



PUSAT DIABETES DAN NUTRISI
SURABAYA



CABANG SURABAYA



CABANG SURABAYA

JOINT SYMPOSIUM

SURABAYA DIABETES UPDATE - XX (SDU-XX)

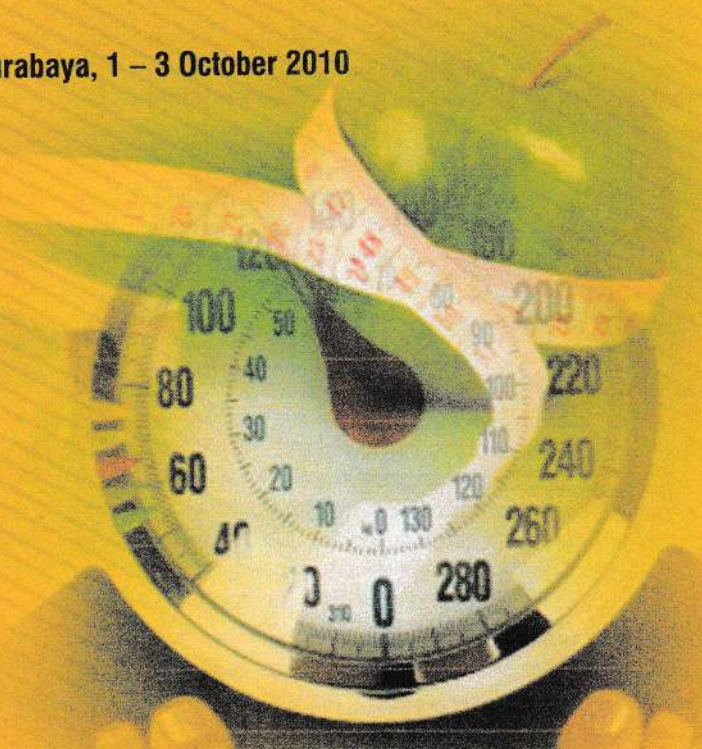
DIABETES UPDATE IN CARDIO-METABOLIC PREVENTION AND TREATMENT



SURABAYA OBESITAS UPDATE - 1 (SOBU-1)

**OBESITY AND ITS ENDO-METABOLIC CONSEQUENCES
(Challenges in Prevention and Innovative Treatment)**

Surabaya, 1 – 3 October 2010



HUBUNGAN ANTARA KADAR TRANSKETOLASE ERITROSIT DENGAN sVCAM-1 pada T2DM

Wibisono C, Tjokroprawiro A, Pranoto A, Sutjahjo A, Adi S, Murtiwi S, Wibisono S.

Surabaya Diabetes and Nutrition Centre - Dr. Soetomo Teaching-Hospital
Faculty of Medicine - Airlangga University, Surabaya - Indonesia

Pendahuluan

Diabetes Mellitus adalah penyakit metabolik (kebanyakan herediter) sebagai akibat dari kurangnya insulin efektif baik oleh karena adanya "disfungsi" sel beta pankreas atau ambilan glukosa di jaringan perifer, atau keduanya (DM-Tipe 2), atau kurangnya insulin absolut (DM-Tipe 1). Gangguan primer terletak pada metabolisme karbohidrat, dan sekunder pada metabolisme lemak dan protein. (Tjokroprawiro et al, 2007). Angka kejadiannya semakin meningkat dalam skala epidemik. Diperkirakan pada tahun 2025 insidensinya mencapai 300 juta, yang sebagian besar terjadi di negara berkembang. Negara-negara di Asia Tenggara mempunyai angka kejadian diabetes yang tertinggi di dunia (Mokdad AH, 2003). Di Indonesia prevalensi DM (Diabetes Mellitus) dari tahun ke tahun makin meningkat yang akan mempengaruhi menurunnya kualitas sumber daya manusia apabila tidak mendapatkan penanganan yang baik (Murtiwi S, 2007). Komplikasi vaskuler pada DM akan berkembang secara progresif antara 5 – 40 tahun setelah awal terjadinya DM, walaupun komplikasi tersebut juga dapat terjadi lebih awal, ketika belum terdiagnosis dan pada gangguan toleransi glukosa (Thornalley, 2007).

Disfungsi endotel didefinisikan sebagai, "hilangnya sebagian atau keseluruhan dari keseimbangan antara vasokonstriktor dan vasodilator". Disfungsi endotel sekarang dianggap sebagai peristiwa penting di awal atherogenesis dan telah terbukti mendahului perkembangan plak aterosklerotik. Hal ini juga telah dianggap sebagai peristiwa penting dalam perkembangan komplikasi vaskuler mikro pada diabetes (Chhabra, 2009).

Marker biokimia dari aktivitas endotel (e.g. *von Willebrand factor*, vascular adhesion molecules), yang disekresi endotel atau keluar dari permukaan endotel pada kondisi patologis merupakan indikator dari disfungsi endotel. Aterosklerosis merupakan salah satu penyebab utama kematian pada penderita diabetes mellitus. Disfungsi endotel diduga mendahului perkembangan lesi aterosklerotik pada penderita diabetes. Pada tahap awal aterosklerosis, monosit menempel sel-sel endotel dan kemudian berpindah ke ruang subendothelial, yang kemudian berdiferensiasi menjadi foam cells (Kado et al, 1999).

Berbagai studi klinis membuktikan bahwa mortalitas sebagian besar penderita diabetes disebabkan oleh penyakit kardiovaskuler dan atherothrombosis (8 dari 10 kematian akibat diabetes). Bukti-bukti terbaru menunjukkan adanya peran signifikan dari inflamasi sistemik dan koroner yang menyebabkannya. Terjadinya

inflamasi vaskuler ditandai dengan adanya peningkatan ekspresi interleukin-6 (IL-6), *vascular cellular adhesion molecule-1* (VCAM-1) dan *monocyte chemoattractant protein* (MCP1).

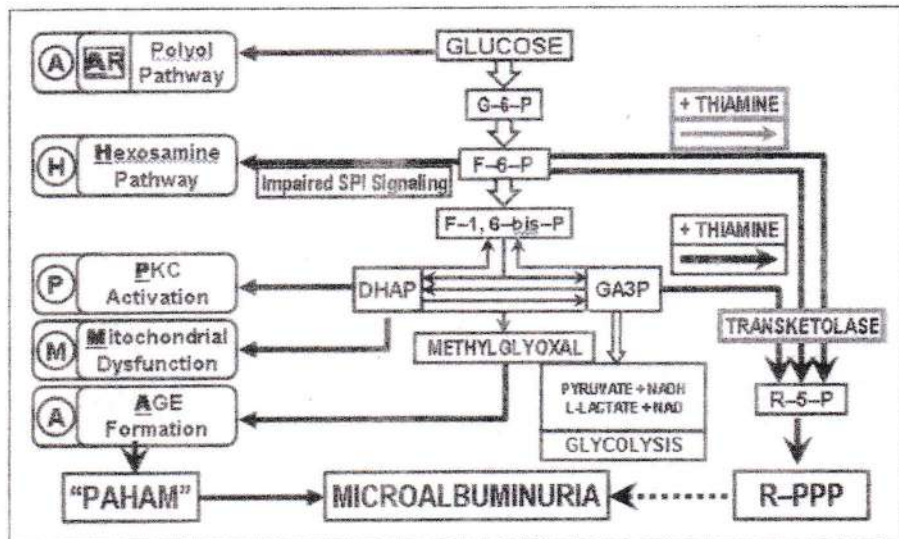
Adhesi *circulating leukocytes* pada sel endotel memainkan peran penting pada awal pembentukan *atherosclerosis*. *Cellular adhesion molecules* (CAMs) pada endotel yang normal berada pada level yang rendah dan kadarnya meningkat selama proses *atherogenesis*.¹ Bentuk soluble dari beberapa CAMs dapat ditemukan di plasma, dan diperkirakan peningkatan kadarnya dalam plasma merupakan penanda molekuler awal pada *atherosclerosis*. Diabetes Melitus tipe 2 berhubungan dengan peningkatan resiko terjadinya *atherosclerosis premature* dan CAMs dalam sirkulasi ditemukan dalam kadar yang lebih tinggi pada penderitanya.

Molekul adhesi seluler meningkatkan adhesi dan migrasi *trans-endothel* dari monosit, yang merupakan salah satu peristiwa paling awal pada *atherogenesis*. Suatu bagian soluble dari molekul adhesi seluler ditanggalkan ke dalam sirkulasi dan kadarnya dapat diukur dalam serum. Molekul adhesi ini termasuk *Vascular adhesion molecule-1* (VCAM-1), *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) dan P-selektin. Molekul adhesi terlibat dalam patogenesis diabetik mikroangiopati maupun makroangiopati (Eschen et al, 2006)

Tidak seperti sVCAM-1, kadar sICAM-1 levels meningkat pada T2DM yang baru terdiagnosis dan belum berkomplikasi bila dibandingkan dengan control subjek tanpa T2DM. Hiperglikemia meningkatkan kadar sICAM-1 plasma pada subjek non diabetes sama seperti yang terjadi pada subjek diabetes tanpa peningkatan kadar sVCAM-1 plasma (Otsuki M, 1997). Hubungan antara gula darah plasma dan CAMs dalam sirkulasi belum diketahui jelas.

Soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (sVCAM-1) merupakan bentuk soluble dari VCAM-1 (sVCAM-1) ditemukan dalam plasma, dan konsentrasinya dianggap sebagai suatu tanda pengganti dari ekspresi permukaan sel (Price & Loscalzo, 1999; Ribau et al, 1999; Wong et al, 2008). sVCAM-1 ditanggalkan dari sel-sel endotel vaskuler dan penentuan kadar sVCAM-1 dapat memprediksi disfungsi dari endotel vaskuler. Konsentrasi sVCAM-1 meningkat pada penderita dengan keganasan, gagal ginjal (Koga et al, 1998; Seo et al, 2003), penyakit inflamasi seperti rheumatoid arthritis (Price & Loscalzo, 1999), dan kelainan autoimun seperti SLE (Kuhn et al, 2005). sVCAM-1 merupakan salah satu dari petanda *vascular injury* dan kadarnya meningkat pada diabetes (Nakamura et al, 2008).

Thiamin meningkatkan vasodilatasi endotel pada penderita DM. Mekanisme ini bukan karena efek penurunan glukosa, karenanya pemberian thiamin bisa memperbaiki fungsi endotel dan menunda serta memperlambat pembentukan dan perkembangan aterosklerosis, terutama pada pasien dengan IGT dan DMT2 yang rentan untuk percepatan aterosklerosis (Gambar 1) (Tjokropawiro, 2008).



Gambar 1. Disfungsi Metabolik (PAHA) Dihubungkan dengan Perkembangan Komplikasi Vaskuler Diabetik (Tjokroprawiro, 2008).

Ada 2 glycolytic intermediate yaitu *Fructose-6-Phosphate* (F-6-P) dan *Glyceraldehyde-3-Phosphate* (GA3P), yang juga merupakan produk akhir dari reaksi transketolase, yang merupakan *rate-limiting enzyme* dari jalur metabolik yang lain yaitu *pentose phosphate pathway*. Diabetes menyebabkan konsentrasi glycolytic intermediates, maka bila transketolase bisa diaktifkan, maka konsentrasi 2 metabolit glikolitik bisa diturunkan, maka paling tidak 3 jalur perusak yang biasanya diaktifkan oleh hiperglikemia bisa di alihkan. Transketolase membutuhkan vitamin thiamin sebagai kofaktor (Adi, 2008).

Kondisi hiperglikemia memicu terjadinya peningkatan radikal bebas dalam mitokondria dan in-aktivasi *glyceraldehyde phosphate dehydrogenase* (GADPH) yang akan mengubah jalur glikolisis menjadi jalur metabolisme PAHAM, yang akan menyebabkan kerusakan endotel. Transketolase mempunyai peranan penting untuk merubah jalur metabolisme ini dengan menyediakan jalur metabolisme yang menghubungkan antara jalur glikolisis dan jalur *pentose phosphate*, sehingga dapat mengurangi terjadinya jalur perusak yang diaktifkan hiperglikemia (Babaei-Jadidi R, 2003).

Tujuan Penelitian

Mengetahui hubungan antara kadar transketolase eritrosit dengan kadar sVCAM-1 pada penderita T2DM

Metoda Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif analitik *cross sectional* untuk mengetahui hubungan antara kadar transketolase eritrosit dengan kadar sVCAM-1 pada pasien T2DM di Instansi Rawat Jalan Poliklinik Endokrin Metabolisme RSUD dr Soetomo Surabaya. Populasi penelitian adalah penderita T2DM pria dan wanita dengan usia 40-60 tahun yang berobat di Poliklinik Endokrin Metabolisme RSUD dr Soetomo Surabaya, yang bersedia mengikuti penelitian dengan besar sampel 33 orang. Waktu penelitian antara desember 2008 sampai april 2009. Analisa data dilakukan dengan uji statistik Spearman

Hasil Penelitian

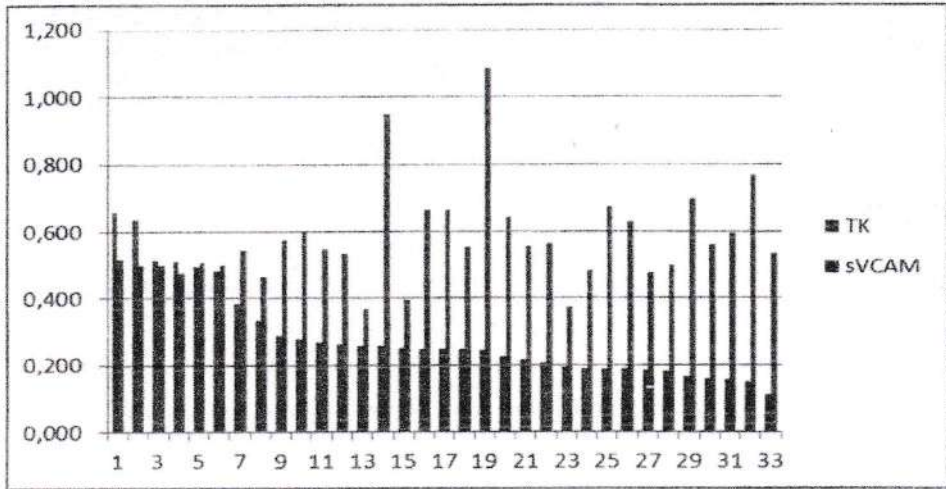
Didapatkan 14 subjek pria dan 19 subjek wanita dengan usia rata rata 53,48 tahun dengan rerata BMI $25,18 \pm 3,49$.

Table.1. Karakteristik Subjek Penelitian

N	33 (male 14/ female 19)
Umur	$53,48 \pm 4,29$
BMI	$25,18 \pm 3,49$
HbA1C	$7,648 \pm 0,74$
Systolic BP	$121,21 \pm 15,25$
Diastolic BP	$77,63 \pm 8,76$
TC	$200,09 \pm 34,66$
TG	$150,69 \pm 118,89$
LDL chol	$129 \pm 34,89$
HDL chol	$47,3 \pm 10,74$

Tabel 2. Hasil kadar Transketolase Eritrosit dan sVCAM-1 pada Subjek

Transketolase Eritrosit	$0,2851 \pm 0,141$
sVCAM-1	$0,5758 \pm 0,146$



Grafik 1. Kadar Transketolase Eritrosit dan kadar sVCAM-1 pada masing masing subjek

Hubungan antara Transketolase eritrosit dengan kadar sVCAM-1 pada penderita T2DM

Terdapat korelasi terbalik antara Transketolase eritrosit dengan kadar sVCAM-1 plasma ($r = -0,328$ $p = 0,031$; Spearman).

DISKUSI

Pada penelitian ini, ditemukan bahwa kadar transketolase eritrosit berhubungan dengan endotel disfungsi, dimana kadarnya berbanding terbalik dengan kadar sVCAM-1 plasma ($r = -0,328$ $p = 0,031$), yang merupakan marker dari inflamasi vaskuler yang diakibatkan oleh disfungsi endotel.

Pada penelitian lain oleh *Thornalley* juga dikemukakan bahwa konsentrasi Thiamin plasma yang merupakan precursor dari transketolase berhubungan erat dengan kadar sVCAM-1 plasma ($r = -0,246$, $p < 0,05$) (*Thornalley, 2007*)

Dari berbagai penelitian epidemiologi disimpulkan bahwa pada penderita T2DM mengalami kekurangan vitamin B1 (Thiamin) yang merupakan precursor penting pada jalur metabolisme glukosa (*pentose phosphate pathway*), melalui Transketolase. Pada T2DM akan terjadi defisiensi thiamin jaringan yang belum diketahui penyebabnya. Dari berbagai penelitian dikatakan bahwa kekurangan Thiamin disebabkan oleh peningkatan clearance thiamin oleh ginjal. Dari penelitian yang telah dilakukan, ditemukan bahwa kadar tiamin plasma berbanding terbalik dengan clearance thiamin ($r = -0,531$, $p < 0,001$). Hal ini menunjang hipotesa bahwa dengan terjadinya nefropati diabetik pada penderita T2DM, akan terjadi peningkatan ekskresi thiamin melalui ginjal yang akan menyebabkan terjadinya defisiensi thiamin pada tubuh. (*Thornalley, 2007*;)

Sejalan dengan penurunan kadar thiamin pada tubuh, kadar transketolase, suatu enzim yang membutuhkan thiamin (Thiamin Pirophosphate) sebagai kofaktor, akan menurun dan mengakibatkan peningkatan konsentrasi *Glyceraldehyde-3-Phosphate* (GA3P) dan *Fructose-6-Phosphate* (F-6-P) yang pada akhirnya akan menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. (Adi, 2008)

KESIMPULAN

Terdapat hubungan terbalik bermakna antara kadar Transketolase Eritrosit dengan kadar sVCAM-1 plasma yang merupakan marker disfungsi endotel.

REFERENSI

- Adi, S., (2008). Diabetic Complications: Does Prevention Really Works?. PKB – XXIII, Surabaya, 1-3 Agustus 2008.
- Babaei-Jadidi R, N Karachalias, N Ahmed, S Battah and PJ Thornalley, 2003. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high dose thiamine and benfothiamine. *Diabetes* 52:2110-2120
- Chhabra, N., (2009). Endothelial Dysfunction – A Predictor of Atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*, 4, 33
- Eschen, O., Christensen, J.H., Schmidt, E.B., (2006). Soluble Cellular Adhesion Molecules in Patients With Diabetes Mellitus – Relation to Microvascular Complications. *The Endocrinologist*, 16, 303
- Kado, S., Nagata, N., (1999). Circulating Intercellular Adhesion Molecule-1, Vascular Cell Adhesion Molecule-1, and E-Selectin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 46, 143
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al : Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 289 : 76-79, 2003
- Murtiwi S (2007). Clinical Benefit of Insulin Analogues in Daily Practice. In: Pendidikan Kedokteran Berkelanjutan XXII Ilmu Penyakit Dalam, editor: Soebagijo adi et all, Surabaya, 347-360.
- Kuhn, A., Rondonone, R., Doria, A., et al (2005). 1st International Conference on Cutaneous Lupus Erythematosus. *Autoimmunity Reviews*, 4, 66
- Nakamura, K., Yamagishi, S.I., Adachi, H., et al (2008). Serum Levels of Soluble Form of Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) are Positively Associated with Circulating AGEs and Soluble Form of VCAM-1 in Patients with Type 2 Diabetes. *Microvascular Research*, 76, 52
- Otsuki M, Hashimoto K, Morimoto Y, et al. Circulating vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in atherosclerotic NIDDM patients. *Diabetes*. 1997;46:2096–2101.
- Price, D.T., Loscalzo, J., (1999). Cellular Adhesion Molecules and Atherogenesis. *Am J Med.*, 107, 85

- Ribau, J.C.O., Hadcock, S.J., Teoh, K., et al (1999). Endothelial Adhesion Molecule Expression Is Enhanced in the Aorta and Internal Mammary Artery of Diabetic Patients. *Journal of Surgical Research*, 85, 225
- Seo, J.W., Min, W.K., Kim, Y.M., et al (2003). Elevated Serum Level of Soluble VCAM-1 in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Overt Nephropathy. *The Korean Journal of Nephrology*, 22, 294
- Tjokropawiro, A., Hendromartono, Sutjahjo, A., et al (2007). Diabetes Mellitus. Dalam: Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Tjokropawiro, A., Setiawan, P.B., Santoso, D., Soegiarto, G. eds. Airlangga University Press. Surabaya, 29Mokdad AH, 2003
- Tjokropawiro, A., (2008). The Potential Roles of B-Vitamins in Diabetic Complications (Emerging Multiple Benefits for Patients with Diabetes Mellitus). PKB XXIII. Surabaya, 2-3 Agustus 2008
- Thornalley, P.J., Babaei-Jadidi, R., Al Ali, H., et al (2007). High Prevalence of Low Plasma Thiamine Concentration in Diabetes Linked to a Marker of Vascular Disease. *Diabetologia*, 50, 2164
- Wong, C.K., Ho, A.W., Tong, P.C., et al (2008). Aberrant Expression of Soluble Co-stimulatory Molecules and Adhesion Molecules in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *J Clin Immunol*, 28, 36

--- oOo ---