



Tinjauan Pustaka

Interaksi Antara Protein Morfogenetik Tulang, Kalsifikasi Vaskular, dan Sindrom Metabolik: Mekanisme dan Perspektif Terapi

Interplay Between Bone Morphogenetic Proteins, Vascular Calcification, and Metabolic Syndrome: Mechanisms and Therapeutic Perspectives

Fransiska Anggreni Sihotang^{1,2}, Budi Satrijo¹

¹ Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Propinsi Jawa Timur

² Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur

Diterima 17 Maret 2025; direvisi 10 April 2025; publikasi 25 Februari 2025

INFORMASI ARTIKEL

Penulis Koresponding:

Fransiska Anggreni Sihotang. Departemen Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Rumah Sakit Umum Daerah Saiful Anwar Propinsi Jawa Timur - Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Mulawarman, Samarinda, Kalimantan Timur
Email: fransiska.sihotang87@yahoo.com

ABSTRAK

Kalsifikasi vaskular (VC) adalah proses patologis yang ditandai dengan pengendapan abnormal kalsium fosfat pada dinding pembuluh darah yang menyebabkan peningkatan kekakuan arteri dan perkembangan penyakit kardiovaskular. Sebelumnya dianggap sebagai kondisi degeneratif pasif, kalsifikasi vaskular sekarang dipahami sebagai proses yang diatur secara aktif yang melibatkan sel otot polos pembuluh darah (VSMC) dan dipengaruhi oleh gangguan metabolisme, terutama sindrom metabolik (MetS). Sindrom metabolik, yang didefinisikan sebagai resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas sentral, mendorong kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme molekuler, seperti inflamasi kronis, stres oksidatif, dan disregulasi lipid. Protein morfogenetik tulang (BMP), khususnya BMP-2, sangat penting untuk diferensiasi osteogenik sel otot polos pembuluh darah, memfasilitasi mineralisasi pembuluh darah dan memengaruhi morbiditas kardiovaskular. Peningkatan sinyal BMP pada sindrom metabolik dikaitkan dengan peningkatan kekakuan pembuluh darah, disfungsi endotel, dan kalsifikasi arteri. Artikel ini mengkaji hubungan yang kompleks antara komplikasi vaskular dan sindrom metabolik, dengan menyoroti peran protein morfogenetik tulang dalam patologi vaskular. Pemahaman yang lebih baik mengenai mekanisme molekuler ini dapat memfasilitasi pengembangan strategi pengobatan baru yang dirancang untuk mengurangi risiko kardiovaskular dan meningkatkan hasil pengobatan pasien.

Kata Kunci: Kalsifikasi vaskular; Protein morfogenetik tulang-2; Sindrom metabolik; Aterosklerosis

ABSTRACT

Vascular calcification (VC) is a pathological process marked by the abnormal deposition of calcium phosphate in the vascular wall, leading to increased arterial stiffness and the development of cardiovascular disease. Previously considered as a passive degenerative condition, vascular calcification is now understood as an actively regulated process involving vascular smooth muscle cells (VSMCs) and is influenced by metabolic disorders, especially metabolic syndrome (MetS). Metabolic syndrome, defined by insulin resistance, hypertension, dyslipidaemia, and central obesity, promotes vascular calcification via various molecular mechanisms, such as chronic inflammation, oxidative stress, and lipid dysregulation. Bone morphogenetic proteins (BMPs), particularly BMP-2, are essential for the osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells, facilitating vascular mineralisation and influencing cardiovascular morbidity. Increased BMP signalling in metabolic syndrome is associated with heightened vascular stiffness, endothelial dysfunction, and greater arterial calcification. This review examines the intricate relationship between



vascular complications and metabolic syndrome, highlighting the role of bone morphogenetic proteins in vascular pathology. An enhanced comprehension of these molecular mechanisms may facilitate the development of novel treatment strategies designed to mitigate cardiovascular risk and enhance patient outcomes.

Keywords: Vascular calcification; Bone morphogenetic protein-2; Metabolic syndrome; Atherosclerosis

PENDAHULUAN

Kalsifikasi vaskular (VC) didefinisikan sebagai akumulasi abnormal kalsium fosfat di dalam dinding pembuluh darah. Kondisi ini merupakan karakteristik berbagai penyakit kronis, seperti aterosklerosis dan penyakit arteri koroner.⁽¹⁾ Kalsifikasi pembuluh darah pada awalnya dianggap sebagai proses pasif yang terkait dengan penuaan, namun saat ini dikenal sebagai proses biomineralisasi jaringan yang diatur secara aktif dan terutama melibatkan sel otot polos pembuluh darah (VSMC). Proses ini secara signifikan berkontribusi terhadap kekakuan pembuluh darah, gangguan aliran darah, serta peningkatan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular.⁽¹⁾ Kalsifikasi pembuluh darah berfungsi sebagai prediktor independen kejadian kardiovaskular yang merugikan. Mekanisme VC bersifat multifaktorial, yang melibatkan interaksi yang kompleks antara proses seluler, respons inflamasi, dan gangguan metabolisme.

Sindrom metabolik (MetS), yang ditandai dengan resistensi insulin, hipertensi, dislipidemia, dan obesitas sentral, merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular dan kalsifikasi pembuluh darah.⁽²⁾ Prevalensi global MetS meningkat terutama disebabkan oleh perubahan gaya hidup. Hubungan antara MetS dan kalsifikasi pembuluh darah telah diketahui, dengan faktor-faktor seperti resistensi insulin dan dislipidemia berperan dalam perkembangan VC melalui berbagai jalur molekuler.^(2,3) Interaksi di antara kelainan metabolisme ini memperburuk kesehatan vaskular dan metabolisme tulang, yang mengarah pada peningkatan risiko kalsifikasi.

Protein morfogenetik tulang (BMP)

memainkan peran penting dalam mengatur perkembangan tulang dan menjaga integritas tulang, tetapi bukti yang muncul juga menunjukkan bahwa protein ini juga memengaruhi kesehatan pembuluh darah. BMP terlibat dalam pembentukan dan renovasi tulang dan mengatur berbagai fungsi seluler, termasuk diferensiasi, apoptosis, dan mineralisasi.⁽⁴⁾ Yang menarik, BMP juga terlibat dalam patogenesis kalsifikasi vaskular dengan merangsang VSMC untuk mengalami diferensiasi osteoblas, yang mengarah pada pengendapan kalsium dan fosfat di dinding arteri.⁽⁴⁾ Selain itu, pensinyalan BMP dipengaruhi oleh gangguan metabolisme seperti MetS, yang menunjukkan adanya hubungan antara disregulasi BMP, kalsifikasi vaskular, dan kelainan metabolisme.

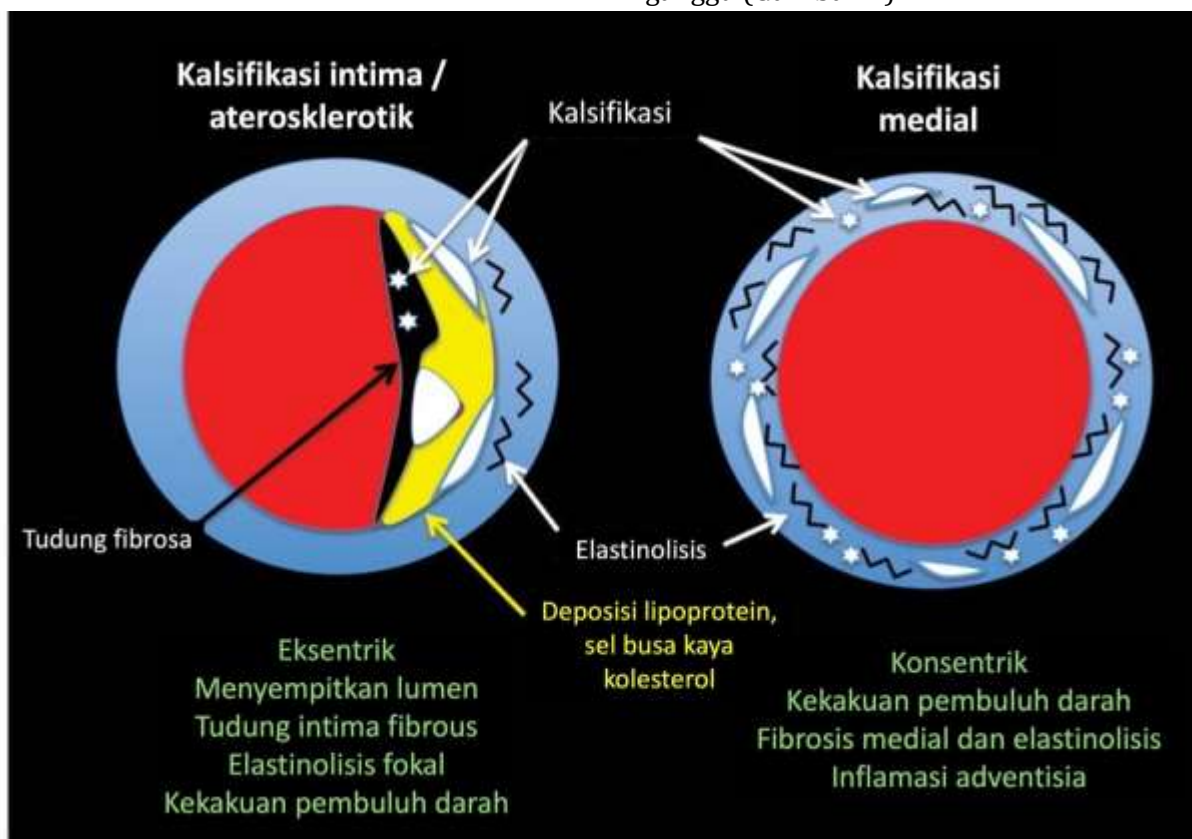
Ulasan ini bertujuan untuk meninjau hubungan kompleks antara kalsifikasi vaskular dan sindrom metabolik, dengan menekankan peran BMP dalam mempengaruhi kesehatan vaskular. Makalah ini mengulas literatur terkini untuk menjelaskan peran BMP dalam kalsifikasi vaskular dalam kerangka MetS dan untuk meningkatkan pemahaman tentang mekanisme molekuler yang terlibat dalam kalsifikasi vaskular dan sindrom metabolik.

KALSIFIKASI VASKULAR: PATOFISIOLOGI DAN KLINIS

VC adalah kondisi patologis progresif ditandai dengan pengendapan kristal hidroksiapatit, varian kalsium fosfat, di dalam dinding pembuluh darah.⁽⁵⁾ Kondisi ini terutama terkait dengan aterosklerosis, penuaan, dan gangguan metabolik seperti penyakit ginjal kronis (PGK), diabetes mellitus, dan hipertensi.⁽⁵⁾ Pentingnya VC secara klinis muncul dari kemampuannya menginduksi kekakuan arteri, mengganggu fungsi pembuluh darah normal, dan meningkatkan risiko hasil kardiovaskular yang negatif. Kalsifikasi vaskular dikategorikan menjadi dua jenis: kalsifikasi intima dan kalsifikasi medial, yang masing-masing ditandai dengan

mekanisme dan konsekuensi yang unik untuk kesehatan vaskular.

Kalsifikasi intima, atau kalsifikasi aterosklerotik, terjadi pada tunika intima dinding arteri sebagai komponen dari proses aterosklerosis. Kondisi ini ditandai dengan akumulasi kalsium fosfat di samping plak yang kaya lipid, yang biasanya terjadi dalam konteks peradangan kronis dan kerusakan endotel.⁽⁶⁾ Jenis kalsifikasi ini dikaitkan dengan perkembangan aterosklerosis, dimana disfungsi endotel dan penumpukan lipid memulai mekanisme inflamasi yang membantu perkembangan plak.^[6] Ketika plak matang, mereka mengalami kalsifikasi, yang mengakibatkan penyempitan lumen arteri yang semakin besar dan aliran darah terganggu (**Gambar 1**).



Gambar 1. Kalsifikasi aterosklerosis versus kalsifikasi arteri medial. Keduanya berkontribusi terhadap kekakuan pembuluh darah arteri, sehingga mengganggu fisiologi Windkessel. Kalsifikasi aterosklerotik menurunkan diameter lumen dan meningkatkan risiko trombosis akut.⁽⁶⁾

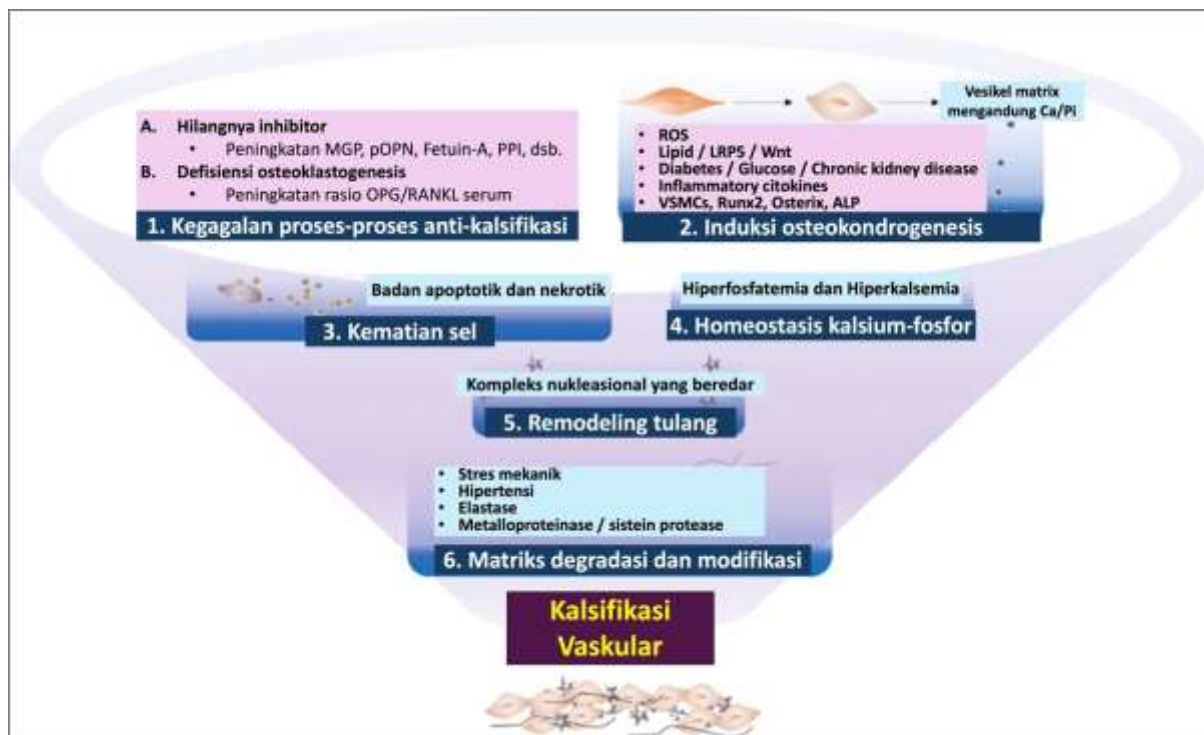
Kalsifikasi medial, atau sklerosis Mönckeberg, bermanifestasi pada tunika media dinding arteri dan umumnya terlihat pada pasien dengan gangguan metabolisme

kronis, termasuk diabetes dan PGK. Berbeda dengan kalsifikasi intima, kalsifikasi medial tidak secara langsung terkait dengan aterosklerosis tetapi mengakibatkan

kekakuan arteri (**Gambar 1**).⁽⁶⁾ Kalsifikasi medial mengganggu mekanika vaskular dan fisiologi Windkessel, yang sangat penting untuk perfusi jaringan distal yang optimal, sehingga secara substansial meningkatkan risiko amputasi tungkai bawah pada pasien diabetes tipe II.⁽⁷⁾ Kalsifikasi medial lazim terjadi pada orang dewasa yang lebih tua, pasien diabetes melitus, dan pasien penyakit ginjal kronis, di mana metabolisme mineral yang tidak teratur dan retensi fosfat merupakan faktor yang signifikan.⁽⁶⁾

Pada tingkat sel, mekanisme yang mendorong kalsifikasi vaskular (VC) sangat rumit dan mencakup beberapa proses yang

saling terkait, termasuk diferensiasi sel, renovasi matriks, dan mineralisasi (**Gambar 2**).⁽¹⁾ VSMC, yang sangat penting untuk mempertahankan tonus pembuluh darah dan integritas struktural, merupakan inti dari perkembangan VC. Dalam kondisi fisiologis standar, VSMC tetap diam, mempertahankan keadaan kontraktil yang penting untuk fungsi vaskular yang optimal.⁽⁸⁾ Dalam kondisi patologis, VSMC dapat menunjukkan transisi fenotipik ke fenotip yang lebih mirip osteoblas, yang disebabkan oleh plastisitas fenotipik mereka, sebuah fenomena yang dikenal sebagai osifikasi vaskular.^(1,8)



Gambar 2. Mekanisme penting yang mendasari kalsifikasi vaskular. Mekanisme yang terlibat: (1) kegagalan proses anti-kalsifikasi, yang diakibatkan oleh hilangnya inhibitor dan defisiensi osteoklastogenesis; (2) berbagai stresor menginduksi transdiferensiasi osteogenik sel otot polos pembuluh darah, yang mengarah pada produksi vesikula matriks yang berfungsi sebagai nidus untuk pengendapan kalsium fosfat; (3) kematian sel melalui apoptosis atau nekrosis menghasilkan pelepasan badan apoptosis atau puing-puing nekrotik, yang dapat berfungsi sebagai tempat nukleasi untuk pembentukan apatit; (4) homeostasis mineral yang tidak normal menghasilkan pengendapan kalsium fosfat hidroksiapatit; (5) kompleks nukleasi yang dihasilkan selama remodeling tulang memfasilitasi mineralisasi ektopik; dan (6) degradasi dan modifikasi matriks yang disebabkan oleh stresor lingkungan.⁽¹⁾

Transformasi fenotipik ini dipengaruhi oleh berbagai rangsangan, seperti peningkatan kadar fosfat, sitokin inflamasi, stres oksidatif, dan dislipidemia.⁽¹⁾ Menanggapi rangsangan ini, VSMC mengekspresikan penanda osteogenik, termasuk alkalifosfatase, osteocalcin, dan protein morfogenetik tulang (BMP), sementara juga memproduksi komponen matriks ekstraseluler seperti kolagen dan osteopontin.^(1,8) Perubahan ini memfasilitasi pengembangan matriks kalsifikasi, yang menghasilkan akumulasi kristal kalsium fosfat. VSMC di lapisan medial arteri menunjukkan kecenderungan yang lebih besar untuk diferensiasi osteoblas, yang berkontribusi terhadap prevalensi kalsifikasi medial.

Selain VSMC, sel endotel, makrofag, dan berbagai jenis sel lain di dalam dinding pembuluh darah berperan dalam kalsifikasi pembuluh darah melalui interaksinya dengan komponen matriks ekstraseluler dan agen mineralisasi.^(1,9) Matrix Gla-protein (MGP) berfungsi sebagai pengatur kalsifikasi vaskular yang signifikan, yaitu sebagai penghambat dengan cara mengikat ion kalsium dan menghambat pengendapannya di dalam jaringan. Aktivitas MGP diatur oleh karboksilasi yang bergantung pada vitamin K, dan disfungsi MGP berkorelasi dengan peningkatan kalsifikasi.⁽¹⁰⁾ Unsur-unsur tambahan, termasuk faktor pertumbuhan fibroblast (FGF), *transforming growth factor-beta* (TGF- β), dan kalsifikasi vesikula, secara signifikan memengaruhi modulasi kalsifikasi.^(1,11)

Kalsifikasi vaskular secara klinis berkorelasi dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, seperti penyakit jantung koroner (PJK), gagal jantung, stroke, dan penyakit arteri perifer.^(1,2,5) VC berfungsi sebagai prediktor yang signifikan terhadap hasil kardiovaskular yang buruk, terutama pada pasien dengan PGK. Gangguan fungsi ginjal menghasilkan akumulasi fosfat dan kalsium, berkontribusi pada perkembangan kalsifikasi medial dan intima.⁽¹²⁾ Pada pasien

dengan diabetes, metabolisme kalsium dan fosfat yang tidak teratur terjadi bersamaan dengan peradangan kronis, yang menyebabkan percepatan perkembangan aterosklerosis dan peningkatan risiko kejadian iskemik.

VC juga mempersulit pengelolaan pasien dengan penyakit kardiovaskular. Kalsifikasi pada arteri koroner mempersulit interpretasi angiografi koroner dan dapat mengganggu efektivitas intervensi, termasuk implantasi stent dan cangkok bypass arteri koroner.⁽¹³⁾ Kekakuan aorta dan arteri utama lainnya mempersulit manajemen tekanan darah. Karena hubungannya yang signifikan dengan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular, terutama di antara individu dengan PGK, diabetes, dan sindrom metabolik, kalsifikasi pembuluh darah merupakan fokus penting untuk meningkatkan hasil pada kelompok pasien berisiko tinggi.

SINDROMA METABOLIK DAN KALSIFIKASI VASKULAR

Sindrom Metabolik (MetS) terdiri dari serangkaian gangguan metabolik yang saling berkaitan. MetS didiagnosis ketika memenuhi setidaknya tiga dari lima kriteria berikut ini, sebagaimana diuraikan oleh National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) dan International Diabetes Federation (IDF): (1) obesitas abdominal; (2) peningkatan glukosa puasa (≥ 100 mg/dL); (3) tekanan darah tinggi ($\geq 130/85$ mmHg); (4) dislipidemia yang ditandai dengan rendahnya kadar kolesterol HDL (high-density lipoprotein) (< 40 mg/dL pada pria, < 50 mg/dL pada wanita) dan trigliserida yang tinggi (≥ 150 mg/dL); dan (5) resistensi insulin.⁽¹⁴⁾

Studi epidemiologi menunjukkan bahwa prevalensi kalsifikasi arteri koroner di antara pasien dengan MetS adalah 43%, melebihi 24% yang diamati pada populasi non-MetS.⁽²⁾ Mekanismenya melibatkan interaksi yang kompleks di antara

hiperglikemia, dislipidemia, gangguan metabolisme mineral, dan inflamasi kronis.

Hiperglikemia dan Kalsifikasi Vaskular

Hiperglikemia, yang diamati pada diabetes melitus dan MetS, meningkatkan prevalensi kalsifikasi vaskular. Hiperglikemia dapat menyebabkan kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme, seperti stres oksidatif, produksi produk akhir glikasi lanjut (AGE), dan glikosilasi.⁽¹⁵⁾ Peningkatan sitokin proinflamasi, termasuk berbagai interleukin (IL) dan faktor nekrosis tumor alfa (TNF- α), yang diamati pada hiperglikemia, meningkatkan pembentukan deposit kalsium pada VSMC.⁽¹⁶⁾ Studi *in vitro* menggunakan VSMC manusia menunjukkan bahwa TNF- α meningkatkan mineralisasi yang diinduksi fosfat.⁽¹⁷⁾ TNF- α menginduksi ekspresi alkali fosfatase (ALP) melalui jalur faktor nuklir kappa beta (NF- κ B), yang meningkatkan mineralisasi pembuluh darah.⁽¹⁸⁾ Selain itu, TNF- α memengaruhi VSMC dengan mengaktifkan protein morfogenetik tulang (BMP).

Hiperglikemia menginduksi produksi spesies oksigen reaktif (ROS), yang dapat mempercepat kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme seluler. Penelitian sebelumnya yang melibatkan miofibroblas aorta tikus mengindikasikan bahwa ROS dapat meningkatkan kadar TNF- α , sehingga berkontribusi pada perkembangan VC.⁽¹⁹⁾ Selain itu, ROS berfungsi sebagai mediator untuk meningkatkan aktivitas reseptor produk akhir glikasi lanjut (RAGE), sehingga semakin memfasilitasi VC.

Protein morfogenetik tulang (BMPs) adalah subkelompok superfamili *tumour growth factor beta* (TGF- β), yang telah diteliti secara menyeluruh terkait penyakit vaskular.⁽²⁰⁾ Pada pasien dengan diabetes melitus, peningkatan kadar BMPs telah diamati.⁽²¹⁾ Studi *in vitro* telah menunjukkan bahwa BMPs meningkatkan VC pada VSMC tikus.⁽²²⁾ Selain itu, BMPs berfungsi sebagai

mediator inflamasi endotel, dan penghambatannya dapat menurunkan VC. Hubungan antara BMPs dan ROS sangat rumit, dengan ekspresi berlebih BMPs terkait dengan aktivasi ROS yang memfasilitasi kalsifikasi. Sinyal BMP mencakup interaksi antara beberapa zat antara. Ekspresi BMP berkorelasi dengan peningkatan kadar *Runt-related transcription factor 2* (Runx2) dan MSX.⁽²³⁾ Runx2 juga dikenal sebagai *core binding factor alpha 1* (Cbfa1), dan Osterix, yang berada di bagian hilir Runx2, telah diidentifikasi sebagai gen utama dalam diferensiasi osteoblas. Runx2 menunjukkan peningkatan ekspresi pada kondisi hiperglikemik dan berfungsi sebagai penanda untuk diferensiasi osteogenik VSMC.⁽²⁴⁾ Lingkungan dengan kadar fosfat yang tinggi meningkatkan ROS, yang kemudian menginduksi ekspresi BMP-2 dan Runx2, sehingga meningkatkan risiko terjadinya VC.⁽²⁵⁾ Diabetes melitus juga meningkatkan ekspresi gen MSX osteogenik pada kalsifikasi arteri.⁽²⁶⁾

Peran Lipoprotein dalam Kalsifikasi Vaskular

Hubungan antara kadar kolesterol LDL serum dan kalsifikasi arteri pada pasien telah diketahui. Studi *in vitro* dengan kalsifikasi sel pembuluh darah yang berasal dari kultur sel otot polos aorta sapi (*bovine aortic smooth muscle cells*/BASC) menunjukkan bahwa lipid yang teroksidasi menginduksi mineralisasi yang cepat.⁽²⁷⁾ Pemberian serum yang rendah lipoprotein pada media kultur menghambat perkembangan nodul yang terkalsifikasi pada model kalsifikasi sel pembuluh darah secara *in vitro*.⁽²⁸⁾ Pada model tikus hiperkolesterolemia transgenik Leiden APOE*3, hiperlipidemia secara konsisten menyebabkan kalsifikasi aorta dalam beberapa minggu.⁽²⁹⁾

Lipid netral terakumulasi di dalam lapisan sub-endotel arteri yang seiring waktu mengalami modifikasi non-enzimatis sebagai hasil dari produk sampingan metabolisme seluler, yang meliputi fosfolipid

teroksidasi sedang. Fosfolipid yang teroksidasi memfasilitasi kalsifikasi secara vitro melalui berbagai proses. Sitokin inflamasi, termasuk TNF- α , distimulasi, yang berkontribusi pada kalsifikasi dengan meningkatkan aktivitas BMP-2 melalui penghambatan penekannya, Smad6.⁽³⁰⁾ Lapisan elastin pada dinding arteri sering kali berperan sebagai tempat utama pembentukan kristal hidroksiapatit, terutama pada ujung fragmen, yang berpotensi disebabkan oleh asosiasinya dengan lipid. Elastin dikenal karena kemampuannya menyerap asam lemak dan afinitasnya yang signifikan terhadap lipid, LDL, dan kalsium. Faktor patogen yang terlibat dalam aterogenesis juga terkait dengan VC.

Inflamasi dan Disregulasi Imun dalam Patofisiologi Kalsifikasi Vaskular

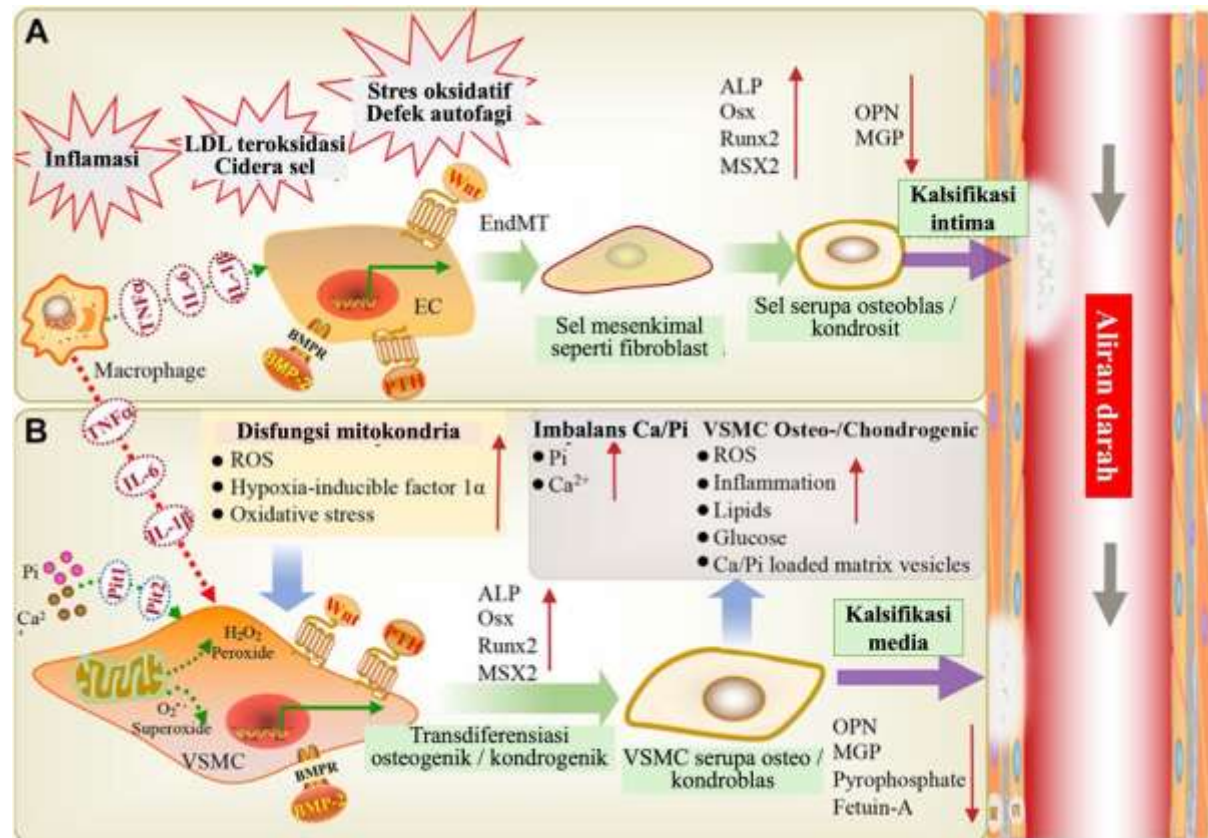
Aterosklerosis merupakan gangguan inflamasi kronis yang ditandai dengan interaksi antara makrofag, sel endotel, dan VSMC. Inflamasi sangat penting untuk perkembangan aterosklerosis dan bertindak sebagai promotor utama kalsifikasi arteri. Studi menunjukkan bahwa inflamasi vaskular mendahului kalsifikasi arteri. Aikawa dkk. (2007) mengidentifikasi hubungan yang kuat antara akumulasi makrofag dan aktivitas osteogenik secara in vivo pada arteri tikus apolipoprotein E ---/---.⁽³¹⁾ Abdelbaky dkk. (2013) meneliti 137 subjek yang menjalani tomografi emisi positron/computed tomography 1 sampai 5 tahun terpisah dan mengidentifikasi sinyal inflamasi yang meningkat yang terkait dengan kalsifikasi pembuluh darah berikutnya di masing-masing segmen dinding aorta, menekankan proses inflamasi sebagai katalisator utama dan prekursor kalsifikasi pembuluh darah.⁽³²⁾

Trans-diferensiasi osteoblas dari VSMC merupakan mekanisme yang signifikan dalam kalsifikasi vaskular. Dalam kondisi normal, VSMC mempertahankan fenotipe kontraktil, terutama yang terletak di

dalam lapisan media. VSMC menunjukkan plastisitas yang cukup besar, memungkinkan mereka untuk berdiferensiasi menjadi sel seperti sel busa, seperti osteoblas, dan seperti kondrosit sebagai respons terhadap berbagai rangsangan termasuk kerusakan pembuluh darah dan peradangan.⁽⁸⁾ Transformasi VSMC menjadi sel seperti osteoblas ditandai dengan penurunan regulasi penanda sel otot polos, seperti SM22 α dan α -aktin, di samping regulasi penanda osteogenik, termasuk Runx2, osteopontin, dan alkali fosfatase (ALP).⁽⁸⁾ Delesi Runx2, yang merupakan faktor transkripsi utama untuk perkembangan osteoblas, dalam VSMC secara signifikan berkorelasi dengan penekanan kalsifikasi pembuluh darah.⁽⁹⁾ Vesikel matriks yang dilepaskan oleh sel mirip osteoblas sangat penting untuk produksi kristal hidroksiapatit dan proses kalsifikasi berikutnya.

Inflamasi berfungsi sebagai mekanisme utama yang mendorong diferensiasi trans-diferensiasi osteoblastik VSMC. Makrofag M1 memfasilitasi kalsifikasi vaskular melalui sekresi sitokin proinflamasi, yang memicu trans-diferensiasi osteoblastik VSMC (**Gambar 3**).⁽³³⁾ Sitokin yang disekresikan oleh makrofag M1, seperti onkostatin M, interleukin-1 β , interleukin-6, dan TNF- α , memfasilitasi trans-diferensiasi osteoblastik. Sebuah studi oleh Menini dkk. (2013) mengevaluasi 62 plak karotis manusia yang diperoleh pasca endarterektomi karotis untuk mengetahui ketidakstabilan plak, jenis kalsifikasi, penanda inflamasi, dan keberadaan penanda osteogenik.⁽³⁴⁾ Studi ini mengidentifikasi peningkatan kadar RAGE, interferon- γ , dan TNF- α pada plak yang tidak stabil dengan kalsifikasi mikro dibandingkan dengan plak yang stabil yang ditentukan oleh kalsifikasi makro.⁽³⁴⁾ Hal ini menunjukkan bahwa peradangan berfungsi sebagai mekanisme utama yang mendahului kalsifikasi vaskular dan mikrokalsifikasi, yang meningkatkan risiko perkembangan plak melalui peningkatan peradangan dan

peningkatan stres plak secara langsung.



Gambar 3. Inflamasi pada patofisiologi kalsifikasi vaskular. Adhesi dan migrasi sel endotel mengaktifkan makrofag selama inflamasi, mengakibatkan pelepasan sitokin inflamasi (TNF- α , IL-6, IL-1 β). Hal ini mendorong sel otot polos endotel dan pembuluh darah. Tegangan geser (*shear stress*) dari aliran darah meningkatkan kerentanan sel endotel terhadap transisi endotel-mesenkim, diferensiasi osteogenik yang diinduksi oleh BMP, dan kalsifikasi vaskular. Defisiensi autofagi, inflamasi, agregasi LDL oksidatif, cedera sel, dan stres oksidatif dapat mengaktifkan sel endotel. Pensinyalan BMP, PTH, dan Wnt membantu sel endotel berkembang menjadi fibroblas mesenkim dan sel mirip osteoblas. Peningkatan ekspresi gen osteogenik (ALP, Runx2, BMP2, MSX2) dan penurunan ekspresi MGP menyebabkan kalsifikasi intima. Spesies oksigen reaktif dan stres oksidatif berasal dari ketidakseimbangan kalsium/fosfat dan kerusakan mitokondria. Sinyal BMP, Wnt, dan PTH mendiferensiasi sel otot polos pembuluh darah menjadi sel osteogenik dan kondrogenik, yang menyebabkan kalsifikasi media.⁽⁴⁰⁾

Gangguan Metabolisme Mineral pada Kalsifikasi Vaskular

Gangguan homeostasis mineral dan peningkatan konsentrasi fosfat dianggap sebagai kontributor utama kalsifikasi vaskular pada PGK. Kompleks fosfat dikenal karena fungsinya dalam mengaktifkan jalur sinyal intraseluler pro-kalsifikasi.⁽¹⁾ Peningkatan fosfat serum, terlepas dari fungsi ginjal, dikaitkan dengan peningkatan mortalitas kardiovaskular dan kalsifikasi arteri koroner, yang menunjukkan peran penting fosfat dalam patogenesis kalsifikasi vaskular.⁽³⁵⁾ Peningkatan kadar produk kalsium fosfat

dikaitkan dengan peningkatan fosfat anorganik (Pi), yang mengaktifkan Runx2 dan mendorong transisi osteogenik VSMC (**Gambar 3**).⁽³⁶⁾ Penurunan regulasi inhibitor kalsifikasi, pelepasan vesikula ekstraseluler, renovasi matriks ekstraseluler, dan transdiferensiasi osteo atau kondrogenik, bersama dengan apoptosis sel vaskular, berkontribusi pada kondisi ini.

Dalam kondisi patologis, kadar kalsium dan fosfat melebihi kelarutannya, sehingga memerlukan adanya penghambat kalsifikasi endogen untuk mencegah pengendapan mineral ektopik. Peningkatan kadar fosfat ekstraseluler menghambat

produksi inhibitor kalsifikasi dan mendorong pembentukan vesikula eksosom yang tidak memiliki inhibitor ini.⁽³⁷⁾ Hiperfosfatemia menstimulasi renovasi matriks ekstraseluler. Sintesis metaloproteinase matriks dan protease sistein menghasilkan degradasi protein matriks, pembentukan peptida elastin bioaktif, dan produksi kolagen, yang berpuncak pada matriks ekstraseluler yang kaya akan kolagen.⁽³⁸⁾ Selain itu, hiperfosfatemia meningkatkan sintesis enzim yang mengatur pengikatan silang kolagen dan organisasi supramolekuler. Kejadian-kejadian ini secara kolektif menyebabkan remodelling matriks ekstraseluler, yang berhubungan dengan mineralisasi vaskular.

Kondisi fosfat tinggi juga menginduksi apoptosis atau nekrosis pada VSMC dengan menyebabkan pembentukan badan apoptosis yang dapat berfungsi sebagai inti untuk pengendapan kalsium fosfat. Sinyal intraseluler yang diatur oleh fosfat meliputi Wnt/ β -catenin, protein kinase B (PKB atau Akt), NF- κ B, dan glukokortikoid serum yang dapat diinduksi kinase 1 (SGK1).⁽¹⁾ Stres oksidatif muncul dari ketidakseimbangan antara antioksidan dan ROS dan terkait dengan sinyal osteoinduktif dan apoptosis. Proses ini dapat diatur oleh jalur Gas6/Axl, Akt, dan AMP-activated protein kinase (AMPK), di mana fosfat secara langsung mempengaruhi apoptosis.

PROTEIN MORFOGENETIK TULANG (BMP) DAN KALSIFIKASI VASKULAR

BMP adalah sekelompok faktor pertumbuhan dalam superfamili *transforming growth factor-beta* (TGF- β).⁽⁴⁾ BMP pertama kali diidentifikasi karena kapasitasnya untuk mendorong

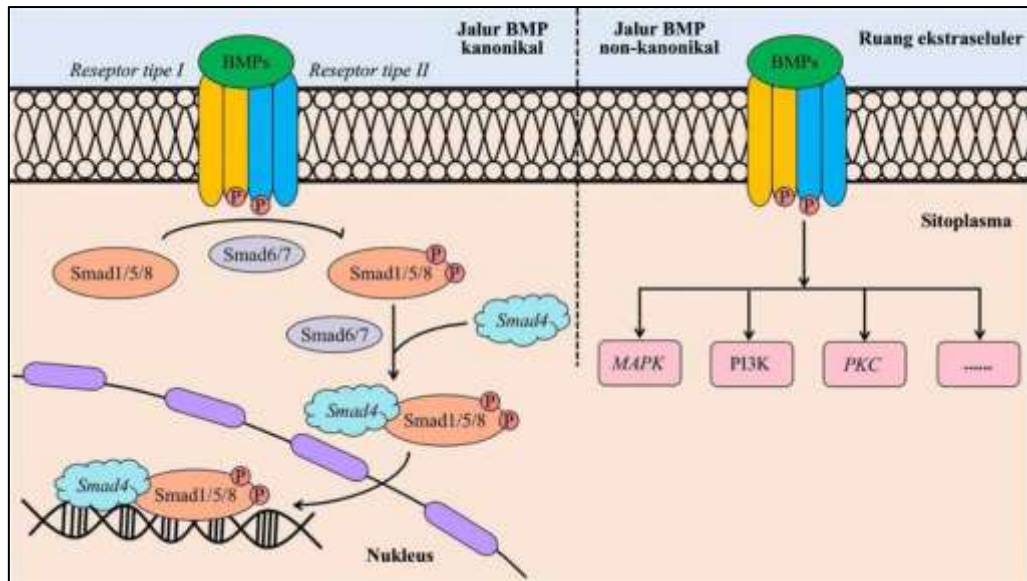
pembentukan tulang dan tulang rawan, yang tercermin dalam nomenklaturinya; namun, penelitian selanjutnya telah menemukan keterlibatannya yang lebih luas dalam berbagai proses fisiologis.

BMP dan Fungsinya

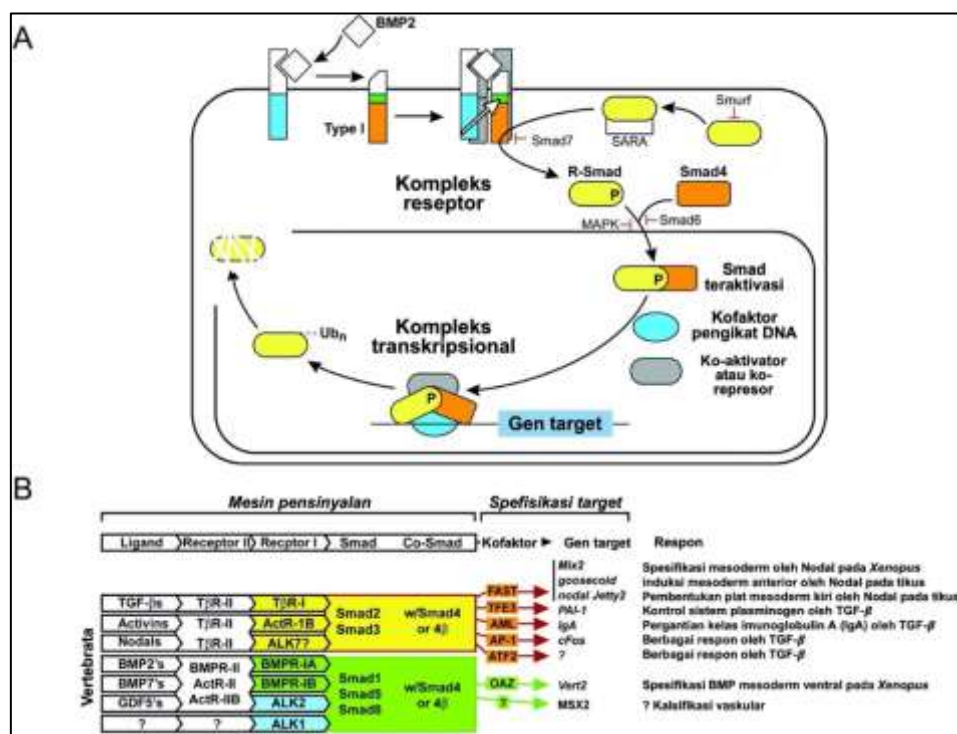
Keluarga BMP terdiri dari sekitar 30 anggota pada manusia, dikategorikan ke dalam berbagai subkelompok sesuai dengan karakteristik struktural dan peran fungsionalnya.⁽⁴⁾ BMP yang paling banyak diteliti meliputi BMP-2, BMP-4, BMP-6, BMP-7, dan BMP-9. Keragaman fungsi BMP dikaitkan dengan variasi pola ekspresi, afinitas pengikatan reseptor, dan jalur pensinyalan hilir yang diaktifkan.

Mekanisme Pensinyalan BMP-2

BMP memengaruhi proses seluler melalui dua jalur pensinyalan utama: jalur kanonik dan jalur nonkanonik (**Gambar 4**).⁽³⁹⁾ Jalur pensinyalan BMP kanonik dimulai dengan pengikatan BMP ke kompleks reseptor yang terdiri dari reseptor serin / treonin kinase tipe I dan tipe II yang terletak di permukaan sel target.⁽⁴⁾ Pengikatan menghasilkan fosforilasi molekul pensinyalan intraseluler yang disebut sebagai protein Smad, yaitu Smad1, Smad5, dan Smad8. Setelah fosforilasi, Smad ini berkumpul dengan Smad4 dan bermigrasi ke nukleus, di mana mereka memodulasi ekspresi gen target yang terkait dengan diferensiasi sel, proliferasi, dan apoptosis (**Gambar 5**).⁽⁴⁾ Jalur ini sangat penting untuk memediasi osteogenesis yang diinduksi oleh BMP dan dikaitkan dengan berbagai proses seluler, termasuk kalsifikasi pembuluh darah, fibrosis, dan regulasi ketebalan tubuh.



Gambar 4. Jalur pensinyalan BMP. Molekul pensinyalan BMP mengaktifkan reseptor tipe I dan tipe II di jalur kanonik. Pengikatan ini memfosforilasi Smad1/5/8 melalui Smad6/7. Setelah fosforilasi, Smad1/5/8 kompleks dengan Smad4 dan bergerak ke nukleus untuk mengatur ekspresi gen. Dalam jalur pensinyalan BMP non-kanonik, molekul pensinyalan BMP mengaktifkan MAPK, PI3K, dan PKC untuk mengatur ekspresi gen.⁽³⁹⁾



Gambar 5. Mekanisme putative pensinyalan BMP yang terkait dengan kalsifikasi vaskular. Sistem ini terdiri dari keluarga protein kinase reseptor membran dan keluarga substrat reseptor, khususnya protein Smad, yang berpindah ke nukleus untuk berfungsi sebagai faktor transkripsi. Ligan TGF- β membentuk kompleks reseptor yang mengaktifkan Smad, yang kemudian berkumpul menjadi kompleks multi-subunit untuk mengatur transkripsi. Dua langkah utama diperlukan untuk mengirimkan sinyal hormonal ke gen target. Komponen utama sistem pensinyalan ini diidentifikasi, bersama dengan situs aksi berbagai regulator positif dan negatif.⁽⁴⁾

Sebaliknya, pensinyalan BMP non kanonik mencakup jalur yang beroperasi

secara independen dari protein Smad. Jalur tersebut meliputi protein kinase yang diaktifkan mitogen (MAPK), khususnya p38, JNK, dan ERK, bersama dengan jalur fosfoinositida 3-kinase (PI3K) / Akt.⁽⁴⁰⁾ Pensinyalan non-kanonik memungkinkan BMP untuk memengaruhi berbagai fungsi seluler yang lebih luas, seperti pengaturan migrasi sel, peradangan, dan penataan ulang sitoskeletal, yang penting untuk proses penyembuhan luka dan perbaikan jaringan.

Peran BMP-2 dalam Fenotipe VSMC dan Mineralisasi Matriks Vaskular

BMP mendorong kalsifikasi pembuluh darah melalui berbagai mekanisme, terutama dengan memicu transformasi osteogenik VSMC. Fenotipe VSMC ditandai dengan kemampuannya untuk secara reversibel memasuki keadaan sintesis yang ditandai dengan proliferasi dan sintesis matriks ekstraseluler yang signifikan. Transisi ini dianggap berperan dalam patofisiologi aterosklerosis dan sklerosis Mönckeberg. Ekspresi BMP telah diamati pada plak aterosklerotik, sejajar dengan ekspresi faktor transkripsi osteoblas. BMP-2, BMP-4, dan BMP-6 telah diidentifikasi di area kalsifikasi pembuluh darah.⁽⁴¹⁾

BMP-2 menghambat proliferasi VSMC secara in vitro ketika distimulasi oleh serum atau faktor pertumbuhan. Penghambatan proliferasi mungkin sebagian disebabkan oleh penghambatan p21 dari kinase yang bergantung pada siklin, yang mengakibatkan penghentian siklus sel berikutnya. Transfer gen BMP-2 yang dimediasi oleh adenovirus secara signifikan mengurangi hiperplasia intima yang disebabkan oleh cedera balon.⁽⁴²⁾ BMP-2 secara khusus menurunkan ekspresi penanda sel otot polos secara in vitro setelah induksi penghentian pertumbuhan. Hal ini menunjukkan bahwa BMP-2 mungkin memiliki efek diferensial pada VSMC secara in vitro tergantung pada status proliferasinya. Kemungkinan lain adalah bahwa efek BMP-2 dapat menunjukkan suatu kontinum. Setelah

menginduksi penghentian siklus sel, paparan BMP-2 yang berkelanjutan menyebabkan penurunan penanda sel otot polos dan peningkatan ekspresi gen osteoblas. Perubahan ini kemungkinan terkait dengan aktivasi MSX-2, faktor transkripsi yang mendorong ekspresi gen osteogenik, seperti alkalifosfatase dan osteopontin, di antara yang lainnya.⁽⁴³⁾

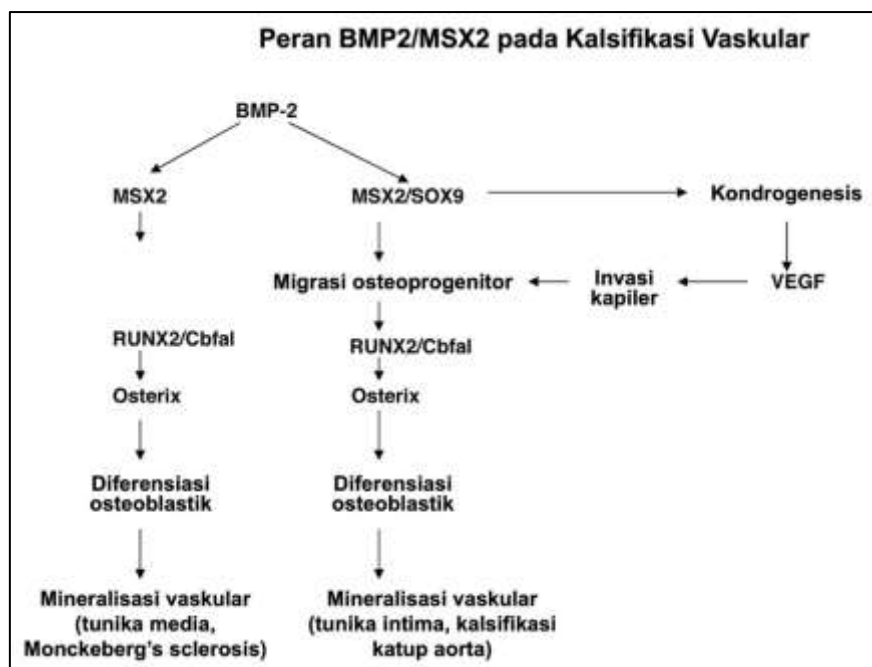
BMP-2 dapat mendorong apoptosis. Penelitian menunjukkan korelasi yang kuat antara regulasi p21 pada siklus sel dan proses kematian sel serta apoptosis.⁽⁴⁴⁾ BMP-2 juga menginduksi apoptosis pada sel otot polos pembuluh darah paru.⁽⁴⁵⁾ Apoptosis memainkan peran penting dalam inisiasi dan perkembangan kalsifikasi di dalam sel pembuluh darah yang mengalami kalsifikasi. Apoptosis tampaknya mendahului pembentukan nodul dalam sel pembuluh darah kalsifikasi, dan penghambatannya mengurangi kalsifikasi secara in vitro.⁽⁴⁵⁾ Demikian pula, induksi apoptosis menyebabkan peningkatan kalsifikasi. Badan apoptosis telah diamati di dekat area kalsifikasi pada aterosklerosis dan sklerosis Mönckeberg.⁽⁴⁶⁾ Apoptosis berkontribusi pada perkembangan kalsifikasi vaskular. Masih harus ditentukan apakah apoptosis yang diinduksi BMP-2 juga terlibat.

BMP-2 juga diekspresikan oleh sel-sel pada lesi aterosklerotik, miofibroblas periadventitial, dan sel tunika media. Induksi BMP-2 dalam pembuluh darah dapat berkorelasi dengan stres oksidatif, inflamasi, dan hiperglikemia.⁽⁴⁷⁾ BMP-2 berfungsi sebagai morfogen tulang yang signifikan, dan ekspresinya memiliki potensi untuk memicu aktivasi program regulasi transkripsi osteogenik di arteri. BMP-2 menstimulasi ekspresi MSX-2 dan Runx/Cbfa1 pada VSMC (**Gambar 5**).⁽⁴⁸⁾ MSX-2 sangat penting untuk pembentukan tulang intramembran, sedangkan Cbfa1 sangat penting untuk diferensiasi osteoblas, pembentukan tulang endokondral, dan neovaskularisasi.⁽⁴⁹⁾ Studi terbaru menunjukkan bahwa pemrograman

transkripsi yang bergantung pada MSX-2 dapat memengaruhi perkembangan garis keturunan osteoblas.

MSX-2, yang termasuk dalam keluarga gen homeobox, adalah gen penting yang terlibat dalam VC dan diregulasi oleh aktivitas BMP-2 dan memainkan peran penting dalam pembentukan tulang dan regulasi temporal-spasial diferensiasi osteoblas.⁽⁵⁰⁾ Keuntungan mutasi fungsi MSX-2 meningkatkan pengikatan DNA pada elemen promotor gen yang terkait dengan mineralisasi⁽⁵¹⁾; sedangkan defisiensinya menyebabkan gangguan osifikasi tengkorak dan persistensi foramen kalvarial. Tengkorak dan klavikula terbentuk melalui mineralisasi intramembran, sebuah proses yang terjadi secara langsung tanpa perantara tulang rawan, tidak seperti osifikasi endokondral dimana MSX-2 bertindak sebagai pengatur utama. Proses mineralisasi pada kalsifikasi tunika media analog dengan pembentukan tulang intramembran, dengan penelitian yang menyoroti ekspresi dan fungsi MSX-2 pada kalsifikasi media vaskular.⁽⁴³⁾

MSX-2 mempengaruhi peningkatan regulasi osterix (Osx), pengatur transkripsi utama mineralisasi dan diferensiasi osteoblas (**Gambar 6**). Osx adalah faktor transkripsi zinc finger yang baru-baru ini ditemukan yang diekspresikan pada semua tulang yang sedang berkembang dan diatur oleh Runx2/Cbfa1 dan MSX-2. Aktivitas Osx sangat penting untuk induksi alkali fosfatase dan mineralisasi melalui jalur Runx2/Cbfa1, yang bertindak sebagai faktor transkripsi spesifik osteoblas sekunder yang diaktifkan oleh BMP-2 di bagian hilir Runx2/Cbfa1.⁽⁵¹⁾ Kekurangan Osx menyebabkan gangguan pembentukan tulang. Pada elemen kerangka endokondral tikus osterix-null, sel mesenkim, osteoklas, dan pembuluh darah menyusup ke dalam matriks tulang rawan yang mengalami demineralisasi. Deposisi matriks tulang tidak mencukupi, dan mineralisasi tidak ada.⁽⁴⁾ Dalam VC media tunika, Osx diatur oleh MSX-2 dan Runx2 / Cbfa1, dan aktivasinya mendorong fenotipe osteoblas dan mineralisasi matriks.



Gambar 6. Keterlibatan BMP-2 dan MSX-2 dalam proses kalsifikasi vaskular. Dalam berbagai konteks, BMP-2 dapat memulai program osifikasi yang menyerupai osifikasi intramembran atau endokondral, yang dibedakan oleh aktivasi SOX9.⁽⁴⁾

Peran BMP-2 dalam kalsifikasi pembuluh darah juga dapat dimodulasi oleh

matrix Gla protein (MGP), yang berfungsi sebagai penghambat kalsifikasi.⁽²³⁾ Tikus yang

dimodifikasi secara genetik yang tidak memiliki MGP menunjukkan kalsifikasi medial yang cukup besar tanpa adanya aterosklerosis.⁽⁵²⁾ Selain itu, VSMC yang berasal dari aorta tikus yang tidak memiliki MGP menunjukkan diferensiasi kondrogenik dan osteogenik saat diobati dengan BMP-2, tidak seperti VSMC kontrol.⁽⁵³⁾ Ekspresi MGP secara signifikan berkurang pada aterosklerosis dan sklerosis Mönckeberg sebelum timbulnya kalsifikasi.⁽⁵⁴⁾ BMP-2 diidentifikasi secara eksklusif pada pembuluh yang mengalami kalsifikasi, yang menunjukkan bahwa kalsifikasi pembuluh darah dapat timbul dari aktivitas BMP-2 yang tidak terlawan, mungkin terkait dengan penurunan ekspresi MGP.⁽⁴⁾

Peran BMP-2 dalam regulasi metabolisme: adipogenesis, penyerapan glukosa, dan metabolisme lipid

BMP-2 berkontribusi pada distribusi penyimpanan energi antara jaringan adiposa visceral (VAT) dan jaringan adiposa subkutan (SAT). BMP-2 diekspresikan dengan tingkat yang lebih tinggi yang ditemukan di jaringan adiposa putih visceral dibandingkan dengan subkutan, dan pada individu yang kelebihan berat badan dan obesitas relatif terhadap individu kurus.⁽⁵⁵⁾

Studi asosiasi genome-wide (GWAS) skala besar baru-baru ini telah mengidentifikasi varian genetik rs979012 di dalam BMP-2 yang dikaitkan dengan rasio pinggang-pinggul, menunjukkan peran BMP-2 dalam pengaturan distribusi lemak.⁽⁵⁶⁾ Peran BMP-2 masih belum sepenuhnya jelas. Penelitian yang melibatkan tikus telah menyarankan peran BMP-2 dalam adipogenesis putih, karena penghapusan *Schnurri2*, gen yang dipengaruhi oleh BMP-2, mengakibatkan penurunan jaringan adiposa putih sementara meninggalkan jaringan adiposa coklat tidak terpengaruh.⁽⁵⁷⁾ Ablasi *Schnurri2* menyebabkan peningkatan kadar insulin darah dan penurunan kadar glukosa darah, yang

mengindikasikan bahwa BMP-2 memberikan efek metabolik.

Beberapa penelitian telah menyelidiki dampak BMP-2 pada diferensiasi adipogenik pada sel progenitor adiposa yang berbeda. Sel C3H10T1/2 yang ditransfeksi dengan BMP-2 menunjukkan diferensiasi preferensial menjadi sel mirip osteoblas, meskipun sejumlah besar adiposit juga dihasilkan.⁽⁵⁸⁾ Dalam media adipogenik, BMP-2 menginduksi diferensiasi adipogenik, yang mengindikasikan bahwa efek BMP-2 mungkin bergantung pada konteks dan metode pengiriman.⁽⁵⁹⁾ Induksi adipogenesis pada sel C3H10T1/2 oleh BMP-2 terjadi melalui aktivasi reseptor yang diaktifkan proliferasi peroksisom (PPAR)- γ melalui pensinyalan Smad dan p38MAPK.⁽⁶⁰⁾

BMP-2 memfasilitasi diferensiasi adipogenik dan osteogenik pada sel stroma yang diturunkan dari adiposa. Dalam sebuah penelitian, penambahan BMP-2 ke sel stroma yang diturunkan dari adiposa manusia menghambat diferensiasi osteogenik pada sel dari enam dari delapan donor, sementara meningkatkannya pada sel dari dua donor lainnya.⁽⁶¹⁾ Ketidakkonsistenan yang sebanding diamati pada penelitian tambahan. Dua penelitian menunjukkan bahwa BMP-2 tidak mendorong osteogenesis pada sel stroma yang diturunkan dari adiposa^(62,63); Namun, penelitian ketiga menunjukkan efek osteogenik yang signifikan.⁽⁶⁴⁾ Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh variasi sumber BMP-2 dan aktivitas biologisnya.

Temuan lain menunjukkan efek pro-adipogenik yang lebih besar pada sel mesenkim manusia (hMSC). Kombinasi BMP-2 dan 3-isomethyl-1-buthylxanthine (IBMX) menghasilkan peningkatan enam kali lipat dalam ekspresi adiponektin, meskipun efeknya pada sel manusia juga dipengaruhi oleh donor.⁽⁶⁵⁾ Dalam sel induk mesenkim manusia (hMSC) yang berasal dari sumsum tulang dan dikultur dalam media adipogenik, pemberian BMP-2

meningkatkan aktivasi reseptor yang diaktivasi PPAR- γ , yang tidak bergantung pada asal sel.⁽⁶⁶⁾ Pada adiposit 3T3-L1, BMP-2 juga meningkatkan penyerapan glukosa yang dimediasi insulin melalui PPAR- γ dan transporter glukosa tipe 4 (GLUT4).⁽⁶⁷⁾ Dalam hubungannya dengan faktor pertumbuhan mirip insulin, BMP-2 mampu menginduksi diferensiasi adiposit pada sel punca tendon.⁽⁶⁸⁾

Konsentrasi serum BMP-2 meningkat secara signifikan pada pasien dengan diabetes mellitus tipe 2.⁽⁵⁵⁾ Jalur BMP-2 merupakan target obat potensial untuk pengobatan resistensi insulin, karena dapat meningkatkan penyerapan glukosa yang dimediasi insulin pada adiposit yang peka terhadap insulin maupun yang tidak peka terhadap insulin. BMP-2 secara langsung mempengaruhi translokasi GLUT4 ke membran plasma dan menunjukkan bahwa BMP-2 meningkatkan kadar protein GLUT4 yang sebanding dengan rosiglitazone.

Peran BMP-2 dalam Pembentukan Tulang, Fosfat, dan Kalsifikasi Vaskular

BMP-2 adalah agen osteoinduktif signifikan yang penting untuk berbagai tahap osteogenesis dan regenerasi. BMP-2 memfasilitasi diferensiasi sel punca mesenkim menjadi osteoblas melalui aktivasi faktor transkripsi esensial, termasuk Runx2 yang terjadi melalui jalur kanonik yang bergantung pada Smad, di mana BMP-2 berinteraksi dengan reseptor serin / treonin kinase tipe I dan tipe II, yang menghasilkan fosforilasi Smad1/5/8.⁽⁶⁹⁾ BMP-2 meningkatkan ekspresi penanda osteogenik, termasuk alkali fosfatase, osteocalcin, dan kolagen tipe I, pada sel punca mesenkim yang berasal dari sumsum tulang manusia.⁽⁶⁹⁾

BMP-2 sangat penting dalam metabolisme fosfat, terutama terkait VSMC. Penelitian menunjukkan bahwa BMP-2 meningkatkan penyerapan fosfat dalam

VSMC dengan meningkatkan regulasi co-transporter fosfat tipe III yang bergantung pada natrium, Pit-16.⁽⁷⁰⁾ Peningkatan penyerapan fosfat sangat penting untuk proses kalsifikasi dalam VSMC. Studi in vitro menunjukkan bahwa pemberian BMP-2 meningkatkan penyerapan fosfat dalam sel otot polos pembuluh darah dengan cara yang bergantung pada dosis.⁽⁷⁰⁾ Peningkatan regulasi Pit-1 mRNA dan kadar protein oleh BMP-2 memperkuat keterlibatannya dalam metabolisme fosfat. Mekanisme ini penting dalam konteks VC, karena peningkatan kadar fosfat diakui sebagai faktor risiko.

BMP-2 SEBAGAI TARGET TERAPI POTENSIAL PADA KALSIFIKASI VASKULAR

Saat ini, intervensi farmakologis yang secara khusus ditujukan pada sinyal BMP yang memberi sinyal pada kalsifikasi pembuluh darah masih terbatas. Beberapa strategi telah diusulkan untuk memodulasi aktivitas BMP-2, termasuk penghambat molekul kecil, antibodi monoklonal, dan teknik pembungkaman gen (*gene silencing*). Penghambat molekul kecil yang menargetkan kinase reseptor BMP atau jalur pensinyalan hilirnya, seperti kaskade pensinyalan yang bergantung pada Smad, telah menunjukkan potensi dalam studi praklinis. Penelitian in vivo dan in vitro telah menunjukkan bahwa penghambatan BMP-2 oleh Noggin menghambat diferensiasi osteoblas dan pembentukan tulang.⁽⁷¹⁾ Noggin juga telah terbukti mengurangi transkripsi gen dan ekspresi protein dari berbagai molekul inflamasi pada dinding pembuluh darah.⁽⁷²⁾ Namun demikian, aplikasi sistemiknya dibatasi oleh ukuran molekul yang besar dan kesulitan yang terkait dengan pengiriman yang efektif ke pembuluh darah.

Mengingat bahwa sindrom metabolik secara substansial memengaruhi ekspresi

dan aktivitas BMP, menargetkan komponen-komponennya mungkin penting untuk mengurangi kalsifikasi pembuluh darah yang terkait dengan BMP. Intervensi yang menargetkan resistensi insulin, dislipidemia, obesitas, dan hipertensi secara tidak langsung dapat mengurangi dampak berbahaya dari sinyal BMP di pembuluh darah.⁽²⁾ Meningkatkan sensitivitas insulin melalui modifikasi gaya hidup, termasuk diet dan olahraga, atau perawatan farmasi seperti metformin dan penghambat natrium-glukosa co-transporter-2 (SGLT2), dapat mengurangi peningkatan ekspresi dan aktivitas BMP pada VSMC.⁽²⁾ Selain itu, agen farmakologis yang ditujukan untuk metabolisme lipid, termasuk statin atau fibrat, dapat secara efektif mengelola dislipidemia dan mengurangi sitokin inflamasi yang memperparah kalsifikasi yang diinduksi oleh BMP.⁽²⁾

RINGKASAN

Ulasan ini membahas peran penting protein morfogenetik tulang (BMP) dalam patogenesis kalsifikasi pembuluh darah dan interaksinya yang signifikan dengan sindrom metabolik. BMP-2 dikenal sebagai faktor penting dalam diferensiasi osteogenik otot polos pembuluh darah, yang memfasilitasi pengendapan kristal kalsium fosfat di dalam dinding arteri. Sinyal BMP terkait erat dengan elemen-elemen sindrom metabolik, seperti resistensi insulin dan dislipidemia. Gangguan metabolik memperburuk kalsifikasi pembuluh darah yang diinduksi oleh BMP dan membentuk lingkaran setan yang mempercepat perkembangan penyakit kardiovaskular.

Bukti yang menunjukkan keterlibatan BMP-2 dalam regulasi metabolisme, adipogenesis, homeostasis glukosa, dan metabolisme lipid menekankan hubungan yang rumit antara sindrom metabolik dan penyakit pembuluh darah. Resistensi insulin dan hiperinsulinemia dapat meningkatkan ekspresi BMP, sementara dislipidemia semakin memperkuat kalsifikasi terkait BMP.

Temuan ini menyoroti faktor-faktor kompleks yang berkontribusi terhadap kalsifikasi vaskular dan hubungannya dengan kondisi metabolisme seseorang. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menjelaskan mekanisme molekuler spesifik yang melaluinya BMP memfasilitasi kalsifikasi vaskular dan dampak sindrom metabolik terhadap sinyal BMP, dengan tujuan mengembangkan strategi terapi yang ditargetkan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification—new insights into its mechanism. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020.
2. Chen W, Chen Y. Cardiometabolic Syndrome and Vascular Calcification. CardioMetabolic Syndrome Journal. 2022;2(1):1.
3. Hayden MR, Tyagi SC, Kolb L, Sowers JR, Khanna R. Vascular ossification - Calcification in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and calciphylaxis - Calcific uremic arteriopathy: The emerging role of sodium thiosulfate. Vol. 4, Cardiovascular Diabetology. 2005.
4. Hruska KA, Mathew S, Saab G. Bone morphogenetic proteins in vascular calcification. Circ Res. 2005;97(2):105–14.
5. Lanzer P, Hannan FM, Lanzer JD, Janzen J, Raggi P, Furniss D, et al. Medial Arterial Calcification: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 78, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2021. p. 1145–65.
6. Thompson B, Towler DA. Arterial calcification and bone physiology: Role of the bone-vascular axis. Vol. 8, Nature Reviews Endocrinology. 2012. p. 529–43.
7. Lehto S, Niskanen L, Suhonen M, Rönnemaa T, Laakso M. Medial Artery Calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996 Aug;16(8):978–83.
8. Durham AL, Speer MY, Scatena M, Giachelli CM, Shanahan CM. Role of smooth muscle cells in vascular calcification: Implications in atherosclerosis and arterial stiffness. Cardiovasc Res. 2018 Mar 15;114(4):590–600.
9. Demer LL, Tintut Y. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(4):715–23.
10. Viegas CS, Simes DC. Gla-rich Protein (GRP): A New Player In The Burden Of Vascular Calcification. J Cardiovasc Dis Diagn. 2016;4(4).
11. Evrard S, Delanaye P, Kamel S, Cristol JP, Cavalier E, Arnaud J, et al. Vascular calcification: From pathophysiology to biomarkers. Vol. 438, Clinica Chimica Acta. Elsevier B.V.; 2014. p. 401–14.
12. Kim JS, Hwang HS. Vascular calcification in chronic kidney disease: Distinct features of pathogenesis and clinical implication. Vol. 51, Korean Circulation Journal. Korean Society of Cardiology; 2021.
13. Zhu D, Mackenzie NCW, Farquharson C, MacRae VE. Mechanisms and clinical consequences of vascular calcification. Vol. 3, Frontiers in Endocrinology. 2012.

14. Rezaianzadeh A, Namayandeh SM, Sadr SM. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Versus International Diabetic Federation Definition of Metabolic Syndrome, Which One is Associated with Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease? Vol. 3, Original Article International Journal of Preventive Medicine. 2012.
15. Chen Y, Zhao X, Wu H. Arterial Stiffness: A Focus on Vascular Calcification and Its Link to Bone Mineralization. Vol. 40, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 1078–93.
16. Li L, ZHeng-Qing Y, Juan-Yu H, Jian-Yong X, Fan L, Guang-Chun Z, et al. Association between interleukin-19 and angiotensin-2 with vascular complications in type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2016 Nov 1;7(6):895–900.
17. Chasseraud M, Liabeuf S, Mozar A, Mentaveri R, Brazier M, Massy ZA, et al. Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand and Vascular Calcification. Therapeutic Apheresis and Dialysis. 2011 Apr 25;15(2):140–6.
18. Zhao G, Xu MJ, Zhao MM, Dai XY, Kong W, Wilson GM, et al. Activation of nuclear factor-kappa B accelerates vascular calcification by inhibiting ankylosis protein homolog expression. Kidney Int. 2012 Jul 1;82(1):34–44.
19. Lai CF, Shao JS, Behrmann A, Krchma K, Cheng SL, Towler DA. TNFR1-Activated Reactive Oxidative Species Signals Up-Regulate Osteogenic Msx2 Programs in Aortic Myofibroblasts. Endocrinology. 2012 Aug 1;153(8):3897–910.
20. Katagiri T, Watabe T. Bone Morphogenetic Proteins. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2016 Jun 1;8(6):a021899.
21. Stabley JN, Towler DA. Arterial calcification in diabetes mellitus: Preclinical models and translational implications. Vol. 37, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 205–17.
22. He J, Zhong X, Zhao L, Gan H. JAK2/STAT3/BMP-2 axis and NF-κB pathway are involved in erythropoietin-induced calcification in rat vascular smooth muscle cells. Clin Exp Nephrol. 2019 Apr 7;23(4):501–12.
23. Bjørklund G, Svanberg E, Dadar M, Card DJ, Chirumbolo S, Harrington DJ, et al. The Role of Matrix Gla Protein (MGP) in Vascular Calcification. Curr Med Chem. 2020 Mar 27;27(10):1647–60.
24. Raaz U, Schellinger IN, Chernogubova E, Warnecke C, Kayama Y, Penov K, et al. Transcription factor Runx2 promotes aortic fibrosis and stiffness in type 2 diabetes mellitus. Circ Res. 2015 Aug 28;117(6):513–24.
25. Liu H, Huang LH, Sun XY, Ouyang JM. High-phosphorus environment promotes calcification of A7R5 cells induced by hydroxyapatite nanoparticles. Materials Science and Engineering: C. 2020 Feb;107:110228.
26. Cheng SL, Behrmann A, Shao JS, Ramachandran B, Krchma K, Arredondo YB, et al. Targeted reduction of vascular Msx1 and Msx2 mitigates arteriosclerotic calcification and aortic stiffness in LDLR-deficient mice fed diabetogenic diets. Diabetes. 2014 Dec 1;63(12):4326–37.
27. Parhami F, Morrow AD, Balucan J, Leitinger N, Watson AD, Tintut Y, et al. Lipid Oxidation Products Have Opposite Effects on Calcifying Vascular Cell and Bone Cell Differentiation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1997 Apr;17(4):680–7.
28. Proudfoot D, Davies JD, Skepper JN, Weissberg PL, Shanahan CM. Acetylated low-density lipoprotein stimulates human vascular smooth muscle cell calcification by promoting osteoblastic differentiation and inhibiting phagocytosis. Circulation. 2002 Dec 10;106(24):3044–50.
29. Lardenoye JHP, De Vries MR, Löwik CWGM, Xu Q, Dhore CR, Cleutjens JPM, et al. Accelerated atherosclerosis and calcification in vein grafts: A study in APOE*3 Leiden transgenic mice. Circ Res. 2002 Oct 4;91(7):577–84.
30. Li X, Lim J, Lu J, Pedego TM, Demer L, Tintut Y. Protective Role of Smad6 in Inflammation-Induced Valvular Cell Calcification. J Cell Biochem. 2015 Oct 1;116(10):2354–64.
31. Aikawa E, Nahrendorf M, Figueiredo JL, Swirski FK, Shtatland T, Kohler RH, et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo. Circulation. 2007 Dec;116(24):2841–50.
32. Abdelbaky A, Corsini E, Figueroa AL, Fontanez S, Subramanian S, Ferencik M, et al. Focal arterial inflammation precedes subsequent calcification in the same location: A longitudinal FDG-PET/CT study. Circ Cardiovasc Imaging. 2013 Sep;6(5):747–54.
33. Zhang X, Li J, Qin JJ, Cheng WL, Zhu X, Gong FH, et al. Oncostatin M receptor β deficiency attenuates atherogenesis by inhibiting JAK2/STAT3 signaling in macrophages. J Lipid Res. 2017 May 1;58(5):895–906.
34. Menini S, Iacobini C, Ricci C, Blasetti Fantauzzi C, Salvi L, Pesce CM, et al. The galectin-3/RAGE dyad modulates vascular osteogenesis in atherosclerosis. Cardiovasc Res. 2013 Dec 1;100(3):472–80.
35. Cozzolino M, Ciceri P, Galassi A, Mangano M, Carugo S, Capelli I, et al. The key role of phosphate on vascular calcification. Vol. 11, Toxins. MDPI AG; 2019.
36. Chavkin NW, Chia JJ, Crouthamel MH, Giachelli CM. Phosphate uptake-independent signaling functions of the type III sodium-dependent phosphate transporter, PiT-1, in vascular smooth muscle cells. Exp Cell Res. 2015 Apr 10;333(1):39–48.
37. Blaser MC, Aikawa E. Roles and Regulation of Extracellular Vesicles in Cardiovascular Mineral Metabolism. Vol. 5, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media S.A.; 2018.
38. Chen NX, O'Neill KD, Chen X, Kiattisunthorn K, Gattone VH, Moe SM. Activation of arterial matrix metalloproteinases leads to vascular calcification in chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2011 Sep;34(3):211–9.
39. Ru L, Pan B, Zheng J. Signalling pathways in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. Vol. 18, Open Life Sciences. Walter de Gruyter GmbH; 2023.
40. Niu Z, Su G, Li T, Yu H, Shen Y, Zhang D, et al. Vascular Calcification: New Insights Into BMP Type I Receptor A. Vol. 13, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media S.A.; 2022.
41. Dhore CR, Cleutjens JPM, Lutgens E, Cleutjens KBJM, Geusens PPM, Kitslaar PJEHM, et al. Differential Expression of Bone Matrix Regulatory Proteins in Human Atherosclerotic Plaques. Arterioscler Thromb

- Vasc Biol [Internet]. 2001 Dec;21(12):1998–2003. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hq1201.100229>
42. King KE, Iyemere VP, Weissberg PL, Shanahan CM. Krüppel-like factor 4 (KLF4/GKLF) is a target of bone morphogenetic proteins and transforming growth factor β 1 in the regulation of vascular smooth muscle cell phenotype. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Mar 28;278(13):11661–9.
43. Cheng SL, Shao JS, Charlton-Kachigian N, Loewy AP, Towler DA. Msx2 Promotes Osteogenesis and Suppresses Adipogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Progenitors. *Journal of Biological Chemistry*. 2003 Nov 14;278(46):45969–77.
44. Hayashi S ichiro, Morishita R, Matsushita H, Nakagami H, Taniyama Y, Nakamura T, et al. Cyclic AMP Inhibited Proliferation of Human Aortic Vascular Smooth Muscle Cells, Accompanied by Induction of p53 and p21. *Hypertension [Internet]*. 2000 Jan;35(1):237–43. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.HYP.35.1.237>
45. Zhang S, Fantozzi I, Tigno DD, Yi ES, Platoshyn O, Thistlethwaite PA, et al. Bone morphogenetic proteins induce apoptosis in human pulmonary vascular smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology [Internet]*. 2003 Sep;285(3):L740–54. Available from: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajplung.00284.2002>
46. Schoppet M, Al-Fakhri N, Franke FE, Katz N, Barth PJ, Maisch B, et al. Localization of Osteoprotegerin, Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand, and Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand in Mönckeberg's Sclerosis and Atherosclerosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Aug 1;89(8):4104–12.
47. FUKUI N, ZHU Y, MALONEY WJ, CLOHISY J, SANDELL LJ. STIMULATION OF BMP-2 EXPRESSION BY PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IL-1 AND TNF- α IN NORMAL AND OSTEOARTHRITIC CHONDROCYTES. *The Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2003;85:59–66.
48. Sirard C, Sammy K, Mirtsos C, Tadich P, Hoodless PA, Itié A, et al. Targeted disruption in murine cells reveals variable requirement for Smad4 in transforming growth factor β -related signaling. *Journal of Biological Chemistry*. 2000 Jan 21;275(3):2063–70.
49. Satokata I, Ma L, Ohshima H, Bei M, Woo I, Nishizawa K, et al. Msx2 deficiency in mice causes pleiotropic defects in bone growth and ectodermal organ formation. *Nat Genet*. 2000 Apr;24(4):391–5.
50. Cohen MM. Craniofacial disorders caused by mutations in homeobox genes MSX1 and MSX2. *J Craniofac Genet Dev Biol*. 2000;20(1):19–25.
51. Nakashima K, Zhou X, Kunkel G, Zhang Z, Deng M, Behringer RR, et al. The Novel Zinc Finger-Containing Transcription Factor Osterix Is Required for Osteoblast Differentiation and Bone Formation. *Osteoblast Differentiation and Bone Formation* derive from a common precursor (Fang and Hall, 1997). Chondrocytes deposit a cartilage-specific extracellular matrix, proliferate, and, in most cases, hypertrophy and die. At the same time, some of the mesenchymal Cloning of cDNA for Osterix When C2C12 skeletal muscle progenitor cells become [Internet]. Vol. 108, Cell. 2002. Available from: <http://www.cell.com/cgi/content/full/108/1/17/>
52. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature*. 1997 Mar;386(6620):78–81.
53. Boström K, Tsao D, Shen S, Wang Y, Demer LL. Matrix GLA Protein Modulates Differentiation Induced by Bone Morphogenetic Protein-2 in C3H10T1/2 Cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2001 Apr 27;276(17):14044–52.
54. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: Key roles for calcium and phosphate. Vol. 109, *Circulation Research*. 2011. p. 697–711.
55. Guiu-Jurado E, Unthan M, Böhler N, Kern M, Landgraf K, Dietrich A, et al. Bone morphogenetic protein 2 (BMP2) may contribute to partition of energy storage into visceral and subcutaneous fat depots. *Obesity*. 2016 Oct 1;24(10):2092–100.
56. Chen Y, Ma B, Wang X, Zha X, Sheng C, Yang P, et al. Potential Functions of the BMP Family in Bone, Obesity, and Glucose Metabolism. Vol. 2021, *Journal of Diabetes Research*. Hindawi Limited; 2021.
57. Jin W, Takagi T, Kanesashi SN, Kurahashi T, Nomura T, Harada J, et al. Schnurri-2 controls BMP-dependent adipogenesis via interaction with Smad proteins. *Dev Cell*. 2006 Apr;10(4):461–71.
58. AHRENS M, ANKENBAUER T, SCHRÖDER D, HOLLNAGEL A, MAYER H, GROSS G. Expression of Human Bone Morphogenetic Proteins-2 or -4 in Murine Mesenchymal Progenitor C3H10T $\frac{1}{2}$ Cells Induces Differentiation into Distinct Mesenchymal Cell Lineages. *DNA Cell Biol*. 1993 Dec;12(10):871–80.
59. Shin S, Seong JK, Bae YS. Ahnak stimulates BMP2-mediated adipocyte differentiation through Smad1 activation. *Obesity*. 2016 Feb 1;24(2):398–407.
60. Hata K, Nishimura R, Ikeda F, Yamashita K, Matsubara T, Nokubi T, et al. Differential Roles of Smad1 and p38 Kinase in Regulation of Peroxisome Proliferator-activating Receptor during Bone Morphogenetic Protein 2-induced Adipogenesis. *Mol Biol Cell*. 2003;14:545–55.
61. Lee SY, Lee JH, Kim J young, Bae YC, Suh KT, Jung JS. BMP2 Increases Adipogenic Differentiation in the Presence of Dexamethasone, which is Inhibited by the Treatment of TNF- α in Human Adipose Tissue-Derived Stromal Cells. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2014;34(4):1339–50.
62. Zuk P, Chou YF, Mussano F, Benhaim P, Wu BM. Adipose-derived Stem cells and BMP2: Part 2. BMP2 may not influence the osteogenic fate of human adipose-derived stem cells. *Connect Tissue Res*. 2011 Apr 11;52(2):119–32.
63. Cruz ACC, Silva ML, Caon T, Simões CMO. Addition of bone morphogenetic protein type 2 to ascorbate and β -glycerophosphate supplementation did not enhance osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells. *Journal of Applied Oral Science [Internet]*. 2012 Dec;20(6):628–35. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1678-77572012000600007&lng=en&tlng=en

64. Panetta NJ, Gupta DM, Lee JK, Wan DC, Commons GW, Longaker MT. Human Adipose-Derived Stromal Cells Respond to and Elaborate Bone Morphogenetic Protein-2 during In Vitro Osteogenic Differentiation. *Plast Reconstr Surg*. 2010 Feb;125(2):483–93.
65. Van Zoelen EJ, Duarte I, Hendriks JM, Van Der Woning SP. TGF β -induced switch from adipogenic to osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells: Identification of drug targets for prevention of fat cell differentiation. *Stem Cell Res Ther*. 2016 Aug 26;7(1).
66. Donoso O, Pino AM, Seitz G, Osses N, Rodríguez JP. Osteoporosis-associated alteration in the signalling status of BMP-2 in human MSCs under adipogenic conditions. *J Cell Biochem*. 2015 Jul 12;116(7):1267–77.
67. Schreiber I, Dörpholz G, Ott CE, Kragestein B, Schanze N, Lee CT, et al. BMPs as new insulin sensitizers: Enhanced glucose uptake in mature 3T3-L1 adipocytes via PPAR γ and GLUT4 upregulation. *Sci Rep*. 2017 Dec 1;7(1).
68. Liu J, Chen L, Zhou Y, Liu X, Tang K. Insulin-like growth factor-1 and bone morphogenetic protein-2 jointly mediate prostaglandin E2-induced adipogenic differentiation of rat tendon stem cells. *PLoS One*. 2014 Jan 9;9(1).
69. Sun J, Li J, Li C, Yu Y. Role of bone morphogenetic protein-2 in osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Mol Med Rep*. 2015 Sep 1;12(3):4230–7.
70. Li X, Yang HY, Giachelli CM. BMP-2 promotes phosphate uptake, phenotypic modulation, and calcification of human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2008 Aug;199(2):271–7.
71. Abe E, Yamamoto M, Taguchi Y, Lecka-Czernik B, O'Brien CA, Economides AN, et al. Essential requirement of BMPs-2/4 for both osteoblast and osteoclast formation in murine bone marrow cultures from adult mice: Antagonism by noggin. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(4):663–73.
72. Koga M, Engberding N, Dikalova AE, Chang KH, Seidel-Rogol B, Long JS, et al. The bone morphogenic protein inhibitor, noggin, reduces glycemia and vascular inflammation in db/db mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2013;305:747–55. Available from: www.ajpheart.org