

Low density lipoprotein sebagai faktor prediktor terhadap penurunan densitas mineral tulang pada osteoporosis

¹Sitti Rafiah, ²Irene Edith Rieuwpassa, ³Ulung Bahrun, ¹M. Iqbal Basri

¹Bagian Anatomi Fakultas Kedokteran

²Bagian Oral Biologi Fakultas Kedokteran Gigi

³Bagian Patologi Klinik Fakultas Kedokteran

Universitas Hasanuddin

Makassar, Indonesia

sittirafiahdr@yahoo.co.id

ABSTRACT

Osteoporosis is a degenerative metabolic disease characterized by reduced bone mass and risk for fractures resulting in loss of independence and mobility. Incidence of osteoporosis increases with increasing life expectancy. This literature review is aimed to identify the role of LDL to the decrease of bone mineral density, so LDL, which is a simple laboratory testing can be used as a marker to predict the decrease in bone mineral density. The method used to assess the decrease of bone mineral density was dual energy x-ray absorptiometry (DEXA), while LDL was measured using photometry Pentra 400. Hypercholesterolemia has been associated with decreased bone mineral density. High levels of LDL cholesterol can lead to osteoporosis by activating a molecule receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) released by immune cells. The results showed that high LDL may increase the cellular activity in bone loss seen in osteoporosis. Products of oxidized LDL (oxLDL) has a toxic effect on osteoblast by causing apoptosis osteoblast and inhibits differentiation preosteoblasts that result in reduced bone mineralization. It showed relationship between lipids and bone metabolism. It was concluded that LDL activates the formation, function, and differentiation of osteoclasts involved in bone remodeling causes of decreased bone mineral density in osteoporosis.

Key words: low density Lipoprotein, bone mineral density

ABSTRAK

Osteoporosis merupakan penyakit degeneratif metabolik yang ditandai dengan pengurangan massa tulang dan berisiko terjadi fraktur sehingga mengakibatkan kehilangan kemandirian dan mobilitas. Insiden osteoporosis meningkat sejalan dengan meningkatnya usia harapan hidup. Penulisan makalah ini dimaksudkan untuk mengetahui peranan LDL terhadap penurunan densitas mineral tulang sehingga diharapkan LDL yang merupakan uji laboratorium sederhana dapat digunakan sebagai penanda untuk memprediksi penurunan densitas mineral tulang. Metode yang digunakan untuk menilai penurunan densitas mineral tulang adalah dengan menggunakan *dual energy x-ray absorptiometry* (DEXA), sedang pengukuran LDL dengan metode fotometri menggunakan Pentra 400. Hiperkolesterolemia telah dikaitkan dengan penurunan densitas mineral tulang. Tingginya kadar kolesterol LDL dapat menyebabkan osteoporosis, dengan aktifnya suatu molekul *receptor activator of nuclear factor kappa β ligand* (RANKL) yang dikeluarkan oleh sel imun tubuh. Hasilnya menunjukkan bahwa kolesterol LDL yang tinggi dapat meningkatkan aktivitas seluler dalam kehilangan massa tulang yang terlihat pada osteoporosis. Produk oksidasi LDL (oxLDL) mempunyai efek toksik terhadap osteoblas dengan menyebabkan apoptosis osteoblas dan menghambat diferensiasi preosteoblas yang mengakibatkan berkurangnya mineralisasi tulang. Hal ini menunjukkan adanya hubungan antara lipid dan metabolisme tulang. Disimpulkan bahwa LDL akan mengaktifasi pembentukan, fungsi dan diferensiasi osteoklas yang terlibat dalam remodeling tulang penyebab penurunan densitas mineral tulang pada osteoporosis.

Kata kunci: low density lipoprotein, densitas mineral tulang

PENDAHULUAN

Seiring dengan meningkatnya kualitas pelayanan kesehatan di negara maju dan berkembang, maka bertambahlah usia harapan hidup penduduk negara tersebut. Hal ini berarti, bertambah populasi penduduk usia lanjut. Penyakit-penyakit yang ditemukan pada manula, umumnya adalah penyakit metabolik dan degeneratif kronik. Osteoporosis menjadi salah satu kelainan pada manula yang dapat menurunkan kualitas hidup.¹

Osteoporosis merupakan penyakit yang ditandai dengan pengurangan massa tulang disertai kemunduran arsitek mikro tulang sehingga terjadi penurunan kualitas jaringan tulang.² Keadaan ini dianggap sebagai faktor berisiko tinggi karena tulang menjadi rapuh dan mudah retak, bahkan patah.³ Fraktur akibat osteoporosis selama beberapa dekade terakhir telah dilaporkan meningkat, sehingga mengakibatkan seseorang kehilangan kemandirian dan mobilitas serta dibutuhkan biaya yang cukup besar untuk perawatannya.⁴

Osteoporosis lebih banyak terjadi pada wanita daripada pria. Hal ini disebabkan pengaruh hormon estrogen yang diperkirakan mulai menurun kadarnya dalam tubuh sejak usia 35 tahun sedangkan pada pria hormon testoteron turun pada usia 65 tahun. Menurut statistik dunia, 1 dari 3 wanita rentan terkena penyakit osteoporosis.²

Saat ini osteoporosis dipandang sebagai suatu keadaan heterogen yang dapat terjadi pada semua usia yang disebabkan faktor endokrin, metabolik, genetik dan berbagai stress mekanik.⁵ Akan tetapi, muncul bukti klinis dan molekuler menunjukkan bahwa faktor inflamasi juga memiliki pengaruh signifikan terhadap *turnover* tulang merangsang osteoporosis. Sejumlah sitokin pro inflamasi seperti TNF- α (*tumor necrotize factor α*), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), *transforming growth factor β* (TGF- β), *insulin-like growth factor* (IGF-1) telah terlibat dalam regulasi osteoblas dan osteoklas.⁶

Beberapa pemahaman yang berkembang dari proses remodeling tulang menunjukkan bahwa faktor-faktor yang terlibat dalam proses inflamasi dikaitkan dengan fungsi dan remodeling tulang. Hal ini mendukung teori bahwa inflamasi memberikan kontribusi signifikan pada etiopatogenesis osteoporosis serta ditemukannya sejumlah sitokin pro inflamasi yang terlibat dalam regulasi osteoblas dan osteoklas.⁶

Suatu penelitian imunologi menunjukkan bahwa ada hubungan antara peningkatan kolesterol dengan kejadian osteoporosis dan mengindikasikan bahwa respon imun berperan dalam terjadinya pengurangan massa tulang.⁷ Beberapa peneliti mendapatkan pasien osteoporosis yang memiliki kadar kolesterol tinggi dan penggunaan obat penurun kolesterol dapat mengurangi risiko patah tulang.⁸

Telah dilaporkan bahwa aterosklerosis sering disertai dengan gangguan pada remodeling tulang penyebab osteoporosis. Penelitian pada hewan coba menunjukkan, bahwa aktivitas LDL yang teroksidasi dapat mencegah *receptor activator of nuclear factor kappa B* ligan (RANKL) menginduksi fosforilasi dari ERK dan JNK kinase. Hasil ini menunjukkan bahwa oxLDL, mempengaruhi diferensiasi osteoklas melalui penghambatan jalur sinyal RANKL. Keadaan ini mungkin berkaitan dengan fakta bahwa aterosklerosis disertai dengan gangguan pada remodeling tulang dan vaskular yang menyebabkan osteoporosis dan pengapuran pembuluh darah.⁹

TINJAUAN PUSTAKA

Morfologi tulang

Tulang merupakan kerangka tubuh yang menyebabkan tubuh dapat berdiri tegak. Tulang adalah jaringan yang tersusun oleh sel dan didominasi oleh matriks kolagen ekstraseluler yang disebut sebagai osteoid. Osteoid ini termineralisasi oleh deposit kalsium hidroksiapatit, sehingga tulang menjadi kaku dan kuat.⁴

Pada potongan tulang terdapat 2 macam struktur, yaitu bagian luar tulang merupakan bagian yang padat, disebut tulang kortikal (*stratum compacta*) merupakan bagian tulang yang sangat kokoh, kompak dan kuat; sedangkan bagian dalam yang berpori dan berongga disebut tulang trabekular (*stratum spongiosa*). Pada orang dewasa, 70-80% dari skeleton merupakan tulang kortikal dan 20-30% tulang trabekular, namun demikian proporsi tulang kortikal dan trabekular dapat bervariasi, misalnya, pada vertebra lumbalis tulang trabekular sekitar 70% dari total jaringan tulang dan pada femur sekitar 50%.^{2,4}

Remodeling tulang

Pembentukan tulang dimulai pada saat masih janin dan umumnya akan bertumbuh dan berkembang terus sampai umur 30-35 tahun Pada usia ini disebut modeling tulang karena merupakan masa terbentuknya model tulang seseorang. Pada usia tersebut pertumbuhan tulang sudah selesai kemudian dilanjutkan dengan proses yang disebut remodeling tulang, yaitu proses pergantian tulang yang sudah tua diganti dengan tulang baru yang masih muda.^{4,10}

Massa tulang yang normal merupakan bentuk keseimbangan antara formasi dan resorpsi tulang. Keseimbangan ini dilaksanakan oleh osteoblas dan osteoklas pada unit remodeling tulang. Remodeling dibutuhkan untuk menjaga kekuatan tulang. Remodeling tulang terjadi setelah puncak massa tulang tercapai sampai selama kita hidup yang konstan melalui proses resorpsi dan formasi tulang. Sel yang berperan dalam remodeling tulang adalah osteoklas yang berasal dari stem sel hematopoietik dan osteoblas yang berasal dari stem sel mesenkim sumsum tulang. Resorpsi tulang dilakukan oleh osteoklas sedangkan formasinya oleh osteoblas.²

Pada keadaan normal jumlah tulang yang dibentuk sebanding dengan tulang yang dirusak. Hal ini disebut *positive coupled* sehingga masa tulang yang hilang nol. Bila tulang yang dirusak lebih banyak maka akan terjadi kehilangan masa tulang, yang disebut *negative coupled*, yang umum terjadi pada manula.¹¹

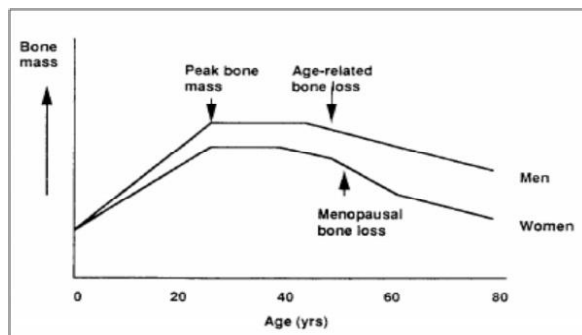
Interaksi osteoblas dan osteoklas

Pembentukan osteoklas dikontrol oleh beberapa hormon, termasuk hormon paratiroid, 1,25-dihydroxycholecalciferol (*calcitrol*), hormon steroid, estrogen dan testosteron. Lingkungan mikro dari sumsum tulang juga berperan sebagai sumber sitokin seperti TNF- α dan interleukin, yang mengatur aktivitas dan diferensiasi osteoklas. Aktivitas dan diferensiasi osteoklas juga dimediasi oleh interaksi dari kedua molekul yang dihasilkan oleh osteoblas, yaitu osteoprotegerin (OPG) dan RANKL, kedua komponen ini mempunyai efek yang berlawanan dalam remodeling tulang. RANKL akan mengikat receptor activator of nuclear factor kappa β (RANK) pada osteoklas untuk aktivasi dan diferensiasi osteoklas, sedangkan OPG bekerja sebagai reseptor umpan dengan menghambat RANKL berikatan dengan reseptor RANK yang akan menghambat diferensiasi osteoklas.¹²

Peran sitokin pada interaksi osteoblas dan osteoklas melalui mekanisme hormon, yaitu kalsitonin menghambat resorpsi tulang dengan penurunan TGF- β pada osteoblas, sedang estrogen dan progesteron mungkin menggunakan pengaruhnya terhadap resorpsi tulang dengan menghambat produksi sitokin, terutama TNF- α , IL-1, IL-6 dan *makrofag colony stimulating factor* (M-CSF) pada sel stroma *bone marrow*.¹³

Puncak massa tulang (*peak bone mass* = PBM)

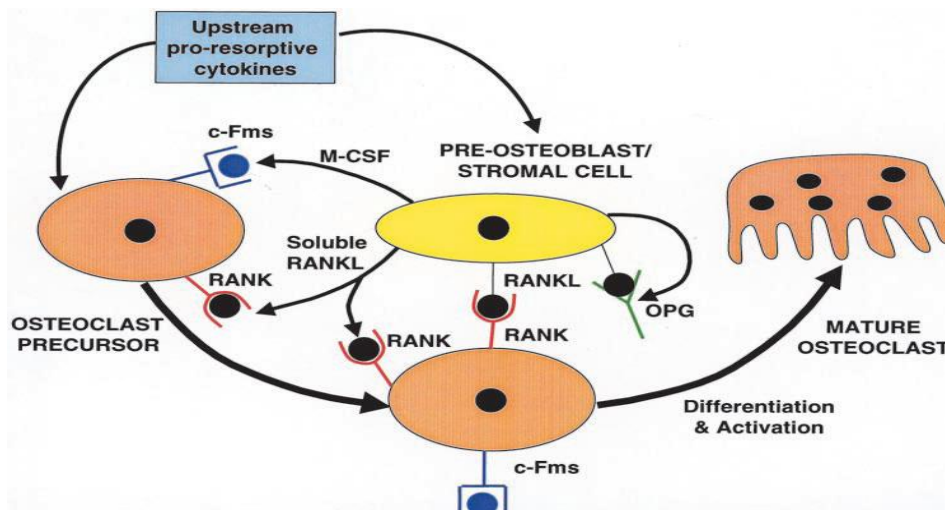
Puncak pertumbuhan massa tulang adalah jumlah jaringan tulang di akhir pematangan skeletal. Hal ini merupakan penentu utama dari risiko terjadinya fraktur pada osteoporosis. Dengan demikian, massa tulang skeletal tetap konstan setelah puncak massa tulang dicapai pada usia dewasa muda (30-35 tahun), yang menyebabkan kebutuhan gizi pada masa ini lebih tinggi daripada fase kehidupan lainnya.¹⁴ Kebutuhan kalsium paling tinggi terjadi pada masa remaja dibanding tahapan usia yang lain karena terjadinya pertumbuhan skeletal yang cepat. Pertumbuhan tulang terjadi secara cepat pada saat remaja karena 40-50% dari total skeleton dibentuk. Apabila pada masa ini kalsium yang dikonsumsi kurang dan berlangsung dalam waktu yang cukup lama, PBM tidak akan terbentuk secara optimal. Setelah usia 30-35 tahun proses resorpsi dan formasi tulang tidak seimbang, resorpsi akan melebihi formasinya.^{15,16}



Gambar 1 Perubahan densitas massa tulang (WHO 2003)

RANK/RANKL/OPG system

Receptor activator of nuclear factor kappa β ligand (RANKL) adalah protein yang diekspresikan oleh berbagai sel selain prekursor osteoklas, termasuk sel-sel dendritik, sel T dan sel B.¹⁷ RANK adalah reseptor yang ditemukan pada precursor osteoklas dan osteoklas. Osteoclastogenesis diatur oleh interaksi antara RANKL dan reseptor RANK. RANK diekspresikan pada progenitors osteoklas sumsum tulang dan diaktivasi pada saat pengikatan dengan RANKL yang diperlukan untuk diferensiasi dari progenitor osteoklas menjadi osteoklas dewasa.¹⁸ OPG dihasilkan oleh osteoblas, merupakan suatu reseptor umpan untuk RANKL yang akan menghambat osteoclastogenesis dengan menghambat interaksi RANK/RANKL. RANK/RANKL/OPG adalah pengatur utama resorpsi tulang osteoklast.^{19,20}



Gambar 2 Sel preosteoblas/sel stroma meregulasi osteoklastogenesis.

RANK/RANKL/OPG system mengaktivasi pembentukan, fungsi dan diferensiasi osteoklas yang terlibat dalam remodeling tulang.²¹ Osteoklastogenesis diregulasi oleh interaksi antara RANKL dan reseptor RANK.¹⁹ Beberapa faktor termasuk sitokin dan hormon akan merangsang ekspresi RANK. Estrogen mengatur resorpsi tulang dengan membatasi pelepasan RANKL dari osteoblas. Namun pada osteoporosis pascamenopause, kehilangan estrogen menyebabkan peningkatan ekspresi RANKL secara signifikan.²² Peningkatan ekspresi RANKL dalam aktivitas dan pembentukan osteoklas yang berlebihan dapat menurunkan massa tulang.¹⁹

LDL dan osteoporosis

Struktur dan kepadatan tulang dipertahankan melalui keseimbangan resorpsi tulang oleh osteoklas dan formasi tulang oleh osteoblas. Kombinasi secara terus menerus resorpsi dan formasi menciptakan remodeling tulang, sementara aktivitas osteoklas yang berlebih menyebabkan ketidakseimbangan dan berkurangnya kepadatan tulang. Baik dalam studi epidemiologi *cross-sectional* dan *longitudinal*, peningkatan morbiditas, mortalitas kardiovaskular dan kejadian aterosklerosis telah dihubungkan dengan massa tulang yang rendah.^{23,24}

Faktor imun dan inflamasi memainkan peran penting dalam patofisiologi dari penyakit kardiovaskuler dan osteoporosis. Salah satu faktor tersebut adalah RANKL dan OPG.² RANKL dan OPG merupakan sitokin yang dihasilkan oleh prekursor osteoblas. OPG merupakan reseptor umpan dari RANKL yang penting dalam regulator osteoklastogenesis. OPG dikenal sebagai penghambat osteoklastogenesis dengan mengikat RANKL sehingga RANKL tidak berikatan dengan RANK pada osteoklas.^{25,26}

Telah dilaporkan bahwa OPG diekspresikan pada tulang, jantung dan pembuluh arteri besar. OPG tidak hanya sebagai inhibitor osteoklastogenesis, tetapi juga sebagai mediator pencegah penyakit kardiovaskuler, seperti aterosklerosis dan atherogenesis. OPG juga hadir dalam aterosklerosis sebagai sitokin proinflamasi.²⁷

Lipid serum selain berperan dalam atherogenesis vaskular juga berperan pada sel tulang (osteoblas dan osteoklas). Produk oksidasi lipoprotein dan diet atherogenik mempunyai efek toksik terhadap osteoblas dengan menyebabkan apoptosis osteoblas dan menghambat diferensiasi preosteoblas sehingga mineralisasi tulang berkurangnya. Ini menunjukkan adanya hubungan antara lipid dan metabolisme tulang.^{28,29}

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa aterosklerosis sering disertai dengan gangguan pada remodeling tulang penyebab osteoporosis, namun bagaimana mekanisme hubungan ini terjadi belum banyak dipahami.^{30,31} Diduga LDL teroksidasi mempengaruhi remodeling tulang dengan menghambat *signaling* fosfat melalui jalur ERK/JNK kinase dan faktor transkripsi AP1/CREB. Jalur ini akan memicu oxLDL meningkatkan *reactive oxygen species* (ROS) dan ion Ca^{2+} intraselluler.^{9,22} Ion Ca^{2+} akan mengaktifkan sumbu tulang untuk diferensiasi osteoklas. Selain itu ion Ca^{2+} juga merangsang *calsineurin* untuk mengaktifkan *nuclear factor of activated T cell* (NFAT) dan meningkatkan molekul RANKL agar mengaktifkan prekursor osteoklas untuk terjadinya osteoklastogenesis yang dapat meningkatkan resorpsi tulang.^{9,31} NFAT juga memainkan peran penting dalam mengontrol gen sitokin yang terlibat dalam respon inflamasi.⁹

DAFTAR PUSTAKA

1. Colon EC, Lyles KW, Levine DA. Prevalensi and predictor of osteoporosis Treatment of nursing home resident with known osteoporosis or recent fracture. 2007; 18 (4): 553-9.
2. World Health Organisation Report. Prevention and management of osteoporosis: report of a WHO scientific group. WHO technical report 2003; series: 92.
3. Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Pettersson C, De Laet C, Jonsson B. Fracture risk following an osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15:175-9
4. Chavassieux P, Seeman E, Delmas PD. Insights into material and structural basis of bone fragility from diseases associated with fractures: how determinants of the biomechanical properties of bone are compromised by disease. *Endocrine Reviews* 2007; 28(2):151–64.
5. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115:3318-25.
6. Ginaldi L, Benedetto M, Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing *Immunity* 2005;2: 14.
7. Walsh MC, Kim N, Kadono Y. Osteoimmunology: Interplay between immune system and bone metabolism 2006;24: 33-63
8. Grahama LS, Parhamib F, Tintutb Y, Kitchen C. Oxidized lipids enhance RANKL production by T lymphocytes: Implications for lipid-induced bone loss. *Clinical Immunology* 2009. YCLIM-06519; 11.
9. Maziere C, Savitsky V, Galmiche A, Gomila C, Massy Z. Oxidized low density lipoprotein decreases Rankl-induced differentiation of osteoclasts by inhibition of Rankl signaling 2009; 221 (3): 572-8.
10. Racci N. Molecular biology of bone remodeling. *Miner Bone Metab* 2008; 5(1): 49-56.
11. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis in Harrison's, principle of internal medicine. 16th Ed.; 2007.p.2268-79
12. Müller RJ, Richards RG. Immunohistological identification of the osteoclast formation regulator osteoprotegerin ligand (OPGL/RANKL/TRANCE) in human bone tissue. *European Cells and Materials* 2003; 5 (2): 42-3.
13. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie M.T, Martin TJ. Modulation of osteoclast differentiation and function by the new members of the tumor necrosis factor receptor and ligand families. *Endocrine Reviews* 2009; 20(3): 345-57
14. Heaney RP, Abrams S, Dawson-Hughes B, Looker A, Marcus R, Matkovic V, Weaver C. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 2000; 11: 985-1009.
15. Bonjour JP. Delayed puberty and peak bone mass. *Eur J Endocrinol* 1998; 139: 257–9.
16. Wren TA, Kim PS, Janicka A, Sanchez M, Gilsanz V. Timing of Peak Bone Mass: Discrepancies between CT and DXA. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2007; 92: 1.
17. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Donugall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-Cell growth and dendritic cell function. *Nature* 1997; 390(6.656): 175-9
18. Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, et al. RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 253:395-400.
19. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95:3597-602.
20. McClung M. Role of RANKL inhibition in osteoporosis arthritis research and therapy 2007; 9 (Suppl 1):S3.
21. Blair JM, Zhou H, Seibel MJ, Dunstan CR: Mechanisms of disease: roles of OPG, RANKL and RANK in the pathophysiology of skeletal metastasis. *Nature Rev Clin Oncol* 2006; 3, 41-9.
22. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423:337-42.
23. Tanko L, Y.Z. Bagger and C. Christiansen. Low bone mineral density in the hip as a marker of advanced atherosclerosis in elderly women, *Calcif. Tissue Int* 2003; 73: 15-20.
24. Farhat GN, Strotmeyer ES, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Bauer DC, Harris TB et al. Volumetric and areal bonemineral density measures are associated with cardiovascular disease in older men and women: the health, aging, and body composition study. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 102-11
25. Khosla S. Minireview : The OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001; 142: 5050-5

26. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 549-53.
27. McFarlane SI, Muniyappa R, Shin JJ, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: brittle bones and bony arteries, is there a link? *Endocrine* 2004; 23: 1-10
28. Parhami F, Basseri B, Hwang J, Tintut Y, Demer LL. High density lipoprotein regulates calcification of vascular cells. *Circ Res* 2002; 91(7):570-6.
29. Tintut Y, Morony S, Demer LL. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): e6-10
30. Samy I, McFarlane, John JR. Shin, Bahtiyar G, Sowers JR. Osteoporosis and cardiovascular disease: Brittle bones and bony arteries, is there a link, Review. *Endo* 2004; 23:1.
31. Maziere C, Morlier P, Massy Z. Oxidized low-density lipoprotein elicits an intracellular calcium rise and increases the binding activity of the transcription factor NFAT; 2005; 38; 472-80