

## ARTIKEL PENELITIAN

**Efek *Centella asiatica* terhadap resistensi insulin pada parameter biokimia mencit yang diberi diet tinggi lemak**Nounik Cheri Dwita<sup>1\*</sup>, Wawaimuli Arozal<sup>2</sup>, Again Jeffilano Barinda<sup>3</sup>, Sadam Safutra<sup>4</sup><sup>1</sup>Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia;<sup>2</sup>Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia;<sup>3</sup>Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia;<sup>4</sup>Program Magister Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia**Korespondensi:** Nounik Cheri Dwita; E-mail: nounikcheri@gmail.com 081294434394**Abstrak**

Resistensi insulin merupakan kondisi degeneratif yang dihasilkan oleh gangguan metabolik kronik pada obesitas. Jaringan adiposa pada obesitas mensekresikan sitokin proinflamasi yang menyebabkan inflamasi kronik derajat rendah baik lokal maupun sistemik yang akan menyebabkan resistensi insulin. Diperlukan investigasi agen anti-inflamasi baru yang memiliki efikasi yang lebih baik dengan efek samping minimal untuk menurunkan progresivitas terjadinya resistensi insulin. Penelitian ini dibuat untuk menganalisis efek ekstrak *Centella asiatica* (CA) terhadap resistensi insulin. Penelitian eksperimental dengan sampel mencit galur DDY, terdiri dari kelompok normal, HFD, CA150, dan CA300. Model resistensi insulin dilakukan dengan pemberian diet tinggi lemak (HFD) dan cairan fruktosa 25%. Dilakukan penimbangan berat badan dua kali dalam seminggu, *insulin tolerance test* (ITT) pada minggu ke-13 dan *glucose tolerance test* (GTT) pada minggu ke-14, serta pengukuran trigliserida darah. Berat badan kelompok CA300 dan CA150 berbeda signifikan dengan kelompok HFD ( $p < 0,05$ ). Nilai GTT kelompok CA300 dan CA150 berbeda signifikan dengan kelompok HFD ( $p < 0,05$ ). Nilai ITT kelompok CA300 berbeda signifikan dengan kelompok HFD ( $p < 0,05$ ). Konsentrasi trigliserida kelompok CA300 dan CA150 berbeda signifikan dengan kelompok HFD ( $p < 0,05$ ). Pemberian ekstrak *Centella asiatica* 300 mg/kgbb per hari terbukti menghambat resistensi insulin dan meningkatkan sensitifitas insulin pada model mencit yang diberi diet tinggi lemak.

**Kata kunci:** Resistensi insulin; *Centella asiatica*; Insulin Tolerance Test; Glucose Tolerance Test; Diet tinggi lemak

**Abstract**

Insulin resistance is a degenerative condition resulting from chronic metabolic disorders in obesity. Adipose tissue in obesity secretes pro-inflammatory cytokines which cause low-grade chronic inflammation both locally and systemically which will cause insulin resistance. Investigation of new anti-inflammatory agents that have better efficacy with minimal side effects is needed to reduce the progression of insulin resistance. This research was conducted to analyze the effect of *Centella asiatica* (CA) extract on insulin resistance. Experimental research with samples of DDY strain mice, consisting of normal, HFD, CA150, and CA300 groups. The insulin resistance model was carried out by administering a high-fat diet (HFD) and 25% fructose fluid. Body weight was measured twice a week, insulin tolerance test (ITT) at the 13th week and glucose tolerance test (GTT) at the 14th week, as well as blood triglyceride measurements. The body weight of the CA300 and CA150 groups was

significantly different from the HFD group ( $p < 0.05$ ). The GTT values of the CA300 and CA150 groups were significantly different from the HFD group ( $p < 0.05$ ). The ITT value of the CA300 group was significantly different from the HFD group ( $p < 0.05$ ). The triglyceride concentration of the CA300 and CA150 groups was significantly different from the HFD group ( $p < 0.05$ ). Giving *Centella asiatica* extract 300 mg/kgbb per day has been proven to inhibit insulin resistance and increase insulin sensitivity in a mouse model fed a high-fat diet.

**Keywords:** *Insulin resistance; Centella asiatica; Insulin Tolerance Test; Glucose Tolerance Test; High fat diet*

## PENDAHULUAN

Perilaku diet tidak sehat di masyarakat seperti konsumsi makanan tinggi lemak dan minuman tinggi fruktosa merupakan faktor resiko munculnya obesitas. Obesitas merupakan kondisi metabolik kronis dan faktor resiko selanjutnya menuju ke arah resistensi insulin atau kondisi prediabetes. Pada tahun 2021, dilaporkan seluruh negara bagian Amerika memiliki prevalensi obesitas pada orang dewasa diatas 20%.[1] Angka tersebut sesuai dengan estimasi prevalensi prediabetes di tahun sebelumnya (2017-2020) yang mencapai 36,5% (berdasarkan nilai glukosa plasma puasa 100 hingga 125 mg/dL atau nilai HbA1C 5,7% hingga 6,4%).[2] Prevalensi resistensi insulin pada orang dewasa di dunia berkisar 15,5% hingga 46,5%.[3] Di Indonesia, data Riskesdas tahun 2018 menunjukkan bahwa prevalensi prediabetes mencapai 26,3%[4]

Resistensi insulin merupakan kondisi terjadinya penurunan respon seluler terhadap insulin, ditandai dengan penurunan ambilan glukosa di jaringan dan supresi produksi glukosa di hepar. Resistensi insulin menjadi dasar patofisiologi berbagai penyakit metabolik seperti diabetes, penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik dan kondisi degeneratif lainnya.[5] Pola diet tinggi lemak dan konsumsi minuman mengandung tinggi fruktosa menjadi faktor penyebab meningkatnya kejadian resistensi insulin.[6] Berbagai penelitian menyebutkan bahwa diet

tinggi lemak tinggi fruktosa dapat menginduksi peningkatan berat badan dan obesitas pada model hewan.[7] Konsumsi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa menyebabkan peningkatan pembentukan simpanan lemak dalam bentuk trigliserida (TG) di jaringan adiposa. Besarnya simpanan TG menyebabkan hipertrofi sel adiposa dan diikuti dengan peningkatan sekresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1b, IL-6, kemokin MCP-1 dan penurunan sekresi adiponektin.[8] Dari studi sebelumnya, ditemukan juga bukti peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi pada sel yang mengalami hipoksia.[9] Inflamasi lokal yang disebabkan dari hipertrofi adiposa dan mediasi makrofag akan mengganggu sensitifitas insulin sehingga meningkatkan resistensi insulin. Sitokin pro-inflamasi IL-6 akan mengaktifkan jalur JAK STAT sehingga terjadi peningkatan ekspresi *suppressor of cytokine signaling 3* (SOCS3) yang menghambat fosforilasi regio tirosin IRS-1 sehingga terjadi kegagalan aktivasi IRS-1 pada transduksi sinyal insulin. Proses ini mengarahkan pada penurunan fosforilasi protein kinase B atau Akt sehingga tidak terjadi translokasi vesikel yang mengandung GLUT4 ke membran sel dan terjadi resistensi insulin.[10,11] Berbeda dengan IL-6, sitokin pro-inflamasi IL-1b akan mengganggu sensitivitas insulin dengan efek penurunan regulasi ekspresi IRS-1, GLUT4 dan peningkatan ekspresi IL-6.[12] Sitokin proinflamasi pada jaringan adiposa akan merangsang aktivasi makrofag yang

mensekresikan sitokin pro-inflamasi sehingga menyebabkan inflamasi lokal dan sistemik yang disebut inflamasi kronik derajat rendah (*Low-grade chronic inflammation*).[13] Proses inflamasi tersebut akan terus meningkatkan resistensi insulin secara sistemik.

Pada hipertrofi sel adiposa terjadi penurunan produksi adiponektin. Adiponektin sendiri berperan dalam sensitivitas insulin, translokasi vesikel GLUT4 ke membrane sel, oksidasi asam lemak bebas, vasodilatasi dan menghambat produksi sitokin pro-inflamasi.[14] Sehingga, penurunan adiponektin menambah proses inflamasi dan resistensi insulin di jaringan adiposa. Meningkatnya asam lemak bebas diikuti dengan meningkatnya *diacylglycerol* (DAG) yang menginduksi aktivasi protein kinase C (PKC) sehingga menyebabkan penurunan fosforilasi regio tirosin IRS1. Proses ini akan mengganggu pensinyalan insulin ke arah hilir dan terjadi resistensi insulin pada jaringan otot rangka.[5]

Penelitian terhadap agen-agen terapi yang menghambat resistensi insulin terus dikembangkan untuk mencegah progresivitas penyakit metabolik yang lebih berat. Beberapa uji klinik sudah dilakukan untuk mengevaluasi agen anti-inflamasi sebagai target terapi resistensi insulin. Aspirin dan salisilat telah

digunakan sebagai anti-inflamasi yang menghambat IKK/NF $\kappa$ B sehingga menurunkan parameter metabolik asam lemak bebas, TG, glukosa puasa dan glukosa *postprandial*. [15,16] Namun, adanya efek samping perdarahan serius menyebabkan penggunaan aspirin dan salisilat terbatas. Tantangan saat ini adalah perlunya menemukan agen anti-inflamasi baru yang memiliki efikasi yang lebih baik dengan efek samping minimal sebagai agen target terapi resistensi insulin.

*Centella asiatica* (CA) atau pegagan telah lama dipakai masyarakat sebagai obat tradisional kencing manis. CA memiliki kandungan senyawa utama yaitu triterpenoid pentasiklik, asam madecassic, brahmoside, asiaticoside dan senyawa lain seperti madecassoside, centellose, dan centelloside.[19] Pemberian CA dilaporkan dapat meningkatkan ekspresi IRS-1 dan GLUT4 serta menurunkan ekspresi IL-6 pada kokultur adiposa dan makrofag yang diinduksi lipopolisakarida.[20] Meskipun penelitian menyebutkan bahwa CA memiliki aktivitas anti-inflamasi dan anti-hiperglikemia,[20–22] namun efek CA pada resistensi insulin yang diinduksi diet tinggi lemak masih belum banyak diketahui. Pada studi kali ini akan dilakukan investigasi efek ekstrak daun *Centella asiatica* terhadap resistensi insulin pada mencit yang diinduksi diet tinggi lemak tinggi fruktosa.

## METODE

### Desain penelitian

Penelitian eksperimental menggunakan model hewan coba diet tinggi lemak tinggi fruktosa

untuk mengevaluasi efek preventif *Centella asiatica* terhadap resistensi insulin. Penelitian telah mendapatkan ijin etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran UI dengan nomor protokol 22-06-0648.

### **Sampel penelitian**

Mencit galur DDY, jantan, berat 20-25 gram, usia 10 minggu. Terdapat empat kelompok penelitian, kelompok normal yang diberi diet normal, kelompok HFD yang diberi diet tinggi lemak tinggi fruktosa, kelompok CA150 dan CA300 yang diberi diet tinggi lemak tinggi fruktosa serta CA dosis 150 mg/kgbb dan CA dosis 300 mg/kgbb. Diet tinggi lemak (HFD) menggunakan Research diets® kode D12492 dengan komposisi 20 kcal% protein, 20 kcal% karbohidrat, dan 60 kcal% lemak sebanyak 100 gram/kandang/minggu.

### **Prosedur pembuatan ekstrak *Centella asiatica***

Ekstrak daun *Centella asiatica* diperoleh dari PT Plamed, China. Larutan stok dibuat dengan melarutkan 22,5 mg *Centella asiatica* pada 3ml air sehingga didapatkan kadar stok 7,5mg/mL.

### **Prosedur pembuatan larutan fruktosa**

Bubuk fruktosa sebanyak 25 mg dilarutkan dalam air hingga 100 mL.

### **Prosedur penimbangan berat badan**

Mencit ditimbang menggunakan timbangan digital dan berat badan mencit dicatat setiap 2 kali dalam seminggu.

### **Prosedur *glucose tolerance test* (GTT)**

Mencit dipuasakan selama 8 jam sebelum dilakukan uji GTT. Berat badan mencit di timbang lalu dilakukan pemeriksaan kadar gula darah basal melalui pemotongan ujung ekor mencit. Kemudian mencit diberikan larutan 3 gr glukosa dalam 10 ml PBS dengan dosis 5 mikroliter/grbb secara intraperitoneal. Ukur dan catat kadar glukosa darah mencit pada waktu 15, 30, 60, 90, 120 menit setelah pemberian glukosa.

### **Prosedur *insulin tolerance test* (ITT)**

Timbang berat badan mencit sebelum dilakukan uji ITT. Setelah itu mencit dilakukan pemeriksaan kadar gula darah basal melalui pemotongan ujung ekor mencit. Lalu mencit diberikan insulin dengan dosis 5 mikroliter/grbb secara intraperitoneal. Ukur dan catat kadar glukosa darah mencit pada waktu 15, 30, 60, 90, 120 menit setelah pemberian insulin.

### **Prosedur menilai kadar trigliserida dengan metode spektrofotometri**

Pengukuran menggunakan metode spektrofotometri, dengan sebelumnya seluruh sampel diinkubasi pada suhu 20 derajat C selama 20 menit. Nilai absorbansi diukur pada panjang gelombang 500 nm, dan nilainya dihitung menggunakan rumus Trigliserida

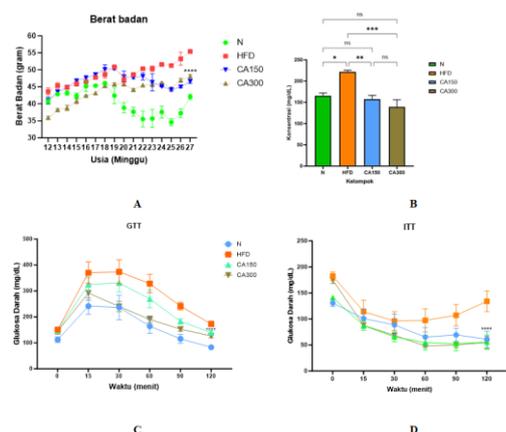
(mg/dl) =  $\frac{\text{delta A sampel}}{\text{delta A standar}} \times \text{X}$   
konsentrasi standar (mg/dl).

### Analisa statistik

Data dianalisis menggunakan *software* SPSS versi 26. Semua grafik disajikan dalam GraphPad Prism versi 9.0.0

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### HASIL



Gambar 1. A. Berat badan mencit diukur mulai setelah aklimatisasi hingga terminasi. B. Konsentrasi trigliserida plasma pada mencit). C. *Insulin tolerance test* (ITT). D. *Glucose tolerance test* (GTT). Grafik disajikan dalam nilai *mean* dengan *standard error mean* (SEM) tiap kelompok.

### PEMBAHASAN

#### ITT dan GTT

Hasil studi sebelumnya menjelaskan bahwa setelah pemberian insulin intraperitoneal kadar glukosa darah mencit akan turun secara cepat pada kelompok mencit dengan perlakuan diet *low fat low sucrose* (LL), *high fat diet* (HFD) dan *high sucrose* (HS) (Sumiyoshi, 2006).[23] Namun, pada menit ke 40 dan 120 selanjutnya, kadar glukosa darah kelompok HFD lebih tinggi

dibandingkan kelompok LL dan HS. Dan telah dibuktikan juga bahwa terjadi perbedaan signifikan nilai glukosa darah ITT mencit kelompok *low fat diet* (LFD) dan *high fat diet* (HFD) (Nagi, 2018).[24] Pada penelitian ini, pada pengukuran ITT, didapatkan hasil bahwa kadar glukosa darah mencit turun secara cepat di 30 menit pertama, namun setelah itu terjadi perbedaan kadar glukosa darah pada kelompok HFD dibandingkan kelompok lain (Gbr. 1.D). Pada kelompok HFD, kadar glukosa darah terlihat mengalami kenaikan setelah menit ke-30 dan terus berlanjut hingga pengukuran terakhir di menit ke-120. Hal tersebut menunjukkan adanya gangguan penurunan kadar glukosa setelah pemberian insulin sehingga menandakan adanya penurunan sensitifitas insulin. Sementara untuk kelompok CA150 dan CA300, kadar glukosa darah masih mengalami penurunan hingga menit ke-60 dan grafiknya terlihat melandai hingga pengukuran terakhir di menit ke-120. Hal ini sejalan dengan hasil penelitian sebelumnya yang menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak dan tinggi sukrosa menghasilkan terjadinya resistensi insulin dan gabungan kedua diet tersebut (tinggi lemak dan tinggi fruktosa) pada kelompok HFD terbukti memberikan efek agonis terhadap kejadian resistensi insulin, yang ditandai dengan grafik yang mulai meningkat secara lebih awal dibanding penelitian sebelumnya yaitu 10 menit lebih cepat pada penelitian ini. Pada pengukuran statistik, ditemukan perbedaan kadar glukosa darah ITT yang signifikan di

menit ke-120 antara kelompok CA150 dan CA300 dengan kelompok HFD ( $p < 0.05$ ) namun belum ditemukan perbedaan yang signifikan antara kelompok CA150 dengan CA300 ( $p > 0.05$ ). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Centella asiatica* dapat mencegah kejadian resistensi insulin dan meningkatkan sensitivitasnya pada model hewan diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa.

Untuk nilai GTT, studi sebelumnya pada kelompok mencit HS memperlihatkan konsentrasi glukosa darah paling tinggi ditemukan pada menit ke-10 setelah pemberian glukosa dibandingkan kelompok HFD dan LL.[23] Kadar glukosa pada uji GTT kelompok HFD mencapai puncak di menit ke-15 lalu diikuti penurunan lambat di menit selanjutnya.[24] Studi lain sebelumnya yang menggunakan *Centella asiatica*, memperlihatkan bahwa CA memperbaiki kadar glukosa darah pada tikus diabetes yang diinduksi stress.[25] Kadar glukosa darah kelompok yang diberi CA dosis 500mg/kgbb dan 1000mg/kgbb berbeda signifikan dibandingkan kelompok diabetes.[25] Peneliti lain juga menjelaskan bahwa ekstrak etanol *Centella asiatica* memiliki potensi dalam menurunkan kadar glukosa darah tikus diabetes tipe 2 yang diinduksi streptozotocin (STZ).[26] Kelompok yang diberi CA dosis 1000 mg/kgbb mengalami peningkatan kadar glukosa darah berbeda signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol setelah 60 menit diberikan glukosa. Kemudian

pada kelompok yang sama, kadar glukosa darah turun berbeda signifikan dibandingkan kontrol pada menit ke-120 setelah diberikan glukosa.[26] Pada penelitian ini, didapatkan hasil pengukuran GTT bahwa kadar glukosa kelompok HFD lebih tinggi dibandingkan kelompok CA150 dan CA300. Dari grafik terlihat bahwa, kelompok CA300 menunjukkan grafik penurunan kadar glukosa yang lebih baik dibandingkan dengan CA150, dimulai dari setelah menit ke-15 hingga menit ke-120 (Gbr. 1C). Secara statistik, terdapat perbedaan signifikan kadar glukosa darah kelompok HFD dengan kelompok CA150 dan CA300 ( $p < 0.05$ ), namun tidak terdapat perbedaan signifikan antara kelompok CA150 dengan CA300 ( $p > 0.05$ ). Jika merujuk ke gambaran grafik, jelas terlihat kelompok CA300 memiliki hasil yang lebih baik dibandingkan dengan CA150, dengan grafik penurunan yang lebih terlihat jelas dimulai setelah menit ke-15. Hal ini mengindikasikan bahwa pemberian CA pada kelompok mencit yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa mampu mencegah kejadian resistensi insulin, dan pemberian dosis 300mg/kgbb memiliki efek yang lebih baik dibandingkan dosis 150mg/kgbb.

### **Trigliserida (TG)**

Pada penelitian sebelumnya, ditemukan bukti bahwa terdapat perbedaan signifikan pada kadar TG kelompok hamster yang diberi HFD+ CA dosis 100, 250 dan 500 mg/kgbb dibandingkan dengan kelompok HFD

saja.[27] Peneliti lain juga melaporkan bahwa tikus diabetes yang diberi CA dosis 1000 mg/kgbb terjadi penurunan kadar TG yang berbeda signifikan dibandingkan kelompok kontrol pada hari ke-28.[26] Pada penelitian ini, ditemukan bukti bahwa pemberian ekstrak CA mampu menurunkan kadar TG pada mencit yang diberi diet tinggi lemak dan tinggi fruktosa. Pada analisis statistik, pemberian dosis CA 150mg/kgbb tidak berbeda secara signifikan dibandingkan dosis CA 300 mg/kgbb dalam menurunkan kadar TG ( $p>0.05$ ), namun dari grafik yang didapat terlihat bahwa rerata kadar TG dengan pemberian dosis CA yang lebih besar memiliki hasil yang lebih baik (Gbr. 1B).

#### **Berat badan (BB)**

Pada penelitian ini ditemukan bukti peningkatan berat badan yang terlihat jelas dari grafik berat badan terhadap usia pada kelompok tikus HFD, dan peningkatan berat badan ini terlihat dapat dikendalikan dengan pemberian ekstrak CA pada kelompok CA150 dan CA300 (Gbr. 1A). Analisis statistik menunjukkan perbedaan yang signifikan berat badan mencit HFD dibandingkan kelompok mencit CA150 dan CA300 ( $p<0.05$ ) di usia 27 minggu, namun tidak berbeda secara signifikan berat badan kelompok CA150 dengan CA300 ( $p>0.05$ ). Hal ini menunjukkan bahwa pemberian diet tinggi lemak dan tinggi

fruktosa meningkatkan kejadian peningkatan berat badan, dan mengindikasikan terjadinya obesitas, serta pemberian ekstrak CA terbukti dapat mengendalikan peningkatan berat badan yang mengarah kepada obesitas tersebut.

#### **SIMPULAN**

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian CA dengan dosis 150mg/kgbb dan 300 mg/kgbb dapat mencegah obesitas, menurunkan resistensi insulin, meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan kadar trigliserida darah pada model tikus yang diberi diet tinggi lemak tinggi fruktosa. Pemberian ekstrak CA dengan dosis 300mg/kgbb memiliki hasil yang terlihat lebih baik dibandingkan dengan dosis 150mg/kgbb. Diperlukan penelitian lebih lanjut untuk membuktikan ekspresi gen terkait transduksi sinyal insulin seperti GLUT4.

#### **DUKUNGAN FINANSIAL (jika ada)**

Tidak ada

#### **UCAPAN TERIMA KASIH (jika ada)**

Terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Hibah PUTI 2022 yang telah mendanai penelitian ini, dan kepada Lab Farmakokinetik FK UI, Lab ARF FK UI dan semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, hingga terlaksananya penelitian ini.

#### **KONFLIK KEPENTINGAN (jika ada)**

Tidak ada

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. Adult Obesity Prevalence Maps Overweight & Obesity. CDC. 2022.
- [2] Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of Prediabetes Among Adults. CDC. 2022.
- [3] Fahed M, Abou JMG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Ghadieh R, et al. Evaluation of risk factors for insulin resistance: A cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord*. 2020;20:1–14.
- [4] Kementerian Kesehatan RI. *Riskesdas 2018*. 2018.
- [5] Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Therapy*. 2022;7:1–25.
- [6] Walker RW, Dumke KA, Goran MI. Fructose content in popular beverages made with and without high-fructose corn syrup. *Nutrition*. 2014;30:928–35.
- [7] de Moura e Dias M, dos Reis SA, da Conceição LL, Sediya CMN de O, Pereira SS, de Oliveira LL, et al. Diet-induced obesity in animal models: points to consider and influence on metabolic markers. *Diabetol Metab Syndr*. 2021;13.
- [8] Halberg N, Khan T, Trujillo ME, Wernstedt-Asterholm I, Attie AD, Sherwani S, et al. Hypoxia-Inducible Factor 1 $\alpha$  Induces Fibrosis and Insulin Resistance in White Adipose Tissue. *Mol Cell Biol*. 2009;29:4467–83.
- [9] Hu F, Liu H, Xu L, Li Y, Liu X, Shi L, et al. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  perpetuates synovial fibroblast interactions with T cells and B cells in rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol*. 2016;46:742–51.
- [10] Khalid M, Alkaabi J, Khan MAB, Adem A. Insulin signal transduction perturbations in insulin resistance. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1–17.
- [11] Chen L, Chen R, Wang H, Liang F. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *Int J Endocrinol*. 2015.
- [12] Jager J, Grémeaux T, Cormont M, Le Marchand-Brustel Y TJ. Interleukin-1 $\beta$ -induced insulin resistance in adipocytes through down-regulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;241–51.
- [13] Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN, Schmidt KA, Kratz M. Contribution of adipose tissue inflammation to the development of type 2 diabetes mellitus. *Compr Physiol*. 2019;9:1–58.
- [14] Choi HM, Doss HM, Kim KS. Multifaceted physiological roles of adiponectin in inflammation and diseases. *Int J Mol Sci*. 2020;21.
- [15] Roper J, Richardson MP, Wang WV, Richard LG, Chen W, Coffee EM, et al. The anti-inflammatory agents aspirin and salicylate inhibit the activity of I(kappa)B kinase-beta. *Nature*. 2011.
- [16] Gao ZG, Ye JP. Why do anti-inflammatory therapies fail to improve insulin sensitivity? *Acta Pharmacol Sin*. 2012;33:182–8.
- [17] Consoli A, Devangelio E. Thiazolidinediones and inflammation. *Lupus*. 2005;14:794–7.
- [18] Julie S. Eggleton; Ishwarlal Jialal. Thiazolidinediones. *StatPearls Publishing LLC*. 2022.

- [19] Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol.* 2020;11.
- [20] Kusumastuti SA, Nugrahaningsih DAA, Wahyuningsih MSH. *Centella asiatica* (L.) extract attenuates inflammation and improve insulin sensitivity in a coculture of lipopolysaccharide (LPS)-induced 3T3-L1 adipocytes and RAW 264.7 macrophages. *Drug Discov Ther.* 2019;13:261–7.
- [21] Sun B, Wu L, Wu Y, Zhang C, Qin L, Hayashi M, et al. Therapeutic Potential of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. *Front Pharmacol.* 2020;11:1–24.
- [22] Oyenihi AB, Langa SOP, Mukaratirwa S, Masola B. Effects of *Centella asiatica* on skeletal muscle structure and key enzymes of glucose and glycogen metabolism in type 2 diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2019;112:108715.
- [23] Sumiyoshi M, Sakanaka M, Kimura Y. Chronic intake of high-fat and high-sucrose diets differentially affects glucose intolerance in mice. *J Nutr.* 2006;136:582–7.
- [24] Nagy C, Einwallner E. Study of in vivo glucose metabolism in high-fat diet-fed mice using oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin tolerance test (ITT). *J Vis Exp.* 2018;2018:1–12.
- [25] Masola B, Oguntibeju OO, Oyenihi AB. Biomedicine & Pharmacotherapy *Centella asiatica* ameliorates diabetes-induced stress in rat tissues via influences on antioxidants and inflammatory cytokines. *Biomed Pharmacother.* 2018;101:447–57.
- [26] Kabir AU, Samad MB, D'Costa NM, Akhter F, Ahmed A, Hannan JMA. Anti-hyperglycemic activity of *Centella asiatica* is partly mediated by carbohydrase inhibition and glucose-fiber binding. *BMC Complement Altern Med.* 2014;14.
- [27] Zhao Y, Shu P, Zhang Y, Lin L, Zhou H, Xu Z, et al. Effect of *centella asiatica* on oxidative stress and lipid metabolism in hyperlipidemic animal models. *Oxid Med Cell Longev.* 2014;2014.