

# **EFEK METABOLIK TELMISARTAN PADA PASIEN DIABETES-HIPERTENSI**

*Augusta L.Arifin*

Sub Bagian Endokrinologi & Metabolisme  
Bagian/UPF Ilmu Penyakit Dalam  
Fakultas Kedokteran UNPAD / RSUP dr Hasan Sadikin  
Bandung

## **PENDAHULUAN**

Hipertensi, kelainan profil lipid, resistensi insulin dan obesitas merupakan komponen-komponen yang penting pada sindroma metabolik, suatu prekursor penyakit kardiovaskuler dan diabetes mellitus tipe 2 (DM tipe 2). Hipertensi terjadi dua kali lebih sering pada pasien Diabetes dibandingkan dengan kontrol nondiabetes. Sebaliknya data-data akhir - akhir ini menunjukkan bahwa pasien hipertensi memiliki kecenderungan lebih besar untuk menjadi diabetes dibandingkan dengan pasien normotensif. Selanjutnya adanya diabetes dan hipertensi secara bersamaan pada seseorang meningkatkan risiko morbiditas dan mortalitas kardiovaskular pada orang tersebut. Sampai 75% penyakit kardiovaskuler pada pasien diabetes berkaitan dengan hipertensi. Oleh sebab itu target utama pengobatan sindroma metabolik adalah pencegahan diabetes tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler (1-3)

Terapi yang efektif terhadap komponen-komponen sindroma metabolik secara individual telah diketahui, misalnya pengobatan hipertensi, pengobatan dislipidemia , pengobatan diabetes dan sebagainya. Tetapi akan lebih menguntungkan bila kita dapat mengatasi beberapa faktor risiko penyakit kardiovaskuler secara bersamaan. Setiap pengobatan yang dapat memperbaiki lebih dari satu komponen sindroma metabolik akan memberi keuntungan bagi pasien dalam usaha mencegah penyakit kardiovaskuler (2-4)

## HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN, HPERINSULINEMIA DAN SISTEM RENIN ANGIOTENSIN

Faktor genetik dan obesitas merupakan faktor yang berperan pada terjadinya resistensi insulin. Akibat resistensi insulin ini, pankreas bereaksi meningkatkan sekresi insulin sebagai kompensasi terhadap kerja insulin yang tidak efektif dan tidak efisien pada sel perifer terutama sel otot, sel lemak dan sel hepar. Maka terjadilah keadaan yang dikenal sebagai hiperinsulinemia kompensatoir. Hiperinsulinemia berperan dalam pertumbuhan sel vaskuler, vasokonstriksi, hiperglikemia dan dislipidemia yang kesemua ini pada akhirnya mengakibatkan disfungsi endotel.

Sistem Renin Angiotensin (*Renin Angiotensin System = RAS*) memegang peran penting dalam patogenesis resistensi insulin dan Penyakit Kardiovaskuler pada diabetes. Berbagai penelitian klinik yang besar telah membuktikan bahwa blokade RAS memberi manfaat dalam arti melindungi “end-organ” dari kerusakan. Menghambat RAS dengan penghambat ACE atau ARB terbukti dapat menunda *onset* DM tipe 2 pada pasien hipertensi dan memperlambat progresi penyakit kardiovaskuler dan penyakit ginjal pada pasien diabetes dengan hipertensi. (1)

Angiotensin II (Ang II) memiliki implikasi pada perkembangan keadaan patologik vaskuler, jantung, dan ginjal. Ang II menghasilkan efeknya melalui 2 reseptor yaitu reseptor Angiotensin tipe 1 (AT1R) dan tipe 2 (AT2R).

AT1R merupakan reseptor dominan pada sistem kardiovaskuler dan memediasi sebagian besar efek merugikan Ang II seperti vasokonstriksi, kerusakan endotel, dan pertumbuhan sel. AT2R diketahui sebagai “counter regulator” AT1R, dan memiliki efek positif seperti vasodilatasi, antiproliferasi, dan regenerasi jaringan.

Penghambat AT1R (ARB) merupakan antagonis selektif pada AT1R, yang mencegah efek merugikan A II pada sistem kardiovaskuler. Disamping

itu inhibisi selektif AT1R tidak hanya menyangkut efek-efek tersebut, akan tetapi juga menyebabkan AT2R dapat dirangsang oleh AT II, yang menghasilkan efek menguntungkan tambahan. ARB banyak digunakan sebagai antihipertensi dan kerusakan organ yang berkaitan dengan hipertensi. Disamping peran ARB pada sistem kardiovaskuler, ARB dikenal sebagai regulator metabolisme glukosa dan lipid di jaringan lemak.

Penelitian klinik membuktikan bahwa antagonis AT1R menurunkan risiko diabetes tipe 2. Disamping itu blokade AT1R menyebabkan perbaikan sensitivitas terhadap insulin pada model hewan maupun pada manusia yang resisten terhadap insulin. Mekanisme perbaikan sensitivitas terhadap insulin dan efek anti diabetes dari ARB sedang banyak diteliti. (5)

Hipertensi terjadi 2 kali lebih sering pada keadaan resistensi insulin dibandingkan dengan keadaan sensitif terhadap insulin. Berbagai penelitian telah dilakukan pada 2 dekade terakhir ini untuk mengetahui hubungan kedua keadaan tersebut. Dahulu hipertensi pada diabetes dihubungkan dengan ekspansi volume. Disamping itu insulin juga diketahui meningkatkan reabsorpsi Na pada tubulus proximal ginjal. Ada juga bukti-bukti yang menunjukkan bahwa insulin merangsang sistem syaraf simpatis. Apakah hiperinsulinemia merupakan "culprit" masih kontroversial.

Angiotensin II (Ang II) mempengaruhi fosforilasi serine, pada reseptor insulin, insulin receptor substrate 1 (IRS-1) dan PI 3 Kinase yang berakibat pada gangguan "insulin signaling" Hambatan pada System Renin Angiotensin (RAS) merupakan kontra aksi terhadap gangguan signal insulin oleh Ang II. Mekanisme lain hambatan RAS memperbaiki sensitivitas terhadap insulin adalah : (1) vasodilatasi yang menyebabkan aliran darah menuju otot skelet bertambah. (2) meningkatkan perbandingan serabut otot tipe 1 yang sensitive terhadap insulin. (3) berkurangnya Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- $\alpha$ ) pada otot skelet. Efek meningkatkan sensitivitas terhadap insulin ini disertai dengan peningkatan kadar adiponektin. Hambatan RAS menyebabkan diferensiasi dari

preadiposit menjadi adiposit yang kecil dan sensitive terhadap insulin, yang menyebabkan bertambahnya produksi adiponektin.

Pada hewan dan manusia yang resisten terhadap insulin, terjadi peningkatan aktivitas jalur MAPK (*Mitogen Activated Protein Kinase*) pada metabolisme sel otot, yang menyebabkan kerusakan vaskuler dan jantung; dan jalur ini diaktifkan oleh insulin dan angiotensin II. Pada saat yang sama aktivitas PI 3-kinase yang diaktifkan oleh insulin menjadi relatif berkurang sehingga keseimbangannya beralih kepada proses aterosklerosis.

Pada tahap awal resistensi insulin, sebelum timbulnya komponen-komponen sindroma metabolik, sudah terjadi disfungsi endotel, bahkan di pembuluh koroner.

Resistensi insulin juga berkaitan dengan inflamasi vaskuler akibat produksi adipokine oleh jaringan adipose. Bukti-bukti menunjukkan bahwa jaringan lemak, terutama lemak visceral memproduksi sitokin seperti Tumor Necrosis Factor  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ , leptin, PAI-1, interleukin-6 (IL-6), yang merangsang produksi CRP (C Reactive Protein) di hepar., dan angiotensinogen yang merupakan precursor Angiotensin II. (6)

### **PPAR- $\gamma$ dan homeostasis glukosa.**

PPAR- $\gamma$  adalah suatu reseptor hormon yang berperan pada transkripsi gen yang berpengaruh pada metabolisme glukosa dan lipid.

PPAR- $\gamma$  diekspresikan dalam kadar tinggi di jaringan adipose dan merupakan regulator ekspresi gen dan diferensiasinya. Aktivasi PPAR- $\gamma$  pada hewan dan manusia yang insulin resisten mengakibatkan meningkatnya sensitivitas hepar terhadap supresi insulin pada produksi glukosa dihepar, dan juga terhadap ambilan glukosa di otot skelet yang dipengaruhi insulin.

Expresi resistin dan TNF- $\alpha$  yang menginduksi resistensi insulin dikurangi oleh ligan PPAR- $\gamma$ ; sehingga diduga efeknya yang meningkatkan sensitivitas sel terhadap insulin berkaitan dengan sifat anti inflamasinya juga. Disamping itu ekspresi dan sekresi adiponektin, hormon yang dihasilkan oleh adiposit, meningkat oleh pengaruh PPAR- $\gamma$  agonist. Hal ini dibuktikan pada penelitian in vivo maupun in vitro..

### **EFEK METABOLIK TELMISARTAN PADA PASIEN DIABETES HIPERTENSI**

Salah satu ARB yaitu Telmisartan diketahui bekerja sebagai agonis parsial dari Proliferasi-Activated Receptor- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Aktivitas PPAR- $\gamma$  berpengaruh terhadap ekspresi gen yang terlibat pada metabolisme karbohidrat dan lemak. Disamping itu terdapat bukti-bukti bahwa PPAR- $\gamma$  memiliki efek anti inflamasi, anti-oxidatif dan anti-proliferasif pada sel-sel dinding vaskuler sehingga mengurangi risiko aterosklerosis.

Karena aktivitas Telmisartan yang unik berupa modulasi PPAR- $\gamma$ , maka telmisartan disebut sebagai “cardiometabolic sartan” yang menjanjikan, yang memiliki target diabetes dan penyakit kardiovaskuler pada pasien hipertensi..

### **PENELITIAN KLINIK TENTANG EFEK METABOLIK TELMISARTAN**

Penelitian tentang efek metabolik Telmisartan pada pasien sindroma metabolik dengan hipertensi belum banyak dan belum merupakan penelitian meta analisis. Miura dan kawan-kawan (8) meneliti tentang efek Telmisartan terhadap kadar glukosa , kadar insulin dan trigliserida darah pada pasien hipertensi dan DM tipe 2; peneliti ini membandingkan efek telmisartan dengan candesartan dan valsartan. Terbukti bahwa pada saat diberikan telmisartan

terlihat perbaikan yang bermakna dalam kadar insulin dan trigliserida darah; perubahan kadar glukosa darah juga terlihat pada mereka yang mendapat telmisartan tetapi perbedaannya tidak bermakna.

Vitalle dan kawan-kawan (9) membandingkan efek pemberian losartan dengan telmisartan pada pasien hipertensi, dan sindroma metabolik terhadap parameter metabolisme karbohidrat. Terbukti bahwa telmisartan memberi efek yang positif terhadap parameter metabolisme glukosa.

## **RINGKASAN**

Telmisartan merupakan ARB yang memiliki efek antihipertensi yang seperti layaknya ARB yang lain. Kelebihan Telmisartan adalah karena sifatnya sebagai agonis PPAR- $\gamma$  yang berpengaruh positif terhadap metabolisme glukosa, dalam dosis yang diberikan sebagai antihipertensi. Sehingga telmisartan disebut sebagai “cardiometabolic sartan” yang menjanjikan.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Yamagishi S, Nakamura K . Telmisartan, its Potential Therapeutic Implications in Cardiometabolic Disorders. Recent Patents on Cardiovascular Drug Discovery 2006; 1: 79-83.
2. Schupp M et al. Angiotensin 1 receptor blockers induce peroxisome proliferators-activated receptor-gamma activity. Circulation 204: 2054-2056.
3. Kurtz WT, Prvenec M. Antidiabetic mechanism of ACE Inhibitors and all receptor antagonist: Beyond the rennin angiotensin system. Journal of Hypertension 2005;22(12):2253-2261.
4. Benson S et al. Identification of telmisartan as a unique angiotensin receptor antagonist with elective PPAR $\gamma$  modulating activity. Hypertension 2004;2004 43: 93-1002.
5. Clasen R, Schipp M et al. PPAR-gamma activating angiotensin receptor blockers induce adiponectin. Hypertension 2005; 46: 137-143.
6. Lyon CJ,, Hsueh WA ( Endotech November 2003)
7. Negro R, Hassan H. The effects of telmisartan and amlodipine on metabolic parameters and blood pressure in type 2 diabetic, hypertensive patients. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2006; 7: 243
8. Miura Y . Diabetes Care 2005;28:757-758.
9. Vitale C, Mercurio G, Castiglioni C, Cornoldi A, Tulli A, Firi M et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome. Cardiovascular Diabetology 2005;4:6