

## Analisis Kadar MCP-1 dan Rasio TNF- alfa /IL-10 pada Subjek *First Degree Relatives (FDR) Diabetes Mellitus Tipe 2* dengan *Perlakuan Diet Tinggi Lemak*

### *Analysis of MCP-1 Levels and TNF-alfa /IL-10 Ratio in First Degree Relatives (FDR) Type 2 Diabetes Mellitus Subjects with High Fat Diet Treatment*

Dante Saksono Harbuwono<sup>1</sup>, Heri Wibowo<sup>2</sup>, Risty Yasmin Bonita<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>2</sup> Departemen Parasitologi, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

<sup>3</sup> Program Studi Imunologi Ilmu Biomedik, Universitas Indonesia, Depok, Indonesia

#### *Abstract*

*Type 2 diabetes mellitus is a chronic metabolic disease, which involves a variety of pathogenic processes. Overall these processes result in loss of mass and/or function of pancreatic-cells which is manifested as hyperglycemia. The influence of familial factors appears to be involved in the initiation and development of T2DM through both genetic and non-genetic factors. In the same family environment as patients with diabetes, first-degree relatives of patients with diabetes show a 30-70% increased risk of developing diabetes. Insulin resistance and cell dysfunction have been identified in individuals with a family history of diabetes, even before the onset of T2DM symptoms. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is a CC-chemokine with an attractant effect on monocytes, memory T cells and basophils. Expression of adipose tissue MCP-1 and circulating levels were positively correlated with adiposity. Larger adipocytes are associated with insulin resistance. This study aims to determine the changes in MCP-1 expression on monocytes before and after treatment with a high-fat diet for five days. The results showed that there was a change in inflammatory activity which was indicated by a high ratio of TNF-alfa/IL – 10 in the FDR group so that it could increase MCP-1 activity. However, there was no relationship between serum MCP-1 levels and the percentage of CD14+CD16+ monocytes in both groups.*

**Keywords:** *MCP-1, monocyte, TNF-alfa/IL-10, T2DM FDR*

#### **PUBLISHED BY:**

Sarana Ilmu Indonesia (salnesia)

#### **Address:**

Jl. Dr. Ratulangi No. 75A, Baju Bodoa, Maros Baru,  
Kab. Maros, Provinsi Sulawesi Selatan, Indonesia

#### **Email:**

[info@salnesia.id](mailto:info@salnesia.id), [jika@salnesia.id](mailto:jika@salnesia.id)

#### **Phone:**

+62 85255155883

#### **Article history:**

Submitted 13 April 2023

Accepted 30 Agustus 2023

Published 31 Agustus 2023



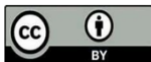
### Abstrak

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis, yang melibatkan berbagai macam proses patogenik. Keadaan hilangnya massa dan/atau fungsi dari sel -  $\beta$  pankreas yang dapat menimbulkan gejala sebagai hiperglikemia. Adanya pengaruh faktor keluarga dapat menjadi sebuah faktor risiko dari perkembangan DMT2 melalui faktor genetik dan nongenetik. Keluarga tingkat pertama pasien dengan diabetes menunjukkan peningkatan risiko 30-70% terkena diabetes. Resistensi insulin dan disfungsi sel telah diidentifikasi pada individu dengan riwayat keluarga diabetes, bahkan sebelum adanya muncul gejala DMT2. *Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) adalah kemokin-CC dengan kemampuan efek atraktan untuk monosit, sel T memori dan basofil. Ekspresi dari MCP-1 jaringan adiposa dan kadar yang bersirkulasi menunjukkan adanya korelasi positif dengan adipositas. Ukuran sel lemak yang lebih besar dapat dikaitkan dengan proses resistensi insulin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek diet tinggi lemak terhadap pola perubahan kadar MCP - 1 dan rasio TNF-alfa/IL-10 pada subjek FDR dan non FDR sebelum dan setelah perlakuan diet tinggi lemak selama lima hari. Penelitian ini adalah eksperimental in vivo yang menggunakan sampel serum untuk analisis MCP-1, sitokin proinflamasi (TNF-alfa, IL-6) dan sitokin anti-inflamasi (IL-10, IL-1Ra) dengan metode Luminex serta sampel *whole blood* untuk analisis presentase monosit CD14+CD16+ dengan metode *flowcytometri*. Hasilnya didapatkan adanya perubahan aktivitas inflamasi yang ditandai dengan rasio TNF- $\alpha$ /IL - 10 yang tinggi pada kelompok FDR sehingga dapat meningkatkan aktivitas MCP-1. Namun, tidak ditemukan hubungan kadar MCP-1 serum dengan presentase monosit CD14+CD16+ baik pada kelompok FDR dan non FDR.

**Kata Kunci:** *MCP-1, monocyte, TNF-alfa/IL-10, T2DM FDR*

\*Penulis Korespondensi:

Risty Yasmin Bonita, email: [doc.risbon22@gmail.com](mailto:doc.risbon22@gmail.com)



This is an open access article under the CC-BY license

### PENDAHULUAN

Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) adalah penyakit metabolik kronis, yang melibatkan berbagai macam proses patogenik. Secara keseluruhan pada seluruh proses tersebut menghasilkan hilangnya massa dan/atau fungsi dari sel -  $\beta$  pankreas yang dimanifestasikan sebagai hiperglikemia. DMT2 adalah kelainan poligenik yang kompleks yang menghasilkan kombinasi dari komponen herediter dan faktor sekunder yang terlibat, seperti: obesitas, gaya hidup, berat badan lahir dan stress ([Ahmed et al., 2018](#)).

Pengaruh faktor keluarga menjadi salah satu faktor pencetus DMT2. Studi asosiasi dan sekuensing genome telah melaporkan bahwa 10 lokus untuk DMT2 tumpang tindih dengan lokus untuk obesitas dan tingkat lipid. Resistensi insulin dan disfungsi sel telah diidentifikasi pada individu dengan riwayat keluarga diabetes, bahkan sebelum adanya muncul gejala DMT2. Selain itu, faktor lingkungan keluarga yang sama dengan pasien dengan diabetes menunjukkan adanya peningkatan risiko 30-70% untuk terkena DMT2 ([Mittal dan Gupta, 2018](#); [Hu et al., 2019](#)).

Penelitian yang dilakukan di Korea oleh [Moon et al.](#) (2017) mempelajari sejumlah 2059 populasi yang berusia dewasa muda yang berusia 25 – 44 tahun dan ditemukan insidensi terhadap sindrom metabolik sebanyak 21,3% pada FDR, di mana mempunyai risiko yang lebih tinggi daripada NFDR (sebanyak 12,1%). Untuk menghindari efek hiperglikemia dari studi sebelumnya, pada studi ini hanya terbatas pada populasi tanpa

DMT2. Sejalan dengan data meta-analisis dari China yang dilakukan [Jing \*et al.\* \(2018\)](#) prevalensi terhadap sindrom metabolik pada studi populasi sebanyak 27,19%. Meskipun prevalensi terhadap sindrom metabolik pada FDR lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan DMT2, hal ini dapat dinyatakan bahwa risiko adanya ketidakseimbangan metabolik sudah menunjukkan adanya peningkatan risiko pada FDR bahkan sebelum berkembang menjadi gejala DMT2 ([Hu \*et al.\*, 2019](#)).

Jaringan lemak sekarang dipertimbangkan pada organ yang aktif secara metabolik dengan kapasitas untuk mensintesis dan sekresi kemokin yang beragam dan sitokin proinflamatori seperti IL-6 dan TNF- $\alpha$ . Saat perkembangan pada obesitas dan DMT2, jaringan ini dapat meningkatkan aktivitas metabolik, mengarahkan bahwa beberapa faktor adiposit yang diturunkan mengacu kepada hubungan antara resisten insulin ([Hu \*et al.\*, 2016](#)).

Ukuran adiposit yang lebih besar dikaitkan dengan resistensi insulin. Kelebihan energi menghasilkan hipertrofi adiposa, yang pada gilirannya memberikan efek buruk pada sensitivitas insulin. Selain itu, hipertrofi adiposit yang diinduksi oleh diet menyebabkan perubahan profil adipokin menuju penurunan sensitivitas insulin, terutama dengan penurunan kadar adiponektin. Ekspresi dari MCP-1 jaringan adiposa dan kadar yang bersirkulasi berkorelasi positif dengan adipositas ([Gurgel \*et al.\*, 2017](#)).

*Monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) adalah kemokin-CC dan diketahui sebagai marker inflamatory dimana bertanggung jawab untuk regulasi pada migrasi dan infiltrasi monosit, sel T memori dan sel NK untuk mencapai tempat terjadinya infeksi, inflamasi dan kerusakan jaringan. MCP-1 diproduksi oleh berbagai macam sel termasuk sel epitel, otot halus, sel endotel, fibroblas, mesangial, monositik, astrositik dan sel mikroglial ([Hu \*et al.\*, 2016](#)). Oleh karena itu, tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui efek diet tinggi lemak terhadap pola perubahan kadar MCP-1 dan rasio TNF- $\alpha$ /IL-10 pada subjek FDR dan non FDR dengan cara menganalisis dan membandingkan kadar MCP-1 plasma dan TNF- $\alpha$ /IL-10, sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak.

## METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental *in vivo*. Bahan penelitian ini menggunakan spesimen whole blood dan serum. Spesimen whole blood digunakan untuk analisis monosit CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> dengan menggunakan metode flow cytometri dan spesimen serum digunakan untuk analisis MCP – 1, sitokin proinflamasi (TNF- $\alpha$ , IL – 6) dan anti-inflamatori (IL – 10, IL – 1RA) dengan menggunakan metode Luminex. Pengambilan darah dan penelitian dilakukan pada bulan Oktober 2020 – Maret 2021 di Laboratorium Terpadu FKUI. Jumlah subjek yang digunakan sebanyak 60 subjek yang terdiri dari 30 subjek FDR dan 30 subjek non FDR. masing – masing subjek diberi perlakuan diet tinggi lemak berupa *whipping cream* (krim kocok) 250 mL selama lima hari. Kriteria inklusi berupa kadar gula darah puasa  $\leq 100$  mg/dl, hemoglobin A1c (HbA1c)  $\leq 5,7$  % baik pada kelompok FDR dan NFDR, laki – laki dengan usia 25 – 39 tahun, MT  $\leq 30$ . Sedangkan, kriteria eksklusi berupa merokok, sedang menjalani pengobatan untuk penyakit kronis, mempunyai alergi terhadap susu sapi.

Spesimen darah diambil dari vena sebanyak kurang lebih 3 mL. Pengambilan darah dilakukan secara aseptik dan lokasi penusukan pada daerah fossa cubiti yang bebas dari luka. Kemudian dilakukan analisis monosit monosit (CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>) dengan flow sitometri dengan melakukan preparasi sampel yang berasal dari *whole blood*. Sampel *whole blood* yang digunakan sebanyak 50  $\mu$ L dan dicampurkan dengan *lysis buffer*

sebanyak 500 µL. Selanjutnya, preparasi reagen berupa antibodi marker yang dipakai pada penelitian ini adalah FITC *Anti Human* CD16 /ISO IgG1 K dan APC *Anti Human* CD14/ISO IgG2 aK, disiapkan pada pemakaian suhu ruang. Setelah proses lisis spesimen *whole blood* selesai dan didapatkan sampel berupa pelet/sel, dimasukkan antibodi marker CD14 dan CD16 masing masing 5µL dan 500µL *staining buffer*. Diinkubasi, disentrifugasi dan hasil akhir berupa spesimen siap untuk dianalisis. Hasil dari flow sitometri dibaca dalam bentuk *template gating strategy* serta tabel presentasi dari seluruh sel yang dibaca.

Analisis berikutnya adalah analisis MCP-1 dan sitokin proinflamasi dan anti-inflamasi dengan luminex, dilakukan preparasi sampel dari serum yang berasal dari tabung EDTA yang telah dipisahkan dengan cara sentrifugasi dengan kecepatan 3500 G selama 15 menit. Langkah selanjutnya yaitu melakukan preparasi reagen, preparasi koktail mikropartikel yang diencerkan, preparasi koktail antibodi berlabel biotin yang diencerkan, preparasi streptavidin-PE. Seluruh reagen, larutan standar, dan sampel disiapkan pada suhu ruangan sebelum digunakan. Dalam setiap pengujian sampel, harus digunakan larutan standar. Hasil akhir dilakukan penilaian dari Luminex dibaca dalam bentuk median fluorescence intensity (MFI). Hasil MFI dari setiap sampel dikonversikan menjadi nilai konsentrasi (pg/mL) menggunakan kurva standar (kurva logistik 5p) pada saat pengujian. Uji statistik kemudian dilakukan dengan menganalisis perbandingan rerata dengan menggunakan uji t independent untuk data dengan distribusi normal atau *mann-whitney* untuk data yang tidak berdistribusi normal. Uji korelasi dilakukan dengan uji *spearman's rank order correlation*. Uji proporsi dilakukan dengan uji *chi-square*, signifikan jika *p-value*<0,05. Penelitian ini telah memenuhi kode etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dengan nomor: KET-1184/UN2.F1/ETIK/PPM.00.02/2019.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Karakteristik subjek

Hasil pemeriksaan pada beberapa karakteristik metabolik dari kedua kelompok penelitian ini tertera pada Tabel 1. Parameter yang dipakai adalah usia, IMT, Gula Darah Puasa dan HbA1c.

**Tabel 1. Karakteristik subjek (n=60)**

Parameter	FDR (n = 30)	NFDR (n=30)	<i>p-value</i>
	X ±SD	X ±SD	
Usia (tahun)	29 ± 3,51	29,1±4,00	0,726
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	24,81±3,79	23,8±3,77	0,181
GDP (mg/dL)	84,26±6,41	82,53±8,59	0,171
HbA1c (%)	5,15±0,33	5,11±0,311	0,426

Keterangan: Uji *chi-square*, signifikan jika *p-value* <0,05

X=mean; SD=standar deviasi

Tabel 1 menunjukkan bahwa dari hasil pemeriksaan tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan terhadap beberapa karakter metabolik pada kedua kelompok. Kondisi ini menunjukkan bahwa kedua kelompok belum menunjukkan adanya gejala kelainan metabolik (DMT2). Pemilihan subjek pada kedua kelompok tersebut didasarkan pada pertimbangan kriteria inklusi dan eksklusi yang ditetapkan oleh WHO bahwa batasan normal untuk HbA1c <5,7 % dan gula darah puasa <100 mg/dL. Berdasarkan hasil analisis statistik tidak ada perbedaan yang signifikan pada kedua kelompok subjek.

Dapat disimpulkan bahwa dua kelompok subjek belum menunjukkan gejala DMT2. Berdasarkan petunjuk dari *American Diabetes Association* bahwa batasan normal untuk HbA1c <6,8 % dan gula darah puasa <126 mg/dL dan subjek dapat dinyatakan DMT2 jika mempunyai gejala klasik pada hiperglikemia dengan kriteria peningkatan kadar HbA1c dan gula darah puasa, atau krisis hiperglikemia dengan kadar gula darah sewaktu >200 mg/dL (ADA, 2023).

### Perbandingan profil metabolik subjek sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak

Hasil perbandingan karakteristik metabolik yaitu IMT, GDP, Trigliserida, Kolesterol Total, LDL dan HDL sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak tertera pada Tabel 2.

**Tabel 2. Perbandingan profil metabolik subjek sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak**

Parameter		Pre HFD X ± SD	Post HFD X ± SD	p-value
IMT (kg/m <sup>2</sup> )	FDR (n=30)	24,81±3,79	25,03±4,00↑	0,281
	NFDR (n=30)	23,8±3,77	23,78±3,77↓	0,233
GDP (mg/dL)	FDR (n=30)	84,26±6,41	85,75±9,14↑	0,369
	NFDR (n=30)	82,53±8,59	82,16±9,35↑	0,776
Trigliserida (mg/dL)	FDR (n=30)	114,5±57,92	115,3±63,74↑	0,907
	NFDR (n=30)	87,33±38,16	104,53±59,82↑	0,045*
Kolesterol Total (mg/dL)	FDR (n=30)	196,43±38,08	208,06±40,62 ↑	0,016*
	NFDR (n=30)	186,3±39,42	188,23±34,37 ↑	0,719
HDL (mg/dL)	FDR (n=30)	44,33±7,95	48,11±9,50↑	0,000*
	NFDR (n=30)	47,5±7,08	49,4±8,01 ↑	0,100
LDL (mg/dL)	FDR (n=30)	140,80±35,93	146,16±37,05↑	0,160
	NFDR (n=30)	130,56±37,46	128,93±32,86↓	0,760

Keterangan: \*Uji *chi-square*, signifikan jika *p-value* <0,05

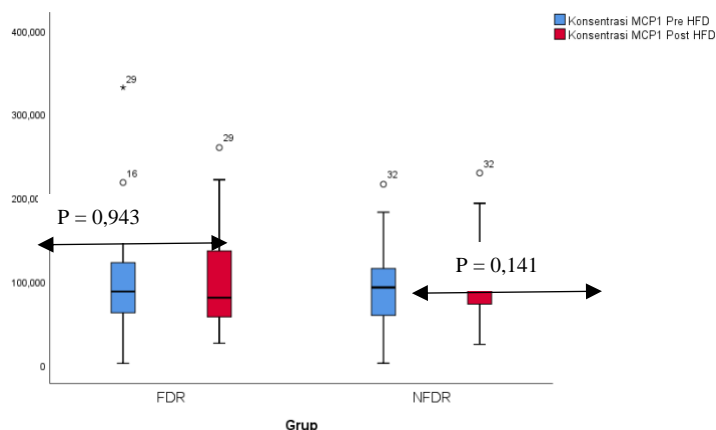
X= mean SD= standar deviasi,

↑ terjadi kenaikan hasil pada pemeriksaan *post* HFD dibandingkan dengan *pre* HFD

↓ terjadi penurunan hasil pada pemeriksaan *post* HFD dibandingkan dengan *pre* HFD

### Kadar MCP-1 kelompok subjek FDR dan NFDR

Pengukuran kadar MCP-1 serum sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak tertera pada Gambar 1. Hasilnya menunjukkan bahwa terjadi peningkatan pada kelompok non FDR setelah diet tinggi lemak.



**Gambar 1. Kadar konsentrasi MCP-1 sebelum dan sesudah diet tinggi lemak pada kedua kelompok**

**Kadar Sitokin Pro/Anti – Inflamasi Kelompok Subjek FDR dan NFDR**

Hasil pengukuran kadar sitokin serum sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak tertera pada Tabel 3.

**Tabel 3. Analisis data karakteristik konsentrasi sitokin pro/anti – inflamasi kelompok subjek FDR dan NFDR**

Parameter		Pre HFD	Post HFD	p-value
		X ± SD	X ± SD	
TNF – α (pg/mL)	FDR (n=30)	16,57±6,47	17,64±5,74 ↑	0,348
	NFDR (n=30)	17,27±7,12	17,43±8,10 ↑	0,918
IL – 6 (pg/mL)	FDR (n=30)	2,66±1,03	2,84±1,44 ↑	0,429
	NFDR (n=30)	2,37±0,90	2,99±1,93 ↑	0,091
IL – 10 (pg/mL)	FDR (n=30)	9,38±4,21	8,61±1,94 ↓	0,233
	NFDR (n=30)	8,67±2,44	10,82±7,30 ↑	0,050*
IL – 1RA (pg/mL)	FDR (n=30)	5,31±1,92	5,82±2,48 ↑	0,041*
	NFDR (n=30)	4,95±1,54	6,07±5,99 ↑	0,331

Keterangan: \*Uji *chi-square*, signifikan jika *p-value* <0,05

X : mean; SD : standar deviasi

↑ terjadi kenaikan hasil pada pemeriksaan *post* HFD dibandingkan dengan *pre* HFD

↓ terjadi penurunan hasil pada pemeriksaan *post* HFD dibandingkan dengan *pre* HFD

Pada Tabel 3, hasil analisis menunjukkan adanya peningkatan IL – 10 pada kelompok NFDR dan IL – 1RA pada kelompok subjek FDR

**Rerata persentase CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>/monosit subjek FDR dan NFDR**

Hasil pengukuran persentase CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>/ monosit dengan *flow cytometry* sebelum dan sesudah perlakuan diet tinggi lemak pada kedua kelompok tertera pada Tabel 4.

**Tabel 4. Rerata persentase CD14<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup>/monosit subjek FDR dan NFDR**

Parameter		Pre HFD	Post HFD	p-value
		X ± SD	X ± SD	
CD14 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> /Monosit	FDR (n=30)	7,89 (±13,48)	8,027(±9,20) ↑	0,962
	NFDR (n=30)	16,26 (±19,06)	14,30(±25,84) ↓	0,610

Keterangan: Uji *chi-square*, signifikan jika *p-value* <0,05

X : mean; SD : standar deviasi

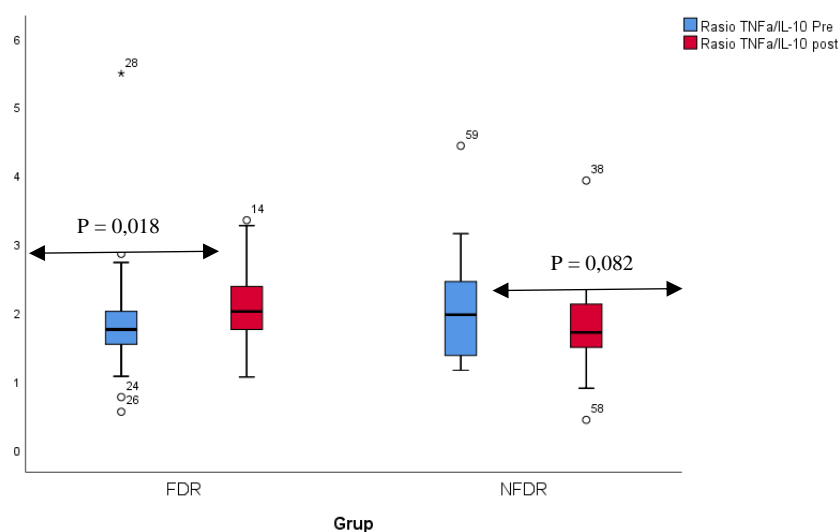
↑ terjadi kenaikan hasil pada pemeriksaan *post* HFD dibandingkan dengan *pre* HFD

↓ terjadi penurunan hasil pada pemeriksaan *post* HFD dibandingkan dengan *pre* HFD

Tabel 4 menunjukkan bahwa hasilnya tidak ditemukan perbedaan rerata persentase CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>/Monosit yang signifikan pada kedua kelompok.

### Perubahan tingkat respon inflamasi subjek FDR dan NFDR, serta perubahan ekspresi sitokin pro dan anti inflamasi

Karakter inflamasi pada penelitian ini dinilai dengan membuat rasio antara sitokin proinflamasi dibagi dengan sitokin anti-inflamasi. Semakin besar nilai rasio menunjukkan karakter inflamasi yang semakin kuat. Pada penelitian ini dilakukan pengujian untuk menentukan pola perubahan ekspresi dari sitokin pro – inflamasi (TNF- $\alpha$ ) dan sitokin anti – inflamasi (IL – 10) pada dua kelompok subjek setelah perlakuan diet tinggi lemak. TNF- $\alpha$  diproduksi di adiposit dan/atau jaringan perifer, dan menginduksi inflamasi spesifik jaringan. Peningkatan kadar TNF- $\alpha$  menginduksi resistensi insulin pada adiposit dan jaringan perifer dengan mengganggu pensinyalan insulin melalui fosforilasi serin yang mengarah pada perkembangan DMT2 (Kamei, 2006). IL-10 adalah sitokin anti-inflamasi, diproduksi oleh limfosit Th 2, sel B, dan monosit. Kadar IL-10 serum dilaporkan berubah pada beberapa penyakit inflamasi seperti iskemia miokard/cedera reperfusi, penyakit inflamasi usus, aterosklerosis, diabetes tipe 2, serta obesitas (Pancee, 2012). Hasil analisis tertera pada gambar 2. Hasilnya menunjukkan bahwa Rasio TNF/IL-10 ditemukan meningkat secara signifikan setelah pemberian HFD pada kelompok FDR. Sementara itu tidak ditemukan adanya perbedaan yang signifikan rasio TNF/IL-10 pada kelompok non FDR setelah pemberian HFD.



**Gambar 2. Rasio perubahan ekspresi sitokin pro – inflamasi (TNF- $\alpha$ )/Anti-inflamasi (IL-10) pada dua kelompok subjek**

**Interaksi ekspresi TNF- $\alpha$ /IL – 10 dengan MCP – 1**

Selanjutnya, pada penelitian ini dilakukan pengujian antara rasio TNF- $\alpha$ /IL – 10 dengan MCP – 1 untuk melihat perubahan ekspresi pada kedua kelompok subjek setelah perlakuan diet tinggi lemak yang tertera pada tabel 5.

**Tabel 5. Korelasi ekspresi TNF- $\alpha$ /IL – 10 dengan MCP – 1**

Variabel	Kelompok	r	p-value
Rasio TNF- $\alpha$ /IL – 10 dengan MCP – 1	FDR (n = 30)	0,596**	0,01
	NFDR (n = 30)	-0,081	0,669

Keterangan : \*\*Uji *spearman's rank order correlation*, signifikan jika p-value = 0,01

Tabel 5 menunjukkan hasil analisis bahwa pada kelompok FDR mempunyai korelasi positif signifikan meningkat pada rasio TNF- $\alpha$ /IL – 10 terhadap MCP – 1.

**Interaksi ekspresi MCP – 1 dengan Monosit CD14+CD16+**

Penelitian ini menilai interaksi ekspresi MCP – 1 dengan monosit CD14+CD16+ pada kedua kelompok sesudah diet tinggi lemak yang tertera pada Tabel 6. Tabel 6 menunjukkan bahwa pada kelompok NFDR, terdapat korelasi positif yang tidak signifikan ekspresi MCP-1 dengan monosit CD14+CD16+ setelah perlakuan diet tinggi lemak.

**Tabel 6. Korelasi ekspresi MCP-1 dengan monosit CD14+CD16+**

Variabel	Kelompok	r	p-value
MCP-1 dengan Monosit CD14+CD16+	FDR (n = 30)	-0,017	0,928
	NFDR (n = 30)	0,058	0,761

Keterangan : \*\*Uji *spearman's rank order correlation*, signifikan jika p-value = 0,01

Secara keseluruhan, penelitian yang telah dilakukan menunjukkan bahwa profil metabolik kelompok FDR mengalami peningkatan pada kadar kolesterol total dan HDL setelah perlakuan diet tinggi lemak. Sementara itu, pada kelompok NFDR kadar trigliserida mengalami peningkatan setelah perlakuan diet tinggi lemak. Peningkatan kadar HDL setelah pemberian HFD pada kelompok diperkirakan terjadi karena adanya inisiasi penggunaan kolesterol seluler, sehingga HDL dapat menghambat proses peradangan. [Salvador et al. \(2021\)](#) mengungkapkan bahwa diet ketogenik yang merupakan diet tinggi lemak dan rendah karbohidrat (berpengaruh terhadap peningkatan kadar HDL. Peningkatan kadar trigliserida ada kelompok NFDR diperkirakan karena adanya akumulasi kolesterol total pada aliran darah sehingga respons inflamasi pada dinding arteri meningkat ([Akash et al., 2018](#)).

Pada penelitian ini, didapatkan hasil MCP-1 yang menurun pada kelompok FDR setelah perlakuan diet tinggi lemak selama lima hari. Pada subjek kelompok FDR sebelum diberi perlakuan diet tinggi lemak, mempunyai kadar MCP-1 yang lebih tinggi. Hal ini dapat dinyatakan bahwa pada kelompok FDR mengalami hiperleptin karena rata – rata untuk IMT nya lebih tinggi daripada subjek kelompok non FDR. Kemungkinan adanya peningkatan adipositas mungkin merupakan efek dari tidak adanya MCP-1 pada pertumbuhan jaringan adiposa ([Cranford et al., 2016](#)). Pada kelompok subjek non FDR, didapatkan hasil kadar konsentrasi MCP-1 yang meningkat setelah diberi perlakuan diet tinggi lemak. Adanya akumulasi makrofag dalam jaringan adiposa putih mendahului



peningkatan MCP-1 plasma dengan pemberian makanan berlemak tinggi (Kuroda *et al.*, 2020; Syarif *et al.*, 2021).

Sitokin TNF- $\alpha$  mengalami peningkatan setelah pemberian diet tinggi lemak pada kedua kelompok subjek. Hal ini kemungkinan terjadi karena TNF- $\alpha$  diproduksi di adiposit dan/atau jaringan perifer, dan dapat menginduksi inflamasi spesifik jaringan melalui aktivasi jalur pensinyalan c-Jun N-terminal kinase (JNK) di jaringan adiposa dan dapat menyebabkan resistensi insulin melalui fosforilasi *Insulin Receptor Substrate* (IRS) (Michailidou, 2022). Begitupun dengan sitokin IL-6 juga mengalami peningkatan setelah pemberian diet tinggi lemak pada kedua kelompok subjek. IL-6 dapat meningkat karena adanya perlakuan terhadap sel lemak yang mampu memicu perkembangan resistensi insulin dan patogenesis DM2 melalui generasi inflamasi dengan mengontrol diferensiasi, migrasi, proliferasi, dan apoptosis sel (Garcia, 2015).

Hasil konsentrasi sitokin anti inflamatory IL-10 meningkat signifikan pada kelompok NFDR setelah perlakuan diet tinggi lemak. Hal ini dinyatakan bahwa pada kelompok NFDR masih ada upaya kompensasi dari sitokin anti inflamatory karena meningkatnya aktivitas sitokin pro inflamatory akibat perlakuan diet tinggi lemak. Sementara, sitokin IL-1RA meningkat signifikan pada kelompok FDR setelah perlakuan diet tinggi lemak. IL-1RA adalah sitokin anti inflamasi yang menghambat proses inflamasi dengan memblokir sinyal sitokin IL-1. Ekspresi dan sekresi IL-1RA berasal dari berbagai macam jaringan, salah satunya dari jaringan adiposa (Frühbeck, 2022), sehingga hal ini dapat dinyatakan bahwa dengan perlakuan diet tinggi lemak dapat meningkatkan produksi IL-1RA pada kelompok FDR.

Pada penelitian ini, menunjukkan adanya kenaikan kadar monosit setelah perlakuan diet tinggi pada kelompok subjek FDR jumlah rerata monosit CD14+CD16+ setelah perlakuan diet tinggi lemak. Hal ini terdapat pada sebuah penelitian Inkie, 2015 yang menyatakan 45% HFD yang diperkaya dengan asam palmitat (SFA) menginduksi hipertrofi jaringan adiposa, tetapi HFD 45%, yang diperkaya dengan asam oleat (MUFA), menyebabkan hiperplasia jaringan adiposa, sehingga kondisi pada kelompok subjek FDR menunjukkan adanya aktivitas inflamasi yang meningkat karena adanya peningkatan massa jaringan lemak akibat perlakuan diet tinggi lemak (Liu, 2022).

## KESIMPULAN

Terdapat peningkatan aktivitas inflamasi setelah perlakuan diet tinggi lemak pada subjek FDR yang ditandai dengan rasio TNF- $\alpha$ /IL-10 serta aktivitas MCP-1 yang tinggi pada kelompok FDR. Namun, tidak ditemukannya hubungan kadar MCP-1 serum dengan presentase monosit CD14+CD16+ pada kedua kelompok serta tidak ada perubahan populasi monosit CD14+CD16+ setelah perlakuan diet tinggi lemak.

## DAFTAR PUSTAKA

- ADA [American Diabetes Association]. 2023. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*, 46(Supp 1) : S19-S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-s002>.
- Ahmed SF, Shabayek MI, Ghany Abdel ME, El-Hefnawy MH, El-Mesallamy HO. 2018. Role of CTRP3, CTRP9 and MCP-1 for the Evaluation of T2DM Associated Coronary Artery Disease in Egyptian Postmenopausal Females. *PLoS ONE*, 13(12): 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208038>.

- Akash MSH, Rehman K and Liaqat A. 2018. Tumor Necrosis Factor-Alpha: Role in Development of Insulin Resistance and Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Cellular Biochemistry*, 119: 105-110. doi: 10.1002/jcb.26174.
- Cranford TL, Enos RT, Velazquez KT, McClellan JL, Davis JM, Singh UP, *et al.* 2016. Role of MCP-1 on Inflammatory Processes and Metabolic Dysfunction Following High-Fat Feedings in the FVB/N Strain. *International Journal of Obesity*, 40(5): 844-51. <https://doi.org/10.1038/ijo.2015.244>.
- Frühbeck G, Catalan V, Ramirez B, Valenti V, Becerril Sara, Rodriguez A, *et al.* 2022. Serum Levels of IL-1 RA Increase with Obesity and Type 2 Diabetes in Relation to Adipose Tissue Dysfunction and are Reduced After Bariatric Surgery in Parallel to Adiposity. *Journal of Inflammation Research*, 15: 1331-1345. <https://doi.org/10.2147/JIR.S354095>.
- Garcia AG, Rodriguez MR, Alonso CG, Ochoa DYR, and Aguilar CA. 2015. Myeloperoxidase is Associated with Insulin Resistance and Inflammation in Overweight Subjects with First-Degree Relatives with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metabolism Journal*, 39(1): 59-65. <https://doi.org/10.4093%2Fdmj.2015.39.1.59>.
- Gurgel Maria HC, Montenegro Junior RM, Melo Ponte CM, Sousa TCS, Silva PGB, de Saosa BL, *et al.* 2017. Metabolic Syndrome, Diabetes and Inadequate Lifestyle in First-Degree Relatives of Acute Myocardial Infarction Survivors Younger Than 45 Years Old. *Lipids in Health and Disease*, 16(224):1–7. <https://doi.org/10.1186/s12944-017-0605-4>.
- Hu X, Pan X, Bu X, Y Luo, Xu Y, Xiong Q, *et al.* 2016. Contribution of a First-Degree Family History of Diabetes to Increased Serum Adipocyte Fatty Acid Binding Protein Levels Independent of Body Fat Content and Distribution. *International Journal of Obesity*, 40(11): 1649–1654. doi: 10.1038/ijo.2016.147.
- Hu Xiang, Yu W, Yang L, Pan W, Si Q, Li Q, *et al.* 2019. The Association between First-Degree Family History of Diabetes and Metabolic Syndrome. *Endocrine Practice*, 25(7): 678–83. <https://doi.org/10.4158/ep-2018-0543>.
- Jing X, Chen J, Dong Y, Han D, Zhao H, Wang X, Gao F, Li C, Cui Z, Liu Y, Ma J. 2018. Related factors of quality of life of type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 16(1):189. <https://doi.org/10.1186/s12955-018-1021-9>.
- Kamei N, Tobe K, Suzuki R, *et al.* 2006. Overexpression of Macrophage Chemoattractant Protein-1 in Adipose Tissue Cause Macrophage Recruitment and Insulin Resistance. *The Journal of Biological Chemistry*, 281: 26602-26614. <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M601284200>.
- Kuroda M, Nishiguchi M, Ugawa N, Ishikawa E, Kawabata Y, *et al.* 2020. Interferon Regulatory Factor 7 Mediates Obesity-Associated MCP-1 Transcription. *Plos one*, 15(5): 1-21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0233390>
- Liu T, Guo Zixuan, Xueli L, Liu L, Dong Wenxiao, Wang S, *et al.* 2020. High-Fat Diet-Induced Dysbiosis Mediates MCP-1/CCR2 Axis-Dependent M2 Macrophage Polarization and Promotes Intestinal Adenoma-Adenocarcinoma Sequence. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 24(4): 2648–2662. <https://doi.org/10.1111/jcmm.14984>
- Michailidou Z, Gomez-Salazar M and Alexaki VI. 2022. Innate Immune Cells in the Adipose Tissue in Health and Metabolic Disease. *Journal of Innate Immunity*, 14(1): 4-30. doi: 10.1159/000515117.

- Mittal M, Gupta H, and Deepshika. 2018. The Study of Prevalence of Metabolic Syndrome in the First Degree Relatives of Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *International Journal Research Medical Sciences*, 6(9): 3042-3046. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20183641>.
- Moon JH, Kwak SH, Jang HC. 2017. Prevention of type 2 diabetes mellitus in women with previous gestational diabetes mellitus. *Korean J Intern Med*. 32(1):26-41. doi: 10.3904/kjim.2016.203.
- Panee Jun. 2012. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in Obesity and Diabetes. *Cytokine*, 60(1): 1–12. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.018.
- Salvador AC, Arend Danny, Barrington WT, Elsaadi Ahmed M, Brockman GA, Threadgil David W, *et al.* 2021. Sex-Specific Genetic Architecture in Response to American and Ketogenic Diets. *International Journal of Obesity*, 45: 1284–1297 <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00785-7>.
- Syarif, Rasyid H, Aman M, Lawrence GS. 2021. High-Fat Diet Increases the Level of Circulating Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Wistar Rats, Independent of Obesity. *Annals of Medicine and Surgery*, 65: 1-4. <https://doi.org/10.1016%2Fj.amsu.2021.102266>.