

ANALISIS KADAR AMILOID BETA PLASMA DENGAN GANGGUAN KOGNITIF PADA DIABETES MELITUS TIPE 2

ANALYSIS OF PLASMA LEVELS OF BETA AMYLOID WITH COGNITIVE IMPAIRMENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Yuliarni Syafrita,* Darwin Amir,* Eva Decroli,** Restu Susanti*

ABSTRACT

Introduction: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and Alzheimer's disease are two kind of neurodegenerative disease that related with age. Patients with DM show a tendency to develop Alzheimer's disease, but there is no single marker for predicting a DM case will develop into Alzheimer's disease. Amyloid cascade beta disturbance is one factor involved in the pathogenesis of DM disease as well as in Alzheimer's disease, and still believed to be the main factor causing Alzheimer's dementia.

Aims: This research was aimed to determine the correlation between beta amyloid plasm level and demographic factors with the occurrence of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients.

Methods: This was a cross-sectional design study on patients with DM in special DM clinic at M Djamil and Ibnu Sina hospital, Padang, between August—October 2016. Cognitive function was examined using the Montreal Cognitive Assessment Indonesian version (MoCA-Ina). Beta amyloid level was measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) technique. Beta amyloid diagnostic ability was analyzed by using receiver operating characteristics (ROC). The correlation between the variables were analyze by using Chi-square, and p value $p \leq 0.05$ was considered to be significant. To determine the strongest variables which correlated to cognitive dysfunction, logistic regression analysis were performed.

Result: 65 subjects included in this study, where cognitive dysfunction were present in 35 patients (58.3%). There were significant correlation between disease duration and low levels of 42 beta amyloid in plasma ($A\beta_{42}$) with the occurrence of cognitive dysfunction. The multivariate analysis showed that the disease duration, followed by low levels of $A\beta_{42}$ and education level were the variables correlated with cognitive dysfunction.

Discussion: There were a correlation between low levels of 42 beta amyloid in plasma with the occurrence of cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients.

Keywords: Beta amyloid, cognitive impairment, demographic factors, type 2 DM

ABSTRAK

Pendahuluan: Penyakit diabetes melitus tipe 2 (DM) dan penyakit Alzheimer adalah dua penyakit neurodegeneratif yang sering berhubungan dengan usia. Pasien dengan DM menunjukkan kecenderungan untuk menderita penyakit Alzheimer, namun belum ada satupun penanda untuk memprediksi kasus DM yang akan berkembang menjadi penyakit Alzheimer. Gangguan kaskade amiloid beta merupakan faktor yang terlibat pada patogenesis penyakit DM maupun pada penyakit Alzheimer, dan sampai sekarang masih dipercaya sebagai faktor utama yang menyebabkan demensia Alzheimer.

Tujuan: Mengetahui hubungan kadar amiloid beta plasma dan faktor demografi dengan gangguan fungsi kognitif pada penderita DM.

Metode: Penelitian dengan desain potong lintang ini, terhadap pasien DM yang berobat di Poliklinik khusus diabetes RSUP Dr. M Djamil dan RS Islam Ibnu Sina, Padang, pada periode Agustus—Oktober 2016. Penilaian gangguan kognitif menggunakan *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia (MoCA-Ina), dinyatakan terganggu jika nilai < 26 . Kadar amiloid beta diperiksa dengan metode *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) dan kemampuan diagnostik amiloid beta dianalisis dengan *receiver operating characteristics* (ROC). Hubungan antar variabel diuji dengan *Chi-square*, dikatakan bermakna bila nilai $p \leq 0,05$. Dilakukan analisis regresi logistik untuk menentukan variabel yang paling kuat hubungannya dengan gangguan fungsi kognitif.

Hasil: Didapatkan 65 subjek dengan rerata usia $61,62 \pm 7,6$ tahun dan sebanyak 53,8% mengalami gangguan fungsi kognitif. Didapatkan hubungan yang bermakna antara lama sakit dan rendahnya kadar $A\beta_{42}$ plasma dengan terjadinya gangguan kognitif. Pada analisis multivariat diketahui bahwa urutan kekuatan variabel yang berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif adalah lama sakit, rendahnya kadar $A\beta_{42}$ plasma, dan tingkat pendidikan.

Diskusi: Terdapat hubungan antara lama sakit dan rendahnya kadar $A\beta_{42}$ plasma dengan terjadinya gangguan kognitif pada penderita DM.

Kata kunci: Amiloid beta, DM tipe 2, faktor demografi, gangguan kognitif

*Departemen Neurologi FK Universitas Andalas/RSUP Dr. M Djamil, Padang; **Departemen Penyakit Dalam FK Universitas Andalas/RSUP Dr. M Djamil, Padang. **Korespondensi:** syafrita@yahoo.com.

PENDAHULUAN

Beberapa studi epidemiologi telah menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus (DM) berisiko mengalami gangguan kognitif dan demensia, yaitu 1,5–2,5 kali lebih tinggi untuk menderita demensia dibandingkan populasi non-DM pada kelompok usia lanjut.¹ Dilaporkan juga bahwa tingginya kadar gula darah, khususnya gula darah dua jam postprandial, berkorelasi positif dengan kejadian demensia, baik demensia Alzheimer maupun demensia vaskuler.² Mekanisme yang mendasari hubungan antara DM dan demensia masih belum jelas, namun cenderung multifaktorial, yang mencerminkan kompleksnya gangguan metabolik pada DM. Hal ini berhubungan dengan didapatkannya gambaran patologi campuran dari sub tipe demensia pada otak penderita demensia yang berkembang dari penderita DM.³⁻⁴

Beberapa faktor yang berhubungan dengan DM, seperti faktor risiko kardiovaskular, toksisitas glukosa, perubahan sensitivitas insulin yang mengakibatkan resistensi insulin, faktor demografi dan faktor sosial ekonomi (misalnya, usia dan pendidikan), komorbiditas lainnya (misalnya, depresi), dan faktor genetik (misalnya, genotip APOEε4) juga bisa menjadi faktor penentu penting dari peningkatan risiko demensia pada penderita DM.⁵⁻⁶

Menumpuknya plak amiloid pada area spesifik di otak, dipercaya sebagai patogenesis awal dari demensia Alzheimer. Amiloid beta (Aβ) adalah sejenis protein yang dihasilkan dari pemecahan protein transmembran *amyloid precursor protein* (APP) oleh enzim beta (β) dan gamma (γ) sekretase menjadi Aβ monomer yang larut. Dari pemecahan ini, dihasilkan beberapa jenis Aβ yang terdiri dari 39 sampai 43 asam amino, namun yang terbanyak adalah Aβ40 dan Aβ42.⁷⁻⁸ Ada dua jenis Aβ yang terpenting pada patologi demensia ini, yaitu Aβ40 dan Aβ42. Dalam keadaan normal, produksi dan pemecahan serta pembersihan Aβ di otak itu berada dalam keseimbangan, namun karena sesuatu hal patologis, terjadilah penumpukan Aβ di otak yang akan mencetuskan rangkaian proses patologi yang mendasari gangguan kognitif.⁷

Penumpukan Aβ pada penderita demensia Alzheimer tipe sporadik diduga akibat menurunnya pembersihan Aβ di otak, sehingga jumlah Aβ yang

dikeluarkan dari otak ke sistemik melalui cairan serebrospinal (CSS) akan berkurang. Sebagai akibatnya, akan terjadi penumpukan kadar Aβ di otak dan menyebabkan pengurangan jumlah Aβ di CSS dan plasma.⁹ Hal inilah yang perlu dinilai berdasarkan faktor-faktor lain yang dapat memengaruhinya.

TUJUAN

Mengetahui hubungan kadar plasma Aβ dan pengaruh faktor usia, jenis kelamin, tingkat pendidikan, keteraturan berobat, dan lama sakit terhadap gangguan fungsi kognitif pada penderita DM tipe 2.

METODE

Penelitian observasional dengan desain studi potong lintang selama periode Agustus-Oktober 2016 di Poliklinik Khusus Diabetes RSUP Dr. M Djamil dan RS Islam Ibnu Sina, Padang. Subjek adalah penderita DM minimal 5 tahun dan menyatakan bersedia untuk berpartisipasi dalam penelitian ini. Adapun kriteria eksklusi adalah penderita yang sedang/pernah menderita stroke, sindrom Parkinson, epilepsi, tumor otak, infeksi SSP, atau cedera kepala. Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan tes neuropsikologi *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina), dinyatakan terganggu jika nilai <26. Kadar plasma Aβ diperiksa dengan teknik *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.

Semua prosedur pemeriksaan pasien dan pengambilan sampel darah telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, Padang, dan dilaksanakan sesuai aturan dan prosedur penelitian pada manusia. Kemampuan diagnostik Aβ dianalisis dengan *receiver operating characteristics* (ROC). Hubungan antar variabel diuji dengan *Chi-square*, dikatakan bermakna bila nilai $p \leq 0,05$. Untuk menentukan variabel yang paling kuat hubungannya dengan gangguan fungsi kognitif dilakukan analisis regresi logistik.

HASIL

Didapatkan 65 subjek dengan rerata usia $61,62 \pm 7,6$ tahun, proporsi laki-laki hampir sama dengan perempuan (45% dan 55%), dan mayoritas berpendidikan <12 tahun (61,5%). Rerata subjek

menderita DM selama 5-40 tahun dan hanya separuh yang berobat teratur (Tabel 1). Sebanyak 53,8% subjek mengalami gangguan kognitif (MoCa-Ina <26) dengan nilai rerata 11-28.

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian (n=65)

Faktor Demografi	n (%)
Usia (rerata±SD) tahun	61,62±7,6
• ≤60 tahun	35 (53,8)
• >60 tahun	30 (46,2)
Jenis Kelamin	
• Laki-laki	29 (44,6)
• Perempuan	36 (55,4)
Pendidikan (median/min-maks)	12 (6-21)
• <12 tahun	40 (61,5)
• ≥12 tahun	25 (38,5)
Keteraturan Berobat	
• Tidak Teratur	32 (49,2)
• Teratur	33 (50,8)
Lama Sakit (median/min-maks)	9 (5-40)
• ≥10 tahun	30 (46,2)
• <10 tahun	35 (53,8)
MoCA-Ina (median/min-maks)	23 (11-28)
• < 26	35 (53,8)
• ≥ 26	30 (46,2)

SD: standar deviasi; min-maks: minimal-maksimal; MoCA-Ina: *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia.

Tabel 2. Distribusi Kadar Aβ40 dan Aβ42 (n=65)

Kadar	n (%)
Aβ40	
• Rendah	38 (58,5)
• Tinggi	27 (41,5)
Aβ42	
• Rendah	35 (53,9)
• Tinggi	30 (47,1)

Aβ: Amiloid beta.

Amiloid beta yang diteliti pada penelitian ini belum mempunyai nilai normal pada populasi. Oleh sebab itu ditentukan titik potong (*cut off point/CoP*) optimal berdasarkan kurva *receiver operating characteristic* (ROC). Nilai CoP kadar Aβ40 adalah 1759,13pg/ml, sedangkan nilai CoP kadar Aβ42 adalah 42,12pg/ml. Kadar amiloid beta dinyatakan rendah dan tinggi jika berada di bawah atau di atas nilai CoP tersebut. Tabel 2 menunjukkan bahwa sebagian besar subjek memiliki kadar Aβ40 dan Aβ42 yang rendah (58,5% dan 53,9%).

Di antara berbagai faktor demografi (Tabel 3), terdapat hubungan yang bermakna antara lama sakit

dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif [$p=0,016$; RO:3,5 (1,25-9,83)]. Subjek yang menderita DM >10 tahun akan 3,5 kali berisiko mengalami gangguan kognitif dibandingkan subjek yang menderita ≤10 tahun.

Di antara kedua jenis amiloid beta (Tabel 4), hanya kadar Aβ42 plasma yang berhubungan bermakna dengan gangguan kognitif pada pasien DM [$p=0,038$; RO:2,88 (1,05-7,89)]. Untuk melihat variabel yang paling berpengaruh dominan terhadap terjadinya gangguan fungsi kognitif, dilakukan analisis multivariat dengan regresi logistik. Didapatkan variabel yang berhubungan dengan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada penderita DM secara berturut-turut adalah lama sakit, rendahnya kadar Aβ42, dan rendahnya tingkat pendidikan (Tabel 6).

PEMBAHASAN

Kejadian gangguan kognitif pada populasi umum maupun pada penderita DM akan bertambah dengan bertambahnya usia. Pada penelitian ini gangguan kognitif lebih banyak ditemukan pada kelompok usia >60 tahun dengan risiko 2,21 kali lebih tinggi dibandingkan kelompok ≤60 tahun. Namun secara statistik perbedaannya tidak bermakna, dapat disebabkan oleh variasi usia yang sangat luas, yaitu dari usia 50–84 tahun.

Rawlings dkk menemukan bahwa kondisi prediabetes, kontrol yang tidak teratur, dan lamanya menderita DM berhubungan dengan buruknya fungsi kognitif pada penderita DM.¹⁰ Penelitian ini juga mendapatkan hubungan yang signifikan antara lamanya menderita diabetes dengan gangguan kognitif. Hubungan langsung lamanya menderita diabetes dengan munculnya gangguan kognitif belum dapat diterangkan, namun diduga berhubungan dengan kontrol gula yang kurang bagus, terutama terjadinya hipoglikemia dan bila diabetes sudah terdiagnosis pada usia pertengahan.¹⁰

Pada sebagian besar penelitian ditemukan adanya pengaruh tingkat pendidikan terhadap kejadian gangguan kognitif, seperti halnya penelitian ini bahwa subjek dengan pendidikan rendah (<12 tahun) berisiko untuk mengalami gangguan kognitif 1,91 kali lebih tinggi dibandingkan tingkat pendidikan yang lebih tinggi. Lenehan dkk menemukan bahwa

Tabel 3. Hubungan Faktor Demografi dengan Fungsi Kognitif

Faktor Demografi	Fungsi Kognitif		p	RO
	Terganggu (n=35)	Normal (n=30)		
Usia				
• > 60 tahun	22	13	0,115	2,21 (0,82-5,99)
• ≤ 60 tahun	13	17		
Jenis Kelamin				
• Laki-laki	17	12	0,448	1,42 (0,53-3,79)
• Perempuan	18	18		
Lama Pendidikan				
• ≤ 12 tahun	24	16	0,208	1,91 (0,69-5,25)
• > 12 tahun	11	14		
Lama Mengidap DM				
• 10 tahun	21	9	0,016	3,5 (1,25-9,83)
• ≤ 10 tahun	14	21		
Keteraturan Berobat				
• Tidak teratur	19	13	0,379	1,55 (0,58-4,15)
• Teratur	16	17		

RO: rasio Odds; DM: diabetes melitus.

Tabel 4. Hubungan Kadar Beta Amiloid dengan Fungsi Kognitif (n=65)

Variabel	Fungsi Kognitif		p	RO
	Terganggu	Normal		
Kadar Aβ40				
• Tinggi	16	19	0,461	1,45 (0,54–3,94)
• Rendah	11	19		
Kadar Aβ42				
• Rendah	23	12	0,038	2,88 (1,05–7,89)
• Tinggi	12	18		

RO: rasio Odds; Aβ: amiloid beta.

Tabel 5. Hubungan Faktor-faktor dengan Terjadinya Gangguan Fungsi Kognitif (n=65)

	Variabel	Koefisien	p	RO (IK 95%)
Langkah 1	Usia	0,335	0,567	1,39 (0,45 – 4,39)
	Lama sakit	1,185	0,051	3,27 (0,99-10,76)
	Tingkat pendidikan	0,377	0,511	1,46 (0,48-4,48)
	Aβ42	1,125	0,045	3,08 (1,02-9,26)
	Konstanta	-1,376	0,025	0,25
Langkah 2	Lama Sakit	1,310	0,021	3,75 (1,22-11,29)
	Tingkat Pendidikan	0,328	0,56	1,39 (0,46-4,19)
	Aβ42	1,170	0,035	3,22 (1,08-9,58)
	Konstanta	-1,249	0,028	0,287
Langkah 3	Lama Sakit	1,374	0,014	3,95 (1,32-11,79)
	Aβ42	1,193	0,031	3,29 (1,114-9,76)
	Konstanta	1,092	0,027	0,336

RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan; Aβ: amiloid beta.

tingginya tingkat pendidikan berbanding lurus dengan besarnya cadangan kognitif, yang terlihat dari kemampuan mengerjakan tugas-tugas pada tes neuropsikologi secara efisien.¹¹

Pada penelitian ini tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar A β 40 dengan kejadian gangguan fungsi kognitif, namun terdapat kecenderungan peninggian kadar A β 40 pada kelompok dengan gangguan kognitif. Tingginya kadar A β 40 pada kelompok dengan gangguan kognitif kemungkinan disebabkan oleh berkurangnya pembersihan A β sistemik oleh hati dan ginjal (terutama hati). Dari studi pada binatang diketahui bahwa pembersihan sistemik A β dipengaruhi oleh usia, pembersihan pada usia tua lebih lambat dibanding usia muda.^{8,12}

Terdapat hubungan yang bermakna antara rendahnya kadar A β 42 plasma dengan terjadinya gangguan kognitif pada pasien DM. Rendahnya kadar A β 42 di plasma bisa terjadi karena berkurangnya pembersihan A β 42 dari otak ke perifer, dan atau bisa juga karena transportasinya dari sistemik ke otak meningkat, karena meningkatnya kadar *receptor advance glycosylation endproduct*, yaitu reseptor yang membantu masuknya A β 42 dari sistemik ke otak, sehingga kadar A β 42 di jaringan otak akan meningkat.⁵ Puzzo menemukan bahwa konsentrasi rendah dari A β 42 monomer dan oligomer menyebabkan pemanjangan *longterm potentiation* (LTP) dan konsentrasi tinggi dari nanomolar (200nM) menyebabkan menurunnya potensiasi pada hipokampus.¹³

Pada dasarnya gangguan fungsi kognitif pada demensia adalah gangguan pada sinaps oleh A β . Secara fisiologis, konsentrasi rendah dari A β diperlukan untuk mengatur dan mempertahankan plastisitas dari sinaps dan untuk meningkatkan fungsi kognitif, namun penumpukan A β dalam konsentrasi yang lebih tinggi, ditambah lagi dengan pengaruh penambahan usia akan menyebabkan kerusakan pada fungsi pengaturan ini dengan konsekuensi disfungsi dan kerusakan pada sinaps, seperti yang terlihat pada penderita demensia.¹⁴⁻¹⁶

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, diantaranya adalah variasi usia dan rentang lama sakit yang cukup besar, sehingga kondisi ini

mungkin dapat memengaruhi hasil.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang bermakna antara lamanya menderita DM dan rendahnya kadar A β 42 dengan terjadinya gangguan kognitif pada penderita DM tipe 2.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep.* 2014;14(5):487.
2. Munshi MN. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care.* 2017;40(4):461–7.
3. Cheng DJ, Noble J, Tang MX, Schupf N, Mayeux R, Luchsinger JA. Type 2 diabetes and late-onset Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;31(6):424–30.
4. World Health Organization. World health report-shaping the future. Geneva: WHO; 2003.
5. Deane R, Bell RD, Sagare A, and Zlokovic BV. Clearance of amyloid- β peptide across the blood-brain barrier: implication for therapies in Alzheimer's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2009;8(1):16–30.
6. Kodl CT, Seaquist ER. Cognition and diabetes mellitus. *Endocrine Reviews.* 2008;29(4):494–511.
7. Cárdenas-Aguayo MD, Silva-Lucero MD, Cortes-Ortiz M, Jiménez-Ramos B, Gómez-Virgilio L, Ramírez-Rodríguez G, dkk. Physiological role of amyloid beta in neural cells: the cellular trophic activity. In *Neurochemistry*; 2014.
8. Kalaria RN. Comparison between Alzheimer's disease and vascular dementia: implications for treatment. *Neurol Res.* 2003;25(6):661–4.
9. Wang J, Gu BJ, Master CL, Wang YJ. Systemic view of Alzheimer disease-insights from amyloid β metabolism beyond the brain. *Nature Rev Neurol.* 2017;13(10):612–23.
10. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, Coresh J, Albert M, Couper D, dkk. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161(11):785–93.
11. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Vicker JC. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of a recent research. *Psychogeriatrics.* 2014;2014:1–9.
12. Krabbe G, Halle A, Matyash V, Rinnenthal JL, Eom GD, Bernhardt U, dkk. Functional impairment of microglia coincides with β amyloid deposition in mice with Alzheimer-like pathology. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60921.
13. Puzzo D, Privitera L, Leznik E, Fà M, Staniszewski

- A, Palmeri A, dkk. Picomolar amyloid-beta positively modulates synaptic plasticity and memory in hippocampus. *J Neurosci*. 2008;28(53):14537-45.
14. Mackic JB, Bading J, Ghiso J, Walker L, Wisniewski T, Frangione B, dkk. Circulating amyloid-beta peptide crosses the blood brain barrier in aged monkey and contributes to Alzheimer's disease lesions. *Vascul Pharmacol*. 2002;38(6):303-13.
15. Bishop GM, Robinson SR. Physiological roles of amyloid- β and implications for its removal in alzheimer's disease. *Drugs Aging*. 2004;21(10):621-30.
16. Parihar MS, Brewewr GJ. Amyloid beta as a modulator of synaptic plasticity. *J Alzheimers Dis*. 2010;22(3):741-63.