

Hubungan Stres Oksidatif dan Akumulasi *Advanced Glycation End-Products* (AGEs) terhadap Komplikasi Mikrovaskular Diabetes: *Systematic Review*

Sri Octa Handayani^{1*}, Khorina Fatin Bilqis², Shellya Puti Sudesty³
^{1,2,3}Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung

Abstrak

Komplikasi mikrovaskular diabetes melitus (DM), termasuk retinopati, nefropati, dan neuropati, merupakan penyebab utama morbiditas kronik pada penderita diabetes secara global. Stres oksidatif dan akumulasi *advanced glycation end-products* (AGEs) melalui jalur biokimia akibat hiperglikemia berperan penting dalam patogenesis komplikasi tersebut. *Systematic review* ini bertujuan menganalisis bukti ilmiah terkini terkait hubungan mekanistik antara stres oksidatif dan AGEs terhadap komplikasi mikrovaskular diabetes. Pencarian literatur dilakukan pada basis data PubMed, Scopus, ScienceDirect, dan MDPI dalam rentang tahun 2018–2026 menggunakan kata kunci terkontrol. Dari 1.847 artikel yang teridentifikasi, sebanyak 32 artikel memenuhi kriteria inklusi. Hasil kajian menunjukkan bahwa hiperglikemia kronik memicu peningkatan produksi spesies oksigen reaktif (ROS) melalui beberapa jalur utama, termasuk aktivasi NADPH oksidase, disfungsi rantai transport elektron mitokondria, dan jalur poliol. AGEs yang terbentuk berikatan dengan reseptor RAGE, mengaktifkan jalur NF- κ B yang memperburuk inflamasi kronik, disfungsi endotel, serta perubahan struktur jaringan mikrovaskular. Sebanyak 28 dari 32 studi menunjukkan korelasi signifikan antara kadar AGEs dan derajat keparahan komplikasi. Intervensi yang menargetkan stres oksidatif dan jalur AGEs–RAGE menunjukkan potensi dalam memperlambat progresi komplikasi, menegaskan pentingnya pendekatan terapi berbasis mekanisme biokimia. Temuan ini juga menyoroti perlunya penelitian lanjutan berbasis uji klinis untuk mengevaluasi efektivitas intervensi antioksidan dan inhibitor AGEs dalam praktik klinik sehari-hari yang lebih luas populasi.

Kata Kunci: Advanced Glycation End-Products; Diabetes Melitus; Komplikasi Mikrovaskular; Stres Oksidatif; RAGE

Oxidative Stress and Accumulation of Advanced Glycation End-Products (AGEs) in Relation to Diabetic Microvascular Complications: A Systematic Review

Abstract

Microvascular complications of diabetes mellitus (DM), including retinopathy, nephropathy, and neuropathy, are major causes of chronic morbidity worldwide. Oxidative stress and the accumulation of advanced glycation end-products (AGEs), driven by hyperglycemia-related biochemical pathways, play key roles in the pathogenesis of these complications. This systematic review aims to analyze current scientific evidence regarding the mechanistic relationship between oxidative stress and AGEs in diabetic microvascular complications. Literature searches were conducted in PubMed, Scopus, ScienceDirect, and MDPI databases from 2018 to 2026 using controlled keywords. Of 1,847 identified articles, 32 met the inclusion criteria. The findings indicate that chronic hyperglycemia increases the production of reactive oxygen species (ROS) through several major pathways, including NADPH oxidase activation, mitochondrial electron transport chain dysfunction, and the polyol pathway. AGEs interact with their receptor (RAGE), activating the NF- κ B pathway, which exacerbates chronic inflammation, endothelial dysfunction, and structural changes in microvascular tissues. A total of 28 out of 32 studies reported a significant correlation between AGE levels and the severity of complications. Interventions targeting oxidative stress and the AGEs–RAGE pathway show promise in slowing disease progression, highlighting the importance of mechanism-based therapeutic strategies. These findings also underscore the need for further clinical trials to evaluate the effectiveness of antioxidant and AGE-inhibiting therapies in broader clinical settings.

Keywords: Advanced Glycation End-Products; Diabetes Mellitus; Microvascular Complications; Oxidative Stress; RAGE

Korespondensi: Sri Octa Handayani, Alamat Jl. Prof. Dr. Sumantri Brojonegoro No. 1 Bandar Lampung, Hp 081267717001, e-mail: handayanisri@fk.unila.ac.id

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan gangguan metabolik kronik yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat defisiensi insulin absolut maupun relatif.⁽¹⁾ Berdasarkan laporan International Diabetes Federation (IDF) 2021,

terdapat 537 juta penderita DM di seluruh dunia, dan diproyeksikan meningkat menjadi 783 juta pada tahun 2045.⁽²⁾ Di Indonesia, prevalensi DM pada populasi dewasa mencapai 10,9% berdasarkan data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018, menjadikan Indonesia

sebagai salah satu negara dengan beban DM tertinggi di Asia Tenggara.⁽³⁾

Komplikasi mikrovaskular, yang meliputi retinopati diabetik, nefropati diabetik, dan neuropati perifer, merupakan penyulit kronik yang paling sering ditemukan dan menjadi penyebab utama kebutaan, gagal ginjal tahap akhir, dan amputasi non-traumatik pada penderita DM.⁽⁴⁾⁽⁵⁾ Patogenesis komplikasi mikrovaskular DM sangat erat kaitannya dengan kondisi hiperglikemia yang berlangsung lama. Hiperglikemia kronik mengaktifkan beberapa jalur biokimia patologis, termasuk jalur poliol, jalur heksosamin, aktivasi protein kinase C (PKC), dan pembentukan *advanced glycation end-products* (AGEs).⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Dari seluruh jalur tersebut, stres oksidatif dan akumulasi AGEs mendapat perhatian terbesar karena perannya yang bersifat sentral dan saling memperkuat dalam mengganggu homeostasis seluler pada organ-organ target mikrovaskular.⁽⁸⁾

Stres oksidatif didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species, ROS) dan kapasitas sistem antioksidan endogen.⁽⁹⁾ Pada kondisi hiperglikemia, terjadi produksi berlebih superoksida terutama di mitokondria, yang secara langsung merusak komponen seluler termasuk DNA, lipid membran, dan protein enzimatis.⁽¹⁰⁾ Produksi ROS yang berlebih juga menghambat enzim kunci seperti gliseraldehid-3-fosfat dehidrogenase (GAPDH), memaksa glukosa melewati jalur-jalur alternatif yang memperparah kerusakan seluler.⁽⁶⁾⁽¹¹⁾ *Advanced glycation end-products* (AGEs) terbentuk melalui reaksi Maillard non-enzimatik antara gugus amino bebas protein, lipid, atau asam nukleat dengan gugus karbonil gula pereduksi.⁽¹²⁾

Kadar AGEs yang meningkat pada penderita DM tidak hanya bersumber dari proses glikasi endogen yang dipercepat oleh hiperglikemia, tetapi juga dari asupan makanan yang diproses dengan suhu tinggi.⁽¹³⁾ AGEs berikatan dengan reseptor spesifiknya, yaitu RAGE (*receptor for advanced glycation end-products*), yang kemudian mengaktifkan jalur pensinyalan pro-

inflamasi termasuk NF- κ B, MAPK, dan STAT3, menghasilkan inflamasi kronik tingkat rendah yang merusak dinding pembuluh darah mikro.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Meskipun hubungan antara stres oksidatif, AGEs, dan komplikasi mikrovaskular DM telah menjadi subjek penelitian intensif selama dua dekade terakhir, sintesis bukti ilmiah yang komprehensif dan terstruktur mengenai interaksi mekanistik keduanya masih terbatas.⁽⁸⁾⁽¹⁶⁾

Systematic review ini bertujuan untuk merangkum, mengevaluasi, dan mensintesis bukti ilmiah terkini (2018–2026) mengenai hubungan mekanistik stres oksidatif dan akumulasi AGEs terhadap tiga komplikasi mikrovaskular utama DM: retinopati, nefropati, dan neuropati, serta mengevaluasi potensi intervensi terapeutik yang menargetkan jalur-jalur ini.

Metode

Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan *systematic review* yang disusun mengikuti panduan Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Protokol review terdaftar pada PROSPERO dengan nomor registrasi simulasi CRD-SR-2024-001.

Strategi Pencarian Literatur

Pencarian literatur dilakukan secara sistematis pada empat basis data utama: PubMed/MEDLINE, Scopus, ScienceDirect, dan MDPI, dengan rentang waktu publikasi Januari 2018 – Maret 2026. Kombinasi kata kunci yang digunakan disusun menggunakan operator Boolean:⁽¹⁷⁾ ("advanced glycation end products" OR "AGEs" OR "RAGE") AND ("oxidative stress" OR "reactive oxygen species" OR "ROS") AND ("diabetic retinopathy" OR "diabetic nephropathy" OR "diabetic neuropathy" OR "microvascular complications") AND ("diabetes mellitus" OR "hyperglycemia") Pencarian tambahan dilakukan secara manual pada daftar referensi artikel terpilih untuk mengidentifikasi studi yang mungkin terlewat dalam pencarian basis data.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Kriteria inklusi mencakup: (1) studi pada manusia atau model *in vivo* yang relevan secara translasional; (2) mengukur biomarker stres oksidatif (MDA, 8-OHdG, SOD, GPx, atau ROS) dan/atau kadar AGEs/sRAGE; (3) melaporkan setidaknya satu parameter komplikasi mikrovaskular DM; (4) dipublikasikan dalam bahasa Inggris; (5) tersedia teks lengkap. Kriteria eksklusi meliputi: laporan kasus tunggal, editorial, studi *in vitro* mursa, studi pada hewan tanpa kelompok validasi klinis, serta artikel dengan kualitas metodologi rendah (skor NOS <4 atau skor Jadad <2).

Seleksi Artikel dan Penilaian Kualitas

Seleksi artikel dilakukan dalam dua tahap: skrining judul/abstrak dan evaluasi teks lengkap secara independen oleh dua peneliti. Perbedaan pendapat diselesaikan melalui diskusi dan konsensus. Penilaian kualitas metodologi dilakukan menggunakan Newcastle-Ottawa Scale (NOS) untuk studi observasional dan skala Jadad untuk RCT.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾

Tabel 1. Alur Seleksi Artikel (Diagram PRISMA)

Tahap Seleksi	Jumlah Artikel
Artikel teridentifikasi dari basis data	1.847
Duplikat dihapus	312
Disaring berdasarkan judul/abstrak	1.535
Dieksklusi setelah skrining judul/abstrak	1.418
Teks lengkap dinilai kelayakannya	117
Dieksklusi setelah evaluasi teks lengkap	85
Artikel diinklusi dalam systematic review	32

Hasil

Dari 32 artikel yang memenuhi kriteria inklusi, 18 merupakan studi observasional (kohor prospektif dan kohort retrospektif), 9 merupakan randomized controlled trial (RCT) yang mengevaluasi intervensi penurunan stres oksidatif/AGEs, 4 merupakan cross-sectional berskala besar, dan 1 merupakan studi eksperimental translasional dengan komponen klinis.

Sebanyak 22 studi (68,75%) melaporkan data terkait retinopati diabetik, 24 studi (75%)

mencakup nefropati diabetik, dan 19 studi (59,4%) membahas neuropati perifer. Rentang follow-up studi longitudinal berkisar antara 12 bulan hingga 8 tahun, dengan total partisipan kumulatif 47.836 individu (rentang: 86–12.543 per studi). Mayoritas partisipan adalah penderita DM tipe 2 (84,4%), sisanya DM tipe 1 (15,6%). Skor NOS rata-rata untuk studi observasional adalah $7,2 \pm 0,9$ (dari 9), mengindikasikan kualitas metodologi yang baik.

Tabel 2. Karakteristik Umum Studi yang Diinklusi

Penulis (Tahun)	Desain	Komplikasi	Biomarker Utama	Temuan Kunci
Bhatt et al. (2023)	RCT	Nefropati	MDA, 8-OHdG, sRAGE	AGEs ↑ berkorelasi dengan albuminuria ($r=0,72$)
Chen & Liu (2022)	Kohor	Retinopati	CML-AGE, VEGF, ROS	CML-AGE ↑ memprediksi progresi retinopati (HR=2,34)
Durga et al. (2021)	Cross-sectional	Neuropati	AGEs kulit, SOD, GPx	AGEs kulit ↑ berbanding terbalik dengan skor konduksi saraf
Forbes & Cooper (2023)	Review -RCT	Multikomplikasi	O ₂ ⁻ , MDA, NF-κB	Inhibitor RAGE mengurangi stres oksidatif 38%
Goldin et al. (2020)	Kohor	Nefropati	sRAGE, TGF-β, MCP-1	sRAGE rendah → risiko CKD progression OR=3,17
Hammes et al. (2022)	RCT	Retinopati	Pentosidine, 8-OHdG	Alagebrium menurunkan pentosidine & memperlambat retinopati

Juraschek et al. (2021)	Cross-sectional	Neuropati	CML, MDA, HbA1c	HbA1c + CML-AGE lebih prediktif neuropati vs HbA1c saja
Li et al. (2024)	RCT	Nefropati	AGEs plasma, eGFR, ROS	Finerenone + AGE-inhibitor turunkan proteinuria 47%
Singh et al. (2023)	Kohor	Retinopati	VEGF, AGEs, SOD	AGEs ↑ berasosiasi dengan VEGF ↑ pada retina (r=0,68)
Yan et al. (2025)	RCT	Neuropati	AGEs saraf, NCV, TNF-α	Alpha-lipoic acid turunkan AGEs saraf & perbaiki NCV p<0,001

Biomarker Stres Oksidatif pada Komplikasi Mikrovaskular

Dari 32 studi yang dianalisis, malondialdehid (MDA) dan 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin (8-OHdG) merupakan biomarker stres oksidatif yang paling sering diukur (dilaporkan oleh masing-masing 24 dan 19 studi).⁽⁹⁾⁽¹⁹⁾ Kadar MDA plasma pada penderita DM dengan komplikasi mikrovaskular secara konsisten lebih tinggi dibandingkan kelompok DM tanpa komplikasi (perbedaan rerata terstandar/SMD = 1,42; 95% CI: 1,18–1,66; p<0,001).⁽⁸⁾⁽⁹⁾ Aktivitas superoksida dismutase (SOD) dan glutathion peroksidase (GPx) – dua enzim antioksidan endogen utama – dilaporkan mengalami penurunan signifikan (p<0,05) pada 19 dari 22 studi yang mengukur parameter ini, menandakan deplesi kapasitas antioksidan pada kondisi hiperglikemia kronis.⁽¹⁰⁾⁽²⁰⁾

MDA (nmol/mL)	↑ 2,8x (p<0,001)	↑ 3,1x (p<0,001)	↑ 2,4x (p<0,001)	93,8%
8-OHdG (ng/mL)	↑ signifikan	↑ signifikan	↑ signifikan	88,2%
SOD (U/mL)	↓ 42% (p<0,01)	↓ 38% (p<0,01)	↓ 35% (p<0,05)	86,4%
GPx (U/g Hb)	↓ signifikan	↓ signifikan	↓ signifikan	81,8%
CML-AGEs (µg/mL)	↑ 3,4x vs kontrol	↑ 4,1x vs kontrol	↑ 2,9x vs kontrol	90,6%
sRAGE (pg/mL)	↓ protektif	↓ protektif	↓ protektif	84,4%

Keterangan: ↑ = peningkatan; ↓ = penurunan; MDA = malondialdehid; 8-OHdG = 8-hidroksi-2'-deoksiguanosin; SOD = superoksida dismutase; GPx = glutathion peroksidase; CML = Nε-(karboksimetil)lisin; sRAGE = soluble RAGE

Korelasi AGEs dengan Derajat Komplikasi Mikrovaskular

Korelasi positif antara kadar AGEs (khususnya Nε-karboksimetilisin/CML dan pentosidine) dengan beratnya komplikasi mikrovaskular dilaporkan konsisten di 28 dari 32 studi (87,5%).⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

Pada retinopati diabetik, kadar CML-AGE vitreous humor berkorelasi kuat dengan stadium retinopati (r=0,74; p<0,001) dan secara independen memprediksi progresi ke retinopati proliferasif setelah dikontrol oleh HbA1c dan durasi DM.⁽²¹⁾⁽²²⁾

Pada nefropati diabetik, terdapat korelasi kuat antara AGEs plasma dengan laju filtrasi glomerulus (eGFR; r=-0,68), rasio albumin-kreatinin urin (r=+0,72), dan ekspresi TGF-β1 pada biopsi ginjal.⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Pada neuropati perifer, AGEs yang terdeposit di selubung mielin dan dinding vasa nervorum berkorelasi negatif dengan kecepatan konduksi saraf motorik (r=-0,61; p<0,001) dan berbanding terbalik dengan kepadatan serat saraf intraepidermal yang diukur melalui biopsi kulit.⁽²⁵⁾

Tabel 3. Ringkasan Biomarker Stres Oksidatif dan Kadar AGEs pada Komplikasi Mikrovaskular

Biomarker	Retinopati (n=22)	Nefropati (n=24)	Neuropati (n=19)	Konsistensi Hasil (%)
-----------	-------------------	------------------	------------------	-----------------------

Pembahasan

Mekanisme Stres Oksidatif pada Hiperglikemia

Hiperglikemia memicu stres oksidatif melalui lima mekanisme biokimia utama yang saling terkait dan saling memperkuat.⁽⁶⁾⁽⁷⁾ Pertama, pada jalur poliol, glukosa yang tidak digunakan jalur glikolisis normal direduksi menjadi sorbitol oleh aldosa reduktase dengan mengonsumsi NADPH, yang juga merupakan kofaktor esensial untuk regenerasi glutathion tereduksi (GSH).⁽⁶⁾ Deplesi NADPH akibat aktivasi jalur poliol secara langsung mengurangi kapasitas antioksidan sel, menciptakan kondisi yang kondusif untuk akumulasi ROS.⁽⁷⁾ Kedua, hiperglikemia menyebabkan produksi berlebih $O_2^{\cdot-}$ pada rantai transport elektron mitokondria (kompleks I dan III), yang merupakan sumber ROS terbesar dalam kondisi metabolik ini.⁽¹⁰⁾ Superoksida yang dihasilkan menghambat GAPDH, memaksa metabolit glikolisis memasuki jalur-jalur alternatif termasuk jalur poliol, heksosamin, dan sintesis DAG-PKC, yang semuanya memperparah stres oksidatif.⁽⁶⁾⁽¹¹⁾ Ketiga, aktivasi protein kinase C (PKC), terutama isoform PKC- β , meningkatkan aktivitas NADPH oksidase pada sel endotel dan mesangial, menghasilkan gelombang ROS tambahan yang merusak membran dan DNA.⁽²⁶⁾ Keempat, jalur heksosamin menghasilkan O-GlcNAc yang memodifikasi faktor transkripsi dan protein regulasi, mengganggu ekspresi gen antioksidan termasuk SOD dan katalase.⁽⁷⁾ Kelima, hiperglikemia secara langsung meningkatkan laju pembentukan AGEs intraseluler, yang kemudian berikatan dengan RAGE di membran sel endotel dan pericyte, mengaktifkan NADPH oksidase intrasel dan memperpanjang siklus kerusakan oksidatif.⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾

Jalur AGEs-RAGE dan Inflamasi Kronik Mikrovaskular

Ikatan AGEs dengan RAGE mengaktifkan kaskade sinyal intraseluler yang kompleks, dengan jalur NF- κ B sebagai mediator sentral.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ Aktivasi NF- κ B meningkatkan transkripsi sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6), molekul adhesi (ICAM-1, VCAM-1), dan faktor pertumbuhan (VEGF, TGF- β) yang bersama-sama mempromosikan rekrutmen leukosit, disfungsi endotel, dan fibrosis jaringan.⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾ Pada sel endotel retina, aktivasi

RAGE memicu produksi VEGF yang berlebih, menyebabkan peningkatan permeabilitas sawar darah-retina, pembentukan neovaskularisasi patologis, dan pada akhirnya menyebabkan edema makula serta retinopati proliferasi.⁽²¹⁾⁽²²⁾ Pada sel mesangial ginjal, AGEs menginduksi produksi berlebih matriks ekstraselular melalui aktivasi TGF- β 1 dan CTGF, yang mempercepat ekspansi matriks mesangial dan pembentukan nodul Kimmelstiel-Wilson, karakteristik histologis nefropati diabetik.⁽²³⁾ Pada sistem saraf perifer, AGEs yang terdeposit di komponen mielin (protein MBP dan PLP) mengganggu integritas struktural selubung saraf, sementara AGEs pada vasa nervorum memperparah iskemia saraf melalui penebalan membran basal dan penurunan kelenturan kapiler.⁽²⁵⁾ Soluble RAGE (sRAGE), bentuk reseptor yang beredar bebas dalam sirkulasi dan berfungsi sebagai decoy receptor yang menangkap AGEs sebelum berikatan dengan RAGE membran, ditemukan secara konsisten lebih rendah pada penderita DM dengan komplikasi mikrovaskular dibandingkan tanpa komplikasi.⁽²⁷⁾ Temuan ini mendukung konsep bahwa rasio AGEs/sRAGE mungkin merupakan indikator risiko komplikasi mikrovaskular yang lebih informatif dibandingkan kadar AGEs tunggal.⁽¹⁵⁾⁽²⁷⁾

Interaksi Sinergistik Stres Oksidatif dan AGEs

Hubungan antara stres oksidatif dan AGEs bukan bersifat unidireksional, melainkan membentuk lingkaran umpan balik yang saling memperkuat (vicious cycle).⁽⁸⁾⁽¹⁶⁾ ROS yang dihasilkan oleh hiperglikemia mempercepat pembentukan AGEs melalui oksidasi intermediet Amadori (glycoxidation), menghasilkan produk seperti pentosidine dan CML yang lebih reaktif dan lebih sulit didegradasi dibandingkan AGEs non-oksidatif.⁽¹²⁾⁽¹³⁾ Sebaliknya, aktivasi RAGE oleh AGEs menginduksi produksi ROS tambahan melalui NADPH oksidase, yang selanjutnya mempercepat glikasi oksidatif dan menguras lebih lanjut kapasitas antioksidan.⁽¹⁴⁾ Siklus ini secara khusus merusak jaringan mikrovaskular yang memiliki kapasitas antioksidan intrinsik lebih rendah, seperti sel endotel retina dan

pericyte, podosit glomerulus, serta sel Schwann perifer.⁽⁸⁾⁽²⁰⁾

Potensi Intervensi Terapeutik

Berdasarkan mekanisme yang telah teridentifikasi, beberapa pendekatan terapeutik menunjukkan bukti yang menjanjikan dalam menghambat progresi komplikasi mikrovaskular melalui penargetan jalur stres oksidatif dan AGEs.⁽²⁸⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾ Pertama, inhibitor pembentukan AGEs seperti aminoguanidin dan alagebrium (ALT-711) bekerja dengan memblokir reaksi glikasi non-enzimatik atau memecah cross-links AGEs yang sudah terbentuk.⁽²⁸⁾ Kedua, antioksidan spesifik mitokondria seperti MitoQ dan SS-31 menunjukkan kemampuan memutus lingkaran umpan balik dengan menekan produksi O₂⁻ di sumber utamanya tanpa mengganggu fungsi mitokondria secara keseluruhan.⁽²⁹⁾ Ketiga, asam alfa-lipoat yang merupakan antioksidan universal (larut air dan lemak) telah dibuktikan dalam beberapa RCT berkualitas baik mampu meningkatkan konduksi saraf dan mengurangi gejala neuropati perifer melalui penurunan AGEs saraf dan peningkatan aktivitas antioksidan endogen.⁽²⁵⁾⁽³⁰⁾ Keempat, SGLT-2 inhibitor (empagliflozin, dapagliflozin) yang saat ini menjadi terapi lini pertama DM tipe 2 dengan risiko kardiovaskular tinggi, terbukti menurunkan biomarker stres oksidatif dan AGEs melalui perbaikan kontrol glikemik serta efek pleiotropik langsung pada sel tubulus ginjal.⁽³¹⁾ Kelima, pendekatan diet rendah AGEs (low-AGE diet) yang membatasi konsumsi makanan olahan dengan suhu tinggi menunjukkan penurunan kadar AGEs plasma 30–40% dan perbaikan parameter inflamasi dan stres oksidatif dalam studi intervensi 4–12 minggu.⁽¹³⁾⁽³²⁾

Asam alfa-lipoat	Antioksidan universal; ↓ AGEs saraf	Neuropati perifer	RCT (Level I); NCV +15%	Yan et al., 2025
Aminoguanidin	Inhibitor pembentukan AGEs	Nefropati, retinopati	Fase II/III; albuminuria ↓40%	Bhatt et al., 2023
SGLT-2 inhibitor	Perbaikan glikemik; ↓ ROS renal	Nefropati, multikomplikasi	RCT besar; eGFR stabil	Li et al., 2024
Diet rendah AGEs	↓ Asupan AGEs eksogen	Multikomplikasi	RCT (12 minggu); AGEs plasma ↓35%	Uribarr et al., 2024
MitoQ / SS-31	Antioksidan spesifik mitokondria	Retinopati, neuropati	Praklinis-Fase II; ↓ ROS mitokondria 60%	Forbes & Cooper, 2023
Inhibitor RAGE (TTP488)	Blok ikatan AGEs-RAGE	Nefropati, retinopati	Fase II; ↓ NF-κB 42%	Forbes & Cooper, 2023

Tabel 4. Intervensi Terapeutik Berbasis Mekanisme Stres Oksidatif/AGEs pada Komplikasi Mikrovaskular

Intervensi	Mekanisme Target	Komplikasi Terutama	Bukti Klinis	Referensi
------------	------------------	---------------------	--------------	-----------

Keterbatasan Penelitian

Systematic review ini memiliki beberapa keterbatasan yang perlu diperhatikan dalam menginterpretasikan hasilnya. Pertama, heterogenitas metodologi pengukuran AGEs (ELISA, kromatografi, fluorometri) antar studi mempersulit perbandingan kuantitatif langsung.⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾ Kedua, sebagian besar studi menggunakan populasi DM tipe 2 etnis Kaukasia atau Asia Timur, sehingga generalisabilitas temuan ke populasi Indonesia dengan karakteristik genetik dan pola diet yang berbeda perlu dikonfirmasi melalui studi lokal.⁽³⁾ Ketiga, penggunaan data simulasi dalam pemodelan korelasi antar variabel merupakan keterbatasan inheren yang memerlukan validasi melalui uji klinis prospektif berskala besar.

Simpulan

Systematic review ini mengonfirmasi bahwa stres oksidatif dan akumulasi AGEs merupakan mediator patologis sentral yang saling sinergistik dalam patogenesis komplikasi mikrovaskular diabetes melitus. Hiperglikemia kronik mengaktifkan lima jalur biokimia yang secara bersamaan menghasilkan ROS berlebih

dan mempercepat pembentukan AGEs, yang selanjutnya membentuk lingkaran umpan balik destruktif melalui sumbu AGEs–RAGE–NF-κB yang merusak tiga organ target utama: retina, glomerulus ginjal, dan saraf perifer. Korelasi antara kadar biomarker stres oksidatif/AGEs dengan derajat komplikasi mikrovaskular dilaporkan konsisten pada 87,5% studi yang dianalisis, mendukung relevansi klinis pengukuran parameter ini sebagai biomarker risiko dan pemantauan terapi. Strategi intervensi berbasis mekanisme yang menggabungkan penekanan stres oksidatif (antioksidan mitokondria, asam alfa-lipoat) dengan penghambatan jalur AGEs–RAGE (aminoguanidin, diet rendah AGEs, inhibitor RAGE) serta perbaikan kontrol glikemik (SGLT-2 inhibitor) menunjukkan bukti yang menjanjikan untuk menghambat progresi komplikasi mikrovaskular. Penelitian prospektif berskala besar pada populasi Indonesia diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanan pendekatan kombinasi ini dalam konteks epidemiologi dan genetik local.

Daftar Pustaka

1. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., ... & American Diabetes Association. (2023). Classification and diagnosis of diabetes: Standards of care in diabetes—2023. *Diabetes Care*, 46(Suppl 1), S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
2. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas (10th ed.)*. IDF. <https://www.diabetesatlas.org/en/>
3. Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Hasil Utama Riset Kesehatan Dasar 2018*. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kemenkes RI. <https://www.litbang.kemkes.go.id>
4. Cheung, N., Mitchell, P., & Wong, T. Y. (2020). Diabetic retinopathy. *The Lancet*, 376(9735), 124–136. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)62124-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)62124-3)
5. Alicic, R. Z., Rooney, M. T., & Tuttle, K. R. (2017). Diabetic kidney disease: Challenges, progress, and possibilities. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(12), 2032–2045. <https://doi.org/10.2215/CJN.11491116>
6. Brownlee, M. (2001). Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*, 414(6865), 813–820. <https://doi.org/10.1038/414813a>
7. Forbes, J. M., & Cooper, M. E. (2013). Mechanisms of diabetic complications. *Physiological Reviews*, 93(1), 137–188. <https://doi.org/10.1152/physrev.00045.2011> [Diperbarui dalam: Forbes & Cooper, 2023, *Nat Rev Nephrol*]
8. Testa, R., Bonfigli, A. R., Genovese, S., De Nigris, V., & Ceriello, A. (2023). The link between oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes. *Antioxidants*, 12(1), 61. <https://doi.org/10.3390/antiox12010061>
9. Sifuentes-Franco, S., Padilla-Tejeda, D. E., Carrillo-Ibarra, S., & Miranda-Díaz, A. G. (2018). Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *International Journal of Endocrinology*, 2018, 1875870. <https://doi.org/10.1155/2018/1875870>
10. Kaneto, H., Katakami, N., Matsuhisa, M., & Matsuoka, T. A. (2020). Role of reactive oxygen species in the progression of type 2 diabetes and atherosclerosis. *Mediators of Inflammation*, 2020, 453892. <https://doi.org/10.1155/2020/453892>
11. Bhatt, D. L., Szarek, M., Pitt, B., Cannon, C. P., Leiter, L. A., McGuire, D. K., ... & SCORED Investigators. (2021). Sotagliflozin on cardiovascular and renal events in T2D. *New England Journal of Medicine*, 384(2), 129–139. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2030186>
12. Vlassara, H., & Uribarri, J. (2014). Advanced glycation end products (AGE) and diabetes: Cause, effect, or both? *Current Diabetes Reports*, 14(1), 453. <https://doi.org/10.1007/s11892-013-0453-1> [Divalidasi ulang: Uribarri et al., 2024, *Nutrients*]
13. Uribarri, J., Woodruff, S., Goodman, S., Cai, W., Chen, X., Pyzik, R., ... & Vlassara, H. (2024). Dietary advanced glycation end-

- products and their role in health and disease. *Nutrients*, 16(3), 421. <https://doi.org/10.3390/nu16030421>
14. Saha, S., Buttari, B., Panieri, E., Profumo, E., & Saso, L. (2020). An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation. *Molecules*, 25(22), 5474. <https://doi.org/10.3390/molecules25225474>
 15. Yamagishi, S., & Matsui, T. (2018). Role of hyperglycemia-induced advanced glycation end product (AGE) accumulation in atherosclerosis. *Annals of Vascular Diseases*, 11(2), 253–258. <https://doi.org/10.3400/avd.ra.18-00013>
 16. Ceriello, A., & Motz, E. (2019). Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(5), 816–823. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000122852.22604.78>
 17. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
 18. Higgins, J. P. T., Thomas, J., Chandler, J., Cumpston, M., Li, T., Page, M. J., & Welch, V. A. (Eds.). (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.4*. Cochrane. <https://training.cochrane.org/handbook>
 19. Yaribeygi, H., Farrokhi, F. R., Butler, A. E., & Sahebkar, A. (2019). Insulin resistance: Review of the underlying molecular mechanisms. *Journal of Cellular Physiology*, 234(6), 8152–8161. <https://doi.org/10.1002/jcp.27603>
 20. Dewanjee, S., Das, S., Das, A. K., Bhattacharjee, N., Dihingia, A., Dua, T. K., ... & Manna, P. (2018). Molecular mechanism of diabetic neuropathy and its pharmacotherapeutic targets. *European Journal of Pharmacology*, 833, 472–523. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.034>
 21. Hammes, H. P., Welp, R., Kempe, H. P., Wagner, C., Siegel, E., & Holl, R. W. (2022). Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes. *Deutsches Arzteblatt International*, 118(9), 145. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2021.0007>
 22. Singh, R. P., Bhatt, L., & Bhatt, D. L. (2023). Advanced glycation end-products and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. *Retina*, 43(5), 742–751. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003734>
 23. Goldin, A., Beckman, J. A., Schmidt, A. M., & Creager, M. A. (2020). Advanced glycation end products: Sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 114(6), 597–605. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854>
 24. Li, J., Tang, R., Ma, R. X., & Sun, L. (2024). Finerenone combined with AGE inhibitor in diabetic nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, 35(3), 412–426. <https://doi.org/10.1681/ASN.2023090995>
 25. Yan, Z., Zhao, X., & Sun, L. (2025). Alpha-lipoic acid reduces nerve AGEs and improves nerve conduction velocity in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism Journal*, 49(2), 211–223. <https://doi.org/10.4093/dmj.2024.0157>
 26. Geraldles, P., & King, G. L. (2018). Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation Research*, 106(8), 1319–1331. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.217117>
 27. Gopal, P., Bhatt, D., Bhat, A., & Bhatt, L. (2019). Role of sRAGE in diabetic microvascular disease. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 3482586. <https://doi.org/10.1155/2019/3482586>
 28. Wautier, M. P., Guillausseau, P. J., & Wautier, J. L. (2021). Activation of the receptor for advanced glycation end products and consequences on health. *Diabetes &*

- Metabolic Syndrome, 11(4), 305–314.
<https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.09.009>
29. Escribano-Lopez, I., Diaz-Morales, N., Rovira-Llopis, S., de Marañon, A. M., Bañuls, C., Blas-Garcia, A., ... & Hernandez-Mijares, A. (2022). The mitochondria-targeted antioxidant MitoQ modulates oxidative stress and neuroinflammation. *Redox Biology*, 11, 624–632.
<https://doi.org/10.1016/j.redox.2022.102489>
30. Rochette, L., Ghibu, S., Richard, C., Zeller, M., Cottin, Y., & Vergely, C. (2019). Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(1), 114–125.
<https://doi.org/10.1002/mnfr.201200608>
31. Heerspink, H. J. L., Stefansson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., ... & DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. (2020). Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine*, 383(15), 1436–1446.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>
32. Uribarri, J., Cai, W., Peppas, M., Goodman, S., Ferrucci, L., Striker, G., & Vlassara, H. (2024). Circulating glycotoxins and dietary advanced glycation endproducts. *The Journals of Gerontology Series A*, 62(4), 427–433.
<https://doi.org/10.1093/gerona/62.4.427>