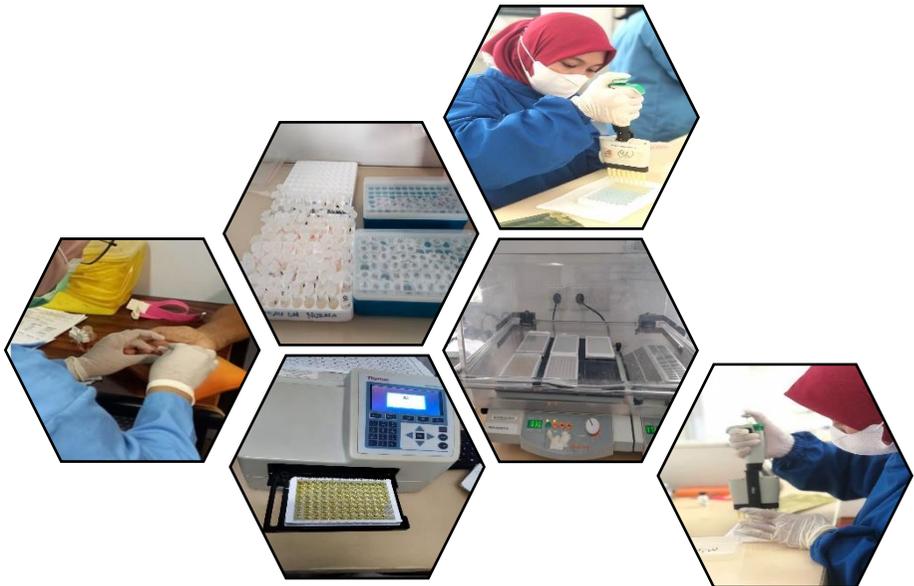


**HUBUNGAN *ADVANCED GLICATED END PRODUCT* (AGEs)
DENGAN MYOSTATIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES
MELITUS TIPE 2**

***CORRELATION BETWEEN ADVANCED GLICATED END
PRODUCTS (AGEs) WITH SERUM MYOSTATIN IN TYPE 2
DIABETES MELLITUS SUBJECTS***



**NURMA ANDI MALLI
NIM P062221018**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**HUBUNGAN *ADVANCED GLICATED END PRODUCT* (AGEs)
DENGAN MYOSTATIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES
MELITUS TIPE 2**

***CORRELATION BETWEEN ADVANCED GLICATED END
PRODUCTS (AGEs) WITH SERUM MYOSTATIN IN TYPE 2
DIABETES MELLITUS SUBJECTS***

**NURMA ANDI MALLI
NIM P062221018**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**HUBUNGAN *ADVANCED GLYCATED END PRODUCT*
(AGEs) DENGAN MYOSTATIN SERUM PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Ilmu Biomedik**

Disusun dan diajukan oleh

**NURMA ANDI MALLI
NIM P062221018**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
FAKULTAS SEKOLAH PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

TESIS

HUBUNGAN *ADVANCED GLYCATED END PRODUCTS* (AGEs)
DENGAN MYOSTATIN SERUM PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2

NURMA ANDI MALLI

P062221018

Telah dipertahankan di hadapan panitia ujian Magister
pada tanggal 16 Agustus 2024 dan dinyatakan telah
memenuhi syarat kelulusan

Program Studi Magister Ilmu Biomedik
Sekolah Pasca Sarjana
Universitas Hasanuddin
Makassar

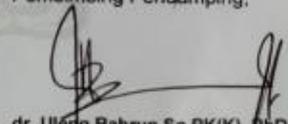
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



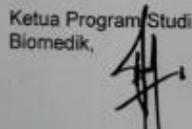
Dr. dr. Liang Boy Kalmiawan, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP 198407164 2010 12 1 008

Pembimbing Pendamping,



dr. Uliq Bahrin, Sp.PK(K), PhD
NIP 19680518 199802 2 001

Ketua Program Studi
Biomedik,



Prof. dr. Ramawati, Ph.D., Sp.PD-KOM, INASIM
NIP 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana
Universitas Hasanuddin,



Prof. dr. Badu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP 19667231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN PENELITIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Nurma Andi Malli

NIM : P062221018

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 24 September 2024

Yang menyatakan,



Nurma Andi Malli

PRAKATA

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh...

Puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan Rahmat, hidayah dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“Hubungan *Advanced Glicated end Product (AGEs)* dengan Myostatin Serum Pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2”** sebagai salah satu persyaratan memperoleh gelar Magister Biomedik .

Penulis menyadari bahwa penulisan tesis ini tentunya tidak terlepas dari bantuan dan dukungan berbagai pihak. Pertama-tama, izinkan sya mengucapkan terimakasih sebesar-besarnya, terkhusus kedua orang tua saya **Ayahanda Andi Mukmin Andi Malli, Ibunda Ani Hode, dan teristimewa kepada suami saya Rusdi serta buah hati saya kaka Anayah Azka Ayra dan adek Arrayyan Shawqi serta mertua ibunda Mui Arifin** atas doa restu, kesabaran, pengorbanan, kasih sayang, dukungan semangat selama ini, kepada mereka jualah tesis ini kupersembahkan.

Pada kesempatan ini pula, penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada :

1. Kementerian Kesehatan RI, Direktur serta Ketua Prodi DIII TLM Kemenkes Poltekkes Ternate dan seluruh staf, atas izin dan dukungan untuk pengembangan pendidikan yang telah diberikan.

2. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin, Prof. Dr. Budu, M. Med. Ed, Sp.M(K), Ph.D selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin dan Prof.dr. Rahmawati Minhajat.,Ph.D.,Sp.PD-KHOM.,FINASIM selaku ketua Program Studi Magister Ilmu Biomedik Universitas Hasanuddin.
3. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes.,Sp.PK(K) selaku ketua komisi penasihat sekaligus ketua konsentrsi Kimia Klinik yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
4. Dr. dr. Uleng Bahrin, Ph.D., Sp.PK(K) selaku anggota komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan arahan, bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini .
5. Tim Penguji : Dr. dr Burhanuddin Bahar., MS, Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD-KEMD, Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K) selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga hasil penelitian.
6. Direktur beserta staf dan Kepala Laboratorium Patologi Klinik Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo, yang telah memberikan izin serta bantuan fasilitas selama pelaksanaan penelitian.
7. Kepala Laboratorium Hum-RC RSUH, beserta staf dan pendamping penelitian yang telah memberikan izin,

pendampingan serta fasilitas semasa pelaksanaan penelitian berlangsung.

8. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan "SitokinKK22" Rahmah Apriyani Rasyid, Vifriana, Nurismi, Natalia Ratu, Ulfa dan Rani yang telah memberikan bantuan moral, motivasi, dan semangat. Terima kasih atas segala kebaikannya, semoga kelak kita bertemu kembali dengan kabar kesuksesan masing-masing.
9. Keluarga besar dan anak-anak saya di "Blok M Community" Widya, Muslim, Sahra, Riska, Nurul, Risma yang telah memberikan dukungan, perhatian dan pengertian selama menempuh perkuliahan, semoga segala kebaikan kalian mendapat balasan dari ALLah SWT dan senantiasa dibersamai dalam kesuksesan.
10. Ka Nurmini dan Ka Irma yang senantiasa selalu siap siaga dalam memberikan bantuan baik moral maupun material, semoga kabaikannya mendapat balasan dari ALLah SWT dan senantiasa dibersamai dalam kesuksesan.
11. Kepada para subjek penelitian pasien DMT2 yang telah berpartisipasi dalam penelitian ini serta seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhir kata, perkenankan penulis menyampaikan permohonan maaf yang sebesar - besarnya atas segala kesalahan dan kekhilafan baik yang disengaja maupun tidak disengaja selama proses menjalani pendidikan hingga terselesaikannya tesis ini. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberikan manfaat serta pengetahuan di bidang ilmu biomedik di masa yang akan datang.
Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh.

Makassar, Maret 2024

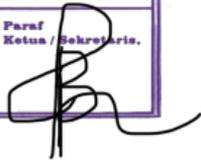
Nurma Andi Malli

ABSTRAK

Nurma Andi Malli. **Hubungan *Advanced Glicated End Product* dengan Myostatin Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2.** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Uleng Bahrn)

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) menyebabkan komplikasi berbagai macam sistem organ, termasuk pengurangan massa otot dan kekuatan otot. Konsekuensi hiperglikemia kronis yaitu terjadinya pembentukan *advanced glycated end products* (AGEs) yang memicu kerusakan sel dan jaringan, termasuk memengaruhi fungsi otot. Myostatin merupakan protein yang diproduksi sel otot memainkan peran dalam mengontrol pertumbuhan dan perkembangan otot. Tujuan penelitian ini untuk mengevaluasi hubungan AGEs dengan myostatin serum pada subjek DM tipe 2. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah *cross sectional study* dengan melibatkan subjek DM tipe 2 sebanyak 62 terdiri dari 25 subjek laki-laki dan 37 subjek perempuan). Peneliti melakukan pengukuran kadar AGEs dan myostatin serum menggunakan metode ELISA. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif signifikan antara AGEs dengan myostatin serum pada subjek keseluruhan DM tipe 2 ($p=0,009$ $r=0,329$) dan subgrup subjek perempuan dengan DM tipe 2 ($p=0,007$ $r=0,439$). Namun, tidak terdapat korelasi antara AGEs dengan myostatin serum pada subgrup subjek laki-laki dengan DM tipe 2 ($p=0,28$ $r=0,225$). Semakin tinggi kadar AGEs semakin tinggi pula kadar myostatin serum pada subjek DM tipe 2, namun terdapat perbedaan signifikan dalam hubungan antara AGEs dengan myostatin serum pada subjek laki-laki dan perempuan.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe 2, advanced glycated end products, Myostatin Serum

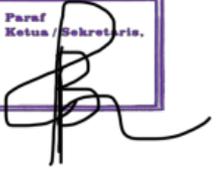
 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

ABSTRACT

Nurma Andi Malli. **Correlation between *Advanced Glycated End Products* and *Myostatin Serum* in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects.** (guided by Liong Boy Kurniawan and Uleng Bahrun)

Diabetes mellitus type 2 (DM type 2) causes complications in a wide variety of organ systems, including reduced muscle mass and muscle strength. Chronic hyperglycemia results in the formation of *advanced glycated end products* (AGEs) that trigger cell and tissue damage, including affecting muscle function. Myostatin is a protein produced by muscle cells that plays a role in controlling muscle growth and development. This study evaluated the relationship between AGEs and serum myostatin in DM type 2 subjects. The method used in this study was a cross-sectional study involving 62 type 2 DM subjects, consisting of 25 male subjects and 37 female subjects. Serum AGEs and myostatin levels was measured using the ELISA method. The results showed a significant positive relationship between AGEs and serum myostatin in the overall subjects of type 2 DM ($p=0.009$ $r=0.329$) and the subgroup of female subjects with type 2 DM ($p=0.007$ $r=0.439$). However, there was no correlation between AGEs and serum myostatin in a subgroup of male subjects with type 2 DM ($p=0.28$ $r=0.225$). The higher the level of AGEs, the higher the serum myostatin level in type 2 DM subjects. However, there was a significant difference in the relationship between AGEs and serum myostatin in male and female subjects.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2, Advanced glycated and products, Myostatin Serum

 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	Error! Bookmark not defined.
LEMBAR PENGESAHAN	iii
SURAT PERNYAAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	ix
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiv
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. LATAR BELAKANG	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	6
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Tinjauan Umum Diabetes Melitus	7
Pengertian Diabetes Melitus	7
Klasifikasi Diabetes Melitus	7
Etiologi	9
B. Diabetes Melitus tipe 2	10
Pengertian DM tipe 2	10
Epidemiologi	11
Patofisiologi	12

Faktor Resiko Perkembangan DM Tipe 2	17
C. Advanced Glicated End Products	23
Definisi AGEs	23
Pembentukan AGEs	24
Mekanisme Kerja AGEs	27
Modifikasi protein oleh AGEs	29
<i>Advanced glicated end products</i> dan penyakit terkait penuaan	31
Hubungan Advanced Glicated End Product dengan DM tipe 2	40
D. Myostatin Serum	42
Defenisi dan Regulasi Gen Myostatin dalam perkembangan Otot Rangka	42
Struktur dan Fungsi Gen Myostatin	43
Mekanisme Kerja Myostatin	46
Myostatin di Berbagai Jaringan	47
Hubungan myostatin dengan DM Tipe 2	49
Hubungan antara AGEs dan Myostatin	52
E. KERANGKA TEORI	53
F. KERANGKA KONSEP	54
G. HIPOTESIS	54
BAB III METODELOGI PENELITIAN	55
A. DESAIN PENELITIAN	55
B. WAKTU DAN TEMPAT PENELITIAN	55
1. Waktu Penelitian	55
2. Tempat Penelitian	55

C. POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN	56
1. Populasi Penelitian	56
2. Sampel Penelitian	56
3. Teknik Pengambilan Sampel	56
D. Besar Sampel	56
E. Kriteria Sampel	58
1. Kriteria Inklusi	58
F. Etik Penelitian	58
G. Prosedur Kerja	59
1. Persiapan sampel	59
2. Prosedur Pemeriksaan	60
H. Definisi Operational	68
I. Teknik Analisis Data	69
J. Alur Kerja Penelitian	70
BAB IV HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	71
A. HASIL PENELITIAN	71
1. Karakteristik Subjek Penelitian	71
2. Uji Normalitas	72
3. Korelasi Kadar AGEs dengan Myostatin Serum ...	73
B. PEMBAHASAN	76
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	82
A. KESIMPULAN	82
B. SARAN	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN	97

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 The Egregious Eleven (Schwartz et al., 2016)	13
Gambar 2 Mekanisme Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus Tipe 2 (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)	13
Gambar 3 Peran Myostatin dalam Protein Sintesis dan Degradasi (Rodriguez et al., 2014)	46
Gambar 4 Kerangka Konsep	54
Gambar 5 Alur Kerja Penelitian	70
Gambar 6 Korelasi kadar AGEs dengan myostatin serum	75

DAFTAR TABEL

Tabel 1 Distribusi Frekuensi Jenis Kelamin Subjek penelitian.....	71
Tabel 2 Hasil Pemeriksaan Parameter Subjek Penelitia.	72
Tabel 3 Kadar AGEs dan Kadar Myostatin Subjek Penelitian.....	73

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Ethical Clearance	97
Lampiran 2 Data Dasar Peneliti	98
Lampiran 3 Dokumentasi	100
Lampiran 4 Riwayat Hidup (Curriculum Vitae).....	103

DAFTAR SINGKATAN

ActRIIB	: Activin Reseptor Type IIB
AD	: <i>Alzheimer Disease</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGER1 <i>Receptor 1</i>	: <i>Advanced Glicated End-Product</i>
AGEs	: <i>Advanced Glicated End Products</i>
ALK	: Activin Receptor Like Kinase
A β	: Peptide amiloid- β
BBB	: <i>Blood-brain barrier</i>
BPS	: Badan Pusat Statistik
CDK	: Cyclin-Dependent Kinases
CDKI	: Cyclin-Dependent Kinases Inhibitor
DM	: Diabetes Melitus
DMG	: Diabetes Melitus Gestasional
<i>DPP-4</i>	: Dipeptidyl peptidase-4
ERK	: Extracellular kinase
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
<i>GDF</i>	: <i>Growth Differentiation Factor</i>
GH	: <i>Growth Hormone</i>
<i>GIP</i>	: <i>Gastric inhibitory polypeptide</i>
<i>GLP-1</i>	: <i>Glucagon-like polypeptide-1</i>
GLUT	: Glucose Transport
HbA1c	: Hemoglobin terglikasi

<i>HCC</i>	: <i>Hepatoceluler carsinoma</i>
HDL	: High Density Lipoprotein
HLA	: Human Leucocyte Antigen
HMGB1	: High mobility group box-1
<i>HOMA</i>	: Homeostasis model aseessment
<i>HUM-RC Research Center</i>	: Hasanuddin <i>University Medical</i>
IDF	: <i>Internasional Diabetes Federation</i>
IKK	: Ik-B Kinase
IL	: Interleukin
IMT	: Indeks Massa Tubuh
iNOS	: <i>inducible Nitric Oxide Synthase</i>
<i>LAP</i>	: <i>Latency-Associated Peptide</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
<i>MAPK</i>	: Mitogen Activated Protein Kinase
<i>MGO</i>	: Methylglyoxal
MHC	: Myosin Heavy Chains
MRFs	: Muscle Regulatory Factors
mRNA	: <i>Messenger Ribonucleic Acid</i>
MSTN	: Myostatin
mTOR	: Mammalian Target of Rapamycin
NAFLD	: <i>Non alkohol Fatty liver disease</i>
NADPH	: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (Hidrogen)
NEFAs	: Non - esterified fatty acids

NF- κ B	: Nuclear Factor-kappa B
<i>PD</i>	: <i>Parkinson's disease</i>
PGC1 α receptor gamma	: Peroxisome proliferator-activated coactivator 1-alpha
PI3K	: Phosphatidy linositol 3-kinase
PKC	: Protein Kinase C
RAGEs <i>Products</i>	: <i>Receptors Advanced Glicated End</i>
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Daerah
RNS	: Reactive nitrogen spesies
ROS	: Reaktif Oksigen Spesies
RSUH	: <i>Rumah Sakit Universitas Hasanuddin</i>
RSWS	: <i>Rumah Sakit Wahidin Sudirohusodo</i>
SGLT-2	: <i>Sodium glucose co- transporter 2</i>
SIRT1	: Sirtuin1
SP	: Signal Peptida
<i>TGF-8</i>	: <i>Growth Differentiation Factor-8</i>
<i>TGF-11</i>	: <i>Growth Differentiation Factor-11</i>
TGF- β	: Transforming growth factor- β
TGT	: Toleransi glukosa terganggu
TNF- α	: Tumor Necrosis factor- alpha
UPS	: Ubiquitin-proteasome
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu penyakit degeneratif yang mengakibatkan gangguan pada metabolisme tubuh. Penyakit ini menyebabkan pankreas tidak dapat menghasilkan hormon insulin untuk kebutuhan tubuh sehingga kadar glukosa darah dalam darah meningkat. (Nurjannah and Asthiningsih, 2023) Peningkatan kadar glukosa darah melebihi batas normal menjadi landasan pengelompokan jenis DM di antaranya yaitu DM tipe 2. (Saini et al., 2022)

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) adalah salah satu penyakit kronis ditandai dengan hiperglikemia kronis yang merupakan gangguan metabolisme dan endokrin dihasilkan dari interaksi antara faktor genetik dan lingkungan menyebabkan berbagai tingkat perubahan fungsi insulin pada jaringan perifer, serta disfungsi sel β pankreas (Durruty, Sanzana and Sanhueza, 2019) Penyakit kronis, DM tipe 2 ini menyebabkan komplikasi berbagai macam sistem organ, termasuk pengurangan massa otot dan kekuatan otot. (Żuchnik et al., 2023) Pengurangan massa otot dan kekuatan otot dapat menyebabkan gangguan fungsi fisik dan meningkatkan risiko jatuh, serta menurunkan kualitas hidup. (Quinlan et al., 2023) Diabetes melitus tipe 2 menjadi masalah

kesehatan masyarakat global, berdasarkan data yang diperoleh dari *Internasional Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2021 mencatat terdapat 537 juta orang dewasa (umur 20 – 79 tahun) atau 1 dari 10 orang hidup dengan diabetes di seluruh dunia. Indonesia berada di posisi kelima dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta. Angka diprediksi semakin meningkat hingga mencapai 700 juta di tahun 2045. (IDF, 2021)

Konsekuensi dari DM tipe 2 akibat hiperglikemia kronis adalah terjadinya pembentukan *Advanced glycated end products* (AGEs) dan meningkatkan kadar AGE serum, ekspresi RAGE, dan interaksi AGE-RAGE. (Yang et al., 2019) *Advanced glycated end products* yaitu senyawa yang terbentuk dari reaksi non-enzimatik antara gula pereduksi dan protein, lipid, atau asam nukleat. (Zgutka et al., 2023) *Advanced glycated end products* ini memainkan peran penting dalam perkembangan berbagai kondisi kronis seperti diabetes, neurodegenerasi, penyakit kardiovaskular, dan gangguan ginjal. (Reddy, Aryal and Darkwah, 2022)

Peningkatan AGEs yang berlangsung secara terus menerus dapat merusak sel dan jaringan, meningkatkan inflamasi dan stres oksidatif akhirnya menimbulkan komplikasi DM seperti retinopati, neuropati, kardiomiopati, komplikasi mikrovaskular, dan nefropati. (Passarelli and Machado, 2021) AGEs juga dapat mempengaruhi disfungsi otot, sehingga terjadi pengurangan massa otot dan kekuatan otot. (O'Bryan and Hiam, 2022) Terjadinya disfungsi otot memicu aktivasi ekspresi myostatin pada pasien DM tipe 2. (Wu et al., 2022)

Myostatin anggota *superfamily transforming growth factor- β* (TGF- β) dihasilkan oleh jaringan adiposa dan otot yang merupakan protein miokin diidentifikasi sebagai faktor penting dalam regulasi massa dan fungsi otot dan disekresikan otot rangka bertindak dalam sistem penghambatan pembentukan otot rangka. (Takao *et al.*, 2021) Myostatin merupakan protein yang diproduksi oleh sel-sel otot, memainkan peran dalam mengontrol pertumbuhan dan perkembangan otot. (Lee, 2023) Myostatin dapat menghambat pertumbuhan otot dan meningkatkan pengurangan otot. Konsentrasi myostatin serum dapat menjadi indikator pengurangan massa otot dan kekuatan otot. (Baig *et al.*, 2022)

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian telah menyeroti peran AGEs dalam patogenesis DM tipe 2 serta beberapa penelitian menunjukkan bahwa kadar AGEs yang tinggi dapat berkontribusi terhadap penurunan massa otot dan kekuatan otot secara progresif. (Omura and Araki, 2022) peningkatan kadar AGEs serum secara independen terkait dengan penurunan kekuatan otot relatif pada pasien dengan DM tipe 2. Pengukuran kadar serum AGEs dinilai relatif lebih efektif dibandingkan dengan glukosa plasma puasa dan HbA1c. (Wu *et al.*, 2022)

Pemeriksaan HbA1c dalam beberapa tahun terakhir diseluruh dunia digunakan sebagai biomarker laboratorium untuk memantau kontrol glikemik dalam tiga bulan terakhir, mendiagnosis DM dan digunakan untuk menilai resiko komplikasi mikro dan makrovaskuler. (Kurniawan, 2024) Penelitian yang dilakukan oleh Wu *et al.*, (2022) menunjukkan

bahwa pemeriksaan AGEs serum dapat digunakan sebagai penanda pengganti kekuatan otot relatif pada pasien dengan DM tipe 2 dalam menilai resiko komplikasi mikro dan makrovaskuler. (Wu *et al.*, 2022) Pengukuran myostatin serum pada subjek DM dilakukan oleh Dial A. Et al., (2020) terfokus pada pasien dengan DM tipe 1 mengungkapkan bahwa myostatin serum meningkat pada DM tipe 1 lebih banyak pada perempuan. (Dial *et al.*, 2020)

Perbedaan jenis kelamin laki – laki dan perempuan dalam fisiologi dan penyakit diabetes melitus tipe 2 dapat dikaitkan dengan interaksi kompleks faktor biologis, lingkungan, dan sosial-budaya. Variabilitas biologis memainkan peran penting antara perempuan dan laki – laki yang dipengaruhi oleh kromosom seks, ekspresi gen, hormon seks, dan organ target. (Ciarambino *et al.*, 2022) Pengaruh hormonal pada metabolisme energi, komposisi tubuh, dan respons inflamasi berkontribusi pada perbedaan predisposisi dan presentasi klinis diabetes. (Clegg and Mauvais-Jarvis, 2018) Salah satu konsekuensi dari perbedaan ekspresi gen dan tingkat hormon seks yang beredar yaitu perbedaan struktural/morfologis antara laki - laki dan perempuan. Pada pasien DM tipe 2, perempuan memiliki persentase lemak tubuh yang lebih tinggi (40,5%) dibandingkan laki - laki (32,3%), sedangkan laki - laki memiliki massa otot yang lebih tinggi (29,5%) daripada perempuan (26,5%). (León *et al.*, 2020) Perbedaan-perbedaan ini, sebagian besar, adalah konsekuensi dari efek hormon seks yang terdokumentasi dengan baik pada otot rangka dan metabolisme tulang. Selain

itu, hasil penelitian yang menyoroti spesifik jenis kelamin dan respons terhadap pengobatan diabetes, perempuan menunjukkan risiko komplikasi kardiovaskular yang lebih tinggi yang terkait dengan diabetes melitus, sementara laki-laki menghadapi peningkatan kematian akibat kanker. (Clegg and Mauvais-Jarvis, 2018)

Memahami faktor-faktor multifaset di atas sangat penting untuk mengembangkan strategi yang lebih efektif untuk mengelola komplikasi akibat DM tipe 2, khususnya berdasarkan jenis kelamin laki-laki dan perempuan. Biomarker AGEs dan myostatin serum diharapkan dapat menjadi salah satu pilihan biomarker yang potensial.

Berdasarkan latar belakang masalah tersebut, maka peneliti bermaksud untuk melakukan penelitian untuk melihat hubungan antara AGEs dan myostatin serum pada subjek DM tipe 2.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu Apakah terdapat hubungan yang signifikan antara AGEs dan myostatin serum pada subjek DM tipe 2?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum:

Mengetahui hubungan AGEs dan myostatin serum pada subjek DM tipe 2.

2. Tujuan khusus:

- a. Diketuahuinya kadar AGEs dan myostatin serum pada subjek DM tipe 2
- b. Diketuahuinya hubungan antara AGEs dengan myostatin serum pada subjek DM tipe 2.
- c. Diketuahuinya hubungan antara AGEs dengan myostatin serum pada subjek DM tipe 2 pada laki – laki dan perempuan.

D. Manfaat Penelitian

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi ilmiah tentang kadar AGEs dan myostatin serum pada subjek DM tipe 2.
2. Menambah pemahaman tentang hubungan kadar AGEs dan myostatin serum pada subjek DM tipe 2 yang berhubungan dengan terjadinya komplikasi vaskuler dan muskuloskeletal dari DM Tipe 2.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat merujuk biomarker AGEs dan myostatin serum menjadi biomarker potensial pada subjek DM tipe 2 sebagai potensi pengembangan strategi intervensi yang lebih efektif dalam pengelolaan komplikasi penyakit DM tipe 2
4. Hasil penelitian ini dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Umum Diabetes Melitus

Pengertian Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan kondisi kronis yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah disertai munculnya gejala utama yang khas, yakni urine yang berasa manis dalam jumlah yang besar. Istilah “diabetes” berasal dari Bahasa Yunani yang berarti “siphon”, ketika tubuh menjadi suatu saluran untuk mengeluarkan cairan yang berlebihan, dan “melitus” dari Bahasa Yunani dan Latin yang berarti madu. Kelainan yang menjadi penyebab mendasar dari DM adalah defisiensi relatif atau absolut dari hormon insulin. Insulin merupakan satu-satunya hormon yang dapat menurunkan kadar glukosa dalam darah. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

Klasifikasi Diabetes Melitus

Klasifikasi DM berdasarkan etiologi penyakit, terdapat empat kategori, yaitu : (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

a. Diabetes melitus tipe 1

Disebabkan oleh penghancuran sel pulau pankreas. Penghancuran sel β . Biasanya mengarah pada defisiensi insulin absolut seperti autoimun dan idiopatik.

b. Diabetes melitus tipe 2

Disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin sel β . Karena adanya resistensi insulin, jumlah reseptor insulin pada permukaan sel berkurang, walaupun jumlah insulin tidak berkurang. Hal ini dapat menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel meskipun insulin tersedia. Penyakit ini disebabkan oleh obesitas sentral, diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat, kurangnya aktifitas fisik serta faktor keturunan.

c. Diabetes melitus tipe khusus lain

Disebabkan oleh kondisi seperti endokrinopati, penyakit eksokrin pankreas, sindrom genetik, antara lain defek genetik fungsi sel β , defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas, endokrinopati, induksi obat atau zat kimia, seperti steroid, infeksi, bentuk tidak lazim dari diabetes dimediasi imun, sindrom genetic lain terkadang berhubungan dengan diabetes.

d. Diabetes melitus gestasional (DMG)

Diabetes yang terjadi pertama kali saat kehamilan. Keadaan ini terjadi karena pembentukan beberapa hormone pada ibu hamil yang menyebabkan resistensi insulin. Perempuan hamil yang belum pernah mengalami diabetes melitus, tetapi memiliki kadar glukosa darah cukup tinggi selama kehamilan dapat dikaitkan telah menderita DMG. Diabetes melitus tipe ini merupakan gangguan toleransi glukosa darah yang ditemukan pada saat hamil. Pada umumnya DMG menunjukkan adanya

gangguan toleransi glukosa yang relatif ringan sehingga jarang memerlukan pertolongan dokter. Tetapi kadar glukosa darah biasanya kembali normal setelah melahirkan

Etiologi

Etiologi atau penyebab DM yaitu genetik atau faktor keturunan, yang mana penderita DM yang sudah dewasa lebih dari 50% berasal dari keluarga yang menderita DM, dengan begitu dapat dikatakan bahwa DM cenderung diturunkan, bukan ditularkan. Faktor lainnya yaitu nutrisi, nutrisi yang berlebihan (*overnutrition*) merupakan faktor risiko pertama yang diketahui menyebabkan DM, semakin lama dan berat obesitas akibat nutrisi berlebihan, semakin besar kemungkinan mengalami DM. (Irwan, 2016)

B. Diabetes Melitus tipe 2

Pengertian DM tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit kronis yang ditandai dengan hiperglikemia kronis yang merupakan gangguan metabolisme dan endokrin yang kompleks dihasilkan dari interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, yang menyebabkan berbagai tingkat perubahan fungsi insulin pada jaringan perifer, serta disfungsi sel β pankreas. (Durruty, Sanzana and Sanhueza, 2019)

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan adanya gangguan sekresi insulin. Diabetes melitus tipe 2 ini akan muncul ketika terjadinya peningkatan resistensi terhadap kerja hormon insulin. Penyakit DM tipe 2 ini masih menjadi masalah kesehatan dunia yang serius dikarenakan prevelensi penyakit tersebut setiap tahunnya mengalami peningkatan. (Saini et al., 2022)

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit yang ditandai dengan ketidakmampuan tubuh untuk memproduksi insulin yang cukup, atau perkembangan resistensi insulin. Insulin merupakan hormon peptida yang diproduksi oleh sel beta di dalam pankreas, memfasilitasi penyerapan glukosa ke dalam sel dari darah, untuk mempertahankan kadar glukosa yang tepat. Akibatnya, produksi insulin yang tidak mencukupi atau resistensi insulin dapat memiliki komplikasi yang merugikan, termasuk penyakit makrovaskular seperti hipertensi, penyakit arteri koroner, serangan jantung dan

stroke; atau penyakit mikrovaskular seperti neuropati, nefropati, dan kanker. (Ferlita *et al.*, 2019)

Epidemiologi

Diabetes melitus adalah suatu penyakit metabolik penyebab kematian dengan urutan ketiga di dunia setelah kanker dan penyakit jantung. Diabetes melitus saat ini menjadi salah satu ancaman kesehatan global. Berbagai penelitian epidemiologi menunjukkan adanya kecenderungan peningkatan angka insidensi dan prevalensi DM tipe 2 di berbagai penjuru dunia. Organisasi *World Health Organization* (WHO) memprediksi adanya peningkatan jumlah pasien DM tipe 2 cukup besar pada tahun – tahun mendatang. Badan Kesehatan dunia WHO memprediksi kenaikan jumlah pasien DM tipe 2 di Indonesia dari 8,4 juta pada tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta pada tahun 2030. (PERKENI, 2021)

Internasional Diabetes Federation pada tahun 2021 mencatat terdapat 537 juta orang dewasa (umur 20 – 79 tahun) atau 1 dari 10 orang hidup dengan diabetes di seluruh dunia. Indonesia berada di posisi kelima dengan jumlah pengidap diabetes sebanyak 19,47 juta dengan prevalensi sebesar 10,6 %. Angka diprediksi semakin meningkat hingga mencapai 700 juta penderita di seluruh dunia pada tahun 2045. (IDF, 2021)

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) tahun 2003, diperkirakan penduduk Indonesia yang berusia di atas 20 tahun sebanyak 133 juta jiwa dengan prevalensi DM sebesar 14,7 % pada daerah urban dan 7,2 % pada daerah rural, sehingga diperkirakan pada tahun 2003 terdapat 8,2 juta

pasien DM di daerah rural. Berdasarkan pola pertumbuhan penduduk, diperkirakan bahwa pada tahun 2030, akan ada 194 juta penduduk yang berusia diatas 20 tahun. Asumsi prevalensi DM pada urban 14,7 % dengan 28 juta pasien DM dan rural 7,2 % dengan 13,9 juta pasien DM. Laporan Hasil Riset Kesehatan Daerah (RISKESDAS) tahun 2018 oleh Departemen Kesehatan menunjukkan peningkatan prevalensi DM menjadi 8,5 %. (PERKENI, 2021)

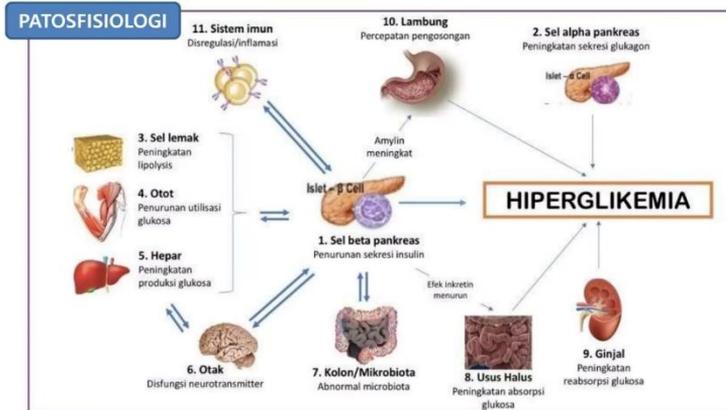
Patofisiologi

Hiperglikemia terjadi karena resistensi jaringan terhadap kinerja insulin kemudian diikuti dengan hiperinsulinemia sebagai bentuk dari kompensasi dalam mempertahankan kadar glukosa darah normal dalam keadaan toleransi glukosa terganggu. Apabila hal tersebut terus menerus berlanjut, maka pasokan insulin semakin tidak mencukupi sekalipun sekresi insulin telah dipicu, oleh karena itu terjadi penyakit DM tipe 2. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan jaringan dan organ tubuh luas, serta memicu berbagai komplikasi diabetes termasuk kerusakan pembuluh darah, neuropati dan retinopati (Faramarz, 2012)

Resistensi insulin pada sel otot dan hati, serta kegagalan sel beta pankreas merupakan patofisiologi kerusakan sentral dari DM tipe 2. Resistensi insulin akan menghambat pemakaian glukosa pada jaringan yang sensitif terhadap kerja insulin dan akan meningkatkan *output* glukosa hati, kedua hal tersebut mengakibatkan keadaan hiperglikemia. Peningkatan *output* glukosa hati menyebabkan

peningkatan kadar glukosa puasa, sedangkan penurunan penggunaan glukosa perifer menyebabkan hiperglikemia *post prandial*. (Powers, 2005)

Menurut Schwartz SS, *et al* (2016) secara garis besar patogenesis hiperglikemia disebabkan sebelas hal (*The Egregious Eleven*) ditunjukkan pada Gambar 1. di bawah ini :



Gambar 1 The Egregious Eleven (Schwartz et al., 2016)

a. Kegagalan sel beta pankreas

Saat diagnosis DM tipe 2 telah ditegakkan, fungsi sel β pankreas sudah sangat menurun.

b. Disfungsi sel alfa pankreas

Sel alfa pankreas adalah organ keenam yang berperan dalam hiperglikemia dan telah diketahui sejak tahun 1970. Sel alfa pankreas berfungsi untuk sintesis glukagon, pada saat keadaan puasa kadarnya di dalam plasma terjadi peningkatan, hal ini menyebabkan produksi glukosa hati dalam keadaan basal secara signifikan meningkat dibandingkan pada individu normal.

c. Sel lemak

Sel lemak yang resistensi pada efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan terjadinya peningkatan proses lipolisis dan kadar asam lemak bebas atau *free fatty acid* (FFA) di dalam plasma, peningkatan FFA merangsang proses glukoneogenesis serta mencetuskan resistensi insulin di hepar dan otot, sehingga mengganggu sekresi insulin, gangguan karena FFA disebut dengan lipotoksitas.

d. Otot

Pada penderita DM tipe 2 ditemukan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular, karena diakibatkan oleh gangguan fosforilasi tirosin, oleh karena itu terjadi gangguan transport glukosa dalam sel otot, penurunan oksidasi glukosa, dan penurunan sintesis glikogen.

e. Hepar

Penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat serta memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh hati meningkat.

f. Otak

Insulin adalah penekan nafsu makan yang kuat. Pada penderita obesitas baik dengan DM atau tanpa DM, ditemukan hiperinsulinemia yang merupakan mekanisme kompensasi dari resistensi insulin. Pada keadaan ini justru asupan makanan meningkat karena adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

g. Kolon/mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota di dalam kolon berkontribusi dalam kejadian hiperglikemia. Mikrobiota

usus terbukti berhubungan dengan DM tipe 1, 2, dan obesitas sehingga beberapa individu yang mengalami berat badan berlebih akan berkembang menjadi DM.

h. Usus halus

Glukosa yang dikonsumsi memicu respon insulin jauh lebih besar dibandingkan diberi secara intravena. Efek inkretin diperankan oleh dua hormon yaitu *glucagon-like polypeptide-1* (GLP-1) dan *gastric inhibitory polypeptide* (GIP). Penderita DM tipe 2 ditemukan defisiensi GLP-1 dan resistensi terhadap hormon GIP. Hormon inkretin juga dipecah oleh keberadaan enzim dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) sehingga hanya bekerja dalam beberapa menit.

i. Ginjal

Ginjal adalah organ yang diketahui berkorelasi dalam patogenesis DM tipe 2. Sekitar 90% dari glukosa yang terfiltrasi akan diserap kembali melalui peran enzim *sodium glucose co- transporter 2* (SGLT-2) pada bagian *convulved* tubulus proksimal, dan terdapat 10% akan diabsorpsi melalui peran SGLT-1 pada tubulus desenden dan asenden, oleh karena itu tidak ada glukosa dalam urin. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2, sehingga terjadi peningkatan kadar glukosa darah.

j. Lambung

Penurunan produksi amilin pada penderita DM adalah konsekuensi dari kerusakan sel β pankreas. Penurunan kadar amilin menyebabkan percepatan pengosongan lambung dan peningkatan absorpsi glukosa di usus halus, yang berkontribusi dengan peningkatan kadar glukosa

postprandial.

k. Sistem imun

Ditemukan bahwa sitokin menginduksi respon fase akut yang berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 dan berkaitan dengan komplikasi seperti aterosklerosis dan dislipidemia. Inflamasi sistemik derajat rendah berperan dalam induksi stres pada endoplasma karena peningkatan kebutuhan metabolisme untuk insulin.

Diabetes melitus tipe 2 ditandai dengan resistensi insulin perifer dan penurunan produksi insulin, disertai dengan inflamasi kronik derajat rendah pada jaringan perifer seperti adiposa, hepar dan otot. (PERKENI, 2021)

Faktor Resiko Perkembangan DM Tipe 2

Peningkatan jumlah penderita DM yang sebagian besar DM tipe 2, berkaitan dengan beberapa faktor yaitu faktor risiko yang tidak dapat diubah, faktor risiko yang dapat diubah dan faktor lain. Faktor risiko perkembangan DM tipe 2, dapat dilihat pada penjelasan dibawah ini :

a. Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan salah satu ciri khas dari DM tipe 2 yang terjadi ketika sel - sel tubuh tidak merespon insulin sebagaimana mestinya yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa dalam darah. Mekanisme resistensi insulin melibatkan kompleksitas interaksi antara faktor genetik dan lingkungan, serta proses inflamasi yang terjadi pada tingkat seluler. Resistensi insulin dapat ditentukan dari banyaknya glukosa yang masuk secara intravena (Bilous MD & Donelly MD, 2015)

b. Sindrom metabolik

Agregasi obesitas, hiperglikemia, hipertensi dan dislipidemia pada pasien diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler saat ini diistilahkan dengan sindrom metabolik (Bilous MD & Donelly MD, 2015).

Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan IMT > 23 dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200mg% (Elsayed *et al.*, 2023).

Peningkatan tekanan darah pada hipertensi berhubungan erat dengan tidak tepatnya penyimpanan garam

dan air, atau meningkatnya tekanan dari dalam tubuh pada sirkulasi pembuluh darah perifer (Fatimah, 2018).

Dislipidemia merupakan keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida > 250 mg/dL). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL (< 35 mg/dL) sering didapat pada pasien Diabetes (Fatimah, 2018).

c. Genetik

Faktor genetik pada kasus DM tipe 2 bersumber dari agregasi penyakit pada keluarga. Sekitar 10 % pasien yang menderita DM tipe 2 mempunyai saudara kandung yang sama – sama terkena penyakit tersebut. Angka pewarisan genetik pada kembar identik secara beragam diramalkan mencapai 33 – 90 % (17 – 37% pada kembar bukan identik). Namun interpretasi tersebut masih kontroversial sebagai bagian dari penjelasan angka pewarisan genetik yang lebih dipengaruhi faktor lingkungan dibandingkan dengan genetik. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

Seorang yang menderita DM diduga mempunyai gen diabetes. Diduga bahwa bakat DM merupakan gen resesif. Hanya orang yang bersifat homozigot dengan gen resesif tersebut yang menderita DM. (Fatimah, 2018)

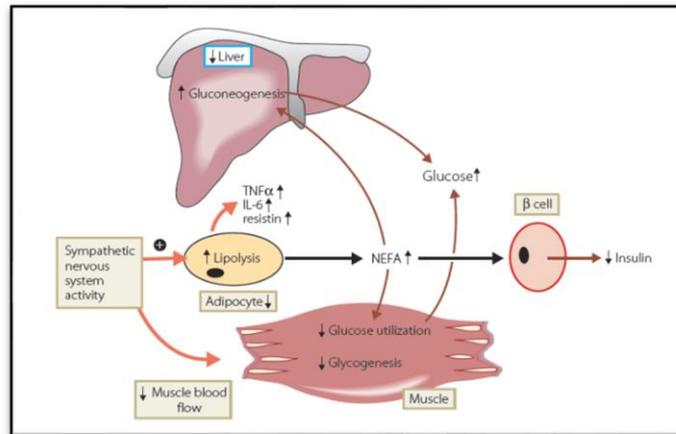
d. Olahraga Fisik dan Diet

Tingkat aktivitas fisik yang rendah mempengaruhi terjadinya DM tipe 2, olahraga meningkatkan sensitivitas insulin dan membantu untuk mencegah obesitas. Suatu studi

yang mendalam mengenai peran diet sebagai faktor risiko DM tipe 2 melibatkan lebih dari 10.000 partisipan berusia 35 – 55 tahun menemukan bahwa diet minuman bersoda, burger, sosis, dan rendah serat dalam porsi yang besar berkontribusi terhadap 5,7 % resistensi insulin sebagaimana ditelaah oleh model homeostasis model assessment (HOMA). (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

e. Hormon dan Sitokin

Lemak visceral membebaskan sejumlah besar non - esterified fatty acids (NEFAs) melalui lipolisis, yang meningkatkan glukoneogenesis dalam hati dan merusak penyerapan glukosa dan penggunaannya di otot. NEFAs juga dapat menghambat sekresi insulin dengan meningkatkan akumulasi trigliserida dalam sel β . Selain itu, jaringan adiposa menghasilkan sitokin, seperti tumor necrosis factor α (TNF- α), resistin dan interleukin 6 (IL-6), yang semuanya telah terbukti secara eksperimental untuk mengganggu kerja insulin. TNF- α terbukti menghambat aktivitas tirosin kinase pada reseptor insulin dan menurunkan ekspresi transporter glukosa GLUT - 4. Adiponektin adalah hormon anti - inflamasi dan insulin – sensitizing, yang disekresikan hanya oleh sel-sel lemak. Hal ini dapat menekan glukoneogenesis hepatic dan menstimulasi oksidasi asam lemak di hati dan otot rangka, serta meningkatkan penyerapan glukosa otot dan pelepasan insulin dari sel β (Gambar 2). Resistin adalah - hormon adiposit yang dikeluarkan yang meningkatkan resistensi insulin. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)



Gambar 2 Mekanisme Resistensi Insulin pada Diabetes Melitus Tipe 2 (*Bilous MD & Donelly MD, 2015*)

Resistensi insulin dan disfungsi sel β adalah penyebab awal intoleransi glukosa. Terdapat banyak perdebatan mengenai apakah cacat primer juga berpengaruh pada proses ini. Dalam prakteknya, resistensi insulin dan disfungsi sel β bervariasi antara pasien, serta selama perjalanan penyakit. Biasanya ada penurunan baik sensitivitas insulin dan sekresi insulin pada pasien dengan toleransi glukosa terganggu (IGT) yang meningkat dan faktor lingkungan dan genetik berkontribusi untuk proses ini. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

f. Sistem Vaskular

Hiperglikemia kronis dan resistensi insulin dapat memberikan dampak yang signifikan pada sistem vaskular, termasuk endothelium pembuluh darah. Proses glikasi yang dipercepat oleh glukosa darah yang tinggi dapat menyebabkan kerusakan endothelium pembuluh darah,

meningkatkan resiko aterosklerosis, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler lainnya pada pasien DM tipe 2.

Pada pasien DM Tipe 2, sitokin memiliki banyak peranan salah satunya yaitu sebagai penanda (marker) dalam darah untuk respons fase akut seperti C-reaktif dan asam sialik yang mengalami peningkatan. Penanda ini terbukti memiliki kadar yang tinggi pada pasien aterosklerosis, hipotesis umum yang berkembang adalah inflamasi atau peradangan dapat menjadi precursor dan penghubung yang lazim antara diabetes dan penyakit arteri coroner (Bilous MD & Donnelly MD, 2015).

g. Hipotesis fenotipe kuat

Hubungan antara berat lahir rendah dengan perkembangan DM tipe 2 kemudian mengarah pada hipotesis adanya hubungan antara kurang gizi (malnutrisi) janin dengan gangguan perkembangan sel β dan resistensi insulin pada masa dewasa. Asupan nutrisi yang berlebihan pada masa dewasa akan berdampak terhadap terjadinya obesitas yang dapat menimbulkan masalah pada gangguan toleransi glukosa dan pada akhirnya mengalami DM tipe 2. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

h. Hipotesis akselerator

Hipotesis akselerator ditujukan untuk tipe DM tipe 2 yang pada dasarnya disebabkan oleh faktor kerusakan sel β . Tiga jenis akselerator yang diajukan adalah sebagai berikut:

- 1) Konstitusi (individu yang mengalami peningkatan apoptosis sel β)
- 2) Resistensi insulin (ditandai dengan ketidakaktifan fisik dan perlemakan viseral).
- 3) Autoimun (terutama mengenai pasien yang berusia lebih muda dan terkait dengan alel rentan HLA. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015))

i. Disfungsi sel β

Diabetes melitus tipe 2 terjadi karena kemunduran progresif sel β ditambah dengan peningkatan resistensi insulin bila sel β mampu mengompensasinya. Pada saat didiagnosis fungsi sel β telah berkurang sekitar 50% dan terus menurun meskipun dengan terapi. (Bilous MD & Donnelly MD, 2015)

j. Sistem Muskuloskeletal

Resistensi insulin dan hiperglikemia memiliki dampak yang signifikan pada sistem muskuloskeletal. Pada pasien DM tipe 2, peningkatan resistensi insulin dan hiperglikemia dapat menyebabkan penurunan massa otot, risiko osteoporosis, dan peningkatan kelemahan otot yang semuanya berkontribusi terhadap penurunan kualitas hidup dan peningkatan risiko cedera. (Andreassen, 2014)

C. Advanced Glicated End Products

Definisi AGEs

Advanced glicated end products adalah kelas heterogen protein terglykasi dan lipoprotein yang diproduksi secara endogen atau diturunkan secara eksogen. Produksi AGE endogen terjadi melalui reaksi Maillard kompleks. Suatu penanda reaksi endogen tersebut yaitu glukosa pereduksi mengalami serangkaian reaksi non enzimatis (tanpa melibatkan katalis biologis) yang mengarah pada pengembangan senyawa karbonil reaktif dan glikooksidasi protein, lipid, dan asam nukleat. Metabolisme glukosa selama glikolisis menyebabkan produksi methylglyoxal, zat antara karbonil dalam produksi AGEs tertentu. Dalam kondisi stres oksidatif, glukosa pereduksi, asam amino, dan lipid mengalami autooksidasi untuk menghasilkan senyawa karbonil reaktif tambahan dan meningkatkan produksi AGEs yang menyebabkan akumulasi jaringan. (Fishman et al., 2018)

Advanced glicated end products adalah molekul heterogen yang berpotensi berbahaya dari produk ireversibel yang berasal dari glykasi nonenzimatis. Advanced glicated end products dapat dibentuk secara endogen atau disediakan oleh sumber eksogen dalam kondisi normal dan patologis. Implikasi patologis AGEs dianggap berasal dari kemampuan mereka untuk menghasilkan spesies oksigen reaktif (ROS) dan nitrogen (RNS), serta stres oksidatif dan peradangan yang menyebabkan perubahan protein struktural dan fungsional,

disfungsi seluler dan apoptosis, dan akhirnya cedera multi jaringan atau organ. Tautan silang yang dibentuk oleh interaksi AGEs dengan receptors for advanced glycated end products (RAGEs) telah ditemukan selama pengembangan dan perkembangan berbagai penyakit terkait penuaan, seperti diabetes, komplikasi kardiovaskular, malfungsi ginjal, osteoporosis, kanker, penyakit neurodegeneratif, dan gangguan hati. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Pembentukan AGEs

Pembentukan AGEs dapat terjadi melalui dua cara, yang pertama yaitu pembentukan AGE secara endogen. Advanced glycated end products endogen mewakili adduct yang diproduksi dan terakumulasi perlahan di dalam tubuh selama proses penuaan normal dan di bawah tekanan oksidatif, inflamasi, dan kondisi hiperglikemik yang sering diamati pada diabetes melitus dan sindrom metabolik lainnya. Advanced glycated end products endogen dibentuk oleh reaksi glikasi nonenzimatik atau dikenal juga sebagai reaksi Maillard, antara gugus karbonil gula pereduksi dan gugus amino bebas (N-terminal, lisin, atau residu arginin) dari protein atau (adenin atau guanin) dari asam nukleat. Reaksi ini diikuti oleh reaksi adisi nukleofilik yang sangat reversibel untuk menghasilkan adisi basa Schiff yang reversibel yang disusun kembali menjadi produk Amadori yang lebih stabil dan terikat secara kovalen (misalnya, hemoglobin A1c). Kemudian, produk Amadori mengalami penataan ulang, dehidrasi, dan reaksi oksidasi untuk membentuk produk ireversibel AGEs di dalam tubuh. Selain glikasi nonenzimatik,

AGEs dapat dibentuk melalui jalur poliol dan peroksidasi lipid dengan adanya dan tidak adanya hiperglikemia, tergantung pada jenis substrat, konsentrasi reaktan, waktu paparan, dan konteks sel inang. (Goldin *et al.*, 2006; Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Advanced glycosylated end products dapat terbentuk pada hampir semua protein tubuh dan terakumulasi pada tingkat yang lebih tinggi dalam jaringan seperti kulit, lensa kristal, dan membran basal glomerulus (Fishman *et al.*, 2018). Pada subjek sehat, kadar produk terglykasi protein plasma kurang dari 3%. Di sisi lain, dalam situasi patologis seperti DM, tingkat ini dapat meningkat menghasilkan perkembangan fenotip patologis. Efek patologis dari AGEs terkait dengan kemampuannya untuk meningkatkan stres oksidatif dan peradangan dengan mengikat di reseptor permukaan sel atau ikatan silang dengan protein tubuh serta mengubah struktur dan fungsinya. (Twarda-clapa *et al.*, 2022)

Berbagai faktor terlibat dalam mempromosikan pembentukan AGE. Faktor-faktor ini termasuk konsumsi alkohol yang berlebihan dan berkepanjangan, merokok, asupan diet tinggi lemak, kalori, makanan olahan secara ekstensif, status ginjal, ketidakseimbangan homeostatis, peradangan, hiperglikemia, dan stres oksidatif. Kadar glukosa darah yang terus menerus tinggi pada pasien DM tipe 2, meningkatkan cadangan substrat untuk mempercepat pembentukan AGE dan mengaktifkan protein kinase C dan oksidase NADPH, menghasilkan ROS. Selain itu, stres

oksidatif yang meningkat dapat bertindak sebagai katalis untuk merangsang akumulasi AGE yang mengakibatkan kondisi patofisiologis yang memburuk. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Pembentukan AGEs secara eksogen melalui produksi dan akumulasi AGE yang dirangsang oleh berbagai faktor, termasuk merokok tembakau, logam transisi, dan zat pereduksi. Advanced glicated end products eksogen ditemukan dalam tingkat tinggi diet barat modern, sebagai hasil dari metode pengolahan makanan termasuk sterilisasi, microwave, dan memanggang. (Li *et al.*, 2020)

Selain dari makanan dan asap tembakau, AGEs juga terbentuk dalam makanan mentah yang berasal dari hewan, tetapi jumlahnya meningkat dengan metode pengolahan terutama secara termal. Memanggang, membakar, dan menggoreng menjadi pemicu pembentukan AGE. Proses-proses ini seringkali merupakan tahap persiapan yang sangat diperlukan untuk produk makanan modern, karena meningkatkan rasa, warna, penampilan, memperpanjang umur simpan, dan mengurangi penyakit yang ditularkan melalui makanan. Makanan olahan seperti dalam diet modern (misalnya, campuran kering atau sup kalengan) kaya akan gula dan protein yang selama pemrosesan termal mengalami reaksi Maillard, yang mengarah ke pembentukan AGE yang cepat. (Twarda-clapa *et al.*, 2022)

Jumlah AGEs dalam sumber eksogen biasanya jauh lebih tinggi daripada AGEs yang diproduksi secara endogen. Asupan makanan dan minuman dengan AGEs eksogen

tingkat tinggi menciptakan masalah kesehatan yang lebih banyak daripada AGEs yang diproduksi secara endogen. Advanced glicated end products eksogen dan endogen memiliki fungsi biologis yang sama dan berpotensi bertindak secara sinergis untuk merangsang stres oksidatif, peradangan, dan kerusakan sel, berkontribusi pada patofisiologi yang merugikan. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Mekanisme kompleks pembentukan AGE, serta berbagai macam prekursor, menghasilkan banyak molekul AGE yang beragam secara kimiawi yang sejauh ini telah diidentifikasi dalam darah manusia, jaringan, dan makanan. (Twarda-clapa *et al.*, 2022)

Mekanisme Kerja AGEs

Advanced glicated end products dapat mengikat sejumlah protein ekstraseluler dan intraseluler dalam berbagai jenis sel. Reseptor AGE permukaan sel dapat dipisahkan menjadi dua jenis utama tergantung pada efek hilir AGE yang mengikat aktivasi. Mereka yang terlibat dalam endositosis, kerusakan, dan penghapusan AGEs dari sirkulasi; dan mengaktifkan respons seluler pro-inflamasi. *Advanced glicated end-product receptor 1 (AGER1)*, prototipe untuk kelas sebelumnya, memiliki peran tambahan dalam menghambat produksi spesies oksigen reaktif dan mekanisme pertahanan seluler. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Receptors for advanced glicated end products (RAGE) adalah reseptor permukaan sel multiligand dalam superfamili imunoglobulin. Umumnya, RAGEs diekspresikan secara luas di berbagai sel, seperti sel endotel, makrofag/monosit,

neutrofil, limfosit, mikroglia, astrosit, dan neuron, serta organ, seperti otak, jantung, paru-paru, ginjal, dan hati. Namun, dalam kondisi patologis, RAGE dapat diregulasi dan berpartisipasi dalam berbagai patofisiologi terkait penuaan, seperti DM tipe 2 onset dewasa, gangguan kardiovaskular, infark miokard, gagal ginjal kronis, pankreatitis, kanker, penyakit Alzheimer (AD), penyakit Parkinson (PD), fibrosis hati, dan cedera jaringan yang dimediasi alcohol. (Wautier, Guillausseau and Jean Luc T, 2017)

RAGE diekspresikan secara luas, meskipun pada tingkat rendah, dalam berbagai jenis sel termasuk makrofag, sel mesangial dan mononuklear, sel otot polos, sel endotel, neuron tertentu, hepatosit, dan podosit dengan ekspresi meningkat sebagai respons terhadap stres seluler. (Goldin *et al.*, 2006)

Interaksi AGE-RAGE memicu jalur pensinyalan intraseluler dan ekstraseluler melalui aktivasi kinase yang diatur sinyal ekstraseluler 1 dan 2 (ERK1 / 2), protein kinase teraktivasi mitogen (MAPK), fosfoinositida 3-kinase (PI3K), protein kinase B (AKT), NADPH oksidase, dan faktor nuklir- κ B (NF- κ B). Aktivasi protein-protein ini biasanya meningkatkan stres oksidatif dan peradangan yang pada gilirannya, mendorong ekspresi RAGE yang positif, berkontribusi pada perkembangan penyakit kronis. Selain AGE, RAGE juga mengikat beragam ligan, seperti anggota keluarga protein S100, peptida amiloid- β (A β), prion, dan kelompok protein B1 mobilitas tinggi (HMGB1), yang mengubah fungsi seluler dan

berkontribusi pada berbagai patofisiologi. (Dhumale, Waghela and Pathak, 2015)

Selain RAGE, AGE dapat berinteraksi dengan reseptor permukaan sel lain yang memiliki fungsi kebalikan dari RAGE. Reseptor permukaan sel AGE ini termasuk AGE-R1, AGE-R2, AGE-R3, dan reseptor pemulung seperti reseptor pemulung makrofag, reseptor pemulung kelas B tipe I dan II (SR-BI, SR-BII), dan kelompok diferensiasi 36 (CD36). (Bongarzone *et al.*, 2017) Interaksi AGEs dengan reseptor ini dapat meningkatkan katabolisme dengan pembersihannya dapat memodulasi endositosis dan degradasi, serta mekanisme pertahanan yang berpotensi adaptif dalam tubuh untuk mengurangi efek merugikan dari peningkatan produk glikasi. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Modifikasi protein oleh AGEs

a. Modifikasi protein ekstraseluler

Modifikasi protein ekstraseluler oleh AGEs dapat mengubah struktur, fungsi, dan sifat jaringan normal, serta memicu respons inflamasi. Kolagen, elastin, dan laminin adalah protein struktural utama membran basal dan jaringan ikat. Waktu paruh dan komposisi asam amino yang Panjang membuat molekul-molekul ini sangat rentan terhadap modifikasi oleh AGEs. Molekul kolagen terglikasi resisten terhadap pencernaan proteolitik dan membentuk ikatan silang dengan protein ekstraseluler lainnya. Hal ini menyebabkan penurunan fleksibilitas dinding pembuluh darah dan kekakuan pembuluh darah. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

Advanced glycated end products adalah molekul berumur panjang yang terbentuk secara ireversibel yang ditemukan dalam sistem peredaran darah dan jaringan, terutama yang memiliki protein tahan lama seperti kristal lensa, tulang rawan, membran basal glomerulus, dan matriks ekstraseluler. Pengikatan silang AGEs dengan protein matriks ekstraseluler, termasuk laminin, elastin, dan kolagen, dapat mengubah elastisitas dan fungsi jaringan. Tingkat ikatan silang AGE yang lebih tinggi umumnya terdeteksi pada model hewan percobaan dan sampel jaringan otopsi dari orang yang menua atau menderita kanker, obesitas, atau komplikasi diabetes (Genuth *et al.*, 2015). Selain protein berumur panjang, AGEs dapat berikatan dengan protein dengan waktu paruh pendek seperti serum albumin, sehingga mengaktifkan RAGEs dan menginduksi respon inflamasi yang diikuti dengan disfungsi protein dan kerusakan sel. (Rondeau and Bourdon, 2011)

b. Modifikasi protein intraseluler

Akumulasi AGEs intraseluler terjadi di retikulum endoplasma, yang menyebabkan stres yang dapat mengganggu proses pelipatan protein normal. Secara bertahap, AGEs terakumulasi selama proses penuaan melalui aktivitas metabolisme dan glikasi normal. Pengumpulan AGEs dari sumber endogen atau eksogen dapat berdampak negatif pada fungsi banyak sel di seluruh tubuh yang akan menghasilkan respons seluler beragam dan akhirnya mengalami kerusakan serta degenerasi seluler. Akumulasi AGE intraseluler dapat merangsang glikasi protein

menyimpang, pelipatan protein abnormal, agregasi protein tidak teratur atau oligomer, peningkatan stres oksidatif dan peradangan serta jalur pensinyalan apoptosis yang diregulasi. Perubahan ini dapat berkontribusi pada inaktivasi protein, stres retikulum endoplasma (ER), disfungsi mitokondria, apoptosis sel, dan kerusakan organ. Kerusakan organ yang dapat terjadi pada jaringan saraf, akumulasi AGE menginduksi glikasi protein α -synuclein sehingga menyebabkan disfungsi protein disertai dengan agregasi oligomer protein berbahaya yang mampu memulai dan mengembangkan penyakit neurodegeneratif. (Rungratanawanich *et al.*, 2021)

***Advanced glycated end products* dan penyakit terkait penuaan**

***a. Advanced glycated end products* dan DM**

Hiperglikemia kronis sering diamati pada manusia dengan subjek DM yang menunjukkan peningkatan pembentukan AGE, kadar AGE serum, ekspresi RAGE, dan interaksi AGE-RAGE. Perubahan yang terjadi menyebabkan peningkatan stres oksidatif, resistensi insulin, peradangan, disfungsi sel β pankreas dengan apoptosis, dan akhirnya menimbulkan komplikasi DM seperti retinopati, neuropati, kardiomiopati, komplikasi mikrovaskular, dan nefropati. (Yang *et al.*, 2019)

Diet AGEs telah ditemukan untuk mengganggu dan menurunkan ekspresi sirtuin1 (SIRT1) sehingga menghasilkan asetilasi dan inaktivasi reseptor aktif proliferasi peroksisom γ reseptor gamma coactivator-1 α (PGC1 α), pengatur utama

metabolisme mitokondria. *Advanced glycated end products* juga merangsang produksi ROS mitokondria dan c-Jun terminal protein kinase (JNK) dan aktivitas oksidase NADPH untuk menginduksi disfungsi mitokondria dan stres oksidatif. Selanjutnya, peningkatan stres oksidatif dan ekspresi JNK/MAPK dapat berkontribusi pada disfungsi sel β pankreas dengan apoptosis, gangguan sekresi insulin yang diinduksi glukosa, dan resistensi insulin yang merupakan ciri utama DM tipe 2. Pembatasan diet AGEs dapat mengurangi atau membalikkan peningkatan sensitivitas insulin dan meningkatkan ekspresi AGE-R1 dan SIRT1 sambil menekan NF- κ B, tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), leptin, dan AGEs serum pada DM tipe 2. (Uribarri *et al.*, 2011)

Advanced glycated end products memainkan peran penting dalam komplikasi mikrovaskular diabetik dengan menghubungkan protein matriks ekstraseluler sehingga mengubah elastisitas, struktur, dan fungsi pembuluh darah. Selain itu, interaksi AGE-RAGE lebih lanjut memicu apoptosis pericyte, peradangan dan permeabilitas pembuluh darah, dan kerusakan penghalang jaringan darah. Sebaliknya, penghambatan RAGE oleh RAGE antiserum dapat mencegah toksisitas yang diinduksi oleh AGEs pada komplikasi mikrovaskular DM. (Lim *et al.*, 2008)

b. Advanced glycated end products dan penyakit kardiovaskuler

Advanced glycated end products dapat merangsang komplikasi kardiovaskular dengan hiperglikemia dan tanpa

hiperglikemia. Akumulasi dan paparan AGEs memperburuk stres oksidatif dan peradangan serta memulai oksidasi lipoprotein densitas rendah (LDL), yang berbahaya bagi fungsi kardiovaskular. Dalam pembuluh darah, akumulasi AGEs juga berinteraksi dengan sel otot mononuklear, endotel, dan otot polos, mengakibatkan disfungsi seluler, kerusakan jaringan, dan perkembangan aterosklerosis. Pada infark miokard akut, peningkatan ekspresi RAGE dan interaksinya dengan AGEs, HMGB1, dan S100 menginduksi apoptosis kardiomyosit dengan mengaktifkan jalur mitogen activated protein kinase (MAPK). Selain itu, tingkat sirkulasi AGEs yang lebih tinggi berkorelasi positif dengan kejadian gangguan kardiovaskular dan tingkat keparahan aterosklerosis koroner dan penyakit arteri koroner terlepas dari status diabetes menunjukkan peran kausal AGEs dalam penyakit kardiovaskular. (Goldin *et al.*, 2006)

c. *Advanced glycated end products* dan penyakit Ginjal

Ginjal adalah organ yang sangat terspesialisasi yang menyerap kembali banyak molekul penting, termasuk air dan garam, sambil membuang senyawa yang berpotensi beracun untuk melindungi tubuh. Akumulasi AGEs di ginjal dapat meningkatkan stres oksidatif dan peradangan, berkontribusi pada gagal ginjal. Pada manusia, serum mengandung peptida AGE dan adduct AGE. Peptida AGE umumnya disaring oleh glomeruli ginjal dan selanjutnya diserap kembali oleh tubulus proksimal dan dihilangkan dari tubuh dalam bentuk adduct AGE bebas dalam urin. Peningkatan AGEs yang bersirkulasi dapat terakumulasi di glomeruli ginjal dan meningkatkan

produksi kolagen dan laminin dalam matriks ekstraseluler bersama dengan penuaan tubular proksimal, stres oksidatif, dan proses inflamasi. Di sisi lain, penyakit ginjal akut/kronis dan gagal ginjal stadium akhir dapat mengurangi pembersihan AGE yang mengakibatkan sel glomerulus dan tubular terpapar AGEs yang berpotensi berbahaya untuk waktu yang lama karena tingkat filtrasi glomerulus yang lebih rendah. Perubahan ini menyebabkan perkembangan yang dipercepat dengan kerusakan ginjal dan nefropati bersamaan dengan jumlah AGEs yang lebih banyak dalam sirkulasi. (Rabbani and Thornalley, 2018)

d. Advanced glicated end products dan obesitas

Advanced glicated end products dengan interaksi AGE-RAGE dapat meningkatkan stres oksidatif dan peradangan berkontribusi pada percepatan perkembangan komplikasi terkait obesitas seperti peningkatan AGEs serum, resistensi insulin, akumulasi AGE, dan peningkatan sitokin proinflamasi pada jaringan adiposa. Konsumsi diet AGEs dapat meningkatkan obesitas berhubungan dengan peningkatan berat badan. Jaringan adiposa juga menghasilkan ligan RAGE molekuler (seperti HMGB-1) dan molekul yang dapat diinduksi RAGE (misalnya, MCP-1 dan IL-6). Setelah interaksi RAGE, molekul-molekul yang terikat ini mengaktifkan produksinya sendiri di jaringan adiposa. Agregat AGEs dapat mengaktifkan jalur JNK, I κ -B kinase (IKK), NF- κ B, dan TNF- α untuk memicu insulin hipotalamus dan resistensi leptin, menghasilkan disfungsi hipotalamus, kontrol energi yang tidak seimbang, dan kemudian peningkatan konsumsi

makanan dan berat badan dengan obesitas dan sindrom metabolic. (Sergi *et al.*, 2021)

e. *Advanced glycated end products* dan osteoporosis

Massa tulang tubuh ditentukan oleh keseimbangan antara osteoklas dan osteoblas yang terlibat dalam pengaturan pembentukan tulang, diferensiasi, dan apoptosis sebagai respons terhadap berbagai rangsangan. Dalam tulang, akumulasi AGEs dapat meningkatkan pembentukan osteoklas sekaligus menurunkan pertumbuhan dan diferensiasi osteoblas. *Advanced glycated end products* dapat meningkatkan level osterix, sebuah faktor transkripsi yang mendorong diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang. Akumulasi AGE kronis menginduksi apoptosis osteoblas melalui aktivasi proapoptosis caspase-3, MAPK, dan generasi ROS intraseluler menunjukkan peran rumit AGEs dalam fisiologi dan remodeling tulang. Beberapa kondisi, termasuk penuaan, diabetes, gagal ginjal, merokok tembakau, dan konsumsi alkohol berlebihan yang menginduksi akumulasi AGE dan interaksi AGE-RAGE, merupakan faktor risiko peningkatan patah tulang dan osteoporosis. (Zhu *et al.*, 2018)

f. *Advanced glycated end products* dan kanker

Peningkatan jumlah AGEs diamati pada jaringan tumor pada kanker. Interaksi AGEs dan AGE-RAGE yang meningkat menyediakan tautan ke inisiasi, perkembangan, migrasi, dan metastasis kanker. Pengikatan AGEs ke RAGE memicu glikasi matriks ekstraseluler, NADPH aktivitas oksidase, hipoksia lokal, ekspresi VEGF, dan aktivasi NF κ B untuk menghasilkan stres oksidatif dan peradangan mendukung lingkungan mikro

kanker dan mendorong angiogenesis dan proliferasi tumor. Ekspresi RAGE yang berlebihan dan interaksinya dengan ligan dikaitkan dengan berbagai jenis kanker. RAGE sangat diregulasi dalam kanker payudara, ovarium, dan pankreas metastatik dan agresif, bertindak sebagai promotor perkembangan prekursor pramaligna menjadi karsinoma invasif. Pada karsinoma hepatoseluler (HCC), ekspresi berlebih RAGE dan interaksi dengan HMGB1 menginduksi aktivasi makrofag terkait tumor dan ekspresi NF κ B untuk mendorong proliferasi, invasi, dan metastasis tumor. RAGE juga berkontribusi pada transisi sel epitel-mesenkim dan migrasi sel, yang berhubungan dengan invasi tumor, metastasis pada kanker serviks dan osteosarcoma serta berperan RAGE yang berkontribusi dalam keganasan tumor. Selanjutnya, pada perokok meningkatkan kadar RAGE berkorelasi positif dengan perkembangan sel skuamosa rongga mulut, paru-paru, dan karsinoma payudara. (Su *et al.*, 2015)

g. *Advanced glycated end products* dan penyakit hati

Hati memainkan peran penting dalam metabolisme dan sintesis berbagai molekul penting serta protein yang dibutuhkan untuk banyak organ lainnya. Peranan tersebut terlibat dalam katabolisme dan penghapusan AGEs yang bersirkulasi menggunakan sel endotel sinusoidal hati dan sel Kupffer. Fungsi hati menurun selama proses penuaan dan berbagai penyakit hati yang mengakibatkan akumulasi AGEs atau agregatnya. Akumulasi AGE intraseluler diamati pada model hewan dengan steatosis hati dan penyakit hati lanjut

lainnya, seperti peradangan hati (steatohepatitis) dan fibrosis/sirosis. Akumulasi AGEs dalam hepatosit dapat merangsang apoptosis dan peradangan, yang menyebabkan disfungsi seluler, steatosis, dan akhirnya penyakit hati berlemak *non alcohol Fatty liver disease* (NAFLD). *Advanced glycated end products* endogen dan eksogen memprovokasi inisiasi dan perkembangan NAFLD. Konsumsi diet AGEs dari sumber seperti diet yang diperkaya fruktosa atau sukrosa dan/atau minuman ringan yang dapat memperburuk fibrosis hati lebih cepat daripada konsumsi AGEs endogen. (Lim *et al.*, 2008)

h. *Advanced glycated end products* dan penyakit terkait mikrobioma usus

Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam mengatur fungsi tubuh dengan memproduksi beragam metabolit dan memengaruhi sumbu usus, hati, otak dan jalur lain, seperti jalur sistem kekebalan tubuh. Komposisi dan fungsi flora usus dapat dipengaruhi oleh faktor endogen dan eksogen, terutama konsumsi makanan dengan tingkat AGEs diet yang berbeda. Di dalam tubuh, kurang dari 30% AGEs diet diserap di usus setelah konsumsi, dan kurang dari 15% diekskresikan dalam urin dan feses. Sisa AGEs yang tidak diserap terdegradasi oleh mikroorganisme usus. Mikrobiota usus menghasilkan enzim deglikasi untuk mencerna AGEs, yang digunakan untuk produksi energi. Hasil dari mekanisme ini, AGEs yang tidak terserap dapat berperan dalam memodulasi komposisi dan jumlah mikroflora usus. *Advanced glycated end products* endogen dapat memodifikasi komposisi mikrobiota usus dengan memicu pertumbuhan mikrobioma

tertentu, yang mengakibatkan hilangnya keanekaragaman mikroba dan peningkatan kemungkinan kebocoran usus. Akumulasi AGEs yang meningkat dapat meningkatkan disfungsi penghalang usus, permeabilitas usus, dan translokasi bakteri dengan merangsang produksi dan pelepasan sitokin proinflamasi. Mikroflora usus termodulasi AGE berkaitan dengan patogenesis DM tipe 2, obesitas, penyakit neurodegeneratif seperti AD, dan gagal ginjal stadium akhir. Pembatasan diet AGE dapat meningkatkan komposisi mikroba usus dan selanjutnya melemahkan kondisi penyakit. (Yacoub *et al.*, 2017)

i. *Advanced glycated end products* dan penyakit neurodegeneratif

Otak adalah organ yang sangat terspesialisasi dengan fungsi motorik, perilaku, neurokognitif, dan eksekutif yang diatur secara ketat. Otak tidak memiliki enzim / protein pertahanan atau pelindung dibandingkan dengan jaringan perifer seperti hati dan ginjal. Dalam kondisi normal, otak dilindungi oleh sistem fungsional khusus, yaitu *blood-brain barrier* (BBB). Di otak, AGEs dapat diproduksi sebagai akibat dari peningkatan stres oksidatif selama penuaan atau paparan kronis terhadap agen beracun seperti alkohol (etanol), diet Barat tinggi lemak yang mengandung asam lemak dan minuman ringan bergula. Stres oksidatif juga dapat dihasilkan karena pembentukan AGE di otak. Secara signifikan atau nyata diekspresikan di banyak area otak, seperti korteks, hippocampus, serebelum, dan substantia nigra. Akumulasi AGEs dan interaksi AGE-RAGE sangat menginduksi gliosis

reaktif dan jalur proinflamasi NF- κ B, yang menyebabkan stres seluler, gliosis teraktivasi, dan akhirnya degenerasi neuron. (Srikanth *et al.*, 2011)

j. *Advanced glycated end products* dan penyakit Parkinson

Advanced glycated end products diet mempromosikan pembentukan AGE di substansia nigra. *Advanced glycated end products* yang terhubung dengan α -synuclein di otak, menghasilkan agregasi oligomer toksik α -synuclein. Selain itu, RAGE dapat berinteraksi dengan S100 di otak PD, mengaktifkan jalur pensinyalan NF- κ B dan TNF- α untuk mendorong kematian neuron dopaminergik dan degenerasi saraf berikutnya pada PD. AGE-albumin, produk AGE yang paling melimpah di otak PD manusia, disintesis oleh sel mikroglial yang teraktivasi. Agregat AGE-albumin meningkatkan RAGE, mengarah ke apoptosis neuron dopamin primer di otak. (Sharma *et al.*, 2020)

k. *Advanced glycated end products* dan Alzheimer (AD)

Berbagai bentuk AGE secara nyata diagregasi dalam plak saraf di otak serta dalam serum dan cairan serebrospinal (CSF) dalam model eksperimental dan otak yang diotopsi dari pasien AD dibandingkan dengan kontrol yang sesuai. Akumulasi AGEs dapat mempercepat pembentukan protein prekursor A β , amiloid (APP) dan menginduksi hiperfosforilasi dan ikatan silang AGE-A β , yang menyebabkan peningkatan agregat ini. AGEs juga menekan ekspresi SIRT1 dan menstimulasi inducible nitric oxide synthase (iNOS) dan caspase-3 untuk meningkatkan apoptosis neuron dan/atau

degenerasi dengan peningkatan gliosis. Salah satu adisi AGE-protein yang paling melimpah di otak adalah adisi AGE-albumin, yang dikonfirmasi oleh analisis spektral massa, dan menyebabkan overekspresi RAGE pada neuron primer di otak AD manusia. (Sharma *et al.*, 2020)

Hubungan Advanced Glicated End Product dengan DM tipe 2

Diabetes Melitus ini menyebabkan kadar glukosa darah meningkat melebihi batas normal atau disebut hiperglikemia, glukosa darah yang tinggi akan menempel pada dinding pembuluh darah. Setelah itu, terjadi proses oksidasi, glukosa darah akan bereaksi dengan protein dari dinding pembuluh darah yang menimbulkan AGEs. Advanced glicated end product merupakan zat yang dibentuk dari kelebihan glukosa dan protein yang saling berikatan. Keadaan ini merusak dinding bagian dalam dari pembuluh darah, dan menarik lemak yang jenuh atau kolesterol menempel pada dinding pembuluh darah, sehingga reaksi inflamasi terjadi. (Tanto and Hustrini, 2014)

Kadar glukosa darah yang tinggi dapat merusak sel dengan salah satu cara yaitu melalui pembentukan AGEs . Pada DM tipe 2 pembentukan AGEs akan meningkat karena peningkatan kadar glukosa dalam darah. Risiko komplikasi pada penderita diabetes melitus berhubungan dengan kadar AGEs. Hiperglikemia meningkatkan interaksi antara glukosa

dengan molekul penyusun sel (protein, lemak). Interaksi ini menghasilkan produk modifikasi yang disebut AGEs, yang akan terakumulasi dalam jaringan terutama di mikrovaskular dan makrovaskular. Peningkatan akumulasi AGEs menjadi salah satu penyebab komplikasi lokal maupun sistemik pada penderita DM. (Goldin *et al.*, 2006)

Hiperglikemia menginduksi stres oksidatif intraseluler yang dianggap sebagai penghubung untuk semua komplikasi terkait DM. Peningkatan masuknya glukosa seluler mendukung metabolisme melalui jalur glikolitik meningkatkan aliran elektron dalam rantai pernapasan mitokondria, yang berhubungan dengan generasi spesies oksigen reaktif (ROS), terutama anion superoksida yang mengakibatkan peningkatan ekspresi dan aktivitas polipoli (ADP-ribosa) polimerase, sebagai mekanisme adaptif yang melindungi terhadap kerusakan DNA. Hal ini, mengarah pada modifikasi struktur gliseraldehida-3-fosfat dehidrogenase oleh poli-ADP-ribosilasi. Gangguan aliran glikolisis menyimpang gliseraldehida 3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat ke pembentukan methylglyoxal (MGO), oksoaldehida yang sangat reaktif yang berinteraksi dengan protein, fosfolipid dan asam nukleat, yang mengarah ke pembentukan ireversibel AGEs. (Passarelli & Machado, 2022)

D. Myostatin Serum

Defenisi dan Regulasi Gen Myostatin dalam perkembangan Otot Rangka

Myostatin, juga dikenal sebagai Growth Differentiation Factor-8 (GDF-8), adalah anggota keluarga Transforming Growth Factor- β (TGF- β). Myostatin adalah penghambat autokrin/parakrin pertumbuhan otot rangka. Myostatin memiliki sifat yang mirip dengan TGF β , terbukti dari urutan sinyal sekretornya, domain karbohidrat dengan struktur 9-residu yang dilestarikan, tempat jalur proteolitik berada. Myostatin disintesis pada 376 asam amino. Jalur proteolitik dari protein prekursor 52 kDa myostatin terletak di aparatus Golgi di RSRR melalui aktivitas protease furin-serin atau keluarga protein. Kemudian dari hasil reaksi enzimatik dihasilkan Latency-Associated Peptide (LAP) 36/40 kDa dan peptida matangnya 12,5/26 kDa. Bentuk myostatin dan LAP yang matang dilepaskan ke aliran darah. Hal ini memungkinkan myostatin bekerja secara autokrin, parakrin, atau endokrin. Peptida matang myostatin, reseptor aktivin tipe IIB (ActRIIB) dan reseptor TGF- β tipe I berinteraksi dengan ALK5 dan memberi sinyal melalui protein smad2/smad3. (Sharma *et al.*, 2015)

Gen myostatin (MSTN) terletak pada tiga kromosom dan terdiri dari tiga ekson dan dua intron. Diketahui bahwa gen MSTN berperan dalam regulasi pertumbuhan dan perkembangan melalui transduksi sinyal. (Lee and McPherron, 2001) Myostatin berikatan dengan reseptor sel dan menghambat proliferasi dan diferensiasi myoblas. Gen MSTN

bertindak sebagai penghambat (regulator negatif) miogenesis, menghambat proliferasi mioblas dan diferensiasi miogenik selama siklus sel. (Thomas M *et al.*, 2000) Berdasarkan struktur gennya, gen MSTN memiliki wilayah pulau CpG, yaitu wilayah yang kaya akan rangkaian GC pada promotornya. (Illingworth *et al.*, 2010)

Telah terbukti bahwa jalur proteolitik myostatin pada myostatin dewasa dari manusia, mencit, ayam, babi, dan anjing adalah sama, yaitu memiliki rantai dimer disulfida terminal-C. Jalur proteolitik protein myostatin dari prekursor myostatin terdiri dari peptida sinyal (SP), terminal-N, dan domain terminal-C di RSRR Golgi (menurut sistem 9), yang dibelah oleh enzim furin untuk mengirimkan sinyal. untuk menghapus. peptida (SP). Peptida yang menginduksi dimerisasi melalui ikatandisulfida mengaktifkan myostatin dan LAP matang. (Sharma dkk. 2015) Jaringan otot diatur oleh keseimbangan antara replikasi otot, sintesis protein, proteolisis otot, dan kematian otot. Laporan Suryawan *et al* (2006) menunjukkan bahwa myostatin mengurangi massa otot dengan mengurangi sintesis protein. Studi *in vitro* oleh Welle *et al.* Follistatin adalah inhibitor myostatin yang merangsang sintesis protein di otot rangka. (Suryawan *et al.*, 2006)

Struktur dan Fungsi Gen Myostatin

Hubungan antara myostatin dan proteolisis diperkirakan disebabkan oleh efek myostatin, yang dapat mengurangi aktivasi FOXO, yang telah terbukti meningkatkan fosforilasi AKT dan ekspresi gen terkait atrofi (dikenal sebagai

atrogen). Protein myostatin diketahui memainkan peran penting dalam kontrol otot. Penghapusan atau hilangnya fungsi myostatin dapat menyebabkan kegagalan pertumbuhan. Di sisi lain, ekspresi myostatin yang berlebihan dapat menyebabkan atrofi otot. Berbagai hasil dari penelitian menunjukkan bahwa myostatin dapat menghambat hipertrofi dengan menginduksi hipertrofi secara mandiri pada sel. Myostatin juga berperan dalam inisiasi sinyal sel otot rangka melalui kemampuannya mengatur fungsi selama remodeling. Berdasarkan uraian di atas, myostatin berperan penting dalam proses pensinyalan sel yang mengatur respon anabolik dan katabolik pada otot. (Elliott B *et al.*, 2012)

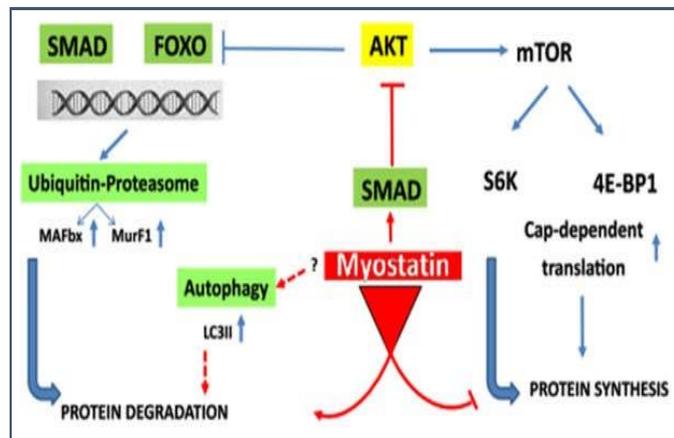
Meskipun myostatin merupakan kunci regulator perkembangan massa otot, namun dalam proses myogenesis (pembentukan jaringan otot rangka selama periode embryogenesis) terdapat beberapa gen yang juga berperan dalam pembentukan otot. Proses myogenesis merupakan proses yang kompleks dalam pertumbuhan dan perkembangan jaringan otot. Myogenesis diawali dengan diferensiasi myoblast kemudian berproliferasi secara aktif, setelah itu akan melebur menjadi myotube yang memiliki banyak inti. Perkembangan ini bersifat irreversible. Tahap awal perkembangan otot ini diregulasi oleh sekelompok faktor transkripsi spesifik perkembangan otot yaitu Myf5, MyoD, MRF4 dan myogenin. MyoD dan Myf5 dilaporkan berkaitan dengan penentuan garis otot, sedangkan myogenin berperan dalam diferensiasi terminal myoblast dan MRF4 mengatur pematangan serat otot dan MRF4 dilaporkan juga berperan

dalam penentuan ini. (Dominique and Gérard, 2006)

Selama perkembangan otot prenatal, myostatin juga berperan dalam pertumbuhan otot, proliferasi, dan diferensiasi myoblas. Ekspresi MSTN ektopik (pada otot tungkai) telah dilaporkan menurunkan regulasi Pax3 dan merupakan penanda penting proliferasi otot. (Amthor *et al.*, 2002) Selain itu, MSTN telah dilaporkan juga mengatur ekspresi p21, yang dapat menghambat proliferasi myoblast yang mengekspresikan gen MyoD. (Thomas M *et al.*, 2000) MyoD adalah pengatur penting MSTN selama miogenesis. Telah terdeteksi adanya motif E-box di wilayah promotor MSTN. Motif tersebut merupakan posisi yang menghubungkan elemen dasar helix-loop-helix (MRF). (Amthor *et al.*, 2002)

Diferensiasi otot rangka dalam prosesnya membutuhkan penghambat alami yang dijalankan melalui ekspresi gen spesifik pada waktu tertentu sesuai dengan tahapan pertumbuhan. Berjalannya siklus sel dan fase-fase diferensiasi dikoordinasikan oleh aktivasi spesifik *cyclins*, *cyclin-dependent kinases* (CDK), *CDK inhibitors* (CDKI), dan *muscle regulatory factors* (MRFs) yang mengarah padainduksi protein otot spesifik seperti *myosin heavy chains* (MHC). Selama tahapan proliferasi, myostatin dapat mengatur p21 (a CDKI) yang mengakibatkan turunnya kadar CDK2, CDK4 dan RB terfosforilasi, sehingga mengakibatkan siklus sel berhenti. Fungsi myostatin dalam penghambatan pertumbuhan otot lainnya yaitu pada tahap diferensiasi melalui *down-regulation* MRF (MyoD dan myogenin), faktor transkripsi PAX3 dan PAX7. Blokade RAPTOR juga memfasilitasi myostatin dalam

penghambatan diferensiasi otot. Peran myostatin dalam signaling pathway perkembangan otot disajikan pada Gambar 3 di bawah .



Gambar 3 Peran Myostatin dalam Protein Sintesis dan Degradasi (Rodriguez et al., 2014)

Mekanisme Kerja Myostatin

Myostatin pertama ditemukan saat melakukan pemisahan terhadap *transforming growth factor-β* (TGFβ). Myostatin bekerja sebagai regulator negatif pertumbuhan otot. Studi menunjukkan bahwa myostatin *inhibitions* mengakibatkan terjadinya hipertropi masif pada hewan coba. Obat yang bekerja menghambat sinyal ikatan myostatin melalui ikatan kompleks dengan aktivin IIA/B receptor juga dapat digunakan. Myostatin terikat lebih kuat dengan ActR IIB nanti akan membentuk kompleks dengan receptor tipe I surface 2, juga dengan activin receptor like kinase ALK4/ActRIB atau ALK5, yang akan memicu fosforilasi dari receptor Smad dan faktor transkripsi Smad 2/3 akan mengalami translokasi dan

memodulasi transkripsi gen nuklear seperti MyoD melalui TGF- β like *mechanism*. Selain itu myostatin mengganggu kerja *growth hormone* (GH) di otot sehingga memudahkan terjadinya atrofi dan sarkopenia. Pemberian follistatin (myostatin antagonist) akan dapat meningkatkan sintesis protein di otot dan meningkatkan massa otot. (Aryana, 2021)

Myostatin di Berbagai Jaringan

a. Myostatin di Tulang

Growth Differentiation Factor 11 (GDF11) dan myostatin (MSTN)

berkaitan erat dengan TGF β karena urutan kedua gen ini sangat mirip namun fungsi biologisnya sangat berbeda. Meskipun myostatin diketahui mengatur menghambat pertumbuhan, GDF11 diketahui mengatur struktur kerangka dan perkembangan organ selama kehamilan. Fungsi GDF11 pascakelahiran tidak jelas dan kontroversial. Defisiensi MSTN pada tulang dapat menyebabkan peningkatan kepadatan tulang. (Suh *et al.*, 2020)

Suh *et al.* (2020) juga menjelaskan bahwa myostatin inhibitor mampu meningkatkan massa otot namun sebaliknya dapat melemahkan tulang. Tikus dengan MSTN-null dilaporkan menunjukkan adanya peningkatan terhadap kepadatan mineral tulang di berbagai bagian kerangka. Efek MSTN pada tulang dapat langsung dan tidak langsung melalui pengaruh otot rangka. Sementara efek positif tidak langsung dari peningkatan massa otot rangka pada kekuatan tulang dibuktikan pada tikus MSTN-null. (Hamrick *et al.*, 2006)

b. Myostatin di Hati

Myostatin dikenal sebagai penghambat pertumbuhan otot rangka. MSTN juga dikatakan berperan dalam pengendalian pertumbuhan, perkembangan dan fungsi kardiovaskular. Sebuah studi yang dilakukan Butcher dan rekannya (2017) menjelaskan bahwa jantung tikus berusia lanjut tanpa MSTN tidak berpengaruh terhadap berat jantung. Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa nol MSTN secara signifikan menurunkan diameter sistolik dan meningkatkan risiko stroke. (Butcher *et al.*, 2017)

Penelitian lainnya dari (Lim MD *et al.*, 2018) terhadap tikus myostatin-null (MSTN^{-/-}) dan tikus tipe liar (WT) yang menjalani ligasi arteri desendens anterior kiri untuk menginduksi serangan jantung (infark miokard/(MI)). Hasilnya yaitu tikus dengan MSTN null berpotensi melindungi fungsi jantung pasca-MI (infark miokard/ serangan jantung) dengan peningkatan kelangsungan hidup. Gangguan fungsi jantung dapat terjadi pada tikus yang memiliki ekspresi MSTN berlebihan dan menunjukkan fibrosis interstisial. Myostatin dilaporkan memiliki peran penting untuk mempertahankan homeostasis energi jantung dan mencegah hipertrofi jantung. (Biesemann *et al.*, 2014)

c. Myostatin di Otak

Informasi fungsi myostatin sampai saat ini masih terbatas, namun hasil penelitian dari Hayashi *et al.*, (2018) menjadi temuan baru bahwa MSTN diekspresikan secara luas di seluruh sistem saraf pusat tikus dewasa, termasuk sebagian

besar neuron, akson, oligodendrosit, astrosit, dan sel endotelial, hal ini mengarah pada myostatin memiliki peran penting di otak. Tikus dengan MSTN null menunjukkan adanya peningkatan jumlah dan ukuran akson (Elashry *et al.*, 2011). Selanjutnya, tikus yang kekurangan MSTN menunjukkan adanya peningkatan myelin ketebalan akson motorik dan peningkatan jumlah akson sensorik. Tikus-tikus ini juga terbukti memiliki ukuran otak yang lebih kecil daripada tikus tipe normal (*wild tipe*) pada usia 4 bulan. Namun bagaimana regulasi myostatin di otak masih belum jelas dan perlu banyak penelitian lebih lanjut. (Jones *et al.*, 2010)

Hubungan myostatin dengan DM Tipe 2

Pada kasus DM atau resistensi insulin, myostatin dapat dimanfaatkan sebagai terapeutik yaitu dengan meningkatkan kesehatan otot sehingga mampu menghasilkan massa dan jumlah otot yang lebih sensitif terhadap insulin, dan secara signifikan dapat menurunkan level kadar glukosa dalam darah. (Khasanah, Khaerunnisa and Widianingrum, 2022)

Studi Camporez *et al.*, (2016) pada kelompok mencit muda dan tua menunjukkan bahwa pemberian antibodi anti myostatin selama 4 minggu meningkatkan massa otot dan kekuatan otot pada kedua kelompok. Selanjutnya, pada mencit tua, terapi antibodi anti myostatin ini juga meningkatkan metabolisme glukosa tubuh. Hal ini diduga disebabkan karena adanya peningkatan serapan glukosa otot rangka. Adanya penghambatan farmakologis myostatin untuk pendekatan terapi yang potensial untuk penyakit sarcopenia akibat usia dan juga penyakit metabolik seperti DM. (Camporez *et al.*, 2016)

Selain ditandai dengan hipoinsulinemia dan hiperglikemia, penderita DM juga mengalami resistensi insulin. Resistensi insulin pada penderita DM adalah penyebab utama komplikasi mikro dan makrovaskular yang selalu berkembang pada penyakit kronis ini. Penurunan ekspresi mRNA myostatin pada mencit model diabetes dapat meningkatkan kesehatan otot rangka, menghasilkan massa otot yang lebih besar dan lebih sensitif terhadap insulin. Lebih lanjut lagi, penurunan ekspresi mRNA myostatin pada otot rangka mencegah hilangnya massa otot yang diamati pada pasien DM. Selanjutnya, penurunan mRNA myostatin meningkatkan ekspresi protein transfer glukosa 1 (Glut1) dan transfer glukosa 4 (Glut4) dan glukosaintake sebagai respons terhadap toleransi insulin. Perubahan mRNA ini menyebabkan penurunan yang signifikan dalam kadar glukosa darah selama istirahat serta pengurangan signifikan dalam gejala diabetes terkait, bahkan tanpa adanya insulin eksogen. Secara keseluruhan, penelitian Coleman et al. (2016) ini memberikan dasar untuk merekomendasikan penghambatan myostatin sebagai terapi adjuvant pada pasien DM sebagai alternatif untuk meningkatkan sensitivitas insulin dan regulasi glukosa darah. (Coleman et al., 2016)

Studi peningkatan sensitivitas insulin melalui penghambatan myostatin juga dilaporkan oleh Kocsis et al. (2016) menggunakan mencit Compact hypermuscular yang membawa mutasi delesi 12-bp MSTN (Cmpt-dL1Abc) pada area propeptida dari prekursor pro myostatin. Hasil penelitian menunjukkan bahwa mutasi myostatin bertanggung jawab

untuk penentuan ukuran otot rangka, tetapi tidak dengan ukuran absolut jantung dan ginjal. Mutasi myostatin juga menunjukkan efek metabolik sistemik, yaitu menurunkan adipositas, meningkatkan pengambilan glukosa seluruh tubuh, dan meningkatkan sensitivitas insulin. Mutasi pada area propeptide ini tidak menghambat pembentukan mature myostatin. Namun, terjadi perubahan aktivasi molekul-molekul lain yang bekerja sama dengan myostatin dalam regulator diferensiasi otot seperti Smad2, Smad1/5/8, dan Akt. Selain itu, terjadi peningkatan level p-AS160, Rab-GTPase activating protein yang bertanggung jawab untuk translokasi GLUT4. Efek mutasi gen myostatin pada area prodomain pada mencit dengan latar belakang genetik Compact memperkuat efek mutasi myostatin pada massa otot dan metabolik sistemik. (Kocsis et al., 2017)

Salah satu mekanisme yang mengatur massa dan kekuatan otot adalah pensinyalan oleh myostatin, yang merupakan pengatur utama pertumbuhan otot rangka. Myostatin memainkan peran sentral dalam pengembangan dan pemeliharaan otot rangka dengan bertindak sebagai pengatur negatif massa otot. Myostatin diproduksi di otot rangka, dan penurunan ekspresi gen atau aktivitas myostatin menghasilkan peningkatan massa otot dan hipertrofi. Peningkatan ekspresi myostatin telah diamati pada berbagai keadaan penyakit, termasuk DM tipe 2. Secara khusus, pasien dengan DM tipe 2 mengalami penurunan massa dan kualitas otot. Resistensi insulin dan kadar glukosa darah yang tinggi menunjukkan peningkatan kadar myostatin serum. (Kang et

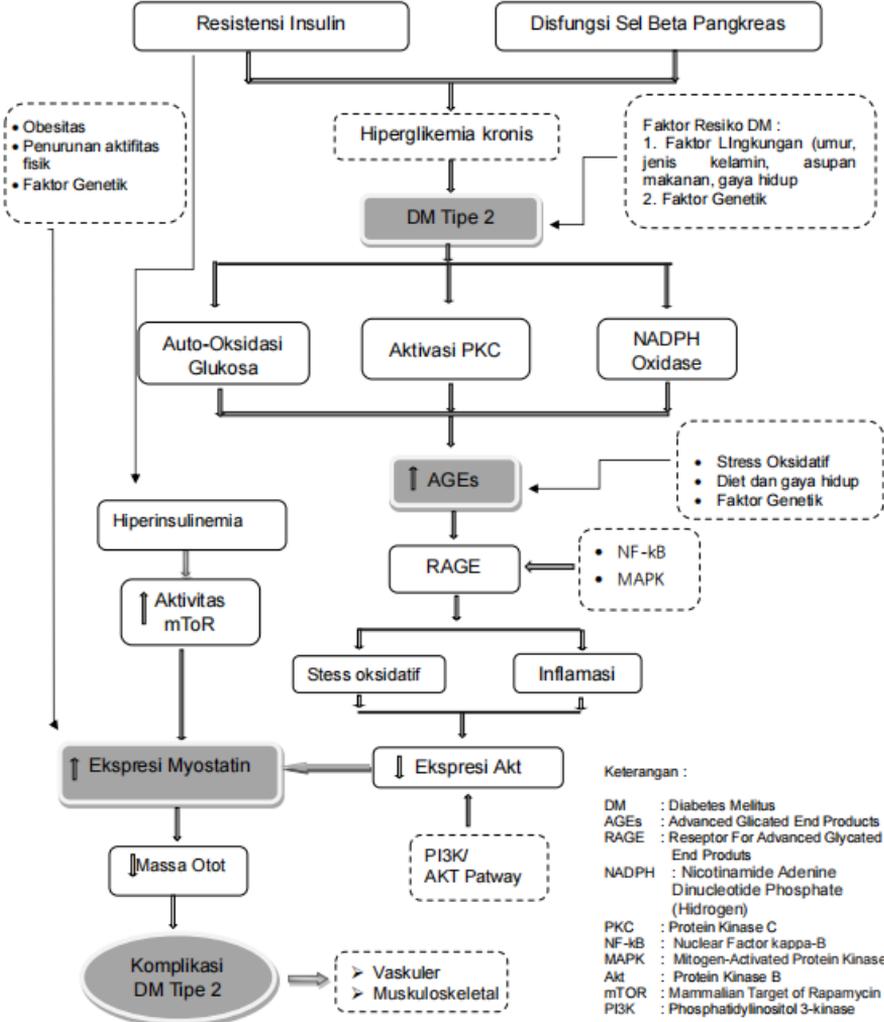
al., 2022)

Hubungan antara AGEs dan Myostatin

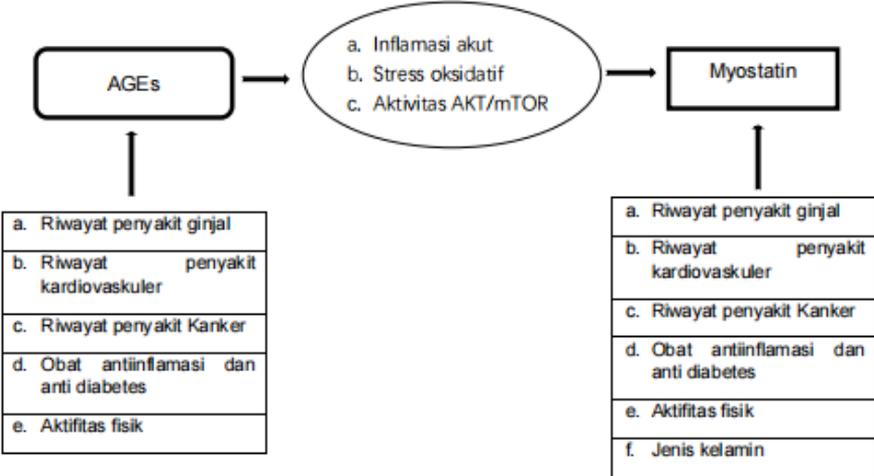
Penelitian yang dilakukan oleh Yang et al. (2019) mengungkapkan bahwa pembentukan AGE, kadar AGE serum, ekspresi RAGE, dan interaksi AGE-RAGE meningkat pada penderita DM disebabkan oleh hiperglikemia kronis. Hiperglikemia menyebabkan peningkatan stres oksidatif, resistensi insulin, Inflamasi, disfungsi sel β pankreas dengan apoptosis, dan akhirnya menimbulkan komplikasi DM seperti retinopati, neuropati, kardiomiopati, komplikasi mikrovaskular, dan nefropati (Yang et al., 2019). Penelitian ini seiring dengan penelitian yang telah dilakukan oleh Dozio et al. (2021) yang mengungkapkan bahwa pada waktu tertentu, AGE dapat meningkatkan generasi ROS dengan menginduksi terjadinya stres oksidatif dan inflamasi melalui peningkatan akumulasi toksin dan meningkatkan hilangnya massa dan fungsi otot. Pemeliharaan massa otot merupakan keseimbangan antara sintesis protein dan degradasi. Setiap kondisi yang meningkatkan degradasi protein atau penurunan sintesis protein dapat mempengaruhi massa otot. Degradasi protein dapat diinkubasi melalui sistem ubiquitin-proteasome (UPS) dan autophagy. Peningkatan stress oksidatif, inflamasi, sinyal insulin yang rusak, glukokortikoid, racun uremik yang mengikat protein, dan angiotensin merupakan mediator utama yang dapat memulai jalur UPS tersebut. Myostatin merupakan inhibitor autokrin pertumbuhan otot yang terutama diproduksi di otot rangka, dapat menyebabkan hilangnya fungsi dan

massa otot serta telah terbukti diregulasi oleh stres oksidatif. (Dozio et al., 2021a)

E. KERANGKA TEORI



F. KERANGKA KONSEP



Gambar 4. Kerangka Konsep

- Ket :
-  : Variabel bebas
 -  : Variabel terikat
 -  : Variabel Perantara
 -  : Variabel perancu

G. HIPOTESIS

Semakin tinggi kadar AGEs semakin tinggi kadar myostatin dalam darah.