

HUBUNGAN MINERAL MANGAN DENGAN DIABETES MELITUS TIPE-2

Relationship between Manganese Minerals and Type 2 Diabetes Mellitus

Izna Nurdianty Muhdar

Fakultas Ekologi Manusia, IPB University, Bogor, Jawa Barat, Indonesia
Email korespondensi: iznanurdianty@apps.ipb.ac.id

Submitted: November 5th 2023

Revised: December 15th 2023

Accepted: January 22nd 2024

How to cite: Muhdar, I. N. (2024). Relationship between manganese minerals and type 2 diabetes mellitus. *Arsip Keilmuan Gizi (AKG)*, 1(1), 1–12.

ABSTRAK

Indonesia menjadi negara urutan keempat dengan prevalensi DM terbesar di dunia yang disebabkan gaya hidup tidak sehat. Faktor risiko DM yang tidak dapat dimodifikasi antara lain ras, etnik, umur, jenis kelamin, genetik dari keluarga yang DM, riwayat melahirkan > 4 kg dan BBLR <2,5 kg. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain berat badan lebih (*overweight*), obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas fisik, tekanan darah tinggi (hipertensi), dislipidemia, diet tinggi kalori dan tidak seimbang, pra-diabetes dengan kadar toleransi glukosa darah terganggu (TGT 140-199 mg/dl) atau kadar glukosa darah puasa terganggu (GDPT <140 mg/dl) serta kebiasaan merokok. Beberapa studi mengungkap diet kaya mineral mangan berhubungan dengan DM tipe 2. Namun, hubungan antara diet mangan dengan DM tipe 2 pada wanita belum dapat dijelaskan melalui jalur patofisiologi yang pasti setelah semua variabel perancu disesuaikan sehingga masih perlu dikaji lebih lanjut, khususnya mengenai metode analisis mangan dalam penilaian status mangan yang biasanya didasarkan pada konsentrasi mangan dalam plasma/serum dan seluruh komponen darah.

Kata kunci: Diet mangan, DM Tipe-2, Mangan (Mn)

ABSTRACT

Indonesia is the fourth country with the largest prevalence of DM in the world which is caused by an unhealthy lifestyle. Risk factors for DM that cannot be modified include race, ethnicity, age, gender, genetics from a family with DM, history of giving birth >4 kg and LBW <2.5 kg. Meanwhile risk factors that can be modified include overweight, abdominal/central obesity, lack of physical activity, high blood pressure (hypertension), dyslipidemia, high calorie and unbalanced diet, prediabetes with impaired blood glucose tolerance levels (IGT 140 -199 mg/dl) or impaired fasting blood glucose levels (GDPT <140 mg/dl) as well as smoking habits. Several studies have revealed that dietary manganese is related to type 2 DM. However, the relationship between manganese diet and type 2 DM in women cannot yet be explained through a definite pathophysiological pathway after all confounding variables have been adjusted for, so it still needs to be studied further, especially regarding manganese analysis methods in assessing manganese status. which is usually based on the concentration of manganese in plasma/serum and all blood components.

Keywords: Dietary manganese (Mn), Manganese (Mn) levels, Type-2 DM

PENDAHULUAN

Indonesia menjadi negara urutan keempat dengan prevalensi DM terbesar di dunia yang disebabkan gaya hidup tidak sehat. Diabetes tipe 2 adalah gangguan metabolik kronis (menahun) yang ditandai oleh kadar gula darah yang melebihi batas normal disebabkan karena rendahnya penurunan sekresi insulin oleh kelenjar pankreas.

Kriteria diabetes tipe 2 pada Riskesdas (2018) mengacu pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) yang juga mengadopsi kriteria diabetes menurut *American Diabetes Association* (ADA). Penegakan diabetes apabila kadar glukosa darah puasa (GDP) sebesar ≥ 126 mg/dl, atau kadar glukosa darah 2 jam pasca puasa ≥ 200 mg/dl atau kadar glukosa darah sewaktu sebesar ≥ 200 mg/dl dengan gejala sering lapar, sering haus, sering buang air kecil dalam jumlah banyak disertai berat badan turun (Kemenkes, 2018). Kadar glukosa darah yang terus menerus tinggi menyebabkan kerusakan sel (stres oksidatif) yang mengarah ke kerusakan pembuluh darah umum yang mempengaruhi jantung, mata, ginjal dan saraf dan mengakibatkan berbagai penyakit komplikasi (Mathers, *et al.*, 2009). Stres oksidatif dan peradangan adalah mekanisme patofisiologi pada sebagian besar penyakit kronis.

Faktor risiko DM yang tidak dapat dimodifikasi antara lain ras, etnik, umur, jenis kelamin, genetik dari keluarga yang DM, riwayat melahirkan >4 kg dan BBLR $<2,5$ kg. Sedangkan faktor risiko yang dapat dimodifikasi antara lain berat badan lebih (*overweight*), obesitas abdominal/sentral, kurangnya aktivitas

fisik, tekanan darah tinggi (hipertensi), dislipidemia, diet tinggi kalori dan tidak seimbang, pra-diabetes dengan kadar toleransi glukosa darah terganggu (TGT 140-199 mg/dl) atau kadar glukosa darah puasa terganggu (GDPT <140 mg/dl) serta kebiasaan merokok (Kemenkes, 2018).

Prevalensi diabetes melitus pada penduduk usia di atas 15 tahun di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter meningkat dari sebesar 1,5% pada tahun 2013 menjadi sebesar 2% pada tahun 2018. Prevalensi diabetes melitus menurut hasil pemeriksaan gula darah juga menunjukkan tren peningkatan dari sebesar 6,9% pada tahun 2013 menjadi sebesar 8,5% pada tahun 2018. Angka ini menunjukkan bahwa hanya sekitar 25% penderita diabetes yang mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes (Kemenkes, 2013, 2018). Menurut *International Diabetes Federation* (IDF) sekitar 463 juta penduduk usia (18-99 tahun) di dunia menderita DM dengan prevalensi mencapai 8,4% di tahun 2017 yang diprediksi akan terus meningkat mencapai 9,9% di tahun 2045 (Cho, *et al.*, 2018). Data Riskesdas (2018) juga menunjukkan bahwa prevalensi DM pada perempuan lebih tinggi (1,78%) dibandingkan dengan laki-laki (1,21%).

Beberapa studi mengungkap bahwa diet mangan berhubungan dengan DM tipe 2, namun hubungan antara diet mangan dengan DM tipe 2 masih belum jelas terutama pada studi kohort longitudinal. Plasma mangan dan *Mangan Superoksida Dismutase* (MnSOD) direkomendasikan sebagai potensial biomarker untuk menentukan status mangan dalam tubuh manusia

(Aschner & Aschner, 2005). Studi observasional pada studi kesehatan wanita (WHI-CT) mengungkap bahwa diet mangan dikaitkan dengan risiko DM Tipe 2 yang lebih rendah di antara wanita pasca-menopause, dan hubungan ini dimediasi oleh kadar glukosa darah puasa, insulin puasa, resistensi insulin dan biomarker inflamasi. Namun, masih diperlukan penelitian lanjut mengenai mekanisme hubungan asupan mangan dengan perkembangan diabetes di antara populasi yang beragam. Konsumsi kelompok makanan kaya mangan berpotensi menjadi target intervensi terhadap risiko diabetes tipe 2 pada wanita pasca-menopause (Gong, *et al.*, 2020).

Studi potong lintang di Korea juga menyimpulkan bahwa prevalensi diabetes dan disfungsi ginjal menurun pada responden dengan kadar mangan yang tinggi di dalam darah sehingga merekomendasikan bahwa mangan mungkin memainkan peran dalam homeostasis glukosa darah dan disfungsi ginjal pada penduduk usia 20 tahun ke atas (Koh, *et al.*, 2014). Lebih lanjut disampaikan juga pada studi populasi di Jepang bahwa terdapat hubungan negatif antara asupan mangan dengan risiko kejadian diabetes melitus tipe 2 pada wanita khususnya dikaitkan dengan rendahnya status besi (Eshak, *et al.*, 2021).

Temuan lainnya dari studi potong lintang pada populasi dengan pra-diabetes dan diabetes usia ≥ 60 tahun bahwa kadar serum Mn kemungkinan terkait dengan pra-diabetes dan diabetes di antara orang-orang Cina yang lebih tua. Misalnya, kadar Mn serum yang lebih tinggi secara

independen terkait dengan prevalensi pra-diabetes yang lebih rendah di antara wanita yang tinggal di komunitas yang lebih tua, yang menunjukkan bahwa diet kaya Mn mungkin berguna pada populasi ini. Kadar Mn serum juga berkaitan dengan prevalensi pra-diabetes dan diabetes yang lebih rendah di antara pria yang lebih tua, yang menunjukkan bahwa asupan makanan normal Mn mungkin bermanfaat pada populasi ini. Namun, diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai peran spesifik jenis kelamin untuk Mn pada pra-diabetes dan diabetes, dan studi prospektif pada orang dewasa yang lebih tua untuk mengonfirmasi temuan ini (Wang, *et al.*, 2016).

MINERAL MANGAN DAN PENILAIAN STATUS MANGAN

Mineral mangan merupakan kelompok *trace elemen* atau mineral mikro esensial yang banyak ditemukan di alam terutama dalam bentuk ion Mn^{2+} dan Mn^{3+} . Tubuh tidak dapat memproduksi mangan dalam jumlah yang dibutuhkan tubuh sehingga harus diperoleh dari tambahan asupan makanan dan minuman. Mangan (Mn) adalah elemen penting yang terlibat dalam fungsi kekebalan (imunitas), regulasi gula darah dan energi selular serta mekanisme pertahanan tubuh dalam melawan radikal bebas (Aschner & Aschner, 2005). Mangan juga terlibat dalam sintesis dan aktivasi banyak enzim dan dalam pengaturan metabolisme glukosa dan lipid pada manusia. Selain itu, Mn adalah salah satu komponen yang diperlukan untuk Mn superoksida dismutase (MnSOD) yang terutama bertanggung jawab untuk

menganalisis spesies oksigen reaktif (ROS) dalam stres oksidatif mitokondria (Li & Yang, 2018). Defisiensi mangan yang dikaitkan dengan penurunan aktivitas Mn superoksida dismutase (MnSOD) mengakibatkan mitokondria sel hati menjadi sangat sensitif terhadap kerusakan oksidatif (stres oksidatif) *in vivo* (Malecki & Greger, 1996).

Penilaian status mangan biasanya didasarkan pada konsentrasi mangan dalam plasma/serum dan seluruh darah. Konsentrasi serum telah ditemukan agak sensitif terhadap variasi besar dalam asupan tetapi lakukan belum tentu berkorelasi dengan asupan atau status. Enzim aktivitas, terutama Mn-SOD dan arginase, juga memiliki telah digunakan tetapi belum terbukti menjadi indikator yang baik untuk penilaian status mangan (Hardy, 2009).

Sumber dan Angka Kecukupan yang dianjurkan

Sumber mangan pada setiap jenis makanan di setiap negara bervariasi. Umumnya ditemukan banyak pada sereal khususnya pada gandum utuh, buah-buahan kering, kacang-kacangan, sayuran berdaun hijau, teh dan kopi. Makanan sumber mangan di negara Amerika Serikat umumnya adalah gandum (Trumbo, *et al.*, 2001). Di negara China, makanan sumber mangan utamanya ditemukan pada nasi (Du, *et al.*, 2018). Adapun di Kanada umumnya ditemukan pada roti, sedangkan di negara Jepang banyak ditemukan umumnya pada teh hijau (Yamada, *et al.*, 2014). Sereal gandum utuh, buah-buahan kering, kacang-kacangan, dan sayuran berdaun adalah salah satu makanan kaya mangan yang umum.

Sereal sarapan berbasis dedak gandum menyediakan sekitar 1,7 mg mangan/cangkir. Bibit gandum mengandung sekitar 2,0 mg mangan, seperempat cangkir dan 1 cangkir *oatmeal* menyediakan sekitar 1,3 mg. Kacang-kacangan (almond, pecan, kacang mete, hazelnut) menyediakan sekitar 0,5 hingga 1,8 mg mangan/ons, sedangkan kacang (hitam, ginjal, pinto, dan navy) memiliki sekitar 0,76 hingga 0,96 mg/cangkir. Sayuran berdaun hijau (dimasak), seperti bayam, *collard greens*, dan lobak hijau, mengandung sekitar 0,8 hingga 1,7 mg mangan/setengah cangkir. Nanas khususnya kaya mangan, dengan 2,3 mg per cangkir. Blueberry juga sediakan sekitar 0,9 mg per cangkir. Teh mengandung mangan dalam jumlah relatif besar (sekitar 0,4-1,6 mg/cangkir). Kandungan mangan dari biji-bijian sangat bervariasi, sebagian dikarenakan perbedaan spesies tanaman dan sebagian karena proses penggilingan sehingga memisahkan bagian gandum yang kaya mangan dan bagian gandum yang rendah mangan. Tepung putih, misalnya, memiliki konsentrasi mangan yang jauh lebih rendah daripada biji gandum. Sepotong roti gandum utuh menyediakan 0,30 mg mangan, sedangkan sepotong roti tawar hanya mengandung 0,15 mg (Gropper & Smith, 2012).

Asupan mangan orang Amerika berkisar antara 3 – 9 mg/hari. Angka kecukupan harian yang dianjurkan untuk mangan adalah 2,0 mg per har. Mangan tersedia dalam bentuk suplemen sebagai mangan glukonat, mangan sulfat, askorbat mangan, dan asam amino mangan kelat (Du, *et al.*, 2018). Angka kecukupan mangan di

Indonesia yaitu sebesar 2,3 mg pada pria dewasa dan 1,8 mg pada wanita dewasa. Sedangkan kondisi menyusui dan kehamilan masing-masing ditambah sebesar 2 mg dan 2,6 mg dari angka kecukupan pada wanita dewasa sebelum hamil dan menyusui. Adapun batas maksimum harian (*tolerable upper intake*) yang dianjurkan yaitu sebesar 11 mg/hari (Kemenkes, 2019).

Rekomendasi diet sering kali diestimasi dalam ukuran rumah tangga seperti cangkir. Namun, ukuran cangkir berbeda secara internasional. Satu cangkir di Jepang berukuran 200 ml, satu cangkir tradisional Jepang berukuran 180 ml (*oz*), satu cangkir di Kanada berukuran 227,3 ml (*8 oz*), satu cangkir di Amerika Serikat berukuran 236,6 ml (*8 oz*), satu cangkir legal di Amerika berukuran 240 ml. Satu cangkir imperial di Inggris berukuran 285 ml dan cangkir metrik (negara-negara Persemakmuran) berukuran 250 ml. Sebaliknya, banyak negara Eropa seperti Swiss, Jerman atau Belanda tidak menggunakan cangkir, namun mengacu pada gram dan mililiter (untuk cairan) dalam resep, label makanan, dan rekomendasi diet (Bucher, *et al.*, 2017).

Pencernaan, absorpsi dan ekskresi

Mangan terdapat dalam komponen makanan dalam bentuk mangan terikat yang memerlukan pencernaan untuk melepas mangan dengan komponen pengikatnya sehingga mudah di absorpsi oleh usus. Mangan diabsorpsi sebagai ion Mn^{2+} sedikitnya 5%. Absorpsi mangan menurun seiring meningkatnya asupan mangan dan meningkat ketika asupan mangan dari makanan rendah. Umumnya wanita menyerap mangan

lebih besar daripada pria namun hal ini masih belum diketahui secara pasti alasannya. Absorpsi mangan membutuhkan *active carrier protein* seperti *Divalent Mineral Transporter* (DMT)1 dan atau *Zrt-* dan *Irt-like protein* (ZIP)14. Absorpsi terjadi di sepanjang usus halus. Keseimbangan mangan di dalam tubuh akan memengaruhi regulasi absorpsi mangan di usus halus dan kontrol ekskresi. Faktor-faktor yang memengaruhi absorpsi mangan yaitu: 1) Berat molekul ligan rendah seperti BM histidin dan sitrat menguatkan absorpsi mangan; 2) Seperti kation lainnya, kehadiran serat, asam fitat dan asam oksalat dapat mengendapkan mangan sehingga sulit untuk diserap; 3) Kehadiran zat besi juga turut menghambat penyerapan mangan secara kompetitif karena kedua mineral ini menggunakan transporter yang sama yakni DMT1; 4) Tembaga juga menurunkan dan menahan absorpsi mangan di dalam tubuh (Gropper & Smith, 2012).

Mangan diekskresikan terutama (>90%) melalui empedu di kotoran. Kelebihan mangan yang diserap dari makanan adalah dengan cepat diekskresikan oleh hati ke dalam empedu untuk mempertahankan homeostasis. Sangat sedikit mangan yang diekskresikan dalam urin, kurang dari 1 g/L. Kehilangan dalam jumlah kecil juga terjadi melalui keringat dan deskuamasi kulit (Gropper & Smith, 2012).

Transportasi dan penyimpanan

Mangan dalam bentuk bebas atau terikat sebagai Mn^{2+} berikatan dengan α -2 makroglobulin ditransportasikan ke

sirkulasi portal dari saluran pencernaan sebelum melintasi hati. Setelah dilepaskan dari hati, beberapa mangan dalam darah mungkin tetap dalam bentuk bebas (sebagai Mn^{2+}) atau terikat (sebagai Mn^{2+}) dengan albumin, α -2 makroglobulin, β -globulin, atau γ -globulin; atau teroksidasi oleh seruloplasmin dengan Mn^{3+} dan membentuk kompleks dengan transferin.

Konsentrasi serum mangan normal berkisar antara 0,6 hingga 4,3 ng/mL. Mineral tersebut memiliki waktu paruh dalam darah sekitar 10 sampai 42 hari. Mangan meninggalkan darah dengan cepat. Zrt- dan Irt-like protein (ZIP) (diekspresikan pada membran sel, sel-sel hati, ginjal, paru-paru, dan testis), bersama dengan ZIP14 (diekspresikan terutama di usus dan hati), dan DMT1 (diekspresikan secara berlimpah) dianggap mengangkut mangan ke dalam sel. Selain itu, uptake mangan terikat pada transferin terjadi melalui reseptor transferrin. Di dalam sel, mangan ditemukan terutama sebagai Mn^{2+} di mitokondria. Berbeda halnya dengan besi dan tembaga, mangan tidak mudah teroksidasi dalam jaringan (Gropper & Smith, 2012).

Mangan ditemukan di sebagian besar organ dan jaringan (termasuk rambut) dan tidak terkonsentrasi secara signifikan pada organ atau bagian tertentu, meskipun konsentrasi tertinggi di tulang, hati, pankreas, dan ginjal. Dalam tulang (kira-kira sekitar 25-40% dari total simpanan di tubuh), mangan ditemukan sebagai bagian dari apatit. Akan tetapi, meskipun mangan disimpan terutama di tulang rangka dan jaringan yang kaya dalam mitokondria, namun,

tidak ada biomarker yang ada yang dapat dipercaya menentukan tingkat akumulasi mangan yang tepat di tubuh. Karena ada perbedaan waktu paruh mangan dalam jaringan dan darah. Kadar mangan dalam sel darah merah atau darah utuh diyakini lebih dapat diandalkan daripada plasma mangan untuk mengukur akumulasi mangan dalam tubuh (Rucker, *et al.*, 2010).

Fungsi dan Mekanisme Kerja Mangan

Aktivator enzim

Pada tingkat molekular, mangan dapat berfungsi sebagai aktivator enzim dan sebagai metalloenzim. Pada aktivasi reaksi yang dikatalisis enzim, mangan berikatan dengan substrat, ATP atau enzim secara langsung. Hampir setiap kelas enzim (termasuk transferase, kinase, hidrolase, oksidoreduktase, ligase, dan lyases) dapat diaktifkan oleh mangan dengan berbagai cara dan beragam peranan.

Sintesis tulang, tulang rawan, dan jaringan ikat

Dua enzim mangan dependent-transferase penting untuk sintesis jaringan ikat adalah xylosyl transferase dan glikosil (juga disebut galaktosil atau galakto) transferase. Glycosyl transferase sangat penting untuk sintesis glikosaminoglikan, seperti kondroitin sulfat, yang menempel pada protein membentuk proteoglikan. Mengingat bahwa proteoglikan adalah komponen struktural penting jaringan ikat seperti tulang rawan dan tulang. Secara khusus, glikosil transferase mengkatalisis transfer dari bagian gula (galaktosa) dari uridin difosfat (UDP) ke molekul akseptor. Defisiensi mangan

dikaitkan dengan gangguan glikosil aktivitas transferase. Mangan juga mengaktifkan hidrolase prolidase, sebuah dipeptidase dengan spesifisitas untuk dipeptida. Prolidase adalah ditemukan di fibroblas dermal dan penting untuk pembentukan kolagen.

Sintesis Urea

Arginase adalah hidrolase yang membutuhkan empat atom mangan setiap molekul, adalah enzim sitosol yang bertanggung jawab untuk urea pembentukan. Enzim ini ditemukan dalam konsentrasi tinggi di hati, tempat siklus urea. Enzim memotong arginin menghasilkan urea dan ornitin. Diet rendah mangan pada hewan telah terbukti menurunkan aktivitas arginase.

Metabolisme Karbohidrat

Piruvat karboksilase, suatu *ligase/sintetase* yang mengandung empat atom mangan, mengubah piruvat menjadi TCA siklus oksaloasetat intermediet. Karena magnesium dapat menggantikan mangan dalam *piruvat karboksilase*, minimal perubahan aktivitas *piruvat karboksilase* terjadi dengan defisiensi mangan. *Fosfoenolpiruvat karboksikinase* (PEPCK), suatu *liase* diaktifkan oleh mangan, mengubah oksaloasetat menjadi fosfoenolpiruvat dan karbon dioksida. Reaksi ini penting dalam glukoneogenesis. Aktivitas *fosfoenolpiruvat karboksikinase* menurun pada hewan dengan defisiensi mangan. Enzim *isositrat dehidrogenase* membutuhkan baik mangan atau magnesium. Enzim ini mengkatalisis konversi isositrat menjadi alfa-ketoglutarat di TCA siklus; NADP⁺ diperlukan untuk reaksi tersebut.

Metabolisme Asam Amino

Glutamin *sintetase*, diaktifkan oleh mangan atau magnesium, sangat penting dalam sintesis glutamin dari glutamate.

Antioksidan

Mangan adalah bagian dari enzim antioksidan yaitu superoksida dismutase (SOD) yang penting bagi tubuh, yakni enzim mangan dependen (Mn³⁺-SOD) *oxidoreduktase metallo-enzyme* yang ditemukan di mitokondria. Antioksidan ini berfungsi untuk melindungi tubuh dari radikal bebas berlebih yang berpotensi menyebabkan kerusakan sel, dengan mencegah peroksidasi lipid oleh radikal superoksida (Gropper & Smith, 2018).

Mangan Superoksida Dismutase (MnSOD)

Salah satu enzim antioksidan yang berfungsi untuk mempertahankan homeostasis komponen redoks seluler yaitu *mangan superoksida dismutase* (MnSOD). Mangan superoksida dismutase (MnSOD) merupakan suatu enzim yang terletak di sel tubuh tepatnya di dalam mitokondria, yang berperan sebagai enzim kunci untuk melindungi mitokondria dari kerusakan oksidatif. Stres oksidatif dan peradangan memainkan peran utama dalam perkembangan kerusakan ginjal pada penyakit ginjal kronis (CKD). Sebagai antioksidan kuat dan kofaktor enzim MnSOD, yang merupakan enzim antioksidan utama dalam mitokondria, MnSOD bertanggung jawab untuk melindungi sel dari spesies oksigen reaktif (ROS). Berbagai penelitian menggunakan Mn²⁺ telah menghubungkan pengaruhnya dengan fungsi dan peran MnSOD. Studi yang

berbeda pada populasi di Korea juga meneliti hubungan mangan dengan tekanan darah. Akumulasi mangan kronis di mitokondria memengaruhi aktivitas MnSOD, dengan menghasilkan respon abnormal mekanisme yang memblokir stres oksidatif dalam mitokondria sehingga mencegah disfungsi endotel. Namun, patofisiologi yang tepat dari mangan terhadap tekanan darah masih tidak jelas dan masih harus diteliti lebih lanjut (BK. Lee & Kim, 2011).

Efek Mangan Terhadap Diabetes Mellitus Tipe 2

Mangan berperan dalam sekresi hormon insulin. Studi pada hewan mengungkap bahwa diet rendah mangan dapat mengganggu sekresi insulin dan metabolisme glukosa (Baly, *et al.*, 1984). Suplementasi mangan memengaruhi profil enzim metabolisme karbohidrat (Baquer, *et al.*, 1975) dan meningkatkan kerusakan sel beta dan resistensi insulin pada hewan coba diabetes yang diinduksi diet tinggi lemak (Lee, *et al.*, 2013).

Beberapa studi mengungkap bahwa diet mangan berhubungan dengan DM tipe 2 namun hubungan antara diet mangan dengan DM tipe 2 masih belum jelas terutama pada studi kohort longitudinal. Plasma Mn dan Mn Superoksida Dismutase (MnSOD) direkomendasikan sebagai potensial biomarker untuk menentukan status mangan dalam tubuh manusia (Aschner & Aschner, 2005). MnSOD memainkan peran utama dalam regulasi stress oksidatif (Luo, 2001) yang merupakan faktor patogen dari diabetes tipe 2 (Maritim, *et al.*, 2003). Diet Mn

dilaporkan dapat meningkatkan MnSOD dan berperan dalam pertahanan antioksidan dalam tubuh manusia (Lee, *et al.*, 2013).

Kapasitas Total Antioksidan (TAC) adalah biomarker untuk mengetahui kemampuan suatu total antioksidan makanan dalam menghambat radikal bebas. Studi prospektif kohor di China menunjukkan bahwa diet Mn berhubungan terbalik dengan diabetes tipe 2 secara independen dengan diet TCA. Selain itu, kekuatan hubungan kuat dengan diet tinggi TCA dibandingkan dengan rendah TCA. Plasma Mn dan stress oksidatif adalah mediator yang berhubungan dengan diet Mn dan diabetes tipe 2 (Du, *et al.*, 2018).

Studi observasional pada studi kesehatan wanita (WHI-CT) mengungkap bahwa diet mangan dikaitkan dengan risiko DM Tipe 2 yang lebih rendah di antara wanita pasca-menopause, dan hubungan ini dimediasi oleh kadar glukosa darah puasa, insulin puasa, resistensi insulin dan biomarker inflamasi. Namun, masih diperlukan penelitian lanjut mengenai mekanisme hubungan asupan mangan dengan perkembangan diabetes di antara populasi yang beragam. Konsumsi kelompok makanan kaya mangan berpotensi menjadi target intervensi terhadap risiko diabetes tipe 2 pada wanita pascamenopause (Gong, *et al.*, 2020).

Hasil analisis statistik pada populasi dewasa di Korea menunjukkan hubungan antara kadar mangan di dalam darah dengan diabetes, dimana kadar mangan darah lebih rendah pada populasi dengan diabetes dari pada populasi dengan penyakit jantung

iskemik atau stroke. Prevalensi diabetes meningkat secara signifikan pada populasi dengan kadar mangan pada kuartil terendah namun mekanismenya masih belum diketahui secara pasti (Koh, *et al.*, 2014). Folsom, *et al.* (1995) menjelaskan hubungan mangan pada populasi dengan diabetes. Mangan dan diabetes saling memengaruhi, ternyata juga memperlihatkan kadar simpanan albumin serta protein pengikat lainnya yang rendah. Di sisi lain, beberapa penelitian tidak mengontrol adanya potensi variabel perancu seperti serum zat besi dan kadar albumin yang juga merupakan protein pengikat mangan (*Mn binding protein*). Selain itu, adanya mineral divalent lainnya seperti tembaga dan kalsium yang bisa memengaruhi kadar mangan dan penyakit kronis lainnya (Folsom, *et al.*, 1995). Hal serupa juga dijelaskan oleh Li & Yang (2018) bahwa bioavailabilitas mangan terbukti dipengaruhi oleh zat gizi lain seperti mengonsumsi zat besi, tembaga, serat makanan kalsium, polifenol dan fitat bersama dengan mangan ternyata dapat merusak bioavailabilitas mangan namun ketika dikonsumsi bersama dengan seng, maka dapat meningkatkan bioavailabilitas mangan (Li & Yang, 2018).

Studi lain menunjukkan hubungan linier negatif kadar serum mangan dengan pra-diabetes pada wanita namun tidak diamati pada pengaruhnya pada laki-laki. Kemungkinan perbedaan ini berkaitan dengan kadar mangan yang bersirkulasi diatur oleh mekanisme homeostatis yang kompleks, dan tingkat ini mungkin bervariasi menurut jenis kelamin, usia dan variabel lainnya (Oulhote, *et al.*, 2014). Meskipun

beberapa penelitian telah mengungkapkan bahwa penggunaan estrogen tidak memengaruhi status mangan di antara wanita dewasa, dan terapi penggantian hormon tidak mempengaruhi status serum mangan di antara wanita pasca-menopause (Wang, *et al.*, 2016). Pada penelitian Sachse, *et al.* dan Q. Ye, *et al.* diamati pengaruh perbedaan jenis kelamin pada wanita dengan asupan mangan tinggi memiliki risiko diabetes tipe 2 lebih rendah dibandingkan laki-laki. Hal ini diduga berkaitan dengan bioavailabilitas mangan dan retensi mangan yang sebagian disebabkan perbedaan status zat besi menurut jenis kelamin (Ye, *et al.*, 2017). Tingkat penyerapan mangan yang lebih tinggi, dan konsentrasi mangan dalam darah serta waktu paruh yang lebih lama ditemukan pada subjek dengan defisiensi zat besi dan kadar ferritin yang rendah dan umumnya ditemukan pada wanita (Sachse, *et al.*, 2019). Pada penelitian ini juga diamati adanya interaksi yang signifikan dengan asupan zat besi dan asupan mangan berbanding terbalik dengan risiko diabetes tipe 2. Risiko diabetes lebih besar pada wanita dengan asupan zat besi rendah, tetapi tidak pada wanita dengan asupan zat besi yang lebih tinggi. Ada dugaan bahwa hormon seks wanita mungkin berperan dalam mengatur mekanisme tersebut sehingga perbedaan ini yang dapat diduga membedakan status mangan berdasarkan jenis kelamin namun masih diperlukan bukti ilmiah yang adekuat (Sachse, *et al.*, 2019).

Kebiasaan mengonsumsi teh hijau juga dikaitkan dengan risiko diabetes pada populasi Jepang mengingat teh

hijau mengandung mangan dalam konsentrasi yang cukup besar sehingga diduga memerankan peranan penting bagi penurunan risiko diabetes tipe 2 pada populasi yang mengonsumsi teh hijau. Hanya saja pada penelitian ini tidak mengidentifikasi adanya kandungan mangan dalam air ataupun suplemen yang mungkin dikonsumsi dan paparan pekerjaan padahal menurut Li et al air berkontribusi terhadap asupan mangan mengingat dalam 1 liter air terkandung 1-100 mcg mangan meskipun konsumsi suplemen mangan tidak cukup populer ditahun 1990an (Li & Yang, 2018). Studi berikutnya menguatkan penelitian sebelumnya bahwa terdapat hubungan negatif antara asupan mangan dengan risiko kejadian diabetes mellitus tipe 2 pada wanita Jepang yang berarti bahwa asupan mangan yang rendah berisiko meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 begitupun sebaliknya, khususnya dikaitkan dengan rendahnya status besi. Asupan mangan yang lebih tinggi berbanding terbalik dengan risiko kumulatif diabetes tipe 2 pada wanita selama 5 tahun tetapi tidak pada pria yang sebelumnya telah disesuaikan dengan variabel karakteristik responden, faktor risiko diabetes, dan variabel berbagai jenis diet termasuk asupan zat besi yang rendah pada wanita khususnya pramenopause, namun risiko ini tidak diamati pada pria (Eshak, *et al.*, 2021).

KESIMPULAN

Penelitian mengenai asupan mangan yang dikaitkan dengan risiko diabetes melitus tipe 2 telah cukup banyak dilakukan terkhusus pada wanita baik

sebelum menopause maupun yang telah mengalami menopause. Berbagai penyesuaian juga telah dilakukan pada berbagai penelitian terkait variabel yang mungkin berpotensi bias atau merancu variabel yang menghubungkan asupan mangan dengan risiko diabetes seperti jenis kelamin, usia, faktor risiko diabetes, asupan mangan, hormonal, interaksi zat gizi lain dengan mangan dan juga bioavailabilitas mangan pada wanita dan pria, namun masih terdapat mekanisme yang belum jelas mengenai hubungan asupan mangan tinggi dengan risiko rendah pada diabetes melitus. Di sisi lain, hubungan-hubungan yang secara signifikan membuktikan pengaruh asupan mangan terhadap risiko diabetes melitus tipe 2 pada wanita belum dapat dijelaskan melalui jalur patofisiologi yang pasti sehingga masih perlu dikaji lebih lanjut khususnya mengenai metode analisis mangan dalam penilaian status mangan yang biasanya didasarkan pada konsentrasi mangan dalam plasma/serum dan seluruh komponen darah. Selain itu metode penilaian aktivitas enzim, terutama MnSOD dan arginase, juga diduga memiliki mekanisme terhadap stres oksidatif yang umumnya dialami oleh penderita diabetes telah digunakan tetapi belum terbukti menjadi indikator yang baik untuk penilaian status mangan sehingga mekanisme MnSOD dalam menurunkan risiko diabetes melitus belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Oleh karena itu, sangat penting untuk melakukan penelitian pembandingan terkait jenis atau metode penentuan status mangan secara laboratorium yang lebih sensitif dan spesifik.

DAFTAR RUJUKAN

- Aschner, J.L., & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), 353-362.
- Baly, D.L., Curry, D.L., Keen, C.L., & Hurley, L.S. (1984). Effect of manganese deficiency on insulin secretion and carbohydrate homeostasis in rats. *The Journal of Nutrition*, 114(8), 1438-1446.
- Baquer, N.Z., Hothersall, J.S., Greenbaum, A.L., & McLean, P. (1975). The modifying effect of manganese on the enzymic profiles and pathways of carbohydrate metabolism in rat liver and adipose tissue during development. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 62(3), 634-641.
- Bucher, T., Weltert, M., Rollo, M.E., Smith, S.P., Jia, W., Collins, C.E., & Sun, M. (2017). The international food unit: A new measurement aid that can improve portion size estimation. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 14(1).
<https://doi.org/10.1186/s12966-017-0583-y>
- Cho, N., Shaw, J.E., Karuranga, S., Huang, Y. da, da Rocha Fernandes, J.D., Ohlrogge, A.W., & Malanda, B. (2018). IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 138, 271-281.
- Du, S., Wu, X., Han, T., Duan, W., Liu, L., Qi, J., Niu, Y., Na, L., & Sun, C. (2018). Dietary manganese and type 2 diabetes mellitus: two prospective cohort studies in China. *Diabetologia*, 61(9), 1985-1995.
- Eshak, E.S., Muraki, I., Imano, H., Yamagishi, K., Tamakoshi, A., & Iso, H. (2021). Manganese intake from foods and beverages is associated with a reduced risk of type 2 diabetes. *Maturitas*, 143, 127-131.
- Folsom, A.R., Ma, J., Eckfeldt, J.H., Nieto, F.J., Metcalf, P.A., Barnes, R.W., & Investigators, A.R. in C. (ARIC) S. (1995). Low serum albumin: association with diabetes mellitus and other cardiovascular risk factors but not with prevalent cardiovascular disease or carotid artery intima-media thickness. *Annals of Epidemiology*, 5(3), 186-191.
- Gong, J.H., Lo, K., Liu, Q., Li, J., Lai, S., Shadyab, A.H., Arcan, C., Snetselaar, L., & Liu, S. (2020). Dietary Manganese, Plasma Markers of Inflammation, and the Development of Type 2 Diabetes in Postmenopausal Women: Findings From the Women's Health Initiative. *Diabetes Care*, 43(6), 1344-1351.
- Gropper, S.S., & Smith, J.L. (2012). *Advanced nutrition and human metabolism*. Cengage Learning.
- Hardy, G. (2009). Manganese in parenteral nutrition: who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology*, 137(5), S29-S35.
- Kemenkes. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2013*. https://labmandat.litbang.kemkes.go.id/images/download/laporan/RKD/2013/Laporan_riskesdas_2013_final.pdf
- Kemenkes. (2018). *Laporan Nasional RISKESDAS 2018*. <https://labmandat.litbang.kemkes.go.id/menu-download/menu-download-laporan>
- Kemenkes. (2019). *Angka kecukupan gizi yang dianjurkan untuk masyarakat indonesia*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Koh, E.S., Kim, S. J., Yoon, H.E., Chung, J.H., Chung, S., Park, C.W., Chang, Y.S., & Shin, S.J. (2014). Association of blood manganese level with diabetes and renal dysfunction: a cross-sectional

- study of the Korean general population. *BMC Endocrine Disorders*, 14(1), 1–8.
- Lee, SH., Jouihan, HA., Cooksey, RC., Jones, D., Kim, HJ., Winge, DR., & McClain, DA. (2013). Manganese supplementation protects against diet-induced diabetes in wild type mice by enhancing insulin secretion. *Endocrinology*, 154(3), 1029–1038.
- Li, L., & Yang, X. (2018). The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.
- Luo, J. (2001). Manganese Superoxide Dismutase (MnSOD). *B-180 Medical Laboratories Free Radical and Radiation Biology Program The University of Iowa*, 1–10.
- Malecki, EA., & Greger, JL. (1996). Manganese protects against heart mitochondrial lipid peroxidation in rats fed high levels of polyunsaturated fatty acids. *The Journal of Nutrition*, 126(1), 27–33.
- Maritim, AC., Sanders, aRA, & Watkins Iii, JB. (2003). Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 17(1), 24–38.
- Mathers, C., Stevens, G., & Mascarenhas, M. (2009). *Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks*. World Health Organization.
- Oulhote, Y., Mergler, D., & Bouchard, MF. (2014). Sex-and age-differences in blood manganese levels in the US general population: national health and nutrition examination survey 2011–2012. *Environmental Health*, 13(1), 1–10.
- Rucker, D., Thadhani, R., & Tonelli, M. (2010). Trace element status in hemodialysis patients. *Seminars in Dialysis*, 23(4), 389–395.
- Sachse, B., Kolbaum, AE., Ziegenhagen, R., Andres, S., Berg, K., Dusemund, B., Hirsch-Ernst, KI., Kappenstein, O., Müller, F., & Röhl, C. (2019). Dietary Manganese Exposure in the Adult Population in Germany—What Does it Mean in Relation to Health Risks? *Molecular Nutrition & Food Research*, 63(16), 1900065.
- Trumbo, P., Yates, AA., Schlicker, S., & Poos, M. (2001). Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(3), 294–301.
- Wang, X., Zhang, M., Lui, G., Chang, H., Zhang, M., Liu, W., Li, Z., Liu, Y., & Huang, G. (2016). Associations of serum manganese levels with prediabetes and diabetes among ≥ 60-year-old Chinese adults: a population-based cross-sectional analysis. *Nutrients*, 8(8), 497.
- Yamada, M., Asakura, K., Sasaki, S., Hirota, N., Notsu, A., Todoriki, H., Miura, A., Fukui, M., & Date, C. (2014). Estimation of intakes of copper, zinc, and manganese in Japanese adults using 16-day semi-weighted diet records. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 23(3), 465–472.
- Ye, Q., Park, J. E., Gughani, K., Betharia, S., Pino-Figueroa, A., & Kim, J. (2017). Influence of iron metabolism on manganese transport and toxicity. *Metallomics*, 9(8), 1028–1046.