

**KADAR ADIPONEKTIN SERUM ANTARA DIABETES
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 OBESITAS SENTRAL**

*SERUM ADIPONECTIN LEVEL BETWEEN CONTROLLED
AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES
MELLITUS WITH CENTRAL OBESITY*

**TAJUDDIN NOOR
P1507210039**



**KONSENTRASI PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS TERPADU
PROGRAM STUDI BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2014

**KADAR ADIPONEKTIN SERUM ANTARA DIABETES
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 OBESITAS SENTRAL**

TESIS

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

**Program Studi
Biomedik / PPDS Terpadu Ilmu Patologi Klinik**

Disusun dan Diajukan oleh

TAJUDDIN NOOR

Kepada

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2014

**KADAR ADIPONEKTIN SERUM ANTARA DIABETES
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 OBESITAS SENTRAL**

*SERUM ADIPONECTIN LEVEL BETWEEN CONTROLLED
AND UNCONTROLLED TYPE 2 DIABETES
MELLITUS WITH CENTRAL OBESITY*

**TAJUDDIN NOOR
C108209104**



**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BAGIAN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2014

**KADAR ADIPONEKTIN SERUM ANTARA DIABETES
TERKONTROL DAN TIDAK TERKONTROL PADA
PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 OBESITAS SENTRAL**

TESIS

**Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai
Gelar Spesialis Patologi Klinik**

Disusun dan Diajukan oleh

TAJUDDIN NOOR

Kepada

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS
BAGIAN ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2014

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Tajuddin Noor

Nomor Pokok : P1507210039 dan C108209104

Program : Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu -
Program Studi Biomedik dan Ilmu Patologi Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Januari 2014

Yang menyatakan,

Tajuddin Noor

PRAKATA

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas limpahan rahmatNya sehingga saya dapat menyelesaikan Tesis ini yang berjudul “ **Kadar Adiponektin Serum antara Diabetes Terkontrol dan Tidak Terkontrol pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Obesitas Sentral** ” sebagai salah satu persyaratan mencapai gelar Magister dan Spesialis Patologi Klinik dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu - Program Studi Biomedik dan Ilmu Patologi Klinik di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, Makassar.

Saya menyadari bahwa tesis ini mempunyai kekurangan sehingga dengan kerendahan hati saya mengharapkan kritik, saran dan koreksi dari semua pihak. Saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada : dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K), sebagai Ketua Komisi Penasihat / Pembimbing I dan Ketua Tim Penilai, dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K), sebagai Sekretaris Komisi Penasihat / Pembimbing II dan Sekretaris Tim Penilai, Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MKes, sebagai Anggota Komisi Penasihat / Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik dan Anggota Tim Penilai, Prof. dr. John MF Adam, Sp.PD-KEMD, sebagai Anggota Tim Penilai, dan dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K), sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini, saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Guru Besar di Bagian Ilmu Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin (FK-UNHAS), Prof. dr. Hardjoeno, Sp.PK(K), (Alm) yang telah membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya. Sebelum akhir hayat, Beliau juga telah memberikan ide dan dukungan kepada saya dalam rencana penyusunan proposal dari penelitian ini.
2. Ketua Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Mansyur Arif, Ph.D, Sp.PK(K), yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya serta memberi persetujuan dan dukungan penelitian ini.
3. Ketua Program Studi Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Uleng Bahrin, Sp.PK(K), Ph.D, yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya serta memberi persetujuan dan dukungan penelitian ini.
4. Sekretaris Program Studi Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, dr. Fitriani Mangarengi, Sp.PK(K), yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya.

5. Prof. dr. John MF Adam, Sp.PD-KEMD, yang telah memberi waktu dan tempat dalam pengambilan sampel penelitian serta arahan dalam metode dan analisis penelitian.
6. Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MKes, yang telah memberi arahan dan bimbingan dalam metode penelitian dan cara menganalisis data penelitian secara statistik.
7. dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) dan dr. Adriani Badji, Sp.PK, Supervisor di Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya.
8. dr. Ruland DN Pakasi, Sp.PK(K), Supervisor di Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya.
9. dr. Hj. Darmawaty ER, Sp.PK(K), Supervisor di Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya.
10. dr. Agus Alim Abdullah, Sp.PK(K), Supervisor di Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya.

11. Seluruh Supervisor di Bagian Ilmu Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, yang membimbing, mengajar dan memberi ilmu yang tidak ternilai harganya.
12. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, atas kesempatan yang diberikan untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
13. Kepala Instalasi Laboratorium RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, RS Labuang Baji, RS Stella Maris, dan RS Ibnu Sina beserta seluruh staf yang menerima dan membantu saya dalam menjalani masa pendidikan.
14. Seluruh Senior di Bagian Ilmu Patologi Klinik, yang memberi bimbingan dalam pengerjaan tugas-tugas pendidikan.
15. Teman-teman seangkatan dan seperjuangan sejak awal dr. Liong Boy Kurniawan, MKes, Sp.PK, dr. Iwan Wolter Joseph, dan dr. Rahma Fitria, yang telah dan tetap senantiasa memberikan bantuan, motivasi dan dukungan yang besar kepada saya dalam menempuh pendidikan.
16. Seluruh Teman-teman PPDS Patologi Klinik, yang telah memberikan bantuan dan dukungan dalam kebersamaan menjalani pendidikan.

17. Semua pihak yang tidak dapat saya sebutkan satu persatu, atas bantuan yang telah banyak diberikan, baik dalam masa pendidikan maupun penelitian hingga selesai menjalani pendidikan ini.

Akhirnya rasa terima kasih yang mendalam saya haturkan kepada kedua orang tuaku, mertua, istri dan kedua anak kami, saudara serta seluruh keluarga yang senantiasa memberikan doa dan dukungan semenjak awal hingga cita-cita pendidikan ini dapat tercapai.

Akhir kata tak lupa saya mengucapkan permohonan maaf yang setulus-tulusnya atas segala kesalahan atau kekhilafan yang saya lakukan selama masa pendidikan. Semoga tesis ini dapat bermanfaat dalam perkembangan Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Amin.

Makassar, 20 Januari 2014

Tajuddin Noor

ABSTRAK

TAJUDDIN NOOR. *Kadar Adiponektin Serum antara Diabetes Terkontrol dan Tidak Terkontrol pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 Obesitas Sentral* (dibimbing oleh **Ruland DN Pakasi** dan **Fitriani Mangarengi**)

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kadar adiponektin serum dengan terkontrolnya hiperglikemia pada penderita DM tipe 2 yang disertai obesitas sentral.

Penelitian ini menggunakan rancangan cross sectional study. Penelitian dilaksanakan di Rumah Sakit Akademis Jaury, Makassar pada bulan Maret sampai dengan Oktober 2013. Diagnosis DM dilakukan mengikuti kriteria American Diabetes Association dan obesitas sentral sesuai kriteria International Diabetes Federation untuk Etnik Asia Tenggara. Diabetes dikelompokkan menjadi terkontrol dan tidak terkontrol berdasarkan kadar HbA1c < 7% sebagai terkontrol dan $\geq 7\%$ sebagai tidak terkontrol. Kadar adiponektin serum diukur dengan metode ELISA.

Penelitian mendapatkan 83 sampel terdiri atas wanita 59 orang (71,1%) dan laki-laki 24 orang (28,9%) dan menemukan kadar adiponektin serum minimum 0,34 $\mu\text{g/mL}$, maksimum 20,41 $\mu\text{g/mL}$, median 2,750 $\mu\text{g/mL}$, dan rerata \pm SD 3,90 \pm 3,35 $\mu\text{g/mL}$. Kadar adiponektin serum pada DM terkontrol 4,22 \pm 3,75 $\mu\text{g/mL}$ lebih tinggi daripada DM tidak terkontrol 3,59 \pm 2,94 $\mu\text{g/mL}$, namun secara statistik perbedaan tidak bermakna (uji Mann-Whitney; $p= 0,303$, $p < 0,05$). Distribusi adiponektin rendah dan tinggi lebih baik pada DM terkontrol daripada tidak terkontrol namun secara statistik tidak bermakna (Kuartil 1 Odds ratio 0,46 [95% CI; 0,162-1,304], uji Chi square; $p= 0,139$, $p < 0,05$). Kadar adiponektin mempunyai hubungan terbalik dengan HbA1c tetapi tidak bermakna (uji korelasi Spearman; $r= - 0,083$, $p= 0,455$, $p < 0,05$).

Kata kunci : Adiponektin, Obesitas, Obesitas sentral, DM tipe 2

ABSTRACT

TAJUDDIN NOOR. *Serum Adiponectin Level between Controlled and Uncontrolled Type 2 Diabetes Mellitus with Central Obesity* (supervised by **Ruland DN Pakasi** and **Fitriani Mangarengi**)

The aims of the study was to evaluate the relationship between serum adiponectin levels and controlled hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus with central obesity.

The methods of study were cross sectional conducted from March to October 2013 in Academis Hospital Jaury, Makassar. The diagnoses of diabetes was made according to the criteria of American Diabetes Association and central obesity using the criteria of International Diabetes Federation for South East Asia Ethnic. The diabetes was classified into controlled and uncontrolled according to HbA1c levels <7% as controlled and ≥7% as uncontrolled. The serum adiponectin levels were measured with ELISA method.

The study obtained 83 samples consisted of female 59 (71.1%) and male 24 (28.9%). The values of serum adiponectin levels were a minimum of 0.34 µg/mL, maximum 20.41 µg/mL, median 2.750 µg/mL, and mean±SD 3.90±3.35 µg/mL. Serum adiponectin level in controlled diabetes was 4.22±3.75 µg/mL higher than uncontrolled diabetes 3.59±2.94 µg/mL, but statistically there is no significant difference (Mann-Whitney test; $p = 0.303$, $p < 0.05$). Distribution of low and high adiponectin in controlled diabetes was better than uncontrolled, but statistically the difference was not significant (Quartile 1 Odds ratio 0.46 [95% CI; 0.162-1.304], Chi square test; $p = 0.139$, $p < 0.05$). Adiponectin levels has an inversely but not significant association with HbA1c (Spearman correlation test; $r = -0.083$, $p = 0.455$, $p < 0.05$).

Keywords : Adiponectin, Obesity, Central Obesity, Type 2 Diabetes Mellitus

DAFTAR ISI

	Halaman
PRAKATA	iii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SINGKATAN	xv
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang Penelitian	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Hipotesis	5
E. Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Diabetes Melitus tipe 2	6
B. Obesitas Sentral	13
C. Adiponektin	20

BAB III. KERANGKA PENELITIAN	26
A. Kerangka Teori	26
B. Kerangka Konsep	27
BAB IV. METODE PENELITIAN	28
A. Desain Penelitian	28
B. Tempat dan Waktu Penelitian	28
C. Populasi dan Sampel Penelitian	28
D. Kriteria Inklusi Penelitian	28
E. Perkiraan Besar Sampel Penelitian	29
F. Izin Subyek Penelitian	29
G. Cara Kerja Penelitian	29
H. Prosedur Pemeriksaan Laboratorium	31
I. Alur Penelitian	36
J. Definisi Operasional Penelitian	37
K. Analisis Data	37
BAB V. HASIL DAN PEMBAHASAN	39
A. Hasil Penelitian	39
B. Pembahasan	46
BAB VI. KESIMPULAN DAN SARAN	53
A. Kesimpulan	53
B. Saran	53
DAFTAR PUSTAKA	54
LAMPIRAN	58

DAFTAR TABEL

Nomor		Halaman
1.	Karakteristik seluruh sampel penelitian	39
2.	Karakteristik sampel penelitian pada DM terkontrol dan tidak terkontrol	40
3.	Perbedaan kadar rerata adiponektin antara DM terkontrol dan tidak terkontrol	41
4.	Perbedaan distribusi adiponektin rendah dan tinggi antara DM terkontrol dan tidak terkontrol menggunakan nilai kuartil	42
5.	Uji korelasi Spearman antara kadar adiponektin dengan HbA1c dan variabel lain pada seluruh sampel penelitian	44
6.a.	Perbedaan kadar rerata adiponektin antara wanita dan laki-laki	45
6.b.	Perbedaan kadar rerata adiponektin antara DM terkontrol dan tidak terkontrol pada sampel wanita	45
6.c.	Uji korelasi Spearman antara kadar adiponektin dengan HbA1c dan variabel lain pada sampel wanita	45

DAFTAR GAMBAR

Nomor		Halaman
1.	Perubahan jaringan lemak, hati, dan otot pada subyek obesitas dan resistensi insulin	16
2.	Mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak visceral dan subkutaneus abdominal pada subyek DM tipe 2 dan obesitas sentral	18
3.	Struktur molekul dan Mekanisme selular biosintesis adiponektin dalam adiposit	22
4.	Transduksi signal reseptor adiponektin	24
5.	Hipotesis adiponektin terhadap resistensi insulin, sindrom metabolik, dan aterosklerosis	25
6.	Grafik perbedaan kadar rerata adiponektin antara DM terkontrol dan tidak terkontrol	41
7.	Grafik perbedaan distribusi adiponektin rendah dan tinggi antara DM terkontrol dan tidak terkontrol pada Kuartil 1	44

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor		Halaman
1.	Rekomendasi Persetujuan Etik	58
2.	Formulir Persetujuan Mengikuti Penelitian	59
3.	Data Dasar Penelitian	60
4.	Curriculum Vitae	64

DAFTAR SINGKATAN

ADA	American Diabetes Association
AdipoR1, AdipoR2	Receptor Adiponectin R1, R2
AMPK	AMP-activated Protein Kinase
DM	Diabetes Melitus
EDTA	Ethylene Diamine Tetraacetic Acid
ELISA	Enzyme linked Immunosorbent assay
FFA	Free Fatty Acid
GDP	Glukosa Darah Puasa
HbA1c	Hemoglobin Adult 1c
HMW	High Molecular Weight
IDF	International Diabetes Federation
IL-6	Interleukin 6
MCP-1	Monocyte Chemoattractant Protein-1
mg/dL	Miligram/deciliter atau miligram/desiliter
µg/mL	Microgram/mililitre atau mikrogram/mililiter
ng/mL	Nanogram/mililitre
µL	Microlitre
nm	Nanometer
p38 MAPK	p38 Mitogen Activated Protein Kinase
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
PPAR α	Receptor nuklear Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha
TNF- α	Tumor Necrosis Factor-alpha
TTGO	Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	World Health Organization

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Penelitian

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau keduanya (Gustaviani, 2007). Resistensi insulin dan kegagalan sekresi insulin adalah dua mekanisme utama dalam patogenesis DM tipe 2 (*American Diabetes Association*, 2013). Menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi DM di dunia tahun 2000 adalah 2,8% dan diperkirakan akan terus meningkat (Wild dkk., 2004). Prevalensi DM di Makassar tahun 2005 adalah 12,5% dan DM tipe 2 ditemukan 90 - 95% dari semua jenis DM (Suryono, 2007).

Obesitas merupakan faktor risiko utama terjadinya penyakit dalam sindrom metabolik. Obesitas dan DM tipe 2 mempunyai hubungan kuat dan kompleks. Sekitar 60-90 persen kasus DM tipe 2 berhubungan dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Perkembangan obesitas dan aktivitas fisik yang kurang dihubungkan dengan terjadinya resistensi insulin. Resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan peningkatan kadar asam lemak bebas dan memperlihatkan hubungan yang kuat dengan disfungsi sel β pankreas. Peningkatan kadar asam lemak bebas secara karakteristik terdapat pada penderita DM tipe 2 obesitas (Yamauchi dkk., 2001).

Pada obesitas sentral dan DM tipe 2, jaringan lemak visceral abdominal meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke pembuluh darah vena portal menyebabkan produksi glukosa hati meningkat. Pada sisi lain, jaringan lemak subkutaneus abdominal meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi perifer yang menghambat insulin dalam menstimulasi ambilan glukosa di jaringan otot (Kahn & Flier, 2000).

Obesitas menjadi faktor risiko umum terjadinya DM tipe 2 mengikuti resistensi insulin sebagai prekursor. Meskipun secara molekular belum sepenuhnya dipahami, sejumlah studi mensugesti bahwa inflamasi mungkin menjadi mediator yang penting terjadinya resistensi insulin (Berg & Scherer, 2005). Obesitas berhubungan erat dengan inflamasi kronik derajat rendah yang ditandai oleh infiltrasi makrofag di jaringan lemak dan peningkatan konsentrasi substansi pro-inflamasi di sirkulasi meliputi protein fase akut, sitokin, adipokin dan kemokin (Weisberg dkk., 2003). Faktor-faktor pro-inflamasi ini secara dominan diproduksi oleh adiposit yang hipertrofi dan makrofag yang teraktivasi. Adipokin pro-inflamasi seperti tumor necrosis factor- α (TNF- α), Interleukin 6 (IL-6), leptin dan resistin dapat menginduksi resistensi insulin oleh kerjanya antagonis kerja insulin (Fantuzzi, 2005). Pada sisi lain, adipokin anti-inflamasi seperti adiponektin dan visfatin berguna dalam memelihara sensitivitas insulin (Kobayashi, 2005).

Adiponektin adalah protein yang bersifat sebagai hormon disintesis oleh adiposit dalam bentuk molekul monomer dan disekresi ke sirkulasi dalam bentuk tiga jenis *multimers* yaitu *trimers*, *hexamers*, dan *oligomers high molecular weight* (HMW). Adiponektin memperlihatkan efek perbaikan sensitivitas insulin, anti-inflamasi, dan anti-aterogenik (Berg dkk., 2002). Pada penderita DM, efek perbaikan sensitivitas insulin diperoleh melalui kerjanya dalam menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa dan menurunkan kadar asam lemak bebas (Marieke dkk., 2006). Beberapa studi tentang adiponektin melaporkan kadar adiponektin lebih rendah pada DM tipe 2 dibandingkan dengan bukan DM tipe 2 (Hotta dkk., 2000). Kadar adiponektin lebih rendah pada obesitas dibandingkan dengan bukan obesitas (Matsubara dkk., 2001). Penurunan kadar adiponektin berhubungan erat dengan tingkat resistensi insulin pada obesitas dan DM tipe 2 (Weyer dkk., 2001).

Dalam manajemen diabetes, penderita dianjurkan melakukan pemeriksaan dan pengobatan secara rutin untuk memantau status metaboliknya dengan pendekatan multifaktorial pengendalian diabetes. Pemantauan glukosa darah penderita diabetes bertujuan untuk mencegah hiperglikemia, suatu faktor risiko terjadinya komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati (Faramarz, 2012). Pemeriksaan hemoglobin A1c (HbA1c) telah direkomendasikan oleh *American Diabetes Association* (ADA) untuk memantau hiperglikemia pada

penderita diabetes yang dilakukan minimal 2 kali per tahun dengan batas hiperglikemia terkontrol baik adalah kurang dari 7.0 persen (*American Diabetes Association, 2013*).

Dari latar belakang di atas, obesitas dan hipoadiponektinemia memainkan peranan penting dalam perkembangan resistensi insulin dan DM tipe 2, namun peranan adiponektin dalam pengendalian hiperglikemia pada DM tipe 2 yang disertai obesitas sentral sepanjang pengetahuan peneliti masih jarang dilaporkan, khususnya di Makassar, sehingga dilakukan penelitian ini dengan permasalahan ; Bagaimana kadar adiponektin serum antara DM terkontrol dan tidak terkontrol pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral ?

B. Rumusan Masalah

- a. Apakah ada perbedaan kadar adiponektin antara DM terkontrol dan tidak terkontrol pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral ?
- b. Apakah ada korelasi antara kadar adiponektin dengan HbA1c pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral ?

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan umum

Mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan ter kendalinya hiperglikemia pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral.

2. Tujuan khusus

- a. Menilai perbedaan kadar adiponektin antara DM terkontrol dan tidak terkontrol pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral.
- b. Menilai korelasi antara kadar adiponektin dengan HbA1c pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral.

D. Hipotesis

Kadar adiponektin pada DM terkontrol lebih tinggi daripada tidak terkontrol pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral.

E. Manfaat Penelitian

1. Memberi informasi keterlibatan adiponektin dalam pengendalian hiperglikemia pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral.
2. Diharapkan adiponektin dapat menjadi salah satu penanda proses inflamasi dalam pengendalian hiperglikemia pada penderita DM tipe 2 obesitas sentral.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus (DM) adalah penyakit kelainan metabolik dengan karakteristik hiperglikemia karena kelainan kerja insulin, sekresi insulin atau keduanya. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan komplikasi kerusakan jaringan dan disfungsi organ seperti nefropati, retinopati, neuropati atau ulkus diabetik (Gustaviani, 2007). Menurut *World Health Organization* (WHO) prevalensi DM di dunia adalah 2,8% pada tahun 2000 dan diperkirakan 4,4% pada tahun 2030, atau terjadi peningkatan jumlah penderita DM dari 171 juta tahun 2000 menjadi 366 juta pada tahun 2030. Di Indonesia, jumlah penderita DM 8,4 juta pada tahun 2000 dan diperkirakan menjadi 21,3 juta pada tahun 2030 (Wild dkk., 2004). Prevalensi DM di Makassar pada tahun 2005 adalah 12,5%. Kejadian DM tipe 2 ditemukan 90 - 95% dari semua jenis DM (Suryono, 2007).

1. Etiologi

Penyebab DM tipe 2 dihubungkan dengan multifaktorial risiko terhadap penurunan sensitivitas insulin dan sekresi insulin yaitu kombinasi antara faktor genetik dan faktor lingkungan.

- a. Faktor genetik. Penyebab DM dihubungkan dengan faktor herediter/keturunan. Kejadian DM terlihat pada kembar identik hampir 100% dan riwayat dalam kerabat terdekat sekitar 40%.
- b. Faktor lingkungan. Penyebab DM dihubungkan dengan faktor di dapat seperti obesitas, makan yang berlebihan, kurang aktivitas, stres, dan umur (Kaku, 2010).

2. Patogenesis

Glukosa adalah sumber energi utama bagi tubuh. Sumber glukosa darah adalah dari karbohidrat makanan sebagai glukosa eksogen dan dari produksi glukosa endogen terutama oleh produksi glukosa hati. Produksi glukosa hati didapat dari proses glikogenolisis dan glukoneogenesis.

Pankreas memiliki sel-sel endokrin yang terletak di pulau Langerhans, terdiri atas dua macam sel yaitu sel α dan β pankreas. Massa sel α sekitar 30%, mensintesis glukagon dan sekresinya distimulasi oleh penurunan kadar glukosa darah yang berguna untuk penguraian glikogen (glikogenolisis) di hati. Massa sel β sekitar 60%, mensintesis insulin yang terdiri dari rantai A 21 asam amino dan rantai B 30 asam amino dengan berat molekul 5808 Da. Sekresi insulin oleh sel β distimulasi oleh peningkatan kadar glukosa darah. Insulin bekerja pada sel-sel dari jaringan tubuh yang sensitif insulin seperti hati, jaringan otot, dan jaringan lemak, dimediasi oleh reseptor insulin, dan

berguna untuk menstimulasi ambilan glukosa darah. Ambilan glukosa pada jaringan perifer mayoritas oleh jaringan otot untuk diubah menjadi sumber energi sekaligus sebagai tempat utama pembuangan glukosa sedangkan ambilan glukosa oleh jaringan lemak untuk metabolisme sel. Pada hati, glukosa diambil untuk disimpan sebagai glikogen hati (glikogenogenesis), proses ini sekaligus akan menekan glukoneogenesis (Faramarz, 2012).

Pada regulasi glukosa darah yang normal, peningkatan kadar glukosa darah misalnya setelah makan, akan merangsang sel β melepaskan insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah. Respon sekresi insulin oleh sel β dari stimulus glukosa setelah makan ada dua fase yaitu fase awal (fase 1) adalah respon cepat yang terjadi dalam 10 menit setelah makan dan diikuti fase lanjut (fase 2) merupakan respon yang lebih lambat. Sebaliknya, penurunan kadar glukosa darah misalnya setelah olahraga atau puasa, sekresi insulin juga akan turun dan merangsang pelepasan glukagon oleh sel α untuk meningkatkan glukosa darah melalui glikogenolisis.

Pada regulasi glukosa darah yang abnormal, akan terdapat peningkatan kadar glukosa darah dengan dua alternatif penyebab: (1). Kadar insulin tidak adekuat untuk memfasilitasi ambilan glukosa oleh sel-sel tubuh, dan (2). Kadar insulin mungkin cukup, tetapi sel-sel tubuh gagal berespon secara normal terhadap insulin. Setelah makan, insulin disekresi ke pembuluh vena portal dan sekresi glukagon

dihambat sehingga produksi glukosa hati tertekan. Jika kadar insulin rendah atau hati resisten terhadap kerja insulin, produksi glukosa hati terus berlanjut sehingga terdapat dua sumber glukosa darah, satu dari produksi glukosa hati dan satunya dari glukosa makanan yang akan menimbulkan hiperglikemia (Spellman, 2010).

Secara histori, penyakit DM tipe 2 diawali dari toleransi glukosa normal transisi ke toleransi glukosa terganggu kemudian progresif ke DM tipe 2. Secara patogenesis, DM tipe 2 melibatkan abnormalitas dari kerja insulin, sekresi insulin, dan produksi glukosa endogen. Terjadinya hiperglikemia akibat kombinasi dari resistensi jaringan terhadap kerja insulin, sekresi insulin tidak adekuat dan sekresi glukagon yang berlebihan. Pada patogenesis DM tipe 2, resistensi insulin dan kegagalan sekresi insulin merupakan dua mekanisme utama dan mempunyai hubungan dinamis dimana resistensi insulin merupakan gangguan awal terhadap terjadinya kegagalan sekresi insulin (Weyer dkk., 1999; *American Diabetes Association*, 2013).

A. Resistensi Insulin

Resistensi insulin diartikan ketidakmampuan atau gagalnya sel-sel tubuh untuk berespon secara adekuat terhadap kadar normal insulin. Resistensi insulin dapat terjadi pada sel hati, jaringan otot, dan jaringan lemak. Resistensi insulin pada hati menyebabkan insulin gagal mengubah glukosa menjadi glikogen sehingga gagal dalam menekan produksi glukosa hati mengakibatkan aktivitas glukoneogenesis

meningkat. Resistensi insulin pada jaringan otot menyebabkan penurunan ambilan glukosa darah untuk diubah menjadi sumber energi sehingga pembuangan glukosa terhambat dan kadar glukosa darah tetap tinggi, sementara resistensi insulin pada jaringan lemak menyebabkan proses penguraian trigliserid (lipolisis) yang menimbulkan pelepasan asam lemak bebas ke aliran darah. Pada keadaan resistensi insulin, sel β pankreas meningkatkan sekresi insulin sehingga kadar insulin darah meningkat (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. Mekanisme terjadinya resistensi insulin diduga karena kelainan fungsi reseptor insulin, gangguan transport glukosa dan peningkatan asam lemak bebas (Adam, 2006; Mcphee dkk., 2005).

B. Kegagalan Sekresi Insulin

Kegagalan sekresi insulin diartikan produksi atau sekresi insulin oleh sel β pankreas tidak adekuat untuk memenuhi kebutuhan dalam mempertahankan normoglikemia. Pada DM tipe 2, kegagalan sekresi insulin umumnya didahului adanya resistensi insulin sehingga disebut defisiensi insulin relatif, yang menunjukkan kapasitas maksimal sekretori insulin oleh sel β telah mengalami penurunan pada tingkat resistensi insulin. Pada keadaan defisiensi insulin, respon sekresi insulin sel β terhadap stimulus peningkatan kadar glukosa setelah makan mengalami penurunan, baik dalam fase awal maupun fase lanjut. Kadar insulin saat respon fase awal tidak mampu menurunkan

kadar glukosa darah secara adekuat sehingga relatif masih tinggi yang selanjutnya menjadi beban bagi respon fase lanjut. Keadaan defisiensi insulin ini dihubungkan dengan pengurangan massa sel β pankreas yang menyebabkan produksi insulin berkurang. Pengurangan massa sel β pada toleransi glukosa terganggu sekitar 40% dan pada DM tipe 2 sekitar 63% dibandingkan dengan individu toleransi glukosa normal (Spellman, 2010; Faramarz, 2012).

Tidak setiap individu yang mempunyai resistensi insulin akan menjadi diabetes sebab kegagalan sekresi insulin juga diperlukan. Setiap individu mempunyai tingkat resistensi insulin dan defisiensi insulin yang berbeda-beda. Proporsi resistensi insulin *versus* disfungsi sel β berbeda secara individual, beberapa mempunyai resistensi insulin sebagai yang utama dan minor disfungsi sel β , beberapa lagi mempunyai resistensi insulin ringan dan disfungsi sel β sebagai yang utama. Untuk bisa terjadi diabetes, kedua mekanisme resistensi insulin dan kegagalan sekresi insulin harus ada. Sebagai contoh, individu kelebihan berat badan mempunyai resistensi insulin tetapi diabetes hanya akan terjadi pada individu yang tidak dapat meningkatkan sekresi insulinnya untuk memenuhi kebutuhan cukup terhadap resistensi insulin yang ada. Konsentrasi insulin mungkin cukup tetapi tidak sesuai dengan tingkat resistensi insulin untuk menurunkan kadar glukosa darah (Weyer dkk., 1999; Mcphee dkk., 2005).

3. **Diagnosis**

Diagnosis DM menurut *American Diabetes Association* (ADA) dapat ditegakkan dengan kriteria HbA1c $\geq 6.5\%$, atau glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dL, atau tes toleransi glukosa oral (TTGO) ≥ 200 mg/dL, atau glukosa darah sewaktu (GDS) ≥ 200 mg/dL pada penderita yang terdapat gejala hiperglikemia diabetes melitus seperti poliuri, polidipsi, polifagi, dan penurunan berat badan yang tidak diketahui jelas penyebabnya.

American Diabetes Association mulai tahun 2010, telah memasukkan hemoglobin A1c (HbA1c) dalam rekomendasi sebagai salah satu kriteria dalam penegakan diagnosis diabetes dengan titik potong 6,5% (48 mmol/mol). Untuk diagnosis, peningkatan HbA1c harus dikonfirmasi dengan pengukuran ulang kecuali bila pada individu tersebut terdapat gejala klinis diabetes dan peningkatan GDS > 200 mg/dl (*American Diabetes Association*, 2013).

4. **Kontrol Glikemik**

Dalam manajemen diabetes, penderita dianjurkan melakukan pemeriksaan dan pengobatan secara rutin untuk memantau status metaboliknya dengan pendekatan multifaktorial pengendalian diabetes. Pemantauan glukosa darah penderita diabetes bertujuan untuk mencegah hiperglikemia, suatu faktor risiko terjadinya komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati (Faramarz, 2012).

Hemoglobin A1c mempunyai korelasi kuat dengan konsentrasi rata-rata glukosa darah ($r= 0,92$) dan merefleksikan fluktuasi kadar glukosa darah dalam jangka panjang. Pemeriksaan HbA1c telah direkomendasikan oleh ADA dan organisasi diabetes dunia lainnya, termasuk WHO untuk memantau hiperglikemia penderita diabetes. Untuk kontrol glikemik, ADA merekomendasikan pemeriksaan HbA1c dilakukan 3-4 kali pertahun untuk DM tipe 2 terkontrol buruk sedangkan pada yang terkontrol baik dilakukan 2 kali pertahun. Batas hiperglikemia pada DM terkontrol baik berdasarkan kadar HbA1c adalah kurang dari 7.0 persen (*American Diabetes Association, 2013*).

B. Obesitas Sentral

Obesitas sentral atau abdominal adalah akumulasi lemak visceral dan lemak subkutaneus di abdominal. Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), obesitas sentral didefinisikan sebagai ukuran lingkar pinggang dengan kriteria ≥ 90 cm untuk laki-laki dan ≥ 80 cm untuk wanita pada kelompok Etnik Asia Tenggara (Albert, 2005).

1. Adipositokin pada Obesitas Sentral

Peranan jaringan lemak dalam sindrom metabolik melibatkan adiposit. Sekresi substansi bioaktif adiposit disebut adipositokin atau

adipokin yang dapat dibagi menjadi dua: (a). Spesifik jaringan lemak seperti leptin dan adiponektin, dan (b). Non-spesifik jaringan lemak tapi banyak disekresi oleh jaringan lemak seperti TNF- α , Interleukin-6, atau PAI-1 (Matsuzawa, 2006). Peningkatan lemak visceral di abdominal dihubungkan dengan kelainan sindrom metabolik. Jaringan lemak mensekresi berbagai macam substansi yang secara epidemiologik memperlihatkan hubungan antara lemak visceral dan sindrom metabolik. Pada individu obesitas ekspresi, sintesis, dan sekresi adipokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, leptin, resistin melaju tetapi adipokin anti-inflamasi seperti adiponektin menurun (Bergman dkk., 2007). Adipokin pro-inflamasi dapat menginduksi resistensi insulin oleh kerjanya antagonis kerja insulin (Fantuzzi, 2005). Pada sisi lain, adipokin anti-inflamasi seperti adiponektin dan visfatin berguna dalam memelihara sensitivitas insulin (Kobayashi, 2005).

2. Obesitas dan Hipotesis Resistensi Insulin

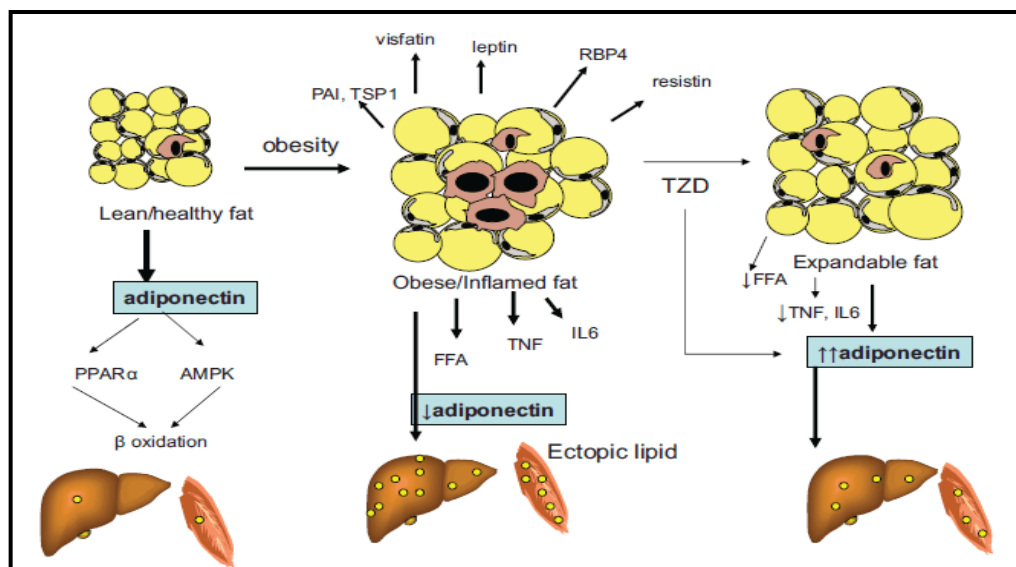
Adiposit terlibat dalam patogenesis inflamasi kronik dan resistensi insulin terkait kondisi obesitas. Terdapat dua hipotesis obesitas menyebabkan resistensi insulin: (a). Hipotesis adipokin, obesitas menimbulkan runtuhnya profil hormon yang disekresikan oleh adiposit. Pada obesitas, jaringan lemak mensekresi lebih banyak adipokin yang menyebabkan resistensi insulin sedangkan yang memelihara sensitivitas insulin hanya sedikit, dan (b). Hipotesis

inflamasi, obesitas dihubungkan dengan inflamasi yang diperlihatkan oleh peningkatan makrofag di jaringan lemak. Peningkatan sekresi kemokin oleh adiposit memicu infiltrasi makrofag, yang berhubungan dengan peningkatan aktivasi makrofag. Banyaknya makrofag yang teraktivasi ini menghasilkan sitokin yang menurunkan sensitivitas insulin (Hussain dkk., 2010).

Obesitas berhubungan erat dengan inflamasi kronik ditandai infiltrasi makrofag di jaringan lemak dan peningkatan konsentrasi substansi pro-inflamasi di sirkulasi meliputi protein fase akut, sitokin, adipokin dan kemokin. Ketika makrofag teraktivasi, makrofag mensekresi sitokin seperti TNF- α dan Interleukin-6 (IL-6). Ekspresi marker makrofag ini tinggi pada subyek obesitas dan resistensi insulin. Mekanisme yang mungkin mendasari infiltrasi makrofag di jaringan lemak ini adalah: (a). Pelepasan kemokin oleh adiposit akan menarik makrofag ke jaringan lemak. Adiposit ekspres *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1) dengan kadar rendah sedangkan pada subyek obesitas ekspresi kemokin ini ditemukan meningkat, dan (b). Dari pandangan perspektif, makrofag di jaringan lemak juga untuk pertahanan tubuh terhadap cedera atau infeksi. Makrofag berinfiltrasi ke jaringan lemak sebagai respon terhadap adanya nekrosis adiposit. Banyak makrofag ditemukan disekeliling adiposit yang mati membentuk sinsitium yang disebut sebagai bentuk mahkota "*crown-*

like structure". Seiring perkembangan obesitas, bentuk ini meningkat cepat dan makrofag bertumpuk di sekeliling adiposit yang nekrosis.

Jika nekrosis adiposit diperlukan untuk terjadinya infiltrasi makrofag ke jaringan lemak, ada kemungkinan hipoksia yang menyebabkan nekrosis adiposit. Obesitas dengan pembesaran adiposit progresif menyebabkan suplai darah berkurang ke adiposit. Induksi hipoksia ke adiposit secara *in vitro* menghasilkan ekspresi sejumlah sitokin pro-inflamasi. Peningkatan prevalensi resistensi insulin pada penderita *sleep apnea* dan obesitas telah dilaporkan dan mungkin menimbulkan hipoksia intermiten, menyebabkan terjadinya stres oksidatif dan inflamasi (Weisberg dkk., 2003; Xu dkk., 2003).



Gambar 1. Perubahan jaringan lemak, hati dan otot pada subyek obesitas dan resistensi insulin (Neda & Philip, 2008)

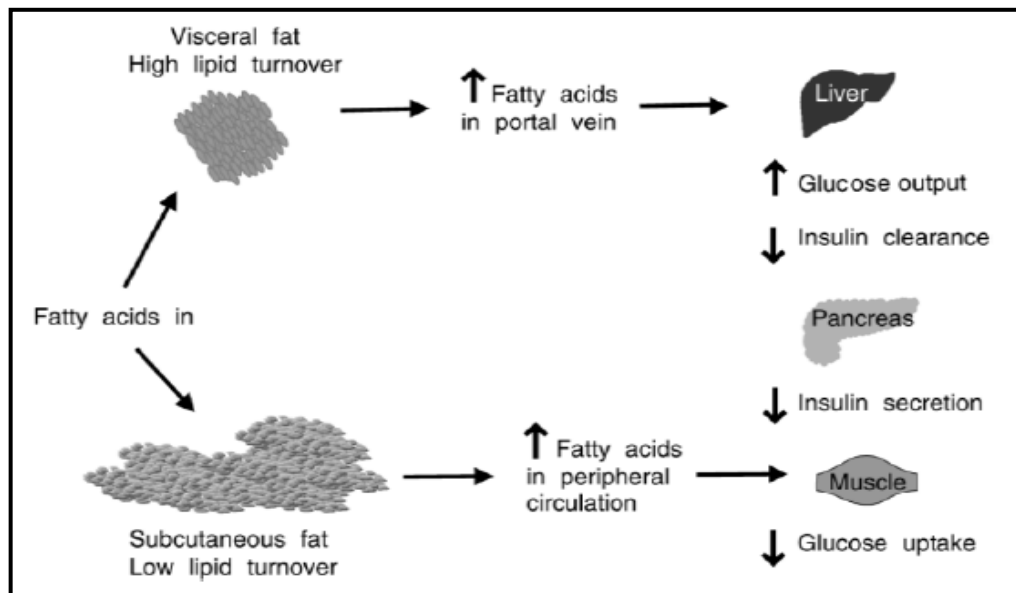
Gambar 1 memperlihatkan jaringan lemak pada subyek kurus mengandung sedikit makrofag dan mensekresi tinggi adiponektin

namun rendah adipokin pro-inflamasi. Oksidasi asam lemak bebas di jaringan otot tinggi dan terdapat sedikit lemak ektopik di jaringan otot dan hati. Pada subyek yang obesitas dan resisten insulin, jaringan lemak mengandung banyak makrofag dan jaringan lemak mensekresi banyak adipokin dengan konsentrasi tinggi namun rendah untuk adiponektin. Jaringan lemak ini mempunyai kapasitas penyimpanan trigliserid terbatas sehingga sepanjang kondisi inflamasi terjadi akumulasi lemak ektopik di jaringan otot dan hati. Jaringan lemak pada beberapa subyek obesitas dan resisten insulin dapat “*expandable*” artinya jaringan dapat mengakomodasi lebih banyak trigliserid. Hal ini dapat dihasilkan dari agen antidiabetik kelas *Thiazolidinedione* (TZD). Jaringan lemak menjadi kurang inflamatif dan karenanya dapat mengakumulasi lebih banyak trigliserid sehingga akumulasi lemak ektopik berkurang (Neda & Philip, 2008).

3. Obesitas dalam Patogenesis DM tipe 2

Trigliserid dan asam lemak bebas mempunyai peranan penting dalam patogenesis DM tipe 2 pada obesitas. Meskipun jaringan lemak hanya bertanggung jawab terhadap sebagian kecil dari glukosa tubuh total (80-85% glukosa diambil oleh jaringan perifer terutama oleh otot dan hanya 4-5% dimetabolisme oleh adiposit), namun jaringan lemak turut memegang peranan dalam mempertahankan homeostasis glukosa, terutama pada individu obesitas (Ferrannini dkk., 1985).

Trigliserid adalah tempat penyimpanan asam lemak bebas dan diuraikan dari trigliserid melalui proses lipolisis. Setelah ditransportasi ke jaringan, asam lemak bebas dioksidasi oleh hati, ginjal dan terutama oleh jaringan otot untuk menjadi sumber energi, atau diubah menjadi lipoprotein di hati. Asam lemak bebas merupakan substrate bagi pembentukan trigliserid dan glukoneogenesis hati. Enzim yang mengontrol penguraian trigliserid di jaringan lemak ini diatur secara hormonal dan insulin adalah salah satu yang terlibat dalam proses ini yang bersifat sebagai anti-lipolisis kuat (Neda & Philip, 2008).



Gambar 2. Mobilisasi asam lemak bebas dari jaringan lemak visceral dan subkutaneus abdominal pada obesitas sentral dan DM tipe 2 (Kahn & Flier, 2000)

Gambar 2 memperlihatkan patofisiologi obesitas sentral menginduksi resistensi insulin dan DM tipe 2. Peranan jaringan lemak visceral abdominal meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke

pembuluh darah vena portal menyebabkan produksi glukosa hati meningkat. Pada sisi lain, jaringan lemak subkutaneus abdominal meningkatkan pelepasan asam lemak bebas ke sirkulasi perifer yang menghambat insulin dalam menstimulasi ambilan glukosa di jaringan otot. Peningkatan kadar asam lemak bebas dalam jangka lama mengakibatkan sekresi insulin sel β berkurang (Kahn & Flier, 2000).

Obesitas adalah faktor risiko utama terjadinya penyakit dalam sindrom metabolik. Obesitas dan DM tipe 2 mempunyai hubungan kuat dan kompleks. Meskipun tidak semua kasus DM tipe 2 terjadi dengan obesitas namun sekitar 60-90 % kasus DM tipe 2 berhubungan dengan kelebihan berat badan dan obesitas. Dalam patogenesis DM tipe 2, resistensi insulin juga dapat terjadi pada jaringan lemak. Perkembangan obesitas dan aktivitas fisik yang kurang dihubungkan dengan terjadinya resistensi insulin. Glukosa diperlukan untuk metabolisme adiposit dan insulin mencegah penggunaan lemak sebagai sumber energi. Dalam ketiadaan insulin atau kerja insulin terganggu, tubuh mulai menggunakan lemak sebagai sumber energi. Lipolisis yang semakin meningkat pada obesitas menghasilkan kadar asam lemak bebas berlebihan, yang secara karakteristik terdapat pada kasus DM tipe 2 dan obesitas. Peningkatan kadar asam lemak bebas juga memperlihatkan hubungan yang kuat dengan disfungsi sel β pankreas dalam mensekresi insulin. Hal ini menunjukkan pengurangan kadar asam lemak bebas juga suatu tujuan penting dalam pengobatan

penderita DM tipe 2 dan obesitas. Pengurangan obesitas adalah kunci dalam penanganan dengan cara pengurangan asupan kalori dan peningkatan aktivitas fisik (Yamauchi dkk., 2001).

C. Adiponektin

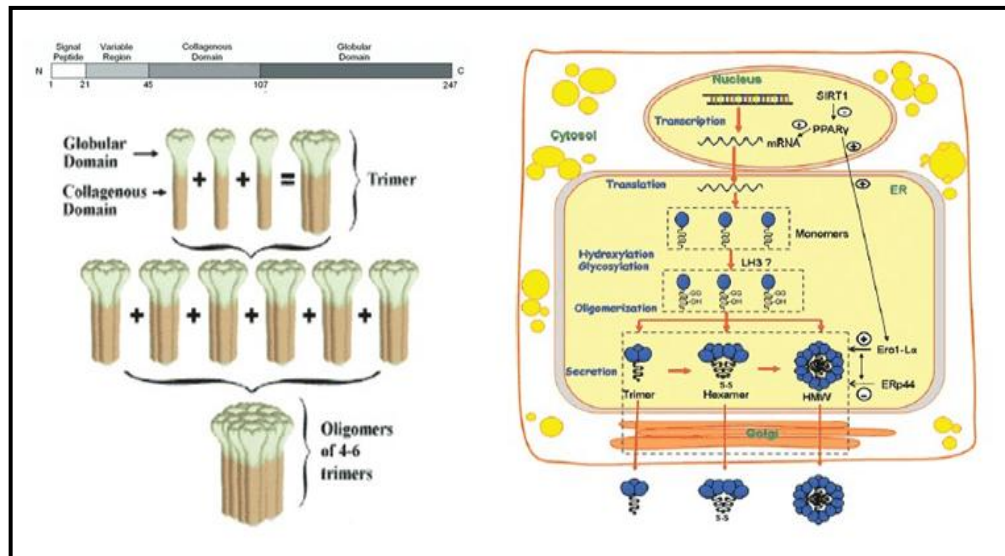
Studi terhadap biologi jaringan lemak mengindikasikan jaringan lemak tidak hanya sebagai tempat penyimpanan kelebihan energi tetapi juga mensintesis dan mensekresi berbagai macam sitokin protein ke sirkulasi yang mempunyai peranan dalam metabolisme karbohidrat, lemak, dan biologi vaskular. Sitokin yang dihasilkan oleh adiposit ini disebut adipositokin atau adipokin seperti leptin, TNF- α , resistin, plasminogen activator inhibitor tipe-1 (PAI-1), adipisin, dan adiponektin (Friedman, 2000).

Adiponektin adalah protein yang bersifat sebagai hormon disintesis oleh adiposit dalam bentuk molekul monomer dan disekresi ke sirkulasi dalam bentuk *trimers*, *hexamers*, dan *oligomers high molecular weight* (HMW). Adiponektin memperlihatkan efek perbaikan sensitivitas insulin, anti-inflamasi dan anti-aterogenik (Berg dkk., 2002). Pada penderita DM, efek perbaikan sensitivitas insulin diperoleh melalui kerjanya dalam menurunkan produksi glukosa hati, meningkatkan ambilan glukosa dan menurunkan kadar asam lemak bebas (Marieke dkk., 2006).

Adiponektin mempunyai nama lain seperti *adipocyte complement-related protein of 30 kDa* (Acrp30), AdipoQ, *adipose most abundant gene transcript 1* (apM1), atau *gelatin-binding protein of 28 kDa* (GBP28). Deskripsi DNA pengkode adiponektin ini pertama kali dilaporkan pada tahun 1995 oleh Scherer. Gen adiponektin (gen AdipoQ) pengkode sekresi protein tampaknya secara eksklusif ekspres dalam jaringan lemak dan berlokasi pada kromosom 3q27 yang telah dilaporkan berhubungan dengan sindrom metabolik dan DM tipe 2 (Nakano dkk., 1996; Berg dkk., 2002).

Adiponektin berbeda dengan adipokin lain yang kadarnya dilaporkan justru lebih rendah pada obesitas dibandingkan dengan individu bukan obesitas (Matsubara dkk., 2001). Kadar adiponektin lebih rendah pada DM tipe 2 dibandingkan dengan bukan DM tipe 2 dan pada laki-laki lebih rendah daripada wanita (Hotta dkk., 2000). Sejumlah studi melaporkan pada subyek obesitas dan resistensi insulin terjadi penurunan kadar adiponektin (Bruun dkk., 2003). Penurunan kadar adiponektin berhubungan erat dengan tingkat resistensi insulin pada subyek obesitas dan DM tipe 2 (Weyer dkk., 2001). Rendahnya kadar adiponektin mensugesti mempunyai nilai prediksi terhadap terjadinya resistensi insulin dan DM tipe 2 (Yamamoto dkk., 2004).

1. Struktur Molekul dan Sintesis Adiponektin



Gambar 3. Struktur molekul dan mekanisme selular biosintesis adiponektin dalam adiposit (Manju dkk., 2003; Wang dkk., 2008)

Pada Gambar 3. Adiponektin disintesis oleh adiposit dalam bentuk molekul monomer terdiri dari 247 asam amino dan terbagi atas empat domain yaitu *amino-terminal signal sequence*, *variable region*, *collagenous domain* (cAd), dan *carboxy-terminal globular domain* (gAd). Monomer adiponektin (30 kDa) belum teridentifikasi dalam plasma dan tampaknya masih terbatas berada dalam adiposit. Adiponektin disekresi ke sirkulasi dalam bentuk tiga jenis *multimers* yaitu *trimers* yang merupakan hubungan antara tiga monomer pada domain globular dan sebagai bangunan dasar pembentukan molekul adiponektin yang lebih tinggi seperti *hexamers* gabungan dua *trimers*, dan *oligomers high molecular weight* (HMW) gabungan empat sampai

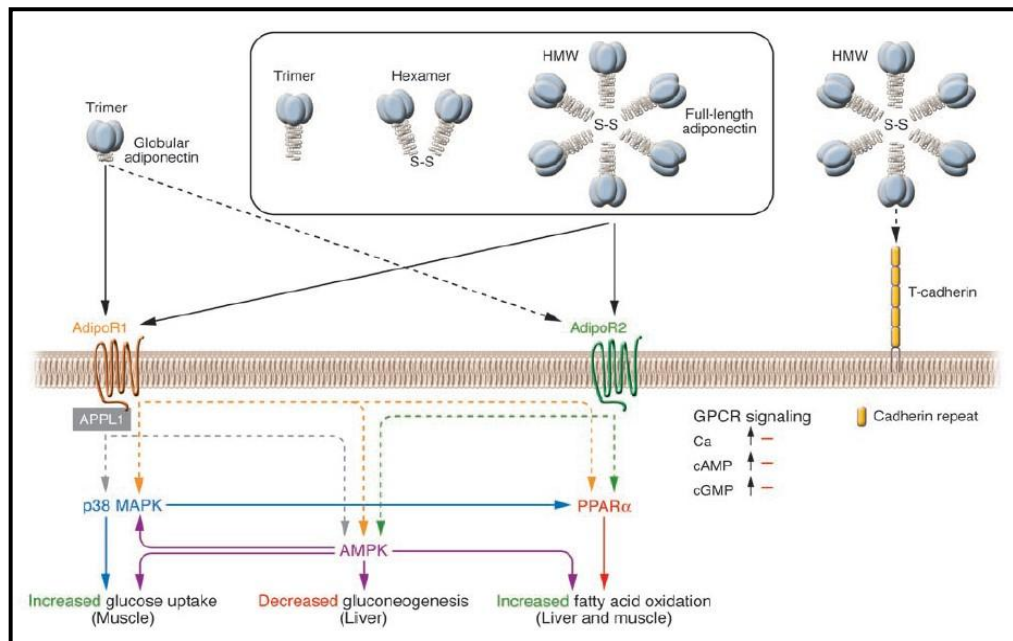
enam *trimers* melalui domain *collagenous* (Manju dkk., 2003; Wang dkk., 2008).

2. Regulasi Ekspresi Gen Adiponektin

Ekspresi gen adiponektin telah dimulai saat differensiasi adiposit menghasilkan adiponektin dan sekresinya distimulasi oleh insulin. Konsentrasi adiponektin dalam sirkulasi dikaitkan dengan ekspresi gen adiponektin, yang dapat diregulasi oleh beberapa faktor seperti glukokortikoid yang menurunkan (*down-regulation*) atau agen antidiabetik oral kelas *thiazolidinediones* (TZD) yang meningkatkan (*up-regulation*) ekspresi gen adiponektin (Hotta dkk., 2002).

3. Mekanisme Kerja Biologis Adiponektin

Kerja biologis adiponektin telah dipelajari pada model hewan di tingkat jaringan dan seluler menggunakan produk adiponektin rekombinan dan secara fungsional diketahui adiponektin sebagai sensitisasi insulin. Kerja biologis adiponektin di jaringan melalui dua reseptor adiponektin yaitu AdipoR1 dan AdipoR2. Reseptor AdipoR1 tereksresi tinggi dan AdipoR2 rendah di sel jaringan otot sedangkan di sel hati dominan reseptor AdipoR2. Reseptor AdipoR1 mempunyai afinitas tinggi terhadap domain globular adiponektin namun rendah terhadap *full length* adiponektin, sedangkan AdipoR2 mempunyai afinitas sedang terhadap domain globular maupun *full length* adiponektin.

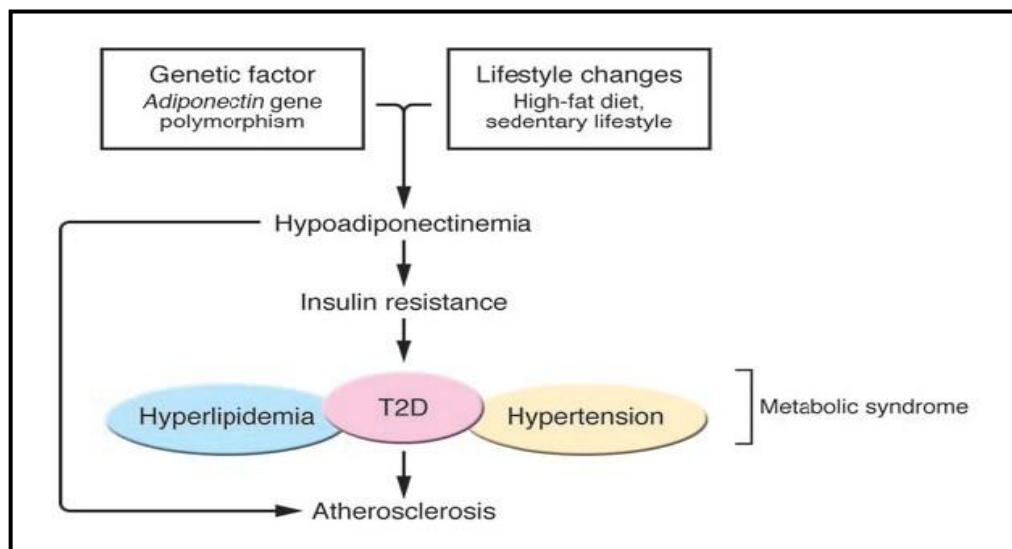


Gambar 4. Transduksi signal reseptor adiponektin (Takashi dkk., 2006)

Gambar 4 memperlihatkan transduksi signal reseptor adiponektin pada jaringan otot dan hati. Domain globular adiponektin eksis sebagai *trimers* sedangkan *full-length adiponektin* eksis dari ketiga jenis *multimers* yaitu *trimers*, *hexamers*, dan HMW adiponektin. Garis putus-putus menggambarkan afinitas reseptor AdipoR2 relatif rendah terhadap globular adiponektin. Pada sel otot, melalui overekspresi reseptor AdipoR1, adiponektin menstimulasi aktivitas reseptor nuklear *peroxisome proliferasi activated receptor-alpha* (PPAR α) dan *5'-adenosine monophosphate activated protein kinase* (AMPK), serta *p38 mitogen activated protein kinase* (p38 MAPK), meningkatkan ambilan glukosa dan oksidasi asam lemak bebas serta memodulasi produksi glukosa hati. Pada sel hati, yang dominan

terdapat reseptor AdipoR2, adiponektin mentimulasi aktivitas PPAR α dan AMPK, yang meningkatkan oksidasi asam lemak bebas dan menekan glukoneogenesis (Takashi dkk., 2006)

4. Adiponektin pada Sindrom Metabolik



Gambar 5. Hipotesis adiponektin pada resistensi insulin, sindrom metabolik, dan aterosklerosis (Takashi dkk., 2006)

Gambar 5 memperlihatkan penurunan kadar adiponektin (hipoadiponektinemia) disebabkan oleh interaksi antara faktor genetik seperti SNP 276 pada gen adiponektin dan faktor lingkungan seperti diet tinggi lemak dan gaya hidup menyebabkan obesitas. Penurunan kadar adiponektin memainkan peranan penting perkembangan resistensi insulin, DM2, dan penyakit metabolik yang secara tidak langsung berperan dalam aterosklerosis (Takashi dkk., 2006).