

Asam lemak heptadekanoat sebagai diet fungsional pada Diabetes Mellitus tipe 2

Seto Priyambodo¹, Lalu Shalya KP, Anisa, Rifqie Fathiarsya Courie, I Wayan Manacika, Novita Wulandari, Agi Tri F

Abstrak

Penelitian menunjukkan bahwa fraksi plasma odd chain fatty acid/OCFA (Heptadekanoat/Margaric acid/C17) berbanding terbalik terhadap kejadian penyakit DM tipe 2, resistensi insulin serta kejadian sindrom metabolik.¹⁻³Asam lemak ini merupakan penanda untuk konsumsi dairy fat dan serat makanan, selain itu juga mempunyai peranan metabolik yang penting.⁴Stephanie et al.dalam penelitiannya menemukan bahwa asam lemak heptadekanoat dapat memperbaiki kondisi sindrom metabolik dan mengemukakan hipotesis bahwa menjauhnya manusia dari diet dengan kandungan asam lemak heptadekanoat (termasuk lemak dalam susu) dapat menjadi kontributor meningkatnya kondisi inflamatif serta rendahnya kandungan plasma asam lemak heptadekanoat dalam populasi.⁵Asam lemak heptadekanoat terlibat dalam regulasi metabolismeshort chain,medium chain dan very long chain fatty acid yang lain. Asam lemak ini dapat diubah menjadi propionyl-CoA yang dapat digunakan sebagai penyedia substrat untuk masuk ke dalam siklus asam sitrat melalui jalur succinyl-CoA (reaksi anaplerotik), dengan demikian dapat memperbaiki metabolisme energi mitokondria. Seiring dengan penuaan/aging dan stres metabolik oksidatif fungsi mitokondria mengalami penurunan sehingga ketersediaan senyawa antara anaplerotik untuk siklus asam sitrat dapat membantu optimalisasi mitokondria.

Katakunci

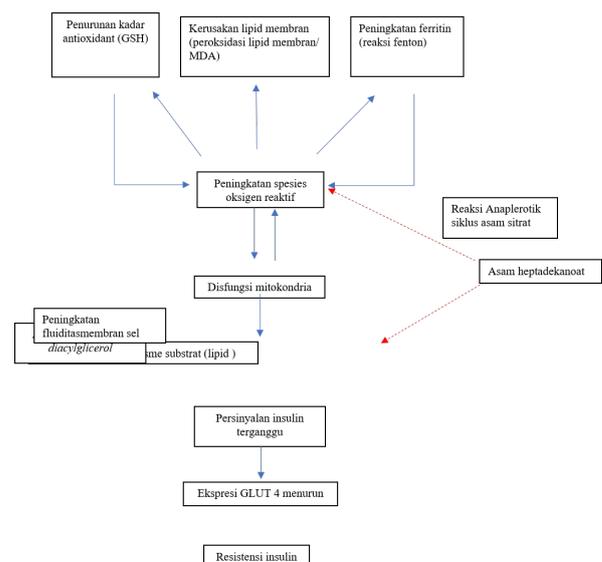
Heptadekanoat, reaksi anaplerotik, stress oksidatif, DM tipe 2

¹ Fakultas Kedokteran Universitas Mataram

*e-mail: setopriyambodo@yahoo.com

1. Pendahuluan

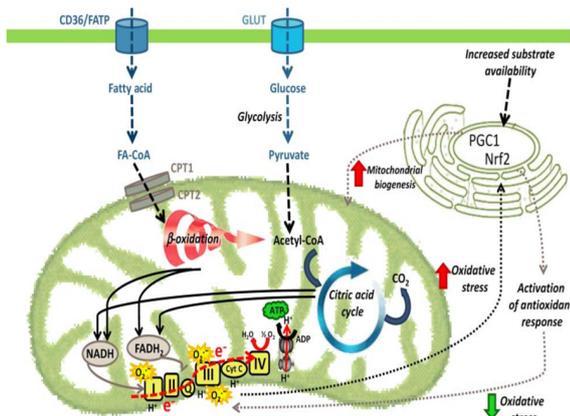
Resistensi insulin merupakan karakteristik dari DM tipe 2. Menurut Montgomery dan Turner (2015), terdapat suatu mekanisme yang menunjukkan bahwa kerusakan metabolisme oksidatif mitokondria (disfungsi mitokondria) dapat mempengaruhi sensitivitas insulin/ resistensi insulin. Disfungsi mitokondria dapat terjadi melalui penurunan biogenesis mitokondria, berkurangnya konten mitokondria dan atau penurunan kompleks rantai transpor elektron. Ketiga hal tersebut menyebabkan turunnya oksidasi substrat. Oksidasi substrat yang menurun (terutama asam lemak) menyebabkan akumulasi lipid, termasuk pengendapan mediator lipid aktif secara metabolik seperti DAG dan CER. Penimbunan DAG dan CER menghambat persinyalan insulin¹.



Garis putus = Menghambat / Mencegah kejadian

2. ROS, Disfungsi Mitokondria dan Resistensi Insulin

Mitokondria merupakan penghasil utama dari ROS. Di dalam mitokondria, terjadi reaksi antara O_2 dan elektron bocor dari kompleks I dan III rantai respiratori yang menghasilkan anion superoksida (O_2^-). Di waktu yang sama, O_2^- dapat direduksi menjadi hidrogen peroksida (H_2O_2) oleh Mn-dependent superoxide dismutase (Mn-SOD), kemudian melalui reaksi Fenton diubah menjadi radikal hidroksil (OH^-) yang lebih reaktif. Terdapat sistem ROS-scavenging enzimatik dan non-enzimatik yang melindungi sel dari serangan ROS. H_2O_2 dapat direduksi menjadi H_2O oleh catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPx) atau kelompok protein yang mengandung sistein, misalnya thioredoxins (Trx) dan peroxiredoxins (Prx). Meskipun demikian, produksi ROS yang berlebih akibat mitokondria defektif dan sistem enzim antioksidan yang tidak efisien dapat menyebabkan kerusakan oksidatif pada komponen seluler seperti DNA, terutama mtDNA, protein, dan lipid dari jaringan target pada penuaan dan penyakit yang berkaitan dengan usia. Selain itu, defek mitokondria yang disebabkan oleh mutasi mtDNA atau stres oksidatif memegang peranan penting dalam resistensi insulin atau DM².

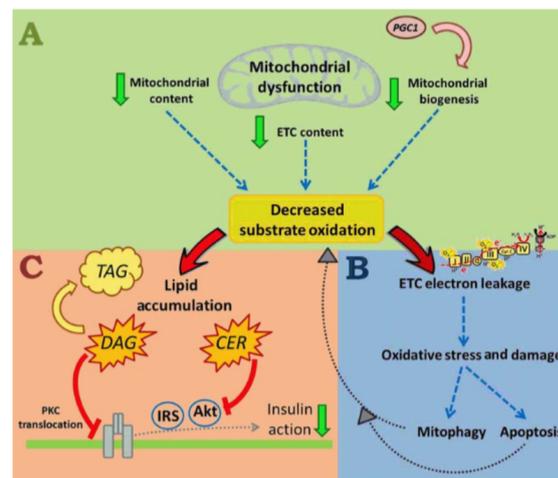


Gambar 1. Fungsi mitokondria dalam proses metabolisme termasuk fosforilasi oksidasi dan oksidasi substrat. Sumber: Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance: an Update¹

Berdasarkan gambar 1, asam lemak dan glukosa memasuki sel melalui bermacam transporter membran. Asam lemak dapat dikonversi menjadi spesies lipid 'aktif' (diacylglycerols/DAG dan ceramide/CER) maupun 'inert' (TAG) atau dapat ditransportasi memasuki mitokondria untuk mengalami oksidasi menjadi acetyl-CoA. Glukosa juga dapat dimetabolisasi dalam mitokondria menjadi acetyl-CoA. Kemudian, acetyl-CoA memasuki siklus asam sitrat dan memproduksi ekuivalen reduksi ($NADH$ dan $FADH_2$) yang mendonasikan elektron untuk pembentukan ATP pada rantai transpor elektron. Selama proses transfer elektron, O_2^- dihasilkan lalu menyebabkan stres oksidatif dan induksi potensial dari NRF-2, sehingga memicu respon aktivasi antioksidan untuk menurunkan tingkat stres oksidatif.

Banyak metode yang telah dilakukan untuk mengetahui fungsi mitokondria dalam proses seluler, sehingga hal ini menghasilkan pengertian dari disfungsi mitokondria yang berbeda-beda. Sebagai contoh, fungsi mitokondria dinilai dari perubahan kadar protein (melalui immunoblotting), kadar mRNA dari marker mitokondria (melalui PCR atau pendekatan microarray), aktivitas enzimatik dari komponen penting oksidasi yang dijalankan oleh mitokondria, atau bentuk dan ukuran mitokondria (melalui mikroskop elektron) dan oksidasi substrat. Oleh karena itu, beberapa peneliti mendefinisikan disfungsi mitokondria sebagai penurunan aktivitas mitokondria dan fosforilasi oksidatif, sementara peneliti lain mengacu pada berkurangnya konten mitokondria atau produksi ROS¹.

Menurut Montgomery dan Turner (2014), terdapat suatu mekanisme yang menunjukkan bahwa kerusakan metabolisme oksidatif mitokondria (disfungsi mitokondria) dapat mempengaruhi sensitivitas insulin. Hal ini dijelaskan dalam gambar 2.



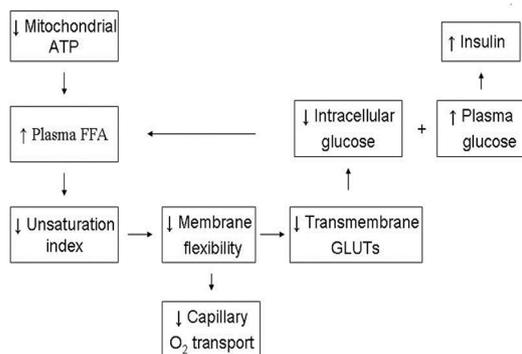
Gambar 2. Disfungsi mitokondria dan dampaknya terhadap kerja insulin. Sumber: Mitochondrial Dysfunction and Insulin Resistance: an Update¹

Disfungsi mitokondria dapat terjadi melalui penurunan biogenesis mitokondria, berkurangnya konten mitokondria dan/atau penurunan kompleks rantai transpor elektron. Ketiga hal tersebut menyebabkan turunnya oksidasi substrat. Oksidasi substrat yang menurun (terutama asam lemak) menyebabkan akumulasi lipid, termasuk pengendapan mediator lipid aktif secara metabolik seperti DAG dan CER. DAG dan CER menghambat persinyalan insulin. Melalui aktivasi protein kinase C (PKC), DAG dipindahkan menuju membran plasma dan menghambat kerja reseptor insulin. Sementara itu, CER bekerja melalui inhibisi protein kinase Akt.

Selain menyebabkan akumulasi lipid, penurunan oksidasi substrat juga berdampak pada aliran elektron melalui rantai transpor elektron. Pada proses tersebut, terjadi perembesan elektron menuju oksigen sehingga terbentuk formasi O_2^- . O_2^- dan ROS lain merusak berbagai komponen mitokondria dan seluler (termasuk kerusakan oksidatif pada mtDNA, peroksidasi lipid, dan agregasi

protein), kemudian berakhir pada proses mitofagi (pe-
musnahan mitokondria yang rusak untuk mencegah ke-
matian sel) atau apoptosis untuk tingkat stres yang lebih
tinggi. Melalui mitofagi, jumlah mitokondria menurun
sehingga oksidasi substrat menurun dan memperburuk
akumulasi lipid¹.

3. Membran Fluiditas dan Resistensi Insulin



Bagan 1. langkah hipotetis dalam kejadian resistensi insulin pada diabetes mellitus tipe 2³.

Dari bagan 1 diatas dapat dijelaskan bahwa penu-
runan sintesis ATP mitokondria pada otot rangka karena
penurunan aktivitas/difungsi mitokondriamerupakan
kejadian awal yang mendorong lipogenesis hepatic. Hal
ini menyebabkan peningkatan bertahap asam lemak be-
bas plasma untuk menghasilkan lebih banyak energi
(dalam bentuk ATP), yang mengakibatkan pergeseran
dari rantai lemak jenuh ke rantai lemak yang tak jenuh
(penurunan indeks unsaturasi pada fosfolipid membran)
sertapeningkatan kekakuan membran yang menghasil-
kan penurunan penyisipan insulin-independen GLUTs ke
dalam membran plasma dan penurunan fusi dari GLUT4
yang merupakan insulin dependen pada membran plas-
ma. Efeknya adalah penurunan glukosa pada sel-sel
yang menyebabkan stimulus lebih lanjut untuk produksi
asam lemak hati.Pada pengurangan GLUTs, konsentrasi
glukosa plasma meningkat bersamaan merangsang pank-
reas untuk pengeluaran insulin. Setelah itu, kegagalan
pada sel β pankreas menyebabkan terjadinya penurunan
sekresi insulin sehingga menyebabkan terjadinya resi-
stensi insulin dan intoleransi glukosa, peristiwa ini dapat
menyebabkan terjadinya penyakit diabetes mellitus tipe
2³.

4. Asam Lemak Heptadekanoat sebagai Nutrisi Fungsional pada DM Tipe 2

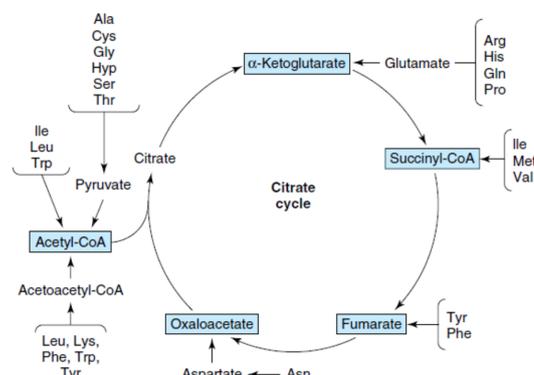
4.1 Metabolisme asam lemak heptadekanoat
Dari total asam lemak plasma manusia, lebih dari 99%
merupakan asam lemak rantai genap (untuk panjang ran-
tai karbon 2-26). Sementara itu ditemukan sedikit asam

lemak rantai ganjil pada jaringan manusia dan hanya
ada empat jenis yang dapat diidentifikasi secara signifi-
kan, yaitu C15:0, C17:0, C17:1 dan C23:0. Asam lemak
tersebut berkontribusi dalam beberapa hal, yaitu sebagai
standar internal kuantitatif, *biomarker* dalam penilaian
asupan makanan, bukti dari teori jalur metabolik endo-
gen alternatif, dan *biomarker* penyakit jantung koroner
dan DM tipe 2.

Dalam suatu observasi, dinyatakan bahwa sebagian
besar OCS-FAs berasal dari lemak produk susu. Pada
susu sapi, hanya terdapat 1,2% asam heptadekanoat di-
hitung dari keseluruhan lemak total. Pada fosfolipid
plasma, konsentrasi dari asam heptadekanoat sebanyak
0,41%. Asam lemak ini bisa berasal dari VLCFA seperti
C:25. Menurut beberapa penelitian, konsumsi asam hep-
tadekanoat dapat mengurangi resiko terkena diabetes
melitus tipe 2 Asam lemak ini diproduksi dalam jum-
lah besar oleh fermentasi mikroba pada rumen (bagian
lambung ternak ruminansia, seperti sapi, kambing, dan
domba) dan lipogenesis de-novo mikroba yaitu kondens-
sasi berulang malonyl-CoA dengan acetyl-CoA sebagai
senyawa awal. Kondensasi tersebut terutama mengha-
silkan asam heksadekanoat(C16:0) dan asam oktade-
kanoat (C18:0). Mikroba tertentu dapat memproduksi
C17:0, dimana asam propionat ditangkap oleh proto-
zoa/bakteri di rumen dan digunakan dalam lipogenesis
de-novo. Pembentukan OCS-FAs juga dapat terjadi de-
ngan cara pelepasan α -carbon, melalui konversi C16:0
atau C18:0 (produk akhir lipogenesis de-novo) menjadi
asam lemak hidroksil lalu diikuti dengan dekarboksilasi
untuk menghasilkan C15:0 atau C17:0⁴.

4.2 Reaksi anaplerotik pada siklus krebs

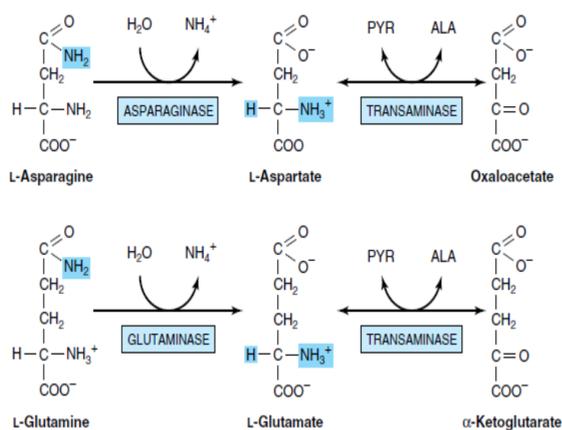
Untuk dapat berjalannya reaksi siklus krebs dengan ada-
nya asetil koA yang berlebih pada diabetes mellitus
diperlukan substrat berupa oksaloasetat . Hal ini agar
asetil koA yang terbentuk dapat bergabung dengan oksa-
loasetat dan melanjutkan keberlanjutan siklus, sehingga
suplai energi tetap terjaga(tidak terjadi disfungsi mito-
kondria) mitokondria .



Bagan 3. Asam amino pada siklus krebs⁵

4.3 Fungsi asam lemak heptadekanoat :reaksi anaplerotik dan fluiditas membran

Terdapat tiga manfaat metabolik dari asam heptadekano-
at, yaitu : 1). berfungsi sebagai substrat untuk sintesis



Bagan 4. Rangka karbon asparagin, aspartate sebagai pembentuk oksaloasetat dan glutamin, glutamate sebagai pembentuk ketoglutarate⁵

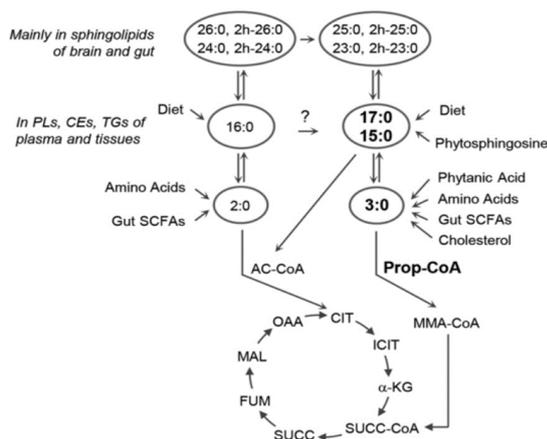
VLCFA ganjil glikosfer untuk glikosphingolipid di otak dan di tempat lain, 2). menyediakan anaplerotik intermediet untuk CAC dengan konversi ke propionyl-CoA selanjutnya ke succinyl-CoA dan 3). mengeluarkan asam propionat berlebih dari sirkulasi⁴.

Studi terkini berdasarkan EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) InterAct, diketahui hubungan antara C17:0 dan DM tipe 2 dengan menyebutkan bahwa OCS-FAs dari fosfolipid plasma memiliki hubungan terbalik dengan penyakit ini⁶.

Menurut Venn-Watson et al. (2015) dalam penelitiannya, penambahan intake C:17 pada lumba-lumba bottlenose sebanyak 1700 mg/hari selama 24 minggu menunjukkan perubahan pada kadar ferritin pada lumba-lumba kelompok 1 dari 3.289 – 726 ng/ml dan pada lumba-lumba kelompok 2 dari 17.400-11.512 ng/ml. Selain dari penurunan ferritin, kadar glukosa dan trigliserida juga mengalami penurunan rata-rata dari 23 – 6 mg/dL dan 81-21 mg/dL. Kadar insulin juga ikut menurun dari 18 – 2 μ/ml. Penurunan ferritin, glukosa, dan trigliserida terjadi pada minggu ke 3 setelah pemberian C:17 dan kadar insulin kembali normal pada minggu ke 24.

Asam heptadekanat yang merupakan OCFA akan jarang digunakan dalam proses beta oksidasi, hal ini karena asam lemak dengan ikatan genap yang lebih banyak digunakan dalam beta oksidasi. Saat asam lemak ini dibeta oksidasi akan dihasilkan 1 asam propionat yang akan dirubah menjadi propionil-CoA dan beberapa asetil-CoA. Propionil-CoA berikutnya akan diubah ke metilmalonil-CoA dan dirubah lagi menjadi suksinil-CoA⁴.

Terdapat beberapa enzim yang berperan dalam proses ini ada propionil-coA karboksilase dan metilmalonil-CoA mutase. Dalam pengaktifan propionil-CoA karboksilase diperlukan biotin (Wongkittichote, Mew dan Chapman, 2017). Propionil-CoA karboksilase akan mengubah asam propionat menjadi metilmalonil-CoA. Metilmalonil-CoA mutase berfungsi untuk mengubah metilmalonil-CoA menjadi suksinil-CoA^{4,7}. Dengan



Bagan 2. Penggunaan propionil coA dalam siklus asam sitrat⁴

adanya asam propionat, siklus asam sitrat akan tetap berjalan melalui jalur suksinil-CoA. Selain untuk terus menjalankan siklus asam sitrat, asam propionat juga menghambat proses lipolisis pada jaringan lemak sehingga pemecahan trigliserida tidak terjadi. Dengan adanya hambatan pada proses lipolisis, akumulasi lemak ektopik seperti diasilgliserol dan ceramide akan berkurang⁸. Asam propionat yang dipecah dari asam heptadekanat juga bisa menghambat produksi dari beberapa faktor inflamasi seperti TNF-α dan kemokin. Karena fungsinya tersebut, asam propionat bisa mengurangi sel-sel imun yang menginfiltrasi jaringan lemak dan mengurangi inflamasi⁹.

Asam heptadekanat (C17:0) telah terbukti memiliki hubungan positif dengan kesehatan yang berhubungan dengan beberapa etiologi penyakit, dari beberapa penelitian menjelaskan bahwa asam heptadekanat (C17:0) memiliki hubungan dengan penurunan risiko untuk mengembangkan penyakit metabolik seperti diabetes melitus tipe 2, multipel sklerosis dan penyakit jantung koroner dengan menganggap bahwa asam lemak ini dapat meningkatkan fluiditas membran ke tingkat yang sama dengan asam lemak tak jenuh ganda, sehingga OCS-FAs (C15:0 dan C17:0) penting untuk memenuhi kisaran homeostasis yang kompatibel dengan persyaratan fungsionalitas membran yang diperlukan⁶.

Daftar Pustaka

1. Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocrine connections*. 2015;4(1):R1–R15.
2. Wang CH, Chi KT, Wei YH. Mitochondrial dysfunction in insulin insensitivity and type 2 diabetes and new insights for their prevention and management. *Insulin Resistance*. 2012;p. 27.
3. NM Weijers R. Lipid composition of cell membranes and its relevance in type 2 diabetes mellitus. *Current diabetes reviews*. 2012;8(5):390–400.

4. Pfeuffer M, Jaudszus A. Pentadecanoic and heptadecanoic acids: multifaceted odd-chain fatty acids. *Advances in Nutrition*. 2016;7(4):730–734.
5. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Illustrated Biochemistry*. New York: Mc Graw Hill; 2003.
6. Jenkins B, West J, Koulman A. A review of odd-chain fatty acid metabolism and the role of pentadecanoic acid (C15: 0) and heptadecanoic acid (C17: 0) in health and disease. *Molecules*. 2015;20(2):2425–2444.
7. Wongkittichote P, Mew NA, Chapman KA. Propionyl-CoA carboxylase—a review. *Molecular genetics and metabolism*. 2017;122(4):145–152.
8. Heimann E, Nyman M, Degerman E. Propionic acid and butyric acid inhibit lipolysis and de novo lipogenesis and increase insulin-stimulated glucose uptake in primary rat adipocytes. *Adipocyte*. 2015;4(2):81–88.
9. Al-Lahham S, Roelofsen H, Rezaee F, Weening D, Hoek A, Vonk R, et al. Propionic acid affects immune status and metabolism in adipose tissue from overweight subjects. *European journal of clinical investigation*. 2012;42(4):357–364.