



Tinjauan Kepustakaan

Konsep Baru dalam Biologi Molekuler pada Neuropati Diabetik Perifer

New Concepts in The Molecular Biology of Peripheral Diabetic Neuropathy

I Putu Eka Widyadharma¹, Bryan Gervais de Liyis^{1,2}

¹Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana, Bali, Indonesia

Korespondensi ditujukan kepada I Putu Eka Widyadharma; eka.widyadharma@unud.ac.id

Hak Cipta © 2025 I Putu Eka Widyadharma dkk. Ini adalah artikel akses terbuka yang didistribusikan di bawah Creative Commons Attribution License, yang mengizinkan penggunaan, distribusi, dan reproduksi tanpa batas dalam media apa pun, asalkan karya aslinya dikutip dengan benar.

ABSTRACT

Diabetic peripheral neuropathy is a common and disabling complication of diabetes that arises from the interaction of several molecular programs within peripheral nerves and their supporting cells. This narrative review synthesizes recent advances that clarify how glucose driven pathways combine with immune and vascular signals to injure axons and Schwann cells. Core metabolic routes include the polyol pathway, protein kinase C signaling, accumulation of advanced glycation end products (AGEs) with engagement of the receptor (RAGE) for advanced glycation end products, flux through the hexosamine pathway, and overactivation of poly adenosine diphosphate (ADP) ribose polymerase. These routes intersect and converge on oxidative stress and mitochondrial dysfunction, which represent a final common path for energetic failure and structural degeneration. Parallel processes include cytokine driven neuroinflammation with participation of inflammasome complexes, microvascular perfusion defects that limit oxygen delivery, and impairment of insulin and Wnt/ β -catenin signaling and target of rapamycin (TOR) serine threonine kinase regulation of autophagy, endocrine crosstalk involving thyroid stimulating hormone, and durable epigenetic changes that include altered micro ribonucleic acid (microRNA) profiles and O-linked β -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc) based transcriptional control. Together these data support a systems model of diabetic peripheral neuropathy in which network hubs rather than single lesions determine vulnerability and progression. Mechanism informed strategies that combine redox control, modulation of inflammatory signaling, support of microvascular function, and restoration of neurotrophic tone may offer greater potential for disease modification than single target approaches.

Keywords: Diabetic neuropathies, oxidative stress, mitochondria, advanced glycation end products

ABSTRAK

Neuropati diabetik perifer merupakan komplikasi umum dan melumpuhkan dari diabetes yang timbul akibat interaksi berbagai program molekuler di dalam saraf perifer dan sel-sel penyokongnya. Tinjauan naratif ini merangkum kemajuan terbaru yang memperjelas bagaimana jalur-jalur yang dipicu oleh glukosa berinteraksi dengan sinyal imun dan vaskular sehingga menyebabkan kerusakan pada akson dan sel Schwann. Jalur metabolik utama meliputi jalur poliol, sinyal *protein kinase C*, akumulasi produk akhir glikasi lanjut (*advanced glycation end products*, AGEs) beserta pengikatan pada reseptornya (RAGE), peningkatan aliran melalui jalur heksosamin, serta hiperaktivasi enzim poli adenosin difosfat (ADP) ribosa polimerase. Semua jalur ini berpotongan dan bermuara pada stres oksidatif serta disfungsi mitokondria, yang merupakan jalur akhir umum menuju kegagalan energi dan degenerasi struktural. Proses paralel mencakup neuroinflamasi yang dimediasi sitokin dengan keterlibatan kompleks inflammasom, gangguan perfusi mikrovaskular yang membatasi suplai oksigen, serta gangguan sinyal insulin dan faktor neurotropik. Konsep-konsep baru menambahkan peran jalur perkembangan dan kontrol pertumbuhan seperti sinyal Wnt/ β -catenin serta regulasi autofagi oleh serin treonin kinase *target of rapamycin* (TOR), komunikasi endokrin yang melibatkan hormon perangsang tiroid, dan perubahan epigenetik yang menetap, termasuk profil *micro ribonucleic acid* (mikroRNA) yang berubah serta pengaturan transkripsi berbasis *O-linked β -N-acetylglucosamine* (O-GlcNAc). Secara keseluruhan, temuan-temuan ini mendukung model sistemik neuropati diabetik perifer, di mana kerentanan dan progresivitas penyakit lebih ditentukan oleh simpul-simpul jaringan (*network hubs*) daripada oleh satu lesi tunggal. Pendekatan terapeutik berbasis mekanisme yang mengombinasikan kontrol redoks, modulasi sinyal inflamasi, dukungan terhadap fungsi mikrovaskular, serta pemulihan tonus neurotropik mungkin menawarkan potensi yang lebih besar untuk memodifikasi perjalanan penyakit dibandingkan pendekatan target tunggal.

Kata Kunci: Neuropati diabetik, stres oksidatif, mitokondria, produk akhir glikasi lanjut

1. Pendahuluan

Neuropati perifer diabetik merupakan konsekuensi yang sering terjadi pada diabetes melitus dan, sepanjang perjalanan alami

penyakit ini, dapat memengaruhi hingga setengah dari individu yang terdampak. Kondisi ini biasanya dimulai secara bergantung panjang serabut saraf (*length-dependent*), pertama kali muncul di jari-jari kaki dan telapak kaki, kemudian berkembang secara

proksimal dengan pola distribusi seperti kaus kaki dan sarung tangan.^[1]

Pasien umumnya melaporkan nyeri terbakar, sensasi seperti tertusuk jarum, serta hilangnya persepsi getaran; kelemahan otot dapat muncul pada tahap yang lebih lanjut.^[2] Gangguan ini menurunkan kualitas hidup, meningkatkan risiko terjadinya ulkus kaki, serta memperbesar kemungkinan kehilangan anggota gerak maupun kematian dini. Meskipun beban klinisnya tinggi, mekanisme patogenetik utama masih belum sepenuhnya diketahui, dan hingga kini belum ada terapi yang secara konsisten mampu menghentikan atau mengembalikan neuropati yang telah terbentuk. Praktik klinis saat ini berfokus pada pemberian analgesik dan pengendalian faktor risiko metabolik, yang secara umum hanya memberikan pengaruh terbatas terhadap progresivitas penyakit.^[3]

Berbagai proses patologis bekerja secara simultan, bukan berurutan. Hiperglikemia kronis, dislipidemia, dan resistensi insulin memicu program biokimia yang meningkatkan stres oksidatif, mengganggu produksi energi mitokondria, serta mengaktifkan sinyal inflamasi pada saraf perifer.^[4] Disfungsi mikrovaskular yang menyertainya membatasi suplai oksigen dan memperburuk kerusakan jaringan. Kombinasi efek tersebut menyebabkan demielinisasi, kerusakan akson, dan pada akhirnya kehilangan neuron.

Sejumlah jalur biokimia yang dipicu oleh glukosa telah berulang kali diidentifikasi berperan penting, antara lain jalur poliol, sinyal *protein kinase C*, pembentukan produk glikasi lanjut (*advanced glycation end products*, AGEs) dengan aktivasi reseptornya (RAGE), jalur heksosamin, serta aktivasi berlebihan enzim *poly adenosine diphosphate* (ADP) *ribose polymerase*.^[5-7] Jalur-jalur ini saling berpotongan dan memperkuat satu sama lain; masing-masing dapat memperberat cedera oksidatif, memperluas sinyal inflamasi, dan mengganggu keseimbangan metabolik dalam neuron maupun sel Schwann

2. Pembahasan

Jalur Polihidrat

Pada kondisi hiperglikemia kronik, kelebihan glukosa intraseluler mengaktifkan *aldose reductase*, yang mengonversi glukosa menjadi sorbitol sebelum akhirnya dimetabolisme menjadi fruktosa. Akumulasi sorbitol mengganggu keseimbangan osmotik serta menurunkan kadar mioinositol dan taurin pada

neuron dan sel Schwann, yang berdampak buruk terhadap fungsi organel dan konduksi impuls saraf.^[8] Temuan pada manusia dan berbagai model eksperimental menunjukkan adanya hubungan antara kelebihan sorbitol dan fruktosa dengan penanda molekuler cedera oksidatif pada jaringan saraf. Jalur ini sendiri menghasilkan spesies oksigen reaktif (*reactive oxygen species*, ROS) selama proses metabolisme sorbitol.

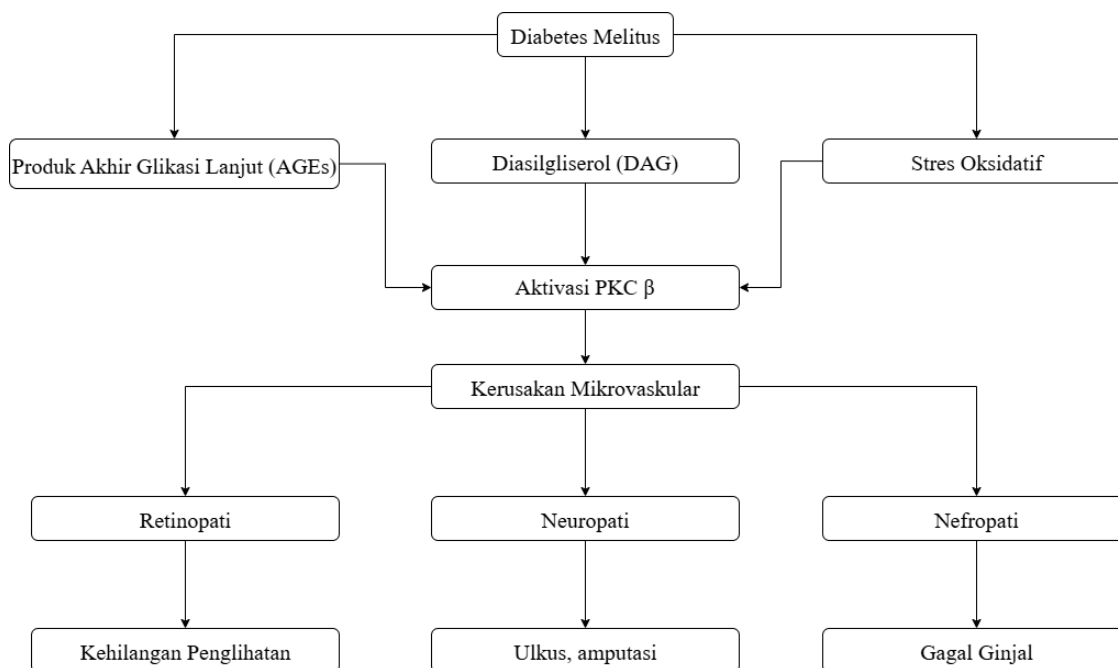
Sel Schwann menjadi target yang sangat rentan karena memiliki kemampuan tinggi dalam mengambil glukosa serta mengekspresikan *aldose reductase* dalam jumlah besar, sehingga metabolisme sel ini mengalami disfungsi sejak tahap awal diabetes. Kehilangan dukungan glial kemudian terjadi, disertai demielinisasi segmental dan degenerasi akson. Meskipun demikian, masih terdapat ketidakpastian penting mengenai urutan pasti proses di mana stres osmotik berkembang menjadi kerusakan struktural.^[9]

Sinyal Protein Kinase C

Hiperglikemia kronik pada diabetes melitus memicu serangkaian jalur biokimia yang berkontribusi terhadap kerusakan mikrovaskular, sebagaimana digambarkan pada Gambar 1. Hiperglikemia kronik memicu pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), akumulasi diasilgliserol (DAG), dan stres oksidatif, yang secara sinergis mengaktifkan *protein kinase C* isoform β (PKC β). Aktivasi ini menimbulkan disfungsi endotel, stres oksidatif, dan kerusakan mikrovaskular yang menjadi dasar retinopati, neuropati, dan nefropati diabetik.

Kelebihan glukosa intraseluler menginduksi pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), diasilgliserol (DAG), serta peningkatan stres oksidatif yang secara sinergis mengaktifkan *protein kinase C* (PKC) isoform β . Aktivasi PKC β berperan penting dalam disfungsi endotel yang mengakibatkan kerusakan mikrovaskular.^[10] DAG juga bertindak sebagai *lipid messenger* untuk mengaktifkan PKC di endotel vaskular dan jaringan saraf.^[11]

Akibat hilir dari aktivasi jalur ini mencakup gangguan sinyal *nitric oxide* endotelial, penurunan aliran darah nutrisi ke saraf, disrupsi aktivitas pompa ion pada neuron, serta peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan sitokin oleh sel Schwann.^[12] Kombinasi perubahan ini menyebabkan disfungsi endotel dan cedera mikrovaskular progresif yang mendasari komplikasi utama diabetes seperti retinopati, neuropati, dan nefropati, yang masing-masing berujung pada kehilangan penglihatan, ulkus dan amputasi, serta gagal ginjal.^[10-11]



Gambar 1. Mekanisme patogenesis komplikasi mikrovaskular pada diabetes melitus melalui aktivasi *protein kinase C* β

Glikasi Lanjutan dan *Receptor for Advanced Glycation End Products*

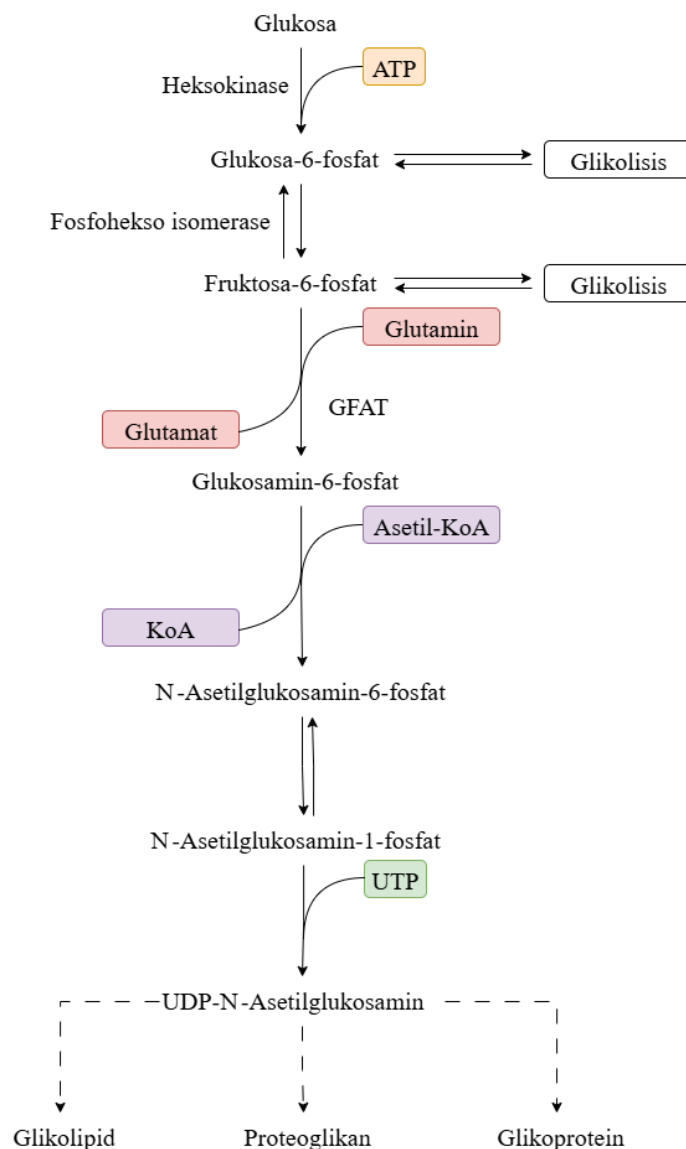
Glikasi non-enzimatik terhadap protein dan lipid menghasilkan AGEs yang secara progresif terakumulasi di jaringan seiring waktu. *Adduct* molekuler ini mengubah struktur dan fungsi berbagai protein struktural maupun enzimatik, serta mengaktifkan reseptor untuk AGEs (*receptor for advanced glycation end products*, RAGE) yang diekspresikan pada sel saraf dan sel vaskular.^[13,14] Aktivasi RAGE memicu kaskade hilir berupa aktivasi faktor transkripsi *nuclear factor-κB* (NF-κB), peningkatan ekspresi mediator proinflamasi seperti *tumor necrosis factor-α* (TNF-α) dan interleukin, serta peningkatan molekul adhesi yang merekrut leukosit ke jaringan. Selain itu, sinyal RAGE pada mitokondria dan membran plasma menstimulasi aktivitas *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* (NADPH) oksidase, yang selanjutnya mempercepat pembentukan spesies oksigen reaktif dan memperburuk stres oksidatif pada unit neurovaskular.^[15]

Jalur Heksosamin

Pada kondisi hiperglikemia kronik, peningkatan glukosa intraseluler menyebabkan aktivitas enzim heksokinase meningkat,

mengubah glukosa menjadi glukosa-6-fosfat sebagai tahap awal glikolisis. Glukosa-6-fosfat selanjutnya dikonversi menjadi fruktosa-6-fosfat, yang berperan sebagai titik percabangan utama dalam metabolisme seluler. Sebagian besar fruktosa-6-fosfat melanjutkan aliran ke jalur glikolisis untuk menghasilkan energi, sementara sebagian kecil dialihkan ke jalur biosintesis heksosamin (Gambar 2).^[16] Jalur ini menyoroti hubungan antara glikolisis, siklus asam sitrat, dan pembentukan UTP serta peran anaplerotik glutamin dalam mendukung metabolisme energi.

Pada jalur heksosamin, sebagian fruktosa-6-fosfat yang berlebih dialihkan oleh enzim glutamin fruktosa-6-fosfat amidotransferase menuju pembentukan UDP-N-asetilglukosamin, yang kemudian menjadi donor substrat untuk proses *O-GlcNAcylation* terhadap berbagai faktor transkripsi, termasuk Sp1.^[17] Modifikasi ini mengubah pola ekspresi gen pada jaringan saraf perifer, menghasilkan peningkatan *plasminogen activator inhibitor 1* yang menghambat aliran kapiler, serta peningkatan *transforming growth factor-β* (TGF-β) yang memperburuk stres pada sel Schwann dan mempercepat kehilangan akson.^[18] Dengan demikian, kelebihan aktivitas jalur heksokinase dan heksosamin berkontribusi sinergis terhadap disfungsi metabolik dan degenerasi saraf yang menjadi ciri khas neuropati diabetik.



Gambar 2. Jalur biosintesis heksosamin sebagai cabang lain untuk pemanfaatan glukosa

KoA: Koenzim A; Asetil-KoA: Asetil koenzim A; ATP: Adenosin trifosfat; UTP: Uridin trifosfat; UDP: Uridin difosfat (sumber: Werner dkk.^[15])

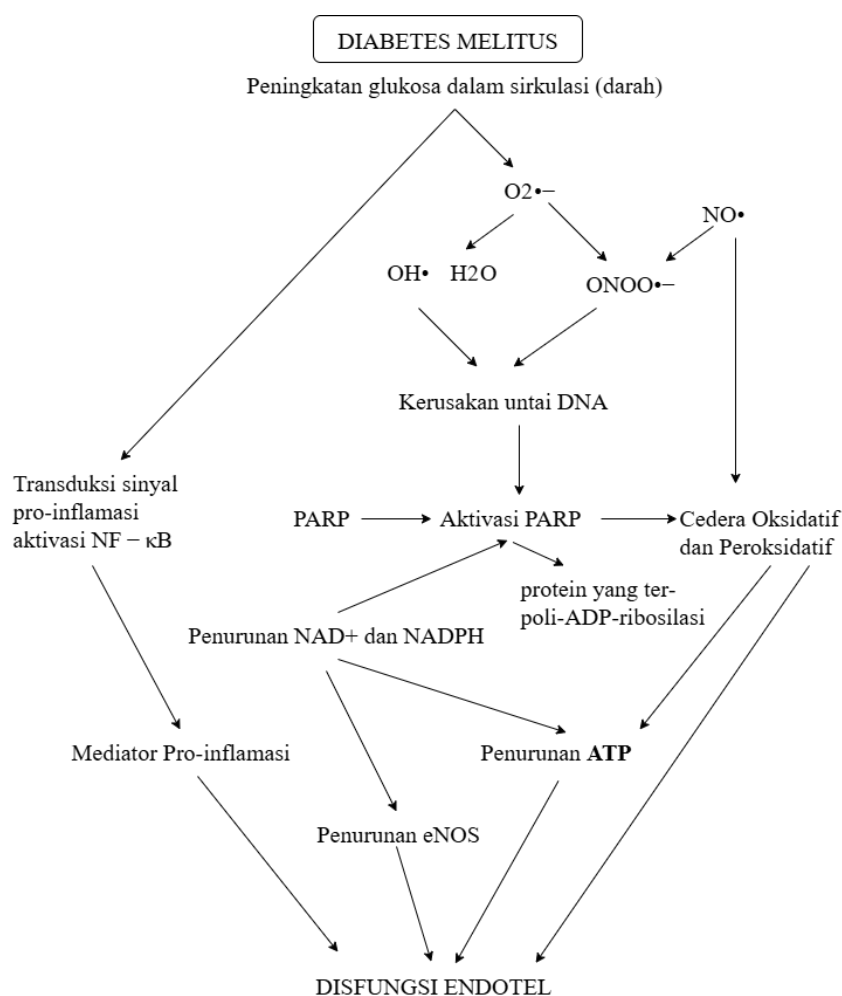
Aktivasi Poly(ADP-ribose) Polymerase

Pada kondisi hiperglikemia kronis, peningkatan stres oksidatif menimbulkan kerusakan *deoxyribonucleic acid* (DNA) pada neuron perifer dan sel Schwann, yang kemudian mengaktifasi *poly(ADP-ribose) polymerase* (PARP), enzim nuklear yang berfungsi dalam perbaikan DNA (Gambar 3).^[19] Kerusakan DNA akibat stres oksidatif memicu aktivasi PARP di inti sel. Aktivasi berlebihan enzim ini menghabiskan cadangan NAD^+ dan ATP, menyebabkan disfungsi energi serta gangguan fungsi mitokondria. Selain itu, PARP memperkuat sinyal inflamasi melalui aktivasi NF- κB , memperburuk stres oksidatif, dan berujung pada degenerasi aksonal serta kehilangan neuron pada neuropati perifer diabetik.

Dalam kondisi fisiologis, aktivasi PARP bersifat protektif karena membantu restorasi stabilitas genom. Namun, pada diabetes, aktivasi yang berlebihan justru menjadi maladaptif. Setelah diaktifkan oleh kerusakan rantai DNA yang dihasilkan oleh spesies oksigen dan nitrogen reaktif, enzim ini mengonsumsi sejumlah besar *nicotinamide adenine dinucleotide* (NAD^+) untuk membentuk rantai poli(ADP-ribose) pada protein nuklir, dan proses tersebut secara cepat menurunkan cadangan NAD^+ serta

adenosin trifosfat (ATP) intraseluler. Kekurangan NAD^+ menghambat produksi energi di mitokondria, mengakibatkan kolaps energi seluler, disfungsi transport aksonal, dan perlambatan konduksi impuls saraf.^[20,21] Selain itu, aktivasi PARP memicu asetilasi histon dan aktivasi NF- κB , yang memperkuat sinyal inflamasi serta meningkatkan permeabilitas vaskular dan stres oksidatif sekunder.^[19]

Terdapat efek riak metabolik, yaitu ribosilasi *gliseraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* (GAPDH) oleh PARP menghambat aktivitas enzim tersebut, sehingga metabolit glikolisis hulu teralihkan menuju jalur-jalur patogenik lain seperti aktivasi PKC, pembentukan AGEs, dan jalur heksosamin. Dengan demikian, kerusakan DNA lokal diubah menjadi stres metabolik sistemik yang memperluas dampak molekuler hiperglikemia. Selanjutnya, PARP berinteraksi dengan faktor-faktor transkripsi yang mengatur program inflamasi dan kematian sel, memperkuat disfungsi saraf perifer. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa penghapusan genetik atau penghambatan farmakologis PARP pada model diabetes mampu melindungi serabut saraf intraepidermal dan memperbaiki kecepatan konduksi saraf.^[22,23]



Gambar 3. Peran aktivasi *poly(ADP-ribose) polymerase* (PARP) pada neuropati diabetik

DNA: *deoxyribonucleic acid*; NAD^+ : *nicotinamide adenine dinucleotide*; NF- κB : *nuclear factor κB*; ADP: adenosin difosfat; ATP: adenosin trifosfat; eNOS: *endothelial nitric oxide synthase*.

Stres Oksidatif dan Disfungsi Mitokondria

Berbagai mekanisme hulu bermuara pada satu hasil akhir dalam neuropati diabetik, yaitu peningkatan stres oksidatif. Akumulasi *reactive oxygen species* dan *reactive nitrogen species* terjadi lebih cepat dibanding kapasitas sistem pembersih seluler. Mitokondria berperan ganda sebagai sumber sekaligus target

utama kerusakan oksidatif. Aliran elektron yang berlebihan pada rantai transpor elektron memicu pembentukan superoksida, yang selanjutnya merusak DNA mitokondria dan kompleks respirasi, menurunkan produksi ATP, serta mempermudah aktivasi jalur apoptosis. Studi pada jaringan manusia dan model hewan menunjukkan adanya pembengkakan serta inefisiensi organel

mitokondria yang tidak mampu memenuhi kebutuhan energi akson yang panjang. Akibatnya, integritas struktural nodus dan paranodus terganggu, serta sitoskeleton akson mengalami penipisan.^[24,25]

Sinyal oksidatif juga mengaktivasi *stress kinases* dan NF- κ B, yang memperkuat sirkuit inflamasi dan jalur nyeri neuropatik. Pertahanan endogen, termasuk glutation dan *superoxide dismutase*, sering kali tidak memadai, sehingga kerusakan seluler bersifat progresif dan akumulatif. Pendekatan antioksidan terbukti memperbaiki fungsi saraf pada berbagai studi praklinis dan menunjukkan perbaikan gejala yang moderat pada uji klinis tahap awal. Temuan tersebut mendukung pentingnya strategi terapeutik yang berfokus pada proteksi mitokondria dan pengendalian status redoks.^[26,27]

Mekanisme Inflamasi dan Imun

Inflamasi steril derajat rendah merupakan ciri konsisten dari lingkungan metabolik pada diabetes. Kondisi hiperglikemia dan dislipidemia meningkatkan kadar jaringan dari TNF- α , *interleukin 1 beta* (IL-1 β), dan *interleukin 6* (IL-6).^[28] Sitokin-sitokin tersebut menyebabkan cedera pada sel Schwann, memicu demielinisasi, serta mempercepat degenerasi akson. Faktor hulu seperti pembentukan AGEs dan aktivasi PKC turut mengaktifkan NF- κ B dan mempertahankan produksi sitokin proinflamasi. Selain itu, kemokin seperti *C-C motif chemokine ligand 2* (CCL2) dan *C-X-C motif chemokine ligand 10* (CXCL10) merekrut leukosit ke jaringan saraf perifer dan ganglion akar dorsal, sementara mediator antiinflamasi seperti *interleukin 10* (IL-10) sering kali tidak mampu sepenuhnya menyeimbangkan respons tersebut.^[28-30]

Kompleks imun bawaan juga berperan penting dalam patogenesis neuropati diabetik. Aktivasi *NOD*-, *LRR*- and *pyrin domain-containing protein 3* (NLRP3) *inflammasome* telah teridentifikasi pada neuron sensorik dalam model diabetes eksperimental.^[31] Hambatan terhadap jalur ini terbukti menurunkan perilaku nyeri neuropatik, sementara peningkatan epigenetik yang dimediasi oleh enzim golongan *ten-eleven translocation* (TET) diusulkan sebagai penghubung antara kondisi hiperglikemik dan *inflammasome priming*. Secara keseluruhan, proses inflamasi memperkuat cedera metabolik dan oksidatif serta menjadi target potensial untuk modifikasi perjalanan penyakit.

Jalur dan Mekanisme Molekuler yang Sedang Berkembang

1) Sinyal Wnt/ β -Catenin

Komponen utama dari jalur perkembangan ini ditemukan mengalami peningkatan ekspresi pada jaringan saraf diabetik. Beberapa laporan menunjukkan peningkatan β -catenin, *c-Myc*, dan *matrix metalloproteinase-2* (MMP-2), yang mengaitkan paparan glukosa tinggi dengan dediferensiasi dan apoptosis sel Schwann. Aktivitas biologis jalur ini bersifat kontekstual: aktivasi terkontrol pada sel transplantasi dapat mendukung regenerasi saraf, sedangkan aktivasi kronik pada glia residu justru berpotensi mempercepat proses demielinisasi.^[32,33]

2) Jaringan Jalur Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK)

Mitogen-activated protein kinase seperti *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), p38, dan *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) merespon terhadap stres glukosa dan oksidatif di ganglion akar dorsal. Aktivasi JNK dan p38 mendorong ekspresi gen proinflamasi serta apoptosis, sedangkan jalur ERK dapat mendukung kelangsungan hidup dan regenerasi neuron tergantung pada durasi dan intensitas aktivasi. Modulasi terhadap kinase-kinase ini terbukti menurunkan inflamasi dan memperbaiki konduksi saraf pada berbagai model praklinis, meskipun translasi klinis memerlukan perhatian khusus terhadap dosis dan efek nonspesifik.^[34,35]

3) Mamalian Target of Rapamycin dan Autofagi

Pada sel Schwann, paparan glukosa tinggi menekan aktivitas Akt dan *mamalian target of rapamycin* (mTOR), meningkatkan autofagi di luar batas protektif, serta memfasilitasi apoptosis dan hipomielinisasi. Aktivitas mTOR juga berperan dalam pengaturan ekspresi faktor neurotropik

melalui *DNA methyltransferase 1* (DNMT1) dan memengaruhi sintesis lipid yang diperlukan untuk pembentukan mielin. Pendekatan terapeutik yang efektif kemungkinan memerlukan pengaturan aktivitas mTOR yang presisi, bukan sekadar inhibisi atau aktivasi penuh.^[36-38]

4) Regulasi Epigenetik dan microRNA

Diabetes menyebabkan perubahan luas pada pola metilasi DNA, modifikasi histon, dan profil *microRNA* di jaringan saraf perifer. Perubahan ini dapat memicu aktivasi *inflammasome* serta mengganggu jalur neurotropik dan pemanduan akson.^[39] Konsep *metabolic memory* menunjukkan bahwa hiperglikemia sebelumnya dapat meninggalkan jejak epigenetik yang menetap, sehingga mengganggu fungsi seluler bahkan setelah kadar glukosa terkendali. Terapi epigenetik yang ditargetkan, termasuk *microRNA mimics* maupun *inhibitor*, sedang dieksplorasi sebagai strategi potensial untuk memodulasi jalur patogenetik ini.^[39-41]

3. Kesimpulan

Biologi neuropati diabetik perifer lebih tepat dipahami sebagai suatu jaringan interaksi kompleks daripada sekadar rangkaian jalur tunggal. Berbagai mekanisme patogenetik, termasuk jalur metabolik yang dipicu glukosa, stres oksidatif dan nitrosatif, insufisiensi vaskular, inflamasi kronik, serta hilangnya sinyal neurotropik, berkontribusi secara sinergis terhadap kerusakan akson dan sel Schwann. Elemen yang lebih baru, seperti sinyal Wnt, regulasi autofagi melalui mTOR, dan fenomena memori epigenetik, memperluas pemahaman terhadap kerangka patogenesis ini serta membuka peluang intervensi terapeutik yang dapat diuji secara eksperimental. Mengingat kompleksitas tersebut, strategi terapi yang menargetkan satu mekanisme tunggal umumnya memberikan manfaat yang terbatas. Pendekatan kombinasi yang secara simultan menyeimbangkan status redoks, menekan jalur inflamasi, memperbaiki fungsi mikrosirkulasi, dan mendukung sinyal neurotropik dinilai lebih berpotensi untuk memodifikasi perjalanan penyakit secara bermakna.

4. Daftar Pustaka

- [1] Elafros MA, Andersen H, Bennett DL, Savelieff MG, Viswanathan V, Callaghan BC, dkk. Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. *Lancet Neurol*. 2022;21:922-936.
- [2] Bodman MA, Dreyer MA, Varacallo MA. *Diabetic Peripheral Neuropathy*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
- [3] Sugandh FN, Chandio M, Raveena FN, Kumar L, Karishma FN, Khuwaja S, dkk. Advances in the management of diabetes mellitus: a focus on personalized medicine. *Cureus*. 2023;15(8).
- [4] Tangvarasittichai S. Oxidative stress, insulin resistance, dyslipidemia and type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6:456-480.
- [5] Ratan Y, Rajput A, Pareek A, Pareek A, Kaur R, Sonia S, dkk. Recent advances in biomolecular patho-mechanistic pathways behind the development and progression of diabetic neuropathy. *Biomedicine*. 2024;12(7):1390.
- [6] Hosseini A, Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: therapeutic perspectives. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:168039.
- [7] Kaku M, Vinik A, Simpson DM. Pathways in the diagnosis and management of diabetic polyneuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15:609.
- [8] Tang WH, Martin KA, Hwa J. Aldose reductase, oxidative stress, and diabetes mellitus. *Front Pharmacol*. 2012;3:87.
- [9] Niimi N, Yako H, Takaku S, Chung SK, Sango K. Aldose reductase and the polyol pathway in Schwann cells: old and new problems. *Int J Mol Sci*. 2021;22.
- [10] Stirban A, Tesfaye S, Gurieva I, Czupryniak L, Mankovsky BN, Spallone V, dkk. Benfotiamine: Commentary and update on recent studies. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2014 Aug 20;23(4):203-6.
- [11] Hiramatsu Y, Sekiguchi N, Hayashi M, Isshiki K, Yokota T, King GL, dkk. Diacylglycerol production and protein kinase C activity are increased in a mouse model of diabetic embryopathy. *Diabetes*. 2002 Sep 1;51(9):2804-10.

- [12] Inoguchi T, Sonta T, Tsubouchi H, Etoh T, Kakimoto M, Sonoda N, dkk. Protein kinase C-dependent increase in reactive oxygen species production in vascular tissues of diabetes: role of vascular NAD(P)H oxidase. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:S227–S232.
- [13] Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives. *Biomolecules*. 2022;12.
- [14] Uceda AB, Mariño L, Casasnovas R, Adrover M. An overview on glycation: molecular mechanisms, impact on proteins, pathogenesis, and inhibition. *Biophys Rev*. 2024;16:189–218. doi:10.1007/s12551-024-01188-4
- [15] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Kiddle H, Uribe KB, dkk. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020;21.
- [16] Werner C, Doenst T, Schwarzer M. Metabolic pathways and cycles. Dalam: Schwarzer M, Doenst T, editor. *The Science of the Glucose to Cytoplasm Metabolism*. Boston: Academic Press; 2016. h. 39–55.
- [17] Paneque A, Fortus H, Zheng J, Welen G, Jacinto E. The hexosamine biosynthesis pathway: regulation and function. *Genes (Basel)*. 2023;14.
- [18] Du XL, Edelstein D, Rossetti L, Fantus IG, Goldberg H, Ziyadeh F, dkk. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97:12222–12226.
- [19] Garcia Soriano F, Virág L, Jagtap P, Szabó É, Mabley JG, Liaudet L, dkk. Diabetic endothelial dysfunction: the role of poly(ADP-ribose) polymerase activation. *Nat Med*. 2001;7:108–113.
- [20] Pacher P, Szabó C. Role of poly(ADP-ribose) polymerase-1 activation in the pathogenesis of diabetic complications: endothelial dysfunction as a common underlying theme. *Antioxid Redox Signal*. 2005;7:1568–1580.
- [21] Szabó C, Dawson VL. Role of poly(ADP-ribose) synthetase in inflammation and ischaemia–reperfusion. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19:287–298.
- [22] Lazarev VF, Guzhova IV, Margulis BA. Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase is a multifaceted therapeutic target. *Pharmaceutics*. 2020;12.
- [23] Zhu BT. Biochemical mechanism underlying the pathogenesis of diabetic retinopathy and other diabetic complications in humans: the methanol–formaldehyde–formic acid hypothesis. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2022;54:415–451.
- [24] Eftekharpour E, Fernyhough P. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction associated with peripheral neuropathy in type 1 diabetes. *Antioxid Redox Signal*. 2022;37:578–596.
- [25] Bhatti JS, Sehrawat A, Mishra J, Sidhu IS, Navik U, Khullar N, dkk. Oxidative stress in the pathophysiology of type 2 diabetes and related complications: current therapeutic strategies and future perspectives. *Free Radic Biol Med*. 2022;184:114–134.
- [26] Sandireddy R, Yerra VG, Areti A, Komirishetty P, Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:674987.
- [27] Dawi J, Misakyan Y, Affa S, Kades S, Narasimhan A, Hajjar F, dkk. Oxidative stress, glutathione insufficiency, and inflammatory pathways in type 2 diabetes mellitus: Implications for therapeutic interventions. *Biomedicine*. 2024 Dec 26;13(1):18.
- [28] Lainampetch J, Panprathip P, Phosat C, Chumpathat N, Prangthip P, Soonthornworasiri N, dkk. Association of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and C-reactive protein with the risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study of rural Thais. *J Diabetes Res*. 2019;2019:9051929.
- [29] Zhao L, Hu H, Zhang L, Liu Z, Huang Y, Liu Q, dkk. Inflammation in diabetes complications: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *MedComm*. 2024;5:e516.
- [30] Liu J, Zhao S, Tang J, Li Z, Zhong T, Liu Y, dkk. Advanced glycation end products and lipopolysaccharide synergistically stimulate proinflammatory cytokine/chemokine production in endothelial cells via activation of both mitogen-activated protein kinases and nuclear factor-kappaB. *FEBS J*. 2009;276:4598–4606.
- [31] Nițulescu IM, Ciulei G, Cozma A, Procopciuc LM, Orășan OH. From innate immunity to metabolic disorder: a review of the NLRP3 inflammasome in diabetes mellitus. *J Clin Med*. 2023;12.
- [32] Wang H, Zhang R, Wu X, Chen Y, Ji W, Wang J, dkk. The Wnt signaling pathway in diabetic nephropathy. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:701547.
- [33] Zhang H, Nie X, Shi X, Zhao J, Chen Y, Yao Q, dkk. Regulatory mechanisms of the Wnt/β-catenin pathway in diabetic cutaneous ulcers. *Front Pharmacol*. 2018;9:1114.
- [34] Nashtahosseini Z, Eslami M, Paraandavaji E, Haraj A, Dowlat BF, Hosseinzadeh E, dkk. Cytokine signaling in diabetic neuropathy: a key player in peripheral nerve damage. *Biomedicine*. 2025;13.
- [35] Ye S, Cheng Z, Zhuo D, Liu S. Different types of cell death in diabetic neuropathy: a focus on mechanisms and therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2024;25.
- [36] Zhang CH, Lv X, Du W, Cheng MJ, Liu YP, Zhu L, dkk. The Akt/mTOR cascade mediates high glucose-induced reductions in BDNF via DNMT1 in Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy. *Exp Cell Res*. 2019;383:111502.
- [37] Wu L, Wang XJ, Luo X, Zhang J, Zhao X, Chen Q. Diabetic peripheral neuropathy based on Schwann cell injury: mechanisms of cell death regulation and therapeutic perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1427679.
- [38] Xing QC, Chen J, Liu Z, Li WC, Liu X, Li W. Autophagy in Schwann cells: a potential pharmacotherapeutic target in diabetic peripheral neuropathy. *World J Diabetes*. 2025;16:105709.
- [39] Muhonen P, Holthofer H. Epigenetic and microRNA-mediated regulation in diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:1088–1096. doi:10.1093/ndt/gfn728
- [40] Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, dkk. The role of epigenetic modifications in late complications in type 1 diabetes. *Genes (Basel)*. 2022;13.
- [41] Prandi FR, Lecis D, Illuminato F, Milite M, Celotto R, Lerakis S, dkk. Epigenetic modifications and non-coding RNA in diabetes-mellitus-induced coronary artery disease: pathophysiological link and new therapeutic frontiers. *Int J Mol Sci*. 2022;23.