

Correlation Between Arterial Stiffness and Plasma Endothelin-1 Concentration in Man with Obesity

Adrianus Kosasih, Oktavia Lilyasari, Richard Indra Gunawan,
Librantoro, Nur Haryono, Ismoyo Sunu

Background. Obesity is associated with increase arterial stiffness and elevated plasma endothelin-1 concentration. However, there is still conflicting data regarding the effect of obesity on arterial stiffness and plasma endothelin-1 concentration.

Objective. The purpose of the current study was to assess this effect and analyze whether there was correlation between arterial stiffness indices and plasma endothelin-1 concentration.

Methods. The design of the study was cross sectional study that compare and correlate arterial stiffness and plasma endothelin-1 concentration between obesity group (n=40) and normoweight group (n=40). Obesity was defined as body mass index = 25 kg/m². Arterial stiffness was assessed by measuring carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) dan β stiffness index (β) non-invasively using ultrasound method. Endothelin-1 was measured by ELISA.

Results. There was no significant difference regarding PWV between obesity and normoweight group (mean \pm SD: 809.44 \pm 137.77 versus 850.96 \pm 211.60 cm/s, p=NS), but β was significantly higher in obese group (8.79 \pm 3.15 versus 7.28 \pm 1.96, p=0.012). PWV and β correlated significantly with age (PWV: r=0.446, p<0.001, β : r=0.354, p=0.001), but only β correlated with body mass index (r=0.282, p=0.011) and waist circumference (r=0.312, p=0.005). There was no significant difference between obesity and normoweight group regarding plasma endothelin-1 concentration (0.94 \pm 0.26 versus 0.95 \pm 0.18 pg/dl, p=NS). There are no significant correlations between PWV/ β and plasma endothelin-1 concentration.

Conclusions. These findings suggest that the effect of obesity on arterial stiffness is not uniformly seen throughout all arterial region. Obesity impact on carotid artery is greater than its impact on aorta, and this impact on arterial stiffness is not mediated by endothelin-1.

(J Kardiol Ind 2007;28:237-245)

Keywords: obesity, arterial stiffness, endothelin-1

Department of Cardiology and Vascular Medicine, Faculty of Medicine
- University of Indonesia
National Cardiac Center, Harapan
Kita, Jakarta

Korelasi Kekakuan Arteri Dengan Kadar Endothelin-1 Plasma pada Laki-laki Obesitas

Adrianus Kosasih, Oktavia Lilyasari, Richard Indra Gunawan, Librantoro, Nur Haryono, Ismoyo Sunu

Latar belakang. Obesitas dihubungkan dengan peningkatan kekakuan arteri dan kadar endothelin-1 plasma, namun masih terdapat kontroversi mengenai efek obesitas terhadap kedua hal ini. Tujuan penelitian ini untuk melihat efek obesitas terhadap kekakuan arteri dan kadar endothelin-1 plasma serta melihat apakah terdapat korelasi antara kekakuan arteri dan kadar endothelin-1 plasma.

Metode. Desain penelitian adalah penelitian potong lintang yang membandingkan dan mengkorelasikan kekakuan arteri dan kadar endothelin-1 plasma antara kelompok obesitas ($n=40$) dengan kelompok berat badan normal ($n=40$). Obesitas didefinisikan sebagai indeks massa tubuh ≥ 25 kg/m². Kekakuan arteri dinilai dengan mengukur *carotid-femoral pulse wave velocity* (PWV) dan β *stiffness index* (β) secara non invasif dengan ultrasonografi. Endothelin-1 diperiksa menggunakan metode ELISA.

Hasil. Tidak terdapat perbedaan PWV bermakna di antara kelompok obesitas dan berat badan normal (mean \pm SD : 809.44 \pm 137.77 versus 850.96 \pm 211.60 cm/detik, $p=NS$), namun terdapat perbedaan β yang bermakna di antara kedua kelompok (8.79 \pm 3.15 versus 7.28 \pm 1.96, $p=0.012$). Baik PWV maupun β berkorelasi positif dengan usia (PWV: $r=0.446$, $p<0.001$, β : $r=0.354$, $p=0.001$), namun hanya β yang berkorelasi dengan indeks massa tubuh ($r=0.282$, $p=0.011$) dan lingkar perut ($r=0.312$, $p=0.005$). Tidak terdapat perbedaan bermakna kadar endothelin-1 plasma pada kelompok obesitas dan berat badan normal (0.94 \pm 0.26 versus 0.95 \pm 0.18 pg/dl, $p=NS$). Tidak terdapat korelasi antara PWV dan β dengan kadar endothelin-1 plasma.

Kesimpulan. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa efek obesitas pada kekakuan arteri tidak tersebar secara uniform pada seluruh region arteri. Obesitas memberikan dampak yang lebih besar pada arteri karotis dibandingkan aorta, dan tampaknya efek obesitas pada kekakuan arteri tidak dimediasi oleh endothelin-1.

Kata kunci: obesitas, kekakuan arteri, endothelin-1

Konsensus lama menganggap peningkatan risiko kardiovaskular pada obesitas disebabkan terutama akibat peningkatan insiden faktor risiko yang lain, dan bukan karena derajat obesitas itu sendiri. Tetapi,

penelitian jangka panjang menunjukkan bahwa obesitas merupakan prediktor independen risiko kardiovaskular dan atau mortalitas yang signifikan baik pada laki-laki maupun perempuan. Seseorang dengan obesitas atau berat badan berlebih memiliki peningkatan risiko morbiditas dan mortalitas serta penurunan angka harapan hidup.¹⁻³

Berat badan berlebih dan obesitas menjadi predisposisi berbagai komplikasi kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner, gagal jantung, stroke dan kematian mendadak. Beberapa mekanisme, baik molekular maupun hemodinamik, dianggap ber-

Alamat korespondensi:

dr. Adrianus Kosasih
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional Harapan Kita, Jakarta

tanggung jawab mendasari efek buruk obesitas terhadap sistem kardiovaskular. Diantaranya yang saat ini menjadi perhatian adalah, bahwa obesitas mempercepat terjadinya kekakuan dinding arteri (*arterial stiffness*).⁴⁻⁶

Kekakuan dinding arteri atau bertambah kakunya dinding arteri dipengaruhi secara struktural (komposisi kolagen-elastin) maupun selular (keseimbangan vasodilator-vasokonstriktor), dan dipengaruhi pula oleh faktor-faktor ekstrinsik seperti garam, inflamasi dan hormon-hormon.⁷⁻¹⁰ Seiring dengan bertambahnya usia, kekakuan dinding arteri akan meningkat atau dengan kata lain berkurang elastisitasnya.^{11,12} Di samping proses normal yang terjadi pada penuaan, terdapat beberapa kondisi yang dapat mempercepat proses bertambah kakunya dinding arteri ini, diantaranya hipertensi, merokok, resistensi insulin, diabetes mellitus (DM), obesitas dan penyakit ginjal.^{4,11-13}

Perubahan-perubahan pada vaskulatur arteri ini berperan penting terhadap hemodinamik kardiovaskular. Berkurangnya elastisitas arteri pada proses penuaan mudah dilihat dengan timbulnya hipertensi sistolik (*isolated systolic hypertension*, ISH) dan bertambah lebarnya tekanan nadi (*pulse pressure*, PP).¹⁴ Perubahan struktural dan fungsional yang menyeluruh dari sistem arterial akan menyebabkan perubahan pada aliran darah regional, berkembangnya aterosclerosis dan abnormalitas mikrovaskular yang timbul dengan semakin lanjutnya usia.¹⁵

Kekakuan dinding arteri merupakan petunjuk peningkatan risiko kardiovaskular, diantaranya adalah infark miokardium, gagal jantung, mortalitas total dan juga stroke serta penyakit ginjal.¹⁶⁻²³ Dan hal ini telah diteliti pada berbagai kelompok populasi, seperti penyakit ginjal terminal, hipertensi, usia tua, diabetes, pasien penyakit jantung koroner, pasca intervensi koroner perkutan maupun populasi umum. Dari berbagai penelitian ini didapatkan bahwa, manifestasi kekakuan arteri merupakan prediktor independen untuk kejadian kardiovaskular, stroke dan mortalitas.^{17,19,21,24} Pengukuran-pengukuran yang mewakili kekakuan arteri seperti PP dan velositi gelombang nadi (*pulse wave velocity*, PWV) merupakan prediktor independen terhadap insiden kejadian kardiovaskular tadi. Bahkan, sebagai prediktor, PP lebih superior dibanding tekanan darah sistolik (*systolic blood pressure*=SBP), tekanan darah diastolik (*diastolic blood pressure*=DBP) maupun tekanan rerata arteri (*mean arterial pressure*= MAP).^{12,16,18}

Seperti yang ditunjukkan oleh Wildman et al., perubahan berat badan akan diikuti dengan perubahan pada kekakuan arteri. Pertambahan berat akan diikuti peningkatan PWV yang berarti terdapat progresi kekakuan arteri, dan sebaliknya penurunan berat badan akan disertai regresi kekakuan arteri. Hubungan ini independen terhadap variabel-variabel lain termasuk tekanan darah.²⁵ Sjostrom et al., memperlihatkan bahwa peningkatan PP pada penderita obesitas dapat dimodifikasi dengan operasi gaster untuk menurunkan berat badan.²⁶

Walaupun hubungan antara kelebihan berat badan/obesitas dengan kekakuan arteri tampak kuat, tetapi fisiopatologi yang menghubungkan keduanya masih banyak dipertanyakan. Berat badan dihubungkan dengan kekakuan arteri melalui berbagai jalur seperti resistensi insulin dan inflamasi.²⁷⁻³⁴ Salah satu kemungkinan lain adalah adanya pengaruh obesitas terhadap tonus sel otot polos vaskular (*vascular smooth muscle cell*=VSMC). Beberapa faktor yang mempengaruhi tonus VSMC adalah aktivitas simpatis, hormon vasoaktif dalam sirkulasi, molekul pro/anti inflamasi, *reactive oxygen species* (ROS), vasodilator lokal (*nitric oxide*, prostasiklin) dan vasokonstriktor lokal yaitu angiotensin II dan endothelin-1.^{25,35} Endothelin 1 (ET-1) adalah suatu peptida asam amino yang dihasilkan langsung oleh sel endotel, dan merupakan vasokonstriktor VSMC lokal yang paling penting di samping bersifat mitogen pada sel otot polos. Penelitian yang dilakukan McEniery et al. menunjukkan bahwa produksi ET-1 endogen secara langsung meregulasi PWV arteri besar dan menyimpulkan bahwa kondisi-kondisi yang menyebabkan upregulasi ET-1 akan menyebabkan peningkatan kekakuan arteri.²⁶

Obesitas telah dihubungkan dengan meningkatnya aktivitas ET-1. Penelitian oleh Cardillo et al., menunjukkan bahwa pada pasien hipertensi, peningkatan indeks massa tubuh (IMT) dihubungkan dengan peningkatan aktivitas ET-1, sedangkan Mather et al. melaporkan hal yang sama pada pasien DM tipe 2.^{25,36} Disamping itu, leptin yang sering ditemukan dalam konsentrasi tinggi pada obesitas merupakan zat yang dapat menginduksi ET-1.³⁷ Pada penelitian mengenai hipertrofi kardiomiosit, leptin yang merupakan produk *ob* yang diproduksi oleh sel adiposa, berpengaruh terhadap sel kardiomiosit melalui ROS dan ET-1.³⁸

Pada penelitian ini akan diteliti efek obesitas terhadap kekakuan arteri pada laki-laki Indonesia, serta apakah status elastisitas arteri itu berkorelasi dengan kadar endothelin-1 plasma atau tidak.

Bahan dan Cara

Penelitian dilakukan dengan desain potong lintang terhadap 80 orang subyek laki-laki yang dibagi menjadi 2 kelompok, kelompok obesitas (BBO, n=40) dan kelompok berat badan normal (BBN, n=40). Kriteria inklusi adalah laki-laki berat badan normal atau obesitas, usia 35-55 tahun, dan bersedia menjalani pemeriksaan vaskular, ekokardiografi dengan mengisi dan menandatangani formulir persetujuan. Sedangkan pasien-pasien dengan hipertensi, riwayat gagal jantung, penyakit jantung koroner, katup, dan bawaan dieksklusi dari penelitian ini. Di samping itu, pasien-pasien dengan riwayat penyakit sistim organ lain seperti DM, asma, kelainan ginjal dan hati, tidak diikutsertakan.

Berat badan akan dikelompokkan menjadi 2 kelompok berdasarkan nilai IMT dan lingkaran perut (yang akan menggunakan kriteria Asia Pasifik tahun 2004). Dimasukkan kelompok berat badan normal (BBN) jika mempunyai IMT < 25 kg/m². Sedangkan kelompok obesitas jika mempunyai IMT ≥ 25 kg/m². Obesitas sentral jika lingkaran perut ≥ 90 cm (subyek laki-laki).

Kekakuan arteri diukur menggunakan *carotid-femoral pulse wave velocity* (*carotid-femoral PWV*) dan indeks β *stiffness* secara non invasif dengan ultrasonografi menggunakan alat Aloka Prosound α 10. PWV adalah jarak antara tempat pengambilan pengukuran Doppler di karotis dan femoral dibagi perbedaan waktu gelombang tiba (*transit time*). Waktu gelombang tiba di karotis dan femoral di-*gating* menggunakan gelombang R pada EKG. Indeks β *stiffness* dihitung dengan rumus $\beta = \ln(Ps/Pd)/[(Dd-Ds)/Dd]$, Ps = tekanan darah sistolik, Pd = tekanan darah diastolik, Ds = diameter lumen arteri karotis saat sistolik, Dd = diameter lumen arteri karotis saat diastolik.

Kadar ET-1 plasma diperiksa menggunakan metode ELISA, menggunakan Reagen Human Endothelin-1 Immunoassay dari R & D Systems. Pemeriksaan kekakuan arteri, pengukuran tekanan darah dan pengambilan sampel plasma darah dilakukan dengan jarak waktu sesingkat mungkin.

Data disajikan dalam nilai rerata ± simpang baku atau median (persentil 25 dan 75) untuk data kontinu dan nilai proporsi untuk data kategorikal. Analisis statistik untuk tes korelasi akan menggunakan *Pearson Correlation Test*.

Hasil penelitian

Karakteristik subyek penelitian dapat dilihat pada **Tabel 1**. Kedua kelompok tidak memiliki perbedaan dari segi usia, tekanan darah maupun gula darah puasa. Tetapi ada perbedaan profil lipid kedua kelompok, kelompok BBO memiliki kadar kolesterol total, LDL dan trigliserida yang lebih tinggi dibanding BBN.

Indeks kekakuan arteri yang diperiksa (**Tabel 2**) yaitu PWV tidak menunjukkan perbedaan bermakna

Tabel 1. Karakteristik dasar subyek penelitian

Variabel	BBN (n=40) Mean ± SD	BBO (n=40) Mean ± SD	p
Umur (tahun)	42.38 ± 5.52	42.70 ± 4.87	NS
Berat badan (kg)	56.71 ± 6.55	78.10 ± 7.54	<0,001
Tinggi badan (cm)	165.40 ± 5.07	165.88 ± 5.83	NS
Indeks Massa Tubuh (kg/cm ²)	20.45 ± 1.82	28.28 ± 2.06	<0,001
Lingkar perut (cm)	76.15 ± 5.36	96.60 ± 5.44	<0,001
Waist Hip Ratio (%)	0.84 ± 0.41	0.93 ± 0.04	<0,001
TD Sistolik (mmHg)	113.25 ± 7.21	117.25 ± 7.33	NS
TD Diastolik (mmHg)	73.88 ± 6.15	77.16 ± 5.76	NS
MAP (mmHg)	89.49 ± 5.44	86.99 ± 5.70	NS
Kolesterol total (mg/dl)	178.05 ± 32.79	206.25 ± 39.39	<0,001
HDL (mg/dl)	48.05 ± 11.14	43.80 ± 21.62	NS
LDL (mg/dl)	111.83 ± 26.12	125.93 ± 33.23	0,04
Trigliserida (mg/dl)	92.25 ± 48.27	183.88 ± 123.78	<0,001
Gula darah puasa (mg/dl)	91.85 ± 7.58	93.78 ± 10.52	NS
Endothelin-1 plasma (pg/dl)	0.95 ± 0.18	0.94 ± 0.26	NS

Tabel 2. Indeks pengukuran kekakuan arteri

Variabel	BB normal (n=40) Mean ± SD	Obesitas (n=40) Mean ± SD	p
Pulse Wave Velocity (PWV) (cm/s)	850.96 ± 211.60	809.44 ± 137.77	NS
β <i>stiffness index</i>	7.28 ± 1.96	8.79 ± 3.15	0.012

di antara kelompok berat badan normal dan obesitas (850.96 ± 211.60 cm/detik v.s. 809.44 ± 137.77 cm/detik, $p=NS$). Sedangkan indeks β stiffness (β) menunjukkan perbedaan bermakna diantara kedua kelompok (7.28 ± 1.96 v.s. 8.79 ± 3.15 , $p=0.012$).

Bila indeks-indeks pengukuran kekakuan arteri ini dikorelasikan dengan ukuran massa tubuh (Tabel 3) didapatkan bahwa, b memiliki korelasi positif lemah dengan IMT maupun lingkar perut ($r=0.282$, $p=0.011$; $r=0.312$, $p=0.005$), korelasi ini tidak ditemukan antara PWV dengan IMT maupun lingkar perut. Baik PWV maupun β memiliki korelasi positif dengan usia. Tak terdapat korelasi antara PWV dengan β pada kelompok berat badan normal, tetapi pada kelompok obesitas terdapat korelasi positif (Tabel 4). Dalam penelitian ini pada kelompok obesitas tidak ditemukan korelasi baik antara PWV maupun β dengan IMT atau lingkar perut (Tabel 5).

Tabel 3. Korelasi PWV dan β dengan IMT, lingkar perut dan usia

	Unadjusted		Age-adjusted	
	r	p	R	P
PWV – IMT	- 0.068	NS	-	-
PWV – lingkar perut	- 0.082	NS	-	-
PWV – usia	0.446	<0.001	-	-
β – IMT	0.282	0.011	0.275	0.009
β – lingkar perut	0.312	0.005	0.292	0.005
β – usia	0.354	0.001	-	-

Tabel 4. Korelasi PWV dengan β pada kelompok obesitas dan berat badan normal

	r	P
PWV – β^*	0.193	NS
PWV – β^{**}	0.316	<0.05

* Kelompok obesitas dan berat badan normal

** Kelompok obesitas

Tabel 5. Korelasi PWV dan β dengan IMT dan lingkar perut pada kelompok obesitas

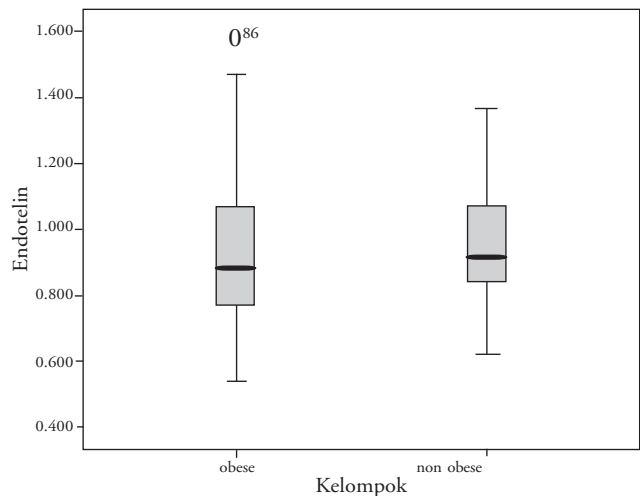
	r	P
PWV – IMT	0.248	NS
PWV – lingkar perut	0.291	NS
β – IMT	0.098	NS
β – lingkar perut	0.179	NS

Hasil pemeriksaan ET-1 plasma tidak menunjukkan perbedaan bermakna di antara kelompok berat badan normal dan obesitas (mean : 0.95 ± 0.18 pg/dl v.s. 0.94 ± 0.26 pg/dl, $p=NS$).

Dari hasil penelitian didapat pula bahwa indeks-indeks pengukuran arteri tidak memiliki korelasi dengan kadar endothelin-1 plasma.

Diskusi

Penelitian ini meneliti hubungan antara obesitas, kekakuan arteri dan kadar endothelin-1 plasma. Karakteristik subyek dasar menunjukkan kedua kelompok penelitian tidak menunjukkan perbedaan



Gambar 1. Kadar endothelin-1 plasma (median) antara kelompok obesitas dan berat badan normal

Tabel 9. Korelasi antara indeks pengukuran kekakuan arteri dengan kadar ET-1 plasma pada kelompok obesitas dan berat badan normal

	r	p
PWV – ET-1	0.131	NS
β – ET-1	0.124	NS

Tabel 10. Korelasi antara indeks pengukuran kekakuan arteri dengan kadar ET-1 plasma pada kelompok obesitas

	r	P
PWV – ET-1	0.223	NS
β – ET-1	0.159	NS

bermakna dari segi usia, tekanan darah sistolik dan tekanan darah diastolik yang seperti telah diketahui memiliki pengaruh terhadap kekakuan arteri. Sesuai dengan pembagian kelompok, kedua kelompok berbeda bermakna dalam hal berat badan, IMT, lingkar perut, dan *waist-hip ratio*. Di samping itu kelompok obesitas juga memiliki kadar kolesterol total, kolesterol LDL dan trigliserid yang lebih tinggi dibandingkan kelompok berat badan normal.

Pada penelitian ini indeks-indeks pengukuran kekakuan arteri memberi hasil yang berbeda. Kedua indeks pengukuran kekakuan arteri (*carotid-femoral PWV* dan *beta stiffness index*) konsisten dengan penelitian-penelitian lain berkorelasi positif dengan usia, tetapi PWV tidak menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok BBN dan kelompok BBO, sedangkan *beta stiffness index* (β) menunjukkan perbedaan bermakna. Lebih jauh lagi, PWV pada penelitian ini tidak memiliki korelasi baik dengan IMT maupun lingkar perut, sedangkan β memiliki korelasi positif baik dengan IMT maupun lingkar perut. Hal ini berbeda dengan beberapa penelitian terdahulu. Wildman et al., dengan menggunakan pengukuran PWV aorta mendapatkan berat badan merupakan salah satu prediktor independen kekakuan aorta yang telah memberi efek pada kekakuan aorta bahkan pada usia 20 tahun. Di samping itu, peneliti yang sama menemukan bahwa penambahan atau pengurangan berat akan memberikan efek pada kekakuan aorta.^{4,25}

Terdapat beberapa kemungkinan mekanisme yang mendasari perbedaan pengukuran menggunakan PWV atau β pada penelitian ini. Walaupun PWV dan β menunjukkan kekakuan arteri besar, tapi keduanya merujuk pada segmen yang berlainan. *Carotid-femoral PWV* lebih menunjukkan status kekakuan aorta sedangkan β menunjukkan kekakuan arteri karotis. Penelitian ini menegaskan bahwa tampaknya terdapat ketidakseragaman segmen arteri yang mula-mula dipengaruhi oleh obesitas. Walaupun obesitas memiliki efek sistemik terhadap pembuluh darah, tapi kekakuan arteri tidak tersebar secara merata sepanjang dinding arteri.³⁹ Penelitian pada populasi lain (DM) yang dilakukan Kimoto et al. pada tahun 2003 memperlihatkan bahwa DM memiliki dampak yang lebih besar pada PWV arteri sentral (jantung-karotis dan jantung-femoral) dibandingkan PWV arteri perifer (jantung-brachial dan femoral-ankle) dan menyimpulkan bahwa faktor-faktor yang berbeda terlibat dalam perbedaan PWV pada regio arteri yang berbeda.⁴⁰

Dalam studi ini, PWV dan β pada kelompok gabungan BBN+BBO tidak memiliki korelasi, tapi pada kelompok BBO saja PWV dan β memiliki korelasi dengan kemaknaan *borderline* ($r=0.316$, $p<0.05$). Apakah di antara pembuluh sentral sendiri (aorta dan karotis) terdapat perbedaan dalam timbulnya kekakuan arteri? Paini et al. pada tahun 2006, melakukan penelitian yang membandingkan efek hipertensi dan hipertensi+DM pada kekakuan aorta dan karotis dibandingkan dengan subyek normotensi. Pada penelitiannya, Paini menyimpulkan bahwa baik kekakuan aorta maupun kekakuan karotis memberikan informasi dampak penuaan pada arteri besar yang sama pada subyek normal. Tetapi dengan adanya faktor risiko (hipertensi dan DM) kedua indeks kekakuan arteri besar ini memiliki perbedaan, aorta menjadi lebih cepat kaku dibandingkan arteri karotis.⁴¹ Perbedaan kekakuan regional ini dapat pula diobservasi pada penelitian kali ini. Hanya kontras dengan penelitian yang dilakukan Paini, pada penelitian ini obesitas hanya mempengaruhi kekakuan pada arteri karotis dan tidak pada aorta. Sehingga timbul dugaan faktor risiko yang berlainan akan mengakibatkan preferensi kekakuan arteri yang berbeda, atau bahwa salah satu faktor yang turut mempengaruhi preferensi timbulnya kekakuan arteri regional adalah faktor ras dan genetik.

Kemungkinan faktor genetik turut serta dalam menimbulkan perbedaan efek obesitas pada kekakuan arteri tampak pada penelitian Beneteos et al. Penelitian Beneteos menunjukkan bahwa, orang kulit hitam memiliki progresi kekakuan arteri yang lebih besar untuk setiap penambahan berat badan dibandingkan orang kulit putih. Sedangkan perbedaan efek obesitas atau seberapa cepat obesitas dapat mempengaruhi kekakuan arteri pada populasi Indonesia sejauh ini belum pernah diteliti. Wildman et al., 2005, melakukan observasi efek perubahan berat badan terhadap kekakuan arteri pada subyek dewasa muda sehat. Pada penelitian ini, dengan waktu 2 tahun telah dapat dilihat efek perubahan berat badan baik naik maupun turun terhadap kekakuan arteri.²⁵ Penelitian lain yang dilakukan Barinas-Mitchell et al., tahun 2006 membuktikan bahwa, pada subyek DM penurunan berat badan juga akan memperbaiki PWV aorta; observasi perbedaan PWV dilihat dalam selang waktu 1 tahun.

Pada penelitian ini didapatkan bahwa kadar ET-1 plasma tidak berbeda bermakna diantara BBN dan BBO yang menunjukkan bahwa pada subyek laki-laki

Indonesia berat badan tidak berhubungan dengan kadar ET-1 dalam plasma. Lebih jauh lagi, pada penelitian ini kekakuan arteri tidak memiliki korelasi dengan kadar ET-1 plasma baik pada kelompok gabungan maupun kelompok obesitas. Indeks kekakuan arteri yang memiliki korelasi dengan IMT dan lingkaran perut, yaitu β , tidak memiliki korelasi dengan ET-1 plasma.

Obesitas diperkirakan dapat meningkatkan aktivitas ET-1 melalui beberapa mekanisme, diantaranya melalui kerja leptin di samping kemungkinan terdapatnya polimorfisme genetik antara obesitas dan gen ET-1. Tetapi hasil penelitian ET-1 pada subyek dengan obesitas menunjukkan hasil yang tidak konsisten. Parrinello et al., menunjukkan bahwa pada ras Kaukasia, kadar ET-1 plasma akan meningkat secara signifikan pada subyek dengan obesitas baik dengan hipertensi maupun tidak. Cardillo et al., lebih jauh lagi menemukan bahwa obesitas dihubungkan dengan peningkatan aktivitas vasokonstriktor yang dependen terhadap ET-1.^{42;43} Sedangkan pada penelitian ini, didapatkan bahwa obesitas tidak menyebabkan kenaikan kadar ET-1 plasma dibandingkan dengan subyek berat badan normal. Hasil ini sama dengan hasil penelitian yang dilakukan Schutte et al., yang menemukan bahwa kadar plasma ET-1 tidak meningkat pada subyek wanita Afrika hipertensi dengan obesitas/*overweight*.⁴⁴ Jadi, tampaknya obesitas tidak memberikan efek yang seragam terhadap kadar endothelin pada berbagai kelompok populasi.

Beberapa penelitian baik pada hewan coba maupun manusia menunjukkan efek ET-1 sebagai regulator tonus pembuluh darah.⁴⁵⁻⁴⁸ Efek terhadap tonus pembuluh darah ini akan mempengaruhi kekakuan arteri secara fungsional. Di samping itu, ET-1 juga memiliki efek mitogenik terhadap sel otot polos pembuluh darah, dan hal ini akan berpengaruh dalam jangka panjang terhadap kekakuan arteri secara struktural. Fakta tersebut tak terlihat pada penelitian ini, yang menunjukkan tidak adanya korelasi antara indeks kekakuan arteri PWV dan β dengan ET-1 plasma.

Seperti telah diketahui bahwa ET-1 sebenarnya diekskresi oleh sel endotel secara abluminal menuju sel otot polos yang melandasi endotel. Kadar ET-1 plasma adalah *spill over* dari pelepasan ET-1 lokal. Faktor-faktor yang mempengaruhi *spill over* ini masih belum jelas diketahui. Jadi, tidak terdapatnya perbedaan kadar ET-1 plasma pada kelompok obesitas dan berat badan normal pada penelitian ini harus

dilihat dari beberapa sisi. Apakah pada subyek laki-laki obesitas memang tidak menghasilkan ET-1 yang lebih besar dibandingkan subyek berat badan normal, atau pada subyek laki-laki obesitas tidak terjadi *spill over* ET-1 ke sirkulasi, yang berbeda dengan subyek berat badan normal. Penelitian Barton et al., pada hewan coba tikus membuktikan bahwa, obesitas meningkatkan konsentrasi ET-1 (jaringan) tidak sama pada masing-masing jaringan.⁴⁹

Keterbatasan penelitian ini terletak pada metodologi pengukuran kekakuan arteri yang dilakukan. *Pulse wave velocity* merupakan hasil perhitungan dari jarak antara tempat pemeriksaan di daerah karotis dengan femoralis. Hasil pengukuran jarak ini adalah pengukuran jarak di permukaan tubuh dan bukan pengukuran panjang aorta itu sendiri. Demikian juga dengan pengukuran indeks β *stiffness*. Tekanan darah yang diukur adalah tekanan darah brakhial yang cenderung menggambarkan tekanan darah perifer dibandingkan sentral. Dengan adanya *wave reflection*, tekanan darah brakhial ini akan cenderung memberikan hasil yang *overestimate* pada perhitungan indeks β *stiffness*.

Kesimpulan

Dengan menggunakan indeks β *stiffness* dibuktikan bahwa arteri karotis pada laki-laki Indonesia dengan obesitas lebih kaku dibandingkan subyek berat badan normal. Tetapi perbedaan ini tidak terdapat pada aorta. Hasil-hasil pengukuran kekakuan arteri baik PWV maupun β tidak memiliki korelasi dengan kadar endothelin-1 plasma.

Daftar Pustaka

1. Safar ME, Czernichow S, Blacher J. Obesity, arterial stiffness, and cardiovascular risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S109-S111.
2. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, et al. Obesity and cardiovascular disease : pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss : an update of the 1997 american heart association scientific statement on obesity and heart disease from the obesity committee of the council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2006;113:898-918.
3. Wilson PWF, D'Agostino, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2002;162:1867-1872.

4. Wildman RP, Mackey RH, Bostom A, Thompson T, Sutton-Tyrrell K. Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults. *Hypertension*. 2003;42:468-473.
5. Sutton-Tyrrell K, Newman A, Simonsick EM, Havlik R, Pahor M, Lakatta E, Spurgeon H, Vaitkevicius P. Aortic stiffness is associated with visceral adiposity in older adults enrolled in the study of health, aging, and body composition. *Hypertension*. 2001;38:429-433.
6. Giltay EJ, Lamber J, Elbers JMH, Gooren LJG, Asscheman H, Stehouwer CDA. Arterial compliance and distensibility are modulated by body composition in both men and women but by insulin sensitivity only in women. *Diabetologia*. 1999;42:214-221.
7. MacKenzie IS, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Assessment of arterial stiffness in clinical practice. *Q J Med*. 2002;95:67-74.
8. Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR. Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension*. 2004;44:35-41.
9. Bagrov AY, Lakatta EG. The dietary sodium-blood pressure plot "stiffens". *Hypertension*. 2004;44:22-24.
10. Visser M, Bouter LM, McQuillan GM, Wener MH, Harris TB. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA*. 1999;282:2131-2135.
11. Liao D, Arnett DK, Tyroler HA, Riley WA, Chambless LE, Szklo M, Heiss G. Arterial stiffness and the development of hypertension: The ARIC study. *Hypertension*. 1999;34:201-206.
12. Ziemann S, Melenovsky M, Kass D. Mechanism, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25:932-943.
13. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter J, Lakatta EG. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1388-1395.
14. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-2869.
15. McVeigh GE, Bratteli CW, Morgan DJ, Alinder CM, Glasser SP, Finkelstein SM, Cohn JN. Age-related abnormalities in arterial compliance identified by pressure pulse contour analysis. *Hypertension*. 1999;33:1392-1398.
16. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease : The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1999;100:354-360.
17. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E, Stratos C, Diamantopoulos L, Michaelides A, Toutouzas P. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J*. 2000;21:390-396.
18. Vaccarino V, Holford TR, Lakatta EG. Pulse pressure and risk for myocardial infarction and heart failure in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:130-138.
19. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236-1241.
20. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203-1206.
21. Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance. *Circulation*. 2002;106:2085-2090.
22. Khattar RS, Swales JD, Dore C, Senior R, Lahiri A. Effect of aging on the prognostic significance of ambulatory systolic, diastolic, and pulse pressure in essential hypertension. *Circulation*. 2001;104:783-789.
23. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R, Eber B. Arterial stiffness, wave reflections and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109:184-189.
24. Safar ME, Blacher J, Pannier B, et al. Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2002;39:735-738.
25. Wildman RP, Farhat GN, Patel AS, Mackey RH, Brockwell S. Weight change is associated with change in arterial stiffness among healthy young adults. *Hypertension*. 2005;45:187-192.
26. Sjostrom CD, Peltonen M, Sjostrom L. Blood pressure and pulse pressure during long-term weight loss in the obese: the swedish obese subjects (SOS) intervention study. *Obesity Research*. 2001;9:188-195.
27. Sengstock DM, Vaitkevicius P, Supiano MA. Arterial stiffness is related to insulin resistance in nondiabetic hypertensive older adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2823-2827.
28. Westerbacka J, Seppala-Lindroos A, Yki-Jarvinen H. Resistance to acute insulin induced decreases in large artery stiffness accompanies the insulin resistance syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:5262-5268.
29. Tamminen M, Westerbacka J, Vehkavaara S, Yki-Jarvinen H. Insulin-induced decreases in aortic wave reflection and central systolic pressure are impaired in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2314-2319.
30. Brands MW, Hall JE. Insulin resistance, hyperinsulinemia and obesity-associated hypertension. *J Am Soc Nephrol*. 1992;3:1064-1077.
31. Cusi K, Maezono K, Osman A, Pendergrass M, Patti ME, Pratipanawatr T, DeFronzo RA, Kahn CR, Mandarino LJ. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest*.

- 2000;105:311-320.
32. van Popele NM, Westendorp ICD, Bots ML, Reneman RS, Hoeks APG, Hofman A, Grobbee DE, Witteman JCM. Variables of the insulin resistance syndrome are associated with reduced arterial distensibility in healthy non-diabetic middle-aged women. *Diabetologia*. 2000;43:665-672.
 33. Diamant M, Lamb HJ, van de Ree MA, Enderit EL, Groeneveld Y, Bots ML, Kostense PJ, Radder JK. The association between abdominal visceral fat and carotid stiffness is mediated by circulating inflammatory markers in uncomplicated type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:1495-1501.
 34. Kahn SE, Zinman Bernard, Haffner SM, O'Neill MC, Kravitz BG, Yu D, Freed MI, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Lachin JM, Viberti GC. Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55:2357-2364.
 35. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. Expert consensus document on arterial stiffness : methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605.
 36. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging : major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part III : Cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. 2003;107:490-497.
 37. Quehenberger P, Exner M, Sunder-Plassmann R, Ruzicka K, Bieglmayer C, Endler G, Muellner C, Speiser W, Wagner O. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. *Circ Res*. 2002;90:711-718.
 38. Wilkinson IB, Franklin SS, Cockcroft JR. Nitric oxide and the regulation of large artery stiffness : from physiology to pharmacology. *Hypertension*. 2004;44:112-116.
 39. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. *Hypertension*. 2004;43:36-40.
 40. Kimoto E, Shoji T, Shinohara K, Inaba M, Okuno Y, Miki T, et al. Preferential stiffening of central over peripheral arteries in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:448-452
 41. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano A, Laloux B, Laurent S. Carotid dan aortic stiffness : Determinants of discrepancies. *Hypertension*. 2006;47:371-376
 42. Parrinello G, Scaglione R, Pinto A, Corrao S, Cecala M, Di Silvestre G, et al. Central obesity and hypertension. The role of plasma endothelin. *Am J Hypertens*. 1996;9:1186-1191
 43. Cardillo C, Kilcoyne CM, Waclawiw M, Cannon RO, Panza JA. Role of endothelin in the increased vascular tone of patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999;33:753-758.
 44. Schutte R, Huisman HW, Schutte AE, Malan NT. Plasma endothelin-1 is not increased in overweight/obese hypertensive African women. *Blood Pressure*. 2005;14:279-283
 45. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1975-1981.
 46. Mather KJ, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Interactions between endothelin and nitric oxide in the regulation of vascular tone in obesity and diabetes. *Diabetes*. 2004;53:2060-2066.
 47. Mather KJ, Mirzamohammadi B, Lteif A, Steinberg HO, Baron AD. Endothelin contributes to basal vascular tone and endothelial dysfunction in human obesity and type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:3517-3523.
 48. Barton M, Carmona R, Ortmann J, Krieger JE, Traupe T. Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system. *Int J Biochem Cell Biol*. 2003;35:826-837.
 49. Barton M, Carmona R, Morawietz H, d'Uscio LV, Goettsch W, Hillen H, Haudenschild CC, Krieger JE, Munter K, Lattmann T, Luscher TF, Shaw S. Obesity is associated with tissue-specific activation of renal angiotensin-converting enzyme in vivo : evidence for regulatory role of endothelin. *Hypertension*. 2000;35:329-336.