

VITAMIN D DAN DISFUNGSI ENDOTEL PADA KAKI DIABETIK

Rafli

¹Sub Bagian Bedah Vaskuler, Bagian Ilmu Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Andalas,
Jl Perintis Kemerdekaan, Jati, Padang
email: raflis_rustam@yahoo.co.id

Submitted: 14-01-2021, Reviewer: 19-01-2021, Accepted: 28-01-2021

ABSTRACT

Globally the prevalence of type 2 Diabetes Mellitus (DM) among adult remain increase, including in Indonesia. DM with complicated condition might be cause disability that's call diabetic foot. Diabetic foot is a leg disorder caused by uncontrolled diabetes mellitus resulting in blood vessel disorders, nervous disorders and infection. There are three main problems with diabetic foot, namely ischemia, neuropathy, and infection. These three problems, if triggered by trauma, will cause diabetic foot ulcers. Diabetic foot process initiated by their state of chronic hyperglycemia that causes inflammation in the arterial endothelium, cause endothelial dysfunction. Many studies that suggest a relationship of vitamin D with this inflammatory process. Hipovitaminosis state D will give effect to the increasing activity of the RAAS include hypertension, increased insulin resistance and dysfunction of pancreatic cells which can lead to hyperglycemia, decreased HDL and increased triglycerides. Hipovitaminosis vitamin D can directly increase the proinflammatory cytokines that produce TNF- α . This inflammatory process would lead to decreased levels of Nitric Oxide (NO) and increased ROS. Vitamin D might be have a role in controlling inflammation in endothelial cells among people with diabetic foot.

Keywords: *endothelial dysfunction, diabetic foot, vitamin D*

ABSTRAK

Secara global prevalensi Diabetes Melitus (DM) tipe 2 pada dewasa terus meningkat termasuk di Indonesia. Komplikasi DM yang dapat menyebabkan cacat adalah kaki diabetik. Kaki diabetik adalah kelainan tungkai kaki bawah akibat DM yang tidak terkendali sehingga terjadi gangguan pembuluh darah, gangguan persyarafan dan infeksi. Terdapat tiga masalah utama pada kaki diabetik, yaitu iskemia, neuropati, dan infeksi. Ketiga masalah tersebut jika dipicu adanya trauma akan menyebabkan timbulnya ulkus kaki diabetik. Proses kaki diabetik diawali oleh adanya keadaan hiperglikemi kronik yang menimbulkan inflamasi pada endotel arteri, menyebabkan terjadinya disfungsi endotel. Banyak studi yang menyatakan hubungan vitamin D dengan proses inflamasi ini. Kadar vitamin D yang rendah akan memberikan efek terhadap peningkatan aktifitas RAAS berupa hipertensi, peningkatan resistensi insulin dan disfungsi sel pankreas. Kondisi ini menimbulkan hiperglikemia, penurunan HDL dan peningkatan trigliserida. Vitamin D yang rendah secara langsung juga dapat meningkatkan sitokin proinflamasi seperti TNF- α . Proses inflamasi ini akan menyebabkan menurunnya kadar nitrik oksida (NO) dan meningkatnya ROS, yang menimbulkan keadaan disfungsi endotel vaskuler. Vitamin D diduga memiliki peran dalam mengontrol inflamasi pada sel endotel penderita kaki diabetik.

Kata kunci: *Disfungsi endotel, Kaki diabetik, Vitamin D*

PENDAHULUAN

WHO menyatakan bahwa prevalensi Diabetes Melitus tipe 2 (DM) pada usia >18

tahun meningkat 2 kali lipat secara global (WHO, 2018). Di Indonesia prevalensi DM tipe 2 mencapai 8,5% (Kemenkes RI, 2019).

Kaki diabetik merupakan komplikasi yang menimbulkan kecacatan, akibat inflamasi tidak terkontrol yang diakhiri dengan amputasi tungkai bawah, sehingga menurunkan kualitas hidup.

Kaki diabetik didahului oleh disfungsi endotel akibat hiperglikemi kronik. Prosesnya diawali oleh sekresi sitokin proinflamasi terutama TNF- α & IL-12, dan terjadi penurunan produksi serta bioaktivitas faktor vasodilator lokal nitrogen monoksida (NO). Keadaan ini memicu terjadinya inflamasi dan aterosklerosis yang menimbulkan perubahan ketebalan lapisan intima dan lapisan media arteri (Zhang, 2008), (Zhang, 2009), (Boulton, 2008).

Banyak studi yang menyatakan hubungan vitamin D dengan proses inflamasi pada DM tipe 2. Prevalensi hipovitaminosis D >80% pada orang-orang ras Asia dan lebih sering dijumpai pada penderita diabetes dibandingkan non-diabetes (Griz, 2014). Aktivitas vitamin D dalam sel, ditenggarai oleh adanya reseptor vitamin D (VDR) diberbagai organ termasuk sel beta pankreas dan sel endotel vaskuler (Griz, 2014). Hal ini menjadi dasar dari banyak studi tentang peran vitamin D pada diabetes dan penyakit kardiovaskuler (Mathieu, 2002), (Spina, 2006).

Kajian berikut akan menjelaskan mekanisme terjadinya disfungsi endotel dan peran vitamin D pada inflamasi sel endotel.

HASIL DAN PEMBAHASAN

KAKI DIABETIK

Kaki diabetik adalah kelainan tungkai kaki bawah akibat diabetes melitus yang tidak terkontrol dengan baik sehingga terjadi gangguan pembuluh darah, gangguan persyarafan, dan infeksi. Kaki diabetik secara klinis diawali dengan adanya lesi hingga terbentuknya ulkus sampai gangren sehingga disebut gangren diabetik (Frykberg, 2006). Kaki diabetik ini bersifat kronis dan sulit sembuh, mengalami infeksi

sekunder dan sekitar 2% mempunyai risiko untuk amputasi. Kecacatan yang berhubungan dengan anggota gerak ini akan menyebabkan terbatasnya aktivitas, yang sangat berhubungan dengan tingkat produktivitas individu (Frykberg, 2006).

Etiologi dan patofisiologi ulkus kaki diabetes sangat kompleks dan hampir selalu multifaktorial, mulai dari faktor-faktor risiko terjadinya ulkus, perubahan biomekanik kaki yang memudahkan terbentuknya ulkus hingga faktor-faktor yang memperlambat penyembuhannya. Terdapat tiga masalah utama pada kaki diabetes, yaitu: iskemia, neuropati, dan infeksi. Ketiga masalah tersebut, dengan dipicu oleh adanya trauma, baik trauma minor maupun mayor, menyebabkan timbulnya ulkus kaki diabetes. Ekstensi ulkus akan bervariasi luas dan kedalamannya tergantung dari berat ringannya kondisi iskemia, neuropati, infeksi, trauma yang mendasari, serta lamanya ulkus telah berlangsung tanpa mendapat penanganan yang adekuat. Kombinasi dari hal-hal yang tersebut disertai dengan kadar gula darah yang tidak terkontrol akan menyebabkan kondisi ulkus kaki diabetes menjadi lebih berat (Simerjit, 2013).

Secara klinis, tingkat keparahan ulkus kaki diabetes menurut Wagner dari grade 1 sd 5 berturut-turut adalah: ulkus superfisial tanpa terlibat jaringan dibawah kulit, ulkus dalam tanpa terlibat tulang/pembentukan abses, ulkus dalam dengan selulitis/ abses atau osteomyelitis, tukak dengan gangren lokal, tukak dengan gangren luas/ melibatkan keseluruhan kaki (Frykberg, 2006).

PATOGENESIS DISFUNSI ENDOTEL PADA KAKI DIABETIK

Disfungsi endotel merupakan suatu keadaan di mana endotel mengalami gangguan untuk mengawali proses vasodilatasi, fibrinolisis, dan anti agregasi,

yang sebenarnya merupakan sifat fisiologisnya. Kaki diabetik didahului oleh penyakit arteri perifer (PAP), yang dialami oleh 20% penderita DM, dengan berbagai tingkat muncul klinis. Proses kaki diabetik diawali oleh adanya keadaan hiperglikemi kronik yang menimbulkan inflamasi pada endotel arteri sehingga terjadi disfungsi endotel. Hal ini disebabkan oleh ekspresi molekul adhesi seperti VCAM1 (*vascular cell adhesion molecule*) dan ICAM1 (*intercellular cell adhesion molecule*). Secara biomolekuler, keadaan ini memicu sekresi sitokin proinflamasi terutama TNF- α (Zhang, 2008), (Zhang, 2009), (Boulton, 2008).

Peningkatan ekspresi TNF- α akan menginduksi produksi ROS (*reactive oxygen species*) yang akan mengawali terjadinya disfungsi endotel pada DM tipe 2. Disfungsi endotelial dihubungkan dengan terjadinya keadaan patofisiologi yang disebabkan kelebihan produksi ROS dan penurunan ketersediaan NO. TNF- α menurunkan produksi NO melalui inhibisi terhadap aktifitas ASS dan eNOS, dan meningkatkan lepasnya NO melalui peningkatan produksi NADPH-dependen O₂ untuk bereaksi dengan NO membentuk ONOO[·]. Akibatnya TNF- α menurunkan kemampuan NO untuk menginduksi relaksasi dari otot polos dalam vaskuler (Picchi, 2013).

Sel endotel vaskuler memiliki peran besar dalam mempertahankan hemostasis kardiovaskular. Endotel mensekresikan sejumlah mediator yang meregulasi agregasi platelet, koagulasi, fibrinolisis, dan tonus vaskuler. Mediator-mediator ini memberikan 2 efek utama yaitu vasokonstriksi, seperti endotelin-1 dan tromboksan A₂, dan vasodilatasi, seperti nitrit oksida (NO), prostasiklin. NO merupakan kontributor utama untuk relaksasi endotel-dependen di kanal arteri yang dihasilkan oleh endotelial NO sintase (eNOS) (Zhang, 2009), (Avogaro, 2011). NO menyebabkan

vasodilatasi dengan mengaktifkan guanil siklase pada sel otot polos vaskuler. NO juga melindungi pembuluh darah dari kerusakan endogen dengan memperantarai sinyal molekuler yang mencegah interaksi platelet dan leukosit dengan dinding vaskuler dan menghambat proliferasi dan migrasi sel otot polos vaskuler (Creager, 2008).

PERAN VITAMIN D PADA KAKI DIABETIK

Vitamin D sudah sejak lama diketahui merupakan faktor sangat penting untuk kesehatan tulang yang dihubungkan dengan fungsi homeostasis kalsium dan fosfor (Deluca, 2001), (Dobnig, 2008), (Giovannucci, 2008), (Pittas, 2007). Studi pada 1 dekade terakhir, menonjolkan peran vitamin D pada sistem imun di berbagai organ termasuk sel beta pankreas dan sel endotel vaskuler (Griz, 2014). Hal ini disebabkan oleh karena aktivitas vitamin D dalam sel, ditenggarai oleh adanya reseptor vitamin D (VDR) di organ tersebut.

Menurut konsensus, kadar vitamin D yang didapatkan dari pengukuran 25(OH)D dalam sirkulasi diklasifikasikan sebagai berikut yaitu ; sufisiensi: kadar 25(OH)D ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l) ; insufisiensi vitamin D: kadar 25(OH)D 20–30 ng/ml (50–75 nmol/l), dan defisiensi vitamin D: kadar 25(OH)D <20 ng/ml (<50 nmol/l) (Casey, 2008), (Holick, 2007), (Knight, 2010).

Vitamin D dalam sirkulasi sebagian besar berasal dari previtamin D yang berada di bawah kulit yang diaktivasi oleh sinar ultraviolet, dan sebagian lagi berasal dari asupan melalui oral (makanan dan vitamin D sintetis). Keduanya akan menghasilkan vitamin D₃ (cholecalciferol), yang kemudian mengalami hidroksilasi di hepar menjadi 25(OH)D dan beredar di sirkulasi. Vitamin D dalam bentuk 25(OH)D akan dirubah menjadi bentuk aktif 1,25(OH)₂D₃ oleh enzim 1- α -hidroksilase sebagian besar di ginjal namun juga terjadi di banyak sel

selain ginjal. Vitamin D bentuk aktif ini akan beraksi sebagai suatu hormon steroid yang terikat dengan reseptor vitamin D (VDR), yang terdapat pada semua sel di tubuh. Salah satu jenis VDR yang berperan adalah VDR FokI.

Keadaan hipovitaminosis D akan memberikan efek terhadap peningkatan aktifitas RAAS berupa hipertensi, peningkatan resistensi insulin, dan disfungsi sel pankreas yang dapat menimbulkan hiperglikemia, penurunan HDL, dan peningkatan trigliserida. Hipovitaminosis D juga meningkatkan aktivitas kelenjar paratiroid dan meningkatkan proliferasi serta migrasi Vascular Smooth Cell Muscle (VSCMs). Hipovitaminosis vitamin D secara langsung juga dapat meningkatkan sitokin proinflamasi yang menghasilkan TNF- α . Efek hipovitaminosis pada berbagai keadaan di atas akan menyebabkan meningkatnya proses inflamasi, termasuk di sel endotel (Griz, 2014).

Proses inflamasi ini akan menyebabkan menurunnya kadar NO, suatu vasodilator endotel, dan meningkatnya ROS, yang menimbulkan keadaan disfungsi endotel vaskuler. Keadaan disfungsi endotel ini, juga secara langsung dapat dipicu oleh keadaan hipertensi, peningkatan kalsifikasi vaskuler (dari jalur peningkatan aktivitas paratiroid) dan akibat peningkatan proliferasi dan migrasi VSCMs (Picchi, 2013).

Inflamasi yang disebabkan oleh hiperglikemi kronik akan menyebabkan pelepasan TNF- α dan sitokin proinflamasi lainnya di vaskuler. TNF- α menyebabkan berkurangnya produksi NO yang merupakan mediator vasodilator-relaksan pada endotel pembuluh darah. Berkurangnya produksi NO dan peningkatan TNF- α merupakan faktor yang menyebabkan vasokonstriksi pada pembuluh darah dan terjadinya disfungsi endotel (Picchi, 2006).

Vitamin D diduga dapat berperan sebagai antiinflamasi sehingga mempengaruhi sitokin TNF- α sebagai sitokin proinflamasi, walaupun demikian mekanismenya belum jelas. Suatu studi pada penyakit inflamasi saluran cerna mendapatkan bahwa pemberian dosis tinggi vitamin D secara bermakna mengurangi kadar TNF- α dalam serum (Ghagas, 2012). Vitamin D melalui ikatannya dengan VDR dapat mengatur produksi NO melalui stimulasi transkripsi NOS3. Setelah berikatan dengan 1,25(OH) $_2$ D, VDR yang teraktivasi menstimulasi transkripsi NOS3, menghasilkan produksi NO, yang menyebabkan relaksasi otot polos vaskuler. Sehingga mengurangi kekakuan pembuluh darah (Andrukhova, 2013).

Faktor lain yang mempengaruhi aktivitas vitamin D adalah polimorfisme genetik reseptor vitamin D (VDR) di organ termasuk pada diabetes. Studi oleh Hitman dkk, mendapatkan bahwa terdapat hubungan antara polimorfisme ApaI dan rendahnya sekresi insulin pada populasi sehat asal Bangladesh di UK yang memiliki prevalensi tinggi untuk defisiensi vitamin D. Ogunkolade dkk menunjukkan bahwa terdapat hubungan positif antara polimorfisme VDR TaqI (genotype TT) dan BsmI (genotip bb) dengan berkurangnya sekresi insulin pada populasi yang sama (Hitmann, 1998), (Ogunkolade, 2002). Polimorfisme gen VDR juga menunjukkan bahwa kadar vitamin D yang tinggi akan meningkatkan sensitifitas insulin. Secara ringkas, perbedaan polimorfisme genetik VDR berkontribusi terhadap DM tipe 2 melalui: perubahan metabolisme kalsium, modulasi fungsi sel adiposit, modifikasi sekresi insulin dan modifikasi ekspresi sitokin (Palomer, 2006), (Yu, 2016).

SIMPULAN

Inflamasi pada kaki diabetik menimbulkan sekresi berlebihan sel-sel

inflamasi di pembuluh darah seperti TNF- α , sehingga terganggu keseimbangan kemampuan vasodilatasi pembuluh darah yang diperankan oleh NO atau disebut disfungsi endotel. Vitamin D ditengarai memiliki peran dalam mengontrol inflamasi pada sel endotel penderita kaki diabetik.

REFERENSI

- Andrukhova O, Slavic S, Zeitz U et al. 2013. Vitamin D is a Regulator of Endothelial Nitric Oxide Synthase and Arterial Stiffness in Mice. *Molecular Endocrinology*. 28(1):53-64.
- Avogaro A, Albiero M, Menegazzo L, De Kreutzenberg S, Fadini GP. 2011. Endothelial Dysfunction in Diabetes: The Role of Reparatory Mechanisms. *Diabetes Care*. 34(2):S285-90.
- Boulton, Andrew J.M. 2008. The diabetic foot: Grand overview, epidemiology, and pathogenesis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 24(Suppl 1):S3-6.
- Casey CF, Slawson DC, Neal LR. 2008. Vitamin D Supplementation in Infants, Children, and Adolescents. *AAF*. 81(6):745-8.
- Chagas, E, et al. 2012. Focus On Vitamin D, Inflammation and Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 4:52-67.
- Creager MA, Luscher TF. 2003. Diabetes and Vaskular Disease: Patophysiology, Clinical Consequences and Medical Therapy. *Circulation*. 108(Pt 1):11-17.
- Deluca HF, Cantorna MT. 2001. Vitamin D: Its Role and Uses In Immunology. *The Federation of American Societies for Experimental Biology*. 15(14):2579-2585.
- Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H, Renner W, et al. 2008. Independent Association of Low Serum 25-Hydroxyvitamin D And 1, 25-Dihydroxyvitamin D Levels With All-Cause and Cardiovascular Mortality. *Internal Medicine*. 168(12):1340-1349.
- Frykberg, Robert G, et al. 2006. Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline (2006 rev). *The Journal of Foot & Ankle Surgery*. 45(5):S1-6.
- Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW, Rimm EB. 2008. 25-Hydroxyvitamin D and Risk Of Myocardial Infarction in Men. *Internal Medicine*. 168(11):1174-1180.
- Griz L.H.M., Bandeira F, Gabbay MAL, Dib SA, et al. 2014. Vitamin D and Diabetes Mellitus: An Update 2013. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*. 58(1):1-8.
- Hitmann, Graham A, et al. 1998. Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Influence Insulin Secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 47:688-690.
- Holick MF. 2007. Vitamin D Deficiency. *N Engl J Med*. 357:266-81.
- Kemendes RI. 2019. Riset Kesehatan Dasar 2018. Diunduh di: <https://www.kemkes.go.id/resources/download/info-terkini/hasil-risikesdas-2018.pdf> pada tanggal 3 Januari 2021.
- Knight L, Michie C, Geoghegan F. 2010. Vitamin D Deficiency in Children and Adults: Treatment and Prophylaxis Guideline. Guideline. London: Imperial College Healthcare and NHS Westminster.
- Mathieu C, Adorini L. 2002. The Coming of Age of 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 Analogs as Immunomodulatory Agents. *Molecular Medicine*. 8(4):174-179.
- Ogunkolade, et al. 2002. Vitamin D Receptor (VDR) mRNA and VDR Protein Levels in Relation to Vitamin D Status, Insulin Secretory Capacity, and VDR Genotype n Bangladeshi Asians. *Diabetes*. 51:2294-2300.
- Palomer X, et al. 2006. Role of Vitamin D in The Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetic, Obesity, and Metabolism*. 10:185-197.
- Picchi, Andrea, et al. 2006. Tumor Necrosis Factor- α Induces Endothelial Dysfunction in The Prediabetic Metabolic Syndrome. *Circulation Research*. 99:69-77.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B. 2007. The Role of Vitamin D and Calcium in Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 92(6):2017-2029 .
- Simerjit, Singh, et al. 2013. Diabetic Foot Ulcer-Diagnosis and Management. *Clinical Research on Foot&Ankle*. 1(3):1-9.

- Spina CS, Tangpricha V, Uskokovic M, Adorinic L, et al. 2006. Vitamin D and Cancer. *Anticancer Research*. 26(4a):2515-2524.
- WHO. 2016. Global Report on Diabetes. Diunduh di: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257> pada tanggal 3 Januari 2021.
- Yu, Fei, et al. 2016. The Genetic Polymorphism in Vitamin D Receptor and The Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Asia Pac.J.Clin.Nutr*. 25(3):614-624.
- Zhang C. 2008. The Role of Inflammatory Cytokines in Endothelial Dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 103(5):398-406.
- Zhang, Hanrui, et al. 2009. Role of TNF-A in Vascular Dysfunction. *Clinical Science*. 116:219-230.