

PERAN RANKL PADA PROSES RESORPSI TULANG ALVEOLAR KONDISI DIABETES

Nuzulul Hikmah, Amandia Dewi Permana Shita
Bagian Biomedik Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Jember

ABSTRACT

Diabetes is a metabolic disorder characterized by high blood glucose levels or hyperglycemia. Diabetes can cause damage to multiple organs, such as the heart, eyes, kidneys, nerves, and vascular system, as well as an increased in periodontal disease. The periodontal disease mechanisms in diabetic conditions including, an increased of alveolar bone resorption, osteoclast formation, and osteoblast apoptosis. The activity of alveolar bone resorption were initiated by osteoblast which was secreted a key mediator of osteoclastogenesis process, namely the receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL). This article will be discuss about the role of RANKL in the alveolar bone resorption process in diabetes conditions, which would be usefull for studying the diabetes complication such as alveolar bone resorption through the mechanism that related with the role of RANKL.

Keywords: RANKL, alveolar bone resorption, diabetes.

Korespondensi (Correspondence): Bagian Biomedik FKG Universitas Jember. Jl. Kalimantan 37 Jember. Email: nuzulul.drg@gmail.com

Diabetes merupakan gangguan metabolik yang ditandai dengan abnormalitas tingginya level glukosa dalam darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia pada diabetes disebabkan defisiensi sekresi insulin oleh karena disfungsi sel beta pankreas, resistansi aksi insulin, atau kombinasi keduanya.¹ Jumlah penderita diabetes meningkat sejalan dengan pertumbuhan populasi, penuaan, urbanisasi, peningkatan prevalensi obesitas, serta inaktivitas fisik. Jumlah kasus diabetes di dunia pada tahun 2000 mencapai 171 juta remaja usia ≥ 20 tahun. Secara epidemiologis diperkirakan bahwa pada tahun 2030, prevalensi diabetes melitus di Indonesia mencapai 21,3 juta orang.² Fenomena ini menjadi perhatian yang penting pada kesehatan secara umum, khususnya menjadi pertimbangan pada perawatan di bidang kedokteran gigi.

Manifestasi jangka panjang dari diabetes antara lain kerusakan pada beberapa organ yaitu jantung, mata, ginjal, saraf, dan sistem vaskular.¹ Diabetes mempengaruhi *bone turnover*, menyebabkan penurunan densitas mineral tulang, osteopenia, osteoporosis, serta peningkatan prevalensi dan keparahan penyakit periodontal.^{3,4} Mekanisme penyakit periodontal pada kondisi diabetes terdiri dari peningkatan pembentukan osteoklas, peningkatan resorpsi tulang alveolar, peningkatan kematian *bone lining cells* yang meliputi prekursor osteoblas dan osteoblas, serta penurunan sel fibroblas pada ligamen periodontal.⁵

Diabetes/Hiperglikemia menginduksi *polyol pathway*, produksi *advanced glycation end products* (AGEs), *reactive oxygen species* (ROS) serta aktivasi *protein kinase C* (PKC), yang berpengaruh baik secara langsung maupun tidak langsung terhadap resorpsi tulang alveolar.⁶ Hiperglikemia dapat menyebabkan resorpsi tulang alveolar pada

kondisi diabetes salah satunya melalui peran RANKL pada jaringan periodontal.⁷ Artikel ini akan membahas peran RANKL pada proses resorpsi tulang alveolar pada kondisi diabetes, sehingga di masa yang akan datang dapat dikembangkan penatalaksanaan komplikasi diabetes (resorpsi tulang alveolar) melalui mekanisme yang berkaitan dengan peran RANKL.

TELAAH PUSTAKA Diabetes

Diabetes terdiri dari diabetes tipe 1 (*insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM) yang disebabkan kurangnya sekresi insulin dan diabetes tipe 2 (*non-insulin-dependent diabetes mellitus*, NIDDM), yang disebabkan penurunan sensitivitas jaringan target terhadap efek metabolik insulin. Penurunan sensitivitas terhadap insulin sering disebut sebagai *insulin resistance*.⁸

Diabetes tipe I merupakan penyakit yang di sebabkan oleh kerusakan pada sel beta pankreas atau oleh karena gangguan produksi insulin. Kerusakan sel beta pankreas antara lain disebabkan oleh karena infeksi virus, penyakit autoimun maupun kondisi herediter. Diabetes tipe I dapat berkembang dengan cepat, pada beberapa hari atau beberapa minggu, yang ditandai dengan peningkatan glukosa darah, peningkatan penggunaan lemak untuk energi dan untuk pembentukan kolesterol di hati, serta penurunan protein tubuh.⁸

Pasien dengan Diabetes tipe 2 mengalami resistensi insulin, yang akan merubah penggunaan insulin yang diproduksi secara endogen pada sel target.¹ Mekanisme perkembangan resistensi insulin dan gangguan metabolisme glukosa pada Diabetes tipe 2 antara lain oleh karena sedikitnya reseptor insulin pada otot skeletal, hati dan jaringan lemak. Mekanisme yang lain yaitu abnormalitas jalur signaling yang

menghubungkan antara aktivasi reseptor dengan pengaruh seluler yang multipel.⁸

Resistensi insulin merupakan bagian dari gangguan cascade yang sering disebut dengan sindrom metabolik. Beberapa gambaran klinis dari sindrom metabolik meliputi : (1) obesitas, khususnya akumulasi lemak perut; (2) resistensi insulin; (3) *fasting hyperglykemia*; (4) abnormalitas lipid; (5) hipertensi. Akibat merugikan dari sindrom metabolik adalah penyakit kardiovaskular yang meliputi atherosklerosis dan injuri pada beberapa organ yang lain.⁸

Etiologi diabetes antara lain oleh karena kerusakan pada sel beta pankreas (autoimun atau idiopatik), resistensi insulin, atau oleh karena penyebab yang lainnya (cacat genetik pada fungsi sel beta atau aksi insulin, penyakit pankreas, *endocrinopathies*, induksi obat atau bahan kimia, infeksi virus, serta sindrom genetik lainnya).⁹

Level glukosa darah digunakan untuk diagnosis diabetes. Diagnosis diabetes berdasarkan pada: (1) adanya gejala DM yang disertai dengan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dl; (2) kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dl; serta (3) kadar gula darah 2 jam setelah makan ≥ 200 mg/dl. Diagnosis gangguan toleransi glukosa dapat dilakukan dengan menggunakan *oral glucose tolerance test*.¹

Tanda dan gejala dari diabetes antara lain *polyuria*, *polydipsia*, *polyphagia*, penurunan berat badan, gangguan pada penglihatan, lelah, lesu, nausea, serta mulut kering.¹ Beberapa penyebab dari resistensi insulin antara lain obesitas, glukokortikoid yang berlebihan, hormon pertumbuhan yang berlebihan, kehamilan/diabetes gestasional, *polycystic ovary syndrome*, *lipodystrophy*, autoantibodi reseptor insulin, serta mutasi reseptor insulin.⁸

Insiden diabetes tipe 1 mengalami peningkatan yang dramatis pada negara berkembang selama beberapa dekade. Data terbaru dari studi diabetes pada remaja, diduga bahwa insiden diabetes tipe 1 di *United States* lebih tinggi dibanding sebelumnya mencapai sekitar 24,3 kasus per 100,000 orang setiap tahun.¹⁰ Peningkatan secara cepat insiden diabetes tipe 1 di negara berkembang diduga karena faktor nongenetik yang berkontribusi pada pathogenesis penyakit. Khususnya, faktor-faktor lingkungan yang meliputi, perubahan diet, perubahan pada paparan penyakit infeksi, dan peningkatan penggunaan obat-obatan, khususnya antibiotik.¹¹

Diabetes tipe 2 meliputi 90% dari kasus diabetes melitus. Diabetes tipe 2 banyak terjadi pada usia diatas 30 tahun, sering terjadi pada usia 50-60 tahun dan penyakit ini dapat berkembang secara berangsur angsur. Pada beberapa tahun terakhir, terjadi peningkatan diabetes tipe 2 pada individu dewasa muda, beberapa menyerang pada usia di bawah 20 tahun. Kecenderungan ini disebabkan oleh karena

peningkatan prevalensi obesitas, yang merupakan faktor risiko utama diabetes tipe 2 pada anak-anak dan dewasa muda.⁸

Penilaian kondisi di rongga mulut dapat digunakan sebagai indikasi awal pada pasien diabetes yang belum terdiagnosa. Manifestasi diabetes di rongga mulut antara lain adalah penyakit periodontal, terutama pada diabetes dengan kontrol yang rendah. 75 % pasien diabetes dengan penyakit periodontal mengalami peningkatan resorpsi tulang alveolar dan inflamasi gingiva. Pada pasien DM dengan penyakit periodontal, terjadi peningkatan kerentanan terhadap akumulasi plak gigi, inflamasi pada gingiva, *gingival enlargement*, resesi gingiva, kerusakan tulang alveolar, serta terbentuknya poket periodontal.^{12,13}

RANKL

Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand (RANKL) merupakan protein transmembran homotrimerik tipe II yang diekspresikan sebagai protein sekresi dan mengelilingi membran, berasal dari pembelahan proteolitik atau *alternative splicing*.¹⁴ Pembelahan proteolitik RANKL membutuhkan adanya ADAM (*a disintegrin and metalloprotease domain*) dan *matrix metalloproteinase*.^{15,16}

Gen RANKL mengkode molekul *TNF superfamily* pada asam amino 316 (38 kDa) dan tiga subunit RANKL bergabung membentuk molekul trimerik fungsional. RANKL trimerik dibuat sebagai molekul membran dan dapat dikeluarkan dari permukaan sel sebagai *soluble homotrimeric molecules*. Meskipun *soluble* RANKL dan yang mengelilingi membran memiliki fungsi biologis yang berbeda, namun kedua RANKL ini dapat berfungsi sebagai ligan agonis yang poten untuk proses *osteoclastogenesis*.¹⁷

Eksresi RANKL distimulasi pada osteoblas/sel stromal melalui beberapa faktor yang diketahui untuk menstimulasi pembentukan dan aktivitas osteoklas. RANKL banyak terekspresi pada kelenjar limfe, timus dan paru, serta terdapat pada beberapa jaringan termasuk limpa dan sumsum tulang, namun dalam level yang rendah.¹⁸

RANKL, seperti *Tumor Necrosis Factor* (TNF), menstimulasi pengeluaran progenitor immatur menuju sistem sirkulasi. Selanjutnya, RANKL menginduksi aktivasi osteoklas serta mengatur rekrutmen progenitor sebagai bagian dari proses homeostasis dan pertahanan host, serta menghubungkan proses remodeling tulang dengan regulasi hematopoiesis.¹⁹

Resorpsi tulang alveolar diperankan oleh sel osteoklas. Differensiasi dan aktivasi osteoklas salah satunya di perankan oleh RANKL yang merupakan anggota dari TNF. RANKL akan berikatan dengan *Receptor Activator of Nuclear Factor κ B* (RANK) untuk menstimulasi differensiasi dan aktivasi osteoklas.²⁰ RANKL dan reseptor RANK berperan pada pembentukan dan fungsi dari

osteoklas. RANKL di produksi oleh sel-sel stromal sumsum tulang serta membran yang mengelilingi osteoblas. Osteoprotegerin (OPG) merupakan membran yang mengelilingi dan mensekresi protein yang melekat pada RANKL untuk menghambat perannya terhadap reseptor RANK.²¹

PEMBAHASAN

Gangguan pada sistem imun merupakan patogenesis utama pada kondisi diabetes maupun yang berkaitan dengan komplikasinya. Hiperglikemia dapat menyebabkan gangguan regulasi respon imun melalui pengaruh secara langsung pada fungsi sel sel imun.⁷ Hiperglikemia, suatu kondisi yang juga berkaitan dengan diabetes dapat menyebabkan terbentuknya stress oksidatif yang akan berpengaruh terhadap beberapa respon inflamasi. ROS menstimulasi peningkatan produksi sitokin-sitokin proinflamasi melalui aktivasi jalur signaling intraseluler seperti MAP kinase dan NF- κ B.²² ROS juga berpengaruh terhadap pembentukan tulang dan interaksi antara ROS, Wnt signaling serta aktivasi factor transkripsi FoxO pada regulasi aktivitas osteoblas, merupakan mekanisme yang menghubungkan antara periodontitis dan diabetes.^{23,24}

Pada kondisi periodontitis kronis yang disertai dengan diabetes terjadi peningkatan mediator inflamasi seperti peningkatan ekspresi TNF α , Interleukin-1 β (IL-1 β), Interleukin-6 (IL-6), RANKL dan OPG.⁷ TNF α dan IL-1 β dapat menyebabkan osteoblas mengekspresikan protein RANKL, yang selanjutnya akan menstimulasi prekursor osteoklas untuk berdiferensiasi dan secara langsung mengakibatkan resorpsi tulang alveolar.²⁵ Beberapa studi terpusat pada faktor-faktor yang berkaitan dengan proses osteoclastogenesis, diantaranya melaporkan terjadinya peningkatan ekspresi RANKL pada pasien periodontitis kronis dengan diabetes yang tidak terkontrol dibandingkan dengan pasien diabetes yang terkontrol.^{26,27} Hal ini terjadi oleh karena hiperglikemia berpengaruh terhadap pengaturan rasio RANKL/OPG di jaringan periodontal, sehingga dapat menyebabkan peningkatan kerusakan tulang alveolar pada kondisi diabetes.⁷

Hiperglikemia pada diabetes menyebabkan beberapa pengaruh. Hiperglikemia dapat menyebabkan peningkatan pembentukan AGEs, RAGE dan ROS. Interaksi antara AGEs dan RAGE dapat menyebabkan terjadinya gangguan system imun serta terjadi peningkatan ekspresi sitokin proinflamasi. Hiperglikemia berperan terhadap pengaturan RANKL/OPG secara langsung maupun tidak langsung melalui jalur AGE/RAGE.⁷ ROS intraseluler yang dimediasi oleh stress oksidatif berperan penting pada pembentukan tulang, oleh karena ROS dapat menyebabkan diferensiasi dan fungsi dari osteoklas yang diperantarai oleh RANKL.²⁸ RANKL juga bertanggung jawab terhadap

produksi ROS yang meliputi pembentukan radikal bebas, ion oksigen dan peroksidase, yang merupakan penyebab utama proses osteoclastogenesis.^{29,30}

Peningkatan serum TNF α pada pasien diabetes dengan periodontitis dapat meningkatkan resistensi insulin. TNF α menginduksi pelepasan *arachidonate* dari *diacylglycerol* dan meningkatkan sintesis prostaglandin pada kultur sel osteoblas. Prostaglandin tersebut dapat menginduksi apoptosis dan kematian sel osteoblas.³¹ Hiperglikemia dapat meningkatkan kemampuan survival dari sel osteoklas pada kondisi diabetes dan menyebabkan peningkatan kadar saturasi asam lemak, low density lipoprotein, prostaglandin dan AGEs, yang dapat mengganggu jalur RANK dan caspase 3.³²

KESIMPULAN

Pada diabetes terjadi peningkatan mediator inflamasi seperti peningkatan ekspresi TNF α dan IL-1 β yang dapat menyebabkan osteoblas mengekspresikan protein RANKL, yang selanjutnya akan menstimulasi prekursor osteoklas untuk berdiferensiasi dan secara langsung mengakibatkan resorpsi tulang alveolar. Hiperglikemia pada diabetes juga menyebabkan beberapa pengaruh antara lain peningkatan pembentukan AGEs, RAGE dan ROS. Hiperglikemia berperan terhadap pengaturan RANKL/OPG secara langsung maupun tidak langsung melalui jalur AGE/RAGE. ROS berperan penting pada pembentukan tulang, oleh karena ROS dapat menyebabkan diferensiasi dan fungsi dari osteoklas yang diperantarai oleh RANKL. RANKL juga bertanggung jawab terhadap produksi ROS yang meliputi pembentukan radikal bebas, ion oksigen dan peroksidase, yang merupakan penyebab utama proses osteoclastogenesis.

DAFTAR PUSTAKA

1. Mealey BL dan Ocampo GL. Diabetes Mellitus and Periodontal Disease. *Periodontology* 2000 2007; 44: 127-153.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-1053.
3. Raker A, Sheehy O, Rahme E, dan Leloirer J. Osteoporosis among Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab* 2008; 34: 193-205.
4. Lappin DF, Eapen B, Robertson D, Young J, dan Hodge PJ. Markers of Bone Destruction and Formation and Periodontitis in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 634-641.

5. He H, Liu R, Desta T, Leone C, Gerstenfeld L, dan Graves D. Diabetes Causes Decreased Osteoclastogenesis, Reduced Bone Formation, and Enhanced Apoptosis of Osteoblastic Cells in Bacteria Stimulated Bone Loss. *Endocrinology* 2004; 145:: 447-452.
6. Graves DT, Liu R dan Oates TW. Diabetes-Enhanced Inflammation and Apoptosis – Impact on Periodontal Pathosis. *Periodontology* 2000 2007; 45: 128-137.
7. Taylor JJ, Preshaw PM, dan Lalla E. A Review of The Evidence for Pathogenic Mechanisms that May Link Periodontitis and Diabetes. *J Periodontol* 2013; 84(4 Suppl.): S113-S134.
8. Guyton AC dan Hall JE. *Textbook of Medical Physiology, Eleventh edition*. Elsevier Inc. Philadelphia, Pennsylvania. 2006. 961-972.
9. WHO. 1999. *Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications*. World Health Organization. 1999.
10. Dabelea D, Bell RA, D'Agostino RB. Incidence of Diabetes in Youth in The United States. *JAMA* 2007; 297: 2716-2724.
11. Boerner BP dan Sarvetnick NE. Type 1 Diabetes : Role of Intestinal Microbiome in Humans and Mice. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2011; 1243: 103-118.
12. Sonis ST, Fazio RC dan Fang L. *Principles and Practice of Oral Medicine*. Edisi 2. USA : W.B. Saunders Company. 1995. 136-137.
13. Deshpande K, Jain A, Sharma R, Prashar S, dan Jain R. Diabetes and Periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2010; 14(4): 207-212.
14. Ikeda T, Kasai M, Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of Three Isoforms of The Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand and their Differential Expression in Bone and Thymus. *Endocrinology* 2001; 142: 1419-1426.
15. Hikita A, Yana I, Wakeyama H, Nakamura M, Kadono Y, Oshima Y, Nakamura K, Seiki M, dan Tanaka S. Negative Regulation of Osteoclastogenesis by Ectodomain Shedding of Receptor Activator of NF-kappa B Ligand. *J Biol Chem* 2006; 281: 36846-36855.
16. Lynch CC, Hikosaka A, Acuff HB, Martin MD, Kawai N, Singh RK, Vargo-Gogola TC, Begtrup JL, Peterson TE, Fingleton B. MMP-7 Promotes Prostate Cancer-Induced Osteolysis Via The Solubilization of RANKL. *Cancer Cell* 2005; 7: 485-496.
17. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T. Osteoprotegerin Ligand is A Cytokine that Regulates Osteoclast Differentiation and Activation. *Cell* 1998; 93: 165-76.
18. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK Signaling in Osteoclastogenesis and Bone Disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 17-25.
19. Boyce BF dan Xing L. Biology of RANK, RANKL, and Osteoprotegerin. *Arthritis Research & Therapy* 2007; 9(Suppl 1): S1.
20. Matsuo K da Irie N. Osteoclast-osteoblast Communication. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 201-209.
21. Cohen MM. The New Bone Biology: Pathologic, Molecular, Clinical Correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 2646-2706.
22. Graves DT dan Kayal RA. Diabetic Complications and Dysregulated Innate Immunity. *Frontiers in Bioscience* 2008; 13: 1227-1239.
23. Almeida M, Han L, Ambrogini E, Weinstein RS, dan Manolagas SC. Glucocorticoids And Tumor Necrosis Factor Alpha Increase Oxidative Stress And Suppress Wnt Protein Signaling In Osteoblasts. *Journal of Biological Chemistry* 2011; 286: 44326-44335.
24. Galli C, Passeri G, dan Macaluso GM. FoxOs, Wnts and Oxidative Stress-Induced Bone Loss: New Players in The Periodontitis Arena? *Journal of Periodontal Research* 2011; 46: 397-406.
25. Cohen DL. Inflammation and Bone Loss in Periodontal Disease. *J Periodontal* 2008; 79(8 Suppl): 1569-1576.
26. Santos VR, Lima JA, Goncalves TE, Bastos MF, Figueiredo LC, Shibli JA, dan Duarte PM. Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa B Ligand/Osteoprotegerin Ratio in Sites of Chronic Periodontitis of Subjects with Poorly And Well-Controlled Type 2 Diabetes. *Journal of Periodontology* 2010; 81: 1455-1465.
27. Vieira RF, de Mendonca AC, Santos VR, Bastos MF, Figueiredo LC dan Duarte PM. Cytokines and Bonerelated Factors in Systemically Healthy Patients with Chronic Periodontitis and Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Periodontitis. *Journal of Periodontology* 2011; 82: 1187-1196.

28. Roy Biparadas. Biomolecular Basis of The Role of Diabetes Mellitus in Osteoporosis and Bone Fractures. *World J Diabetes* 2013; 4(4): 101-113.
29. Kim MS, Yang YM, Son A, Tian YS, Lee SI, Kang SW, Muallem S, dan Shin DM. RANKL-Mediated Reactive Oxygen Species Pathway that Induces Long Lasting Ca²⁺ Oscillations Essential for Osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2010; 285: 6913-6921
30. Jules J, Zhang P, Ashley JW, Wei S, Shi Z, Liu J, Michalek SM, dan Feng X. Molecular Basis of Requirement of Receptor Activator of Nuclear Factor Kb Signaling for Interleukin 1-Mediated Osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2012; 287: 15728-15738
31. Chen TL, Xu RL, Lu HJ, Xu H, Wang SF, Zhao HJ, dan Liu YM. The Influence of Diabetes Enhanced Inflammation on Cell Apoptosis and Periodontitis. *Advances in Bioscience and Biotechnology* 2012; 3: 712-719.
32. Cornish J, MacGibbon A, Lin JM, Watson M, Callon KE, dan Tong PC. Modulation of osteoclastogenesis by fatty acids. *Endocrinology* 2008; 149: 5688- 5695