

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ADIPONEKTIN DENGAN
RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK DEWASA MUDA
DENGAN ORANGTUA DIABETES MELITUS TIPE 2**

*Correlation Between Adiponectin Level and Insulin Resistance in
Adolescent Diabetic Offspring*



IKA HUDAYANI

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2013**

**HUBUNGAN ANTARA KADAR ADIPONEKTIN DENGAN
RESISTENSI INSULIN PADA SUBYEK DEWASA MUDA
DENGAN ORANG TUA DIABETES MELITUS TIPE 2**

*Correlation Between Adiponectin Level and Insulin Resistance in
Adolescent Diabetic Offspring*

T E S I S

OLEH :

IKA HUDAYANI

SEBAGAI SALAH SATU PERSYARATAN PENYELESAIAN
PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS PENYAKIT DALAM

**PROGRAM PASCA SARJANA
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2013

LEMBAR PENGESAHAN

Pembimbing :

Dr. dr. A. Makbul Aman, SpPD, K-EMD

Makassar, Juni 2013

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Unhas
Ketua,

Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Unhas
Ketua Program Studi,

Prof.Dr.dr.Syakib Bakri,Sp.PD,K-GH
NIP. 19510318 197803 1 001

Dr.dr.A.Fachruddin B,Sp.PD,K-HOM
NIP. 19521219 198011 1 002

ABSTRAK

IKA HUDAYANI : Hubungan antara Kadar Adiponektin dengan Resistensi Insulin pada Subyek Dewasa Muda dengan Orangtua Diabetes Melitus Tipe 2 (dibimbing oleh A. Makbul Aman)

Latar belakang : Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan penyakit serius dengan prevalensi yang semakin meningkat tiap tahunnya. Keturunan dari penderita DM tipe 2 (*offspring DM*) mempunyai risiko 2-6 kali untuk menderita DM tipe 2 di kemudian hari. Adiponektin adalah hormon yang disekresikan oleh jaringan lemak dan berperan dalam keseimbangan energi, yang kadarnya menurun pada penderita DM tipe 2. Penelitian prospektif telah memperlihatkan bahwa *offspring DM* berisiko 10 kali untuk mengalami resistensi insulin (RI) dan RI berhubungan dengan penurunan kadar adiponektin yang merupakan risiko untuk menderita DM tipe 2.

Tujuan : Untuk mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan RI pada populasi *offspring DM*

Metode : Penelitian ini merupakan studi observasional cross-sectional pada subyek pria non-diabetes dengan orangtua DM tipe 2 usia 17-24 tahun.

Hasil : Kadar adiponektin yang rendah pada subyek *offspring DM* dan non-DM tidak berbeda bermakna (30,6% vs 21,2%, $p > 0,05$). Resistensi insulin pada subyek *offspring DM* lebih banyak dibandingkan subyek *offspring non-DM* ($p < 0,05$; OR 3,4; 95% CI 1,28 – 9,07). Tidak terdapat korelasi antara kadar adiponektin dengan RI pada kelompok *offspring DM* ($R -0,045$; $p > 0,05$) sehingga dilakukan analisis multivariat faktor-faktor risiko untuk mengalami RI, dimana yang paling berperan adalah obesitas perifer ($p < 0,05$; OR 4,4; 95% CI 1,09 – 17,83) diikuti riwayat keluarga DM tipe 2 dan kadar adiponektin rendah. Besar peranan ketiga faktor dalam kejadian RI adalah 19,9%.

Kesimpulan : Pada subyek dewasa muda dengan orang tua DM tipe 2 tidak terdapat korelasi antara kadar adiponektin dengan RI.

Kata Kunci : adiponektin, RI, riwayat orangtua DM tipe 2.

ABSTRACT

IKA HUDAYANI : Correlation Between Adiponectin Level and Insulin Resistance in Adolescent Diabetic Offspring (supervised by A. Makbul Aman)

Background: Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is a serious disease with increasing prevalence each year. Offspring of patients with T2DM have a risk 2-6 times to develop T2DM in the future. Prospective studies had demonstrated that DM offspring had a risk 10 times for insulin resistance (IR) and IR was associated with decreased levels of adiponectin that are a risk for T2DM.

Objective: To determine correlation between adiponectin levels with RI in DM offspring population.

Methods: This was a cross-sectional observational study in non-diabetic male subjects with parental history of T2DM aged 17-24 years.

Results: Adiponectin levels are lower in offspring DM subjects and non-DM but is not different significantly (30.6% vs. 21.2%, $p > 0,05$). Insulin resistance in offspring DM subjects more than in subjects offspring non-DM ($p < 0,05$, OR 3.4, 95% CI 1.28 - 9.07). It is likely that there is negative correlation between adiponectin levels with IR in group DM offspring ($R -0.045$, $p > 0,05$). The most important risk factors for experiencing IR is peripheral obesity ($p < 0,05$, OR 4.4, 95% CI 1.09 - 17.83) and followed by a family history of T2DM and adiponectin levels. The role of third major factor in the incidence of IR is 19.9%.

Conclusion: In offspring DM subjects have negative correlation trend between adiponectin levels with IR although is not statistically significant.

Keywords: adiponectin, insulin resistance, parental history of type 2 diabetes.

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas segala rahmat dan karunia-Nya yang dilimpahkan, sehingga saya dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini, yang merupakan karya akhir untuk melengkapi persyaratan penyelesaian pendidikan keahlian pada Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini saya ingin menghaturkan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Ketua Konsorsium Ilmu Kesehatan di Jakarta, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Prof. Dr. dr. Idrus Paturusi, Rektor Universitas Hasanuddin, serta Prof. Dr. Ir. Mursalim dan Prof. Dr. dr. A. Razak Thaha, MSc, Direktur dan mantan Direktur Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Pendidikan Dokter Spesialis di Universitas Hasanuddin Makassar.
3. Prof. dr. Irawan Yusuf, PhD, Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis di bidang Ilmu Penyakit Dalam.
4. Prof. Dr. dr. Syahrul Rauf, dan Prof. Dr. dr. Syamsu, Koordinator dan mantan Koordinator PPDS-I Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin bersama staf, yang senantiasa memantau kelancaran program pendidikan Spesialis

Bidang Ilmu Penyakit Dalam.

5. Prof. Dr. dr. Syakib Bakri, dan Prof. dr. A. Rifai Amiruddin (Alm.), Ketua dan mantan Ketua Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas kesediaan beliau untuk menerima, mendidik, membimbing dan memberi nasihat-nasihat yang sangat berharga kepada saya dalam mengikuti pendidikan Dokter Spesialis Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
6. Dr. dr. A. Fachruddin Benyamin, Ketua Program Studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin yang senantiasa memberikan motivasi, membimbing dan mengawasi kelancaran proses pendidikan selama saya mengikuti Program Pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam.
7. Seluruh Guru Besar, Konsultan dan staf pengajar di Bagian Ilmu penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin sebagai pengajar yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa bimbingan mereka, mustahil bagi saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.
8. Dr. dr. A. Makbul Aman, selaku penasehat akademis saya dan pembimbing karya akhir, atas kesediaan dalam membimbing sejak perencanaan hingga selesainya karya akhir ini, serta senantiasa memberikan perhatian dalam membaca, mengoreksi, berdiskusi dan memberikan saran dalam perbaikan dan penyempurnaan karya akhir ini.
9. Dr. dr. Tutik Harjianti, selaku sekretaris Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS; dan Dr. dr. Haerani Rasyid, MS, selaku sekretaris program studi Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS, atas bimbingannya selama saya

menempuh pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam.

10. Dr. dr. Arifin Seweng, MPH selaku konsultan statistik atas kesediaannya membimbing dan mengoreksi sejak awal hingga hasil penelitian ini.
11. Para Direktur dan Staf Rumah Sakit di mana saya telah mengikuti pendidikan, yaitu RS Dr. Wahidin Sudirohusodo, RSP UNHAS, RSUD Labuang Baji, RS Akademis Jaury, RS Islam Faisal, RS Stella Maris, RS Ibnu Sina, dan RSUD I Laga Ligo Kab. Luwu Timur, atas segala bantuan fasilitas dan kerjasamanya selama ini.
12. Para pegawai Bagian Ilmu Penyakit Dalam FK-UNHAS, Paramedis, dan Pekarya pada masing-masing rumah sakit, atas segala bantuan dan kerjasamanya selama ini.
13. Seluruh teman sejawat peserta program PPDS-I Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin, atas jalinan persaudaraan dan kerjasamanya selama ini.
14. Para partisipan dengan penuh kesadaran, keikhlasan untuk mengikuti penelitian ini.
15. Pada saat yang berbahagia ini, saya tidak lupa menyampaikan rasa hormat dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua saya Bapak M. Huda Syukur dan Mama Sri Trisnani serta ibu mertua saya Ibu Sahibah yang sangat saya cintai dan hormati, yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan mendoakan saya, agar dapat menjadi manusia yang bermanfaat.
16. Kepada saudari kandung saya Dwi Hidayanti, ST dan Tri Handayani, SH, saudara angkat saya dr. Sostro Mulyo, ipar dan keluarga lainnya atas segala

dukungan, bantuan dan doanya selama saya mengikuti pendidikan ini.

17. Akhirnya kepada anak-anakku Thoriq Akbar Virgiawan, Thorib Abrar Virgiawan, dan Thorif Akram Julistiano yang sangat saya cintai dan sayangi, atas segala pengertian, pengorbanan, kesabaran, dukungan serta kasih sayang yang luar biasa, serta kepada dr. Abd Samad, SpAn atas segala bantuannya selama saya mengikuti pendidikan hingga penyelesaian karya akhir ini.

Akhir kata semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Allah SWT selalu melimpahkan rahmat, petunjuk, dan hidayah-Nya kepada kita semua. Amin.

Makassar, Juni 2013

Penulis

Ika Hidayani

DAFTAR ISI

Abstrak	i
Abstract	ii
Kata Pengantar	iii
Daftar Isi	vii
Daftar Singkatan	x
Daftar Gambar	xi
Daftar Tabel	xii
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	3
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	5
A. Diabetes Melitus Tipe 2	5
B. Adiponektin	7
C. Resistensi Insulin	8
D. Hubungan antara Adiponektin dengan Resistensi Insulin	10
E. Faktor-faktor Risiko yang Mempengaruhi Penurunan Kadar Adiponektin dengan Terjadinya Resistensi Insulin	10
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	15
A. Kerangka Teori	15
B. Kerangka Konsep	15

C. Variabel Penelitian	16
D. Hipotesis Penelitian	16
BAB IV METODE PENELITIAN	17
A. Jenis Penelitian	17
B. Subyek Penelitian	17
C. Perkiraan Besar Sampel	17
D. Teknik Pengambilan Sampel	18
E. Kriteria Inklusi	18
F. Bahan dan Cara Penelitian	18
G. Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif	21
H. Analisis Data	23
I. Alur penelitian	24
BAB V HASIL PENELITIAN	25
A. Gambaran Umum Hasil Penelitian	25
B. Hubungan antara Adiponektin, hsCRP, dan HOMA-IR	26
C. Analisis Faktor Risiko DM menurut Kelompok	27
D. Hasil Analisis Multivariat Faktor Risiko DM pada Offspring	29
BAB VI PEMBAHASAN	30
A. Gambaran Umum Populasi Penelitian	31
B. Hubungan antara Adiponektin dan HOMA-IR	31
C. Peranan Faktor Riwayat Orangtua DM Tipe 2 terhadap Kadar Adiponektin, Status Pro-inflamasi, dan Resistensi Insulin	32
D. Faktor-faktor Risiko yang Mempengaruhi Hubungan antara Penurunan Adiponektin dengan Resistensi Insulin	34

E. Analisis Faktor Resiko DM pada Kelompok dengan Riwayat Keluarga DM Tipe 2 terhadap Resistensi Insulin	35
BAB VII RINGKASAN, KESIMPULAN DAN SARAN	36
A. Ringkasan	36
B. Kesimpulan	37
C. Saran	37
Daftar Pustaka	38
Lampiran I. Surat Pernyataan Persetujuan	
Lampiran II. Formulir Kuisisioner Penelitian	

DAFTAR SINGKATAN

ADA	: American Diabetes Association
DM	: Diabetes Melitus
HbA1C	: Haemoglobin A1C
HDL	: High Density Lipoprotein
HOMA-IR	: Haemostasis Model Assessment Insulin Resistance
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IL-6	: Interleukin-6
IR	: Insulin Reseptor
IRS1	: Insulin Receptor Substrate-1
LDL	: Low Density Lipoprotein
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PPAR γ	: Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma
QUICKI	: Quantitative Insulin Sensitivity Check Index
RBP	: Retinol Binding Protein
RI	: Resistensi Insulin
SM	: Sindroma Metabolik
TNF- α	: Tumor Necrosis Factor- α
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
UKPDS	: United Kingdom Prospective Diabetes Study
WHO	: World Health Organization

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Konsekuensi dari obesitas	12
---	----

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes	5
Tabel 2. Faktor Risiko DM Tipe 2	7
Tabel 3. Karakteristik Dasar pada Offspring DM dan Offspring non-DM	25
Tabel 4. Perbandingan Kadar Adiponektin dan HOMA-IR pada Offspring DM dan Offspring non-DM	26
Tabel 5. Korelasi Adiponektin dan HOMA-IR menurut Kelompok	26
Tabel 6. Perbandingan Sebaran Adiponektin Menurut Kelompok	27
Tabel 7. Perbandingan Sebaran RI Menurut Kelompok	27
Tabel 8. Perbandingan Sebaran Faktor Risiko antara Offspring DM dan Offspring non-DM	28
Tabel 9. Hasil Analisis Multivariat Faktor Risiko DM pada Kelompok Offspring DM terhadap RI	29

BAB I

PENDAHULUAN

A. LATAR BELAKANG

Diabetes melitus (DM) adalah suatu kelainan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia kronik dan disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak dan protein yang terjadi akibat adanya gangguan sekresi insulin dan atau resistensi insulin (RI).¹ Prevalensi DM tipe 2 meningkat sangat tajam dalam dua dekade terakhir, dimana dari jumlah penderita 171 juta jiwa tahun 2000 di seluruh dunia, diperkirakan akan meningkat menjadi 366 juta jiwa pada tahun 2030.² Oleh karena tingginya angka mortalitas dan morbiditas yang berkaitan dengan DM tipe 2, maka peningkatan prevalensi penyakit ini, telah menjadi masalah kesehatan yang serius dan merupakan beban ekonomi utama dalam sistim pelayanan kesehatan.³

Peran faktor genetik pada kejadian DM tipe 2 telah dibuktikan dari berbagai laporan. Subyek yang salah satu atau kedua orangtuanya menderita DM tipe 2, mempunyai risiko untuk menjadi diabetes 2-6 kali lebih tinggi dibanding subyek tanpa riwayat orangtua diabetes.⁴ Istilah yang sering dipakai dalam literatur pada keturunan dari penderita DM tipe 2 adalah offspring diabetes. Peranan parental pada offspring diabetes lebih terlihat apabila riwayat diabetes diturunkan secara maternal. Akan tetapi penyebabnya belum jelas.⁵ Selain faktor genetik terdapat beberapa faktor lain yang telah diidentifikasi sebagai faktor risiko diabetes. Faktor-faktor risiko ini antara lain hipertensi, dislipidemia, obesitas khususnya obesitas sentral, hiperinsulinemia, gangguan toleransi glukosa dan RI.⁶

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan patologi dimana jaringan tidak berespons secara tepat pada kadar insulin fisiologis sehingga dibutuhkan kadar insulin yang lebih tinggi (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia dan homeostasis lipid.⁷ Resistensi insulin memegang peranan utama dalam patogenesis terjadinya DM tipe 2 dan berkaitan dengan faktor genetik, konsekuensinya anak dengan salah satu atau kedua orangtua menderita DM tipe 2 berisiko untuk menderita DM tipe 2 di kemudian hari. Routsalainen dkk, telah membuktikan bahwa pada anak – anak dari penderita DM tipe 2 akan mengalami RI dan secara karakteristik akan mengalami peningkatan kadar dari marker – marker inflamasi tingkat rendah.⁸

Diabetes melitus tipe 2 merupakan suatu kondisi inflamasi kronik tingkat rendah. Di lain pihak kondisi inflamasi kronik tingkat rendah merupakan prediktor kejadian DM tipe 2 di kemudian hari. Sitokin – sitokin pro-inflamasi dan anti-inflamasi berperan dalam regulasi glukosa darah dan keseimbangan energi tubuh.⁹ Adiponektin, suatu protein yang disekresi oleh sel adiposit dan berfungsi sebagai anti-inflamasi dapat memperbaiki sensitivitas insulin di perifer sehingga dapat mencegah terjadinya RI.^{10,11} Krakoff dkk, melaporkan bahwa hipoadiponektinemia dapat memprediksi terjadinya DM tipe 2 pada orang normal. Fenomena yang sama juga dijumpai pada subyek dengan yang mengalami RI dan sindroma metabolik (SM).¹²

Penelitian Krakoff juga telah membuktikan bahwa hubungan antara penurunan kadar adiponektin dengan terjadinya RI dan risiko untuk menderita DM tipe 2 pada orang dewasa.¹² Akan tetapi sebenarnya hal ini sudah terlambat

sebab patogenesis DM tipe 2 sudah terjadi bertahun-tahun sebelum onset penyakit terjadi.

Belum banyak penelitian yang melihat hubungan antara penurunan kadar adiponektin dengan RI pada anak dan remaja terutama di Indonesia. Penelitian oleh Makbul pada populasi remaja dengan riwayat orangtua menderita DM tipe 2 di Makassar mendapatkan bahwa pada keturunan DM tipe 2 berisiko 10 kali lebih besar untuk terjadi RI dibandingkan subyek tanpa riwayat keluarga DM tipe 2.¹³ Penelitian ini ingin melihat apakah pada offspring diabetes juga mengalami penurunan kadar adiponektin yang berperan dalam terjadinya RI dan berpotensi untuk menderita DM tipe 2 di kemudian hari.

B. RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan uraian pada latar belakang masalah diatas, maka dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut:

1. Apakah kadar adiponektin pada subyek offspring DM lebih rendah dibandingkan dengan subyek offspring non-DM?
2. Apakah RI pada subyek offspring DM lebih tinggi dibandingkan dengan subyek offspring non-DM?
3. Apakah kadar adiponektin berhubungan dengan terjadinya RI pada subyek offspring DM?
4. Apakah obesitas, hipertensi dan dislipidemi mempengaruhi hubungan antara kadar adiponektin dengan terjadinya RI pada subyek offspring DM?

C. TUJUAN PENELITIAN

1. TUJUAN UMUM

Mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan RI pada populasi offspring DM.

2. TUJUAN KHUSUS

- a. Membandingkan kadar adiponektin pada subyek offspring DM dengan subyek offspring non-DM.
- b. Membandingkan RI pada subyek offspring DM dengan subyek offspring non-DM.
- c. Mengetahui hubungan antara kadar adiponektin dengan RI pada subyek offspring DM.
- d. Mengetahui pengaruh obesitas, hipertensi dan dislipidemi terhadap hubungan kadar adiponektin dengan terjadinya RI pada subyek offspring DM.

D. MANFAAT PENELITIAN

1. Dapat dilakukan upaya preventif baik secara non-farmakologis maupun farmakologis untuk memperlambat onset terjadinya DM tipe 2 pada offspring diabetes.
2. Sebagai bahan referensi untuk penelitian berikutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. DIABETES MELITUS TIPE 2

Diabetes melitus adalah suatu kelompok kelainan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia yang berlangsung lama, akibat adanya gangguan sekresi insulin pankreas dan atau gangguan kerja insulin di perifer.¹ Diabetes merupakan penyakit yang berlangsung kronik dan membutuhkan penanganan yang berkelanjutan untuk mencegah terjadinya komplikasi akut maupun komplikasi jangka panjang.¹⁴

Diagnosis DM berdasarkan hasil pemeriksaan laboratorium yaitu pemeriksaan haemoglobin A1C (HbA1C), glukosa darah puasa (GDP), tes toleransi glukosa oral (TTGO) dan glukosa darah sewaktu (Tabel 1).¹⁴

Tabel 1. Kriteria Diagnosis Diabetes ¹⁴

$A1C \geq 6.5\%$. Tes ini menggunakan metode GSP yang tersertifikasi dan pemeriksaan DCCT yang terstandarisasi.* atau
$GDP \geq 126$ mg/dl. Puasa dengan tidak ada asupan oral sedikitnya 8 jam.* atau
$GD2JPP \geq 200$ mg/dl dengan TTGO. Tes dilakukan sesuai standar WHO menggunakan pembebanan glukosa 75 g yang dilarutkan dalam air.* atau
Pasien dengan gejala klasik hiperglikemi atau krisis hiperglikemi, $GDS \geq 200$ mg/dl.

Keterangan: A1C, haemoglobin A1C; GDP, glukosa darah puasa; GD2JPP, glukosa darah 2 jam post prandial; TTGO, tes toleransi glukosa oral

* Jika tidak ada hiperglikemi, kriteria 1-3 harus dikonfirmasi dengan tes ulang

Prevalens DM tipe 2 mengalami peningkatan sebesar tiga kali lipat dalam 30 tahun terakhir, diperkirakan pada tahun 2030 yang akan datang jumlah penderita DM tipe 2 di seluruh dunia akan mencapai 366 juta jiwa.² Dari berbagai

penelitian epidemiologik di Indonesia, didapatkan prevalens penderita DM tipe 2 diperkirakan akan meningkat hampir 250% yaitu dari 5 juta penduduk pada tahun 1995 menjadi 12 juta pada tahun 2025.¹⁵

Peningkatan prevalens penderita DM tipe 2 berkaitan erat dengan peningkatan usia harapan hidup, penurunan aktivitas fisik dan peningkatan jumlah populasi yang mengalami obesitas.^{16,17} Oleh karena tingginya angka mortalitas dan morbiditas yang berkaitan dengan DM tipe 2 dan komplikasinya, maka peningkatan prevalensi penyakit ini, telah menjadi masalah kesehatan yang serius dan merupakan beban ekonomi utama dalam sistem pelayanan kesehatan.³

Etiologi dari DM tipe 2 adalah multifaktorial, dimana faktor predisposisi untuk terjadinya penyakit ini adalah hasil interaksi antara faktor lingkungan dan faktor genetik.¹⁸ Walaupun telah diterima secara luas adanya keterkaitan secara hereditas pada penderita DM tipe 2, namun cara transmisi genetik dari penyakit ini belum diketahui dengan pasti. Tidak semua populasi yang orang tuanya menderita diabetes akan menderita DM tipe 2 di kemudian hari, sebaliknya banyak penderita DM tipe 2 yang tidak mempunyai riwayat genetik. Laporan dari Rimoin mendapatkan bahwa 50% dari keturunan diabetes yang akan menderita DM tipe 2.¹⁹ Namun demikian, gangguan kerja insulin sebenarnya telah terjadi pada populasi non diabetes yang mempunyai hubungan erat dengan riwayat keluarga penderita DM tipe 2.²⁰

Beberapa faktor lain seperti tingkat obesitas, penurunan aktivitas fisik, kebiasaan makan yang buruk dengan konsumsi lemak serta glukosa yang berlebihan, dan peningkatan usia juga mempengaruhi terjadinya diabetes.²¹

Tabel 2. Faktor Risiko DM Tipe 2 ¹⁴

- Kegemukan ($IMT \geq 25 \text{ kg/m}^2$)
 - Aktifitas fisik yang kurang
 - Umur ≥ 45 tahun
 - Riwayat keluarga penderita diabetes
 - Etnis tertentu
 - DM gestasi atau pernah melahirkan anak dengan berat badan bayi ≥ 4 kilogram
 - Tekanan darah tinggi ($\geq 140/90 \text{ mmHg}$)
 - Dislipidemia
 - Wanita dengan *polycystic ovarian syndrome* (PCOS)
 - Riwayat pernah mengalami toleransi glukosa terganggu
 - Riwayat pernah menderita penyakit serebrovaskuler
-

Keterangan: IMT, indeks massa tubuh; PCOS, *polycystic ovarian syndrome*

Faktor risiko diabetes tersebut biasanya ditemukan secara bersama-sama dan beberapa di antaranya saling berkaitan satu dengan yang lain. Kombinasi antara hipertensi, dislipidemia, RI, hiperinsulinemia, gangguan toleransi glukosa dan obesitas khususnya obesitas sentral yang ditemukan secara bersamaan pada satu individu dikenal dengan istilah sindroma metabolik. Sindroma inilah yang menjadi determinan kuat untuk terjadinya DM tipe 2 dan penyakit kardiovaskuler di kemudian hari.^{6,22}

B. ADIPONEKTIN

Adiponektin merupakan hormon dan protein yang disekresi oleh jaringan lemak dan mempunyai peranan dalam proses-proses fisiologis di dalam tubuh, termasuk regulasi pusat kenyang, keseimbangan energi, homeostasis, angiogenesis dan regulasi tekanan darah.^{23,24} Bukti – bukti telah menunjukkan bahwa satu atau lebih dari adipokin tersebut dapat mengganggu signal insulin dan menyebabkan terjadinya RI pada tahap awal dari pre-diabetes.²⁵ Adiponektin menghambat sintesis dan kerja dari $TNF-\alpha$, sebaliknya $TNF-\alpha$ mempunyai efek

negatif dari proses transkripsi adiponektin. Leptin meningkatkan sintesis IL-6 dan TNF- α oleh makrofag dan juga mengaktivasi makrofag. Resistin meningkatkan sintesis TNF- α dan IL-6, sebaliknya ekspresi resistin akan ditingkatkan oleh sitokin-sitokin tersebut.²⁶

Hipotesis yang menghubungkan antara terjadinya obesitas dengan peningkatan RI adalah “*endocrine hypothesis*” yaitu peningkatan ukuran jaringan lemak (hipertropi) yang menyebabkan perubahan dari signal-signal endokrin dari jaringan lemak tersebut. Jaringan lemak mempunyai fungsi endokrin, melalui sekresi hormon spesifik atau adipokin, yang merupakan “*messengers potent*” terhadap organ-organ yang letaknya jauh dari jaringan lemak tersebut seperti jaringan otot, hati dan otak. Adipokin tersebut berperanan untuk mempertahankan hemostasis glukosa di seluruh tubuh baik melalui modulasi glukoneogenesis pada hati maupun pengaturan kebutuhan energi dan rasa lapar di otak. Tujuan dari pelepasan hormon tersebut adalah untuk mempertahankan keseimbangan metabolik dan energi tubuh.^{27,28} Beberapa adipokin yang disekresi oleh jaringan lemak seperti resistin, leptin dan adiponektin ternyata mempengaruhi kerja insulin di perifer dan oksidasi dari sel lemak sehingga secara langsung akan berkaitan dan menyebabkan terjadinya RI.

C. RESISTENSI INSULIN

Resistensi insulin merupakan suatu keadaan patologi dimana jaringan tidak berespons secara tepat pada kadar insulin fisiologis sehingga dibutuhkan kadar insulin yang lebih tinggi (hiperinsulinemia) untuk mempertahankan keadaan normoglikemia dan homeostasis lipid.⁷ Resistensi insulin diduga timbul akibat

adanya abnormalitas dari jalur transmisi signal insulin tersebut. Resistensi insulin juga dapat disebabkan oleh beberapa faktor yang dapat mengganggu jalur transmisi ataupun dapat memodifikasi molekul yang terlibat dalam jalur transmisi signal insulin. Sitokin TNF- α yang meningkat pada populasi obesitas akan menyebabkan RI melalui beberapa mekanisme yaitu fosforilasi residu serine, penurunan ekspresi (*down regulation*) dari reseptor insulin dan molekul lain seperti *peroxisome proliferator activated receptor gamma* (PPAR γ), defek aktifitas dari *IR tyrosine kinase* serta penurunan aktifitas dari *insulin receptor substrate-1* (IRS-1) dan *phosphoinositol-3-kinase* (PI3K). Demikian pula dengan adiponektin dan resistin, merupakan dua molekul yang secara potensial dapat memediasi terjadinya RI pada populasi obesitas.²⁹

Pengukuran secara kuantitatif dari RI dapat dilakukan pemeriksaan sensitivitas insulin di perifer secara *in vivo* seperti tes supresi pankreas dan teknik *hyperinsulinemic – euglycemic clamp*, namun cara pemeriksaan dengan metode tersebut sangat sulit, membutuhkan waktu yang lama dengan biaya yang sangat mahal, sehingga biasanya hanya dilakukan untuk penelitian dengan jumlah subyek yang sedikit. Untuk penelitian epidemiologik dan penelitian klinik dapat dilakukan dengan metode yang sederhana dengan pemeriksaan secara tidak langsung seperti *haemostasis model assessment* (HOMA) dengan mengukur kadar insulin puasa dan kadar glukosa darah 2 jam setelah pembebanan 75 gram glukosa oral atau dengan perhitungan secara matematis yang dikenal dengan QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*).³⁰

D. HUBUNGAN ANTARA ADIPONEKTIN DENGAN RESISTENSI INSULIN

Kadar adiponektin yang tinggi akan meningkatkan sensitivitas insulin di jaringan perifer. Kadarnya lebih rendah pada penderita DM tipe 2 dan pre-diabetes.^{10,11} Krokoff dkk melaporkan bahwa hipoadiponektinemia dapat memprediksi terjadinya DM tipe 2 pada orang normal.¹² Hasil penelitian dari hewan coba dan penelitian-penelitian tentang metabolik menunjukkan bahwa adiponektin dapat menurunkan risiko terjadinya diabetes melalui proses penekanan glukoneogenesis di hati, stimulasi oksidasi asam lemak bebas di hati, peningkatan ambilan glukosa di otot skelet dan juga dapat merangsang sekresi insulin di pankreas. Oleh karena itu hipoadiponektinemia saat ini telah dilaporkan sebagai suatu faktor risiko baru untuk terjadinya diabetes.³¹

Penelitian yang dilakukan oleh Sull dkk, pada orang-orang Korea menunjukkan bahwa kadar adiponektin lebih rendah pada populasi non-diabetes yang mempunyai riwayat keluarga diabetes bila dibandingkan dengan populasi yang tidak mempunyai riwayat keluarga diabetes. Penelitian ini juga menunjukkan bahwa kadar adiponektin yang rendah pada populasi dengan riwayat keluarga diabetes tidak dipengaruhi oleh adanya obesitas maupun terjadinya RI.³²

E. FAKTOR-FAKTOR RISIKO YANG MEMPENGARUHI PENURUNAN KADAR ADIPONEKTIN DENGAN TERJADINYA RESISTENSI INSULIN

1. Obesitas

Penyebab terjadinya obesitas adalah multifaktorial dan berkaitan erat dengan faktor genetik dan lingkungan. Pada dasarnya obesitas terjadi akibat

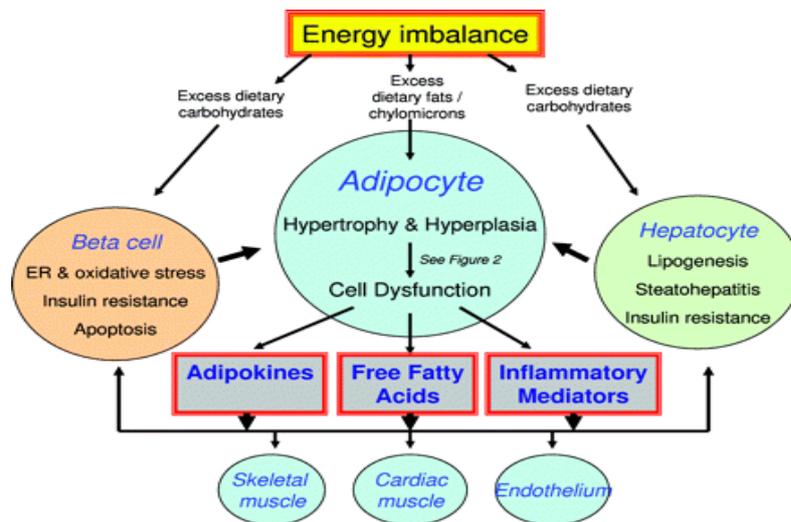
adanya ketidakseimbangan asupan energi yang dikonsumsi dengan jumlah energi yang digunakan yang menyebabkan penimbunan energi pada sel adiposit. Hal ini menyebabkan terjadinya hipertropi dan hiperplasi dari adiposit tersebut. Proses hipertropi dan hiperplasi dari adiposit akan menyebabkan perubahan fungsi dari adiposit tersebut, khususnya pada *reticulum endoplasmic* dan peningkatan stres mitokondrial. Akibatnya akan timbul konsekuensi intraseluler dan sistemik seperti RI pada sel adiposit, produksi adipokin, asam lemak bebas, mediator – mediator inflamasi dan akhirnya menyebabkan gangguan fungsi sistemik serta manifestasi klinik dari penyakit yang berkaitan dengan obesitas (Gambar 1).²⁶

Obesitas berhubungan erat dengan RI dan merupakan faktor risiko utama untuk terjadinya DM tipe 2. Walaupun berbagai teori telah dikemukakan yang menghubungkan adanya keterkaitan antara keduanya, namun mekanisme pasti terjadinya RI pada populasi obesitas hingga saat ini belum dapat dimengerti secara penuh, termasuk mekanisme keterkaitan pada tingkat molekuler.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obesitas dihubungkan dengan aktivasi jalur inflamasi. Respons inflamasi tersebut akan mengganggu sinyal insulin yang menyebabkan terjadinya RI. Pada subyek obesitas akan dijumpai peningkatan beberapa protein kinase seperti protein kinase C (PKC), inhibitor of nuclear factor kappa-B kinase (IKK- β) dan Janus kinase (JNK). Protein kinase tersebut akan menekan sinyal insulin, melalui peningkatan fosforilasi *serine* dari IRS dan penurunan fosforilasi *tyrosine* dari IRS.³³

Pada sel yang dikultur, JNK yang diaktivasi oleh sitokin pro-inflamasi dan asam lemak bebas terbukti dapat mengganggu kerja insulin. Hal ini dapat diasumsikan bahwa molekul JNK memegang peran dan mempunyai implikasi

klirik terhadap terjadinya DM tipe 2. Hirosumi dkk berhasil membuktikan bahwa aktivitas JNK meningkat secara abnormal pada populasi obesitas dan menduga bahwa JNK tersebut merupakan mediator krusial yang dapat menjelaskan keterkaitan antara obesitas dan RI.³⁴



Gambar 1. Konsekuensi dari obesitas²⁶

Laporan lain, menyebutkan bahwa adiponektin merupakan elemen kunci pada tingkat molekuler yang memediasi terjadinya RI pada populasi obesitas.³⁵

2. Hipertensi

Prevalens hipertensi telah lama diketahui lebih tinggi pada populasi obesitas dan DM tipe 2. Didapatkan pula sekitar 25%-40% populasi non-obesitas yang mengalami hipertensi adalah mereka yang mengalami RI.^{36,37} Hubungan antara RI dengan hipertensi hingga saat ini masih menjadi perdebatan. Hipertensi sendiri merupakan kelainan yang sangat kompleks dengan banyak etiologi dan tidak semua penderita hipertensi akan mengalami RI.³⁸

Walaupun beberapa teori telah dikemukakan tentang mekanisme terjadinya hipertensi pada populasi yang mengalami RI, namun hingga saat ini belum ada

kejelasan apakah RI atau hiperinsulinemia reaktif atau keduanya yang menjadi penyebab hipertensi. Diduga keterkaitan antara hipertensi dengan RI dan hiperinsulinemia dimediasi oleh gangguan fungsi endotel, peningkatan reabsorpsi natrium pada tubulus ginjal, peningkatan aktivitas saraf simpatis dan peningkatan reaktivitas otot polos dinding pembuluh darah. Pada RI juga terjadi peningkatan akumulasi kalsium dan natrium intrasel.^{37,38}

Akhir-akhir ini dikemukakan mekanisme lain yang diduga berperan pada patogenesis terjadi hipertensi pada populasi RI yaitu adanya keterkaitan langsung antara aktivitas biologik dari jaringan lemak seperti peningkatan kadar *angiotensinogen* dan penurunan kadar adiponektin. Terjadinya inflamasi vaskuler juga dianggap dapat memediasi dan bahkan dapat menjelaskan hubungan kausal yang bersifat timbal balik antara hipertensi dengan RI.³⁷

3. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan faktor risiko tradisional terjadinya DM tipe 2. Hipertrigliseridemia dan kadar *high density lipoprotein* (HDL)-kolesterol yang rendah merupakan kelainan lipid utama pada penderita diabetes dan dikenal dengan istilah "*diabetic dyslipidemia*". Walaupun kadar *low density lipoprotein* (LDL)-kolesterol pada subyek RI tidak berbeda dengan kadar LDL-kolesterol pada subyek yang tidak mengalami RI, namun terdapat perbedaan dari segi kualitatif. Pada subyek yang mengalami RI akan terjadi perubahan ukuran partikel LDL-kolesterol menjadi lebih kecil (*small dense LDL-cholesterol/pattern B*), yang menyebabkan LDL tersebut akan lebih mudah mengalami oksidasi dan lebih aterogenik.³⁸

Beberapa bukti menunjukkan bahwa kadar trigliserida puasa dapat memprediksi terjadinya diabetes di kemudian hari. Hal ini terutama bila terjadi kombinasi antara peningkatan kadar trigliserida tersebut dengan beberapa parameter klinik yang lain, seperti obesitas, hipertensi dan kadar glukosa darah puasa yang normal tinggi.³⁹

Resistensi insulin pada jaringan lemak mungkin akibat peningkatan aktivitas *hormone sensitive lipase* (HSL) yang menyebabkan peningkatan lipolisis dari trigliserida. Proses lipolisis dari trigliserida tersebut akan menghasilkan asam lemak bebas yang selanjutnya akan merangsang sintesis trigliserida dan sekresi *very low density lipoprotein* (VLDL) di hati. Kadar VLDL yang meningkat di dalam plasma selanjutnya akan dipertukarkan dengan *cholesterol ester* dari HDL, akibatnya akan terjadi penurunan kadar HDL-kolesterol dalam plasma.³⁸

Beberapa laporan telah membuktikan bahwa jauh sebelum terjadi RI, sudah didapatkan peningkatan kadar asam lemak bebas dan diduga memegang peran utama untuk terjadinya RI.⁴⁰