

PERAN BETA AMILOID PADA GANGGUAN KOGNITIF PENDERITA DIABETES TIPE 2

Yuliarni Syafrita*

ABSTRACT

Introduction: Geriatric diabetes mellitus is one of the main health problem, the incidence of which is continuously increasing in worldwide. Diabetic patient with cognitive impairments will have significant difficulties in treating their problems. Increasing blood glucose level and duration of suffering diabetes will determine the severity of the cognitive impairment. Two form of pathological hallmarks in the brain patient Alzheimer's disease are amyloid plaques and neurofibrillary tangles in selected areas of the brain where its produced from beta amyloid. The present of hyperinsulinemia in the brain can prevent the clearance of beta amiloid and higher level of them in the brain. A significant linear correlation have been found between increase level of plasma insulin and beta amiloid 42 (A β 42) in Mild Cognitive Impairment patient. High level of A β 42 serum indicate a risk of having demensia, and low level of A β 42 serum and A β 42/A β 40 rasio indicate a positive sign of demensia.

Keywords: cognitive impairment, Amyloid Beta, diabetes

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes pada usia tua menjadi problem kesehatan masyarakat yang utama, angka kejadiannya akan terus bertambah. Penderita diabetes dengan gangguan fungsi kognitif akan mengalami kesulitan yang signifikan dalam penanganan penyakitnya. Peninggian kadar glukosa dan lamanya menderita diabetes menentukan beratnya gangguan kognitif. Dua ciri patologis yang ditemukan pada biopsi otak penderita demensia adalah adanya plaq ekstraseluler dan tangel intraseluler di hipokampus dan area lain yang penting untuk fungsi kognitif. Bahan dasar keduanya adalah beta amiloid. Adanya hiperinsulinemia di otak, menghambat pembersihan beta amiloid, sehingga kadarnya akan meningkat. Ditemukan korelasi linear antara peninggian kadar plasma insulin dan beta amiloid 42 (A β 42) pada penderita *mild cognitive impairment* (MCI). Peninggian kadar serum A β 42 merupakan tanda bahwa sudah ada ancaman akan terjadi demensia dan penurunan kadar serum A β 42 dan rasio A β 42/A β 40 merupakan tanda bahwa sudah terjadi demensia.

Kata kunci: Beta amiloid, diabetes, penurunan kognitif

*Bagian/SMF Neurologi FK Universitas Andalas/RS Dr. M Djamil, Padang

PENDAHULUAN

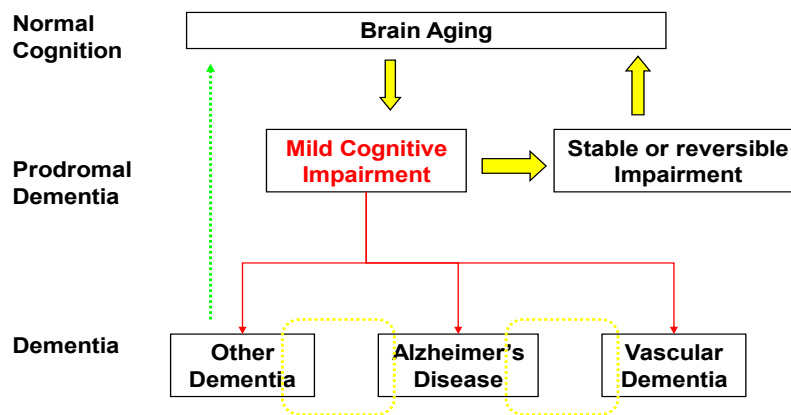
Demensia merupakan suatu sindroma klinis yang ditandai dengan gangguan memori dan penurunan fungsi intelektual lain sehingga mengganggu aktivitas hidup sehari hari. Orang dengan demensia, memerlukan banyak bantuan, bahkan hampir semua aktivitasnya harus dibantu. Ironisnya lagi, penyakit ini tidak bisa disembuhkan, pengobatan hanya bersifat penambahan (substitusi) zat (neurotransmitter) yang produksinya tidak memenuhi kebutuhan. Penderita harus minum obat terus menerus, tetapi hamper sebagian besar penderita mengalami kendala mendapatkan obat karena mahal, sedangkan mereka tidak produktif lagi.⁽¹⁾ Jumlah penderita demensia di negara maju, apalagi di negara berkembang saat ini semakin meningkat, hal ini tidak terlepas dari meningkatnya umur harapan hidup, dimana penyakit penyakit degenerative terus bertambah jumlahnya. Untuk demensia sendiri, bisa terjadi secara primer atau merupakan lanjutan dari penyakit penyakit lain seperti diabetes dan penyakit parkinson.

Demensia adalah kondisi akhir, dimana intervensi patofisiologi tidak bisa lagi dilakukan. Sebelum terjadi demensia, ada satu kondisi peralihan antara mudah lupa fisiologis (mudah lupa terkait usia) dengan kondisi demensia di sebut *mild cognitif impairment* (MCI) atau Kelemahan

Kognitif Ringan (KKR). Pada MCI ditemukan penurunan fungsi kognitif, yang tidak ditemukan pada orang lain dengan umur yang sama dan penurunan fungsi kognitif ini belum menyebabkan gangguan dalam aktivitas hidup sehari-hari.

Sekitar 12% penderita MCI dalam jangka 1 tahun, atau 20% dalam waktu 3 tahun dan sekitar 50% pada waktu 5 tahun berikutnya bisa menjadi demensia (Petersen *et al*, 1999). Oleh sebab itu, MCI adalah suatu fase transisi atau fase prodromal dari penyakit demensia dan pada fase inilah seorang dokter harus berperan untuk menekan kejadian demensia.⁽²⁾

Progression of Normal Aging to Dementia



Gambar 1. Perjalanan Normal Aging kearah Demensia.
Dikutip dari Samino. Demensia Alzheimer dan Perspektif Penanggulangannya

Beberapa faktor risiko untuk berkembangnya penyakit demensia ini telah diketahui, seperti penyakit kardiovaskuler, hipertensi, penyakit serebrovaskuler, diabetes melitus dan lain lain⁽³⁾ Pada penelaahan ini ingin diketahui sejauh mana aspek aspek biomolekuler khususnya beta amyloid yang bisa kita deteksi pada penderita diabetes mellitus, dengan harapan bisa menghambat lajunya kejadian demensia.

Diabetes adalah suatu keadaan dimana tubuh tidak mampu menghasilkan atau menggunakan insulin, suatu hormone yang digunakan untuk metabolisme gula, karbohidrat dan makanan lainnya.. Akibatnya didalam darah dan urine akan ditemukan peninggian kadar glukosa. Peninggian kadar glukosa dalam darah akan paralel dengan peninggian kadar glukosa ekstraseluler di otak.

Diabetes tipe 2 merupakan diabetes tersering ($\pm 90\%$), yang kejadiannya terus bertambah. Di Negara maju angka kejadiannya 2–5% dari seluruh populasi, sedang dari suatu survey di Depok (Jakarta) dilaporkan angka kejadiannya 12,8%.⁽⁴⁾ Kejadian diabetes di berbagai negara dilaporkan kian meningkat, begitu juga kejadian gangguan kognitif. Diabetes pada usia tua akan menjadi problem kesehatan masyarakat yang utama, yang angka kejadiannya akan terus

bertambah di seluruh dunia. Umur tua dan diabetes adalah dua faktor independent yang berhubungan dengan meningkatnya risiko gangguan fungsi kognitif. Test-test neuropsikologi telah menunjukkan defisit pada berbagai aspek fungsi kognitif, baik pada pasien diabetes usia dewasa muda maupun pada usia tua. Defisit ini terlihat pada area psikomotor, kognitif global, memori episodik, memori semantik dan memori kerja. Gangguan fungsi kognitif pada lobus frontal (fungsi eksekutif), seperti memecahkan masalah, perencanaan, pengorganisasian, *insight*, alasan dan atensi, ditemukan pada pasien diabetes.⁽⁵⁾

Mengingat pentingnya pengendalian diri dalam pengobatan diabetes dan kompleksnya regimen pengobatan diabetes, pasien diabetes dengan gangguan fungsi kognitif mungkin akan mengalami kesulitan yang signifikan dalam penanganan penyakitnya. Kesulitan ini bisa dalam penanganan akut yang berhubungan dengan pengobatan diabetesnya seperti kejadian hipoglikemia dan lain lain.

Peninggian kadar glukosa yang terjadi secara akut atau kronik menjadi faktor penentu dalam terjadinya gangguan fungsi kognitif. Pada penelitian yang dilakukan oleh Hebblethwaite dan Jenkins (2003) ditemukan bahwa kondisi hiperglikemia berhubungan secara bermakna dengan gangguan fungsi kognitif.⁽⁶⁾

Lamanya menderita diabetes juga menentukan beratnya gangguan kognitif, baik pada penderita diabetes usia muda maupun usia tua. Jeleknya kontrol glukosa yang berlangsung lama menimbulkan gangguan kognitif yang irreversible. Kondisi ini diduga terjadi karena hiperinsulisme yang lama mengakibatkan berkembangnya kerusakan vaskuler.⁽⁷⁾

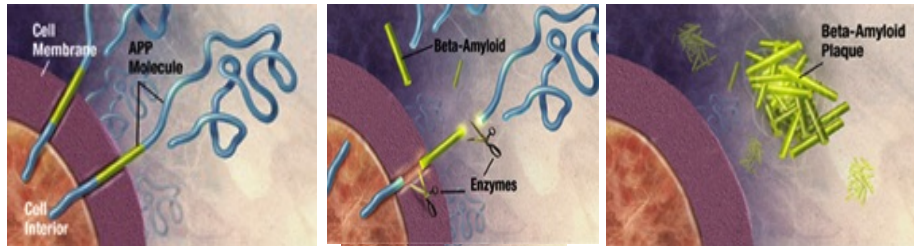
Salah satu ukuran kontrol glukosa darah adalah glukolasi hemoglobin, yaitu HbA1c, yang akan meningkat bila kadar glukosa darah meningkat dan ia menggambarkan kondisi gula darah 2 minggu sampai 3 bulan terakhir. Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan yang terbalik antara HbA1c dengan memori verbal.⁽⁸⁾

Penderita diabetes memiliki angka risiko gangguan kognitif 1,5 kali lebih tinggi dan memiliki risiko 1,6 kali lebih tinggi untuk terjadinya demensia dimasa datang.⁽⁹⁾

Amyloid Precursor Protein (APP) dan Amyloid Beta (A β)

Amyloid Precursor Protein (APP) adalah suatu membran protein integral tipe I yang mempunyai suatu tempat glikosilasi pada C terminal ekstraseluler, sementara lokalisasi subselulernya berada pada retikulum endoplasma, jaringan trans golgi, dan pada membran sel, bahkan dari penelitian terbaru, dikatakan juga ada di mitokondria.

From APP to beta-amyloid



One of the hallmarks of Alzheimer's disease is the accumulation of **amyloid plaques** between nerve cells (neurons) in the brain. **Amyloid** is a general term for protein fragments that the body produces normally. **Beta-amyloid** is a fragment of a protein that is snipped from another protein called amyloid precursor protein (APP). In a healthy brain, these protein fragments would be broken down and eliminated. In Alzheimer's disease, the fragments accumulate to form hard, insoluble plaques.

Gambar 2. Proses pembentukan Beta Amiloid dari APP
Dikutip dari⁽¹⁰⁾ (Maggi Stefania, 2009). *Cognitive Impairment and Diabetes*

APP adalah suatu integral membran protein yang terdapat pada banyak jaringan dan terkonsentrasi di sinaps dari neuron. Fungsi primernya tidak diketahui, diperkirakan berperan dalam regulasi pembentukan sinaps. Telah diketahui bahwa APP adalah molekul precursor yang pemecahannya menghasilkan beta amiloid, yang juga merupakan komponen primer dari plaque amiloid yang ditemukan pada otak penderita *Alzheimer Disease*(AD).⁽¹¹⁾

Beta amiloid adalah suatu peptide yang terdiri dari 39–43 asam amino, yang merupakan bahan utama dari plaque amiloid yang ditemukan pada otak penderita demensia. Beta amiloid juga dapat membentuk gumpalan pada dinding pembuluh darah otak sehingga membentuk amiloid angiopati serebral.

Beta amiloid dibentuk dari pemecahan APP oleh enzim β dan γ secretase. Ada dua bentuk beta amiloid tersering yaitu beta amiloid 40 ($A\beta_{40}$) dan $A\beta_{42}$. Bentuk $A\beta_{40}$ lebih sering ditemukan dari bentuk $A\beta_{42}$, tetapi $A\beta_{42}$ lebih bersifat fibrillogenic, karenanya bentuk ini lebih sering ditemukan pada berbagai status penyakit. Adanya mutasi dari APP, berhubungan dengan awal onset demensia, dimana akan ditemukan peninggian produksi $A\beta_{42}$.⁽¹²⁾

Beta amiloid mengganggu fungsi neuron melalui cara :

1. Beta amiloid berikatan dengan ujung dendrit, sehingga dendrit tidak dapat lagi menerima impuls dari sel neuron, sehingga sinaps tidak lagi berfungsi sebagaimana biasanya. Karena tidak bisa berkomunikasi, sel neuron kehilangan fungsinya dan selanjutnya akan mati. Penelitian pada mencit terlihat bahwa pada tempat menempelnya beta amiloid pada sel saraf, akan menggerakkan reseptor NMDA (N Metil D Aspartat) menjauhi permukaan

sel dan masuk ke dalam sel. Reseptor NMDA penting untuk transmisi sinyal melalui sinaps dalam respon terhadap neurotransmitter glutamate. Karena itu beta amiloid menurunkan sinyal transmisi melalui sinaps, yang selanjutnya akan menurunkan plastisitas dari sinaps, Penurunan plastisitas sinaps inilah yang mendasari penurunan kemampuan "learning dan memory".

2. Beta amiloid mempengaruhi pathway molekuler, yang disebut nitric oxide/cGMP/cAMP. respon elemen pada ikatan protein atau cascade CREB. Beta amiloid mempengaruhi pathway ini dengan menekan plastisitas sinaps di hippocampus.

Beta Amiloid dan Diabetes Melitus

Kadar beta amiloid di sel neuron dan mikroglia, diatur oleh *Insulin-Degrading Enzym*(IDE). IDE adalah suatu enzim utama yang berperan dalam pemecahan insulin dan mengatur kadar beta amiloid intrasel dan ekstrasel. Pada diabetes tipe 2 terjadi resistensi insulin, yang selanjutnya akan meningkatkan kadar insulin dalam darah (hiperinsulinemia). Adanya hiperinsulinemia, mengakibatkan kemampuan IDE untuk membersihkan beta amiloid dari otak akan berkurang, karena IDE lebih selektif berikatan dengan insulin dari pada dengan beta amiloid. Jadi adanya hiperinsulinemia di otak dapat menghambat pembersihan beta amiloid, sehingga kadarnya di otak akan meningkat.^(13, 14)

Beta amiloid memegang peranan penting dalam patogenesis demensia. Suatu percobaan pada binatang menunjukkan bahwa imunisasi beta amiloid, menyebabkan berkurangnya penumpukan beta amiloid di otak yang diikuti dengan perbaikan fungsi kognitif.⁽¹⁵⁾

Peningkatan kadar beta amiloid di otak berhubungan dengan penurunan volume hipokampus, neocortex bagian temporal, anterior dan posterior girus cingulate. Penurunan fungsi kognitif, khususnya pada memori episodik, memori kerja dan kemampuan visuospatial berhubungan dengan peninggian kadar beta amiloid dan pengurangan volume hipokampus. Gangguan ini sudah muncul sebelum diagnosis klinis demensia ditegakkan.⁽¹⁶⁾

Ditemukan korelasi linear yang signifikan antara peninggian kadar plasma insulin dan beta amiloid 42 (A β 42) pada penderita MCI (*Mild Cognitive Impairment*). Penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa terdapat peninggian kadar plasma beta amiloid 42 pada penderita dengan MCI. Peninggiannya lebih bermakna pada perempuan dengan MCI.⁽¹⁷⁾

Peninggian kadar serum A β 42 merupakan tanda bahwa sudah ada ancaman akan terjadi demensia dan penurunan kadar serum A β 42 dan rasio A β 42/A β 40 merupakan tanda bahwa sudah terjadi demensia.⁽¹⁸⁾

Dua ciri patologis yang ditemukan pada biopsi otak penderita demensia adalah adanya plak ekstraseluler dan tangle intraseluler di hipokampus, korteks serebri dan area lain yang penting untuk fungsi kognitif. Bahan dasar keduanya adalah beta amiloid yang menumpuk karena kondisi abnormal. Pada kondisi normal, pembentukan beta amiloid dari pemecahan *amyloid precursor protein* (APP) dan pembersihannya (dilakukan oleh IDE) berada dalam keseimbangan, sehingga beta amiloid tidak menumpuk, baik ekstra maupun intrasel. Pada kondisi hiperinsulin, terjadi penurunan kadar *Insulin Degrading Enzyme* (IDE), sehingga kemampuan IDE untuk membersihkan beta amiloid jadi berkurang, sehingga terbentuk deposit amiloid yang akan membentuk plak di ekstrasel dan membentuk *neurofibrillary tangle* (NFT) di intrasel.^(19, 20)

KESIMPULAN

Beta amiloid memegang peranan penting dalam patogenesis demensia, ia dibentuk dari pemecahan *Amyloid Precursor Protein* (APP) oleh enzim β dan γ secretase. Dalam keadaan normal, pembentukan dan pembersihannya dari dalam sel berada dalam keseimbangan, dimana fungsi ini diatur oleh *Insulin Degrading Enzym* (IDE). Pada kondisi hiperinsulinemia, terjadi penurunan kadar IDE, sehingga kemampuan IDE untuk membersihkan beta amiloid jadi berkurang, yang mengakibatkan terjadinya penumpukan beta amiloid dalam sel (deposit amiloid) yang akan membentuk plaq di ekstrasel dan membentuk *neurofibrillary tangle* (NFT) di intrasel. Dari beberapa penelitian diketahui bahwa peninggian kadar serum A β 42 merupakan tanda bahwa sudah ada ancaman akan terjadi demensia dan penurunan kadar serum A β 42 dan penurunan rasio A β 42/A β 40 merupakan tanda bahwa sudah terjadi demensia.

DAFTAR PUSTAKA

1. Purba JR. Demensia dan Penyakit Alzheimer, Etiopatologi & Terapi. Balai Penerbit FKUI 2002.
2. Dore S, Kar S, Quirion R. Insulin-like growth factor I protects and rescue hippocampal neurons against beta-amyloid-and human amylin-induced toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1997; 94, 4772 – 4777.
3. Carlo A, Baldereschi A, Amaducci L, et al. Cognitive impairment without dementia in older people: prevalence, vascular risk factor, impact on disability, The Italian Longitudinal Study on Aging, *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 775 - 782
4. Suyono,S. Kecenderungan Peningkatan Jumlah Penyandang Diabetes, dalam Penatalaksanaan Diabetes Melitus Terpadu. Balai Penerbit FKUI, 2004; 1 – 5.
5. Awad N, Gagnon M, & Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2004; 26, 1044 – 1080.
6. Crooks VC, Buckwalter JG, Petitti DB. Diabetes mellitus and cognitive performance in older women, *Ann Epidemiol*, 2003; 13, 613 – 619.
7. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA & Bennet DA. Diabetes Mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology*. 2004; 61, 661 – 666.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:S4 – S42.
9. Cukierman T, Gerstein HC . Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Ann Epidemiol*; 2004: 20, 521 – 528’
10. Maggi S. Cognitive Impairment and Diabetes, 2009. CNR Aging Branch Padova.
11. Bodovitz S, Klein WL. Cholesterol modulates alpha secretase cleavage of amyloid precursor protein. *Biol Chem* 1996; 271: 4436–4440.
12. Beta Amyloid from Wikipedia, The free encyclopedia
13. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA et al. Insulin degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid β -protein, and the β -amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Soc. Neurosci.* 2002;27: 508 – 518.
14. Filho JSR, Saroriz TM, Rosset I, Camozzato AL, Santos AC et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *J Alzheimers Dis*. 2005; 8(3): 243 – 245.
15. Nicoll JAR, Wilkinson D, Holmes C, Steart P, Weller RO. Neuropathology of Human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: A case report. *Nat Med* 2003; 9 : 4.
16. Storandt M, Mintun MA, Head D, Morris JC. Cognitive decline and Brain volume loss as signatures of cerebral Amyloid-[beta] Peptida deposition identified with Pittsburgh compound B: Cognitive Decline Associated with A-[beta] deposition. *Neurology* 2009; 66:1476
17. Odetti P, Piccini A, Giliberto L, Borghi R, Natale A, et al. Plasma level of insulin and amyloid β 42 are correlated in patients with amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer,s Disease* 2005; 8: 243 – 245.

18. Abdullah L, Luis C, Paris D, Mouzon B, Ghezala GA, et al. Serum A β level as Predictors of conversion to Mild Cognitive Impairment/Alzheimer Disease in an ADAPT Subcohort. *Mol Med* 2009; 15(11 – 12) : 432 – 437.
 19. Kroner Z. The relationship between Alzheimer,s disease and diabetes : Type 3 diabetes?. *Alternative Medicine Review* 2009; 4 :373 – 378)
 20. Strachan MWJ. Insulin and Cognition, *The Lancet* 2003; 362 : 1253 – 1255
-