

PATOFISIOLOGI BIOMOLEKULAR NEUROPATI DIABETES

BIOMOLECULAR PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC NEUROPATHY

Shahdevi Nandar Kurniawan*

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a chronic disease that is common in almost all countries, the death rate from diabetes was 3.9 million people worldwide in 2010 and remains a major problem in each country. Approximately 60% to 70% of people with diabetes have mild to severe forms of nervous system damage. More than half of all individuals with diabetes suffer neuropathy with risk of amputation of one or more of the lower limb is estimated to reach 15%. The definition of distal symmetric diabetic polyneuropathy (DPN) is the internationally agreed symptoms and/or signs of peripheral nerve dysfunction in diabetes patient after exclusion of other causes. Confirmation of diagnosis is done by quantitative electrophysiological testing of motor, sensory, and autonomic functions.

Discussion: In this paper we discuss the pathways as the cause of diabetic neuropathy, in which these pathways are stress oxidative/nitratif, integrins and cytokines, advanced glycation end-products (AGE) and receptor for advanced glycation end products (RAGE), ROS and mitochondrial, reactive oxygen species/reactive nitrogen species (ROS/RNS) in diabetic neuropathy, polyol pathway, hexosamine pathway, the pathway protein kinase C (PKC) and Poly-ADP Ribose polymerase (PARP) pathway. However, it seems that the most important pathway in the onset of diabetic neuropathy are accumulation of advanced glycation end products (AGE), the activity of the polyol pathway and activation of protein kinase C (PKC).

Keywords : AGE, diabetes, metabolic, neuropathy, oxidative stress, polyol pathway.

ABSTRAK

Pendahuluan: Diabetes adalah penyakit kronis yang umum di hampir semua negara, angka kematian akibat diabetes adalah 3,9 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2010 dan tetap menjadi masalah besar di tiap negara. Sekitar 60% sampai 70% orang dengan diabetes memiliki bentuk ringan sampai berat dari kerusakan sistem saraf. Lebih dari setengah dari semua individu dengan diabetes menderita neuropati dengan risiko amputasi satu atau lebih ekstremitas bawah diperkirakan mencapai 15%. Definisi dari polineuropati diabetes simetris distal (DPN) yang disepakati secara internasional adalah adanya gejala dan/atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer pada penderita diabetes setelah eksklusi penyebab lain. Konfirmasi dapat ditegakkan dengan pengujian kuantitatif elektrofisiologi terhadap fungsi motorik, sensorik, dan otonom.

Diskusi: Pada makalah ini dibicarakan jalur-jalur sebagai penyebab timbulnya neuropati diabetes, dimana jalur-jalur tersebut adalah stres oksidatif/nitratif, integrin dan sitokin, *advanced glycation end-products* (AGE) dan *receptor for advanced glycation end products* (RAGE), ROS dan mitokondria, *reactive oxygen species/reactive nitrogen species* (ROS/RNS) pada neuropati diabetes, jalur polioliol, jalur hexosamine, jalur protein kinase C (PKC) dan jalur Poli-ADP ribose polymerase (PARP). Akan tetapi sepertinya jalur yang paling penting dalam timbulnya neuropati diabetes adalah akumulasi produk lanjut akhir glikasi (AGE), aktivitas dari jalur polioliol dan aktivasi protein kinase C (PKC).

Kata kunci : AGE, diabetes, metabolik, neuropati, polioliol, stres oksidatif

*Staf Pengajar SMF/Lab Neurologi FK Universitas Brawijaya/RS Saiful Anwar, Malang

Korespondensi: shahdevinandar@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kronis yang umum ditemukan di hampir semua negara. Diperkirakan ada sekitar 285 juta orang dewasa dengan diabetes pada tahun 2010, jumlah ini akan terus meningkat secara global karena adanya penuaan populasi, pertumbuhan ukuran populasi, urbanisasi, dan tingginya prevalensi obesitas dan perubahan gaya hidup.¹ Diperkirakan angka kematian akibat diabetes adalah 3,9 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2010 dan tetap menjadi masalah besar di tiap negara.²⁻⁸ Di Indonesia sendiri diperkirakan 7 juta penderita diabetes pada tahun 2010, menjadi nomor 9 terbanyak di seluruh dunia.⁹ Sekitar 60% sampai 70% orang dengan diabetes memiliki bentuk ringan sampai berat dari kerusakan sistem saraf. Kerusakan yang terjadi antara lain, gangguan sensasi atau nyeri pada kaki atau tangan, lambatnya pencernaan makanan di lambung, *carpal tunnel syndrome*, disfungsi ereksi, atau masalah saraf lainnya. Hampir 30% orang dengan diabetes berusia 40 tahun atau lebih tua memiliki gangguan sensasi

di kaki, setidaknya satu ekstremitas yang tidak memiliki gangguan sensasi. Gangguan yang berat pada saraf akibat diabetes adalah penyebab utama amputasi ekstremitas bawah.¹⁰ Pada penelitian lain di India menunjukkan prevalensi neuropati diabetes adalah 26,1% dari penderita diabetes, dan di Bangladesh sekitar 19,7%.^{11,12}

Polineuropati diabetes adalah gangguan saraf perifer yang simetris dan sebagian besar kronis, ditandai oleh kelainan sensorik dan motorik, yang mengenai ekstremitas bagian distal. Menurut definisi, polineuropati melibatkan beberapa saraf dan dapat menyebabkan gangguan sensorik berupa nyeri neuropatik dan atau gangguan motorik. Nyeri neuropatik diketahui mempengaruhi fungsi pasien dan kualitas hidup atau *quality of life* (QOL). Biasanya gejala awal hanya ringan, tanda-tanda awal dari polineuropati diabetes adalah gangguan sensoris yaitu nyeri atau kesemutan di tangan dan kaki. Setelah beberapa tahun, tanda-tanda ini dapat diikuti oleh kelemahan otot pada kaki dan lengan.¹³

Definisi dari polineuropati diabetes simetris distal yang disepakati secara internasional adalah adanya gejala dan/atau tanda-tanda disfungsi saraf perifer pada orang dengan diabetes setelah eksklusi penyebab lain. Namun, diagnosis tidak dapat dibuat tanpa pemeriksaan klinis yang teliti dari anggota badan bagian bawah. Definisi ini menyampaikan pesan penting bahwa tidak semua pasien dengan disfungsi saraf perifer memiliki neuropati diabetes. Konfirmasi dapat ditegakkan dengan pemeriksaan kuantitatif elektrofisiologi, sensorik, dan fungsi otonom.^{14,15}

KLASIFIKASI

Tabel 1 menggambarkan klasifikasi neuropati diabetes. Tanda-tanda, gejala, dan defisit neurologis bervariasi tergantung pada jenis serabut saraf yang terlibat. Neuropati dapat berupa sensorik atau motor dan bisa melibatkan serabut saraf kecil atau besar. Kerusakan saraf serabut kecil biasanya (walaupun tidak selalu) mendahului kerusakan serabut saraf besar dan dimanifestasikan pertama di anggota tubuh bagian bawah, dengan rasa sakit dan hiperalgesia, diikuti dengan hilangnya sensitivitas suhu dan berkurangnya sentuhan ringan serta sensasi nyeri. Ketika rasa nyeri timbul, konduksi saraf atau *nerve conduction velocity* (NCV) sering normal atau hanya sedikit berkurang. Neuropati serabut besar ditunjukkan dengan berkurangnya sensasi getaran, rasa posisi, kelemahan, pengecilan otot, dan refleks tendon menghilang.

Tabel 1. Klasifikasi neuropati diabetes¹⁸

A. Fokal
1. Mononeuritis
2. Sindrom jebakan
B. Difus
1. Neuropati proksimal
2. Distal simetris polineuropati
a. Serat besar
b. Serat kecil

Neuropati diabetes di perifer yang paling banyak adalah campuran dan bervariasi, kombinasi antara serabut saraf besar dan serabut kecil. Pada populasi pasien rawat jalan terdapat 15% pasien dengan gejala neuropati tidak memiliki tanda-tanda obyektif dan 63,7% pasien dengan tanda positif tidak bergejala.^{14,16-18}

Keterlibatan sistem saraf otonom dapat terjadi pada awal tahun pertama setelah diagnosis dan dapat mempengaruhi setiap sistem dalam tubuh. Kelainan kardiovaskuler subklinis dan fungsi pencernaan dapat ditemukan, atau bahkan pada pasien remaja dengan DM. Gambaran klinis sering tak terduga dan mungkin tidak terdeteksi. Gejala ini meliputi takikardia saat istirahat dengan aktivitas masih baik, hipotensi ortostatik, gangguan berkeringat dan regulasi aliran darah kulit, tidak sadar karena hipoglikemik, pengosongan lambung tertunda, diare bergantian dengan sembelit, atonia kandung kemih, dan impotensi pada pasien laki-laki.^{18,19}

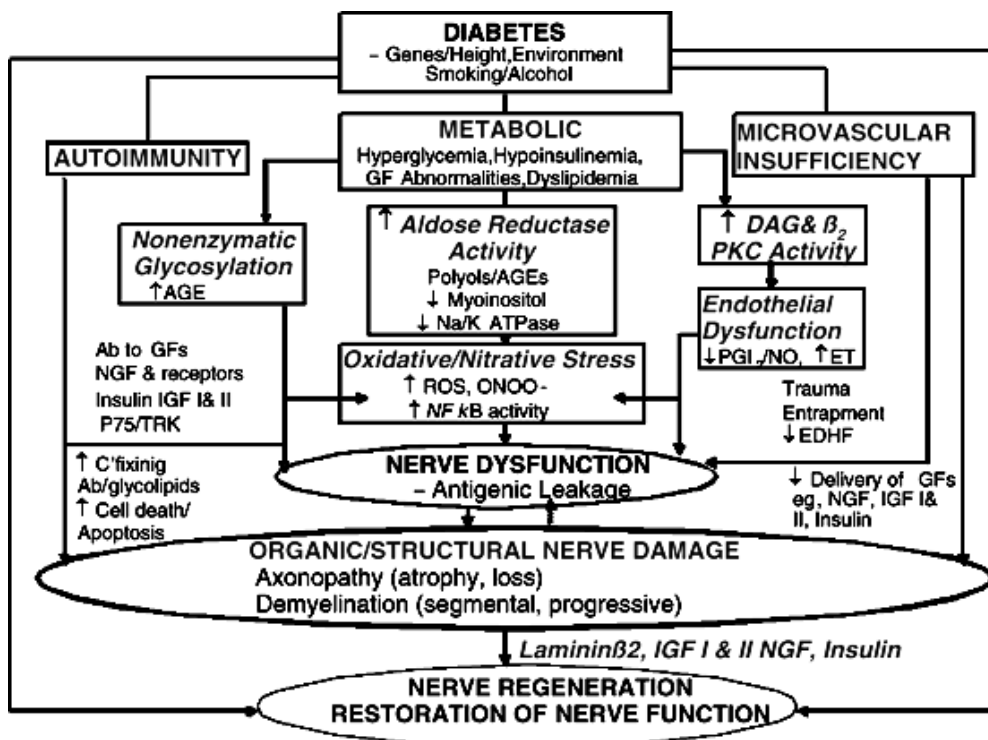
PATOFISIOLOGI

Neuropati diabetes adalah suatu kondisi heterogen yang mencakup berbagai disfungsi dan yang timbul karena diabetes melitus. Bentuk yang paling umum dari neuropati diabetes adalah polineuropati simetris distal, yang dapat mempengaruhi sensorik somatik atau saraf motorik dan sistem saraf otonom. Secara umum, progresifitas berjalan lambat dan kecenderungan untuk keterlibatan awal dari akson yang panjang. Dengan demikian, gejala sering dimulai pada kaki dan selanjutnya proksimal melibatkan tangan, sehingga

kerusakan pada serabut saraf vagal mendahului serat simpatik atau sistem saraf yang lebih pendek. Bentuk fokal atau multifokal sering asimetris dan mempengaruhi saraf kranial, tubuh, atau persarafan anggota tubuh. Gambaran yang paling mencolok dari histopatologis adalah hilangnya serabut saraf yang mempengaruhi saraf paling jauh dari tubuh.^{18,20,21}

Hilangnya sensasi merupakan awal dari ulserasi, infeksi, dan kehilangan anggota tubuh yang akan mengakibatkan morbiditas yang tinggi. Setelah sistem saraf otonom terlibat, maka angka kematian dapat mencapai 50% dalam waktu 5 tahun, yang merupakan komplikasi serius. Gangguan tersebut dapat merupakan gejala yang jelas, atau dapat menjadi subklinis, dimana kelainan terdeteksi hanya dengan tes khusus. Sering diagnosis neuropati diabetes sulit dibuat karena manifestasi yang tidak spesifik dan dapat terjadi dalam beberapa kondisi lain. Neuropati tidak terbatas pada satu jenis DM, tetapi dapat terjadi pada tipe 1 dan tipe 2 dan dalam berbagai bentuk DM yang didapat. Meskipun ada ketidakpastian mengenai prevalensi neuropati diabetes pada populasi, secara umum neuropati adalah komplikasi yang paling umum dan utama, dan sering sulit untuk ditangani.¹⁸

Gambar 1 menunjukkan patogenesis neuropati diabetik, menggambarkan beberapa etiologi, termasuk metabolisme, pembuluh darah, autoimun, dan defisiensi faktor pertumbuhan neurohormonal. Meskipun ada bukti patogenesis neuropati diabetik terdiri dari beberapa mekanisme, teori utama akibat hiperglikemia persisten adalah hipotesis metabolik. Hiperglikemia persisten meningkatkan aktivitas jalur poliol dengan akumulasi sorbitol dan fruktosa dalam saraf, merusak dengan mekanisme yang belum diketahui. Hal ini disertai dengan penurunan serapan mio-inositol dan penghambatan Na^+/K^+ -adenosin trifosfatase (ATPase), menghasilkan retensi Na^+ , edema, pembengkakan mielin, disjungsi aksoglial, dan degenerasi saraf. Kekurangan asam linoleik gama (GLA) serta N-asetil-L-karnitin juga telah terlibat. Penelitian terakhir telah pada stres oksidatif/nitratif dan peran protein kinase C (PKC).¹⁸



Gambar 1. Teori patogenesis dan terapi dari neuropati diabetes.¹⁸

STRES OKSIDATIF/NITRATIF

Banyak studi populasi diabetes melitus dan komplikasi jangka panjang mendukung gagasan bahwa ada hubungan antara diabetes dan stres oksidatif. Belum jelas apakah stres oksidatif berkontribusi pada pengembangan komplikasi jangka panjang atau hanya mencerminkan proses terkait yang terkena diabetes. Neuropati diabetes adalah salah satu komplikasi yang diakui berhubungan dengan meningkatnya stres

oksidatif. Peningkatan stres oksidatif dapat terjadi karena baik peningkatan produksi radikal bebas atau penurunan pertahanan antioksidan. Banyak teori tentang asal-usul stres oksidatif pada diabetes, termasuk akumulasi radikal bebas yang berkaitan dengan glikasi protein, konsumsi NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) melalui jalur poliol, glukosa autoksidasi, dan hiperglikemia yang diinduksi pseudohipoksia, atau aktivasi PKC.

Monosit pada diabetes juga memiliki peningkatan kemampuan menghasilkan anion superoksida. Superoksida dismutase memiliki peran penting sebagai penetral radikal superoksida, berkurang di jaringan saraf perifer diabetes, sehingga terjadi peningkatan pembentukan radikal bebas. Bila tidak terjadi dengan benar, anion superoksida dapat berinteraksi dengan NO yang diproduksi oleh endotel pembuluh darah atau saraf nitroergik untuk membentuk peroksinitrit, yang akan menghasilkan pengurangan vasorelaksan endotelium - dependen dan neurotransmisi nitroergik. Peroksinitrit mudah menjadi nitrosilat protein, berpotensi mengubah fungsi, atau memecah memberikan radikal hidroksil yang sangat reaktif yang bersifat sitotoksik.^{18,22,23}

Insufisiensi mikrovaskular telah disepakati sejumlah peneliti sebagai kemungkinan penyebab neuropati diabetes. Kerusakan mikrovaskular neuropati diabetes dihasilkan dari studi yang menyatakan bahwa iskemia absolut atau relatif akan mengubah fungsi di pembuluh darah vena endoneurial atau epineurial. Studi histopatologis menunjukkan adanya derajat yang berbeda mikrovaskulopati endoneurial dan epineurial, terutama penebalan dinding pembuluh darah atau oklusi. Sejumlah gangguan fungsional juga telah ditunjukkan dalam mikrovaskulatur dari saraf yang mengalami diabetes.

Penelitian telah menunjukkan penurunan aliran darah saraf, resistensi pembuluh darah meningkat, penurunan PO₂, dan gangguan permeabilitas vaskular akibat hilangnya penghalang daya anionik dan penurunan daya selektivitas. Kelainan aliran darah kulit berhubungan dengan neuropati, menunjukkan bahwa ada kelainan klinis untuk insufisiensi mikrovaskular yang dapat dijadikan menjadi tes noninvasif sederhana disfungsi serabut saraf kecil.^{18,24,25}

Hiperglikemia yang persisten meningkatkan aktivitas jalur poliol dengan akumulasi produk glikasi sorbitol, fruktosa, dan produk akhir glikasi *advance* (AGEs) yang selanjutnya merusak saraf. Hal ini terkait dengan gangguan aktivitas PKC, kemungkinan besar semua terlibat dalam patogenesis neuropati dengan mekanisme yang belum terdefinisi. Alternatifnya hiperglikemia menyebabkan kadar diasilgliserol (DAG) meningkat mengaktifkan PKC, yang kemudian memodulasi aktivitas Na⁺/K⁺-ATPase di kedua neuron dan sel Schwann (SS). Elemen saraf dan glia dari sistem saraf perifer mempertahankan homeostasis mereka dengan interaksi dua arah, baik sebagai kontak langsung atau melalui lokal pelepasan mediator autokrin dan parakrin seperti sitokin.^{18,26,27}

Perubahan aktivitas PKC atau Na⁺/K⁺-ATPase mengubah ekspresi berbagai gen, termasuk sitokin. Telah ditunjukkan bahwa gangguan aktivitas Na⁺/K⁺-ATPase akan meningkatkan aktivitas PKC mengarah pada *upregulation* dari sitokin inflamasi, interleukin (IL-II), faktor tumor nekrosis (TNF- α) dan ekspresi gen dalam mononuklear sel.¹⁸

Hal ini jelas bahwa stres oksidatif dengan penurunan antioksidan endogen berperan dalam penuaan dan dampaknya pada sistem saraf perifer. Oksida nitrat (*nitric oxide* = NO) diperkirakan sebagai jembatan antara metabolisme dan hipotesis vaskular. Salah satu cara kerja sitokin adalah induksi iNOS (*inducible nitric oxide synthase*) dan produksi NO. Hal ini terbukti dari respons sel Schwann terhadap sitokin berupa peningkatan iNOS dan menghasilkan NO. Pada sel endotel, penurunan Na⁺/K⁺-ATPase menyinergikan efek dari pro inflamasi dan imun sitokin terhadap induksi iNOS serta induksi molekul adhesi (*cell adhesion molecules* = CAMs) di berbagai sel. Inefektifitas relatif aldosa reduktase inhibitor (ARIS) dan kegagalan kontrol glikemik yang ketat untuk mengurangi progresifitas neuropati menunjukkan bahwa mekanisme alternatif untuk patogenesis neuropati harus dicari.

Tingkat sirkulasi sitokin IL-6 lebih tinggi pada pasien diabetes dengan neuropati daripada non-neuropatik pasien diabetes, dan ada nilai prediksi peningkatan kadar CAM selektin p- berhubungan dengan pengembangan atau perkembangan neuropati diabetes atau keduanya, independen dari kontrol glikemik.^{18,22,23}

INTEGRIN DAN SITOKIN

Regenerasi dan remielinasi dari saraf perifer dimediasi oleh sel Schwann aksonal yang berhubungan melalui matriks ekstrasel, yang membentuk lamina basal, dan ligan membran yang sesuai SS, yaitu CAM. Sinyal yang diperlukan untuk proses ini mungkin dihasilkan oleh kontak langsung antara SS dan akson, atau dengan mediator larut seperti sitokin. Sitokin memodulasi fungsi penting sel glial, seperti induksi faktor pertumbuhan, sitokin lain, matriks ekstrasel dan CAM, serta perlindungan dari apoptosis. IL-6, misalnya,

mampu berperan dalam neurotoksisitas dari serum pasien dengan DM tipe 1 pada sel neuroblastoma secara in vitro. Dengan demikian *pleiotropic* sitokin dapat berfungsi dalam neurodegenerasi baik dalam regenerasi dan perlindungan saraf.

Ketika saraf rusak akibat trauma, racun atau infeksi, maka produksi sitokin oleh SS, makrofag, sel mast, dan neuron akan meningkat. Ini termasuk sitokin proinflamasi (misalnya IL-1, IL-6, dan TNF- α), sitokin imunomodulator seperti TGF-I, dan sitokin imun, seperti IL-2 dan interferon-I. Dengan sinyal yang luas dari efek seluler autokrin, parakrin, dan langsung, sitokin dapat memberikan efek besar pada SC berkaitan dengan produksi matriks ekstrasel, ekspresi CAM, produksi trofik dan faktor pertumbuhan, serta produksi sitoskeleton.¹⁸

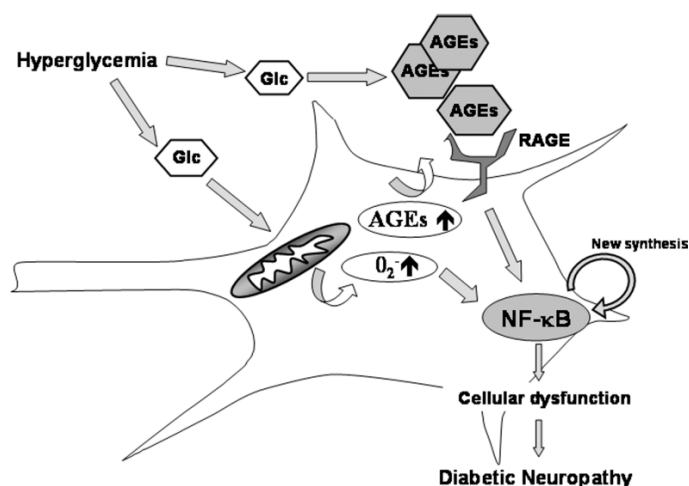
Pada saraf perifer, tiga kompartemen anatomis matriks ekstrasel dapat dibedakan menjadi epineurium, perineurium, dan endoneurium. Epineurium melingkari lapisan dalam perineurial dari fasikula dan berisi kolagen tipe 1, fibroblas, sel lemak, pembuluh darah, dan limfatik. Perineurium ini terdiri dari sel perineurial gepeng yang ditutupi oleh membran basal dan anyaman fibril kolagen dan *tenascin c*. Sel-sel ini dihubungkan dengan sambungan ketat yang merupakan penghalang vaskular dan saraf. Endoneurium berisi kolagen tipe 1 dan 3 yang membungkus pembuluh darah dan SS aksonal, makrofag, dan fibroblas. Membran basal terdiri dari protein matriks ekstrasel yang disekresikan oleh SS.

Tergantung pada sifat dari neuritis, sel T dan imunoglobulin ditemukan dengan komponen yang berbeda, dan mungkin ada aspek karakteristik dari neuropati yang berbeda. Eksperimen neuritis alergi (EAN) adalah neuropati inflamasi demielinasi akut yang diinduksi dengan imunisasi aktif oleh protein mielin perifer atau melalui transfer adaptif sel neuritogenik T. Ekspresi integrin SS berhubungan dengan perubahan histopatologi didefinisikan dalam EAN yang menyerupai neuropati. Secara in vitro, baik sitokin dan perakitan dari lamina basal mempengaruhi pola ekspresi integrin yang dialami oleh SS.¹⁸

AGE DAN RAGE

Produk akhir dari glikasi (*advanced glycation end-products* = AGEs) adalah produk dari reaksi nonenzimatik glukosa, α -*oxoaldehydes*, dan turunan sakarida lainnya dengan protein, lipid, dan nukleotida. Hiperglikemia akan meningkatkan pembentukan AGE, stres oksidatif, stres karbonil, dan menunda pergantian makromolekul. Sebagai salah satu konsekuensi diabetes terdapat akumulasi AGE di intraseluler dan ekstraseluler di basal perineurial lamina, akson, SC, endoneurial dan epineurial *microvessels*, serta perineurium. Immunoreaktivitas AGE juga meningkat dengan durasi dan tingkat keparahan diabetes serta berkorelasi dengan pengurangan densitas serat mielin. Suatu hubungan langsung antara diabetes dan akumulasi AGE di perifer saraf ditunjukkan oleh menurunnya AGE di saraf siatik tikus diabetes setelah transplantasi sel islet pankreas.^{28,29,30}

Konsekuensi fungsional dari deposisi AGE masih sulit dipahami. Pembentukan AGE terjadi pada protein berumur panjang, seperti mielin dimana mempromosikan penyerapan mielin oleh makrofag dan demielinasi, demikian juga, AGE meningkatkan penyerapan ekstraseluler matriks protein, sehingga mengganggu permeabilitas selular, interaksi sel, dan adhesi. Pembentukan AGE intraseluler mungkin mempengaruhi perakitan dari sitoskeleton (rentan terhadap glikasi nonenzimatik dalam sistem saraf perifer), membuat agregasi protein, dan memodifikasi protein dan asam nukleat.



Gambar 2. Interaksi AGE–RAGE dalam patogenesis neuropati diabetes.²⁸

Selain mengubah struktur dan fungsi makromolekul, pembentukan AGE mempromosikan stres oksidatif, mengurangi mekanisme pertahanan antioksidan selular dan menginduksi disfungsi selular melalui pengikatan reseptor di permukaan selular (Gambar 2). Dengan demikian, konsekuensi akumulasi AGE di neurovaskular adalah mengubah struktural makromolekul yang ireversibel dan mengaktifasi metabolisme selular dan jalur sinyal yang tidak terkendali. Aktivasi selular sebagai konsekuensi dari pengikatan makromolekul AGE pada reseptor permukaan sel, yang dinamakan *scavenger receptor*, galectin-3, dan RAGE yang saat ini dianggap mencirikan reseptor AGE.²⁸⁻³¹

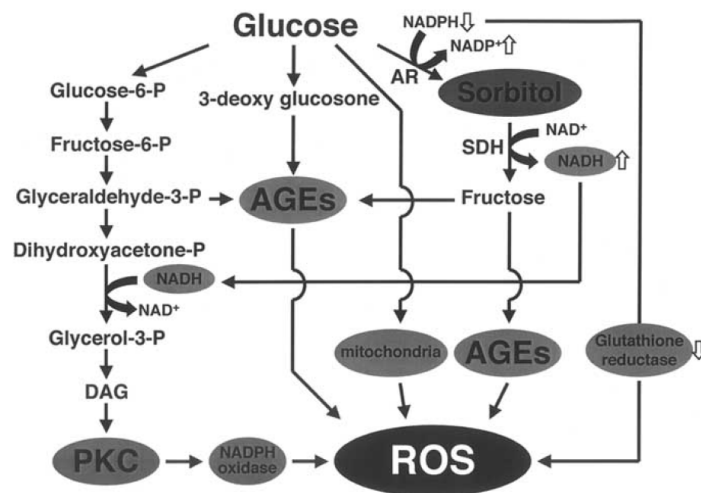
ROS DAN MITOKONDRIA

Dalam proses fosforilasi oksidatif, energi yang dibawa oleh elektron digunakan oleh kompleks I, III, dan IV untuk memompa proton keluar dari matriks. Gradien elektrokimia yang dihasilkan membran dalam mitokondria digunakan oleh ATP sintase untuk mendorong sintesis ATP dari adenin difosfat (ADP). Dalam mitokondria, peningkatan sintesis ATP diatur oleh *uncoupling protein* (UCP). Setelah aktivasi UCP, proton bocor melewati membran dalam dan *uncouple* metabolisme oksidatif dari ATP sintase, yang menyebabkan turunnya produksi ATP. Hiperglikemia menginduksi pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) di ganglia akar dorsal neuron sensorik dengan UCP berlebih.

Permeabilitas membran mitokondria meningkat melalui aktivasi UCP oleh O_2^- , mengakibatkan penurunan potensial elektrokimia dan selanjutnya mengurangi pembentukan O_2^- . Efek perlindungan dari UCP dapat terlihat oleh terjadinya depolarisasi ringan mitokondria. Depolarisasi ini akan membatasi akumulasi kalsium dan mengurangi pembentukan reaktif spesies, yaitu dengan membatasi oksida nitrat sintase (NOS). ROS mitokondria juga diatur oleh NO, gas *dissusible* yang dihasilkan oleh NOS. NOS pada mitokondria (Mt-NOS) berhubungan dengan bentuk matriks membran dalam mitokondria. Aktivitas Mt-NOS diatur oleh konsentrasi Ca^{2+} intramitokondria, $[Ca^{2+}]_m$. Mt-NOS juga terlibat dalam disfungsi mitokondria. Nitrasasi dari residu protein tirosin dan protein S-nitrosasi dari tiol sangat penting dalam reaksi mitokondria.^{32,33}

ROS/RNS DAN NEUROPATI DIABETES

Pada kondisi normal, neuron mempunyai kapasitas dalam menetralkan ROS dan *reactive nitrogen species* (RNS). Karena O_2^- dan H_2O_2 adalah produk normal dari rantai transpor elektron mitokondria, SOD, katalase, dan *glutation* biasanya cukup untuk menghapus produk sampingan metabolik. Namun, hiperglikemia meningkatkan aktivitas mitokondria dan selanjutnya produksi O_2^- . Kelebihan produksi ROS primer mitokondria menyebabkan terbentuknya RNS. Aktivitas mitokondria yang berlebihan menyebabkan produksi berlebihan ROS dan RNS dalam neuron yang dengan stres oksidatif menghasilkan metabolik dan inflamasi. Penumpukan ROS/RNS di neuron disertai dengan ketidakmampuan neuron mendetoksifikasi kelebihan ROS dan RNS menyebabkan disfungsi progresif organel, membran, dan nukleus.^{22,34,35}



Gambar 3. Mekanisme yang memungkinkan produksi ROS yang diinduksi oleh hiperglikemia.³⁶

JALUR POLIOL

Jalur polioliol mengkonversi glukosa menjadi fruktosa melalui dua langkah reduksi/oksidasi; yang pertama, aldosa reduktase mereduksi glukosa menjadi sorbitol, dan kemudian sorbitol dehidrogenase mengoksidasi sorbitol menjadi fruktosa (Gambar 3). Baik kedua aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase muncul di jaringan akibat komplikasi diabetes. Jalur aldosa reduktase rentan terhadap aktivasi berlebihan dari efek hiperglikemia, yang menghasilkan ketidakseimbangan jalur metabolit, NADPH, dan sorbitol. Kelebihan glukosa yang mengalir melalui jalur ini menyebabkan konsumsi dari NADPH, yang diperlukan untuk regenerasi kurangnya glutation. Menipisnya glutation sekunder dari meningkatnya aktivitas aldosa reduktase sehingga membuat sel peka terhadap stres oksidatif, seperti dibahas di atas. Peningkatan produksi sorbitol menyebabkan lingkungan intraseluler menjadi hipertonic, dan mengarah ke efluk osmolit lain seperti myo-inositol (MI, penting dalam sinyal transduksi) dan taurin (sebuah antioksidan). Hiperglikemia yang meningkatkan produksi fruktosa mempromosikan glikasi dan lebih lanjut menipisnya NADPH.

Akhirnya, aktivasi aldosa reduktase juga dapat meningkatkan pembentukan diasilgliserol, yang mengaktifkan perusakan protein kinase jalur C. Beberapa studi tentang polimorfisme gen aldosa reduktase mengungkapkan adanya kaitan dengan kerentanan terhadap komplikasi diabetes. Pasien dengan ekspresi genotip aldosa reduktase tinggi, umumnya memiliki neuropati diabetes awal, sementara pasien dengan ekspresi genotip reduktase aldosa rendah kurang rentan terhadap neuropati. Jalur polioliol telah dan terus menjadi sasaran obat intervensi dalam pengobatan neuropati diabetik.^{34,37,38}

JALUR HEKSOSAMIN

Seperti jalur polioliol, kelebihan glukosa menyebabkan peningkatan aksi influx melalui jalur heksosamin. Dalam keadaan normal, sejumlah kecil glikolitik intermediate fruktosa-6 fosfat didorong dari glikolisis ke jalur heksosamin. Pada jalur hexosamine fruktosa-6 fosfat diubah menjadi glukosamin-6 fosfat oleh glutamin fruktosa-6 fosfat amidotransferase. Glukosamine-6 fosfat kemudian diubah menjadi uridin-difosfat N-asetil glukosamin (UDP-GlcNAc), yang merupakan substrat penting untuk O-GlcNAc transferase, menempelkan O-GlcNAc ke residu serin dan treonin dari faktor transkripsi dan mengubah ekspresi gen.

Dengan demikian, peningkatan hiperglikemia melalui jalur influks menghasilkan abnormalitas dalam ekspresi gen. Peningkatan pemahaman biologi O-GlcNAc juga menunjukkan bahwa O-GlcNAcylation mengatur peran nutrisi dari jalur heksosamin dan memiliki peran dalam resistensi insulin dan komplikasi makrovaskuler.^{34,39,40}

JALUR PKC

Hiperglisemia merangsang aktivasi berlebihan jalur PKC dengan meningkatkan sintesis diasilgliserol (DAG), yang mengaktifkan PKC. PKC β -isoform khususnya telah dikaitkan dengan terjadinya retinopati, nefropati, dan penyakit kardiovaskular. Stimulasi berlebihan dari PKC menyebabkan ekspresi berlebihan dari protein angiogenik, faktor pertumbuhan vaskular endotel (VEGF), *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1), *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells* (NF- κ B), dan *transforming growth factor beta* (TGF- β). Kesemua itu akan mendukung peran aktivasi PKC dalam patogenesis neuropati diabetes (Gambar 3).

Studi pada tikus diabetes dilaporkan penghambat PKC- β akan meningkatkan hasil pengukuran di neuropati diabetes, termasuk aliran darah siatik dan kecepatan konduksi saraf. Masih perlu studi lebih lanjut tentang mekanisme kontribusi PKC- β sendiri terhadap neuropati diabetes, yaitu PKC yang diinduksi oleh vasokonstriksi, terganggunya permeabilitas kapiler, hipoksia, dan penebalan membran basal saraf. Ekspresi PKC isoform yang berlebihan juga langsung menginduksi resistensi insulin yang dapat lebih berkontribusi terhadap terjadinya neuropati diabetik. Pengobatan pasien rawat jalan neuropati diabetik simptomatik dengan penghambat PKC, *ruboxistaurin*, tidak menghasilkan perbaikan klinis.^{26,27,34,41}

JALUR POLI-ADP RIBOSE POLYMERASE (PARP)

PARP, sebuah enzim nukleus yang berhubungan dengan stres oksidatif-nitrosatif diekspresikan di neuron sensoris, SS dan sel endotel. Saat hiperglikemia, radikal bebas dan oksidan menstimulasi aktivasi PARP, sehingga menyebabkan stres oksidatif. PARP memotong jalur dinukleotida adenine nikotinamid (NAD⁺) ke nikotinamid, dan juga menghilangkan residu ADP-ribose yang menempel di protein nukleus. Aktivitas katalitik PARP menyebabkan penghilangan beberapa efek, termasuk perubahan ekspresi gen, meningkatkan radikal bebas, dan konsentrasi oksidan, deplesi NAD⁺, mendorong intermediate glikolitik ke

jalur patologis yang menyebabkan aktivasi PKC dan formasi AGE. Pada eksperimen diabetes, efek yang bervariasi ini menyebabkan abnormalitas neurovaskular, neuropati dan turunnya kecepatan hantar saraf, hiperalgesia suhu dan mekanik, serta alodinia taktil. Beberapa studi menggarisbawahi aktivasi PARP sebagai target baru untuk terapi.^{39,42}

INFLAMASI

Protein inflamasi di dalam darah yang meningkat termasuk protein reaktif C dan tumor necrosis factor- α (TNF- α) berhubungan dengan neuropati. Hsp 27, bagian dari jalur sinyal TNF- α menyebabkan lepasnya mediator inflamasi seperti siklooksigenase 2 (Cox-2). *Interleukin* (IL-6, IL-8) yang ditemukan di studi Eurodiab, meningkat di darah pada pasien dengan neuropati diabetes. Aktivitas berlebihan dari mediasi glukosa, heksokinase, dan jalur PKC menghasilkan aktivitas sinyal *intermediate* dan perubahan faktor transkripsi, sehingga meningkatkan TGF- β dan NF- κ B. Hampir sama, formasi metilglisosal AGE mengubah faktor transkripsi yang menyebabkan penyimpangan ekspresi protein inflamasi khususnya penekan angiotensin II, Sp3. Meningkatnya angiotensin II mengaktifkan sel endotel vaskular. Sel endotel yang teraktivasi di endoneurium mengikat sel inflamasi, memproduksi sitokin, mengurangi aliran darah, dan menghasilkan ROS.^{34,43}

NF- κ B berhubungan dengan siklus inflamasi, baik menginduksi dan diinduksi oleh iNOS. NO yang diproduksi oleh iNOS yang berlebihan akan merusak mikrovaskular dengan berkurangnya suplai darah untuk saraf. Sehingga, NO membuat degenerasi akson dan myelin, merusak tonjolan pertumbuhan, dan terlibat dalam nyeri neuropatik.^{34,43} NF- κ B terlihat sebagai kunci utama dalam jalur timbulnya neuropati diabetes. Aktivasi kronik NF- κ B membuat neuron dan pembuluh vena lebih rentan terhadap kerusakan iskemia dan reperfusi. Infiltrasi makrofag yang ekstensif mengakibatkan NF- κ B menstimulasi lepasnya sitokin dari sel endotel, neuron dan SC. Aktivasi makrofag yang membuat lepasnya sitokin, seperti protease dan ROS, akan membuat rusaknya mielin, kerusakan oksidatif selular, dan gangguan regenerasi saraf. Oleh karena itu, penurunan reaksi inflamasi akibat NF- κ B menjadi target terapi untuk menghambat terjadinya neuropati diabetes.^{30,34,43}

KESIMPULAN

Telah dibicarakan dalam tulisan ini jalur-jalur sebagai penyebab timbulnya neuropati diabetes, dimana jalur-jalur tersebut adalah stres oksidatif/nitratif, integrin dan sitokin, AGE dan RAGE, ROS dan mitokondria, ROS/RNS pada neuropati diabetes, jalur poliol, jalur hexosamine, jalur PKC, jalur poli-ADP ribose polymerase (PARP), inflamasi dan sinyal kalsium di neuron pada neuropati diabetes. Akan tetapi seperti jalur yang paling penting dalam timbulnya neuropati diabetes adalah akumulasi AGE, aktivitas dari jalur poliol dan aktivasi PKC.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ping Z, Xinzhi Z, Brown J, *et al.* Diabetes atlas global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res and Clin practice* 2010;87:293–301.
2. Tamara P, Pavlic-Renar I and Metelko Z. Obesity in type 2 diabetes: prevalence, treatment trends and dilemmas, obesity and type 2 diabetes mellitus, coll. *Antropol* 2011;35(3):829–34.
3. Aekplakor W, Chariyalertsak S, Kessomboon P, Sangthong R, *et al.* Prevalence and management of diabetes and metabolic risk factors in Thai adults. *Diabetes Care* Sep 2011; 34(9); ProQuest pg. 1980.
4. Alqurashi KA, Aljabri KS, Bokhari SA. Prevalence of diabetes mellitus in a Saudi community. *Ann Saudi Med* 2011;31(1):19-23.
5. Shah BR, Cauch-Dudek K, Pigeau L. Diabetes prevalence and care in the métis population of Ontario. *Canada Diabetes Care* 2011;34(12):ProQuest pg. 2555.
6. Gupta SK, Zile S, Anil JP, M Kar, DR Vedapriya, P Mahajan, *et al.* Diabetes prevalence and its risk factors in rural area of Tamil Nadu. *Indian Journal of Community Medicine*, 2010;35:3.
7. Gardete-Correia JM, JF Raposo, AC Mesquita, C Fona, R Carvalho and Massano-Cardoso. First diabetes prevalence study in Portugal: PREVADIAB study. *Journal compilation a 2010 Diabetes UK, Diabetic Medicine*, 2010;27:879-81.
8. Chang CH, WY Shau, YD Jiang, *et al.* Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999–2004: a national health insurance data set study. *Journal compilation a 2010 Diabetes UK, Diabetic Medicine*, 2010;27:636-43.
9. Roglic Gojka. Estimates of the global and regional burden of diabetes, IDF ATLAS, International Diabetes Federation, 2010.

10. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, Atlanta. US Department of Health and Human Services. 2011.
11. Pradeepa R, Rema M, J Vignesh, M Deepa, R Deepa, V Mohan. Prevalence and risk factors for diabetic neuropathy in an urban south Indian population: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-55). *Journal compilation, Diabetes UK, Diabetic Medicine*, 2008;25:407-12.
12. Mørkrid K, Liaquat A, Akhtar H. Risk factors and prevalence of diabetic peripheral neuropathy: A study of type 2 diabetic outpatients in Bangladesh. *Int J Diab Dev Ctries*, 2008;30:1.
13. Geerts M, Bours GJJW, deWit R, SANT Landewé, A van Haarlem, NC Schaper. Prevalence and impact of pain in diabetic neuropathy. *Eur Diabetes Nursing*, 2009; 6(2):58-64.
14. Andrew JM, Arthur IV, Joseph CA, Vera Bril, *et al.* Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2005;28:4.
15. Tesfaye S, Boulton A, Dyck P, Freeman R, Horowitz M. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care*, 2010;2285-93.
16. Thomas, P. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes, suppl. Current State and Perspectives of Diabetes Research*, 1997;S5:4-7.
17. Varkonyi T and Peter K. Diabetic neuropathy: new strategies for treatment *Diabetes, obesity and metabolism*, 2008;10:99-108.
18. Vinik AI, Gary LP, Patricia B, Anahit M. Diabetic neuropathies: an overview of clinical aspects, pathogenesis, and treatment. Dalam: *Diabetes mellitus: a fundamental and clinical text*. LeRoith, editor. Edisi ketiga. Lippincott Williams & Wilkins. 2004.
19. Aaron IV, Raelene EM, Braxton DM, Roy F. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003;26:5.
20. Valls-Canals J, Povedano M, Montero J, Pradas J. Diabetic polyneuropathy, axonal or demyelinating? *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 2003;42(1):3-6
21. Said, G, Baudoin D, Toyooka K. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy. *J of Neurology*, 2008; 11:693-702.
22. Maritim AC, Sanders RA, and Watkins JB. Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review. *J Biochem Molecular Toxicology*, 2002;17:1.
23. Opara EC. Role of oxidative stress in the etiology of type 2 diabetes and the effect of antioxidant supplementation on glycemic control, *J of Investigative Medicine*, 2004;52(1):19-23.
24. Dean HJ and Sellers EA. Comorbidities and microvascular complications of type 2 diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*, 2007;9:35-41.
25. Krishnan ST, Baker NR, Carrington AL, Rayman G. Comparative roles of microvascular and nerve function in foot ulceration in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004;27(6):1343-8.
26. Nakamura J, Kato K, Hamada Y, Nakayama M, Chaya S, *et al.* A protein kinase C-beta-selective inhibitor ameliorates neural dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*, 1999;48(10):2090-5.
27. Sasase T, Morinaga H, Abe T, Miyajima K, *et al.* Protein kinase C beta inhibitor prevents diabetic peripheral neuropathy, but not histopathological abnormalities of retina in spontaneously diabetic torii rat. *Diabetes Obes Metab*, 2009;11:1084-7.
28. Lukic IK, Humpert PM, Nawroth PP, Bierhaus A. The RAGE pathway: activation and perpetuation in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci*, 2008;1126: 76-80.
29. Misur I, Zarković K, Barada A, Batelja L, Milicević Z, Turk Z. Advanced glycation endproducts in peripheral nerve in type 2 diabetes with neuropathy. *Acta Diabetol*, 2004;41(4):158-66.
30. Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S., Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des*, 2008;14(10):953-61.
31. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*, 2006;29(6):1420-32.
32. Vincent AM, Edwards JL, McLean LL, Hong Y, Cerri F, Lopez I, Quattrini A, Feldman EL. Mitochondrial biogenesis and fission in axons in cell culture and animal models of diabetic neuropathy. *Acta Neuropathol*, 2010;120(4):477-89.
33. Leininger GM, Edwards JL, Lipshaw MJ, Feldman EL. Mitochondria in DRG neurons undergo hyperglycemic mediated injury through Bim, Bax and the fission protein Drp1. *Neurobiol Dis*, 2006;23(1):11-22.
34. Figueroa-Romero C, Sadidi M, Feldman EL. Mechanisms of disease: the oxidative stress theory of diabetic neuropathy. *Rev Endocr Metab Disord*, 2008;9(4): 301-14..
35. Andersen H, Gjerstad MD, Jakobsen J. Atrophy of foot muscles: a measure of diabetic neuropathy. *Diabetes Care*, 2004;27(10):2382-5.
36. Yamagishi S, and Tsutomu I. Vascular complications: pathophysiology, biochemical basis and potential therapeutic strategy. *Current pharmaceutical Design*, 2005;11:2279-99.
37. Sango K, Suzuki T, Yanagisawa H, Takaku S, Hirooka H, Tamura M, Watabe K. High glucose-induced activation of the polyol pathway and changes of gene expression profiles in immortalized adult mouse Schwann cells IMS32. *J Neurochem*, 2006;(2):446-58.

Tinjauan Pustaka

38. Uehara K, Yamagishi S, Otsuki S, Chin S, Yagihashi S. Effects of polyol pathway hyperactivity on protein kinase C activity, nociceptive peptide expression, and neuronal structure in dorsal root ganglia in diabetic mice. *Diabetes* 2004;53(12):3239-47.
39. Maria GB. Hexosamines, insulin resistance and the complications of diabetes: current status. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(1): E1–E8.
40. Schleicher ED, Weigert C. Role of the hexosamine biosynthetic pathway in diabetic nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2000;77:S13-8.
41. Curtis TM, Major EH, Trimble ER, Scholfield CN. Diabetes-induced activation of protein kinase C inhibits store-operated Ca^{2+} uptake in rat retinal microvascular smooth muscle. *Diabetologia* 2003;46(9):1252-9.
42. Obrosova IG, Li F, Abatan OI, Forsell MA, et al. Role of poly(ADP-ribose) polymerase activation in diabetic neuropathy. *Diabetes* 2004;53(3):711-20.
43. Smit AJ and Lutgers HL. The clinical relevance of advanced glycation endproducts (AGE) and recent developments in pharmaceuticals to reduce AGE accumulation. *Current Medicinal Chemistry* 2004;11:2767-84.