

## Pemodelan Semula Jantung dalam Kardiomiopati Diabetes: Peranan Inflamasi, Tekanan Oksidatif dan Apoptosis yang Mendasari Pembentukan dan Perkembangannya

(Cardiac Remodeling in Diabetic Cardiomyopathy: The Role of Inflammation, Oxidative Stress and Apoptosis Underlying Its Formation and Development)

FATIN FARHANA JUBAIDI<sup>1</sup>, SATIRAH ZAINALABIDIN<sup>2</sup>, IZATUS SHIMA TAIB<sup>1</sup>, ZARIYANTEY ABD HAMID<sup>1</sup> & SITI BALKIS BUDIN<sup>1,\*</sup>

<sup>1</sup>*Pusat Kajian Diagnostik, Terapeutik dan Penyiasatan, Fakulti Sains Kesihatan, Universiti Kebangsaan Malaysia, 50300 Kuala Lumpur, Wilayah Persekutuan, Malaysia*

<sup>2</sup>*Pusat Kajian Toksikologi dan Risiko Kesihatan, Fakulti Sains Kesihatan, Universiti Kebangsaan Malaysia, 50300 Kuala Lumpur, Wilayah Persekutuan, Malaysia*

*Diserahkan: 16 Jun 2021/Diterima: 4 Ogos 2022*

### ABSTRAK

Kardiomiopati diabetes (DCM) merupakan komplikasi kronik diabetes melitus akibat daripada perubahan pada fungsi dan struktur jantung yang diaruh oleh keadaan aras gula darah yang tinggi (hiperglisemia) secara berpanjangan. Walaupun pengawalan hiperglisemia dilakukan dengan komprehensif serta perubahan gaya hidup yang lebih sihat, komplikasi kardiovaskular termasuklah DCM terus menjadi antara punca kematian utama pesakit diabetes. Pembentukan dan perkembangan DCM adalah akibat proses kompensasi melalui pemodelan semula jantung yang melibatkan kematian kardiomyosit hasil daripada kerosakan oksidatif, apoptosis dan inflamasi susulan aruhan hiperglisemia yang tidak terkawal. Walaupun pemodelan semula jantung merupakan proses yang penting dalam memulihara struktur dan fungsi jantung, namun dalam keadaan diabetes, rangsangan pemodelan semula jantung yang berpanjangan boleh membawa kepada kemerosotan fungsi yang kekal dan akhirnya menyebabkan kegagalan jantung. Memahami mekanisme yang terlibat dalam pembentukan dan perkembangan DCM adalah sangat penting bagi merangka strategi untuk mengurangkan komplikasi akibat penyakit ini. Oleh itu, dalam kertas ulasan ini, hasil kajian terkini mengenai proses pemodelan semula jantung dalam perkembangan DCM dan mekanisme utama yang mendasari pembentukan dan perkembangannya akan diperjelaskan.

Kata kunci: Apoptosis; fibrosis; hipertrofi; inflamasi; tekanan oksidatif

### ABSTRACT

Diabetic cardiomyopathy (DCM) is one of diabetes mellitus-induced chronic complications resulting from disturbances in cardiac structure and function due to persistent high level of glucose in blood (hyperglycemia). Even with comprehensive control of hyperglycemia and changing of lifestyle towards a healthy one, cardiovascular complications including DCM continue to become among the leading causes of death among diabetic patients. The development and progression of DCM are the consequence of compensative cardiac remodeling resulting from cardiomyocyte death induced by oxidative damage, apoptosis, and inflammation following uncontrolled hyperglycemia. Although cardiac remodeling is a critical homeostasis process aimed to conserve cardiac structure and function, persistent stimulation in diabetic condition results in irreversible deterioration in cardiac function that may end up as heart failure. Understanding the mechanisms involved in the development and progression of DCM is of utmost importance in order to strategize against DCM complications. Therefore, this review paper compiled the recent discoveries regarding the cardiac remodeling process in DCM as well as unfolding the main mechanisms that underlie its development and progression.

Keywords: Apoptosis; fibrosis; hypertrophy; inflammation; oxidative stress

## PENGENALAN

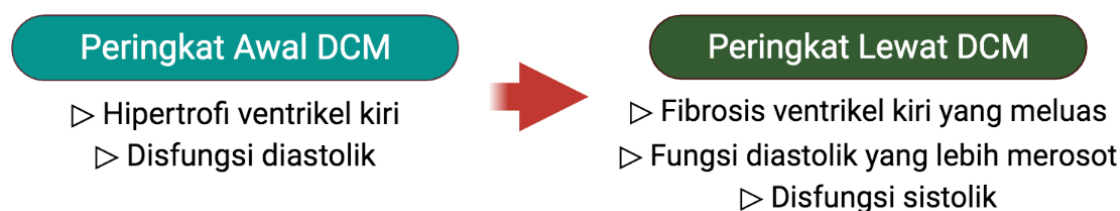
Insiden diabetes melitus dan komplikasi yang berkaitannya kini menjadi ancaman kesihatan global dan merupakan faktor utama peningkatan kadar morbiditi dan kematian yang tinggi (Einarson et al. 2018). Menjelang tahun 2040, dianggarkan bilangan pesakit diabetes melitus akan meningkat sehingga 642 juta orang di seluruh dunia (Tate et al. 2017). Penyakit kardiovaskular merupakan antara komplikasi diabetes yang menjadi faktor utama kepada kadar morbiditi yang tinggi dalam kalangan pesakit diabetes melitus. Malahan, laporan oleh Kajian Kesihatan dan Morbiditi Kebangsaan (NHMS) yang dijalankan oleh Kementerian Kesihatan Malaysia menunjukkan lebih 35 peratus daripada keseluruhan pesakit kardiovaskular di Malaysia turut menghadapi diabetes melitus. Di samping itu lebih 25 peratus kemasukan ke wad hospital adalah disebabkan oleh penyakit kardiovaskular yang dihadapi oleh pesakit diabetes melitus (NHMS 2015).

Kardiomiopati diabetes (DCM) boleh ditakrifkan sebagai ketaknormalan pada struktur dan fungsi miokardium dengan ketiadaan faktor penyakit kardiovaskular yang lain seperti penyakit arteri koronari, hipertensi serta penyakit injap jantung dan penyakit jantung kongenital (Jia, Hill & Sowers 2018). DCM dicirikan dengan hipertrofi dinding ventrikel kiri jantung dengan kemerosotan fungsi diastolik di awal pembentukannya. Perkembangan DCM menyaksikan berlakunya kemerosotan pada fungsi ventrikel jantung yang membawa kepada pembentukan disfungsi sistolik berikutan otot jantung yang semakin kaku akibat hipertrofi dan fibrosis yang menyeluruh pada miokardium (Paolillo et al. 2019). Hipertrofi dan fibrosis miokardium berlaku dengan giat pada keadaan DCM sebagai proses kompensasi bagi mengimbangi kemerosotan fungsi jantung akibat daripada kematian kardiomyosit yang berlaku akibat tekanan oksidatif dan inflamasi aruhan diabetes melitus. Populasi kardiomyosit yang viabel terpaksa berkerja dengan lebih keras bagi menghasilkan daya dan tekanan yang cukup untuk kontraktiliti jantung dan keadaan ini seterusnya menyebabkan hipertrofi kardiomyosit. Kematian kardiomyosit pula mengaruh pembentukan fibrosis pada matriks ekstrasel bagi mengekalkan sktruktur jantung. Tisu fibrus yang kaku menyebabkan jantung kehilangan keupayaan untuk aktiviti relaksasi dan kontraksi, seterusnya menyebabkan disfungsi diastolik dan sistolik. Kegagalan jantung akan berlaku sekiranya proses pemodelan jantung ini dibiarkan berlanjutan tanpa rawatan (Jia, Hill & Sowers 2018).

Proses pemodelan semula jantung dalam keadaan DCM dikaitkan dengan tekanan oksidatif, tindak balas inflamasi dan apoptosis yang tidak terkawal pada miokardium akibat aruhan diabetes melitus. Hiperglisemia dan hiperlipidimia yang merupakan manifestasi serupa yang dialami oleh kedua-dua pesakit diabetes melitus jenis 1 dan jenis 2 dan kedua-dua keadaan ini menjadi penyumbang utama kepada komplikasi kardiovaskular. Melalui beberapa tapak jalan yang diaktifkan oleh keadaan hiperglisemia, spesies oksigen reaktif (ROS) dihasilkan secara berlebihan dan terakumulasi di dalam kardiomyosit. Keadaan ini membawa kepada disfungsi dan kerosakan mitokondria seterusnya menyebabkan kematian sel akibat kerosakan oksidatif dan apoptosis. Di samping kesan kerosakan oksidatif ke atas komponen lipid dan protein membran sel, ROS yang berlebihan turut mengaruh pengaktifan tapak jalan pengisyaratan inflamasi dan apoptosis (Jubaidi et al. 2021). Melalui tekanan oksidatif, inflamasi dan apoptosis miokardium yang diaruh oleh keadaan diabetes, proses pemodelan semula jantung berlaku seterusnya menyumbang kepada kemerosotan fungsi diastolik dan sistolik jantung di samping memodulasi perubahan struktur jantung (Ritchie & Abel 2020). Oleh itu, artikel ini akan membincangkan mengenai proses pemodelan semula jantung yang terlibat dalam perkembangan DCM dan mekanisme utama yang mendasari pembentukan dan perkembangannya akan diperjelaskan.

## KARDIOMIOPATI DIABETES: PERINGKAT DAN PENDIAGNOSANNYA

Disfungsi jantung kebiasaannya merupakan disfungsi yang tidak dicirikan dengan sebarang simptom yang jelas di peringkat awal kejadiannya, menyebabkan keadaan ini hanya dapat dikesan apabila berada di peringkat lanjut (Ritchie & Abel 2020). Walaupun tidak menunjukkan simptom, lebih 50% pesakit diabetes yang mempunyai aras tekanan darah normal didapati telah pun mengalami kemerosotan fungsi jantung (Marwick et al. 2018). Para penyelidik bersependapat bahawa disfungsi diastolik ventrikel kiri merupakan ciri khas DCM yang utama dan merupakan antara ciri awal DCM yang ditunjukkan oleh pesakit diabetes (de Simone et al. 2010; Huynh et al. 2013). Terdapat dua peringkat DCM yang dikenal pasti iaitu peringkat awal yang dicirikan dengan hipertrofi konsentrik ventrikel kiri (dengan penebalan dinding ventrikel dan pengecilan kapasiti ruang ventrikel), penurunan pada keanjalan miokardium dan gangguan pada fungsi diastolik (gangguan relaksasi ventrikel kiri) (Rajah 1). Peringkat lewat DCM pula



RAJAH 1. Kardiomiopati diabetes terbahagi kepada dua peringkat; peringkat awal yang dicirikan dengan penebalan dinding ventrikel kiri (hipertrofi) dan fungsi diastolik terganggu, dan peringkat lewat dengan fibrosis berlaku secara meluas di dinding ventrikel, fungsi diastolik yang semakin merosot dan pembentukan disfungsi sistolik

dicirikan dengan fibrosis jantung yang lebih menyeluruh, fungsi diastolik yang semakin merosot dan kemunculan disfungsi sistolik (gangguan kontraksi ventrikel kiri) (Paolillo et al. 2019).

Proses pendiagnosan DCM adalah sukar disebabkan oleh ketiadaan definisi klinikal yang jelas, melainkan wujud tanda-tanda kehilangan fungsi jantung yang ketara pada pesakit diabetes. Pesakit yang mengadu kesukaran untuk bernafas (dispnea) dan mengalami edema periferi serta mempunyai tanda-tanda kegagalan jantung kongestif perlu diberi perhatian dengan segera. Seseorang pesakit akan didiagnos mengalami DCM jika pesakit tidak mempunyai faktor lain yang menyumbang kepada disfungsi jantung seperti penyakit arteri koronari, ketaknormalan injap jantung, penyakit jantung kongenital atau penyakit jantung aruhan hipertensi. Ekokardiografi merupakan kaedah utama bagi penilaian awal jantung pesakit yang disyaki mengalami DCM. Pada peringkat awal berlakunya DCM, ekokardiografi akan menunjukkan kehadiran hipertrofi ventrikel kiri jantung yang dicirikan dengan ketebalan pada dinding jantung. Selain itu, kehadiran disfungsi diastolik akan dapat diperhatikan melalui penurunan pada kadar relaksasi ventrikel kiri jantung yang hadir bersama fungsi sistolik yang normal (Seferovic & Paulus 2017).

#### MEKANISME YANG MENYUMBANG KEPADA PEMBENTUKAN KARDIOMIOPATI DIABETES

Etiologi utama dalam pembentukan DCM ialah hiperglisemia dan hiperlipidemia. Pendedahan kronik terhadap aras glukosa darah yang tinggi dikaitkan dengan kecederaan organ dan tisu badan termasuklah kerosakan mikro dan makrovaskular serta kejadian neuropati dan nefropati. Tekanan oksidatif yang diaruh

oleh hiperglisemia boleh mengaktifkan beberapa tapak jalan inflamasi dan kematian sel yang terlibat dalam pembentukan DCM (Rajesh et al. 2010). Di samping peroksidasi lipid dan karbonilasi protein pada lapisan membran sel, spesies reaktif oksigen (ROS) yang berlebihan boleh mengaktifkan tapak jalan pengisyratan apoptosis di dalam jantung (Othman et al. 2017). Tambahan pula, beberapa kajian melaporkan mengenai peningkatan sitokin pro-inflamasi pada jantung diabetes (Al-Rasheed et al. 2017; Atta et al. 2018).

#### *Tekanan Oksidatif Jantung*

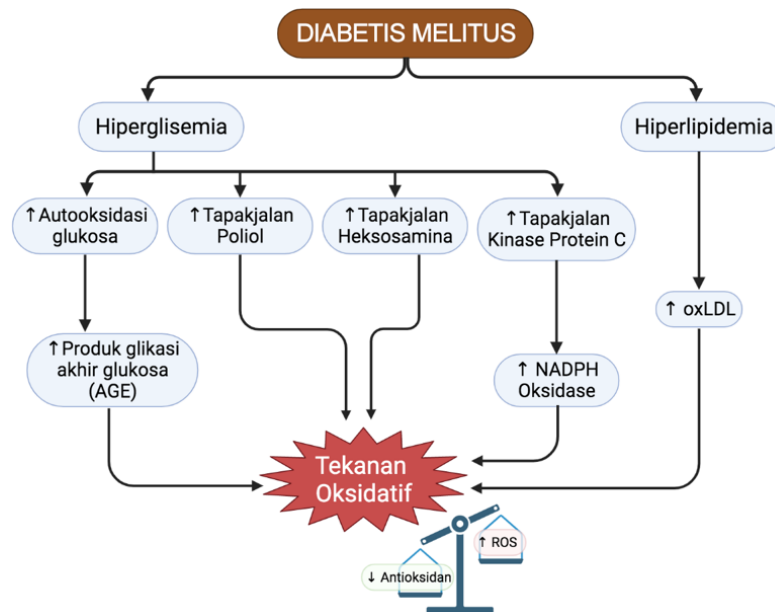
Tekanan oksidatif yang tidak terkawal pada pesakit diabetes didapati menjadi antara punca perkembangan DCM pada pesakit. Tekanan oksidatif berpunca daripada ketidakseimbangan redoks pada sel dengan sistem pertahanan antioksidan endogenus tidak berupaya untuk melawan penimbunan ROS (Volpe et al. 2018). Aras ROS yang berlebihan dan berpanjangan yang disertai dengan gangguan pada sistem antioksidan endogenus menyebabkan tindak balas inflamasi dan apoptosis sel, seterusnya menyumbang kepada pembentukan dan perkembangan DCM.

Hiperglisemia didapati mengaktifkan beberapa tapak jalan sel termasuklah peningkatan pada pengaktifan tapak jalan polioliol, pembentukan produk akhir glikasi lanjutan (AGE), peningkatan tapak jalan heksosamin (Dillman 2019) dan pengaktifan tapak jalan diasilgliserol (DAG)-kinase protein C (PKC)-kinase protein mitogen teraktif (MAPK) (Singh et al. 2017) seperti yang diringkaskan dalam Rajah 2. Kesemua perubahan biokimia ini diaktifkan oleh mekanisme yang sama, iaitu penghasilan berlebihan radikal superoksida dan tekanan oksidatif (Dillman 2019).

Pengaktifan NADPH oksidase daripada mitokondria menjadi penyumbang utama kepada penghasilan ROS jantung dalam keadaan diabetes akibat daripada disfungsi mitokondria dan pengaktifan tapak jalan PKC (Jia, Hill & Sowers 2018). Dalam keadaan normal, superoksida dismutase (SOD) di dalam tubuh akan memangkin proses dismutasi radikal superoksida kepada hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ).  $H_2O_2$  kemudiannya akan dipecahkan kepada molekul air dan oksigen oleh enzim katalase dan tindak balas tidak langsung oleh glutathion peroksidase (Jia, Hill & Sowers 2018). Penghasilan AGE oleh proses glikosilasi protein tidak berenzim turut meningkatkan penghasilan ROS. AGE akan menambat pada reseptornya di atas permukaan sel, seterusnya mengaruh tindak balas inflamasi dan apoptosis sel (Jia, DeMarco & Sowers 2016).

PKC merupakan kinase protein berkait serin/treonina yang memainkan peranan penting dalam pelbagai fungsi sel dan mengaruh pelbagai tapak jalan transduksi isyarat (Geraldes & King 2010). Pengawalaturan PKC yang teratur adalah penting bagi fungsi sel normal. Sebaliknya, pengaktifan PKC yang berlebihan dan tidak

terkawal didapati menyebabkan pertumbuhan yang tidak terkawal. Peningkatan pada aras DAG berlebihan yang disintesis daripada glukosa dikaitkan dengan pelbagai komplikasi tisu aruhan diabetes termasuklah pada retina (Gogula et al. 2013), aorta dan jantung (Geraldes & King 2010). Kemasukan glukosa ke dalam sel kardiomyosit melalui GLUT1 akan menyebabkan glukosa terfosforilasi dan ditukarkan kepada fruktosa 6-fosfat dan gliseraldehid 3-fosfat. Melalui tindak balas pelbagai komponen transferase dan fosfatase, gliseraldehid 3-fosfat membentuk gliserol fosfat yang merupakan prekursor bagi DAG. DAG yang terhasil kemudiannya akan mengaktifkan PKC secara langsung dan tidak langsung (Kawanami, Matoba & Utsunomiya 2016). Tambahan pula, pengaktifan PKC akan mengawal atur pelbagai fungsi jantung dengan memodulasi aktiviti berenzim seperti fosfolipase sitosol A2 dan  $Na^+-K^+-ATPase$ , serta meningkatkan ekspresi komponen ECM (Kawanami, Matoba & Utsunomiya 2016). Selepas pengaktifannya, PKC boleh menyampaikan isyarat kepada nukleus melalui pelbagai tapak jalan transduksi isyarat dan seterusnya mengaktifkan MAPK.



RAJAH 2. Diabetes melitus mengaruh peningkatan tekanan oksidatif melalui penghasilan spesies oksigen reaktif (ROS) yang berlebihan lebih daripada kemampuan antioksidan endogenus untuk menstabilkannya. Keadaan hiperglisemia kronik mengaruh peningkatan penghasilan produk akhir glikasi glukosa (AGE), pengaktifan berlebihan tapak jalan polioliol, heksosamina dan protein kinase C (PKC) yang meningkatkan penghasilan ROS, manakala hiperlipidemia meningkatkan penghasilan lipid berketumpatan rendah teroksida (oxLDL), menyebabkan peningkatan pada tekanan oksidatif

Kaskad MAPK merupakan salah satu daripada sistem pengisyaratan utama sel. Terdapat tiga tapak jalan MAPK yang utama, iaitu kinase diperatur-isyarat ekstrasel (ERK) 1 dan 2, kinase c-Jun terminal N (JNK) dan p38 MAPK. Pengaktifan tapak jalan PKC-MAPK mengaruh peningkatan pada ekspresi protein ECM dan TGF- $\beta$  pada jantung. Keadaan ini mencadangkan tapak jalan ini mungkin bertanggungjawab dan terlibat dalam ketaknormalan berkait PKC pada jantung diabetes, seterusnya membentuk keadaan DCM (Soetikno et al. 2012).

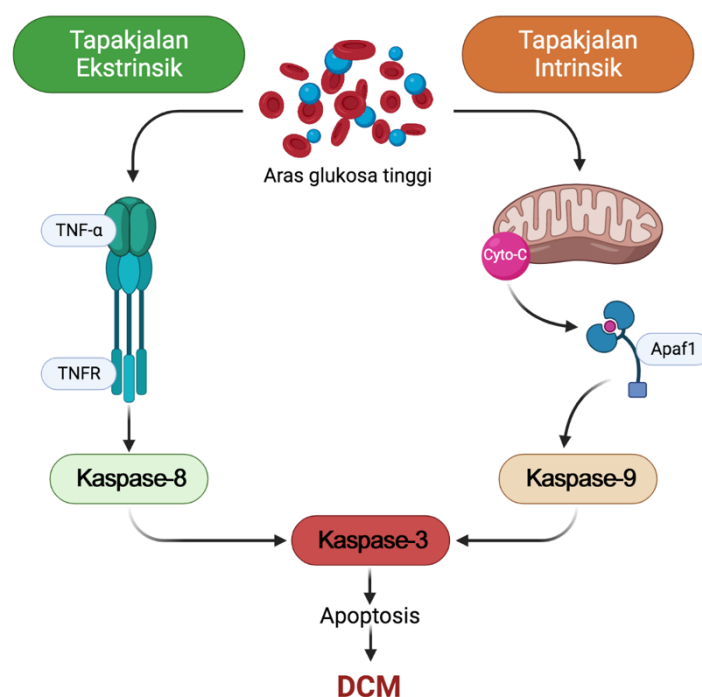
Tapak jalan DAG-PKC penting dalam mengawal atur matriks ekstrasel (ECM), pertumbuhan sel, angiogenesis, tindak balas sitokin dan pelekatan leukosit (Liu, Qi & Wu 2014). Kajian terdahulu turut melaporkan bahawa aras glukosa yang tinggi boleh mengaktifkan pengekspresan gen inflamasi (Joseph et al. 2019). Interaksi antara tapak jalan PKC-MAPK, tekanan oksidatif serta proses inflamasi kesemuanya boleh melipatgandakan pengisyaratan yang mengaruh keadaan DCM (Geraldes & King 2010).

#### APOPTOSIS KARDIOMIOSIT

Apoptosis merupakan salah satu ciri utama DCM

yang peningkatannya menyebabkan penurunan pada bilangan kardimiosit (Wu, Liu & Han 2019). Selain tindakan langsung ROS dan AGE dalam mengaruh kerosakan oksidatif kardimiosit, apoptosis turut diaruh oleh fosforilasi JNK dan p38 MAPK melalui aruhan hiperglisemia dan pengaktifan PKC (Volpe et al. 2018). Dalam keadaan diabetes, peningkatan pada apoptosis kardimiosit terlibat dalam proses peralihan daripada fungsi jantung terkompensasi kepada fungsi jantung hipertrofi tidak terkompensasi dalam keadaan diabetes. Antara ciri utama apoptosis ialah pengaktifan kaskad proteolitik oleh kaspase. Kaspase merupakan proenzim yang tidak aktif dan diekspres secara meluas di dalam kardimiosit. Selepas pengaktifannya, suatu kaskad protease akan dimulakan oleh pengaktifan prokaspase yang lain bergantung kepada aktiviti proteolitiknya. Kaskad proteolitik ini menguatkan tapak jalan apoptosis yang akan berakhir dengan kematian sel yang pantas (Huang et al. 2019).

Terdapat dua tapak jalan apoptosis iaitu tapak jalan ekstrinsik dan intrinsik (Rajah 3). Tapak jalan ekstrinsik yang juga dikenali sebagai tapak jalan reseptor kematian berlaku apabila beberapa ligan kematian sel termasuklah TNF- $\alpha$  dan Fas terikat kepada reseptor masing-masing



RAJAH 3. Mekanisme apoptosis DCM. Kedua-dua tapak jalan ekstrinsik dan intrinsik terlibat dalam apoptosis aruhan diabetes melitus. Tapak jalan ekstrinsik: keadaan hiperglisemia yang berpanjangan dan tidak terkawal mengaruh TNF- $\alpha$  untuk mengikat kepada reseptor TNF- $\alpha$  (TNFR), mencetuskan aktiviti kaspase 8 seterusnya mengaktifkan kaspase 3 dan seterusnya menyebabkan apoptosis kardimiosit. Tapak jalan intrinsik: sitokrom C yang dilepaskan daripada mitokondria ke ruang sitosol akan bergabung dengan molekul Apaf-1 untuk membentuk kompleks yang menjadi platform untuk pembelahan kaspase 9 dan pengaktifan kaspase 3



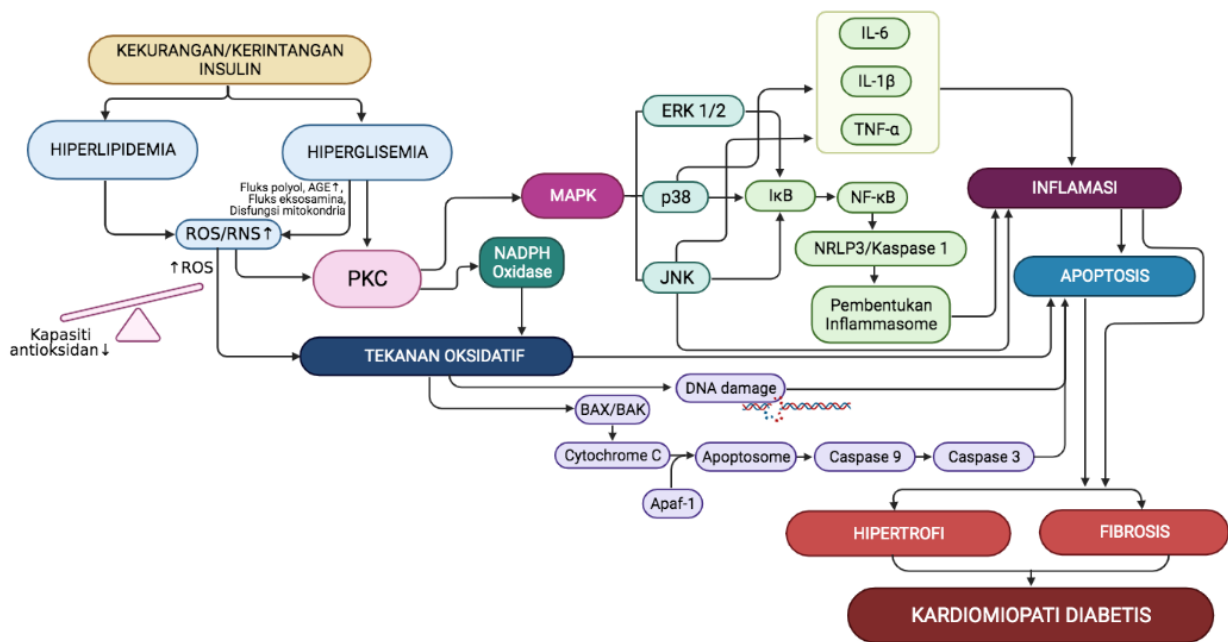
pada sel untuk mengaruh kematian sel. Kemudian, kaspase 8 dan 9 akan mengaktifkan kaspase pelaksana (kaspase 3, 6 dan 7) dan berakhir dengan apoptosis (Moe & Marín-García 2016). Pada tapak jalan intrinsik yang juga dikenali sebagai tapak jalan mitokondria, sekumpulan protein yang dipanggil *mitochondrial permeability transition pore* (MPTP) membentuk liang mega yang melapisi kedua-dua lapisan dalam dan luar mitokondria. Protein mitokondria seperti sitokrom C akan terkeluar daripada mitokondria ke bahagian sitosol (Anderson et al. 2011). Sitokrom C kemudiannya akan berinteraksi dengan faktor pengaktifan protease apoptosis-1 (Apaf-1) untuk membentuk kompleks yang dipanggil apoptosome yang akan menjadi platform kepada pembelahan dan pengaktifan kaspase (D'Arcy 2019). Pengaktifan kaspase ini akan menyebabkan kematian dan penguraian sel.

*Inflamasi Kardiomiosit*

Beberapa kajian menunjukkan inflamasi miokardium memainkan peranan penting dalam pembentukan DCM (Prabhu & Frangogiannis 2016; Mann 2015). Walaupun inflamasi miokardium merupakan tindak balas penyesuaian dalam mengembalikan homeostasis jantung daripada keadaan tekanan, tindak balas ini akhirnya menjadi tindak balas proinflamasi yang pincang apabila ia berlaku dalam keadaan patologi

kronik, seperti diabetes melitus (Frier & Mortensen 2015; Izzicupo et al. 2013). Kaskad p38 MAPK terdiri daripada beberapa siri komponen yang dikongsi bersama JNK dan kedua-duanya mempunyai fungsi biologi yang sama iaitu mengaruh inflamasi, proliferasi sel dan apoptosis (Zhang, Pizzute & Pei 2014). Tindak balas pengaruh ini membabitkan pengawalaturan dalam penghasilan sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan interleukin-1 $\beta$  (Lee & Kim 2017). TNF- $\alpha$  turut mengaktifkan ketiga-tiga tapak jalan pengisyaratan MAPK, manakala JNK dan p38 MAPK turut diaktifkan oleh interleukin-1 (Malik et al. 2017) (Rajah 4).

Di samping itu, tapak jalan PKC-MAPK turut menjadi pengantara proses inflamasi melalui pengaktifan NF- $\kappa$ B. Peningkatan aras protein ini berkait dengan penimbunan ECM dan fibrosis jantung melalui penghasilan TGF- $\beta$ 1 (Soetikno et al. 2012). NF- $\kappa$ B memainkan peranan yang penting dalam penghasilan sitokin inflamasi seperti TNF- $\alpha$  dan interleukin 6 yang dikaitkan dengan patogenesis DCM (Malik et al. 2017). Penyahaktifan tapak jalan MAPK menyumbang kepada penurunan ekspresi inflamatori (TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B dan interleukin 6) serta unsur apoptosis (Bax dan kaspase 3). Pengaktifan MAPK sebaliknya meningkatkan apoptosis, penyusupan sel inflamatori, sintesis ECM, inflamasi dan disfungsi jantung, menjadikannya tapak jalan yang penting dalam patogenesis DCM (Soetikno et al. 2012).



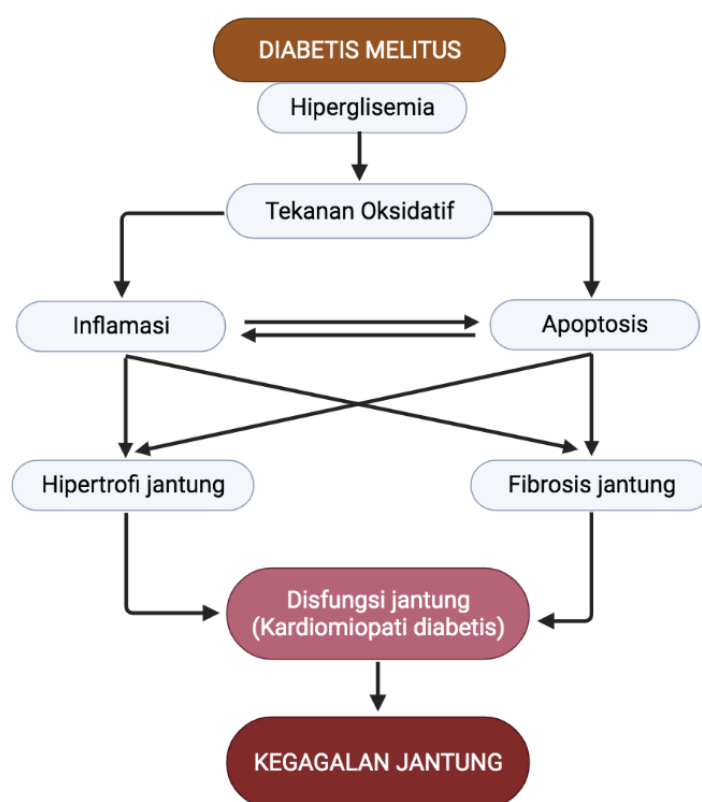
RAJAH 4. Mekanisme inflamasi DCM. Keadaan hiperglisemia dan hiperlipidemia mengaruh pengaktifan tapak jalan kinase protein C (PKC) yang meningkatkan inflamasi jantung melalui pengaktifan tapak jalan kinase protein teraktif mitogen (MAPK). Inflamasi turut diaruh oleh peningkatan tekanan oksidatif. Hipertrofi dan fibrosis jantung merupakan komplikasi daripada tekanan oksidatif, inflamasi dan apoptosis yang berlebihan, seterusnya menyebabkan keadaan kardiomiopati diabetes

## PEMODELAN SEMULA JANTUNG DIABETES

Pemodelan semula jantung merupakan perubahan yang berlaku kepada jantung daripada segi molekul, sel serta interstitial dan dizahirkan secara klinikal melalui perubahan pada saiz, jisim, geometri dan fungsi jantung selepas berlakunya kecederaan (Azevedo et al. 2016). Dalam keadaan diabetes, keadaan hiperglisemia dan hiperlipidemia kronik mengaruh tekanan dan kerosakan langsung kepada kardiomyosit melalui peningkatan tekanan oksidatif. Kerosakan kardiomyosit akan merangsang pengisyratan tapak jalan apoptosis dan penyebaran inflamasi ke kawasan yang terbabit. Bagi mengekalkan integriti struktur dan fungsi, jantung melalui proses pemodelan semula yang melibatkan proses fibrosis di kawasan matriks ekstrasel serta hipertrofi kardiomyosit yang viabel (Oka & Komuro 2008) (Rajah 5). Walaupun proses ini merupakan proses kompensasi bagi merawat kecederaan pada jantung, pemodelan semula yang berlebihan dan tidak terkawal boleh menyebabkan prognosis yang teruk kepada pesakit

kerana ia menyebabkan gangguan kepada fungsi ventrikel.

Kebiasaannya, pemodelan semula jantung dapat dikesan dengan menggunakan kaedah pengimejan untuk mengesan sebarang perubahan morfologi jantung. Perubahan yang dianalisis ialah diameter kaviti ventrikel, jisim (hipertrofi atau atrofi), geometri (ketebalan dan bentuk dinding jantung), kawasan parut terutamanya selepas serangan infarksi jantung, fibrosis dan pencerobohan sel inflamasi (Cohn, Ferrari & Sharpe 2000). Pendiagnosan pemodelan semula jantung juga boleh dibuat dengan mengesan kehadiran atau aras penanda biologi di dalam darah. Pengesanan gen fetal turut dijalankan untukendiagnosan kerana gen fetal terlibat secara langsung dalam proses pemodelan semula jantung. Antara penanda biologi yang menunjukkan berlakunya pemodelan semula jantung termasuklah perubahan pada aras rantai berat miosin, peningkatan ekspresi GLUT-1, alfa aktin, peptida natriuretik serta enzim penukar angiotensin (ACE) (EXpert Group on Biomarkers 2014).



RAJAH 5. Mekanisme patofisiologi yang membawa kepada DCM. Hiperglisemia berpanjangan mengaruh penghasilan ROS menyebabkan kerosakan oksidatif kardiomyosit serta pengaktifan beberapa tapak jalan lain. Tekanan oksidatif dan kematian sel menyebabkan inflamasi yang akan menyuarbalik kepada peningkatan tekanan oksidatif dan kematian sel. Hipertrofi jantung berlaku sebagai tindak balas kompensasi manakala pengaktifan sitokin dan inflamasi turut merangsang fibroblas di dalam ruang interstitium untuk melalui pembezaan kepada miofibroblas yang menghasilkan penimbunan ECM, seterusnya menyebabkan fibrosis. Pembentukan semula struktur jantung ini menyebabkan berlakunya disfungsi diastolik dan sistolik yang menjadi ciri utama kardiomiopati jantung, seterusnya menyebabkan kegagalan jantung

### *Fibrosis jantung*

Fibrosis jantung merupakan proses pembentukan parut (tisu fibrus) yang dicirikan dengan penimbunan kolagen jenis I di kawasan matriks ekstrasel (ECM) jantung dan pengaktifan dan pembezaan sel fibroblas jantung kepada miofibroblas (Disertori, Masè & Ravelli 2017). Penimbunan kolagen dan miofibroblas di kawasan ECM menyebabkan kekakuan pada dinding jantung seterusnya menyebabkan gangguan kepada fungsi jantung. ECM terdiri daripada jejaring gentian kompleks protein dan polisakarida yang memberikan sokongan struktur dan fungsi kepada sel sekelilingnya. ECM penting sebagai tapak pelekatan sel serta hubungan sesama sel (Atale et al. 2020). Perubahan atau gangguan kepada komponen ECM menyumbang kepada pembentukan DCM melalui perubahan kepada jisim, bentuk dan isi padu ventrikel kiri jantung (Rienks et al. 2014). Perubahan pada keadaan fisiologi disebabkan oleh aruhan tekanan dalam keadaan diabetes boleh mencetus aktiviti pelbagai enzim protease seperti serine protease dan metalloproteinase matriks (MMP), yang mengakibatkan gangguan kepada pengekspresan kolagen, fibronektin dan akhirnya pemodelan semula ECM (Abedin & King 2010).

Fibril kolagen merupakan bahan asas kepada ECM dan berperanan penting dalam memberikan kekuatan mekanikal dan kekakuan saluran darah (Martufi & Gasser 2012). Kolagen di bahagian ECM jantung mempunyai fungsi penting dalam mengekalkan struktur dan organisasi jantung. Walau bagaimanapun, penimbunan fibril kolagen yang berlebihan pada ECM jantung dapat diperhatikan pada jantung yang mengalami hipertrofi (Cowling et al. 2019). Hal ini menunjukkan penimbunan kolagen yang berlebihan di bahagian ECM menyebabkan gangguan fungsi oleh kerana sifatnya yang kaku dan tidak fleksibel seperti kardiomyosit. Peningkatan pada aras kolagen I, III dan IV dilaporkan menyebabkan fibrosis dan fungsi ventrikel kiri yang merosot pada pesakit diabetes (Aneja et al. 2008). Oleh kerana kolagen juga adalah penting untuk fungsi jantung, terdapat keseimbangan antara degradasi dan penghasilan kolagen di dalam ECM.

Keadaan hiperglisemia boleh meningkatkan glikasi protein ECM dan penghasilan AGE. Proses tidak berenzim ini menyebabkan gangguan kepada pelekatan sel kepada ECM serta fungsi ECM (Chong et al. 2007), seterusnya menyebabkan kait-silang kekal kepada protein ECM yang meningkatkan kekakuan otot jantung (Avery & Bailey 2006). Penimbunan AGE berlaku 14 kali lebih pantas pada tisu diabetes berbanding dengan

penimbuannya pada tisu normal, menunjukkan jantung pesakit diabetes lebih cenderung untuk mengalami proses fibrosis berbanding dengan jantung normal (Yamazaki, Gonzalez & Zambon 2012). Penghasilan kolagen didapati turut teraruh secara berlebihan oleh keadaan hiperglisemia (Asbun, Manso & Villarreal 2005). Penghasilan kolagen I oleh fibroblas jantung pesakit diabetes didapati meningkat dengan ketara berbanding penghasilan kolagen I oleh individu yang tidak menghidapi diabetes (Sedgwick et al. 2014). Hasil yang serupa turut didapati daripada kajian model tikus yang mendapati fibroblas pada jantung tikus obes Zucker menunjukkan peningkatan ekspresi mRNA kolagen I dan penghasilan protein kolagen (Fowlkes et al. 2013). Hal ini menunjukkan fibroblas jantung bertindak balas ke atas keadaan hiperglisemia dengan menghasilkan ECM yang berlebihan, seterusnya mengaruh komplikasi fibrosis jantung.

MMP memainkan peranan utama dalam penyembuhan luka, membaiki dan pemodelan semula tisu untuk pelbagai jenis penyakit. Terdapat dua jenis MMP, iaitu MMP tertambat membran (MT-MMP) dan MMP terembes. MT-MMP bertindak kepada sel yang ditambatnya, manakala MMP terembes pula bertindak di dalam lingkungan ECM, bukan kepada sel yang merembesnya. MMP-2 (Gelatinase A) dan MMP-9 (Gelatinase B) merupakan MT-MMP yang paling banyak dirembeskan dan berfungsi dalam mendegradasi gelatin. Terdapat 6 kelas MMP utama iaitu gelatinase, kollagenase, stromyelin, matrilysin, MT-MMP dan jenis MMP yang lain (Benjamin & Khalil 2016). MMP dikawal atur melalui pengekspresan/aktiviti dan penambatan sel oleh penambat tisu metalloproteinase (TIMP). Keseimbangan MMP-TIMP penting dalam mengekalkan integriti ECM melalui pengawalaturan kadar degradasi protein ECM dan pemodelan semula tisu. Kebanyakan penambat MMP mempunyai tindak balas yang luas ke atas jenis MMP yang lain. Persekitaran hiperglisemia mengaruh aktiviti MMP dalam kajian ke atas fibroblas jantung yang diisolasi daripada tikus dewasa (Asbun, Manso & Villarreal 2005). Hal ini menyebabkan penimbunan kolagen berlaku kerana penurunan aktiviti MMP akibat hiperglisemia. Aktiviti MMP-2 dan MMP-9 juga didapati tinggi di dalam fibroblas jantung tikus neonatal dalam persekitaran hiperglisemia (Chen et al. 2015). Hasil ini menunjukkan keadaan hiperglisemia memberi kesan penurunan kepada aktiviti MMP secara menyeluruh namun berlakunya peningkatan kepada aras MMP-2 dan MMP-9 yang dipercayai mempunyai kesan pro-fibrotik (Levick & Widiapradja 2020).



### *Hipertrofi kardiomyosit dan miokardium*

Hipertrofi ventrikel kiri pada awal kejadian DCM berlaku sebagai tindak balas penyesuaian bagi peningkatan tekanan hemodinamik (Ritchie et al. 2009), penurunan bilangan kardiomyosit viabel (van Empel & De Windt 2004) dan pengaktifan neurohormonal (Eguchi et al. 2008) (Rajah 3). Penurunan pada populasi kardiomyosit jantung berpunca daripada kematian kardiomyosit akibat kerosakan oksidatif dan apoptosis aruhan daripada hiperglisemia. Akibat daripada kematian kardiomyosit ini, kardiomyosit yang masih viabel terpaksa menanggung beban untuk menjana tekanan yang cukup bagi mengepam darah keluar daripada jantung. Hal ini mengaruh kejadian hipertrofi kardiomyosit dengan saiz kardiomyosit membesar untuk menjana daya tekanan yang mencukupi (Oka & Komuro 2008). Di samping hipertrofi kardiomyosit, fibrosis jantung turut menjadi ciri utama perubahan struktur pada DCM. Proses fibrosis berlaku seiring dengan proses hipertrofi sebagai penstruktur semula jantung bagi mengekalkan keutuhan struktur jantung. Penimbunan tisu fibrosis seperti kolagen 1 dan kolagen 3 di ruang ECM bagi mengisi ruang kardiomyosit yang telah mati menyebabkan jantung kehilangan keupayaan kontraktiliti disebabkan tisu fibros ini bersifat kaku dan tidak fleksibel seperti kardiomyosit.

Kematian sel jantung berlaku melalui beberapa tapak jalan termasuklah lipotoksisisiti dan tindak balas penghasilan produk AGE berikutan aras glukosa darah yang tinggi. Lipotoksisisiti berlaku akibat daripada penimbunan trigliserida di dalam sel jantung atau kesan ketoksikan asid lemak yang berlebihan (Bayeva, Sawicki & Ardehali 2013; Paulus & Dal Canto 2018). Penghasilan AGE mengaruh inflamasi, penyusupan sel imun dan seterusnya apoptosis sel (Falcão-Pires & Leite-Moreira 2012). Penggantian sel yang telah mati dengan tisu fibros berlaku dengan lebih galak apabila aktiviti protein kinase C (PKC) di dalam jantung diaktifkan oleh keadaan hiperglisemia. Fibrosis jantung yang menyeluruh akan menyebabkan otot jantung semakin hilang keupayaan untuk mengalami kontraksi dan relaksasi oleh kerana tisu kolagen yang menggantikan sel jantung yang mati adalah bersifat kaku. Hal ini seterusnya menyebabkan berlakunya disfungsi diastolik dan sistolik yang menjadi ciri utama DCM.

Di samping sebagai kompensasi terhadap penurunan populasi kardiomyosit viabel, hipertrofi kardiomyosit turut berlaku apabila terdapat gangguan pada penggunaan tenaga akibat keadaan hiperglisemia. Peningkatan tekanan oksidatif akibat keadaan

hiperglisemia turut menyumbang kepada mekanisme yang mengaruh pembentukan hipertrofi. Peningkatan pada kepanjangan dan kelebaran kardiomyosit seterusnya meningkatkan ketebalan dinding dan septum ventrikel (Bayes-Genis 2007). Hipertrofi jantung turut disebabkan oleh peningkatan pada sintesis protein, peningkatan sarkomer dan ekspresi semula gen fetal seperti peptida natriuretik ANP dan BNP (Cox & Marsh 2014). Dalam keadaan hiperglisemia, pelbagai tapak jalan pengisyaratan seperti MAPK, Ras, PKC dan PI3K terlibat dalam proses hipertrofi jantung (Cambroner et al. 2009). TGF- $\beta$  turut menjadi pengantara penghasilan faktor transkripsi seperti NF- $\kappa$ B, SMAD, Ap-1 dan STAT yang bertanggungjawab dalam transkripsi dan pengekspresan MMP dan TIMP, seterusnya mengaruh pemodelan semula jantung melalui proses hipertrofi dan fibrosis.

### POTENSI SUMBER SEMULA JADI SEBAGAI RAWATAN KARDIOMIOPATI DIABETES

Sehingga kini, tiada rawatan khusus untuk mencegah dan mengubati DCM (Sun et al. 2019). Merawat DCM bukan sahaja membebankan kewangan, malah agen farmakologi yang digunakan bagi menguruskan DCM juga boleh menyebabkan kesan sampingan yang tidak diingini kepada pesakit. Rawatan dan pengurusan disfungsi jantung pada pesakit diabetes hanyalah dengan menguruskan keadaan hiperglisemia melalui terapi penggantian insulin, pengawalan hipertensi dan aritmia jantung dengan penggunaan dadah penyekat- $\beta$  ( *$\beta$ -blocker*) yang dapat menyekat saluran ion kalsium serta perencat enzim penukar angiotensin (ACE) (Huynh et al. 2014). Keupayaan ubat antidiabetes untuk mengurangkan DCM masih belum dikaji secara meluas. Metformin adalah antara ubat antidiabetes yang telah diluluskan secara klinikal untuk mengurangkan komplikasi kardiovaskular pada pesakit diabetes (Schubert et al. 2020). Namun, metformin boleh menyebabkan kesan sampingan seperti iritasi gastrousus dan asidosis laktik (Bonnet & Scheen 2017).

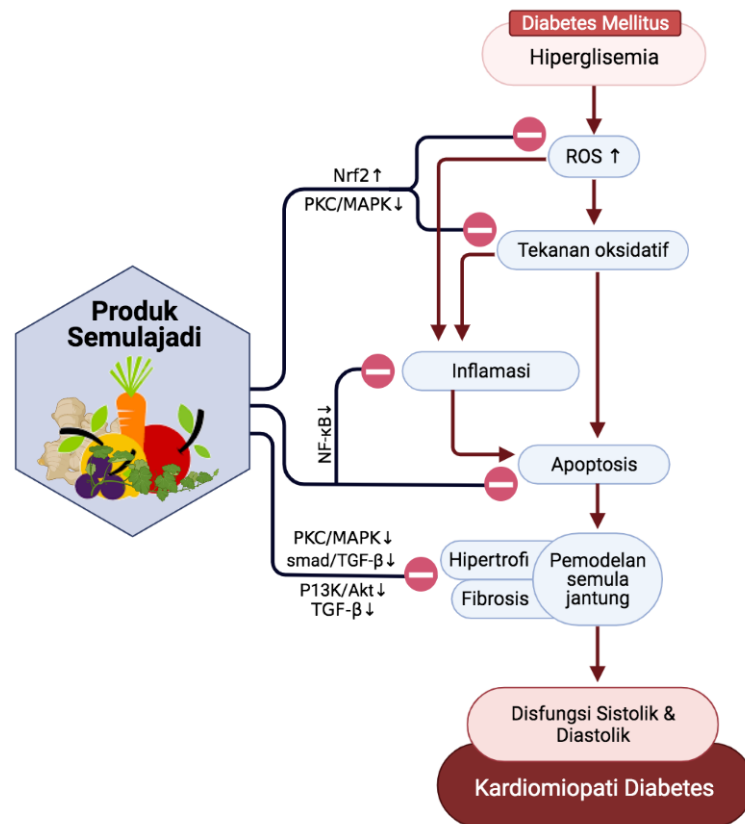
Penggunaan produk semula jadi dalam merawat dan mengurus kardiomiopati diabetes perlu mengambil kira tapak jalan yang terlibat dalam pembentukan komplikasi ini, termasuklah tekanan oksidatif, inflamasi dan apoptosis, serta tindakan ke atas tapak jalan atau gen yang mengawal atur fibrosis dan hipertrofi jantung seperti yang dirumuskan dalam Rajah 6. Kajian terkini mendapati pembentukan fibrosis dan hipertrofi aruhan hiperglisemia berjaya dielakkan dan dikawal melalui rawatan ekstrak tumbuhan yang diberikan kepada haiwan kajian di makmal. Ekstrak kaliks rosol melindungi

jantung daripada fibrosis dengan menghalang kerosakan oksidatif miokardium (Budin et al. 2019; Yusof et al. 2018) serta meningkatkan aras antioksidan jantung (Yusof et al. 2020). Ekstrak rosol turut berupaya mengawal pembentukan fibrosis pada jantung tikus yang mengalami infarksi miokardium (Ali et al. 2019). Di samping itu, rawatan ekstrak akar *Lycium barbarum* dan *Bombyx batryticatus* berupaya mengawal hipertrofi jantung (Liu et al. 2019; Zhao et al. 2018). Melalui penambatan pembentukan N-asetilglukosamina (N-GluNAc), ekstrak *B. batryticatus* berupaya mengawal pembentukan fibrosis pada tikus diabetes (Zhao et al. 2018). Ekstrak halia (*Zingiber officinale* Roscoe) juga berupaya melindungi jantung daripada fibrosis miokardium dan inflamasi melalui tindak balasnya terhadap pengawalan tapak jalan smad/TGF- $\beta$  (Abdi et al. 2021).

Rawatan ekstrak kaya antosianin seperti beras ungu dan biji anggur turut didapati dapat mengawal proses pemodelan semula jantung (Chen et al. 2016; Ruan et al. 2020). Malah ekstrak beras ungu juga turut

melindungi jantung daripada mengalami kemerosotan fungsi apabila diberikan pada tikus diabetes (Chen et al. 2016). Ekstrak biji anggur pula didapati melindungi jantung daripada pemodelan semula melalui tapak jalan PI3K/Akt dan mekanisme yang sama ditunjukkan oleh ekstrak halia (Ruan et al. 2020). Pemberian ekstrak daun *Cyclocarya paliurus* kepada mencit diabetes berupaya melindungi daripada berlakunya inflamasi jantung serta fibrosis miokardium (Wang et al. 2020), juga dipercayai melalui rangsangan tapak jalan PI3K/Akt. Ekstrak daun yacon dan buluh turut mencegah fibrosis dan hipertrofi jantung berbanding tikus kawalan diabetes (Dos Santos et al. 2018; Zhang et al. 2017).

Di samping rawatan ekstrak kasar tumbuhan, rawatan sebatian polifenol yang dipencil daripada ekstrak tumbuhan turut didapati memberikan kesan yang positif terhadap pemodelan semula jantung aruhan diabetes. Misalnya, rawatan flavonoid kurkumin menurunkan penimbunan lipid pada miokardium dan mengurangkan fibrosis dan tekanan oksidatif jantung



RAJAH 6. Produk semula jadi didapati berupaya menghalang pemodelan semula jantung aruhan diabetes melitus melalui tindak balasnya terhadap tekanan oksidatif, inflamasi dan apoptosis, di samping tindakan secara langsungnya terhadap tapak jalan pengaktifan hipertrofi dan fibrosis jantung termasuklah tapak jalan PKC/MAPK, smad/TGF- $\beta$  dan PI3K/Akt

(Wu et al. 2020). Luteolin dan myricetin pula menambat tapak jalan NF- $\kappa$ B serta mengaktifkan penghasilan antioksidan melalui pengaktifan tapak jalan Nrf-2 pada sel kardiomyosit H9c2 (Li et al. 2019; Zhang et al. 2017). Modulasi tapak jalan ini didapati menurunkan ekspresi protein ECM dan hipertrofi jantung. Rawatan flavonoid naringenin pada mencit diabetes pula berjaya melindungi jantung daripada mengalami hipertrofi (Zhang et al. 2018). Selain itu, resveratrol pula yang terdapat di dalam isi dan kulit buah anggur pula mengawal atur tapak jalan TGF- $\beta$ , seterusnya mengawal perembesan kolagen di ECM miokardium mencit (Liu et al. 2015). Di samping melindungi mitokondria jantung daripada mengalami disfungsi akibat aruhan diabetes, resveratrol turut berupaya mengawal inflamasi, apoptosis dan fibrosis miokardium (Diao et al. 2019; Yan et al. 2016). Tambahan pula, Soetikno et al. (2012) turut melaporkan kurkumin yang didapati daripada kunyit berupaya mengawal pemodelan semula jantung melalui kesan perlingkungannya terhadap tekanan oksidatif, inflamasi dan apoptosis jantung. Kesemua hasil kajian ini menunjukkan potensi yang meyakinkan terhadap penggunaan ekstrak tumbuhan bagi mengawal pemodelan semula jantung yang berlaku terutamanya pada pesakit yang mengalami DCM.

#### RUMUSAN

Pemodelan semula jantung penting bagi mengekalkan integriti jantung yang terganggu akibat daripada kerosakan pada miokardium. Namun proses ini boleh menyebabkan perubahan struktur yang kekal kepada jantung, seterusnya mengakibatkan kemerosotan fungsi jantung. Hal ini menunjukkan perlunya keseimbangan antara pelbagai proses yang terlibat dalam pemodelan semula jantung dalam keadaan diabetes. Hiperglisemia yang tidak terkawal menyebabkan pengaktifan pelbagai tapak jalan yang mengaruh kepada perkembangan hipertrofi dan fibrosis jantung, terutamanya melalui pengaktifan tapak jalan TGF- $\beta$ , yang bertanggungjawab kepada kedua-dua hipertrofi kardiomyosit dan perembesan dan penimbunan kolagen yang berlebihan pada ECM jantung. Pengetahuan mengenai mekanisme yang terlibat dalam pembentukan DCM semakin berkembang dan ini membantu pembangunan nutraseutikal atau ubatan bagi merawat dan mengurus keadaan DCM dan mengurangkan beban kesihatan akibat daripada diabetes melitus.

#### PENGHARGAAN

Kajian ini dibiayai oleh Kementerian Pengajian Tinggi

(KPT) melalui geran Fundamental Research Grant Scheme (FRGS) (FRGS/1/2019/STG03/UKM/01/3).

#### RUJUKAN

- Abdi, T., Mahmoudabady, M., Marzouni, H.Z., Niazmand, S. & Khazaei, M. 2021. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract protects the heart against inflammation and fibrosis in diabetic rats. *Canadian Journal of Diabetes* 45(3): 220-227.
- Abedin, M. & King, N. 2010. Diverse evolutionary paths to cell adhesion. *Trends in Cell Biology* 20(12): 734-742.
- Al-Rasheed, N.M., Al-Rasheed, N.M., Hasan, I.H., Al-Amin, M.A., Al-Ajmi, H.N., Mohamad, R.A. & Mahmoud, A.M. 2017. Simvastatin ameliorates diabetic cardiomyopathy by attenuating oxidative stress and inflammation in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2017: 1092015.
- Ali, S.S., Mohamed, S., Rozalei, N.H., Boon, Y.W. & Zainalabidin, S. 2019. Anti-fibrotic actions of Roselle extract in rat model of myocardial infarction. *Cardiovascular Toxicology* 19(1): 72-81.
- Anderson, E.J., Rodriguez, E., Anderson, C.A., Thayne, K., Chitwood, W.R. & Kypson, A.P. 2011. Increased propensity for cell death in diabetic human heart is mediated by mitochondrial-dependent pathways. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology* 300(1): H118-H124.
- Aneja, A., Tang, W.W., Bansilal, S., Garcia, M.J. & Farkouh, M.E. 2008. Diabetic cardiomyopathy: Insights into pathogenesis, diagnostic challenges, and therapeutic options. *American Journal of Medicine* 121: 748-757.
- Asbun, J., Manso, A.M. & Villarreal, F.J. 2005. Profibrotic influence of high glucose concentration on cardiac fibroblast functions: Effects of losartan and vitamin E. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 288: H227-H234.
- Atale, N., Yadav, D., Rani, V. & Jin, J.O. 2020. Pathophysiology, clinical characteristics of diabetic cardiomyopathy: Therapeutic potential of natural polyphenols. *Frontiers in Nutrition* 7: 564352.
- Atta, M.S., El-Far, A.H., Farrag, A.F., Abdel-Daim, M.M., Al Jaouni, S.K. & Mousa, S.A. 2018. Thymoquinone attenuates cardiomyopathy in streptozotocin-treated diabetic rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 7845681.
- Avery, N.C. & Bailey, A.J. 2006. The effects of the Maillard reaction on the physical properties and cell interactions of collagen. *Pathologie-Biologie* 54(7): 387-395.
- Azevedo, P.S., Polegato, B.F., Minicucci, M.F., Paiva, S.A. & Zornoff, L.A. 2016. Cardiac remodeling: Concepts, clinical impact, pathophysiological mechanisms and pharmacologic treatment. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 106(1): 62-69.
- Bayes-Genis A. 2007. Hypertrophy and inflammation: Too much for one heart. *European Heart Journal* 28(6): 661-663.

- Bayeva, M., Sawicki, K.T. & Ardehali, H. 2013. Taking diabetes to heart - deregulation of myocardial lipid metabolism in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American Heart Association* 2 :e000433.
- Benjamin, M.M. & Khalil, R.A. 2012. Matrix metalloproteinase inhibitors as investigative tools in the pathogenesis and management of vascular disease. *Experientia Supplementum* 103: 209-279.
- Bonnet, F. & Scheen, A. 2017. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 19(4): 473-481.
- Budin, S.B., Sharifuddin, N.A., Jubaidi, F.F. & Zainalabidin, S. 2019. The potential of *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Roselle) polyphenol-rich extract as a cardioprotective agent in myocardial infarction model. *Jurnal Teknologi* 81(5): 25-31.
- Cambronero, F., Marín, F., Roldán, V., Hernández-Romero, D., Valdés, M. & Lip, G.Y. 2009. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy: Implications for clinical management and prognosis. *European Heart Journal* 30(2): 139-151.
- Chen, X., Liu, G., Zhang, W., Zhang, J., Yan, Y., Dong, W., Liang, E., Zhang, Y. & Zhang, M. 2015. Inhibition of MEF2A prevents hyperglycemia-induced extracellular matrix accumulation by blocking Akt and TGF- $\beta$ 1/Smad activation in cardiac fibroblasts. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 69: 52-61.
- Chen, Y.F., Shibu, M.A., Fan, M.J., Chen, M.C., Viswanatha, V.P., Lin, Y.L., Lai, C.H., Lin, K.H., Ho, T.J., Kuo, W.W. & Huang, C.Y. 2016. Purple rice anthocyanin extract protects cardiac function in STZ-induced diabetes rat hearts by inhibiting cardiac hypertrophy and fibrosis. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 31: 98-105.
- Chong, S.A., Lee, W., Arora, P.D., Laschinger, C., Young, E.W., Simmons, C.A., Manolson, M., Sodek, J. & McCulloch, C.A. 2007. Methylglyoxal inhibits the binding step of collagen phagocytosis. *The Journal of Biological Chemistry* 282(11): 8510-8520.
- Cohn, J.N., Ferrari, R. & Sharpe, N. 2000. Cardiac remodeling-concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an international forum on cardiac remodeling. *Journal of the American College of Cardiology* 35(3): 569-582.
- Cowling, R.T., Kupsky, D., Kahn, A.M., Daniels, L.B. & Greenberg, B.H. 2019. Mechanisms of cardiac collagen deposition in experimental models and human disease. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 209: 138-155.
- Cox, E.J. & Marsh, S.A. 2014. A systematic review of fetal genes as biomarkers of cardiac hypertrophy in rodent models of diabetes. *PloS ONE* 9(3): e92903.
- D'Arcy, M.S. 2019. Cell death: A review of the major forms of apoptosis, necrosis and autophagy. *Cell Biology International* 43(6): 582-592.
- de Simone, G., Devereux, R.B., Chinali, M., Lee, E.T., Galloway, J.M., Barac, A., Panza, J.A. & Howard, B.V. 2010. Diabetes and incident heart failure in hypertensive and normotensive participants of the strong heart study. *Journal of Hypertension* 28(2): 353-360.
- Diao, J., Wei, J., Yan, R., Fan, G., Lin, L. & Chen, M. 2019. Effects of resveratrol on regulation on UCP2 and cardiac function in diabetic rats. *Journal of Physiology and Biochemistry* 75(1): 39-51.
- Dillmann, W.H. 2019. Diabetic cardiomyopathy. *Circulation Research* 124(8): 1160-1162.
- Disertori, M., Masè, M. & Ravelli, F. 2017. Myocardial fibrosis predicts ventricular tachyarrhythmias. *Trends in Cardiovascular Medicine* 27(5): 363-372.
- Dos Santos, K.C., Cury, S.S., Ferraz, A., Corrente, J.E., Gonçalves, B.M., de Araújo Machado, L.H., Carvalho, R.F., de Melo Stevanato Nakamune, A.C., Fabro, A.T., Freire, P.P. & Corrêa, C.R. 2018. Recovery of cardiac remodeling and dysmetabolism by pancreatic islet injury improvement in diabetic rats after yacon leaf extract treatment. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2018: 1821359.
- Eguchi, K., Boden-Albala, B., Jin, Z., Rundek, T., Sacco, R.L., Homma, S. & Di Tullio, M.R. 2008. Association between diabetes mellitus and left ventricular hypertrophy in a multiethnic population. *American Journal of Cardiology* 101(12): 1787-1791.
- Einarson, T.R., Acs, A., Ludwig, C. & Panton, U.H. 2018. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovascular Diabetology* 17(1): 83.
- EXpert Group on Biomarkers. 2014. Biomarkers in cardiology-part 1--in heart failure and specific cardiomyopathies. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 103(6): 451-459.
- Falcão-Pires, I. & Leite-Moreira, A.F. 2012. Diabetic cardiomyopathy: Understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Failure Reviews* 17(3): 325-344.
- Fowlkes, V., Clark, J., Fix, C., Law, B.A., Morales, M.O., Qiao, X., Ako-Asare, K., Goldsmith, J.G., Carver, W., Murray, D.B. & Goldsmith, E.C. 2013. Type II diabetes promotes a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts. *Life Sciences* 92(11): 669-676.
- Frieler, R.A. & Mortensen, R.M. 2015. Immune cell and other noncardiomyocyte regulation of cardiac hypertrophy and remodeling. *Circulation* 131(11): 1019-1030.
- Geraldes, P. & King, G.L. 2010. Activation of protein kinase C isoforms and its impact on diabetic complications. *Circulation Research* 106(8): 1319-1331.
- Gogula, S.V., Divakar, C., Satyanarayana, C., Kumar, Y.P. & Lavanaya, V.S. 2013. Computational investigation of p $\kappa$ c $\beta$  inhibitors for the treatment of diabetic retinopathy. *Bioinformatics* 9(20): 1040-1043.



- Huang, M.L., Chiang, S., Kalinowski, D.S., Bae, D.H., Sahni, S. & Richardson, D.R. 2019. The role of the antioxidant response in mitochondrial dysfunction in degenerative diseases: Crosstalk between antioxidant defense, autophagy, and apoptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* 2019: 6392763.
- Huynh, K., Bernardo, B.C., McMullen, J.R. & Ritchie, R.H. 2014. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacology & Therapeutics* 142(3): 375-415.
- Huynh, K., Kiriazis, H., Du, X-J., Love, J.E., Gray, S.P., Jandeleit-Dahm, K.A., McMullen, J.R. & Ritchie, R.H. 2013. Targeting the upregulation of reactive oxygen species subsequent to hyperglycemia prevents type 1 diabetic cardiomyopathy in mice. *Free Radical Biology and Medicine* 60: 307-317.
- Izzicupo, P., D'Amico, M.A., Bascelli, A., Di Fonso, A., D'Angelo, E., Di Blasio, A., Bucci, I., Napolitano, G., Gallina, S. & Di Baldassarre. 2013. Walking training affects dehydroepiandrosterone sulfate and inflammation independent of changes in spontaneous physical activity. *Menopause* 20(4): 455-463.
- Jia, G., Hill, M.A. & Sowers, J.R. 2018. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circulation Research* 122(4): 624-638.
- Jia, G., DeMarco, V.G. & Sowers, J.R. 2016. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. Nature reviews. *Endocrinology* 12(3): 144-153.
- Joseph, B., Shimojo, G., Li, Z., Thompson-Bonilla, M., Shah, R., Kanashiro, A., Salgado, H.C. & Ulloa, L. 2019. Glucose activates vagal control of hyperglycemia and inflammation in fasted mice. *Scientific Reports* 9(1): 1012.
- Jubaidi, F.F., Zainalabidin, S., Taib, I.S., Hamid, Z.A. & Budin, S.B. 2021. The potential role of flavonoids in ameliorating diabetic cardiomyopathy via alleviation of cardiac oxidative stress, inflammation and apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences* 22(10): 5094.
- Kawanami, D., Matoba, K. & Utsunomiya, K. 2016. Signaling pathways in diabetic nephropathy. *Histology and Histopathology* 31(10): 1059-1067.
- Lee, J.K. & Kim, N.J. 2017. Recent advances in the inhibition of p38 MAPK as a potential strategy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules* 22(8): E1287.
- Levick, S.P. & Widiapradja, A. 2020. The diabetic cardiac fibroblast: Mechanisms underlying phenotype and function. *International Journal of Molecular Sciences* 21(3): 970.
- Li, L., Luo, W., Qian, Y., Zhu, W., Qian, J., Li, J., Jin, Y., Xu, X. & Liang, G. 2019. Luteolin protects against diabetic cardiomyopathy by inhibiting NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and activating the Nrf2-mediated antioxidant responses. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology* 59: 152774.
- Liu, X., Qi, F. & Wu, W. 2014. Effect of intervention in the diacylglycerol-protein kinase C signaling pathway on JNK1 expression and its downstream signaling in diabetic cardiomyopathy. *Molecular Medicine Reports* 9(3): 979-984.
- Liu, J., Zhuo, X., Liu, W., Wan, Z., Liang, X., Gao, S., Yuan, Z. & Wu, Y. 2015. Resveratrol inhibits high glucose induced collagen upregulation in cardiac fibroblasts through regulating TGF- $\beta$ 1-Smad3 signaling pathway. *Chemico-Biological Interactions* 227: 45-52.
- Liu, Q., Han, Q., Lu, M., Wang, H. & Tang, F. 2019. *Lycium barbarum* polysaccharide attenuates cardiac hypertrophy, inhibits calpain-1 expression and inhibits NF- $\kappa$ B activation in streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental and Therapeutic Medicine* 18(1): 509-516.
- Malik, S., Suchal, K., Khan, S.I., Bhatia, J., Kishore, K., Dinda, A.K. & Arya, D.S. 2017. Apigenin ameliorates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats via MAPK-NF- $\kappa$ B-TNF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1-MAPK-fibronectin pathways. *American Journal of Physiology Renal Physiology* 313(2): F414-F422.
- Mann, D.L. 2015. Innate immunity and the failing heart: The cytokine hypothesis revisited. *Circulation Research* 116(7): 1254-1268.
- Martufi, G. & Gasser, T.C. 2012. Turnover of fibrillar collagen in soft biological tissue with application to the expansion of abdominal aortic aneurysms. *Journal of the Royal Society, Interface* 9(77): 3366-3377.
- Marwick, T.H., Ritchie, R., Shaw, J.E. & Kaye, D. 2018. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 71(3): 339-351.
- Moe, G.W. & Marín-García, J. 2016. Role of cell death in the progression of heart failure. *Heart Failure Reviews* 21(2): 157-167.
- Mohammed Yusof, N.L., Zainalabidin, S., Mohd Fauzi, N. & Budin, S.B. 2018. *Hibiscus sabdariffa* (Roselle) polyphenol-rich extract averts cardiac functional and structural abnormalities in type 1 diabetic rats. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 43: 1224-1232.
- NHMS. 2015. Institute for Public Health (IPH). National Health and Morbidity Survey 2015 (NHMS 2015). Vol. II: Non-Communicable Diseases, Risk Factors & Other Health Problems.
- Oka, T. & Komuro, I. 2008. Molecular mechanisms underlying the transition of cardiac hypertrophy to heart failure. *Circulation Journal* 72(SupplementA): A13-A16.
- Othman, A.I., El-Sawi, M.R., El-Missiry, M.A. & Abukhalil, M.H. 2017. Epigallocatechin-3-gallate protects against diabetic cardiomyopathy through modulating the cardio-metabolic risk factors, oxidative stress, inflammation, cell death and fibrosis in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 94: 362-373.



- Paolillo, S., Marsico, F., Prastaro, M., Renga, F., Esposito, L. & De Martino, F. 2019. Diabetic cardiomyopathy: Definition, diagnosis, and therapeutic implications. *Heart Failure Clinics* 15: 341-347.
- Paulus, W.J. & Dal Canto, E. 2018. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Failure* 6: 1-7.
- Prabhu, S.D. & Frangogiannis, N.G. 2016. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: From inflammation to fibrosis. *Circulation Research* 119(1): 91-112.
- Rajesh, M., Mukhopadhyay, P., Bátkai, S., Patel, V., Saito, K., Matsumoto, S., Kashiwaya, Y., Horváth, B., Mukhopadhyay, B. & Becker, L. 2010. Cannabidiol attenuates cardiac dysfunction, oxidative stress, fibrosis, and inflammatory and cell death signaling pathways in diabetic cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology* 56: 2115-2125.
- Rienks, M., Papageorgiou, A.P., Frangogiannis, N.G. & Heymans, S. 2014. Myocardial extracellular matrix: An ever-changing and diverse entity. *Circulation Research* 114(5): 872-888.
- Ritchie, R.H., Irvine, J.C., Rosenkranz, A.C., Patel, R., Wendt, I.R., Horowitz, J.D. & Kemp-Harper, B.K. 2009. Exploiting cGMP-based therapies for the prevention of left ventricular hypertrophy: NO\* and beyond. *Pharmacology & Therapeutics* 124(3): 279-300.
- Ritchie, R.H. & Abel, E.D. 2020. Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circulation Research* 126(11): 1501-1525.
- Ruan, Y., Jin, Q., Zeng, J., Ren, F., Xie, Z., Ji, K., Wu, L., Wu, J. & Li, L. 2020. Grape seed proanthocyanidin extract ameliorates cardiac remodeling after myocardial infarction through PI3K/AKT pathway in mice. *Frontiers in Pharmacology* 11: 585984.
- Schubert, M., Hansen, S., Leefmann, J. & Guan, K. 2020. Repurposing antidiabetic drugs for cardiovascular disease. *Frontiers in Physiology* 11: 568632.
- Sedgwick, B., Riches, K., Bageghni, S.A., O'Regan, D.J., Porter, K.E. & Turner, N.A. 2014. Investigating inherent functional differences between human cardiac fibroblasts cultured from nondiabetic and Type 2 diabetic donors. *Cardiovascular Pathology: The Official Journal of the Society for Cardiovascular Pathology* 23(4): 204-210.
- Seferovic, P.M. & Paulus, W.J. 2015. Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *European Heart Journal* 36(27): 1718-1727.
- Singh, R.M., Cummings, E., Pantos, C. & Singh, J. 2017. Protein kinase C and cardiac dysfunction: A review. *Heart Failure Reviews* 22(6): 843-859.
- Soetikno, V., Sari, F.R., Sukumaran, V., Lakshmanan, A.P., Mito, S., Harima, M., Thandavarayan, R.A., Suzuki, K., Nagata, M. & Takagi, R. 2012. Curcumin prevents diabetic cardiomyopathy in streptozotocin-induced diabetic rats: Possible involvement of Pkc-Mapk signaling pathway. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 47(3): 604-614.
- Sun, L., Yu, M., Zhou, T., Zhang, S., He, G., Wang, G. & Gang, X. 2019. Current advances in the study of diabetic cardiomyopathy: From clinicopathological features to molecular therapeutics (Review). *Molecular Medicine Reports* 20(3): 2051-2062.
- Tate, M., Deo, M., Cao, A.H., Hood, S.G., Huynh, K., Kiriazis, H., Du, X.J., Julius, T.L., Figtree, G.A., Dusting, G.J., Kaye, D.M. & Ritchie, R.H. 2017. Insulin replacement limits progression of diabetic cardiomyopathy in the low-dose streptozotocin-induced diabetic rat. *Diabetes and Vascular Disease Research* 14(5): 423-433.
- van Empel, V.P. & De Windt, L.J. 2004. Myocyte hypertrophy and apoptosis: A balancing act. *Cardiovascular Research* 63(3): 487-499.
- Volpe, C., Villar-Delfino, P.H., Dos Anjos, P. & Nogueira-Machado, J.A. 2018. Cellular death, reactive oxygen species (ROS) and diabetic complications. *Cell Death & Disease* 9(2): 119.
- Wang, Y., Zheng, X., Li, L., Wang, H., Chen, K., Xu, M., Wu, Y., Huang, X., Zhang, M., Ye, X., Xu, T., Chen, R. & Zhu, Y. 2020. *Cyclocarya paliurus* ethanol leaf extracts protect against diabetic cardiomyopathy in db/db mice via regulating PI3K/Akt/NF- $\kappa$ B signaling. *Food & Nutrition Research* 64: 10.29219/fnr.v64.4267.
- Wu, W., Liu, X. & Han, L. 2019. Apoptosis of cardiomyocytes in diabetic cardiomyopathy involves overexpression of glycogen synthase kinase-3 $\beta$ . *Bioscience Reports* 39(1): BSR20171307.
- Wu, X., Huang, L., Zhou, X. & Liu, J. 2020. Curcumin protects cardiomyopathy damage through inhibiting the production of reactive oxygen species in Type 2 diabetic mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 530(1): 15-21.
- Yamazaki, K.G., Gonzalez, E. & Zambon, A.C. 2012. Crosstalk between the renin-angiotensin system and the advance glycation end product axis in the heart: role of the cardiac fibroblast. *Journal of Cardiovascular Translational Research* 5(6): 805-813.
- Yan, R., Shan, H., Lin, L., Zhang, M., Diao, J.-Y., Li, Q., Liu, X. & Wei, J. 2016. Chronic resveratrol treatment improves cardiac function in a rat model of diabetic cardiomyopathy via attenuation of mitochondrial injury and myocardial apoptosis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 9(11): 21156-21167.
- Yusof, N.L.M., Affendi, T.N.T.T., Jubaidi, F.F., Zainalabidin, S. & Budin, S.B. 2020. *Hibiscus sabdariffa* Linn. (Roselle) polyphenols-rich extract prevents hyperglycemia-induced cardiac oxidative stress and mitochondrial damage in diabetic rats. *Sains Malaysiana* 49(10): 2499-2506.
- Zhang, Y., Pizzute, T. & Pei, M. 2014. A review of crosstalk between MAPK and Wnt signals and its impact on cartilage regeneration. *Cell and Tissue Research* 358(3): 633-649.
- Zhang, L., Mao, Y., Pan, J., Wang, S., Chen, L. & Xiang, J. 2017. Bamboo leaf extract ameliorates cardiac fibrosis possibly via alleviating inflammation, oxidative stress and apoptosis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 95: 808-817.

- Zhang, J., Qiu, H., Huang, J., Ding, S., Huang, B., Wu, Q. & Jiang, Q. 2018. Naringenin exhibits the protective effect on cardiac hypertrophy via EETs-PPARs activation in streptozocin-induced diabetic mice. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 502(1): 55-61.
- Zhao, Q., Jia, T.Z., Cao, Q.C., Tian, F. & Ying, W.T. 2018. A crude 1-DNJ extract from home made *Bombyx batryticatus* inhibits diabetic cardiomyopathy-Associated fibrosis in db/db mice and reduces protein N-Glycosylation levels. *International Journal of Molecular Sciences* 19(6): 1699.

\*Pengarang untuk surat-menyurat; email: balkis@ukm.edu.my