

pdpi, pekanbaru, maret 2008

Genetical Abnormality and Glucotoxicity in Diabetes Mellitus: The Background of Tissue Damage and Infection

Asman Manaf

Sub Bagian Metabolik Endokrinologi Bagian I Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Andalas Padang

Abstract.

In fact, it will be difficult to define association of diabetes mellitus (DM) and infection, include caused by mycobacterial. There are so many factors could be influenced in this process.

Firstly, the quality of cellular protection, either polymorphonuclear (PMN) cells or monocytes is decreased in diabetes mellitus. Mobilization and chemotaxis of PMN in diabetes mellitus is reduced and depressed. Phagocytosis is diminished and impaired PMN adherence is seen in diabetic patients. So, the bactericidal function of PMNs from infected patients with diabetes mellitus is depressed.

In the other hand, total number of circulating monocytes is decreased and display impaired monocyte chemotaxis and diminished phagocytosis of microorganism. Monocytes of diabetic patients report upregulated secretion of inflammatory mediators such as TNF- α , IL-1 β , dan PGE2. Almost all of those abnormalities improved after the patients' glucose level are controlled.

Secondly, the phenomenon of adverse effects of hyperglycemia on insulin target tissue and on pancreatic β cells has been termed "glucotoxicity". Many evidences exist about the plasma concentrations of glucose, and duration of exposure which can cause clinically significant tissue damage

It has been well characterized four major molecular signaling mechanisms activated by hyperglycemia in endothelial cells and other cell types vulnerable to hyperglycemic injury. These include activation of protein kinase C (PKC), via diacylglycerol, increased hexosamine pathway flux, increased advanced glycation end products (AGEs) formation, and increased polyol pathway flux. Increased production of reactive oxygen species (ROS), specifically superoxide, by the mitochondrial electron transport chain, will be a common unifying mechanism that integrates the above pathways.

The immunological aspects that growth dynamically and interdependently, and impaired microcirculatory function based on endothelial damages in hyperglycemic state, facilitate the infections in diabetes mellitus. Both genetic determinants and independent accelerating factors play the main role in infection process in DM.

Keywords: diabetes, immunological aspects, glucotoxicity, tissue damage, mycobacterial infection.

Pendahuluan

Studi dibidang diabetes saat ini, lebih banyak menyorot hubungan morbiditas maupun mortalitas diabetes oleh karena kelainan kardiovaskuler., dibanding hubungannya dengan penyakit infeksi. Ini mungkin karena memang sangat sulit mendefinisikan hubungan antara diabetes melitus (DM) dan infeksi karena begitu banyaknya faktor yang berperan. Sistem imun yang abnormal dan rentannya penderita terhadap terjadinya kerusakan jaringan, dianggap berperan penting dalam masalah infeksi pada DM.

Peran sistem imun terus berkembang, sejalan dengan berkembangnya ilmu ini secara sangat dinamis dan bersifat *interdependent*. Kemampuan tubuh secara imunologis yang berkurang pada DM merupakan sifat bawaan yang melekat bersamaan dengan kejadian diabetes itu sendiri. Demikian pula perkembangannya, sangat dipengaruhi oleh suasana lingkungan, sebagaimana halnya perkembangan diabetes itu sendiri.

Disamping masalah sistem imun tubuh yang mengalami perubahan pada diabetes, juga tidak kurang pentingnya tentang sejauh mana kerusakan endotel pada DM telah terjadi. Faktor ini menjadi berperan dalam infeksi, karena dampaknya terhadap penurunan perfusi darah melalui mikrovaskuler yang mengalami kerusakan. Defek pada mikrovaskuler ini akan memfasilitasi terjadinya infeksi disatu pihak dan menyulitkan transportasi obat-obatan melalui aliran darah dipihak lain.

Diantara berbagai jenis infeksi yang bersamaan ditemukan dengan DM, tuberkulosis adalah salah satu yang perlu mendapat perhatian, terutama dinegara berkembang seperti Indonesia. Semenjak abad 18, telah ditemukan bukti tentang keterkaitan antara DM dengan tuberkulosis dengan dukungan pemeriksaan autopsi. Dinegara maju sekalipun, terdapat peningkatan risiko kejadian infeksi tuberkulosis 2 – 3.6 kali lebih sering pada DM dibanding non DM, sedangkan di negara berkembang seperti Papua New Guinea, angka ini meningkat tajam menjadi 11 kali.

Peran sistem imun pada DM : sel Polimorfonuklear (PMN) dan Monosit

Pada penderita DM, kemampuan mobilisasi dan chemotaxis dari PMN menurun. Demikian pula halnya dengan proses fagositosis PMN terhadap bakteri, juga terjadi penurunan pada DM. Mengenai hubungannya dengan keterkendalian glukosa darah dikatakan bahwa terdapat korelasi yang negatif antara tingkat fagositosis dengan tingginya kadar gula darah puasa pada DM. Diperoleh data bahwa perbaikan kadar glukosa serum akan menyebabkan terjadinya perbaikan kemampuan fagositosis yang signifikan. Ini biasanya terlihat setelah pemberian antidiabetika oral selama 3 bulan. Tahpa lain dalam usaha proteksi terhadap kuman oleh PMN adalah proses *adherence*. Proses *adherence* dilaporkan juga menurun pada penderita DM, berbanding lurus dengan peningkatan kadar glukosa serum. Proses imunologi ini pulih dan akan kembali membaik 1 atau 2 bulan setelah kadar glukosa serum menjadi normal. Aktivitas bakterisid dari PMN pada penderita DM menurun.

Disamping mundurnya fungsi PMN seperti disebutkan diatas, sel mononuklearpun, monosit misalnya, juga mengalami kelainan pada penderita DM. Secara kuantitatif, jumlah monosit pada penderita DM dilaporkan mengalami penurunan. Demikian pula kemampuan deteksinya terhadap membran mikroorganisme juga menurun, diduga akibat penurunan sensitivitas reseptor yang ada pada monosit tersebut, atau mungkin juga karena memang reseptornya sendiri yang jadi berkurang. Namun, apapun penyebabnya, daya fagositosis dari monosit pada DM berkurang, seperti juga halnya daya adhesi serta chemotaksisnya. Belum dapat dibuktikan menurunnya daya adhesi monosit terhadap bakteri disebabkan oleh peningkatan daya adhesinya terhadap fibronectin yang memang terjadi pada penderita DM. Dilaporkan pula bahwa terjadi peningkatan aktivitas metabolisme dari monosit pada DM, yang memberi dampak pada peningkatan produksi superoksid, peningkatan aktivitas *hexose monophosphate shunt*. Studi

monosit pada DM mengungkapkan pula adanya peningkatan sekresi mediator inflamasi seperti interleukin-1 β , TNF- α , dan prostaglandin E2

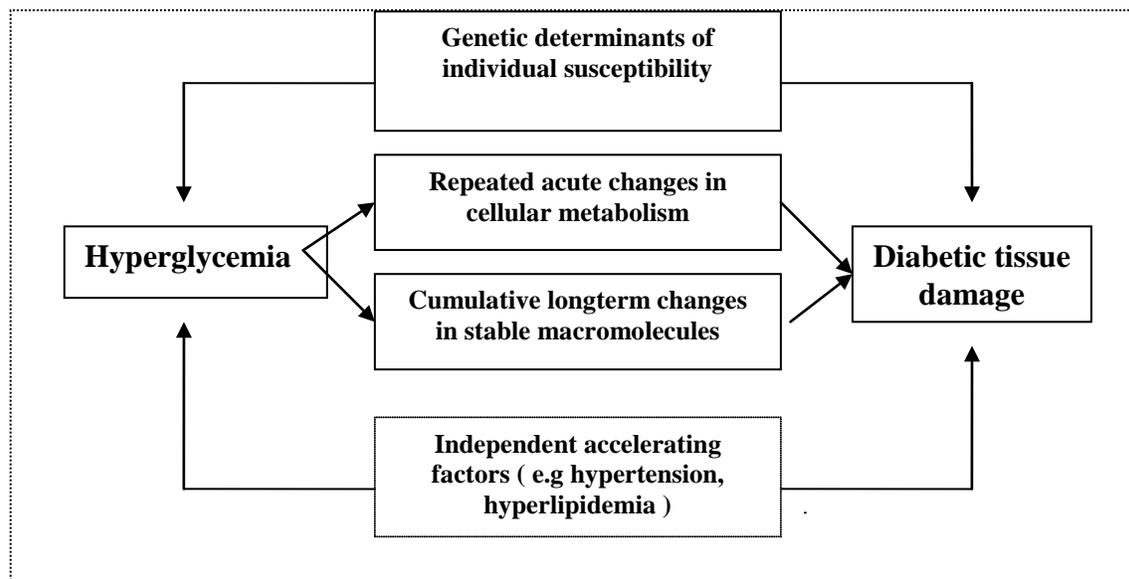
Peran faktor lingkungan : *glucotoxicity*

Glucotoxicity banyak dibicarakan, tapi belum secara lengkap dipahami. Sebelum definisi yang tepat ditemukan, *glucotoxicity* diartikan sebagai proses kerusakan yang timbul akibat *adverse effect* hiperglikemia kronis pada *insulin target tissue* dan sel beta pankreas (1). Secara klinis terdapat bukti hubungan antara tingginya kadar glukosa darah dan kerusakan jaringan tubuh (2, 3).

“*Glucotoxicity hypothesis*” menempatkan hiperglikemia sebagai titik sentral atau memegang peran kunci dalam timbulnya kerusakan. Jaringan tubuh penderita diabetes akan mengalami proses kerusakan bila terpapar suasana hiperglikemia secara berkesinambungan atau kronis (4). Hiperglikemia akut postprandial (HAP), yakni lonjakan-lonjakan kadar glukosa darah yang terjadi berulang-ulang setiap mengkonsumsi makanan, menjadi penyebab kerusakan bahkan semenjak fase pradiabetes (5, 6). Kerusakan endotel pembuluh darah (makro dan mikrovaskuler) merupakan target penting *glucotoxicity*. Sel beta pankreas secara fungsi dan struktur juga mengalami kerusakan(7, 8), sedangkan pada jaringan terjadi proses desensitisasi terhadap insulin. Pemahaman tentang *glucotoxicity* perjalanan dan progresivitas penyakit, serta membuka cakrawala baru dibidang pengobatan diabetes (9).

Hiperglikemia pada diabetes : “the trouble maker”

Hiperglikemia pada DMT2 jarang berdiri sendiri, hampir selalu didampingi oleh beberapa kelainan lain seperti hipertensi, dislipidemia, obese dan lain lain. Fenomena ini secara klinis dikenal sebagai sindroma resistensi insulin, sesuai dengan latar belakangnya (10). Sindroma ini menjadi pusat perhatian secara global karena berperan dalam penyakit degeneratif. Secara skematis, terjadinya kerusakan jaringan yang berawal dari hiperglikemia pada diabetes digambarkan sebagai berikut (11).



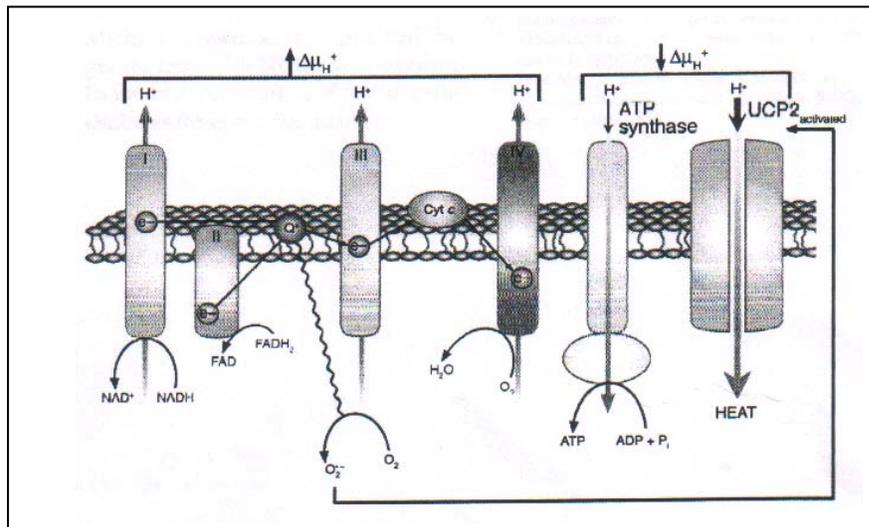
Gambar 1. Skema terjadinya kerusakan jaringan akibat hiperglikemia pada diabetes

Dampak *glucotoxicity*

1. Terhadap sel beta

Hiperglikemia dipercaya memicu kerusakan tidak hanya fungsi tapi juga struktur sel beta (1, 7, 8, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18) meskipun mekanisme defek yang ditimbulkannya belum sepenuhnya dipahami. Ada dua bentuk kelainan yang dapat dipantau pada kerusakan sel beta akibat hiperglikemia kronis, yakni penurunan sekresi insulin dan penurunan ekspresi gen insulin (*insulin gen expression*) (7). Keberhasilan menghambat munculnya hiperglikemia, berarti pula keberhasilan menahan laju peningkatan disfungsi sel beta serta kerusakan jaringan tubuh pada diabetes.

Keadaan hiperglikemia akan meningkatkan produksi superoksida pada mitokondria yang berpotensi mengaktivasi *UCP-2* (*uncoupling protein-2*) yang memediasi pemborosan ATP menjadi panas. Hal inilah yang berakibat menurunnya *ATP/ADP ratio*, sehingga proses *glucose stimulated insulin secretion* menurun (18, 19, 20). Proses pembentukan ATP melalui rantai perpindahan elektron di mitokondria terlihat pada gambar 2 (1).



Gambar 2.
Peningkatan

superoksida mitokondria, aktivasi UCP-2 dan penggunaan ATP

Pada binatang percobaan yang memiliki sifat / kecenderungan diabetes terbukti bahwa keadaan hiperglikemia kronis menyebabkan mundurnya kemampuan proliferasi dan kemudian kematian sel beta (*beta cell apoptosis*) (8, 12).

Peningkatan *saturated fatty acid* (mis. asam palmitat) dalam serum berdampak sama dengan hiperglikemia yakni memicu disfungsi sel beta dan apoptosis. Sebaliknya, *monounsaturated fatty acid* (mis. asam oleat), tidak akan memberikan efek yang sama, bahkan cenderung bersifat preventif (21) Paparan kronis asam lemak kadar tinggi, khususnya dalam suasana hiperglikemia, menyebabkan pula hambatan terhadap ekspresi gen insulin (*insulin gen expression*) (7). Jadi, kerusakan baru terjadi apabila terjadi peningkatan kadar asam lemak secara bersamaan dengan glukosa darah yang secara sinergistik memberi dampak buruk, disebut *glucolipotoxicity* (7, 13).

2. Terhadap jaringan tubuh

Disamping disfungsi dan kerusakan sel beta, hiperglikemia kronis juga menyebabkan abnormalitas pada hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada *insulin target tissue* (11, 22, 23, 24), berawal dari kelainan mikro maupun makrovaskuler. Contohnya, terjadi inefektivitas dialisis peritoneum jangka panjang karena menggunakan dialisat glukosa konsentrasi tinggi (*glucotoxicity*) (25). Pada lapisan otot pembuluh darah (*VSMCs* = *vascular smooth muscle cells*), pengaruh hiperglikemia justru menghilangkan daya apoptosis jaringan terhadap proliferasi *tunica muscularis*, sehingga memicu proses aterosclerosis atau komplikasi makrovaskular (26). Produksi superoksida dari mitokondria juga mengaktifasi faktor inflamasi COX-2 dari monosit yang memicu proses aterosclerosis (27). Mekanisme kerusakan jaringan pada diabetes adalah sebagai berikut (11)

Polyol pathway

Bila alur ini merupakan alternatif yang terjadi pada proses glikolisis yang terhambat, akan berakibat *stress oxidative* didalam sel. Hal ini disebabkan karena proses reduksi glukosa menjadi sorbitol banyak mengkonsumsi NADPH, unsur penting untuk pembentukan antioksidan glutathione didalam sel.

Pembentukan *AGE precursors*

Pembentukan senyawa ini didalam sel yang kelebihan glukosa akan mendatangkan kerusakan terhadap sel. Ini dapat terjadi akibat modifikasi yang ditimbulkan pada protein di dalam sel, termasuk protein penting yang berfungsi pengatur *gene transcription*. *AGE precursors* dapat pula memodifikasi molekul matrix setelah berdifusi keluar sel, sehingga menimbulkan perubahan sinyal antara matrix dengan sel. Atau bisa juga setelah keluar sel secara difusi, memodifikasi protein yang berada dalam sirkulasi darah, kemudian protein ini berikatan dengan *AGE receptors* sehingga ikatan ini menghasilkan berbagai sitokin inflamasi dan *growth factors* penyebab kerusakan vaskuler.

Aktivasi PKC

Peningkatan kadar glukosa intrasel menyebabkan peningkatan sintesis *diacyl glycerol* (*DAG*), yang menyebabkan ekspresi PKC dalam sel juga meningkat yang pada gilirannya mengubah berbagai macam ekspresi gen yang secara keseluruhan merusak pembuluh darah.

Hexosamine pathway

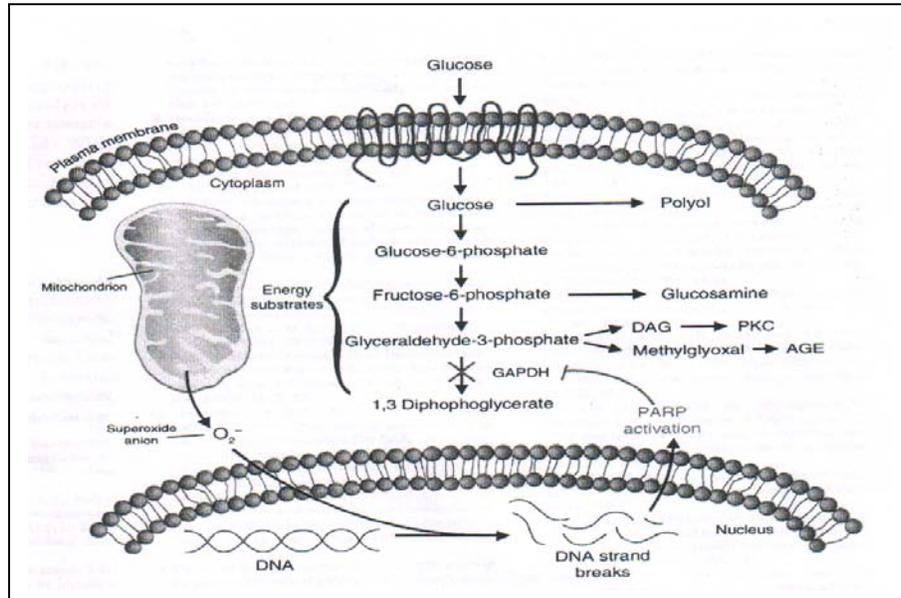
Alur metabolisme ini terjadi juga diawali oleh tingginya kadar glukosa intra sel. Keadaan ini menyebabkan sebagian dari glukosa tersebut tidak mengikuti alur normal glikolisis, tapi beberapa bagian fructose-6-phosphate berubah menjadi glucosamine-6-phosphate, kemudian menjadi uridine diphosphate (*UDP*) N-acetyl glucosamine dengan bantuan enzim GFAT (*glutamine fructose-6 phosphate amidotransferase*). N-acetyl glucosamine merupakan unsur yang berperan dalam perubahan ekspresi gen melalui modifikasi protein yang diakibatkannya, diantaranya peningkatan ekspresi dari *PAI-1* dan *transforming growth factor-β1* (*TGF-β1*), yang berdampak buruk terhadap pembuluh darah.

High glucose induced cyclooxygenase-2 (COX-2) expression (27)

Enzim *cyclooxygenase-2 (COX-2)* dikenal berperan dalam proses inflamasi di jaringan. Dia adalah katalisator perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin yang berperan penting dalam proses inflamasi. Ekspresi *COX-2 mRNA* dari monosit mengalami peningkatan dalam suasana hiperglikemia, akibat meningkatnya proses transkripsi. Terdapat bukti peningkatan *COX-2* pada jaringan mesangial dan juga endotelial disertai penurunan *NO*, akibat peningkatan *ROS* dari mitokondria.

Semua jalur mekanisme pengrusakan diatas, diawali oleh overproduksi superoxide oleh mitokondria. Mekanisme hulu ini dikenal sebagai *single unifying mechanism* (11). Oksidant yang dibentuk berlebihan akan mengaktifasi *PARP* (*poly ADP ribose polymerase*) melalui

pemecahan DNA. Aktivasi PARP akan berakibat inhibisi terhadap GAPDH, dan ini menyebabkan peningkatan seluruh jalur seperti disebut diatas (9, 11).



Gambar 3. Peningkatan superoksida pada mitokondria berperan sebagai *unifying mechanism* pada kerusakan sel akibat hiperglikemia pada diabetes

Bagaimana menghindari glucotoxicity ?

Untuk terhindar sepenuhnya dari berbagai masalah yang berawal dari glucotoxicity secara tampaknya belum mungkin. Seperti diutarakan diawal pembicaraan, ini disebabkan begitu kompleksnya permasalahan yang terjadi pada diabetes melitus, serta beraneka ragamnya faktor yang terlibat. Namun dengan memahami mengenai bagaimana diabetes berkembang dengan berbagai komplikasi yang ditimbulkannya, termasuk infeksi, usaha terbaik adalah menghindari *glucotoxicity*. Ini berarti melakukan pengendalian glukosa plasma seoptimal mungkin dari waktu ke waktu, untuk seumur hidup. Penanganan yang dilakukan sampai saat ini yang disepakati pada Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia (2006), mengacu pada International Diabetes Federation dan American Diabetes Association adalah sebagai berikut.

A. Terapi non farmakologis

Pengaturan makan.

Istilah pengaturan makan sengaja lebih dipopulerkan sebagai pengganti *diet* agar lebih tidak menakutkan bagi pasien. Konsep dasarnya tidaklah harus kaku, namun tetap mengacu kepada upaya menghindari *glucose toxicity*. Penghitungan kuantitas berupa jumlah kalori, proporsi sumber kalori, disesuaikan menurut kebutuhan individu. Perimbangan tinggi dan berat badan merupakan dasar penghitungan jumlah kalori yang diberikan. Aktivitas sehari-hari, adanya penyulit, dan kebiasaan sehari-hari penderita menjadi pertimbangan dalam penetapan pengaturan makan. Sekitar 60 % dari kalori yang diperlukan untuk penderita DM kita di Indonesia, diambil dari karbohidrat. Sisanya terbagi antara protein dan lemak.

Sasaran yang ingin dicapai dengan pengaturan makanan adalah terkendalinya diabetes dan tercapainya berat badan ideal pada penderita. Penurunan berat badan terbukti dapat memperbaiki toleransi tubuh terhadap glukosa (Heymsfield, 2000), bahkan dapat mencegah

munculnya DM tipe 2 bila dilakukan lebih dini pada tahap pradiabetik (Hu, 2001). Pada DM tahap awal, terapi diet saja sering telah memberikan hasil baik dalam pengendalian glukosa darah.

Keberhasilan menerapkan pengaturan makan akan sangat ditentukan oleh keberhasilan edukasi oleh para tenaga medis disatu pihak, dan tingkat kepatuhan (*compliance*) penderita dipihak lain..

Latihan jasmani

Kegiatan olah raga atau latihan jasmani, merupakan upaya pendamping dari pengaturan makan. Latihan jasmani dengan dosis yang terukur dapat bermanfaat mencapai berat badan ideal. Latihan jasmani yang teratur bermanfaat meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap insulin, karena menstimulasi *glucose transporter* (GLUT 4) dalam sel otot dan lemak (Thorell, 1999).

Penerapan latihan jasmani terhadap penderita bersifat individual. Status gizi, kondisi kesehatan, dan adanya komplikasi merupakan data penting yang harus diketahui sebelum menetapkan jenis dan intensitas latihan jasmani pada seorang penderita. Kontinuitas serta keteraturan latihan, merupakan kunci keberhasilan dari program ini. Peningkatan secara berkala dari intensitas latihan, sangat bermanfaat bila kondisi memang memungkinkan.

B. Terapi farmakologis

Pengobatan secara farmakologis merupakan obat tambahan yang diperlukan manakala pengaturan makan dan latihan jasmani saja tidak mencapai sasaran. Terapi non farmakologis tetap selalu menjadi pilar utama pengelolaan diabetes.

Sulfonilurea

Obat golongan ini biasanya tidak digunakan terhadap penderita DM yang obese atau kelebihan berat badan. Contoh yang beredar dipasaran : glibenclamide, glimepiride, gliclazide, gliquidone. Khasiatnya merangsang sel beta memproduksi insulin. Efek samping berupa hiperinsulinemia dan hipoglikemia merupakan hal yang perlu diperhatikan dalam penggunaan obat ini. Keunggulan generasi terbaru dari obat obat golongan ini, memperkecil efek samping tersebut.

Biguanide

Obat dari golongan ini biasanya digunakan untuk DM tipe 2 yang obese atau kelebihan berat badan. Khasiatnya memperbaiki sensitivitas jaringan terhadap insulin pada jaringan perifer, dan menghambat proses gluconeogenesis di hepar. Kemampuan obat ini dalam menurunkan kadar HbA1c dalam darah sama seperti golongan sulfonilurea dan insulin. Keunggulannya, biguanide tidak menyebabkan kenaikan berat badan, serta jarang sekali menyebabkan hipoglikemia. Golongan ini juga dikatakan bersifat kardioprotektif. Efek samping pada saluran cerna seperti mual merupakan ciri khas golongan obat ini pada sebagian orang.

Alfa glucosidase inhibitor

Yang termasuk dalam kelompok obat ini adalah acarbose, miglitol dan voglibose. Khasiatnya dapat mencegah atau memperlambat absorpsi glukosa di usus, secara kompetitif, karena itu diberikan sesaat sebelum mengkonsumsi makanan. Bermanfaat untuk menurunkan kadar glukosa postprandial. Pemakaian jangka panjang tidak menyebabkan kenaikan berat badan, dan tidak menyebabkan efek samping hipoglikemia. Dapat digunakan sebagai monoterapi mendampingi diet, tapi seringkali pemakaiannya berupa kombinasi dengan obat golongan lain. Efek samping pada pencernaan berupa flatulens, mual dan diare.

Thiazolidinedione

Rosiglitazone dan pioglitazone merupakan preparat yang telah beredar dari kelompok ini (Troglitazone pernah beredar tapi kemudian ditarik oleh karena hepatotoksik). Bekerja di perifer meningkatkan sensitifitas jaringan terhadap aksi insulin. Dapat dipakai sebagai monoterapi untuk kasus ringan, tapi biasanya digunakan dalam terapi kombinasi dengan obat diabetes golongan lain. Pemakaian jangka panjang harus diikuti oleh tes fungsi hepar secara periodik. Golongan obat ini tidak menimbulkan efek samping hipoglikemia, tapi dapat menyebabkan retensi cairan dan penambahan berat badan.

Meglitinide

Golongan meglitinides merupakan obat generasi baru yang cara kerjanya mirip dengan sulfonilurea. Bedanya, kelompok ini bekerja pada reseptor yang berbeda sehingga lebih cepat menstimulasi sel beta dalam sekresi insulin. Terjadi perbaikan pada fase *acute* dari sekresi insulin dengan pemakaian obat ini. Dipasarkan dengan nama repaglinide dan nateglinide. Dapat digunakan sebagai monoterapi terutama pada tahap awal diabetes, dan juga dalam terapi kombinasi bersama dengan biguanide dan thizolidinediones. Kelompok obat ini jarang mengakibatkan hipoglikemia.

Insulin

Untuk penanganan DM tipe 2, insulin tidaklah merupakan pilihan yang menempati prioritas pertama. Insulin digunakan pada keadaan khusus seperti misalnya hamil, ketoasidosis, dan dalam keadaan stres akut seperti operasi atau tidak respons dengan terapi oral. Insulin (eksogen) yang diberikan mempunyai bermacam spesivisitas cara kerja, dari kerja cepat, sedang maupun lambat. Pada umumnya pemakaian insulin dengan khasiat kerja cepat lebih disukai pada awal pengobatan, disaat masih mencari cari dosis yang cocok bagi penderita tersebut untuk pengendalian DM. Namun untuk dosis "maintenance", insulin kerja sedang cukup efektif dan lebih aman. Beberapa jenis insulin analog mulai dari yang mempunyai kerja sangat cepat dan lambat dapat diperoleh dipasaran. Pemahaman terhadap cara kerja serta manfaat masing masingnya perlu dikuasai untuk efektivitas penggunaan.

Terapi kombinasi

Kapan saatnya menggunakan kombinasi memang memerlukan pemahaman tentang masalah yang dihadapi serta seni pengobatan tersendiri. Pada prinsipnya yang digunakan sebagai pegangan adalah perimbangan antara "risk and benefit". Ada yang berpendapat belum akan menggunakan terapi kombinasi bila dosis maksimal monoterapi belum tercapai. Tapi ada yang berpendirian kombinasi dua atau lebih golongan obat dengan dosis relatif lebih kecil akan lebih aman dari segi efek samping ketimbang menggunakan satu jenis obat dengan dosis tinggi. Pengalaman dan pemahaman tentang jenis obat serta mengenal secara baik penderita sendiri, sangat menentukan bagi keberhasilan pengobatan. Terapi kombinasi saat ini dapat sekaligus diberikan dalam satu kemasan.

Tabel 1. Beberapa obat anti hiperglikemik oral dan khasiatnya

	Kerja pada aksi/kerja insulin	Kerja pada sekresii insulin	Reduksi HbA1c
Glimepiride (Amaryl)	++	+++	1% to 2%
Sulfonilurea konvensional	0/+	++++	1% to 2%
Glinides	0	++	0.9 to 1.7%
Biguanides	++++	0	1% to 2%
Glitazones	+++	0	0.5% to 1.3%

Penghambat enzim α glucosidase	0	0	0.5% to 1%
---------------------------------------	---	---	------------

C. Terapi masa depan

Strategi pengobatan yang baru dan rasional untuk diabetes pada kenyataannya masih dibutuhkan mengingat belum memuaskannya hasil yang diperoleh saat ini. Pemahaman lebih jauh mengenai patofisiologi terjadinya komplikasi kronis diabetes penting sebagai latar belakang pengembangan terapi.

Data penelitian yang mengemukakan peran *unifying mechanism* dalam *glucotoxicity*, menarik disimak dari sudut terapeutik (11). Teori ini mungkin dapat membuka wawasan bagi usaha kearah pencegahan progresi dari diabetes melitus termasuk komplikasi yang ditimbulkan hiperglikemia (29). Inhibisi superoksida pada tingkat mitokhondria, tidak saja akan bermanfaat dalam menahan laju disfungsi sel beta, tetapi juga secara langsung mencegah atau setidaknya menunda munculnya komplikasi diabetes berupa kerusakan vaskuler dan jaringan tubuh. Studi farmakologis mengenai obat-obat dengan khasiat inhibisi overproduksi superoksid oleh mitokhondria, diharapkan kelak dapat memberi kontribusi dalam penanganan diabetes melitus (11)

Transketolase activators

Konsep dasar terapi ini adalah mencoba menghindari jalur kerusakan akibat meningkatnya kadar glukosa, atau inhibisi enzim GAPDH. Khusus dalam hal ini *transketolase* diharapkan dapat mengalihkan jalur metabolisme *fructose 6 phosphate* dan *glyceraldehyde 6 phosphate* yang terakumulasi dari 3 jalur kerusakan akibat hiperglikemia (lihat gambar 3). Suatu derivat thiamine yakni *benfotiamine* dinyatakan sebagai kofaktor yang efektif bagi enzim transketolase.

PARP inhibitors

Secara teoritis tentu dapat dipahami bahwa ideal sekali apabila enzim PARP dapat dihambat aktivasinya, sehingga enzim GAPDH berfungsi normal, dan "jalur kerusakan" tidak terbentuk. Dimasa depan dapat diharapkan dengan keberhasilan terapi ini, komplikasi diabetes dapat dihindarkan.

Catalytic antioxidants

Superoksida produksi mitokhondria, ternyata tidak hanya memicu "jalur kerusakan" seperti yang dikemukakan diatas, tapi juga memberi efek inhibisi terhadap 2 enzim penting yakni *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) dan *prostacyclin synthase*, yang dikenal anti aterogenesis. Namun tampaknya pemberian antioksidan yang konvensional tidak begitu efektif menanggulangi masalah ini. Hal ini disebabkan cara kerja antioksidan tersebut tidak selalu sinkron dengan kebutuhan. Dibutuhkan suatu antioksidan yang bekerja secara kontinu. Suatu *catalytic antioxidant* seperti SOD / catalase mimetic tampaknya memenuhi karena bekerja kontinu layaknya enzim.

Kesimpulan

1. Infeksi, termasuk infeksi oleh *mycobacterium tuberculosis* pada DM merupakan kejadian yang sering dan perlu diwaspadai pada diabetes melitus.
2. Menurunnya sistem imun dan rentannya jaringan terhadap kerusakan akibat *glucotoxicity* pada DM merupakan faktor yang memudahkan peristiwa infeksi tuberculosis pada DM

3. Pengendalian glukosa darah merupakan bagian yang penting dalam penanggulangan tuberkulosis pada DM

Daftar Pustaka

1. *Brownlee, M.* A radical explanation for glucose-induced β cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1788-1790, 2003
2. *DCCT.* The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977 – 986, 1993
3. *UKPDS 33.* Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 352: 837 – 853, 1998
4. *Haffner SM, Yki-Jarvinen H.* Glucose toxicity: Clinical implication for type 2 diabetes: 4 – 6, 1997
5. *Ceriello A,* 1998. The emerging role of postprandial hyperglycemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetic Medicine* 15: 188 – 193.
6. *Ratner RE.* Controlling postprandial hyperglycemia,. *Am J Cardiol* 88 : 26H – 31H, 2001
7. *Poitout, V.* Minireview : Secondary β cell failure in type 2 diabetes – a convergence of glucotoxicity and lipotoxicity. *Endocrinology* 143 : 339-342, 2002
8. *Kim WH, Lee JW, Suh JH et al.* Exposure to chronic high glucose induce β cell apoptosis through decrease interaction of glucokinase with mitochondria. *Diabetes* 54 : 2602-2611, 2005
9. *Reusch JEB.* Diabetes, microvascular complications, and cardiovascular complications : what is it about glucose ? *J Clin Invest* 112 : 986-988, 2003
10. *Reaven GM.* Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37: 1595 1607, 1988
11. *Brownlee M.* The pathology of diabetic complication. A unifying mechanism. *Diabetes* 54 : 1615-1625, 2005
12. *Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, et al.* Hyperglycemia induced β -cell apoptosis in pancreatic islets of *Psammomys obesus* during development of diabetes. *Diabetes* 48 : 738-744, 1999
13. *Liu QY, Tornheim K, Leahy JL.* Shared biochemical properties of glucotoxicity and lipotoxicity in islets decrease citrate synthase activity and increase phosphofructokinase activity. *Diabetes* 47 : 1889-1893, 1998
14. *Seufert J, Weir GC, Habener JF.* Differential expression of the insulogene transcriptional repressor CCAAT / enhancer-binding protein β and transactivator islet duodenum homeobox-1 rat pancreatic β cells during the development of diabetes mellitus *J Clin Invest* 101 : 2528-2539, 1998
15. *Jonas JC, Sharma A, Hasenkamp W et al.* Chronic hyperglycemia triggers loss of pancreatic β cell differentiation in an animal model of diabetes. *The Journal of Biological Chemistry* 274 : 14112-14121, 1999
16. *Tsuboi T, Ravier MA, Parton LE et al.* Sustained exposure to high glucose concentrations modifies glucose signaling and the mechanics of secretory vesicle fusion in primary rat pancreatic β -cell. *Diabetes* 55 : 1057-1065, 2006
17. *Moran A, Zhang HJ, Olson KL et al.* Differentiation of glucotoxicity from β cell exhaustion during the evolution of defective insulin gene expression in the pancreatic islet cell line, HIT-T15. *J Clin Invest* 99: 534-539, 1997

18. *Krauss S, Zhang CY, Scorrano L et al.* Superoxide mediated activation of uncoupling protein 2 causes pancreatic β cell dysfunction. *J Clin Invest* 112 : 1831-1842, 2003
19. *Echtay KS, Roussel D, St Pierre J et al.* Superoxides activates mitochondrial uncoupling proteins. *Nature* 415 : 96-99, 2002
20. *Zhang CY, Baffy G, Perret P et al.* Uncoupling protein 2 negatively regulates insulin secretion and is a major link between obesity, beta cell dysfunction, and type 2 diabetes. *Cell* 105 (6) : 745-755, 2001
21. *Maedler K, Oberholzer J, Bucher P et al.* Monounsaturated fatty acids prevent the deleterious effects of palmitate and high glucose on human pancreatic β cell turnover and function. *Diabetes* 52 : 726-733, 2003
22. *Russel JW, Golovoy D, Vincent AM et al.* High glucose induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurons. *FASEB J* 16 : 1738-1748, 2002
23. *Catrina SB, Okamoto K, Pereira T.* Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor -1 α protein stability and function. *Diabetes* 53 : 3226-3232, 2004
24. *Suzuki LA, Poot M, Gerrity RG et al.* Diabetes accelerates smooth muscle accumulation in lesions of atherosclerosis. *Diabetes* 50 : 851-860, 2001
25. *De Vriese AS, Mortier S, Lameire NH.* Glucotoxicity of the peritoneal membrane : the case for VEGF. *Nephrol Dial Transplant* 16 : 2299-2302, 2001
26. *Li H, Telemaque S, Miller RE et al.* High glucose inhibits apoptosis induced by serum deprivation in vascular smooth muscle cells via upregulation of Bcl-2 and Bcl-xl . *Diabetes* 54 : 540-545, 2005
27. *Shanmugam N, Irene T, Gonzalo G et al.* Molecular mechanisms of high glucose induced cyclooxygenase-2 expression in monocytes. *Diabetes* 53 : 795-802, 2004
28. *Detalle , Guigas B, Chauvin C et al.* Metformin prevents high glucose induced endothelial cell deaths through a mitochondrial permeability transition dependent process. *Diabetes* 54 : 2179-2187, 2005
29. *Nishikawa T, Edelstein D, Du XL et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production block three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature* 404 (6779) : 787-790