

Tinjauan pustaka

HUBUNGAN ADIPONEKTIN DENGAN GAGAL JANTUNG KONGESTIF

Dewa Gde Agung Budiyasa, Anwar Santoso

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam FK UNUD / RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: Besang@telkom.net

ABSTRACT

CORRELATION BETWEEN ADIPONECTIN WITH CONGESTIVE HEART FAILURE

Adipose tissue synthesis several protein involved in the regulation of insulin action and lipid metabolism. Among the protein 'adipocytokines', adiponectin is the most abundant and exerts profound anti-diabetic, anti-atherogenic, and anti-inflammatory roles. Adiponectin may contribute to the regulation of vascular hemostasis by its ability to affect several signaling pathways in the vessel wall and modulate excess inflammatory responses. In the heart, adiponectin serve as a regulator of cardiac injury through modulation of pro-survival reaction, cardiac energy metabolism, and inhibition of hypertrophic remodelling. Many effect of adiponectin in the cardiovascular system correlate with the activation of both AMPK and Cox-2.

Adiponectin levels may influence the development of CHF, but the epidemiological data are somewhat complex. This is due in part to the fact that while higher body mass indices are a risk factor for heart failure, obesity is a predictor of improve prognosis in patients with establish CHF because wasting is strongly associated with the increased risk of death in the final stage of this disease. In this regard, high adiponectin levels are a predictor of mortality in patients with heart failure. Presumably, this paradoxical relationship exist because high body mass, hence low protein, favors survival in endstage heart failure. Therefore, further studies should examine adiponectin levels in patients with stable heart failure

Keywords: adiponectin, heart failure

PENDAHULUAN

Jaringan lemak adalah jaringan yang terdapat pada banyak organ, dan letaknya pada jaringan subkutan, intraabdomen, dan intratorakal.¹ Konsep yang ada menunjukkan bahwa jaringan lemak ternyata lebih dari sekedar kompartemen penyimpan energi yang sederhana, akan tetapi mempunyai fungsi yang lebih dari itu². Jaringan ini diketahui sebagai kunci pengatur keseimbangan energi, memiliki peran penting pada penyimpanan lemak dan *buffering*, serta mensintesis dan mensekresikan produk endokrin yang beragam dan

kemungkinan besar berperan dalam patogenesis dari komplikasi yang berhubungan dengan obesitas.¹⁻³ Produk endokrin yang disekresikan oleh jaringan lemak dikenal dengan *adipokines* atau *adipocytokines* yang jumlahnya lebih dari 100, dan salah satunya adalah adiponektin (*adiponectin*).¹

Adipokines memberikan kontribusi terhadap patofisiologi kelainan yang berhubungan dengan obesitas melalui kemampuannya untuk memodulasi inflamasi dan proses metabolisme. Level dari beberapa adipokines termasuk *leptin*, *TNF- α* , *plasminogen*

activator inhibitor tipe-1, interleukin 1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, meningkat pada kegemukan dan cenderung berfungsi sebagai *pro-inflammatory manner*. Sebaliknya, level adiponektin menurun pada subjek yang obese, dan fungsi adipokine ini untuk menghambat proses inflamasi.² Studi klinik dan eksperimental menunjukkan bahwa penurunan level adiponektin memberikan kontribusi terhadap *obesity-linked illness* termasuk penyakit kardiovaskular, insulin resisten, dan inflamasi, dan sering disebut bahwa adiponektin mempunyai efek antidiabetes, antiaterogenik, dan antiinflamasi.^{1,2,4-6}

Adiponektin, juga disebut sebagai *ACRP30, AdipoQ*, dan *gelatin binding protein-28*, sebuah peptida yang terdiri dari 244 asam amino, diproduksi oleh adiposit dan jumlahnya kurang lebih 0,01% dari total plasma protein.^{2,7-11} Rangkaian protein primer dari adiponektin mengandung sebuah *collagen like domain* pada N terminus, dan sebuah *globular domain* pada C terminus, serupa dengan collagen VIII, X, dan *complement factor C1q*.² Sejumlah 30 kDa monomer adiponektin ditunjukkan untuk mengagregasi ke dalam beberapa bentuk polimer pada plasma manusia dan tikus, termasuk bentuk *trimeric, hexameric, dan high molecular weight oligomeric*. Sebagai tambahan ke dalam bentuk oligomeric, adiponektin dapat pula diproses dengan proteolisis, dan sebuah *smaller globular domain fragment* dapat pula dideteksi pada plasma. Bentuk-bentuk adiponektin yang bervariasi disepakati untuk memberikan efek yang berbeda pada sistem kardiovaskular.²

Mengingat luas dan beragamnya efek yang dapat ditimbulkan oleh adiponektin, maka dalam tinjauan pustaka ini difokuskan pada peranan adiponektin pada sistem kardiovaskular, khususnya pada gagal jantung kongestif.

Peranan Adiponektin pada Sistem Kardiovaskular

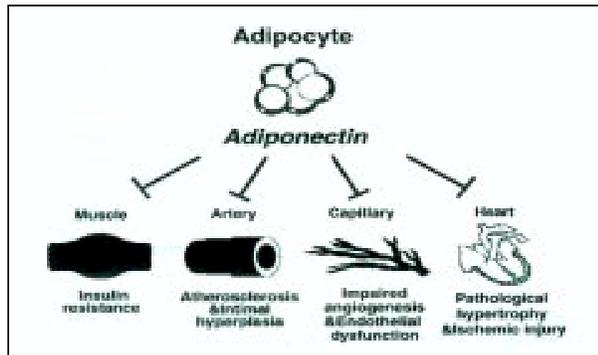
Beberapa eksperimen pada kultur sel dan model binatang memperlihatkan bahwa adiponektin berperan

terhadap terjadinya penyakit yang berhubungan dengan obesitas termasuk diabetes, kelainan makro dan mikrovaskular, dan *cardiac pathology*.² Pada tulisan ini akan dijelaskan peranan adiponektin pada sistem kardiovaskular yang berhubungan dengan terjadinya gagal jantung.

1. Aterosklerosis

Pada tahap awal aterosklerosis, sel monosit pada sirkulasi melekat pada sel endotel yang teraktivasi. Selanjutnya monosit berdiferensiasi menjadi makrofag, menyebabkan akumulasi lemak yang kaya dengan *foam cell* dengan uptake dari *modified lipoprotein*. Pada eksperimen *in vitro*, menunjukkan bahwa adiponektin mengatur beberapa tahap pada proses aterosklerosis. Adiponektin menghambat aktivasi *nuclear factor- κ B*, efektif menurunkan : (i) adhesi *TNF- α -stimulated monocyte* ke sel endotel, (ii) ekspresi *TNF- α -stimulated* dari adhesi molekul, dan (iii) ekspresi sitokin IL-8 pada sel endotel. Adiponektin juga menghambat transformasi makrofag menjadi *foam cell* dan mensupresi reseptor *class A scavenger* pada makrofag manusia. Adiponektin menurunkan produksi TNF- α pada makrofag manusia, dan efek ini kemungkinan dimediasi oleh kemampuannya untuk mensupresi *NF- κ B signaling* dalam tipe sel ini. Adiponektin juga meningkatkan ekspresi sel antiinflamasi IL-10 dan menghambat jaringan *metalloproteinase-1* pada makrofag.

Eksperimen *in vivo* menunjukkan bahwa overekspresi *adenovirus mediated adiponectin* menurunkan formasi lesi aterosklerotik pada sinus aorta dari apolipoprotein E knockout (Apo-E KO) tikus. Aksi antiaterogenik adiponektin ini diikuti oleh penurunan dalam ekspresi dari reseptor *class A scavenger*, TNF- α dan adhesi sel vaskular molekul 1.²



Gambar 1. Adiponektin disekresikan oleh adiposit dan aksinya meningkat pada sistem kardiovaskular. Adiponektin mencegah resistensi insulin dengan meningkatkan penggunaan glukosa oleh sel otot. Pada jantung, adiponektin mencegah hipertropi patologis dan iskemia, sebagian melalui aktivasi AMPK. Adiponektin mencegah progresi aterosklerosis dan hiperplasia intima dengan menurunkan proliferasi sel otot. Serupa dengan itu, pada pembuluh darah kecil dan kapiler, adiponektin memperbaiki angiogenesis dan fungsi endotel melalui aksinya pada jalur eNOS dan pertumbuhan pembuluh darah

2. Angiogenesis dan Fungsi Endotel

Obesitas dan diabetes berhubungan dengan disfungsi endotel, *microvascular rarefaction*, dan penurunan kolateralisasi, menunjukkan bahwa kelainan vaskuler terjadi dalam patogenesis penyakit ini. Studi serial *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa adiponektin mempunyai efek protektif pada sel endotel, dan kemungkinan melindungi terhadap efek patogenik dari obesitas pada fungsi vaskuler. Serupa dengan efek adiponektin pada otot, hal itu menunjukkan bahwa aksi adiponektin melalui *AMPK signaling pathway* pada pembuluh darah.²

AMPK diidentifikasi sebagai sebuah pengatur aktivasi *endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS)* seperti sejumlah respon selular yang penting untuk angiogenesis.^{2,12} Kini, telah dikenali bahwa aktivasi AMPK yang dimediasi oleh adiponektin adalah pen-

ting untuk fungsi endotel dan angiogenesis.^{2,12} Telah ditunjukkan bahwa stimulasi adiponektin terhadap produksi *nitric oxide* pada sel endotel melalui *AMPK-dependent phosphorylation* dan aktivasi eNOS. Globular adiponektin meningkatkan aktivitas eNOS pada sel endotel dan juga memperbaiki *OxLDL-induced suppression* dari aktivitas eNOS. Studi ini menunjukkan bahwa adiponektin memegang peranan penting pada pemeliharaan fungsi endotel dan tegangan dinding vaskuler. Bukti lebih jauh mendukung temuan ini ketika APN-KO tikus menunjukkan gangguan vasodilatasi endotel-dependen pada diet aterogenik. Adiponektin juga mempunyai efek antiapoptosis pada sel endotel yang dependen pada induksi AMPK signaling, dan globular adiponektin dilaporkan menghambat *angiotensin II-induced apoptosis* pada sel endotel manusia.²

Sebagai tambahan untuk efek antiapoptosis adiponektin pada pembuluh darah, bukti menunjukkan bahwa adiponektin menunjang pertumbuhan pembuluh darah baru. Adiponektin merangsang migrasi sel endotel dan diferensiasi ke dalam *capillary-like structure* *in vitro* melalui aktivasi AMPK signaling, dimana hal ini tampak pada percobaan dengan tikus dan kelinci.²

3. Vascular Remodelling

Adiponektin juga mengatur pertumbuhan sel otot polos pada perkembangan dan pertumbuhan lesi vaskuler. Studi *in vitro* menunjukkan adiponektin dapat mensupresi proliferasi sel otot polos dan menghambat migrasinya ke *platelet-derived growth factor-BB*. Studi ini juga menunjukkan bahwa adiponektin menghambat *growth factor stimulated extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling* pada sel otot polos aorta manusia. Pada studi yang lain adiponektin ditemukan menghambat proliferasi sel otot polos melalui kemampuannya untuk mengikat dan mempengaruhi berbagai *growth factor* dengan kemampuannya untuk mengaktivasi respon *receptor-mediated cellular*. Oleh

karena itu adiponektin mungkin menurunkan *growth signaling pathway* pada sel otot polos dan mencegah proliferasi sel otot polos yang berhubungan dengan lesi vaskuler. Hasil pada studi *in vivo* menunjukkan hasil yang sama pada sel otot polos, dan hal ini ditunjukkan pada APN-KO tikus.²

4. Kardiomiopati Hipertropi

Studi eksperimental terakhir menunjukkan bahwa adiponektin mempengaruhi remodelling dan fungsi jantung untuk mensupresi pertumbuhan patologis jantung. Pada respon *pressure overload* oleh karena konstiksi aorta, APN-PO tikus menderita penambahan hipertropi jantung konsentrik dan peningkatan mortalitas. Pengeluaran adiponektin yang dimediasi oleh adenovirus ditunjukkan untuk mengurangi hipertropi jantung dalam respon terhadap *pressure overload* pada tikus APN-KO, tipe liar, dan diabetic db/db. Tikus APN-KO juga menunjukkan peningkatan hipertropi jantung dalam respon terhadap infus angiotensin II, ketika overekspresi adiponektin menurunkan hipertropi pada model ini.

Aksi adiponektin pada hipertropi jantung bisa dihubungkan dengan pengaturan *intracellular growth signal* pada sel jantung, termasuk *AMPK signaling cascade*. Eksperimen pada sel jantung tikus baru lahir menunjukkan bahwa adiponektin mengaktivasi AMPK, dan menghambat respon hipertropi terhadap stimulasi *receptor α -adrenergic*. Inhibisi pertumbuhan hipertropik dengan adiponektin bisa dibalikkan dengan transduksi dengan *dominant negative AMPK*, memberikan bukti lebih jauh bahwa aksi adiponektin melalui *AMPK signaling cascade*. Aktivasi AMPK ditunjukkan untuk menghambat sintesis protein pada sel jantung, yang dimediasi oleh penurunan *p70S6 kinase phosphorylation* dan peningkatan dalam fosforilasi dari *eukaryotic elongation factor-2*. Aksi antihipertropik adiponektin ini dipikirkan terjadi melalui reseptor *Adipo-R1 dan R2*. Sejumlah studi melaporkan bahwa reseptor adiponektin ini diekspresikan dengan sel otot jantung dan jaringan jantung.²

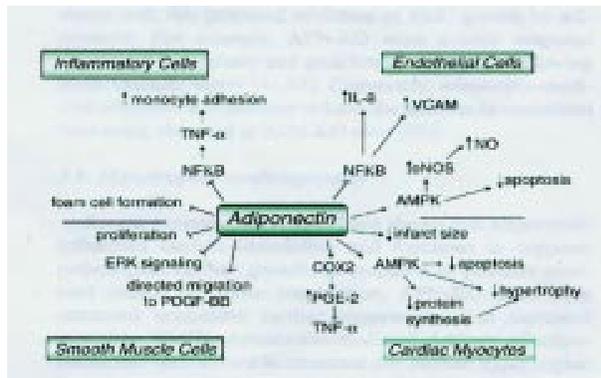
5. Myocardial Ischemia – Reperfusion Injury

Penyakit-penyakit yang berhubungan dengan obesitas memberikan dampak yang berat pada insiden dan beratnya penyakit jantung iskemik, dan bukti-bukti menunjukkan bahwa adiponektin adalah kardioprotektif. Adiponektin menghambat apoptosis pada sel jantung dan *fibroblas yang terexposed* terhadap *hypoxia-reoxygenation stress*. Transduksi dengan *dominant negative AMPK block* dari adiponektin, mengindikasikan bahwa adiponektin menghambat apoptosis sel jantung melalui AMPK dependent signaling. Serupa, bukti terbaru menunjukkan bahwa *following ischemia-reperfusion*, APN-KO tikus menghasilkan infark yang lebih besar daripada tikus liar. Infark yang lebih besar ini dihubungkan dengan peningkatan apoptosis sel jantung dan ekspresi TNF- α pada tikus APN-KO. *Adenovirus-mediated delivery* dari adiponektin menurunkan ukuran infark, apoptosis miokard, dan produksi TNF- α baik pada tikus APN-KO maupun tikus liar.

Ketika banyak studi menunjukkan bahwa aktivasi AMPK adalah protektif, penting dicatat bahwa peningkatan aktivitas AMPK pada jantung dianjurkan untuk menurunkan *recovery following ischemia/reperfusion injury* dari *ex vivo working hearts*. Studi ini menunjukkan bahwa derajat kecepatan aktivitas AMPK dan oksidasi asam lemak meningkat selama iskemia, yang mungkin menyebabkan asidosis intraselular dan kematian sel. Peranan metabolik dari adiponektin pada *ex vivo working hearts* telah diketahui, meskipun globular adiponektin ditunjukkan untuk mengakselerasi oksidasi asam lemak bebas dari AMPK signaling. Oleh karena itu, eksperimen yang lebih jauh diperlukan untuk menjelaskan mekanisme adiponektin pada keadaan *iskemia/reperfusion injury* dan dugaan peranan AMPK dalam *recovery* jantung.

Efek proteksi adiponektin terhadap iskemia miokard-reperfusion injury juga tampaknya dimediasi dengan kemampuannya untuk mengaktivasi *cyclooxygenase-2 (Cox-2)* pada sel jantung. Cox-2 dan

metabolitnya ditunjukkan diperlukan untuk *late preconditioning* dan memainkan peranan proteksi pada iskemia miokard-*reperfusion damage*. Peningkatan pengaturan Cox-2 oleh adiponektin menyebabkan peningkatan sintesis *prostaglandin E2 (PGE2)* dan hambatan produksi *lipopolysaccharide (LPS)-induced TNF- α* . Perlu dicatat, hambatan Cox-2 tidak punya efek pada aktivasi atau inhibisi *adiponektin-mediated AMPK* dari apoptosis dalam kultur sel jantung. Hambatan AMPK tidak punya efek pada induksi Cox-2 oleh adiponektin atau pada efek supresi dari adiponektin pada produksi TNF- α yang disebabkan oleh LPS. Temuan ini menunjukkan bahwa proteksi adiponektin terhadap iskemia jantung dari injury melalui aktivasi dari *independent pathway*, termasuk *AMPK mediated anti apoptotic actios* dan *Cox-2 mediated anti-inflammatory action*.²



Gambar 2. *Signalling pathways of adiponectin* pada sel sistem kardiiovaskular. Adiponektin mempunyai efek antiinflamasi yang disebabkan oleh supresi *NF- κ B signalling* pada monosit/makrofag dan juga menurunkan progresi lesi aterosklerotik melalui supresi dari NF- κ B pada endotel. Sebagai tambahan, *adiponektin signal* melalui jalur AMPK menurunkan apoptosis endotel dan meningkatkan produksi *nitric oxide*. Pada jantung, adiponektin mengaktivasi AMPK dan menurunkan respon hipertropik melalui supresi sistesis protein. Aktivasi COX-2 oleh adiponektin menurunkan ekspresi TNF α pada jantung. Akhirnya, aksi adiponektin pada sel otot polos untuk mencegah proliferasi aterosklerosis dan migrasi sel otot polos

6. Viral Myocarditis

Peranan adiponektin pada viral miokarditis dieksplorasi dengan memakai model tikus. Defisiensi Leptin, ob/ob tikus yang diinokulasi dengan virus ensefalomiokarditis berkembang menjadi miokarditis berat, yang mana dihubungkan dengan peningkatan jumlah apoptosis dan infiltrasi sel. Bentuk ini bisa diminimalisasi dengan injeksi adiponektin subkutan selama lebih dari 8 hari, menunjukkan bahwa penanganan dengan adiponektin bisa mencegah perkembangan miokarditis akut.²

Hubungan Adiponektin dengan Gagal Jantung Kongestif

Telah diketahui bahwa adiponektin memegang peranan yang penting pada sistem kardiovaskular, dan secara umum dapat dikatakan bahwa adiponektin adalah kardioprotektif melalui berbagai mekanismenya.^{1-3,10,12,13} Hal ini mengasumsikan bahwa kadar adiponektin yang tinggi mempunyai efek yang menguntungkan terhadap penderita dengan gagal jantung. Tetapi peranan adiponektin pada perkembangan penyakit jantung tidaklah sejelas perannya pada kelainan metabolik. Ketika beberapa studi mengindikasikan bahwa kadar adiponektin yang rendah berhubungan dengan penyakit jantung, tidak semua studi dapat menunjukkan hubungannya. Sebagai contoh, dilaporkan bahwa kadar adiponektin plasma lebih rendah pada pasien dengan gejala klinik CAD daripada pasien dengan kontrol yang disesuaikan umur dan BMI-nya yang tidak mempunyai faktor risiko lain. Level adiponektin plasma yang tinggi berhubungan dengan risiko infark miokard yang rendah pada laki-laki dan penurunan risiko CAD pada laki-laki dengan DM. Adiponektin juga dilaporkan menurun secara tajam mengikuti infark miokard akut. Sehingga secara keseluruhan menunjukkan bahwa hipoadiponektinemia berhubungan dengan perkembangan penyakit jantung yang terdapat pada orang yang gemuk. Sehubungan dengan itu, level adiponektin pada sirkulasi

berhubungan terbalik dengan faktor risiko kardiovaskular yang lain, termasuk hiperlipidemia, tingginya tekanan darah, dan level C reaktif protein (CRP). Bagaimanapun juga, studi yang lain tidak bisa menggambarkan hubungan antara kadar adiponektin dan status penyakit kardiovaskular. Peranan adiponektin pada perkembangan CAD adalah kontroversial, dan tampaknya level adiponektin yang rendah bukanlah marker yang tepat untuk penyakit ini. Satu penjelasan untuk ketidakcocokan diantara studi adalah apakah penyakit jantung memberikan kontribusi terhadap fungsi ginjal dan hal ini mengacaukan analisis disebabkan oleh reduksi klirens adiponektin oleh ginjal.

Sejak diketahui bahwa kardiomiopati hipertropi dan remodelling jantung yang patologis juga berhubungan dengan obesitas, peranan potensial adiponektin pada kardiomiopati hipertropi telah dianalisis. Level adiponektin yang rendah berhubungan dengan progresi lebih jauh dari hipertropi ventrikel kiri pada pasien dengan hipertensi, disfungsi diastolik ventrikel kiri, dan hipertropi.²

Berikut ini ditunjukkan beberapa studi yang mencoba mencari hubungan antara kadar adiponektin dengan gagal jantung kongestif, dan ternyata studi tersebut menunjukkan tidak ada hubungan yang signifikan antara kadar adiponektin dengan kejadian gagal jantung kongestif. Bahkan beberapa studi menunjukkan efek yang tidak menguntungkan dari adiponektin pada penderita gagal jantung.

Erik Ingelsson, dkk.¹³ telah mencoba mencari hubungan antara adiponektin dan risiko gagal jantung kongestif. Penelitian kohort dilaksanakan di Universitas Uppsala, Swedia, terhadap 946 laki-laki umur 70-an tahun yang awalnya tidak menderita CHF dari tahun 1991 – 1995 dan diikuti sampai Desember 2002 (median *follow up* 9,1 tahun, range 0,10 – 11,4 tahun). Kasus baru CHF ditentukan berdasarkan register rumah sakit yang telah divalidasi, dimana hubungan antara kadar adiponektin dan kejadian gagal jantung

dinilai dengan *univariable dan multivariable cox proportional hazards analysis*, dengan nilai $p < 0,05$. Hasilnya, selama follow up 76 orang menjadi CHF. Pada *adjusted analysis*, konsentrasi adiponektin tidak berhubungan secara signifikan dengan insiden CHF (HR 0,90, 95% CI 0,72 – 1,13, $P = 0,35$). Demikian pula tidak ada hubungan yang signifikan setelah penyesuaian terhadap semua faktor risiko CHF (HR 1,09, 95% CI 0,86 – 1,38, $p = 0,47$). Konsentrasi adiponektin berhubungan erat dengan *body mass index atau BMI* ($r=-0,31$; $p<0,001$) dan dengan sensitivitas insulin ($r=0,42$; $p<0,001$). Bertentangan dengan hipotesis, kadar adiponektin atau gen AdipoQ tidak bisa memprediksi kejadian CHF pada penelitian longitudinal, *community base cohort* dari laki-laki yang awalnya tidak menderita CHF. Hipotesis ini dipertimbangkan dengan melihat hasil dari percobaan binatang, bahwa adiponektin pada knockout tikus mempunyai peningkatan resistensi insulin, massa jantung, dimensi ventrikel kiri, dan kongesti pulmonal dibandingkan dengan kontrol. Sebagai tambahan, adiponektin diduga dapat memprediksi kematian pada penderita CHF. Sirkulasi adiponektin memegang peranan penting pada patofisiologi penyakit jantung, kemungkinan dari efek antiaterogenik, antiinflamasi, dan efek insulin sensitisasi. Polimorfisme pada gen AdipoQ berhubungan dengan konsentrasi serum adiponektin dan risiko kardiovaskular. Kekurangan penelitian ini, adalah tidak adanya power yang adekuat untuk mendeteksi hubungan yang lemah dari adiponektin dan risiko CHF, dan penelitian ini tidak mengassess *high molecular weight adiponectin*, yang mungkin merupakan bentuk yang paling relevan pada manusia.

Efek yang tidak menguntungkan dari adiponektin yang tinggi terhadap gagal jantung juga disebutkan oleh Vandana Menon, dkk.⁵ dimana pada beberapa studi disebutkan bahwa dibandingkan dengan kadar adiponektin yang rendah, ternyata kadar adiponektin yang tinggi lebih berhubungan dengan dampak yang tidak diinginkan (*adverse effect*) pada

penderita dengan gagal jantung dan diabetes tipe 1.

Beberapa mekanisme diduga sebagai penyebab mengapa adiponektin memberikan efek yang tidak menguntungkan pada penderita dengan CHF. Kadar adiponektin plasma berhubungan erat dengan *Body Mass Index* (BMI). Banyak studi menyebutkan bahwa kadar adiponektin yang tinggi terdapat pada orang-orang yang kurus, demikian sebaliknya, dan ini telah dibuktikan pada percobaan binatang dimana pemberian adiponektin akan menurunkan berat badan. Dengan demikian, makin tinggi kadar adiponektin, BMI makin rendah. Rendahnya BMI berhubungan dengan peningkatan metabolisme pada penderita CHF, sehingga diasumsikan bahwa adiponektin termasuk dalam mekanisme bagaimana massa tubuh dan komposisi tubuh mempengaruhi prognosis penderita CHF.³ Level adiponektin yang tinggi adalah prediktor mortalitas, *independent risk marker* penderita CHF, yang disebabkan oleh peranannya pada proses *wasting* (kehilangan berat badan). Adiponektin diketahui meningkatkan pengeluaran energi dan menginduksi penurunan berat badan melalui efek langsung pada otak, dan penurunan berat badan ini tidak menguntungkan pada CHF.³

Penurunan BMI disamping ditunjukkan oleh peningkatan adiponektin juga ditunjukkan oleh peningkatan level plasma *brain natriuretic peptide* (BNP) dan *N-terminal of the prohormone* (NT-proBNP). Pada penderita dengan peningkatan kadar BNP dan NT-proBNP terjadi penurunan BMI dan mengindikasikan terjadi peningkatan risiko kematian pada penderita CHF. Hubungan yang erat antara adiponektin dan BNP dan NT pro-BNP menunjukkan bahwa peningkatan kadar adiponektin ternyata dimulai dengan peningkatan level BNP dan NT proBNP, dan peningkatan keduanya menyebabkan efek lipolisis, selanjutnya terjadi proses *wasting*, penurunan BMI, dan akhirnya meningkatkan risiko kematian. Semua hubungan ini ditunjukkan oleh penelitian Caroline Kistorp, dkk.³ Penelitian ini memakai 195 penderita CHF yang diukur kadar adiponektin dan

NT proBNP pada awal penelitian. Selama *follow up* (median 2,6 tahun), 46 orang meninggal. Hasilnya bahwa ternyata adiponektin berhubungan dengan NT proBNP ($\beta=0,47$, $p<0,001$), dan kedua biomarker tersebut berhubungan negatif dengan BMI ($\beta=-0,43$, $p<0,001$ untuk adiponektin dan $\beta=-0,38$, $p<0,001$ untuk NT proBNP).

Studi lain oleh Maximillian von Eynatten, dkk, menunjukkan bahwa serum adiponektin berhubungan dengan adanya aterogenik dislipidemia dan dengan konsentrasi NT proBNP tapi tidak berhubungan dengan marker inflamasi sistemik pada pasien dengan penyakit jantung kronik. Aterogenik dislipidemia mungkin menghubungkan adiponektin dengan perkembangan aterosklerosis, selanjutnya serum adiponektin mungkin berhubungan dengan BNP pada penderita dengan penyakit jantung kronik.⁶

Peranan adiponektin pada penurunan berat badan pada penderita dengan gagal jantung juga diteliti oleh Margaret B. McEntegart, dkk.¹⁰ Hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kakeksia pada penderita dengan gagal jantung berhubungan dengan peningkatan konsentrasi adiponektin. Hal ini dapat menunjukkan pemeliharaan respon fisiologis untuk mengubah lemak tubuh, tapi juga menunjukkan bahwa adiponektin memiliki peran penting pada terjadinya kakeksia. Hubungan BNP dan adiponektin memberikan kemungkinan bahwa BNP meningkatkan sekresi adiponektin.

Hubungan antara adiponektin dan gagal jantung diteliti pula oleh Yulin Liao, dkk. Penelitiannya dilakukan berdasarkan kenyataan bahwa adiponektin meningkatkan metabolisme energi melalui *AMP-activated protein kinase* (AMPK). Defisiensi AMPK berhubungan dengan penurunan fungsi jantung. Bagaimanapun juga, belum jelas benar apakah adiponektin berperan pada CHF. Hipotesis penelitian ini adalah bahwa defisiensi adiponektin mengakibatkan penurunan fungsi jantung, dimana adiponektin mungkin

mempunyai *endogenous protective modulator* pada *cardiac remodelling* melalui regulasi AMPK. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa kekurangan AMPK menurunkan fungsi ventrikel kiri, meningkatkan nekrosis miokard, dan apoptosis *following ischemia/reperfusion injury*. Mekanisme ini dikontrol oleh adiponektin. Sebagai hasil akhir penelitian ini adalah defisiensi adiponektin menyebabkan *cardiac remodelling* yang progresif dalam respon terhadap pressure overload dan di sini tidak dijelaskan efek langsung adiponektin terhadap gagal jantung.¹²

Akhirnya, kadar adiponektin mungkin berpengaruh terhadap perjalanan CHF, tapi data epidemiologinya agak kompleks. Hal ini disebabkan oleh fakta bahwa ketika massa tubuh yang lebih tinggi mengindikasikan faktor risiko untuk gagal jantung, obesitas adalah sebuah prediktor untuk peningkatan prognosis pada penderita dengan CHF karena *wasting* adalah berhubungan erat dengan peningkatan risiko kematian pada stadium akhir penyakit ini. Dalam hubungan dengan ini, kadar adiponektin yang tinggi adalah prediktor kematian pada penderita dengan gagal jantung. Hubungan paradoksal ini diasumsikan oleh karena BMI yang tinggi, dengan akibatnya adalah adiponektin yang rendah, meningkatkan survival pada tahap akhir gagal jantung. Oleh karena itu, studi yang akan datang harus meneliti kadar adiponektin pada penderita dengan *stable heart failure*.²

RINGKASAN

Adiponektin adalah salah satu adipokine yang dihasilkan oleh adiposit yang memberikan kontribusi terhadap *obesitas-linked illness* dan sering dikatakan bahwa adiponektin mempunyai efek antidiabetes, antiaterogenik, dan antiinflamasi. Pada sistem kardiovaskuler adiponektin mempunyai fungsi menghambat proses aterosclerosis, mempunyai efek protektif terhadap endotel pembuluh darah dan

menunjang pembentukan pembuluh darah baru, berperan pada vaskular remodelling, mengurangi hipertropi jantung, melindungi jantung terhadap *myocardial ischemia-reperfusion injury*, dan mencegah perkembangan miokarditis akut. Hal ini menunjukkan bahwa adiponektin adalah kardioprotektif. Pada kasus gagal jantung kongestif, adiponektin tidaklah menunjukkan efek yang menguntungkan, bahkan pada beberapa studi menunjukkan efek yang justru tidak menguntungkan. Tingginya kadar adiponektin adalah prediktor kematian pada penderita gagal jantung. Hubungan paradoksal ini diasumsikan oleh karena BMI yang tinggi, dengan akibatnya adalah adiponektin yang rendah, meningkatkan survival pada tahap akhir gagal jantung. Oleh karena itu, studi yang akan datang harus meneliti kadar adiponektin pada penderita dengan *stable heart failure*.

DAFTAR RUJUKAN

1. Sharma AM, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor α and adipose tissue- understanding obesity-related changes in regulation of lipid and glucose metabolism. *JCEM* 2007;92(2):386-95.
2. Hopkins TA, et al. Adiponectin actions in cardiovascular system. *European Society of Cardiology* 2007;74:11-8.
3. Kistorp C, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *American Heart Association* 2005;56:1756-62.
4. Gannage-Yared MH, et al. Serum adiponectin and leptin in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly man. *European Journal of Endocrinology* 2006;155:167-76.
5. Menon V, et al. Adiponectin and mortality in pa-

- tients with chronic kidney disease. *American Society of Nephrology* 2006;43: 2599-604.
6. von Eynatten M, et al. Relationship of adiponectin with markers of systemic inflammation, atherogenic dyslipidemia, and heart failure in patients with coronary heart disease. *Clinical Chemistry* 2006;52(5):853-9.
 7. Bajaj M, et al. A big fat wedding, association of adiponectin with coronary vascular lesions. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1163-5.
 8. Kadowaki T, et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* July 2006;116:1784-92.
 9. Kondo H, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes. *Diabetes* July 2002;51:2325-8.
 10. McEntegart MB, et al. Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia : relationship with leptin, other cytokines, and b-type natriuretic peptide. *European Society of Cardiology* 2007;28:829-35.
 11. Ohashi K, et al. Adiponectin I164T mutation is associated with the metabolic syndrome and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology* September 2007; 43(7):1195-200.
 12. Liao Y, et al. Exacerbation of heart failure in adiponectin deficient mice due to impaired regulation of AMPK and glucose metabolism. *European Society of Cardiology* 2005;04-018:705-13.
 13. Ingelsson E, et al. Adiponectin and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2006;295:1772-4.
-