



Peranan *Advanced Glycation End-products* pada Diabetes

Sri Mulyati

Spesialis Gizi Klinik, Siloam Hospital, Makassar, Indonesia

ABSTRAK

Terapi nutrisi medik telah diketahui memiliki peranan penting dalam penatalaksanaan diabetes dan komplikasinya. Anjuran pengaturan makan saat ini menitikberatkan pada zat-zat gizi, atau pembatasan kalori, namun belum memperhatikan metode pengolahan makanan. *Advanced glycation end products* (AGEs) terbentuk akibat panas dalam proses pengolahan makanan, sebagai reaksi spontan antara gula dengan protein atau lemak; diperkirakan terbentuk akibat kondisi hiperglikemia dalam diabetes. AGEs adalah hasil endogen interaksi nonenzimatik glukosa-protein; struktur yang sangat reaktif, merupakan bahan oksidatif yang semakin penting untuk diperhatikan sebagai faktor risiko potensial kerusakan sel β -pankreas, resistensi insulin perifer, dan diabetes. Makanan yang lazim dikonsumsi saat ini kebanyakan melalui pemrosesan suhu tinggi (*heat-processed*), sehingga berdampak pada meningkatnya kadar AGEs.

Kata kunci: *Advanced glycation end products* (AGEs), diabetes, diet, terapi nutrisi medik.

ABSTRACT

Medical nutrition therapy plays an important role in the management of diabetes and its complications. Current dietary strategies stress on nutrients, or caloric restriction, but not on risk-associated processing methods. A less-known group is heat-generated advanced glycation end products (AGEs), formed from spontaneous reactions between reduced sugars and proteins or lipids; thought as oxidative derivatives resulting from diabetic hyperglycemia. AGEs are best known as endogenous products of nonenzymatic glucose-protein interactions, which include multiple highly reactive structures. AGEs are increasingly seen as a potential risk factor for islet β -cell injury, peripheral insulin resistance, and diabetes. Modern diets consist of largely heat-processed food and contain high levels of AGEs. **Sri Mulyati. The Role of Advanced Glycation End-products in Diabetes**

Keywords: Advanced glycation end-products (AGEs), diabetes, diet, medical nutrition therapy.

PENDAHULUAN

Kejadian diabetes melitus (DM), terutama tipe 2, terus meningkat. Data *World Health Organization* (WHO) tahun 2014, menunjukkan bahwa 347 juta orang di seluruh dunia hidup dengan diabetes, lebih dari 80 persen di antaranya di negara berpendapatan menengah ke bawah.¹ Di Indonesia, data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2013 menunjukkan prevalensi diabetes sekitar 6,9 persen, meningkat dari data Riskesdas 2007 yang mencatat 5,7 persen. Kementerian Kesehatan memperkirakan hanya 30 persen pasien DM yang terdiagnosis.²

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya.³ Hiperglikemia kronik pada DM ini selanjutnya

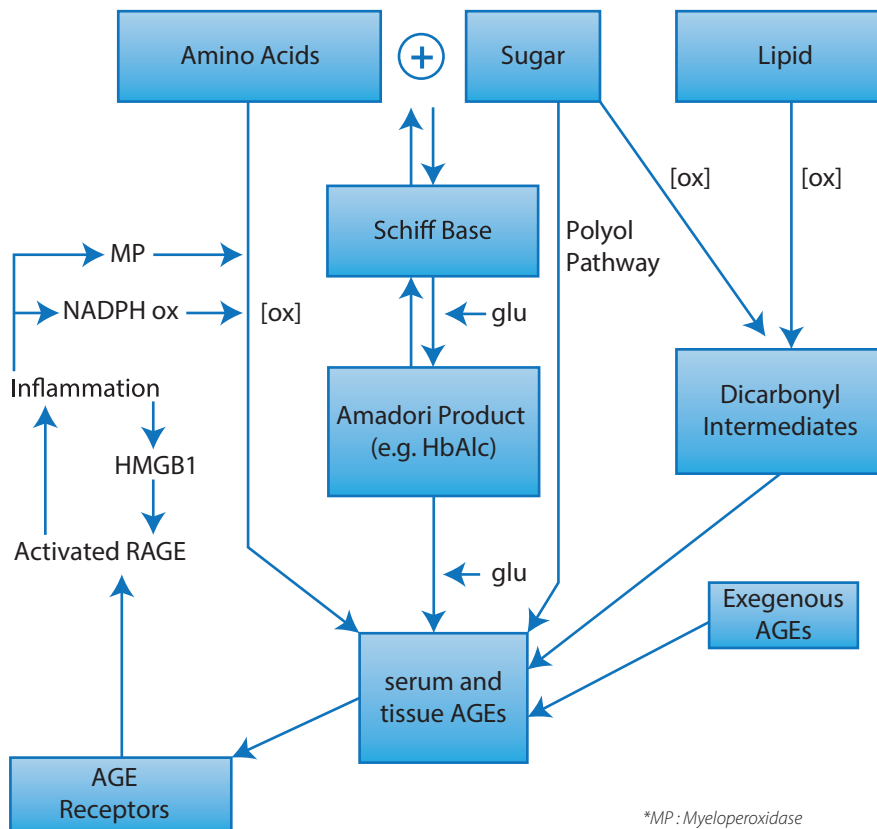
berhubungan dengan kerusakan jangka panjang dan disfungsi beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah, yang menimbulkan berbagai komplikasi, antara lain aterosklerosis, neuropati, gagal ginjal, dan retinopati. Hal ini tentu akan berdampak pada kehidupan ekonomi dan psikososial penderitanya.^{4,5} Sejumlah studi dilakukan untuk menemukan penyebab hiperglikemia, salah satunya adalah substansi berasal dari gula, dikenal sebagai *advanced glycation end-products* (AGEs). AGEs terbentuk perlahan namun konstan dalam tubuh normal sejak awal perkembangan embrio, dan terus terakumulasi seiring waktu. Pembentukannya akan meningkat pada diabetes karena peningkatan ketersediaan glukosa. Salah satu jalur hiperglikemia merusak sel adalah melalui pembentukan AGEs yang meningkatkan stres oksidatif sistemik dan

intraseluler.^{6,7}

Sejumlah data mengindikasikan AGEs mungkin dapat menyebabkan kerusakan sel β ^{6,8-10} dan resistensi insulin perifer,^{11,12} sehingga peranan AGEs dalam pencegahan dan perkembangan prediabetes menjadi diabetes penting diketahui.

Advanced Glycation End-products (AGEs)

AGEs, dikenal juga sebagai *glycotoxins*, merupakan berbagai kelompok senyawa sangat teroksidasi (*highly oxidant compounds*) yang terlibat dalam kejadian diabetes dan sejumlah penyakit kronik lain. AGEs terbentuk melalui proses non-enzimatik penambahan gula tereduksi pada asam amino bebas dari protein, lemak, dan asam nukleat (**Gambar 1**).⁴ Terdapat beberapa jalur pembentukan AGEs; antara lain reaksi glukosa dan kelompok



Gambar 1. Mekanisme pembentukan AGEs⁴

amino bebas membentuk produk perantara yang bersifat reversibel, yaitu *Schiff base* dan *Amadori product (HbA1c)*, sebelum akhirnya membentuk AGE yang ireversibel. Proses ini pertama kali diidentifikasi pada tahun 1912 dan dikenal sebagai *reaksi Maillard* atau "*browning*" terkait dengan perubahan warna menjadi coklat kekuningan. Mekanisme lain pembentukan AGE adalah jalur "*carbonyl stress*", proses oksidasi gula dan/atau lemak membentuk senyawa perantara *dicarbonyl*, kelompok *carbonyl* yang sangat reaktif ini berikatan dengan asam amino membentuk AGEs.^{4,6}

Terdapat pula jalur AGE yang tidak tergantung glukosa (*non-glucose-dependent AGE pathways*). Jalur ini melibatkan neutrofil, monosit, dan makrofag, yang dengan rangsangan inflamasi akan memproduksi enzim *myeloperoxidase* dan NADPH oksidase yang selanjutnya menginduksi pembentukan AGE melalui oksidasi asam amino. Sekali berikatan dengan AGEs, reseptor AGE (RAGE) akan cenderung membentuk *reactive oxygen species (ROS)*, yang selanjutnya membentuk lebih banyak AGEs melalui jalur NADPH

oksidase. Monosit, makrofag, dan sel-sel dendritik juga mensekresi *nuclear protein amphoterin (high-mobility group box 1-HMGB1)* yang dapat berikatan dan mengaktifasi serta menginduksi inflamasi lebih lanjut.^{4,6}

Mekanisme lain pembentukan AGES adalah *aldose reductase-mediated polyol pathway*, glukosa memasuki jalur *polyol* melalui pembentukan *3-deoxyglucosone* sebagai produk antara AGE. Reaksi ini dapat menyebabkan deplesi NADPH dan *glutathione*, dan hasil stres oksidatif ini secara tidak langsung meningkatkan pembentukan AGEs. Mengingat mekanisme pembentukannya yang bervariasi ini, AGEs disebut sebagai kelompok senyawa heterogen (*heterogeneous group of compounds*).^{4,6}

Sekali terbentuk, sejumlah ikatan silang AGEs dengan protein lain dalam tubuh bersifat

stabil, termasuk protein struktural (kolagen), protein intraseluler, membran fosfolipid, DNA, dan lipoprotein (kolesterol LDL), dan juga berikatan dengan reseptor AGE. Kemampuan AGEs dalam menginduksi stres oksidatif dan inflamasi melalui berbagai ikatan ini yang selanjutnya menimbulkan efek patologis. Penanda AGE yang umumnya digunakan untuk mendeteksi keberadaan senyawa ini adalah *pentosidine*, *carboxymethyllysine (CML)*, dan *methylglyoxal (MG)*.^{4,7,13}

Dietary Advanced Glycation End-products

AGEs terbentuk secara alami dari reaksi gula dengan protein, lemak, atau asam nukleat. Manusia telah terpapar AGEs melalui makanan¹⁴ ataupun merokok tembakau¹⁵ dalam jangka panjang, sebelum akhirnya menderita diabetes. Sejumlah metode pemrosesan makanan, terutama pemanasan (*heating*) dan pengeringan (*dehydration*), meningkatkan secara signifikan pembentukan komponen *dicarbonyl* baru yang sangat reaktif melalui reaksi kompleks *glycol-* dan *lipo-oksidasi*. Rata-rata 10% AGEs dari makanan kaya AGE (*AGEs-rich meal*) diabsorpsi ke sirkulasi, dan dua per tiganya tetap beredar dalam tubuh selama tujuh jam kemudian, cukup lama untuk merusak jaringan.¹⁶ Dua basis data besar perihal kandungan AGE dalam bahan makanan menggambarkan bahwa metode pemrosesan menggunakan pemanasan kering (*dry-heat processing methods*), seperti panggang (*broiling*), bakar (*searing*), atau goreng (*frying*), meningkatkan secara signifikan kandungan protein- dan lemak-AGE dibandingkan metode menggunakan suhu dan kelembapan lebih rendah, seperti rebus (*stewing*), kukus (*steaming*), atau didih (*boiling*); jumlah dan jenis zat gizi yang sama, misalnya lemak, dapat menjadi sumber oksidan yang sangat berbeda, yang juga dapat menstimulasi reaksi antigen.^{13,17} Diet rendah AGE pada individu dengan atau tanpa diabetes atau penyakit ginjal kronik terbukti sangat efektif menurunkan AGEs dalam sirkulasi, inflamasi, dan resistensi insulin. Dibutuhkan penelitian skala besar untuk mengonfirmasi hasil tersebut.^{18,19}

Table 1. Pengaruh suhu terhadap kandungan AGE dalam beberapa bahan makanan^{7,13}

	Low AGE Diet (U/mg)			Regular Diet (U/mg)	
Daging Sapi	Rebus (<i>stewed</i>)	2000	→	Panggang (<i>broiled</i>)	5367
Daging Ayam	Rebus (<i>stewed</i>)	1011	→	Panggang (<i>broiled</i>)	5245
Salmon	Mentah (<i>raw</i>)	502	→	Panggang (<i>broiled</i>)	1358
Kentang	Kukus (<i>steamed</i>)	17	→	Goreng (<i>fried</i>)	1522



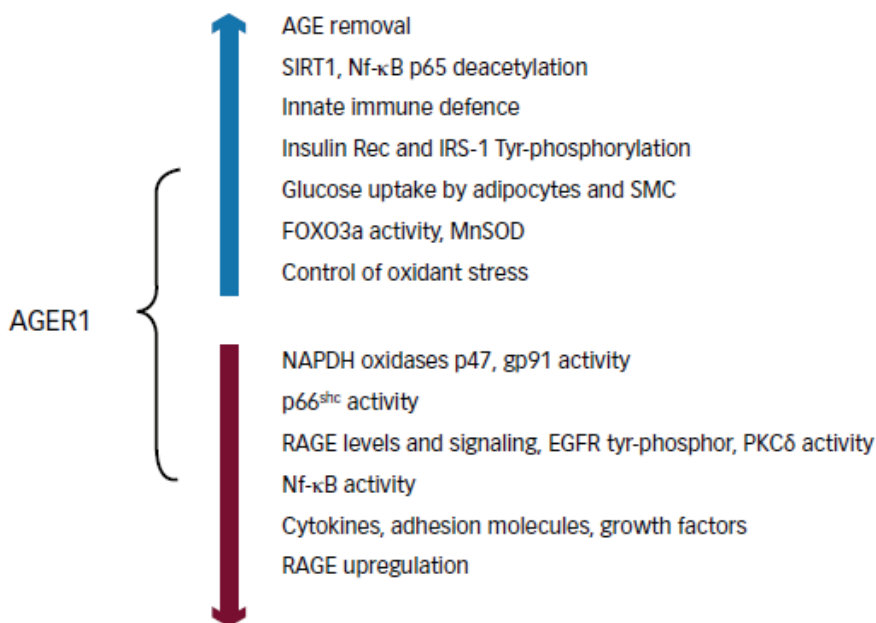
Data tabel menunjukkan AGE *carboxymethyllysine (CML)* unit per milligram bahan makanan, berdasarkan pemeriksaan *enzyme-linked immunosorbent assay*. Kadar AGE dalam makanan, terutama protein hewani, sangat bergantung pada metode pengolahannya. Perbedaan signifikan terlihat antara paparan suhu yang sedang dan tinggi.

Vlassara²⁰ menemukan kadar serum AGEs signifikan lebih rendah pada pasien DM tipe 1 dan tipe 2, setelah selama enam minggu mengikuti anjuran diet rendah AGEs dan komposisi diet sesuai anjuran *American Diabetes Association (ADA) & National Cholesterol Education Program (NCEP)*, yaitu 50-55% karbohidrat, 20% protein, <30% lemak (<10% lemak jenuh) & <300 mg kolesterol per hari. Hasil ini menunjukkan bahwa makanan merupakan sumber signifikan AGEs bagi manusia dan bahwa AGEs yang diabsorpsi setelah makan secara langsung mempengaruhi kadar AGE serum, sehingga berdampak pada keseimbangan oksidan-antioksidan pada pasien DM tipe 2. AGEs yang dikonsumsi (terlepas dari kalori, zat gizi, glukosa, atau lemak) merupakan prediktor independen AGEs serum dan *high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP)*, suatu *prototipe* penanda inflamasi. Temuan ini perlu menjadi perhatian, terkait diet modern saat ini adalah makanan dengan kadar *glycoxidant* berlebihan (AGEs tinggi), yang dapat menjadi risiko berkembangnya prediabetes menjadi diabetes.^{6,7,20}

Metabolisme AGEs

Keseimbangan kadar AGE serum menggambarkan keseimbangan antara asupan makan, pembentukan endogen, dan katabolisme AGEs. Katabolisme AGE bergantung pada degradasi jaringan dan eliminasi ginjal. Pada tingkat jaringan, dikenal dua jenis utama reseptor AGE seluler. Salah satunya adalah *receptor of AGEs (RAGE)* yang memicu dan memastikan kelangsungan aktivasi sel dan menyebabkan kerusakan sel melalui peningkatan stres oksidatif. Jenis reseptor lainnya bekerja berlawanan, mendegradasi AGEs dan melindungi jaringan dari kerusakan oksidan, adalah *advanced glycated end-product receptor 1 (AGER1)* yang dipertimbangkan sebagai komponen antioksidan dan anti-inflamasi berdasarkan studi pada sel dan hewan coba yang mengekspresikan gen ini (**Gambar**

Gambar 2. Reseptor AGE^{18,21}



Advanced glycated end-product receptor 1 (AGER1) adalah reseptor anti-AGE reseptor dengan fungsi antioksidan. Insulin rec = insulin receptor; IRS-1 = insulin-receptor substrate 1; MnSod = manganese superoxide dismutase; NADPH = nicotinamide adenine dinucleotide; NF-κB = nuclear factor kappa B; SIRT1 = sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog) 1; PKC = protein kinase C; RAGE = receptor for AGE; SMC = smooth-muscle cell

2). Keseimbangan antara reseptor tersebut dapat berpengaruh dalam keseimbangan homeostasis oksidan atau perkembangan diabetes. Studi menunjukkan bahwa AGER1 juga berperan melindungi *sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog) 1 (SIRT1)*, sebuah komponen deasetilase utama dan pengatur kerja inflamasi dan insulin. SIRT1, seperti halnya AGER1, tersupresi pada diabetes kronik, namun dapat membaik setelah beban oksidan eksternal dari AGE direstriksi.^{18,21}

Peptida AGE normalnya disaring melalui membran glomerulus, kemudian mengalami sejumlah tahap reabsorpsi dan katabolisme lanjut oleh tubulus proksimal ginjal, sebelum sisanya diekskresikan dalam urin. Kadar serum AGE berkorelasi terbalik dengan fungsi ginjal (laju filtrasi glomerulus).^{14,22}

Intervensi Diet

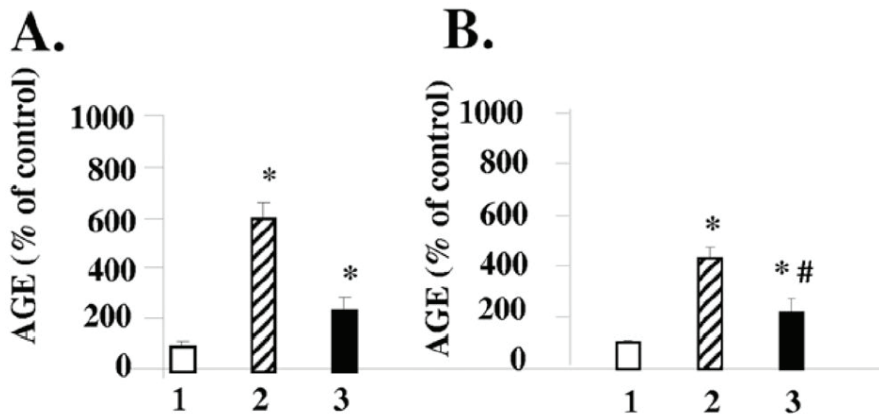
Asupan makanan rendah AGE cukup mudah diterapkan, yaitu dengan menyesuaikan metode pengolahan makanan, menggunakan suhu lebih rendah dan kelembapan lebih tinggi; dibandingkan proses pengolahan dengan bakar (*roasting*), panggang (*grilling*), atau goreng (*frying*), lebih dianjurkan rebus (*stewing, poaching*), dan menghindari makanan kemasan (*pre-packaged*) dan makanan

siap saji (*fast foods*). Individu dewasa sehat mengabsorpsi cepat AGEs yang berdampak pada peningkatan cepat kadar AGE serum. *Low AGE diet* memperbaiki hiperinsulinemia pada individu DM tipe 2, menunjukkan bahwa AGEs eksogen berpartisipasi aktif dalam gangguan metabolisme pada DM tipe 2.^{18,20,23}

Cara paling efektif mengurangi asupan makanan kaya AGEs adalah dengan modifikasi metode pengolahannya. Uribarri¹³ membandingkan beberapa jenis metode memasak dan mendapatkan bahwa pemanasan kering (*dry heat*) berpotensi meningkatkan pembentukan AGE 10 hingga 100 kali lipat dibandingkan sebelum diolah pada semua kategori makanan. Daging yang tinggi protein dan lemak berpotensi membentuk AGEs dalam proses masaknya; kadar AGE sumber karbohidrat seperti buah, sayuran, dan gandum utuh dapat dipertahankan tetap rendah setelah proses masak. Makanan dimasak dengan lembap (*moist heat*), waktu memasak lebih singkat, suhu lebih rendah, serta penambahan bahan mengandung asam seperti cuka atau perasan lemon, dapat menekan jumlah AGEs.

Sejumlah agen dan antioksidan diperkirakan dapat menghambat pembentukan AGE. Agen

Gambar 3. Efek penambahan bahan mengandung asam (*marinate*) terhadap kadar AGE¹³



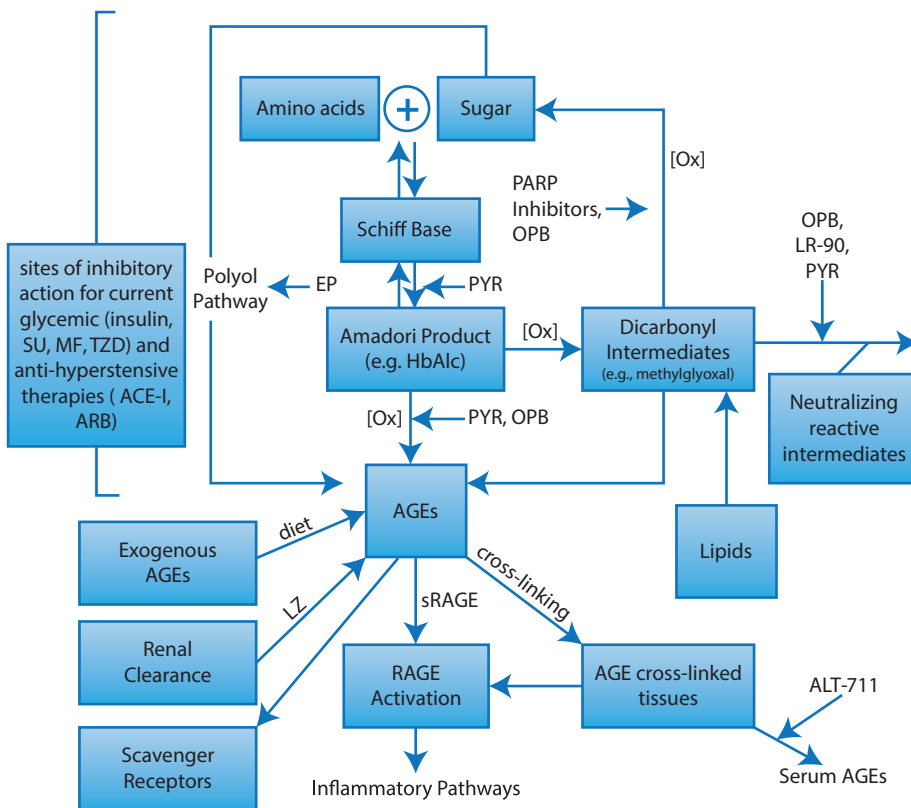
Dua puluh lima gram daging sapi bakar (*roasted*) selama 15 menit pada suhu 150°C dengan atau tanpa pemberian 10 mL cuka (A) atau perasan lemon (B) selama 1 jam. Sampel dihomogenisasi dan kandungan AGE (*N*-carboxymethyllysine) dinilai dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay*. Data menunjukkan % perubahan dari kondisi mentah. Diagram batang putih mewakili kondisi mentah, diagram batang bergaris mewakili kondisi tanpa pemberian bahan yang mengandung asam (*without marinating*), dan diagram hitam menunjukkan bahan dengan pemberian bahan yang mengandung asam (*marinated*).

*perubahan signifikan dibandingkan kondisi mentah ($P < 0.05$). #perubahan signifikan dibanding memasak tanpa penambahan asam (*without marinating samples*). 1=daging sapi mentah; 2=daging sapi bakar tanpa cuka atau lemon; 3=daging sapi setelah pemberian cuka atau lemon selama 1 jam.

yang dapat menghambat reaksi *post-Amadori* dari AGE atau menangkap perantara *carbonyl* (*glyoxal*, *MG*, dan *3-deoxyglucosone*) antara lain *aminoguanidine-hydrochloride*, *benfotiamine*, dan *pyridoxamine*. Agen lain seperti ORB-9195 diperkirakan dapat menghambat reaksi glikasi dan lipooksidasi. Beberapa antioksidan diharapkan sebagai agen anti-AGE, seperti vitamin E, *N*-acetylcysteine, *taurine*, *alpha lipoic acid*, *penicillamine*, dan *nicartine*.^{4,7}

SIMPULAN

Glukosa merupakan sumber energi utama harian bagi tubuh, namun konsumsi jangka panjang dalam kuantitas (*food quantity & composition*) dan kualitas (*food preparation*) yang tidak tepat, dapat menjadi sumber utama penyebab diabetes dan komplikasinya. Masyarakat umum telah mengetahui efek kuantitas dan komposisi karbohidrat (glukosa) terhadap kejadian diabetes. Hal yang belum diperhatikan adalah bahwa pemrosesan bahan makanan (*food preparation*) dapat berpotensi menimbulkan diabetes; di era modern saat ini, makanan umumnya diolah melalui pemrosesan suhu tinggi (*pre-packaged & fast food*) yang berpotensi memicu pembentukan AGEs pro-inflamasi yang bersifat oksidatif. Makin banyak penelitian menunjukkan potensi AGEs sebagai faktor risiko diabetes dan komplikasinya. Pedoman sebaiknya juga memberikan anjuran mengenai metode pengolahan makanan, sejalan dengan rekomendasi jumlah dan komposisi makanan. Perubahan kebiasaan makan (*dietary habit*) sangat diperlukan untuk mencapai efek optimal jangka panjang dari kontrol glikemik yang baik.



Gambar 4. Mekanisme aksi agen terapi AGE⁴

ACE-I, ACE inhibitor; *ALT-711*, *alagebrium chloride*; *diet*, low-AGE diet; *EP*, *epalrestat*; *LR-90*, 4-4-(2-chlorophenylureido)phenoxyisobutyric acid; *LZ*, *lysozyme*; *MF*, *metformin*; *OPB*, *OPB 9195*; *PYR*, *pyridoxamine*; *sRAGE*, *soluble RAGE*; *SU*, *sulfonylurea*; *TZD*, *thiazolidinedione*.



DAFTAR PUSTAKA :

1. World Health Organization (WHO). Diabetes. 2014.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar 2013. Depkes RI; 2013.
3. American Diabetes Association (ADA). Standard of medical care. 2014.
4. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycation end products. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1420–32.
5. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among u.s. Adults. *Diabetes Care*. 2004; 27(10):2444–9.
6. Peppam U, Uribarri J, Vlassara H. Glucose, advanced glycation end products, and diabetes complications: What is new and what works. *Clinical Diabetes*. 2003;21(4):186–7.
7. Vlassara H, Striker GE. The role of advanced glycation end-products in the etiology of insulin resistance and diabetes. *US Endocrinology*. 2010;6(1):14–9.
8. Zhao Z, Zhao C, Zhang XH. Advanced glycation end products. *Endocrinology*. 2009;150(6): 2569–76.
9. Hofmann SM, Dong HJ, Li Z. Improved insulin sensitivity is associated with restricted intake of dietary glycoxidation products in the db/db mouse. *Diabetes*. 2002;51(7):2082–9.
10. Sandu O, Song K, Cai W, Zheng F, Uribarri J, Vlassara H. Insulin resistance and type 2 diabetes in high-fat-fed mice are linked to high glycotoxin intake. *Diabetes*. 2005;54(8):2314–9.
11. Cai W, He JC, Zhu L. Oral glycotoxins determine the effects of calorie restriction on oxidant stress, age-related diseases, and lifespan. *Am J Pathol*. 2008;173(2):327–36.
12. Cai W, He JC, Zhu L, Chen X, Wallenstein S, Striker GE, et al. Reduced oxidant stress and extended lifespan in mice exposed to a low glycotoxin diet association with increased AGER1 expression. *Am J Pathol*. 2007;170(6):1893–902.
13. Uribarri J, Woodruff S, Goodman S. Advanced glycation end products in foods and practical guide to their reduction in the diet. *J Am Diet Assoc*. 2010.
14. Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): An environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997;94(12):6474–9.
15. Cerami C, Founds H, Nicholl I, Mitsuhashi T, Giordano D, Vanpatten S, et al., Tobacco smoke is a source of toxic reactive glycation products. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997; 94(25):13915–20.
16. He C, Sabol J, Mitsuhashi T, Vlassara H. Dietary glycotoxins: Inhibition of reactive products by aminoguanidine facilitates renal clearance and reduces tissue sequestration. *Diabetes*. 1999;48(6):1308–15.
17. Goldberg T, Cai W, Peppam M. Advanced glycoxidation end products in commonly consumed foods. *J Am Diet Assoc*. 2004;104(8):1287–91.
18. Vlassara H, Cai W, Goodman S. Protection against loss of innate defenses in adulthood by low advanced glycation end products (AGE) intake: Role of the antiinflammatory AGE receptor-1. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(11):4483–91.
19. Jaime UWC, Ramdas M, Goodman S. Improved inflammation and insulin resistance by restricting AGE intake: Potential role of AGER1 and SIRT1. 2010.
20. Vlassara H, Cai W, Crandall J. Inflammatory mediators are induced by dietary glycotoxins, a major risk factor for diabetic angiopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(24):15596–601.
21. Cai W, Torreggiani M, Zhu L. AGER1 regulates endothelial cell NADPH oxidase-dependent oxidant stress via PKC-delta: implications for vascular disease. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2010;298(3):624–34.
22. Saito A, Nagai R, Tanuma A. Role of megalin in endocytosis of advanced glycation end products: Implications for a novel protein binding to both megalin and advanced glycation end products. *J Am Soc Nephrol*. 2003; 14(5):1123–31.
23. Uribarri J, Peppam M, Cai W. Restriction of dietary glycotoxins reduces excessive advanced glycation end products in renal failure patients. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(3):728–31.