

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Teoritis

1. Diabetes Melitus Tipe 2

DM tipe 2 merupakan penyakit familier yang mewakili kurang lebih 85% kasus diabetes mellitus dinegara maju, dengan prevalensi sangat tinggi (35 % orang dewasa) pada masyarakat yang merubah gaya hidup tradisional menjadi modern. Diabetes mellitus tipe 2 mempunyai onset pada usia pertengahan (40-an tahun), atau lebih tua lagi, dan cenderung tidak berkembang ke arah ketosis (Arisman, 2014). Umumnya diabetes mellitus tipe 2 terjadi secara bertahap tanpa menimbulkan gejala yang nyata. Penyakit ini sering terdeteksi melalui pemeriksaan penapisan rutin. Namun, banyak orang dengan diabetes mellitus tipe 2 mengalami gejala poliuria dan polidipsi selama beberapa minggu. Pasien diabetes mellitus tipe 2 memiliki gabungan resistensi insulin dan disfungsi sel β (Champe, 2011)

Insulin adalah salah satu hormon yang diproduksi oleh pankreas yang bertanggung jawab untuk mengontrol jumlah atau kadar glukosa dalam darah dan insulin dibutuhkan untuk merubah (memproses) karbohidrat, lemak, dan protein menjadi energi yang diperlukan tubuh manusia. Hormon insulin berfungsi menurunkan kadar glukosa dalam darah (Shadine, 2010).

Pankreas adalah sebuah kelenjar yang terletak di belakang lambung. Di dalamnya terdapat kumpulan sel yang berbentuk seperti pulau pada peta. Karena itu disebut pulau-pulau Langerhans yang berisi sel β yang mengeluarkan hormon insulin, yang sangat berperan dalam mengatur kadar glukosa darah. Tiap pankreas mengandung lebih kurang 100.000 pulau Langerhans dan tiap pulau berisi 100 sel β (Suyono, 2013).

Disfungsi sel β pada diabetes mellitus tipe 2, pankreas mempertahankan kemampuan sel β dan menyebabkan kadar insulin yang bervariasi dari nilai diatas normal sampai nilai dibawah normal. Namun pada semua kasus, sel β mengalami disfungsi karena gagal menyekresi insulin dalam jumlah yang cukup untuk mengoreksi ancaman hiperglikemia (Champe, 2011).

a. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus memperhatikan sampel yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis DM, pemeriksaan glukosa darah selayaknya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya. Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai standar WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler (Purnamasari, 2009).

b. Faktor Risiko Diabetes Melitus tipe 2

Tabel 2.1 Faktor risiko bagi DM tipe 2

| No. | Faktor | Uraian |
|-----|-------------|---|
| 1. | Usia | Resiko bertambah sejalan dengan usia. Insiden DM tipe 2 bertambah sejalan dengan pertambahan usia (jumlah sel β yang produktif berkurang seiring pertambahan usia). Upayakan memeriksa gula darah puasa jika usia telah diatas 45 tahun, atau segera jika ada faktor resiko lain. |
| 2. | Berat Badan | BB berlebih: BMI > 25. Kelebihan BB 20% meningkat risiko dua kali. Prevalensi obesitas dan diabetes berkorelasi positif terutama obesitas sentral. |
| 3. | Keturunan | Orang tua atau saudara kandung mengidap DM. 40% diabetesi terbukti terlahir dari keluarga yang juga mengidap DM. Dan lebih kurang 60-90% kembar identik merupakan penyandang DM. |

(Sumber: Arisman, 2014).

2. Dislipidemia

Dislipidemia atau dapat disebut dengan (hiperkolesterolemia) yaitu berkaitan dengan peningkatan kadar satu atau lebih dari lipoprotein (VLDL dan LDL) serta penurunan dari HDL, yang terjadi akibat dari tingginya kadar kolesterol dalam masing masing lipoprotein. Penyebab utama hiperkolesterolemia ialah peninggian kadar LDL. Dislipidemia bisa bersifat familial, sebagai dampak dari penyakit lain, misal DM yang tak terkontrol atau sebab lain. Bentuk dislipidemia yang lazim terdiri dari tiga kelainan lipid yang khas, yaitu peningkatan kadar trigliserida, LDL dan penurunan HDL (Arisman, 2014).

a. Etiologi Dislipidemia

1) Jenis kelamin

Dislipidemia lebih sering terjadi pada laki-laki dari pada wanita, hal ini dikarenakan pada wanita yang masih produktif terdapat efek perlindungan dari hormon reproduksi (estrogen).

2) Usia

Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ semakin menurun, begitu juga dengan penurunan aktivitas reseptor LDL, sehingga perlemakan dalam tubuh akan semakin meningkat dan menyebabkan kadar kolesterol total lebih tinggi sementara kolesterol HDL relatif tidak berubah.

3) Genetik

Faktor genetik merupakan salah satu penyebab terjadinya dislipidemia (dislipidemia primer)

4) Obesitas

Pada orang gemuk kadar output VLDL trigliserida yang tinggi dan kadar trigliserida plasma yang lebih tinggi. Trigliserida berlebihan dalam sirkulasi juga mempengaruhi lipoprotein lain. Bila trigliserida LDL dan HDL mengalami lipolisis, akan menjadi LDL yang kecil dan padat yang jumlahnya meningkat, abnormalitas ini secara tipikal ditandai dengan kadar HDL kolesterol yang rendah.

5) Merokok

Merokok dapat meningkatkan kadar kolesterol LDL, trigliserida, dan menekan kolesterol HDL.

6) Faktor Makanan

Asupan tinggi kolesterol dapat menyebabkan peningkatan kadar kolesterol total dan LDL sehingga mempunyai risiko terjadinya dislipidemia (Bahri, 2004).

3. Lipid

Didalam darah ditemukan tiga jenis lipid yaitu kolesterol, trigliserida dan fosfolipid. Oleh karena sifat lipid yang susah larut dalam lemak, maka perlu dibuat yang terlarut. Untuk itu dibutuhkan suatu zat pelarut yaitu suatu protein yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Senyawa lipid dengan

apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Setiap jenis lipoprotein mempunyai Apo tersendiri. Sebagai contoh untuk VLDL, IDL, dan LDL mengandung Apo B100, sedangkan Apo B48 ditemukan pada kilomikron. Apo A1, A2 dan A3 ditemukan pada lipoprotein HDL (Adam, 2009).

a. Metabolisme Lipid

Lipid yang kita peroleh sebagai sumber energi utamanya adalah dari lipid netral, yaitu trigliserid (ester antara gliserol dengan 3 asam lemak). Secara ringkas, hasil dari pencernaan lipid adalah asam lemak dan gliserol, selain itu ada juga yang masih berupa monogliserid. Karena larut dalam air, gliserol masuk sirkulasi portal (vena porta) menuju hati. Asam-asam lemak rantai pendek juga dapat melalui jalur ini. Sebagian besar asam lemak dan monogliserida karena tidak larut dalam air, maka diangkut oleh miselus (dalam bentuk besar disebut emulsi) dan dilepaskan ke dalam sel epitel usus (Adam, 2009).

Di dalam sel ini asam lemak dan monogliserida segera dibentuk menjadi trigliserida (lipid) dan berkumpul berbentuk gelembung yang disebut kilomikron. Selanjutnya kilomikron ditransportasikan melalui pembuluh limfe dan bermuara pada vena kava, sehingga bersatu dengan sirkulasi darah. Kilomikron ini kemudian ditransportasikan menuju hati dan jaringan adiposa. Di dalam sel-sel hati dan jaringan adiposa, kilomikron segera dipecah menjadi asam-asam lemak dan gliserol. Selanjutnya asam-asam lemak dan gliserol tersebut, dibentuk kembali menjadi simpanan trigliserida. Proses pembentukan trigliserida ini dinamakan esterifikasi. Sewaktu-waktu jika kita membutuhkan energi dari lipid, trigliserida dipecah menjadi asam lemak dan gliserol, untuk ditransportasikan menuju sel-sel untuk dioksidasi menjadi energi. Proses pemecahan lemak jaringan ini dinamakan lipolisis. Asam lemak tersebut ditransportasikan oleh albumin ke jaringan yang memerlukan dan disebut sebagai asam lemak bebas (*free fatty acid/FFA*) (Adam, 2009).

Secara ringkas, hasil akhir dari pemecahan lipid dari makanan adalah asam lemak dan gliserol. Jika sumber energi dari karbohidrat telah mencukupi, maka asam lemak mengalami esterifikasi yaitu membentuk ester dengan gliserol menjadi trigliserida sebagai cadangan energi jangka panjang. Jika sewaktu-waktu tak tersedia sumber energi dari karbohidrat barulah asam lemak dioksidasi, baik

asam lemak dari diet maupun jika harus memecah cadangan trigliserida jaringan. Proses pemecahan trigliserida ini dinamakan lipolisis. (Adam, 2009).

Proses oksidasi asam lemak dinamakan oksidasi beta dan menghasilkan asetil KoA. Selanjutnya sebagaimana asetil KoA dari hasil metabolisme karbohidrat dan protein, asetil KoA dari jalur inipun akan masuk ke dalam siklus asam sitrat sehingga dihasilkan energi. Di sisi lain, jika kebutuhan energi sudah mencukupi, asetil KoA dapat mengalami lipogenesis menjadi asam lemak dan selanjutnya dapat disimpan sebagai trigliserida (Adam, 2009).

Beberapa lipid non gliserida disintesis dari asetil KoA. Asetil KoA mengalami kolesterogenesis menjadi kolesterol. Selanjutnya kolesterol mengalami steroidogenesis membentuk steroid. Asetil KoA sebagai hasil oksidasi asam lemak juga berpotensi menghasilkan badan-badan keton (aseto asetat, hidroksi butirat dan aseton) (Muray, 2012).

Klasifikasi Lipid digolongkan sebagai berikut.

1. Kolesterol Total

Kolesterol total darah adalah kadar kolesterol dari molekul-molekul lipoprotein kilomikron, *very low density lipoprotein* (VLDL), *intermediate density lipoprotein* (IDL), *low density lipoprotein* (LDL), dan *high density lipoprotein* (HDL) (Adam, 2009).

2. Trigliserida

Merupakan simpanan lemak terutama pada manusia dan 96% jaringan lemak tubuh. Didalam plasma trigliserida ini terdapat dalam berbagai konsentrasi di berbagai fraksi lipoprotein secara umum dapat dikatakan bahwa semakin tinggi konsentrasi trigliserida maka semakin rendah kepadatan (densitas) dari lipoprotein. Pembawa utama trigliserida dalam plasma adalah kilomikron dan *very low density lipoprotein* (VLDL), komposisi didalam darah 35% (Adam, 2009).

3. *Low Density Lipoprotein* (LDL)

Low density lipoprotein mengandung 22% protein dan 78% lemak yang merupakan sumber utama kolestrol yang terikat dengan apolipoprotein. *Low density lipoprotein* merupakan produk katabolisme dari IDL dan VLDL yang

berfungsi mengangkut kolesterol menuju jaringan ekstrahepatik. Sebagian dari reseptor LDL ini ditentukan oleh kadar kolesterol intrasel. Melalui reseptor ini kebutuhan kolesterol tubuh dipenuhi (Adam, 2009).

4. *High Density Lipoprotein* (HDL)

High density lipoprotein (HDL) disebut juga α -lipoprotein. HDL merupakan molekul lipoprotein paling kecil dengan diameter 8-11nm, mempunyai berat jenis paling besar karena proporsi proteinnya yang paling tinggi. HDL disintesis oleh hati dan intestinum. HDL berperan dalam pengangkutan kembali kolesterol dari jaringan perifer dan dikembalikan ke hati untuk dieksresikan melalui empedu (Adam, 2009).

b. Faktor meningkatnya kadar Profil Lipid

- 1) Usia dan Obesitas
- 2) Hipertensi dan Aterosklerosis
- 3) Kurang melakukan olah raga
- 4) Merokok dan penggunaan alkohol
- 5) Diabetes yang tidak terkontrol dengan baik (LIPI, 2009).

c. Lipoprotein

Lipoprotein adalah partikel kecil yang komposisinya serupa kilomikron. Lipoprotein terutama disintesis di hati. Lipoprotein dipakai untuk transpar lemak antar jaringan dan bersirkulasi dalam darah pada tahap postabsorbtif setelah kilomikron dikeluarkan dari darah. Lipoprotein terbagi menjadi tiga kelas sesuai dengan densitasnya (Sloane, 2003).

d. Metabolisme lipoprotein

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas tiga jalur yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen dan jalur *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserida, sedangkan jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme HDL (Adam, 2009).

1) Jalur Metabolisme Eksogen

Makanan berlemak yang kita makan terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol yang berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat

kolesterol yang berasal dari hati yang diekresikan bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Triglisericid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosid mukosa usus halus. Triglisericid akan diserap sebagai asam lemak bebas dan kolesterol sebagai kolesterol. Dalam usus halus asam lemak bebas akan diubah lagi menjadi triglisericid, sedangkan kolesterol akan mengalami enterifikasi menjadi kolesterol ester dan kedua nya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron(Adam, 2009).

Kilomikron ini akan masuk kesaluran limfe dan akhirnya melalui duktus toraktikus akan masuk kedalam aliran darah. Triglisericid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas. Asam lemak bebas dapat disimpan sebagai triglisericid kembali jaringan lemak (adiposa), tetapi jika terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian akan diambil oleh hati untuk menjadi bahan pembentukan triglisericid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar triglisericid akan menjadi kilomikron remnant yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Adam, 2009).

2) Jalur Metabolisme Endogen

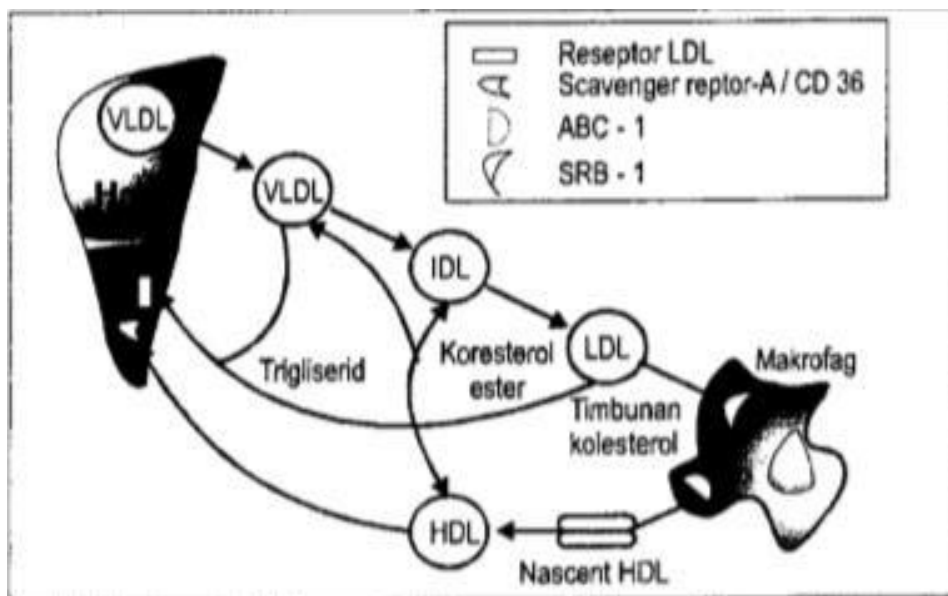
Triglisericid dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresikan ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL adalah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi, triglisericid di VLDL akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian kolesterol yang ada pada LDL akan dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian lagi dari kolesterol-LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel

makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL. (Adam, 2009).

Beberapa keadaan yang mempengaruhi oksidasi seperti meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindrom metabolik dan diabetes melitus. Lalu kadar kolesterol-HDL, makin tinggi kadar kolesterol HDL akan bersifat protektif terhadap oksidasi LDL (Adam, 2009).

3) Jalur Reverse Cholesterol Transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E; dan disebut HDL *nascent*. HDL *nascent* berasal dari usus halus dan hati, mempunyai bentuk gepeng dan mengandung apolipoprotein A1. HDL *nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag. Setelah mengambil kolesterol dari makrofag, HDL *nascent* berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh HDL *nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) dibagikan dalam dari makrofag harus dibawa ke permukaan membran sel makrofag oleh suatu *transporter* yang disebut *adenosine triphosphate-binding cassette*. (Adam, 2009).



Gambar 2.1 Jalur Reverse Cholesterol Transport

Sumber: Adam, 2009

Setelah mengambil kolesterol bebas dari sel makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh *enzime lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Selanjutnya sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh

HDL akan mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger reseptor* class B type 1 dikenal dengan SR- B1. Jalur kedua adalah kolesterol ester dalam HDL akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP). Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati (Adam, 2009)

e. Metabolisme lipoprotein pada resistensi insulin

Pada dasarnya dislipidemia pada diabetes melitus dan sindroma metabolik sama yaitu adanya resistensi insulin. Dalam keadaan normal, tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada resistensi insulin, hormon *sensitive lipase* di jaringan adiposa menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa akan meningkat. Hal tersebut akan mengakibatkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah dan sebagian digunakan sebagai sumber energi dan sebagian lagi dibawa ke hati, dimana di hati digunakan sebagai bahan pembuatan trigliserida. Di hati asam lemak bebas diubah menjadi trigliserida dan juga menjadi bagian dari VLDL. VLDL pada keadaan resistensi insulin ini akan kaya trigliserida (Adam, 2009). Trigliserida yang banyak terdapat di VLDL dalam sirkulasi akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL, sehingga menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserida tapi kurang kolesterol ester. Trigliserida dalam LDL tersebut dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* yang biasanya tinggi pada resistensi insulin, sehingga menghasilkan LDL kecil tapi padat (*small dense LDL*). *Small dense LDL* ini bersifat aterogenik karena sangat mudah teroksidasi (Adam, 2009).

Trigliserida VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL yang akan menghasilkan HDL dengan sedikit kolesterol ester tapi kaya trigliserida. HDL seperti demikian mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum akan menurun. Oleh sebab itu pada keadaan resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum, dimana terjadi peningkatan trigliserida, penurunan HDL, serta peningkatan *small dense LDL* (Adam, 2009).

B. Kerangka Konsep