

## REVIEW

### EFEK ANTI ATEROSKLEROTIK ADIPONEKTIN

#### **ANTI ATHEROSCLEROTIC EFFECT OF ADIPONECTIN**

*Hanik Badriyah Hidayati\**

\*Laboratorium Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Surabaya, Indonesia

pISSN : 2407-6724 • eISSN : 2442-5001 • <http://dx.doi.org/10.21776/ub.mnj.2015.001.02.6> • MNJ.2015;1(2):80-85  
• Received 14 November 2014 • Reviewed 14 December 2014 • Accepted 14 January 2015

#### ABSTRAK

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronik pada dinding pembuluh darah. Aterosklerosis merupakan penyebab utama kecacatan dan kematian akibat penyakit kardiovaskuler, termasuk infark miokard, penyakit arteri perifer dan serebrovaskuler. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab tersering kematian secara global, sedangkan stroke merupakan penyebab kematian dunia ke dua dan kecacatan jangka panjang terbanyak.

Akhir-akhir ini diketahui bahwa adiponektin memiliki kemampuan sebagai antiaterosklerosis yang kuat. Adiponektin merupakan protein yang disekresi secara khusus dari jaringan adiposa. Adiponektin melakukan inhibisi pada semua mekanisme molekuler aterosklerosis.

**Kata kunci:** Adiponectin, atherosclerosis, cardiovascular, stroke

#### ABSTRACT

*Atherosclerosis is a chronic, inflammatory disease of the arterial wall. Atherosclerosis underlies many of the common causes of cardiovascular morbidity and mortality, including myocardial infarction (MI), peripheral vascular disease, and cerebrovascular. Cardiovascular disease (CVD) has become the most frequent cause of death globally and then stroke is the second leading cause of death worldwide and a major cause of long-term disability.*

*Recent study shows that adiponectin exhibits potent antiatherosclerotic effects. Adiponectin is a protein secreted specifically from adipose tissue. Adiponectin has a potential inhibitory effect on all molecular mechanisms of atherosclerosis.*

**Keywords:** Adiponectin, atherosclerosis, cardiovascular, stroke

---

**Korespondensi:** hanikhidayati@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Aterosklerosis merupakan masalah terbesar dari gangguan pembuluh darah. Aterosklerosis merupakan penyumbang kematian dan kecacatan akibat penyakit kardiovaskular seperti penyakit infark *myocard*, stroke iskemik dan penyakit arteri perifer.<sup>1</sup> Penyakit kardiovaskular merupakan penyebab kematian pertama di dunia dan disusul oleh stroke sebagai penyebab kematian dunia ke dua.<sup>2,3</sup>

Akhir-akhir ini dikenal adiponektin, sebuah protein turunan lemak, diketahui memiliki kemampuan sebagai antiaterosklerosis.<sup>4,5,6</sup> Sampai saat ini mekanisme adiponektin dalam menghambat penebalan tunika intima pembuluh darah (antiaterosklerosis) masih belum dapat dijelaskan sepenuhnya. Tinjauan pustaka ini akan membahas tentang efek anti aterosklerosis adiponektin pada pembuluh darah.

## ADIPONEKTIN

Adiponektin diungkapkan pertama kali pada pertengahan tahun 1990 oleh Scherer et al.<sup>7</sup> Adiponektin mempunyai berat molekul sebesar 30 kDa.<sup>8</sup> Adiponektin beredar dalam konsentrasi yang cukup tinggi, 500 - 30.000 g/L.<sup>9</sup> Konsentrasi ini hampir 1000 kali dari konsentrasi keseluruhan hormon terbanyak lainnya, terhitung konsentrasi adiponektin 0,01% atau 0.05 % dari total protein plasma.<sup>4,10,11</sup>

Adiponektin merupakan protein turunan lemak.<sup>4,5</sup> Adiponektin dikenal dengan berbagai nama seperti Acrp30 (*Adipocyte-related protein of 30 kDa*), AdipoQ (Adiponectin), apM1, dan GBP28/ gbp28.<sup>7,12,13,14</sup>

Adiponektin disekresi secara predominan oleh jaringan adiposit.<sup>7</sup> Studi terbaru menyebutkan bahwa adiponektin juga diproduksi oleh kardiomyosit manusia.<sup>7</sup> Fragmen globular struktur adiponektin dengan menggunakan kristalografi sinar X tampak homolog dengan TNF- $\alpha$  yang berperan penting pada sistem kekebalan dan aterosklerosis.<sup>15</sup>

Adiponektin dibentuk dari empat domain yang secara struktur berbeda (gambar 1.), yaitu sinyal sekuens dengan terminal amino NH<sub>2</sub> (terminal N), regio variabel, domain kolagen (cAd) dan domain

globular (gAd) dengan terminal karboksil COOH (terminal C).<sup>11,16</sup>

## Adipoktin Sebagai Anti aterosklerosis

Saat ini konsep aterosklerosis telah bergeser, dari konsep sebelumnya yang menganggap bahwa aterosklerosis hanya sekedar penyempitan lumen arteri akibat penumpukan kolesterol menjadi sebuah konsep proses dinamis yang melibatkan peran inflamasi dan imunologis.<sup>2</sup> Adiponektin memiliki efek anti inflamasi yang poten.<sup>15,17,18</sup> Ekspresi molekul adhesi memainkan peran penting dalam regulasi reaksi inflamasi pada berbagai jenis sel. Jika respons inflamasi yang berlebih bisa dinetralisir oleh adiponektin, maka adiponektin mungkin bisa digunakan untuk mencegah proses atherogenesis.<sup>15</sup>

Patofisiologi antara adiponektin dan aterosklerosis telah diselidiki secara luas.<sup>19</sup> Akhir-akhir ini diketahui bahwa adiponektin memiliki kemampuan sebagai antiaterosklerosis.<sup>5</sup> Efek antiaterosklerosis adiponektin pernah ditunjukkan oleh studi sel kultur rekombinan manusia.<sup>6</sup> Banyak studi pada model hewan dan subyek manusia yang menunjukkan adanya hubungan antara kadar adiponektin dalam sirkulasi dengan fungsi endotel. Data-data tersebut mendukung adanya efek antiaterogenik adiponektin.<sup>6,17,20</sup> Secara fisiologik, adiponektin menunjukkan ikatan spesifik dan jenuh pada sel endotel. Adiponektin mudah terikat pada dinding pembuluh darah yang terluka.<sup>17</sup> Adiponektin dapat berinteraksi secara langsung dengan sel endotel untuk kemudian memperbaiki fungsi vaskuler.<sup>21</sup> Saat terjadi disfungsi endotel, adiponektin terakumulasi dalam dinding arteri subintimal dan akan berinteraksi dengan kolagen di lapisan intima vaskuler. Adiponektin melakukan inhibisi semua mekanisme molekuler aterosklerosis, termasuk penghambatan adhesi monosit pada sel endotel, penghambatan penyerapan LDL oleh makrofag melalui reseptor *scavenger*, penekanan transformasi makrofag menjadi sel busa, penghambatan proliferasi migrasi sel-sel otot polos oleh aksi faktor pertumbuhan dan mencegah stenosis vaskuler.<sup>4,5</sup> Efek seluler adiponektin pada vaskuler (tabel 1) dapat menghambat terjadinya aterosklerosis.

**Tabel 1.** Efek seluler adiponektin pada sistem vaskuler.

Cenderung mengurangi kadar TNF	Goldstein BJ et al, 2004
Menekan akumulasi lipid dalam makrofag turunan monosit melalui penekanan ekspresi reseptor <i>scavenger</i> makrofag	Ekmekci H et al, 2006; Han SW et al, 2007
Menekan apoptosis vena umbilikalis manusia sel endotel	Han SW et al, 2007
Menekan ekspresi <i>growth factor</i> sel endotel	Han SW et al, 2007
Menekan ekspresi HB-EGF sel-sel endotel vaskuler yang rusak	Ekmekci H et al, 2006
Menekan proliferasi dan migrasi sel otot polos	Han SW et al, 2007
Menekan proliferasi myelomonosit dan fungsinya pada makrofag dewasa	Han SW et al, 2007
Menekan transformasi makrofag menjadi sel busa	Ekmekci H et al, 2006
Menghambat aktivasi MAPK	Goldstein BJ et al, 2004
Menghambat ambilan oxLDL dari makrofag melalui reseptor <i>scavenger</i>	Chen MP et al, 2005
Menghambat aterosklerosis	Goldstein BJ et al, 2004
Menghambat efek faktor pertumbuhan PDGF, FGF, EGF <i>Endothelial Growth Factor</i> , dan HB-EGF pada sel otot polos: Menghambat migrasi endotel sel otot polos	Ekmekci H et al, 2006; Goldstein BJ et al, 2004; Ishizawa K et al, 2009
Menghambat efek inflamasi TNF pada fungsi endotel, misalnya: Menghambat adhesi monosit pada endotel	Paulweber B et al, 2005; Ekmekci H et al, 2006
Menghambat efek oxLDL pada sel endotel, misalnya: Menghambat proliferasi sel endotel vaskuler	Chen MP et al, 2005
Menghambat ekspresi molekul adhesi leukosit-endotel-1 E-selektin, VCAM-1 dan ICAM -1 dan reseptor <i>scavenger</i> kelas A pada endotel	Ekmekci H et al, 2006; Han SW et al, 2007
Menghambat pembentukan superoksida	Goldstein BJ et al, 2004
Menginduksi produksi antagonis reseptor IL-10 dan -1	Han SW et al, 2007
Meningkatkan vasodilatasi dependen endotel	Goldstein BJ et al, 2004; Han SW et al, 2007
Meningkatkan vasodilatasi independen endotel	Goldstein BJ et al, 2004
Meningkatkan ekspresi inhibitor jaringan metalloproteinase-1 pada monosit yang berasal dari makrofag manusia	Han SW et al, 2007
Menstimulasi angiogenesis	Goldstein BJ et al, 2004
Menstimulasi produksi NO sel endotel vaskuler	Ekmekci H et al, 2006; Han SW et al, 2007
Menurunkan kerusakan endotel	Ekmekci H et al, 2006
Menurunkan produksi sitokin dari makrofag	Han SW et al, 2007

### Adiponektin dan Transformasi Makrofag menjadi Sel Busa

Adiponektin menginduksi produksi mediator antiinflamasi reseptor antagonis IL-10 dan IL-1. Ekspresi makrofag reseptor *scavenger* kelas A-1 dihambat oleh adiponektin. Hal ini mengakibatkan terjadinya penurunan ambilan oxLDL dan penghambatan pembentukan sel busa. Adiponektin memiliki efek penghambatan pada proliferasi sel myelomonosit dan fungsi makrofag yang sudah matur. Terapi interleukin-6 menghambat ekspresi gen adiponektin dan sekresi adiposit 3T3-L1. Pada jaringan adiposa, produksi adiponektin saling menghambat dengan TNF- $\alpha$  (Gambar. 1). Adiponektin selektif meningkatkan ekspresi inhibitor jaringan metalloproteinase-1

pada manusia monosit yang diturunkan dari makrofag melalui induksi IL-10.<sup>5</sup>

### Adiponektin dan Sel Otot Polos

Adiponektin menekan proliferasi dan migrasi sel otot polos. Peningkatan kadar adiponektin dengan menggunakan vektor adenoviral melemahkan proliferasi neointimal pada tikus defisiensi adiponektin yang mengalami cedera arteri mekanis.<sup>5</sup>

### Adiponektin dan Penanda Inflamasi

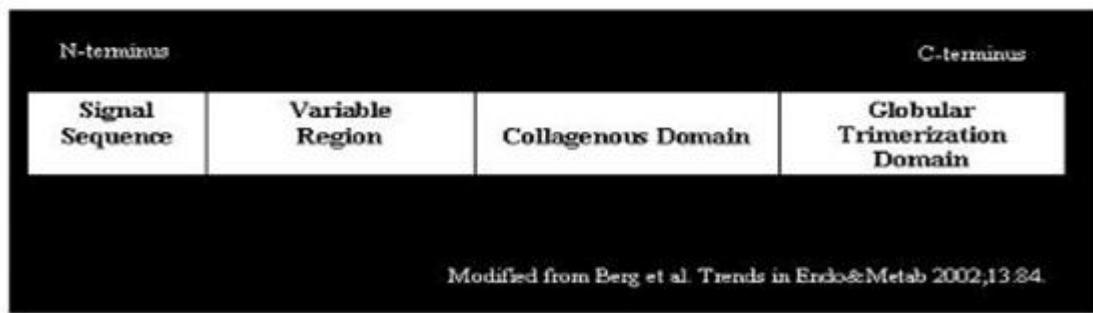
Kadar CRP berkorelasi negatif dengan kadar adiponektin plasma pada pasien laki-laki dengan penyakit arteri koroner. mRNA CRP diekspresikan dalam jaringan adiposa manusia. Yang menarik, terdapat hubungan terbalik yang signifikan antara kadar CRP dengan mRNA

adiponektin pada jaringan adiposa manusia. Studi terbaru melaporkan adanya korelasi terbalik antara adiponektin plasma dengan konsentrasi IL-6. Dengan demikian, secara tidak langsung adiponektin dapat menghambat ekspresi CRP dan IL-6 melalui kemampuannya dalam menghambat produksi TNF- $\alpha$ .<sup>5</sup>

**Hasil dari survei klinis**

Kadar adiponektin plasma menurun pada pasien dengan obesitas, diabetes tipe 2, hipertensi, sindroma metabolik, dan penyakit arteri koroner. Kadar adiponektin yang rendah dalam plasma secara signifikan berkorelasi dengan disfungsi endotel. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar adiponektin yang rendah dapat berguna menjadi

penanda tahap awal aterosklerosis. Hipoadiponektinemia berkorelasi secara signifikan dan independen dengan penyakit arteri koroner. Konsentrasi plasma adiponektin pada pasien dengan sindroma koroner akut secara signifikan lebih rendah dibandingkan dengan pasien angina stabil dan kelompok kontrol. Selain itu, kadar adiponektin plasma yang rendah berhubungan dengan perkembangan kalsifikasi arteri koroner pada subyek diabetes tipe 1 dan non-diabetes secara independen dari faktor risiko kardiovaskular lainnya. Kadar adiponektin plasma merupakan prediktor terbalik dengan keluaran kardiovaskular pasien dengan penyakit ginjal stadium akhir dan stroke.



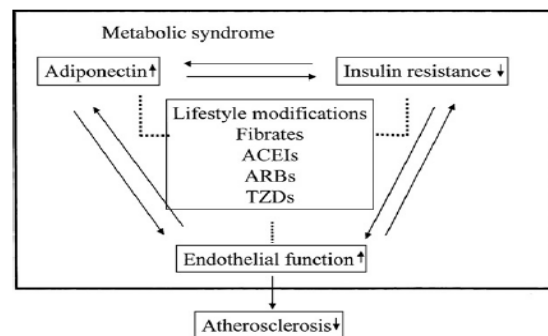
**Gambar 1.** Struktur adiponektin.<sup>15</sup>

**Hasil dari survei populasi**

Kadar adiponektin pada subyek pria diukur pada awal dan kemudian diikuti selama 6 tahun. Individu dengan konsentrasi adiponektin dalam kuintil tertinggi dibandingkan dengan kuintil terendah memiliki penurunan risiko infark miokard. Selain itu, pada studi kohort didapatkan adiponektin berhubungan dengan penurunan risiko kejadian penyakit jantung koroner. Namun, adiponektin tidak memprediksi kejadian penyakit jantung koroner pada wanita. Oleh karena itu, studi prospektif tambahan diperlukan untuk menentukan apakah ada perbedaan gender dalam hubungan adiponektin dengan penyakit jantung koroner.<sup>5</sup>

Adiponektin adalah target penelitian masa depan dalam menurunkan morbiditas dan mortalitas penyakit aterosklerosis. Intervensi terapi dengan diet, olahraga, obat kardiovaskular, obat yang meningkatkan sensitivitas insulin, dan terapi kombinasi yang diberikan secara bersamaan dapat meningkatkan kadar adiponektin. Peningkatan kadar adiponektin ini akan meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan inflamasi dan memperbaiki disfungsi endotel. Perbaikan

sensitivitas insulin dan disfungsi endotel ini berperan penting dalam pengobatan aterosklerosis. Bukti terbaru menunjukkan bahwa *cross-talk* antara jalur sinyal inflamasi dan jalur sinyal insulin dapat menyebabkan terjadinya resistensi insulin dan disfungsi endotel. disfungsi endotel ini dapat menyebabkan terjadinya ateroskelrosis (gambar 2).



**Gambar 2.** Disfungsi endotel akibat hipoadiponektinemia dapat menyebabkan terjadinya aterosklerosis<sup>5</sup>.

Ada kemungkinan bahwa rekombinan adiponektin mungkin memiliki peran terapeutik yang bermanfaat dalam pengobatan dan pencegahan penyakit kardiovaskular di masa depan.<sup>5</sup>

## SIMPULAN

Aterosklerosis merupakan masalah terbesar dari gangguan pembuluh darah. Aterosklerosis terjadi akibat inflamasi kronik pada dinding pembuluh darah. Aterosklerosis dapat menyebabkan penyakit kardiovaskular maupun stroke. Penyakit kardiovaskular maupun stroke menyumbang angka kematian dan kecacatan yang tinggi. Angka kematian akibat penyakit kardiovaskuler adalah nomor satu sedangkan akibat stroke adalah nomor dua di dunia.<sup>2,3</sup> Konsep aterosklerosis saat ini telah bergeser, dari konsep sebelumnya yang menganggap bahwa aterosklerosis hanya sekedar penyempitan lumen arteri akibat penumpukan kolesterol menjadi sebuah konsep sebuah proses dinamis yang melibatkan peran inflamasi dan imunologis.<sup>2</sup> Akhir-akhir ini diketahui ada protein turunan lemak bernama adiponektin yang memiliki efek anti aterosklerosis.<sup>4,5,6</sup> Terlibatnya peran inflamasi pada aterosklerosis juga mampu dikontrol oleh adiponektin melalui efek anti inflamasinya yang poten. Ekspresi molekul adhesi memainkan peran penting dalam regulasi reaksi inflamasi pada berbagai jenis sel. Jika respons inflamasi yang berlebihan bisa dinetralisir oleh adiponektin, maka adiponektin mungkin bisa digunakan untuk mencegah proses aterosclerosis.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Douglas G. The Pathogenesis of Atherosclerosis. *Pathogenesis, Risk Factors and Prevention*. 2014; 480-484.
2. Libby P, dkk. Immune Effector Mechanisms Implicated in Atherosclerosis: From Mice to Humans. *Immunity*. 2013; 38: 1092-1104.
3. Efstathiou SP dkk. Plasma Adiponectin Levels and Five-Year Survival After First-Ever Ischemic Stroke. *Journal of American Heart Association*. 2005; 36: 1915-1919.
4. Shils ME dkk. Modern Nutrition in Health and Disease: Dietotherapy, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkin. 2006; 640-644.
5. Han SW, dkk. 2007. Adiponectin and Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007; vol. 49, No. 5.
6. Kato H, Kashiwagi H, Shiraga M, dkk. Adiponectin Acts as an Endogenous Antithrombotic Factor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26: 224-230.
7. Barseghian A. dkk. Adiponectin and Vulnerable Atherosclerotic Plaques. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; vol. 57, no. 7, 761-70.
8. Wang ZV dkk. Adiponectin, Cardiovascular Function and Hypertension. *Journal of American Heart Association*. 2008; 51: 8-14.
9. Meier U, Gressner AM. Endocrine Regulation of Energy Metabolism: Review of Pathobiochemical and Clinical Chemical Aspects of Leptin, Ghrelin, Adiponektin, and Resistin. *Clinical Chemistry*. 2004; 50 (9): 1511-1525.
10. Ouchi N, Kihara S, Arita Y. Novel Modulator for Endothelial Adhesion Molecules Adipocyte-Derived Plasma Protein Adiponectin. *Circulation*. 1999; 100: 2473-2476.
11. Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T. Adiponectin: a key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clinical Science*. 2006; 110: 267-278.
12. Ohashi K, Ouchi N, Kihara S dkk. Adiponectin I164T Mutation Is Associated With the Metabolic Syndrome and Coronary Artery Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004; 43: 7.
13. Matsumoto M, Ishikawa S and Kajii E. Association of Adiponectin With Cerebrovascular Disease: A Nested Case-Control Study. *Journal of American Heart Association*. 2008; 39: 323-328.
14. Nishimura M, Izumiya Y, Higuchi A. Adiponectin Prevents Cerebral Ischemic Injury Through Endothelial Nitric Oxide Synthase-Dependent Mechanisms. *Circulation*. 2008; 117: 216-223.
15. Ekmekci H, Ekmekci OB. The Role of Adiponectin in Atherosclerosis and Thrombosis. *Clin Appl Thrombosis/Hemostasis*. 2006; 12 (2): 163-168.
16. Spranger J, Verma S, Goehring I, dkk. Adiponectin Does Not Cross the Blood-Brain Barrier but Modifies Cytokine Expression of Brain Endothelial Cells. *Diabetes*. 2006; 55: 141-147.
17. Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A Novel Adipokine Linking Adipocytes and Vascular

- Function. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004; 89 (6): 2563–2568.
18. Yatomi K, Miyamoto N, Kobayashi MK dkk. Pathophysiological Dual Action Of Adiponectin after Transient Focal Ischemia in Mouse Brain. *Brain Research*. 2009; 1297: 169-176.
  19. Chen MP, Tsai JCR, Chung FM, Yang SS, dkk. Hypoadiponectinemia Is Associated With Ischemic Cerebrovascular Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005; 25: 821-826.
  20. Ishizawa K, Dorjsuren N, Ishizawa YI. Inhibitory effects of adiponectin on platelet-derived growth factor-induced mesangial cell migration. *Journal of Endocrinology* . 2009; 202: 309–316.
  21. Motoshima H, Wu X, Sinha MK dkk. Differential Regulation of Adiponectin Secretion from Cultured Human Omental and Subcutaneous Adipocytes: Effects of Insulin and Rosiglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002; 87 (12): 5662-5667.