

PENGARUH TRIGLISERIDA TERHADAP KADAR LEPTIN PADA USIA LANJUT DENGAN GANGGUAN KOGNITIF

Submitted : 5 Januari 2021

Edited : 22 Mei 2020

Accepted : 29 Mei 2021

Yuliarni Syafrita, Lusi Eryanti

Bagian Neurologi FK Unand/RS DR M Djamil Padang

Email : yuliarni@med.unand.ac.id

ABSTRACT

There are some relationships between cognitive impairment with elevation of triglycerides and reduction of leptin concentration in elderly. The elevation of serum triglycerides concentration leads to leptin resistance resulting in impairment of leptin ability to cross blood brain barrier and decrease leptin concentration in brain. The aim of this study is to determine the correlation between triglycerides serum concentration towards leptin concentration in elderly with cognitive impairment. This was a cross sectional study conducted at Neurology Clinic Dr. M. Djamil Hospital. Cognitive function was assessed by using MoCA-Ina, concentration of triglycerides was measured by using enzymatic GPO-PAP method and concentration of leptin was measured by using ELISA. The correlation between two variables was analyzed by using Mann-Whitney test and correlation between triglycerides concentration with leptin was analyzed by using Spearman test. The p value ≤ 0.05 was statistically significant. There are mean triglycerides differences between elderly groups with cognitive impairment (160 (54 – 397)) and elderly groups with normal cognitive function (107 (53 – 249)) with $p = 0.005$. There are no leptin concentration differences between elderly with cognitive impairment (8,6 (0,96-36,92)) and elderly with normal cognitive function (11,73 (0,71 -36,66)) with $p = 0.45$. There are negative correlations between triglycerides concentration with leptin concentration in groups with cognitive impairment, but the correlation is weak ($r = 0,347$, $p = 0,134$). There is negative correlation between triglycerides concentration with cognitive function. There is no correlation between leptin concentration in elderly with cognitive impairment.

Keywords: cognitive impairment, leptin, triglycerides, elderly

PENDAHULUAN

Gangguan fungsi kognitif merupakan kelainan yang sering ditemukan pada usia lanjut, angkanya kian hari kian bertambah dan ini tentunya berhubungan dengan meningkatnya umur harapan hidup. Sekitar 10% populasi usia diatas 65 tahun dilaporkan mengalami gangguan kognitif, mulai dari defisit minimal sampai demensia⁽¹⁾(yaffe). Sekitar 1% populasi usia 65 sampai 69 tahun mengalami demensia Alzheimer. Prevalensi demensia dari berbagai penyebab diperkirakan meningkat dua kali lipat dalam 30 tahun mendatang, sedangkan prevalensi

Alzheimer diperkirakan akan meningkat tiga kali lipat pada 50 tahun mendatang. Hal ini mencerminkan gangguan fungsi kognitif merupakan suatu epidemi yang serius dan memerlukan intervensi terapeutik.

Gangguan kognitif ringan (MCI) dianggap sebagai tahap transisi antara perubahan kognitif dari penuaan normal ke masalah yang lebih serius yang disebabkan oleh penyakit Alzheimer (AD)⁽²⁾. Orang dengan MCI akan berkembang menjadi demensia sebesar 10 – 12% pertahun⁽³⁾. Diagnosis dan intervensi dini MCI dapat menunda atau mencegah timbulnya demensia

berikutnya. Sangat penting untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang berpotensi protektif, mencegah berkembangnya MCI menjadi demensia.

Biomarker berbasis darah (non-genetik) penting karena mudah didapat, relatif murah dibandingkan dengan biomarker pencitraan otak, kurang invasif daripada akuisisi cairan serebrospinal (CSF), dan lebih sesuai untuk skrining skala besar. Telah terbukti bahwa trigliserida terlibat dalam patogenesis penyakit kardiovaskuler dan telah terbukti memediasi penyerapan sejumlah hormon gastro intestinal seperti leptin, ghrelin dan insulin melintasi sawar darah otak^(4,5). Secara konsisten telah terbukti juga bahwa biomarker gangguan metabolik (termasuk hipertrigliserida) berhubungan terbalik dengan gangguan memori⁽⁶⁾ dan fungsi eksekutif⁽⁷⁾.

Kadar TG dikaitkan dengan gangguan kognitif, gangguan neurologis dan perilaku^(8,9). Sebuah penelitian terbaru menunjukkan pengaruh kadar TG yang tinggi pada penurunan fungsi memori pada populasi menengah ke atas⁽¹⁰⁾. Ditemukan kadar TG yang lebih tinggi pada populasi yang lebih tua dengan gangguan kognitif menengah (MCI) dibandingkan tanpa MCI⁽¹¹⁾. Penelitian pada hewan lebih lanjut menunjukkan bahwa kadar TG dapat berperan penting dalam gangguan kognitif. Misalnya, tikus dengan kadar TG tinggi memiliki preferensi kognitif yang lebih buruk daripada tikus normal^(12,13). Juga, injeksi TG ke otak tikus normal akan menyebabkan penurunan fungsi kognitif yang signifikan⁽⁶⁾. Hasil ini menunjukkan bahwa kadar TG mungkin sangat terkait dengan kognitif.

Leptin sangat penting untuk perkembangan otak normal. Leptin juga terlibat dalam pengorganisasian dan pematangan sistem saraf pada tingkat molekuler. Leptin juga berfungsi dalam diferensiasi sel glial di otak selama perkembangan. Leptin memainkan peran

dalam plastisitas sinaptik neuron hipokampus serta *long-term potentiation* (LTP) dan *long-term depression* (LDP) dimana fungsi ini sangat penting untuk pembelajaran dan memori^(14,15). Kadar leptin berkorelasi negatif dengan risiko Alzheimer dan kadar leptin yang lebih tinggi melindungi terhadap demensia pada manusia dewasa^(16,17). Memang, kadar leptin yang lebih tinggi pada orang lanjut usia telah terbukti berhubungan dengan penurunan kognitif yang lebih ringan⁽¹⁸⁾. Leptin memiliki efek melindungi neuron dan telah terbukti melindungi hipokampus dari kerusakan akibat iskemia dan amiloid beta^(19,20).

Hipertrigliserida diduga dapat menyebabkan terganggunya transpor leptin melewati sawar darah otak dari perifer ke susunan saraf pusat. Banks⁽²¹⁾ melaporkan bahwa trigliserida serum mengganggu kemampuan sawar darah otak untuk mengangkut leptin ke susunan saraf pusat melalui beberapa cara yaitu gangguan pada sinyal reseptor leptin dan penghambatan siklus di hilir saraf. Trigliserida kemungkinan merupakan penyebab utama resistensi leptin yang terlihat pada obesitas⁽²²⁾. Jadi berdasarkan ini, penulis tertarik melihat pengaruh Trigliserida terhadap kadar Leptin pada usia lanjut dengan gangguan kognitif.

METODE

Penelitian dengan desain potong lintang dilakukan di poliklinik Neurologi RS DR M Djamil Padang, pada periode Januari sampai Juni 2018. Kriteria inklusi adalah semua lanjut usia (≥ 60 tahun) yang berobat ke poli neurologi dengan dan tanpa gangguan kognitif. Kriteria eksklusi adalah mereka yang pernah mengalami Stroke, Epilepsi, Penyakit Parkinson, Pasca trauma sedang dan berat dan tidak menderita depresi dan gangguan jiwa lainnya. Pemeriksaan kadar TG dan Leptin dilakukan dengan metode enzimatik GPO-PAP dan Elisa di laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas

Andalas. Pemeriksaan fungsi kognitif dilakukan dengan menggunakan tes *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Ina), suatu test neuropsikologi yang sudah divalidasi dan sudah digunakan secara luas. Pengaruh kadar TG terhadap kadar Leptin dianalisa dengan test korelasi Pearson bila data terdistribusi normal dan Spherman bila data tidak terdistribusi dengan normal. Korelasi dinyatakan positif atau negatif, bermakna bila nilai $p < 0,05$ dan nilai r sebagai kekuatan korelasi.

HASIL

Selama periode Januari hingga Juni 2018 didapatkan 83 pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Kepada semua subjek

penelitian telah dilakukan pemeriksaan test MoCA-Ina untuk menilai fungsi kognitifnya. Dari hasil pemeriksaan MoCA-Ina ini ditemukan 51 pasien (61,4%) mengalami gangguan fungsi kognitif dengan rentang hasil test 15 – 25.

Adapun karakteristik dasar dari subjek penelitian, dapat dilihat pada tabel 1.

Perempuan lebih banyak dari laki-laki dengan perbandingan 1,6 : 1. Subjek berpendidikan rendah (< 12 tahun) sebanyak 57,8%. Pada penelitian ini 50,6 % pasien mengidap hipertensi dan hanya sekitar 6% yang mengidap penyakit diabetes melitus. Berikut hubungan antara berbagai variabel dengan kejadian gangguan kognitif (tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Data Dasar (variabel)	n	%	Rata-Rata $\pm$ SD
Usia			64,6 $\pm$ 4,6
Jenis Kelamin			
Laki-laki	32	38,5	
Perempuan	51	61,5	
Pendidikan			
Rendah	48	57,8	
Tinggi	35	42,2	
Hipertensi	42/83	50,6	
DM	5/83	6,0	
Fungsi Kognitif			
Terganggu	51	61,4	23 (15 – 25)
Normal	32	38,6	27 (26 – 30)
Kadar Triglycerida (mg%)			134 (53 -397)
Kadar Leptin (ng/ml)			9,33 (0,7 – 36,9)

Tabel 2. Hubungan berbagai variabel dengan ada tidaknya gangguan kognitif.

Variabel	Fungsi Kognitif		p	OR
	Terganggu	Normal		
Jenis Kelamin				
Laki-laki	19	13	0,76*	
Perempuan	32	19		
Pendidikan				
Rendah	34	14	0,04*	2,57
Tinggi	17	18		

Hipertensi				
Ya	33	9	< 0.001*	5,49
Tidak	18	24		
Diabetes Melitus	2	3	0.31*	
Ya	49	29		
Tidak				
Usia	63 (60 – 75)	64 (60 – 74)	0,73**	
Kadar Triglisierida	160 (54 – 397)	107 (53 – 249)	0,005**	
Kadar Leptin	8,6 (0,96-36,92)	11,73 (0,71 -36,66)	0,45**	

*test chi-square **Mann-whitney test

Dari tabel diatas diketahui ada hubungan antara tingkat pendidikan dan hipertensi dengan gangguan fungsi kognitif ($p < 0,05$). Ditemukan juga ada perbedaan kadar TG antara kelompok dengan gangguan kognitif dan kelompok dengan kognitif normal ($p < 0,05$), namun tidak ada perbedaan kadar leptin antara kelompok dengan gangguan kognitif dan kelompok dengan kognitif normal ($p > 0,05$).

Korelasi kadar Triglisierida terhadap kadar Leptin pada kelompok dengan gangguan kognitif dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Korelasi TG dengan kadar Leptin pada kelompok dengan gangguan kognitif

	Kadar Leptin	
	r	-0,134
Kadar	p	0,347
Triglisierida	n	51

Dari tabel diatas diketahui terdapat arah korelasi negatif antara kadar TG dengan kadar Leptin pada kelompok lanjut usia dengan gangguan fungsi kognitif, namun tingkat korelasinya lemah. Sementara korelasi TG dan kadar leptin pada kelompok dengan fungsi kognitif normal, bisa dilihat pada tabel 4.

Tabel 4. Korelasi TG dengan Kadar Leptin pada kelompok dengan kognitif normal

	Kadar Leptin	
	r	0,047
Kadar	p	0,797
Triglisierida	n	32

Dari tabel ini diketahui bahwa terdapat arah korelasi positif antara kadar TG dengan kadar Leptin pada kelompok lanjut usia dengan fungsi kognitif normal dan tingkat korelasinya kuat.

PEMBAHASAN

Usia rata-rata pada pasien ini adalah $64,6 \pm 4,6$ tahun, dengan rentang usia antara 60 tahun – 75 tahun. Penelitian ini memang ditujukan buat usia lanjut yang berobat di poliklinik Neurologi RS Dr M Djamil dan pengambilan sampel secara *consecutive*, jadi peneliti tidak membandingkan dengan usia pada penelitian lain.

Pada penelitian ini ditemukan 51 dari 83 orang (61,4%) mengalami gangguan kognitif dengan nilai rata-rata MoCA-Ina 23, nilai terendah 15 dan tertinggi 25. Pada analisa karakteristik dasar dengan adanya gangguan kognitif, didapatkan bahwa ada hubungan gangguan kognitif dengan tingkat pendidikan, dimana kelompok dengan pendidikan rendah beresiko 2,57 kali lebih tinggi untuk mengalami gangguan kognitif dibanding kelompok yang berpendidikan tinggi. Berbagai penelitian lain melaporkan adanya hubungan antara tingkat pendidikan dengan tingkat fungsi kognitif, diantaranya

studi metaanalisis melaporkan hubungan tingkat pendidikan yang rendah dengan kejadian demensia^(23,24). Salah satu teorinya adalah teori cadangan kognitif yang menjelaskan bahwa dengan latihan kognitif selama proses pertumbuhan (pendidikan dan aktivitas lain seperti aktivitas fisik) dapat meningkatkan kemampuan fungsi kognitif secara menyeluruh⁽²⁵⁾.

Gangguan kognitif juga lebih banyak ditemukan pada kelompok yang menderita hipertensi dibanding kelompok yang normotensi, dimana kelompok hipertensi mempunyai resiko 5,5 kali lebih tinggi untuk mengalami gangguan kognitif dibanding kelompok yang normotensi. Hipertensi pada usia paruh baya sudah terbukti menyebabkan gangguan kognitif pada suatu studi kohort yang dilakukan selama 20 tahun dan penurunan tekanan darah pada usia paruh baya terbukti menurunkan kejadian gangguan kognitif 20 tahun kemudian⁽²⁶⁾.

Ditemukan peninggian kadar rata-rata TG pada kelompok dengan gangguan kognitif dibanding kelompok tanpa gangguan kognitif, dan perbedaan ini bermakna secara statistik. Memantau dan mempertahankan nilai trigliserida dalam kisaran normal terbukti berperan dalam mencegah penurunan kognitif dan mempertahankan fungsi kognitif yang sehat pada populasi lansia⁽²⁷⁾. Kadar TG yang tinggi dapat menghambat masuknya leptin melewati sawar darah otak, sehingga konsentrasi leptin di otak akan berkurang.

Didapatkan kadar rata-rata Leptin yang lebih rendah pada kelompok dengan gangguan kognitif dibanding kelompok dengan kognitif normal, namun perbedaan kadar rata-rata ini tidak berbeda secara statistik ($p = 0,45$). Leptin adalah suatu hormon pleiotropic yang sebagian besar diproduksi oleh jaringan adiposa. Terbukti bahwa leptin mempunyai efek terhadap jaringan otak, dimana dari penelitian terbukti leptin merangsang neurogenesis,

pertumbuhan akson, sinaptogenesis dan morfologi dendrit, semuanya dalam pertumbuhan sebelum dan sesudah kelahiran⁽²⁸⁾. Pada manusia dewasa leptin terbukti menghambat kematian sel (apoptosis), meningkatkan kelangsungan hidup sel, melindungi dari sitotoksitas glutamat, melindungi dari stress oksidatif dan mempromosikan sel progenitor hipokampus^(29,30). Leptin tidak hanya mempengaruhi fungsi hipotalamus (seperti makan, termogenesis, dan status neuroendokrin), tetapi juga memodulasi fungsi saraf yang lebih tinggi, seperti kinerja yang terkait dengan pembelajaran, memori dan plastisitas sinaptik hipokampus⁽³¹⁾.

Ditemukan korelasi negatif antara kadar TG dan kadar leptin, artinya kadar leptin akan menurun seiring dengan meningkatnya kadar TG dan ini ditemukan pada populasi lansia dengan gangguan kognitif, namun kekuatan korelasinya lemah. Keadaan ini mungkin terjadi pada awal gangguan kognitif, pada saat baru terjadi resistensi leptin, sehingga kadar leptin yang masuk ke susunan saraf pusat melewati sawar darah otak mulai berkurang. Bila kondisi ini berjalan lebih lama, maka kadar leptin di perifer akan meningkat secara bertahap karena jumlah leptin yang bisa masuk ke saraf pusat akan berkurang, sehingga kadar leptin di perifer akan meningkat. Pada kelompok dengan gangguan kognitif, didapatkan kadar TG yang tinggi, berbeda bermakna dengan kadar rata-rata TG pada kelompok kognitif normal. Pada populasi lansia dengan fungsi kognitif normal, ditemukan korelasi positif antara kadar TG dan kadar Leptin, artinya ditemukan kenaikan kadar Leptin seiring dengan meningkatnya kadar TG dan kekuatan korelasinya kuat. Pada kelompok dengan kognitif normal ini, kadar rata-rata TG rendah dibandingkan kelompok dengan gangguan kognitif.

Penelitian ini memiliki kelemahan dimana faktor berat badan tidak dijadikan salah satu variabel yang mungkin akan berpengaruh terhadap kadar TG dan leptin.

SIMPULAN

Ditemukan kadar rata-rata TG yang lebih tinggi pada kelompok usia lanjut dengan gangguan kognitif dibanding kadar rata-rata TG pada kelompok dengan kognitif normal. Tidak ditemukan korelasi yang kuat antara kadar TG dengan kadar Leptin pada kelompok usia lanjut dengan gangguan kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Evans DA. Estimated prevalence of Alzheimer's disease in the United States. *Milbank Q.* 1990;68:267-289
2. Pankratz VS, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Jack Jr CR, Geda YE, et al. Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2015;84:1433-42.
3. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
4. Banks WA. Role of the blood-brain barrier in the evolution of feeding and cognition. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2012; 1264(1):13-19. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06568>.
5. Urayama A, Banks WA. Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 2008; 149(7):3592-3597. <http://doi.org/10.1210/en.2008-0008>.
6. Farr SA, Yamada KA, Butterfield DA, Abdul HM, Xu L, Miller NE, ... Morley JE. Obesity and hypertriglyceridemia produce cognitive impairment. *Endocrinology.* 2008; 149(5):2628-2636. <http://doi.org/10.1210/en.2007-1722>.
7. Frazier DT, Bettcher BM, Dutt S, Patel N, Mungas D, Miller J, ... Kramer JH. Relationship between Insulin-Resistance Processing Speed and Specific Executive Function Profiles in Neurologically Intact Older Adults; *Journal of the International Neuropsychological Society.* 2015. p. 1-7. <http://doi.org/10.1017/S1355617715000624>
8. Gonzalez-Escamilla G, Atienza M, Garcia-Solis D, Cantero JL. Cerebral and blood correlates of reduced functional connectivity in mild cognitive impairment. *Brain Struct Funct* 2016;221:631-45.
9. Lindenmayer JP, Khan A, Kaushik S, Thanju A, Praveen R, Hoffman L, et al. Relationship between metabolic syndrome and cognition in patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2012;142:171-6.
10. Leritz EC, McGlinchey RE, Salat DH, Milberg WP. Elevated levels of serum cholesterol are associated with better performance on tasks of episodic memory. *Metab Brain Dis* 2016;31:465-73.
11. Yao Q, Jiang GX, Zhou ZM, Chen JM, Cheng Q. Metabolic Syndrome and Mild Cognitive Impairment: A Case-Control Study among Elderly in a Shanghai Suburb. *J Alzheimers Dis* 2016;51:1175-82.
12. Sharma S, Taliyan R, Ramagiri S. Histone deacetylase inhibitor, trichostatin A, improves learning and memory in high-fat diet-induced cognitive deficits in mice. *J Mol Neurosci* 2015;56:1-11.
13. Sharma S, Taliyan R. Epigenetic modifications by inhibiting histone deacetylases reverse memory impairment in insulin resistance induced cognitive deficit in mice. *Neuropharmacology* 2016;105:285-97.

14. Shanley LJ, Irving AJ, Harvey J. Leptin enhances nmda receptor function and modulates hippocampal synaptic plasticity. *J Neurosci* 2001;21(24): RC186.
15. Durakogluligil M, Irving AJ, Harvey J. Leptin induces a novel form of nmda receptordependent long-term depression. *J Neurochem* 2005;95(2): 396-405
16. Johnston JM, Greco SJ, Hamzelou A, et al. Repositioning leptin as a therapy for alzheimer's disease. *Therapy* 2011;8(5): 481-90.
17. Lieb W, Beiser AS, Vasan RS, et al. Association of plasma leptin levels with incident alzheimer disease and mri measures of brain aging. *JAMA* 2009;302(23): 2565-72.
18. Holden KF, Lindquist K, Tylavsky FA, et al. Serum leptin level and cognition in the elderly: Findings from the health abc study. *Neurobiol Aging* 2009;30(9): 1483-9.
19. Doherty GH, Beccano-Kelly D, Yan SD, et al. Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid beta. *Neurobiol Aging* 2013;34(1): 226- 37.
20. Zhang F, Wang S, Signore AP, et al. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke* 2007;38(8): 2329-36.
21. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, ShultzJM, Nakaoke R, and Morley JE. Triglycerides Induce Leptin Resistance at the Blood-Brain Barrier. *Diabetes* 2004; 53:1253–1260.
22. Kastin AJ, Akerstrom V: Fasting, but not adrenalectomy, reduces transport of leptin into the brain. *Peptides* 21:679–682, 2000
23. Caamaño-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, et al. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26:226–232.
24. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med*. 2006;36:441–454
25. Cooper, G. (1998). Research into cognitive load theory and instructional design at UNSW. From http://education.arts.unsw.edu.au/CLT_NET_Aug_97.HTML
26. Gottesman, R. F., Schneider, A. L. C., Albert, M., Alonso, A., Bandeen-Roche, K., Coker L, et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change. *JAMA Neurology* . (2014 , 71(10), 1218. doi:10.1001/jamaneurol.2014.1646
27. Parthasarathy V, Frazier DT, Bettcher BM, Jastrzab L, Chao L, Reed B, et al. Triglycerides are Negatively Correlated with Cognitive Function in Non-demented Aging Adults. *Neuropsychology*. 2017 Sep; 31(6): 682–688. doi: 10.1037/neu0000335
28. Bouret SG. Neurodevelopmental actions of leptin. *Brain Res* 2010; 1350: 2–9
29. Morrison CD. Leptin signaling in brain: a link between nutrition and cognition? *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792: 401–8. 19
30. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. *Stroke* 2007; 38: 2329–36.
31. Oomura, Y., Hori, N., Shiraishi, T., Fukunaga, K., Takeda, H., Tsuji, M., et al. Leptin facilitates learning and memory performance and enhances hippocampal CA1 long-term potentiation and CaMK II phosphorylation in rats. *Peptides*, 2006; 27(11), 2738–2749. doi:10.1016/j.peptides.2006.07.001