Identification of compounds in the active fraction of *C. nutans* using LC-MS, and molecular docking analysis was performed to evaluate the binding affinity of *C. nutans* bioactive compounds to PPAR- $\gamma$ .

**Results:** Fraction I of *C. nutans* at a concentration of 250  $\mu\text{g/mL}$  increased glucose uptake by insulin-resistant C2C12 cells ( $p = 0.016$ ) compared to the untreated control. Fraction I contained isoflavonoids, phenolics, oxypilins, as well as amine and alkaloid derivatives. Molecular docking analysis showed that pinolenic acid can bind to PPAR- $\gamma$  with an affinity of  $-6.3$  kcal/mol. The interactions are dominated by hydrogen and hydrophobic bonds at key residues on the active site of the protein and have the potential to be partial agonists of PPAR- $\gamma$ . These findings indicate that the increased glucose consumption observed in insulin-resistant C2C12 cells after treatment with *C. nutans* fractions contains compounds that may contribute to the improvement of insulin resistance through the PPAR- $\gamma$  mechanism of action, making it relevant for the development of natural product-based antidiabetic research.

**Keywords:** *Clinacanthus nutans*, Diabetes, Glucose Consumption, PPAR- $\gamma$ , Molecular Docking.