



Pengaruh Latihan Resistensi Dalam Menurunkan Kadar Gula Darah Pasien Diabetes: *Literature Review*

Ridha Wahdini ¹, Hanan Siti Maulidah Nurul Muttaqin ¹, Hasna Fadilla ¹, Muhamad Ibni Zaki Abidin ¹,
Afianti Sulastri ¹

¹ Program Studi Keperawatan, Fakultas Pendidikan Olahraga dan Kesehatan, Universitas Pendidikan Indonesia, Bandung, Indonesia

INFORMASI

Korespondensi:

ridha.wahdini@upi.edu

Keywords:

Blood Glucose, Diabetes

Mellitus, Glycated Hemoglobin

A1c (HbA1c), Insulin, Resistance

Exercise.

ABSTRACT

Objective: Diabetes mellitus is an increasing global health problem, with serious complications that can occur if not properly managed. One widely researched approach is the use of resistance training as a method to control blood sugar levels. Many studies have shown the potential benefits of resistance training, but there are variations in the duration and frequency used. Therefore, this study aims to identify the most effective duration and frequency in such exercise programs

Methods: This study used a Systematic Literature Review approach by collecting and analyzing scientific articles from the Elsevier database, Google Scholar, and PubMed using the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta Analysis) method which has gone through four stages, namely identification, screening, eligibility and accepted results. The search resulted in 10 articles that met the inclusion criteria and will be further analyzed for the effectiveness of resistance training in healing diabetes mellitus

Results: The results of this review show that resistance training has a significant positive effect in lowering blood sugar levels. Several studies showed a decrease in fasting blood sugar and HbA1c levels after a structured resistance exercise program.

Conclusion: These findings support the integration of resistance training programs in diabetes management and make an important contribution to the development of future clinical guidelines.

PENDAHULUAN

Diabetes merupakan salah satu penyakit kronis yang prevalensinya terus meningkat secara global, termasuk di Indonesia. Berdasarkan data dari Federasi Diabetes Internasional (IDF), prevalensi diabetes di Indonesia meningkat secara signifikan dari 6,2% pada tahun 2019 menjadi 10,8% pada tahun 2021. Hal ini menempatkan Indonesia sebagai salah satu dari sepuluh negara dengan prevalensi tertinggi diabetes tipe 2 (T2DM) serta dengan laju peningkatan tercepat di dunia. Selain itu, laporan Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) tahun 2018 mencatat bahwa 10,9% populasi usia ≥ 15 tahun di Indonesia menderita T2DM, dengan sebagian besar mengalami komplikasi akut maupun kronis (Soeatmadji et al., 2022).

Peningkatan prevalensi ini berpotensi menyebabkan beban ekonomi yang tinggi serta menurunkan kualitas hidup pasien akibat komplikasi yang ditimbulkan. Diproyeksikan, jumlah penderita diabetes di Indonesia akan meningkat dari 18,69 juta pada tahun 2020 menjadi 40,7 juta pada tahun 2045, dengan rata-rata peningkatan sebesar 3% per tahun. Mengingat dampak yang ditimbulkan oleh diabetes, diperlukan strategi pengelolaan yang efektif guna mencegah komplikasi lebih lanjut (Wahidin, et al., 2024). Diabetes melitus, terutama T2DM, sering kali menimbulkan berbagai komplikasi serius yang dapat mempengaruhi berbagai organ tubuh. Hiperglikemia kronis yang tidak terkontrol berkontribusi terhadap berbagai komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, yang dapat meningkatkan morbiditas serta mortalitas pasien diabetes (Soeatmadji et al., 2022).

Beberapa komplikasi utama yang sering terjadi antara lain retinopati diabetik, yaitu kerusakan pembuluh darah pada retina yang dapat menyebabkan gangguan penglihatan hingga kebutaan; penyakit ginjal diabetik yang berpotensi berkembang menjadi gagal ginjal kronis; serta gangguan kardiovaskular yang meningkatkan risiko penyakit jantung, termasuk penyakit arteri koroner dan gagal jantung akibat perubahan vaskular yang disebabkan oleh diabetes (Yang et al., 2024). Komplikasi-komplikasi ini menegaskan pentingnya kontrol kadar gula darah yang optimal melalui berbagai strategi pengelolaan, termasuk modifikasi gaya hidup seperti olahraga dan pola makan sehat.

Aktivitas fisik telah lama dikaitkan dengan peningkatan kesehatan secara keseluruhan, termasuk dalam pengelolaan diabetes. Penelitian menunjukkan bahwa olahraga berperan dalam menurunkan morbiditas serta mortalitas kardiovaskular, serta mengurangi risiko komplikasi diabetes seperti neuropati, nefropati, dan

retinopati (Yardley, 2020). Menurut Asosiasi Diabetes Amerika, aktivitas fisik dengan intensitas sedang hingga tinggi dapat membantu mengontrol kadar glukosa darah serta meminimalkan risiko komplikasi akut dan kronis akibat diabetes (Asfaw & Dagne, 2022).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Syeda dkk pada tahun 2023, berbagai jenis olahraga direkomendasikan untuk pasien diabetes, di antaranya latihan *aerobik*, *High-Intensity Interval Training (HIIT)*, *Resistance Training*, serta kombinasi latihan tersebut. Sebuah penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa latihan ketahanan (*resistance training*) memiliki efek signifikan terhadap sensitivitas insulin dan kadar HbA1c pasien diabetes. Meta-analisis terhadap lebih dari 8500 pasien T2DM menunjukkan bahwa *resistance training* terstruktur mampu menurunkan kadar HbA1c sebesar -0,57%, yang secara klinis bermakna dalam membantu kontrol glikemik. Selain itu, mekanisme yang mendasari manfaat latihan aerobik dan *resistance training* dalam menurunkan HbA1c berbeda, juga berbeda jika keduanya dikombinasikan (Syeda et al., 2023).

Penelitian terbaru menunjukkan bahwa *resistance training* meningkatkan sensitivitas insulin hingga 48% yang diukur dengan metode euglikemik-hiperinsulinemia clamp, menjadikannya salah satu strategi efektif dalam manajemen diabetes tipe 2 (Syeda et al., 2023). *Resistance training* memiliki jenis olahraga yang berbeda-beda, dan beberapa penelitian mengimplementasikan *resistance training* dengan frekuensi dan durasi latihan yang berbeda-beda. Sehingga mengingat efektivitas *resistance training* dalam meningkatkan kontrol gula darah, penting melakukan penelitian untuk mempertimbangkan lebih lanjut mengenai jenis dan durasi olahraga *resistance training* yang efektif dalam program pengelolaan diabetes secara menyeluruh. Sejalan dengan hasil penelitian yang menyebutkan bahwa latihan resistensi pada penderita diabetes mellitus terbukti membantu menurunkan kadar gula darah, sehingga berperan dalam mencegah komplikasi yang mungkin terjadi. Tinjauan ini bertujuan untuk menganalisis secara komprehensif bukti yang ada serta mengevaluasi efektivitas latihan resistensi secara rutin selama satu minggu terhadap penurunan gula darah.

METODE

Proses Systematic Literature Review dimulai dengan perumusan pertanyaan penelitian yang spesifik dan terstruktur, biasanya menggunakan kerangka PICO/PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study Design). Pertanyaan yang diajukan ialah *Apakah program latihan resistensi efektif menurunkan kadar gula pada pasien diabetes tipe 2*. Protokol pene-

litian kemudian disusun untuk mendefinisikan kriteria inklusi/eksklusi studi, strategi pencarian literatur, metode ekstraksi data, dan alat penilaian kualitas bukti. (Hayati et al., 2024)

Pencarian dilakukan di berbagai basis data akademik google scholar, Pubmed, semantic scholar dengan kombinasi kata kunci spesifik, dan dilengkapi dengan penelusuran manual di grey literature (sumber non-akademik) untuk menghindari bias. Studi yang ditemukan diseleksi menggunakan diagram alur PRISMA. Dua peneliti biasanya bekerja independen untuk mengevaluasi kelayakan studi berdasarkan judul, abstrak, dan isi lengkap. Studi yang memenuhi syarat kemudian diekstraksi datanya ke dalam template terstruktur yang mencakup informasi seperti desain penelitian, karakteristik partisipan, dan temuan kunci. (Matos et al., 2023). Hasil temuan akan disintesis secara naratif atau melalui tabel perbandingan untuk mengidentifikasi Seberapa berpengaruh latihan resistensi dalam menurunkan kadar glukosa pada pasien diabetes yang menjadi dasar dalam penelitian ini.

Standar yang kami gunakan dalam pencarian artikel ialah dengan strategi PICOT yang terdiri dari Patient/Masalah (Diabetes melitus), Intervensi (*Resistance Exercise*), Compare (Membandingkan pengaruh latihan resistensi dan latihan lain), Outcome (Pengaruh latihan), Time (Literature Review 5 tahun terakhir). Dalam pencarian jurnal tidak terdapat standar khusus jurnal yang ditentukan, yang terpenting memiliki kriteria inklusi sebagai berikut : 1) Penelitian yang dilakukan dalam 5 tahun terakhir dalam rentang waktu 2020– 2025. 2) dilakukan pada penderita diabetes melitus. 3) menggunakan terapi latihan resistensi dalam intervensi yang dilakukan.

Pencarian sumber data pada basis data berikut: google scholar, scopus, elsevier, dan pubmed. Pencarian dilakukan dari tahun 2015 hingga 2025. Strategi Pencarian Kata kunci yang kita gunakan dalam seluruh basis data yaitu: Elsevier: (diabetes mellitus OR Insulin OR Blood Glucose OR HbA1c) AND (Resistance Exercise) Google scholar: diabetes OR mellitus OR OR OR Insulin OR OR OR Blood OR Glucose OR OR OR HbA1c “Resistance Exercise” -gestasional -OR -Pregnant Pubmed: ((diabetes mellitus) OR (Insulin) OR (Blood Glucose) OR HbA1c)) AND (Resistance Exercise)

HASIL

Berdasarkan hasil penelusuran literatur dengan Systematic Literature Review, pada Gambar 1 didapatkan 7.121 hasil jurnal dan artikel dengan kata kunci diabetes melitus, *resistance exercise*, blood glucose,

insulin, glycated hemoglobin A1c (HbA1c). Setelah menerapkan kriteria inklusi yang mempertimbangkan waktu publikasi dan kesesuaian penelitian, terdapat 7.095 literatur yang tersisa. Dari 7.095 artikel tersebut, kami melakukan skrining berdasarkan judul yang sesuai dengan kriteria kami, sehingga tersisa 79 artikel. Pada tahap akhir, kami melakukan penilaian dengan membaca jurnal secara penuh yang memenuhi karakteristik yang telah ditentukan. Kami menghapus jurnal yang tidak sesuai dengan isi, tidak dapat diakses secara penuh, dan jurnal yang tidak relevan dengan topik. Dengan kriteria yang ditetapkan, akhirnya kami memperoleh 10 jurnal yang kami telaah.

Data yang disajikan dalam Tabel 1 mencakup informasi mengenai penulis, tahun publikasi, negara, judul, metode penelitian, jumlah sampel, populasi (jenis kelamin dan usia), jenis olahraga, frekuensi program, durasi intervensi, serta hasil intervensi. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa terdapat enam penelitian yang menggunakan desain *randomised controlled trial (RCT)* dan empat jurnal lainnya yang terdiri dari *quasi-experimental*, *cohort study*, serta *pre-post comparative study*. Penelitian ini dilaksanakan di berbagai negara, termasuk Arab Saudi, Iran, China, India, Taiwan, Jerman, Malaysia, dan Brasil. Jumlah sampel yang terlibat bervariasi, mulai dari 6 hingga 70 peserta, dengan rentang usia antara 20 hingga 67,5 tahun. Intervensi yang dilakukan berupa latihan resistensi dengan variasi jenis olahraga, frekuensi program antara 8 hingga 16 minggu, dan durasi setiap sesi berkisar antara 20 hingga 60 menit.

Tabel 1. Ekstraksi Data

Penulis, Tahun Publish, Negara	Judul	Metode Penelitian	Jumlah Sample	Populasi (Jenis Kelamin dan Usia)	Jenis Olahraga	Frekuensi Program	Durasi Intervensi	Hasil Intervensi
Al-Rawaf, dkk (2023), Saudi Arabia	High-Intensity Interval Training Improves Glycemic Control, Cellular Apoptosis, and Oxidative Stress of Type 2 Diabetic Patients	Randomised controlled trial	30 orang	Laki-laki usia 45-60 tahun	High-Intensity Interval Training (HIIT)	3 kali dalam seminggu, selama 12 minggu	40 Menit	Nilai gula darah puasa sebelum intervensi: 165.2 ± 2.8 , sesudah intervensi: 128.6 ± 3.7 Nilai HbA1c sebelum intervensi: 7.4 ± 1.6 , Nilai HbA1c setelah intervensi: 5.2 ± 2.5 Nilai insulin sebelum intervensi: 18.7 ± 5.8 , Nilai insulin setelah intervensi: 35.9 ± 2.6
Parastesh, dkk (2024), Iran	Resistance Training and Its Impact on Blood Glucose, Testosterone, FSH, and LH Levels in Men with Type 2 Diabetes	Quasi-experimental study	20 orang	Pria dengan usia 45 hingga 60 tahun	Latihan resistensi	Tiga sesi per minggu dalam 8 minggu.	40 hingga 50 menit.	Sebelum intervensi, kadar gula darah kelompok latihan rata-rata 145.4 mmol/L. Analisis statistik mengonfirmasi bahwa latihan resistensi secara signifikan meningkatkan kontrol glikemik pada pria dengan diabetes tipe 2.
Sumei Li, dkk (2024), China	The effect of periodic resistance training on obese patients with type 2 diabetic nephropathy	Randomised controlled trial	60 orang	Jenis Kelamin: 24 pria dan 30 wanita Usia: Rata-rata 20–50 tahun	Latihan resistensi menggunakan pita elastis	5 kali per minggu	40 menit	Penurunan HbA1c dari 8.42% menjadi 7.63%, dengan penurunan sebesar 0.79% atau 9.36% dari nilai awal. Kadar glukosa puasa (FBG), kelompok resistensi mencatat penurunan dari 9.08 mmol/L menjadi 7.92 mmol/L (penurunan 12.78%).
Agarwal, dkk (2022), India	Effect of proprioceptive neuromuscular facilitation stretching versus aerobic training on glycosylated hemoglobin (HbA1C) in patients with type 2 diabetes mellitus	Other: pre-post comparative study	40 orang	L: 22, P: 18, dengan usia 35 sampai 55 tahun	PNF stretching (hold and relax)	Tiga hari dalam seminggu, selama 12 minggu	Posisi stretch selama 30 detik dan diulang sebanyak empat kali.	Nilai rata-rata HbA1c sebelum intervensi \pm S.D. ialah 6.97 ± 0.19 Nilai rata-rata HbA1c setelah intervensi \pm S.D. ialah 6.77 ± 0.19
Yu-Hsuan Chien, dkk (2022), Taiwan	Effects of 12-Week Progressive Sandbag Exercise Training on Glycemic Control and Muscle Strength in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Possible Sarcopenia	Randomised controlled trial	40 orang	Kombinasi pria dan wanita (data spesifik tidak disebutkan) Usia: > 50 tahun	Latihan resistensi menggunakan sandbag	3 kali per minggu dalam 12 minggu.	30 menit	Kadar HbA1c pada kelompok latihan menurun dari 8.1% menjadi 7.7%. Ini menunjukkan bahwa kadar HbA1c mengalami penurunan sebesar 0.4%. Dalam hal ini, penurunan tersebut setara dengan sekitar 4.94% dari kadar awal.

Penulis, Tahun Publish, Negara	Judul	Metode Penelitian	Jumlah Sample	Populasi (Jenis Kelamin dan Usia)	Jenis Olahraga	Frekuensi Program	Durasi Intervensi	Hasil Intervensi
Roman Holzer, dkk (2021), Jerman	Effects of Acute Resistance Exercise with and without Whole-Body Electromyostimulation and Endurance Exercise on the Postprandial Glucose Regulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Cross-over Study	Cross sectional study	6 orang	3 pria, 3 wanita Usia: Rata-rata 55.2 tahun	Latihan Resistensi dengan WB-EMS	3 sesi latihan	20 menit per sesi	Kadar glukosa puasa sebelum latihan: 137.5 mg/dL untuk WB-EMS, 137.4 mg/dL untuk RES, dan 149.8 mg/dL untuk END. Nilai minimum glukosa postprandial tercapai setelah waktu yang hampir sama, yaitu 237 menit untuk WB-EMS (103.2 mg/dL), 233 menit untuk RES (108.1 mg/dL), dan 243 menit untuk END (107.1 mg/dL). Rata-rata kadar glukosa selama 4 jam setelah latihan adalah 147.2 mg/dL (WB-EMS), 151.1 mg/dL (RES), dan 148.2 mg/dL (END). Waktu untuk kembali ke kadar baseline adalah 120.7 menit untuk WB-EMS, 127.3 menit untuk RES, dan 100.8 menit untuk END. Persentase waktu dalam rentang target (TIR) adalah 80.8% (WB-EMS), 83.8% (RES), dan 79.0% (END), sedangkan waktu di atas rentang target (TAR) tercatat masing-masing 19.2%, 16.2%, dan 21.0%. Secara keseluruhan, semua jenis latihan menunjukkan efektivitas serupa dalam mengendalikan glukosa postprandial pada pasien T2DM.
Ooi, TC, dkk (2021) Malaysia	A 16-Week Home-Based Progressive Resistance Tube Training Among Older Adults With Type-2 Diabetes Mellitus: Effect on Glycemic Control		70 orang	Pria: 45.8% dan Wanita: 54.2% dengan rata-rata usia 61.68 tahun	Latihan kekuatan progresif berbasis rumah	16 minggu	-	Hasil intervensi dalam penelitian ini menunjukkan perbaikan yang signifikan setelah 16 minggu program latihan. Rata-rata penurunan HbA1c sebesar 1.34%, yang menunjukkan peningkatan kontrol glikemik dan rata-rata penurunan Glukosa Puasa sebesar 1.30 mmol/L, menunjukkan penurunan kadar glukosa darah puasa.

Penulis, Tahun Publish, Negara	Judul	Metode Penelitian	Jumlah Sample	Populasi (Jenis Kelamin dan Usia)	Jenis Olahraga	Frekuensi Program	Durasi Intervensi	Hasil Intervensi
Shabkhiz, dkk (2021), Iran	Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: A randomised controlled clinical trial	Randomized controlled clinical trial	44 orang	Pria dengan usia antara 65 hingga 81 tahun.	Latihan resistensi	12 minggu	-	Hasil intervensi pasien dengan diabetes tipe 2 menunjukkan bahwa kadar glukosa darah mengalami penurunan signifikan, dari 164.40 mg/dl menjadi 151.40 mg/dl. Namun, tidak terdapat perubahan signifikan dalam kadar insulin, yang tetap pada 8.63 μ U/ml sebelum intervensi dan 8.56 μ U/ml setelah intervensi.
Arazi, dkk (2020), Iran	The impact of circuit resistance training on serum glucose, insulin resistance and health related physical fitness in elderly men with type 2 diabetes	Randomised controlled trial	22 orang	Laki-laki berusia 60.99 \pm 2.93 tahun	Circuit resistance training (CRT)	Dua kali seminggu, selama sepuluh minggu	60 menit	Serum glucose sebelum intervensi (mg/dl): 176.31 \pm 46.63, setelah: 152.41 \pm 37.59 Serum insulin sebelum intervensi (μ IU/ml): 12.39 \pm 3.22, setelah intervensi: 10.62 \pm 2.56 Insulin resistensi sebelum intervensi: 5.38 \pm 3.19, setelah intervensi: 3.98 \pm 2.91
Karla, dkk (2020), Brazil	Pilates Method Training: Functional and Blood Glucose Responses of Older Women With Type 2 Diabetes	Randomised controlled trial	22 orang	Jenis Kelamin: Wanita Usia: Rata-rata 65.5–67.5 tahun	Metode Pilates	3 kali per minggu	60 menit	Kadar glukosa postprandial rata-rata dari 246.1 mg/dL sebelum intervensi turun menjadi 207.6 mg/dL, mencerminkan penurunan sebesar 15.6%. Kadar HbA1c mengalami penurunan dari 7.8% menjadi 6.7%, dengan pengurangan sebesar 14.1%.

Note: (-) Tidak dijelaskan dalam jurnal

PEMBAHASAN

Menurut penelitian Agarwal dkk pada tahun 2022 tentang membandingkan efektivitas peregangan fasilitasi neuromuskular proprioseptif (PNF) dengan latihan aerobik dalam menurunkan kadar HbA1c pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Studi melibatkan 40 pasien diabetes tipe 2 berusia 35-55 tahun dengan gaya hidup sedentari dan kadar HbA1c antara 6,5-9%. Peserta dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok latihan aerobik yang melakukan program latihan aerobik 30 menit dengan intensitas 60% denyut jantung maksimal selama 5 hari seminggu, dan kelompok peregangan PNF yang melakukan peregangan PNF untuk tungkai atas dan bawah 3 hari seminggu. Kedua intervensi dilakukan selama 12 minggu. Penelitian ini mengungkapkan bahwa peregangan PNF dapat menjadi alternatif yang efektif bagi pasien diabetes tipe 2 yang tidak dapat melakukan latihan aerobik. Mekanisme penurunan glukosa darah melalui latihan aerobik melibatkan peningkatan sensitivitas insulin dan aktivasi transporter glukosa GLUT4, sementara peregangan PNF diduga meningkatkan aktivitas metabolik dan aktivasi jalur AMPK-GLUT4. Hasil ini memberikan wawasan baru tentang potensi peregangan PNF dalam manajemen diabetes tipe 2. (Agarwal et al., 2022).

Penelitian lain juga dilakukan oleh Chien dkk 2022 dalam sebuah studi berjudul *"Effects of 12-Week Progressive Sandbag Exercise Training on Glycemic Control and Muscle Strength in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Combined with Possible Sarcopenia"* dalam International Journal of Environmental Research and Public Health. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui apakah latihan menggunakan beban pasir (sandbag) secara progresif dapat membantu pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM) yang juga berpotensi mengalami sarcopenia (kehilangan massa otot) dalam mengendalikan kadar gula darah mereka (Chien et al., 2022). Dalam studi ini, 40 pasien dengan T2DM dan indikasi sarcopenia (usia di atas 50 tahun) dibagi secara acak menjadi dua kelompok: kelompok latihan (resistance training) dan kelompok kontrol. Kelompok latihan melakukan latihan resistensi untuk anggota tubuh bagian atas dan bawah menggunakan sandbag, dimulai dengan berat 0,5 kg dan ditingkatkan menjadi 1 kg setelah satu bulan. Kelompok kontrol diminta untuk mempertahankan gaya hidup sehari-hari mereka seperti biasa. Penelitian dilakukan selama 3 kali perminggu selama 12 minggu dengan frekuensi 30 menit. Setelah 12 minggu, hasil penelitian menunjukkan bahwa kelompok latihan mengalami perbaikan yang signifikan dibandingkan kelompok kontrol dalam hal kadar glycosylated hemoglobin (HbA1c).

HbA1c adalah indikator kontrol gula darah jangka panjang (sekitar 3 bulan). Temuan ini menunjukkan bahwa latihan dengan sandbag secara progresif efektif dalam membantu pasien T2DM mengendalikan kadar gula darah mereka. (Chien et al., 2022) Secara spesifik, analisis statistik menunjukkan adanya efek utama yang signifikan dari waktu dan kelompok, serta interaksi yang signifikan antara waktu dan kelompok pada kadar HbA1c. Artinya, kadar HbA1c berubah secara signifikan seiring waktu baik di dalam maupun di antara kelompok, dan efek perubahan ini berbeda antara kelompok latihan dan kelompok kontrol. Setelah intervensi selama 12 minggu, kadar HbA1c menurun secara signifikan pada kedua kelompok, tetapi kelompok latihan menunjukkan perbaikan yang lebih signifikan dibandingkan kelompok kontrol. Temuan ini menunjukkan bahwa latihan dengan sandbag secara progresif dapat menjadi strategi yang efektif untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien T2DM dengan sarcopenia. (Chien et al., 2022)

Penelitian diatas didukung oleh beberapa penelitian lain, salah satunya menurut Parastesh dkk pada tahun 2024 menerbitkan sebuah studi berjudul *"Resistance Training and Its Impact on Blood Glucose, Testosterone, FSH, and LH Levels in Men with Type 2 Diabetes"* dalam Iranian Journal of War & Public Health. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh latihan resistensi terhadap kadar glukosa darah, testosteron, hormon perangsang folikel (FSH), dan hormon luteinizing (LH) pada pria dengan diabetes tipe 2 (T2DM). Dalam studi semi-eksperimental ini, 20 pria dengan T2DM (berusia 45-60 tahun) secara acak ditugaskan ke kelompok latihan resistensi atau kelompok kontrol (n=10 per kelompok). Kelompok latihan berpartisipasi dalam program yang diawasi selama delapan minggu yang menargetkan kelompok otot utama. Sampel darah dikumpulkan sebelum dan sesudah intervensi untuk mengukur kadar glukosa darah, testosteron, hormon luteinizing, dan hormon perangsang folikel. Penelitian dilakukan selama 3 sesi dalam seminggu selama 8 minggu dengan frekuensi intervensi 40-50 menit. Hasil penelitian menunjukkan bahwa latihan resistensi secara nyata meningkatkan kontrol glikemik di antara peserta dengan T2DM. Temuan ini sejalan dengan prinsip-prinsip fisiologis yang terdokumentasi dengan baik dan upaya penelitian sebelumnya. Jangjo-Borazjani et al. melaporkan penurunan kadar glukosa darah serupa setelah intervensi latihan resistensi pada populasi T2DM. Pengamatan kolektif ini dengan kuat menunjukkan bahwa memasukkan program latihan resistensi ke dalam rejimen terapeutik menghadirkan strategi ampuh untuk meningkatkan kontrol glikemik pada individu dengan T2DM.

Potensi mekanisme yang mendasari perbaikan yang diamati ini mencakup pengakuan bahwa latihan resistensi merangsang pengambilan glukosa otot rangka, yang merupakan mekanisme kunci untuk menjaga homeostasis glukosa darah. Selama latihan, kontraksi otot menginduksi translokasi pengangkut glukosa tipe 4 (GLUT-4) ke membran sel, memfasilitasi peningkatan pengambilan glukosa dari aliran darah ke dalam sel otot. Latihan resistensi juga meningkatkan sensitivitas insulin, faktor penting dalam mengatur kadar glukosa darah (Parastesh et al., 2024).

Menurut penelitian Holzer dkk pada tahun 2021 menerbitkan sebuah studi berjudul "*Effects of Acute Resistance Exercise with and without Whole-Body Electromyostimulation and Endurance Exercise on the Postprandial Glucose Regulation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Crossover Study*" dalam jurnal Nutrients. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi efek latihan resistensi dengan stimulasi elektromyostimulasi seluruh tubuh (WB-EMS) dibandingkan dengan efek latihan resistensi konvensional (tanpa WB-EMS) dan latihan daya tahan pada regulasi glukosa postprandial pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM). Dalam studi *crossover* acak ini, enam pasien T2DM berpartisipasi dalam tiga sesi latihan intensitas sedang selama 20 menit setelah sarapan dengan urutan acak: latihan resistensi dengan WB-EMS, latihan resistensi tanpa elektromyostimulasi (RES), dan latihan daya tahan bersepeda (END). Sistem pemantauan glukosa berkelanjutan (CGM) digunakan untuk merekam dinamika glukosa. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar glukosa yang meningkat setelah makan menurun dalam semua kasus (Holzer et al., 2021).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Ooi dkk. pada tahun 2021 yang berjudul "*A 16-Week Home-Based Progressive Resistance Tube Training Among Older Adults With Type-2 Diabetes Mellitus: Effect on Glycemic Control*". Penelitian ini bertujuan untuk mengukur efek latihan resistensi progresif (PRT) berbasis di rumah selama 16 minggu, menggunakan *resistance tube*, pada homeostasis glukosa dan faktor risiko kardiovaskular pada lansia dengan diabetes mellitus tipe 2 (T2DM). Dalam studi kuasi-eksperimental ini, 70 peserta berusia 61,68 (5,50) tahun dengan T2DM ditugaskan ke kelompok intervensi (n=35) dan kelompok kontrol (n=35). Kelompok intervensi menjalani PRT berbasis di rumah selama 16 minggu menggunakan *resistance tube*. Kelompok kontrol tidak ada intervensi dan diinstruksikan untuk melanjutkan kehidupan sehari-hari mereka seperti biasa. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan yang signifikan pada kelompok intervensi

dibandingkan dengan kelompok kontrol dalam hal HbA1c, glukosa darah puasa (FBG), dan tekanan darah sistolik (SBP). Temuan ini menunjukkan bahwa PRT berbasis di rumah selama 16 minggu menggunakan *resistance tube* berpotensi meningkatkan kontrol glikemik dan mengurangi tekanan darah sistolik pada lansia dengan T2DM dan tidak menyebabkan efek samping. Studi ini menyoroti bahwa PRT menggunakan *resistance tube* dapat diimplementasikan sebagai metode intervensi gaya hidup di antara lansia dengan T2DM. (Ooi et al., 2021).

Menurut penelitian Al-Rawaf dkk. pada tahun 2023 yang berjudul "*High-Intensity Interval Training Improves Glycemic Control, Cellular Apoptosis, and Oxidative Stress of Type 2 Diabetic Patients*" di jurnal Medicina. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan efek dari pelatihan interval intensitas tinggi (HIIT) selama 3 sesi dalam seminggu frekuensi 40 menit pada ekspresi protein penekan tumor-p53, sitokrom c oksidase mitokondria (COX), dan stres oksidatif pada pasien dengan T2DM. Dalam penelitian ini, 30 pasien pria dengan T2DM yang tidak aktif (usia 45-60 tahun, diagnosis lebih dari lima tahun) dan 20 sukarelawan sehat yang sesuai usia dan jenis kelamin, berpartisipasi dalam program HIIT selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan perbaikan signifikan pada kadar glukosa puasa, HbA1c (%), HOMA-IR (mUmmol/L²), insulin puasa (μU/mL), dan C-peptide (ng/mL) pada pasien T2DM dan kelompok kontrol yang sehat. Secara khusus, kadar glukosa puasa menurun secara signifikan setelah seminggu program HIIT (p<0,001). Demikian pula, ada penurunan yang signifikan dalam kadar HbA1c (%), HOMA-IR (mUmmol/L²), insulin puasa (μU/mL), dan C-peptide (ng/mL) setelah seminggu HIIT. Temuan ini mendukung dampak positif latihan HIIT dalam meningkatkan regulasi biogenesis mitokondria dan kontrol diabetes selanjutnya melalui jalur anti-apoptosis dan anti-oksidatif (Al-Rawaf et al., 2023).

Dalam penelitian yang lain menurut Melo dkk pada tahun 2020 yang berjudul "*Pilates Method Training: Functional and Blood Glucose Responses of Older Women With Type 2 Diabetes*" dalam Journal of Strength and Conditioning Research. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki efek dari latihan metode Pilates selama 3 kali seminggu dengan frekuensi 60 menit pada kapasitas fungsional (KF) dan kontrol glikemik wanita lansia dengan diabetes tipe 2 (T2D). Dalam studi ini, 22 wanita dengan T2D secara acak dibagi menjadi kelompok kontrol (KONTROL: 67,5 ± 6,3 tahun) dan kelompok Pilates (PILATES: 65,5 ± 5,5 tahun). Kelompok PILATES melakukan sesi latihan selama

60 menit dengan frekuensi 3 kali per minggu selama 12 minggu. Kadar glukosa darah diukur sebelum dan sesudah sesi pada kelompok PILATES, serta pada saat-saat sebelum (pre), istirahat (rest), minggu ke-4, ke-8, dan ke-12 dari intervensi PILATES dan KONTROL. Studi ini menunjukkan bahwa metode Pilates dapat menjadi intervensi yang efektif untuk meningkatkan kontrol glikemik pada populasi ini (Melo et al., 2020).

Menurut penelitian Arazi dkk pada tahun 2020 yang berjudul "*The Impact Of Circuit Resistance Training On Serum Glucose, Insulin Resistance And Health Related Physical Fitness In Elderly Men With Type 2 Diabetes*" dalam *Baltic Journal of Health and Physical Activity*. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki dampak latihan resistensi sirkuit (circuit resistance training/CRT) terhadap glukosa serum, resistensi insulin, dan kebugaran fisik terkait kesehatan pada pria lansia dengan diabetes tipe 2. Intervensi ini dilakukan selama 2 kali dalam seminggu selama 12 minggu dalam waktu 60 menit. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa daya tahan otot, kekuatan tubuh bagian atas dan bawah pada pasca-tes secara signifikan lebih tinggi daripada pra-tes pada kelompok latihan ($P < 0,05$). Secara khusus, glukosa serum puasa pada kelompok latihan menurun dari $176,31 \pm 46,63$ mg/dl menjadi $152,41 \pm 37,59$ mg/dl setelah intervensi ($p < 0,05$). Selain itu, resistensi insulin juga menurun secara signifikan pada kelompok latihan setelah CRT. CRT menyebabkan peningkatan yang signifikan dalam resistensi insulin, glukosa serum puasa, BMI, daya tahan, dan kekuatan pria lansia dengan diabetes tipe 2. Oleh karena itu, jenis latihan resistensi ini dapat bermanfaat untuk peningkatan variabel fisik dan fisiologis pria lansia dengan diabetes tipe 2. (Arazi et al., 2020)

Menurut penelitian Li dkk pada tahun 2024 yang berjudul "*The effect of periodic resistance training on obese patients with type 2 diabetic nephropathy*" dalam *Journal Scientific Reports*. Penelitian ini bertujuan untuk mengamati efek intervensi latihan resistensi periodik pada pasien obesitas dengan nefropati diabetik tipe 2. Dalam studi ini, 60 pasien obesitas dengan nefropati diabetik tipe 2 secara acak dibagi menjadi kelompok latihan resistensi dan kelompok latihan aerobik (masing-masing 30 pasien). Intervensi dilakukan selama 5 kali per minggu selama 40 menit. Perubahan kadar glukosa darah puasa (FBG), berat badan, lipid darah, resistensi insulin, serum kreatinin (Scr), mikroalbumin urin, laju ekskresi albumin urin (UAER) yang dihitung berdasarkan kreatinin urin, dan laju filtrasi glomerulus (GFR) diamati setelah 12 minggu intervensi. Jumlah pasien dengan hipoglikemia selama intervensi juga dicatat. Hasil penelitian menunjukkan

bahwa setelah 12 minggu intervensi, berat badan, indeks massa tubuh (BMI), lingkaran pinggang, trigliserida (TG), kolesterol total (TC), kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), glukosa puasa (FBG), insulin puasa (FINS), hemoglobin terglikasi (HbA1c), dan rasio albumin-kreatinin urin (UACR) menurun, dan GFR meningkat pada kedua kelompok ($P < 0,05$). Namun, efeknya lebih signifikan pada kelompok latihan resistensi. Penurunan HbA1c lebih besar pada kelompok latihan resistensi (0.64%) dibandingkan kelompok latihan aerobik (0.33%) ($P < 0.05$). Penurunan UACR juga lebih besar pada kelompok latihan resistensi ($19.67 \mu\text{g}/\text{mg}$) dibandingkan kelompok latihan aerobik ($7.65 \mu\text{g}/\text{mg}$). Selama minggu ke 3-4 intervensi, 8 kejadian hipoglikemia terjadi pada kelompok latihan resistensi, dan 2 kejadian pada kelompok latihan aerobik. Setelah penyesuaian obat hipoglikemik, tidak ada kejadian hipoglikemia lebih lanjut pada minggu ke 5-12 pada kedua kelompok. Latihan resistensi periodik tidak hanya dapat mengontrol berat badan, gula darah, dan lipid darah pada pasien obesitas dengan nefropati diabetik tipe 2, tetapi juga meningkatkan laju ekskresi albumin urin dan laju filtrasi glomerulus pada pasien obesitas stadium awal dengan nefropati diabetik tipe 2, serta menunda perkembangan nefropati diabetik. Ini merupakan intervensi non-obat yang efektif. (Li et al., 2024)

Penelitian tersebut sejalan dengan penelitian Shabkhiz dkk pada tahun 2020 menerbitkan sebuah studi berjudul "*Resistance Training Attenuates Circulating FGF-21 And Myostatin And Improves Insulin Resistance In Elderly Men With And Without Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Clinical Trial*" dalam *European Journal of Sport Science*. Penelitian ini bertujuan untuk menyelidiki efek latihan resistensi (RT) selama 12 minggu terhadap konsentrasi FGF-21 dan myostatin, serta resistensi insulin pada pria lansia dengan dan tanpa diabetes mellitus tipe 2 (T2D). Dalam uji klinis terkontrol secara acak ini, 44 pria lansia dibagi menjadi kelompok latihan resistensi (RT: tanpa T2D=12, dengan T2D=10) atau kelompok kontrol (C: tanpa T2D=12, dengan T2D=10). Kelompok RT melakukan intervensi latihan resistensi selama 12 minggu, 3 hari/minggu, 10 repetisi dengan 70% 1RM. Hasil penelitian menunjukkan bahwa RT secara signifikan menurunkan konsentrasi glukosa pada pria lansia dengan dan tanpa T2D ($p=0.001$ untuk keduanya). Selain itu, RT juga menyebabkan penurunan signifikan pada insulin ($p=0.01$) dan HOMA-IR ($p=0.001$) hanya pada pria lansia tanpa T2D. Tidak ada perubahan signifikan pada konsentrasi insulin dan glukosa, serta HOMA-IR pada kelompok kontrol ($p > 0.05$). Selain itu, RT juga meningkatkan resistensi insulin (HO-

MA-IR) hanya pada pria lansia tanpa T2D. Studi ini menunjukkan bahwa latihan resistensi dapat menjadi intervensi yang efektif untuk meningkatkan kontrol glikemik, terutama pada lansia dengan T2D. (Shabkhiz et al., 2021)

Latihan resistensi terlihat menunjukkan potensi sebagai rehabilitasi yang efektif dalam menurunkan kadar glukosa khususnya pada pasien Diabetes Melitus. Berdasarkan hasil analisis 10 studi dengan rentang umur usia 40 - 60 tahun. Setiap penelitian memberikan perspektif unik, namun benang merah yang menghubungkan semuanya adalah harapan untuk mengelola kadar glukosa dengan cara yang berkelanjutan dan meningkatkan kualitas hidup. Dari peregrangan fasilitasi neuromuskular proprioseptif (PNF) yang mengemukakan hingga latihan ketahanan progresif yang tangguh, latihan interval intensitas tinggi (HIIT) hingga gerakan terkontrol dan presisi dari metode Pilates, dan sirkuit latihan ketahanan yang berenergi.

Setelah menganalisis sepuluh penelitian, terungkap bahwa latihan resistensi progresif (PRT) adalah intervensi yang sangat efektif untuk menurunkan kadar glukosa pada pasien diabetes tipe 2. Latihan resistensi progresif (PRT) muncul sebagai intervensi yang sangat efektif untuk meningkatkan kontrol glikemik pada pasien dengan T2DM. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa PRT tidak hanya menurunkan kadar glukosa darah, tetapi juga memberikan manfaat tambahan seperti peningkatan kekuatan otot, massa otot, dan sensitivitas insulin. Frekuensi latihan yang optimal untuk PRT adalah 2-3 kali per minggu dalam 30-45 menit, dengan memberikan waktu istirahat yang cukup (minimal 48 jam) di antara sesi latihan untuk memungkinkan pemulihan otot. Rekomendasi lain dalam kondisi intervensi yang berbeda dengan penelitian yang dilakukan oleh Ooi dkk pada tahun 2021, yang menjelajahi potensi intervensi berbasis di rumah. Mereka menemukan bahwa 16 minggu latihan resistensi progresif menggunakan *resistance tube* menyebabkan penurunan pada kadar HbA1c, penurunan glukosa darah puasa (FBG), dan penurunan tekanan darah sistolik (SBP). Jika dipengaruhi oleh umur, Arazi dan rekan-rekannya pada tahun 2020 menyelidiki dampak latihan resistensi sirkuit (CRT) pada pria lansia dengan diabetes tipe 2. Setelah 10 minggu CRT progresif, kelompok latihan menunjukkan penurunan yang signifikan dalam kadar glukosa serum puasa.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil *literature review*, latihan resistensi terbukti efektif dalam menurunkan kadar gula darah pada pasien diabetes mellitus tipe 2. Dari berbagai je-

nis latihan yang dianalisis, latihan resistensi progresif menggunakan *resistance tube* selama 16 minggu dengan frekuensi 2-3 kali per minggu dan durasi 30-45 menit per sesi menunjukkan hasil yang paling signifikan. Intervensi ini mampu menurunkan kadar HbA1c sebesar 1,34% dan kadar glukosa darah puasa (FBG) sebesar 1,30 mmol/L. Efektivitas latihan ini didukung oleh peningkatan sensitivitas insulin dan mekanisme fisiologis seperti translokasi GLUT4 dan peningkatan biogenesis mitokondria. Dengan demikian, latihan resistensi progresif berbasis di rumah dapat menjadi strategi efektif dan mudah diakses untuk meningkatkan kontrol glikemik pada penderita diabetes.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, S., Sethi, J., & Aggrawal, R. (2022). Effect of proprioceptive neuromuscular facilitation stretching versus aerobic training on glycosylated hemoglobin (HbA1C) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Medical Pharmaceutical and Allied Sciences*, 11(4), 5124–5127. <https://doi.org/10.55522/jmpas.V11I4.3822>
- Al-Rawaf, H. A., Gabr, S. A., Iqbal, A., & Alghadir, A. H. (2023). High-intensity interval training improves glycemic control, cellular apoptosis, and oxidative stress of type 2 diabetic patients. *Medicina (Lithuania)*, 59(7). <https://doi.org/10.3390/medicina59071320>
- Arazi, H., Gholizadeh, R., Sohbatazadeh, A., & Eghbali, E. (2020). The impact of circuit resistance training on serum glucose, insulin resistance and health related physical fitness in elderly men with type 2 diabetes. *Baltic Journal of Health and Physical Activity*, 12(3), 61–70. <https://doi.org/10.29359/BJHPA.12.3.06>
- Asfaw, M. S., & Dagne, W. K. (2022). Physical activity can improve diabetes patients' glucose control; a systematic review and meta-analysis. *CellPress*, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12267>
- Chien, Y. H., Tsai, C. J., Wang, D. C., Chuang, P. H., & Lin, H. T. (2022). Effects of 12-week progressive sandbag exercise training on glycemic control and muscle strength in patients with type 2 diabetes mellitus combined with possible sarcopenia. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(22). <https://doi.org/10.3390/ijerph192215009>
- Cinara, K., Melo, B., Avio De Souza, F., Ujo, A., Cícero, C., Masc^, M., Cordeiro, M., Unior, J. ', Teixeira Passos De Andrade, K., Ergio, S. ', & Moreira, R. (2020). Pilates method training: functional and blood glucose responses of older

- women with type 2 diabetes. *IJ Strength Cond Res* (Vol. 34, Issue 4). <https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000002704>
- Ervanti, Y., Puspitasari, Y., & Melda, B. (2023). Pengaruh resistance exercise terhadap nilai ankle brachial index dan penurunan kadar glukosa darah pada pasien diabetes melitus tipe 2 di wilayah kerja puskesmas poncokusumo malang. *Jurnal Keperawatan Muhammadiyah* 8 (4) 2023. <https://doi.org/10.30651/jkm.v8i4.20335>
- Hayati, R., Novaliyosi, N., Fathurrohman, M., & Nindiasari, H. (2024). Systematic literature review: bahan ajar dalam peningkatan kemampuan literasi matematis. *Gauss*, 7(2), 93–106. <https://doi.org/10.30656/gauss.v7i2.9060>
- Holzer, R., Schulte-körne, B., Seidler, J., Predel, H. G., & Brinkmann, C. (2021). Effects of acute resistance exercise with and without whole-body electromyostimulation and endurance exercise on the postprandial glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized crossover study. *Nutrients*, 13(12). <https://doi.org/10.3390/nu13124322>
- Li, S., Yuan, S., Zhang, J., Xu, F., & Zhu, F. (2024). The effect of periodic resistance training on obese patients with type 2 diabetic nephropathy. *Scientific Reports*, 14(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53333-4>
- Matos, J. F., Piedade, J. M. N., Freitas, A., Pedro, N., Dorotea, N., Pedro, A., & Galego, C. R. (2023). Teaching and learning research methodologies in education: a systematic literature review. *Education Sciences*, 13(2), 173. <https://doi.org/10.3390/educsci13020173>
- Melo, K. C. B., Araújo, F. de S., Cordeiro Júnior, C. C. M., De Andrade, K. T. P., & Moreira, S. R. (2020). Pilates method training: functional and blood glucose responses of older women with type 2 diabetes. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 34(4), 1001–1007. <https://doi.org/10.1519/JSC.0000000000002704>
- Ooi, T. C., Mat Ludin, A. F., Loke, S. C., Fiatarone Singh, M. A., Wong, T. W., Vytialingam, N., Anthony Abdullah, M. M. J., Ng, O. C., Bahar, N., Zainudin, N., & Lew, L. C. (2021). A 16-week home-based progressive resistance tube training among older adults with type-2 diabetes mellitus: effect on glycemic control. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 7, 1–10. <https://doi.org/10.1177/23337214211038789>
- Parastesh, M., Aria, B., Beni, H. E., & Saremi, A. (2024). Resistance training and its impact on blood glucose, testosterone, fsh, and lh levels in men with type 2 diabetes. *Iranian Journal of War and Public Health*, 16(2), 169–174. <https://doi.org/10.58209/ijwph.16.2.169>
- Shabkhiz, F., Khalafi, M., Rosenkranz, S., Karimi, P., & Moghadami, K. (2021). Resistance training attenuates circulating FGF-21 and myostatin and improves insulin resistance in elderly men with and without type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled clinical trial. *European Journal of Sport Science*, 21(4), 636–645. <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1762755>
- Soeatmadji, D. W., Rosandi, R., Saraswati, M. R., Sibarani, R. P., & Tarigan, W. O. (2022). Clinico-demographic profile and outcomes of type 2 diabetes mellitus in the Indonesian cohort of discover: a 3-year prospective cohort study. *ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 68-74. <https://doi.org/10.15605/jafes.038.01.10>
- Syeda, U., Battillo, D., Visaria, A., & Malin, S. K. (2023). The importance of exercise for glycemic control in type 2 diabetes. *American Journal of Medicine Open* 9, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2023.100031>
- Wahidin, M., Achadi, A., Besral, B., Kosen, S., Nadjib, M., Nurwahyuni, A., . . . Kusuma, D. (2024). Projection of diabetes morbidity and mortality till 2045 in Indonesia based on risk factors and NCD prevention and control programs. *Scientific Reports*, 1-17. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-54563-2>
- Yang, T., Qi, F., Guo, F., Shao, M., Song, Y., Ren, G., . . . Zhao, Y. (2024). An update on chronic complications of diabetes mellitus: from molecular mechanisms to therapeutic strategies with a focus on metabolic memory. *Molecular Medicine*. <https://doi.org/10.1186/s10020-024-00824-9>