

Artikel asli

HUBUNGAN KENDALI GLIKEMIK DENGAN *ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE* PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 LANJUT USIA

Kadek Ngurah Hariawan, Ketut Suastika

Bagian / SMF Ilmu Penyakit Dalam FK Unud/RS Sanglah Denpasar

e-mail: ngurah_hariawan@yahoo.com.au

ABSTRACT

CORRELATION OF GLYCEMIC CONTROL AND ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE IN TYPE 2 DIABETIC ELDERLY PATIENTS

Increasing life expectancy is usually in line with increasing prevalence of metabolic diseases, especially diabetes mellitus (DM). Old age and DM are risk factors for cardiovascular disease. Endothelial dysfunction is the early process of atherosclerosis. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) is a marker for endothelial dysfunction. Until recently however, there is a lack of study on the correlation of diabetes control and ADMA in elderly with DM.

The objective of this study was to assess the correlation of diabetes control with ADMA in diabetes elderly. The design of the study was cross sectional analytic study. The study subjects were diabetic patients aged 60 years or above without smoking and existence of end stage renal disease.

The 80 study subjects consisted of 57 males and 43 females, ages ranging from 60 to 80 years. The majority of the subjects were with other diseases i.e. hipertension 62 (77.5%), dyslipidemia 51 (63.8%), overweight 59 (73.9%), decreased renal function with creatinin clearance below 60 ml/mnt 58 (72.5%), hyperhomocysteinemia 35 (43.8%). The subjects with good glicemic control were 25 (32%), moderate 31 (38.8%), and bad glicemic control 24 (30%). Pearson correlation showed there was no correlation between glicemic control (fasting blood glucose, 2 hour after meal blood glucose, HbA1c) and ADMA. Analysis on other factors showed a correlation of ADMA with sistolic blood pressure ($r=-0.222$; $p=0.024$) and homocystein ($r=0.333$; $p=0.001$). Multiple linier regression analysis constanly showed a correlation between homocystein and ADMA ($B=0.473$; $p=0.003$). The new construction model of this study was the formula $ADMA (\mu\text{mol/L}) = 0.213 + 0.473 \log \text{homocystein } \mu\text{mol/L}$. Based on the criteria used diabetes control, we found mean difference of ADMA at systolic blood pressure ($p=0.031$). There was no mean difference of ADMA found based on the treatment regimens given i.e. those given insulin or not ($p=0.547$) and those given metformin or not ($p=0.219$).

In conclusion, blood glucose control has no correlation with ADMA in the elderly with DM, however homocystein has positive correlation with ADMA in elderly with DM. The elderly with DM have several accompanying of diseases.

Key words: ADMA, DM, elderly

PENDAHULUAN

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus (DM) di beberapa negara berkembang seperti Indonesia banyak dikaitkan dengan meningkatnya taraf kehidupan

masyarakat serta perubahan pola hidup terutama di kota-kota besar. Angka kejadian DM cukup tinggi di Indonesia, dimana Indonesia menduduki peringkat 4 di dunia setelah India, Cina dan Amerika. Suatu survey yang diadakan Depkes kerjasama dengan perkeni dalam

pemeriksaan glukosa darah acak di masyarakat umum, didapatkan sebanyak 8,29% memiliki kadar glukosa darah sewaktu melebihi 200 mg/dL, dan 15,63% dengan kadar glukosa darah 140-199 mg/dL. Dengan asumsi prevalensi DM sebesar 4%, berdasarkan pola pertambahan penduduk seperti saat ini, diperkirakan pada tahun 2025 nanti akan ada 178 juta penduduk Indonesia berusia di atas 20 tahun, sehingga diperkirakan akan didapatkan 7 juta orang dengan DM.¹ WHO pada tahun 1998, memperkirakan jumlah orang dengan DM di Indonesia akan meningkat hampir 250% dari 5 juta di tahun 1995 menjadi 12 juta di tahun 2025. Dari beberapa penelitian di dapatkan 95-98% penderita DM merupakan DM tipe 2.²

Saat ini terjadi transisi kelompok umur penduduk dunia. Tahun 2003 di Amerika Serikat diperkirakan terdapat 35 juta penduduk berusia 65 tahun keatas dan angka ini diperkirakan akan mengalami peningkatan 2 kali lipat pada tahun 2030. Menurut data Perserikatan Bangsa Bangsa, Indonesia diperkirakan mengalami peningkatan jumlah warga lanjut usia yang tertinggi di dunia yaitu 414% hanya dalam waktu 35 tahun (1990-2025) dan pada tahun 2020 diperkirakan jumlah penduduk lanjut usia akan mencapai 25,5 juta jiwa.³ Menurut lembaga demografi Universitas Indonesia, persentase jumlah penduduk lanjut usia tahun 1985 adalah 3,4% tahun 1990 meningkat menjadi 5,8% dari total penduduk dan tahun 2000 mencapai 7,4%. Akibat populasi lanjut usia yang meningkat maka akan terjadi transisi epidemiologi, yaitu penyakit penyakit degeneratif, diabetes, hipertensi, neoplasma dan penyakit kardiovaskuler.⁴

Proses menua merupakan suatu hal yang fisiologis. Pada lanjut usia terdapat kemunduran berbagai fungsi organ. Angka kejadian penyakit kardiovaskuler meningkat pada populasi lanjut usia. Lanjut usia juga meningkatkan paparan terhadap berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler seperti diabetes, hipertensi, dislipidemia dan yang lainnya. Lanjut usia sendiri

merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler. Pada usia lanjut akan terjadi penebalan, kekakuan pembuluh darah dan disfungsi endotel yang disebabkan oleh *aging process*.⁵ Beberapa perubahan yang ditemukan pada penderita dengan faktor risiko kardiovaskuler seperti hipertensi, juga ditemukan pada penderita lanjut usia (diatas 60 tahun) tanpa hipertensi.⁶ Beberapa substansi yang terlibat dalam proses aterosklerosis seperti *adhesion molecules, matrix metalloproteinase, transforming growth factor* dan yang lain seperti sitokin proinflamasi.^{7,8} Secara fungsional akan terjadi perubahan berupa gangguan distensi dan kekakuan pembuluh darah.⁹ Terjadinya kekakuan pembuluh darah disamping hal-hal yang sudah disebutkan diatas juga disebabkan oleh faktor humoral dan reglukosasi endotel vaskuler. Pembuluh darah pada usia lanjut menunjukkan peningkatan permeabilitas endotel dan penurunan respon *nitric oxide dependent vasodilator* terhadap asetilkolin.¹⁰

Komplikasi kronik yang ditimbulkan oleh DM masih merupakan masalah yang serius. Hal ini disebabkan oleh karena patofisiologi dan patogenezisnya sangat kompleks dan masih banyak belum dapat diterangkan secara jelas. Makin tua usia, akan semakin lama seseorang menderita DM, kemungkinan timbulnya komplikasi semakin besar. Salah satu komplikasi kronik dari DM adalah angiopati diabetik, akibat terjadinya kerusakan endotel yang mengenai pembuluh darah, baik pembuluh darah besar (makroangiopati) maupun pembuluh darah kecil (mikroangiopati). Kualitas pembuluh darah merupakan penentu kualitas hidup seorang penderita diabetes. Kelainan vaskuler ini bisa mengenai otak, mata, jantung, ginjal, yang masing-masing insidennya berbeda.¹¹

Pengendalian glukosa darah pada penderita DM dilihat dari dua hal yaitu glukosa darah sesaat dan glukosa darah jangka panjang. Pemantauan glukosa darah sesaat dilihat dari glukosa darah puasa dan 2 jam PP, sedangkan pengontrolan glukosa darah jangka

panjang dapat dilakukan dengan pemeriksaan HbA1c. Pemeriksaan kadar HbA1c mencerminkan rata-rata pengontrolan glukosa darah dalam 2 – 3 bulan terakhir.¹² Tingginya kadar HbA1c berkorelasi positif dengan terjadinya komplikasi DM, baik makro maupun mikro vaskuler.¹³

Kadar HbA1c akan mengikuti kadar rata-rata glukosa darah harian penderita dimana kadar HbA1c 6% mencerminkan kadar glukosa darah harian 7,5 mmol/L (135 mg/dL), 7% setara dengan 9,5 mmol/L (170 mg/dL), dan 8% sesuai untuk rata-rata glukosa darah harian sebesar 11,5 mmol/L (205 mg/dL). Peningkatan kadar HbA1c setinggi 1% mencerminkan peningkatan rata-rata glukosa darah 2,0 mmol/L (35 mg/dL).¹⁴

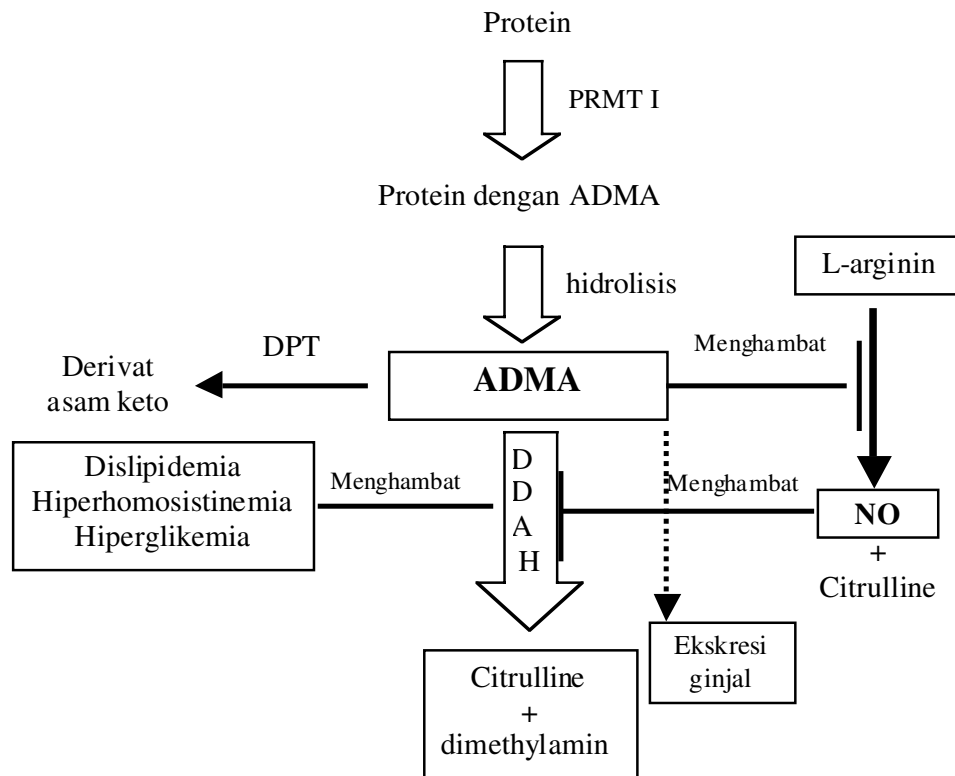
Perkeni menganjurkan dalam menangani penderita DM tidak hanya berpatokan pada glukosa darah saja, tetapi juga faktor-faktor lain yaitu berat badan, tekanan darah, profil lipid (kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL, trigliserida), seperti yang tampak pada sasaran pengendalian diabetes mellitus yang terdapat dalam konsensus pengelolaan DM tipe 2 di Indonesia tahun 2006. Dari masing-masing faktor yang dinilai dikelompokkan kedalam terkontrol baik, sedang, atau buruk.¹

Mekanisme kerusakan endotel pembuluh darah pada penderita DM melalui berbagai jalur. Kadar glukosa darah yang tinggi menyebabkan peningkatan kadar glukosa intraselular yang akan menyebabkan pembentukan *advanced glycation end products (AGE)* lewat glikosilasi non enzimatis protein intra dan ekstra selular. Pembentukan AGE akan mengakibatkan disfungsi glomerulus, mempercepat aterosklerosis, menghambat pembentukan *nitric oxide*, dan mempengaruhi komposisi dan struktur matrik ekstraselular.^{12,15} Penurunan sintesa *nitric oxide* akan menyebabkan disfungsi endotel. Kadar glukosa darah yang tinggi juga akan meningkatkan jalur heksosamin (*hexosamin pathway*) yang akan membentuk fruktosa 6 fosfat yang merupakan substrat *O-linked glycosilation*

dan produksi proteoglikan. Hal ini akan menghambat pembentukan *nitric oxide* yang selanjutnya menyebabkan disfungsi endotel.¹²

Terjadinya penurunan produksi *nitric oxide* baik pada DM atau lanjut usia melalui mekanisme penghambatan enzim dimetilarginin diaminohidrolase (DDAH). Enzim ini berperan dalam menguraikan ADMA (suatu inhibitor terhadap *nitric oxide* sintase) sehingga kadar ADMA meningkat dan menghambat pembentukan *nitric oxide*.^{15,16} Saat ini ADMA diterima sebagai suatu mekanisme dasar terjadinya disfungsi endotel.¹⁷⁻¹⁹ Selain pada DM dan lanjut usia, kadar ADMA yang meningkat ditemukan juga pada penderita dengan faktor risiko penyakit vaskuler seperti hipertensi, hiperkolesterol, dislipidemia, obes, hiperhomositemia.^{16,20,21} Lanjut usia juga dihubungkan dengan peningkatan faktor risiko penyakit kardiovaskuler, dan kadar ADMA ditemukan secara signifikan mengalami peningkatan pada lanjut usia.^{22,23}

ADMA diproduksi secara konstan pada kondisi metabolisme protein normal ADMA merupakan hasil modifikasi residu arginin post translasi dari berbagai protein spesifik yang ditemukan pada inti sel. Ketika protein mengalami proteolisis, metilarginin bebas akan dilepaskan.¹⁰ Metilasi residu arginin ini oleh berbagai kelompok enzim (protein arginine *N*-methyltransferases/PRMTs) akan dirubah menjadi dimetilarginin. Ada dua enzim PRMT yaitu PRMT I dan PRMT II. PRMT I akan membentuk ADMA dan MMA (monometil arginin) sedangkan PRMT II membentuk SDMA (simetrik dimetilarginin). Baik ADMA maupun MMA dapat menghambat NOS, sedangkan SDMA tidak. Kadar MMA dalam tubuh sangat rendah bila dibandingkan dengan ADMA, sehingga yang menjadi fokus perhatian adalah ADMA. Kadar yang diperlukan untuk menghambat NOS oleh MMA skitar 10x ADMA.¹⁵



Gambar 1. Metabolisme ADMA dan mekanisme penghambatan degradasi oleh berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskuler²⁴

Kondisi metabolisme normal membentuk ADMA sekitar 300 $\mu\text{mol/hari}$ (sekitar 60 mg),²⁵ dari jumlah ini sekitar 50 $\mu\text{mol/hari}$ diekskresikan melalui urine, sehingga akan terjadi penumpukan ADMA pada penderita dengan gagal ginjal.²⁶ Degradasi ADMA sebagian besar dimediasi oleh enzim dimetilarginine dimetilaminohidrolase (DDAH) membentuk citrulline dan dimetilamine. Sampai saat ini peningkatan ADMA yang ditemukan pada berbagai kondisi disebabkan oleh terganggunya kerja enzim ini.¹⁷

Enzim DDAH merupakan mekanisme utama bagaimana faktor risiko kardiovaskuler menghambat jalur sintesa *nitric oxide*. Aktivitas DDAH terganggu oleh stres oxidative sehingga menimbulkan penumpukan kadar ADMA dalam plasma. Dalam kadar patologis beberapa faktor risiko penyakit kardiovaskuler seperti

kolesterol LDL teroksidasi, paparan rokok, hiperhomosistinemia, hiperglikemia menimbulkan stres oksidatif pada endothelial. Masing-masing kondisi ini menekan aktivitas enzim DDAH baik secara *in vitro* maupun *in vivo*.^{16,22} Peranan utama enzim DDAH dalam pengaturan sintesis *nitric oxide* secara *in vivo* dibuktikan pada binatang coba tikus, dimana ditemukan peningkatan DDAH yang diikuti penurunan kadar ADMA 50%. Penurunan kadar ADMA diikuti peningkatan aktivitas *nitric oxide* sintase yang bisa dilihat dari penurunan ekskresi nitrat urine.²²

Penelitian mengenai kadar ADMA sudah banyak dilakukan. Beberapa penelitian mengenai ADMA pada penderita DM menggunakan sample DM secara umum dan rata-rata usia dibawah 60 tahun. Demikian juga penelitian mengenai ADMA pada lansia kebanyakan

dengan menyingkirkan penyakit lain yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler,^{27,28} sedangkan penelitian mengenai kadar ADMA pada DM lanjut usia belum banyak.

BAHAN DAN CARA

Penelitian ini merupakan studi potong lintang analitik (*analytic cross sectional study*) untuk mengetahui hubungan antara kendali glikemik (glukosa puasa, glukosa 2 jam post prandial (PP), HbA1c) dan ADMA pada penderita DM tipe 2 lanjut usia serta beberapa faktor yang berpengaruh terhadap kadar ADMA penderita DM tipe 2 lanjut usia. Sampel diambil secara random konsekutif dari pengunjung Poliklinik Endokrin Metabolik dan Poliklinik Geriatri Penyakit Dalam RSUP Sanglah yang menderita DM tipe 2 yang berusia diatas 60 – 80 tahun. Sampel tidak merokok dan mengalami gangguan fungsi ginjal stadium akhir.

Analisis data menggunakan korelasi Pearson atau Spearman yang digunakan untuk menilai hubungan antara variabel tergantung, variabel bebas dan variabel perancu. Korelasi Pearson dipakai bila hasil variabel berdistribusi normal dan korelasi Spearman dipakai bila hasil variabel berdistribusi tidak normal. Regresi linier multipel untuk mengetahui besarnya pengaruh variabel bebas dibandingkan dengan variabel perancu terhadap terjadinya variabel tergantung. Untuk menentukan beda rerata kadar ADMA berdasarkan pengendalian DM dilakukan uji one way anova, apabila syarat tidak terpenuhi dipakai uji non parametrik. Analisa statistik menggunakan nilai $p < 0,05$ sebagai batas kemaknaan dan memakai perangkat lunak statistika untuk komputer.

HASIL

Sampel yang diteliti sebanyak 80 orang, terdiri atas 43 orang (53,8%) laki-laki dan 37 orang (46,2%) wanita. Rerata usia adalah $68,04 \pm 6,16$ tahun dengan

umur terendah 60 tahun dan tertinggi 80 tahun. Sebagian besar sampel juga menderita hipertensi yaitu 62 orang (77,5%) dan yang tanpa hipertensi 18 orang (22,5%). Dislipidemia ditemukan pada 51 orang (63,8%), tanpa dislipidemi 29 orang (36,2%). Kelebihan berat badan ditemukan pada 59 orang (73,9%), dimana 34 orang (42,6%) tergolong obes (IMT ≥ 25 menurut kriteria asia pasifik). Sampel dengan bersihan kreatinin dibawah 60 ditemukan sebanyak 58 (72,5%) orang. Kadar ADMA rata-rata $0,722 \mu\text{mol/L}$ dan kadar HbA1c dengan rerata 7,45% dengan nilai terendah 5% dan yang tertinggi 13,7%. Kadar homosistin yang tinggi ($>12 \mu\text{mol/L}$) ditemukan pada 35 orang (43,8%). Karakteristik subjek penelitian dapat dilihat dalam tabel 1.

Pada penelitian ini didapatkan 25 orang (32%) sampel yang memenuhi kriteria diabetes terkontrol baik dilihat dari HbA1c dibawah 6,5%. Sisanya 31 orang (38,8%) dengan kriteria diabetes terkontrol sedang dan 24 orang (30%) dengan kriteria diabetes terkontrol buruk. Sampel dengan glukosa puasa terkontrol baik sebanyak 17 orang (21,3%), terkontrol sedang sebanyak 29 orang (36,3%) dan yang terkontrol buruk sebanyak 34 orang (42,5%). Sampel dengan glukosa darah 2 jam PP terkontrol baik sebanyak 26 orang (32,5%), terkontrol sedang 13 orang (16,3%) dan terkontrol buruk sebanyak 41 orang (51,3%). Pengendalian diabetes selengkapnya dapat dilihat dalam tabel 1

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian (n=80)

Karakteristik	Rerata \pm SB atau Median (maksimum-minimum)
Umur (tahun)	67 (60-80)*
HbA1c (%)	6,9 (5,0-13,7)*
Glukosa puasa (mg/dl)	121 (74-255)*
Glukosa 2 jam PP (mg/dl)	180 (51)
Kolesterol total (mg/dl)	198,36 \pm 43,61
Kolesterol LDL (mg/dl)	128,09 \pm 36,29

Kolesterol HDL (mg/dl)	48,62±9,78
Trigliserida (mg/dl)	129,5 (53-521)*
IMT (kg/m ²)	24,82±5,50
Sistolik	144,71±(17,15)
Diastolik	78,8±9,89
Bersihan kreatinin	53,32±1,89
Homosistin (µmol/L)	11,65 (7,1-24,4)*
ADMA (µmol/L)	0,722±0,165

Keterangan: *= distribusi data tidak normal

Tabel 2. Pengendalian diabetes yang dicapai

Variabel	Baik n (%)	Sedang n (%)	Buruk n (%)
BS puasa	17 (21,3)	29 (36,3)	34 (42,5)
BS 2 jam PP	26 (32,5)	13 (16,3)	41 (51,3)
HbA1c	25 (31,3)	31 (38,8)	24 (30)
Total kolesterol	44 (55)	22 (27,5)	14 (17,5)
LDL	16 (20)	27 (33,8)	37 (46,3)
HDL	48 (60)	32 (40)	
TG	50 (62,5)	13 (16,3)	17 (21,3)
IMT	21 (26,3)	25 (31,3)	34 (42,5)
Sistolik	15 (18,8)	23 (28,8)	42 (52,5)
Diastolik	36 (45)	39 (48,8)	5 (6,3)

Dilakukan uji korelasi antara faktor-faktor yang dinilai dalam pengendalian glukosa darah yaitu glukosa darah puasa, 2 jam PP, dan HbA1c dengan kadar ADMA menggunakan uji korelasi Pearson. Berdasarkan uji korelasi Pearson tidak terdapat hubungan yang bermakna antara glukosa darah puasa, 2 jam PP, dan HbA1c dengan kadar ADMA. Selengkapnya dapat dilihat dalam tabel 3.

Tabel 3. Hubungan kontrol glukosa darah dengan ADMA

Variabel	ADMA		Keterangan
	r	p	
HbA1c	0,003	0,491	Tidak bermakna
Glukosa puasa	0,006	0,478	Tidak bermakna
Glukosa 2 jam PP	-0,126	0,134	Tidak bermakna

Untuk melihat faktor-faktor lain yang mempengaruhi kadar ADMA, dilakukan analisis korelasi faktor-faktor yang berpengaruh. Dari hasil uji korelasi beberapa faktor yang berpengaruh, didapatkan kadar ADMA berhubungan dengan tekanan darah sistolik ($p=0,024$; $r=-0,222$) dan log homosistin ($p=0,001$; $r=0,333$). Hasil yang didapatkan dapat dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Hubungan ADMA dengan variabel lainnya

Variabel	ADMA		Keterangan
	r	p	
Umur	0,035	0,380	Tidak bermakna
Sistolik	-0,222	0,024	Bermakna
Diastolik	-0,11	0,461	Tidak bermakna
Log Homosistin	0,333	0,001	Bermakna
Total kolesterol	-0,6	0,299	Tidak bermakna
Log trigliserida	0,107	0,172	Tidak bermakna
HDL	-0,81	0,238	Tidak bermakna
LDL	-0,109	0,160	Tidak bermakna
Klirens kreatinin	-0,174	0,1061	Tidak bermakna

Untuk melihat independensi dari kedua variabel tersebut dilakukan uji regresi linier multipel. Tabel 5 menunjukkan hanya homosistin yang berpengaruh secara independen terhadap kadar ADMA.

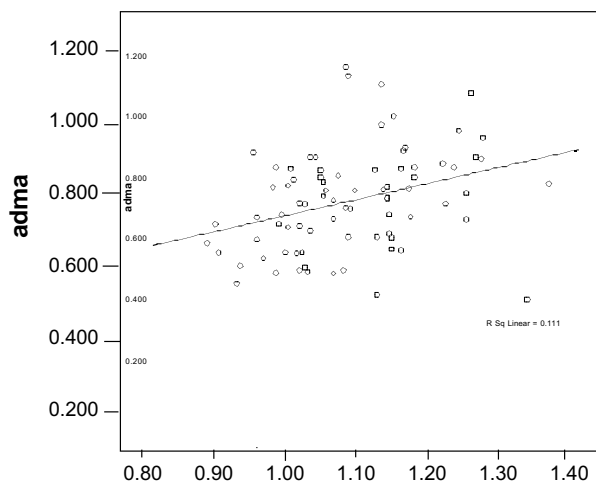
Tabel 5. Regresi linier multipel dari tekanan darah sistol dan log homosistin terhadap kadar ADMA

Variabel independent	B	T	P
Konstanta	0,213	1,300	0,197
Log Homosistin	0,473	3,122	0,003
R ²	0,11		

Model kontruksi yang dikembangkan dari hasil tersebut adalah:

$$\text{ADMA} = 0,213 + 0,473 \log \text{ homosistin}$$

Dari hasil ini dapat dikalkulasi nilai ADMA dengan memeriksa homosistin. Hubungan homosistin dengan ADMA dapat dilihat lebih nyata dengan grafik skater pada gambar 2. Pada gambar ini terlihat bahwa log homosistin mempunyai korelasi positif yaitu semakin tinggi nilai log homosistin akan diikuti oleh peningkatan kadar ADMA dalam plasma. Nilai R=0,11 menunjukkan bahwa log kadar homosistin mempunyai pengaruh sekitar 11% terhadap kadar ADMA, sedangkan sisanya dipengaruhi faktor lain.



Gambar 2. Diagram hubungan antara homosistin dengan ADMA

Dari berbagai kriteria yang digunakan dalam penilaian kontrol diabetes mellitus, tidak didapatkan perbedaan rata-rata kadar ADMA dilihat dari faktor glukosa puasa, glukosa 2 jam PP, HbA1c, kolesterol total, LDL, trigliserida, HDL, IMT, dan tekanan darah diastolik pada berbagai tingkatan. Terdapat perbedaan rata-rata kadar ADMA dilihat dari tekanan darah sistolik. Selengkapnya dapat dilihat dalam tabel 6.

Tabel 6. Rerata kadar ADMA (µmol/L) berdasarkan kontrol DM

Variabel	Baik	Sedang	Buruk	p
BS puasa	0,700	0,715	0,740	0,694
BS 2 jam PP	0,708	0,753	0,722	0,727
HbA1c	0,732	0,702	0,739	0,679
Total kolesterol	0,719	0,733	0,715	0,932
LDL	0,760	0,703	0,720	0,562
HDL	0,711	0,739	0,471	
TG	0,719	0,712	0,740	0,874
IMT	0,742	0,705	0,723	0,751
Sistolik	0,748	0,786	0,678	0,031
Diastolik	0,720	0,720	0,752	0,922

Analisis *post hoc* terhadap kriteria kontrol tekanan darah sistolik menunjukkan terdapat perbedaan rata-rata kadar ADMA pada sampel yang tekanan darahnya terkontrol sedang dan yang terkontrol buruk (p=0,011).

Dilakukan uji korelasi antara banyaknya penyakit penyerta dan kadar ADMA. Tidak terdapat hubungan yang bermakna antara banyaknya penyakit penyerta dan kadar ADMA dengan p= 0,411.

Tidak terdapat perbedaan rerata kadar ADMA pada sampel yang mendapat metformin dengan yang tidak. Juga tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar kadar ADMA pada sampel yang mendapat insulin atau tidak

(tabel 7). Ketika dibandingkan terapi secara keseluruhan, juga tidak didapatkan perbedaan rata-rata kadar ADMA secara bermakna pada sampel yang mendapat metformin, insulin, kombinasi metformin insulin dan terapi lainnya ($p=0,407$).

Tabel 7. Rerata kadar ADMA ($\mu\text{mol/L}$) berdasarkan terapi insulin atau metformin

Terapi	Ya	Tidak	p
Insulin	0,735	0,713	0,547
Metformin	0,684	0,736	0,219
Insulin dan atau metformin	0,710	0,742	0,407

PEMBAHASAN

Penelitian ini menggunakan populasi diabetes lanjut usia, didapatkan rerata kadar HbA1c sebesar 7,45%, dengan nilai terendah 5,0% dan tertinggi 13,7%. Penelitian sebelumnya ditempat sama yang menggunakan penderita DM secara umum sebagai sampel (tidak menggunakan spesifik tertentu) mendapatkan rerata kadar HbA1c sebesar 6%.²⁹ Hal ini menunjukkan penderita DM lanjut usia lebih sulit untuk mengontrol glukosa darah.

Rerata kadar ADMA pada penelitian 0,722 $\mu\text{mol/L}$. Penelitian yang dilakukan oleh Tarnoe *et al.*³⁰ pada DM tipe I rerata umur 42 tahun mendapatkan rerata kadar ADMA 0,46 $\mu\text{mol/L}$. Krzyzanowska *et al.*³¹ yang melakukan penelitian pada DM tipe II rerata umur 64 tahun mendapatkan rerata kadar ADMA 0,57 $\mu\text{mol/L}$. Hal ini disebabkan perbedaan tempat yang tentu saja menyebabkan perbedaan budaya dan sosial ekonomi. Usia tua disertai dengan multipatologi. Pada penelitian ini didapatkan sebagian besar sampel disertai penyakit penyerta seperti hipertensi, dislipidemia, dan penyakit

ginjal kronis. Hanya satu orang sampel yang tidak disertai kelainan penyerta. Terdapat 6 (7,5%) orang yang disertai hipertensi, dislipidemia, obesitas, dan penyakit ginjal kronis sekaligus, dan yang disertai tiga kelainan penyerta terdapat 40 (50%) orang.

Proporsi yang merokok sangat kecil sehingga dieksklusi dari penelitian. Penelitian ini juga tidak menyertakan penyakit ginjal stadium akhir karena peningkatan ADMA sangat tinggi (mencapai 9 kali) pada penderita dengan penyakit ginjal stadium akhir.

Hubungan antara kadar HbA1c dengan ADMA pada penelitian ini tidak bermakna $p = 0,451$ dengan nilai $r = -0,14$. Dilihat dari glukosa darah, baik glukosa darah puasa ataupun 2 jam setelah makan juga tidak terdapat hubungan yang bermakna dengan ADMA, (glukosa darah puasa $r = 0,006$; $p = 0,478$; glukosa darah 2 jam setelah makan $r = -0,126$ $p = 0,134$). Hal ini berarti peningkatan atau penurunan kadar glukosa darah, baik dalam waktu singkat ataupun jangka lama tidak diikuti oleh peningkatan atau penurunan kadar ADMA.

Kadar glukosa darah yang tinggi akan menyebabkan disfungsi enzim DDAH sehingga degradasi ADMA terganggu. Kondisi hiperglikemi juga akan memacu kerja enzim argininmetiltransferase untuk memproduksi ADMA. Penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya tentang hubungan antara glukosa darah dengan kadar ADMA mendapatkan hasil yang berbeda. Kadar glukosa darah yang tinggi berhubungan secara signifikan dengan kadar ADMA dalam darah.¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Altinova *et al.*²⁸ menunjukkan kadar ADMA lebih tinggi secara signifikan pada penderita DM tipe I dibandingkan dengan kontrol. Penelitian ini menggunakan DM tipe I tanpa komplikasi sebagai sampel, dan tidak menyertakan penderita dengan penurunan fungsi ginjal. Umur rata-rata sampel 30 tahun. Kadar ADMA plasma ditemukan meningkat secara signifikan pada DM tipe II, dan terdapat korelasi yang bermakna antara glukosa darah dengan kadar ADMA, baik dilihat dari glukosa darah sewaktu ataupun

HbA1c.^{27,32} Bila dilihat lebih jauh karakteristik sampel pada penelitian tersebut, rata-rata menggunakan diabetes tidak terkomplikasi dan melakukan eksklusi terhadap beberapa variabel yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler.

ADMA ditemukan meningkat pada beberapa penyakit yang merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskuler (hipertensi, dislipidemia, obesitas, usia lanjut, DM, hiperhomosistinemia, penyakit ginjal kronis, merokok). Kadar ADMA plasma pada usia lanjut lebih tinggi secara bermakna dibandingkan dengan usia muda.²⁴

Penelitian ini tidak bisa membuktikan hubungan antara kadar ADMA dengan HbA1c, glukosa darah puasa maupun dua jam setelah makan. Hubungan ADMA dengan faktor-faktor yang berpengaruh juga tidak terbukti. Kadar ADMA juga tidak berkorelasi dengan banyaknya kelainan penyerta. Hal ini sesuai yang didapatkan Manolio tahun 1992 dan Houterman tahun 2002,^{33,34} dimana hubungan faktor risiko penyakit kardiovaskuler dengan penyakit jantung koroner pada usia lanjut lebih lemah dibandingkan usia yang lebih muda. Penelitian ini menggunakan DM lanjut usia sebagai sampel, dimana lanjut usia identik dengan multipatologi. Multipatologi akan diikuti oleh penggunaan banyak obat (polifarmasi). Kemungkinan pengaruh berbagai macam obat terhadap kadar ADMA juga perlu dipertimbangkan. Terjadinya proses biokimia, enzimatis, dan fisiologis yang disebabkan oleh proses menua perlu dipertimbangkan dapat mempengaruhi kadar ADMA.³⁵ Diperlukan penelitian lanjutan yang menyertakan berbagai variabel yang terjadi pada proses menua serta pengaruh beberapa obat terhadap kadar ADMA.

Terdapat perbedaan rerata kadar ADMA dilihat dari segi tekanan darah sistolik, dimana terdapat perbedaan rerata kadar ADMA pada mereka yang terkontrol sedang dan yang terkontrol buruk. Hal ini sesuai dengan perubahan yang terjadi karena proses

menua dimana cenderung terjadi peningkatan tekanan darah sistolik, yang disebabkan berkurangnya elastisitas arteri karena proses menua.³⁶ Stuhlinger *et al.*²² mendapatkan kadar ADMA berkorelasi dengan tekanan darah sistolik. Tekanan darah berkorelasi positif dengan ADMA, dimana naik turunnya tekanan darah akan diikuti kadar ADMA.³⁷ Penelitian ini mendapatkan rata-rata kadar ADMA pada mereka yang tekanan darahnya terkontrol buruk lebih rendah daripada yang terkontrol sedang. Hal ini kemungkinan masih ada kaitannya dengan penyakit-penyakit penyerta dan obat yang digunakan, dimana sampel yang tekanan darahnya sulit dikontrol umumnya memakai banyak obat, sedangkan penelitian yang dilakukan sebelumnya melakukan eksklusi terhadap faktor-faktor lain.

Tidak terdapat perbedaan rata-rata kadar ADMA dilihat dari obat hipoglikemia yang digunakan. Beberapa penelitian sebelumnya mendapatkan penurunan kadar ADMA dengan pemberian obat hipoglikemi baik insulin maupun antidiabetes oral.²² Hal ini bisa disebabkan perbedaan dosis pemberian dimana penelitian sebelumnya menggunakan obat baik insulin ataupun antidiabetes oral secara rutin, sedangkan sampel pada penelitian ini banyak yang menggunakan obat tidak secara rutin (sesuai dengan situasi dan kondisi).

Analisis terhadap faktor-faktor yang berpengaruh terhadap kadar ADMA mendapatkan hanya kadar homosistin yang berpengaruh terhadap kadar ADMA secara signifikan dengan $r=0,297$ dengan tingkat kemaknaan $p=0,008$. Hal ini berarti peningkatan atau penurunan kadar homosistin serum diikuti oleh peningkatan atau penurunan kadar ADMA. Hal ini sesuai dengan penelitian-penelitian yang dilakukan sebelumnya tentang hubungan antara homosistin dengan ADMA. Suatu penelitian eksperimental dengan memberikan methionin untuk membuat kondisi hiperhomosistinemia mendapatkan hubungan yang bermakna antara kadar homosistin dengan ADMA.³⁸

Homosistin merupakan hasil metabolisme protein normal yang terdapat dalam tubuh. Homosistin yang

terbentuk akan dipecah menjadi sistin dan methionin, sebagian diekskresi melalui ginjal. Homosistin mempunyai hubungan yang sangat kuat dengan disfungsi endotel. Homosistin menyebabkan disfungsi endotel secara langsung dan tidak langsung. Homosistin mempunyai efek langsung meningkatkan ADMA dengan jalan menghambat kerja enzim DDAH. Homosistin dapat menimbulkan stres oksidatif pada DDAH sehingga membentuk disulfida yang bersifat tidak aktif, sehingga enzim menjadi tidak aktif untuk menguraikan ADMA.²² Homosistin juga akan meningkatkan pembentukan LDL teroksidasi, dimana tingginya kadar LDL juga mempunyai hubungan yang bermakna dengan kadar ADMA. Fungsi ginjal akan semakin menurun sejalan meningkatnya umur. Hubungan berbagai faktor tersebut dapat menjelaskan kenapa homosistin mempunyai korelasi dengan ADMA pada penderita DM lanjut usia.

KESIMPULAN

Dari hasil yang ditemukan dan pembahasannya dapat diajukan simpulan sebagai berikut:

1. Pengendalian glukosa darah tidak berhubungan dengan ADMA pada penderita DM lansia.
2. Homosistin berhubungan dengan ADMA pada penderita DM lanjut usia.
3. Penderita DM lanjut usia disertai penyakit multipatologi

Pengendalian glukosa darah saja tidak bisa dipakai pegangan dalam perawatan penderita DM lanjut usia. Penyakit-penyakit penyerta hendaknya diterapi secara aktif. Perlu dilakukan pemeriksaan homosistin pada penderita DM lanjut usia untuk meramalkan terjadinya risiko disfungsi endotel

DAFTAR RUJUKAN

1. PB Perkeni. Konsensus pengelolaan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: 2006.
2. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation.* *Diabet Med* 1998;15:539-53.
3. World Health Organization. International classification of functioning, disability and health. Geneva: World Health Organization; 2001.
4. Soejono CH. Pengkajian paripurna pada pasien geriatri. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam.* Jilid III edisi IV. Jakarta: FKUI; 2006.p.1425-30.
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C. Endothelium dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects related to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.
6. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part i: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation* 2003;107:139-46.
7. Challah M, Nadaud S, Philippe M. Circulating and cellular markers of endothelial dysfunction with aging in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;273:1941-8.
8. Le Tourneau T, Van Belle E, Corseaux D. Role of nitric oxide in restenosis after experimental balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit: effects on neointimal hyperplasia and vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:876-82.
9. Van der Heijden-Spek, Staessen JA, Fagard RH. Effect of age on brachial artery wall properties

- differs from the aorta and is gender dependent: a population study. *Hypertension* 2000;35:637-42.
10. Taddei S, Viridis A, Mattei P. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation* 1995;91:1981-7.
 11. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hoster S, Longo D, Jamason S, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2001.p.1977-82.
 12. Powers AC. Diabetes mellitus. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser SL, Longo DL, Jamesson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: Mc Graw Hill Co; 2004.p.2152-80.
 13. Service FJ, O'Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetologia* 2001;44:1215-20.
 14. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:s4-42.
 15. Cooke JP, Dzau VJ. Nitric oxide synthase: role in the genesis of vascular disease. *Annu Rev Med* 1997;48:489-509.
 16. Lin KY, Ito A, Asagami T, Tsao PS, Adimoolam S, Kimoto M, Tsuji H, Reaven GM, Cooke JP. Impaired nitric oxide synthase pathway in diabetes mellitus: role of asymmetric dimethylarginine and dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 2002;106:987-92.
 17. Tran CT, Leiper JM, Vallance P. The DDAH/ADMA/NOS pathway. *Atheroscler Suppl* 2003;4:33-40.
 18. Duckworth WC. Hyperglycemia and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:383-91.
 19. Powell LA, Nally SM, McMaster D. Restoration of glutathione levels in vascular smooth muscle cells exposed to high glucose conditions. *Free Radic Biol Med* 2001;31:1149-55.
 20. Boger RH, Bode-boger SM, Thiele W, Junker W, Alexander K, Frölich JC. Biochemical evidence for impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997;95:2068-74.
 21. Surdacki S, Nowicki M, Sandmann J. Reduced urinary excretion of nitric oxide metabolites and increased plasma levels of asymmetric dimethylarginine in men with essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999;33:652-8.
 22. Stuhlinger MC, Oka RK, Graf EE, Kimoto M, Balint RF, Cooke JP. Endothelial dysfunction induced by hyperhomocysteinemia: role of ADMA. *Circulation* 2003;108:933-8.
 23. Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999;99:1141-6.
 24. Kielstein J, Boger R, Bode-boger SM. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:594-600.
 25. Chan J, Boger RH, Bode-boger SM. Asymmetric dimethylarginine increases mononuclear cell adhesiveness in hypercholesterolemic humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1040.
 26. Vallance P, Leone A, Calver A. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1999;339:572-5.
 27. Abbasi F, Asagmi T, Cooke JP. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are in-

- creased in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2001;88:1201-3.
28. Altinova AE, Arslan M, Sepici-Dincel A, Akturk M, Altan N, Toruner FB. Uncomplicated type 1 diabetes is associated with increased asymmetric dimethylarginine concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1881-5.
29. Dwipayana MP, Suastika K. Perbandingan kadar C-reaktive protein pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang diterapi dengan insulin dan obat hipoglikemik oral. Data belum dipublikasi; 2008.
30. Tarnow L, Hovind P, Teerlink T, Stehouwer CD, Parving HH. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine as a marker of cardiovascular morbidity in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:765-9.
31. Krzyzanowska K, Mittermayer F, Kopp H, Wolzt M, Schernthaner G. Weight loss reduces circulating asymmetrical dimethylarginine concentrations in morbidly obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6277-81.
32. Paiva H, Lehtimaki T, Laakso J, Ruukonen I, Rantalaiho V, Wirta O, Pasternack A, Laaksonen R. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes associate with glycemic control and glomerular filtration rate but not with risk factors of vasculopathy. *Metabolism* 2003;52:303-7
33. Houterman S, Boshuizen HC, Verschuren WMM, Giampaoli S, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D. Predicting cardiovascular risk in the elderly in different european countries. *European Heart Journal* 2002;23:294-300.
34. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992;2:161-76.
35. Najjar SS, Scuteri A, Lakatta EG. Arterial aging: is it an immutable cardiovascular risk factor? *Hypertension* 2005;46:454-62.
36. Suhardjono. Hipertensi pada usia lanjut. In: Sudoyo AW, Setiyohadi B, Alwi I, Simadibrata M, Setiati S, editors. *Buku ajar ilmu penyakit dalam*. Jilid III edisi IV. Jakarta: FKUI; 2006.p.1461-3.
37. Fujiwara N, Osanai T, Kamada T. Study on the relationship between plasma nitrite and nitrate level and salt sensitivity in human hypertension: modulation of nitric oxide synthesis by salt intake. *Circulation* 2000;101:856-61.
38. Boger RH, Bode-boger SM, Tsao PS. An endogenous inhibitor of nitric oxide synthase regulates endothelial adhesiveness for monocytes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:2287-95.
-