

**HUBUNGAN ANTARA *ALDOSTERON, PLASMA RENIN  
ACTIVITY (PRA) DAN SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD)*  
DENGAN INFLAMASI (hsCRP) DAN RESISTENSI INSULIN  
(HOMA IR) PADA PRIA DEWASA DENGAN OBESITAS  
SENTRAL**

*RELATIONSHIP BETWEEN ALDOSTERON, PLASMA RENIN ACTIVITY  
(PRA) AND SUPEROXIDE DISMUTASE (SOD), WITH INFLAMATION  
(hsCRP) AND INSULIN RESISTANCE (HOMA IR) IN ADULT MEN WITH  
CENTRAL OBESITY*

**HERA YULIANA INTANTRI**

**P1505206004**



**PROGRAM PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

**MAKASSAR**

**2008**

# BAB I

## PENDAHULUAN

### A. Latar Belakang Masalah

Beberapa tahun belakangan ini, terjadi peningkatan prevalensi *overweight* atau kelebihan berat badan dan obesitas di seluruh dunia sebagai konsekuensi dari meningkatnya perkembangan ekonomi di negara-negara Asia Pasifik. Kejadian obesitas ini menggambarkan suatu peningkatan asupan kalori yang tinggi disertai penurunan aktivitas fisik. Lebih dari 1.1 milyar orang diperkirakan mengalami kelebihan berat badan dan 320 juta diantaranya dikategorikan sebagai obesitas. *The International Obesity Task Force (IOTF)* memperkirakan lebih dari 1.7 milyar orang memiliki resiko kesehatan yang berhubungan dengan berat badan, termasuk populasi di Asia, dengan indeks masa tubuh (IMT) 23 atau lebih. (IDF, 2005)

Hasil riset terbaru dari Himpunan Studi Obesitas Indonesia (HISOBI) yang melibatkan lebih dari 6000 orang membuktikan bahwa prevalensi obesitas di Indonesia semakin meningkat. Dibandingkan dengan data tahun 1998, angka kejadian obesitas pada pria melonjak hingga mencapai 9,16% dan pada wanita 11,02%.

Peningkatan prevalensi obesitas ini ternyata berkaitan erat dengan meningkatnya prevalensi kejadian sindrom metabolik (SM). Kejadian SM ini pada populasi Asia sebesar 5-16%. (University of Southampton, 2004)

Sindrom metabolik sangat berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit kardiovaskular, yang menjadi penyebab kematian utama di beberapa negara termasuk Indonesia.

Sindrom metabolik secara singkat dapat dikatakan sebagai sekumpulan gejala penyakit yang kompleks dan kronis dengan ciri adanya perburukan metabolisme (Hotamisligil GS, 2006). Berbagai organisasi telah memberikan definisi yang berbeda terhadap SM. Perdebatan tentang definisi SM saat ini semakin hangat seiring dengan hasil-hasil penelitian yang terus berkembang (Kahn et al.2005). Walaupun demikian seluruh kelompok studi tersebut setuju bahwa obesitas sentral, resistensi insulin, dislipidemia dan hipertensi sebagai komponen utama SM.

Kriteria SM oleh *International Diabetes Federation* (IDF) pada tahun 2005 dinyatakan sebagai berikut: pasien harus menderita obesitas sentral (Lingkar perut pria  $\geq$  90 cm dan wanita  $\geq$  80 cm untuk Asia Pasifik), ditambah dengan dua dari empat faktor berikut, konsentrasi TG  $\geq$  150 mg/dl, Kolesterol HDL untuk pria  $\leq$  40 mg/dl dan untuk wanita  $<$  50 mg/dl, tekanan darah  $\geq$  130/85, serta konsentrasi glukosa puasa  $\geq$  100 mg/dl atau jika sebelumnya pernah didiagnosis menderita diabetes melitus tipe 2 (Rana JS, 2007). Mekanisme yang menghubungkan semua abnormalitas

ini belum dipahami dengan benar. Oleh karenanya banyak penelitian yang terus meneliti tentang semua ini.

Komponen utama dari SM adalah obesitas. Obesitas merupakan suatu peningkatan massa jaringan lemak tubuh yang terjadi akibat adanya ketidak seimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi. Obesitas juga berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah (*chronic low-grade inflammation*) dimana kondisi obesitas mengakibatkan produksi sitokin abnormal, peningkatan reaktan fase akut dan aktivasi sinyal proinflamasi (Wellen, 2005).

*C-reactive protein* (CRP) adalah reaktan fase akut yang merupakan penanda inflamasi dalam tubuh. Peningkatan sedang konsentrasi CRP meskipun secara klinik masih dalam batas normal memprediksikan adanya kemungkinan penyakit kardiovaskular. Peningkatan CRP pada orang sehat belum diketahui secara pasti penyebabnya. Akhir-akhir ini diketahui bahwa peningkatan kadar CRP berhubungan dengan adanya sindrom resistensi insulin, obesitas sentral, glukosa puasa, *hyperinsulinemia*, dan sensitivitas insulin, trigliserida yang tinggi dan rendahnya kolesterol HDL. Sangat sedikit penelitian tentang hubungan antara CRP dengan pengukuran lemak visceral/subkutan dan hubungannya dengan sindrom metabolik (Forouhi, 2001).

Resistensi Insulin sangat kuat berhubungan dengan obesitas dan komponen lainnya dalam sindrom metabolik. Pengukuran resistensi insulin sebaiknya dilakukan disamping pengukuran komponen lainnya

untuk obesitas dan sindrom metabolik yang dihubungkan dengan penyakit kardiovaskular (Lteif AA, 2005). Salah satu pengukuran resistensi insulin dilakukan dengan cara perhitungan *Homeostatis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA IR) (Stern SE, 2005).

Sel adiposit tidak hanya berperan pasif sebagai tempat metabolisme dan penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida tetapi juga berperan sebagai kelenjar endokrin yang mensekresikan berbagai sitokin dan neuropeptida yang berperan dalam metabolisme. Sistem Renin Angiotensin Aldosteron (RAAS) memainkan peranan penting dalam mengontrol tekanan darah, perjalanan penyakit kardiovaskular dan penyakit ginjal (Laragh J, 2005)

Komponen dari Sistem Renin-Angiotensin (RAS) terdapat dalam jaringan adiposa dan muncul dengan jelas pada keadaan obesitas. Lokal RAS pada jaringan adiposa ini memegang peranan penting dalam diferensiasi sel adiposit dan kemungkinan akumulasi dari lemak tubuh. RAS memegang peranan penting dalam kejadian obesitas, resistensi insulin dan berhubungan dengan peningkatan tekanan darah (Strazzullo, 2004). *Plasma Renin Activity* (PRA) dihubungkan dengan beberapa komponen dari sindrom metabolik, sedangkan aldosteron dihubungkan dengan komponen lainnya dalam sindrom metabolik sehingga diduga keduanya mempunyai mekanisme yang berbeda. (Bochud et al, 2006).

Meskipun fungsi renin dan aldosteron dalam pengaturan tekanan darah diketahui dengan pasti, tapi sangat sedikit pengetahuan tentang

hubungan renin dan aldosteron dengan sindrom metabolik. Beberapa studi memperkirakan bahwa terdapat hubungan antara aldosteron dan atau *Plasma Renin Activity* dengan lemak darah yang merupakan komponen dari sindrom metabolik (Goodfriend, 1999).

Proses lipolisis yang tinggi menyebabkan jumlah stres oksidatif yang dihasilkan juga tinggi. Peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) berasal dari peningkatan aktivitas NADPH oksidase dan disregulasi hormon adiposit. (Furukawa, 2004). Peningkatan stres oksidatif menyebabkan gangguan metabolisme baik ambilan glukosa otot maupun pada jaringan adiposa, penurunan sekresi insulin dan yang paling berperan dalam patofisiologinya adalah dapat merusak sel hingga menyebabkan disfungsi endotel, aterosklerosis sampai menimbulkan penyakit vaskular (Grey, 2000). Tubuh sebenarnya memiliki mekanisme defensif terhadap stres oksidatif. Superoksida Dismutase (SOD), *glutathionine Peroxidase* (GPx) dan katalase adalah enzim yang dapat mendegradasi ROS. Superoksida dismutase mengubah superoksida menjadi hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ) dan molekul oksigen ( $O_2$ ). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa penurunan aktivitas SOD meningkatkan risiko penyakit-penyakit vaskular (Faraci and Didion, 2004). Di sisi lain Enzim superoksida dismutase (SOD) diperkirakan berhubungan dengan resistensi insulin. SOD diperkirakan dapat menurunkan sintesis, kerja, formasi, ataupun mencegah terjadinya resistensi insulin (Undurti, 2002)

Berdasarkan data-data di atas, maka keterkaitan antara obesitas, SM, sistem renin angiotensin aldosteron, aktivitas SOD, hsCRP dan resistensi insulin penting untuk diketahui. Pada individu obesitas, resistensi insulin, hipertensi dan penyakit vaskular lainnya menunjukkan adanya penurunan SOD, dan peningkatan aldosteron. Dengan memahami interaksi antara aldosteron, PRA, SOD, hsCRP, HOMA IR dan komponen-komponen SM akan menambah pengetahuan tentang patobiologi SM.

## B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka beberapa rumusan masalah yang dapat diajukan antara lain:

1. Apakah ada hubungan antara aldosteron, *Plasma Renin Activity* (PRA) dan aktivitas enzim SOD dengan inflamasi (hsCRP) dan resistensi insulin (HOMA IR) pada pasien obesitas sentral ?
2. Apakah ada hubungan antara aldosteron, PRA, dan SOD terhadap komponen sindrom metabolik pada pasien obesitas sentral?
3. Apakah ada perbedaan antara aldosteron, PRA dan SOD pada pasien obesitas sentral dengan sindrom metabolik (SM) dan non sindrom metabolik (non SM) ?



## C. Tujuan Penelitian

### 1. Tujuan Umum

Untuk mengetahui hubungan antara aldosteron, *Plasma Renin Activity* (PRA), dan Superoksida Dismutase (SOD) dengan Inflamasi (hsCRP) dan Resistensi Insulin (HOMA IR) pada pria dewasa dengan obesitas sentral.

### 2. Tujuan Khusus

1. Menilai hubungan antara Aldosteron, PRA, dan SOD dengan peningkatan hsCRP dan HOMA IR pada pasien obesitas sentral
2. Menilai hubungan antara aldosteron, PRA dan SOD dengan kejadian sindrom metabolik pada pasien obesitas sentral.
3. Menilai perbedaan antara aldosteron, PRA dan SOD pada pasien obesitas sentral dengan Sindrom Metabolik (SM) dan non SM

## **D. Manfaat Penelitian**

### **1. Untuk Pengembangan Ilmu**

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan tambahan informasi tentang hubungan antara aldosteron, PRA, dan SOD dalam memicu timbulnya inflamasi dan resistensi insulin pada penderita obesitas sentral.

### **2. Untuk Pengembangan Medik**

- a. Pemahaman peran aldosteron, PRA dan SOD memungkinkan lebih dipahaminya mekanisme aldosteron, PRA dan SOD dalam menimbulkan berbagai gangguan metabolik terutama inflamasi dan resistensi insulin.
- b. Pemahaman mengenai interaksi yang mungkin terjadi antara aldosteron, PRA, dan SOD terhadap kejadian sindrom metabolik, diharapkan dapat memberikan pengetahuan baru sebagai dasar pengobatan sindrom metabolik dengan lebih efektif.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai kelebihan lemak tubuh. Prevalensi obesitas akhir-akhir ini meningkat karena meningkatnya asupan kalori dari makanan, minuman bergula tinggi, lemak, gaya hidup sedenter, menurunnya aktivitas fisik, serta berbagai kecanggihan teknologi yang ada. Obesitas biasanya dinyatakan melalui Body Mass Index (BMI) yaitu berat badan (kilogram) dibagi tinggi badan dalam kuadrat ( $m^2$ ). Menurut *World Health Organization* (WHO), BMI yang berkisar 25-29  $kg/m^2$  termasuk dalam kriteria overweight sementara BMI  $\geq 30$   $kg/m^2$  termasuk ke dalam kriteria obes. Secara klinis penentuan obesitas dapat dilakukan dengan menentukan lingkar perut karena kelebihan lemak abdominal terkait erat dengan faktor resiko metabolik. (Grundy, 2004)

## B. Sindrom Metabolik

Sindrom metabolik (SM) yang sangat berkaitan dengan diabetes mellitus tipe dua dan penyakit jantung koroner, secara singkat dapat dikatakan sebagai sekumpulan gejala penyakit yang kompleks dan kronis dengan cirri adanya perburukan metabolisme (Van Gaal LF, 2006, Hotamisligil GS, 2000).

Diestimasikan sebanyak 25 % (dua puluh lima persen) populasi dewasa di dunia mempunyai sindrom ini (Dunstand, 2002). Mereka yang menderita SM mempunyai resiko kematian 2 kali lipat melalui penyakit jantung atau stroke dan 3 kali lebih besar terkena penyakit ini dibandingkan dengan orang tanpa SM (Isoma, 2001).

Hingga saat ini belum ada definisi SM yang baku. Berbagai organisasi seperti *The World Health Organization (WHO)*, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP III)*, *European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR)* dan terakhir *International Diabetes Federation (IDF)* telah membuat definisi tentang SM (IDF, 2005).

Pada tahun 1998, Albertini dan Zimmet atas nama WHO mendefinisikan kriteria dari sindroma X dan merubah namanya menjadi SM. Perubahan ini dilakukan mengingat peranan obesitas dalam disfungsi metabolik (WHO 1999). Kriteria SM dari WHO adalah individu tersebut harus mengalami diabetes, gangguan pengaturan glukosa atau mengalami resistensi insulin, ditambah dua atau lebih kriteria berikut (1) Tekanan darah tinggi  $\geq 140/90$  mmHg; (2) Hiperlipidemia ; peningkatan

trigliserida  $\geq 150$  mg/dL dan atau kolesterol HDL  $< 35$  mg/dL pada Pria dan  $< 39$  mg/dL pada wanita; (3) Obesitas sentral ; laki-laki waist to hip ratio  $>0.90$  dan  $>0,85$  untuk wanita dan atau IMT  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (4) Mikroalbuminuria : Urinary albumin excretion rate  $\geq 20$  mmg/min atau rasio albumin/kreatinin  $\geq 20$  mg/g ( Alberti and Zimmet 1998, WHO 1999)

Pada tahun 2001 *National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel Guidelines* (NCEP ATP III) mendefinisikan SM secara berbeda, memodifikasi kriteria glukosa darah puasa dan menganjurkan pengukuran glukosa darah 2 jam setelah pemberian glukosa oral, serta pengukuran lingkar perut menggantikan indeks massa tubuh (IMT), sehingga kriteria SM menurut NCEP ATP III sebagai berikut ; (1) Obesitas sentral (lingkar perut pria  $> 102$  cm, lingkar perut wanita  $> 88$  cm ); (2) Trigliserida  $> 150$  mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk abnormalitas lemak; (3) Kolesterol HDL pria  $< 40$  mg/dl, wanita  $< 50$  mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk abnormalitas lemak; (4) Tekanan darah  $\geq 130/85$  mmHg atau pernah didiagnosis hipertensi; (5) Glukosa Puasa  $> 110$  mg/dl atau telah didiagnosis diabetes melitus tipe 2 sebelumnya.

Menurut *International Diabetes Federation* (IDF), 2005, kriteria SM dinyatakan sebagai berikut: Pasien harus menderita obesitas sentral (lingkar perut pria  $\geq 90$  cm untuk Asia Pasifik dan wanita  $\geq 80$  cm, kecuali untuk Jepang  $\geq 90$  cm).

Ditambah dua dari empat faktor berikut: (1) Trigliserida > 150 mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk menurunkan lipid; (2) Kolesterol HDL pria < 40 mg/dl, wanita < 50 mg/dl atau sedang dalam pengobatan spesifik untuk menurunkan lipid; (3) Tekanan darah > 130/85 mmHg atau pernah didiagnosis hipertensi; (4) Glukosa darah puasa > 100 mg/dl atau telah didiagnosis diabetes melitus tipe 2 sebelumnya.

### C. Aldosteron

Aldosteron disintesis dalam zona glomerulosa korteks adrenal terutama pada *Renin Angiotensin Aldosteron System* (RAAS). Produksi ekstra adrenal aldosteron telah diidentifikasi, sebagai contoh pada otak dan vaskula (Xiao Fet al, 2000). Kultur jaringan manusia dan hewan coba menunjukkan adanya *aldosterone synthase* pada jantung, vaskular dan otak (Sruthers AD, 2003)

Pengatur utama sintesis dan sekresi aldosteron antara lain Angiotensin II, konsentrasi Kalium Ekstrasel dan *Adenocorticotropic Hormone* (ACTH) (Connel JMC, Davies E, 2005).

Aldosteron diketahui berpengaruh dalam pengaturan tekanan darah melalui RAAS. Aldosteron bekerja secara klasik terutama pada ginjal mengatur transpot ion-ion Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> dan air (Xiao fet al, 2000)

Selain mengatur keseimbangan garam, aldosteron menginduksi inflamasi dan fibrosis pada jantung, vaskular dan ginjal (Brown NU, 2005). Beberapa penelitian menyebutkan bahwa terdapat hubungan antara aldosteron dan PRA dengan resistensi insulin yang merupakan komponen utama Sindrom Metabolik (GoodFriend, 1999)

#### **D. Plasma Renin Activity**

Pada RAAS, renin memegang peranan penting dalam mengontrol tekanan darah, dan juga progresi dari penyakit kardiovaskular. Renin adalah enzim yang diproduksi oleh sel spesifik pada ginjal, yang akan berinteraksi dengan aldosteron dan senyawa lainnya yang membantu pengaturan regulasi natrium dan potassium dalam darah serta jumlah cairan dalam tubuh dan juga tekanan darah.

Renin merupakan enzim proteolitik yang mempunyai berat molekul kurang lebih 40.000, yang dikeluarkan oleh sel juxtaglomerular pada ginjal. Enzim ini bekerja di sirkulasi untuk mengubah substratnya yaitu Angiotensinogen yang disintesis oleh hati, untuk menghasilkan decapeptide angiotensin I.

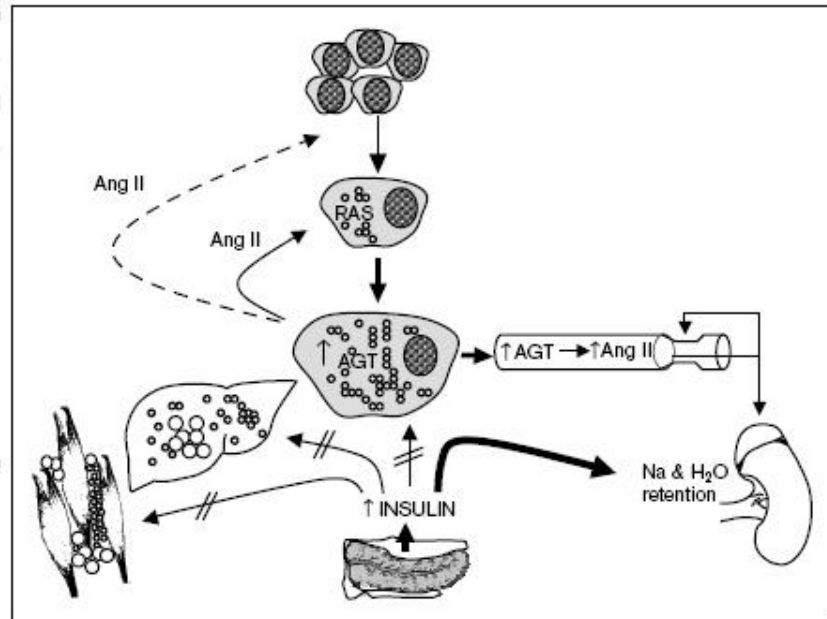
Angiotensin I dirubah dengan cepat oleh aktivitas *Angiotensin Converting Enzyme* (ACE), yang dikeluarkan oleh sel endotel, terutama di paru-paru, menjadi senyawa aktif yaitu Angiotensin II. Selanjutnya Angiotensin II didegradasi dengan cepat ke bentuk tidak aktifnya oleh Angiotensinase. (*Gammacoat, Plasma Renin Activity Radioimmunoassay KIT*)

Telah diketahui bahwa obesitas menyebabkan hipertensi karena meningkatnya ekspresi dari angiotensinogen oleh jaringan adiposa yang dapat mengaktivasi RAAS (Giacchetti G, 2000).



Komponen *renin angiotensin system* (RAS) terlihat jelas dalam jaringan adiposa dan terjadi peningkatan regulasi pada kondisi obesitas, suatu kondisi yang berhubungan dengan peningkatan kadar angiotensinogen dalam sistem sirkulasi. Lokal RAS ini memegang peranan penting pada diferensiasi sel adiposit dan juga akumulasi lemak tubuh. Di manusia, Angiotensin II yang diproduksi oleh sel adiposit dewasa terlihat menghambat diferensiasi prekursor sel adiposit, sehingga menurunkan persentase dari *small insulin sensitive adipocytes*. Dimungkinkan karena adanya fenomena ini kapasitas penyimpanan lemak dalam jaringan adiposa menurun, dan trigliserida akan berakumulasi dalam organ lainnya seperti hati dan juga otot skelet, hal inilah yang berkontribusi terhadap terjadinya resistensi insulin (hipotesis lipotoksitas) (Strazullo,2004)

Hipotesis ini diperkuat dengan hasil penelitian akhir-akhir ini yang mengindikasikan blo kade RAS dengan menggunakan inhibitor ACE atau *AT1R blockers* akan dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan menurunkan resiko terjadinya DM tipe 2 (Strazullo, 2004) dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Perubahan patofisiologi yang berhubungan dengan aktivasi sistem RAS di jaringan adiposa pada obesitas. (Strazullo, 2004)

### E. Superoxide Dismutase (SOD)

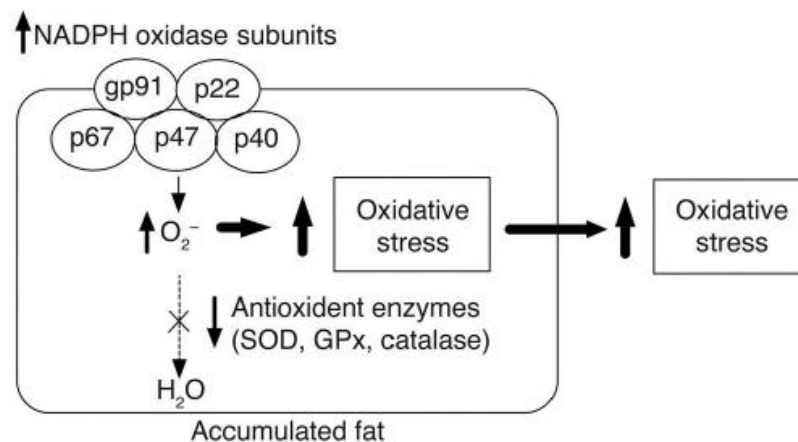
Antioksidan adalah senyawa kimia yang menurunkan reaksi oksidasi dengan reaksi khusus. Reaksi oksidasi adalah reaksi kimia yang melibatkan transfer elektron dari suatu senyawa ke senyawa pengoksidasi. Mekanisme kerja antioksidan yaitu memberikan donor hidrogen kepada radikal bebas yang ada dan membentuk kompleks antara radikal lipid dan antioksidan radikal (radikal bebas akseptor).

Antioksidan terbagi menjadi tiga kelompok besar yaitu antioksidan Primer, antioksidan sekunder dan antioksidan tersier. (Droge W, 2002). Tubuh mengeluarkan enzim-enzim antioksidan sebagai pertahanan terhadap radikal bebas. Enzim *superoxide dismutase* (SOD) merupakan salah satu enzim yang merupakan antioksidan yang penting dalam tubuh. Enzim ini akan mengkatalisis dismutasi dari superoksida menjadi oksigen dan hidrogen peroksida. Enzim ini sangat penting dalam pertahanan semua sel yang terekspos oksigen. (Droge W, 2002)

SOD mempunyai beberapa struktur. SOD 1 yang terdapat di sitoplasma mempunyai struktur dimer berikatan dengan Cu dan ZN (CuZnSOD). SOD 2 pada mitokondria mempunyai struktur tetramer, berikatan dengan Mn (MnSOD). Sedangkan SOD 3, pada ekstrasel mempunyai struktur tetramer, berikatan dengan Cu dan Zn. (Droge W, 2002)

Penelitian pada tikus menunjukkan bahwa terjadi penurunan enzim antioksidan termasuk SOD, *Glutathione peroxidase* (GPx) dan katalase

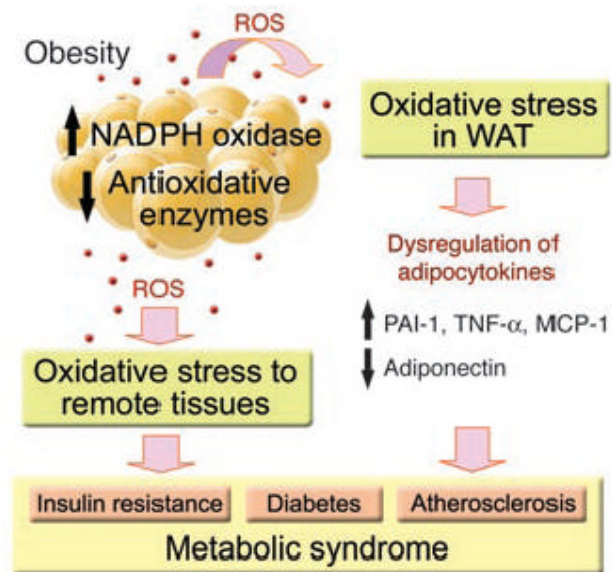
pada *white adipose tissue* (WAT) atau jaringan adiposa putih. Peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS) pada jaringan adiposa disebabkan karena terjadinya aktivasi jalur NADPH Oksidase dan tidak berfungsinya sistem pertahanan antioksidan. Peningkatan ROS pada timbunan lemak akan menyebabkan peningkatan ROS dalam tubuh. (Furukawa S, 2004)



Gambar 2. Ilustrasi model peningkatan stress oksidatif (ROS) pada timbunan lemak (Furukawa, 2004).

Hipotesis peran ROS dalam memediasi terjadinya sindrom metabolik adalah bahwa peningkatan stress oksidatif pada tumpukan lemak melalui peningkatan NADPH oksidase dan juga penurunan enzim-enzim antioksidan akan menyebabkan terjadinya ketidakaturan produksi *adipocytokines* secara lokal. Peningkatan produksi ROS dari timbunan lemak juga akan menyebabkan terjadinya peningkatan stress

okdidatif secara sistemik di dalam darah, yang membahayakan organ lain seperti hati, otot skelet dan aorta (Furukawa, 2004)



Gambar 3. Hipotesis peran ROS dalam memediasi sindrom metabolik (Furukawa, 2004).

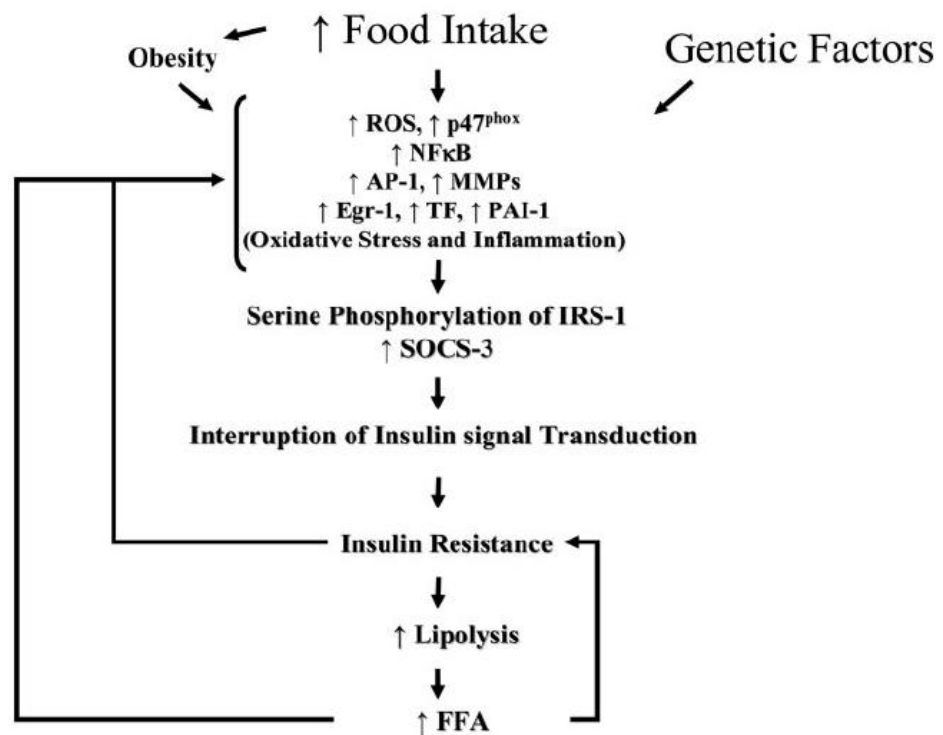
## F. C- Reactive Protein

Meningkatnya jaringan adiposa terutama *viceral adipose tissue* (jaringan lemak sekitar perut) dapat meningkatkan pengeluaran sitokin-sitokin proinflamasi yang dapat meningkatkan resistensi insulin di otot-otot skelet. (IDF, 2005).

Insulin menurunkan ekspresi dari faktor transkripsi proinflamasi CEBP dan sitokin-sitokin pada hati pada hewan coba (Dandona, 2005). Pengobatan dengan insulin pada DM tipe 2 selama 2 minggu dapat menurunkan kadar CRP dan *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1). (Takebayashi, 2004).

Berdasarkan dari patogenesis sindrom metabolik dengan hipotesis inflamasi dikatakan bahwa peningkatan asupan makanan akan menyebabkan terjadinya obesitas. Obesitas akan memacu terjadinya peningkatan *Reactive Oxygen Species* (ROS), p47 phox, dan aktivitas NFkB, AP-1, MMPs, Egr-1, TNF, PAI-1 yang menandakan terjadinya stress oksidatif dan inflamasi. Hal ini akan menyebabkan meningkatnya *Serine Phosphorylation* IRS-1, meningkatnya SOCS -3, peningkatan itu akan menyebabkan terjadinya interupsi sinyal transduksi insulin sehingga terjadilah resistensi insulin. Resistensi insulin seterusnya akan dapat meningkatkan Lipolisis, sehingga terjadilah peningkatan pengeluaran *Free Fatty Acid* (FFA) atau asam lemak bebas.

Asam Lemak bebas ini juga meningkatkan terjadinya resistensi insulin dan dapat meningkatkan terjadinya stress oksidatif dan inflamasi. Kemudian terjadilah proses tersebut dari awal. Proses ini terus berulang dan terjadilah SM. (Dandona, 2005).



Gambar 4. Patogenesis sindrom metabolik berdasarkan hipotesis inflamasi (Dandona, 2005).

## **G. Resistensi Insulin**

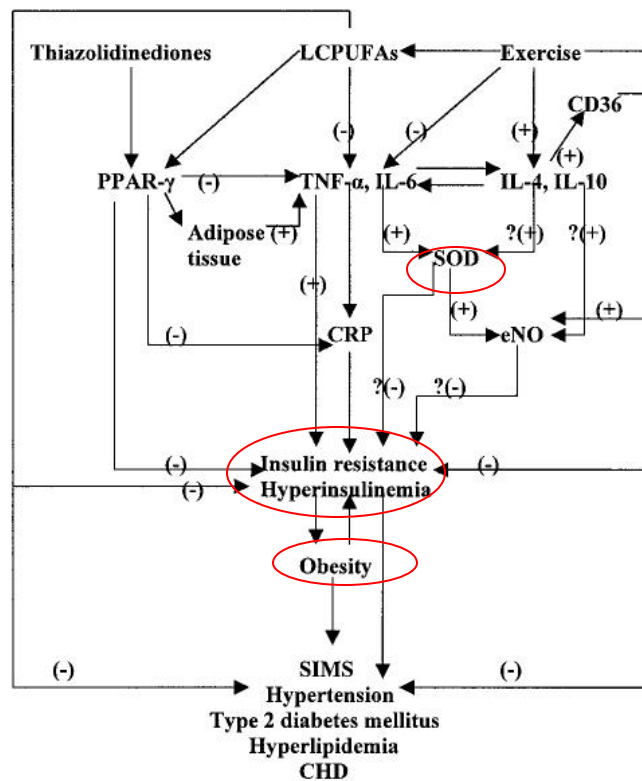
Resistensi insulin terjadi ketika sel di dalam tubuh (sel hati, sel otot dan sel adiposit) menjadi kurang sensitif atau bahkan resisten terhadap insulin. Insulin merupakan hormon yang dikeluarkan oleh pankreas untuk memfasilitasi absorpsi glukosa. Pada kondisi resistensi insulin, glukosa tidak dapat diabsorpsi oleh sel, tapi tetap berada di dalam darah, sehingga memicu produksi insulin yang terus meningkat untuk memproses glukosa, dan terjadilah hiperinsulinemia.

Karena sangat berhubungan dengan gangguan metabolisme glukosa dan lemak, resistensi insulin merupakan penyebab dasar terjadinya sindrom metabolik dan DM tipe 2.

Insulin juga mempunyai juga efek antiinflamasi dan efek antioksidan, yang bisa dilihat dari menurunnya ROS dan ekspresi p47 phox (Dandona p, 2005). Faktor utama terjadinya sindrom metabolik disebabkan oleh resistensi insulin dan obesitas sentral. (Hu G, 2004, Carr DB, 2004).

Peningkatan kadar CRP berhubungan langsung dengan resistensi insulin. Diperkirakan bahwa SOD mempunyai korelasi negatif dengan resistensi insulin, akan tetapi belum diketahui dengan pasti. Resistensi insulin sendiri berkaitan dengan obesitas dan kejadian DM tipe 2 serta penyakit kardiovaskular (Undurti, 2002).





Gambar 5. Hubungan antara olahraga, sitokin-sitokin, CRP, SOD, eNOS dengan resistensi insulin serta obesitas (Undurti, 2002).

Faktor Genetik, kurangnya aktivitas, penuaan, faktor-faktor proinflamasi, perubahan hormon, juga menjadi penyebab SM, akan tetapi sangat tergantung pada kelompok etnis tertentu (Saad, 1991, Anderson, 2001).

Berdasarkan penelitian, untuk mendiagnosis resistensi insulin dapat digunakan tiga model pengukuran yaitu :

1. Model pertama, diagnosis resistensi insulin berdasarkan pengukuran klinik dan nilai ukur laboratorium. Didiagnosis terjadi resistensi insulin jika satu dari kondisi ini terpenuhi yaitu :

BMI > 28.9 kg/m<sup>2</sup>, nilai *Homeostatis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA IR) > 4.65 atau BMI > 27.5 kg/m<sup>2</sup> dan nilai HOMA IR > 3.60 (Stern SE, 2005)

2. Model kedua dengan menggunakan pengukuran klinis saja tanpa menggunakan nilai ukur laboratorium (Stern SE, 2005)
3. Model ketiga dengan menggunakan pengukuran klinis dan pengukuran kadar lemak tapi tidak dilakukan pengukuran insulin (tidak dilakukan pengukuran HOMA IR).

Dari ketiga model tersebut yang mempunyai area dibawah kurva (aROC) terbesar adalah model pertama dengan aROC 90% dan sensitivitas 84.9% serta spesifisitas 78.7% (Stern SE, 2005)

## H. Kerangka Teori

Pada obesitas sentral, peningkatan *Reactive Oxygen Spesies* (ROS) pada jaringan adiposa disebabkan karena terjadinya aktivasi jalur NADPH Oksidase dan tidak berfungsinya sistem pertahanan antioksidan (termasuk SOD). Diperkirakan bahwa peningkatan ROS ini akan menyebabkan ketidakteraturan produksi adipositokin secara lokal yang menyebabkan terjadinya peningkatan stress oksidatif secara sistemik didalam darah, yang membahayakan organ lain seperti hati, otot skelet dan aorta. Hal inilah yang memicu terjadinya SM.

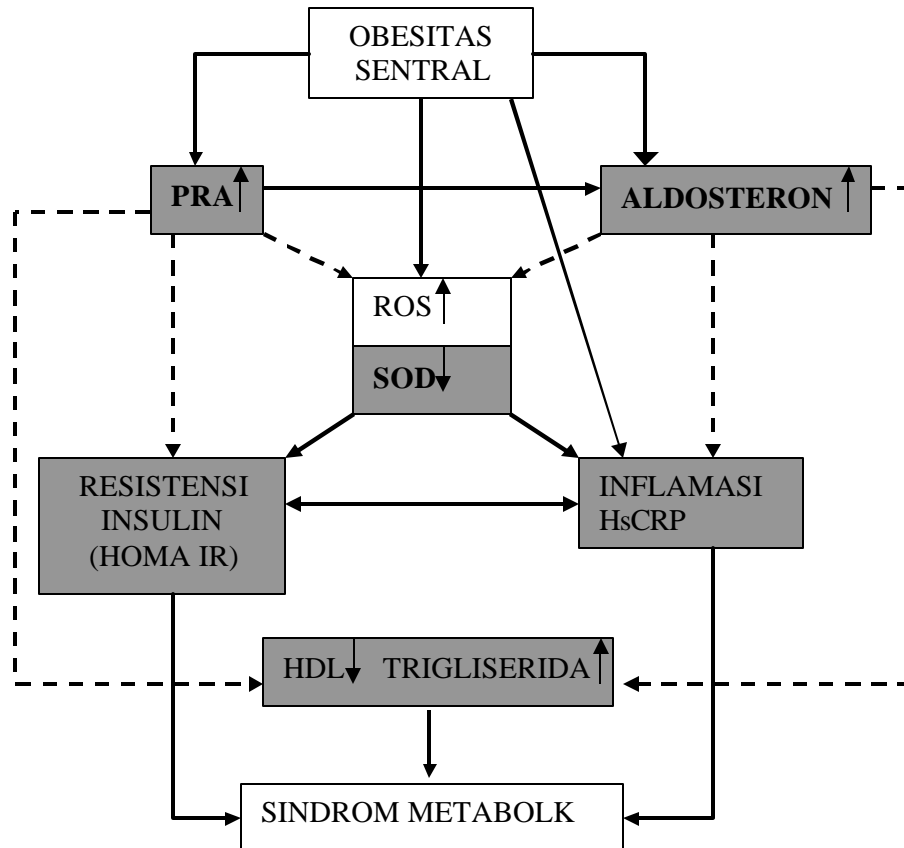
Obesitas sentral juga berkaitan dengan kondisi inflamasi kronis derajat rendah (*Chronic low-grade inflammation*), dimana kondisi obesitas dikarakterisasi oleh adanya produksi sitokin abnormal, peningkatan reaktan fasa akut dan aktivasi sinyal pro inflamasi. hsCRP adalah protein fasa akut yang merupakan penanda inflamasi dalam tubuh. Peningkatan kadar hsCRP berhubungan dengan sindrom resistensi insulin, obesitas sentral, *hyperinsulinemia*, dan sensitivitas insulin.

Komponen *Renin Angiotensin System* (RAS) terlihat jelas dalam jaringan adiposa dan terjadi peningkatan regulasinya dalam kondisi obesitas. Peningkatan jumlah sel adiposit akan dapat meningkatkan RAS di jaringan lemak. Peningkatan RAS ini akan berpengaruh pada peningkatan *Plasma Renin Activity* (PRA). PRA akan mengaktifasi Angiotensinogen menjadi Angiotensin I (bentuk tidak aktif), dengan

adanya *Angiotensin Converting Enzym* (ACE) akan mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Angiotensin II akan merangsang ginjal untuk mengeluarkan aldosteron yang berpengaruh dalam peningkatan tekanan darah. Peningkatan tekanan darah berhubungan juga dengan peningkatan kejadian sindrom metabolik. Peran PRA diduga tidak hanya berperan terhadap peningkatan Angiotensin tetapi juga berinteraksi langsung dengan kejadian SM.

Hubungan antara aldosteron dan PRA sendiri dengan resistensi insulin dan hsCRP belum diketahui dengan pasti. Begitu pula antara Aldosteron dan PRA dengan penurunan SOD

### Kerangka Teori



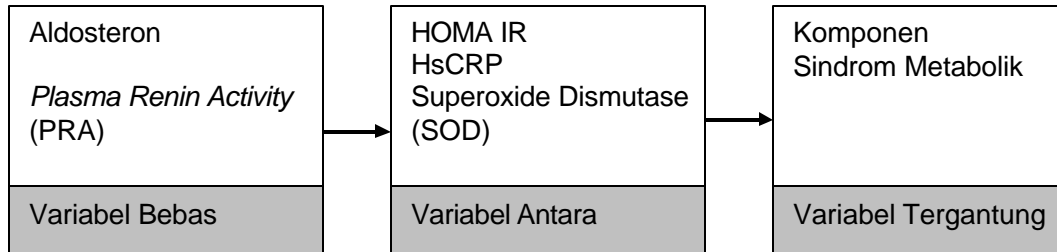
#### Keterangan :

: Parameter yang diperiksa

————— : terbukti ada hubungan

- - - - - : belum terbukti ada hubungan

## I. Kerangka Konsep



## J. Variabel Penelitian

1. Variabel Bebas : Aldosteron, *Plasma Renin Activity* (PRA)
2. Variabel Antara : Resistensi Insulin (HOMA IR), Inflamasi (HsCRP), SOD
2. Variabel Tergantung : Komponen Sindrom Metabolik

## K. Hipotesis Penelitian

1. Terdapat hubungan positif antara Aldosteron, PRA, dengan hsCRP dan HOMAIR serta hubungan negatif antara SOD dengan Inflamasi (hsCRP) dan HOMA IR pada pria dengan obesitas sentral.
2. Terdapat hubungan antara aldosteron, PRA dan SOD dengan peningkatan kejadian sindrom metabolik pada pria dengan obesitas sentral.
3. Terdapat perbedaan kadar aldosteron, PRA dan aktivitas SOD pada pasien obesitas sentral dengan Sindrom Metabolik (SM) dan non SM