

bab i

pendahuluan

1.1 latar belakang

diabetes adalah penyakit kronis yang terjadi ketika pankreas tidak mampu memproduksi insulin dalam jumlah cukup atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksinya secara efektif. insulin adalah hormon yang mengatur glukosa darah. hiperglikemia, yang juga disebut peningkatan gula darah, adalah efek umum dari diabetes yang tidak terkontrol dan seiring waktu menyebabkan kerusakan pada banyak sistem tubuh, pembuluh darah dan saraf.^{1,2}

data diabetes di seluruh dunia menurut *international diabetes federation* (idf) pada tahun 2021 melaporkan bahwa sekitar 537 orang dewasa dengan usia 20-79 tahun menderita diabetes dan diproyeksikan akan terjadi peningkatan menjadi 643 juta pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045.^{3,4}

indonesia merupakan salah satu dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar. idf tahun 2021 melaporkan bahwa penderita diabetes di indonesia dari rentang umur 20-79 tahun mencapai 19,4 juta dengan prevalensi sebesar 10,6% dan diprediksi akan terjadi peningkatan jumlah pasien diabetes dari 19,4 juta pada tahun 2021 menjadi 23,3 juta di tahun 2030, dan 28,5 juta di tahun 2045.^{3,4}

adiponektin telah menjadi biomarker yang diterima secara luas untuk penyakit terkait obesitas seperti: sindrom metabolik, diabetes mellitus tipe 2, dan penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ascvd). konsentrasi plasma adiponektin yang rendah

merupakan faktor risiko untuk penyakit *acute coronary sindrom* (acs), sehingga konsentrasi adiponektin plasma yang rendah dapat memfasilitasi pecahnya plak aterosklerotik. adiponektin, suatu adipokin terutama disekresikan oleh adiposit di jaringan adiposa, merupakan faktor homeostatis yang berfungsi mengatur kadar glukosa, metabolisme lipid, dan sensitivitas insulin melalui efek anti-inflamasi, anti-fibrotik, dan antioksidan.^{5,6,7}

konsentrasi adiponektin yang rendah ditemukan pada individu yang mengalami obesitas, dan keadaan hipoadiponektinemia ini memiliki peran penting dalam patogenesis aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular yang terkait dengan obesitas dan sindrom metabolik.⁷ oleh karena itu, pengukuran kadar adiponektin plasma dapat menjadi indeks yang perlu diperhitungkan dalam penilaian risiko koroner pada pasien diabetes. dengan demikian, biomarker adiponektin sangat menarik bagi peneliti untuk mengetahui bagaimana ia berperan dalam terjadinya acs pada pasien diabetes.^{8,9,10}

1.2 rumusan masalah

berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah yang diajukan pada penelitian ini adalah apakah terdapat hubungan kadar adiponektin dengan tipe *acute coronary syndrome* pada pasien diabetes mellitus.

1.3 tujuan penelitian

1.3.1 tujuan umum

mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan tipe *acute coronary syndrome* pada pasien diabetes mellitus.

1.3.2 tujuan khusus

1. mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan tipe *acute coronary syndrome* (n-stemi dan stemi) pada pasien diabetes mellitus.
2. mengetahui hubungan kadar adiponektin dengan faktor risiko yang berperan pada tipe *acute coronary syndrome* (n-stemi dan stemi) yang mengalami diabetes mellitus.

1.4 manfaat penelitian

1.4.1 manfaat praktis

hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai sumber informasi bagi pembaca tentang hubungan antara kadar adiponektin dengan tipe *acute coronary syndrome* pada pasien diabetes mellitus.

1.4.2 manfaat teoretis

hasil penelitian ini dapat dijadikan sebagai dasar pengembangan penelitian yang menggunakan variabel adiponektin, *acute coronary syndrome* dan diabetes mellitus.

1.4.3 manfaat klinis

hasil penelitian ini dapat dijadikan data dasar untuk mengetahui hubungan antara kadar adiponektin dengan tipe *acute coronary syndrome* pada pasien diabetes mellitus.

bab ii

tinjauan pustaka

2.1 diabetes mellitus

diabetes mellitus (dm) juga dikenal sebagai *diabetes non insulin dependent* merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.^{11,12}

tabel 2.1 kriteria diagnosis diabetes.¹¹

pemeriksaan glukose plasma puasa ≥ 126 mg/dl. puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam.(b)

atau

pemeriksaan glucose plasma ≥ 200 mg/dl 2-jam setelah tes toleransi glukosa oral (ttgo) dengan beban glukosa 75 gram. (b)

atau

pemeriksaan glukose plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl dengan keluhan klasik.

atau

pemeriksaan hba1c $\geq 6,5\%$ dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *national glycohaemoglobin standarization* program (ngsp). (b)

keterangan: a1c, haemoglobin a1c; gdp, glukosa darah puasa; gd2pp, glukosa darah 2 jam post prandial; ttgo, tes toleransi glukosa oral *jika tidak ada hiperglikemi, kriteria 1-3 harus dikonfirmasi dengan tes ulang

diagnosis dm ditegakkan berdasarkan hasil pemeriksaan hemoglobin a1c (hba1c), glukosa darah puasa (gdp), tes toleransi glukosa oral (ttgo) dan glukosa darah sewaktu (tabel 1). kecurigaan adanya dm perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan seperti keluhan klasik dm yaitu: poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.¹¹

2.2 *acute coronary syndrome (acs)*

acute coronary syndrome mengacu pada sekelompok penyakit di mana aliran darah ke jantung berkurang, yang ditandai dengan adanya plak aterosklerosis pada arteri koroner. sebagian besar acs adalah manifestasi akut dari plak ateroma pembuluh darah koroner yang pecah akibat perubahan komposisi plak dan penipisan jaringan fibrosa yang menutupi plak tersebut. kejadian ini akan diikuti oleh proses agregasi trombosit dan aktivasi jalur koagulasi sehingga terbentuk trombus yang kaya trombosit (*white thrombus*). trombus ini akan menyumbat pembuluh darah koroner, baik secara total maupun parsial atau menjadi mikroemboli yang menyumbat pembuluh koroner yang lebih distal. selain itu terjadi pelepasan zat vasoaktif yang menyebabkan vasokonstriksi sehingga memperberat gangguan aliran darah koroner. berkurangnya aliran darah koroner menyebabkan iskemia miokardium. suplai oksigen yang berhenti selama kurang-lebih 20 menit menyebabkan miokardium mengalami nekrosis. acs adalah kondisi emergensi yang hampir pasti bersifat simptomatis.^{13,14,15}

adapun klasifikasi acs berdasarkan anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan elektrokardiogram (ekg), dan pemeriksaan marker jantung. acs dibagi menjadi:¹⁵

1. infark miokard dengan elevasi segmen st (stemi: *st segmen elevation myocardial infarction*)
2. infark miokard dengan non elevasi segmen st (nSTEMI: *non st segmen elevation myocardial infarction*)
3. angina pektoris tidak stabil (uap: *unstable angina pectoris*)

infark miokard dengan elevasi segmen st akut (STEMI) merupakan indikator kejadian oklusi total pembuluh darah arteri koroner. keadaan ini memerlukan tindakan revaskularisasi untuk mengembalikan aliran darah dan reperfusi miokard secepatnya, secara medikamentosa menggunakan fibrinolitik atau secara mekanis, intervensi koroner perkutan primer.¹⁵

diagnosis ACS ditegakkan berdasarkan anamnesis didapatkan adanya angina tipikal berupa rasa tertekan/berat daerah retrosternal menjalar ke lengan kiri, leher, area interskapuler, bahu, atau epigastrium yang berlangsung intermiten atau persisten (>20 menit), sering disertai diaphoresis, mual/muntah, nyeri abdominal, sesak napas, dan sinkop. diagnosis STEMI ditegakkan jika terdapat keluhan angina pectoris akut disertai elevasi segmen ST yang persisten di dua sadapan yang bersebelahan. inisiasi tatalaksana revaskularisasi tidak memerlukan menunggu hasil peningkatan marker jantung.¹⁵

diagnosis NSTEMI dan angina pectoris tidak stabil ditegakkan jika terdapat keluhan angina pectoris akut tanpa elevasi segmen ST yang persisten di dua sadapan yang bersebelahan. rekaman EKG saat presentasi dapat berupa depresi segmen ST, inversi gelombang T, gelombang T yang datar, gelombang T *pseudo-normalization*, atau bahkan tanpa perubahan, sedangkan angina pectoris tidak stabil dan NSTEMI dibedakan berdasarkan kejadian infark miokard yang ditandai dengan peningkatan marker jantung.¹⁵

marker jantung yang lazim digunakan adalah troponin I/T atau CK-MB. bila hasil pemeriksaan biokimia marker jantung terjadi peningkatan bermakna, maka

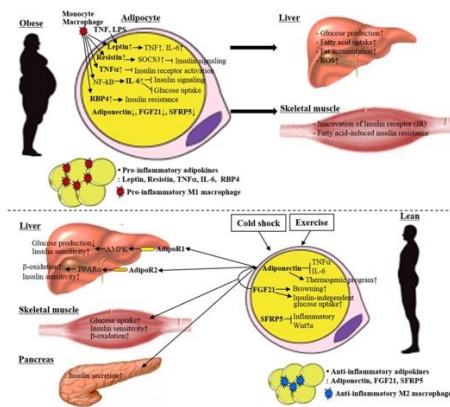
diagnosis menjadi infark miokard akut segmen st non elevasi (*non st-elevation myocardial infarction*, nstemi). pada angina pektoris tidak stabil, marker jantung tidak meningkat secara bermakna. pada *acute coronary syndrome*, nilai ambang untuk peningkatan ck-mb yang abnormal adalah beberapa unit melebihi nilai normal atas.¹⁵

2.3 adiponektin

adiponektin (juga dikenal sebagai acrp30, gbp-28, apm1, dan adipoq) adalah protein sekretorik yang terutama disekresikan oleh jaringan adiposa putih dan tersusun dari 244 asam amino yang memiliki tiga berat molekul yang berbeda yaitu: berat molekul rendah (lmw) (trimer), berat molekul menengah (mmw) (hexamer), dan berat molekul tinggi (hmw) (multimer). penelitian telah melaporkan bahwa adiponektin hmw terlibat dalam sensitivitas insulin, penyerapan glukosa, dan metabolisme lipid. setiap bentuk adiponektin memiliki aktivitas spesifik masing-masing, misalnya: hmw berkorelasi dengan penyerapan glukosa dan obesitas sentral. kadar hmw yang meningkat berkorelasi dengan penurunan berat badan.^{8,9,10}

terdapat dua jenis jaringan adiposa pada manusia yaitu jaringan adiposa putih dan jaringan adiposa coklat. jaringan adiposa merupakan jaringan ikat longgar yang sebagian besar tersusun atas: adiposit, pre adiposit, sel sistem imun bawaan (monosit, makrofag) dan sel sistem imun adaptif (berbagai jenis limfosit, fibroblas, dan sel pembuluh darah). adiposit berperan besar dalam penyimpanan energi dalam bentuk lipid.¹⁶

peningkatan jaringan adiposa putih pada obesitas akan mempengaruhi sekresi adipokin dan berhubungan dengan penyakit metabolik (obesitas, resistensi insulin, diabetes) dan kardiovaskular dengan mekanisme penurunan sensitivitas terhadap insulin dan peningkatan aktivitas lipolitik. pada individu obesitas, komposisi seluler jaringan adiposa berubah dalam hal jumlah, struktur, fenotip, lokalisasi sel imun, dan pembuluh darah. hipertrofi adiposit, hipoksia, dan peningkatan kematian sel terjadi akibat dari akumulasi lipid, khususnya trigliserida berkontribusi terhadap peningkatan sekresi molekul pro inflamasi, akibatnya terjadi peningkatan signifikan jumlah makrofag di jaringan adiposa. makrofag yang diaktifkan secara klasik (m1) mengeluarkan sitokin pro-inflamasi yaitu: $\text{tnf-}\alpha$, mcp-1 , $\text{il-1}\beta$, dan il-6 , sedangkan makrofag yang diaktifkan secara alternatif (m2) menghasilkan sitokin anti-inflamasi termasuk il-4 .¹⁷



gambar 2.1 peran adipokin sebagai anti-inflamasi dan pro-inflamasi, pengaturan metabolisme yang diinduksi oleh diet dan adaptasi metabolik yang diinduksi oleh olahraga.¹⁷

pada individu dengan status metabolisme normal, terdapat keseimbangan antara adipokin pro dan anti-inflamasi. makrofag dalam jaringan adiposa

berkumpul di sekitar adiposit, adipokin dilepaskan oleh adiposit atau makrofag yang menginfiltrasi jaringan adiposa sebagai respons terhadap peningkatan massa lemak. adipokin anti-inflamasi merangsang makrofag m2 anti-inflamasi dan akan melemahkan makrofag m1 sebagai pro-inflamasi. pada individu dengan obesitas, keseimbangan antara adipokin pro dan anti-inflamasi bergeser ke arah mediator pro-inflamasi seiring dengan meningkatnya jaringan adiposa. makrofag pada individu obesitas akan cenderung terpolarisasi menjadi makrofag m1 pro-inflamasi dan sebagai konsekuensinya akan terjadi peradangan kronis dan gangguan metabolisme.¹⁸

adiponektin akan berikatan dengan tiga reseptor yaitu adipor1, adipor2, dan *t-cadherin* untuk mengontrol energi, respon inflamasi, sensitivitas insulin, dan proses pembakaran lemak. adipor1 adalah reseptor afinitas tinggi untuk adiponektin globular dan diekspresikan secara luas di otot rangka, jaringan fibroblas sinovial, sel endotel serta atrium. adipor2 adalah reseptor afinitas menengah berbentuk globular, diekspresikan terutama di hati, berfungsi meningkatkan sensitivitas insulin. *t-cadherin* sebagai reseptor adiponektin hexamer dan multimer. *t-cadherin* adalah protein yang akan mentransmisikan sinyal metabolik, terutama diekspresikan dalam sel otot polos pembuluh darah dan sel endotel jantung.^{18,19}

gangguan adipor1 akan menurunkan aktivasi ampk. ampk merupakan enzim regulator metabolisme energi dan pengatur utama dalam homeostasis energi, juga berperan dalam memediasi efek beberapa hormon metabolik dengan cara

menghambat jalur anabolisme dan menstimulus jalur katabolisme. apabila ampk teraktivasi, maka akan menstimulasi jalur katabolik (glikolisis, oksidasi asam lemak dan biogenesis mitokondria) dan menghambat jalur anabolik (glukoneogenesis, glikogen, asam lemak dan sintesis protein), sedangkan gangguan adipor2 mengakibatkan penurunan aktivasi ppara. ppara mempengaruhi metabolisme asam lemak dan aktivasinya menurunkan kadar lipid. ppara (*peroxisome proliferator activated receptor*) diekspresikan dalam jaringan, seperti: hati, jantung, otot rangka, mukosa usus, dan jaringan adiposa coklat. sedangkan ppar γ berperan dalam aktivasi gen adiposit coklat, aktivasi ppar γ menginduksi sel seperti adiposit coklat pada preadiposit putih yang berdiferensiasi menjadi adiposit dewasa. ppar γ diekspresikan dalam jaringan adiposa putih dan coklat yang terdapat pada usus besar dan limpa.^{18,20,21}

fungsi utama adiponektin adalah meningkatkan biosintesis asam lemak dan menghambat glukoneogenesis di hati. selain itu, adiponektin dapat meningkatkan pengambilan glukosa di otot rangka. beberapa penelitian menunjukkan bahwa adiponektin dapat meningkatkan sensitivitas insulin dengan mengurangi jumlah lemak intraseluler melalui peningkatan oksidasi asam lemak dengan cara aktivasi ppara dan meningkatkan sinyal substrat reseptor insulin (irs) pada otot rangka dan hati. selain itu, adiponektin telah dilaporkan memiliki efek antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-aterosklerotik. kadar adiponektin ditemukan berkurang pada subjek yang mengalami obesitas karena aktivitas fisik yang rendah dan gaya hidup yang tidak banyak bergerak. berlatih aktivitas fisik dapat merangsang produksi dan

pelepasan adiponektin, yang dapat meningkatkan penyerapan glukosa dan oksidasi asam lemak melalui aktivasi adenosin monofosfat (amp) kinase (ampk).^{19,20,21,22}

1. peran adiponektin pada gangguan metabolisme dan lipid

a. pelindung sel β

adiponektin mengatur metabolisme glukosa dengan melindungi sel β , meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan dan mengurangi glukoneogenesis.²³

b. meningkatkan penyerapan glukosa di jaringan

adiponektin merangsang pengambilan glukosa dan metabolisme dalam kardiomyosit melalui *remodeling* sitoskeleton aktin, dan jalur pensinyalan ampk. berbagai penelitian menunjukkan bahwa adiponektin dapat meningkatkan penyerapan glukosa jaringan pada otot rangka dan miokardium.²³

c. menghambat glukoneogenesis

adiponektin dapat menghambat ekspresi enzim glukoneogenesis hati dan laju produksi glukosa endogen melalui jalur app11-sirt1-stat3 yang memediasi pensinyalan adiponektin pada hepatosit. protein adaptor yaitu *phosphotyrosine interaction, ph domain and leucine zipper containing-1* (app11) akan berikatan dengan reseptor adiponektin yang berfungsi sebagai penghubung adipor1, adipor2 dan sebagai jalur pensinyalan mediator antara adiponektin dan insulin, serta berinteraksi langsung dengan substrat reseptor insulin (irs). irs berperan

dalam mengurangi stres oksidatif dengan mengatur sistem pertahanan antioksidan.^{23,24}

d. meningkatkan diferensiasi adiposit

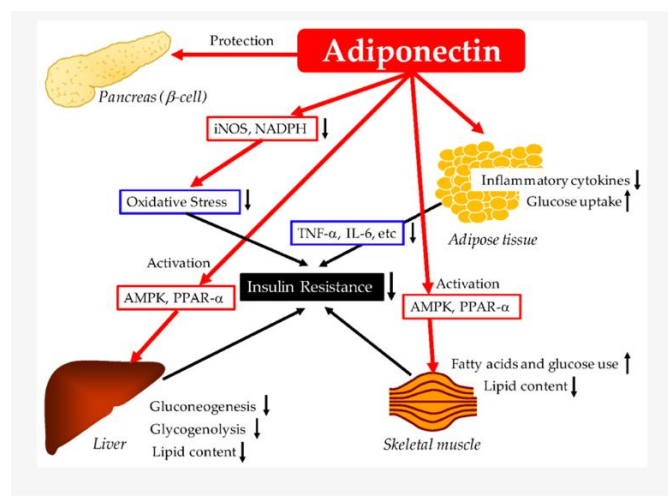
efek adiponektin dapat mendorong diferensiasi preadiposit (proses diferensiasi dari sel prekursor (preadiposit) menjadi adiposit yang matang (*mature*) melalui stres anti inflamasi dan anti oksidatif dalam kondisi inflamasi.²³

e. meningkatkan oksidasi asam lemak bebas (ffa)

adiponektin meningkatkan oksidasi ffa dalam sel otot rangka dengan mengaktifkan ampk dan ppar- α secara berurutan. adiponektin dapat menstimulasi pembersihan ffa pada jalur oksidatif.²³

f. sensitisasi insulin

adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin terutama di hati dan otot rangka.²¹



gambar 2.2 mekanisme peningkatan metabolisme glukosa oleh adiponektin.²³

pada gambar 3, menjelaskan tentang mekanisme peningkatan metabolisme glukosa oleh adiponektin. aktivasi jalur ampk dan ppar- α di hati dan otot rangka, pada hati dapat menghambat glukoneogenesis dan glukogenolisis sehingga menyebabkan resistensi insulin. pada jaringan adiposa, penurunan tnf- α dan il-6 dapat menurunkan resistensi insulin.²³

2. peran adiponektin pada gangguan vaskular.

a. aterosklerosis

pada tahap awal aterosklerosis, sel monosit pada sirkulasi melekat pada sel endotel, selanjutnya monosit berdiferensiasi menjadi makrofag, menyebabkan akumulasi lemak yang kaya akan *foam cell*. adiponektin menghambat aktivasi *nuclear factor-k β* , menurunkan adhesi *tnfa stimulated monocyte* ke sel endotel, serta mengekspresikan sitokin il-8 pada sel endotel.²³

konsentrasi adiponektin yang rendah berkorelasi dengan infark miokard, penyakit jantung aterosklerotik koroner, hipertrofi, hipertensi, dan disfungsi kardiovaskular metabolik lainnya.²⁵

dalam beberapa model regresi yang disesuaikan untuk semua kovariat, kadar adiponektin yang lebih tinggi tetap berhubungan positif dengan risiko acs yang lebih rendah. konsentrasi plasma adiponektin secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan acs dibandingkan pada non-ac, sehingga menunjukkan bahwa adiponektin mungkin memiliki sifat anti aterosklerosis dan anti inflamasi dan proses inflamasi dapat dipercepat pada pasien dengan konsentrasi plasma adiponektin yang rendah. pengamatan serupa disarankan

dalam penelitian lain yang menunjukkan bahwa pengukuran konsentrasi plasma adiponektin dapat digunakan untuk menilai risiko cad dan mungkin terkait dengan perkembangan acs, dan kadar adiponektin plasma yang lebih tinggi secara independen terkait dengan risiko acs yang lebih rendah, dan peningkatan risiko acs terbesar dalam penelitian mereka terlihat pada kadar adiponektin $<5,5 \mu\text{g/ml}$.²⁴

b. angiogenesis dan fungsi endotel

adiponektin berperan melalui ampk *signaling pathway* pada pembuluh darah yaitu untuk mengatur aktivasi *endotelial cell nitric oxide synthase* (enos) yang penting untuk angiogenesis.²³

adiponektin menstimulasi produksi *nitric oxide* pada sel endotel melalui aktivasi ampk *dependent phosphorylation* dan *endotelial cell nitric oxide synthase* (enos) yang menunjukkan bahwa adiponektin mempunyai efek anti apoptosis pada sel endotel pada jalur ampk, menghambat pembentukan angiotensin ii pada sel endotel. sebagai tambahan adiponektin pada pembuluh darah menunjukkan bahwa adiponektin menunjang pertumbuhan pembuluh darah baru.²³

c. vascular remodelling

adiponektin juga mengatur pertumbuhan sel otot polos pada perkembangan dan pertumbuhan lesi vaskuler. studi in vitro menunjukkan adiponektin dapat mensupresi proliferasi sel otot polos dan menghambat migrasi *platelet derived growth factor*.²⁵

penurunan adiponektin plasma adalah terkait dengan peningkatan tg, tc, dan ldl-c, serta penurunan kadar hdl-c, menunjukkan bahwa kadar adiponektin yang rendah dikaitkan dengan aterogenik profil lipid.²⁵

2.4 adiponektin dan faktor risiko aterosklerosis

1. usia

studi klinis telah menunjukkan hubungan positif antara adiponektin dengan rentang kesehatan dan umur. suatu penelitian yang menilai efek adiponektin yang beredar pada proses penuaan dan menemukan bahwa tikus tanpa adiponektin menunjukkan gangguan metabolisme glukosa dan lipid. selain itu, tikus tanpa adiponektin memiliki rentang hidup yang jauh lebih pendek dengan pola diet tinggi lemak. sebaliknya, model tikus transgenik dengan kadar adiponektin yang tinggi memiliki sensitivitas insulin yang baik, sehingga dapat mengurangi peradangan dan fibrosis jaringan yang berkaitan dengan usia, dan memperpanjang rentang kesehatan dan rentang hidup rata-rata. hasil ini mendukung peran adiponektin sebagai pengatur penting untuk rentang kesehatan dan umur.²⁶

2. jenis kelamin

pria dan wanita memiliki perbedaan yang signifikan dalam hal tingkat resistensi insulin, komposisi tubuh, dan keseimbangan energi. distribusi jaringan adiposa, khususnya adanya peningkatan adipositas visceral dan hepatic, berperan penting dalam perkembangan resistensi insulin dan komplikasi terkait obesitas.

kadar adiponektin dilaporkan secara signifikan lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria ($p < 0,001$), studi *cross-sectional* yang melibatkan >1000 partisipan menemukan bahwa median kadar adiponektin secara signifikan lebih tinggi pada wanita dibandingkan pada pria ($p < 0,001$), bahkan setelah disesuaikan dengan perbedaan bmi. studi ini juga menemukan bahwa kadar adiponektin yang lebih rendah, erat kaitannya dengan hiperglikemia dan diabetes pada wanita dibandingkan pada pria, meskipun kedua jenis kelamin menunjukkan hubungan antara kadar adiponektin plasma yang rendah. alasan potensial untuk kadar adiponektin yang lebih rendah pada pria daripada pada wanita mungkin karena efek penghambatan androgen, adipositas visceral yang lebih tinggi, atau sensitivitas insulin yang lebih rendah pada pria.²⁷

3. hipertensi

tinjauan sistematis dan meta-analisis mengevaluasi bukti epidemiologis tentang hubungan antara nilai adiponektin plasma dan hipertensi arteri pada subjek dewasa. meta-analisis, berdasarkan 48 penelitian yang mencakup lebih dari 17.000 subjek, sekitar setengahnya adalah hipertensi, menunjukkan bahwa subjek hipertensi memiliki kadar adiponektin yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan mereka yang memiliki nilai tekanan darah normal. setiap peningkatan mg/ml dalam adiponektin plasma dikaitkan dengan pengurangan 6% dalam prevalensi hipertensi. kadar adiponektin plasma yang berkurang telah dijelaskan pada pasien dengan sindrom metabolik dan hipertensi dibandingkan dengan subjek yang hanya hipertensi atau menderita sindrom

metabolik tanpa hipertensi. selain itu, berbagai varian gen yang mengkode adiponektin telah dikaitkan dengan keberadaan sindrom metabolik dan hipertensi secara bersamaan, yang menunjukkan adanya hubungan genetik antara kondisi ini.²⁸

beberapa mekanisme berpotensi terlibat dalam hubungan antara adiponektin dan hipertensi arteri. telah dikemukakan bahwa sekresi adiponektin yang berkurang menyebabkan resistensi insulin dan beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara konsentrasi plasma adiponektin dan aktivitas sistem renin-angiotensin-aldosteron. lebih jauh lagi, pada masa dewasa, kadar adiponektin yang rendah dikaitkan dengan peningkatan aktivitas simpatik. temuan ini dikonfirmasi pada wanita muda, di mana nilai leptin dikaitkan dengan dominasi aktivitas simpatik, sementara kadar adiponektin terbukti dikaitkan dengan peningkatan tonus vagal, menunjukkan profil keseimbangan otonom yang lebih baik pada wanita dengan nilai adiponektin yang tinggi.²⁸

4. dislipidemia

resistensi insulin mendasari kejadian sindrom metabolik, yaitu hipertensi, dislipidemia (ditandai hipertrigliserida dan kadar hdl-c yang rendah), hiperglikemia dan obesitas perut. disimpulkan bahwa tumpukan lemak di perut dapat menurunkan kadar adiponektin. meskipun adiposit di kulit turut serta dalam pembentukan adiponektin, telaah ilmiah menunjukkan bukti tak terbantahkan bahwa adiponektin lebih banyak diproduksi oleh adiposit di perut. kondisi inflamasi (pelepasan sitokin pro-inflamasi) secara langsung

menghambat produksi adiponektin, sehingga kadarnya menurun atau dikenal sebagai hipoadiponektinemia.²⁹

kondisi pro-inflamasi ini juga merusak reseptor insulin di hepatosit sehingga insulin yang ada tidak lagi dapat mengontrol gula darah di dalam sistem sirkulasi, sehingga tubuh akan memproduksi insulin dalam jumlah berlebih, disebut hiperinsulin. pada remaja obesitas kondisi hiperinsulin telah terjadi sebelum kondisi hiperglikemia terjadi atau dikenal sebagai diabetes mellitus tipe 2.²⁹

5. merokok

hipoadiponektinemia sering terdeteksi pada perokok tanpa melihat perbedaan jenis kelamin yang merupakan faktor risiko independen untuk diabetes dan aterosklerosis. kadar adiponektin pada perokok yunani yang sehat meningkat 9 minggu setelah berhenti merokok. iwashima et al pada penelitiannya menemukan pada adiposit yang di inkubasi dengan nikotin secara signifikan mengurangi ekspresi mrna adiponektin dan sekresi adiponektin dengan ketergantungan dosis. pemberian nikotin secara kronis dapat mengurangi sekresi adiponektin.³⁰

6. obesitas

obesitas adalah kondisi di mana jumlah dan ukuran adiposit meningkat seiring dengan peningkatan massa lemak total. obesitas terus meningkat seiring dengan risiko penyakit seperti dislipidemia, resistensi insulin, tekanan darah

tinggi, dan akhirnya aterosklerosis atau penyakit kardiovaskular lainnya. penurunan kadar adiponektin plasma yang diamati pada pasien dengan *diabetes melitus* tipe 2, sindrom metabolik, dan penyakit arteri koroner dapat berperan penting dalam perkembangan resistensi insulin. mekanisme yang mendasari sifat antiinflamasi adiponektin belum dipahami dengan baik, sifat antiaterogenik dan antiinflamasi adiponektin mungkin terkait sebagian dengan kemampuannya untuk merangsang produksi oksida nitrat oleh endotelium vaskular.³¹

kadar plasma adiponektin menurun secara signifikan pada pasien obesitas, dan berkorelasi negatif dengan bmi. orang dengan t2dm memiliki konsentrasi adiponektin plasma yang lebih rendah dibandingkan dengan individu non diabetes, terlepas dari bmi. dalam banyak penelitian, kadar adiponektin plasma lebih rendah pada pasien dengan penyakit arteri koroner (cad) dibandingkan pada kontrol yang disesuaikan dengan bmi dan usia. pada pasien dengan t2dm yang mengalami cad memiliki kadar adiponektin yang lebih rendah dibandingkan mereka yang tidak mengalami cad. sementara kadar adiponektin meningkat pada pasien dengan t1dm dan penyakit ginjal terminal, hipoadiponektinemia merupakan prediktor independen dari kejadian kardiovaskular pada pasien.³¹

