

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Obesitas

Obesitas merupakan suatu penyakit dimana terjadi peningkatan ukuran dan jumlah dari sel lemak. Jumlah sel lemak dapat diperkirakan dari total lemak tubuh dan rata-rata ukuran sel lemak. Dikarenakan ukuran sel lemak berbeda di setiap bagian sel tubuh maka perkiraan jumlah sel lemak seharusnya berdasarkan rata-rata ukuran sel lemak dari lebih dari 1 lokasi pengukuran (Bray, 2004).

Obesitas telah mewabah ke seluruh dunia dan prevalensinya bervariasi antar negara. Beberapa penelitian melaporkan terjadinya peningkatan prevalensi pada anak. Variasi prevalensi obesitas antar negara dan waktu menunjukkan bahwa faktor lingkungan merupakan faktor dominan terjadinya obesitas. Obesitas terjadi bila asupan energi melebihi penggunaannya sebagai akibat perubahan genetik maupun lingkungan (Indra, 2006).

##### 2.1.1 Klasifikasi Obesitas

Meskipun sudah ada metode yang akurat untuk mengukur lemak tubuh, tetapi teknik tersebut tergolong mahal dan tidak semua tenaga kesehatan memilikinya. Pengukuran yang bisa digunakan untuk mengukur lemak tubuh yaitu dengan mengukur IMT dan lingkaran pinggang. Klasifikasi yang dikeluarkan oleh WHO mengenai kegemukan dan obesitas berdasarkan IMT dan lingkaran pinggang serta kaitannya dengan resiko penyakit bisa dilihat pada Tabel 2.1.

**Tabel 2.1 Klasifikasi kegemukan dan obesitas berdasarkan IMT, *lingkar pinggang* dan hubungannya dengan resiko penyakit**

	IMT (kg/m <sup>2</sup> )	Klasifikasi Obesitas	Resiko Penyakit*	
			Laki-laki < 90 cm Perempuan < 80 cm	Laki-laki > 90 cm Perempuan > 80 cm
Underweight	< 18,5			
Normal †	18,5-24,9			
Overweight	25,0-29,9		Meningkat	Tinggi
Obesitas	30,0-34,9	I	Tinggi	Sangat tinggi
	35,0-39,9	II	Sangat tinggi	Sangat tinggi
Obesitas ekstrim	≥40	III	Sangat tinggi	Sangat tinggi

Diadaptasi dari World Health Organization.

IMT, Indeks Massa Tubuh.

Penyakit yang beresiko menjadi diabetes mellitus tipe 2, hipertensi, dan penyakit jantung coroner. † Meningkatnya lingkaran pinggang dapat menjadi suatu tanda terjadi peningkatan resiko walaupun orang tersebut memiliki berat badan yang normal.

(Sumber ; Arrone, 2002)

IMT direkomendasikan untuk menilai lemak tubuh, IMT menyediakan data yang lebih akurat untuk mengukur total lemak tubuh dibandingkan dengan hanya mengukur dengan berat badan saja. Bagaimanapun, IMT juga memiliki kelemahan yaitu IMT *over-estimate* dalam menilai lemak tubuh pada orang yang memiliki massa otot besar dan *under-estimate* pada orang yang kehilangan massa otot.

Lingkar pinggang merupakan pengukuran yang paling mudah dilakukan untuk menilai lemak pada obesitas abdominal baik sebelum maupun sesudah *treatment* perubahan berat badan. Lemak yang berada pada bagian abdomen memiliki hubungan yang lebih kuat dengan resiko penyakit dibandingkan dengan lemak yang berada pada bagian bawah tubuh. Lingkar pinggang juga memiliki korelasi yang lebih baik dengan

distribusi lemak pada abdomen dibandingkan dengan IMT (NHLBI, 2000).

Pada laki-laki faktor resiko terkena penyakit kardiovaskuler lebih besar, mungkin dikarenakan laki-laki memiliki profil obesitas abdominal, dimana lemak berada di bagian atas tubuh disekitar pinggang yang secara signifikan meningkatkan resiko penyakit jantung dan resistensi insulin. Pada perempuan yang memiliki profil obesitas perifer, dimana jaringan adiposa terakumulasi di daerah pinggul yang memiliki resiko penyakit kardiovaskuler yang lebih kecil (Wiklund, 2008).

### 2.1.2 Dampak Obesitas

Obesitas memiliki korelasi dengan berbagai penyakit, diantaranya bisa mengakibatkan diabetes mellitus, steatohepatitis non-alkoholik, kelainan kardiovaskular, kolelitiasis, hipoventilasi, osteoarthritis, kanker, kelainan pernafasan, dan disabilitas kerja.

#### 1. Diabetes Mellitus

Obesitas ternyata juga mempengaruhi metabolisme tubuh manusia. Penderita obesitas sering mengalami hiperglikemia tetapi dalam keadaan hiperinsulinemia. Keadaan ini terjadi mungkin dikarenakan adanya resistensi insulin yang meningkat atau kurang pekanya reseptor insulin terhadap hiperglikemia (Hermawan, 1991).

#### 2. Steatohepatitis non-alkoholik

Perubahan lemak yang terjadi di sel hati pada orang yang mengalami obesitas (Mitchell, 2006).

### 3. Kelainan kardiovaskular

Hipertensi, hipertrigliseridemia, dan kadar HDL yang rendah dapat meningkatkan resiko penyakit jantung (Mitchell, 2006).

### 4. Kolelitiasis (Batu Empedu)

Obesitas akan menyebabkan terjadinya penyakit kolelitiasis enam kali lebih besar dibanding dengan orang kurus (Mitchell, 2006).

### 5. Hipoventilasi atau Sindrom Pickwickian

Sindrom ini terjadi akibat kelainan respiratorius pada individu yang gemuk. Sindrom ini disertai dengan terjadinya hipersomnolensia, polisitemia, dan gagal jantung kanan (Mitchell, 2006).

### 6. Osteoarthritis

Setiap peningkatan berat badan lebih dari normal akan menimbulkan beban yang berlebihan pada sendi penyangga berat badan, dan ini cenderung menyebabkan trauma ringan tetapi terus-menerus dan akan berakhir menjadi osteoartrosis (OA) baik primer ataupun sekunder (Hermawan, 1991). Hubungan dari kegemukan dengan osteoarthritis dapat dijelaskan melalui tekanan sendi yang lebih berat pada orang yang mengalami kegemukan (Gibney, 2005).

### 7. Penyakit kanker

Hubungan antara penyakit kanker dengan kegemukan dikemukakan oleh IARC dan *the World Cancer Fund* bahwa

kelebihan berat badan atau peningkatan dari massa tubuh dapat mengakibatkan kelainan metabolik dan sindrom metabolik. Kegemukan juga dapat meningkatkan pertumbuhan dari sel-sel tumor karena sel tumor menggunakan glukosa untuk pertumbuhan sel. Terdapatnya lemak yang berlebih didalam tubuh akan mempersulit pendeteksian tumor. Oleh sebab itu kegemukan bukan hanya faktor yang dapat menyebabkan kanker, tetapi juga dapat menghambat proses pendeteksian dari kanker (Gibney, 2005).

#### 8. Kelainan pernafasan

Pada penderita obesitas terdapat timbunan lemak pada rongga dada dan rongga perutnya sehingga akan menyebabkan gangguan proses pernafasan (Hermawan, 1991). Gangguan pernafasan yang sering muncul yaitu nafas pendek, *sleep apnea* (henti nafas ketika tidur) dan morbiditas psikososial yang terjadi secara bersamaan (Gibney, 2005).

#### 9. Disabilitas kerja

Disabilitas merupakan ketidakmampuan individu untuk bekerja. Dimana individu yang mengalami kegemukan lebih sering mengambil cuti daripada individu normal. Hal ini didapatkan dari penelitian yang dilakukan di Finlandia dan Swedia. Selain disabilitas kerja juga terjadi disabilitas mobilisasi (ketidakmampuan mobilisasi) yang dapat mempengaruhi kualitas hidup individu dan penambahan usia yang sehat (Gibney, 2005).

### 2.1.3 Hubungan Obesitas dengan Penyakit Diabetes Melitus

Diabetes Melitus (DM) dan obesitas memiliki hubungan yang kompleks, diabetes tipe 2 memiliki hubungan yang kuat dengan obesitas (Hussain dkk, 2010). Tidak semua orang yang memiliki diabetes tipe 2 juga obesitas dan juga banyak orang yang obesitas tetapi tidak memiliki penyakit diabetes tipe 2, tetapi sebagian besar orang dengan diabetes tipe 2 juga mengalami obesitas. Obesitas dan diabetes tipe 2 keduanya memiliki resiko mengalami resistensi insulin dan perubahan profil lipid seperti peningkatan trigliserida dan penurunan level HDL (Yaturu, 2011) .

Resiko diabetes tipe 2 akan meningkat seiring dengan peningkatan IMT diatas  $23 \text{ kg/m}^2$ . Penambahan berat badan pada saat dewasa muda memiliki resiko lebih tinggi terkena diabetes tipe 2 dibandingkan dengan penambahan berat badan saat berumur 40-55 tahun (Yaturu, 2011). Dari berbagai penelitian menggunakan rancangan penelitian cross-sectional merekomendasikan bahwa lingkaran pinggang atau rasio lingkaran pinggang-panggul merupakan indikator yang lebih baik bila dibandingkan dengan IMT. Lingkaran pinggang dapat menggambarkan lemak pada bagian abdominal. Lemak pada bagian abdominal memiliki resiko terkena penyakit seperti diabetes dan kardiovaskuler (WHO,2008). Pada obesitas memiliki faktor resiko terkena diabetes mellitus 2,9 kali lebih banyak bila dibandingkan yang tidak obesitas. Di Amerika telah dilaporkan pula bahwa penderita obesitas yang berumur 20–45 tahun memiliki kecenderungan terkena diabetes melitus 3,8 kali lebih banyak bila

dibandingkan dengan penderita yang berat badannya normal. Sedangkan yang berumur 45-75 tahun kecenderungan terjadinya diabetes melitus 2 kali lebih banyak dibandingkan yang memiliki berat badan normal (Italiae dalam Hermawan, 1991).

Pada penderita obesitas akan berkembang resistensi terhadap aktifitas seluler insulin yang ditandai oleh berkurangnya kemampuan insulin untuk menghambat pengeluaran glukosa dari hati dan kemampuannya untuk mendukung pengambilan glukosa dari lemak dan otot (Park, 2006). Resistensi insulin terkait obesitas merupakan risiko utama terjadinya penyakit kardiovaskular dan diabetes melitus tipe 2, penyakit tersebut jumlah penderitanya telah mencapai proporsi epidemik. Empat puluh satu juta penduduk AS menderita prediabetik dengan resistensi insulin, hipertensi dan dislipidemia yang menempatkan penderitanya pada risiko peningkatan mortalitas dan morbiditas kardiovaskular (ADA, 2014)

Kaitan antara obesitas dan resistensi insulin sepertinya adalah sebab-akibat karena studi pada manusia dan hewan mengindikasikan bahwa peningkatan atau penurunan berat badan berkorelasi erat dengan sensitivitas insulin (Urukawa, 2003). Resistensi insulin merupakan suatu kondisi yang berhubungan dengan kegagalan organ target yang secara normal merespon aktivitas hormon insulin. Resistensi insulin berkaitan dengan kelainan pada berbagai organ, diantaranya adalah sindroma polikistik ovarium, kanker, infeksi, obesitas dan diabetes mellitus tipe 2 (Savage, 2005 ; Hotamisligil, 2000).

Resistensi insulin juga berkaitan dengan kondisi hipertensi, hiperglikemia, dan dislipidemia, suatu kumpulan gejala yang disebut sebagai sindroma metabolik. Resistensi insulin diyakini menjadi faktor inisiasi terjadinya sindroma metabolik dan mendasari patofisiologi gejala-gejala yang ada pada sindroma metabolik (Moran, 1999). Resistensi insulin menyebabkan hiperinsulinemia yang berlanjut menjadi, dislipidemia aterogenik, hipertrigliseridemia, peningkatan tekanan darah dan intoleransi glukosa (Grundy, 2004).

## 2.2 Sindroma Metabolik dan Proses Terjadinya Resistensi Insulin

Menurut NIDDK pada tahun 2008, sindroma metabolik didefinisikan sebagai adanya 3 tanda dari beberapa kondisi sebagai berikut ;

1. Pengukuran lingkar pinggang melebihi 90 cm pada laki-laki dan 80 cm pada perempuan.
2. Level trigliserida 150 mg/dl atau lebih atau menggunakan obat untuk menormalkan kadar trigliserida.
3. HDL atau "kolesterol yang baik" dibawah 40 mg/dl untuk laki-laki dan dibawah 50 mg/dl untuk perempuan atau penggunaan obat untuk level HDL rendah.
4. Level tekanan darah 130/85 atau lebih atau menggunakan obat untuk menormalkan level tekanan darah
5. Level glukosa darah puasa 100 mg/dl atau lebih, atau menggunakan obat untuk menormalkan level glukosa darah.

Patogenesis terjadinya sindroma metabolik belum dipahami secara baik. Namun, teori tentang adanya resistensi insulin pada jaringan yang tergantung insulin, pada individu dengan sindroma metabolik dianggap

telah mampu menjelaskan tentang patofisiologi penyakit tersebut (Eckel dalam Sandi, 2010).

Resistensi Insulin merupakan sebuah kondisi dimana tubuh memproduksi insulin tetapi tidak mampu menggunakannya dengan baik. Insulin adalah sebuah hormon yang diproduksi oleh pankreas, membantu tubuh memanfaatkan glukosa untuk membentuk energi. Glukosa yang berasal dari gula yang digunakan oleh tubuh untuk membentuk energi. Ketika seseorang mengalami resistensi insulin, otot, lemak serta sel hati tidak dapat merespon dengan baik terhadap insulin. Yang akan menghasilkan tubuh akan membutuhkan insulin yang lebih banyak agar glukosa dapat memasuki sel (NIDDK, 2008).

Peran insulin dalam berbagai metabolisme di jaringan target didahului oleh pengikatan insulin pada reseptor spesifik dan aktivasi tirosin kinase. Reseptor insulin kinase yang telah teraktifkan ini selanjutnya akan melakukan fosforilasi gugus tirosin pada IRS (*Insulin Receptor Substrate*) dan selanjutnya akan menurunkan aktivasi dari phosphoinositol-3 kinase dan menyebabkan translokasi glukosa dari ekstrasel ke intrasel oleh transporter glukosa (GLUT4) (Kasuga dalam Sulistyoningrum, 2010).

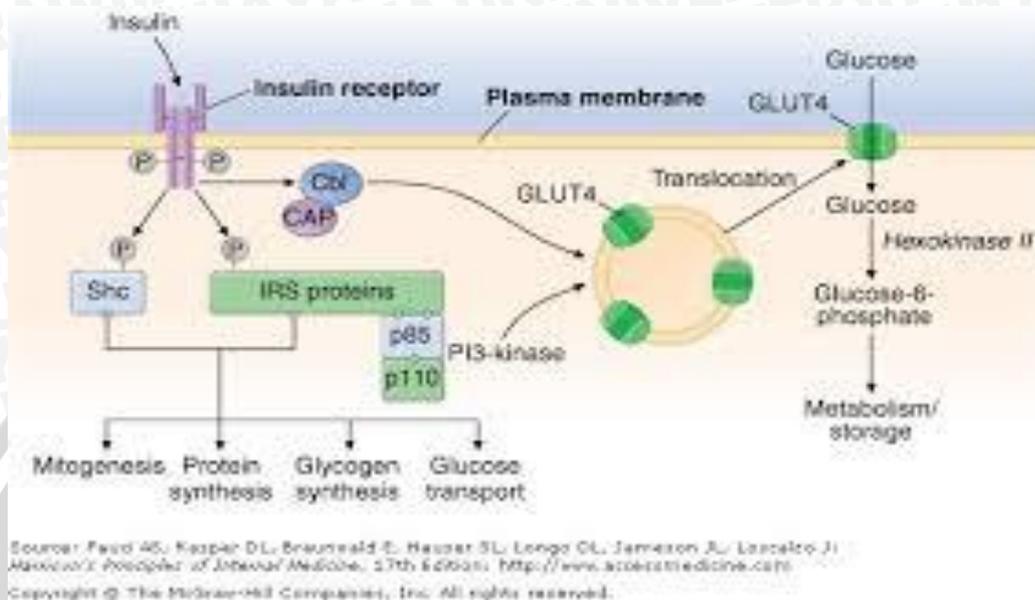
Mekanisme terjadinya resistensi insulin dapat dijelaskan melalui 2 jalur. Yang pertama adalah induksi resistensi insulin karena faktor inflamasi. Hubungan antara inflamasi dan resistensi insulin pertama kali dicetuskan oleh Hotamisligil et al pada tahun 1993 yang menyatakan bahwa sitokin proinflamatorik TNF- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* ) dapat menginduksi resistensi insulin. Akumulasi jaringan lemak pada obesitas akan meningkatkan produksi berbagai macam sitokin seperti TNF- $\alpha$ , IL-6

(*Interleukin-6*), resistin, leptin, adiponectin, MCP-1 (*Monocyte Chemoattractant Protein- 1*), PAI-1 (*Plasminogen Activator Inhibitor- 1*), dan angiotensinogen yang bertanggungjawab pada kondisi inflamatorik subakut pada obesitas. Pengikatan molekul sitokin ini pada reseptor spesifik akan mengaktifkan jalur JNK (Janus Kinase) dan IKK $\beta$  dan selanjutnya akan mengaktifkan faktor transkripsi Nuclear Factor  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). Translokasi NF- $\kappa\beta$  ke dalam nucleus akan meninduksi transkripsi berbagai macam mediator inflamatorik yang dapat mengarah pada keadaan resistensi insulin (Sulistyoningrum, 2010)..

Jalur JNK dan IKK $\beta$ /NF- $\kappa\beta$  juga dapat diaktivasi oleh ikatan dari pattern recognition receptor (PRR) pada permukaan membran dengan substansi dari luar sel. PRR pada membrane sel ini antara lain adalah TLRs (Toll-Like Receptor) dan Receptor for advanced glycation end products (RAGE). Ligan untuk TLRs adalah produk dari mikroba seperti Lipopolisakarida. RAGE akan berikatan dengan endogenous advanced glycation end products (AGEs). AGEs ini merupakan substansi non-enzymatic yang merupakan produk dari metabolisme glukosa dan protein dengan laju turnover yang lambat (Sulistyoningrum, 2010).

Resistensi insulin juga dapat diinduksi oleh faktor yang berasal dari dalam sel. Stres intraseluler seperti Reactive Oxygen Species (ROS) atau *Reactive Nitrogen Species* (RNS), stres pada retikulum endoplasmikum, ceramide, and beragam isoform dari PKC (Protein Kinase C). Beragam faktor intrasel ini akan mengaktifkan jalur JNK dan IKK $\beta$ /NF- $\kappa\beta$  dan lebih lanjut dapat menginduksi resistensi insulin pada sel

target8(Sulistyoningrum, 2010). Mekanisme molekular resistensi insulin yang diinduksi proses inflamatorik dapat dilihat pada Gambar 2.2:



**Gambar 2.2. Mekanisme molekular resistensi insulin**

Mekanisme resistensi insulin yang kedua adalah yang disebabkan oleh obesitas. Obesitas dapat menimbulkan resistensi insulin melalui peningkatan produksi asam lemak bebas. Asam lemak bebas merupakan sumber utama dari energi untuk hati, ginjal dan otot skeletal serta merupakan substrat kunci untuk memproduksi trigliserida oleh hati (Hussain, 2010).

Teori baru mengenai resistensi insulin yang diinduksi oleh asam lemak menyebutkan bahwa akumulasi asam lemak dan metabolitnya di dalam sel akan menyebabkan aktivasi jalur serin/threonin kinase. Aktivasi jalur ini menyebabkan fosforilasi pada gugus serin dari kompleks IRS, sehingga fosforilasi dari gugus tironin seperti pada mekanisme kerja insulin yang normal akan terhambat. Hambatan pada fosforilasi gugus tironin

kompleks IRS ini menyebabkan tidak teraktivasi jalur PI3 kinase dan menyebabkan glukosa tetap berada di ekstrasel (Sulistyoningrum, 2010).

Resistensi insulin menyebabkan penggunaan glukosa yang dimediasi oleh insulin di jaringan perifer menjadi berkurang. Kekurangan insulin atau resistensi insulin maka akan menyebabkan kegagalan fosforilasi kompleks IRS, penurunan translokasi GLUT-4 dan penurunan oksidasi glukosa sehingga glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel dan akan terjadi kondisi hiperglikemia (Hussain, 2010).

Sel  $\beta$ -pankreas pada awalnya akan melakukan kompensasi untuk merespon keadaan hiperglikemi dengan memproduksi insulin dalam jumlah banyak dan kondisi ini menyebabkan keadaan hiperinsulinemia. Kegagalan sel  $\beta$  dalam merespon kadar glukosa darah yang tinggi, akan menyebabkan abnormalitas jalur transduksi sinyal insulin pada sel  $\beta$  dan terjadi resistensi insulin. Resistensi insulin pada sel  $\beta$  pankreas menyebabkan aktivasi jalur caspase dan peningkatan kadar ceramide yang menginduksi apoptosis sel  $\beta$  fase ini akan diikuti oleh berkurangnya massa sel  $\beta$  di pankreas. Pengurangan massa sel  $\beta$ -pankreas ini akan menyebabkan sintesis insulin berkurang dan menyebabkan DM tipe 2 (Hussain, 2010)..

### 2.3 Glukosa Darah

Glukosa merupakan kelompok senyawa karbohidrat sederhana atau monosakarida. Di alam, glukosa terdapat dalam buah-buahan dan madu lebah. Glukosa berfungsi sebagai sumber energi untuk sel-sel otak, sel saraf, dan sel darah merah. Glukosa di dalam tubuh akan dipecah di dalam sel untuk memproduksi *Adenosine Triphosphate* (ATP). ATP merupakan

energi kimia yang memberi kekuatan untuk milyaran reaksi biokimia yang ada di dalam tubuh setiap detiknya (James and McFadden, 2004).

Glukosa berperan di dalam berbagai jalur untuk pembentukan energi. Jalur yang memanfaatkan glukosa untuk pembentukan energi diantaranya glikolisis, gluconeogenesis, glikogenesis, glikogenolisis. Glikolisis merupakan jalur pertama yang mengoksidasi glukosa menjadi piruvat. Terjadi di sitoplasma dari sel. Glikolisis terjadi di semua jaringan. Jalur ini merupakan jalur yang unik karena bisa terjadi dalam kondisi aerob (ada oksigen) maupun anaerob (tanpa oksigen). Dalam kondisi aerob satu mol glukosa akan menghasilkan 36 ATP, dan akan menghasilkan 2 ATP apabila tidak ada oksigen (Szablewski, 2011).

Glukoneogenesis adalah proses merubah precursor non-karbohidrat menjadi glukosa atau glikogen. Substrat utamanya adalah asam-asam amino glukogenik, laktat, gliserol, dan propionat. Gluconeogenesis memenuhi kebutuhan glukosa tubuh jika karbohidrat dari makanan atau cadangan glikogen kurang memadai (Harper, 2009).

Glikogenesis adalah suatu proses pembentukan glikogen dari molekul glukosa untuk disimpan di hati dan otot. Sedangkan glikogenolisis adalah suatu proses pemecahan glikogen menjadi glukosa. Glikogenolisis terjadi di hati dan otot (Szablewski, 2011).

### **2.3.1 Mekanisme Fisiologis Glukosa Darah**

Glukosa yang ada di dalam tubuh didapatkan dari makanan yang kita makan, terutama yang mengandung banyak monosakarida yaitu kentang, nasi, roti dan pasta. Di dalam usus halus, glukosa diserap ke dalam darah dan dikirimkan ke hati lewat

vena porta hepatica. Sel liver (hepatosit) menyerap banyak glukosa kemudian mengubahnya menjadi glikogen. Glikogen disimpan di dalam hati dan dapat dikonversi menjadi glukosa kembali ketika kadar glukosa di dalam darah rendah. Apabila kadar glukosa menurun sampai konsentrasi terendah (hipoglikemia) atau terjadi peningkatan yang terlalu tinggi (hiperglikemia), situasi seperti ini bisa mengakibatkan kerusakan saraf di dalam otak (James and McFadden, 2004). Hipoglikemia akan berakibat pusing, kehilangan kesadaran dan kematian. Di sisi lain, bila kadar glukosa darah tinggi dalam jangka waktu panjang bisa mengakibatkan kebutaan, gagal ginjal, dan penyakit pembuluh darah. Untuk menghindari hipoglikemia dan hiperglikemia atau mempertahankan kadar glukosa darah tetap dalam kadar normal dinamakan homeostatis glukosa (Szablewski, 2011).

Untuk menghindari terjadinya hipoglikemia, tubuh mengeluarkan dua hormon yaitu insulin dan glukagon yang bekerja saling berlawanan. Hormon insulin dihasilkan oleh sel  $\beta$  pulau Langerhans di pancreas sebagai respon terhadap hiperglikemia. Sel-sel  $\beta$  pulau Langerhans bersifat permeable bebas terhadap glukosa melalui pengangkut GLUT 2 dan glukosa mengalami fosforilasi oleh enzim glukokinase. Oleh karena itu, peningkatan glukosa darah akan meningkatkan aliran metabolik melalui glikolisis, siklus asam sitrat, dan pembentukan ATP. Peningkatan ATP menghambat kanal  $K^+$  yang peka-ATP, menyebabkan depolarisasi membran sel yang meningkatkan influks  $Ca^{2+}$  melalui kanal

$\text{Ca}^{2+}$  peka-voltase, dan merangsang eksositosis insulin. Oleh karena itu, kadar insulin di dalam darah setara dengan konsentrasi glukosa darah. Zat-zat lain yang menyebabkan pengeluaran insulin dari pankreas adalah asam amino, asam lemak bebas, badan keton, glucagon, sekretin, dan obat sulfonilurea tolbutamid dan gliburid. Obat-obat ini digunakan untuk merangsang sekresi insulin pada diabetes mellitus tipe 2. Obat-obat ini bekerja dengan menghambat kanal  $\text{K}^+$  yang peka-ATP. Epinefrin dan norepinefrin menghambat pelepasan insulin. Insulin cepat menurunkan kadar glukosa darah dengan meningkatkan pemindahan glukosa kedalam jaringan adipose dan otot dengan merekrut pengangkut glukosa (GLUT 4) dari bagian dalam sel ke membran plasma. Meskipun tidak secara langsung memengaruhi penyerapan glukosa oleh hati, namun insulin meningkatkan penyerapan jangka-panjang akibat kerjanya pada enzim-enzim yang mengendalikan glikolisis, glikogenesis, dan glukoneogenesis (Harper, 2009).

Glukagon adalah hormon yang dihasilkan oleh sel  $\alpha$  pulau pankreas. Sekresinya dirangsang oleh hipoglikemia. Di hati, glukagon merangsang glikogenolisis dengan mengaktifkan fosforilase. Glukagon juga meningkatkan glukoneogenesis dari asam amino dan laktat. Pada semua efek ini, glukagon bekerja melalui pembentukan cAMP (*Ciklik Adenosine Mono Phosphate*). Baik glikogenolisis maupun glukoneogenesis di hati berperan menimbulkan efek hiperglikemik glukagon yang kerjanya bertentangan dengan kerja insulin. Sebagian besar glukagon

endogen (dan insulin) disingkirkan dari sirkulasi oleh hati (Harper, 2009).

### 2.3.2 Metode Pengukuran Kadar Glukosa Darah

#### 1. Glukosa Plasma Puasa

Pengukuran glukosa darah dilakukan pada orang yang tidak mengkonsumsi apapun selama 8 jam sebelum pemeriksaan. Uji ini lebih dapat dipercaya bila dilakukan pada pagi hari. Kadar glukosa plasma 100-125 mg/dl diatas nilai normal tetapi tidak terlalu tinggi untuk disebut diabetes. Kondisi ini disebut sebagai pre-diabetes. Orang dengan pre-diabetes biasanya memiliki resistensi insulin pada beberapa kasus. Mereka memiliki resiko lebih besar dibandingkan dengan orang dengan kadar glukosa normal.

#### 2. Tes Toleransi Glukosa Oral

Pada tes toleransi glukosa oral, pengukuran dilakukan 2 kali yaitu pada glukosa darah puasa (tanpa mengkonsumsi apapun selama 8 jam) dan 2 jam setelah pemberian beban 75 gram glukosa. Kadar glukosa darah antara 140-199 mg/dL memiliki arti kadar glukosa darah tidak normal tetapi tidak cukup tinggi untuk didiagnosa diabetes (NIDDK, 2008).

Apabila hasil kadar glukosa darah menunjukkan adanya indikasi terkena pre-diabetes maka sebaiknya melakukan pemeriksaan ulang 1-2 tahun kemudian (NIDDK, 2008).

## 2.4 Pengukuran Antropometri

### 2.4.1 Lingkar pinggang

*Lingkar pinggang* adalah metode sederhana untuk mengetahui penimbunan lemak di daerah atas (daerah pinggang atau perut) atau obesitas abdominal (Gibson, 2005). *Lingkar pinggang* adalah ukuran antropometri yang dapat digunakan untuk menentukan obesitas abdominal

Dengan adanya kelebihan lemak di dalam perut merupakan faktor resiko mengalami berbagai penyakit. Lingkar pinggang dikatakan sebagai indeks yang berguna untuk menentukan obesitas abdominal dan komplikasi metabolik yang terkait. Lingkar pinggang berkorelasi kuat dengan obesitas abdominal dan resiko kardiovaskular (Jalal dalam Kurniamawati, 2010).

Menurut Gibson (2005) dalam beberapa penelitian bahwa pengukuran *lingkar pinggang* lebih memiliki hubungan yang kuat dengan lemak tubuh dibandingkan perhitungan rasio lingkar pinggang-panggul. Untuk mengukur lingkar pinggang, lokasinya berada diatas tulang paha yang tertinggi dan *iliac crest* bagian kanan. Alat pengukur diletakkan secara horizontal mengelilingi abdomen pada *iliac crest*. Sebelum membaca hasil pengukuran, pastikan alat menempel tetapi tidak terlalu kencang. Hasil pengukuran dibaca saat akhir *ekspirasi* (NHLBI, 2000).

Tujuan pengukuran lingkar pinggang adalah untuk mengetahui bahwa anda beresiko terkena penyakit kolesterol, diabetes melitus. Ukuran lingkar pinggang yang aman untuk pria adalah kurang dari

90cm sedangkan wanita kurang dari 80 cm. Lebih dari angka itu berarti beresiko mengalami penyakit degeneratif.

**Tabel 2.2 Standar Pengukuran Lingkar pinggang**

Klasifikasi	Laki-Laki	Perempuan
WHO	≥ 102 cm	≥ 88 cm
Asia	≥ 90 cm	≥ 80 cm

**Sumber :** WHO (2000), NIH (1998), Health Canada (2003) dalam Gibson (2005)

#### 2.4.2 Rasio lingkar pinggang-panggul

Rasio lingkar pinggang-panggul (RLPP) merupakan metode sederhana untuk membedakan lemak di batang bawah (pinggul dan bokong) dan lemak di batang atas (pinggang dan area perut). Ini merupakan metode yang simple dan murah untuk menilai dan tidak berhubungan dengan tinggi (Han et al.,1997 in Gibson 2005). Pengukuran rasio lingkar pinggang-panggul dapat menilai distribusi lemak pada intra-abdomen dengan cara menghitung rasio dari lingkar pinggang dan lingkar panggul. Rasio lingkar pinggang-panggul juga dianggap sebagai pengukuran antropometri yang paling praktis untuk menilai kandungan lemak perut pasien sebelum dan selama pengobatan penurunan berat badan.

Simpanan lemak dinilai dengan RLPP yang terutama subkutan (*external or outer*) and visceral (*internal or deep*). Jaringan adipose subkutan ditemukan sebagian besar di batang yang lebih rendah. Rasio lingkar pinggang-panggul berhubungan kuat dengan masa total lemak tubuh. Penggunaannya telah meningkat secara

dramatis yang berkaitan dengan obesitas abdominal dimana merupakan salah satu faktor resiko penting dalam penegembangan penyakit tertentu, tidak tergantung pada obesitas menyeluruh.

Rumus RLPP:

$$\text{Rasio Lingkar Pinggang-Panggul} = \frac{\text{Lingkar pinggang}}{\text{Lingkar Panggul}}$$

(Larsson et al., 1984; lapidus et al., 1984 in Gibson, 2005).

Bjorntorp (1987) menunjukkan bahwa rasio pinggang-pinggul  $\geq 1.0$  untuk pria dan  $\geq 0.85$  untuk wanita yang diindikasikan menunjukkan akumulasi lemak perut dan peningkatan resiko komplikasi kardiovaskular dan berhubungan pada kematian. Batas tersebut sekarang telah banyak diterima untuk penggunaan internasional (Han et al., 1997; WHO, 2000 in Gibson, 2005). Resiko penyakit seseorang bisa dilihat tinggi rendahnya berdasarkan hasil perhitungan rasio lingkar pinggang-panggul, setiap kelompok umur dan jenis kelamin memiliki resiko yang berbeda-beda. Standar resiko penyakit degeneratif dapat dilihat pada tabel 2.3.

**Tabel 2.3 Standar resiko penyakit degeneratif berdasarkan pengukuran RLPP pada jenis kelamin dan kelompok umur**

Jenis Kelamin	Kelompok Umur	Resiko			
		Low	Moderate	High	Very High
Pria	20-29	< 0,83	0,83 – 0,88	0,89 – 0,94	>0,94
	30-39	< 0,84	0,84 – 0,91	0,92 – 0,96	>0,96
	40-49	< 0,88	0,88 – 0,95	0,96 – 1, 00	>1,00
Wanita	20-29	< 0,71	0,71 – 0,77	0,78 – 0,82	>0,82
	30-39	< 0,72	0,72 – 0,73	0,79 – 0,84	>0,84
	40-49	< 0,73	0,73 – 0,79	0,80 – 0,87	>0,87

**Sumber :** Sirajuddin 2012