

## PENGARUH INSULIN TERHADAP FUNGSI KARDIOVASKULAR

Muhammad Ridwan\*, Wira Gotera\*\*

\*FK Universitas Syiah Kuala Banda Aceh

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

e-mail: wira\_gotera@hotmail.com

### SUMMARY

#### EFFECTS OF INSULIN ON CARDIOVASCULAR FUNCTIONS

Insulin is an anabolic hormone responsible for regulation of glucose metabolism and signals for storage and usage of many fundamental nutrients such as glucose, amino acids, and fatty acids. Its effects on cardiovascular function, reveal wider early-known insulin actions, are based on the balance between its NO-dependent vasodilator action and endothelin-1-dependent vasoconstriction action regulated by signals through *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) and *mitogen-activated protein kinase* (MAPK)-dependent pathways on vascular endothelial cells. On insulin resistance setting, signal perturbances of PI3K pathway and enhanced signals through MAPK pathway are conditions underlying link between metabolic disorders and cardiovascular diseases. Insulin also has antiinflammatory effects by suppressing expression of ICAM-1, MCP-1, NF-kB, MMP-9 and CRP. On the heart, insulin increases contractility and plays important roles in maximizing heart glucose uptake particularly in stress states. In addition, insulin plays a role in physiologic heart growth through Akt pathway. However, chronic exposure of insulin is associated with ventricular dysfunction. In term of cardiovascular function, insulin is known to increase peripheral blood flow and to decrease peripheral resistance, so that results in enhanced cardiac output without significant changes in blood pressure.

Not only can improved insulin action repair glucose metabolism, but also improve risks underlying atherosclerosis and cardiovascular complications of diabetes. In 2007, European Cardiac Society (ESC) has recommended intensive insulin usage to tightly control blood glucose in order to improve adult critically ill and heart surgery patient mortality and morbidity.

Keywords: insulin, cardiovascular, nitric oxide

### PENDAHULUAN

Insulin merupakan suatu polipeptida yang mengandung dua rantai asam amino yang dihubungkan oleh jembatan disulfida. Hormon ini disintesa di dalam retikulum endoplasma kasar sel B pankreas, kemudian ditranspor ke apparatus golgi untuk dipaket dalam bentuk granul-granul, yang bergerak ke membrane sel dan akhirnya kandungan granul dilepaskan dengan cara eksositosis. Insulin kemudian melewati lamina basal sel B dan kapiler dan fenestrata endotel kapiler untuk mencapai aliran darah<sup>1</sup>

Insulin disintesa sebagai bagian dari preprohormon besar. Gen insulin terletak pada lengan pendek kromosom 11. Peptida asam amino ke-23 milik Preproinsulin dihilangkan ketika memasuki retikulum endoplasma. Sisa molekul kemudian dilipat dan ikatan disulfida dibentuk untuk membuat Proinsulin. Segmen peptida (*connecting peptide – C Peptide*) yang menghubungkan rantai A dan B memfasilitasi pelipatan dan kemudian terlepas di dalam granul sebelum sekresi. Normalnya, 90-97 % produk yang dilepas dari sel B merupakan insulin dengan jumlah C peptide yang seimbang, dan sisanya adalah proinsulin. Waktu paruh insulin dalam sirkulasi sekitar 5 menit.

Dalam sirkulasi, juga ditemukan zat yang memiliki aktivitas mirip insulin yang aktivitasnya tidak dapat ditekan oleh antibody antiinsulin, yang disebut *nonsuppressible insulin-like activity* (NSILA). Tergolong ke dalam NSILA antara lain *insulin-like growth factor I dan II* (IGF I dan IGF II).<sup>1,2</sup>

Aktivitas utama insulin, dapat dikelompokkan menjadi aktivitas cepat, sedang dan lambat. Dalam waktu beberapa detik, insulin meningkatkan transpor glukosa, asam amino dan K<sup>+</sup> ke dalam sel yang sensitif insulin. Efek jangka sedang terjadi dalam beberapa menit dimana terjadi stimulasi sintesa protein, inhibisi degradasi protein, aktivasi enzim glikolitik dan glikogen sintase, dan inhibisi fosforilase dan enzim glukoneogenik. Efek jangka lama (dalam beberapa jam) adalah meningkatkan mRNA untuk enzim lipogenik dan enzim lain. Glukosa memasuki sel melalui *facilitated diffusion*, atau pada usus dan ginjal melalui transpor aktif Na sekunder. Pada jaringan otot, lemak dan beberapa lainnya insulin memfasilitasi masuknya glukosa ke dalam sel dengan meningkatkan jumlah *glucose transporter* pada membran sel yang bertanggung jawab untuk *facilitated diffusion* glukosa. *Glucose trans-*

*porters* pada mamalia diringkas pada tabel 1.<sup>1</sup>

Reseptor insulin ditemukan pada berbagai sel tubuh, termasuk pada sel yang insulin tidak meningkatkan ambilan glukosanya. Reseptor insulin memiliki berat molekul 340.000 merupakan suatu tetramer yang terdiri dari masing-masing 2 subunit glikoprotein  $\alpha$  dan  $\beta$ . Pada sel endotel, reseptor insulin diekspresikan pada permukaan sel sebanyak kira-kira seper sepuluh dari jumlah reseptor IGF-I (40.000 vs 400.000 reseptor per sel).

Gen untuk reseptor insulin memiliki 22 ekson dan terletak di kromosom 19. Ketika reseptor insulin dari sel yang sensitif mengikat insulin, aktivitas tirosin kinase terpicu yang memicu fosforilasi dan defosforilasi dan juga sistem efektor lain dan mediator sekunder. Pada otot rangka, jantung, polos dan jaringan sensitif lain, aktivasi reseptor insulin menyebabkan aktivasi *phosphatidylinositol 3-kinase* (PI3K) yang mempercepat translokasi endosom yang mengandung GLUT-4 ke membran sel. GLUT-4 kemudian memediasi transport glukosa ke dalam sel.<sup>1,4</sup>

Tabel 1. *Glucose transporters* pada mamalia<sup>1</sup>

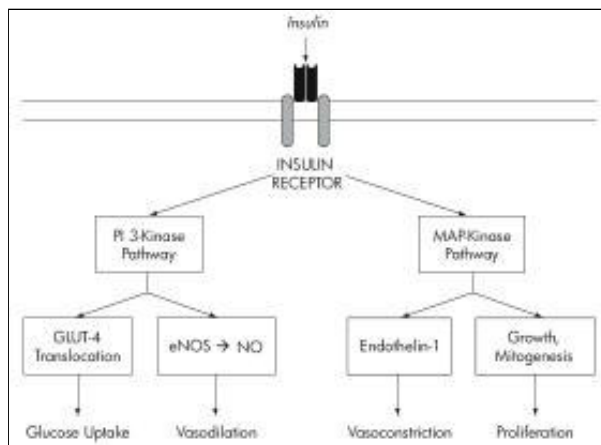
	Function	K <sub>m</sub> (mM) <sup>2</sup>	Major Sites of Expression
<b>Secondary active transport (Na<sup>+</sup>-glucose cotransport)</b>			
SGLT 1	Absorption of glucose	0.1-1.0	Small intestine, renal tubules
SGLT 2	Absorption of glucose	1.6	Renal tubules
<b>Facilitated diffusion</b>			
GLUT 1	Basal glucose uptake	1-2	Placenta, blood-brain barrier, brain, red cells, kidneys, colon, many other organs
GLUT 2	B cell glucose sensor; transport out of intestinal and renal epithelial cells	12-20	B cells of islets, liver, epithelial cells of small intestine, kidneys
GLUT 3	Basal glucose uptake	<1	Brain, placenta, kidneys, many other organs
GLUT 4	Insulin-stimulated glucose uptake	5	Skeletal and cardiac muscle, adipose tissue, other tissues
GLUT 5	Fructose transport	1-2	Jejunum, sperm
GLUT 6	None	—	Pseudogene
GLUT 7	Glucose 6-phosphate transporter in endoplasmic reticulum	—	Liver, ? other tissues

Km adalah konsentrasi glukosa dimana transpor setengah maksimal

Peranan insulin sebagai hormon yang memodulasi ambilan glukosa secara umum telah banyak diketahui. Dalam kaitan dengan fungsi kardiovaskular, ternyata insulin juga memiliki peran penting dalam kondisi kardiovaskular yang sehat dan juga sakit. Tinjauan pustaka ini bertujuan mengungkapkan secara lebih mendalam peranan insulin dalam kaitan dengan fungsi kardiovaskular tersebut. Untuk lebih terstruktur, pembahasan akan dipecah kedalam tiga subpokok bahasan: efek insulin pada pembuluh darah, kerja insulin pada jantung dan peran insulin pada fungsi kardiovaskular.

## PEMBAHASAN

Setelah berikatan dengan reseptor, insulin mempengaruhi endotel melalui dua jalur signal yang berbeda. Efek utama ambilan glukosa dan vasodilatasi terjadi melalui perangsangan jalur PI3-K, sedangkan efek vasokonstriksi dan proliferasi terjadi melalui perangsangan jalur yang tergantung pada *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) <sup>5,6</sup>



Gambar 1. Gambaran Umum jalur transduksi sinyal insulin pada endotel

Efek insulin pada pembuluh darah

Walaupun insulin merupakan vasodilator lemah

dan secara fisiologis tidak begitu penting, namun insulin jelas berperan dalam mempotensiasi *endothelium-dependent vasodilatation*.<sup>7</sup> Hampir semua stimuli yang menghasilkan vasodilatasi terjadi melalui *nitric oxide* (NO), suatu gas yang aktif secara biologi, terdapat di hampir semua jaringan, yang karena berat molekulnya yang rendah dan sifat lipofiliknya dapat berdifusi dengan mudah menembus membran sel. Pada otot polos dinding pembuluh darah, NO meregulasi kalsium sitoplasma dan menyebabkan relaksasi serabut otot polos dan karena itu menghasilkan vasodilatasi.<sup>8-10</sup>

NO dihasilkan oleh kerja *nitric oxide synthase* (NOS) yang mengkatalisis perubahan substrat asam amino *L-arginine* menjadi *nitric oxide* (NO) dan *L-citrulline*. Ada tiga isoenzim NOS. NOS-I yang dihasilkan jaringan saraf dan NOS-III yang dihasilkan sel endotel berespon dengan agonis yang meningkatkan kalsium intraselular, sedangkan NOS-II, khususnya yang dihasilkan makrofag dan sel endotel diekspresikan karena efek proinflamasi sitokin dan dapat melepaskan beberapa kali lebih banyak NO. NOS-I dan NOS-II (keduanya disebut *constitutive NOS*) menghasilkan NO untuk waktu singkat ketika diinduksi oleh vasodilator seperti asetilkolin atau bradikinin. NOS-III (disebut juga *inducible NOS*) mensintesa NO untuk waktu lebih lama dengan cara konstan ketika ada rangsangan dari sitokin proinflamasi seperti TNF- $\alpha$  misalnya. Rangsangan pelepasan NO terpenting berasal dari *shear stress* yang disebabkan peningkatan kecepatan aliran darah, sehingga bersifat tergantung endotel. Nitrat yang diberi melalui cara apapun merupakan donor NO, melepaskan NO ke dalam sirkulasi dan secara langsung melepaskan cGMP di dalam sel otot polos sehingga menyebabkan vasodilatasi yang tidak tergantung dengan respon endotel.<sup>8,11</sup>

Insulin memiliki efek vasodilator yang mekanismenya berbeda dengan vasodilator lain.<sup>10</sup> Vasodilator klasik seperti asetilkolin menstimulasi peningkatan kalsium intrasel yang memudahkan

pengikatan kalsium/kalmodulin ke NOS endotel (eNOS). Didukung oleh berbagai kofaktor, ini menyebabkan disosiasi eNOS dari caveolin-1 sehingga mengaktivasi eNOS. Jalur signal insulin dalam mengaktivasi eNOS di endotel, berbeda total, terpisah dan tidak tergantung dari mekanisme klasik yang tergantung kalsium. Jalur ini memerlukan aktivasi reseptor insulin tirosin kinase yang kemudian memfosforilasi IRS-1 yang menghasilkan pengikatan dan aktivasi PI3K dan selanjutnya aktivasi PDK-1 yang kemudian mengaktifkan Akt, yang memfosforilasi dan mengaktivasi eNOS yang menghasilkan peningkatan produksi NO yang bersifat vasodilator dalam hitungan menit. NO yang berasal dari endotel ini kemudian berdifusi ke dalam sel otot polos pembuluh darah (*vascular smooth muscle cell*, VSMC) dimana dia mengaktivasi *guanylate cyclase* untuk meningkatkan kadar cGMP yang memicu relaksasi vaskular.<sup>3,12</sup>

Selain produksi NO di endotel, insulin juga merangsang sekresi endothelin-1 (ET-1), suatu vasokonstriktor yang melawan efek vasodilatasi NO. Perangsangan ET-1 ini menggunakan jalur signal yang tergantung MAPK<sup>3</sup>

Pada tikus yang reseptor insulinnya di endotel dirusak, ekspresi kedua eNOS dan ET-1 menurun signifikan. Pada manusia, efek insulin terhadap ET-1 sirkulasi tidak dapat disimpulkan dengan jelas.<sup>3</sup> Namun, Piatti *et al.*<sup>13</sup> mencatat adanya peningkatan kadar ET-1 setelah pemberian bolus insulin pada manusia. Karena ET-1 merupakan suatu faktor parakrin, konsentrasi plasma kurang relevan untuk memprediksi aksi ET-1 pada vaskular dibanding konsentrasi lokal.<sup>3</sup>

Efek vasokonstriksi insulin juga terjadi melalui perangsangan sistem saraf simpatik. Pada individu dengan sedikit lemak tubuh (*lean*), insulin dalam konsentrasi fisiologis meningkatkan kadar katekolamin vena dan aktivitas saraf simpatis. Infus insulin memperkuat rangsangan simpatis secara sentral ke otot rangka.<sup>14</sup>

Walaupun penelitian *invivo* masih kurang, studi *invitro* menunjukkan bahwa efek insulin pada sel otot polos pembuluh darah manusia dapat dibagi dua: efek jangka pendek dan jangka panjang. Dalam jangka pendek (beberapa menit sampai 1 jam), insulin melemahkan kontraksi sel otot polos pembuluh darah melalui stimulasi NO. Dalam jangka panjang insulin memacu peningkatan sintesa DNA dan proliferasi sel otot polos pembuluh darah, walau dalam konsentrasi fisiologis. Lebih mencemaskan lagi, insulin melipatgandakan efek proliferasif beberapa faktor pertumbuhan yang terlibat dalam pembentukan dan pertumbuhan plak; dan juga meningkatkan efek biologi lainnya. Misalnya, insulin menyebabkan *up-regulation* reseptor 1 angiotensin dan mengakibatkan oversensitisasi otot polos pembuluh darah terhadap peningkatan kalsium dan kontraksi yang dimediasi angiotensin-II. Sehingga pemaparan lama hiperinsulinemia berimplikasi terjadinya aterosclerosis dan hipertensi.<sup>9</sup>

Resistensi insulin dicirikan oleh kerusakan pada jalur sinyal yang tergantung PI3K, sedangkan jalur MAPK tidak terpengaruh. Ini memberi implikasi penting karena resistensi insulin biasanya disertai hiperinsulinemia kompensasi untuk mempertahankan euglikemia. Hiperinsulinemia akan memacu jalur yang tergantung MAPK menyebabkan ketidakseimbangan antara efek insulin melalui jalur PI3K dan MAPK. Hal ini mengakibatkan peningkatan sekresi ET-1, aktivasi pompa kation, dan peningkatan ekspresi VCAM-1 dan molekul adhesi lainnya melalui jalur MAPK. Penurunan sinyal melalui PI3K dan peningkatan sinyal melalui jalur MAPK akan menyebabkan penurunan produksi NO dan meningkatkan produksi ET-1 yang merupakan tanda-tanda disfungsi endotel.<sup>3,15</sup>

Insulin juga memiliki efek antiinflamasi yang terkait dengan disfungsi endotel dan proses aterosclerosis. Insulin mengurangi ekspresi protein permukaan proinflamasi *intercellular adhesion*

*melecule-1* (ICAM-1), kemokin *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), dan faktor transkripsi proinflamatori kunci *nuclear factor-kappa B* (NF- $\kappa$ B) pada kultur sel endotel aorta manusia, pada konsentrasi fisiologis insulin. Insulin juga ditunjukkan menekan *matrix metalloproteinase-9* (MMP-9) dan faktor pertumbuhan endotel vaskular. Pada pasien dengan infark miokard akut, infus insulin menghasilkan supresi *C-reactive protein* (CRP) sampai 40 % dalam 24 jam awal infus insulin. Manfaat insulin tersebut hanya muncul bila insulin diberikan secara intra vena, tidak secara subkutan.<sup>5</sup>

#### Kerja insulin pada jantung

Reseptor insulin diekspresikan sebanyak 10.000 sampai 100.000 reseptor pada setiap sel otot jantung. Oksidasi asam lemak menyediakan sekitar 70% kebutuhan energi jantung, namun glukosa dan laktat juga ikut menyumbang sekitar 30 % dari total produksi ATP. Insulin meregulasi metabolisme di jantung dengan memodulasi transpor glukosa, glikolisis, sintesa glikogen, metabolisme lipid, sintesa protein, pertumbuhan, kontraktilitas dan apoptosis di dalam miosit. Efek vasodilatasi insulin di koroner meningkatkan perfusi otot jantung. Ambilan glukosa pada sel otot jantung yang distimulasi insulin terutama melalui transporter GLUT 4. Seperti pada jaringan lain yang sensitif insulin, signal insulin melalui jalur PI3K/Akt memainkan peran kunci pada ambilan glukosa jantung. Aktivasi Akt yang dirangsang insulin juga memacu akumulasi glikogen jantung dengan menghambat serentak aktivitas *glycogen synthase kinase-3* dan protein kinase yang diaktivasi AMP.<sup>3,16</sup>

Aktivasi jalur signal insulin PI3K/PDK-1/Akt memainkan peran penting dalam perkembangan dan pertumbuhan fisiologis jantung. Sebagai kelanjutan dari aktivasi Akt, aktivasi rapamisin pada mamalia merangsang pertumbuhan jantung, sedangkan supresi GSK3 $\beta$  dan FOXO membantu meregulasi ukuran sel

jantung. Overekspresi Akt diketahui bisa menyebabkan hipertropi dan disfungsi jantung. Setelah disesuaikan untuk usia, BMI dan tinggi, lelaki dengan peningkatan kadar insulin memiliki diameter ventrikel kiri yang lebih besar, dan cardiac output yang lebih besar.<sup>18</sup>

Insulin meningkatkan kontraktilitas jantung *in vivo* pada manusia dan juga pada otot jantung terisolasi. Eksitasi otot jantung berkaitan dengan pergerakan kalsium ekstrasel melalui membran sel ke dalam sel miosit melalui aktivasi saluran kalsium L-type dan pertukaran Na/Ca. Masuknya kalsium menstimulasi tambahan pelepasan kalsium dari retikulum sarkoplasma melalui reseptor ryanodin, yang menghasilkan aktivasi myofilamen dan kontraksi. Insulin juga meningkatkan sensitivitas miofilamen terhadap kalsium. Overekspresi kronik Akt miokardium (~15 kali lipat) dapat menyebabkan disfungsi jantung dan gagal jantung, sedangkan peningkatan yang sedikit (~2 kali lipat) aktivitas atau ekspresi Akt terkait latihan (sekitar 4 minggu) tidak berkaitan dengan gangguan kontraktilitas.<sup>3</sup>

Pada pasien dengan penyakit arteri koroner, terjadi gangguan kemampuan insulin untuk menstimulasi ambilan glukosa di miokardium. Resistensi insulin pada miokardium ini bisa menghambat kembalinya fungsi jantung ke normal sehingga meningkatkan risiko penyakit jantung koroner. Individu dengan diabetes tipe 2 juga menunjukkan gangguan ambilan glukosa pada miokardium sampai sekitar 40%. Tidak ada perbedaan yang nyata dalam beratnya gangguan ambilan glukosa pada individu dengan diabetes tipe 2 dengan atau tanpa penyakit arteri koroner. Ini menunjukkan bahwa diabetes tipe 2 dan penyakit arteri koroner tidak saling menambah perburukan fungsi insulin, yang mungkin karena kedua penyakit ini berbagi paling tidak satu proses intraseluler, dan mungkin resistensi insulin miokardium dapat mengawali dan mungkin menyebabkan berkembangnya penyakit arteri koroner. Mekanisme lain yang mungkin bisa menjelaskan kenapa

resistensi insulin dapat memperburuk fungsi miokardium adalah melalui suatu *mismatch* aliran darah dan ambilan glukosa. Insulin meningkatkan ambilan glukosa dan juga meningkatkan aliran darah ke miokardium pada jantung nondiabetik. Pada individu nondiabetik, juga terjadi redistribusi aliran darah miokardium termasuk ke area dimana insulin menstimulasi ambilan glukosa. Sebaliknya, pada diabetes tipe 2, redistribusi aliran darah miokardium yang dirangsang insulin diarahkan ke daerah yang berbeda dibanding dengan subyek nondiabetik, walaupun area ambilan glukosa serupa yang terjadi pada subjek nondiabetik. *Mismatch* ini menyebabkan kebutuhan metabolisme miokardium tidak terpenuhi dan dapat menimbulkan risiko penyakit kardiovaskular yang lebih besar pada individu resisten insulin.<sup>19</sup>

Ada suatu korelasi langsung, walau lemah antara resistensi insulin miokardium dengan rendahnya fraksi ejeksi yang berpotensi menyebabkan peningkatan risiko gagal jantung. Penjelasan yang mungkin bisa menerangkan hubungan ini adalah kurang efisiennya perubahan energi metabolik menjadi kerja mekanik pada jantung dengan resistensi insulin. Karena resistensi insulin, miokardium terpaksa harus lebih mengandalkan sumber energi pada lipid, yang proses oksidasinya membutuhkan lebih banyak oksigen dari pada oksidasi glukosa untuk menghasilkan jumlah ATP yang sama. Diperkirakan bahwa pada kadar asam lemak bebas intrasel yang tinggi, metabolismenya meningkatkan kebutuhan oksigen miokardium hampir sebesar 30 %. Penjelasan alternatif lain untuk hubungan antara resistensi insulin dengan fraksi ejeksi adalah *upregulation* dari sistem saraf simpatis. Katekolamin, khususnya adrenalin, memiliki efek tidak langsung dalam perkembangan resistensi insulin dengan menginduksi lipolisis, dan karena itu meningkatkan kadar asam lemak bebas.<sup>19</sup>

#### Peran insulin pada fungsi kardiovaskular

Pada manusia, infus insulin merangsang

vasodilatasi dan meningkatkan aliran darah yang bersifat tergantung NO. Meningkatnya kadar insulin setelah makan atau loading glukosa juga meningkatkan aliran darah ke tungkai, dan menurunkan resistensi vaskular.<sup>10</sup> Proses efek vasodilatasi insulin terjadi dalam fase yang dapat diamati. Mula-mula, dilatasi arteriol terminal meningkatkan jumlah kapiler yang diperfusi (*capillary recruitment*) dalam beberapa menit tanpa disertai perubahan pada total aliran darah ke tungkai. Proses ini kemudian diikuti oleh relaksasi pembuluh resisten yang lebih besar yang meningkatkan keseluruhan aliran darah tungkai dengan aliran maksimum tercapai setelah 2 jam.<sup>3</sup>

Infus insulin jangka pendek hanya menurunkan tekanan darah sedikit atau tidak berubah, namun secara signifikan meningkatkan denyut jantung dan curah jantung serta menurunkan tahanan perifer total. Infus insulin dalam jangka pendek juga merangsang retensi natrium dengan cara meningkatkan reabsorpsi sodium pada tubulus distal pada orang normal dan pada individu resisten insulin.<sup>3</sup>

Ciri kunci resistensi insulin ditandai adanya gangguan spesifik pada jalur signal tergantung IP3-K, sedangkan jalur signal lain termasuk yang tergantung MAPK tidak terpengaruh. Hal ini memiliki implikasi patofisiologi penting karena biasanya resistensi insulin disertai oleh kompensasi hiperinsulinemia untuk mempertahankan euglikemia. Pada pembuluh darah dan juga tempat lainnya, hiperinsulinemia akan memacu jalur yang tergantung MAPK sehingga menghasilkan ketidakseimbangan fungsi insulin antara jalur PI3K dan jalur MAPK. Efek prohipertensi insulin yaitu sekresi ET-1, aktivasi pompa kation dan peningkatan ekspresi VCAM-1 and molekul adhesi lain berada dibawah kontrol jalur MAPK. Pada endotel, penurunan signal IP3K dan peningkatan signal MAPK sebagai respon terhadap insulin akan menurunkan produksi NO dan meningkatkan sekresi ET-1 yang merupakan ciri dari disfungsi endotel.<sup>3,20,21</sup>

Hiperinsulinemia kompensasi yang terjadi pada

resistensi insulin dilaporkan dapat menumpulkan kerja vasodilator insulin yang tergantung NO. Dalam kondisi seperti ini, hiperinsulinemia dapat menyebabkan hipertensi melalui efek antinatriuretik dan simpatomimetik dan aktivasi RAS dan peningkatan sekresi ET-1.<sup>3</sup>

Mekanisme molekular dan selular yang memperantairi resistensi insulin dan disfungsi endotel bersifat multiple yang merefleksikan adanya interaksi kompleks antara jalur inflamasi dan metabolik. Resistensi insulin pada sel lemak akan meningkatkan aktivitas lipase yang menimbulkan pemecahan trigliserida dan pelepasan asam lemak bebas yang merupakan salah satu ciri dari resistensi insulin. Pemaparan asam lemak bebas dengan kadar tinggi ke pembuluh darah, miokardium dan otot rangka akan menyebabkan proses selular multiple seperti gangguan signal insulin dan stress oksidatif. Hiperqlikemia mengganggu kerja metabolik dan vaskular insulin melalui berbagai mekanisme biokimia dan selular antara lain melalui peningkatan stres oksidatif, melalui jalur biosintetik heksosamin, pembentukan advanced glicated end-products (AGEs), dan aktivasi diasilgliserol dan PKC.<sup>22</sup>

Dulu, stress-induced hyperqlicemia pada pasien sakit kritis dianggap berguna untuk organ yang sangat tergantung pada glukosa untuk suplai energinya tetapi tidak membutuhkan insulin untuk ambilan glukosanya. Namun beberapa studi akhir-akhir ini menunjukkan bahwa hiperqlikemia merupakan faktor risiko penting mortalitas dan morbiditas. Pemberian insulin sangat efektif menurunkan kadar gula darah dan efektif dalam menurunkan mortalitas, tingkat infeksi berat, gagal ginjal akut, transfusi sel darah merah, durasi pemakaian ventilator, lama rawatan, dan infeksi luka sternum yang dalam pada pasien dengan penyakit kritis.<sup>23</sup> Sebelumnya, Mamberlg, *et al.*<sup>24</sup> melalui studi Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) di Swedia melaporkan bahwa terapi intensif pasien diabe-

tes dengan infark jantung dengan pemberian infus insulin-glukosa diikuti pemberian insulin multidosis bisa memperbaiki prognosis secara bermakna, dimana mortalitas setelah *follow up* rata-rata sekitar 3,5 tahun adalah 33 % dibanding 44 % pada kelompok kontrol. Walaupun pada studi DIGAMI 2 yang dipublikasikan pada tahun 2005, manfaat ini tidak dapat dibuktikan lebih lanjut,<sup>25</sup> manfaat pemberian insulin ini telah mendorong European Cardiac Society (ESC) pada tahun 2007 merekomendasikan kontrol ketat gula darah dengan pemakaian insulin secara intensif untuk memperbaiki mortalitas dan morbiditas pasien dewasa dengan penyakit kritis (rekomendasi klas I A) dan pasien bedah jantung dewasa (rekomendasi klas I B).<sup>23</sup>

## RINGKASAN

Insulin merupakan hormon utama yang bertanggungjawab untuk regulasi metabolisme glukosa dan regulasi sinyal penyimpanan dan penggunaan banyak nutrien dasar. Insulin bekerja sebagai suatu hormon anabolik, mengaktifkan sistem transtor dan enzim yang terlibat dalam penggunaan dan penyimpanan glukosa, asam amino dan asam lemak intraseluler.

Efek insulin terhadap sistem kardiovaskular menunjukkan bahwa insulin bukanlah hanya hormon yang bekerja untuk menurunkan gula darah. Keseimbangan antara efek vasodilator insulin yang tergantung NO dan efek vasokonstriktor yang tergantung ET-1 diatur oleh sinyal melalui jalur PI3K dan MAPK pada endotel vaskular. Pada kondisi resistensi insulin, gangguan sinyal jalur PI3K dan peningkatan sinyal jalur MAPK pada endotel vaskular dapat merupakan kondisi yang mendasari hubungan antara penyakit metabolik dan penyakit kardiovaskular. Insulin memiliki efek antiinflamasi melalui penekanan ICAM-1, MCP-1, NF-kB, MMP-9 dan CRP. Pada jantung, insulin meningkatkan kontraktilitas dan berperan penting dalam meningkatkan ambilan glukosa jantung terutama pada

keadaan stres. Pada saat pertumbuhan insulin juga berperan dalam pertumbuhan fisiologis jantung melalui jalur Akt. Namun pemaparan kronik insulin terkait dengan disfungsi ventrikel. Insulin diketahui meningkatkan aliran darah perifer dan menurunkan tahanan perifer, sehingga menghasilkan peningkatan curah jantung walau tidak ada perubahan signifikan pada tekanan darah.

Perbaikan kerja insulin tidak hanya memperbaiki metabolisme glukosa, tapi juga bisa risiko yang mendasari aterosklerosis dan komplikasi kardiovaskular dari diabetes. Tahun 2007, European Cardiac Society (ESC) mengeluarkan rekomendasi pemakaian insulin secara intensif untuk mengontrol gula darah secara ketat untuk memperbaiki mortalitas dan morbiditas pasien dewasa dengan penyakit kritis dan pasien bedah jantung dewasa.

#### DAFTAR RUJUKAN

1. Ganong WF. Review of medical physiology. 22<sup>th</sup> ed. New York: Lange Medical Book/McGraw-Hill; 2005.
2. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W B Saunders Company; 2000.
3. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Cardiovascular actions of insulin. *Endocr Rev* 2007;28:463-91.
4. Kahn CR. Glucose homeostasis and insulin action. In: Becker KL, ed. Principles and practice of endocrinology and metabolism. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:1303-6.
5. Ahmed I, Goldstein BJ. Insulin and endothelial function: A brief review. *Insulin* 2008;3:185-188.
6. Cefalu WT. Insulin resistance: cellular and clinical concepts. *Experimental Biology and Medicine* 2001;226:13-26.
7. Yki-Järvinen H, Yki-Järvinen H. Insulin resistance and endothelial dysfunction. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;17:411-30.
8. Esper RJ, Nordaby RA, Vilariño JO, Paragano A, Cacharrón JL, Machado RA. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular diabetology* 2006;5:1-8.
9. Bonadonna RC. Vascular effects of insulin. A clinical physiologist's viewpoint. In: Crepaldi G, Tiengo A, Avogaro A, editors. The metabolic syndrome: diabetes, obesity, hyperlipidemia and hypertension. Padua, Italy: Elsevier; 2002.p.191-5.
10. Baron AD. Insulin resistance and vascular function. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2002;16:92-102.
11. Buchalow IB, Podzuweit T, Cker WB, SamoiloVA VE, Thomas S, Wellner M, Baba HA, Robenek H, Schnekenburger JR, Lerch MM. Vascular smooth muscle and nitric oxide synthase. *Faseb J* 2002;16:500-8.
12. Sundell J, Knuuti J. Insulin and myocardial blood flow. *Cardiovascular Research* 2003;57:312-9.
13. Piatti P, Monti L, Conti M, Baruffaldi L, Galli L, Phan C, Guazzini B, Pontiroli A, Pozza G. Hypertriglyceridemia and hyperinsulinemia are potent inducers of endothelin-1 release in humans. *Diabetes* 1996;45:316-21.
14. Lembo G, Rendina V, Iaccarino G, Lamenza F, Volpe M, Trimarco B. Insulin reduces reflex forearm sympathetic vasoconstriction in healthy humans. *Hypertension* 1993;21:1015-9.
15. Arcaro G, Cretti A, Balzano S, Lechi A, Muggeo M, Bonora E, Bonadonna RC. Insulin causes en-