

## Article Review

# Diabetes Melitus dan Antioksidan

Dita Sukmaya Prawitasari<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Kedokteran, Universitas Surabaya, Raya Kalirungkut, Surabaya-Indonesia 60293

\*corresponding author: [dita.sukmaya@gmail.com](mailto:dita.sukmaya@gmail.com)

**Abstract**—Diabetes mellitus is widely known as one of the non-transmittable diseases which is a global problem because its incidence is increasing every year throughout the world. The condition of hyperglycemia in diabetes mellitus has a very influential effect on endothelial blood vessels due to the process of glucose auto-oxidation in forming free radicals which in turn will produce macro and microvascular dysfunction. Next, this condition will further increase morbidity and mortality rates in people with diabetes mellitus. The using of antioxidants in patients with diabetes mellitus was found to be effective in reducing the emergence of arising complications. This is supported by various the benefits of antioxidants related to pathological process of diabetes mellitus due to conditions of oxidative stress. In the future, the safety and effectiveness of supplements or food contain antioxidants in an effort to overcome the condition of diabetes must still be proven further.

**Keywords:** *antioxidant, diabetes mellitus, oxidative stress*

**Abstrak**—Diabetes melitus banyak dikenal sebagai salah satu penyakit tidak menular yang menjadi masalah global karena insidensinya setiap tahun yang terus meningkat di seluruh dunia. Kondisi hiperglikemia pada diabetes melitus mempunyai efek yang sangat berpengaruh pada endotel pembuluh darah akibat adanya proses auto-oksidasi glukosa dalam membentuk radikal bebas yang pada akhirnya akan menghasilkan disfungsi makro dan mikrovaskular. Kondisi inilah yang selanjutnya akan menimbulkan komplikasi yang selanjutnya akan meningkatkan angka morbiditas maupun mortalitas pada penderita diabetes melitus. Penggunaan antioksidan pada penderita diabetes melitus ternyata diketahui efektif dalam mengurangi munculnya komplikasi yang timbul. Hal ini didukung dengan berbagai penelitian yang membuktikan manfaat antioksidan terkait proses patologi dari diabetes melitus akibat kondisi stres oksidatif. Pada masa yang akan datang, keamanan dan keefektifan suplemen atau makanan yang mengandung antioksidan dalam upaya mengatasi kondisi diabetes tetap harus dibuktikan lebih lanjut.

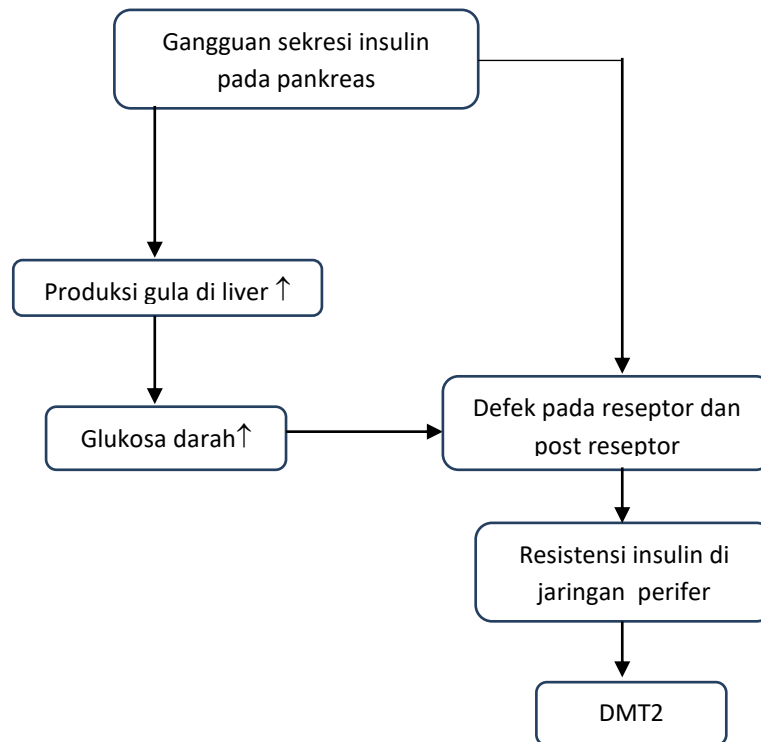
**Kata kunci:** *antioksidan, diabetes melitus, stres oksidatif*

## PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit tidak menular yang termasuk dalam suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan kondisi hiperglikemia kronis akibat kelainan sekresi insulin, kerja insulin maupun keduanya. Secara umum, penyakit ini dibedakan menjadi dua tipe yaitu diabetes melitus tipe 1 (DMT1) dan diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Diabetes melitus tipe 1 (DMT1) merupakan kondisi yang sering disebut dengan DM yang bergantung insulin sedangkan (DMT2) sebaliknya. Tipe yang paling umum ditemui di masyarakat yaitu sekitar 80% dari 90% semua kasus DM merupakan DMT2 yang sebagian besar ditandai dengan adanya kondisi hiperglikemia, resistensi insulin dan defisiensi relatif insulin. Diabetes melitus tipe ini biasa ditemukan pada orang dewasa, akan tetapi kurang lebih dua tahun terakhir ini diketahui juga ditemukan pada anak-anak dengan rata-rata usia 12-16 tahun dan perempuan mempunyai insidensi lebih tinggi daripada laki-laki [3].

Banyak faktor yang dapat terlibat dalam proses yang berhubungan dengan resistensi insulin, termasuk gaya hidup seperti obesitas, kurangnya olahraga, peningkatan diet tinggi lemak dan kurang serat, usia, serta faktor genetik [9]. Pada keadaan normal, di dalam tubuh terjadi mekanisme regulasi dan interaksi yang dinamis antara sensitivitas jaringan terhadap insulin dan sekresi insulin oleh pankreas untuk menjaga keseimbangan konsentrasi glukosa plasma. Pada diabetes melitus, kondisi ini tidak berjalan dengan baik dan terjadi kegagalan sekresi insulin melalui disfungsi sel  $\beta$  pankreas dan kegagalan aksi insulin melalui resistensi insulin [7][9]. Apabila kondisi resistensi insulin lebih dominan, maka sel  $\beta$  pankreas akan mengalami transformasi sebagai usaha untuk meningkatkan jumlah insulin dan mengkompensasi permintaan yang berlebihan yang selanjutnya akan menyebabkan peningkatan kadar insulin plasma. Hanya saja, pada umumnya peningkatan tersebut bersifat "relatif" terhadap tingkat keparahan resistensi insulin sehingga tetap tidak dapat menjaga homeostasis glukosa normal dalam tubuh. Di lain pihak, kejadian defisiensi insulin relatif

diyakini terjadi dalam hubungannya dengan resistensi insulin perifer. Kondisi ini akan mengakibatkan terjadinya gangguan penyerapan glukosa pada sel otot dan lemak, penekanan produksi glukosa di hati yang tidak sempurna serta kegagalan pengambilan trigliserida oleh lemak. Untuk mengatasi resistensi insulin tersebut, sel islet pankreas akan meningkatkan jumlah sekresi insulin. Tahap selanjutnya adalah mempercepat produksi glukosa endogen atau terjadi glukosa puasa terganggu. Karena kenaikan ini terjadi akibat adanya hiperinsulinemia, setidaknya di tahap awal dan tengah penyakit ini, resistensi insulin hati mendorong terjadinya hiperglikemia pada DMT2 [3].



Gambar 1. Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2 [9]

### Diabetes dan Stres Oksidatif

Stres oksidatif adalah suatu kondisi yang disebabkan oleh adanya peningkatan produksi radikal bebas atau berkurangnya aktivitas pertahanan antioksidan atau keduanya. Dalam kaitan dengan kondisi ini dikenal dengan istilah *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactivenitrogen species* (RNS)[8]. Senyawa tersebut ada yang bersifat radikal bebas dan ada yang dikatakan sebagai senyawa non-radikal. Disebut dengan radikal bebas apabila terdiri dari molekul yang tidak stabil dan bersifat reaktif sehingga dapat menyerang makromolekul lain seperti lipid, karbohidrat, protein dan asam nukleat. Hal ini mengakibatkan stres oksidatif dalam spektrum luas baik dalam mekanisme molekuler maupun seluler dari berbagai penyakit yang ditemukan pada manusia[1].

Kondisi stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes melitus biasa dikaitkan dengan peningkatan apoptosis sel endotel secara *in vitro* dan *in vivo* yang dibuktikan dengan berbagai penelitian yang menunjukkan adanya peningkatan pembentukan radikal bebas dan penurunan kapasitas antioksidan[10]. Mekanisme ROS dalam membuat kerusakan jaringan pada kondisi hiperglikemia dipercepat dengan empat mekanisme molekuler penting yaitu aktivasi protein kinase C (PKC), peningkatan jalur heksosamin, peningkatan produk akhir glikasi (AGE), dan peningkatan jalur poliol [1][4].

Di dalam sel, kondisi hiperglikemia tersebut akan merangsang over produksi

superoksida pada mitokondria dan overproduksi *nitric oxide* (NO), dimana keduanya dapat menginduksi *nitric oxide synthase* (iNOS) dan *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS). Protein kinase C (PKC) and NF- $\kappa$ B juga diaktifasi dan mendukung overekspresi dari enzim NAD(P)H. Selanjutnya, NAD(P)H akan menghasilkan sejumlah besar superoksida. Produksi superoksida berlebih yang disertai dengan peningkatan NO akan mendukung terbentuknya oksidan peroksinitrit yang kuat, yang dapat merusak DNA. Adanya kerusakan pada DNA ini selanjutnya akan menstimulus aktivasi dari enzim polinuklear polimerase (PARP) sehingga terjadi penurunan aktifitas *glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* (GAPDH) dan menghasilkan disfungsi endotel yang pada gilirannya akan menyebabkan komplikasi pada diabetes melitus [4].

Di lain pihak, adanya asam lemak bebas yang berlebih atau kondisi hiperlipidemia juga dapat menyebabkan overproduksi ROS yang selanjutnya dapat mengakibatkan kerusakan DNA mitokondria dan malfungsi dari sel  $\beta$  pankreas yang semuanya akan berdampak pada munculnya stres oksidatif pada diabetes [8]. Overproduksi ROS juga akan merangsang oksidasi LDL (LDLox) yang tidak dapat dikenali oleh reseptor LDL, sehingga pada akhirnya akan menyebabkan plak aterosklerotik. Overproduksi ROS pada gilirannya juga dapat meningkatkan ekspresi NADPH oleh jalur PKC yang diinduksi oleh glukosa, pembentukan produk AGE, akumulasi sorbitol dan aktivasi NF- $\kappa$ B yang menyebabkan munculnya disfungsi endotel pembuluh darah. Di lain pihak, ROS yang berlebihan juga dapat mengganggu aktivitas NOS endotel dan proses produksi NO, sehingga terjadi gangguan vasodilatasi pembuluh darah[1].

### **Komplikasi Diabetes Melitus**

Sel endotel merupakan suatu struktur yang melapisi lumen internal semua pembuluh darah dan berfungsi sebagai penghubung antara darah dalam sirkulasi dan *vascular smooth muscle cells* (VSMC). Struktur dinamik ini dapat secara aktif mengatur irama vaskular basal dan reaktivitas vaskular dalam kondisi fisiologis dan patologis [2]. Endotel berfungsi untuk memelihara homeostasis vaskuler melalui suatu proses yang kompleks dan melibatkan berbagai mediator vasoaktif. Adanya gangguan keseimbangan ini mengakibatkan terjadinya disfungsi endotel dan menyebabkan kerusakan pada dinding arteri. Faktor turunan sel endothelial seperti *nitric oxide* (NO), endothelin-1 (ET-1), angiotensin II, *protacyclin*, and *endothelial-derived hyperpolarizing factor* (EDHF) juga merupakan mediator penting baik dalam meregulasi tonus vaskular, keenceran darah dan koagulasi, juga terhadap pembatasan proliferasi dan inflamasi sel otot polos/ VSMC. Disfungsi endotel dalam keadaan basal atau setelah aktivasi mungkin merupakan faktor penting dan awal dalam perkembangan penyakit mikro dan makrovaskular pada diabetes [2][6].

Komplikasi diabetes melitus dapat muncul akibat adanya perubahan metabolik yang menyebabkan terjadinya perubahan struktural dan fungsional dari makromolekul yang ada di dalam tubuh. Komplikasi ini bisa berupa retinopati diabetikum, nefropati, neuropati, kardiomiopati dan komplikasi makroangiopati seperti aterosklerosis. Komplikasi ini juga dianggap sebagai penyebab tingginya morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes melitus [10]. Faktor utama yang menyebabkan gangguan biokimia iniantara lain dislipoproteinemia, stres oksidatif dan inflamasi. Di lain pihak, faktor klinis tambahan yang mungkin berkontribusi antara lain adalah hipertensi, obesitas visceral, resistensi insulin, hiperlipidemia postprandial, hiperglikemia puasa dan postprandial. Peningkatan semua faktor tersebut pada kondisi diabetes melitus secara kolektif berkontribusi terhadap resistensi insulin dan disfungsi endotel lebih lanjut[6].

Sejumlah komplikasi yang timbul sebagai konsekuensi gangguan vaskuler akibat diabetes seperti disebutkan diatas pada dasarnya akan berefek pada rusaknya jaringan karena sel endotel (juga sel mesangial dan Schwann ginjal) dan juga sel lainnya yang tidak dapat membatasi transpor glukosa ditambah dengan stress oksidatif yang terjadi [1]. Kerusakan akibat gangguan proses metabolisme ini sering dihubungkan dengan perubahan fungsi yang permanen dan ireversibel dari suatu sel, terutama yang berhubungan dengan sistem vaskular

yang mengarah pada gangguan klinis pada mata, ginjal dan sistem syaraf. Penyebab paling umum kondisi tersebut adalah aterosklerotik atau plak kolesterol yang prosesnya dipercepat pada diabetes melitus[10].

Cara stres oksidatif ikut berkontribusi terhadap disfungsi endotel adalah melalui aktivasi protein kinase C, poliol, hexosamine dan jalur *nuclear factor kappa B* (NFkB), melalui peningkatan dimethylarginine asimetris dan produk AGE. *Nitric oxide* (NO) yang merupakan salah satu senyawa yang menjamin elastisitas tonus vaskuler diproduksi dari L-arginin dan molekul oksigen (O<sub>2</sub>) melalui suatu proses 'coupled' oleh *endothelial nitric oxide synthase* (eNOS) yang melibatkan nicotinamide adenine dinucleotide fosfat (NADPH) dan tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>). Pada penderita diabetes melitus, terjadi peningkatan ketidakseimbangan redoks (akibat peningkatan NADH / NADPH) dan ketersediaan BH<sub>4</sub> yang menurun (akibat oksidasi) sehingga menyebabkan proses 'uncoupling' dari produksi NO di atas. Sebagai akibatnya, kondisi ini akan menyebabkan terjadinya transfer elektron dari O<sub>2</sub> ke bentuk superoksida (O<sub>2</sub><sup>-</sup>). Superoksida yang terbentuk pada gilirannya akan bereaksi dan mengkonsumsi NO, membentuk spesies radikal lain yaitu oksidan peroxynitrite (OONO<sup>-</sup>) yang mengakibatkan peningkatan stres oksidatif dan disfungsi endotel lebih lanjut[5].

Disfungsi syaraf juga dapat berkembang sebagai komplikasi lain dari pasien diabetes melitus. Berbagai penelitian yang telah dilakukan mendukung anggapan bahwa stres oksidatif adalah pemicu biokimia untuk disfungsi saraf skiatik dan berkurangnya aliran darah endoneurial pada tikus diabetes. Disamping itu, glutathione dan aktifitas glutathione peroksidase juga berkurang pada saraf skiatik tikus diabetes serta jumlah vitamin E yang lebih rendah dibandingkan dengan hewan kontrol juga ditemukan pada tikus ini. Produk peroksidasi lipid seperti malondialdehydes juga meningkat pada penderita diabetes saraf skiatik. Pengobatan tikus diabetes dengan insulin atau antioksidan dikaitkan dengan perbaikan fungsi saraf pada kondisi hiperglikemia [12].

### **Efek Antioksidan pada Diabetes**

Pemberian antioksidan merupakan usaha menghambat produksi radikal bebas intraseluler atau meningkatkan kemampuan enzim pertahanan terhadap radikal bebas guna mencegah munculnya stres oksidatif dan komplikasi vaskular terkait diabetes. Berbagai macam suplemen yang mengandung antioksidan dan atau faktor yang dapat meningkatkan produksi nitrit oksida (NO) berpotensi untuk memperbaiki disfungsi endotel dan fungsi mitokondria dalam sel, serta menurunkan aktifitas dari enzim NAD(P)H oksidase. Dalam kasus komplikasi makrovaskular/ mikrovaskular pada penderita diabetes melitus, terapi antioksidan bermanfaat apabila diberikan bersamaan dengan terapi untuk mengendalikan tekanan darah, kondisi dislipidemia, dan kontrol kadar glukosa secara optimal [1][4].

Jenis antioksidan berdasarkan sumbernya dibedakan menjadi antioksidan alami/ endogen dan antioksidan eksogen. Termasuk dalam jenis antioksidan alami yaitu antioksidan enzimatis seperti tembaga, seng, mangan superoksida dismutase, peroksidase glutathione, glutathione reduktase, dan katalase, sedangkan jenis antioksidan non-enzimatis contohnya yaitu glutathione, ubichinol, selenium, asam lipoat, dan lain-lain. Sumber antioksidan lain (antioksidan eksogen) yang sudah banyak diteliti contohnya yaitu asam askorbat (vitamin C) dan tocopherol (vitamin E). Kedua jenis vitamin ini bisa didapatkan dari sayuran dan buah selain komposisi lain yang terdapat didalamnya seperti polifenol, asam fenolik, dan flavonoid yang juga dapat berfungsi sebagai antioksidan[1]. Hal ini juga didukung dengan hasil penelitian Montonen, *et.al* (2004) yang menunjukkan bahwa adanya pemberian asupan vitamin E pada 4000 subjek non-diabetes selama 23 tahun memberikan hasil yang signifikan terkait penurunan risiko DMT2. Penelitian lain yang dilakukan oleh Jacob, *et.al* (1999) pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang diberikan asam lipoat secara oral meningkatkan hasil yang signifikan dalam meningkatkan proses penyerapan glukosa yang diperantarai insulin dibandingkan dengan kelompok kontrol[1][8].

## KESIMPULAN

Strategi dalam menangani kondisi diabetes melitus melalui pemberian antioksidan sampai saat ini masih kurang mendapat perhatian. Review ini mencoba memberikan gambaran terkait hubungan antara diabetes melitus dan strategi pemberian antioksidan yang sangat berpotensi sebagai terapi pendukung dalam mengatasi kondisi diabetes melitus sekaligus mengurangi munculnya komplikasi yang menyebabkan tingginya angka morbiditas dan mortalitas akibat penyakit ini.

## PUSTAKA ACUAN

1. Bajaj S. and Khan A. Antioxidant and diabetes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;16(2): 267-271a
2. Basha B., Samuel SM., Triggler CR. And Ding H. Endothelial Dysfunction in Diabetes Mellitus: Possible Involvement of Endoplasmic Reticulum Stress?. *Experimental Diabetes Research*. 2012: 1-14
3. Baynest HW. Classification, Pathophysiology, Diagnosis and Management Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*. 2015; 6(5)
4. Ceriello A and Testa R. Antioxidant Anti-Inflammatory Treatment in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2): 5232-5236
5. Hamilton SJ, Chew GT & Watts GF. Therapeutic regulation of endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4(2):89-102
6. Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial Dysfunction in Diabetes: Pathogenesis, Significance, and Treatment. *The Review of Diabetic Studies*. 2013;10(2-3):133-156
7. Holt RIG, Cockram C, Flyvbjerg A & Goldstein BJ. *Textbook of Diabetes*, 4<sup>th</sup> Edition, Wiley-Blackwell, UK. 2010:160-207
8. Oyenihi AB, Ayeleso AO, Mukwevho E & Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *BioMed Research International*. 2015.
9. Ozougwu, JC., Obimba KC., Belonwu CD and Unakalamba CB. The Pathogenesis and Pathophysiology of type 1 and type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Physiology and Pathophysiology*. 2013;4(4): 46-57
10. Rambhade S., Chakraborty Ak., Patil UK., and Rambhade A. Diabetes Mellitus- Its complications, factors influencing complications and prevention- An Overview. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2010;2(6): 7-25
11. Veerabhadra GKG., Rahman MA. And Sudha Patil. 2016. A Study on Antioxidants status in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *International Journal of Biomedical and Advance Research*; 7(6): 278-280
12. Zieger D, Sohr CGH and Zadeh JN. Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Relation to the Severity of Diabetic Polyneuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 2004;27(9): 2178-2183