

SARIPATI

KETEBALAN FASIA PLANTAR, PETANDA PROSES GLIKASI JARINGAN SEBAGAI PREDIKTOR DARI KOMPLIKASI LANJUT DM TIPE 1 PADA DEWASA

Salah satu komplikasi kronik dari diabetes mellitus adalah kerusakan mikrovaskuler, dimana terdapat hubungan antara abnormalitas lipoprotein, glikasi protein, proses oksidasi dan disfungsi protein. *AGEs (Advanced glycation end products)* adalah suatu reaksi *nonenzymatic* antara reduksi gula dan beberapa prekursor seperti kolagen, protein plasma, lipoprotein, membran sel, dan protein intraseluler. Pada seseorang diabetes kondisi hiperglikemia merupakan mediator terbentuknya kolagen baru dan terjadi akumulasi dari produk glikasi, disamping bertambahnya usia, kesemuanya merubah kulit, jaringan ikat dan sendi termasuk penurunan elastisitas, jalur silang peningkatan kolagen dan kehilangan enzim pencerna matrik intraseluler. Perubahan protein jaringan sangat berarti bagi akumulasi *AGEs* dimana terjadi perubahan kolagen pada kulit dan kartilago. Residu *AGE* pada kolagen kulit merupakan percerminan dari beratnya kondisi hiperglikemia sebagai komplikasi jangka lama. Terbatasnya pergerakan sendi interpalang berhubungan dengan resiko terjadinya retinopati dan nefropati, akan tetapi pada dua dekade terakhir prevalensi tersebut tidak signifikan. Oleh karenanya digunakan teknik untuk menilai glikasi kolagen yang dahulu dilakukan dengan biopsi kulit secara invasif. Saat ini dilakukan suatu *Plantar fascia thickness (PFT)* dengan menggunakan *ultrasound* sebagai index alternatif untuk menilai glikasi jaringan dan petanda

penyakit mikrovaskuler. Digunakan studi prospektif longitudinal terhadap dewasa dan dewasa muda pada rumah sakit Westmead, tahun 1997 hingga 2006. DM tipe satu yang sudah minimal terdiagnosa selama 5 tahun. Didapat 344 dewasa dengan DM tipe 1 yang sudah mengalami komplikasi mikrovaskuler, *PFT* diukur dengan *ultrasound*, retinopati dengan fotografi fundus 7 lapis, *AER (albumin excretion rate)* dari rata-rata spesimen urin 3 hari, tes neuropati, pupilometri dan kardiovaskuler, neuropati perifer dengan vibrasi dan pengukur suhu. Dari hasil analisis multivariat didapat berdasarkan *PFT* (abnormal pada 132 subjek, 38%), kejadian retinopati (OR 2,4 (95% CI 1,1-5,0), peningkatan *AER* (2,24 [1,05-5,11]), neuropati perifer (2,3[1,2-4,41]), dan neuropati otonom (4,49 [2,46-9,91]). Dari hasil tersebut menunjukkan bahwa *PFT* signifikan digunakan sebagai prediktor komplikasi yang akan terjadi pada diabetes tipe 1, dapat dikatakan bahwa oksidasi dan glikasi kolagen dapat sebagai faktor resiko independen untuk komplikasi mikrovaskuler.

Craig ME, *et al.* Plantar Fascia Thickness, a Measure of Tissue Glycation, Predicts the Development of Complications in Adolescents with Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1201-06.

EKSPRESI ERITROPOETIN DAN RESEPTORNYA PADA RETINA MANUSIA

Eritropoetin (Epo) merupakan glikoprotein yang diproduksi awal di hati fetus dan ginjal pada dewasa, sebagai regulator mayor proses eritropoesis. Ekspresi eritropoetin sudah ditemukan pada susunan saraf pusat (SSP) manusia, dan baru-baru ini ditemukan Epo mRNA pada retina manusia. Epo memiliki efek poten sebagai neuroprotektif di

retina manusia seperti di SSP. Retina manusia merupakan jaringan yang memiliki aktifitas metabolik, oleh karenanya tekanan oksigen sangat berperan untuk proses reduksi. *Hypoxia-inducible factor (HIF)* merupakan signal protein pada sel yang mulai mengalami hipoksia untuk proses angiogenesis dan memicu transkripsi lebih dari 70 gen salah satunya, Epo. Kondisi hipoksia memicu stimulus mayor Epo sistemik dan juga pada intraokuler. Peningkatan kadar Epo dilaporkan pada kejadian penyakit iskemik pada retina seperti diabetes retinopati proliferasif. Epo merupakan salah satu faktor angiogenik yang berpotensi sama seperti *growth factor* endotel vasculer. Pada kondisi hipoksia juga dapat ditemukan peningkatan kadar epo pada cairan intravitreal. Reseptor Epo (EpoR) sudah ditemukan pada tikus dan retina fetus, tetapi pada manusia dewasa belum begitu banyak penemuan. Dilakukan suatu studi komparatif, mengevaluasi ekspresi Epo dan EpoR pada retina dan cairan vitreal, dibandingkan pada donor seorang diabetik dan nondiabetik, juga dinilai HIF-1 α dan HIF-2 α sebagai prediktor kondisi hipoksia yang terjadi. Studi diambil dari 18 pasang mata dari donor yang sudah meninggal, dinyatakan bebas abnormalitas dari penyakit mata pada 2 tahun terakhir. Sembilan pasang donor diabetik dan 9 pasang non diabetik. Dilakukan pemeriksaan mRNA dari Epo dan EpoR, HIF-1 α dan HIF-2 α secara kuantitatif *RT(real-time)-PCR*, dimana dinyatakan secara terpisah antara neuroretina dan pigmen epitel retina/ *RPE(Retinal Pigment Epithelium)*. Epo dan EpoR dinilai pada retina (imunofluoresens dengan laser mikroskop konfokal) dan pada cairan vitreal (radioimunofluoresens dan *enzyme-linked immunosorbent assay*, secara respektif). Hasil Epo (1,13 -1,01 vs. 0,26 – 0,31; $P =$

0,003) dan EpoR mRNA (1,48 – 1,24 vs. 0,37 – 0,41; $P =0,002$), didapatkan lebih tinggi pada RPE dibanding pada neuroretina baik pada donor diabetik dan non diabetik. Intensitas Ekspresi Epo pada RPE (5,770 - 1,491 vs. 3,933 - 1,530; $P = 0,05$) dan neuroretina (5,644 - 3,671 vs. 3,671 - 1,401; $P =0,06$) lebih tinggi didapat pada donor diabetik. Dengan kontras ekspresi EpoR sama antara donor diabetik dan nondiabetik. HIF-1 α dan HIF-2 α mRNA dan konsentrasi EpoR pada cairan vitreal tidak didapatkan perbedaan yang signifikan akan tetapi konsentrasi Epo pada cairan vitreal didapat lebih tinggi pada donor diabetik. Sebagai kesimpulan bahwa ekspresi berlebihan dari Epo merupakan kejadian awal yang terjadi pada retina pasien diabetes dan tidak berhubungan dengan perubahan EpoR. Pada stadium awal lebih penting untuk menilai regulasi Epo yang muncul pada retina pasien diabetes dari pada memperhatikan kondisi hipoksianya.

Ramirez MG, Hernandez Cristina, Rimo Rafael. Expression of Erythropoietin and Its receptor in the Human Retina. *Diabetes Care* 2008;31:1189–94.

METABOLISME GLUKOKORTIKOID DAN ASAM LEMAK PADA MANUSIA: SEBAGAI BAHAN DASAR DISTRIBUSI LEMAK PADA SINDROM METABOLIK

Hormon glukokortikoid merupakan komponen integral terhadap respon stress dan beberapa manifestasi glukokortikoid yang dapat menyebabkan peningkatan tekanan darah, insulin resisten, peningkatan katabolisme protein dan peningkatan kadar gula plasma. Pada kesempatan ini dibahas tentang efek akut dan kronik dari

glukokortikoid terhadap akumulasi lemak, efek di berbagai depot lemak dan peranan potensial dari signal glukokortikoid pada patogenesis dan terapi dari sindrom metabolik. Glukokortikoid endogen dan eksogen bekerja pada intrasel. Terdapat 2 receptor; tipe 1 (reseptor mineralokortikoid/*MR*) + enzim 11 β hidroksi steroiddehidrogenase tipe 2 merubah kortisol aktif menjadi kortisone inaktif (pada manusia), tipe 2 (reseptor glukokortikoid/*GR*). Bila gangguan glukokortikoid berlanjut pada waktu lama akan menimbulkan komplikasi kronik (sindrom *Cushing*). Metabolisme asam lemak pada MetS, Direk atau meningkatkan akumulasi lipid intra-mioseluler, meningkatnya *NEFAs*: resisten insulin independen, defek insulin sekretori, reduksi singkat merangsang sensitifitas insulin pada penderita obese dengan DM, oksidasi dan metabolisme glukosa dengan secara langsung dengan mengganggu signal glukosa dari pada kompetisi substrat, contoh: sumber stress oksidatif, aktif *NFkB*, interfensi dengan signal insulin, menurunkan ikatan insulin, mempengaruhi glukoneogenesis di hati, dan sekresi VLDL. Buruknya fleksibilitas metabolik menimbulkan penekanan *NEFA* timbul gangguan resisten insulin, menurunnya kapasitas intraseluler *NEFA* dan oksidasi glukosa. Glukokortikoid pada MetS; efek kronik meningkatkan obesitas sentral, bersama efek akut meningkatkan lipolisis sehingga terjadi abnormal metabolisme *NEFA*, meningkatkan proporsi serat otot glikolitik tipe II b sebagai infleksibilitas metabolik, kondisi hyperglikemia, dislipidemia, hipertention meningkatkan aktivasi aksis *HPA*, meningkatkan level kortisol puasa, meningkatkan respon *ACTH* dengan konsentrasi rendah, meningkatkan eksresi metabolik kortisol dalam 24 jam. Pengaruh dari 11 β -*HSD 1* pada

metabolisme asam lemak; Obesitas, hipertensi, dislipidemia, intoleransi glukosa. Pada hati terjadi insulin resisten, hipertensi tanpa obesitas, efek pada keseimbangan glukosa / insulin meningkatkan *NEFA*, meningkatkan *TAG*, sintesis asam lemak, oksidasi lemak, sensitifitas insulin pada hati tergantung kadar glukokortikoid, hambatan terhadap 11 β -*HSD 1* juga menghambat metabolisme *NEFA*, menurunkan berat jaringan lemak, menurunkan ekspresi jaringan lemak pada sintesis lemak dan siklus *NEFA/TAG* akan tetapi terjadi pengambilan dan oksidasi dari derivat *NEFA-TAG* pada jaringan perifer dan *LPL* tidak meningkat, ini berakibat meningkatkan profil serum lipoprotein dan menurunkan proses arterogenesis. Pada akhirnya kondisi stress terjadi peningkatan pengambilan *NEFA*, *spillover & turnover (lypolisis & re-esterification) of NEFAs/TAGs* terjadi stimulasi *DNL*, sintesis dan pelepasan VLDL-*TAG* terjadi hiperdinamik sistem asam lemak, timbul ketidak seimbangan insulin terjadi resistensi insulin dan peningkatan katekolamin. Peningkatan appetite, *TAG* disertai *LPL* pada kilomikron di sirkulasi pada kondisi kronik terjadi sindrom *cushing*. Pada obesitas kortisol plasma tidak meningkat, tetapi meningkatkan 11 β -*HSD 1* penimbunan jaringan lemak sub cutan. Glukokortikoid mempunyai pengaruh terhadap abnormalitas MetS. dari beberapa faktor.

Macfarlane DP, Forbes Shareen, Walker BR. Glukokortikoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *Journal Of Endocrinology* 2008;197:189-204.