

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. TINJAUAN PUSTAKA

1. Diabetes Melitus Tipe II

1.1 Definisi

Populasi penderita diabetes melitus tipe II (DM tipe II) adalah 90% dari populasi total penderita diabetes melitus. 10% populasinya merupakan populasi diabetes melitus tipe I dan diabetes gestasional. Faktor resiko utama terjadinya DM tipe II pada penderita yang secara genetik beresiko adalah obesitas. Mekanisme terjadinya DM tipe II disebabkan oleh sel pankreas mampu memproduksi insulin, tetapi tubuh tidak mampu untuk menggunakan insulin secara efektif (resistensi insulin) dan atau disebabkan oleh keadaan sel pankreas mampu memproduksi insulin namun tidak cukup bagi tubuh.¹⁹

Kondisi ini yang mengakibatkan glukosa tidak masuk ke dalam sel otot, namun glukosa tertimbun di dalam darah yang mengakibatkan timbulnya gejala hiperglikemia, kerusakan jaringan tubuh seiring dengan peningkatan glukosa dalam darah. Kerusakan jaringan dapat berupa kerusakan makrovaskuler dan kerusakan mikrovaskuler. Pada penderita DM tipe II dilakukan penanganan berupa pengelolaan pola makan dan olahraga teratur. Kemudian dilakukan pemberian obat hiperglikemi oral (OHO) dan alternatif terakhir diberikan terapi insulin.²⁰

1.2 Etiologi

DM tipe II disebabkan oleh kesalahan dalam menggunakan insulin. Peran insulin dalam tubuh digunakan untuk memindahkan glukosa ke dalam sel tubuh untuk disimpan dan digunakan dalam bentuk energi. Dalam keadaan ini penderita DM tipe II tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif yaitu dapat memproduksi insulin namun insulin kurang atau mampu memproduksi insulin tetapi tidak mampu menggunakan insulin, keadaan ini dinamakan resistensi insulin.²¹

Keadaan resistensi insulin ini mengakibatkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel otot untuk disimpan sebagai energi, namun glukosa akan tertimbun didalam peredaran darah. Sehingga glukosa dalam darah akan meningkat (hiperglikemia). Keadaan hiperglikemia ini mengakibatkan sel pankreas bekerja lebih untuk memproduksi insulin, akibatnya sel pankreas tidak mampu mengkompensasi sehingga terjadilah kegagalan sel pankreas.²¹

Riwayat keluarga genetik, aktifitas fisik rendah, diet tinggi lemak dan rendah serat serta berat badan yang berlebihan menjadi salah satu faktor resiko DM tipe II.²¹

1.3 Faktor Risiko

Faktor risiko DM tipe II terbagi atas :

Faktor risiko yang tidak dapat diubah seperti ras, etnik, riwayat keluarga dengan diabetes, usia > 45 tahun, riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir lebih dari 4 kg, riwayat pernah menderita DM Gestasional dan riwayat berat badan lahir rendah < 2,5 kg.

Faktor risiko yang dapat diperbaiki seperti berat badan lebih (indeks massa tubuh > 23kg/m², kurang aktivitas fisik, hipertensi(>140/90 mmHg), dislipidemia (HDL <35 mg/dl dan atau trigliserida > 250 mg/dl) dan diet tinggi gula rendah serat.

Faktor risiko lain yang terkait dengan risiko diabetes seperti penderita sindrom ovarium poli-kistik, atau keadaan klinis lain yang terkait dengan resistensi insulin, sindrom metabolik, riwayat toleransi glukosa terganggu/glukosa darah puasa terganggu dan riwayat penyakit kardiovaskular (stroke, penyempitan pembuluh darah koroner jantung, pembuluh darah arteri kaki).²²

1.4 Patofisiologi

1.4.1 Resistensi terhadap insulin

Pada DM tipe II sering terjadi resistensi insulin yaitu keadaan penurunan kemampuan hormon insulin untuk bekerja efektif pada jaringan target terutama otot dan hati. Untuk mencapai kadar glukosa darah normal dibutuhkan kadar insulin plasma yang lebih tinggi. Sedangkan pada penderita DM tipe II terjadi penurunan kemampuan insulin 30-60% dari orang normal.²³ Resistensi insulin menyebabkan

terjadinya gangguan pengeluaran insulin oleh jaringan yang sensitif dan peningkatan pengeluaran glukosa hati yang ditandai dengan peningkatan gula darah puasa atau FPG (*Fasting Plasma Glucose*). Kedua fenomena ini menyebabkan keadaan hiperglikemia. Pada otot juga terjadi gangguan dalam pembentukan glikogen.²⁴

Efek sekunder dari hiperinsulinemia yaitu terjadi penurunan reseptor insulin dan aktifitas tirosin kinase pada jaringan otot. Efek *post reseptor* mempunyai peranan dalam resistensi insulin. Polimorfik dari IRS-1 (*Insulin Receptor Substart*) berhubungan dengan intoleransi glukosa. Polimorfik ini berkombinasi menyebabkan resistensi insulin.²⁴

Resistensi insulin terjadi akibat defek PI-3 kinase (*Phosphatidyl Inocytol*) yang menyebabkan terjadinya reduktasi translokasi dari GLUT-4 (*Glukose Transporter*) ke membran plasma untuk mengangkut insulin. Akibatnya insulin tidak dapat diangkut ke dalam sel dan tidak dapat digunakan untuk metabolisme sel sehingga glukosa dalam darah meningkat dan menyebabkan hiperglikemi.²³

Selain itu obesitas juga dapat mengakibatkan resistensi insulin dengan jalan meningkatkan asam lemak bebas yang mengganggu penggunaan glukosa pada jaringan otot, merangsang produksi dan gangguan fungsi sel pankreas.²⁴

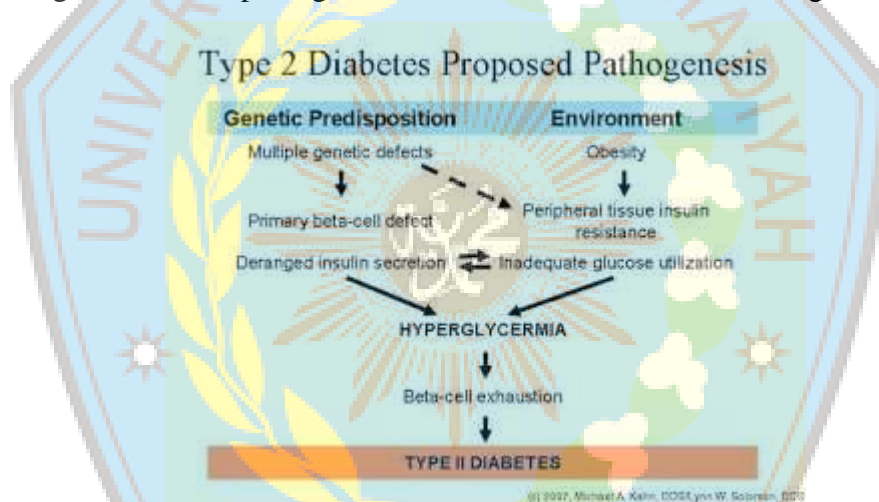
1.4.2 Defek sekresi insulin

Gambaran pada penderita DM tipe II yaitu terjadinya ketidakmampuan sel pankreas meningkatkan sekresi insulin dalam 10 menit setelah pemberian OHO disertai lambatnya pelepasan insulin pada fase aktif. Keadaan ini dikompensasi dengan fase lambat pada pelepasan insulin. Tetapi kadar insulin ini tetap tidak mampu untuk mengatasi hiperglikemi yang terjadi yang mengakibatkan hiperglikemia setiap hari. Lambatnya sekresi insulin fase akut ini menyebabkan terganggunya sekresi glukosa endogen setelah makan serta meningkatnya glukoneogenesis melalui stimulasi glukagon. Selain itu juga terjadi gangguan sekresi basal insulin. Sekresi basal insulin digunakan untuk regulasi kadar glukosa darah puasa dan untuk menekan produksi glukosa dalam hati. Pada penderita DM tipe II terjadi gangguan sifat sekresi insulin pola berdenyut. Normalnya basal insulin

disekresikan dengan kontinyu dengan kecepatan 0.5 U jam dengan pola berdenyut 12-15 menit secara pulsasi dan 120 menit secara osilasi.²⁴

1.4.3 Produksi glukosa hati

Salah satu jaringan yang sensitif terhadap insulin adalah hepar. Insulin dan glukosa akan menghambat pemecahan glikogen dan menurunkan produksi glukosa hati. Pada penderita DM tipe II terjadi peningkatan produksi gula hati pada peningkatan kadar gula darah puasa. Pada DM tipe II terjadi peningkatan insulin portal, hal ini menunjukkan terjadinya resistensi insulin pada sel hati. Keadaan ini diakibatkan oleh produksi glukosa hati yang berkaitan dengan peningkatan glukoneogenesis akibat peningkatan asam lemak bebas dan hormon glukagon.²⁴



Gambar 2.1 Patogenesis DM tipe II

1.5 Manifestasi Klinik

Manifestasi klinik DM tipe II sering dikaitkan dengan konsekuensi metabolik berupa defisiensi insulin. Keadaan ini menyebabkan tidak dapat mempertahankan kadar glukosa puasa dalam keadaan normal atau toleransi glukosa setelah mengkonsumsi karbohidrat yang mengakibatkan hiperglikemia. Hiperglikemia berat ini akan mempengaruhi ambang ginjal sehingga terjadi glikosuria. Keadaan glikosuria ini menyebabkan peningkatan *diuresis osmotik* sehingga terjadi peningkatan ekskresi urin (poliuria) dan ambang rasa haus yang meningkat

(polidipsia). Hilangnya glukosa bersama urin menyebabkan kehilangan kalori yang cukup besar sehingga menyebabkan rasa lapar yang berlebihan (polifagia). Selain itu penderita DM tipe II sering cepat mengantuk setelah mengkonsumsi karbohidrat.²⁵

Gejala DM tipe II berjalan secara perlahan lahan dan sering tanpa disadari penderita DM tipe II. Gejala permulaan sering dirasakan cepat lelah, merasa tidak fit, mudah lapar, sering buang air kecil dan mudah lelah tanpa diketahui penyebabnya. Selain itu penderita DM tipe II juga sering mengalami penglihatan kabur, luka yang susah untuk sembuh, infeksi jamur di daerah genitalia, impotensi pada laki laki dan kaki terasa keras pada waktu berjalan. Kemudian sering disertai gangguan pada multipel organ seperti timbulnya manifestasi pada kulit dan peningkatan kadar profil lipid yang memicu adanya dislipidemia pada penderita DM tipe II yang memicu penyakit kardiovaskuler.²⁵

Pada penderita DM Tipe II sering tidak meyakini gejala diabetes, untuk penegakan diagnosis dibuat berdasarkan pemeriksaan darah di laboratorium dan tes toleransi glukosa. Pada keadaan hiperglikemia yang berat penderita DM Tipe II mengalami polidipsia, poliuria, lemah dan somnolen. Penderita DM Tipe II jarang mengalami ketoasidosis karena tidak terjadi defisiensi insulin secara mutlak.²⁵

1.6 Diagnosis

1.6.1 Anamnesis

Penegakan diagnosis dilakukan dengan adanya 3 gejala klasik DM tipe II:

- a) Poliuria (sering buang air kecil)
- b) Polidipsia (mudah haus)
- c) Polifagia (mudah lapar)
- d) Penurunan berat badan tanpa sebab yang jelas

Pada anamnesis penderita DM tipe II sering ditemukan adanya perubahan pola makan, status nutrisi, penurunan berat badan, gangguan tumbuh kembang pada anak atau pun dewasa, adanya riwayat infeksi kulit, gigi, traktus urogenitalis yang tidak cepat sembuh. Selain itu pada anamnesis juga perlu ditanyakan mengenai pengobatan yang pernah diperoleh sebelumnya secara lengkap termasuk terapi gizi

medis, penyuluhan tentang perawatan DM secara mandiri, pengobatan yang telah dijalani termasuk obat yang digunakan serta program latihan jasmani. Pada pemeriksaan hasil laboratorium terdahulu perlu ditanyakan riwayat pemeriksaan HbA1c dan hasil pemeriksaan kusus yang berkaitan dengan diagnosis DM tipe II.²⁶

Adanya riwayat komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetikum, hiperosmolar non ketotik, hiperglikemia dan hipoglikemia setelah pemberian terapi diabetes. Serta perlu ditanyakan tentang pola hidup, budaya sosial ekonomi serta adanya riwayat keluarga yang menderita DM tipe II dan riwayat diabetes gestasional.²⁶

1.6.2 Pemeriksaan Fisik

Pada pemeriksaan fisik penderita DM tipe II sering tidak ditemukan gambaran khas. Pemeriksaan fisik yang dilakukan meliputi pengukuran tinggi badan dan berat badan, pengukuran tekanan darah termasuk tekanan darah posisi berdiri dan tidur untuk mengetahui kemungkinan hipotensi ortostatik. Pemeriksaan palpasi nadi, pemeriksaan kulit apakah ditemukan acantosis nigricans dan bekas penyuntikan insulin, apakah ditemukan kelainan neuropati dan kelainan kulit akibat komplikasi mikrovaskuler DM tipe II. Dan perlu dilakukan pemeriksaan neurologis.²⁶

1.6.3 Pemeriksaan Penunjang

Untuk penegakan diagnosis DM tipe II yaitu dengan pemeriksaan glukosa darah dan pemeriksaan glukosa peroral (TTGO). Sedangkan untuk membedakan DM tipe II dan DM tipe I dengan pemeriksaan C-peptide.²⁷

1.6.2.1 Pemeriksaan glukosa darah

a) Glukosa Plasma Vena Sewaktu

Pemeriksaan gula darah vena sewaktu pada pasien DM tipe II dilakukan pada pasien DM tipe II dengan gejala klasik seperti poliuria, polidipsia dan polifagia. Gula darah sewaktu diartikan kapanpun tanpa memandang terakhir kali makan. Dengan pemeriksaan gula darah sewaktu sudah dapat menegakan diagnosis DM tipe II. Apabila kadar glukosa darah sewaktu 200 mg/dl (plasma

vena) maka penderita tersebut sudah dapat disebut DM. Pada penderita ini tidak perlu dilakukan pemeriksaan tes toleransi glukosa.²⁸

b) Glukosa Plasma Vena Puasa

Pada pemeriksaan glukosa plasma vena puasa, penderita dipuasakan 8-12 jam sebelum tes dengan menghentikan semua obat yang digunakan, bila ada obat yang harus diberikan perlu ditulis dalam formulir. Interpretasi pemeriksaan gula darah puasa sebagai berikut : kadar glukosa plasma puasa < 110 mg/dl dinyatakan normal, 126 mg/dl adalah diabetes melitus, sedangkan antara 110-126 mg/dl disebut glukosa darah puasa terganggu (GDPT). Pemeriksaan gula darah puasa lebih efektif dibandingkan dengan pemeriksaan tes toleransi glukosa oral.²⁸

c) Glukosa 2 jam Post Prandial (GD2PP)

Tes dilakukan bila ada kecurigaan DM. Pasien makan makanan yang mengandung 100gr karbohidrat sebelum puasa dan menghentikan merokok serta berolahraga. Glukosa 2 jam Post Prandial menunjukkan DM bila kadar glukosa darah 200 mg/dl, sedangkan nilai normalnya 140. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) apabila kadar glukosa > 140 mg/dl tetapi < 200 mg/dl.²⁸

d) Glukosa jam ke-2 pada Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)

Pemeriksaan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dilakukan apabila pada pemeriksaan glukosa sewaktu kadar gula darah berkisar 140-200 mg/dl untuk memastikan diabetes atau tidak. Sesuai kesepakatan WHO tahun 2006, tatacara tes TTGO dengan cara melarutkan 75gram glukosa pada dewasa, dan 1,25 mg pada anak-anak kemudian dilarutkan dalam air 250-300 ml dan dihabiskan dalam waktu 5 menit. TTGO dilakukan minimal pasien telah berpuasa selama minimal 8 jam. Penilaian adalah sebagai berikut; 1) Toleransi glukosa normal apabila 140 mg/dl; 2) Toleransi glukosa terganggu (TGT) apabila kadar glukosa > 140 mg/dl tetapi < 200 mg/dl; dan

3) Toleransi glukosa 200 mg/dl disebut diabetes melitus.²⁸

1.6.2.2 Pemeriksaan HbA1c

HbA1c merupakan reaksi antara glukosa dengan hemoglobin, yang tersimpan dan bertahan dalam sel darah merah selama 120 hari sesuai dengan umur eritrosit. Kadar HbA1c bergantung dengan kadar glukosa dalam darah, sehingga HbA1c menggambarkan rata-rata kadar gula darah selama 3 bulan. Sedangkan pemeriksaan gula darah hanya mencerminkan saat diperiksa, dan tidak menggambarkan pengendalian jangka panjang. Pemeriksaan gula darah diperlukan untuk pengelolaan diabetes terutama untuk mengatasi komplikasi akibat perubahan kadar glukosa yang berubah mendadak.²⁹

Tabel 2.1 Kategori HbA1c³⁰

HbA1c < 6.5 %	Kontrol glikemik baik
HbA1c 6.5 -8 %	Kontrol glikemik sedang
HbA1c > 8 %	Kontrol glikemik buruk

1.6.4 Penegakan Diagnosis

Untuk penegakan diagnosis dan klasifikasi terdapat dua indeks tambahan, yang dapat dibagi atas 2 bagian :

1. Indeks penentu derajat kerusakan sel beta

Pemeriksaan untuk menentukan derajat kerusakan sel digunakan pemeriksaan insulin, pro insulin dan sekresi peptide penghubung (*C-peptide*). Nilai HbA1c dari protein lain dan tingkat gangguan toleransi glukosa juga bermanfaat untuk menentukan kerusakan sel pankreas.³¹

2. Indeks proses diabetogenik

Penentuan tipe dan subtype HLA, tipe dan titer antibodi dalam sirkulasi yang ditujukan untuk pulau pulau langerhans, anti GAD (*glutamic Acid Decarboxilase*), *cell mediated immunity* pada sel endokrin terhadap pankreas dapat digunakan untuk penilaian proses diabetogenik.³¹

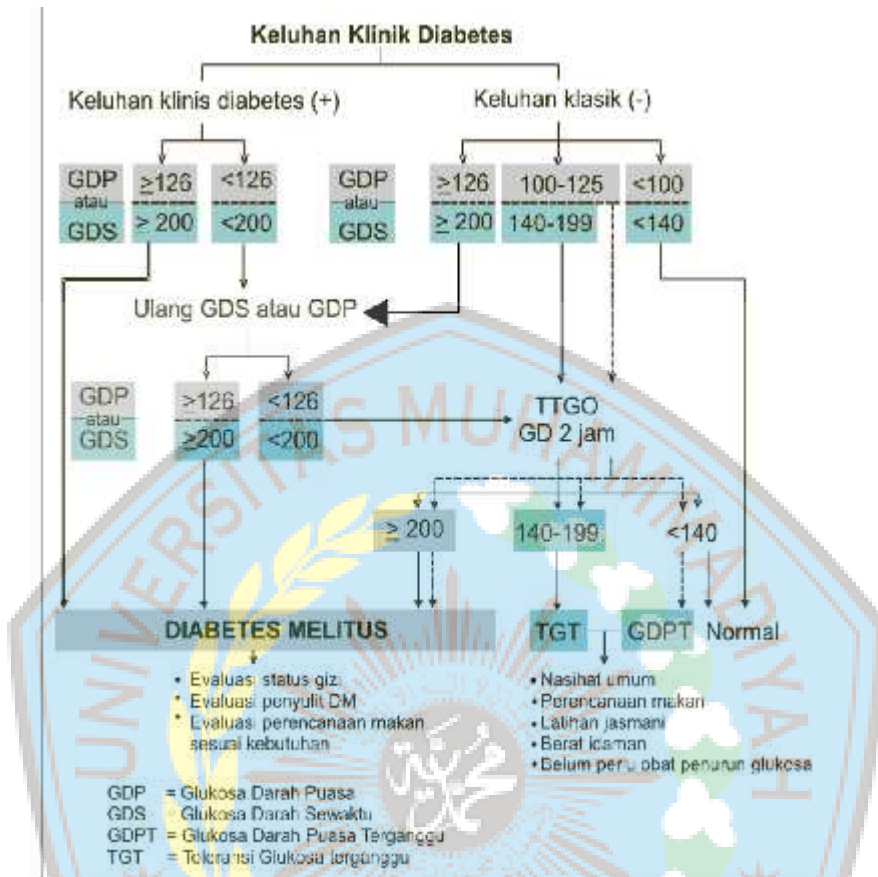
Diagnosis DM Tipe II berdasarkan American Diabetes Assosiasion yaitu

- a) Gula darah puasa 126mg/dL (7.0mmol/L) atau lebih tinggi atau

- b) Gula darah 2 jam setelah makan 200 mg/dL (11.1 mmol/L) atau lebih tinggi 75 gr pada tes oral glukosa toleransi (TTGO).
- c) Gula darah sewaktu 200 mg/dL (11.1 mmol/L) atau lebih tinggi terutama pada pasien dengan gejala hiperglikemik atau krisis hiperglikemia.
- d) Pada pemeriksaan HbA1c 6.5% pada pemeriksaan pertama kali.²⁵

Kriteria diagnosis DM tipe II menurut PERKENI 2011

- a) Gejala klasik + gula darah sewaktu 200 mg/dl ($11,1 \text{ mmol/L}$). Gula darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.¹⁰
- b) Gejala klasik + gula darah puasa 126 mg/dl (7.0 mmol/L). Gula darah puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.¹⁰
- c) Kadar gula darah 2 jam pada TTGO 200 mg/dl ($11,1 \text{ mmol/L}$). TTGO dilakukan dengan standar WHO menggunakan beban glukosa setara 75 gram anhidrus yang dilarutkan dalam air.¹⁰



Gambar 2.2 Pengelolaan DM tipe II dan Toleransi glukosa terganggu

Tabel 2.2 Diagnostik DM tipe II

	Glukosa plasma puasa	Glukosa plasma 2 jam setelah makan
Normal	< 100 mg/dl	< 140 mg/dl
Pre diabetes	100- 125 mg/dl	-
Diabetes	>125 mg/dl	>200 mg/dl

Kriteria pengendalian DM tipe II dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 2.3 Pengendalian Gula darah

	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah puasa (mg/dL)	80-100	100-125	126
Glukosa darah 2 jam (mg/dL)	80-144	145 -179	180
A1c	< 6.5	6.5 -8	> 8
Kolesterol total (mg/dL)	< 200	200 – 239	240
HDL (mg/dL)	<100	100 -129	130
LDL (mg/ Dl)	>45		
Trigliserida	<150	150- 199	200
IMT (kg/m2)	18.5-23	23- 25	>25
Tekanan darah(mm/hg)	<130/80	130 – 140/ 80-90	>140/90

Indikasi Skrining diabetes pada dewasa yang asimtomatik meliputi :

- Tekanan darah > 135/80mmHg
- Obesitas dan salah satu dari faktor resiko diabetes (riwayat keluarga diabetes, tekanan darah > 140/90 mmHg, LDL < 35mg/dL atau trigliserid > 250 mg/dL.
- ADA merekomendasikan skrening pada usia > 45 tahun walaupun tidak ada kriteria diatas.³¹

1.7 Komplikasi

Komplikasi kronik DM Tipe II meliputi:

- Mikroangiopati

Komplikasi mikroangiopati merupakan lesi spesifik diabetes yang menyerang kapiler, arteriola retina (retinopati diabetik), glomerulus ginjal (nefropati diabetik), dan saraf perifer (neuropati diabetik) dan lesi pada otot serta kulit. Lesi ini ditandai dengan adanya penimbunan glikoprotein dan senyawa kimia membran dasar berasal dari glukosa maka hiperglikemia menyebabkan bertambahnya kecepatan pembentukan sel-sel membran dasar. Manifestasi mikroangiopati timbul 15- 20 tahun sesudah awitan DM tipe II.³³Faktor yang mempengaruhi tingkat komplikasi mikroangiopati adalah

hipertensi, jenis kelamin, umur, kadar insulin serum, kadar lipid serum, macam pengobatan, merokok, permeabilitas dan fragilitas kapiler.³²

b) Makroangiopati

Komplikasi makroangiopati terdiri dari penyakit jantung koroner, stroke dan penyakit vaskuler perifer. Komplikasi makroangiopati atau penyakit vaskuler diabetik merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada DM Tipe II. Ada dua teori mengenai terjadinya komplikasi kronik. Teori pertama adalah hipotesis genetik metabolik yang menyatakan komplikasi kronik merupakan akibat kelainan metabolik pada penderita diabetes melitus.³²

Makroangiopati diabetikum memiliki gambaran serupa aterosklerosis. Penyakit ini diakibatkan oleh reaksi biokimia yang disebabkan oleh insufisiensi insulin. Reaksi biokimia ini berupa penimbunan sorbitol pada tunika intima vaskuler, hiperlipoproteinemia dan kelainan pembekuan darah. Pada akhirnya kelainan makroangiopati ini menyebabkan penyumbatan vaskuler. Jika mengenai pada arteri perifer akan menyebabkan insufisiensi aliran perifer dan gangren pada ekstremitas serta adanya insufisiensi serebral dan stroke. Jika mengenai arteri koronaria dan aorta menyebabkan timbulnya infark miokard.³³

Faktor yang berpengaruh pada makroangiopati adalah hipertensi, hiperlipidemia, hiperinsulinemia, neuropati, viskositas darah meningkat, efek metabolik defisiensi insulin.³²

1.8 Penatalaksanaan

1.8.1 Tujuan penatalaksanaan

1. Jangka pendek : menghilangkan keluhan dan tanda diabetes dengan memberikan rasa nyaman dan mencapai target pengendalian glukosa.
2. Jangka panjang : mencegah dan menghambat progresivitas komplikasi diabetes melitus.³⁴

1.8.2 Pilar penatalaksanaan

Pilar penatalaksanaan DM tipe II pada lini pertama dilakukan dengan pengaturan pola makan, latihan jasmani dalam 2-4 minggu. Pada lini kedua apabila kadar glukosa belum mencapai target dilakukan terapi farmakologi dengan obat Hiperglikemik Oral (OHO). Dan lini terakhir dengan pemberian suntik insulin, namun dalam keadaan dekompensasi metabolik dapat langsung diberikan terapi insulin.³⁴

Pilar penatalaksanaan DM tipe II:

1. Edukasi

Pengetahuan tentang pemantauan glukosa darah mandiri tanda dan gejala hipoglikemi serta cara mengatasinya.³⁴

2. Terapi Nutrisi Medis

Terapi Nutrisi Medis (TNM) meliputi pengaturan pola makan yaitu makanan yang seimbang dan sesuai kebutuhan kalori dan zat gizi pada masing masing individu, serta pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal, jenis dan jumlah makanan terutama pada penggunaan obat penurun glukosa darah atau insulin.³⁴

3. Latihan jasmani

Kegiatan jasmani dilakukan secara teratur 3-4 kali seminggu dengan durasi 30 menit. Latihan jasmani yang dianjurkan adalah bersifat aerobik (jalan kaki, sepeda santai, jogging dan berenang) latihan jasmani disesuaikan dengan usia serta memperbanyak aktifitas aktif. Latihan jasmani berguna untuk menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin sehingga memperbaiki kendali glukosa darah.³⁴

4. Farmakologi

a. Obat Hiperglikemi Oral

a) Memicu sekresi insulin

Sulfonilurea ini bekerja untuk merangsang sel pankreas untuk melepaskan insulin yang tersimpan, dengan menurunkan

ambang sekresi insulin dan meningkatkan sekresi insulin melalui rangsangan glukosa. Golongan sulfonilurea generasi pertama adalah klorpropamid, generasi kedua adalah glibenklamid, glipizid, glikuidon. Generasi ketiga adalah glimepirid.¹⁰

Glinid bekerja dengan meningkatkan sekresi insulin fase awal. Terdiri atas 2 golongan yaitu repaglinid dan nateglinid. Obat ini secara cepat diabsorpsi dan ekskresi cepat melalui hati.¹⁰

b) Penambah sensitivitas Insulin

Biguanid bekerja dengan menurunkan glukosa darah melalui kerja insulin pada tingkat seluler, distal dari reseptor insulin serta menurunkan produksi gula hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga dapat menurunkan glukosa darah dan menghambat absorpsi glukosa dari usus pada setelah makan.¹⁰

Tiazolidindion meningkatkan sensitivitas insulin. Golongan obat ini meningkatkan glukosa adiposa pada sel dan mengurangi produksi glukosa di hati.¹⁰

c) Menghambat alfa glukosidase

Acarbose merupakan obat yang bekerja menghambat kerja enzim alfa glukosidase dalam saluran cerna sehingga dapat menurunkan hiperglikemia post prandial.¹⁰

Tabel 2.4 Mekanisme kerja OHO dan Insulin.³⁴

	Cara kerja utama	Efek samping	Penurunan A1c
Sulfonylurea dan Glinid	Meningkatkan sekresi insulin	BB naik hipoglikemia	1.5 -2%
Metformin	Menekan produksi gula hati	Diare, dyspepsia, asidosis laktat,	1.5 – 2%
Penghambat glukosidase	Menghambat absorpsi glukosa	Flatulens, tinja lunak	0.5 -1%
Tiazolidion	Meningkatkan sensitifitas insulin	Edema	1.3%
I nsulin	Menekan produksi glikogen, dan pemanfaatan glukosa	Hipoglikemia BB naik	Potensial sampai normal

b. Insulin

Insulin digunakan pada pasien yang tidak dapat dikendalikan dengan kombinasi sulfonylurea dan metformin.¹⁰ Untuk memenuhi kebutuhan insulin basal digunakan insulin kerja menengah (*Intermediete Acting Insulin*) atau *Long Acting Insulin*. Sedangkan untuk memenuhi kebutuhan insulin prandial digunakan insulin kerja cepat (*Short Acting Insulin*) atau *Rapid Acting Insulin*.

2. Kontrol Glikemik

Kontrol glikemik pada pasien DM dapat menggunakan pemeriksaan glukosa sesaat melalui pemeriksaan glukosa sewaktu, glukosa 2 jam post prandial serta glukosa puasa. Sedangkan pemeriksaan glukosa darah jangka panjang menggunakan kadar hemoglobin terglikosilasi (HbA1c).³⁵ Pemeriksaan HbA1c memiliki keuntungan diantaranya tidak diperlukan puasa sebelum tes sehingga nyaman untuk pasien, hasil yang lebih stabil karena memantau kadar glukosa 2-3 bulan yang lalu

serta tidak dipengaruhi oleh kondisi stres dan sakit pasien, dan HbA1c merupakan tes diagnosis untuk seseorang yang berisiko tinggi untuk DM.³⁶

2.1 HbA1c (Hemoglobin Terlikosilasi)

2.1.1 Biokimia

Hemoglobin merupakan bagian dari eritrosit yang berperan dalam mengangkut oksigen ke jaringan, terdiri dari HbA1, HbA2, HbF (fetus). Hemoglobin A (HbA) terdiri atas 91 sampai 95 % dari jumlah hemoglobin. Glikosilasi merupakan reaksi pengikatan aldehid dengan larutan glukosa tinggi, sehingga rantai beta molekul hemoglobin akan mengikat gugus glukosa secara ireversibel, proses ini dinamakan glikosilasi. Proses glikosilasi ini terjadi secara spontan dan akan meningkat apabila terjadi peningkatan kadar glukosa dalam darah.³⁷

HbA1c terbentuk dari ikatan glukosa dengan gugus amida pada rantai asam amino valin di ujung rantai beta dari globulin. Pada dewasa normal hemoglobin terjadi dengan 2 tahap. Tahap pertama terjadi ikatan kovalen aldimin berupa basa Schiff yang bersifat stabil dan tahap kedua terjadi penyusunan kembali secara Amadori menjadi bentuk ketamin yang stabil. Pada keadaan hiperglikemik akan meningkatkan pembentukan basa Schiff antara gugus aldehid glukosa dengan residu lisin, arginin dan histidin. Kecepatan pembentukan reaksi glikosilasi bergantung dengan kadar glukosa.³⁷

Ketika glukosa darah masuk ke dalam eritrosit menyebabkan glikosilasi gugus amino residu lisin dan terminal amino hemoglobin. Fraksi hemoglobin terlikosilasi yang dalam keadaan normal berjumlah 5% setara dengan konsentrasi glukosa dalam darah. Karena waktu paruh eritrosit hanya 120 hari, maka kadar hemoglobin terlikosilasi (HbA1c) mencerminkan rata-rata kadar glukosa darah dalam jangka waktu 2-3 bulan sebelum pemeriksaan. Pada orang normal hemoglobin mengalami glikosilasi sekitar 4-6 % sedangkan pada hiperglikemia yang berkepanjangan, kadar HbA1c dapat meningkat hingga 18-20%. Glikosilasi tidak mengganggu kemampuan hemoglobin mengangkut oksigen tetapi kadar HbA1c yang

tinggi mencerminkan kurangnya pengendalian diabetes. Setelah kadar normoglikemik menjadi stabil, kadar HbA1c kembali normal dalam 3 minggu.³⁸

2.1.2 Metabolisme

Proses pembentukan HbA1c berjalan lambat dengan waktu 120 hari sesuai dengan usia eritrosit. HbA1 terdiri atas 3 molekul yaitu HbA1a, HbA1b dan HbA1c. HbA1c ini 70% terglukosilasi (mengabsorpsi glukosa). Jumlah hemoglobin yang terglukosilasi sesuai dengan kadar glukosa plasma. Apabila kadar glukosa plasma meningkat dalam waktu yang lama menyebabkan eritrosit tersaturasi dengan glukosa yang menghasilkan glikohemoglobin. Pemeriksaan HbA1c pada tahap awal digunakan untuk mengetahui keadaan glikemik, pada pemeriksaan selanjutnya digunakan untuk mengetahui keadaan pengendalian glikemik.³⁹

Pemeriksaan HbA1c merupakan pemeriksaan terhadap kontrol glikemik jangka panjang 8-12 minggu sesuai dengan umur eritrosit. Peningkatan kadar HbA1c > 8% merupakan indikasi bahwa kontrol glikemik yang tidak terkontrol (buruk) dan berisiko tinggi untuk menjadi komplikasi jangka panjang seperti nefropati, retinopati dan kardiomiopati. Apabila terjadi penurunan kadar HbA1c 1% maka akan menurunkan komplikasi sebesar 35%.⁴⁰

2.1.3 Faktor yang mempengaruhi hasil HbA1c

Kadar HbA1c dipengaruhi oleh beberapa faktor yang dapat mengubah survival dari eritrosit seperti anemia defisiensi besi, anemia hemolitik, anemia penyakit ginjal dan beberapa hemoglobinopati menyebabkan penurunan HbA1c. Pasien DM dengan *End Stage Renal Disease*, HbA1c bukan hal yang tepat untuk pengukuran status glikemik. Pemeriksaan HbA1c menjadi tidak akurat dalam menunjukkan status glikemik jangka panjang pada pasien CKD dan pasien dialisis. Hal ini disebabkan karena umur eritrosit (reduksi 30-50 % dari normal) , human rekombinan, uremia dan kebutuhan tranfusi darah yang berulang.⁴¹

Penggunaan terapi besi atau eritropoetin akan segera diikuti dengan penurunan kadar HbA1c tanpa disertai dengan penurunan indeks glikemik yang berarti, yang lebih disebabkan oleh stimulasi eritropoesis dengan peningkatan rasio

eritrosit muda terhadap eritrosit tua sehingga didapatkan reduksi proporsi glicated hemoglobin. Selain itu juga dapat terbentuk hemoglobin karbamasilat hemoglobin yang terbentuk pada kondisi uremia sehingga dapat tercampur dengan pengukuran HbA1c sehingga menyebabkan overestimasi HbA1c.³⁷

Selain keadaan tersebut, anemia dapat menyebabkan hasil uji laboratorium rendah, spesimen hemolisis menyebabkan uji tidak akurat, terapi heparin yang menyebabkan temuan palsu, setelah transfusi darah yang menyebabkan pembacaan HbA1c berubah. Thalasemia dan hemoglobinopati seperti Hb C, Hb S, Hb E, dll yang menyebabkan usia eritrosit memendek menyebabkan penurunan kadar HbA1c. Pada cara kromatografi penukar kation Hb C dan Hb S terhitung pada Hb total dan menurunkan hasil perhitungan HbA1c. Sebaliknya Hb F, Hb H dan Hb Bart mungkin menyebabkan HbA1c tinggi palsu, tergantung pada cara analisis.³⁷

2.1.4 HbA1c sebagai kontrol diabetes

Tujuan pemeriksaan HbA1c adalah untuk mengetahui gambaran kadar glukosa darah harian rata-rata dan derajat keseimbangan karbohidrat selama 2 bulan yang lalu, untuk memantau progresifitas penyakit, dan untuk mengetahui perkembangan komplikasi DM. Pemeriksaan HbA1c lebih baik daripada pemeriksaan gula darah puasa. Oleh karena itu pemeriksaan HbA1c dilakukan minimal 2 kali dalam setahun. Selain pemeriksaan HbA1c pemeriksaan fruktosamin juga dapat menggambarkan keadaan glukosa 2-3 minggu sebelumnya. Pada pemeriksaan fruktosamin dapat memantau kadar glukosa lebih cepat dibanding HbA1c yang untuk jangka waktu lebih lama.³⁷

Semakin tinggi nilai HbA1c maka semakin tinggi penderita beresiko terkena komplikasi. Setiap penurunan 1% kadar HbA1c dapat menurunkan resiko gangguan pembuluh darah mikrovaskuler sebanyak 35%, menurunkan komplikasi lain 21% serta menurunkan resiko kematian 21%. Kenormalan HbA1c dapat diupayakan dengan mempertahankan kadar gula darah tetap normal sepanjang waktu.⁴⁰

Pada penderita DM tipe II yang melakukan tes glukometer tinggi ini merupakan implikasi dari nilai HbA1c tinggi. Hasil pemeriksaan glukometer yang

tinggi diakibatkan oleh asupan makanan yang tidak sesuai dengan anjuran diet atau tidak pernah melakukan olah raga, sedangkan kadar HbA1c yang tinggi merupakan akumulasi kadar glukosa secara berkepanjangan. Kadar HbA1c terbentuk pada pasca translasi yang berlangsung secara lambat dan tidak dipengaruhi oleh enzim sepanjang jalur hidup eritrosit, oleh karena itu apabila eritrosit lebih tua maka kadar HbA1c lebih tinggi dibanding eritrosit muda.⁴⁰

Tabel 2.5 Kriteria Pengendalian DM

No	Parameter Tes	Baik	Sedang	Buruk
1	Glukosa darah puasa	80 – 120	120 – 140	> 140
	Glukosa darah 2 jam pp	80 – 160	160 – 200	> 200
2	HbA1c	4 – 6.5	6.6 – 8	> 8
3	Kolesterol total	< 200	200 – 240	> 240
	Kolesterol-HDL	> 40	35 – 40	< 35
	Trigliserida :			
	- tanpa PJK	< 200	200 – 400	> 400
	- dengan PJK	< 150	< 200	> 200

2.1.5 Korelasi HbA1c dengan Kadar glukosa darah

HbA1c adalah ikatan antara glukosa dengan hemoglobin yang terdiri atas 4 rantai polipeptida (globin). Hemoglobin yang digunakan untuk berikatan dengan glukosa adalah HbA.³⁵

Tabel 2.6 Hemoglobin manusa normal

No	Name	Designation	Adults (%)	Newborns
1	Adult hemoglobin	Hb A	97	20
2	Hemoglobin A2	Hb A2	2,5	0,5
3	Fetal hemoglobin	Hb F	< 1	80

HbA1c terbentuk dari reaksi HbA dengan glukosa maupun dengan turunannya yang membentuk hemoglobin terglukosilasi (HbA1). Terdapat 3 subfraksi HbA1c yaitu HbA1a (HbA + fruktosa 1,6-difosfat atau HbA + glukosa-6-fosfat), HbA1b (HbA + tidak diketahui) dan HbA1c (HbA + glukosa). HbA1c merupakan fraksi yang paling penting dan kira-kira mencapai 70% dari total HbA1. Pada orang normal HbA

terglukosilasi 3-6% sedangkan pada penderita DM mencapai 2 sampai 3 kali lipat bergantung derajat hiperglikemia.³⁵

Oleh karena ini dengan menormalkan kadar glukosa darah pada penderita DM, maka nilai HbA1c secara perlahan-lahan akan mendekati normal. Nilai HbA1c tunggal yang diperiksa setiap 2-3 bulan sekali memberikan indeks kontrol glukosa darah terintegrasi selama bulan-bulan tersebut dan para klinisi dapat melihat secara obyektif kualitas pengendalian penderita DM.³⁵

3. Profil Lipid

3.1 Definisi

Profil lipid merupakan gambaran keadaan lipid dalam darah. Pada pemeriksaan profil lipid yang diperiksa biasanya adalah kadar kolesterol total, trigliserida, *High Density Lipoprotein (HDL)*, dan *Low Density Lipoprotein (LDL)*. Lipid meliputi lemak netral (trigliserida), fosfolipid, kolesterol dan jenis lipid lain yang kurang berperan struktur kimia dari lipid terdiri atas fosfolipid dan trigliserida. Sedangkan struktur asam lemak yang khas adalah asam palmitat ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$). Kolesterol tidak mengandung asam lemak melainkan inti sterol yang merupakan hasil sintesis dari asam lemak sehingga kolesterol memiliki banyak sifat fisik dan kimia dibandingkan dengan senyawa lipid lainnya. Sedangkan trigliserida digunakan dalam tubuh untuk cadangan energi sebagai proses metabolik yang memiliki kesamaan fungsi dengan karbohidrat.²⁴

Beberapa fungsi lipid bagi tubuh diantaranya :²⁴

a) Penyusun struktur membran sel

Dalam hal ini lipid berperan sebagai barrier untuk sel dan mengatur aliran material – material penyebab arterosklerosis.

b) Cadangan energi

Lipid disimpan sebagai jaringan adiposa.

c) Hormon dan vitamin

Hormon mengatur komunikasi antar sel, sedangkan vitamin membantu regulasi proses – proses biologis.

3.2 Jenis Lipid dan Lipoprotein

3.2.1 Trigliserida⁴²

Trigliserida merupakan simpanan lemak utama dan terdapat 95% pada jaringan lemak manusia. Semakin tinggi kadar trigliserida maka semakin rendah kepadatan dari lipoprotein. Trigliserida dibawa ke dalam plasma oleh kilomikron dan *Very Low Density Lipoprotein (VLDL)*, dengan komposisi dalam darah 35%. Pada penderita DM tipe II dengan kontrol glikemik buruk biasanya terjadi peningkatan trigliserida.

3.2.2 Kolesterol⁴²

Kolesterol dalam tubuh terdapat dalam bentuk bebas dan dalam bentuk kolesterol ester. Normalnya dua pertiga kolesterol plasma terdapat dalam bentuk ester. Kolesterol berperan dalam sintesis sterol pada asam empedu, hormon adrenokortikal, androgen dan estrogen. Kolesterol diangkut oleh LDL sekitar 60-70% dan 15-30% diangkut dengan HDL. Pada penderita DM tipe II dengan kontrol glikemik buruk biasanya terjadi peningkatan kolesterol.

3.2.3 Fosfolipid⁴²

Fosfolipid merupakan unsur pembentuk membran lipid yang mengandung asam lemak alkohol dan residu asam fosfat. Konsentrasi fosfolipid terdapat dalam berbagai fraksi dari lipoprotein dan terbanyak terdapat pada HDL 30% masa dan LDL 20-24% masa dan 43% fosfolipid terdapat dalam darah.

3.2.4 Lipoprotein⁴²

Lipoprotein ini berperan sebagai pengangkut lipid dari tempat sintesis lipid ke tempat penggunaan lipid.

a) *LDL (Low density lipoprotein)* merupakan sumber dari kolesterol yang terikat dengan apoprotein. LDL ini berperan dalam meneruskan kolesterol ke jaringan ekstrahepatik yang memiliki afinitas spesifik tinggi. Kadar kolesterol

intrasel sangat mempengaruhi aktifitas reseptor LDL, melalui reseptor ini kebutuhan kolesterol tubuh terpenuhi dan sebagai penghambat sintesis kolesterol di dalam sel tubuh. Pada penderita DM tipe II dengan kontrol glikemik buruk biasanya terjadi peningkatan LDL.

b) *HDL (high density lipoprotein)* merupakan lipoprotein terkecil dalam sel hati dan sel usus halus. HDL berperan dalam mengangkut kolesterol dan fosfolipid dari jaringan ke sel hati untuk dirombak sehingga dapat mencegah penumpukan kolesterol dan fosfolipid di jaringan perifer. Pada penderita DM tipe II dengan kontrol glikemik buruk biasanya terjadi penurunan HDL.

3.2.4 Apolipoprotein ⁴²

a) Apolipoprotein A-1(Apo A-1)

Apolipoprotein A-1(Apo A-1) merupakan komponen protein terbesar dari HDL. Apo A-1 ini disintesis dalam hati dan usus halus dan dikatabolisme oleh ginjal dan kolesterol. Apo A-1 ini berperan sebagai pembawa kolesterol ester yang dibentuk di jaringan luar hati ke hati.

b) Apolipoprotein A-II (Apo A-II)

Apo A-II ini merupakan komponen dari kilomikron dan HDL dan akan meningkat pada pemakaian alkohol.

c) Apolipoprotein A-IV(Apo A-IV)

Apo A-IV merupakan komponen dari kilomikron dan HDL dan dalam plasma dalam bentuk bebas.

d) Apolipoprotein B(Apo B)

Apolipoprotein B(Apo B) merupakan komponen protein yang terbesar dari LDL, juga terdapat dalam VLDL dan kilomikron. Apo B ini berperan dalam mengatur interaksi antara LDL dan sisa kilomikron dengan reseptor spesifik yang terdapat dalam hati dan ekstrahepatik. Terdapat 2 jenis Apo B yaitu Apo B-100 yang disintesis dihepar yang berfungsi untuk berikatan dengan reseptor LDL dan mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan perifer. Apo B-48 ini hanya terdapat dalam usus dan hanya didapatkan dalam

kilomikron dan kilomikron sisa. Apo B-48 ini berfungsi untuk mengangkut lipid eksogen.

e) Apolipoprotein C (Apo C)

Apolipoprotein C (Apo C) terdapat 3 jenis yaitu Apo C-I , Apo C-II dan Apo C-III ketiganya berperan dalam aktivator dari LPL.

f) Apolipoprotein E (Apo E)

Apolipoprotein E (Apo E) merupakan glikoprotein yang terdapat dalam kilomikron, VLDL, IDL, HDL dan kilomikron sisa. Apo E ini akan berikatan dengan reseptor LDL.

3.3 Kerja Insulin dalam Metabolisme Lemak

1) Insulin memicu sintesis dan penyimpanan lemak

Insulin berfungsi sebagai penghemat lemak, karena meningkatkan pemakaian glukosa oleh sebagian besar jaringan tubuh, tetapi insulin juga meningkatkan pembentukan asam lemak pada keadaan karbohidrat yang banyak disimpan dari pada untuk energi sehingga substrat sintesis lemak tersedia.²⁴

Sintesis asam lemak dari hati di transport ke dalam sel adiposa melalui lipoprotein sel adiposa. Peningkatan sintesis asam lemak di hati dipengaruhi oleh :

- a. Insulin memicu transport glukosa ke dalam sel hati dengan cara setelah glikogen mencapai sel hati 5-6 %, glikogen ini akan menghambat glikogen lebih lanjut sehingga seluruh glukosa yang masuk ke sel hati akan digunakan untuk sintesa lemak. Kemudian glukosa ini dipecah menjadi piruvat yang kemudian diubah menjadi asetil KoA yang berperan untuk sintesis lemak.²⁴
- b. Sebagian asam lemak digunakan untuk sintesis lemak dalam hati yang digunakan untuk pembentukan trigliserid. Trigliserid akan dilepas dari sel hati ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Insulin akan mengaktifkan enzim lipoproteinase di dinding kapiler darah pada jaringan lemak yang

berfungsi untuk memecah trigliserid menjadi asam lemak, agar mudah diabsorpsi dalam sel lemak.²⁴

c. Insulin berperan dalam penyimpanan lemak di sel lemak. Insulin bekerja menghambat enzim sensitif insulin yang menyebabkan lipolisis trigliserid yang telah disimpan dalam sel lemak. Oleh karena itu asam lemak akan disimpan dalam sel lemak.²⁴

d. Insulin berperan dalam meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel lemak melalui GLUT 4. Glukosa akan digunakan untuk pembentukan gliserol fosfat selain untuk pembentukan sintesis asam lemak dalam jumlah sedikit. Gliserol akan berikatan dengan asam lemak membentuk trigliserid yang lebih mudah diserap dalam sel lemak.¹⁹ Insulin juga menghambat lipolisis yang mengurangi pembebasan asam lemak dari jaringan lemak ke dalam darah.⁴³

Apabila tidak tersedia insulin dalam tubuh, mengakibatkan penyimpanan asam lemak yang diangkut dalam hati berupa lipoprotein akan terhambat.²⁴

2) Kekurangan insulin dalam tubuh menyebabkan penggunaan lemak sebagai sumber energi.

Apabila insulin berkurang atau tidak diproduksi mengakibatkan terjadinya lipolisis dari simpanan lemak dan pelepasan asam lemak bebas ke dalam sirkulasi darah dan penyimpanan lemak akan berhenti. Efek yang terpenting, terjadi peningkatan hormon sensitif enzim lipase dalam sel lemak yang mengakibatkan terjadinya lipolisis pada trigliserid yang tersimpan, akibatnya terjadi pelepasan asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Sehingga konsentrasi asam lemak bebas dalam plasma meningkat, asam lemak bebas ini digunakan sebagai energi untuk jaringan kecuali di otak.²⁴

Kelebihan asam lemak dalam plasma akibat kekurangan insulin memicu perubahan asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol di hati sebagai hasil metabolisme lemak. Fosfolipid, kolesterol dan trigliserid yang

berlebihan dibentuk dalam waktu yang sama pada hati yang kemudian akan dilepas dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Akibatnya terjadi peningkatan lipoprotein, yang menyebabkan terjadinya peningkatan total lipid plasma. Peningkatan lipid ini terutama kolesterol akan memicu perkembangan arterosklerosis pada dinding pembuluh darah.²⁴

3.4 Hubungan Kontrol Glikemik dengan Profil Lipid

Kontrol glikemik pada penderita DM tipe II dapat diketahui dari pemeriksaan HbA1c. Kadar HbA1c > 8 % menunjukkan kontrol glikemik yang buruk. Penelitian F Amur (2014) terdapat korelasi signifikan antara HbA1c dengan profil lipid. Kontrol glikemik yang baik yang dicerminkan dari hasil pemeriksaan HbA1c memiliki status profil lipid normal.¹⁵ Kontrol glikemik yang buruk pada penderita DM tipe II, akan menyebabkan perubahan kadar kolesterol total.⁴⁴ Kontrol glikemik yang buruk dapat sebagai indikator tingkat penurunan kerja insulin. Perubahan metabolisme lemak ini diakibatkan oleh penurunan kerja insulin akibat meningkatnya kerja dari hormon sensitif lipase.²⁴ Perubahan kadar LDL juga dapat merupakan dampak dari kontrol glikemik yang buruk.⁴⁴

Pada DM tipe II dengan kadar insulin yang tinggi dan terjadi resistensi insulin dapat berefek pada metabolisme lemak. Akibat resistensi insulin hormon sensitif lipase di jaringan adiposa meningkat sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan lipolisis trigliserid di jaringan adiposa. Keadaan ini menyebabkan kadar asam lemak bebas meningkat. Asam lemak bebas ini akan dibawa ke aliran darah sebagai energi dan dibawa sebagian di hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserid. Sedangkan asam lemak bebas di hati akan kembali menjadi trigliserida kembali dan menjadi bagian VLDL.⁴⁵

Oleh karena itu dalam keadaan resistensi insulin terjadi peningkatan VLDL yang kaya trigliserida (VLDL besar). Dalam sirkulasi VLDL besar akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL, yang akan menghasilkan LDL kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted LDL*).⁴⁵

Enzim lipase hepatic akan meningkat pada keadaan resistensi insulin. Enzim ini berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida yang dikandung oleh LDL untuk menghasilkan LDL kecil tapi padat (*small dense LDL*). *Small Dense LDL* ini bersifat mudah teroksidasi dan aterogenik. Sedangkan VLDL besar akan dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL yang akan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester dan kaya trigliserida. HDL jenis ini lebih mudah dikatabolisme di ginjal sehingga jumlah HDL serum ini menurun.⁴⁵

Kelainan profil lipid serum yang terjadi pada keadaan resistensi insulin meliputi peningkatan trigliserida, kolesterol HDL yang rendah dan peningkatan subfraksi *small dense LDL*. Keadaan ini sering dinamakan fenotip lipoprotein aterogenik atau triad lipid. Kontrol glikemik pada penderita DM tipe II dapat di pantau dengan HbA1c. Oleh karena itu kadar HbA1c yang tinggi mencerminkan kontrol glikemik yang buruk maka dapat menggambarkan keadaan resistensi insulin. Penderita dengan resistensi insulin lebih beresiko untuk terjadinya dislipidemia berdasarkan patomekanisme diatas.⁴⁵

Pencapaian target kadar HbA1c dapat memperbaiki status profil lipid dan mengurangi terjadinya komplikasi pada DM tipe II. HbA1c dapat digunakan sebagai indikator kontrol glikemik juga dapat sebagai prediktor status lipid penderita DM tipe II.¹⁵

4. Dislipidemia pada Diabetes Melitus tipe II

Keadaan Dislipidemia pada DM tipe II lebih bersifat toksik terhadap endotel pembuluh darah dibandingkan dengan non DM. Toksisitas lipid menyebabkan terbentuknya proses aterogenesis menjadi lebih progressive. Lipoprotein akan mengalami perubahan akibat adanya perubahan metabolik pada DM seperti proses glikosilasi serta oksidasi. Hal ini merupakan penyebab penting resiko aterosklerosis. Dislipidemia merupakan suatu keadaan hipertrigliserida, HDL rendah baik disertai kenaikan kadar kolesterol maupun tidak. Ciri dislipidemia pada DM tipe II adalah penurunan kadar kolesterol HDL, peningkatan partikel LDL dan peningkatan trigliserid plasma.⁴⁶

4.1 Metabolisme Lipoprotein

Lipoprotein pada penderita DM mengalami 3 proses yang berhubungan erat dengan mudahnya arterosklerosis :⁴⁶

- a) Proses glikosilasi : menyebabkan terjadinya peningkatan lipoprotein yang terlikosilasi karena memiliki sifat yang lebih toksik terhadap endotel serta menyebabkan katabolisme lipoprotein menjadi lebih lambat.
- b) Proses oksidasi : mengakibatkan terjadinya peningkatan oxidized lipoprotein. Rusaknya sel dan aterosklerosis dipengaruhi oleh peningkatan kadar lipoprotein peroksida baik HDL dan LDL. Jumlah lipid peroksida yang berlebihan pada DM akan menghasilkan rantai aldehid yang menyebabkan kerusakan sel tubuh.
- c) Karbamilasi adalah residu lisin apoprotein LDL yang mengalami karbamilasi akibat katabolisme LDL yang terhambat. Hipertrigliserid, penurunan HDL dan peningkatan LDL merupakan perubahan lipoprotein yang paling sering. Keadaan ini memungkinkan aterosklerosis.

4.2 Metabolisme VLDL

Peningkatan VLDL akan menyebabkan peningkatan glukosa dan asam lemak bebas ke dalam hepar akibat hiperinsulinemia. Peningkatan VLDL diakibatkan oleh gangguan TG VLDL yaitu oleh *enzim lipoprotein lipase (LPL)*. TG dalam lipoprotein akan dihidrolisis lebih cepat dibanding dalam molekul yang kecil. Kilomikron adalah molekul TG besar yang dihidrolisis lebih cepat dibanding dengan VLDL dalam plasma. Penderita DM juga mengalami peningkatan produksi Apo-B serta mengalami gangguan kliren Apo-B VLDL.⁴⁶

Pada DM tipe II peningkatan VLDL diakibatkan resistensi insulin. Peningkatan VLDL yang mengandung TG yang besar dan remnat VLDL yang bersifat aterogenik dan mengandung banyak kolesterol.⁴⁶

4.3 Metabolisme LDL

LDL adalah partikel dengan spektrum yang heterogen yang berbeda dalam hal ukuran, densitas dan komposisi kimia dan aterogenisitas, dengan kandungan

kolesterol dan TG. TG menurun pada partikel yang lebih kecil (LDL -pk atau LDL subklas B). Sekitar 40-50% penderita DM tipe II memiliki partikel LDL subklas B yang berpengaruh oleh kadar TG yang tinggi. Terbentuknya LDL subklas B ini berasal dari pemecahan remnant VLDL oleh enzim hepatic trigliserid lipase (HTGL).⁴⁶

LDL-pk ini menjadi aterogenik karena mudah menerobos endotel pembuluh darah, penetrasi pada tunika intima, transport LDL transvaskuler juga meningkat, yang menyebabkan peningkatan permeabilitas transvaskuler, afinitas LDL-pk pada proteoglikan lebih kuat dari LDL besar, LDL-pk lebih mudah mengalami oksidasi dan glikosilasi dan LDL teroksidasi inilah yang memicu awal proses terbentuknya sel busa di intima.⁴⁶

4.4 Metabolisme HDL

Penurunan HDL pada DM tipe II disebabkan oleh peningkatan transfer kolesterol dari HDL ke lipoprotein kaya trigliserid dan transfer TG ke HDL. Partikel HDL kaya akan TG akan dihidrolisis oleh enzim lipase hati akibat dikatabolisme dan dibersihkan dengan cepat dari plasma. Yang spesifik adalah penurunan sub klas HDL2b dan peningkatan relatif atau mutlak HDL3b dan HDL 3c padat kecil. Kemungkinan lain menurunnya kolesterol HDL akibat hiperglikemia maupun resistensi insulin.⁴⁶

4.5 Metabolisme lipoprotein (Lpa)

Dalam penelitian menunjukkan bahwa dengan kadar memperbaiki kadar glukosa dalam darah maka kadar Lp a akan menurun. Sedangkan pada DM dengan ginjal kronik kadar Lp (a) akan meningkat. Pada penelitian dengan populasi banyak tidak didapatkan perbedaan kadar LpA antara penderita DM atau non DM.⁴⁶

5. Pengaruh Usia, Jenis Kelamin dan BMI terhadap profil lipid dan HbA1c

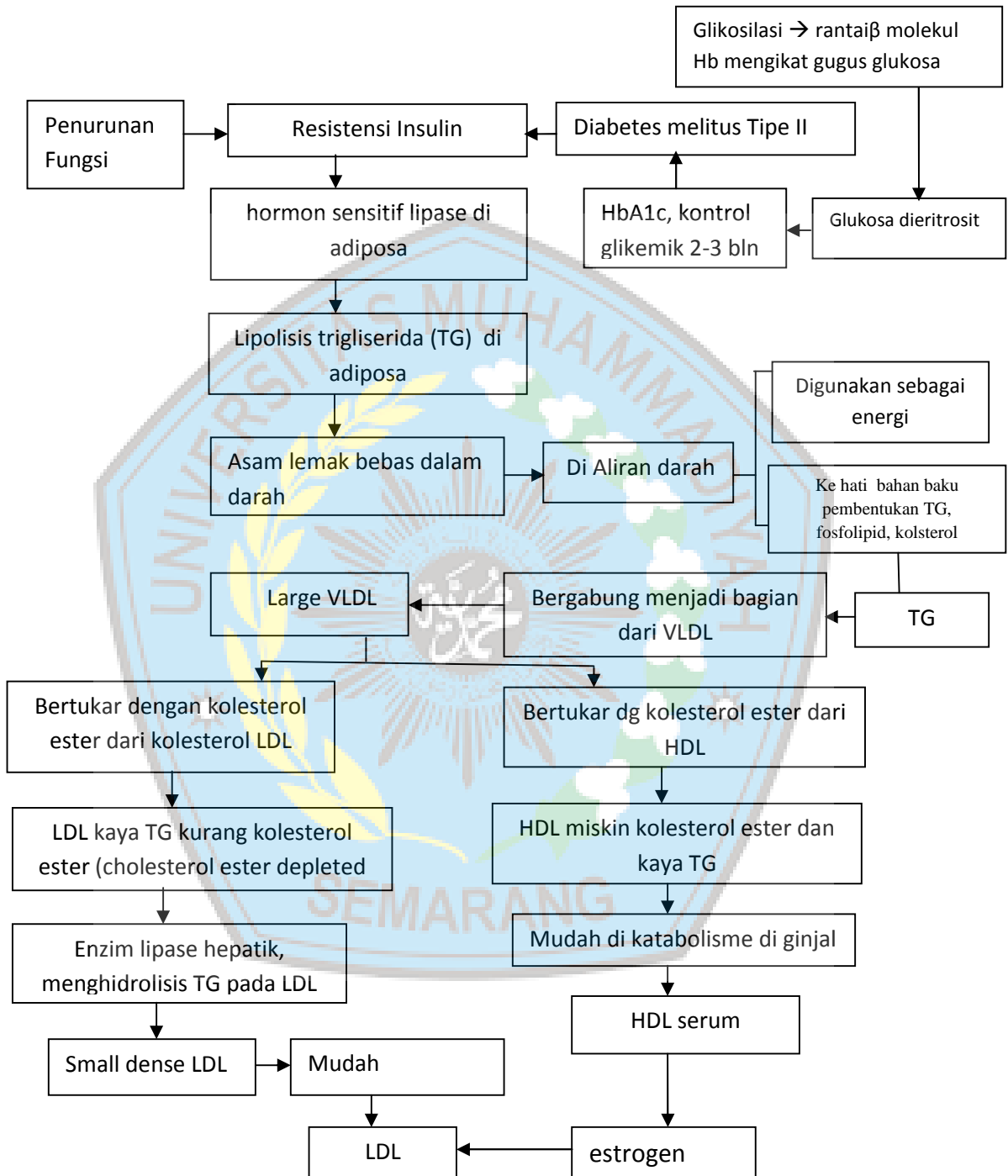
Pengaruh usia disebabkan karena pada usia yang semakin bertambah maka terjadi penurunan fungsi organ tubuh termasuk pankreas, sehingga produksi sel pankreas mengalami penurunan. Pertambahan usia juga menyebabkan peningkatan

resiko kejadian arterosklerosis yang disertai dengan faktor resiko lain. Peningkatan resiko pada pria terjadi setelah usia 45 tahun, dan setelah 55 tahun pada wanita. Penderita DM mudah terjadi arterosklerosis, 2/3 kematian pasien DM disebabkan karena penyakit arterial, mekanisme disebabkan abnormalitas lipid yang dapat meningkatkan aterogenesis dan *advanced glycation endproducts* (AGE) yang menggambarkan metabolisme abnormal pada DM yang berdampak pada disfungsi endotel sehingga mempermudah reaksi inflamasi pada pembentukan aterosklerosis.⁴⁷

Berdasarkan penelitian Prabhavathi, K dkk tahun 2014 diketahui bahwa gula darah puasa meningkat pada perempuan namun tidak signifikan, kadar kolesterol, HDL, LDL dan trigliserid pada perempuan lebih tinggi dibanding dengan laki laki.¹⁷ Hal ini disebabkan oleh adanya peran hormon estrogen yang merupakan hormon yang bertanggung jawab terhadap peningkatan konsentrasi HDL, penurunan LDL dan Lipoprotein (a), Peran estrogen dalam meningkatkan HDL dan menurunkan LDL hampir mencapai 15 %. Estrogen akan menurunkan kadar LDL dan lipoprotein (a) dengan cara meningkatkan regulasi, katabolisme LDL dan Lipoprotein (a) hal ini dikarena adanya peningkatan *clerance* LDL dan Lipoprotein(a) dari plasma.⁴⁸

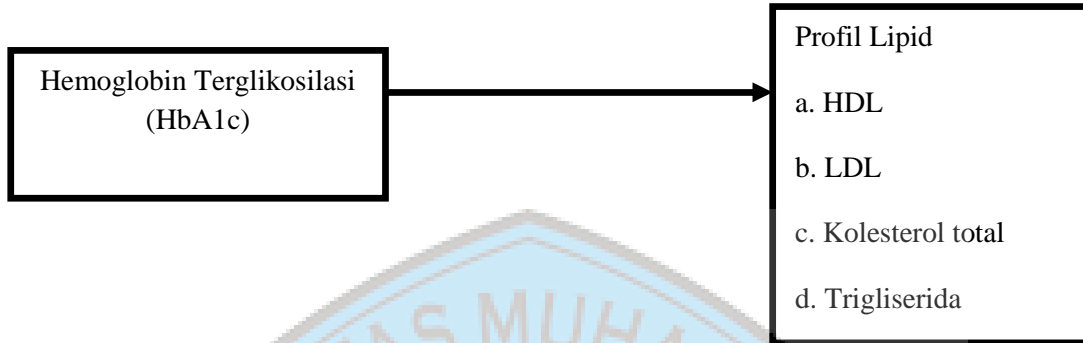
Pada penderita dengan BMI > 30 kg/m² resiko lebih besar untuk terjadinya resistensi insulin, yang menyebabkan peningkatan hormon insulin dalam darah. Insulin berperan dalam mengurangi lipolisis dan pembentukan ambilan lemak sehingga pada penderita obesitas lebih berespon terhadap karbohidrat dengan menaikkan insulin dan mengurangi asam lemak. Akibatnya terjadi penumpukan asam lemak bebas dalam darah ditandai dengan peningkatan trigliserida, LDL, Kolesterol total dan penurunan HDL. Serta pada obesitas lebih berisiko terjadinya resistensi insulin.⁴⁹

B. KERANGKA TEORI



Gambar 2.3 Kerangka Teori

C. KERANGKA KONSEP



Gambar 2.4 Kerangka Konsep

D. HIPOTESIS

Berdasarkan masalah yang diajukan dan teori yang diuraikan dapat dirumuskan hipotesis bahwa:

1. Terdapat hubungan signifikan dengan korelasi positif antara kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar kolesterol total berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin pada penderita Diabetes Melitus tipe II di RSUD Adhyatma Semarang.
2. Terdapat hubungan signifikan dengan korelasi positif antara kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar trigliserida berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin pada penderita Diabetes Melitus tipe II di RSUD Adhyatma Semarang.
3. Terdapat hubungan signifikan dengan korelasi positif antara kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar *HDL(High Density Lipoprotein)* berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin pada penderita Diabetes Melitus tipe II di RSUD Adhyatma Semarang.
4. Terdapat hubungan signifikan dengan korelasi positif antara kontrol glikemik (HbA1c) dengan kadar *LDL(Low Density Lipoprotein)* berdasarkan karakteristik usia, jenis kelamin pada penderita Diabetes Melitus tipe II di RSUD Adhyatma Semarang.