

## Literature Review

# Asam Klorogenat pada Kopi (*Coffea arabica* L.) dan (*Coffea robusta* L.) sebagai Terapi Diabetes Melitus

Sang Ayu Made Santika Devi<sup>1\*</sup>, Ketut Widyani Astuti<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana  
Indonesia

\* Penulis Korespondensi: santikadevi042@student.unud.ac.id

**ABSTRAK:** Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang berkaitan dengan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi. Kopi (*Coffea arabica* L.) dan (*Coffea robusta* L.) dikenal sebagai salah satu komoditas yang paling banyak dikonsumsi secara global dan diketahui memiliki manfaat untuk beberapa penyakit kronis. Kopi diketahui mengandung senyawa asam klorogenat yang memiliki peran sebagai agen antihiperglikemia. *Review* ini bertujuan untuk meninjau bagaimana pemanfaatan asam klorogenat yang diperoleh secara langsung dari kopi, baik dalam bentuk ekstrak maupun minuman kopi untuk manajemen diabetes melitus melalui berbagai desain penelitian. *Science Direct* dan *PubMed* digunakan sebagai *database* dalam pencarian literatur dengan rentang waktu 2019-2024. Artikel dipilih berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi, dan menghasilkan sembilan artikel relevan yang membahas pengaruh asam klorogenat dalam kopi pada diabetes melitus. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa asam klorogenat yang terdapat dalam biji dan daun kopi memiliki potensi sebagai agen terapeutik dalam manajemen diabetes melitus, baik melalui uji *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinis. Simpulan yang didapatkan adalah asam klorogenat alami pada kopi mampu memberikan efek positif pada diabetes melitus. Oleh karena itu, asam klorogenat dalam kopi berpotensi digunakan sebagai terapi alternatif atau tambahan dalam pengelolaan diabetes melitus.

**KATA KUNCI:** Antidiabetes, Antihiperglikemia, Asam klorogenat, Diabetes melitus, Kopi

## 1. PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang berkaitan dengan kadar glukosa darah yang terlalu tinggi. Terdapat banyak penyebab diabetes melitus, di antaranya adalah kelainan sekresi insulin, sensitivitas insulin, atau keduanya yang menyebabkan peningkatan glukosa darah serta perubahan metabolisme lemak dan protein. Dua klasifikasi diabetes melitus yang paling umum adalah tipe 1 yang disebabkan oleh defisiensi insulin absolut dan tipe 2 yang disebabkan oleh defisiensi insulin relatif akibat disfungsi sel  $\beta$  yang disertai dengan resistensi insulin (DiPiro *et al.*, 2020). Diabetes merupakan penyebab utama kebutaan, gagal ginjal, serangan jantung, stroke dan amputasi anggota tubuh bagian bawah. Berdasarkan data dari *World Health Organization* (WHO) antara tahun 2000 dan 2019, terjadi peningkatan 3% pada angka kematian akibat diabetes. Pada tahun 2019, diabetes dan penyakit ginjal akibat diabetes menyebabkan sekitar 2 juta kematian (*World Health Organization*, 2023). Data tahun 2021 menunjukkan bahwa prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai angka 10,6% dari total populasi dewasa, dengan jumlah kasus mencapai 19,5 juta jiwa (*International Diabetes Federation*, 2020).

Tujuan dari terapi diabetes melitus adalah meringankan gejala hiperglikemia, meminimalkan hipoglikemia dan dampak buruk lainnya, meminimalkan beban pengobatan, serta menjaga kualitas hidup. Terapi untuk diabetes melitus tipe 1 adalah insulin dengan

metode basal-bolus atau *insulin pump*, sedangkan untuk tipe 2, metformin adalah pilihan utama yang sering dikombinasikan dengan obat lain (DiPiro *et al.*, 2020). Di era saat ini, pengobatan yang berasal dari bahan alami masih menjadi pilihan yang populer di masyarakat. Mayoritas responden penelitian oleh Pane dkk. (2021) yang menggunakan obat berbahan alami merasakan manfaatnya tanpa mengalami efek samping yang signifikan. Kopi (*Coffea arabica* L.) dan (*Coffea robusta* L.) dikenal sebagai salah satu komoditas yang paling banyak dikonsumsi secara global dan diketahui memiliki manfaat untuk beberapa penyakit kronis. *Review* sistematis menunjukkan bahwa minum kopi secara teratur dapat menurunkan risiko terkena diabetes melitus (Reis *et al.*, 2020).

Kopi diketahui mengandung asam klorogenat, yaitu senyawa fenolik dengan rumus kimia  $C_{16}H_{18}O_9$ , yang terdiri dari ester asam kafeinat dan asam quinat (National Institutes of Health, 2024; Husniati dkk., 2021). Asam klorogenat telah menunjukkan manfaat pada diabetes melitus dengan melindungi sel  $\beta$  dari apoptosis, meningkatkan fungsi sel  $\beta$ , mengontrol glikemik, dan mengurangi komplikasi (Nguyen *et al.*, 2024). *Review* ini bertujuan untuk meninjau bagaimana pemanfaatan asam klorogenat yang diperoleh secara langsung dari kopi, baik dalam bentuk ekstrak maupun minuman kopi untuk manajemen diabetes melitus melalui desain penelitian *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinis.

## 2. METODE

*Science Direct* dan *PubMed* digunakan sebagai *database* dalam pencarian literatur. Pencarian literatur dilakukan menggunakan kata kunci "*coffee*" AND "*chlorogenic acid*" AND ("*diabetes melitus*" OR "*DM*" OR "*antidiabetic*"). Batasan waktu yang digunakan adalah publikasi antara tahun 2019 hingga 2024. Alat manajemen referensi *Zotero* digunakan untuk mengelola semua artikel yang dipilih serta untuk mengidentifikasi duplikasi.

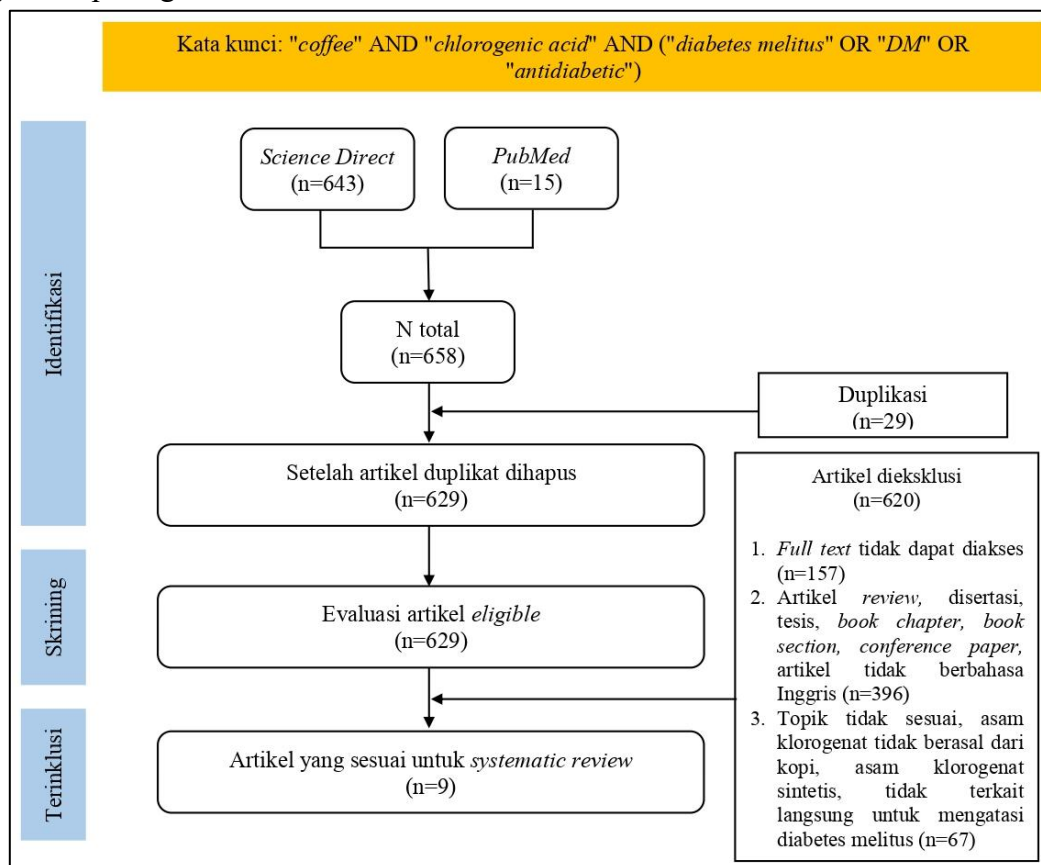
Kriteria inklusi untuk *systematic review* ini mencakup artikel yang merupakan artikel *original research* yang membahas manfaat asam klorogenat dalam kopi sebagai terapi untuk diabetes melitus. Asam klorogenat yang digunakan dalam *original research* harus berasal dari ekstrak atau minuman kopi. Artikel yang dipilih harus relevan dengan topik dan diterbitkan dalam bahasa Inggris antara tahun 2019 hingga 2024. Beberapa kriteria eksklusi yang digunakan adalah artikel *review*, disertasi, tesis, *book chapter*, *book section*, *conference paper*, artikel tidak berbahasa Inggris, serta artikel yang tidak sesuai dengan fokus penelitian, seperti yang tidak membahas asam klorogenat dari kopi, penggunaan asam klorogenat berupa senyawa sintetis atau suplemen asam klorogenat, serta artikel yang tidak secara langsung membahas manfaat asam klorogenat dalam kopi dan pada diabetes melitus. Seleksi artikel dilakukan menggunakan diagram *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Pencarian artikel ilmiah di *Science Direct* dan *PubMed* menghasilkan total 658 artikel ilmiah yang terpublikasi antara tahun 2019 hingga 2024. Di antaranya, terdapat 29 artikel yang merupakan duplikasi, sehingga tersisa 629 artikel yang dapat dilakukan seleksi kriteria inklusi dan eksklusi. Terdapat 157 artikel yang tidak dapat diakses secara *full text*. Sebanyak 396 artikel dihilangkan karena bukan *original research*, di antaranya artikel *review*, disertasi, tesis, *book chapter*, *book section*, *conference paper*, serta artikel yang tidak berbahasa Inggris.

Terdapat 67 artikel yang tidak berfokus pada topik yang dibahas pada *review* ini, di antaranya artikel tidak terkait langsung dengan efek pada diabetes melitus, seperti pada penurunan gula darah atau mekanisme yang tidak terkait dengan manajemen glukosa dalam darah, serta tidak membahas asam klorogenat yang secara langsung didapat dari kopi, seperti dalam ekstrak atau minuman kopi, yaitu asam klorogenat dalam bentuk senyawa sintesis atau suplemen asam klorogenat. Dari seluruh proses seleksi, didapatkan sembilan artikel relevan yang membahas pengaruh asam klorogenat yang secara alami terkandung dalam kopi pada diabetes melitus.

Penyeleksian artikel dilakukan menggunakan pedoman *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). PRISMA merupakan suatu pedoman yang dirancang untuk meningkatkan transparansi, keakuratan, dan kelengkapan pelaporan tinjauan sistematis dan meta-analisis. PRISMA memiliki beberapa kelebihan, yaitu dapat memastikan pelaporan tinjauan sistematis yang komprehensif dan dapat diandalkan, mendukung replikasi, pembaruan, dan penerimaan luas dalam suatu penelitian (Page *et al.*, 2021). Diagram PRISMA ditunjukkan pada gambar 1.



**Gambar 1.** Diagram PRISMA

Dari sembilan artikel yang telah didapatkan, sebanyak dua artikel dengan desain studi *in silico*, tiga artikel *in vitro*, dua artikel *in vivo*, dan dua artikel uji klinis. Metode dan hasil studi pemanfaatan asam klorogenat dalam kopi sebagai terapi diabetes melitus dipaparkan dalam tabel 1.

**Tabel 1.** Studi pemanfaatan asam klorogenat dalam kopi sebagai terapi diabetes melitus.

Sampel	Desain Studi	Objek Pengujian	Metode Pengujian	Hasil	Referensi
Ekstrak biji kopi <i>Coffea arabica</i>	<i>In vitro</i>	Biji kopi proses alami dan proses pencucian	Kadar asam klorogenat Uji aktivitas DPP4 Uji aktivitas $\alpha$ -amilase	Proses alami > proses pencucian Proses alami > proses pencucian Proses alami > proses pencucian	Tantapakul <i>et al.</i> , 2023
Ekstrak biji kopi <i>Coffea arabica</i>	<i>In silico</i>	Asam klorogenat dan <i>acarbose</i>	<i>Docking</i> molekuler pada reseptor $\alpha$ -glukosidase	Afinitas asam klorogenat sebesar $-8,17$ kkal/mol dan <i>acarbose</i> $-9,85$ kkal/mol	Ali <i>et al.</i> , 2022
Ekstrak kopi hijau	Uji klinis	23 wanita usia 20–55 tahun dengan obesitas perut	Kadar glukosa darah setelah konsumsi karbohidrat + suplemen ekstrak kacang merah, daun <i>mulberry</i> , kopi hijau	Penambahan suplemen menurunkan kadar glukosa darah setelah konsumsi karbohidrat	Lange <i>et al.</i> , 2022
Ekstrak daun <i>Coffea arabica</i>	<i>In vivo</i>	35 tikus Wistar jantan	Pengukuran gula darah puasa, dengan dosis ekstrak 150, 200, 250 mg/kgBB/hari	Penurunan kadar glukosa darah tertinggi pada kelompok dosis ekstrak dosis 250 mg/kgBB/hari	Martina <i>et al.</i> , 2021a
Ekstrak daun <i>Coffea arabica</i>	<i>In vivo</i>	35 tikus Wistar jantan	Pengukuran kadar serum PI3K, dengan dosis ekstrak 150, 200, 250 mg/kgBB/hari	Kadar serum PI3K pada kelompok dosis ekstrak 250 mg/kgBB/hari tertinggi kedua setelah kelompok metformin	Martina <i>et al.</i> , 2021b
Ekstrak biji	<i>In vitro</i>	Sel adeno-karsinoma	Pengukuran transportasi	Menghambat transportasi glukosa	Ontawong <i>et al.</i> , 2021

Sampel	Desain Studi	Objek Pengujian	Metode Pengujian	Hasil	Referensi
<i>Coffea arabica</i>		kolorektal Caco-2	glukosa	setara <i>phlorizin</i> dan <i>phloretin</i>	
			Uji aktivitas disakaridase (sukrase)	Aktivitas sukrase menurun	
			Pengukuran ekspresi protein transporter glukosa dan mRNA	Ekspresi protein SGLT1, GLUT2, dan mRNA HNF1 $\alpha$ menurun	
Ekstrak biji kopi hijau <i>Coffea arabica</i> dan <i>Coffea robusta</i>	<i>In silico</i>	Ekstrak kopi Arabika dan Robusta dan isolat bioaktifnya	<i>Docking</i> molekuler pada reseptor PPAR- $\gamma$	Kafein pada biji kopi hijau Arabika dan asam monoklorogenat pada biji kopi hijau Robusta menunjukkan afinitas tertinggi pada reseptor PPAR- $\gamma$ .	Grzelczyk <i>et al.</i> , 2020
			Pengukuran glukosa interstisial	Kopi Kenya menurunkan kadar glukosa interstisial dibandingkan kopi Tanzania, Ethiopia, atau tanpa kopi	
Minuman kopi Kenya, Tanzania, dan Ethiopia	Uji klinis	Pria berusia 62 tahun dengan BMI 25,8 dan toleransi glukosa normal	Uji aktivitas $\alpha$ -glukosidase	Kopi Kenya menghambat aktivitas $\alpha$ -glukosidase	Okada <i>et al.</i> , 2020
			Pengukuran kadar asam urat	Kadar asam urat lebih rendah setelah konsumsi kopi Kenya	
			Pengukuran kadar senyawa pada kopi	Kopi Kenya memiliki kadar asam klorogenat tertinggi dibandingkan dengan kopi Tanzania dan	

Sampel	Desain Studi	Objek Pengujian	Metode Pengujian	Hasil	Referensi
Minuman kopi	<i>In vitro</i>	Asam klorogenat pada minuman kopi + susu	Pengukuran bioaksesibilitas dan aktivitas penghambatan $\alpha$ -glukosidase	Ethiopia Penambahan susu dan homogenisasi meningkatkan bioaksesibilitas dan aktivitas penghambatan $\alpha$ -glukosidase	Alongi <i>et al.</i> , 2019

Asam klorogenat yang ada pada biji dan daun kopi telah terbukti secara ilmiah mampu memberikan manfaat pada diabetes melitus. Berbagai mekanisme telah terlibat, baik dalam menurunkan kadar gula darah, penghambatan enzim, dan sensitivitas insulin. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa asam klorogenat yang terdapat dalam biji dan daun kopi memiliki potensi sebagai agen terapeutik dalam manajemen diabetes melitus, baik melalui uji *in silico*, *in vitro*, *in vivo*, maupun uji klinis.

### 3.1 Uji *In Silico*

*Docking* molekuler adalah metode yang menganalisis konformasi dan orientasi molekul ke dalam situs pengikatan target makromolekuler (Torres *et al.*, 2019). Pada studi *in silico* yang ditunjukkan pada tabel 1, asam klorogenat pada biji kopi memiliki afinitas yang tinggi dengan reseptor  $\alpha$ -glukosidase maupun PPAR- $\gamma$ . Enzim  $\alpha$ -glukosidase merupakan enzim yang mengandung kalsium yang menghidrolisis pati dan disakarida menjadi glukosa. Enzim ini memiliki peran yang penting dalam diabetes melitus dan telah menjadi target untuk mengelola penyakit ini. Senyawa yang mampu menghambat enzim  $\alpha$ -glukosidase dapat memperlambat pencernaan dan penyerapan karbohidrat (Adinortey *et al.*, 2022). Pada penelitian yang dilakukan oleh Ali *et al.* (2022), asam klorogenat memiliki afinitas pengikatan yang tinggi ( $-8,17$  kkal/mol) pada struktur asam lisosomal  $\alpha$ -glukosidase manusia dalam kompleks dengan *acarbose* (PDB ID: 5NN8), dan *acarbose* memiliki afinitas sebesar  $-9,85$  kkal/mol.

Reseptor lain yang berperan dalam manajemen diabetes melitus adalah PPAR- $\gamma$ . *Peroxisome proliferator-activated receptors gamma* (PPAR- $\gamma$ ) diekspresikan di jaringan adiposa dan berperan dalam mengatur metabolisme lemak serta glukosa. Agonis PPAR- $\gamma$  bertindak sebagai *sensitizer insulin*, yang berguna untuk pengobatan pasien diabetes tipe 2 dengan meningkatkan metabolisme glukosa (Wu *et al.*, 2022). Ekstrak kopi yang kaya akan kandungan polifenol, terutama asam klorogenat dan kafein, berpotensi sebagai agonis PPAR- $\gamma$  yang mengatur homeostasis glukosa dan meningkatkan sensitivitas insulin pada jaringan perifer, sehingga mencegah diabetes tipe 2. Penelitian oleh Grzelczyk *et al.*, (2020) menguji afinitas asam hidroksisinamat atau asam klorogenat tunggal, ekstrak kopi, dan isolat bioaktif dari berbagai ekstrak kopi hijau, panggang ringan, dan panggang gelap Arabika dan Robusta terhadap PPAR- $\gamma$ . Ekstrak kopi menunjukkan efek interaksi kuat dengan reseptor PPAR- $\gamma$ ,

terutama dari senyawa yang terkandung dalam kopi Arabika dan Robusta hijau. Dari kedua ekstrak tersebut, diketahui bahwa asam monoklorogenat dalam kopi hijau Robusta dan kafein dalam kopi hijau Arabika memiliki afinitas terbaik, dengan nilai  $\Delta G$  sebesar  $-34,0 \pm 0,1$  dan  $-37,1 \pm 0,1$ , masing-masing.

### 3.2 Uji *In Vitro*

Penelitian secara *in vitro* oleh Tantapakul *et al.* (2023) membahas tentang perbandingan kadar asam klorogenat pada biji kopi yang diproses alami dan biji kopi yang melalui proses pencucian, sekaligus menguji aktivitas DPP4 dan penghambatan  $\alpha$ -amilase. Hasilnya adalah biji kopi Arabika yang diproses secara alami, yang memiliki kadar asam klorogenat lebih tinggi. Aktivitas penghambatan  $\alpha$ -amilase dan DPP4 juga lebih tinggi pada biji kopi yang diolah secara alami, dengan penghambatan  $\alpha$ -amilase sebesar  $22,12\% \pm 1,94\%$  dan aktivitas DPP4 tersisa sebesar  $20,12 \pm 2,34\%$ , sedangkan pada proses pencucian yang masing-masing menghasilkan aktivitas  $19,23\% \pm 1,94\%$  dan  $12,1 \pm 1,94\%$  ( $p < 0,01$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa asam klorogenat dengan kadar lebih tinggi dapat menyebabkan aktivitas penghambatan DPP4 dan  $\alpha$ -amilase menjadi lebih tinggi. DPP4 dan  $\alpha$ -amilase merupakan target obat yang umum digunakan untuk diabetes melitus. Jika DPP4 dihambat, maka dapat memengaruhi nafsu makan, keseimbangan energi, dan pengaturan homeostasis glukosa (Barchetta *et al.*, 2022). Enzim  $\alpha$ -amilase bekerja dengan memotong ikatan antara monomer glukosa pada rantai amilosa linear, sehingga jika enzim ini dihambat, maka penyerapan glukosa akan terhambat (Gong *et al.*, 2020).

Penelitian dari Ontawong *et al.* (2021) membahas tentang efek ekstrak biji kopi Arabika pada penyerapan glukosa dan identifikasi mekanisme yang terlibat menggunakan model *in vitro* sel adenokarsinoma kolorektal Caco-2. Ekstrak biji kopi Arabika pada konsentrasi 10-1.000  $\mu\text{g/ml}$  secara signifikan menghambat transpor glukosa dengan efek yang mirip dengan *phlorizin* (penghambat SGLT1) dan *phloretin* (penghambat GLUT2). Ekstrak biji kopi Arabika juga mengurangi aktivitas sukrase yang berkontribusi pada penurunan transpor glukosa melintasi membran sel usus. Selain itu, ekstrak biji kopi Arabika juga mampu menurunkan ekspresi protein membran SGLT1 dan GLUT2. Hal ini berkaitan dengan aktivasi AMPK yang memperlambat glukoneogenesis serta penurunan ekspresi mRNA HNF1 $\alpha$  yang memodulasi ekspresi GLUT2. Efek-efek ini dipengaruhi oleh berbagai senyawa alami pada biji kopi, terutama asam klorogenat yang konsentrasinya relatif lebih tinggi dibandingkan dengan senyawa fenolik lainnya. Pada penelitian ini juga menganalisis kandungan senyawa-senyawa pada ekstrak biji kopi Arabika, dimana asam klorogenat merupakan senyawa dengan kadar tertinggi, yaitu 296,2 mg/g. Hal ini membuktikan bahwa ekstrak biji kopi Arabika yang mengandung asam klorogenat mampu manajemen diabetes melitus melalui berbagai mekanisme. Selain itu, ekstrak biji kopi Arabika, asam klorogenat, dan senyawa lainnya tidak memengaruhi viabilitas sel Caco-2, yang menunjukkan bahwa efek penghambatannya tidak bersifat sitotoksik.

Penelitian oleh Alongi *et al.* (2019) membahas tentang bioaksesibilitas asam klorogenat dan efek penghambatan  $\alpha$ -glukosidase jika minuman kopi ditambahkan susu dengan kadar lemak yang berbeda-beda dan pengaruh perlakuan homogenisasi tekanan tinggi. Meskipun dalam penelitian ini tidak disebutkan secara spesifik jenis kopi yang digunakan, jenis kopi yang umum terdapat dalam minuman kopi adalah campuran kopi Arabika dan Robusta, yang

merupakan spesies kopi utama yang diproduksi di seluruh dunia (Mendes *et al.*, 2024). Hasilnya adalah bioaksesibilitas asam klorogenat meningkat dari 20-25% menjadi >50% dengan penambahan susu dan homogenisasi tekanan tinggi, dengan konsentrasi lemak yang lebih tinggi menunjukkan peningkatan yang lebih besar. Hasil lainnya adalah kombinasi optimal konsentrasi lemak dan tekanan homogenisasi dapat menurunkan IC<sub>50</sub> kopi untuk menghambat  $\alpha$ -glukosidase dari 0,94 mgDW/mL menjadi di bawah 0,5 mgDW/mL, hal ini menunjukkan efektivitas penghambatan yang lebih baik. Nilai IC<sub>50</sub> (*Inhibition Concentration* 50) berarti konsentrasi senyawa yang diperlukan untuk menghambat 50% aktivitas. Semakin rendah nilai IC<sub>50</sub>, maka semakin sedikit konsentrasi senyawa yang dibutuhkan untuk mencapai tingkat penghambatan yang sama (Martinez-Morales *et al.*, 2020).

### 3.3 Uji *In Vivo*

Terdapat dua studi yang menunjukkan efek positif dari ekstrak daun kopi Arabika yang memiliki efek positif pada diabetes melitus, seperti yang ditunjukkan pada tabel 1. Kedua studi tersebut menggunakan intervensi yang sama pada 35 tikus Wistar jantan. Intervensi yang diberikan adalah induksi diabetes tipe 2 dengan kombinasi pemberian diet tinggi lemak selama 5 minggu dan injeksi *intraperitoneal streptozotocin* dosis rendah (30 mg/kg). Tikus dibagi secara acak menjadi 7 kelompok yang terdiri dari kelompok tanpa diabetes tipe 2, kelompok tanpa diabetes tipe 2 yang diberi ekstrak daun Kopi Arabika Gayo 250 mg/kg/hari, kelompok dengan diabetes tipe 2 tanpa intervensi, kelompok dengan diabetes tipe 2 dengan metformin, dan kelompok dengan diabetes tipe 2 yang menerima ekstrak daun kopi Arabika Gayo dengan dosis 150, 200, dan 250 mg/kg/hari. Namun, kedua studi tersebut menggunakan metode pengujian efek pada diabetes melitus yang berbeda. Pada penelitian oleh Martina *et al.* (2021a), digunakan metode *homeostatic model assessment – insulin resistance* (HOMA-IR), sedangkan penelitian oleh Martina *et al.* (2021b) menggunakan metode pengukuran kadar *phosphoinositide 3-kinase* (PI3K).

Metode HOMA-IR adalah metode yang umum digunakan untuk menilai fungsi sel  $\beta$  dan resistensi insulin, terutama di Asia. Metode ini cenderung sederhana, minim invasif, dan sering digunakan dalam studi epidemiologi serta penelitian untuk memprediksi kadar glukosa dan insulin puasa (Minh *et al.*, 2021). Hasil penelitian dengan metode HOMA-IR menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang signifikan sebelum dan sesudah perlakuan dengan nilai  $p < 0,05$  dan penurunan kadar HOMA-IR ( $p = 0,002$ ) setelah diberikan ekstrak daun kopi Arabika Gayo pada dosis 200 dan 250 mg/kgBB/hari pada tikus Wistar selama 30 hari. Penurunan kadar HOMA-IR yang terjadi lebih besar dibandingkan dengan kelompok tikus diabetes yang menerima metformin dan kelompok tanpa perlakuan. Penurunan kadar glukosa darah tertinggi terdapat pada kelompok DMT2 yang diberi ekstrak dosis 250 mg/kgBB/hari yaitu dari  $281,80 \pm 1,82$  mg/dL menjadi  $64,60 \pm 2,37$  mg/dL. Asam klorogenat juga diketahui mampu mengurangi nilai HOMA-IR dan juga mampu menghambat *glucose-6-phosphatase* yang merupakan enzim untuk mengkonversi glikogen menjadi glukosa (Tunnicliffe *et al.*, 2015).

Penelitian lain yang menggunakan metode pengukuran kadar serum PI3K menunjukkan bahwa terdapat kadar PI3K serum yang secara signifikan lebih tinggi pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol ( $p = 0,037$ ) setelah diberikan ekstrak daun kopi Arabika Gayo dengan dosis 200 mg/kg/hari dan 250 mg/kg/hari pada tikus selama 30 hari. Nilai yang diperoleh lebih besar daripada kelompok normal tanpa diabetes dan kelompok



diabetes tanpa perlakuan, tetapi tidak lebih besar daripada kelompok diabetes yang menerima metformin. PI3K sangat terlibat dalam regulasi penyerapan dan penggunaan glukosa oleh sel. PI3K berperan dalam penyerapan dan penggunaan glukosa melalui aktivasi oleh insulin, sehingga semakin tinggi kadar serum PI3K maka penggunaan glukosa oleh sel-sel akan meningkat (Feng *et al.*, 2024). Hasil ini tidak terlepas dari adanya peran asam klorogenat. Asam klorogenat diketahui tidak hanya terdapat pada biji kopi, tetapi juga pada daun kopi. Kadar asam klorogenat yang terkandung dalam daun kopi berkisar antara 1,94-2,31% b/b (Dado *et al.*, 2019).

### 3.4 Uji Klinis

Pada tabel 1, penelitian oleh Okada *et al.* (2020), yang merupakan uji langsung terhadap manusia dilakukan dengan subjek uji seorang pria berusia 62 tahun dengan BMI 25,8 dan toleransi glukosa normal mengikuti lima bagian eksperimen. Pada bagian pertama, subjek mengonsumsi udon, kemudian meminum 700 mL minuman kopi (Kenya, Tanzania, Ethiopia). Satu jam kemudian, dilakukan pengukuran glukosa interstisial setiap 15 menit selama 270 menit. Bagian kedua menguji apakah kopi Kenya mengandung zat mirip insulin dengan menguji efeknya pada sel CHOIR dan aktivitas  $\alpha$ -glukosidase. Bagian ketiga mengevaluasi efek kopi Kenya pada glukosa interstisial saat dikonsumsi bersama makanan. Bagian keempat membandingkan kadar asam urat setelah mengonsumsi kopi Tanzania dan Kenya selama dua bulan. Terakhir, bagian kelima menentukan kandungan asam klorogenat dan kafein anhidrat dalam biji kopi dari ketiga jenis kopi tersebut. Hasil dari tahapan-tahapan tersebut adalah konsumsi kopi Kenya menunjukkan kemampuan menekan peningkatan glukosa yang lebih baik dibandingkan kopi Tanzania, Ethiopia, atau tanpa kopi ( $p < 0,01$ ), meskipun tidak signifikan pada tingkat glukosa interstisial *postprandial* antara konsumsi kopi dari ketiga jenis tersebut hingga periode konsumsi kopi. Meskipun kopi Kenya tidak memengaruhi sinyal insulin secara langsung dan tidak mengandung substansi insulinogenik, kopi Kenya dapat menghambat aktivitas  $\alpha$ -glukosidase serupa dengan miglitol. Selain itu, konsumsi kopi Kenya memberikan kadar asam urat yang lebih rendah dibandingkan kopi Tanzania. Kandungan asam klorogenat pada kopi Kenya lebih tinggi dibandingkan kopi Tanzania dan Ethiopia, sementara kandungan kafein anhidrat pada kopi Kenya lebih rendah dibandingkan kopi Tanzania dan Ethiopia (Okada *et al.*, 2020).

Pada penelitian oleh Lange *et al.* (2022), uji klinis dilakukan pada subjek wanita berusia 20-55 tahun dengan obesitas perut sebanyak 23 orang. Respons glikemik *postprandial* dan indeks glikemik diukur setelah tiga kali makan karbohidrat (sup mie, nasi putih, sorbet stroberi) tanpa atau dengan penambahan suplemen berbasis tanaman (ekstrak kacang merah, daun *mulberry* putih, dan kopi hijau). Pada penelitian ini, digunakan ekstrak kopi hijau yang mengandung 52,3% asam klorogenat dan 1,6% kafein. Hasilnya, suplemen ekstrak kacang putih 600 mg, daun *mulberry* putih 1.200 mg, dan kopi hijau 400 mg mampu menurunkan kadar glukosa darah secara signifikan setelah konsumsi sup mie instan pada menit ke-30 dan 60, serta setelah konsumsi nasi putih pada menit ke-15. Namun, tidak ada perbedaan signifikan pada kadar glukosa darah setelah konsumsi sorbet stroberi dengan atau tanpa suplemen. Penyebab tidak adanya perbedaan kadar glukosa darah setelah konsumsi sorbet stroberi dengan atau tanpa suplemen juga dijelaskan dalam penelitian ini. Sorbet stroberi mengandung gula sederhana, terutama sukrosa yang lebih cepat diserap oleh tubuh

dibandingkan dengan karbohidrat kompleks seperti pada nasi putih dan sup mie instan. Suplemen yang digunakan (ekstrak kacang merah, daun *mulberry* putih, dan kopi hijau) tampaknya lebih efektif dalam memodulasi pencernaan karbohidrat kompleks daripada gula sederhana (Lange *et al.*, 2022).

#### 4. KESIMPULAN

Efektivitas asam klorogenat alami pada biji dan daun kopi pada manajemen diabetes melitus telah dibuktikan melalui berbagai mekanisme dan desain studi. Studi *in silico* menunjukkan bahwa asam klorogenat memiliki afinitas tinggi terhadap reseptor  $\alpha$ -glukosidase dan PPAR- $\gamma$  yang berperan dalam regulasi metabolisme glukosa. Uji *in vitro* memberikan hasil bahwa ekstrak biji kopi dengan kadar asam klorogenat yang tinggi mampu bekerja pada berbagai enzim dan protein yang bekerja pada pengendalian kadar glukosa darah. Uji *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa ekstrak daun kopi dapat menurunkan resistensi insulin dan meningkatkan penggunaan glukosa oleh sel. Uji klinis pada manusia juga menunjukkan bahwa konsumsi kopi dalam bentuk minuman maupun suplemen yang kaya asam klorogenat dapat menekan peningkatan glukosa darah *postprandial*. Oleh karena itu, asam klorogenat dalam kopi berpotensi digunakan sebagai terapi alternatif atau tambahan dalam pengelolaan diabetes melitus. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan jangka panjang asam klorogenat dalam manajemen diabetes, seperti interaksi obat, bioavailabilitas, dan evaluasi efek samping pada populasi yang lebih luas.

#### UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih disampaikan pada dosen pembimbing yang telah memberikan saran dan bimbingan kepada penulis, pada panitia WSNF 2024 yang telah menyediakan wadah publikasi artikel, dan Universitas Udayana yang telah memberikan fasilitas untuk penyelesaian dan publikasi tinjauan literatur sistematis ini.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Adinortey, C. A., Kwarko, G. B., Koranteng, R., Boison, D., Obuaba, I., Wilson, M. D., & Kwofie, S. K. (2022). Molecular structure-based screening of the constituents of *Calotropis procera* identifies potential inhibitors of diabetes mellitus target  $\alpha$ -glucosidase. *Current Issues in Molecular Biology*, 44(2), 963–987.
- Ali, A., Zahid, H. F., Cottrell, J. J., & Dunshea, F. R. (2022). A comparative study for nutritional and phytochemical profiling of *coffea arabica* (*C. arabica*) from different origins and their antioxidant potential and molecular docking. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 27(16). 5126
- Alongi, M., Calligaris, S., & Anese, M. (2019). Fat concentration and high-pressure homogenization affect chlorogenic acid bioaccessibility and  $\alpha$ -glucosidase inhibitory capacity of milk-based coffee beverages. *Journal of Functional Foods*, 58, 130–137.
- Barchetta, I., Cimini, F. A., Dule, S., & Cavallo, M. G. (2022). Dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) as A novel adipokine: Role in metabolism and fat homeostasis. *Biomedicines*, 10(9), 2306.

- Dado, A., Asresahegn, Y. A., & Goroya, K. G. (2019). Determination of chlorogenic acid content in beans and leaves of *coffea arabica* using UV/Vis spectrometer. *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 13(5), 58–63.
- DiPiro, J. T., Schwinghammer, T. L., & Ellingrod, V. L. (2020). *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach* (Eleventh Edition). McGraw Hill.
- Feng, Y., Ren, Y., Zhang, X., Yang, S., Jiao, Q., Li, Q., & Jiang, W. (2024). Metabolites of traditional Chinese medicine targeting PI3K/AKT signaling pathway for hypoglycemic effect in type 2 diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1373711.
- Gong, L., Feng, D., Wang, T., Ren, Y., Liu, Y., & Wang, J. (2020). Inhibitors of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase: Potential linkage for whole cereal foods on prevention of hyperglycemia. *Food Science & Nutrition*, 8(12), 6320–6337.
- Grzelczyk, J., Budryn, G., & Pérez-Sánchez, H. (2020). Evaluation of affinity of bioactive isolates from various coffee extracts through binding with PPAR- $\gamma$  with the use of isothermal titration calorimetry and docking simulation to prevent antidiabetic effects. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 142(2), 877–887.
- Husniati, H., Sari, M. Y., & Sari, A. (2021). Kajian: Karakterisasi senyawa aktif asam klorogenat dalam kopi robusta sebagai antioksidan. *Majalah Teknologi Agro Industri*, 12(2), 34–39.
- International Diabetes Federation. (2020). *Indonesia Diabetes Report 2000–2045*. <https://www.diabetesatlas.org/data/en/country/94/id.html>
- Lange, E., Kęszycka, P. K., Pałkowska-Goździk, E., & Billing-Marczak, K. (2022). Comparison of glycemic response to Carbohydrate meals without or with a plant-based formula of kidney Bean Extract, White Mulberry Leaf Extract, and Green Coffee Extract in individuals with abdominal obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12117.
- Martina, S. J., Lelo, A., Lindarto, D., Ganie, R. A., Ichwan, M., Yusuf, H., Ilyas, S., & Nasution, I. P. (2021a). The decreasing of homeostatic model assessment–insulin resistance levels after given coffee arabica gayo leaf extract (*Coffea arabica* L.) to type 2 diabetes mellitus rats. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 356–361.
- Martina, S. J., Lelo, A., Lindarto, D., Ganie, R. A., Ichwan, M., Yusuf, H., Ilyas, S., & Nasution, I. P. (2021b). The effect of coffee arabica gayo leaf extract (*Coffea arabica* L.) on increased PI3K serum levels in type 2 diabetic rat. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(T3), 294–297.
- Martinez-Morales, F., Alonso-Castro, A. J., Zapata-Morales, J. R., Carranza-Álvarez, C., & Aragon-Martinez, O. H. (2020). Use of standardized units for a correct interpretation of IC50 values obtained from the inhibition of the DPPH radical by natural antioxidants. *Chemical Papers*, 74, 3325–3334.
- Mendes, G. de A., Oliveira, M. A. L. de, Rodarte, M. P., Anjos, V. de C. dos, & Bell, M. J. V. (2024). Determination of Arabica and Robusta species in blends of roasted coffee by Mid Infrared spectroscopy in association with mixture design. *Food Chemistry Advances*, 4, 100592.
- Minh, H. V., Tien, H. A., Sinh, C. T., Thang, D. C., Chen, C., Tay, J. C., Siddique, S., Wang, T., Sogunuru, G. P., & Chia, Y. (2021). Assessment of preferred methods to measure

- insulin resistance in Asian patients with hypertension. *The Journal of Clinical Hypertension*, 23(3), 529–537.
- National Institutes of Health. (2024, September 5). *PubChem Compound Summary for CID 1794427, Chlorogenic Acid*.  
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Chlorogenic-Acid>
- Nguyen, V., Taine, E. G., Meng, D., Cui, T., & Tan, W. (2024). Chlorogenic acid: a systematic review on the biological functions, mechanistic actions, and therapeutic potentials. *Nutrients*, 16(7), 924.
- Okada, J., Osaki, A., Shimoda, Y., Yamada, E., Saito, T., Ozawa, A., Nakajima, Y., Okada, K., Okada, S., & Yamada, M. (2020). Differences in the effects of Kenyan, Tanzanian, and Ethiopian coffee intake on interstitial glucose levels measured by FreeStyle Libre: A pilot case study. *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 93, 100606.
- Ontawong, A., Duangjai, A., & Srimaroeng, C. (2021). Coffea arabica bean extract inhibits glucose transport and disaccharidase activity in Caco-2 cells. *Biomedical Reports*, 15(3), 1–8.
- Page, M. J., Moher, D., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., & Brennan, S. E. (2021). PRISMA 2020 explanation and elaboration: Updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *Bmj*, 372.
- Pane, M. H., Rahman, A. O., & Ayudia, E. I. (2021). Gambaran penggunaan obat herbal pada masyarakat indonesia dan interaksinya terhadap obat konvensional tahun 2020. *Journal of Medical Studies*, 1(1), 40–62.
- Reis, A., Soares, S., Sousa, C. F., Dias, R., Gameiro, P., Soares, S., & de Freitas, V. (2020). Interaction of polyphenols with model membranes: Putative implications to mouthfeel perception. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, 1862(2), 183133.
- Tantapakul, C., Krobthong, S., Jakkaew, P., Sittisaree, W., Aonbangkhen, C., & Yingchutrakul, Y. (2023). Potential of arabica coffee beans from northern thailand: exploring antidiabetic metabolites through liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) metabolomic profiling across diverse postharvest processing techniques. *Foods (Basel, Switzerland)*, 12(21), 3893.
- Torres, P. H., Soderro, A. C., Jofily, P., & Silva-Jr, F. P. (2019). Key topics in molecular docking for drug design. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18), 4574.
- Tunnicliffe, J. M., Cowan, T., & Shearer, J. (2015). Chapter 86—Chlorogenic Acid in Whole Body and Tissue-Specific Glucose Regulation. In V. R. Preedy (Ed.), *Coffee in Health and Disease Prevention* (pp. 777–785). Academic Press.
- World Health Organization (WHO). (2023, April 5). *Diabetes*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- Wu, J., Zhang, M., & Faircloth, A. (2022). Role of PPAR receptor and ligands in the pathogenesis and therapy of hematologic malignancies. *Hemato*, 3(3), 422–433.