

Pengaruh Kombinasi Metformin dan Ekstrak Kunyit terhadap Kadar High Density Lipoprotein, Interleukin-6 dan Tumor Necrosis Factor- α

Fathia Kesuma Dinanti¹, Sri Priyanti Mulyani², Chodidjah³

Abstrak

Pada Diabetes Mellitus (DM) tipe 2 sering ditemukan penurunan *high density lipoprotein* (HDL). Sitokin TNF α dan IL-6 adalah sitokin proinflamasi yang meningkat dalam darah pasien DM. Kunyit adalah salah satu bahan alami yang memiliki khasiat antioksidan, antikolesterol, dan antiinflamasi melalui kerja zat aktifnya, yakni kurkumin. **Tujuan:** Membuktikan pengaruh kombinasi metformin dan ekstrak kunyit terhadap kadar HDL, kadar TNF α , dan kadar IL-6 pada tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin- Nicotinamide. **Metode:** Penelitian menggunakan desain ekperimental *post-test only controlled group design*. Subyek penelitian berjumlah 24 ekor tikus jantan galur *wistar* yang dibagi secara acak menjadi empat kelompok yaitu Kontrol 1 (K1), Kontrol 2 (K2), Perlakuan 1 (P1), dan Perlakuan 2 (P2). Seluruh kelompok merupakan tikus model DM tipe 2 yang diinduksi streptozotocin-nicotinamide. Kelompok K2 diberi metformin 45mg/KgBB/hari, kelompok P1 diberi ekstrak kunyit dosis 200mg/KgBB/hari, dan kelompok P2 diberi kombinasi meftormin dan ekstrak kunyit. Pada hari ke 15 dilakukan pengambilan darah untuk pemeriksaan HDL, IL-6, dan TNF α . Data dianalisis menggunakan uji *one way anova*. **Hasil:** Rerata kadar HDL pada kelompok P2 (72,43 \pm 3,31) merupakan yang tertinggi dibanding ketiga kelompok lainnya. Rerata kadar TNF α terendah di antara keempat kelompok adalah kelompok P2 (7,56 \pm 0,44). Begitu juga rerata kadar IL-6 paling rendah diperoleh kelompok P2(58,82 \pm 2,15). Uji *one way anova* pada kadar HDL, IL-6, TNF α menunjukkan perbedaan signifikan antar kelompok dengan nilai $p = 0,000$. **Simpulan:** Pemberian kombinasi metformin dengan ekstrak kunyit dapat meningkatkan kadar HDL, menurunkan kadar IL-6, dan TNF α yang paling baik dibanding pemberian metformin atau ekstrak kunyit saja.

Kata kunci: ekstrak kunyit, HDL, IL-6, TNF α

Abstract

A decrease in high-density lipoprotein (HDL) happens in type 2 diabetes mellitus. The cytokines TNF α and IL-6 are proinflammatory cytokines that are elevated in the blood in many patients with DM. Turmeric is one of the natural ingredients with antioxidant, anti-cholesterol, and anti-inflammatory properties through its active substance, curcumin. **Objective:** To prove the effectiveness of the combination of metformin and turmeric extract on HDL levels, TNF α levels, and IL-6 levels in Streptozotocin-Nicotinamide-induced Wistar rats. **Methods:** The study used a post-test-only controlled group design. The subjects were 24 male Wistar rats which were randomly divided into four groups, namely K1, K2, P1, and P2. The whole group was a type 2 DM model induced by streptozotocin-nicotinamide. Group K2 was given metformin 45mg/KgBW/day, group P1 was given turmeric extract at a dose of 200 mg/KgBW/day, and group P2 was given a combination of metformin and turmeric extract. On day 15, blood was drawn for HDL, IL-6, and TNF α examination. The data were analyzed using the one-way Anova test. **Results:** The mean HDL level in the P2 group (72,4 \pm 33,31) was the highest compared to the other three groups. The lowest mean TNF α level among the four groups was the P2 group (7,56 \pm 0,44). The lowest mean levels of IL-6 were obtained in the P2 group (58,82 \pm 2,15). One-way Anova test on HDL, IL-6, and TNF α levels showed a significant difference between groups with p -value = 0.000. **Conclusion:** The combination of metformin and turmeric extract can increase HDL levels and reduce IL-6 levels and TNF α levels better than giving metformin or turmeric extract alone.

Keywords: turmeric extract, HDL, IL-6, TNF α

Affiliasi penulis: ¹Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia, ²Departemen Pediatri, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia. ³Departemen Anatomi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Sultan Agung, Indonesia.

Korespondensi: Fathia Kesuma Dinanti, Email: dinantifathia@gmail.com Telp: 087735225908

PENDAHULUAN

World Health Organization (WHO) mendefinisikan Diabetes Mellitus (DM) sebagai kelainan yang bersifat kronis, ditandai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, protein, dan lemak yang disebabkan defisiensi insulin baik absolut dan maupun relative.¹ Kekurangan insulin dalam tubuh dapat mengakibatkan menurunnya transpor glukosa melalui membran sel. Keadaan tersebut kemudian menyebabkan sel-sel kekurangan makanan sehingga meningkatkan metabolisme lemak dalam tubuh.² Pada keadaan DM tipe 2 sering ditemukan gambaran profil lipid berupa peningkatan kadar trigliserida (TG) dan penurunan *high density lipoprotein* (HDL).³ Hiperglikemia yang terjadi pada penderita DM tipe 2 cenderung menimbulkan stres oksidatif di tingkat seluler yang ditandai dengan terjadinya peningkatan sitokin seperti IL-6 dan TNF α .⁴

Kunyit (*Curcuma longa*) adalah salah satu bahan alami yang memiliki khasiat antioksidan, antitumor, antikanker, antikolesterol, dan antiinflamasi melalui kerja zat aktifnya, yakni kurkumin.⁵ Gutierrez *et al.* (2012). dalam penelitiannya membuktikan bahwa pemberian kurkumin dengan dosis 90mg/Kg/hari tidak dapat memperbaiki kadar HDL secara signifikan.⁶ Hussein *et al.* (2014) membuktikan bahwa pemberian kurkuminoid 200mg/KgBB/hari pada tikus hiperkolesterolemik dapat meningkatkan kadar HDL dalam 2 minggu, 4 minggu, dan 6 minggu.⁷ Penelitian yang dilakukan oleh Nicol *et al.* (2015) membuktikan peningkatan kadar IL-6 dan kadar TNF α yang tidak berubah secara signifikan pada pasien yang mendapat kurkumin.⁸ Menurut Guo *et al.* (2018) pemberian kurkumin 300mg/kg selama 16 minggu pada tikus *Sprague-Dawley* yang diinduksi streptozotocin (STZ) terbukti dapat menurunkan ekspresi TGF-B1, AMPK, serta *Mitogen Activated Protein Kinase* (MAPK).⁹

Penelitian mengenai agen antidiabetik dari bahan alami sedang menjadi tren yang banyak dilakukan oleh para ilmuwan. Saat ini riset yang membuktikan kombinasi metformin, sebagai *drug of choice* DM tipe 2, dan kurkumin, sebagai bahan alami yang memiliki potensi antidiabetik sekaligus antiinflamasi, belum banyak dilakukan. Berdasarkan hal ini, perlu diteliti pengaruh pemberian kombinasi metformin dan ekstrak kunyit terhadap kadar HDL, kadar TNF α , dan kadar IL-6 pada tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin-Nicotinamide.

METODE

Penelitian ini menggunakan 24 ekor tikus Wistar jantan umur 2 bulan (200-250 gram) yang dilakukan di Pusat Studi Pangan dan Gizi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Semua tikus diberi pakan standar dan air distilasi, serta diaklimatisasi selama tujuh hari sebelum induksi.

Ekstrak kunyit diperoleh dari PT Industri Jamu dan Farmasi Sido Muncul Tbk dengan ekstrak kunyit murni 100% dalam kemasan kapsul. Setiap kapsul mengandung 500 mg ekstrak bubuk dengan 100 mg zat aktif kurkuminoid. Ekstrak kunyit dilarutkan dalam dua cc aqua kemudian diberikan secara oral kepada tikus diabetes sekali sehari selama 14 hari. Pemberian ekstrak kunyit dimulai setelah induksi Streptozotocin-Nicotinamide.

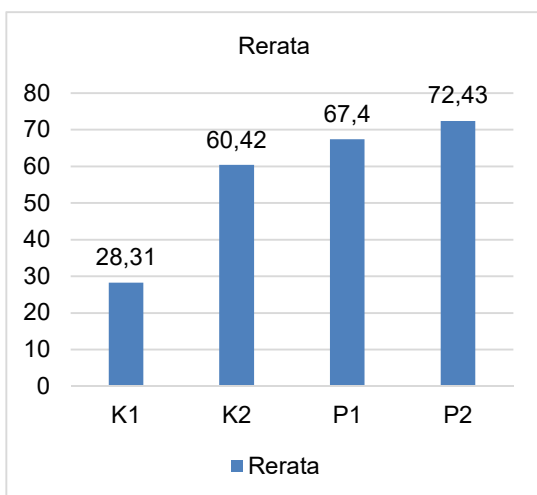
Tikus dipuasakan selama kurang lebih 18 jam, kemudian diinduksi Nicotinamide 110 mg secara intraperitoneal, dilanjutkan dengan induksi Streptozotocin 45 mg setelah 15 menit injeksi Nicotinamide. Sampel darah puasa diambil dari Vena oftalmikus. Nicotinamide disediakan oleh Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA, dan streptozotocin oleh Nacalai Tesque, Inc., Kyoto Jepang. Perubahan perilaku tikus diamati setelah induksi diabetes. Air distilasi dan makanan standar diberikan ad-libitum. Glukosa darah puasa diukur pada hari ke 3 setelah induksi dengan GlucoDr. Tikus dianggap diabetes jika kadar glukosa darah puasa lebih dari 250 mg/dl.¹⁰ Tikus diabetes kemudian diacak dan dibagi menjadi empat kelompok: K1 yaitu kelompok kontrol negatif,

K2 diberi Metformin 45mg/KgBB/hari, P1 diberi ekstrak kunyit 200mg/KgBB/hari dan P2 diberi metformin 22,5 mg/KgBB/hari dan ekstrak kunyit 100 mg/KgBB/hari. Perlakuan diberikan selama 28 hari. Kadar glukosa darah puasa (GDP) dan HDL diukur menggunakan uji fotometri enzimatis GOD-PAP. Kadar serum IL-6 dan TNF α diperiksa menggunakan ELISA.

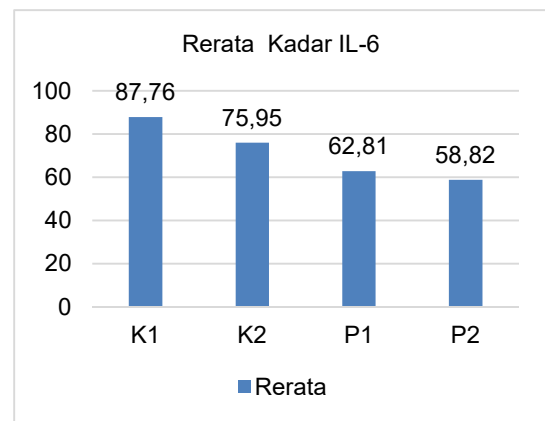
Rerata kadar HDL, IL-6 dan TNF α dianalisis menggunakan one-way Anova, dilanjutkan dengan post-hoc LSD secara komputerisasi. Data dianggap signifikan jika $p < 0,05$. Penelitian ini telah memenuhi standar etik dan disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran UNISSULA Semarang, Indonesia (No 356/X/2021/Komisi Bioetik).

HASIL

Rerata kadar HDL tertinggi terdapat pada kelompok kombinasi (72,43 mg/dL). Kadar HDL antara kelompok metformin (60,42 mg/dL), kelompok kurkumin (67,40 mg/dL), dan kelompok kombinasi (72,43 mg/dL) berbeda nyata ($p < 0,05$) setelah pengujian menggunakan LSD post-hoc (gambar 1).

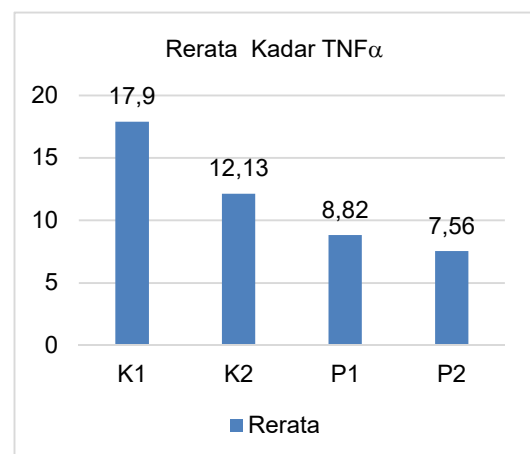


Gambar 1. Hasil pengukuran kadar HDL untuk setiap kelompok



Gambar 2. Hasil pengukuran kadar IL-6 untuk setiap kelompok

Kelompok metformin memiliki rerata kadar IL-6 tertinggi (75,95 ng/L) dari ketiga kelompok perlakuan. Tingkat IL-6 kelompok kurkumin (62,81 ng/L) dan kelompok kombinasi (58,82 ng/L) diukur pada akhir intervensi dengan LSD post-hoc dan ditemukan signifikan ($p < 0,05$) (gambar 2).



Gambar 3. Hasil pengukuran kadar TNF α untuk setiap kelompok.

Tren yang sama juga ditemukan untuk TNF α . Kelompok kombinasi memiliki kadar TNF α terendah (7,56 ng/L). Kadar TNF α antara kelompok metformin (12,13 ng/L) dan kelompok kurkumin (8,82 ng/L) berbeda nyata ($p < 0,05$) (gambar 3).

PEMBAHASAN

Pemberian kombinasi metformin dan ekstrak kunyit pada kelompok tikus model DM tipe 2 (P2) memperoleh hasil kadar IL-6 dan kadar TNF α yang paling rendah dan kadar HDL yang paling tinggi dibandingkan kelompok P1 dan kelompok kontrol. Pemberian ekstrak kunyit saja (P1) memperoleh hasil penurunan kadar IL-6 dan kadar TNF α serta peningkatan kadar HDL yang lebih baik dibanding kelompok yang mendapatkan Metformin saja (K2). Berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Gutierrez *et al.* (2012) yang membuktikan bahwa pemberian kurkumin dengan dosis 90mg/Kg/hari tidak dapat memperbaiki kadar HDL secara signifikan. Hal tersebut diperkirakan terjadi karena kurangnya dosis kurkumin yang diberikan pada hewan coba.⁶ Efek ekstrak kunyit terhadap keadaan diabetes mellitus tipe 2 dapat menyebabkan peningkatan kadar HDL dan penurunan faktor inflamasi, seperti IL-6 dan TNF α . Penurunan fungsi HDL dapat mempercepat perkembangan atherosclerosis¹¹, dan penurunan *efflux* kolesterol menuju HDL berkaitan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner¹². Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian sebelumnya yang membuktikan bahwa ekstrak rimpang temulawak dengan zat aktif kurkumin dapat memperbaiki profil lipid.¹³ Kurkumin dapat mengaktifkan kerja *peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR- γ) yang dapat meningkatkan produksi *sterol regulatory element-binding proteins-1* (SREBP-1). *Sterol regulatory element-binding proteins-1* adalah faktor transkripsi yang terikat membran yang berfungsi untuk mengaktifkan coding gen dari enzim-enzim yang dibutuhkan untuk mensintesis kolesterol dan asam lemak tidak jenuh. SREBP diatur oleh berbagai macam mekanisme pada tingkat sintesis mRNA, aktivasi proteolitik, dan aktivitas transkripsional. Efek dari peningkatan SREBP-1 oleh kurkumin di hepatosit adalah meningkatkan kadar HDL.^{14, 15} Studi terdahulu pada mencit menunjukkan agonis PPAR- γ meningkatkan kadar HDL plasma.¹⁶ *Peroxisome proliferator-activated receptor- γ* (PPAR- γ) merupakan salah satu jenis dari *nuclear receptor* / reseptor inti sel. PPAR- γ kemudian mengatur *ATP-binding cassette transporter A1* (ABCA1) di dalam makrofag. ABCA1 mentransportasikan kolesterol dan fosfolipid dari sel

ke apoA-1 dan apolipoprotein lainnya, yang selanjutnya menyediakan jalur bagi sel untuk membongkar kelebihan kolesterol. ABCA1 dibutuhkan untuk terjadinya *efflux* kolesterol dari sel ke Apolipoprotein A-1 (APOA1) untuk membentuk HDL *nascent*. Pengaturan ABCA1 oleh PPAR- γ berkontribusi meningkatkan kadar HDL.¹⁷

Interleukin-6 dan TNF α merupakan sitokin pro-inflamasi karena berperan penting dalam inflamasi kronik.¹⁸ Stress oksidatif pada DM tipe 2 juga dapat menyebabkan munculnya ROS seiring dengan meningkatnya kadar kemokin pro-inflamasi dalam sel β yang menghambat aliran darah ke dalam sel β sehingga merusak fungsinya. Peningkatan ROS ini pada akhirnya akan meningkatkan pembentukan ekspresi TNF- α dan memperparah stres oksidatif.¹⁹ TNF- α dapat menstimulasi produksi dari sitokin lain, salah satunya yakni IL-6.²⁰ Kurkumin menginduksi *Mitogen Activated Protein kinase* (MAP kinase) yang dapat memblokir aktivitas Nuclear Factor Kappa Beta (NF- κ B) sebagai faktor transkripsi yang memicu munculnya sitokin. Kaskade Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) adalah jalur pensinyalan yang mengatur berbagai proses seluler (seperti proliferasi, diferensiasi, transformasi, apoptosis, dan respons stress) di bawah kondisi normal maupun patologis. Terblokirnya jalur NF- κ B kemudian akan menekan produksi sitokin.²¹ Selain mencegah ekspresi NF- κ B melalui kaskade MAPK, kurkumin juga mencegah ekspresi Protein Kinase-C (PKC), c-Jun N-terminal Kinase (JNK), dan *Extracellular signal-Related Kinase* (ERK) yang diperantarai oleh ekspresi dari TNF α . Inhibisi dari sitokin pro-inflamasi berpotensi dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan metabolisme glukosa pada tikus DM yang diberi suplementasi kurkumin.²² Hal ini sejalan dengan hasil penelitian yang membuktikan bahwa kelompok perlakuan P1 dan P2 yang memperoleh kadar IL-6 dan TNF α yang lebih baik dibanding kelompok yang hanya mendapat metformin maupun kelompok kontrol.

Metformin dapat memperbaiki profil lipid selain efek hipoglikeminya melalui penghambatan sintesis trigliserida dan kolesterol. Metformin mengaktifkan *AMP-activated protein kinase* (AMPK) yang mempengaruhi proses lipogenesis, melalui reduksi ekspresi SREBP-1, dan mensupresi glukoneogenesis

hepatik. Efek dari reduksi ekspresi SREBP-1 adalah penurunan sintesis asam lemak.¹⁷

Deregulasi dari kaskade MAPK, AMPK, serta kaskade lainnya, yang penting bagi homeostasis glukosa, menjadi kunci berkembangnya obesitas dan diabetes mellitus. Kaskade-kaskade inilah yang kini menjadi target terapi diabetes mellitus.²³ Ekstrak kurkumin di tingkat molekuler mempengaruhi MAPK *pathway* melalui berbagai komponen molekuler di dalamnya, sedangkan metformin sebagai *drug of choice* diabetes mellitus di tingkat molekuler memengaruhi AMPK *pathway*. Penggunaan kombinasi ekstrak kunyit dan metformin dapat memberikan keuntungan yaitu efikasi yang lebih baik dalam meningkatkan kadar HDL dan menurunkan kadar IL-6 dan TNF α . Hal ini dibuktikan dengan hasil penelitian yang menunjukkan bahwa kelompok P2 (kombinasi ekstrak kunyit dan metformin) memperoleh kadar HDL paling tinggi, serta kadar IL-6 dan TNF α yang paling rendah dibanding kelompok lain.

SIMPULAN

Kombinasi metformin dan ekstrak kunyit lebih unggul dalam meningkatkan penanda diabetes pada tikus diabetes. Kombinasi ini mampu meningkatkan kadar HDL, menurunkan kadar IL-6, dan kadar TNF α lebih baik daripada metformin atau ekstrak kunyit saja.

SARAN

Penelitian selanjutnya dapat dilakukan pengujian terhadap kadar ROS, ABCA1, maupun MAPK sebagai indikator yang lebih spesifik terhadap mekanisme kerja kurkumin secara molekuler, serta perlu membandingkan kombinasi ekstrak kunyit dengan obat anti hiperglikemi lain yang memiliki cara kerja yang berbeda.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, Malanda B. IDF diabetes atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes research and clinical practice*. 2018; 138:271-81.
2. Hasdianah. Mengenal diabetes melitus pada orang dewasa dan anak-anak dengan solusi herbal. Yogyakarta: Nuha Medika; 2012.
3. Artha IMJR, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, *et al*. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Heal Risk Manag*. 2019;15:149-57.
4. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Majeed M, Sahebkar A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: A randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr*. 2015;34(6):1101-8.
5. Su LQ, Wang YD, Chi HY. Effect of curcumin on glucose and lipid metabolism, FFAs and TNF- α in serum of type 2 diabetes mellitus rat models. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(8):1776-80
6. Gutierrez VO, Pinheiro CM, Assis RP, Vendramini RC, Pepato MT, Brunetti IL. Curcumin-supplemented yoghurt improves physiological and biochemical markers of experimental diabetes. *Br J Nutr*. 2012; 108 (3): 440-8.
7. Hussein SA, El-senosi YA, Ragab MR, Hammad MMF, Apo A. Hypolipidemic effect of curcumin in hyper-cholesterolemic rats. *Benha Vet Med J*. 2014;27(2):277-89.
8. Nicol LM, Rowlands DS, Fazakerly R, Kellett J. Curcumin supplementation likely attenuates delayed onset muscle soreness (DOMS). *Eur J Appl Physiol*. 2015;115(8):1769-77.
9. Guo S, Meng XW, Yang XS, Liu XF, Ou-Yang CH, Liu C. Curcumin administration suppresses collagen synthesis in the hearts of rats with experimental diabetes. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(2):195-204.
10. Zhang M, Lv XY, Li J, Xu ZG, Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res*. 2008:704045.

11. Robert-S R, Brewer HB, Ansell BJ, Barter P, Chapman MP, Heinecke JW, *et al.* Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol.* 2016;13(1):48–60.
12. Rohatgi A, Khera A, Berry JD, Givens EG, Ayers CR, Wedin KE, *et al.* HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371(25):2383–93.
13. Kim MB, Kim C, Song Y, Hwang JK. Antihyperglycemic and anti-inflammatory effects of standardized curcuma xanthorrhiza roxb. extract and its active compound xanthorrhizol in high-fat diet-induced obese mice. *Evid Based Complement Altern Med.* 2014;(1):1–10.
14. You Z, Li B, Xu J, Chen L, Ye H. Curcumin suppress the growth of hepatocellular carcinoma via down-regulating SREBF1. *Oncol Res Featur Preclin Clin Cancer Ther.* 2021;28(7–8):7–8.
15. Zingg JM, Hasan ST, Meydani M. Molecular mechanisms of hypolipidemic effects of curcumin. *BioFactors.* 2013;39(1):101-21.
16. van der Veen JN, Kruit JK, Havinga R, Baller JFW, Chimini G, Lestavel S, Staels B, *et al.* Reduced cholesterol absorption upon PPAR δ activation coincides with decreased intestinal expression of NPC1L1. *Journal of lipid research.* 2005;46(3): 526-34.
17. Hafiane A, Gasbarrino K, Daskalopoulou SS. The role of adiponectin in cholesterol efflux and HDL biogenesis and metabolism. *Metabolism.* 2019;100:153953.
18. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb).* 2012;22(1):49–62.
19. Rader DJ. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of Internal medicine.* 17th Ed. New York: McGrawHill Medical; 2008.hlm.2416-28.
20. Awad AS, You H, Gao T, Cooper TK, Nedospasov SA, Vacher J. Macrophage-derived tumor necrosis factor- α mediates diabetic renal injury. *Kidney Int.* 2015;88(4):722–33.
21. Aukunuru J, Joginapally S, Gaddam N, Burra M, Bonepally CR, Prabhakar K. Preparation, characterization and evaluation of hepato protective activity of an intravenous liposomal formulation of bis-demethoxy curcumin analogue (BDMCA). *Int J Drug Dev Res.* 2009;1(1):37–46.
22. Jain SK, Rains J, Croad J, Larson B, Jones K. Curcumin supplementation lowers TNF- α , IL-6, IL-8, and MCP-1 secretion in high glucose-treated cultured monocytes and blood levels of TNF- α , IL-6, MCP-1, glucose, and glycosylated hemoglobin in diabetic rats. *Antioxid Redox Signal.* 2009;11(2):241-9.
23. Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, Tschopp O. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: Protein kinases in glucose homeostasis. *Expert Rev Mol Med.* 2012; 11;14:e1.