

BAB II

TINJAUAN PUSKTAKA

2.1 Diabetes Mellitus

2.1.1 Pengertian Diabetes Melitus

Penyakit Diabetes mellitus adalah penyakit dengan gejala kadar gula darah yang tinggi yang disebabkan tubuh tidak lagi memiliki hormon insulin atau insulin tidak dapat bekerja sebagaimana mestinya. Insulin disekresikan oleh sel-sel beta yang merupakan salah satu dari empat tipe sel dalam pulau-pulau Langerhans pankreas. Sekresi insulin akan meningkat dan menggerakkan glukosa ke dalam sel-sel otot, hati serta lemak. Insulin di dalam sel-sel tersebut menimbulkan efek seperti menstimulasi penyimpanan glukosa dalam hati dan otot (dalam bentuk glikogen), meningkatkan penyimpanan lemak dari makanan dalam jaringan adiposa dan mempercepat pengangkutan asam-asam amino (yang berasal dari protein makanan) ke dalam sel (Smeltzer dan Bare, 2002).

Menurut American Diabetes Association (ADA) 2005, Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya Diabetes mellitus merupakan gangguan metabolik yang ditandai oleh hiperglikemia (kenaikan kadar gula darah) akibat kurangnya hormone insulin, menurunnya efek insulin atau keduanya (PERKENI, 2006).

2.1.2 Klasifikasi

Diabetes Melitus diklasifikasikan sebagai berikut

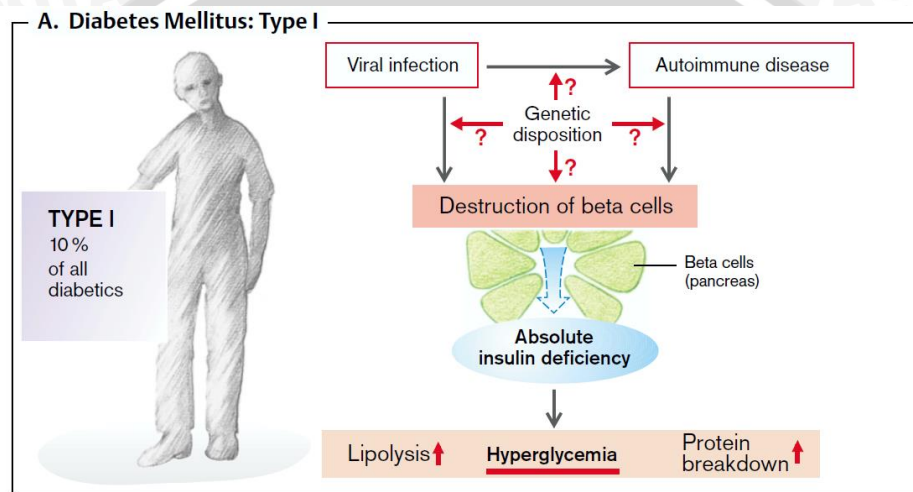
1. DM tipe 1 : destruksi sel beta, umumnya menjurus ke defisiensi insulin absolut
2. DM tipe 2 : resistensi insulin yang disertai defek sekresi insulin dengan derajat bervariasi
3. DM gestasional : intoleransi glukosa yang timbul pada saat kehamilan (PERKENI, 2006)

2.1.3 Patofisiologi DM tipe 2

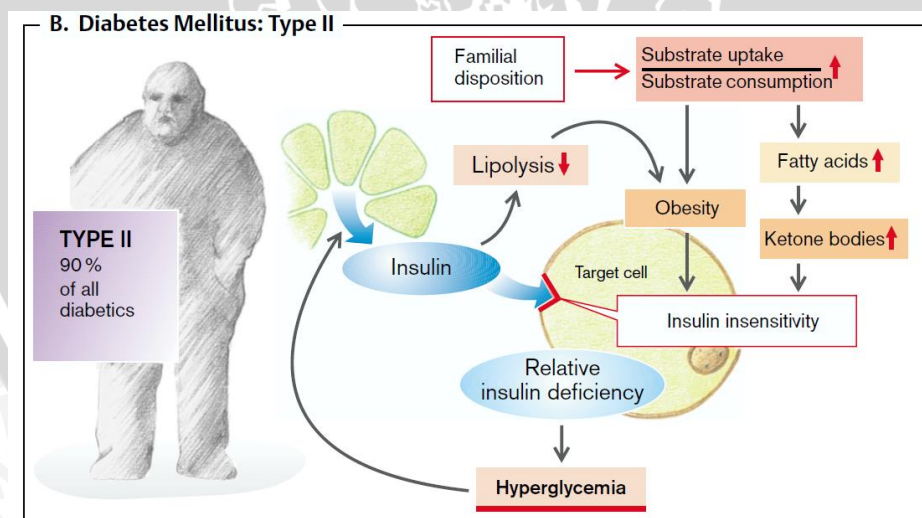
Resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin pada sel beta pancreas merupakan patofisiologi utama yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah pada pasien DM tipe 2. Resistensi insulin adalah suatu kondisi patologis umum di mana sel target gagal untuk merespon efek fisiologis insulin yang terjadi pada organ perifer dan menyebabkan kelainan metabolisme glukosa, lipid dan protein. Ketika jaringan target tidak merespon meskipun kadar insulin tinggi, menyebabkan glukosa akan menumpuk dalam darah yang mengakibatkan glukosa darah naik atau DM tipe 2. Untuk mengkompensasi konsentrasi glukosa darah yang meningkat karena resistensi insulin, sel β pancreas perlu meningkatkan sekresi insulin untuk mempertahankan tingkat homeostasis glukosa. Akhirnya, sel β menjadi tidak responsif terhadap glukosa karena sel beta pancreas menjadi disfungsi dan akhirnya DM tipe 2 berkembang (Ahmed, 2010).

Penderita diabetes melitus memiliki kelainan fungsi endotel. Disfungsi endotel merupakan awal dari atherosclerosis dan komplikasi kardi-

ovaskular (Striban,2008). Peningkatan radikal bebas dalam jumlah besar seperti ROS (*Reactive oxygen Superoxide*) pada endotel dinding arteri menyebabkan terjadinya oksidasi LDL. Penumpukan LDL yang teroksidasi pada pembuluh darah yang menyebabkan atherosklerosis terjadi (Salem, 2011; Veroniqu, 2004).



Gambar 2.1 Patofisiologi DM tipe 1 (Sibernagl, 2000)



Gambar 2.2 Patofisiologis DM tipe 2 (Silbernagl, 2000)

2.1.4 Etiologi DM tipe 2

Riwayat keluarga, diet, dan kurangnya aktivitas fisik semua faktor resiko utama yang berpengaruh pada diabetes mellitus tipe 2. Dislipidemia dan tekanan darah tinggi merupakan faktor resiko lain yang sering

muncul sebelum penyakit klinis terbukti. Tingginya tingkat asam lemak bebas juga prediktor kuat diabetes dan obesitas (Ahmed, 2010).

2.1.5 Tanda dan Gejala DM tipe 2

Berikut ini adalah tanda dan gejala dari diabetes mellitus tipe 2 antara lain a) Poliuria dan polidipsi yang disebabkan oleh osmolaritas serum yang tinggi akibat kadar glukosa serum yang tinggi, b) Anoreksia (sering terjadi) atau polifagia (kadang-kadang terjadi), c) Penurunan berat badan (biasanya sebesar 10% hingga 30%), d) Sakit kepala, rasa cepat lelah, mengantuk, tenaga yang berkurang yang dikarenakan kadar glukosa intrasel yang rendah, e) Kram otot, iritabilitas, dan emosi yang labil akibat ketidakseimbangan elektrolit, f) Gangguan penglihatan seperti penglihatan kabur akibat pembengkakan yang disebabkan glukosa, g) Mati rasa atau kesemutan akibat kerusakan jaringan saraf, h) Gangguan rasa nyaman dan nyeri pada abdomen akibat neuropati otonom yang menimbulkan gastroparesis dan konstipasi, i) Mual, diare, atau konstipasi akibat dehidrasi dan ketidakseimbangan elektrolit ataupun neuropati otonom, j) Infeksi atau luka pada kulit yang lama sembuhnya, k) Infeksi kandida yang rekuren pada vagina atau anus (Kowalak, 2003).

2.1.6 Faktor resiko DM tipe 2

a. Peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT)

Obesitas dikaitkan dengan peningkatan resiko resistensi insulin dan diabetes tipe 2. Pada individu yang obesitas, jaringan adiposa menghasilkan asam lemak non-esterifikasi dalam jumlah yang meningkat, gliserol, hormon, sitokin pro-inflamasi dan faktor lain yang terlibat dalam pengembangan resistensi insulin.

b. Lipid

Rendahnya kolesterol HDL merupakan salah satu faktor resiko yang tinggi pada diabetes tipe 2. Tingginya trigliserid plasma dan rendahnya kolesterol HDL menandakan sindrom resistensi insulin pada fase prediabetic. Perubahan IMT positif mempengaruhi perubahan kolesterol total, trigliserida, LDL dan berpengaruh negative dengan perubahan kolesterol HDL.

c. Hipertensi

Disfungsi endothelial merupakan patofisiologi yang berhubungan dengan tekanan darah dan kejadian diabetes mellitus tipe 2.

d. Merokok

Merokok dapat menyebabkan resistensi insulin dan ketidak mampuan dalam kompensasi respon insulin. Hal ini dapat disebabkan dari efek nikotin maupun komponen dari rokok yang lain pada sel beta pancreas yang berhubungan dengan pankreatitis kronis dan kanker pankreas.

e. Aktivitas fisik rendah

Aktivitas fisik memainkan peran penting dalam menunda atau mencegah perkembangan diabetes tipe 2 dengan cara meningkatkan sensitivitas insulin dan mengurangi resistensi insulin, dan secara tidak langsung dengan membuat perubahan massa tubuh dan komposisi tubuh.

f. Pendidikan yang kurang

Banyak riset membuktikan bahwa populasi dengan pendidikan rendah memiliki prevalensi yang tinggi terhadap diabetes daripada yang memiliki pendidikan lebih tinggi. Pengetahuan seseorang mempengaruhi kemam-

puan seseorang untuk mengurangi resiko diabetes mellitus dengan memperbaiki gaya hidup.

g. Kebiasaan makan

Makan makanan dengan indeks glikemik tinggi berhubungan dengan peningkatan resiko diabetes tipe 2. Asupan tinggi lemak jenuh dan lemak trans buruk mempengaruhi metabolisme glukosa dan resistensi insulin. Konsumsi buah-buahan dan sayur yang tinggi berhubungan dengan penurunan resiko diabetes tipe 2. Serat tidak larut dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan menurunkan resiko diabetes tipe 2. Selanjutnya studi observasional besar telah menunjukkan rendahnya asupan vitamin D berhubungan dengan peningkatan kejadian diabetes tipe 2. Kekurangan vitamin D dapat menyebabkan disfungsi sel beta, resistensi insulin dan peradangan yang dapat menyebabkan diabetes tipe 2.

h. Genetik

Beberapa studi telah menemukan bahwa komponen genetik memainkan peran penting dalam pathogenesis diabetes tipe 2. Beberapa studi prospektif dan studi cross sectional melaporkan bahwa jika ada saudara kandung yang terkena diabetes memberikan peningkatan resiko terkena diabetes tipe 2 dan risikonya lebih besar ketika kedua orang tuanya terkena juga (Josepha Joseph, 2010).

2.1.7 Komplikasi DM tipe 2

2.1.7.1 Diabetes tipe 2 dan komplikasi makrovaskuler

Komplikasi makrovaskuler DM disebabkan karena terjadinya aterosklerosis secara progresif. Stres oksidatif yang disebabkan oleh

produksi spesies oksigen reaktif (ROS) merupakan penyebab utama resistensi insulin, diabetes tipe 2 dan komplikasi vascular.

Tingkat keparahan komplikasi kardiovaskular pada penderita diabetes ditunjukkan oleh data statistik bahwa penderita diabetes 2 sampai 4 kali lebih mungkin untuk terkena stroke atau meninggal karena penyakit jantung. Selain salah satu atau semua faktor resiko lain (seperti merokok, hipertensi, dislipidemia, dan faktor genetik), kira-kira dua kali lipat kemungkinannya untuk mengembangkan penyakit makrovaskuler. Komplikasi kardiovaskular sering muncul pada saat diagnosis DM tipe 2 dan subyek dengan toleransi glukosa terganggu (IGT) memiliki kira-kira dua kali lipat peningkatan resiko penyakit makrovaskuler (Ahmed, 2010). Penelitian di korea menyebutkan kadar serum 25(OH)D < 25 nmol/l berhubungan dengan peningkatan prevalensi dari penyakit kardiovaskuler dan dianjurkan meningkatkan kadar serum 25(OH)D \geq 75 nmol/l untuk mengurangi resiko penyakit kardiovaskular (Park, 2005).

2.1.7.2 Diabetes tipe 2 dan komplikasi mikrovaskuler

a). Diabetes retinopati

Diabetes retinopati adalah diabetes disertai perusakan pembuluh darah kecil di dalam retina, jaringan peka cahaya di belakang mata. Diabetes retinopati pada awalnya tidak menyebabkan perubahan pada penglihatan (National Eye Institute). Namun seiring waktu, diabetes retinopati bisa memburuk dan menyebabkan pembentukan microaneurysms (retinopati minimal), pendarahan dan peningkatan kebocoran, menyebabkan edema retina dan eksudat lipid.

b). Diabetes nefropati

Ciri kerusakan ginjal pada diabetes yaitu eksresi albumin meningkat dalam urin. Nefropati ditandai dengan penebalan membrane glomerular dan arteriosclerosis dari arteriol kecil. Keadaan klinis dari diabetic nefropati yaitu makroalbuminuria, dan akhirnya ke stadium akhir penyakit ginjal. Mikroalbuminuria didefinisikan sebagai ekskresi albumin urin tingkat 20-200 mg/menit atau 30-300mg/24jam pengumpulan urin, jika ekskresi albumin urin melebihi nilai-nilai ini disebut makroalbuminuria dan dianggap sebagai tanda manifestasi nefropati diabetik.

c). Diabetes neuropati

Neuropati diabetik ditemui sekitar setengah dari semua penderita diabetes baik sebagai polineuropati atau mononeuropathy terutama pada pasien lebih dari 60 tahun usia. Kejadian neuropati meningkat dengan lamanya menderita diabetes dan dipercepat dengan kontrol yang buruk (Ahmed, 2010).

2.1.8 Hiperglikemia

Hiperglikemia kronis merupakan tanda umum pada diabetes melitus. Hiperglikemia mengakibatkan peningkatan fluk glukosa dan siklus *Tricarboxylic Acid* (TCA), dimana hal ini akan menambah rantai transpor elektron pada mitokondria sehingga akan memproduksi lebih banyak radikal oksigen (O_2^-) dari pada mitokondria SOD (Erejuwa, 2012). Hiperglikemia akan menyebabkan peningkatan oksidatif stres melalui berbagai macam cara, antara lain melalui autooksidasi glukosa, pembentukan AGE (*Advanced Glycation End-product*), dan melalui *polyol pathway* (Jay, 2006).

Peningkatan metabolisme glukosa akibat hiperglikemia intaseluler menghasilkan produksi yang berlebihan dari NADH (*Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) dan *flavin adenosine dinucleotide*, yang akan menggunakan rantai transpor elektron untuk membentuk ATP (*Adenosine Triphosphate*). Peningkatan NADH akan meningkatkan tingginya proton mitokondria dan elektron akan ditransfer menuju oksigen, menghasilkan superoksida (O_2^-). Mitokondria superoksida ini akan meningkatkan sintesis diasilgliserol (DAG) dan protein kinase C (Jay, 2006). Melalui reaksi *non-enzimatic glycation*, glukosa dan bereaksi dengan protein membentuk AGE. Pada DM level AGE menjadi tinggi akibat dari hiperglikemia kronis. AGE dapat menghambat efek antiproliferasi dari nitrit oksida. Pada vaskuler, AGE berinteraksi dengan protein pada permukaan sel atau komponen matrik ekstrasel menghasilkan *cross-linked* protein, dimana akan meningkatkan pengerasan dari pembuluh arteri. AGE juga dapat memodifikasi protein plasma dan akan merubah aksi reseptor AGE pada sel seperti makrofag, endotel vaskular, dan sel otot halus menghasilkan ROS. AGE telah banyak dihubungkan dengan kejadian lesi aterosklerosis pada pasien diabetes (Erejuwa, 2012). Pada DM, AGE banyak ditemukan pada berbagai jaringan, seperti hati, ginjal, dan eritrosit adalah jaring yang paling mudah mengalami pembentukan AGE. AGE yang terbentuk akan berikatan dengan reseptor pada permukaan sel membentuk RAGE pada sel endotel dan makrofag, menghasilkan pembentukan ROS intasel dan aktivasi ekspresi gen. Sel endotel yang terkena AGE akan mengaktifasi NF- κ B, meningkatkan produksi molekul adesi, dan akan mengurangi kemampuan GSH. ROS

intrasel akan mentranslokasikan NF-kB kedalam nukleus dan akan menginduksi gen dan juga menyebabkan peningkatan oksidatif stres (Mohora, 2007).

Pada normalglikemia, sebagian besar glukosa di fosforilasi menjadi glukosa 6-fosfat oleh hexokinase, dan sebagian kecil yang tidak difosforilasi masuk kedalam siklus poliol (Mohora, 2007). Ada dua enzim yang berperan dalam pembentukan ROS pada jalur poliol yaitu aldosa reduktase dan sorbitol dehidrogenase (Jay, 2006). Aldosa reduktase normalnya berfungsi mengurangi racun aldehid pada sel akibat alkohol yang inaktif, tetapi karena konsentrasi glukosa tinggi pada sel, enzim ini akan mereduksi NADPH sehingga perubahan glukosa menjadi sorbitol meningkat. Pada kondisi hiperglikemia 30-35% glukosa di metabolisme pada jalur ini. NADPH adalah kofaktor enzim penting pada metabolisme *Reactive Nitrogen Species* (RNS) dan ROS. Keberadaan NADPH yang sedikit akan mengurangi pembentukan glutathione dan aktifitas sintesis nitrit oksida yang akan menghasilkan peningkatan oksidatif stress (Jay, 2006). Jalur ini juga akan merusak fungsi endotel, pertama karena sorbitol yang dihasilkan tidak dapat didifusi menuju sel membran dengan mudah dan akan terakumulasi menyebabkan kerusakan osmotis. Kedua hiperglikemia yang terjadi menyebabkan peningkatan produk jalur poliol yang menyebabkan penurunan NADPH esensial untuk membentuk GSH (*glutathione*) oleh *glutathione reduktase* (GR) sebagai antioksidan sel untuk mencegah kerusakan oksidatif (Mohora, 2007). Enzim sorbitol dehidrogenase meningkatkan produksi superoksida dengan meningkatkan oksidasi NAD(P)H oleh NADH (Jay, 2006)

2.2 Insulin

2.2.1 Fisiologi Normal Insulin

Lemak dan Karbohidrat yang berasal dari makanan, ada beberapa yang langsung digunakan untuk menghasilkan energy, namun beberapa disimpan untuk digunakan kemudian. Lemak disimpan di sel lemak dan karbohidrat disimpan sebagai glikogen dalam sel hati dan otot. Insulin dibutuhkan untuk mentransport glukosa ke dalam sel untuk digunakan sebagai bahan bakar atau untuk disimpan. Insulin juga memfasilitasi pengambilan dan penyimpanan asam lemak oleh sel lemak dan pengambilan asam amino oleh semua sel (Guthrie, 2004).

Insulin diproduksi oleh sel β pancreas, pengeluaran insulin dipengaruhi oleh level glukosa darah. Pada level selular, insulin akan berinteraksi dengan protein di permukaan sel, yang bernama *insulin receptor*. Interaksi ini menstimulasi reaksi didalam sel dan memproduksi GLUT4 (*glucose transporter*). GLUT4 merupakan transporter untuk membawa glukosa dan protein dari permukaan sel ke dalam sel. Enzim utama dalam proses ini adalah PPAR- γ (*peroxisome proliferator-activated receptor- γ*), enzim ini di nucleus sel, dan bekerja untuk memproduksi RNAm (*RNA messenger*) yang akan membentuk GLUT1-5 (Guthrie, 2004).

Insulin juga berfungsi untuk menstimulasi enzim untuk memecah glikogen dan lemak. Tidak adanya insulin, hati akan memproduksi glukosa baru (*gluconeogenesis*) dari protein dan gliserol hasil pemecahan lemak. Glukosa hasil produksi hati merupakan salah proses penyebab

hiperglikemia pada DM selain karena defisiensi insulin dan resistensi insulin (Guthrie, 2004).

2.2.2. Resistensi Insulin

Resistensi insulin terjadi di sel perifer (terutama sel otot dan lemak) dan pada hati. Resistensi insulin timbul akibat sel beta meningkatkan produksi insulin untuk mengkompensasi dan memelihara level glukosa darah dalam keadaan normal, namun terjadi abnormalitas pada reseptor insulin, sehingga insulin tidak bekerja optimal pada sel (Guthrie, 2004).

2.2.3. Defisiensi Insulin

Defisiensi insulin terjadi akibat sel beta mengalami kelelahan karena terlalu sering memproduksi insulin dapat jumlah besar (*hyperscretion insulin*), toksisitas glukosa dan lipid pada sel beta, atau factor genetic. Lemak, terutama TG merupakan zat toksik bagi sel beta. Enzim lipase yang diaktifkan di sel lemak akan memecah lemak menjadi TG, FFA, dan gliserol. Akumulasi lemak intra-abdominal mengeluarkan TG menuju pancreas, TG ini akan menjadi toksik menyebabkan kerusakan, dan menghilangkan fungsi dari sel beta (Guthrie, 2004).

2.2.4. Efek Insulin pada Metabolisme Lemak

Peran insulin pada metabolisme lemak, insulin dapat menaikkan sintesis dan penyimpanan lemak. Insulin meningkatkan penggunaan glukosa di berbagai jaringan, hal ini menyebabkan penggunaan lemak menurun. Kerja insulin dapat meningkatkan sintesis asam lemak, asam lemak akan ditranspor dari hati oleh lipoprotein ke sel adipose untuk disimpan. Peningkatan asam lemak terjadi karena insulin meningkatkan

transport glukosa ke dalam hati, yang akan diubah menjadi piruvat di jalur glikolisis, dan piruvat diubah menjadi acetyl koenzim A untuk mensintesis asam lemak. Insulin juga mengaktifkan lipoprotein lipase di dinding kapiler jaringan adipose, untuk merubah kembali TG menjadi asam lemak (Guyton, 2011).

Peran insulin dalam penyimpanan lemak di sel adipose, bekerja dengan cara menghambat kerja *hormone-sensitive lipase*. Enzim ini menyebabkan hidrolisis dari TG yang tersimpan di sel lemak dan menghambat pengeluaran asam lemak dari jaringan adipose. Insulin juga menaikkan transpor glukosa ke dalam membrane sel lemak, yang digunakan untuk sintesis asam lemak dan α -gliserol fosfat yang bergabung dengan asam lemak membentuk TG yang disimpan di jaringan adiposa (Guyton, 2011).

Defisiensi insulin dapat menyebabkan pemecahan lemak dan pengeluaran asam lemak bebas, akibat aktivasi enzim hormone-sensitif lipase dan menyebabkan peningkatan konsentrasi fosfolipid dan kolesterol plasma, dengan meningkatkan kerja hati untuk merubah asam lemak menjadi kolesterol yang akan membentuk aterosklerosis pada penderita DM. Kekurangan insulin juga dapat menyebabkan jumlah berlebihan asam asetoasetik dari hasil reaksi asam lemak menghasilkan acetyl Co-A. asam asetoasetik akan diubah menjadi asam β -hidroksibutirat dan aseton (keton bodies) yang dapat menyebabkan asidosis dan koma (Guyton, 2011).

2.3 Vitamin D

2.3.1 Bentuk dan sumber vitamin D

Vitamin D terdiri dari 2 bentuk yang penting bagi tubuh manusia, yaitu ergocalciferol (vitamin D₂) dan cholecalciferol (vitamin D₃). Vitamin D₂ disintesis oleh tumbuhan, sedangkan vitamin D₃ dianggap sebagai vitamin sinar matahari karena sumber utama vitamin D pada manusia adalah berasal dari sintesis endogen paparan sinar matahari. Secara singkat, kulit mengubah derivat kolesterol yaitu dehidrokolesterol menjadi vitamin D₃.

2.3.2 Metabolisme vitamin D

Kolekalsiferol (D₃) mengalami dua kali hidroksilasi untuk menghasilkan metabolit aktif, 1,25-dihidroksivitamin D atau kalsitriol. Ergokalsiferol (D₂) dari makanan yang diperkaya mengalami hidroksilasi serupa untuk menghasilkan kolekalsiferol. Kolekalsiferol dihidroksilasi menjadi bentuk turunan 25-hidroksi, yaitu kalsidiol. Senyawa ini dibebaskan ke sirkulasi dalam keadaan terikat pada globulin pengikat vitamin D yang merupakan bentuk simpanan utama vitamin ini. Di ginjal, kalsidiol mengalami hidroksilasi untuk menghasilkan metabolit aktif 1,25-dihidroksivitamin D (kalsitriol), atau 24-hidroksilasi untuk menghasilkan yang mungkin inaktif, 24,25-dihidroksivitamin D. Kadar 25(OH)D yang rendah berkaitan dengan peningkatan konsentrasi paratiroid hormon (PTH). Pasien dengan peningkatan kadar PTH dapat meningkatkan kadar trigliserida dalam darah. Pasien dengan hiperparatiroidisme memiliki risiko kematian yang tinggi dengan penyakit kardiovaskular (Zitterman, 2009).

2.3.3 Fungsi vitamin D

Fungsi utama vitamin D adalah mengontrol homeostasis kalsium dan selanjutnya metabolisme vitamin D diatur oleh faktor-faktor yang merespon terhadap konsentrasi kalsium dan fosfat plasma. Selain itu fungsi utama vitamin D adalah mempertahankan konsentrasi kalsium plasma. Kalsitriol mencapai hal ini melalui tiga cara, yaitu meningkatkan penyerapan kalsium di usus, mengurangi ekskresi kalsium (dengan merangsang tubulus di ginjal), dan memobilisasi senyawa tulang. Selain itu kalsitriol berperan dalam sekresi insulin, sintesis dan sekresi hormone paratiroid dan tiroid, inhibisi pembentukan interleukin oleh limfosit T aktif dan immunoglobulin oleh limfosit B aktif, diferensiasi sel prekursor monosit, dan modulasi proliferasi sel (Murray, 2006)

Jika reseptor vitamin D (VDR) atau 25(OH)D 1 alpha-hydroxylase dan homeostasis kalsium terganggu, menyebabkan hipokalsemia dan hiperparatiroid sekunder yang menyebabkan perubahan tulang. Namun, distribusi yang luas dari VDR menunjukkan bahwa vitamin D memiliki fungsi tambahan pada sistem kekebalan tubuh, sistem kardiovaskular, dan sistem reproduksi, yang tergantung latar belakang genetik individu (Perez-Lopez, 2009)

2.3.4 Mekanisme peran vitamin D pada DM tipe 2

2.3.4.1 Vitamin D dan sel beta pancreas

Vitamin D dapat berperan dalam dua jalur pada sel beta pankreas, vitamin D mungkin bertindak langsung untuk menginduksi sekresi insulin sel beta dengan meningkatkan konsentrasi kalsium intraseluler me-

lalui non-selektif saluran kalsium atau mungkin memediasi aktivasi sel beta yang bergantung pada kalsium endopeptidase untuk menghasilkan pembelahan yang memfasilitasi konversi proinsulin menjadi insulin. Dalam perifer jaringan target insulin, vitamin D mungkin langsung meningkatkan aksi insulin melalui stimulasi dari ekspresi reseptor insulin dan regulasi proses intraseluler insulin yang dimediasi melalui regulasi kalsium .

2.3.4.2 Resistensi insulin

Vitamin D mungkin memiliki efek yang menguntungkan pada aksi insulin baik secara langsung, dengan merangsang ekspresi reseptor insulin sehingga meningkatkan fungsi insulin untuk transportasi glukosa atau tidak langsung melalui perannya dalam mengatur kalsium. Kalsium penting untuk proses mediasi insulin intraseluler pada jaringan insulin yang responsif seperti otot skeletal dan jaringan adipose.

2.3.4.3 Peradangan/Inflamasi

Diabetes Tipe 2 dikaitkan dengan peradangan sistemik. Inflamasi sistemik telah dikaitkan terutama dengan resistensi insulin tetapi sitokin tinggi juga mungkin memainkan peran dalam disfungsi sel beta dengan memicu apoptosis sel beta. Vitamin D dapat meningkatkan sensitivitas insulin dan meningkatkan rentang hidup sel beta dengan langsung memodulasi generasi dan efek dari sitokin (Seshadria *et al*,2011).

2.4 Kolesterol

2.4.1 Definisi Kolesterol

Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel dan saraf. Kolesterol

terdapat dalam hati, dimana kolesterol disintesis dan disimpan. Kolesterol merupakan bahan pembentukan steroid penting, seperti asam empedu, asam folat, hormon – hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesteron (Almatsier, 2004).

2.4.2 Pembentukan Kolesterol

Kolesterol diperoleh dari makanan atau disintesis melalui jalur yang terdapat pada hampir semua sel tubuh, terutama di sel hati dan usus. Hati menghasilkan kurang lebih 50% dari total sintesis, usus sekitar 15%, dan kulit sebagian besar sisanya (Arsana, 1999).

2.4.3 Manfaat Kolesterol

Kolesterol bermanfaat bagi tubuh antara lain sebagai komponen dan stabilisator sel membran sebagai bahan dasar dalam sintesa hormon steroid termasuk didalamnya hormon sex, dan sebagai bahan dasar untuk sintesa vitamin D (Supardan, 2005)

Kolesterol merupakan komponen esensial membran struktural semua sel dan merupakan komponen utama sel otak dan saraf. Kolesterol merupakan bahan pembentukan steroid penting, seperti asam empedu, asam folat, hormon – hormon adrenal korteks, estrogen, androgen, dan progesteron (Almatsier, 2004).

2.4.4 Metabolisme Kolesterol

Proses metabolisme lemak terbagi dalam 2 jalur yaitu jalur exogen dan jalur endogen.

a. Jalur Eksogen

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

terdapat kolesterol dari hati yang dieksresi 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 akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Triglisericida akan diserap sebagai asam lemak bebas sedang kolesterol. Di dalam usus halus, lemak bebas akan diubah lagi menjadi triglisericid, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.

Kilomikron ini akan masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus toraikus akan masuk ke aliran darah. Triglisericid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim *lipoprotein lipase* yang berasal dari endotel menjadi asam lemak bebas (*free fatty acid*). Asam lemak bebas dapat disimpan dan sebagian akan diambil oleh hati menjadi bahan untuk pembentukan triglisericid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar triglisericid akan menjadi kilomikron remnat yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Shepherd J, 2001).

b. Jalur Endogen

Triglisericida dan kolesterol yang disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai 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 LDL. Sebagian dari VLDL dan IDL akan mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL adalah lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian dari kolesterol di LDL akan

dibawa ke hati dan jaringan steroidigenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk LDL.

Tetapi sebagian dari LDL akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor scavenger-A (SR-A) di macrophage dan akan menjadi sel busa (*foam cell*). Makin banyak kadar LDL-kolesterol dalam plasma makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang akan teroksidasi tidak banyak tergantung dari kadar kolesterol yang terkandung di LDL (Kwiterovich PO Jr, 2000).

2.5 Susu Bubuk

Susu bubuk merupakan bentuk olahan dari susu segar yang dibuat dengan cara memanaskan susu pada suhu 80°C selama 30 detik, kemudian dilakukan proses pengolahan dengan beberapa tahapan yaitu evaporasi, homogenisasi, dan pengeringan yang dilakukan dengan menggunakan *spray dryer* atau *roller dryer*. Produk ini mengandung 2-4% air (Nasution 2009).

Menurut data USDA (2010), konsumsi susu bubuk Indonesia meningkat 6.000 ton dari 106.000 ton menjadi 112.000 ton selama tahun 2009-2010. Data itu menunjukkan penerimaan masyarakat Indonesia akan susu bubuk cukup tinggi. Sedangkan untuk tingkat konsumsi susu pada penderita diabetes mellitus di Indonesia masih tergolong kurang, karena sebagian besar pasien DM tidak pernah mengkonsumsi susu. Sementara mereka yang mengkonsumsi susu, mengkonsumsinya dengan frekuensi jarang (Wulanti, 1999).

Selain dikonsumsi dengan cara direkonstruksi menjadi susu cair, susu bubuk juga banyak dimanfaatkan sebagai bahan baku pada industri

pengolahan pangan contohnya untuk pembuatan produk *bakery*, perman, dan saus. Susu bubuk digunakan untuk meningkatkan nilai gizi dan sifat fungsionalnya seperti penerimaan sensori dan tekstur. Susu bubuk sering diaplikasikan sebagai bahan baku maupun bahan tambahan pada industri pangan. Hal ini karena komponen dalam susu bubuk dapat mudah berinteraksi dengan komponen lain ketika diformulasikan dan diproses menjadi suatu produk pangan (Augustin dan Clarke 2008). Selain itu, susu bubuk merupakan sumber nutrisi ekonomis bagi industri yang membutuhkan komponen gizi dari susu seperti lemak susu, mudah dalam transportasi dan penyimpanan, dan mudah direkonstitusi. Indonesia adalah negara beriklim tropis sehingga susu yang kaya nutrisi sangat rentan terhadap serangan mikroorganisme yang mempercepat kerusakannya. Oleh karena itu masyarakat lebih memilih susu dalam bentuk bubuk yang mana memiliki kadar air rendah serta lebih tahan lama sehingga dapat disimpan untuk jangka waktu lebih lama.

Di negara yang produksi susunya terbatas seperti Indonesia, susu yang banyak beredar adalah susu rekombinasi. Susu rekombinasi adalah produk susu hasil pencampuran lemak susu dan padatan susu tanpa lemak dengan atau tanpa penambahan air. Pencampuran ini akan menghasilkan susu dengan komposisi lemak tertentu (Walstra 1982). Adapun komposisi yang terdapat pada susu bubuk dapat dilihat pada Tabel 2.1.

Tabel 2.1. Komposisi (%w/w) pada Beberapa Susu Bubuk (Chandan, 1997)

Komponen	(%)
Kadar air	3,0
Kadar lemak	27,5
Kadar protein	26,4
Kadar laktosa	37,2
Kadar mineral	5,9

Menurut BPOM (2006), komposisi lemak total pada susu bubuk maksimal 40% dan minimal 26% dengan kadar air maksimal 5%. Dalam susu bubuk dapat ditambahkan komposisi lain seperti vitamin, *carrier* vitamin, emulsifier, stabilizer, anticaking, antioksidan, dan juga flavor. Susu bubuk berasal baik dari susu segar dengan atau tanpa rekombinasi dengan zat lain seperti lemak atau protein yang kemudian dikeringkan.

Kandungan air yang tinggi pada susu segar menyebabkan perlu dilakukan pemekatan terlebih dahulu untuk menghasilkan susu dengan kadar air yang lebih rendah. Proses pemekatan awal ini melibatkan evaporasi sehingga terjadi perubahan kadar air menjadi 50% diikuti dengan pengeringan semprot sehingga dihasilkan susu bubuk dengan kadar air rendah, sekitar 3% (Widodo 2003).

Susu bubuk dapat dikelompokkan menjadi tiga jenis yaitu susu bubuk berlemak (*full cream milk powder*), susu bubuk rendah lemak (*partly skim milk powder*), dan susu bubuk tanpa lemak (*skim milk powder*). Susu bubuk berlemak (*fullcream milk powder*) adalah susu yang telah

diubah bentuknya menjadi bubuk. Susu bubuk rendah lemak (*partly skim milk powder*) adalah susu yang telah diambil sebagian lemaknya dan diubah bentuknya menjadi bubuk. Susu bubuk tanpa lemak (*skim milk powder*) adalah susu yang telah diambil lemaknya dan diubah menjadi bubuk (BSN 2000). Komposisi kandungan gizi dari berbagai jenis susu bubuk dapat dilihat pada Tabel 2.2

Tabel 2.2 Komposisi Kandungan Gizi Beberapa Jenis Susu Bubuk

Susu Bubuk	Air (%)	Protein (%)	Lemak (%)	Laktosa (%)	Mineral (%)
Susu Bubuk <i>Full Cream</i>	3,5	25,2	26,2	38,1	7,0
Susu Bu- buk Skim	4,3	35,0	0,97	51,9	7,8
Susu Bubuk Krim	4,0	21,5	40,0	29,5	5
Susu Bubuk <i>Whey</i>	7,1	12,0	1,2	71,5	8,2
Susu Bubuk <i>But- ter milk</i>	3,1	33,4	2,28	54,7	6,5

(Sudarwanto, 1993)

2.6 Metabolisme Lemak Pada Diabetes Mellitus Tipe 2

Pada diabetes mellitus tipe 2 terjadi ketidaknormalan dalam metabolisme lemak yang disebabkan karena terjadinya resistensi insulin. Pada keadaan normal, insulin dapat berfungsi untuk menghambat terjadinya lipolisis dan menurunkan kadar asam lemak (*fatty acids*). Namun, pada

resistensi insulin memungkinkan peningkatan kadar asam lemak di jaringan adipose (Best, 2004).

Semua lemak dalam makanan diserap ke dalam limfe dalam bentuk kilomikron. Membran sel lemak dan hati mengandung banyak enzim yang dinamai *lipoprotein lipase*, enzim ini menghidrolisis trigliserida dalam kilomikron menjadi asam lemak dan gliserol. Trigliserida disintesis di hati dan diangkut ke jaringan lemak dan jaringan perifer lain dalam bentuk VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*). VLDL menyerahkan sebagian besar trigliseridanya ke jaringan lemak dan membentuk LDL (*Low Density Lipoprotein*) dengan konsentrasi kolesterol dan fosfolipid yang tinggi (Hall, 2007).

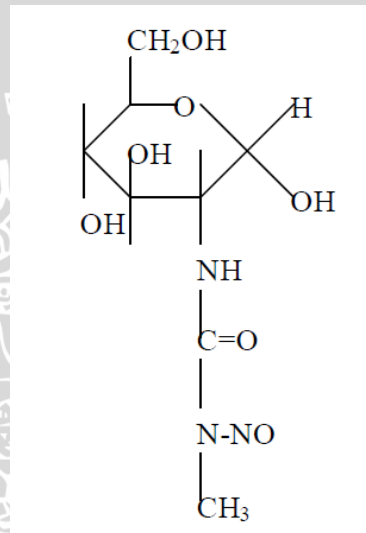
Pada keadaan resistensi insulin, terjadi penurunan jumlah LPL (*Lipoprotein Lipase*) yang menghambat hidrolisis trigliserida, sehingga terjadi penumpukan trigliserida, yang kemudian juga akan meningkatkan kadar LDL dalam darah (Hall, 2007). Fungsi LDL adalah untuk mentransport kolesterol dari liver menuju membrane sel. Sehingga semakin meningkatnya kadar LDL maka semakin tinggi pula kadar kolesterol total (Colpo, 2005).

2.6 Streptozotocin (STZ)

Streptozotocin (STZ) atau 2-deoxy-2-(3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranosida disintesis oleh *streptomyces achromogenes* dan digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 dan DM tipe 2 (Szkudski, 2001). STZ digunakan untuk menginduksi diabetes pada hewan coba karena secara selektif merusak sel B di pulau langerhans (Ganong 2003). STZ terdiri dari 1-methyl-1-nitrosourea (Cooperstein, 1981) berikatan

dengan C-2 dari D-glukosa dengan berat molekul 265 g/mol (Shalahuddin 2005). STZ memiliki struktur separuh glukosa, karena berisi campuran α dan β anomer (Cooperstein, 1981).

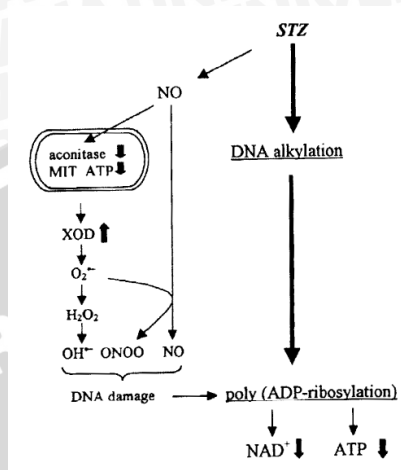
Berdasarkan strukturnya, STZ dapat merusak sel beta pancreas melalui dua cara yaitu alkilasi DNA melalui gugus alkilnya dan bekerja sebagai donor NO yang akan menambah jumlah NO di pankreas. NO yang berlebih ini akan bereaksi dengan radikal superokso membentuk peroksinitrit yang toksik terhadap sel beta pancreas (Szkudelski, 2001).



Gambar 2.3 Struktur Streptozotocin

Aksi STZ pada sel beta pulau Langerhans diikuti dengan perubahan insulin dan glukosa darah. Hal ini disebabkan karena STZ dapat mengganggu oksidasi glukosa dan menurunkan biosintesis serta sekresi insulin. Aksi intraseluler dari STZ menyebabkan perubahan DNA pada sel beta pancreas (Gambar 2.3). aktivitas alkilasi STZ dihubungkan dengan bagian nitrosoureidonya. Menurut Shalahuddin (2005) STZ masuk ke dalam sel B pankreas melalui GLUT 2 (*Glucose Transport 2*) dan berikatan dengan C-2 dari D- glukosa, setelah berikatan dengan gugus separuh glukosa

menghasilkan degradasi metabolit untuk melepaskan N-methylnitroso kemudian menembus sel B dan menimbulkan efek sitotoksik.



Gambar 2.4 Mekanisme STZ menginduksi rusaknya sel beta Pancreas (Szkudelski, 2001)

Dua macam dosis STZ yang biasa digunakan untuk menghasilkan DM pada hewan coba, yakni dosis tinggi tunggal (>40 mg/kgBB) dan dosis rendah (<40 mg/kgBB) yang diberikan 5 hari berturut-turut (MLD-STZ, *multiple low dose Streptozotocin*). Pemberian dosis rendah STZ (10-30 mg/kgBB) secara multiple pada hewan memicu suatu proses autoimun yang mengarah pada kerusakan sel beta pancreas, yang diikuti dengan infiltrasi sel leukosit mononuclear dan adanya sitokin. Pada dosis tunggal akan menyebabkan rusaknya sel beta pancreas dan timbulnya hiperglikemia (Yu, 2004), sedangkan dosis rendah selama lima hari berturut-turut akan menimbulkan gejala diabetes setelah beberapa hari (Elias, 1994). Menurut Szkuldeski (2001) dosis rendah secara multiple lebih dominan digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 (IDDM), sedangkan DM tipe 2 (NIDDM) akan lebih mudah diinduksi secara intravena atau intraperitoneal dengan dosis 100mg/kgBB STZ setelah tikus tersebut lahir (sekitar berumur 8-10 minggu).