

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Landasan Teori

1. Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya, menurut *American Diabetes Association* (ADA, 2011). Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Purnamasari, 2009).

American Diabetes Association (ADA, 2011) mengklasifikasikan diabetes melitus menjadi empat. Diabetes tipe 1 merupakan hasil dari kerusakan sel beta pankreas biasanya menyebabkan defisiensi insulin yang absolut. Misalnya autoimun dan idiopatik (PERKENI, 2011). Diabetes tipe 2 merupakan gangguan sekresi insulin yang progresif yang dapat terjadinya resistensi insulin dan tidak tergantung insulin (Soegondo, 2009). Tipe yang ketiga adalah diabetes tipe tertentu karena penyebab lain yang disebabkan oleh kerusakan genetik fungsi sel beta pankreas, atau indikasi obat / AIDS atau setelah tranplantasi organ (PERKENI, 2011). Sedangkan tipe yang keempat adalah diabetes melitus gestasi (GDM), diabetes yang didiagnosis selama kehamilan atau suatu gangguan toleransi karbohidrat

(TGT, GDPT, atau DM) yang timbul atau diketahui pertama kali pada saat kehamilan (Adrian & Dalimatha, 2012).

2. Diabetes Melitus tipe 2

Menurut penelitian epidemiologi di Indonesia pada tahun 2006, kejadian DM tipe 2 di Indonesia berkisar antara 1,4 hingga 1,6% kecuali di 2 tempat di Pekajangan, suatu desa dekat Semarang dan di Manado yang mencapai 2,3% dan 6%. Penelitian terakhir antara tahun 2001 dan 2005 di daerah Depok didapatkan prevalensi DM tipe 2 sebesar 14,7%, suatu angka yang mengejutkan. Demikian juga di Makassar dengan prevalensi DM terakhir tahun 2005 yang mencapai 12,5%. Sedangkan yang ditemukan WHO bahwa Indonesia akan menempati peringkat nomer 5 sedunia dengan jumlah pengidap DM sebanyak 12,4 juta orang pada tahun 2025, naik dua kali lipat dibanding tahun 1992 (Suyono, 2006).

Diabetes melitus tipe 2 biasanya terjadi pada usia lebih dari 40 tahun, dan sebagian besar dari mereka kegemukan atau obese (Liggaray, K. 2007 ; Mccanche KL, Huether SE 2006). Pada DM tipe 2 terjadi penurunan kemampuan insulin bekerja di jaringan perifer (*insulin resisten*) dan disfungsi sel beta. Akibatnya, pankreas tidak mampu memproduksi insulin yang cukup untuk mengkompensasi *insulin resisten*. Kedua hal ini menyebabkan terjadinya defisiensi insulin relatif (Sacks D.B 2001). Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respon jaringan sensitive insulin terhadap insulin khususnya di hati, otot, dan jaringan adiposa (Mccanche KL, Huether SE 2006 ; Kahn SE, Porte D.

2005). Akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak dari biasanya untuk mempertahankan keadaan normoglikemi. Penyebab resistensi insulin pada DM tipe tidak begitu jelas, tetapi adanya abnormal dari molekul insulin, gangguan pada reseptor insulin, dan menurunnya jumlah reseptor insulin, banyak dikemukakan para ahli sebagai penyebab resistensi insulin. Resistensi insulin meningkat pada obesitas (terjadi 60% sampai 80% DM tipe 2), tidak beraktivitas, dalam keadaan sakit, pengobatan, dan usia (Mccanche KL, Huether SE 2006).

Diabetes melitus tipe 2 adalah suatu penyakit yang bisa disebabkan oleh berbagai macam faktor (multifaktorial), beberapa faktor tersebut bisa diubah dan ada yang tidak bisa diubah diantaranya :

- a) Faktor resiko yang tidak bisa diubah
- b) Ras dan etnik
- c) Riwayat keluarga dengan diabetes
- d) Umur resiko untuk menderita intoleransi glukosa meningkat seiring dengan meningkatnya usia. Usia > 45 tahun harus dilakukan pemeriksaan DM
- e) Riwayat melahirkan bayi dengan BB lahir bayi > 4000 gram atau riwayat pernah menderita DM gestasional.
- f) Riwayat lahir dengan berat badan rendah, kurang dari 2,5 kg. Bayi yang lahir dengan BB rendah mempunyai resiko yang lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan BB normal.

1) Faktor resiko yang bisa diubah

- a) Berat badan lebih ($BMI > 23 \text{ kg/m}^2$)
- b) Kurangnya aktivitas fisik dapat mengakibatkan faktor resiko terjadinya DM tipe 2 sehingga manajemen awal pada semua DM khususnya DM tipe 2 adalah dengan meningkatkan aktivitas fisik. Olahrag mungkin memperbaiki kapasitas anti-inflamasi terhadap HDL pada laki-laki dengan obese (Shen, 2007).
- c) Hipertensi ($> 140/90 \text{ mmHg}$)
- d) Dislipidemia ($HDL < 35 \text{ mg/dl}$ dan atau trigliserida $>250 \text{ mg/dl}$).
- e) Diet tidak sehat (unhealthy diet). Diet dengan tinggi gula dan rendah serat akan meningkatkan resiko menderita prediabetes dan DM tipe 2.

Gejala-gejala diabetes melitus diantaranya Trias poli(3P) yaitu poliuri (banyak kencing), polidipsi (banyak minum), polifagi (banyak makan), berat badan menurun drastis dan lemah merupakan gejala-gejala klasik yang umumnya terjadi pada penderita DM. Kesemutan, terjadi gangguan pada mata (penglihatan), disfungsi ereksi, gatal atau bisul, keputihan (pada wanita) merupakan keluhan lain yang sering dirasakan penderita DM (Subekti, 2009). Oleh karena itu, seorang yang memiliki riwayat keluarga penderita diabetes melitus sebaiknya memeriksakan gula darah setidaknya satu kali setahun (Wibisono, 2009). Penurunan berat badan secara cepat disebabkan oleh glukosa di dalam darah tidak masuk ke dalam sel. Padahal, glukosa sangat dibutuhkan tubuh sebagai sumber

energi utama. Glukosa baru bisa diubah menjadi energi bila berada di dalam sel jaringan, misalnya otot (Adrian & Dalimatha, 2012).

Pada tahun 1997 dan 2003 komite ahli diabetes melitus (International Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Melitus) telah merumuskan kriteria untuk diagnosis diabetes melitus, yaitu apabila kadar HbA1c $> 6,5\%$ atau kadar gula darah puasa (GDP) > 126 mg/dl atau kadar gula darah 2 post prandial (GDPP) > 200 mg/dl atau individu dengan gejala klasik dari hiperglikemia dan kadar glukosa sewaktu > 200 mg/dl (ADA, 2011).

Apabila diabetes melitus tidak dikelola dengan baik, DM akan menyebabkan terjadinya berbagai komplikasi kronik berupa mikroangiopati maupun makroangiopati. Adanya pertumbuhan sel dan juga kematian sel yang tidak normal merupakan dasar terjadinya komplikasi kronik. Kelainan dasar tersebut sudah dibuktikan terjadi pada diabetes melitus maupun berbagai hewan percobaan (Waspadji, 2006).

Black & Hawks (2009) mengklasifikasikan komplikasi Diabetes Melitus menjadi 2, yaitu :

- 1) Komplikasi akut (komplikasi jangka pendek) seperti :hiperglikemia dan ketoasidosis diabetikum, sindrom hiperglikemik hiperosmolar nonketotik, dan hipoglikemik.
- 2) Komplikasi kronik (komplikasi jangka panjang) seperti :
 - a) Komplikasi makrovaskular adalah kondisi aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah besar yang dapat menimbulkan

berbagai penyakit seperti penyakit jantung koroner, penyakit serebrovaskular, hipertensi, penyakit vaskular perifer dan infeksi.

- b) Komplikasi mikrovaskular adalah komplikasi unik yang hanya terjadi pada penderita DM. Penyakit mikrovaskular diabetik terjadi akibat penebalan membran basalis pembuluh kapiler. Beberapa kondisi akibat dari gangguan pembuluh darah kapiler antara lain: retinopati, nefropati, ulkus kaki, neuropati sensorik dan neuropati otonom.

3. Diabetes Melitus tipe 2 dengan Penyakit Jantung Koroner

Penyebab utama kematian pada Diabetes Melitus (DM) tipe 2 adalah penyakit jantung koroner (PJK) kurang lebih 80 %. American Heart Association (AHA), mendefinisikan penyakit jantung koroner (PJK) adalah istilah umum untuk penumpukan plak di arteri jantung yang dapat menyebabkan serangan jantung. Penumpukan plak pada arteri koroner disebut dengan aterosklerosis koroner (AHA, 2012a). Angka kematian akibat PJK pada penderita diabetes melitus tipe 2 dapat meningkat 2 sampai 4 kali lebih banyak dibandingkan dengan yang non-diabetes karena lesi aterosklerosis pada penderita diabetes melitus tipe 2 proses perkembangannya lebih cepat (Karel Pandelaki, *et al.*, 2006). Hal ini diperkuat dengan penelitian dari Howard, dkk. yang menyebutkan bahwa insiden PJK pada diabetes baik pria maupun wanita lebih tinggi dengan kadar kolesterol LDL ≥ 100 mg/dl dibandingkan yang memiliki kadar < 100 mg/dl (Howard, *et al.*, 2000). Akan tetapi laki-laki memiliki

kecendrungan 2,52 kali lebih tinggi mengalami kalsifikasi pembuluh darah koroner daripada perempuan (Allison dan Wright, 2005) . pada laki-laki prevalensi terjadinya penurunan HDL dan Hipertensi meningkat dari pada perempuan tidak menopause pada kejadian PJK. Hal ini disebabkan karena efek protektif eströgen terhadap sistem kardiofaskular, estrogen meningkatkan kadar HDL tetapi menurunkan LDL (Fauci, 2008). Menurut Yuliana (2007), kekurangan estrogen pada perempuan menopause akan menurunkan kolesterol HDL. Pada perempuan yang masih aktif menstruasi akan menekan lipoprotein (Lp) (a). Kadar rata-rata lipoprotein adalah 2 mg/dl, apabila Lp (a) meningkat sampai 20-30 mg/dl maka akan muncul risiko prnyakit jantung koroner. Lp (a) ini berperan sebagai penggumpalan yang bersama-sama plak yang ada dalam pembuluh arteri akan menyumbat aliran darah sehingga muncul serangan jantung. Pada keadaan menopause maka hormon esrtogen akan menurun (Yuliana, 2007).

Penelitian Fajar Baskoro Gardjito di RSUD Moewardi Surakarta tahun 2009 menyebutkan bahwa pada usia yang semakin tua, kolesterol total lebih tinggi kadarnya. Selain itu pada usia lanjut sering ditemukan kelainan penyempitan pembuluh darah jantung, hal ini erat hubungannya dengan perubahan-perubahan yang terjadi pada dinding dalam pembuluh darah, misalnya arteri yang kemungkinan besar mengkerut secara bertahap dalam waktu yang lama, namun efek dari kerusakan ini terlihat jelas dari usia 40-60 tahunan. Kerusakan pembuluh arteri ini dikarenakan adanya

pengendapan lemak didalam pembuluh darah. Selain itu pada orang tua biasanya juga terjadi pengurangan aktivitas fisik, gangguan toleransi glukosa, peningkatan "*body mass indeks*" dan hipertensi yang dapat meningkatkan prevalensi kejadian penyakit jantung koroner (Cheitlin et al, 1993).

Kadar gula darah yang tinggi akan menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah. Kerusakan dan inflamasi sel endotel akan menyebabkan LDL lebih mudah masuk ke dalam celah-celahnya untuk menempati daerah subendotel dan angiotensin II akan mengoksidasi LDL. Kemudian monosit akan masuk ke dalam dinding arteri dan berubah menjadi makrofag. Makrofag akan menelan LDL yang teroksidasi melalui reseptor scavenger dan membentuk sel busa. Sel busa akan menstimulasi proliferasi makrofag dan penarikan limfosit T. Limfosit T akan menginduksi proliferasi sel otot polos pada dinding arteri. Hasil dari proses ini adalah pembentukan formasi lesi aterosklerosis kaya lipid dengan fibrous cap (Fowler, 2008). Pada tahap akhir, penyumbatan pembuluh darah akan mengakibatkan suplai darah ke miokardium menurun sehingga kebutuhan miokardium akan O₂ tidak terpenuhi dan dapat mengakibatkan iskemia hingga infark miokard (Silvia, loraine,2006a).

Ciri unik dari PJK yang diderita oleh pasien DM adalah tidak tampaknya gejala iskemik yang khas. Pasien mungkin tidak memperlihatkan tanda-tanda awal penurunan aliran darah koroner dan

dapat mengalami infark miokard asimtomatik (Silent), dimana keluhan nyeri dada atau gejala khas lainnya tidak dialaminya, kondisi ini disebabkan oleh aritmia atau infark miokard (Maron, 2004).

Hurs (1986), menyebutkan sindrom metabolik sebagai faktor resiko dan penyebab peningkatan insidensi dari PJK pada pasien riwayat DM. Letavensi, *et al.*, (2005) dalam penelitiannya juga menyimpulkan bahwa pasien DM yang disertai sindrome metabolik berpeluang mengalami kematian sebesar 40%.

Sindrome metabolik menurut NCEP-ATP III (2005) terjadi jika penderita DM memiliki dua atau lebih dari gejala berikut : 1) hipertensi, 2) obesitas sentral dan 3) dislipidemia. Jika dikaitkan dengan PJK, sindrom metabolik merupakan bagian dari faktor resiko yang dapat dimodifikasi, apabila pasien DM memiliki gejala sindrom metabolik boleh dikatakan ia telah memiliki semua faktor resiko tersebut, sehingga resiko untuk mengalami komplikasi kardiovaskular semakin tinggi.

4. Perubahan Profil Lipid pada Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 memiliki kelainan dasar yaitu resistensi insulin. Pada keadaan ini, metabolisme lipoprotein sedikit berbeda dengan mereka yang bukan resistensi insulin. Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, *hormon sensitive lipase* di jaringan adipose akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserid di jaringan adiposa semakin meningkat.

Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (FFA) yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah, sebagian akan digunakan sebagai sumber energi dan sebagian akan dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserid. Di hati asam lemak bebas akan menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu, VLDL yang dihasilkan pada keadaan resistensi insulin akan sangat kaya akan trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserid atau VLDL besar.

Dalam sirkulasi, trigliserid yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL. Hal ini akan menghasilkan LDL yang akan trigliserid tetapi kurang kolesterol ester. Trigliserid yang dikandung oleh LDL akan dihidrolisis oleh enzim *hepatik lipase* (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil tetapi padat, yang dikenal dengan LDL kecil padat (*small dense LDL*). Partikel LDL kecil padat ini sifatnya mudah teroksidasi, oleh karena itu sangat aterogenik. Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL dan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserid. Kolesterol HDL bentuk demikian lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun. Oleh karena itu, pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserid tinggi, kolesterol HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau lipid triad.

Peningkatan kadar kolesterol dalam darah berhubungan dengan peningkatan resiko penyakit jantung koroner. Resiko terjadinya arteriosklerosis (penebalan dan pengerasan arteria koronaria) dan serangan jantung juga dipengaruhi oleh kadar kolesterol LDL atau lemak jahat. Jika kolesterol tersedia lebih banyak dari yang dibutuhkan, LDL akan beredar ke dalam aliran darah dan akhirnya akan berakumulasi di dinding arteri. Akibatnya akan terbentuk plak yang menyebabkan dinding arteri menjadi kaku dan dinding pembuluh darah menyempit.

Rasio indeks aterogenik digambarkan oleh rasio trigliserid/HDL kolesterol. Penelitian terbaru menunjukkan bahwa rasio ini lebih berguna untuk penilaian resiko penyakit jantung daripada nilai lipid terisolasi karena rasio ini lebih mencerminkan interaksi antara fraksi lipid. Studi yang dilakukan oleh Weiss et al menunjukkan bahwa rasio trigliserid/HDL yang diukur pada masa remaja akhir dapat memprediksikan profil lipid proaterogenik di masa dewasa. Rasio trigliserid/HDL secara tidak langsung mencerminkan tingkat fenotipe low density lipoprotein partikel B, yang lebih kecil dan lebih padat. Rasio ini memainkan peranan penting dalam arteriosklerosis dan berhubungan dengan peningkatan resiko gangguan kardiovaskular.

Studi yang dilakukan oleh Procolo et al mencoba menunjukkan bahwa rasio trigliserid/HDL yang tinggi secara signifikan berhubungan dengan beberapa faktor resiko kardiometabolik. Pada anak-anak nonobese, rasio trigliserid/HDL ≥ 2 dikaitkan peningkatan 3 sampai 58 kali lipat

dari lingkar pinggang tinggi, tekanan darah tinggi, intoleransi glukosa puasa, angka leukosit yang tinggi, resistensi insulin dan sindrom metabolik. Sedangkan pada anak-anak obese, rasio trigliserid/HDL ≥ 2 dikaitkan dengan peningkatan 1,5 sampai 10 kali lipat peningkatan resistensi insulin, lingkar pinggang dan sindrom metabolik. Ratio trigliserid/HDL yang digunakan sebagai penanda resiko kardiovaskular pada orang dewasa diklasifikasikan menjadi 2, yaitu tidak beresiko (< 3) dan beresiko (≥ 3).

5. Body Mass Index

Body massa indeks (BMI) adalah angka yang di dapatkan dari berat badan per tinggi badan kuadrat seseorang. BMI dapat di gunakan sebagai indikator yang reliabel untuk mengukur lemak tubuh pada sebagian besar orang dan digunakan untuk mengkategorikan berat badan seseorang dalam keterkaitannya dengan lemak tubuh. Penggunaan BMI hanya untuk orang dewasa yang berusia lebih dari 18 tahun dan tidak dapat diterapkan pada bayi, anak, remaja, ibu hamil dan olahragawan (CDC, 2007).

Menurut WHO (2004) klasifikasi kekurangan berat badan, kelebihan berat badan dan serta obesitas berdasarkan BMI adalah sebagai berikut :

Table Klasifikasi berat badan lebih (obesitas) berdasarkan BMI di Indonesia

Klasifikasi	BMI (kg/m ²)
Kurus (underweight)	< 18,5
Normal	18,5 - 22,9
Beresiko	23,0 - 24,9
Obes I	25,0 - 29,9
Obes II	>30

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa obesitas merupakan salah satu dari 10 kondisi yang berisiko di seluruh dunia dan salah satu dari 5 kondisi yang berisiko di negara-negara berkembang. Diseluruh dunia, lebih dari 1 milyar orang dewasa adalah *overweight* dan lebih dari 300 juta adalah obese. Di Indonesia perkiraan 210 juta penduduk Indonesia tahun 2000, jumlah penduduk yang *overweight* diperkirakan mencapai 76.7 juta (17.5%) dan pasien obesitas berjumlah lebih dari 9.8 juta (4.7%).

Hasil penelitian membuktikan bahwa terdapat hubungan erat antara obesitas dan faktor risiko penyakit kardiovaskuler seperti Diabetes mellitus tipe 2, Dislipidemia dan hipertensi. Bertambahnya populasi obesitas

dengan sendirinya akan meningkatkan angka kesakitan dan kematian penyakit kardiovaskuler. Laporan WHO (*World Health Organisation*) tahun 2003 menunjukkan bahwa kematian akibat penyakit kardiovaskuler mencapai 29,2% dari seluruh kematian di dunia atau 16,7 juta jiwa setiap tahun (7,2 juta PJK; 5,5 juta penyakit serebrovaskuler; 4 juta hipertensi dan penyakit jantung lainnya). Dari jumlah kematian tersebut, 80% diantaranya terdapat di negara miskin, menengah dan negara berkembang (WHO, 2004).

Penelitian dari Ika Handayani Siswanto di Kelurahan Tajur Cileduk pada tahun 2009 dengan responden penelitian kurus sebanyak 2 orang (1,9%), normal sebanyak 32 orang (29,9%), beresiko sebanyak 20 orang (18,7%), obes I sebanyak 41 orang (38,3%), dan obes II sebanyak 12 orang (11,2%). DM tipe 2 dengan kategori BMI kurus hingga normal sebanyak 31,8% dan kategori BMI obes I dan obes II sebanyak 49,5% . Hal ini sesuai dengan yang dinyatakan oleh PERKENI (2011) bahwa salah satu faktor resiko DM tipe 2 adalah obesitas. Juga tidak sesuai dengan NHANES III yang menyebutkan bahwa DM tipe 2 merupakan tipe diabetes yang paling sering ditemui, yaitu sekitar 85 % - 90% dari keseluruhan penderita DM dan sebanyak 80% dari penderita penyakit obesitas.

Obesitas merupakan kondisi ketidaknormalan atau kelebihan akumulasi lemak pada jaringan adiposa. Obesitas tidak hanya berupa kondisi dengan jumlah simpanan kelebihan lemak, namun juga distribusi

lemak di seluruh tubuh. Distribusi lemak dapat meningkatkan risiko yang berhubungan dengan berbagai macam penyakit degeneratif (WHO 2000).

Istilah *Overweight* atau gemuk ditunjukkan kepada orang dengan BMI lebih dari normal (BMI > 23,0). Dampak kegemukan pada kesehatan antara lain adalah timbulnya berbagai macam penyakit degeneratif antar lain penyakit jantung koroner, diabetes melitus dan sebagainya.

Obesitas berhubungan erat dengan distribusi lemak tubuh. Tipe obesitas menurut pola distribusi lemak tubuh dapat dibedakan menjadi obesitas tubuh bagian atas (*upper body obesity*) dan obesitas tubuh bagian bawah (*lower body obesity*) (Vague J., 2006).

Tipe android (obesitas tubuh bagian atas) ditandai dengan adanya timbunan lemak pada pinggang, perut, dan bagian atas pada perut. Dalam penelitian Vogue, seorang peneliti dari Prancis mengatakan bahwa tipe android ini potensial beresiko lebih tinggi menderita penyakit yang berhubungan dengan metabolisme lemak dan glukosa seperti diabetes melitus, penyakit jantung koroner, stroke, hipertensi (Boivin et al., 2007).

Tipe gynecoid (obesitas tubuh bagian bawah) ditandai dengan adanya penumpukan lemak dibagian bawah perut seperti pangung pantat paha. Pada Tipe gynecoid ini lebih aman dibanding android obesity, sebab lebih kecil kemungkinan terkena penyakit jantung (Bergman *et al.*, 2001).

Diabetes melitus terjadi pada orang yang memiliki status gizi gemuk atau tidak gemuk. Namun sebagian besar DM tipe 2 terjadi pada

orang gemuk/obesitas. Prevalensi DM pada orang dewasa sangat berhubungan dengan kejadian kegemukan, konsumsi yang berlebihan dari makanan yang tinggi energi, sehingga akan mengakibatkan obesitas, akan tetapi tidak langsung mengakibatkan DM. Kegemukan akan mengakibatkan berkurangnya reseptor insulin pada sel target dan juga perubahan tingkat pasif reseptor yaitu berkurangnya transportasi gula dan perubahan metabolisme glukosa tingkat intraseluler. Dengan demikian akan timbul resistensi insulin dan pada gilirannya akan terjadi DM. Mekanisme timbulnya DM cara ini terutama terjadi pada DM tipe 2. Secara klinis, obesitas diartikan sebagai kelebihan lemak pada sel adipose. Bentuk utama obesitas didasarkan atas teori sel adipose yaitu sel lemak yang didistribusikan dalam jumlah normal tetapi mengalami hipertrofi (pertambahan jumlah) dan pembesaran sel lemak (hiperpalsi). Pada hipertrofi sel lemak akan terjadi pengurangan jumlah reseptor insulin sehingga akan mengakibatkan resistensi insulin. hal ini akan berhubungan dengan metabolisme yang tidak normal seperti kacanya metabolisme karbohidrat terjadinya hiperglikemia dan hiperinsulinemia. Terjadi perubahan profil lipid ditandai dengan meningkatnya trigliserida, LDL, serta menurunnya HDL (Mc. Wright, 2008).

Sistem imun yang berperan pada DM tipe 2 yaitu jalur AGEs (Advanced Glycation end Products) jalur non enzimatis, merupakan proses perlekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim. Derajat glikosilasi non enzimatis tersebut berkaitan

dengan kadar gula darah, karena dalam pemeriksaan ini menghasilkan indeks rerata gula darah selama usia eritrosit 120 hari. Pembentukan AGEs pada protein seperti kolagen, membentuk ikatan silang diantara berbagai polipeptida yang dapat menyebabkan terperangkapnya protein interstisium dan plasma yang tidak terglisosilasi. AGEs berikatan pada reseptor seluler yang terdapat di critical target cell penderita DM yaitu monosit, makrofag, sel endotel, sel mesangial dan fibroblas (Sentotechnik, 2005).

AGEs kombinasi antara hiperglikemia dengan hiperlipidemia dan terikat reseptor makrofag/monosit yang menginduksi produksi sitokin. Peningkatan serum lipid berhubungan langsung dengan netrofil dan makrofag. Monosit pada penderita DM tipe 2 menunjukkan peningkatan adhesi terhadap fibronektin. Fibronektin merupakan suatu matrix ekstra seluler berupa glikoprotein yang terdapat disekitar serat-serat kolagen, berbagai jaringan ikat dan darah sebagai protein plasma.

Kadar gula darah yang tinggi akan menyebabkan kerusakan dinding pembuluh darah. Kerusakan dan inflamasi sel endotel akan menyebabkan LDL lebih mudah masuk ke dalam celah-celahnya untuk menempati daerah subendotel dan angiotensin II akan mengoksidasi LDL. Kemudian monosit akan masuk ke dalam dinding arteri dan berubah menjadi makrofag. Makrofag akan menelan LDL yang teroksidasi melalui reseptor scavenger dan membentuk sel busa. Sel busa akan menstimulasi proliferasi makrofag dan penarikan Lymphosit-T. Lymphosit-T akan

menginduksi proliferasi sel otot polos pada dinding arteri, hasil dari proses ini adalah pembentukan lesi aterosklerosis (Fowler, 2008).

Penelitian Martiem Mawi pada tahun 2003 didapatkan adanya perbedaan yang bermakna antara kadar kolesterol HDL dan trigliserid laki-laki dengan perempuan. Kolesterol total pada laki-laki dan perempuan semakin meningkat dengan meningkatnya nilai BMI. Hasil penelitian ini konsisten dengan studi yang dilakukan di Finlandia pada laki-laki dan perempuan berusia 30-59 tahun yang menunjukkan bahwa kadar kolesterol dalam serum berhubungan secara positif dengan BMI (Jousilahti P, *et al.*, 1996). Pada laki-laki, kadar kolesterol HDL pada kelompok *underweight* (BMI < 20,0) lebih rendah dibandingkan kelompok ideal (BMI 20,0 - 25,0) dan *overweight* serta obesitas (BMI (> 25,0) yang tidak bermakna secara statistik. Studi di Inggris pada laki-laki berusia 40-59 tahun menunjukkan hasil yang tidak berbeda dengan penelitian ini yang menunjukkan bahwa kadar HDL kolesterol akan semakin menurun dengan semakin menurunnya BMI (Shaper AG, *et al.*, 1997). Hasil yang sama ditunjukkan pada penelitian (Lemieux L, *et al.*, 2000) yang menyatakan bahwa BMI yang semakin meningkat berhubungan dengan meningkatnya kadar kolesterol dan trigliserid, menurunkan kadar HDL kolesterol serta meningkatkan kadar LDL kolesterol.

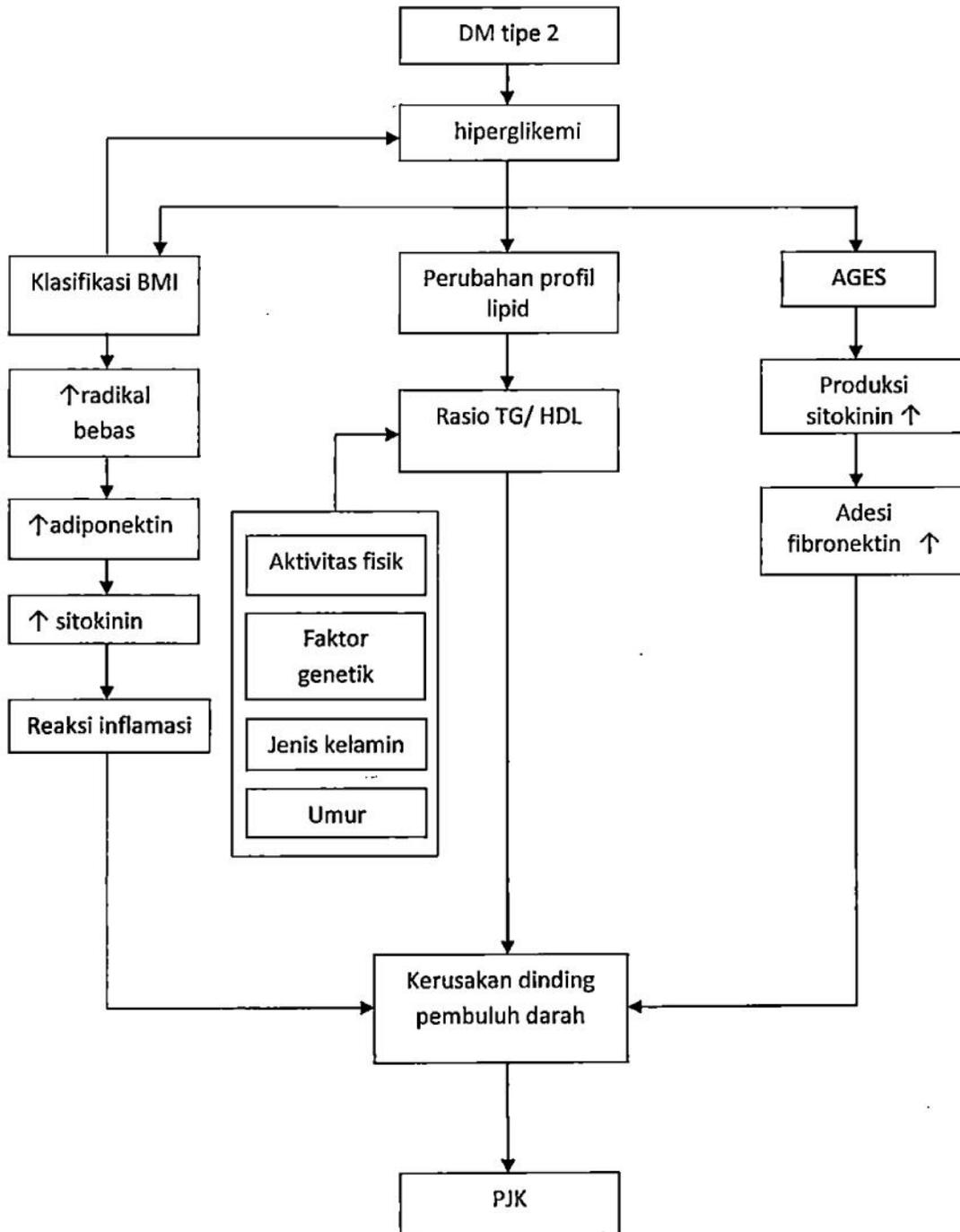
Terdapat saling keterkaitan antara obesitas dengan resiko peningkatan penyakit jantung koroner, hipertensi, stroke, diabetes melitus, dan merupakan beban penting pada kesehatan jantung dan pembuluh

darah. Obesitas pada umumnya mengakibatkan gangguan metabolisme lemak atau dislipidemia, ditandai dengan meningkatnya trigliserida, LDL, serta menurunnya HDL. Kondisi dislipidemia ini menjadi faktor resiko terjadinya penyakit jantung koroner. Pada obesitas terjadi peningkatan radikal bebas dan stress inflamasi. Radikal bebas yang meningkat mengakibatkan penurunan kadar adiponektin plasma dan akhirnya akan menurunkan mekanisme proteksi antiinflamasi dan antitrombosis. Akibatnya, mudah terjadi reaksi inflamasi dan reaksi inflamasi inilah yang akan mencetuskan terjadinya proses pembentukan plak aterosklerotik di pembuluh darah, seperti pembuluh darah koroner (Stancliffe, et al., 2011).

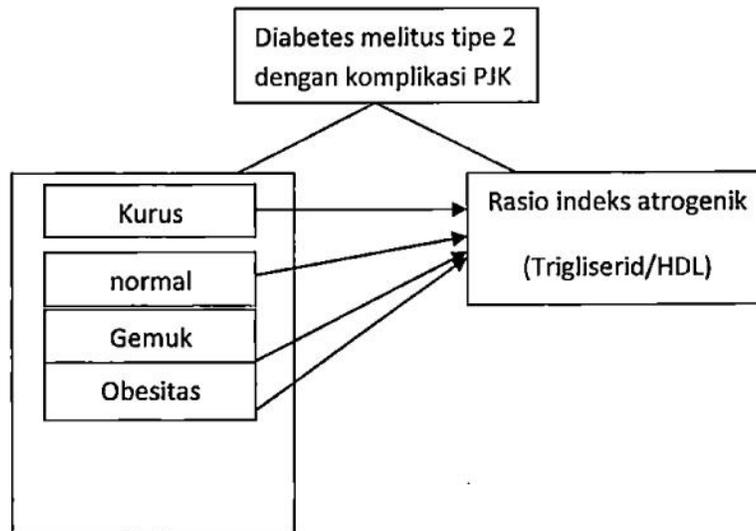
Tetapi terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi peningkatan kadar rasio trigliserid/HDL seperti jenis kelamin, usia, genetik, olahraga, merokok (Anonim,2011^d). Pada perempuan tidak menopause memiliki hormon estrogen yang mempunyai efek perlindungan terhadap aterosklerosis. Semakin tua usia seseorang maka fungsi organ tubuh semakin menurun, seperti ditemukan kelainan penyempitan pembuluh darah jantung. Delapan puluh (80 %) dari kolesterol didalam darah diproduksi oleh tubuh sendiri, ada sebagian orang yang memproduksi kolesterol lebih banyak dibanding yang lain hal ini disebabkan karena faktor keturunan. Pada orang ini meskipun hanya sedikit saja mengkonsumsi makanan yang mengandung kolesterol atau lemak jenuh , tetapi tubuh tetap saja memproduksi kolesterol lebih banyak. Olahraga yang teratur dapat menyebabkan dapat menyebabkan kadar kolestrol LDL

menurun. Merokok dapat meningkatkan kolestrol LDL dan merusak dinding pembuluh darah. Nikotin yang terkandung dalam asap rokok akan merangsang hormon adrenalin, sehingga akan mengubah metabolisme lemak yang dapat yang dapat menurunkan kadar kolestrol HDL dalam darah.

B. KERANGKA TEORI



C. KERANGKAKONSEP



D. HIPOTESIS

Terdapat hubungan antara rasio indeks aterogenik dengan BMI pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi PJK dan terdapat korelasi positif antara rasio indeks aterogenik dengan BMI pada pasien DM tipe 2 dengan komplikasi PJK.