



High-fat diet impact on t cell polarization in first degree relative (fdr) subject with type 2 diabetes mellitus

Pengaruh diet tinggi lemak terhadap polarisasi sel t pada subyek first degree relative riwayat diabetes mellitus tipe 2

Dini Aulia Cahya^{1*}, Heri Wibowo², Alida Rosita Harahap³

¹Magsiter Ilmu Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jalan Salemba Raya Nomor 6, email: dini.aulia91@ui.ac.id

²Departemen Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jalan Salemba Raya Nomor 6, email: bowoheri04@gmail.com

³Eijkman Institute for Molecular Biology, Jalan Pangeran Diponegoro Nomor 69, email: alida_r_harahap@gmail.com

INFO ARTIKEL

ARTICLE HISTORY:

Artikel diterima: 30 Mei 2022

Artikel direvisi: 27 Juni 2022

Artikel disetujui: 13 Juli 2022

KORESPONDEN

Dini Aulia Cahya,

dini.aulia91@ui.ac.id,

Orcid ID: <https://orcid.org/0000-0002-0319-0204>

ORIGINAL ARTICLE

Halaman: 141-145

DOI:

<https://doi.org/10.30989/mik.v11i2.681>

Penerbit:

Universitas Jenderal Achmad Yani
Yogyakarta, Indonesia.

Artikel terbuka yang berlisensi CC-BY-SA



ABSTRACT

Background: The prevalence of high-fat diet consumption that triggered obesity is increasing in last 2 decades. Type 2 diabetes mellitus is associated by the increasing number of inflammation marker, Acute phase protein in blood serum. In type 2 diabetes mellitus, combination of lifestyle and genetic factors is the most influential factors. Due to that fact, person with First Degree Relative (FDR) in type 2 diabetes mellitus has the higher risk to develop into type 2 diabetes mellitus. T cell is one of leucocyte that has a significance role in adaptive immune response cell polarization will show the profile of adaptive immune response in chronic inflammation.

Objective: This study is purposed to analyze how T cell polarized in First Degree Relative (FDR) subject in risk of type 2 diabetes mellitus with high fat diet treatment.

Methods: 30 Non-FDR subjects and 30 FDR subjects who included in parameter inclusion were treated with 250 mL whipping cream per day in 5 days. Pre and post treatment blood collection were tested for blood profile and flowcytometry intracellular staining.

Results: BMI is significantly increasing in Non-FDR subject meanwhile Cholesterol and HDL are significantly increasing in FDR subject. There are no significant changes in T cell subset including Th1, Th2, Th17 and Treg.

Conclusion: short term high fat diet treatment in 5 days increased some metabolic profiles on both group but there are no significantly different changes in T cell polarization

keywords: *first degree relative, high fat diet, t cell polarization, type 2 diabetes mellitus*

ABSTRAK

Latar Belakang: Prevalensi konsumsi diet tinggi lemak yang menyebabkan obesitas meningkat daladecadede terakhir. DMT2 berasoasi dengan kenaikan penanda inflamasi dalam serum darah. DMT2 merupakan kombinasi dari gaya hidup dan faktor genetic. Berdasarkan hasil tersebut, subyek First Degree Relative (FDR) DMT2 memiliki resiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan DMT2. Sel T merupakan leukosit yang memiliki peran signifikan dalam respon polarisasi sel imun adaptive dalam kondisi inflamsi kronis.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis polarisasi sel T pada subyek FDR DMT2 dengan diet tinggi lemak.

Metode: 30 subyek non-FDR dan 30 subyek FDR yang masuk dalam parameter inkulasi dan diberikan diet tinggi lemak selama 5 hari. Darah diambil sebelum dan setelah konsumsi untuk mengetahui profil darah dan pewarnaan *flowcytometry*.

Hasil: BMI naik secara signifikan pada subyek non-FDR sementara itu kolesterol dan HDL naik secara signifikan pada subyek FDR. Tidak ada perubahan yang signifikan pada subset sel T.

Kesimpulan: Pemberian diet tinggi lemak selama 5 hari meningkatkan beberapa profil metabolik pada subyek non-FDR dan FDR namun tidak ada perubahan yang signifikan pada polarisasi sel T

Kata kunci: *diabetes melitus tipe 2, diet tinggi lemak, first degree relative, polarisasi sel T.*

PENDAHULUAN

Prevalensi konsumsi diet tinggi lemak yang menimbulkan obesitas meningkat sangat cepat dalam 2 dekade terakhir¹. Obesitas dapat menimbulkan faktor resiko sindrom metabolik yaitu intoleransi glukosa, hipertensi, dislipidemia, *fatty liver* dan resistensi insulin². Sindrom metabolik meningkatkan resiko pengembangan penyakit kronis yang saat ini banyak menjadi isu kesehatan global yaitu diabetes mellitus tipe 2.

Diabetes mellitus tipe 2 atau yang biasa disebut dengan diabetes non-insulin-independen merupakan gangguan metabolik yang dikarakterisasi dengan tingginya glukosa darah sebagai hasil dari resistensi insulin dan defisiensi insulin relative². Gejala awal diabetes mellitus 2 adalah frekuensi urinasi meningkat, gampang merasakan haus, menurunnya berat badan dan gampang merasakan letih.

Diabetes mellitus merupakan sindrom metabolik yang berdampak pada 383 juta manusia dewasa yang dihitung dari 3,8% populasi dunia². Angka ini diprediksi akan naik pada tahun 2035 mencapai 592 juta atau 10,1% manusia dewasa yang setara dengan kejadian 3 orang mengalami diabetes per 10 detik. Diabetes Mellitus merupakan penyakit penyebab kematian ke-5 di dunia.

Diabetes Mellitus tipe 2 berasosiasi dengan kenaikan konsentrasi penanda inflamasi berupa protein fase akut dalam darah yaitu *High sensitive C-reactive protein* (hs-CRP, serum sialic acid, dan fibrinogen³. Protein fase akut disintesis dalam hati yang

distimulasi oleh sitokin. Ada 3 sitokin proinflamasi yang paling penting yaitu C-reactive protein, tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) dan interleukin-6 (IL-6)⁴.

BAHAN DAN CARA PENELITIAN

Pada penelitian ini merupakan penelitian eksperimental pre-post test dengan intervensi berupa pemberian diet tinggi lemak 250 mL per hari selama 5 hari. Subyek pada penelitian ini adalah individu laki-laki berumur 24-25 tahun, sehat, normotensi dan memiliki kadar glikemi normal. Seleksi subyek penelitian ini menggunakan Teknik consecutive sampling yaitu kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi untuk subyek FDR adalah individu dengan satu atau kedua orang tua penderita DMT2 sedangkan pada subyek NFDR adalah individu tanpa Riwayat orang tua DMT2.

Pengukuran darah lengkap pre dan post setelah diet tinggi lemak selama 5 hari dilakukan di laboratorium Patologi Klinik RSCM. Sementara itu, pengukuran subset sel T menggunakan flowcytometry dengan kit Millipore dengan teknik pewarnaan intraselular. Pada Th1 menggunakan marker sitokin IFN γ , Th2 menggunakan sitokin IL-4, Th17 menggunakan sitokin IL-17A dan Treg menggunakan marker FoxP3. Analisa statistic menggunakan software pengolahan data SPSS. Data yang distribusinya normal diuji menggunakan uji T-independen dan data yang tidak normal diuji dengan uji Mann-Whitney.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada penelitian ini dibandingkan karakteristik parameter umum metabolic pada

subyek penelitian sebelum dan sesudah konsumsi diet tinggi lemak (tabel 1). Terdapat perbedaan signifikan pada IMT sesudah konsumsi diet tinggi lemak pada kelompok NFDR, sedangkan pada kelompok FDR menunjukkan profil metabolik yang signifikan pada kolesterol dan HDL. Perubahan keseimbangan energi merupakan penyebab utama resistensi insulin, obesitas dan pengembangan DMT2. Pada penelitian ini kelompok FDR DMT2 yang telah mengkonsumsi diet tinggi lemak mengalami kenaikan pada IMT, GDP, Trigliserida, Kolesterol, dan High Density Lipid (HDL) penurunan terjadi pada Low Density Lipid (LDL). Pada kelompok FDR kolesterol dan HDL mengalami kenaikan yang signifikan sesudah konsumsi diet tinggi lemak. Pada kelompok NFDR mengalami kenaikan rerata IMT, Trigliserida, Kolesterol dan HDL sedangkan mengalami penurunan pada GDP dan LDL. Pada kelompok NFDR IMT mengalami kenaikan yang signifikan.

Perubahan profil lemak dan antropometri diasosiasikan dengan resistensi insulin yang terjadi pada kelompok FDR⁹. Perkembangan obesitas yang berhubungan dengan resistensi insulin menjadi DMT2 mengimplikasikan kegagalan sel beta dalam kompensasi resistensi insulin yang mengarah ke hiperglikemia kronis¹⁰. Gangguan pada metabolisme lemak memiliki dampak pada resistensi insulin. Hiperglikemia dan rendahnya kadar HDL telah dibuktikan berhubungan dengan resistensi insulin dan IGT. Resistensi Insulin juga memiliki dampak

pada profil lemak khususnya menaikkan kadar trigliserida. Resistensi insulin dan lemak memiliki hubungan yang erat dan keabnormalan salah satu nilai akan berdampak pada keabnormalan yang lain⁹. Akumulasi lemak didalam sel otot dan formasi metabolit lipid contohnya: diacylglycerol,ceramides dan acylcarnitines berkontribusi dalam resistensi insulin pada otot dengan cara mengintervensi kaskade signaling insulin¹¹. Resistensi insulin yang berkombinasi dengan disfungsi sel beta yang berkontribusi dalam pengembangan DMT2.

Tabel 1. Profil Metabolik Subyek Sebelum dan Sesudah Konsumsi Diet Tinggi Lemak

Parameter		NFDR (n=30) Me	FDR (n=30) Me	p
IMT (kg/m ²)	Pre HFD	23,55	26,67	0,181
	Post HFD	23,95	25,1	0,214
GDP (mg/dL)	Pre HFD	81,5	85	0,171
	Post HFD	83	84,5	0,149
Trigliserida (mg/dL)	Pre HFD	78,5	104,5	0,037
	Post HFD	88,5	97	0,446
Kolesterol (mg/dL)	Pre HFD	182,5	195	0,315
	Post HFD	185,5	204	0,056
HDL (mg/dL)	Pre HFD	47,5	43	0,083
	Post HFD	48	48,7	0,636
HDL (mg/dL)	Pre HFD	132,5	140,5	0,363
	Post HFD	131	137	0,109

* $p < 0,05$

Pembahasan Pada penelitian ini dilakukan pengujian rerata ekspresi subset sel T CD4 yang menghasilkan IFN-Gamma (Th1),

IL-4 (Th2), IL-17 (Th17), dan FoxP3 (T-reg) pada sebelum dan sesudah konsumsi diet tinggi lemak. Hasil penelitian (Tabel 2) tidak menunjukkan hasil ekspresi sitokin yang signifikan setelah konsumsi diet tinggi lemak.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Ekspresi Sitokin dalam Bentuk MFI pada Populasi Sel T CD4

Parameter		NFDR (n=30) Me	FDR (n=30) Me	p
Th1	Pre HFD	250	136,5	0,231
	Post HFD	237	223,5	0,248
Th2	Pre HFD	335	353	0,750
	Post HFD	388	359	0,359
Th17	Pre HFD	344	339	0,228
	Post HFD	340	339	0,510
Treg	Pre HFD	557	587	0,041
	Post HFD	557	590,5	0,424

* $p < 0,05$

Pada penelitian ini, responden mengkonsumsi diet tinggi lemak selama 5 hari. Hasil analisa subset sel T menunjukkan bahwa setelah induksi diet tinggi lemak sel T CD4+ yang mensekresikan IFN-Gamma dan IL-17 mengalami penurunan pada kedua kelompok sedangkan sel T CD4+ yang mensekresikan IL-4 dan Treg mengalami kenaikan pada kelompok NFDR kelompok FDR. Keberadaan sel Treg memiliki peranan penting dalam menekan antiinflamasi pada jaringan adiposa¹². Pada penelitian ini, kelompok FDR dan NFDR DMT2 dapat menekan inflamasi ditunjukkan dengan Treg dan Th2 yang mengalami kenaikan dan Th1 dan Th2 mengalami penurunan. Pada

penelitian ini kelompok NFDR dan FDR menunjukkan bahwa peranan antiinflamasi dari Treg dan Th2 dapat menekan inflamasi yang berasal dari induksi diet tinggi lemak sehingga Th1 dan Th17 mengalami penurunan.

KESIMPULAN

Kesimpulan Pada penelitian ini profil metabolic sesudah diet tinggi lemak terlihat IMT signifikan meningkat pada subyek NFDR sedangkan pada kelompok FDR terjadi peningkatan signifikan pada kolesterol dan HDL. Sesudah die tinggi lemak, tidak ada perubahan signifikan pada subset sel T tetapi terlihat adanya Sel Th2 dan Treg sel T antiinflamasi yang meningkat menandakan adanya aktivitas untuk menekan inflamasi.

TERIMA KASIH

Penelitian ini didanai oleh hibah PUTI SAINTEKES Q4.

KEPUSTAKAAN

- Zheng, Y., *et al.* 2018. Global Aetiology and Epidemiology of Type 2 Diabetes Mellitus and its Complications. *Endocrinology*. DOI: 10.1038/nrendo.2017.151.
- Dolff, S., *et al.* 2018. Th17 Cells in Renal Inflammation and Autoimmunity. *Autoimmunity Reviews*. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.08.006.
- International Diabetes Federations. 2019. IDF Diabetes Atlas 9th Ed.
- Domingueti, C P., *et al.* 2017. Diabetes Mellitus: The Linkage between Oxidative Stress, Inflammation, Hypercoagulability and Vascular Complications. *Journal of Diabetes and Its Complications*. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.12.018.
- Catrysee, L., *et al.* 2018. Inflammation and the Metabolic Syndrome: The Tissue-Specific Functions of NF-kB. *Trend in Cell Biology*. DOI: 10.1016/j.tcb.2017.01.006.

6. Papazafiropoulou, K., et al. 2018. Family History of Type 2 Diabetes Mellitus: Does Having a Diabetic Parent Increase the Risk. *Current Diabetes Review*. 13 (1): 19-25.
7. Abdella, N., et al. 2018. Clinical Applications of Adiponectin Measurements in Type 2 Diabetes Mellitus: Screening, Diagnosis, And Marker of Diabetes Control. *Disease Markers*. DOI 10.1155/2018/5187940.
8. Strazza, M. 2018. Consider the Chemokines: A Review of the Interplay Between Chemokines and T Cell Subset Function. *Discovery Medicine*.
9. Purnamasari, D., Aulia, R., Abdaly, M S., Hazim, A. Hypercholesterolemia as the first manifestation of metabolic abnormalities in normoglycemic young adult male with family history of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2019. DOI: doi.org/10.1016/j.dsx.2018.12.019.
10. Esser, N., Poels-L, S., Piette, J., Scheen, A J., Paquot, N. Inflammation as a Link Between Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes. 2014. *Diabetes Research and Clinical Practices*.
11. Boon, M R., Bakker, L E H., Haks, M C. Short-Term High-Fat Diet Increases Macrophage Markers in Skeletal Muscle Accompanied by Impaired Insulin Signalling in Healthy Male Subject. *Clinical Science*. 2015. DOI:
12. Xia, C., Rao, X., Zhong, J. Role of T Lymphocytes in Type 2 Diabetes and Diabetes-Associated Inflammation. *Journal of Diabetes Research*. 2017 DOI: 10.1155/2017/6494785.