



JOINT SYMPOSIUM

SURABAYA DIABETES UPDATE - XX (SDU-XX)

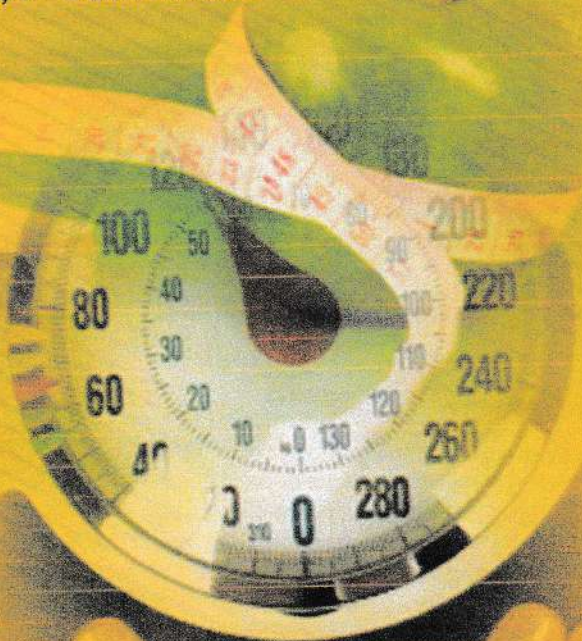
DIABETES UPDATE IN CARDIO-METABOLIC PREVENTION AND TREATMENT

&

SURABAYA OBESITAS UPDATE - 1 (SOBU-1)

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

Surabaya, 1 – 3 October 2010



KADAR TRANSKETOLASE BERKORELASI NEGATIF DENGAN MARKER INFLAMASI PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS TIPE 2

Prastowo R, Miftahussurur M, Tjokroprawiro A, Pranoto A, Sutjahjo A, Murtiwi S, Adi S, Wibisono S

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

ABSTRACT

Objective— T2DM is associated with chronic low grade inflammation. AGEs which are produced in T2DM elicit inflammation response that will induce hepatocytes to produce CRP. Serum thiamine level was measured based on the saturation of thiamine dependent transketolase enzyme (TK) in erythrocyte (thiamine effect). Decrement of Thiamine level would induce the increase of CRP production through the increase of AGEs production. This study aimed to seek the association between transketolase level and CRP level which is the marker of chronic low grade inflammation in patients with T2DM

Methods: A cross sectional study that involved T2DM patients. Diabetic patients (n:33) were recruited from patients attending the Diabetes Clinic at Dr Soetomo General Hospital Surabaya. Statistical analysis was performed using pearson correlation test.

Result: Of 33 subjects, 14 and 19 were male and female with mean age 57.22 ± 5.57 years. The mean A1C was 7.06 ± 1.41 , waist circumference (WC) was 99.53 ± 9.93 cm, BMI was 23.72 ± 3.97 , Thiamine was 0.26 ± 0.046 , hs-CRP was 1.54 ± 1.29 , TK was 0.2851 ± 0.141 . TK had negative correlations with hs-CRP ($p=0.008$; $r = -0.414$).

Conclusion: There was a significant negative correlation between TK and hs-CRP in this study.

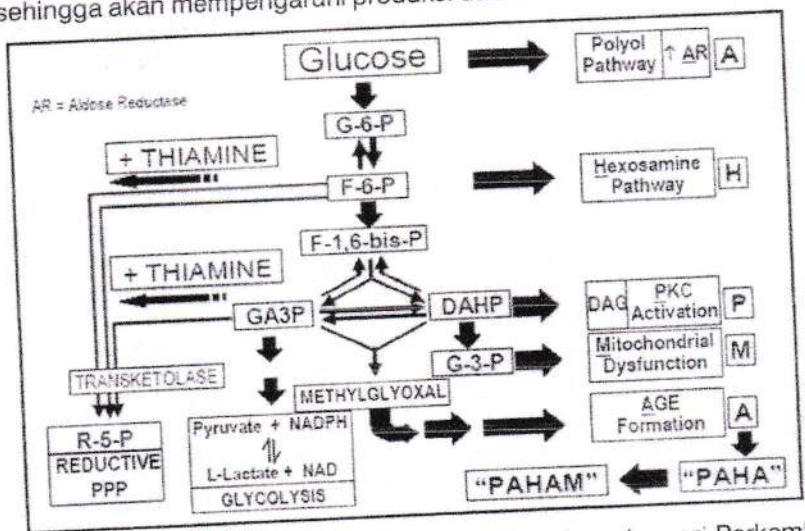
Pendahuluan

Tiamin (vitamin B1), adalah mikronutrien esensial yang sangat diperlukan tubuh. Kebutuhan perharinya pada manusia sehat sebesar 1,1 mg/hari pada wanita dan 1,3 mg/hari pada laki-laki. Defisiensi tiamin ditentukan dengan mengukur persentase rendahnya komplek saturasi dari *thiamine dependent transketolase enzyme* (TK) pada sel darah merah atau yang disebut "*thiamine effect*". Nilai normal *thiamine effect* adalah 0-15 %, defisiensi ringan 15-25 % dan defisiensi berat apabila > 25 %. Ekspresi TK menurun pada defisiensi tiamin. Penelitian di Norwegia oleh Haugen tentang aktivitas TK pada pasien DMT1 (21 orang) dan DMT2 (12 orang) menunjukkan hasil 27 % kadar tiamin menurun pada DMT1 dan tidak menurun secara bermakna pada DMT2 dibanding subyek kontrol. Penelitian lain di jepang oleh Saito pada 46 pasien DM (7 DMT1 dan 39 DMT2) dengan

kontrol gula darah sedang (rata-rata A1C 9 %) ditemukan aktivitas TK dari sel darah merah lebih rendah dari nilai normal sebesar 79% pasien DM. Pada penelitian 100 pasien DMT2 di Israel dengan A1C 9,2 %, aktivitas TK dari RBC lebih rendah dari normal pada 18 % pasien.¹

Tiamin adalah kation organik yang menggunakan tingginya afinitas transporter organik untuk melewati membran pada konsentrasi fisiologi yang normal. Terdapat 3 transporter yang membawa tiamin yaitu THTR-1 (*high affinity thiamine transporter-1*), THTR-2 (*high affinity thiamine transporter-2*) dan RFC-1 (*reduce folat transporter-1*) yang akan mentransport asam folat dan TMP (*thiamine monophosphat*) masuk kedalam sel. Pada kadar ekspresi tinggi RFC-1 mentransport TPP (*thiamine phyrophosphat*) keluar dari sel. Tiamin diabsorpsi di usus dengan bantuan THTR-1 dan THTR-2. Pada DM, diduga terjadi transport TMP yang abnormal dan penurunan absorpsi di intestinal dari tiamin dan TMP serta peningkatan bersihan ginjal dari tiamin yang meningkat 8 kali dari normal.^{1,2}

Defisiensi tiamin akan meningkatkan konsentrasi methylglyoxal yang berhubungan dengan hambatan dari glyoxalase, defisiensi tiamin menurunkan kadar glutathion yang merupakan kofaktor glyoxalase, yang merupakan enzim detoksifikasi dari metylglyoxal. Peningkatan metylglyoxal ini akan meningkatkan terbentuknya AGEs.² Hipotesis lain menyebutkan hiperglikemia pada diabetes akan menimbulkan peningkatan produksi radikal bebas di mitokondria dan inaktivasi *glyceraldehyde phosphate dehydrogenase*.³ Akibat dari penurunan kemampuan dari *glyceraldehyde phosphate dehydrogenase* maka akan terjadi peningkatan dari jalur protein kinase C (PKC), *advanced glycation end products* (AGE), *Hexosamine Pathway* serta aktivitas *aldose reductase* (Aldose reductase) yang disingkat dengan "PAHAM" dimana didalamnya terdapat jalur produksi AGEs sehingga akan mempengaruhi produksi dari CRP melalui proses inflamasi.^{1,4}



Gambar 2.10. Disfungsi Metabolik (PAHA) Dihubungkan dengan Perkembangan Komplikasi Vaskuler Diabetik (Tjokropawiro, 2008).

CRP diproduksi oleh hepatosit dan interleukin-6 (IL-6) merupakan faktor utama yang mengatur produksi CRP oleh hepatosit. AGEs dapat menstimulasi monosit dan makrofag untuk memproduksi faktor proinflamasi seperti IL-6, IL-1, dan TNF- α . AGEs berperan dalam produksi CRP oleh hepatosit melalui 2 jalan yaitu secara langsung menginduksi hepatosit memproduksi CRP dan yang kedua secara tidak langsung melalui stimulasi sel imun seperti monosit untuk memproduksi faktor yang dapat merangsang pembentukan faktor yang merangsang produksi CRP oleh hepatosit.⁵

CRP merupakan marker yang paling sensitif untuk inflamasi subklinis dan menunjukkan suatu keadaan inflamasi kronis ringan pada dinding arteri. CRP merupakan faktor resiko independen terjadinya penyakit kardiovaskular.⁶ Penggunaan CRP secara rutin dalam klinik mempunyai beberapa keuntungan antara lain tidak memerlukan prosedur pengumpulan secara khusus dan sangat sensitif terutama dengan metode *high-sensitivity (hs) assay*. Metode *hs assay* mempunyai batas deteksi minimum yang sangat rendah hingga mencapai kadar plasma 0,1 mg/L. Peningkatan level CRP dihubungkan dengan peningkatan risiko perkembangan selanjutnya dari DMT2.⁷

Tingkat CRP lebih tinggi pada Pasien dengan diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak diabetes. Studi Pickup dkk yang melibatkan 19 orang dengan DM dan 25 orang nondiabetes menunjukkan kadar hsCRP yang lebih tinggi pada pasien diabetes ($r = 0,82, p < 0,0001$). Hasil yang sama juga didapatkan pada penelitian oleh Stehouwer dkk yang meneliti 328 orang dengan DMT2 serta Tan dkk yang meneliti 210 subyek dengan DMT2.^{8,9}

Tujuan

Menganalisis hubungan antara kadar transketolase dengan hsCRP plasma pada penderita DMT2

Bahan dan Metode

Jenis penelitian ini adalah Observasional *cross-sectional*. Populasi penelitian adalah Penderita DMT2 pria/wanita yang berobat di Instalasi Rawat Jalan Poliklinik Endokrin Metabolisme di RSUD Dr Soetomo Surabaya mulai bulan Juli 2008 sampai Desember 2008 dimana populasi yang dimaksud merupakan bagian dari penelitian *Epidemiological Cross-sectional Study on B-vitamin status In South-East Asian Diabetic Patient (ISIS)* yang melakukan studi di 4 RS tipe A (RSUD Dr. Soetomo Surabaya, RSUP Cipto Mangunkusumo Jakarta, RSUP Hasan Sadikin Bandung, dan RS Akademis Jaury Jusuf Putera Makassar). Kriteria Inklusi meliputi Penderita DMT2 dengan usia antara 45 – 60 tahun, tidak merokok, lama menderita diabetes ≥ 5 tahun, HbA_{1c} $< 10\%$, BMI 19-40 kg/m², serta bersedia menghentikan suplement vitamin dan antioksidan, termasuk minuman suplement selama 2 bulan sebelum pengambilan sampel (periode *washout*). Kriteria eksklusi meliputi Subyek berpartisipasi dalam penelitian lain dalam 30 hari terakhir, SK $> 1,4$ mg/dl, penyakit liver (SGPT $> 3x$ normal, albumin serum $< 3,4$ g/dl, hepatitis akut), Anemia (Hb < 12 g/dl untuk laki-laki dan < 11 g/dl untuk wanita),

tuberculosis dan penyakit kardiovaskular. Dilakukan pengukuran kadar transketolase dan hsCRP. Analisis data menggunakan uji statistik pearson.

Hasil

Pada penelitian ini dari 33 orang subyek dengan rincian 14 laki-laki dan 19 perempuan. Karakteristik subyek penelitian dapat ditunjukkan pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek penelitian

No	Variabel	Mean \pm SD
1	Pria/Wanita	14/19
2	Usia (tahun)	57.22 \pm 5.57
3	A1C (%)	7.65 \pm 0.74
4	BMI (kg/m ²)	25.16 \pm 3.49
7	Lingkar pinggang (cm)	99.53 \pm 9.93
8	Total kolesterol (mg/dl)	200.09 \pm 34.66
9	TG (mg/dl)	150.69 \pm 118.89
10	LDL-C (mg/dl)	129 \pm 34.89
11	HDL-C (mg/dl)	47.3 \pm 10.74
12	Thiamine (nM)	0.26 \pm 0.046
13	hs-CRP (mg/L)	1.54 \pm 1.29
14	TK (mU/mg Hb)	0.2851 \pm 0.141

Dilakukan analisis korelasi pearson dan didapatkan korelasi negatif antara TK dengan hs-CRP ($p=0.008$; $r = -0.414$).

Correlations

		crp	tk
crp	Pearson Correlation	1	-.414
	Sig. (2-tailed)		.008
	N	33	33
tk	Pearson Correlation	-.414	1
	Sig. (2-tailed)	.008	
	N	33	33

Kesimpulan : Pada penelitian ini didapatkan hubungan terbalik bermakna antara TK dan hs-CRP pada DMT2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Thomalley, P.J., (2005). The Potential Role of Thiamine (Vitamin B1) in Diabetic Complications. *Current Diabetes Reviews* 1, 1-12
2. Depeint F, Bruce RW, Shangari N, Mehta R, O'Brien PJ (2006). Mitochondrial function and toxicity: Role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chemico-Biological Interactions* 163, 94-112
3. Ramirez GM, Salas NL, Gonzalez HI, Cantu GC, Santillan RM, Garcia GR, et al (2006). Benfotiamine relieves inflammatory and neuropathic pain in rats. *European Journal of Pharmacology* 530, 48-53
4. Tjokroprawiro 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.
5. Sanchez PL, Morinigo JL, Pabon P, Martin F, Piedra I, Palacios IF, et al (2004). Prognostic relations between inflammatory markers and mortality in diabetic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Heart* 90, 264-269
6. Schulze M, Rifai N, Rimm E, Stampfer M, Li T, Hu F (2004). C-reactive protein and incident cardiovascular events among men with diabetes. *Diabetes Care* 27, 889-894
7. Festa A, Agostino RD, Howard G, Tracy RP, Haffner SM (2000). Inflammation and microalbuminuria in nondiabetic and type 2 diabetic subjects: The insulin resistance atherosclerosis study. *Kidney International* 58, 1703-1710
8. Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, Knudsen Eemeis JJ (2003). Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes. *Diabetes* 51, 1157-1165
9. Tan KC, Chow WS, Tam S, Bucala R, Betteridge (2004). Association between acute-phase reactants and advanced glycation end products in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27, 223-228

--- oOo ---