

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes Mellitus

2.1.1. Definisi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) merupakan salah satu kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia karena gangguan sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Keadaan hiperglikemia kronis dari diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, gangguan fungsi dan kegagalan berbagai organ, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. (ADA, 2012)

Hiperglikemia adalah suatu kondisi medik berupa peningkatan kadar glukosa dalam darah melebihi batas normal. Hiperglikemia merupakan salah satu tanda khas penyakit Diabetes Mellitus (DM), meskipun juga mungkin didapatkan pada beberapa keadaan yang lain. (Perkeni, 2015)

2.1.2. Epidemiologi Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus telah dikategorikan sebagai penyakit global oleh Organisasi Kesehatan Dunia atau *World Health Organization* (WHO). Jumlah penderita DM ini meningkat di setiap negara. Berdasarkan data dari WHO (2006), diperkirakan terdapat 171 juta orang di dunia menderita diabetes pada tahun 2000 dan diprediksi akan meningkat menjadi 366 juta penderita pada tahun 2030. Sekitar 4,8 juta orang di dunia telah meninggal akibat DM. Setengah dari penderita DM ini tidak terdiagnosis.

Data terbaru di tahun 2015 oleh Persatuan Endokrinologi (PERKENI) menyatakan bahwa jumlah penderita Diabetes Mellitus di Indonesia telah mencapai 9,1 juta orang. Indonesia menduduki posisi keempat dunia setelah India, Cina, dan Amerika dalam prevalensi DM. Pada tahun 2000 masyarakat Indonesia yang menderita DM adalah sebesar 8,4 juta jiwa dan diprediksi akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 21,3 juta jiwa. Data ini menunjukkan bahwa angka

kejadian DM tidak hanya tinggi di negara maju tetapi juga di negara berkembang, seperti Indonesia. Menurut Riskesdas tahun 2013, prevalensi Diabetes Mellitus meningkat dari 1,1% di Tahun 2007 menjadi 2,1%. Pada tahun 2030 diperkirakan akan mencapai 21,257 juta jiwa. Prevalensi diabetes melitus yang terdiagnosis dokter pada tahun 2013 di Jawa tengah mencapai 1,6% sedangkan penderita diabetes melitus yang terdiagnosis dokter atau gejala mencapai 1,9%.

2.1.3. Klasifikasi Diabetes Mellitus

Menurut American Diabetes Association (ADA,2013), klasifikasi diabetes meliputi empat kelas klinis :

1. Diabetes Mellitus tipe 1
Hasil dari kehancuran sel β pankreas, biasanya menyebabkan defisiensi insulin yang absolut.
2. Diabetes Mellitus tipe 2
Hasil dari gangguan sekresi insulin yang progresif yang menjadi latar belakang terjadinya resistensi insulin.
3. Diabetes tipe spesifik lain
Misalnya : gangguan genetik pada fungsi sel β , gangguan genetik pada kerja insulin, penyakit eksokrin pankreas (seperti cystic fibrosis), dan yang dipicu oleh obat atau bahan kimia (seperti dalam pengobatan HIV/AIDS atau setelah transplantasi organ).
4. Gestational Diabetes Mellitus
Pada beberapa pasien tidak dapat dengan jelas diklasifikasikan sebagai diabetes tipe 1 atau tipe 2. Presentasi klinis dan perkembangan penyakit bervariasi jauh dari kedua jenis diabetes. Kadang-kadang, pasien yang dinyatakan memiliki diabetes tipe 2 dapat hadir dengan ketoasidosis. Demikian pula, pasien dengan tipe 1 diabetes mungkin memiliki onset terlambat dan memperlambat perkembangan penyakit walaupun memiliki fitur penyakit autoimun. Kesulitan seperti itu pada diagnosis mungkin terjadi pada anak-anak, remaja, dan dewasa. Diagnosis yang benar dapat menjadi lebih jelas dari waktu ke waktu.

Klasifikasi Diabetes Mellitus berdasarkan etiologi (ADA, 2016) :

1. Diabetes Mellitus tipe 1 atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus/IDDM

DM tipe I terjadi karena adanya destruksi sel beta pancreas yang disebabkan oleh autoimun. Pada DM tipe ini terdapat sedikit atau tidak sama sekali sekresi insulin dapat ditentukan dengan level protein c-peptida yang jumlahnya sedikit atau tidak terdeteksi sama sekali. Manifestasi klinik pertama pada DM tipe ini adalah ketoasidosis.

2. Diabetes Mellitus tipe 2 atau Insulin Non Dependent Diabetes Mellitus/NIDDM

Pada penderita DM tipe ini terjadi hiperinsulinemia tetapi insulin tidak bisa membawa glukosa masuk kedalam jaringan karena terjadi resistensi insulin yang merupakan turunya kemampuan insulin untuk merangsang pengambilan glukosa oleh jaringan perifer dan untuk menghambat produksi glukosa oleh hati. Oleh karena terjadinya resistensi insulin (reseptor insulin sudah tidak aktif karena dianggap kadarnya masih tinggi di dalam darah) akan mengakibatkan defisiensi relative insulin. Hal tersebut dapat mengakibatkan berkurangnya sekresi insulin pada adanya glukosa bersama bahan sekresi insulin lain sehingga sel beta pancreas akan mengalami desensitisasi terhadap adanya glukosa. Onset DM tipe ini terjadi secara perlahan – lahan karena itu gejalannya asimtomatik. Adanya resistensi yang terjadi secara perlahan– lahan akan mengakibatkan sensitivitas reseptor akan glukosa kurang. DM tipe ini sering terdiagnosis setelah terjadi komplikasi.

3. Diabetes Mellitus Gestasional

DM tipe ini terjadi selama masa kehamilan, dimana intoleransi glukosa didapati pertama kali pada masa kehamilan biasanya pada trimester kedua dan ketiga. DM gestasional berhubungan dengan meningkatnya komplikasi perinatal. Penderita DM gestasional memiliki resiko lebih besar untuk menderita DM yang menetap dalam jangka waktu 5 -10 tahun setelah melahirkan.

4. Diabetes Tipe Lain

DM tipe ini terjadi karena etiologi lain, misalnya pada defek genetik fungsi sel beta, defek genetik kerja insulin, penyakit eksokrin pancreas, penyakit metabolik endokrin lain, iatrogenik, infeksi virus, penyakit autoimun dan kelainan genetik lain.

2.1.4. Faktor Resiko Diabetes Mellitus

Menurut Powers (2010), faktor risiko DM tipe 2 antara lain adalah :

1. Riwayat keluarga menderita diabetes (contoh: orang tua atau saudara kandung dengan DM tipe 2)
2. Obesitas (Indeks Massa Tubuh $\geq 25 \text{ kg/m}^2$)
3. Aktivitas fisik yang kurang
4. Ras/etnis (ras Negroid dan Asia dua kali lipat lebih banyak daripada ras Kaukasia)
5. Gangguan Toleransi Glukosa
6. Riwayat Diabetes Gestational atau melahirkan bayi dengan berat lahir $> 4 \text{ kg}$
7. Hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
8. Kadar kolesterol HDL $\leq 35 \text{ mg/dL}$ ($0,90 \text{ mmol/L}$) dan/atau kadar trigliserida $\geq 250 \text{ mg/dL}$ ($2,82 \text{ mmol/L}$)
9. *Polycystic Ovary Syndrome* atau *Acantosis Nigricans*
10. Riwayat kelainan darah

2.1.5. Patogenesis Diabetes Mellitus

1. Diabetes Mellitus Tipe 1

DM tipe 1 adalah hasil dari interaksi genetik, lingkungan, dan faktor imunologi yang pada akhirnya mengarah pada kerusakan sel β pankreas dan defisiensi insulin. DM tipe 1 adalah hasil dari interaksi genetik, lingkungan, dan faktor imunologi yang pada akhirnya mengarah terhadap kerusakan sel β pankreas dan insulin defisiensi. Massa sel β kemudian menurun dan sekresi insulin menjadi semakin terganggu, meskipun toleransi glukosa normal dipertahankan (Powers, 2010).

DM tipe 1 disebut juga diabetes yang diperantarai imun. Diabetes yang tipe ini hanya 5-10% dari penderita diabetes. Tanda dari penghancuran imun sel β termasuk autoantibodi sel islet, autoantibodi terhadap insulin, autoantibodi untuk GAD (GAD65), dan autoantibodi terhadap tirosin fosfatase IA-2 dan IA-2b. DM tipe 1 ini, tingkat kehancuran sel β cukup bervariasi, menjadi cepat pada beberapa individu (terutama bayi dan anak-anak) dan lambat pada orang lain (terutama dewasa). Beberapa pasien, terutama anak-anak dan remaja, dapat hadir dengan ketoasidosis sebagai manifestasi pertama penyakit. Namun orang lain, terutama orang dewasa, dapat mempertahankan fungsi sel β sisa yang cukup untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun, orang tersebut akhirnya menjadi tergantung pada insulin untuk bertahan hidup dan beresiko untuk ketoasidosis. Pada tahap selanjutnya dari penyakit, ada sedikit atau tidak ada sekresi insulin sebagai manifestasi dari rendah atau tidak terdeteksi C-peptida di dalam plasma. DM tipe 1 umumnya terjadi pada masa kanak-kanak dan remaja, tetapi bisa terjadi pada usia berapapun, bahkan dalam dekade 8 dan 9 kehidupan. Kehancuran autoimun sel β memiliki beberapa kecenderungan genetik dan juga terkait dengan faktor lingkungan yang masih buruk. Walaupun pasien jarang obesitas ketika mereka hadir dengan diabetes tipe ini, kehadiran obesitas tidak bertentangan dengan diagnosis. Pasien-pasien ini juga rentan terhadap gangguan autoimun lainnya seperti penyakit Graves, tiroiditis Hashimoto, penyakit Addison, vitiligo, celiac sprue, hepatitis autoimun, myasthenia gravis, dan anemia pernisiiosa (ADA, 2012).

Beberapa bentuk DM tipe 1 tidak memiliki etiologi yang dikenal, disebut dengan idiopatik diabetes. Beberapa pasien dengan diabetes ini memiliki insulinopenia dan rentan terhadap ketoasidosis, tetapi tidak memiliki bukti autoimun (ADA, 2012).

2. Diabetes Mellitus Tipe 2

DM tipe 2 ditandai dengan gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, produksi glukosa hepatic yang berlebihan, dan abnormal

metabolisme lemak. Obesitas, khususnya visceral atau pusat (yang dibuktikan dengan rasio pinggul/pinggang), sangat umum di DM tipe 2. Pada tahap awal gangguan, toleransi glukosa tetap mendekati normal, meskipun resistensi insulin, karena sel-sel β pankreas mengkompensasi dengan meningkatkan produksi insulin. Resistensi insulin dan kompensasi hiperinsulinemia, pankreas pada individu tertentu tidak dapat mempertahankan keadaan hiperinsulinemia. Impaired Glukosa Tolerance (IGT) ditandai dengan peningkatan glukosa postprandial, kemudian berkembang. Lebih lanjut, penurunan sekresi insulin dan peningkatan produksi glukosa hepatic menyebabkan diabetes dengan hiperglikemia puasa. Akhirnya, kegagalan sel β mungkin terjadi (Powers, 2010).

1) Gangguan metabolisme otot dan lemak

Resistensi insulin, penurunan kemampuan insulin untuk bertindak efektif pada jaringan target (terutama otot, hati, dan lemak), adalah fitur yang menonjol dari DM tipe 2 dan hasil dari kombinasi kerentanan genetik dan obesitas. Resistensi insulin adalah relatif, tingkat supernormal insulin yang beredar akan menormalkan glukosa plasma. Kurva insulin dosis-respon menunjukkan pergeseran ke kanan, menunjukkan sensitivitas berkurang, menunjukkan penurunan secara keseluruhan dalam penggunaan glukosa maksimum (30-60% lebih rendah dibandingkan orang normal). Resistensi insulin menyebabkan kegagalan penggunaan glukosa oleh jaringan yang sensitif terhadap insulin dan output glukosa hepatic meningkat, kedua efek ini berkontribusi untuk hiperglikemia. Peningkatan output glukosa hepatic terutama menyumbang peningkatan tingkat FPG, sedangkan hasil penggunaan glukosa perifer menurun menyebabkan postprandial hiperglikemia. Dalam otot rangka, ada yang lebih besar penurunan dalam penggunaan glukosa non-oxidatif (pembentukan glikogen) dibandingkan metabolisme glukosa oksidatif melalui glikolisis. Mekanisme molekuler yang tepat mengarah ke resistensi insulin pada DM tipe 2 belum dijelaskan. Tingkat insulin reseptor dan aktivitas

tirosin kinase di otot berkurang, tetapi perubahan ini kemungkinan sekunder untuk hiperinsulinemia. Kemudian, gangguan postreseptor pada regulasi insulin fosforilasi/defosforilasi dapat menjadi peran dominan dalam resistensi insulin. Misalnya, gangguan PI-3-kinase dapat mengurangi translokasi GLUT 4 ke membran plasma. Ketidaknormalan lainnya termasuk akumulasi lipid dalam miosit skeletal, yang dapat merusak fosforilasi oksidatif mitokondria dan mengurangi stimulasi insulin mitokondria memproduksi ATP. Gangguan oksidasi lemak dan akumulasi lipid dalam miosit dapat menghasilkan oksigen reaktif seperti lipid peroksida (Powers, 2010).

Obesitas menyertai DM tipe 2, dianggap bagian dari proses patogenik. Peningkatan massa adiposit mengarah ke peningkatan tingkat sirkulasi asam lemak bebas dan lemak lainnya. Selain mengatur berat badan, nafsu makan, dan pengeluaran energi, adipokines juga memodulasi sensitivitas insulin dan menyebabkan resistensi insulin pada otot rangka dan juga hati. Adiposit dan adipokin juga memproduksi keadaan inflamasi dan mungkin menjelaskan mengapa tanda peradangan seperti IL-6 dan protein C-reaktif sering meningkat pada DM tipe 2 (Powers, 2010).

2) Gangguan Sekresi Insulin

Sekresi insulin dan sensitivitas insulin adalah saling terkait. Pada DM tipe 2, sekresi insulin meningkat pada awalnya mengkompensasi resistensi insulin untuk menjaga toleransi glukosa normal. Awalnya, sekresi insulin mengalami defek ringan dan selektif melibatkan stimulasi glukosa untuk sekresi insulin. Menanggapi sekretagogues non-glukosa lain, seperti arginin masih dipertahankan. Akhirnya defek sekresi insulin berkembang menjadi keadaan sekresi insulin sangat tidak memadai. Alasan untuk penurunan kapasitas sekresi insulin di DM tipe 2 tidak jelas. Asumsinya adalah defek genetik pada resistensi insulin menyebabkan kegagalan sel β . Terbentuk amiloid polipeptida pada pulau langerhans, sehingga berdampak negatif terhadap fungsi

pulau langerhans. Tingginya kadar asam lemak bebas dan lemak makanan juga dapat memperburuk fungsi sel β (Powers, 2010).

3) Peningkatan Produksi Glukosa Hepar

Pada DM tipe 2, resistensi insulin pada hepar merefleksikan kegagalan hiperinsulinemia untuk menekan glukoneogenesis, yang menyebabkan kondisi hiperglikemia dan penurunan simpanan glikogen oleh hepar pada masa pascaprandial. Peningkatan produksi glukosa oleh hepar terjadi pada masa-masa awal diabetes, meskipun sepertinya setelah onset gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin pada otot rangka. Sebagai hasil dari resistensi insulin pada jaringan adiposa dan obesitas, asam lemak bebas dari adiposit meningkat, yang menyebabkan peningkatan sintesis lemak (VLDL dan trigliserida) dalam penyimpanan hepatosit lemak. Steatosis dalam hati dapat menyebabkan penyakit lemak hati non alkohol dan tes fungsi hati yang abnormal. Hal ini juga bertanggung jawab untuk dislipidemia yang ditemukan dalam DM tipe 2 (Powers, 2010).

Jaringan hepar ikut berperan dalam mengatur homeostasis glukosa tubuh. Peninggian kadar glukosa darah puasa, lebih ditentukan oleh peningkatan produksi glukosa secara endogen yang berasal dari proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di jaringan hepar. Dalam hal ini, insulin berperan melalui efek inhibisi hormon tersebut terhadap mekanisme produksi glukosa endogen secara berlebihan. Semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, dan semakin tinggi tingkat produksi glukosa dari hepar (Manaf, 2009).

2.1.6. Gejala Klinis dan Diagnosis Diabetes Mellitus

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler dengan glukometer. Diagnosis tidak dapat ditegakkan atas dasar adanya glukosuria. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada penyandang DM.

Kecurigaan adanya DM perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti:

1. Keluhan klasik DM: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
2. Keluhan lain: lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, dan disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulva pada wanita (Perkeni, 2015).

Menurut *American Diabetes Association* tahun 2010, kriteria diagnostik untuk DM sebagai berikut :

1. Gejala klasik DM dengan kadar glukosa darah sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mol/L)
2. Glukosa darah sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir. Gejala klasik adalah : poliuria, polidipsia dan berat badan turun tanpa sebab.
3. Kadar glukosa darah puasa ≥ 126 mg/dl (7,0 mmol/L). Puasa adalah pasien tidak mendapat kalori sedikitnya 8 jam.
4. Kadar glukosa darah dua jam pascaprandial ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L). Tes Toleransi Glukosa oral dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan ke dalam air. Apabila hasil pemeriksaan tidak memenuhi criteria normal atau DM, maka dapat digolongkan ke dalam kelompok Toleransi Glikosa Terganggu (TTGO) atau Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) tergantung dari hasil yang diperoleh yaitu TGT : glukosa darah plasma 2 jam setelah beban antara 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/L), GDPT : glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/L)
5. Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi.

2.2. Faktor yang mempengaruhi Kadar Gula Darah

2.2.1. Obesitas

Obesitas adalah tanda utama yang menunjukkan seseorang dalam keadaan pradiabetes. Obesitas selalu disertai dengan resistensi insulin yang mengarah pada diabetes. Perubahan pola makan dalam beberapa tahun terakhir ini telah menyebabkan jumlah penderita diabetes semakin meningkat (Packer, 2008).

Obesitas merupakan salah satu faktor penting yang memicu stres oksidatif dan menyebabkan resistensi insulin. Dalam tubuh pasien obesitas, akumulasi spesies oksigen reaktif (SOR) akan mengganggu aktivitas insulin sebagai hormon penting dalam metabolisme glukosa (Vincent, 2006).

Obesitas merusak pengaturan energi metabolisme dengan dua cara, yaitu obesitas menimbulkan resistensi leptin dan meningkatkan resistensi insulin. Leptin adalah hormon yang berhubungan dengan gen obesitas. Leptin berperan dalam hipotalamus untuk mengatur tingkat lemak tubuh, kemampuan untuk membakar lemak menjadi energi, dan rasa kenyang (D'Adamo, 2007).

Orang yang mengalami kelebihan berat badan, kadar leptin dalam tubuh akan meningkat. Kadar leptin dalam plasma meningkat dengan meningkatnya berat badan. Leptin bekerja pada sistem saraf perifer dan pusat. Peran leptin terhadap terjadinya resistensi yaitu leptin menghambat *fosforilasi insulin receptor substrate-1 (IRS)* yang akibatnya dapat menghambat ambilan glukosa. Leptin juga berhubungan dengan hormon stres kortisol. Aturan yang umum apabila seseorang memiliki kelebihan berat badan maka akan meningkatkan kadar kortisol secara kronis. Jaringan lemak memacu proses produksi hormon kortisol dan kadar kortisol yang tinggi menyebabkan peningkatan berat badan (D'Adamo, 2007).

Kortisol berbeda dibandingkan dengan hormon steroid lain seperti hormon seks dalam hal penggolongannya, hormon kortisol digolongkan sebagai glukokortikoid. Hal ini menunjukkan bahwa fungsi utamanya berkaitan dengan peningkatan kadar gula darah dengan mengorbankan jaringan otot. Pada keadaan kronis akan menuju ke keadaan resistensi insulin dan perubahan susunan tubuh dari otot menjadi lemak (D'Adamo, 2007).

2.2.2. Faktor Genetik

Keturunan atau genetik merupakan penyebab utama diabetes. Jika kedua orang tua memiliki diabetes tipe 2, ada kemungkinan bahwa hampir semua anak-anak mereka akan menderita diabetes. Jika kedua orang tua memiliki diabetes tipe 1, kurang dari 20% dari anak-anak mereka akan terserang diabetes mellitus tipe 1. Pada kembar identik, jika salah satu kembar mengembangkan diabetes tipe 2, maka hampir 100% untuk kembar yang lain juga akan berpotensi untuk terserang diabetes melitus tipe 2 (Waspadji, 2004).

2.2.3. Umur

Umur adalah salah satu faktor yang paling umum yang mempengaruhi individu untuk diabetes. Faktor resiko meningkat secara signifikan setelah usia 45 tahun dan meningkat secara dramatis setelah usia 65 tahun. Hal ini terjadi karena orang-orang pada usia ini kurang aktif, berat badan akan bertambah dan massa otot akan berkurang sehingga menyebabkan disfungsi pankreas. Disfungsi pankreas dapat menyebabkan peningkatan kadar gula dalam darah karena tidak diproduksinya insulin (D'Adamo, 2007).

Diabetes tipe 2 sering diderita pria dan wanita yang kelebihan berat badan. Sampai saat ini, diabetes tipe 2 dikenal sebagai "diabetes dewasa" karena tidak pernah terjadi pada anak-anak. Tetapi, dalam dekade berselang sejumlah anak-anak dan remaja yang kelebihan berat badan dan obesitas juga mengidap penyakit ini. Perubahan seismik ini juga menjadi alasan diabetes tipe pertama tidak lagi disebut diabetes "remaja" (D'Adamo, 2007).

2.2.4. Kurang Aktifitas

Kurang aktivitas merupakan faktor risiko independen untuk terjadinya penyakit degeneratif seperti penyakit jantung, stroke dan diabetes mellitus. Kurangnya aktivitas dapat memicu timbulnya obesitas pada seseorang dan kurang sensitifnya insulin dalam tubuh. Sehingga dapat menimbulkan penyakit diabetes melitus. Inaktivitas fisik banyak terjadi pada perempuan daripada laki-laki, orang kulit hitam daripada kulit putih, individu senior daripada dewasa muda, dan pada kelompok dengan status ekonomi yang rendah (D'adamo, 2007).

2.2.5. Obat

Menurut Perkeni (2015), Terapi farmakologis DM terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan. Berdasarkan cara kerjanya, obat antihiperqlikemia oral dibagi menjadi 5 golongan:

1) Pemacu Sekresi Insulin (*Insulin Secretagogue*): Sulfonilurea dan Glinid

1. Sulfonilurea

Obat golongan ini mempunyai efek utama memacu sekresi insulin oleh sel beta pankreas.

2. Glinid

Glinid merupakan obat yang cara kerjanya sama dengan sulfonilurea, dengan penekanan pada peningkatan sekresi insulin fase pertama. Obat ini dapat mengatasi hiperglikemia post prandial.

2) Peningkat Sensitivitas terhadap Insulin: Metformin dan Tiazolidindion (TZD)

1. Metformin mempunyai efek utama mengurangi produksi glukosa hati (glukoneogenesis), dan memperbaiki ambilan glukosa perifer. Metformin merupakan pilihan pertama pada sebagian besar kasus DM2.

2. Tiazolidindion (TZD) merupakan agonis dari *Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma* (PPAR- γ), suatu reseptor inti termasuk di sel otot, lemak, dan hati. Golongan ini mempunyai efek menurunkan resistensi insulin dengan jumlah protein pengangkut glukosa, sehingga meningkatkan ambilan glukosa di perifer. Obat ini dikontraindikasikan pada pasien dengan gagal jantung (NYHA FC IIIIV) karena dapat memperberat edema/retensi cairan. Hati-hati pada gangguan faal hati, dan bila diberikan perlu pemantauan faal hati secara berkala. Obat yang masuk dalam golongan ini adalah Pioglitazone.

3) Penghambat Absorpsi Glukosa: Penghambat Glukosidase Alfa.

Obat ini bekerja dengan memperlambat absorpsi glukosa dalam usus halus, sehingga mempunyai efek menurunkan kadar glukosa darah sesudah makan. Penghambat glukosidase alfa tidak digunakan bila $GFR \leq 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, gangguan faal hati yang berat, *irritable bowel syndrome*.

4) Penghambat DPP-IV (*Dipeptidyl Peptidase-IV*)

Obat golongan penghambat DPP-IV menghambat kerja enzim DPP-IV sehingga GLP-1 (*Glucose Like Peptide-1*) tetap dalam konsentrasi yang tinggi dalam bentuk aktif. Aktivitas GLP-1 untuk meningkatkan sekresi insulin dan menekan sekresi glukagon bergantung kadar glukosa darah (*glucose dependent*).

5) Penghambat SGLT-2 (*Sodium Glucose Co-transporter 2*)

Obat golongan penghambat SGLT-2 merupakan obat antidiabetes oral jenis baru yang menghambat reabsorpsi glukosa di tubuli distal ginjal dengan cara menghambat transporter glukosa SGLT-2. Obat yang termasuk golongan ini antara lain: Canagliflozin, Empagliflozin, Dapagliflozin, Ipragliflozin.

2.2.6. Infeksi

Infeksi pada pasien diabetes sangat berpengaruh terhadap pengendalian glukosa darah. Infeksi dapat memperburuk kendali glukosa darah, dan kadar glukosa darah yang tinggi meningkatkan kerentanan atau memperburuk infeksi. Kadar glukosa yang tidak terkontrol perlu segera diturunkan, antara lain dengan menggunakan insulin, dan setelah infeksi teratasi dapat diberikan kembali pengobatan seperti semula. Kejadian infeksi lebih sering terjadi pada pasien DM akibat hiperglikemi yang meningkatkan virulensi patogen, menurunkan produksi interleukin, menyebabkan terjadinya disfungsi kemotaksis dan aktifitas fagositik, serta kerusakan fungsi neutrofil, glikosuria, dan dismotilitas gastrointestinal dan saluran kemih. (Perkeni, 2015)

Infeksi yang sering terjadi pada DM adalah tuberkulosis, infeksi saluran kemih (ISK), infeksi saluran nafas, infeksi saluran cerna, infeksi jaringan lunak dan kulit, infeksi rongga mulut, infeksi telinga dan infeksi *Human Immunodeficiency Virus* (Perkeni, 2015)

2.2.7. Asupan Makanan/ Zat Gizi

Faktor makanan juga merupakan faktor utama yang bertanggung jawab sebagai penyebab diabetes melitus. Makan terlalu banyak karbohidrat, lemak dan protein semua berbahaya bagi tubuh. Tubuh kita secara umum membutuhkan diet seimbang untuk menghasilkan energi untuk melakukan fungsi-fungsi vital. Terlalu banyak makanan, akan menghambat pankreas untuk menjalankan fungsi sekresi insulin, jika sekresi insulin terhambat maka kadar gula dalam darah akan meningkat. Orang-orang yang terbiasa mengonsumsi makanan yang banyak mengandung karbohidrat seperti biskuit, coklat, es cream dan lain sebagainya sangat berpotensi untuk terserang penyakit diabetes melitus (Waspadji, 2004).

Pada masyarakat dianjurkan untuk menerapkan pola makan yang sehat supaya terhindar dari DM terutama DM tipe 2 dengan cara mengonsumsi makanan secara seimbang terutama mengonsumsi lemak dan karbohidrat cukup serta meningkatkan konsumsi serat, selain melakukan aktifitas fisik atau olah raga secara teratur. Terkait dengan makanan yang dikonsumsi, sejumlah faktor mempengaruhi respon glikemia terhadap makanan. Faktor tersebut meliputi jumlah karbohidrat, jenis gula, sifat pati, cara memasak dan mengolah makanan

serta bentuk makanannya, disamping komponen pangan lainnya (Azrimaidaliza, 2011)

Edukasi dengan tujuan promosi hidup sehat, perlu selalu dilakukan sebagai bagian dari upaya pencegahan dan merupakan bagian yang sangat penting dari pengelolaan DM. Interaksi antara asupan makanan, aktivitas fisik, dan obat antihiperlikemia oral atau insulin serta obat-obatan lain merupakan salah satu materi edukasi awal yang diberikan pada pasien DM (Perkeni, 2015).

Pengetahuan diet terhadap kepatuhan diet bisa saja dipengaruhi oleh seberapa sering melakukan konsultasi dengan tenaga kesehatan, dan penderita lainnya sehingga informasi yang didapatkan juga sudah banyak dari berbagai media maupun penyuluhan kesehatan. Seseorang yang memiliki pendidikan rendah tetapi mendapatkan informasi yang baik dari berbagai media akan meningkatkan pengetahuannya. Kemudahan untuk memperoleh suatu informasi dapat membantu mempercepat seseorang memperoleh pengetahuan yang baru (Hendro, 2010).

Keluarga dengan tingkat ekonomi rendah biasanya akan membelanjakan sebagian pendapatan mereka untuk makanan. Sedangkan semakin banyak uang maka semakin baik makanan yang diperoleh karena sebagian besar penghasilan tersebut digunakan untuk membeli bahan makanan tersebut sesuai keinginan. Tingkat pendapatan menentukan pola makan apa yang dibeli, semakin tinggi pendapatan semakin bertambah pula pengeluaran untuk belanja. Hal ini menyangkut pemenuhan kebutuhan dalam keluarga terutama pemenuhan kebutuhan akan makanan yang memiliki nilai gizi dengan jumlah yang cukup. Dengan demikian pendapatan merupakan faktor yang paling menentukan kualitas dan kuantitas makanan (Syarifuddin, 2013).

2.3. Penilaian Asupan Makanan

Penilaian asupan makanan / dietary assessment adalah suatu cara untuk menggali data terkait asupan makanan termasuk komposisi, pola makan, diet yang sedang dijalani saat ini dan data-data lain yang terkait. Gambaran mengenai asupan makanan dapat diketahui melalui metode dietary assessment baik secara kualitatif maupun kuantitatif. Selain itu, metode dietary assessment merupakan salah satu metode yang dapat digunakan untuk melihat tanda awal dari defisiensi

zat gizi. Defisiensi zat gizi terjadi karena ketidakcukupan salah satu atau lebih zat gizi dari diet atau asupan sehari-hari (Handayani, 2015).

Menurut Handayani (2015), penilaian asupan makanan dilakukan untuk mengetahui kebiasaan makan dan menghitung jumlah makanan yang dimakan baik dalam jangka panjang maupun jangka pendek. Untuk mendapatkan informasi tentang kebiasaan makan dan jumlah makanan yang dikonsumsi, baik untuk level individual maupun kelompok tertentu atau masyarakat dapat dilakukan pengukuran melalui dua metode dietary assessment, yaitu:

1. Metode kuantitatif, terdiri dari food record (estimasi maupun dengan penimbangan) dan recall 24 jam. Kedua metode ini didasarkan pada jumlah actual makanan yang dikonsumsi dalam sehari (actual intake), kemudian dilakukan analisa zat gizi dari seluruh makanan yang dikonsumsi dengan merujuk pada daftar makanan penukar atau daftar komposisi bahan makanan.
2. Metode kualitatif yaitu dengan penggalan informasi pada masa lampau (retrospective), terdiri dari food frequency questionnaire (FFQ) dan dietary history, dan didasarkan pada persepsi individu terhadap kebiasaan makan selama periode waktu tertentu (Handayani, 2015).

Food Frequency Questionnaire (FFQ) ada 2 jenis, yaitu :

- 1) Kualitatif FFQ, yang terdiri dari :
 - a. Daftar makanan : spesifik (fokus pada golongan makanan, atau makanan pada musim tertentu)
 - b. Kecerapan (frekuensi) : hari, minggu, bulan, tidak pernah
- 2) Semi Quantitative FFQ (SQ-FFQ) : merupakan kualitatif FFQ dengan adanya tambahan berupa ukuran porsi yaitu kecil, sedang, besar yang bisa dikonversikan ke dalam satuan gram untuk memperkirakan perhitungan zat gizi seperti energi, protein, dll (Handayani, 2015).

Berdasarkan Willet (1998), Gibson (2005), Fahmida (2007), prosedur semi-kuantitatif FFQ (SQ-FFQ) adalah sebagai berikut :

1. Responden diminta untuk mengidentifikasi berapa sering mengkonsumsi makanan yang terdapat di dalam daftar bahan makanan atau makanan yang telah disediakan.

2. Responden memilih kategori yang paling tepat untuk konsumsi makan, dan mencatat berapa kali makanan tersebut dikonsumsi. Frekuensi konsumsi makan dalam kualitatif FFQ terdiri 5 kategori yaitu : harian, mingguan, bulanan, tahunan, jarang/ tidak pernah.
3. Responden memilih jumlah porsi berdasarkan jenis makanan yang dimakan : kecil, sedang, besar.
4. Mengkonversikan jumlah frekuensi yang dikonsumsi ke dalam jumlah rata-rata per hari. Misalnya : tempe/ tahu dikonsumsi 4 kali per minggu maka dikonversikan menjadi $4/7$ per hari = 0,57 per hari.
5. Mengalikan jumlah frekuensi per hari dengan jumlah porsi (gram) untuk memperoleh jumlah gram yang dikonsumsi (Handayani, 2015)

Tabel 2.1. Kelebihan dan Kelemahan FFQ

Kelebihan	Kelemahan
• Cepat, mudah dilakukan, murah dan tidak terlalu membebani responden	• Akurasi lebih rendah dibandingkan dengan metode yang lain
• Formulir FFQ bisa diisi sendiri oleh responden atau dengan menggunakan telepon (yang dilakukan oleh interviewer)	• Hasil dari FFQ sangat tergantung pada kelengkapan daftar kuesioner dan memori responden
• Mudah dalam pengolahan data, dan bisa digunakan pada populasi yang besar	• Sulit untuk menentukan jumlah makanan untuk musim tertentu
• Dapat menggambarkan actual intake dari zat gizi spesifik selama periode waktu tertentu	• Tidak bisa digunakan untuk menilai seluruh zat gizi (hanya zat gizi tertentu)

Sumber : Willet (1998), Gibson (2005), Fahmida (2007) dan Thompson (2008)

Kecukupan intake untuk individu bisa dinilai dengan membandingkan antara asupan baik itu energi dan zat gizi lain dengan AKG (Angka Kecukupan Gizi). Menurut Kemenkes (2013), Angka Kecukupan Gizi yang Dianjurkan (AKG) bagi bangsa Indonesia adalah suatu kecukupan rata-rata zat gizi setiap hari bagi semua orang menurut golongan umur, jenis kelamin, ukuran tubuh, aktivitas tubuh untuk mencapai derajat kesehatan yang optimal (Handayani, 2015)

2.4. Penatalaksanaan Diit Diabetes Melitus

2.4.1. Prinsip Diit

Prinsip pengaturan makan pada penyandang DM hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum, yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan kalori dan zat gizi masing-masing individu. Penyandang

DM perlu diberikan penekanan mengenai pentingnya keteraturan jadwal makan, jenis dan jumlah kandungan kalori, terutama pada mereka yang menggunakan obat yang meningkatkan sekresi insulin atau terapi insulin itu sendiri (Perkeni, 2015).

2.4.2. Kebutuhan Kalori

Menurut Perkeni (2015), Kalori basal diperhitungkan sebesar 25-30 kal/kgBB ideal. Jumlah kebutuhan tersebut ditambah atau dikurangi bergantung pada beberapa faktor yaitu: jenis kelamin, umur, aktivitas, berat badan, dan lain-lain. Beberapa cara perhitungan berat badan ideal adalah sebagai berikut:

1. Perhitungan berat badan ideal (BBI) menggunakan rumus Broca yang dimodifikasi:

Berat badan ideal = $90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$.

Bagi pria dengan tinggi badan di bawah 160 cm dan wanita di bawah 150 cm, rumus dimodifikasi menjadi:

Berat badan ideal (BBI) = $(\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$.

BB Normal: $\text{BB ideal} \pm 10\%$

Kurus: kurang dari BBI - 10 %

Gemuk: lebih dari BBI + 10 %

2. Perhitungan berat badan ideal menurut Indeks Massa Tubuh (IMT).

Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan rumus:

$\text{IMT} = \text{BB}(\text{kg}) / \text{TB}(\text{m}^2)$

Klasifikasi IMT*

BB Kurang <18,5

BB Normal 18,5-22,9

BB Lebih $\geq 23,0$

Dengan risiko 23,0-24,9

Obes I 25,0-29,9

Obes II ≥ 30

*) WHO WPR/IASO/IOTF dalam *The Asia-Pacific Perspective: Redefining Obesity and its Treatment*.

Faktor-faktor yang menentukan kebutuhan kalori antara lain:

1. Jenis Kelamin

Kebutuhan kalori basal perhari untuk perempuan sebesar 25 kal/kgBB sedangkan untuk pria sebesar 30 kal/kgBB.

2. Umur

- 1) Pasien usia diatas 40 tahun, kebutuhan kalori dikurangi 5% untuk setiap decade antara 40 dan 59 tahun.
- 2) Pasien usia diantara 60 dan 69 tahun, dikurangi 10%.
- 3) Pasien usia diatas 70 tahun, dikurangi 20%.

3. Aktivitas Fisik atau Pekerjaan

Kebutuhan kalori dapat ditambah sesuai dengan intensitas aktivitas fisik.

- 1) Penambahan sejumlah 10% dari kebutuhan basal diberikan pada keadaan istirahat.
- 2) Penambahan sejumlah 20% pada pasien dengan aktivitas ringan: pegawai kantor, guru, ibu rumah tangga.
- 3) Penambahan sejumlah 30% pada aktivitas sedang: pegawai industri ringan, mahasiswa, militer yang sedang tidak perang.
- 4) Penambahan sejumlah 40% pada aktivitas berat: petani, buruh, atlet, militer dalam keadaan latihan.
- 5) Penambahan sejumlah 50% pada aktivitas sangat berat: tukang becak, tukang gali.

4. Stres Metabolik

Penambahan 10-30% tergantung dari beratnya stress metabolik (sepsis, operasi, trauma).

5. Berat Badan

- 1) Penyandang DM yang gemuk, kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% tergantung kepada tingkat kegemukan.
- 2) Penyandang DM kurus, kebutuhan kalori ditambah sekitar 20-30% sesuai
- 3) dengan kebutuhan untuk meningkatkan BB.
- 4) Jumlah kalori yang diberikan paling sedikit 1000-1200 kal perhari untuk wanita dan 1200-1600 kal perhari untuk pria.

2.4.3. Syarat Diit :

1. Karbohidrat

- 1) Karbohidrat yang dianjurkan sebesar 45-65% total asupan energi. Terutama karbohidrat yang berserat tinggi.
- 2) Pembatasan karbohidrat total <130 g/hari tidak dianjurkan.
- 3) Glukosa dalam bumbu diperbolehkan sehingga penyandang diabetes dapat
- 4) makan sama dengan makanan keluarga yang lain.
- 5) Sukrosa tidak boleh lebih dari 5% total asupan energi.
- 6) Pemanis alternatif dapat digunakan sebagai pengganti glukosa, asal tidak melebihi batas aman konsumsi harian (*Accepted Daily Intake/ADI*).
- 7) Dianjurkan makan tiga kali sehari dan bila perlu dapat diberikan makanan selingan seperti buah atau makanan lain sebagai bagian dari kebutuhan kalori sehari.

2. Lemak

- 1) Asupan lemak dianjurkan sekitar 20- 25% kebutuhan kalori, dan tidak diperkenankan melebihi 30% total asupan energi.
- 2) Komposisi yang dianjurkan : lemak jenuh < 7 % kebutuhan kalori, lemak tidak jenuh ganda < 10 %. selebihnya dari lemak tidak jenuh tunggal.
- 3) Bahan makanan yang perlu dibatasi adalah yang banyak mengandung lemak jenuh dan lemak trans antara lain: daging berlemak dan susu *fullcream*.
- 4) Konsumsi kolesterol dianjurkan < 200 mg/hari.

3. Protein

- 1) Kebutuhan protein sebesar 10 – 20% total asupan energi.
- 2) Sumber protein yang baik adalah ikan, udang, cumi, daging tanpa lemak, ayam tanpa kulit, produk susu rendah lemak, kacang-kacangan, tahu dan tempe.
- 3) Pada pasien dengan nefropati diabetic perlu penurunan asupan protein menjadi 0,8 g/kg BB perhari atau 10% dari kebutuhan energi, dengan

65% diantaranya bernilai biologik tinggi. Kecuali pada penderita DM yang sudah menjalani hemodialisis asupan protein menjadi 1-1,2 g/kg BB perhari.

- 4) Natrium
 - 5) Anjuran asupan natrium untuk penyandang DM sama dengan orang sehat yaitu <2300 mg perhari.
 - 6) Penyandang DM yang juga menderita hipertensi perlu dilakukan pengurangan natrium secara individual.
 - 7) Sumber natrium antara lain adalah garam dapur, vetsin, soda, dan bahan pengawet seperti natrium benzoat dan natrium nitrit.
4. Serat
- 1) Penyandang DM dianjurkan mengonsumsi serat dari kacang-kacangan, buah dan sayuran serta sumber karbohidrat yang tinggi serat.
 - 2) Anjuran konsumsi serat adalah 20-35 gram/hari yang berasal dari berbagai sumber bahan makanan.
5. Vitamin dan mineral.
- Vitamin dan mineral cukup sesuai dengan Angka Kecukupan Gizi Yang dianjurkan. (Perkeni, 2015)

2.5. Asupan Vitamin C

Selain asupan zat gizi makro, zat gizi mikro juga berperan terhadap penyakit DM. Salah satu zat gizi mikro tersebut adalah vitamin C. Beberapa penelitian menunjukkan peran vitamin tersebut terkait dengan fungsinya sebagai antioksidan, yaitu menurunkan resistensi insulin melalui perbaikan fungsi endothelial dan menurunkan stress oksidatif sehingga mencegah berkembangnya kejadian diabetes tipe2 (Azrimaidaliza, 2011).

Asam askorbat (Vitamin C) merupakan mikronutrien penting yang diperlukan bagi metabolisme normal dalam tubuh. Manusia dan primata lain kehilangan kemampuan dalam sintesis asam askorbat akibat mutasi gen pengkode Lgulonolakton oksidase, enzim yang diperlukan dalam sintesis asam askorbat melalui jalur asam glukoronat. Oleh sebab itu, asam askorbat harus diperoleh dalam diet dengan sumber utama meliputi buah segar, sebagian buah jeruk, dan sayuran (Setiawan, 2005).

Vitamin C memiliki struktur sangat mirip dengan glukosa, pada sebagian besar mamalia vitamin C berasal dari glukosa. Vitamin C terdapat dalam bentuk asam askorbat maupun dehidroaskorbat. Asam askorbat diabsorpsi usus halus, dan hampir seluruh asam askorbat dari makanan terabsorpsi sempurna. Asam askorbat masuk sirkulasi untuk didistribusikan ke sel-sel tubuh. Asam askorbat dioksidasi *in vivo* menjadi radikal bebas askorbil. Sebagian proses reversibel menjadi asam askorbat kembali, sebagian menjadi dehidroaskorbat yang akan mengalami hidrolisis, oksidasi dan akhirnya diekskresi melalui urine (Sulistyowati, 2006).

Peran asam askorbat pada perjalanan diabetes adalah sebagai inhibitor enzim aldose reduktase, sehingga penggunaan ekuivalen pereduksi berkurang. Ketersediaan ekuivalen pereduksi berguna untuk konversi glutathion teroksidasi (GSSG) menjadi glutathion tereduksi (GSH). Hal tersebut selanjutnya dapat mencegah penumpukan sorbitol pada jaringan. Mekanisme lain adalah kemampuan asam askorbat bentuk tereduksi maupun teroksidasi dalam menghambat masuknya glukosa melalui GLUT *transporter* ke dalam sel sehingga mampu mengurangi gangguan vasodilatasi tergantung sel endotel. Menurut rekomendasi RDA dosis yang diperlukan bagi pencegahan penyakit kronik adalah 120 mg/hari (Setiawan, 2005).

Vitamin C dapat disintesis secara alami dalam tanaman dan hewan dan bisa dibuat secara sintetis dari gula. Vitamin C mudah larut dalam air dan mudah rusak oleh oksidasi, panas dan alkali. Sumber vitamin C terutama berasal dari buah-buahan segar akan tetapi sebagian besar berasal dari sayuran dan buah-buahan. Misalnya pada buah jeruk, baik yang dibekukan maupun yang dikalengkan merupakan sumber vitamin C yang tinggi. Begitu juga halnya dengan *berries*, nenas dan jambu. Sayur-sayuran seperti bayam, brokoli, cabe hijau dan kubis juga merupakan sumber vitamin C yang baik, bahkan setelah dimasak. Sedangkan beberapa jenis bahan pangan hewani seperti susu, telur, daging, ikan dan unggas sedikit sekali kandungan vitamin C-nya (Sayuti, 2015)

2.6. Asupan Vitamin E

Vitamin E merupakan sebuah senyawa fenolik dan sebagaimana umumnya senyawa fenolik dapat menangkap radikal bebas. Vitamin E merupakan antioksidan larut lemak yang utama dan terdapat dalam membran seluler dimana vitamin ini mereduksi radikal bebas lipid lebih cepat dari pada oksigen (Sayuti, 2015).

Vitamin E (tokoferol) merupakan suatu zat penyapu radikal bebas lipofilik dan antioksidan paling banyak di alam. Vitamin E berfungsi sebagai pelindung terhadap peroksidasi lemak di dalam membran. Vitamin E terdiri dari struktur tokoferol, dengan berbagai gugus metil melekat padanya dan sebuah rantai sisi fitil. Diantara struktur tersebut α -tokoferol adalah antioksidan yang paling kuat. Vitamin E adalah penghenti reaksi penyebar radikal bebas yang efisien di membran lemak, karena bentuk radikal bebas distabilkan oleh resonansi. Oleh karena itu radikal vitamin E memiliki kecenderungan kecil untuk mengekstraksi sebuah atom hidrogen dari senyawa lain dan menyebarkan reaksi. Bahkan radikal vitamin E berinteraksi secara langsung dengan radikal peroksi lemak sehingga atom hidrogen lainnya berkurang dan menjadi tokoferil quinon teroksidasi sempurna. Vitamin E radikal juga bisa mengalami regenerasi dengan adanya vitamin C atau glutathion (Sulistyowati, 2006)

Vitamin E dengan nama kimia tokoferol dikenal sebagai antioksidan yang dipercaya dapat mencegah berbagai macam penyakit seperti kanker, jantung koroner, katarak dan sebagainya dengan cara menjinakkan molekul-molekul radikal bebas yang berbahaya serta menghambat laju proses penuaan. Radikal bebas tergantung pada kualitasnya, merupakan bagian integral dari makanan yang dikonsumsi atau mungkin diproduksi melalui proses oksidatif dalam tubuh (Sayuti, 2015).

Vitamin E mempunyai sifat antioksidan yang larut dalam lemak. Salah satu keunggulan antioksidan yang larut lemak adalah dapat melindungi kolesterol LDL agar tidak mudah teroksidasi. Kolesterol LDL yang tidak terlindungi akan mudah termutasi oleh proses oksidasi. Sekali terjadi oksidasi, partikel kolesterol LDL akan berubah bentuk menjadi kerak lemak dan berpotensi menyebabkan penyumbatan pembuluh darah. Itulah sebabnya, selain untuk kecantikan, vitamin

E dalam tubuh juga akan membantu mengurangi resiko terjadinya penyakit stroke. Selain itu, vitamin E juga dapat melindungi vitamin-vitamin lain yang masuk ke dalam tubuh. Bila sepanjang saluran pencernaan tubuh kita terdapat vitamin E, hal ini dapat mencegah oksidasi vitamin B kompleks dan vitamin C (Astawan, 2008).

Pada tikus wistar, pemberian kombinasi antioksidan vitamin E dan C dosis 1g/kg dan 10 g/kg diet secara jangka panjang dapat menghambat tahap awal perkembangan retinopati diabetik (Kowloru dalam Setiawan, 2005). Pada uji coba yang klinis melibatkan penderita diabetes dengan asupan vitamin E, didapatkan efek dalam pencegahan diabetes, sensitivitas insulin, kontrol glikemik, glikasi protein, komplikasi mikrovaskuler, penyakit kardiovaskuler serta faktor risikonya. Vitamin E memperbaiki potensi sistem pertahanan radikal bebas dan memiliki efek menguntungkan dalam perbaikan transpor glukosa dan sensitivitas insulin. Selain itu, vitamin E dosis farmakologis (600mg/hari) selama 4 minggu dapat meningkatkan level GSH sel darah merah dan rasio GSH/GSSG plasma. (Setiawan, 2005).

Vitamin E mudah didapat dari bagian bahan makanan yang berminyak atau sayuran. Vitamin E banyak terdapat pada buah-buahan, susu, mentega, telur, sayur-sayuran, terutama kecambah. Contoh sayuran yang paling banyak mengandung vitamin E adalah minyak biji gandum, minyak kedelai, minyak jagung, alfalfa, selada, kacang-kacangan, asparagus, pisang, strawberry, biji bunga matahari, buncis, ubi jalar dan sayuran berwarna hijau. Vitamin E lebih banyak terdapat pada makanan segar yang belum diolah. Satu unit setara dengan 1 mg alfa-tocopherol asetat atau dapat dianggap setara dengan 1 mg (Youngson, 2005).

2.7. Asupan Selenium

Selenium adalah mineral yang penting untuk sintesis protein dan aktivitas enzim glutathion peroksidase. Defisiensi Se pada manusia bisa menyebabkan nekrosis hati dan penyakit degeneratif. Manusia yang kekurangan selenium akan lebih berisiko menderita kanker dibandingkan mereka yang berkecukupan selenium (Sayuti, 2015).

Selenium merupakan mineral pada konsentrasi rendah dalam rantai makanan yang penting untuk nutrisi manusia. Berperan dalam nutrisi manusia yang disebabkan peran selenocysteine asam amino sebagai komponen dari selenoprotein mamalia diantaranya adalah glutathion peroksidase (Sayuti, 2015).

Sel memiliki dua glutathion peroksidase, salah satunya memerlukan selenium untuk aktifitasnya (sehingga selenium termasuk kebutuhan dalam makanan harian). Kadar selenium sebanding dengan kadar glutathion peroksidase di dalam darah. Kadar glutathion peroksidase dapat digunakan untuk mengukur kadar selenium. Hasil pengukuran tersebut dapat memberikan hasil yang lebih baik dibandingkan jika mengukur selenium secara terpisah, karena kadar enzim lebih bisa menggambarkan perubahan diet secara cepat. Glutathion peroksidase bekerja terutama dengan hidroperoksida organik, misalnya zat yang dihasilkan selama peroksidasi lemak di membran. Apabila disulfida telah terbentuk, disulfida di reduksi kembali menjadi bentuk sulfidril oleh glutathion reduktase. Glutathion reduktase memerlukan elektron dari NADPH, yang biasanya dihasilkan dari jalur pentosa fosfat (Sulistiyowati, 2006)

Hiperglikemia mampu memicu stres oksidatif dan gangguan metabolisme insulin di sel lemak. Hiperglikemia dan kadar SOR yang tinggi akan merangsang apoptosis sel beta pankreas (Packer, 2008). Antioksidan yang dapat menekan jumlah SOR memiliki kemampuan mempertahankan fungsi sel beta pankreas. Selenium memiliki antioksidan potensial, yaitu Glutathione peroksidase (GPx) dan Selenoprotein-p (SEPP). Kedua selenoprotein mampu melindungi sel lemak dan sel beta pankreas dari stres oksidatif melalui efek antioksidannya (Kobayashi, 2009).

Studi epidemiologi terbaru menunjukkan asupan suplementasi selenium dan kadar selenium plasma tinggi menjadi faktor resiko pengembangan DM tipe 2 karena memberikan efek merugikan pada metabolisme karbohidrat. Subyek dengan kadar selenium baseline yang rendah akan memiliki GPx dan SEPP dalam kadar yang optimal setelah suplementasi sehingga mereka akan mendapatkan perlindungan dari timbulnya risiko diabetes. Namun, setelah kadar maksimal terlewati, selenoprotein tadi akan mengganggu pensinyalan insulin

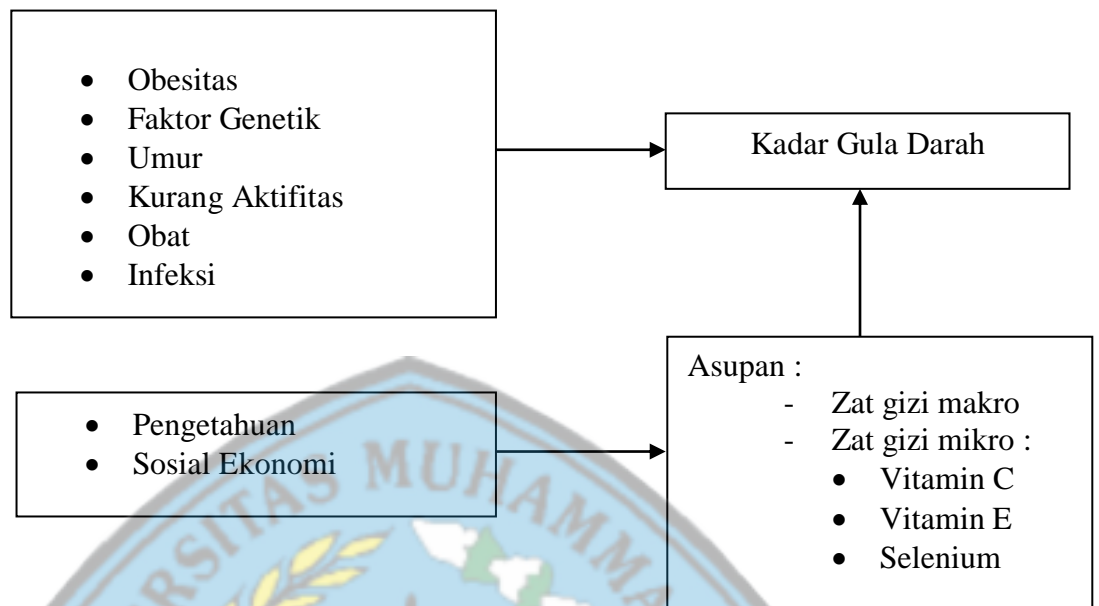
dengan menghambat spesies oksigen reaktif yang penting dan dengan menurunkan kadar adiponektin. (Steinbrenner et al, 2010).

Selain memiliki efek antioksidan, selenium juga mampu menurunkan kadar gula darah dengan memperkuat fosforilasi Akt dan PI3 kinase, protein yang terlibat dalam proses pensinyalan insulin. Selenium, terutama selenium inorganik, juga memiliki efek menyerupai insulin (*insulin-mimetic*), yaitu kemampuan menyeimbangkan kadar glukosa darah melalui proses glikogenik dan glukoneogenesis seperti halnya insulin (Mueller, 2003).

Selenium juga berfungsi sebagai sistem imunitas (kekebalan) tubuh dan regulasi kelenjar tiroid. Karena peranan dari selenium yang cukup besar, oleh karena itu kebutuhan selenium harus dicukupi dalam asupan diet sehari-hari. Selenium mempunyai berbagai peran, diantaranya adalah proteksi terhadap jaringan tubuh dari dampak negatif stress oksidatif, pemeliharaan dan pertahanan tubuh terhadap infeksi, serta modulasi perkembangan dan pertumbuhan tubuh. Makanan yang kaya akan selenium adalah makanan alami seperti daging, makanan laut, sereal dan hasil panen (Wei et al, 2015).

Konsumsi serat pangan yang berlebihan (>35gr/hari) bisa menghambat penyerapan mineral didalam tubuh termasuk mineral selenium. Daya cerna dan daya serap dari selenium dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti pada sumber bahan pangan, pola makan, dan kondisi kesehatan tubuh. Bahan pangan yang lebih mudah dicerna dan diserap adalah bahan pangan yang bersumber dari bahan pangan hewani dibandingkan dengan yang nabati (Astawan, 2008).

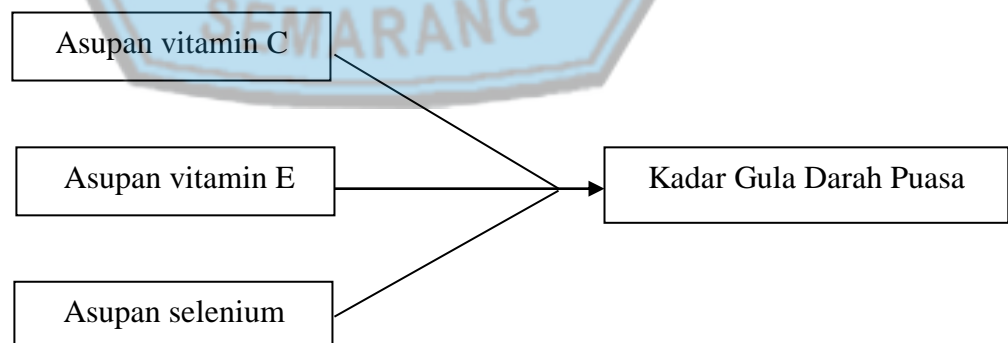
2.8. Kerangka Teori



Faktor-faktor yang mempengaruhi kadar gula darah

Sumber : Modifikasi Waspadji (2004), D'Adamo (2007), Azrimaidaliza (2011) dan Perkeni (2015)

2.9. Kerangka Konsep



2.10. Hipotesis

2.10.1 Hipotesis Mayor

Ada hubungan antara asupan vitamin C, vitamin E, Selenium dengan kadar gula darah puasa

2.10.2 Hipotesis Minor

1. Ada hubungan antara asupan vitamin C dengan kadar gula darah puasa
2. Ada hubungan antara asupan vitamin E dengan kadar gula darah puasa
3. Ada hubungan antara asupan selenium dengan kadar gula darah puasa

