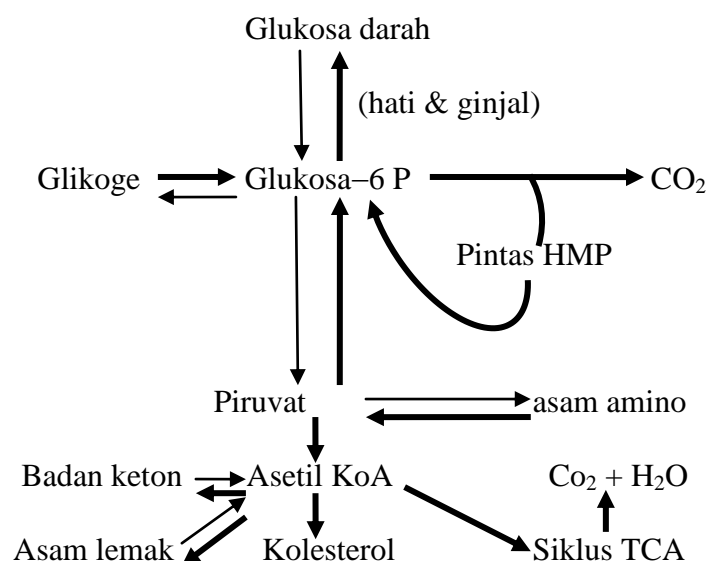


BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

Diabetes melitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetis dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Jika telah berkembang penuh secara klinis, maka diabetes melitus akan ditandai dengan hiperglikemi puasa dan postprandial, aterosklerotik dan penyakit vascular mikroangiopati, dan neuropati. Manifestasi klinis hiperglikemi biasanya sudah bertahun-tahun mendahului timbulnya kelainan klinis dari penyakit vaskulernya. Pasien dengan kelainan toleransi glukosa ringan (gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa) dapat tetap beresiko dengan mengalami komplikasi metabolik diabetes.⁴ Dalam keadaan normal, kira-kira 50% glukosa yang dimakan mengalami metabolisme sempurna. Pada diabetes melitus energi terutama diperoleh dari metabolisme protein dan lemak.¹⁶



Gambar 1. Metabolisme karbohidrat pada penderita diabetes¹⁶

American Diabetes Association (ADA) memperkenalkan klasifikasi yang telah di sahkan oleh *World Health Organization (WHO)*. Terdapat empat klasifikasi klinis gangguan toleransi glukosa:

- (1) Diabetes Melitus tipe 1 dulu dikenal sebagai tipe *juvenile-onset* dan tipe dependen insulin, namun kedua tipe dapat muncul pada sembarang usia. Insidens diabetes tipe 1 sebanyak 30.000 kasus baru setiap tahunnya dan dapat dibagi dalam dua sub tipe; (a) autoimun, akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel-sel beta, dan (b) idiopatik, tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui sumbernya.
- (2) Diabetes tipe 2 dulu dikenal sebagai tipe dewasa atau tipe *onset maturitas* dan tipe non dependent insulin. Insiden diabetes tipe 2 sebesar 650.000 kasus baru setiap tahunnya. Predominan disebabkan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relatif. Obesitas sering dikaitkan dengan penyakit ini.
- (3) Diabetes gestasional dikenali pertama kali selama kehamilan dan mempengaruhi 4% dari semua kehamilan.
- (4) Tipe khusus lain adalah (a) kelainan genetik dalam sel beta seperti yang dikenali pada MODY, (b) kelainan genetik pada kerja insulin, menyebabkan sindrom resistensi insulin berat dan akantosis nekrotikans, (c) penyakit pada eksokrin pankreas menyebabkan pankreatitis kronik, (d) penyakit endokrin seperti Sindrom Cushing dan akromegali, (e) obat-obat yang bersifat toksik terhadap sel-sel beta, dan (f) infeksi.

Sesuai dengan kriteria ADA untuk orang dewasa yang tidak hamil, diagnosis diabetes melitus ditegakkan berdasarkan penemuan (1) gejala-gejala klasik diabetes dan hiperglikemi yang jelas, (2) kadar pada glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dl (7mmol/L) pada sekurang-kurangnya dua kesempatan, dan (3) kadar glukosa plasma yang didapat selama tes toleransi glukosa oral (OGTT) ≥ 200 mg/dl pada 2 jam dan paling sedikit satu kali antara 0 sampai 2 jam sesudah pasien makan glukosa. Kadar glukosa yang ditentukan adalah 126 mg/dl karena kadar tersebut merupakan indeks terbaik dengan nilai setelah 2 jam pemberian glukosa adalah 200 mg/dl. Glukosa darah puasa merupakan metode yang dianjurkan untuk penapisan diabetes.⁴

2.2 Perubahan Metabolisme Jantung Selama Diabetes

2.2.1 Perubahan pada Substrat Plasma

Glukosa dan lipid adalah substrat utama yang dipengaruhi oleh diabetes. Hiperglikemia adalah konsekuensi menurunnya glukosa dan produksi glukosa diabetes yang berlebihan, dimana lipolisis yang meninggi pada jaringan adiposa dan sintesis lipoprotein yang lebih tinggi pada hati meningkatkan sirkulasi *FA* dan *TG* bebas. Karena glukosa memasuki sel tergantung oleh insulin, mengingat pengangkutan *FA* melalui membran plasma tidak memerlukan hormon, meningkatnya sirkulasi lipid meningkatkan pengiriman *FA* pada miokard. Dengan meningkatnya *FA* intraseluler, jaringan jantung dengan cepat beradaptasi untuk meningkatkan pemanfaatan *FA*. Dengan tambahan pada diabetes, meningkatnya lipid plasma dengan berpuasa atau infusi intralipid-heparin juga meningkatkan oksidasi *FA* jantung. Dibawah kondisi dimana persediaan *FA* menggantikan

kapasitas oksidasi jantung, *FA* dirubah menjadi lipid seperti *TG* atau *ceramide*, dengan hasil akhir menjadi lipotoksisitas. Pada tikus obesitas dengan *Zucker Diabetic Fatty (ZDF)* merendahnya lipid plasma dengan *PPAR- γ* menurunkan *TG* jantung dan *ceramide* dan memperbaiki fungsi jantung. Secara keseluruhan, pada studi sebelumnya menyarankan bahwa perubahan lipid plasma bisa membawa perubahan pada metabolisme jantung.¹⁷

2.2.2 Kerusakan pada Penggunaan Karbohidrat Jantung

Pada jantung obesitas dan diabetes, penggunaan glukosa myocardial sama pada beberapa poin. Pada hewan diabetes tipe 1, pengurangan gen *GLUT* dan ekspresi protein sama dengan membahayakan *uptake* dan oksidasi glukosa jantung. Pada obesitas dan diabetes Tipe 2, meski terjadi hiperglikemia dan hiperinsulinemia, *uptake* glukosa jantung berkurang sebagai akibat menurunnya protein *GLUT4* dan rusaknya sinyal insulin. Dengan penggunaan tikus *ob/ob* dan *db/db*, studi saat ini melaporkan bahwa oksidasi glukosa jantung berkurang pada usia 4 minggu dan berhubungan dengan meningkatnya oksidasi *FA*. Menariknya, rendahnya *uptake* glukosa terjadi sebelum rusaknya sinyal insulin dan perkembangan dari hiperglikemia.¹⁸ Jadi penurunan penggunaan glukosa pada saat ini seharusnya dicegah oleh oksidasi *FA* yang tinggi, lebih dari sinyal tertentu yang merusak jantung. Pada studi lain yang menggunakan tikus *db/db* dengan usia berbeda, peningkatan oksidasi *FA* jantung mendahului penurunan oksidasi glukosa.¹⁹ Oksidasi *FA* yang lebih tinggi akan meningkatkan sitrat, dan dikenal untuk menghalangi *PFK*, enzim pengendali glikolisis. Peningkatan *FA* intraseluler juga diketahui untuk meningkatkan ekspresi *PDK-4*. Pada akhirnya, oksidasi *FA*

tingkat tinggi memperbesar jumlah *acetyl-CoA* yang menghalangi *PDH* secara alosterik atau melalui aktivasi *PDK*.

Dibanding model hewan, penggunaan karbohidrat pada jantung diabetes pada manusia lebih kontroversial. Pada pasien diabetes tipe 1, terjadi penurunan *uptake* karbohidrat myocardial. Dengan penggunaan klem insulin euglikemik, studi lain menunjukkan *uptake* glukosa jantung adalah normal pada pasien tersebut, terbukti bahwa insulin adalah faktor terbatas utama yang mempengaruhi *uptake* glukosa jantung dan tanpa resistensi insulin jantung yang jelas, seperti diamati pada otot kerangka. Pada diabetes tipe 2, ekspresi *GLUT4* jantung sesuai dengan peningkatan dari *FA*. Bagaimanapun, sejumlah studi juga mencatat bahwa jaringan jantung pasien diabetes tipe 2 merespon insulin secara normal dan menunjukkan *uptake* glukosa umum, menunjukkan bahwa resistensi insulin adalah bukan ciri utama diabetes Tipe 2. Menariknya, studi sekarang mengusulkan bahwa *uptake* glukosa rusak hanya diamati pada pasien diabetes Tipe 2 dengan hipertrigliseridemia, menyatakan bahwa resistensi insulin myocardial pada pasien ini berhubungan dengan hipertrigliseridemia dan tingkat *FA* plasma yang membesar.²⁰

Penggunaan laktat jantung juga sesuai dengan jenis diabetes. Pada diabetes Tipe 1 yang diinduksi oleh *STZ*, penggunaan laktat jantung dikurangi secara lebih besar ketika dibandingkan dengan oksidasi glukosa. Lalu, jantung tikus *ZDF* umur 12 minggu juga menunjukkan oksidasi karbohidrat lebih rendah, hampir seluruhnya untuk mengurangi laktat secara lebih dari oksidasi glukosa. Mekanisme yang mempengaruhi penggunaan laktat adalah tidak jelas tapi

kemungkinan merupakan beberapa perubahan pada *lactate dehydrogenase* atau *lactate transporter*.^{21,22}

Perubahan penggunaan substrat energi jantung dari karbohidrat menjadi lipid meningkatkan jumlah glikogen intraseluler, mungkin melalui sintesis glikogen yang membesar, atau glikogenolisis yang rusak, atau kombinasi keduanya. Munculnya fakta mengindikasikan bahwa glikogen, memiliki tambahan peran sebagai media penyimpanan energi, juga mungkin untuk mengatur metabolisme. Setidaknya pada otot kerangka, akumulasi akut dari glikogen dapat merubah sintesis glikogen dan metabolisme glukosa. Secara berkesinambungan, akumulasi glikogen juga bisa merusak sinyal insulin dalam otot kerangka.²³ Apakah akumulasi glikogen jantung juga mempengaruhi sinyal dan metabolisme insulin adalah tidak diketahui.

2.2.3 Perubahan pada Penggunaan *Fatty Acid* (FA)

Penggunaan FA pada jantung meningkatkan obesitas dan diabetes. Perubahan terjadi tidak hanya sebagai akibat meningkatnya persediaan FA tapi juga melalui adaptasi/maladaptasi intrinsik untuk meningkatkan FA. Harus dipelajari bahwa beberapa studi juga mengamati penurunan, selain pembesaran, oksidasi FA pada tikus *ZDF*. Pada pasien diabetes manusia, wanita obesitas menunjukkan meningkatnya penggunaan FA, berhubungan dengan meningkatnya konsumsi oksigen jantung, dan menurunkan efisiensi jantung. Selain itu, meningkatnya TG jantung dan meningkatnya ekspresi gen *PPAR- α* juga telah diamati pada pasien tanpa penyakit jantung iskemik, sangat mirip dengan jantung tikus *ZDF* lipotoksik.²⁴

Lipoprotein Lipase. Jumlah persediaan FA pada jantung melalui *LPL* terpengaruh banyak faktor, termasuk aktivitas *LPL*, konsentrasi dan komposisi lipoprotein plasma. Kontribusi yang relatif akibat aktivitas *LPL* jantung pada pengiriman FA bebas pada jantung diabetes adalah tidak menakutkan. Jadi protein atau aktivitas immunoreaktif dari *LPL* dilaporkan tidak berubah, baik peningkatan, atau pengurangan pada jantung tikus diabetes. Terpisah dari hal tersebut, variabilitas antar studi yang berbeda seharusnya dapat berfungsi untuk membedakan keberagaman galur tikus yang digunakan, dosis *STZ* yang digunakan untuk menginduksi diabetes, dan durasi diabetes. Sebagai tambahan, banyak penelitian diatas menggunakan prosedur yang tidak membedakan antar fungsional (misal komponen heparin yang terlepas terletak pada sel kapiler endotel yang menandakan hidrolisis pada sirkulasi *TG*) dan ruang seluler *LPL* (misal bagian non heparin yang terlepas akan memberikan tempat penyimpanan enzim fungsional) karena kegiatan *LPL* seluler atau tingkat protein secara luas diperoleh menggunakan keseluruhan homogenat jantung. Rodrigues et al. sebelumnya melaporkan bahwa *STZ* (55mg/kg) akan mempengaruhi jantung tikus Wistar menjadi diabetes tingkat sedang, kegiatan *HR-LPL* secara signifikan meningkat. Induksi diabetes yang lebih keras menggunakan 100 mg/kg *STZ* tidak berpengaruh pada *HR-LPL*. Pada studi lain menggunakan jantung dari tikus diabetes yang diinduksi *STZ* dengan dosis 65 mg/kg, *HR-LPL* menurun dan berhubungan dengan penurunan lipolisis *VLDL-TG*. *Treatment* pada tikus dengan diabetes akut dengan insulin akan mempertinggi *HR-LPL* dan lipolisis *VLDL-TG*. Pada model tikus diabetes, apabila induksi *STZ* tidak merubah kegiatan

jantung *HR-LPL* atau tidak menyebabkan diabetes, tetapi penggunaan *chylomicron-TG* mengalami peningkatan.²⁵ Oleh karenanya, mekanisme yang mengendalikan jantung *LPL* selama diabetes adalah rumit tetapi dapat dipecahkan secara sempurna.

Sebaiknya dicatat bahwa walau *LPL* tidak menyebabkan obesitas atau diabetes, tapi meningkatkan sirkulasi lipoprotein melalui pembelahan *LPL* dan tetap dapat meningkatkan persediaan *FA* pada jaringan jantung. Bagaimanapun, peningkatan konsentrasi dapat ditutup dengan perubahan komposisi lipoprotein atau jumlah reseptor lipoprotein. Mengikat lipoprotein berisi *apolipoprotein (apo) CII* sampai penambahan *LPL* pada lipolisis, mengingat ikatan lipoprotein berisi *apoCIII* atau *apoE* akan menurunkan aktivitas *LPL*. Penelitian yang terbaru menunjukkan bahwa ekspresi berlebih dari *HDL-associated apo AV* akan mempercepat hidrolisis lipoprotein kaya *TG*, menandakan pentingnya apo lipoprotein dalam menstimulasi *LPL*.²⁶ O'Looney et al.²⁷ menunjukkan induksi diabetes dengan *STZ* merubah komposisi lipoprotein, dengan penurunan *apoCII*, sehingga mendorong untuk merusak lipolisis *VLDL-TG*. Studi sekarang melaporkan bahwa ekspresi reseptor *VLDL* menurun mengikuti *STZ* yang menginduksi diabetes.²⁸

FA transporter. Selama obesitas dan diabetes, *uptake FA* tingkat tinggi difasilitasi oleh *FA transporter*, yang mendorong untuk memperbanyak oksidasi *FA* dan tempat penyimpanan *TG*. Pada diabetes yang diinduksi oleh *STZ*, peningkatan plasmalemmal *CD36* dan *FABP_{pm}* memperbesar *uptake FA*, dan menghasilkan efek meningkatnya ekspresi protein *CD36* dan *FABP_{pm}*. Pada tikus

Zucker fatty, tanpa perubahan protein total, relokasi permanen *CD36* dan *FABP_{pm}* ke membran plasmalemmal miokard memperbesar *uptake* FA. Menariknya, pada tikus muda (4 minggu) *ob/ob* atau *db/db*, oksidasi FA jantung meningkat tanpa perubahan di sirkulasi substrat.²⁹ Menunjukkan bahwa oksidasi FA tingkat tinggi yang memerlukan koordinasi dengan *uptake* FA, memperbesar persediaan FA yang dimediasi *CD36* disarankan untuk dilibatkan dalam memfasilitasi oksidasi FA pada tingkat awal resistensi insulin.

PPAR- α . Sebagai pengatur dasar metabolisme FA jantung, *PPAR- α* memainkan peran penting dalam mengendalikan oksidasi FA selama obesitas dan diabetes. Aktivasi reseptor inti ini pada jantung telah tercatat di hampir semua model hewan obesitas dan diabetes, termasuk tikus diabetes yang diinduksi *STZ*, tikus *ZDF*, dan tikus *ob/ob* dan *db/db*. Memberikan fakta bahwa FA dan turunannya dapat mengaktifkan *PPAR- α* , kegiatan *PPAR- α* jantung yang lebih tinggi selalu diamati ketika sirkulasi lipid diperbesar. Hubungan serupa antara lipid plasma dan *PPAR- α* juga terlihat pada jantung tikus diabetes yang diinduksi oleh *STZ*, hanya pada yang kronis (6 minggu) tapi tidak untuk akut (4 hari) diabetes menunjukkan aktivasi *PPAR- α* . Menariknya, pada tikus diabetes akut yang diinduksi *STZ*, peningkatan oksidasi FA diamati ketika tidak ada perubahan dalam *PPAR- α* jantung, sehingga diusulkan bahwa *PPAR- α* memiliki kendali yang independen terhadap oksidasi FA. Identifikasi mekanisme ini diperlukan untuk studi selanjutnya.³⁰

Setelah aktivasi, *PPAR- α* jantung menaikkan ekspresi kelompok gen termasuk beragam langkah oksidasi FA. Serempak, aktivasi *PPAR- α* juga

mengurangi ekspresi *FA* termasuk glukosa *uptake*, glikolisis, dan oksidasi melalui mekanisme langsung atau tidak langsung. Dengan penggunaan tikus transgenik, studi sekarang menunjukkan pecahnya jantung *PPAR- α* mencegah penekanan ekspresi *GLUT4* dan *uptake* glukosa dengan peningkatan *FA* plasma dan meningkatkan perbaikan kembali myocardial dari iskemi yang disebabkan diabetes oleh *STZ*, pemberian makan tinggi lemak, atau berpuasa. Secara bersamaan, aktivasi jantung *PPAR- α* tidak hanya mendorong oksidasi *FA* tapi juga menghalangi *uptake* dan penggunaan *FA*, mendorong peningkatan kepekaan pada kerusakan iskemik.³¹

Malonyl-CoA decarboxylase (MCD). pada diabetes yang diinduksi *STZ*, ekspresi berlebih protein *MCD* jantung telah diamati dan dapat menambah oksidasi *FA* tingkat tinggi. Tidak diketahui apakah *MCD* juga memainkan peran dalam memperbesar oksidasi *FA* jantung pada obesitas dan diabetes Tipe 2. Meskipun demikian, memberikan *PPAR- α* akan meningkatkan ekspresi *MCD*, tingkat protein *MCD* yang lebih tinggi diharapkan mengikuti aktivasi *PPAR- α* selama obesitas dan diabetes Tipe 2.³²

2.3 Akibat Perubahan pada Jantung Diabetes

2.3.1 Terganggunya Fungsi Jantung

Adanya bukti yang mendukung konsep perubahan dalam metabolisme menambah kearah disfungsi kontraktile jantung. Pada diabetes yang diinduksi *STZ*, sejumlah studi menyatakan terdapat banyak abnormalitas metabolik (oksidasi *FA* memberi hampir 100% *ATP*, dengan penurunan dramatis penggunaan glukosa) pada disfungsi kontraktile jantung. Pada hewan, kegagalan kontraktile sebagai

disfungsi diastolik, diikuti disfungsi sistolik berkelanjutan. Menormalkan metabolisme energi pada jantung berarti membalikkan kontraktilitas yang menghalangi. Pada pasien diabetes, hipertrofi ventrikel kiri dan gangguan relaksasi isovolumik dan pengisian ventrikuler adalah diagnosa abnormalitas yang paling umum.³³

Selama diabetes, perubahan pada metabolisme jantung terjadi pada permulaan dan mendahului perkembangan kardiomiopati diabetika. Misal, pada diabetes yang diinduksi *STZ*, metabolisme jantung yang berubah dapat diamati pada permulaan 4 hari mengikuti induksi diabetes, mengingat bukti bahwa kardiomiopati diabetika tampak jelas setelah 4-6 minggu. Untuk menunjukkan terjadi perubahan metabolisme yaitu dengan memunculkan disfungsi jantung, beberapa studi dilakukan pada tikus usia 6 atau 9 minggu dengan *PPAR- α* atau *PPAR- γ* agonis sekitar 3-6 minggu.³⁴ Walau perlakuan ini menormalkan metabolisme jantung, mereka gagal memperbaiki fungsi jantung pada tikus ini, mengusulkan bahwa metabolisme bisa tidak berhubungan dengan gagal jantung.

Peran metabolisme jantung abnormal pada disfungsi jantung juga didukung studi menggunakan tikus transgenik. Ekspresi berlebih jantung *PPAR- α* memunculkan *uptake* dan oksidasi *FA*. Jantung dari tikus transgenik ini memunculkan fenotip metabolik serupa pada jantung diabetes. Pengukuran fungsi jantung menunjukkan disfungsi sistolik dan hipertrofi ventrikuler pada jantung ini, menandakan bahwa, tidak adanya gangguan metabolik sistemik, perubahan metabolisme jantung cukup untuk mempengaruhi disfungsi kontraktil jantung.

Jelasnya, beberapa studi melaporkan bahwa metabolisme yang berubah tidak berpengaruh kuat pada fungsi kontraktile. Sebaiknya dicatat, pada studi tersebut, fungsi jantung dinilai menggunakan perfusi jantung *Langendorff*. Memberikan jantung diabetes yang dikurangi kapasitas oksidatif mitokondria dan efisiensi jantungnya, memungkinkan dengan meningkatkan beban kerja dan kebutuhan energi.³⁵

Sebagai tambahan pada disfungsi hati, pasien diabetes juga mempunyai insidensi angina dan infark myocardial akut lebih besar. Setelah infark myocardial, pasien diabetes hampir mempunyai resiko kematian dua kali lipat lebih banyak dibandingkan non diabetes. Perubahan metabolisme energi myocardial selama diabetes merupakan faktor kontribusi penting dalam menjelaskan kepekaan yang muncul pada kerusakan iskemik. Pada hewan obesitas dan diabetes, kerusakan iskemik yang muncul juga diamati, dan normalisasi metabolisme jantung jantung dari hewan ini ditunjukkan untuk meningkatkan penyembuhan fungsional kembali yang diikuti oleh reperfusi iskemik. Menariknya, sejumlah studi juga melaporkan hasil yang berlawanan, dengan penurunan kepekaan terhadap kerusakan reperfusi iskemik dilaporkan pada jantung *STZ*. Walau mekanisme pengamatan ini tetap tidak jelas, menurunnya produk glikolisis dan glikolitik, aktivitas $Na^+ -Ca^{2+}$ yang lebih rendah, berkurangnya jarak proton melalui penukar Na^+/H^+ telah diusulkan untuk menjelaskan ketidak konsistenan ini. Walau perubahan metabolisme yang terlibat dalam disfungsi jantung diabetes, mekanisme yang bertanggung jawab tetap tidak jelas. Beberapa faktor telah diusulkan, termasuk perubahan homeostasis Ca^{2+} ,

pengurangan efisiensi jantung, lipotoksisitas, dan kerusakan mitokondria myocardial.³⁶

2.3.2 Pengaruh pada Homeostasis Ca^{2+}

Diantara sel, enzim yang mengkatalisasi glikolisis terletak dekat dengan retikulum sarkoplasma dan sarcolemma, dan *ATP* dihasilkan melalui glikolisis secara khusus digunakan oleh pengangkut ion [*like* Ca^{2+} -*ATPase* (*SERCA2a*) dan Na^+ - K^+ -*ATPase*] pada pecahan membran ini. Jadi terhambatnya glikolisis jantung dengan meningkatnya oksidasi *FA* selama obesitas dan diabetes bisa merusak homeostasis intraseluler Ca^{2+} , kerusakan tersebut menyebabkan perkembangan kardiomiopati diabetika menjadi besar. Homeostasis Ca^{2+} yang berubah dapat juga dihasilkan dari mekanisme *glycolysis-independen*. Contoh, menurunnya ekspresi jantung dari *SERCA2a* atau Na^+/Ca^+ telah diamati pada Tipe I dan Tipe 2 hewan diabetes. Walau mekanisme penurunan ekspresi gen ini tidak jelas, beberapa studi menyatakan bahwa akumulasi metabolisme glukosa untuk menguraikan influx glukosa dan oksidasi *pyruvate* memainkan peran. Sebaliknya, menurunkan metabolisme glukosa ditunjukkan untuk mencegah berkurangnya *SERCA2a* mengikuti diabetes. Pada studi lain, pengurangan aktivitas *SERCA2a* dan pompa Na^+/Ca^{2+} , tanpa perubahan ekspresi atau tingkat protein, juga didokumentasikan. Tanpa tergantung mekanisme, penekanan *SERCA2a* dan pompa Na^+/Ca^{2+} menghasilkan pengaturan yang lemah dari kalsium yang berhubungan dengan kerusakan fungsi jantung. Menariknya, ekspresi berlebih *SERCA2a* pada jantung diabetes meningkatkan pengaturan Ca^{2+} dan fungsi jantung.³⁷

2.3.3 Pengurangan Efisiensi Jantung

Ketika dibandingkan dengan glukosa, oksidasi *FA* mengkonsumsi lebih banyak oksigen (2.58 lawan 2.33 *ATP*/atom oksigen). Efisiensi jantung, rasio kerja jantung pada konsumsi oksigen myocardial, berubah sesuai jenis substrat. Jadi, pada perfusi jantung, ketentuan *FA* mengurangi efisiensi jantung dibanding ketika glukosa menjadi salah satu substratnya. Apalagi, pengurangan efisiensi jantung juga diamati pada manusia dan hewan penelitian dengan obesitas atau diabetes. Pengurangan efisiensi jantung ini dan peningkatan permintaan oksigen menjadikan jantung secara khusus mudah diserang kerusakan mengikuti beban kerja atau iskemia. Studi sekarang melaporkan bahwa ada pemborosan oksigen untuk tujuan nonkontraktile pada jantung diabetes. Mekanisme pemborosan oksigen ini tidak diketahui, dan *uncoupled proteins (UCPs)* diusulkan sebagai target potensial. Pada jantung dari tikus diabetes yang diinduksi oleh *STZ* dan tikus *ob/ob* dan *db/db*, peningkatan ekspresi gen atau tingkat protein *UCP2* atau *UCP3* juga telah dilaporkan. Studi lain menunjukkan tidak ada hubungan antara perubahan tingkat protein jantung *UCP* dan permulaan ketidakefisienan jantung.³⁸ Oleh sebab itu, studi tambahan diperlukan untuk mengenali tujuan yang menyebabkan pemborosan oksigen jantung pada hewan obesitas dan diabetes.

2.3.4 Lipotoksisitas

Sejumlah studi mengusulkan *FA* berlebihan mempengaruhi terjadinya lipotoksisitas dan menambah permulaan dan perkembangan kardiomiopati diabetika. Dengan penggunaan tikus transgenik, studi sebelumnya menunjukkan tingginya *uptake* dan penggunaan *FA* mempengaruhi lipotoksisitas pada model

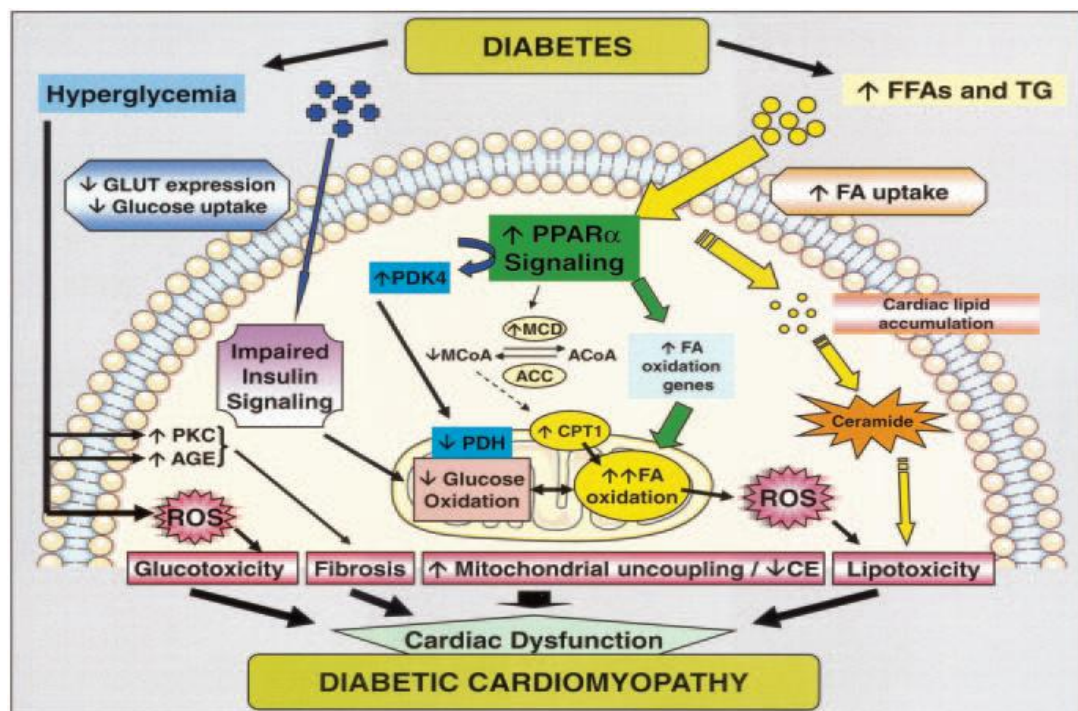
hewan yang tidak mengalami gangguan metabolik sistemik. Ekspresi berlebih jantung khususnya *LPL* atau *FATP1* secara signifikan meningkatkan pengiriman *FA* dengan media penyimpanan lipid berikutnya, menyebabkan lipotoksik kardiomiopati diabetika, dan disfungsi kontraktile. Lebih lanjut, menaikkan penggunaan *FA* dengan ekspresi berlebih jantung, khususnya *PPAR- α* atau *ACS* juga menyebabkan kardiomiopati diabetika dan disfungsi jantung, serupa yang terlihat pada diabetes. Sebaliknya, menurunkan persediaan atau penggunaan *FA* mencegah perkembangan kardiomiopati diabetika pada hewan obesitas dan diabetes. Studi saat ini juga menunjukkan bahwa naiknya pengeluaran lipoprotein oleh ekspresi berlebih *apoB* manusia dapat mengurangi lipid jantung dan meningkatkan resiko kardiomiopati diabetika.³⁹

2.4 Kardiomiopati Diabetika

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian pada DM, diperkirakan dua pertiga dari semua kematian. Tiga perempat dari penyebab kematian ini karena penyakit jantung koroner (PJK). Penelitian menunjukkan pasien DM tipe 2 tanpa riwayat infark miokard mempunyai resiko terjadinya infark sama dengan pasien non DM yang mempunyai infark miokard sebelumnya sehingga DM saat ini dianggap sebagai *coronary risk equivalent*.⁴⁰

Diabetes sering disertai oleh hipertensi dan atau penyakit jantung iskemik, yang sering menyebabkan disfungsi diastolik, jadi sulit untuk menyatakan bahwa gagal jantung pada pasien disebabkan oleh diabetes saja. Disisi lain, tipe 1 atau tipe 2 pasien diabetes juga telah didiagnosis dengan pengurangan fungsi diastolik yang masuk angka rendah tetapi masih normal dan hipertrofi ventrikel kiri tanpa

adanya penyakit jantung koroner atau hipertensi, yang diidentifikasi sebagai kardiomiopati. Kelainan pada pasien dengan asimtomatik diabetes ini berpotensi untuk menjadikan mereka mudah terkena gagal jantung yang simptomatik saat penyakit mereka berkembang menjadi hipertensi atau penyakit jantung iskemik, terutama setelah infark miokard.⁴¹



Gambar 2. Patogenesis kardiomiopati diabetika⁴²

Kardiomiopati diabetika adalah suatu gangguan yang rumit, dan beberapa faktor telah dikaitkan dengan perkembangannya. Hal ini termasuk penurunan elastisitas dari dinding ventrikel kiri yang berhubungan dengan peningkatan jaringan ikat dan kolagen yang tidak terlarut, penekanan fungsi otonom, gangguan fungsi endothelium, dan kelainan berbagai protein yang meregulasi ion.¹¹ Baru-baru ini, ada pandangan bahwa kardiomiopati diabetika juga terjadi sebagai konsekuensi dari perubahan metabolisme energi. Selama resistensi insulin atau

diabetes, pemanfaatan glukosa akan terganggu. Perubahan ini, bersama meningkatnya pasokan asam lemak, pembentukan energi jantung beralih menggunakan asam lemak. *Uptake* dan metabolisme asam lemak yang tinggi tidak hanya menambah akumulasi zat antara dari asam lemak dan trigliserida tetapi juga meningkatkan kebutuhan oksigen dan peningkatan produksi dari *reactive oxygen species(ROS)*, yang dapat menyebabkan kerusakan jantung. Menariknya, peningkatan *uptake* asam lemak melalui ekspresi berlebih dari *lipoprotein lipase (LPL)* jantung manusia atau protein transport dari asam lemak, atau menambah oksidasi asam lemak melalui ekspresi berlebih *peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α)* jantung atau rantai panjang acyl CoA synthase, menghasilkan fenotipe jantung menyerupai kardiomiopati diabetika. Dan sebaliknya, menormalkan metabolisme jantung pada model hewan diabetes dengan cara membalikkan perkembangan dari kardiomiopati diabetika.⁴³

Mekanisme yang mendasari terjadinya kardiomiopati diabetika adalah multifaktorial antara lain gangguan metabolik berupa depleksi *glucose transporter 4*, peningkatan peningkatan asam lemak bebas, perubahan metabolisme energi miokard, defisiensi karnitin dan perubahan homeostasis kalsium, fibrosis miokard dikaitkan dengan peningkatan angiotensin II, IGF-I, dan sitokin inflamasi; penyakit pembuluh kecil (mikroangiopati, penurunan cadangan aliran koroner dan disfungsi endotel), resistensi insulin (hiperinsulinemia dan penurunan sensitivitas insulin) dan neuropati autonom jantung (denervasi dan perubahan kadar katekolamin miokardial).⁴⁰

Manifestasi klinis kardiomiopati diabetika awalnya berupa disfungsi diastolik, mulai dari disfungsi diastolik ringan sampai berat dan berlanjut menjadi disfungsi sistolik. Prevalensi disfungsi diastolik pada pasien DM tipe 2 dengan menggunakan ekokardiografi Doppler cukup tinggi. Prevalensi disfungsi diastolik pada pasien DM tipe 2 yang terkontrol sebesar 60 %. Penelitian pada pasien DM tipe 2 tanpa kelainan kardiovaskuler (hipertensi, hipertrofi ventrikel kiri, penyakit jantung koroner dan penyakit jantung valvular) mendapatkan prevalensi disfungsi diastolik 73,3%.⁴⁰

Kardiomiopati diabetika sepertinya terdiri dari dua bagian utama, yang pertama adalah jangka pendek, merupakan adaptasi fisiologis untuk perubahan metabolisme, sedangkan yang kedua merupakan perubahan degeneratif sehingga miokardium memiliki kapasitas yang terbatas untuk perbaikan. Jadi, terapi selama tahapan awal dari diabetes berpotensi untuk menunda atau menghambat perkembangan kearah yang lebih permanen. Namun, perlu dicatat bahwa terdapat banyak faktor seperti perawatan, karakteristik metabolisme, profil lemak, dan perbedaan individu lainnya dapat mempengaruhi proses pengembangan kardiomiopati diabetika, dan tidak semua pasien diabetes dipengaruhi oleh faktor yang sama, hal tersebut yang dapat mengakibatkan keanekaragaman manifestasi klinis dari kardiomiopati diabetika.

1. Tahap Awal

Kardiomiopati diabetika diawali dengan hiperglikemia pada tahap awal dan ditandai dengan metabolisme gangguan seperti menipisnya *GLUT4*, *FFAs* meningkat, kekurangan karnitin, perubahan homeostasis kalsium,

dan resistensi insulin. Tahap kardiomiopati diabetika memiliki perubahan yang signifikan dalam struktur miokard (perubahan dimensi ventrikel kiri, ketebalan dinding, dan massa) atau perubahan substruktural seperti perubahan dalam miokard. Disfungsi jantung biasanya hanya dapat dideteksi dengan metode sensitif seperti ketegangan, tingkat peregangan, dan kecepatan jaringan dari miokardium. Disfungsi endotel juga terjadi pada tahap awal.

2. Tahap Pertengahan

Perubahan seluler seperti gangguan transportasi kalsium dan metabolisme asam lemak dapat menyebabkan kenaikan apoptosis miokard dan nekrosis, angiotensin II, TGF- β 1, dan CAN, mengakibatkan cedera miokard, kehilangan, dan fibrosis miokard dan awalnya menyebabkan arus mitral yang masuk menjadi abnormal. Pada tahap ini kardiomiopati diabetika ditandai dengan hipertrofi miokard dan fibrosis miokard. Pasien ini dengan tahap mungkin memiliki perubahan kecil dalam struktur (seperti dimensi ventrikel kiri, ketebalan dinding, atau massa) dan perubahan signifikan dalam fungsi diastolik dan sistolik, yang dapat dideteksi oleh ekokardiografi konvensional. Lesi vaskuler miokard pada tahap ini biasanya tidak signifikan.

3. Tahap Akhir

Terjadi semakin jauh perubahan metabolisme dan perkembangan hasil fibrosis miokard pada mikrovaskuler miokard. Tahap kardiomiopati diabetika adalah dicirikan oleh kedua struktur yaitu perubahan

mikrovaskuler miokard dan fungsional, yang mungkin disertai kejang mikrovaskuler yang berulang. Perubahan struktur dan fungsi jantung yang jelas. Kardiomiopati diabetika pada tahap ini sering dikaitkan dengan hipertensi dan perkembangan awal penyakit jantung iskemik pada diabetes.⁴⁴

Pada model hewan dengan diabetes tipe 1, baik yang diinduksi dengan *Streptozotocin (STZ)* atau mencit yang diabetes secara genetik karena obesitas, disfungsi sistolik dan diastolik dapat ditunjukkan dengan menggunakan pengukuran secara *in vivo* dan *in vitro*. Misalnya, disfungsi sistolik dan diastolik dapat dideteksi dengan menggunakan ekokardiografi pada hewan diabetes oleh karena *STZ*. Dengan menggunakan kateterisasi dari hewan – hewan tersebut, peningkatan tekanan akhir diastolik ventrikel kiri dan pengurangan tekanan sistolik ventrikel kiri serta berkurangnya kenaikan atau penurunan tekanan dari waktu ke waktu ($\pm dP/dt$) dapat diamati. Puncak pengurangan tekanan ventrikel kiri dan ($\pm dP/dt$) dikonfirmasi pada perfusi *ex vivo* jantung *STZ*. Baru-baru ini, bukti kardiomiopati juga telah dilaporkan pada model hewan dengan resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Pada mencit dengan diabetes tipe 2, disfungsi sistolik dan diastolik dideteksi menggunakan ekokardiografi. Dengan menggunakan perfusi jantung *ex vivo* dari mencit dengan diabetes tipe 2, perbesaran tekanan akhir diastolik ventrikel kiri, pengurangan keluaran jantung serta kekuatan jantung juga telah diamati.⁴³

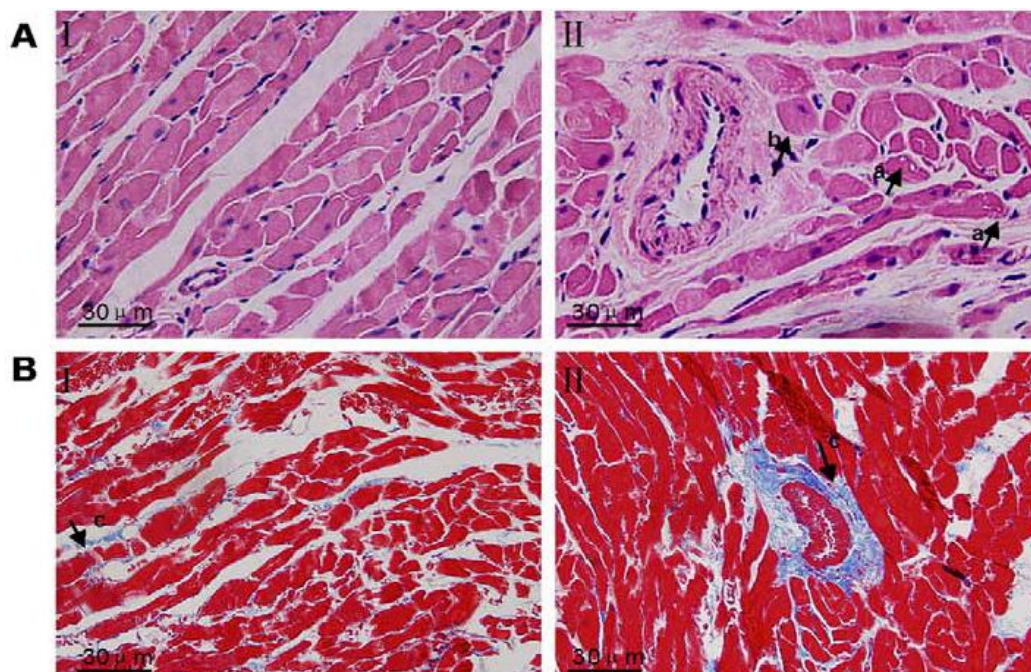
Harus diakui bahwa ciri kardiomiopati antara manusia pasien diabetes dan model mencit diabetes mungkin berbeda. Perkembangan kardiomiopati diabetes

juga dipengaruhi oleh tingkat keparahan dan durasi perubahan dalam parameter plasma seperti insulin, leptin, glukosa dan lipid. Mengingat perbedaan perubahan hormon dan substrat antara manusia pasien diabetes ini dan model hewan diabetes tipe 1 dan 2, etiologi dan keparahan kardiomiopati diabetes dapat bervariasi. Misalnya, diabetes yang diinduksi oleh *STZ* menunjukkan hipoinsulinemia berat sedangkan mencit dengan DM tipe 2 menunjukkan defisiensi leptin, yang langka pada diabetes di manusia. Sebagai tambahan, *STZ* langsung dapat merusak fungsi kontraktile jantung yang mengisolasi ventrikel miokard. Akhirnya, meskipun mencit dengan diabetes tipe 2 menunjukkan hiperinsulinemia, hiperleptinemia dan hiperglikemia, tingkat keparahan perubahan ini bervariasi antara model hewan dan pasien dengan diabetes. Secara keseluruhan, data eksperimen diperoleh menggunakan model hewan diabetes harus digunakan secara hati – hati ketika dipakai untuk meramalkan kemungkinan kondisi manusia.⁴⁵

Seperti yang kita ketahui bersama, salah satu ciri penting kardiomiopati diabetika adalah fibrosis miokard.¹² Fibrosis dari miokardium berhubungan dengan inefisiensi konduksi impuls dari *pacemaker* jantung yang menghasilkan aritmia. Telah dilaporkan kejadian fibrosis miokard dengan peningkatan kolagen terjadi pada mencit diabetes. Selain itu kadar glukosa yang tinggi, aldosteron, aktivasi PKC- β 2 dan peningkatan angiotensin II menyebabkan terjadinya fibrosis miokard yang berakhir dengan timbulnya kardiomiopati diabetika. Pada model hewan diabetes, fibrosis miokard juga mencerminkan peningkatan kematian miokard, yang dapat disimpulkan bahwa fibrosis miokard memainkan peranan penting dalam timbulnya diabetes. Pada penelitian sebelumnya, menunjukkan

bahwa diabetes berkaitan dengan peningkatan TGF- β . Disamping itu, TGF- β memainkan peran penting dalam fibrosis miokard.¹³ Akumulasi fibrosis miokard mengakibatkan produksi kolagen yang berlebihan oleh fibroblast dan disisi lain penurunan degradasi kolagen oleh MMPS.^{14, 15}

Dibawah ini terdapat gambaran miokard normal dan fibrosis pada jaringan miokard. Pada gambar A menunjukkan gambaran jaringan miokard yang dicat dengan *Hematoxylin Eosin* (Perbesaran 400x dengan mikroskop elektron). I: jaringan miokard normal, II: jaringan miokard pada hewan diabetes (panah a menunjukkan vakuolisasi perinuklear, panah b menunjukkan hipertrofi miokard). Pada gambar B menunjukkan gambaran jaringan miokard yang dicat dengan *Masson's Trichrome* (Perbesaran 400x dengan mikroskop elektron). panah c menunjukkan miokard yang mengalami fibrosis (pada daerah yang tercat biru)¹²



Gambar 3. Gambaran miokard normal dan fibrosis pada jaringan miokard¹²

2.5 Streptozotocin

Streptozotocin (STZ), adalah agen diabetogenik dengan kemampuan meracuni sel β pankreas, itu adalah model yang tepat dan sederhana yang digunakan untuk menghasilkan model diabetes dengan induksi kimia ketika dilakukan dalam satu dosis besar atau pengulangan dosis kecil yang dilakukan pada beberapa hari. Banyak penelitian yang dilakukan pada hewan pengerat atau mamalia lainnya yang diabetes setelah diinduksi oleh *STZ* untuk mengevaluasi ciri dari diabetes melitus.⁴⁶

STZ memasuki sel β -pankreas yang berfungsi untuk mensekresi insulin melalui *glucose transporter-2* dan menyebabkan kerusakan DNA sehingga akhirnya memicu nekrosis dari sel β -pankreas. Model hewan sangat berpengaruh besar dalam kontribusinya untuk mempelajari patofisiologi dan aspek klinik dari diabetes melitus juga pengaruh dari agen hipoglikemik. Beberapa metode digunakan untuk menginduksi diabetes melitus di hewan laboratorium. Model hewan diabetes yang banyak digunakan meliputi model yang spontan, model genetik, dan model dengan induksi substansi kimia.⁴⁷

Mencit yang diberi perlakuan dengan *STZ* akan mengalami hiperglikemi yang disertai tanda-tanda diabetes seperti polidipsi, poliuria, polifagia dan penurunan berat badan, mirip dengan gejala klinis pasien diabetes.⁴⁸

Untuk mengembangkan model hewan diabetes oleh *Streptozotocin (STZ, N-nitroso* turunan dari *glucosamine*) sering digunakan untuk menginduksi hewan tidak hanya dari IDDM tetapi juga NIDDM dengan hipoinsulinemia dengan memberikan *STZ* pada mencit atau tikus. Telah dilaporkan bahwa *STZ* mampu

menghasilkan jenis diabetes dari ringan sampai berat sesuai dengan dosis yang digunakan pada hewan baik secara *i.v* tunggal maupun injeksi *i.p*. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sifat perkembangan diabetes bervariasi berdasarkan dosis, rute obat dan spesies hewan.⁴⁶

Perubahan kardiovaskuler yang disebabkan oleh *STZ* telah diulas pada penelitian sebelumnya. *STZ* dengan dosis 50-65 mg/kg menyebabkan hiperglikemia (20-30 mM) tapi ketosis tidak berkembang secara parah bahkan jika insulin tidak diberikan. Dosis yang lebih tinggi (75 mg / kg atau lebih) mengakibatkan ketosis spontan dan kematian dalam beberapa hari jika insulin tidak diberikan.⁴⁹

Sebagian besar penelitian menggunakan model mencit diabetes oleh *STZ* telah mengikuti perjalanan kondisi selama 4-6 minggu, kadang-kadang 8 minggu. Namun, beberapa penelitian memperpanjang periode pengukuran menjadi 24 minggu untuk mempelajari mekanisme komplikasi kronik diabetes seperti neuropati, retinopati, dan nefropati. Karena pasien diabetes memiliki peningkatan morbiditas nyata dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskuler.⁵⁰