

SKRIPSI 2014

**HUBUNGAN INTAKE KALORI DENGAN INDEKS MASSA TUBUH,
KADAR GULA DARAH PUASA, DAN KADAR KOLESTROL PADA
CIVITAS AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN**



Oleh:

Elisabeth Evelyn Taneh

C 111 09 113

Pembimbing:

Dr. dr. A. Armyn Nurdin, MSc

DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS KEPANITERAAN KLINIK

PADA BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2014

**PANITIA SIDANG UJIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Skripsi dengan judul “**HUBUNGAN INTAKE KALORI DENGAN INDEKS MASSA TUBUH, KADAR GULA DARAH PUASA, DAN KADAR KOLESTROL PADA CIVITAS AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN**” telah diperiksa, disetujui untuk dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada:

Hari/Tanggal : Senin / 3 Februari 2014

Waktu : 10.00 Wita

Tempat : Ruang Seminar IKM-IKK FKUH PB.622

Ketua Tim Penguji:

(Dr. dr. A. Armyan Nurdin, M.Sc)

Anggota Tim Penguji:

Anggota I

Anggota II

(Dr. dr. Sri Ramadhany, M.Kes)

(dr. Muh. Rum Rahim, M.Kes)

**BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT DAN ILMU
KEDOKTERAN KOMUNITAS FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

**“HUBUNGAN INTAKE KALORI DENGAN INDEKS MASSA TUBUH,
KADAR GULA DARAH PUASA, DAN KADAR KOLESTROL PADA
CIVITAS AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN”**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

MAKASSAR, JANUARI 2014

PEMBIMBING

(Dr. dr. A. Armyn Nurdin, MSc)

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. A. Armyn Nurdin, MSc, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk mengarahkan saya dalam menyusun skripsi ini;
2. Segenap Civitas Akademik Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan;
3. Orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral; dan
4. Sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Makassar, 14 Januari 2014

Penulis

Elisabeth Evelyn Taneh, C11109113

Andi Armyn Nurdin

**HUBUNGAN INTAKE KALORI TERHADAP INDEKS MASSA TUBUH,
KADAR GULA DARAH PUASA, DAN KADAR KOLESTROL PADA
CIVITAS AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN**

(xii + 85 halaman + 3 lampiran)

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit kardiometabolik (CMD), yaitu penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus, merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.¹ Salah satu penyakit kardiometabolik, yaitu penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian terbesar, diperkirakan 17 juta orang meninggal tiap tahunnya karena penyakit jantung koroner. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, prevalensi sindroma kardiometabolik cukup tinggi dan terus meningkat seiring bertambahnya umur.²

Tingginya angka penyakit jantung koroner sejalan dengan bergesernya perubahan pola penyakit kearah yang terkait abnormalitas metabolisme seperti obesitas, resistensi insulin, dislipidemia dan hipertensi. Obesitas berkaitan dengan berbagai komplikasi baik metabolik, endokrinologik, kardiovaskuler, bahkan diduga berkaitan dengan keganasan. Semua ini menurunkan angka harapan hidup. Perkembangan komplikasi metabolik misalnya peningkatan risiko diabetes tipe 2, dislipidemia dan penyakit kardiovaskuler.⁴

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain penelitian cross-sectional yang mana pengukuran variabel dependen dan variabel independen dilakukan pada saat yang bersamaan pada sampel yakni civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar tahun 2013.

Hasil : Melalui analisis data dengan menggunakan *pearson correlation test* dengan batas kemaknaan $p < 0.05$, didapatkan $p = 0.000$ untuk hubungan daily kalori dan indeks massa tubuh, dan $p = 0.000$ untuk hubungan intake kalori dan indeks massa tubuh yang berarti bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dan indeks massa tubuh. *Pearson's r value* bernilai positif yang berarti jika nilai intake kalori meningkat, maka nilai indeks massa tubuh juga meningkat. Didapatkan $p = 0.305$ untuk hubungan daily kalori dan kadar gula darah puasa, dan $p = 0.309$ untuk hubungan intake kalori dan kadar gula darah puasa yang berarti H_a ditolak atau dapat dikatakan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dan kadar gula darah puasa. Didapatkan $p = 0.092$ untuk hubungan daily kalori dan kolestrol total, dan $p = 0.082$ untuk hubungan antara intake kalori dan kadar kolestrol total yang berarti

H_a ditolak atau dapat dikatakan tidak terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dan kadar kolesterol total. Didapatkan $p= 0.005$ untuk hubungan antara daily kalori dan kadar kolesterol HDL, dan $p= 0.005$ untuk hubungan antara intake kalori dan kadar kolesterol HDL yang berarti H_0 ditolak atau dapat dikatakan terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dan kadar kolesterol HDL. *Pearson's r value* bernilai negatif berarti bahwa jika nilai intake kalori meningkat, maka kadar kolesterol HDL akan menurun. Didapatkan $p= 0.025$ untuk hubungan antara daily kalori dan kadar kolesterol LDL, dan $p= 0.023$ untuk hubungan antara intake kalori dan kadar kolesterol LDL yang berarti bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan terdapat hubungan yang signifikan antara intake kalori dan kadar kolesterol LDL. *Pearson's r value* bernilai positif berarti jika nilai intake kalori meningkat, maka kadar kolesterol LDL juga meningkat. Didapatkan $p= 0.009$ untuk hubungan antara daily kalori dan kadar trigliserida, dan didapatkan $p= 0.008$ untuk hubungan antara intake kalori dan kadar trigliserida yang berarti bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dan kadar trigliserida. *Pearson's r value* bernilai positif berarti bahwa jika nilai intake kalori meningkat, maka kadar trigliserida juga meningkat.

Kesimpulan : Terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dengan indeks massa tubuh (IMT) melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *pearson correlation* didapatkan $p\ value= 0.000$ untuk hubungan intake kalori dan indeks massa tubuh (dengan batas kemaknaan $p< 0.05$), dapat diartikan bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan antara intake kalori dan indeks massa tubuh.

Tidak terdapat hubungan yang signifikan antara intake kalori dengan kadar gula darah puasa melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *pearson correlation* didapatkan $p\ value= 0.309$ untuk hubungan intake kalori dan kadar gula darah puasa (dengan batas kemaknaan $p< 0.05$), yang dapat diartikan bahwa H_a ditolak atau dapat dikatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara intake kalori dan kadar gula darah puasa.

Tidak terdapat hubungan yang signifikan intake kalori dengan kadar kolesterol total) melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *pearson correlation* didapatkan $p\ value= 0.082$ untuk hubungan intake kalori dan kadar kolesterol total (dengan batas kemaknaan $p< 0.05$), dapat diartikan bahwa H_a ditolak atau dapat dikatakan bahwa tidak terdapat hubungan yang signifikan antara intake kalori dan kadar kolesterol total.

Terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dengan kadar kolesterol HDL melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *pearson correlation* didapatkan $p\ value= 0.005$ untuk hubungan intake kalori dan kadar kolesterol HDL (dengan batas kemaknaan $p< 0.05$), yang dapat diartikan bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan intake kalori dan kadar kolesterol HDL.

Terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dengan kadar kolesterol LDL melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *pearson correlation* didapatkan $p\ value= 0.023$ untuk hubungan intake kalori dan kadar

kolestrol LDL (dengan batas kemaknaan $p < 0.05$), yang dapat diartikan bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan intake kalori dan kadar kolesterol LDL.

Terdapat hubungan yang bermakna antara intake kalori dengan kadar trigliserida melalui hasil analisa data dengan menggunakan uji statistik *pearson correlation* didapatkan $p \text{ value} = 0.008$ untuk hubungan intake kalori dan kadar trigliserida (dengan batas kemaknaan $p < 0.05$), yang dapat diartikan bahwa H_0 ditolak atau dapat dikatakan bahwa terdapat hubungan intake kalori dan kadar trigliserida:

Kata Kunci : skripsi, daftar pustaka

Daftar Pustaka : 29 (2001-2013)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
PERSETUJUAN PANITIA UJIAN.....	i
PERSETUJUAN CETAK	ii
KATA PENGANTAR	iii
ABSTRAK	iv
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR TABEL	xi
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Pertanyaan Penelitian.....	2
1.4. Tujuan Penelitian.....	2
1.5. Manfaat Penelitian.....	3
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1. Penyakit Kardiometabolik.....	4
2.2. Indeks Massa Tubuh dan Obesitas.....	6
2.3. Diabetes Mellitus.....	10
2.4. Dislipidemia dan Hiperlipidemi.....	33
BAB III. KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DEFINISI OPERASIONAL	43
3.1. Kerangka Teori.....	43
3.2. Kerangka Konsep.....	44
3.3. Definisi Operasional.....	45
BAB IV. HIPOTESIS.....	48
BAB V. METODOLOGI PENELITIAN.....	49
5.1. Desain Penelitian.....	49
5.2. Waktu dan Lokasi Penelitian.....	49
5.3. Variabel Penelitian	49

5.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	50
5.5. Kriteria Seleksi.....	50
5.6. Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	51
5.7. Manajemen Penelitian.....	52
5.8. Indikator Capaian.....	52
5.9. Output Penelitian.....	52
BAB VI. HASIL PENELITIAN.....	53
6.1. Uji Univariat.....	53
6.2. Tes Distribusi.....	58
6.3. Korelasi Daily Kalori dan IMT.....	59
6.4. Korelasi Intake Kalori dan IMT.....	60
6.5. Korelasi Daily Kalori dan Gula Darah Puasa	61
6.6. Korelasi Intake Kalori dan Gula Darah Puasa	62
6.7. Korelasi Daily Kalori dan Kolestrol Total	63
6.8. Korelasi Intake Kalori dan Kolestrol Total	64
6.9. Korelasi Daily Kalori dan Kolestrol HDL	65
6.10. Korelasi Intake Kalori dan Kolestrol HDL	66
6.11. Korelasi Daily Kalori dan Kolestrol LDL	67
6.12. Korelasi Intake Kalori dan Kolestrol LDL	68
6.13. Korelasi Daily Kalori dan Trigliserida	69
6.14. Korelasi Intake Kalori dan Trigliserida	70
BAB VII. PEMBAHASAN.....	71
7.1. Korelasi Daily Kalori dan IMT.....	71
7.2. Korelasi Intake Kalori dan IMT.....	72
7.3. Korelasi Daily Kalori dan Gula Darah Puasa	73
7.4. Korelasi Intake Kalori dan Gula Darah Puasa	74
7.5. Korelasi Daily Kalori dan Kolestrol Total	75
7.6. Korelasi Intake Kalori dan Kolestrol Total	76
7.7. Korelasi Daily Kalori dan Kolestrol HDL	77
7.8. Korelasi Intake Kalori dan Kolestrol HDL	78
7.9. Korelasi Daily Kalori dan Kolestrol LDL	79
7.10. Korelasi Intake Kalori dan Kolestrol LDL	80

7.11. Korelasi Daily Kalori dan Trigliserida	81
7.12. Korelasi Intake Kalori dan Trigliserida	82
BAB VIII. KESIMPULAN DAN SARAN.....	83
8.1. Kesimpulan.....	83
8.2. Saran.....	84
DAFTAR PUSTAKA	85
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Faktor risiko dalam sindrom kardiometabolik.....	5
Gambar 2.2. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2	17
Gambar 2.3. Algoritme Pengobatan	42
Gambar 3.1. Kerangka Teori	44
Gambar 3.2. Kerangka Konsep	45
Gambar 4.1. Jadwal Pelaksanaan	49
Gambar 4.2. Alur Penelitian	51
Gambar 6.1. Grafik Scatter-dot daily kalori dan IMT	59
Gambar 6.2. Grafik Scatter-dot intake kalori dan IMT	60
Gambar 6.3. Grafik Scatter-dot daily kalori dan gula darah puasa	61
Gambar 6.4. Grafik Scatter-dot intake kalori dan gula darah puasa	62
Gambar 6.5. Grafik Scatter-dot daily kalori dan kolestrol total	63
Gambar 6.6. Grafik Scatter-dot intake kalori dan kolestrol total	64
Gambar 6.7. Grafik Scatter-dot daily kalori dan kolestrol HDL	65
Gambar 6.8. Grafik Scatter-dot intake kalori dan kolestrol HDL	66
Gambar 6.9. Grafik Scatter-dot daily kalori dan kolestrol LDL	67
Gambar 6.10. Grafik Scatter-dot intake kalori dan kolestrol LDL	68
Gambar 6.11. Grafik Scatter-dot daily kalori dan trigliserida	69
Gambar 6.12. Grafik Scatter-dot intake kalori dan trigliserida	70
Gambar 7.1. Diagram korelasi daily kalori dan IMT	71
Gambar 7.2. Diagram korelasi intake kalori dan IMT	72
Gambar 7.3. Diagram korelasi daily kalori dan gula darah puasa	73
Gambar 7.4. Diagram korelasi intake kalori dan gula darah puasa	74
Gambar 7.5. Diagram korelasi daily kalori dan kolestrol total	75
Gambar 7.6. Diagram korelasi intake kalori dan kolestrol total	76
Gambar 7.7. Diagram korelasi daily kalori dan kolestrol HDL	77
Gambar 7.8. Diagram korelasi intake kalori dan kolestrol HDL	78
Gambar 7.9. Diagram korelasi daily kalori dan kolestrol LDL	79
Gambar 7.10. Diagram korelasi intake kalori dan kolestrol LDL	80
Gambar 7.11. Diagram korelasi daily kalori dan trigliserida	81
Gambar 7.11. Diagram korelasi intake kalori dan trigliserida	82

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Kriteria sindrom kardiometabolik.....	5
Tabel 2.2. Klasifikasi Diabetes ADA dan Intoleransi Glukosa Abnormal.....	12
Tabel 2.3. Kriteria pengendalian Diabetes Melitus.....	21
Tabel 2.5. Preparat Insulin yang Tersedia.....	32
Tabel 2.6. Panduan Terapi ATP III oleh National Cholestrol Education Program.....	36
Tabel 6.1.1. Karakteristik Konsumsi Kalori Dalam kkal	53
Tabel 6.1.2. Karakteristik Konsumsi Kalori Dalam kJ	54
Tabel 6.1.3. Persentasi Status Gizi	54
Tabel 6.1.4. Karakteristik Indeks Massa Tubuh.....	54
Tabel 6.1.5. Persentasi Kadar Gula Darah Puasa	55
Tabel 6.1.6. Karakteristik Kadar Gula Darah Puasa	55
Tabel 6.1.7. Persentasi Kadar Kolestrol Total.....	55
Tabel 6.1.8. Karakteristik Kadar Kolestrol Total	56
Tabel 6.1.9. Persentasi Kadar Kolestrol HDL	56
Tabel 6.1.10. Karakteristik Kadar Kolestrol HDL	56
Tabel 6.1.11. Persentasi Kadar Kolestrol LDL	57
Tabel 6.1.12. Karakteristik Kadar Kolestrol LDL	57
Tabel 6.1.13. Persentasi Kadar Trigliserida.....	57
Tabel 6.1.14. Karakteristik Kadar Trigliserida	58
Tabel 6.2. Uji Kolomogrov-Smirnov	58
Tabel 6.3. Uji Korelasi daily kalori dan IMT	59
Tabel 6.4. Uji Korelasi intake kalori dan IMT	60
Tabel 6.5. Uji Korelasi daily kalori dan gula darah puasa	61
Tabel 6.6. Uji Korelasi intake kalori dan gula darah puasa	62
Tabel 6.7. Uji Korelasi daily kalori dan kolestrol total	63
Tabel 6.8. Uji Korelasi intake kalori dan kolestrol total	64
Tabel 6.9. Uji Korelasi daily kalori dan kolestrol HDL	65
Tabel 6.10. Uji Korelasi intake kalori dan kolestrol HDL	66
Tabel 6.11. Uji Korelasi daily kalori dan kolestrol LDL	67

Tabel 6.12. Uji Korelasi intake kalori dan kolestrol LDL	68
Tabel 6.13. Uji Korelasi daily kalori dan trigliserida	69
Tabel 6.14. Uji Korelasi intake kalori dan trigliserida	70

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Penyakit kardiometabolik (CMD), yaitu penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus, merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.¹ Salah satu penyakit kardiometabolik, yaitu penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian terbesar, diperkirakan 17 juta orang meninggal tiap tahunnya karena penyakit jantung koroner. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, prevalensi sindroma kardiometabolik cukup tinggi dan terus meningkat seiring bertambahnya umur.²

Tingginya angka penyakit jantung koroner sejalan dengan bergesernya perubahan pola penyakit kearah yang terkait abnormalitas metabolisme seperti obesitas, resistensi insulin, dislipidemia dan hipertensi. Menurut WHO, sebanyak 17,3 juta orang meninggal per tahun akibat penyakit kardiovaskular, yang 80% di antaranya berada di negara-negara dengan pendapatan per kapita yang rendah hingga menengah². Obesitas berkaitan dengan berbagai komplikasi baik metabolik, endokrinologik, kardiovaskuler, bahkan diduga berkaitan dengan keganasan. Semua ini menurunkan angka harapan hidup. Perkembangan komplikasi metabolik misalnya peningkatan risiko diabetes tipe 2, dislipidemia dan penyakit kardiovaskuler.⁴ Saat ini dikenal istilah sindrom kardiometabolik, yaitu kumpulan gejala metabolik yang saling berhubungan yang menyebabkan pasien berisiko terkena penyakit kardiovaskular.

Universitas Hasanuddin merupakan perguruan tinggi negeri terbesar di kawasan Indonesia timur dan menjadi tujuan belajar ribuan calon mahasiswa dengan beragam usia dari berbagai daerah di Indonesia. Staf pengajar dan staf administrasi merupakan civitas akademika Universitas Hasanuddin dan adalah aset yang berharga karena jumlahnya yang besar dan peranannya dalam proses pendidikan. Untuk memperoleh kinerja yang optimal dari civitas akademika ini diperlukan beberapa daya dukung, salah satunya adalah kesehatan yang

prima. Untuk itu penting diketahui faktor-faktor risiko penyakit, salah satunya penyakit diabetes mellitus dan kolesterol sehingga perlu dilakukan penelitian yang menilai petanda diabetes mellitus dan kolesterol pada civitas akademika Universitas Hasanuddin yang sepanjang pengetahuan kami belum pernah dilakukan.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang diuraikan di atas, maka diperlukan pengetahuan yang lebih mendalam tentang hubungan antara intake kalori terhadap faktor risiko penyakit kardiometabolik yakni IMT, kadar gula darah, dan kolesterol pada civitas akademik Universitas Hasanuddin.

1.3. Pertanyaan Penelitian

1. Bagaimana hubungan antara intake kalori terhadap indeks massa tubuh?
2. Bagaimana hubungan antara intake kalori terhadap kadar gula darah puasa?
3. Bagaimana hubungan antara intake kalori terhadap kadar kolesterol total?
4. Bagaimana hubungan antara intake kalori terhadap kadar kolesterol HDL?
5. Bagaimana hubungan antara intake kalori terhadap kadar kolesterol LDL?
6. Bagaimana hubungan antara intake kalori terhadap kadar trigliserida?

1.4. Tujuan Penelitian

1.4.1. Tujuan Umum

Tujuan umum dalam penelitian ini adalah untuk mengetahui hubungan antara intake kalori terhadap faktor risiko penyakit kardiometabolik

1.4.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui hubungan antara intake kalori dan indeks massa tubuh pada civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar.

2. Untuk mengetahui hubungan antara intake kalori dan kadar gula darah puasa pada civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Untuk mengetahui hubungan antara intake kalori dan kadar kolestrol total pada civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar.
4. Untuk mengetahui hubungan antara intake kalori dan kadar kolestrol HDL pada civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar.
5. Untuk mengetahui hubungan antara intake kalori dan kadar kolestrol LDL pada civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar.
6. Untuk mengetahui hubungan antara intake kalori dan kadar trigliserida pada civitas akademik Universitas Hasanuddin Makassar.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Aplikatif

1. Menyediakan informasi ilmiah yang dapat dipergunakan untuk menganalisis faktor-faktor yang terkait dengan penyakit kardiometabolik
2. Dapat dijadikan acuan untuk deteksi dini penyakit kardiometabolik di masyarakat.
3. Dapat dijadikan sebagai sumber informasi untuk peneliti selanjutnya, antara lain penelitian upaya preventif untuk pencegahan penyakit kardiometabolik.

1.5.2. Manfaat Teoritis

Sebagai sarana bagi peneliti untuk memperdalam ilmu dan pengalaman dalam melakukan penelitian kesehatan secara khusus mengenai hubungan intake kalori terhadap indeks massa tubuh, kadar gula darah dan kolestrol.

1.5.3. Manfaat Metodologis

Sebagai acuan bagi peneliti-peneliti selanjutnya yang ingin melakukan penelitian mengenai hubungan intake kalori terhadap indeks massa tubuh, risiko diabetes mellitus dan kolestrol.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Penyakit Kardiometabolik

Penyakit kardiometabolik (CMD), yaitu penyakit kardiovaskular dan diabetes mellitus, merupakan penyebab penting morbiditas dan mortalitas di seluruh dunia.¹ Salah satu penyakit kardiometabolik, yaitu penyakit jantung koroner merupakan penyebab kematian terbesar, diperkirakan 17 juta orang meninggal tiap tahunnya karena penyakit jantung koroner. Berdasarkan beberapa penelitian sebelumnya, prevalensi sindroma kardiometabolik cukup tinggi dan terus meningkat seiring bertambahnya umur.²

Terdapat beberapa faktor risiko terjadinya penyakit jantung koroner menurut The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III) yang memerlukan intervensi segera, yakni:³

- Laki-laki usia lebih dari 45 tahun, atau perempuan lebih dari 55 tahun
- Adanya riwayat keluarga menderita penyakit jantung koroner
- Perokok aktif
- Hipertensi: tekanan darah >140/90
- Kadar kolestrol HDL rendah (<40 mg/dl)
- Kadar kolestrol LDL tinggi

Tingginya angka penyakit jantung koroner sejalan dengan bergesernya perubahan pola penyakit kearah yang terkait abnormalitas metabolisme seperti obesitas, resistensi insulin, dislipidemia dan hipertensi. Menurut WHO, sebanyak 17,3 juta orang meninggal per tahun akibat penyakit kardiovaskular, yang 80% di antaranya berada di negara-negara dengan pendapatan per kapita yang rendah hingga menengah.² Obesitas berkaitan dengan berbagai komplikasi baik metabolik, endokrinologik, kardiovaskuler, bahkan diduga berkaitan dengan keganasan. Semua ini menurunkan angka harapan hidup. Perkembangan komplikasi metabolik misalnya peningkatan risiko diabetes tipe 2, dislipidemia dan penyakit kardiovaskuler.⁴ Saat ini dikenal istilah sindrom kardiometabolik,

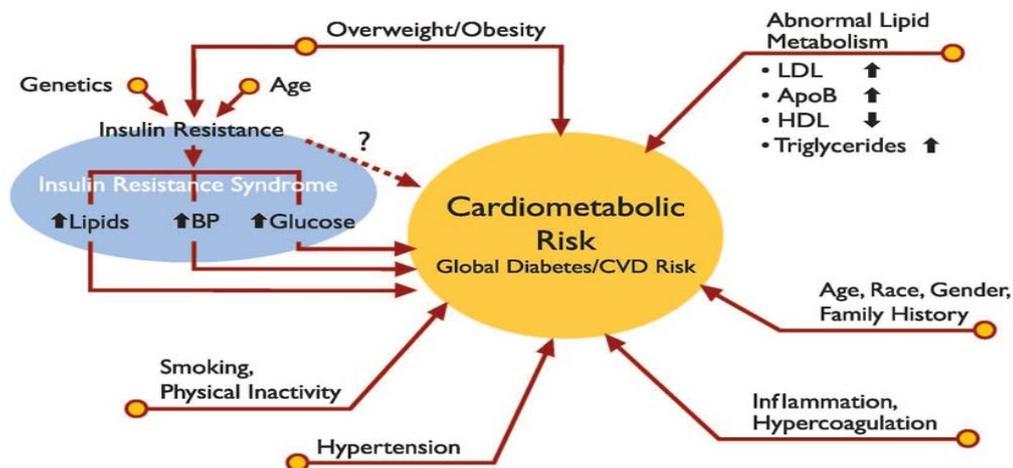
yaitu kumpulan gejala metabolik yang saling berhubungan yang menyebabkan pasien berisiko terkena penyakit kardiovaskular.

Kriteria sindrom kardiometabolik berdasarkan kriteria National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol sebagai berikut :⁵

	NCEP ATP III	WHO
1. Fasting blood glucose	≥100 mg/dL	IFG/IGT/T2DM
2. Abdominal obesity		
Men	>102 cm WC	>0.90 WHR (or BMI ≥30 kg/m ²)
Women	>88 cm WC	>0.85 WHR (or BMI ≥30 kg/m ²)
3. Triglycerides	≥150 mg/dL	≥1.7 mmol/L
4. HDL-cholesterol		
Men	<40 mg/dL	<0.9 mmol/L
Women	<50 mg/dL	<1.0 mmol/L
5. Blood pressure	≥130/85 mm Hg	≥140/90 mm Hg
6. Microalbuminuria	-	Yes

Tabel 2.1. Kriteria sindrom kardiometabolik

Obesitas terkait dengan terjadinya resistensi insulin dan diabetes.. Hal ini telah diteliti pada beberapa penelitian eksperimental.⁶



Gambar 2.1. Faktor risiko sindrom kardiometabolik¹

2.2. Indeks Massa Tubuh dan Obesitas

Diperkirakan setidaknya terdapat 1 milyar orang yang overweight di dunia, dan lebih dari 300 juta adalah obesitas secara klinis. Di Amerika Serikat, 60% dari orang dewasa menderita overweight dan obesitas, dan angka obesitas pada anak-anak dan dewasa muda juga meningkat secara drastis. Karena prevalensinya yang tinggi dan terus meningkat, obesitas dianggap telah menjadi pandemi. Hal ini didukung oleh kebiasaan diet tinggi energi, dan gaya hidup yang kurang aktivitas.⁸

The American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), dan The Obesity Society (TOS) berkolaborasi dengan National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) mengeluarkan guidelines untuk manajemen overweight dan obesitas untuk orang dewasa.⁸

Sebagai tambahan dalam strategi diet untuk penurunan berat badan dan konseling intervensi gaya hidup sehat karena risiko penyakit kardiovaskular, diabetes tipe 2, dan semua penyebab kematian, ACC/AHA/TOS merekomendasikan dalam memajemen overweight dan dewasa obes untuk mengikuti hal berikut:⁸

1. Mengikuti pemeriksaan rutin, melakukan pengukuran Indeks Massa Tubuh (IMT) (kg/m^2) (dan lingkar pinggang pada orang yang overweight ataupun obesitas) sebagai langkah skrining awal untuk mengidentifikasi individu yang memerlukan konseling untuk penurunan berat badan.
2. Menggunakan standar Indeks Massa Tubuh (IMT) yakni $25\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ untuk mengidentifikasi overweight dan standar Indeks Massa Tubuh (IMT) yakni $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ untuk mengidentifikasi obesitas
3. Menganjurkan pasien dengan $\text{IMT} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ dengan setidaknya 1 komorbiditas yang berhubungan dengan obesitas (misal, peningkatan lingkar pinggang, hipertensi, hiperlipidemia, hiperglikemia) untuk menurunkan berat badan
4. Menganjurkan untuk menurunkan berat badan pada laki-laki dengan lingkar perut ≥ 40 inci dan pada perempuan dengan lingkar pinggang ≥ 35 inci
5. Pendekatan paling efektif dalam menurunkan berat badan meliputi perubahan gaya hidup, seperti melakukan diet, aktivitas fisik, dan konseling perilaku.

6. Operasi bariatric dibutuhkan pada pasien dengan $IMT \geq 40 \text{ kg/m}^2$ atau $IMT \geq 35 \text{ kg/m}^2$ yang disertai dengan setidaknya 1 faktor komorbiditas yang berhubungan dengan obesitas.

Obesitas merupakan faktor risiko penting dalam penyebab penyakit kardiometabolik, termasuk diabetes, hipertensi, dislipidemia, dan coronary heart disease (CHD). Beberapa institusi nasional dan internasional, termasuk World Health Organization (WHO) dan the National Institutes of Health (NIH) telah membuat sebuah guidelines untuk mengklasifikasikan status berat badan berdasarkan pada Indeks Massa Tubuh (IMT). Data dari studi epidemiologi menunjukkan korelasi langsung antara IMT dan beberapa risiko timbulnya komplikasi medis dan mortality rate. Laki-laki dan perempuan dengan indeks massa tubuh $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ dianggap mengalami obesitas dan pada umumnya memiliki risiko yang lebih tinggi untuk mengalami gangguan kesehatan dibandingkan yang dianggap overweight ($IMT 25-29,9 \text{ kg/m}^2$) atau yang dianggap normal ($IMT 18,5-24,9 \text{ kg/m}^2$). Oleh karena itu, IMT telah menjadi gold standard dalam mengidentifikasi pasien yang mengalami peningkatan risiko gangguan kesehatan akibat adiposa.⁹

Walau terdapat beberapa klasifikasi dan definisi dari tingkatan obesitas, klasifikasi yang paling sering digunakan adalah klasifikasi dari the World Health Organization (WHO), yang didasarkan pada indeks massa tubuh (IMT). Standar WHO adalah sebagai berikut:⁸

- Grade 1 overweight (seringkali disebut overweight)- $IMT 25-29,9 \text{ kg/m}^2$
- Grade 2 overweight (seringkali disebut obesitas)- $IMY 30-39,9 \text{ kg/m}$
- Grade 3 overweight (seringkali disebut severe atau morbid obesitas)- $IMT \geq 40 \text{ kg/m}^2$

Klinisi juga harus dapat mengetahui apakah pasien memiliki faktor komorbiditas berkaitan dengan obesitas, yaitu:⁸

- Respirasi - *Obstructive sleep apnea*, predisposisi terjadinya infeksi respiratorik, peningkatan insidens asma bronkhial, dan sindrom Picwickian (sindrom hipoventilasi obesitas)
- Malignansi – Berhubungan dengan endometerium, prostat, kolon, payudara, empedu, dan kemungkinan kanker paru.
- Psikologi – stigma sosial dan depresi
- Kardiovaskular – Penyakit arteri koroner, hipertensi esensial, hipertrofi ventrikel kiri, cor pulmonale, kardiomiopati terkait obesitas, aterosklerosis, dan hipertensi pulmoner
- Sistem saraf pusat – stroke, hipertensi idiopatik intrakranial
- Obstetrik dan perinatal – hipertensi terkait kehamilan, makrosomia fetal, dan distosia pelvis
- Operasi – peningkatan risiko operasi dan komplikasi post-operatif, termasuk infeksi luka, pneumonia post-operatif, thrombosis vena dalam, dan emboli paru.
- Pelvis – stres inkontinensia
- Gastrointestinal – gangguan empedu (kolesistitis, kolelitiasis)
- Ortopedik- osteoarthritis, coxa vera
- Metabolik – diabetes mellitus tipe 2, prediabetes, sindrom metabolik, dan dislipidemia
- Reproduksi (wanita) – anovulasi, pubertas dini, infertilitas, hiperandrogenisme, polycystic ovarium
- Reproduksi (pria) – hypogonadotropic hypogonadism
- Kutaneus – Intertrigo, peningkatan risiko selulitis dan karbunkel
- Ekstremitas – edema limfe dan/atau vena ekstremitas bawah
- Lain-lain – penurunan mobilitas dan kesulitan dalam memelihara kebersihan diri

Obesitas merupakan salah satu faktor risiko utama terjadinya diabetes mellitus tipe 2 dan merupakan komponen sentral terjadinya sindrom metabolik. Oleh karena itu, peningkatan prevalensi obesitas turut berkaitan erat dengan peningkatan prevalensi diabetes mellitus tipe 2 dan sindrom metabolik. Untuk saat ini diperkirakan terdapat setidaknya 171 juta individu (>2,8% dari populasi dunia) yang menderita diabetes, dan diperkirakan akan mengalami peningkatan hingga 366 juta (4,4% dari populasi dunia) akan menderita diabetes pada tahun 2030. Di Amerika Serikat diperkirakan setidaknya 20,8 juta individu (7% dari populasi) telah menderita diabetes pada tahun 2005.¹⁰

Distribusi lemak tubuh juga merupakan faktor risiko yang penting dalam menyebabkan penyakit berkaitan dengan obesitas. Lemak abdominal berlebih (yang dikenal juga sebagai *upper-body fat*) dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiometabolik. Namun begitu, pengukuran yang pasti untuk lemak abdominal membutuhkan teknik radio-imaging yang mahal. Oleh karena itu, lingkar pinggang lebih sering digunakan sebagai penanda massa lemak abdominal, karena lingkar pinggang berkorelasi dengan massa lemak abdominal (subkutaneus dan intraabdominal) dan diasosiasikan dengan risiko penyakit kardiometabolik. Laki-laki dengan lingkar pinggang ≥ 40 inci (102 cm) dan perempuan dengan lingkar pinggang ≥ 35 inci (88 cm), dianggap mengalami peningkatan risiko penyakit kardiometabolik.⁹

Sindrom metabolik merupakan salah satu abnormalitas kardiometabolik yang meningkatkan risiko individu untuk menderita diabetes mellitus, coronary heart disease (CHD), dan cardiovascular disease (CVD). Komponen inti dari sindrom metabolik adalah intoleransi glukosa atau diabetes, obesitas, hipertensi, dan dislipidemia terutama hipertrigliseridemia dan kadar kolesterol HDL (HDL-C) yang rendah.¹⁰

Bagi individu dengan IMT 25-28,9 kg/m², risiko relatif dari penyakit jantung koroner adalah 1,72. Risiko terjadinya penyakit jantung koroner akan meningkat seiring dengan peningkatan IMT; dengan IMT lebih dari 33 kg/m², risiko relatif menjadi 3,44. Hal yang sama juga terjadi pada hubungan antara obesitas dan terjadinya stroke atau gagal jantung kronik.⁸

Secara keseluruhan, obesitas diperkirakan meningkatkan mortality rate kardiovaskular hingga 4 kali lipat dan mortality rate terkait kanker menjadi 2 kali lipat. Dalam suatu kelompok, orang dengan severe obesitas memiliki 6 hingga 12 kali lipat peninggian dalam semua mortality rate. Namun begitu, kematian berkaitan dengan obesitas secara pasti masih diperdebatkan. Hingga saat ini masih menjadi perdebatan mengenai apakah obesitas merupakan penyebab kematian kedua setelah merokok.⁸

Bagi orang dengan severe obesitas ($IMT \geq 40 \text{ kg/m}^2$), angka harapan hidup menurun hingga 20 tahun pada pria dan sekitar 5 tahun pada wanita. Penyebab reduksi terbesar angka harapan hidup pada pria adalah karena tingginya prevalensi android (misal, abdominal) obesitas dan secara biological memiliki presentasi lemak tubuh yang lebih tinggi disbanding perempuan. Risiko dari kematian premature bahkan lebih tinggi pada pasien penderita obesitas yang merokok.⁸

2.3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah keadaan hiperglikemia kronik disertai berbagai kelainan metabolik akibat sebagai akibat dari defek insulin, kerja insulin atau keduanya yang membutuhkan penanganan medis untuk mencegah terjadinya komplikasi kronik pada mata, ginjal, saraf, dan pembuluh darah. Penderita diabetes cenderung memiliki prevalensi, prematuritas, dan keparahan aterosklerosis koroner yang lebih tinggi. Diabetes mellitus menginduksi hiperkolestrolemia dan secara bermakna meningkatkan kemungkinan timbulnya aterosklerosis. Diabetes mellitus juga berkaitan dengan proliferasi sel otot polos dalam pembuluh darah arteri koroner; sintesis kolestrol, trigliserida, dan fosfolipid; peningkatan kadar LDL-C; dan kadar HDL-C yang rendah. Penyakit ateromatosa difus luas yang dijumpai pada pasien-pasien ini diyakini berkaitan dengan proliferasi otot polos.^{11,12,13,14}

Diperkirakan sekitar 30 juta orang diseluruh dunia didiagnosa dengan diabetes pada tahun 1985, dan pada tahun 2000, angka ini meningkat dan

mencapai 150 juta, lalu pada tahun 2012, *The Internasional Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan setidaknya terdapat 371 juta orang yang menderita diabetes. Dan angka ini diperkirakan akan terus meningkat hingga 552 juta (atau 1 dari 10 orang dewasa) akan menderita diabetes pada tahun 2030. Diabetes merupakan penyebab kematian ketiga tertinggi di Amerika Serikat dan merupakan penyebab utama kebutaan pada orang dewasa akibat retinopati diabetik. Pada usia yang sama, penderita diabetes paling sedikit 2,5 kali lebih sering terkena serangan jantung dibandingkan dengan mereka yang tidak menderita diabetes.^{15,16}

Kurang lebih sekitar tujuh puluh lima persen penderita diabetes pada akhirnya meninggal diakibatkan oleh penyakit vaskular. Serangan jantung, gagal ginjal, stroke dan gangrene adalah komplikasi yang paling sering terjadi. Selain itu, kematian fetus intra uterine pada wanita yang menderita diabetes tidak terkontrol juga meningkat. Dampak ekonomi pada diabetes jelas terlihat berakibat pada biaya pengobatan dan hilangnya pendapatan, selain konsekuensi finansial karena banyaknya komplikasi seperti kebutaan dan penyakit vaskular.^{15,16}

Karbohidrat terdapat dalam berbagai bentuk, termasuk gula sederhana atau monosakarida, dan unit-unit kimia yang kompleks, seperti disakarida dan polisakarida. Karbohidrat yang sudah ditelan akan dicerna menjadi monosakarida dan diabsorpsi, terutama dalam duodenum dan jejunum proksimal. Sesudah diabsorpsi, kadar glukosa darah akan meningkat untuk sementara waktu dan akhirnya akan kembali lagi ke kadar semula. Pengaturan fisiologis kadar glukosa darah sebagian besar bergantung pada hati yang mengekstraksi glukosa, menyintesis glikogen, dan melakukan glikogenolisis. Dalam jumlah yang lebih sedikit, jaringan perifer-otot dan adiposa- juga mempergunakan ekstrak glukosa sebagai sumber energy sehingga jaringan ini ikut berperan dalam mempertahankan kadar glukosa darah.¹⁶

Jumlah glukosa yang diambil dan dilepaskan oleh hati dan yang digunakan oleh jaringan-jaringan perifer bergantung pada keseimbangan fisiologis beberapa hormon yaitu hormon yang merendahkan kadar glukosa dan hormon yang meningkatkan kadar glukosa darah. Insulin merupakan hormon yang menurunkan glukosa darah, dibentuk oleh sel-sel beta pulau Langerhans pankreas. Hormon

yang meningkatkan kadar glukosa darah antara lain glucagon yang disekresi sel-sel alfa pulau Langerhans, epinefrin yang disekresi medulla adrenal dan jaringan kromafin lain, glukokortikoid yang disekresi oleh korteks adrenal, dan *growth hormone* yang disekresi oleh kelenjar hipofisis anterior. Glukagon, epinefrin, glukokortikoid, dan *growth hormone*, membentuk suatu pelawan mekanisme regulator yang mencegah timbulnya hipoglikemia akibat pengaruh insulin.¹⁶

Gangguan toleransi glukosa dapat diklasifikasikan menjadi 4, yaitu: Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2, Diabetes Melitus tipe lain dan Diabetes Melitus gestasional. Dimana Diabetes Melitus Tipe 1, Diabetes Melitus Tipe 2 merupakan yang tersering dijumpai. Dua kategori lain dari toleransi glukosa abnormal adalah gangguan toleransi glukosa dan gangguan glukosa puasa.^{12,13,16}

Klasifikasi Diabetes ADA dan Intoleransi Glukosa Abnormal
<ol style="list-style-type: none"> 1. Diabetes Melitus <ol style="list-style-type: none"> a. Tipe 1 <ol style="list-style-type: none"> 1) Autoimun 2) Idiopatik b. Tipe 2 2. Diabetes Melitus kehamilan 3. Tipe spesifik lain <ol style="list-style-type: none"> a. Cacat genetik fungsi sel beta : MODY b. Cacat genetik kerja insulin : sindrom resistensi insulin berat c. Endokrinopati : Sindrom Cushing, akromegali d. Penyakit eksokrin pankreas e. Obat atau diinduksi zat kimia f. Infeksi 4. Gangguan toleransi glukosa 5. Gangguan glukosa puasa

Tabel 2.2. Klasifikasi Diabetes ADA dan Intoleransi Glukosa Abnormal¹⁶

Diabetes Melitus Tipe 1 dulu dikenal sebagai tipe *juvenile-onset* dan tipe dependen insulin merupakan penyakit kronik yang ditandai oleh ketidak mampuan tubuh untuk menghasilkan insulin sebagai akibat dari dekstruksi sel beta pankreas akibat autoimun. Diabetes Melitus tipe ini paling sering dijumpai pada anak, namun penyakit ini juga dapat berkembang pada usia dewasa yaitu pada akhir usia 30 atau awal usia 40. Insidens Diabetes Melitus tipe 1 sebanyak 30.000 kasus baru setiap tahunnya dan dapat dibagi dalam dua subtipe, yaitu autoimun, akibat disfungsi autoimun dengan kerusakan sel beta dan idiopatik, tanpa bukti adanya autoimun dan tidak diketahui sumbernya. Subtipe ini lebih sering timbul pada etnik keturunan Afrika-Amerika dan Asia. Diabetes Melitus tipe 1 adalah penyakit autoimun yang ditentukan secara genetik dengan gejala-gejala yang pada akhirnya menuju proses bertahap proses perusakan imunologik sel-sel yang memproduksi insulin. Individu yang peka secara genetik nampaknya memberi respon terhadap kejadian-kejadian pemicu yang diduga berupa infeksi virus, dengan memproduksi autoantibodi terhadap sel-sel beta, yang akan mengakibatkan kurangnya sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa. Bukti untuk determinan genetik Diabetes Melitus tipe 1 adalah adanya kaitan dengan tipe-tipe histokompatibilitas (*human leukocyte antigen [HLA]*) spesifik. Tipe dari gen histokompatibilitas yang berkaitan dengan Diabetes Melitus tipe 1 (DW3 dan DW4) adalah yang memberi kode kepada protein-protein yang berperan penting dalam interaksi monosit-limfosit. Protein-protein ini mengatur respon sel T yang merupakan bagian yang normal dari respon imun. Jika terjadi kelainan, fungsi limfosit T yang terganggu akan berperan penting dalam patogenesis perusakan sel pulau Langerhans. Juga terdapat bukti adanya peningkatan antibodi-antibode terhadap sel-sel pulau Langerhans yang ditujukan terhadap komponen antigenik tertentu dari sel beta. Kejadian pemicu yang menentukan proses autoimun pada individu yang peka secara genetik dapat berupa infeksi virus coxsackie B4 atau gondongan atau virus lain. Epidemi Diabetes Melitus tipe 1 awitan baru telah diamati pada saat-saat tertentu dalam setahun pada anggota-anggota dari sekelompok sosial yang sama. Obat-obat tertentu yang diketahuin dapat memicu penyakit autoimun lain juga dapat memulai proses autoimun pada pasien-pasien Diabetes Melitus tipe 1. Antibodi sel-sel Langerhans memiliki presentasi yang tinggi pada pasien dengan

Diabetes Melitus tipe 1 awitan baru dan memberikan bukti yang kuat adanya mekanisme autoimun pada patogenesis penyakit. Penapisan imunologik dan pemeriksaan sekresi insulin pada orang-orang dengan risiko tinggi terhadap Diabetes Melitus tipe 1 akan memberi jalan bagi obat imunosupresif dini yang dapat menunda awitan manifestasi klinis defisiensi insulin.^{13,16,17}

Diabetes Melitus tipe 2 dulu dikenal sebagai tipe dewasa atau tipe onset maturitas dan tipe nondependen insulin yang mana ditandai dengan hiperglikemia yang merupakan hasil dari kombinasi dari defek sekresi insulin dan adanya resistensi insulin. Insidens Diabetes Melitus tipe 2 sebesar 650.000 kasus baru tiap tahunnya. Pada pasien-pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2, penyakitnya memiliki pola familial yang kuat. Indeks untuk Diabetes Melitus tipe 2 pada kembar monozigot hampir 100%. Risiko berkembangnya Diabetes Melitus tipe 2 pada saudara kandung mendekati 40% dan 33% untuk anak cucunya. Transmisi genetik adalah paling kuat dan contoh terbaik terdapat dalam Diabetes Melitus awitan dewasa muda (MODY), yaitu suatu sub tipe penyakit diabetes yang diturunkan dengan pola autosomal dominan. Jika orang tua menderita Diabetes Melitus tipe 2, rasio diabetes dan nondiabetes pada anak adalah 1:1, dan sekitar 90% pasti membawa (carrier) Diabetes Melitus tipe 2. Diabetes Melitus tipe 2 ditandai dengan kelainan sekresi insulin serta kerja insulin. Pada awalnya tampak terdapat resistensi dari sel-sel sasaran terhadap kerja insulin. Insulin mula-mula mengikat diri kepada reseptor-reseptor permukaan sel tertentu, kemudian terjadi reaksi intraselular yang menyebabkan mobilisasi pembawa GLUT 4 glukosa dan meningkatkan transpor glukosa menembus membran sel. Pada pasien-pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2 terdapat kelainan dalam pengikatan insulin reseptor. Kelainan ini dapat disebabkan oleh berkurangnya jumlah tempat reseptor pada membran sel yang selnya responsif terhadap insulin atau akibat ketidaknormalan reseptor insulin intrinsik. Akibatnya, terjadi penggabungan abnormal antara kompleks reseptor insulin dengan sistem transpor glukosa. Ketidaknormalan postreseptor dapat mengganggu kerja insulin. Pada akhirnya, timbul kegagalan sel beta dengan menurunnya jumlah insulin yang beredar dan tidak lagi memadai untuk mempertahankan euglikemia. Sekitar 80% pasien Diabetes Melitus tipe 2 mengalami obesitas. Karena obesitas berkaitan dengan

resistensi insulin, maka kelihatannya akan timbul kegagalan toleransi glukosa yang menyebabkan Diabetes Melitus tipe 2. Pengurangan berat badan seringkali dikaitkan dengan perbaikan dalam sensitivitas insulin dan pemulihan toleransi glukosa.^{13,16,17}

Sementara itu, Diabetes Melitus tipe lain dapat disebabkan karena defek genetik pada fungsi sel beta seperti yang dikenali pada MODY, defek genetik pada kerja insulin yang menyebabkan sindrom resistensi insulin berat dan akantosis nekrotik, penyakit pada eksokrin pankreas yang menyebabkan pankreatitis kronik, penyakit endokrin seperti sindrom Cushing dan akromegali, infeksi, dan yang disebabkan oleh pemakaian obat-obatan atau zat kimia. MODY memiliki prevalensi familial yang tinggi dan bermanifestasi sebelum usia 14 tahun. Pasien seringkali obesitas dan resisten terhadap insulin. Kelainan genetik telah dikenali dengan baik dalam empat bentuk mutasi dan fenotif yang berbeda (MODY 1, MODY 2, MODY 3, MODY 4).^{13,16}

Diabetes Melitus gestasional merupakan diabetes yang didiagnosa pada saat kehamilan. Diabetes Melitus gestasional mempengaruhi 4% dari semua kehamilan. Adapun faktor risiko terjadinya Diabetes Melitus gestasional, yaitu:^{13,16}

- Usia
- Etnik
- Obesitas
- Multiparitas
- Riwayat keluarga
- Dan riwayat diabetes melitus gestasional terdahulu.

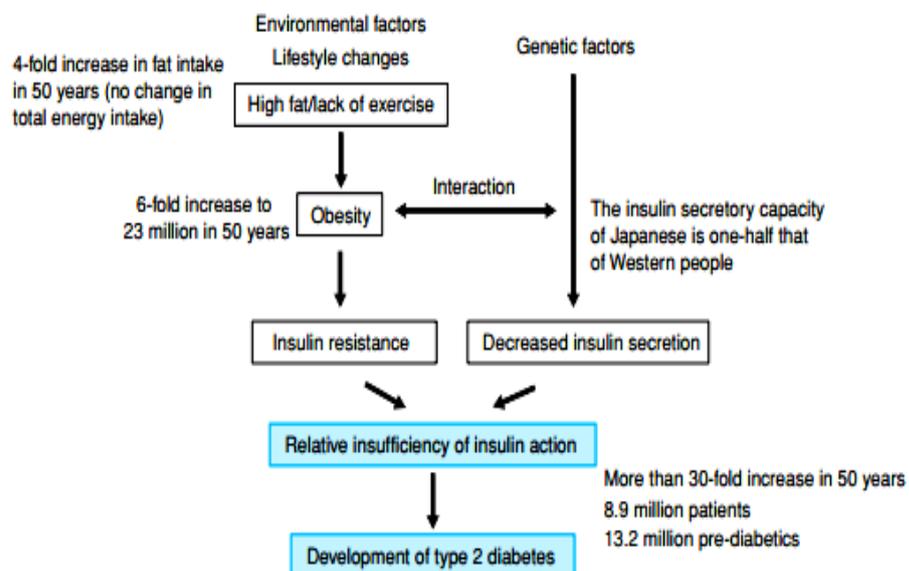
Karena terjadi peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, maka kehamilan adalah suatu keadaan diabetogenik. Pasien-pasien yang mempunyai predisposisi diabetes secara genetik mungkin akan memperlihatkan intoleransi glukosa atau manifestasi klinis diabetes

pada kehamilan. Kriteria diagnosis biokimia Diabetes Melitus gestasional yang dianjurkan adalah kriteria yang diusulkan oleh O'Sullivan dan Mahan (1973). Menurut kriteria ini, Diabetes Melitus gestasional terjadi apabila dua atau lebih dari nilai berikut ini ditemukan atau dilampaui sesudah pemberian 75 g glukosa oral: puasa, 105 mg/dL; 1 jam, 190 mg/dL; 2 jam, 165 mg/dL; 3 jam 145 mg/dL. Pengenalan diabetes seperti ini penting karena penderita berisiko tinggi terhadap morbiditas dan mortalitas perinatal dan mempunyai frekuensi kematian janin viabel yang lebih tinggi. Kebanyakan perempuan hamil harus menjalani penapisan untuk diabetes selama usia kehamilan 24 hingga 28 minggu.¹⁶

Pasien dengan gangguan toleransi glukosa tidak dapat memenuhi kriteria Diabetes Melitus, tetapi tes toleransi glukosanya memperlihatkan kelainan. Pasien-pasien ini asimtomatis. Beberapa pasien dengan gangguan toleransi glukosa mungkin menderita keadaan lain yang mungkin bertanggung jawab atas diabetes tipe sekunder. Pada individu lain, gangguan toleransi glukosa mungkin menunjukkan adanya diabetes dalam stadium dini. Mereka ini tidak digolongkan sebagai penderita diabetes, tetapi dianggap berisiko lebih tinggi terhadap diabetes dibandingkan dengan masyarakat umum. Beberapa diantaranya mungkin tetap dalam golongan ini sampai betahun-tahun lamanya. Banyak yang akan kembali spontan pada toleransi glukosa normal, tetapi setiap tahunnya 1% hingga 5% dari mereka dengan gangguan toleransi glukosa dapat berlanjut menjadi diabetes. Meskipun pasien dengan gangguan toleransi glukosa secara klinis tidak menderita komplikasi mikroangiopati retina dan ginjal yang nyata, tetapi dari hasil penyelidikan ternyata mereka memperlihatkan kecenderungan yang meningkat pada penyakit arteria, kelainan elektrokardiografi, dan kematian akibat penyakit jantung atau peningkatan kepekaan terhadap penyakit aterosklerosis. Intervensi yang tepat antara lain dengan restriksi kalori dan mengurangi berat badan pada penderita yang obesitas, dapat memperbaiki toleransi glukosa dan mungkin mengurangi terjadinya komplikasi. Gangguan glukosa puasa ditetapkan dengan nilai 110 (diatas batas normal) dan 126 mg/100ml. Pasien-pasien dengan gangguan glukosa puasa juga meningkat risikonya terhadap diabetes dan komplikasi akibat gangguan toleransi glukosa.¹⁶

Ada bukti yang menunjukkan bahwa etiologi Diabetes Melitus bermacam-macam. Meskipun berbagai lesi dengan jenis yang berbeda akhirnya akan mengarah pada insufisiensi insulin, tetapi determinan genetik biasanya memegang peranan penting pada mayoritas penderita Diabetes Melitus.¹⁶

Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 1 diakibatkan oleh destruksi dari sel beta pankreas, dimana hal ini menyebabkan penurunan sekresi insulin sampai akhirnya ketersediaan insulin tidak lagi adekuat untuk mempertahankan kadar gula darah yang normal. Setelah 80-90% dari sel beta rusak, hiperglikemia mulai berkembang dan akhirnya dapat didiagnosa sebagai diabetes. Sementara itu, Diabetes Melitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dari faktor genetik yang berhubungan dengan gangguan sekresi insulin dan resistensi insulin serta faktor lingkungan seperti obesitasm kurangnya olahraga, stress dan penuaan. Gangguan sekresi insulin adalah penurunan respon terhadap glukosa, yang mana diamati sebelum terjadinya onset klinis penyakit. Lebih spesifik, gangguan toleransi glukosa disebabkan oleh penurunan sekresi insulin respon glukosa tahap awal, dan penurunan sekresi insulin tambahan setelah makan yang menyebabkan hiperglikemia postprandial. Resistensi insulin adalah suatu kondisi dimana insulin dalam tubuh tidak melakukan kerja yang proporsional terhadap konsentrasi glukosa dalam darah.^{17,18,19}



Gambar 2.2. Etiologi dan Patofisiologi Diabetes Melitus tipe 2¹⁷

Adapun faktor risiko untuk Diabetes Melitus tipe 1 masih dalam penelitian. Namun, jika memiliki anggota keluarga yang menderita Diabetes Melitus tipe 1, maka kemungkinan untuk menderita Diabetes Melitus tipe 1 juga akan cenderung meningkat. Sementara itu, menurut *American Diabetes Association*, Diabetes Melitus tipe 2 memiliki faktor risiko sebagai berikut:^{13,18,19}

- Pernah menderita prediabetes, atau Toleransi Glukosa Terganggu
- Usia 45 tahun atau lebih
- Memiliki riwayat keluarga menderita diabetes
- Mengalami kelebihan berat badan
- Kurang aktifitas fisik
- Menderita Hipertensi
- Memiliki kadar HDL yang rendah
- Wanita yang mengalami Diabetes Melitus gestasional, atau melahirkan bayi diatas 4 kg

Manifestasi klinis Diabetes Melitus diakitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien-pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah makan karbohidrat. Jika hiperglikemianya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan diuresis osmotik yang meningkatkan pengeluaran urin dan timbul rasa haus. Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami keseimbangan kalori negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan kalori. Pasien mengeluh lelah dan mengantuk.^{16,20}

Pasien dengan Diabetes Melitus tipe 1 sering memperlihatkan awitan gejala yang eksplosif dengan polidipsia, poliuria, turunnya berat badan, polifagia, lemah, somnolen yang terjadi selama beberapa hari atau beberapa minggu. Pasien

dapat menjadi sakit berat dan timbul ketoasidosis, serta dapat meninggal kalau tidak mendapatkan pengobatan segera. Terapi insulin biasanya diperlukan untuk mengontrol metabolisme dan umumnya penderita peka terhadap insulin, Sebaliknya, pasien dengan Diabetes Melitus tipe 2 mungkin sama sekali tidak memperlihatkan gejala apapun, dan diagnosis hanya dibuat berdasarkan pemeriksaan darah di laboratorium dan melakukan tes toleransi glukosa. Pada hiperglikemia yang lebih berat, pasien tersebut mungkin menderita polidipsia, poliuria, lemah dan somnolen. Biasanya mereka tidak mengalami ketoasidosis karena pasien ini tidak defisiensi insulin secara absolut namun hanya relatif. Sejumlah insulin tetapu disekresi dan masih cukup untuk menghambat ketoasidosis. Kalau hiperglikemia berat dan pasien tidak berespons terhadap terapi diet, atau terhadap obat-obat hipoglikemik oral, mungkin diperlukan terapi insulin untuk menormalkan kadar glukosanya. Pasien ini biasanya memperlihatkan kehilangan sensitivitas perifer terhadap insulin. Kadar insulin pada pasien sendiri mungkin berkurang, normal atau malahan tinggi, tetapi tidak memadai untuk mempertahankan kadar glukosa darah normal. Penderita juga resisten terhadap insulin eksogen.¹⁶

Adapun diagnosa Diabetes Melitus harus didasarkan atas pemeriksaan kadar glukosa darah, tidak dapat ditegakan hanya atas dasar adanya glukosuria saja. Dalam menentukan diagnosa Diabetes Melitus harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosa Diabetes Melitus, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah kapiler.²⁰

PERKENI membagi alur diagnosis Diabetes Melitus menjadi dua bagian besar bedasarkan ada tidaknya gejala khas Diabetes Melitus. Gejala khas Diabetes Melitus terdiri dari poliuriam polidipsia, polifagia dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas diantaranya lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas Diabetes Melitus, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun

apabila tidak ditemukan gejala khas Diabetes Melitus, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal.²⁰

Kriteria diagnosis Diabetes Melitus, yaitu:²⁰

1. Gejala klasik Diabetes Melitus + GDS \geq 200 mg/dL
2. Gejala klasik Diabetes Melitus + GDP \geq 126 mg/dL
3. TTGO \geq 200 mg/dL

Dalam jangka pendek penatalaksanaan Diabetes Melitus bertujuan untuk menghilangkan keluhan/gejala Diabetes Melitus. Sedangkan tujuan jangka panjang adalah untuk mencegah komplikasi. Tujuan tersebut dilaksanakan dengan cara menormalkan kadar glukosa, lipid, dan insulin. Untuk mempermudah tercapainya tujuan tersebut kegiatan dilaksanakan dalam bentuk pengelolaan pasien secara holistik dan mengerjakan kegiatan mandiri. Kriteria pengendalian Diabetes Melitus dapat dilihat pada tabel 2. Untuk pasien berumur 60 tahun ke atas, sasaran glukosa darah lebih tinggi daripada biasa (puasa < 150 mg/dl dan sesudah makan < 200 mg/dl).^{16,21}

	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah plasma vena (mg/dl)			
- Puasa	80-109	110-139	> 140
- 2 jam	110-159	160-199	> 200
HbA1c (%)	4-6	6-8	> 8
Kolesterol total (mg/dl)	< 200	200-239	> 240
Kolesterol LDL (mg/dl)			
- Tanpa PJK	< 130	130-159	\geq 160
- Dengan PJK	< 100	100-129	\geq 130
Kolesterol HDL (mg/dl)	> 45	35-45	< 35
Trigliserida (mg/dl)			
- Tanpa PJK	< 200	200-249	> 250
- Dengan PJK	< 150	150-199	> 200
BMI/IMT	18,5-23,9	23-25	>25 atau <18,5

- Perempuan	20-24,9	25-27	>27 atau <20
- Laki-laki			
Tekanan darah (mmHg)	<140/90	140-160/90-95	>160/95

Tabel 2.3. Kriteria pengendalian Diabetes Melitus²¹

Kerangka utama penatalaksanaan Diabetes Melitus yaitu perencanaan makan, latihan jasmani, obat hipoglikemik, dan penyuluhan.

1. Perencanaan makan (*meal planning*)

Pada konsensus Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI) telah ditetapkan bahwa standar yang dianjurkan adalah santapan dengan komposisi seimbang berupa karbohidrat (60-70%), protein (10-15%), dan lemak (20-25%). Apabila diperlukan, santapan dengan komposisi karbohidrat sampai 70-75% juga memberikan hasil yang baik, terutama untuk golongan ekonomi rendah. Jumlah kalori disesuaikan dengan pertumbuhan, status gizi, umur, stres akut, dan kegiatan jasmani untuk mencapai berat badan ideal. Jumlah kandungan kolesterol <300 mg/hari. Jumlah kandungan serat \pm 25 g/hari., diutamakan jenis serat larut. Konsumsi garam dibatasi bila terdapat hipertensi. Pemanis dapat digunakan secukupnya.^{21,22}

Cara menghitung kalori pada pasien Diabetes Melitus yaitu dengan menentukan terlebih dahulu berat badan ideal untuk mengetahui jumlah kalori basal pasien Diabetes Melitus. Cara termudah adalah perhitungan menurut Bocca:^{21,22}

$$\text{BB ideal} = (\text{TB dalam cm} - 100) - 10\% \text{ kg}$$

Pada laki-laki yang tingginya <160 cm atau perempuan yang tingginya <150 cm berlaku rumus:

$$\text{BB ideal} = (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg}$$

Untuk kepentingan praktis di lapangan, digunakan rumus Bocca untuk penentuan kebutuhan kalori per hari:^{21,22}

a. Kebutuhan basal:

- Laki-laki : $BB \text{ ideal (kg)} \times 30 \text{ kalori}$
- Perempuan : $BB \text{ ideal (kg)} \times 25 \text{ kalori}$

b. Koreksi atau penyesuaian:

- Umur diatas 40 tahun : -5%
- Aktivitas ringan (duduk, nonton, dll) : +10%
- Aktivitas sedang (kerja kantor, IRT, perawat, dll) : +20%
- Aktivitas berat (olahragawan, tukang becak, dll) : +30%
- Berat badan gemuk : -20%
- Berat badan lebih : -10%
- Berat badan kurus : +20%

c. Stres metabolik (infeksi, operasi, stroke, dll) : +10-30%

d. Kehamilan trimester I dan II : +300 kalori

e. Kehamilan trimester III dan menyusui : +500 kalori

Makanan tersebut dibagi dalam 3 porsi besar untuk makan pagi (20%), makan siang (30%), makan malam (25%) serta 2-3 porsi ringan (10-15%) diantara makan besar. Pengaturan makan ini tidak berbeda dengan orang normal, kecuali dengan pengaturan jadwal makan dan jumlah kalori. Usahakan untuk merubah pola makan ini secara bertahap sesuai dengan kondisi dan kebiasaan penderita.²²

2. Latihan Jasmani

Diabetes merupakan penyakit sehari-hari. Penyakit yang akan berlangsung seumur hidup. Kadang, diabetes dipandang sebagai tantangan, diwaktu lain dianggap sebagai beban. Tanggung jawab terhadap pengelolaan diabetes sehari-hari merupakan milik masing-masing penderita. Mereka yang telah memutuskan untuk hidup dengan diabetes dalam keadaan sehat mempunyai satu persamaan, bahwa mereka harus melakukan kegiatan fisik.²²

Anjuran untuk melakukan kegiatan fisik bagi penderita diabetes telah dilakukan sejak seabad yang lalu oleh seorang dokter dari dinasti Sui di Cina, dan manfaat kegiatan ini masih terus diteliti oleh para ahli hingga kini. Kesimpulan sementara dari kegiatan fisik itu ialah bahwa kegiatan fisik diabetisi akan mengurangi risiko kejadian kardiovaskular dan meningkatkan harapan hidup. Kegiatan fisik akan meningkatkan rasa nyaman, baik secara fisik, psikis, maupun sosial. Kemajuan teknologi agak berseberangan dengan anjuran untuk melakukan kegiatan fisik, karena akan membuat seseorang kurang kegiatan fisik, karena akan membuat seseorang kurang bergiat. Mengingat hal ini, maka harus dibuat suatu kegiatan fisik yang terencana dengan baik dan teratur bagi diabetisi.²²

Latihan jasmani pada diabetisi akan menimbulkan perubahan metabolik, yang dipengaruhi selain oleh lama, berat latihan, dan tingkat kebugaran juga oleh kadar insulin plasma, kadar glukosa darah, kadar benda keton danimbangan cairan tubuh. Pada diabetisi dengan gula darah tidak terkontrol, latihan jasmani akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar glukosa darah dan benda keton yang dapat berakibat fatal. Satu penelitian mendapati bahwa pada kadar glukosa darah sekitar 332 mg/dl, bila tetap melakukan kegiatan jasmani, akan berbahaya bagi yang bersangkutan. Jadi sebaiknya, bila ingin melakukan kegiatan jasmani, seorang diabetisi harus mempunyai kadar glukosa darah tidak lebih dari 250 mg/dl. Ambilan glukosa oleh jaringan otot pada keadaan istirahat membutuhkan insulin, hingga disebut sebagai jaringan *insulin dependent*. Sedang pada otot aktif, walau terjadi peningkatan kebutuhan glukosa, tapi kadar insulin tak meningkat. Mungkin hal

ini disebabkan karena peningkatan kepekaan reseptor insulin otot dan penambahan reseptor insulin otot pada saat melakukan latihan jasmani. Sehingga, jaringan otot aktif disebut juga sebagai jaringan *non insulin dependent*. Kepekaan ini akan berlangsung lama, bahkan hingga latihan telah berakhir. Pada latihan jasmani akan terjadi peningkatan aliran darah, menyebabkan lebih banyak jala-jala kapiler terbuka hingga lebih banyak tersedia reseptor insulin dan reseptor menjadi lebih aktif.²²

Dianjurkan latihan jasmani teratur, 3-4 kali tiap minggu selama \pm 30 menit yang sifatnya sesuai CRIPE (*Continous, Rhytmical, Interval, Progressive, Endurance training*). Latihan dilakukan terus-menerus tanpa berhenti, otot-otot berkontraksi dan relaksasi teratur., selang-seling antara gerak cepat dan lambat, berangsur-angsur dari sedikit ke latihan yang lebih berat secara bertahap dan bertahan dalam waktu tertentu. Latihan yang dapat dijadikan pilihan adalah jalan kaki, jogging, lari, renang, bersepeda, dan mendayung. Sedapat mungkin mencapai zona sasaran atau zona latihan, yaitu 70-85% denyut nadi maksimal. Denyut nadi maksimal dapat dihitung dengan menggunakan rumus berikut:^{21,22}

Denyut nadi maksimal = 220 – umur (dalam tahun)

Hal yang perlu diperhatikan dalam latihan jasmani ini adalah jangan memulai olahraga sebelum makan, memakai sepatu yang pas, harus didampingi oleh orang yang tahu mengatasi serangan hipoglikemia, harus selalu membawa permen, membawa tanda pengenal sebagai pasien Diabetes Melitus dalam pengobatan, dan memeriksa kaki secara cermat setelah olahraga.^{21,22}

3. Obat berkhasiat hipoglikemik

Jika pasien telah melakukan pengaturan makan dan kegiatan jasmani yang teratur tapi kadar glukosa darahnya masih belum baik, dipertimbangkan pemakaian obat berkhasiat hipoglikemik (oral/suntikan).²¹

Obat Hipoglikemik Oral (OHO)^{21,23}

1. Golongan *Insulin Sensitizing*

a. Biguanid

Biguanid menurunkan kadar glukosa darah tapi tidak sampai dibawah normal. Preparat yang ada dan aman adalah metformin. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di dalam usus dan hati, tidak dimetabolisme, tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal. Proses tersebut berjalan dengan cepat sehingga metformin biasanya diberikan dua sampai tiga kali sehari kecuali dalam bentuk *extended release*. Setelah diberikan secara oral, metformin akan mencapai kadar tertinggi dalam darah setelah 2 jam dan disekresi lewat urin dalam keadaan utuh. Obat ini dianjurkan untuk pasien gemuk sebagai obat tunggal. Pada pasien dengan berat bada lebih, dapat dikombinasi dengan obat golongan sulfonilurea. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan kadar glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan. Penelitian terakhir melaporkan bahwa efek metformin diatas diduga terjadi melalui peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi *AMP activated protein kinase (AMPK)*, yang merupakan regulator selular utama bagi metabolisme lipid dan glukosa. Aktifasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktifitas *Acetyl Co-A karboksilase (ACC)* dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi enzim lipogenik. Metformin juga dapat menstimulasi produksi Iglucagon like peptide-1 (*GLP-1*) dari gastrointestinal yang dapat menekan fungsi sel alfa pankreas sehingga menurunkan glukagon serum dan mengurangi hiperglikemia saat puasa. Disamping berpengaruh pada glukosa darah, metformin juga berpengaruh pada komponen lain resistensi insulin yaitu pada lipid, tekanan darah, dan juga *plasminogen activator inhibitor (PAI-1)*.^{21,23}

Efek samping gastrointestinal tidak jarang didapatkan pada pemakaian awal metformin dan ini dapat dikurangi dengan memberikan obat dimulai dengan dosis rendah dan diberikan bersamaan dengan makanan. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah asidosis laktat, meski kejadiannya cukup jarang, namun berakibat fatal pada 30-50% kasus. Pada gangguan fungsi ginjal yang berat, metformin dosis tinggi akan berakumulasi di mitokondria dan akan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga mengakibatkan asidosis laktat. Untuk menghindarinya sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Metformin juga dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati, infeksi berat, penggunaan alkohol berlebihan serta penyandang gagal jantung yang memerlukan terapi. Pemberian metformin perlu dipantau ketat pada usia lanjut dimana massa otot bebas lemaknya sudah berkurang, Pada pasien yang akan menggunakan radiokontras disarankan untuk menghentikan metformin 24 jam sebelum dan 48 jam sesudah tindakan. Metformin juga dapat mengganggu absorpsi vitamin B12 dan dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12 serum dengan mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Pada suatu uji klinik didapatkan anemia pada 7% pengguna metformin dan kondisi ini membaik dengan cepat dengan penghentian obat. Oleh karena itu, disarankan untuk melakukan monitor hematologi.^{21,23}

b. Glitazone

Glitazone diabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi tertinggi terjadi setelah 1-2 jam. Makanan tidak mempengaruhi farmakokinetik obat ini. Waktu paruh berkisar 3-4 jam bagi rosiglitazone dan 3-7 jam bagi pioglitazone.^{21,23}

Glitazone (Thiazolidindiones) merupakan golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologi meningkatkan sensitivitas insulin, sehingga bisa mengatasi masalah resistensi insulin dan berbagai masalah akibat resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia.

Glitazone dapat merangsang ekspresi beberapa protein yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan memperbaiki glikemia, seperti *glucose transporter 1* (GLUT 1), GLUT 4, p85aPI-3K dan *uncoupling protein 2* (UCP 2). Selain itu juga dapat mempengaruhi ekspresi dan pelepasan mediator resistensi insulin, seperti TNF-a dan leptin.^{21,23}

Glitazone dapat meningkatkan berat badan dan edema pada 3-5% pasien akibat beberapa mekanisme antara lain:^{21,23}

- Penumpukan lemak subkutan di perifer dengan pengurangan lemak visceral
- Meningkatnya volume plasma akibat aktivasi reseptor PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) di ginjal
- Edema dapat disebabkan penurunan ekskresi natrium di ginjal sehingga terjadi peningkatan natrium dan retensi cairan.

Rosiglitazon dan Pioglitazon saat ini dapat digunakan sebagai monoterapi dan juga sebagai kombinasi dengan metformin dan sekretagog insulin. Pemakaian bersama dengan insulin tidak disarankan karena dapat mengakibatkan peningkatan berat badan yang berlebih dan retensi cairan.^{21,23}

Efek samping Glitazone yaitu penambahan berat badan yang bermakna sama atau bahkan lebih dari Sulfonilurea serta edema. Keluhan infeksi saluran nafas atas (16%), sakit kepala (7,1%) dan anemia dilusional (penurunan hemoglobin sekitar 1gr%) juga dilaporkan. Insiden fraktur ekstremitas distal pada wanita pasca menopause dilaporkan meningkat.^{21,23}

Pemakaian glitazone dihentikan bila terdapat kenaikan enzim hati lebih dari tiga kali batas atas normal. Pemakaiannya harus hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit hati sebelumnya, gagal jantung kelas 3 dan 4 (klasifikasi NYHA) dan pada edema. Meski pada hasil meta analisis dilaporkan risiko kematian akibat kardiovaskular

meningkat 43% dan infark miokard 43%, belum ada simpulan yang jelas mengenai hal itu.^{21,23}

2. Golongan Sekretagog Insulin

a. Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan Diabetes Melitus tipe 2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa tinggi dan sudah terjadi gangguan pada sekresi insulin. Sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi kombinasi karena kemampuannya meningkatkan atau mempertahankan sekresi insulin. Mempunyai sejarah penggunaan yang panjang dengan sedikit efek samping dan relatif murah. Berbagai macam obat ini umumnya mempunyai sifat farmakologis yang serupa, demikian juga efek klinis dan mekanisme kerjanya.^{21,23}

Efek akut obat ini berbeda dengan efek pada pemakaian jangka lama. Glibenklamid misalnya mempunyai masa paruh 4 jam pada pemakaian akut, tetapi pada pemakaian jangka lama >12 minggu, masa paruhnya memanjang sampai 12 jam. (Bahkan sampai >20 jam pada pemakaian kronik dengan dosis maksimal). Karena itu, dianjurkan untuk memakai glibenklamid sehari sekali.^{21,23}

Obat golongan Sulfonilurea bekerja dengan cara:^{21,23}

- Menstimulasi pelepasan insulin
- Menurunkan ambang sekresi insulin
- Meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa

Obat golongan ini biasanya diberikan pada pasien dengan berat badan normal dan masih bisa dipakai pada pasien yang beratnya sedikit lebih. Pada pemakaian Sulfonilurea, umumnya selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk menghindari kemungkinan hipoglikemia. Pada

keadaan tertentu dimana kadar glukosa darah sangat tinggi, dapat diberikan Sulfonilurea dengan dosis yang lebih besar dengan perhatian khusus bahwa dalam beberapa hari sudah dapat diperoleh efek klinis yang jelas dan dalam 1 minggu sudah terjadi penurunan kadar glukosa darah yang cukup bermakna.^{21,23}

Dosis permulaan Sulfonilurea tergantung pada beratnya hiperglikemia. Bila konsentrasi glukosa puasa <200 mg/dl, Sulfonilurea sebaiknya dimulai dengan pemberian dosis kecil dan titrasi secara bertahap setelah 1-2 minggu sehingga tercapai glukosa darah puasa 90-130 mg/dl. Bila glukosa darah puasa >200 mg/dl dapat diberikan setengah jam sebelum makan karena diserap dengan lebih baik. Pada obat yang diberikan satu kali sehari, sebaiknya diberikan pada waktu pagi atau pada makan makanan porsi besar.^{21,23}

Kombinasi sulfonilurea dengan insulin diberikan berdasarkan rata-rata kadar glukosa darah sepanjang hari terutama ditentukan oleh kadar glukosa darah puasanya. Umumnya kenaikan kadar glukosa darah sesudah makan kurang lebih sama, tidak tergantung dari kadar glukosa darah pada keadaan puasa. Dengan memberikan dosis insulin kerja sedang atau insulin glargin pada malam hari, produksi glukosa hati malam hari dapat dikurangi sehingga kadar glukosa darah puasa dapat turun. Selanjutnya kadar glukosa darah siang hari dapat diatur dengan pemberian Sulfonilurea seperti biasanya.^{21,23}

Hipoglikemi merupakan efek samping terpenting dari Sulfonilurea terutama bila asupan pasien tidak adekuat. Untuk mengurangi kemungkinan hipoglikemia, apalagi pada orang tua dipilih obat yang masa kerjanya paling singkat. Obat Sulfonilurea dengan masa kerja panjang sebaiknya tidak dipakai pada usia lanjut. Selain pada orang tua, hipoglikemia juga lebih sering terjadi pada pasien dengan gagal ginjal, gangguan fungsi hati berat dan pasien dengan asupan makanan yang kurang dan jika dipakai bersama obat sulfa. Obat yang mempunyai metabolit aktif tentu akan lebih mungkin menyebabkan

hipoglikemia yang berkepanjangan jika diberikan pada pasien dengan gagal ginjal atau gagal hati.^{21,23}

Selain itu, terjadi kenaikan berat badan 4-6 kg, gangguan pencernaan, fotosensitifitas, gangguan enzim hati, dan *flushing*. Pemakaiannya dikontraindikasikan pada Diabetes Melitus tipe 1, hipersensitif terhadap sulfa, hamil dan menyusui.^{21,23}

b. Glinid

Mekanisme kerja Glinid juga melalui reseptor sulfonilurea dan mempunyai struktur yang mirip dengan sulfoniurea, perbedaannya adalah pada masa kerjanya lebih pendek. Mengingat lama kerjanya yang pendek maka Glinid digunakan sebagai obat prandial. Repaglinid dan nateglinid kedua-duanya diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan cepat dikeluarkan melalui metabolisme dalam hati sehingga diberikan dua sampai tiga kali sehari. Mengingat efeknya terhadap glukosa puasa tidak begitu baik, maka glinid tidak begitu kuat menurunkan HbA1c.^{21,23}

3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glikosidase di dalam saluran cerna, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia pascaprandial. Acarbose hampir tidak diabsorpsi dan bekerja lokal pada saluran pencernaan. Acarbose mengalami metabolisme dalam saluran pencernaan, metabolisme terutama oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal dan aktifitas enzim pencernaan. Waktu paruh eliminasi plasma kira-kira 2 jam pada orang sehat dan sebagian besar disekresi melalui feses. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin.^{21,23}

Acarbose dapat digunakan sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi dengan insulin, metformin, glitazon, atau sulfonilurea. Untuk mendapat efek maksimal, obat ini harus diberikan segera pada saat makan utama. Hal ini perlu karena merupakan penghambat kompetitif dan sudah harus ada pada saat kerja enzimatis pada saat yang sama karbohidrat berada di usus halus. Dengan memberikannya 15menit sebelum atau sesudahnya makan akan mengurangi dampak pengobatan terhadap glukosa post prandial. Monoterapi dengan acarbose dapat menurunkan rata-rata glukosa post prandial sebesar 40-60 mg/dl dan glukosa puasa rata-rata 10-20 mg/dl dan HbA1c 0,5-1%. Dengan terapi kombinasi bersama Sulfonilurea, Metformin dan insulin maka acarbose dapat menurunkan lebih banyak terhadap A1C sebesar 0,3-0,5% dan rata-rata glukosa post prandial sebesar 20-30 mg/dl dari keadaan sebelumnya.^{21,23}

Efek samping akibat maldigesti karbohidrat akan berupa gejala gastrointestinal seperti; meteorismus, *flatulence* dan diare. *Flatulence* merupakan efek yang tersering terjadi pada hampir 50% pengguna obat ini. Penghambat alfa glukosidase dapat menghambat bioavailabilitas metformin jika diberikan bersamaan pada orang normal.^{21,23}

Acarbose dikontraindikasikan pada kondisi *irritable bowel syndrome*, obstruksi saluran cerna, sirosis hati dan gangguan fungsi ginjal.^{21,23}

Insulin^{21,24}

Indikasi penggunaan insulin adalah:

- Diabetes Melitus dengan berat badan menurun cepat/kurus
- Ketoasidosis, asidosis laktat, dan koma hiperosmolar
- Diabetes Melitus yang mengalami stres berat (infeksi sistemik, operasi berat, dan lain-lain)
- Diabetes Melitus dengan kehamilan / Diabetes Melitus gestasional yang tidak terkontrol dengan perencanaan makan

- Diabetes Melitus yang tidak berhasil dikelola dengan obat hipoglikemik oral dosis maksimal atau ada kontraindikasi dengan obat tersebut.

Jenis Kerja	Preparat
Kerja pendek	Actrapid Human 40/Humulin Actrapid Human 100
Kerja sedang	Monotard Human 100 Insulatard NPH
Kerja panjang	PZI
Campuran kerja pendek dan sedang/panjang	Mixtard

Tabel 2.5. Preparat Insulin yang Tersedia²¹

Dosis insulin oral atau suntikan dimulai dengan dosis rendah, lalu dinaikkan perlahan-lahan sesuai dengan hasil glukosa darah pasien. Jika pasien sudah diberikan Sulfonilurea atau Metformin sampai dosis maksimal namun kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dianjurkan penggunaan kombinasi sulfonilurea dan insulin.^{21,23}

Insulin kerja sedang dipilih untuk penderita yang cenderung menderita ketoasidosis. Bila tidak ada komplikasi, dosis awal 10-20 unit diberikan 30-60 menit sebelum makan pagi. Tergantung dari respon yang didapat, dosis boleh ditambahkan 2-10 unit per hari sampai dicapai dosis optimal.^{21,23}

Cara lain ialah pemberian 5-10 unit insulin kerja cepat 15-30 menit sebelum makan dan dosis disesuaikan menurut petunjuk pemeriksaan urin. Bila pengendalian gula darah dengan insulin kerja cepat telah tercapai, pengobatan dapat diganti dengan insulin kerja sedang sebanyak dua per tiga dosis total semula. Cara kedua ini memerlukan waktu lebih lama untuk mencapai efek optimal tetapi pengendalian penderita yang cenderung mendapat ketoasidosis lebih mungkin dilaksanakan.^{21,23}

Apabila gejala hipoglikemia timbul sebelum makan malam tetapi urin sebelum makan siang masih jelas positif, maka ditambahkan 4-10 unit insulin

kerja cepat sebelum makan pagi dan dosis insulin kerja lama dikurangi. Glukosuria sebelum makan malam dapat diatasi dengan penambahan dosis insulin kerja sedang sebelum makan pagi, sedang glukosuria di pagi hari dengan mengurangi kalori makan malam dan bila perlu penambahan insulin kerja sedang sebelum makan malam.^{21,23}

Terdapat banyak bukti yang menunjukkan bahwa seseorang dengan Diabetes Melitus tipe 2 berada pada resiko yang lebih tinggi untuk menderita penyakit kardiovaskular.²⁵

Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada 350.000 orang laki-laki berusia 35 hingga 57 tahun tanpa diabetes dan 5000 orang laki-laki dengan kisaran umur yang sama namun menderita diabetes, angka kejadian mortalitas akibat penyakit kardiovaskular dalam 12 tahun adalah 11,7% pada sampel dengan diabetes dan 2,6% pada sampel tanpa diabetes. Hal yang sama juga ditunjukkan dalam penelitian 5 tahun *Helsinki Heart* dimana orang-orang dengan diabetes memiliki kemungkinan dua kali lebih besar untuk mengalami infark miokard dan *cardiac death* dibandingkan orang-orang yang tidak menderita diabetes (7,4% dan 3,3%; $p < 0,02$), sementara itu 13.000 orang Denmark yang diikuti selama 20 tahun menunjukkan bahwa mereka yang menderita diabetes memiliki kemungkinan 2 hingga 3 kali lebih besar menderita Infark Miokard atau stroke dibandingkan mereka yang tidak menderita diabetes.²⁵

2.3. Dislipidemia dan Hiperlipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), trigliserida, serta penurunan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL). Dislipidemia berkaitan erat dengan aterosklerosis yaitu sebagai faktor risiko utama aterosklerosis. Dislipidemia yang menyertai beberapa penyakit seperti diabetes mellitus, hipotiroidisme, sindrom nefrotik, dan gagal ginjal kronik disebut dislipidemia sekunder. Kejadian dislipidemia di masyarakat semakin

meningkat akibat perilaku yang cenderung mengonsumsi makanan rendah serat dan tinggi lemak.²⁶

Lipid plasma yaitu kolesterol, trigliserida, fosfolipid dan asam lemak bebas berasal dari makanan (eksogen) dan dari sintesis lemak (endogen). Kolesterol dan trigliserida adalah dua jenis lipid yang relatif mempunyai makna klinis penting sehubungan dengan aterosclerosis. Hiperlipidemia adalah keadaan terdapatnya akumulasi berlebih salah satu atau lebih lipid utama dalam plasma, sebagai manifestasi kelainan metabolisme atau transportasi lipid. Dalam klinis, hiperlipidemia dinyatakan sebagai hiperkolestolemia, hipertrigliseridemia, atau kombinasi keduanya. Hiperlipidemia dapat terjadi karena defek transportasi lipid atau karena produksi endogen berlebihan. Kelainan ini dapat terjadi secara primer maupun sekunder (akibat penyakit lain). Lipid tidak larut dalam plasma, sehingga lipid terikat pada protein sebagai mekanisme transport dalam serum. Ikatan ini menghasilkan empat kelas utama lipoprotein yakni kilomikron, lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), lipoprotein densitas rendah (LDL), dan lipoprotein densitas tinggi (HDL). Kadar relatif lipid dan protein berbeda-beda setiap kelas tersebut. Dari keempat kelas lipoprotein yang ada, LDL yang memiliki kadar kolesterol paling tinggi, sedangkan kilomikron dan VLDL memiliki kadar trigliserida tertinggi. Sedang HDL memiliki kadar protein yang tertinggi. Kolesterol HDL berperan dalam membalikkan transport kolesterol yang memungkinkan organ hati untuk membuang kelebihan kolesterol dalam jaringan perifer, sehingga mencegah terbentuknya aterosclerosis yang merupakan penyebab penyakit kardiovaskuler. Peran kolesterol HDL ini juga mencegah kelebihan jaringan lemak yang dapat menurunkan sensitivitas insulin, dengan demikian insulin dapat bekerja secara normal sehingga mencegah penyakit diabetes mellitus.^{27,28,29}

Istilah hiperlipidemia menyatakan peningkatan kolesterol dan/atau peningkatan trigliserida serum di atas batas normal. Kasus dengan kadar tinggi yang disebabkan oleh gangguan sistemik disebut sebagai hiperlipidemia sekunder. Penyebab utama hiperlipidemia adalah obesitas, asupan alkohol berlebihan, diabetes mellitus, hipotiroidisme, dan sindrom nefrotik. Hiperlipidemia akibat

predisposisi genetik terhadap kelainan metabolisme lipid disebut sebagai hiperlipidemia primer.²⁷

Hiperlipidemia primer terbukti terjadi akibat kelainan genetik yang mengode enzim, apoprotein, atau reseptor yang terlibat dalam metabolisme lipid. Beberapa tipe hiperlipidemia dapat ditandai dengan menentukan profil lipoprotein dalam plasma. Klasifikasi WHO membagi kasus menjadi tipe I hingga tipe V. Sayangnya, klasifikasi ini tidak menunjukkan penyebab terjadinya hiperlipidemia (primer maupun sekunder). Salah satu konsekuensi hiperlipidemia yang paling penting (terutama WHO tipe IIa) adalah peningkatan kolesterol serum, yang terutama mencerminkan kolesterol lipoprotein serum densitas rendah (LDL-C), merupakan faktor predisposisi terjadinya aterosklerosis. Hiperkolestrolema familial (tipe IIa) merupakan suatu gangguan genetik kodominan autosomal yang terjadi dalam bentuk heterozigot pada sekitar 1 dari 500 individu. Yang lainnya memiliki peningkatan risiko poligenik. Hiperkolestrolema familial terjadi akibat mutasi dalam gen untuk reseptor LDL. Selain itu, satu lipoprotein tertentu (a) meningkatkan risiko penyakit jantung iskemik dan penyakit serebrovaskular, tidak bergantung pada kadar LDL-C. Hiperkolestrolema familial yang tidak diobati memiliki prognosis sangat buruk: 50% kemungkinan hiperlipidemia aterosklerosis premature sebelum mencapai usia 50 tahun. Sebagian kasus ini memerlukan perhatian medis karena skrining rutin kolesterol serum. Yang lainnya berobat karena timbulnya komplikasi aterosklerosis pada usia muda (misalnya, penyakit jantung iskemik atau serebrovaskular). Semua keluarga penderita hiperlipidemia familial atau penyakit jantung aterosklerotik premature harus menjalani skrining lipid yang teratur sehingga dapat diberikan terapi yang sesuai untuk menghambat aterosklerosis dan konsekuensinya.²⁷

Saat ini telah diketahui adanya hubungan antara peningkatan kolesterol serum dan peningkatan prematuritas dan keparahan aterosklerosis. Diperkirakan 99.500.000 orang di Amerika memiliki kadar kolesterol serum total yang meningkat (200mg/dl atau lebih). The Coronary Primary Prevention Trial (CPPT) memperlihatkan bahwa penurunan kadar kolesterol yang meningkat akan menurunkan jumlah kematian akibat infark miokardium. NCEP mengajukan

panduan pengobatan pada tahun 1993 (Adult treatment Panel II [ATPII]) yang menemukan kolesterol LDL sebagai faktor penyebab penyakit jantung koroner. Jumlah reseptor LDL-C dan oksidasi LDL-C berperan penting dalam aterogenesis. Bagi penderita penyakit jantung koroner, NCEP ATP II memberikan batas terbaru yang lebih rendah yaitu ≤ 100 mg/dl. Panduan NCEP ATP III yang baru (2001) mempertahankan perhatian pada pengobatan penurunan LDL-C intensif penderita CHD dan menambah suatu gambaran baru: pencegahan primer pada orang yang memiliki banyak faktor risiko.²⁷

Panduan terapi ATP III yang ditentukan oleh National Cholesterol Education Program memfokuskan pada kecocokan intensitas penurunan LDL terhadap risiko absolute. Dua metode utama terapi penurunan LDL adalah perubahan gaya hidup terapeutik (therapeutic lifestyle changes, TLC) dan terapi obat.²⁷

National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III): Tujuan dan Titik Temu LDL-C terhadap Perubahan Gaya Hidup Terapeutik dan Terapi Obat dalam Kategori Risiko Penyakit Jantung Koroner yang berbeda			
Kategori Risiko	Tujuan LDL	Kadar LDL saat dimulainya perubahan gaya hidup	Kadar LDL saat dipertimbangkan perlunya terapi obat
1. CHD atau setara risiko CHD (risiko 10 tahun >20%)	<100mg/dl	≥ 100 mg/dl	≥ 130 mg/dl (100-129:obat pilihan)
2. Faktor risiko 2+ (risiko 10 tahun $\leq 20\%$)	<130mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl (risiko 10 tahun 10-20%) ≥ 160 mg/dl (risiko 10 tahun <10%)
3. Faktor risiko 0-1 (risiko 10 tahun <10%)	<160mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl (160-189: obat pilihan)

Tabel 2.6. Panduan Terapi ATP III oleh National Cholesterol Education Program²⁷

Tabel di atas mengidentifikasi tiga kategori risiko yang mengubah tujuan dan titik temu antara TLC dan terapi obat. Penilaian status risiko merupakan langkah pertama yang dilakukan untuk menempatkan seseorang dalam kategori

yang sesuai untuk terapi penurunan LDL. Penilaian risiko membutuhkan risiko membutuhkan profil lipoprotein puasa (kolesterol total, LDL-C, HDL-C, dan trigliserida, serta ada tidaknya CHD). Status risiko pada seseorang yang tidak memiliki manifestasi klinis CHD membutuhkan perhitungan faktor risiko utama yakni usia (laki-laki ≥ 45 tahun; perempuan ≥ 55 tahun atau menopause premature tanpa terapi penggantian estrogen), riwayat CAD pada keluarga (MI pada ayah atau ibu atau saudara perempuan sebelum berusia 65 tahun), hiperlipidemia ([LDL-C]: batas atas, 130-159 mg/dl; tinggi ≥ 160 mg/dl), HDL-C rendah (≤ 40 mg/dl), hipertensi ($\geq 140/90$ mmHg atau pada obat antihipertensi), merokok, diabetes mellitus, obesitas (terutama abdominal), kurang aktivitas fisik, hiperhomosisteinemia (≥ 16 $\mu\text{mol/L}$) dan perkiraan risiko CHD dalam 10 tahun. ATP memperkirakan faktor-faktor risiko utama (khususnya LDL-C) adalah merokok, hipertensi, kadar HDL-C rendah, riwayat HCD premature dalam keluarga dan usia (laki-laki ≥ 45 tahun atau perempuan ≥ 55 tahun). Bila seseorang memiliki banyak faktor risiko (2+), penilaian risiko 10-tahunnya dilakukan dengan menggunakan alat skor Framingham (terdaftar dalam NCEP ATP III sebagai usia, kolesterol total, HDL-C, tekanan darah, dan merokok).²⁷

Kategori risiko tertinggi terdiri atas CHD dan setara risiko CHD. Risiko setara risiko CHD mencakup bentuk lain penyakit aterosklerotik (penyakit arteria primer, aneurisma aorta abdominalis, dan penyakit arteria karotis simtomatik), diabetes dan berbagai faktor risiko yang memberikan risiko 10 tahun timbulnya CHD 20% lebih besar. Tujuan terapi penurunan LDL adalah tercapainya penurunan lebih rendah dari 100 mg/dl oleh TLC dan bila LDL-C lebih dari 130 mg/dl, diberikan terapi obat. Kategori risiko tertinggi kedua terdiri atas individu yang memiliki banyak faktor (2+) dengan risiko 10 tahunnya untuk CHD mencapai 20%. Dalam kategori ini, tujuan LDL-C adalah dibawah 130 mg/dl. Apabila LDL-C tetap sedikitnya 130 mg/dl setelah 3 bulan penggunaan TLC, dipertimbangkan penggunaan obat penurun LDL bagi yang berisiko terkena CHD dalam 10 tahun kurang dari 10 hingga 20%. Terapi obat tidak dipertimbangkan bagi yang berisiko terkena CHD dalam 10 tahun kurang dari 10% hingga LDL-C sedikitnya 160 mg/dl. Kategori risiko yang ketiga atau yang terendah adalah orang yang tidak memiliki hingga memiliki 1 faktor risiko. Orang yang berada dalam

kategori ini hampir selalu berisiko terkena CHD dalam 10 tahun kurang dari 10%. Tujuan LDL-C untuk kelompok ini adalah kurang dari 160 mg/dl.²⁷

ATP III mengenali adanya faktor risiko lainnya, seperti faktor gaya hidup dan faktor risiko kedaruratan yang tidak termasuk dalam faktor risiko utama tetapi memengaruhi risiko timbulnya CHD. Faktor risiko gaya hidup termasuk obesitas, ketiadaan aktivitas fisik, dan diet aterogenik. Faktor risiko kedaruratan mencakup gangguan glukosa puasa, homosistein, lipoprotein (a), faktor proinflamasi dan protombik, serta bukti penyakit aterosklerotik subklinis. Faktor gaya hidup merupakan target langsung intervensi klinis tetapi tidak digunakan untuk terapi LDL-C. Yang serupa dengan itu, faktor risiko kedaruratan tidak mengubah tujuan LDL-C tetapi dapat memandu menentukan intensitas terapi pengurangan risiko. Yang terakhir, suatu pola faktor risiko (disebut sindrom metabolik), dapat menjadi target sekunder terapi pengurangan risiko, setelah target primer yakni LDL-C. Sindrom metabolik mencakup faktor berikut : obesitas abdominal, dislipidemia (peningkatan trigliserida, partikel LDL kecil atau VLDL tergradasi), peningkatan tekanan darah, resistensi insulin (dengan atau tanpa intoleransi glukosa), dan keadaan proinflamasi serta protombik.²⁷

Jika pada tahun 2001 pedoman dari National Cholesterol Education Program (NCEP) lebih mengutamakan penurunan kadar LDL, maka berdasarkan bukti-bukti epidemiologis dan klinis yang ada, saat ini pedoman NCEP mengalami perubahan yaitu lebih menitik beratkan pada peningkatan kadar kolesterol HDL. Saat ini dikembangkan serangkaian obat-obatan yang berpotensi meningkatkan kadar kolesterol HDL dan atau memperbaiki fungsi HDL. Rekomendasi Adult Treatment Panel III of NCEP tahun 2001, diperbaharui pada tahun 2004 guna merefleksikan ilmu pengetahuan dari lima percobaan klinis yang hasilnya dikeluarkan tahun 2005. Rekomendasi utamanya yaitu:²⁹

1. Pada orang yang berisiko tinggi, target kadar kolesterol LDL <100 mg/dl, tetapi jika risiko sangat tinggi target kadar kolesterol LDL <70 mg/dl.
2. Target kadar kolesterol HDL >40 mg/dl (untuk laki-laki) dan >50 mg/dl (untuk perempuan).
3. Target kadar trigliserida <150 mg/dl.

4. Target kolesterol non-HDL 130 mg/dl pada kasus hipertrigliseridemia.
5. Fibrat efektif dalam menurunkan trigliserida dan meningkatkan kadar HDL.
6. Statin efektif menurunkan kadar LDL.
7. Fibrat dan Statin sangat efektif dalam mengontrol abnormalitas profil lipid pada pasien dengan sindrom metabolik.

Berdasarkan bukti yang ada, Panel Konsensus Eropa merekomendasikan target minimum kolesterol HDL sebaiknya 40 mg/dl (1,03 mmol/l) pada pasien dengan penyakit jantung koroner atau yang beresiko tinggi menderita penyakit jantung koroner, termasuk pasien yang mempunyai risiko tinggi terhadap diabetes mellitus tipe 2 atau sindrom metabolik.²⁹

Hiperkolestroemia sendiri diyakini mengganggu fungsi endotel dengan meningkatkan produksi radikal bebas oksigen. Radikal ini menonaktifkan oksida nitrat, yaitu faktor endothelial-relaxing utama. Apabila terjadi hiperlipidemia kronis, lipoprotein tertimbun dalam lapisan intima di tempat meningkatnya permeabilitas endotel. Pemajanan terhadap radikal bebas dalam sel endotel dinding arteri menyebabkan terjadinya oksidasi LDL-C, yang berperan dan mempercepat timbulnya plak ateromatosa. Oksidasi LDL-C diperkuat oleh kadar HDL-C yang rendah, diabetes mellitus, defisiensi estrogen, hipertensi dan adanya derivate merokok. Sebaliknya, kadar HDL-C yang tinggi bersifat protektif terhadap timbulnya CAD bila terdiri atas sedikitnya 25% kolesterol total. Hiperkolestroemia memicu adhesi monosit, migrasi sel otot polos subendotel, dan penimbunan lipid dalam makrofag dan sel-sel otot polos. Apabila terpajan dengan LDL-C yang teroksidasi, makrofag menjadi sel busa, yang beragregasi dalam lapisan intima, yang terlihat secara makroskopis sebagai bercak lemak. Akhirnya deposisi lipid dan jaringan ikat mengubah bercak lemak ini menjadi ateroma lemak fibrosa matur. Ruptur menyebabkan inti bagian dalam plak terpajan dengan LDL-C yang teroksidasi dan meningkatnya perlekatan elemen sel, termasuk trombosit. Akhirnya, deposisi lemak dan jaringan ikat mengubah plak fibrosa menjadi ateroma, yang dapat mengalami perdarahan, ulserasi, kalsifikasi, atau thrombosis, dan menyebabkan infark miokardium.²⁷

Risiko merokok berkaitan dengan jumlah rokok yang dihisap per hari, dan bukan pada lama merokok. Seseorang yang merokok lebih dari satu pak rokok sehari menjadi dua kali lebih rentan terhadap penyakit aterosklerotik koroner daripada mereka yang tidak merokok. Yang diduga menjadi penyebab adalah pengaruh nikotin terhadap pelepasan katekolamin oleh sistem saraf otonom.²⁷

Perubahan gaya hidup terapeutik untuk menurunkan LDL-C mencakup terapi diet yang memperkuat penurunan asupan lemak tersaturasi (<7% kalori) dan kolestrol (200 mg/hari) dan peningkatan asupan stanol-sterol tumbuhan dan serat yang dapat larut (10 hingga 25 g/hari). Konsumsi makanan yang kaya kandungan kolestrol (misal, daging organ, kuning telur), dan konsumsi lemak binatang harus dikurangi; harus diperbanyak penggantian daging tanpa lemak, ikan, unggas, dan lemak sayur tak jenuh ganda. Makanan lazim orang di Amerika yakni makanan tinggi kalori, lemak total, lemak jenuh, gula dan garam yang turut berperan dalam berkembangnya hiperlipidemia dan obesitas. Obesitas meningkatkan kerja jantung dan kebutuhan oksigen dan berperan dalam gaya hidup pasif. Lemak tubuh yang berlebihan (terutama obesitas abdominal) dan ketidakaktifan fisik berperan dalam terbentuknya resistensi insulin. Berikutnya, ketidakaktifan fisik meningkatkan risiko CHD yang setara dengan hiperlipidemia atau merokok, dan seseorang yang tidak aktif secara fisik memiliki risiko 30-50% lebih besar untuk mengalami hipertensi. Selain meningkatkan perasaan sehat dan kemampuan untuk mengatasi stres, keuntungan latihan aerobik yang teratur adalah meningkatnya kadar HDL-C, menurunnya LDL-C, menurunnya tekanan darah, berkurangnya obesitas, berkurangnya frekuensi denyut jantung saat istirahat dan konsumsi oksigen miokardium, dan menurunnya resistensi insulin. Apabila kadar trigliserida meningkat, penting dilakukan pembatasan asupan alkohol dan normalisasi berat badan. Setelah pengurangan maksimal LDL-C melalui diet, penekanan lebih ditujukan pada penatalaksanaan sindrom metabolik melalui penurunan berat badan, dan meningkatkan aktivitas fisik. Sebagian besar penderita sindrom metabolik mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Latihan fisik yang teratur merupakan intervensi yang sangat penting karena mengurangi banyak faktor risiko CHD, termasuk meningkatkan HDL-C, menurunkan kadar LDL-C dan VLDL, mengurangi obesitas, menurunkan tekanan

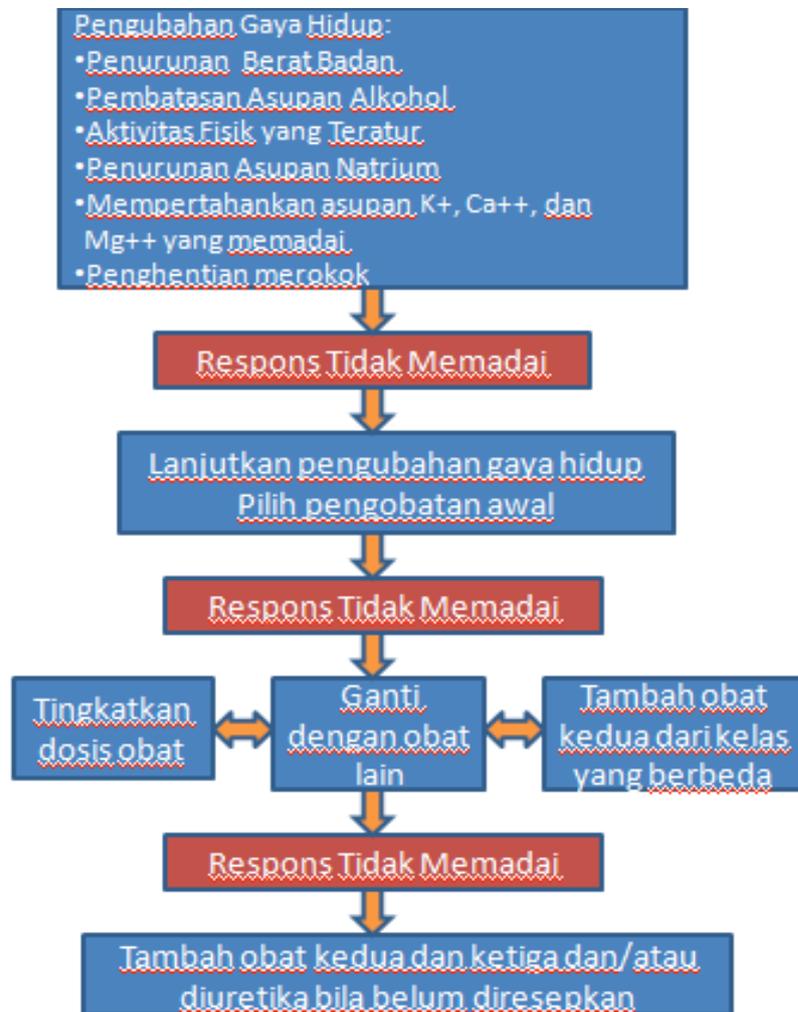
darah, menurunkan resistensi insulin, mengurangi stres, dan meningkatkan latihan kardiovaskular.²⁷

Dari hasil penelitian jantung Framingham, dilaporkan bahwa orang-orang dengan konsentrasi triasilgliserol/trigliserida tinggi (>1.7 mmol/l) dan kolesterol HDL rendah (<1.03 mmol/l) mempunyai angka penyakit arteri koroner yang secara bermakna lebih tinggi daripada orang-orang dengan konsentrasi triasilgliserol rendah dan kolesterol HDL tinggi.²⁹

Pada penelitian lain di Amerika dengan sukarelawan non-diabetes serta sehat, sebagian mengonsumsi makanan (A) yang 60 persen total kalorinya berasal dari karbohidrat, 25 persen dari lemak dan 15 persen dari protein, sementara sisanya mengonsumsi makanan (B) yang 40 persen total kalorinya berasal dari karbohidrat, 45 persen dari lemak dan 15 persen dari protein. Secara acak, para sukarelawan mengonsumsi salah satu dari tipe makanan tersebut selama dua minggu dengan jeda dua minggu diantaranya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sukarelawan yang mengonsumsi makanan (A) dengan 60 persen karbohidrat mempunyai triasilgliserol plasma puasa, sisa lipoprotein dan sisa lipoprotein triasilgliserol lebih tinggi serta konsentrasi kolesterol HDL lebih rendah tanpa mengubah konsentrasi kolesterol LDL. Efek makanan rendah lemak ternyata tidak mencegah tingginya triasilgliserol plasma puasa serta rendahnya kolesterol HDL, tetapi juga tetap meningkatkan sisa lipoprotein. Penemuan ini menimbulkan pertanyaan para peneliti, apakah bijaksana menganjurkan seluruh warga Amerika mengganti makanan yang mengandung lemak jenuh dengan karbohidrat.²⁹

Hasil penelitian oleh Mozaffarian menunjukkan bahwa peningkatan asupan karbohidrat berkaitan dengan peningkatan perkembangan aterosklerosis. Pada populasi yang diteliti yaitu para wanita yang telah menopause, tingginya prevalensi dislipidemia aterogenik dicirikan dengan rendahnya kadar kolesterol HDL dan tingginya trigliserida (triasilgliserol). Hal ini merupakan faktor risiko yang signifikan untuk terjadinya penyakit jantung. Konsumsi makanan yang rendah lemak tetapi tinggi karbohidrat dapat memicu dislipidemia aterogenik, bila dibandingkan dengan konsumsi lemak yang lebih tinggi.²⁹

Apabila terapi obat penurun LDL diindikasikan untuk mencapai tujuan LDL-C, tersedia beberapa pilihan, termasuk HMG CoA (3-hydroxy-3methylglutaryl coenzyme A) inhibitor reduktase (statin), sekuestran asam empedu, asam nikotin, dan fabric acid. Obat penurun LDL yang pertama kali diberikan biasanya adalah statin (misal, atorvastatin [Lipitor], simvastatin [Zocor], lovastatin [Mevacor]), tetapi tersedia obat alternative yang merupakan obat bebas berupa sekuestran asam empedu (misal, cholestyramine, colestipol) atau asam nikotinat. Statin menghambat HMG CoA reduktase, yaitu suatu enzim dalam jalur biosintesis kolesterol. Akibatnya, sintesis LDL-C menurun, dan bersihan oleh hati menjadi makin kuat. Hipertrigliseridemia biasanya sangat sensitif terhadap derivate fabric acid dan asam nikotinat (misal, gemfibrozil, clofibrate).²⁷



Gambar 2.3. Algoritme Pengobatan²⁷