

## BAB 2

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 DM Tipe 2

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia dimana kadar glukosa dalam darah meningkat secara menahun karena tubuh tidak dapat melepaskan atau menggunakan insulin secara cukup. Insulin adalah hormon yang dilepaskan oleh pankreas, yang bertanggung jawab dalam mempertahankan kadar gula darah yang normal. Insulin memasukkan gula ke dalam sel sehingga bisa menghasilkan energi atau disimpan sebagai cadangan energy (Soegondo,2009)

Diagnosis DM tipe 2 ditegakkan melalui anamnesa dan juga hasil laboratorium. Pada anamnesa dapat ditemukan gejala-gejala yang khas, yaitu poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan. Pada pemeriksaan laboratorium dapat diperiksa gejala diabetes ditandai dengan konsentrasi gula darah acak  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) atau gula plasma puasa  $\geq 7.0$  mmol/L (126 mg/dL) atau gula plasma 2 jam  $\geq 11.1$  mmol/L (200 mg/dL) selama tes oral toleransi glukosa (Stumvoll,2008).

Penderita DM tipe 2 mempunyai resiko untuk menderita komplikasi yang spesifik akibat perjalanan penyakit ini,yaitu retinopati (bisa menyebabkan kebutaan), gagal ginjal, neuropati, aterosklerosis (bisa menyebabkan stroke), gangren, dan penyakit arteria koronaria (Foster,2001).

### 2.1.2 Epidemiologi

Menurut data WHO, Indonesia menempati urutan ke-4 terbesar dalam jumlah penderita Diabetes Melitus di dunia. Pada tahun 2000 yang lalu, terdapat sekitar 5,6 juta penduduk Indonesia yang mengidap diabetes. Namun, pada tahun 2006 diperkirakan jumlah penderita diabetes di Indonesia meningkat tajam menjadi 14 juta orang, dimana baru 50 persen yang sadar mengidapnya dan di antara mereka baru sekitar 30 persen yang datang berobat teratur. Banyak penderita diabetes yang tidak menyadari dirinya mengidap penyakit yang lebih sering disebut kencing manis. Hal ini mungkin disebabkan minimnya informasi di masyarakat tentang diabetes terutama gejala-gejalanya.

Sebagian besar kasus diabetes adalah diabetes melitus tipe 2 yang disebabkan faktor keturunan. Tetapi faktor keturunan saja tidak cukup untuk menyebabkan seseorang terkena diabetes karena risikonya hanya sebesar 5%. Ternyata diabetes tipe 2 lebih sering terjadi pada orang yang mengalami obesitas alias kegemukan akibat gaya hidup yang dijalannya (Soegondo, 2009).

### 2.1.3 Patofisiologi

DM tipe 2 pernah sering disebut sebagai diabetes onset dewasa. Sekarang, meningkatnya insiden obesitas dan ketidakaktifan seseorang, DM tipe 2 dapat terjadi pada umur yang lebih muda. Walaupun DM tipe 2 sering kali mengenai seseorang di atas umur 40 tahun, bahkan telah didiagnosis pada anak berumur 2 tahun yang memiliki riwayat DM pada keluarga (Dewi, 2012).

DM tipe 2 ditandai oleh adanya resistensi perifer insulin disertai dengan defek sekresi insulin dengan kerusakan yang bervariasi. Untuk menimbulkan DM tipe 2 kedua kerusakan tersebut harus terjadi. Semua orang dengan obesitas mempunyai resistensi insulin, namun DM hanya terjadi pada yang tidak mampu meningkatkan produksi insulin oleh sel beta pankreas. Apabila resistensi insulin bertambah berat dan disertai dengan beban glukosa yang terus terjadi, akibatnya sel beta pankreas tidak mampu lagi mensekresikan insulin untuk menurunkan kadar gula darah. Akhirnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas menurun, terjadilah hiperglikemia yang bertambah berat dan terus menerus terjadi (Ostenson, 2001).

Kekurangan insulin atau hormon tiroid meningkatkan konsentrasi darah, sedangkan kelebihan hormon tiroid menurunkan konsentrasinya. Efek ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid (Guyton, 2008). Keadaan hiperglikemia pada pasien DM dapat memicu pembentukan radikal bebas dan kolesterol (Murray, 2003). Diabetes juga mampu meningkatkan lipolisis jaringan adiposa dan menstimulasi terjadinya hiperlipidemia dan fatty liver, sehingga pada pasien DM juga sering terjadi hiperkolesterolemia dan hiperlipidemia (Hardman dan Limberd, 2001).

Hiperglikemia pada diabetes melitus menyebabkan autooksidasi glukosa, glikasi protein, dan aktivasi jalur metabolisme poliol yang kemudian mempercepat pembentukan senyawa oksigen reaktif. Pembentukan senyawa oksigen reaktif tersebut dapat meningkatkan modifikasi lipid, DNA, dan protein pada berbagai jaringan. Modifikasi molekuler akan mengakibatkan ketidakseimbangan antara

antioksidan protektif dan peningkatan produksi radikal bebas. Hal ini merupakan awal dari kerusakan oksidatif yang dikenal sebagai stres oksidatif. Dampak negatif yang terjadi dari reaksi rantai pada membran sel disebut peroksidasi lipid (Purnomo, 2000)

#### 2.1.4 Resistensi Insulin pada DM Tipe 2

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respon metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada “normal” untuk mempertahankan keadaan normoglikemi (euglikemi). Resistensi insulin dapat disebabkan oleh gangguan *preresepor*, *resepor* dan *postresepor*. Gangguan *preresepor* dapat disebabkan oleh antibody terhadap insulin. Gangguan resepor dapat disebabkan oleh jumlah resepor yang kurang atau kepekaan resepor yang menurun. Sedangkan gangguan *postresepor* disebabkan oleh gangguan pada fosforilasi dan pada sinyal transduksi di dalam sel otot. Daerah utama terjadinya resistansi insulin adalah pada *postresepor* sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postresepor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun *postsprandial* (Encrico, 2006).

Resistensi insulin menurunkan kemampuan insulin untuk beraksi secara efektif pada target jaringan (khususnya otot, hati, dan lemak). Resistansi insulin merupakan gambaran umum dari diabetes melitus tipe 2 dan hasil dari kombinasi kelainan genetik dan obesitas. Resistensi insulin mengganggu fungsi glukosa pada jaringan *insulin-sensitive* dengan meningkatkan pengeluaran glukosa hepar, kedua

efek tersebut memicu terjadinya hiperglikemia. Peningkatan pengeluaran glukosa hepar dihitung pada peningkatan FPG (*fasting plasma glucose*) levels. Pada otot skeletal, terjadi gangguan yang lebih besar pada penggunaan glukosa non-oksidatif (pembentukan glikogen) dari pada metabolisme glukosa oksidatif melalui glikolisis (Stumvoll, 2008).

Resistensi insulin pada hati juga menyebabkan kegagalan dari hiperinsulinemia yang cepat dan menurunnya penyimpanan glikogen oleh hati pada *postprandial*. Sebagian akibat dari resistansi insulin pada jaringan adiposa dan obesitas, asam lemak bebas dari adiposit meningkat, menyebabkan meningkatnya sintesis lipid *Very low density lipoprotein (VLDL)* dan *trigliserida (TG)* di hepatosit. Hal ini juga menyebabkan terjadinya *dyslipidemia* pada DM tipe 2 [peningkatan *trigliserida*, penurunan *high-density lipoprotein (HDL)*, dan peningkatan partikel *small dense low-density lipoprotein (LDL)*] (Stumvoll, 2008).

Resistensi insulin sangat sulit diukur. Cara yang dianggap baku adalah pengukuran dengan teknik klem insulin pada binatang percobaan dengan cara mengukur jumlah rata-rata glukosa yang diberikan intravena untuk mempertahankan *nomoglikemi* bila insulin diinfuskan. Dikatakan resistansi insulin jika dibutuhkan insulin lebih banyak untuk mencapai kadar glukosa darah normal, tetapi cara ini sulit dilakukan. Cara yang umum yang dilakukan untuk mengukur sensitivitas insulin dengan memeriksa kadar insulin puasa atau kadar insulin sebagai respon terhadap pemberian glukosa (Enrico, 2006)

Pada DM tipe 2, resistensi insulin akan menurunkan kemampuan insulin untuk beraksi secara efektif pada jaringan target. Resistensi insulin mengganggu

fisiologis di jaringan. Di hati, adanya resistensi insulin akan menyebabkan kegagalan hati untuk menekan glukoneogenesis, akibatnya akan terjadi hiperglikemia dan menurunnya penyimpanan glikogen di hati post prandial. Di jaringan lemak, akibat resistensi insulin akan menyebabkan peningkatan asam lemak bebas sehingga meningkatnya sintesis VLDL dan Trigliserida oleh hepatosit, serta terjadi dislipidemia pada pasien DM yang ditandai dengan peningkatan trigliserida, peningkatan partikel small dense low-density lipoprotein (LDL) dan penurunan high density lipoprotein (HDL) (Powers, 2005)

#### **2.1.5 Hubungan Diabetes Melitus dengan Dislipidemia**

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL, dan trigliserida serta penurunan kadar kolesterol HDL (Gordon, 2003).

Gambaran dislipidemia pada DM tipe 2 yang paling sering ditemukan adalah peningkatan kadar TG dan penurunan kadar HDL. Walaupun kadar LDL tidak selalu meningkat, tetapi partikel LDL akan mengalami penyesuaian perubahan (modifikasi) menjadi bentuk kecil dan padat yang bersifat aterogenik (Gatut, 2006; Hendromartono, 2006; Pandelaki, 2006).

Klasifikasi dislipidemia berdasarkan patogenesis penyakit (Grundy, 2006):

1. Dislipidemia primer, yaitu kelainan penyakit genetik dan bawaan yang dapat menyebabkan kelainan kadar lipid dalam darah.

2. Dislipidemia sekunder, yaitu dislipidemia yang disebabkan oleh penyakit atau suatu keadaan tertentu seperti hiperkolesterolemia disebabkan oleh hipotiroidisme, sindrom nefrotik, penyakit hati obstruktif, kehamilan, anoreksia nervosa dan profiria akut intermiten. Hipertrigliseridemia disebabkan oleh diabetes mellitus, konsumsi alkohol, gagal ginjal kronik, miokard infark, disglobulinemia, sindrom nefrotik, kelainan autoimun, dan kehamilan

Kelainan metabolisme pada penderita DM sering menyebabkan peningkatan kadar lemak dalam darah. Insulin berperan penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat di jaringan hepar dan lemak. Di jaringan lemak, insulin memacu sintesis asam lemak dan trigliserida, serta menghambat lipolisis. Di jaringan hepar, insulin meningkatkan sintesis asam lemak, memacu sekresi VLDL, dan memacu enzim HMG-KoA reduktase (Unger & Foster, 1985).

#### 2.1.6 Terapi

Terapi Diabetes melitus pada prinsipnya bertujuan sebagai berikut:

1. Mengembalikan metabolisme gula dalam darah sehingga menjadi normal
2. Mencegah atau memperlambat timbulnya komplikasi
3. Menginformasikan dan memotivasi penderita agar dapat merawat sendiri penyakitnya (Waluyo,2009).

Pada keadaan DM tipe 2, terdapat tahapan terapi (*step wise management*) yang dibagi setelah penentuan diagnosis, yaitu (Granner,2002):

1. Mengatur gaya hidup : makanan yaitu berupa pantangan dan pembatasan untuk mengkonsumsi gula dan karbohidrat lainnya, latihan fisik atau olahraga untuk mengontrol berat badan , dan komplikasinya.
2. Terapi farmakologi (*oral monotherapy*) bisa digunakan *sulfonylurea* yang efek utamanya adalah meningkatkan sekresi insulin oleh sel beta, *biguanid* yang membantu sel dalam tubuh merespon lebih efektif terhadap insulin, *inhibitor  $\alpha$ -glukosidase* yang secara kompetitif menghambat kerja enzim  *$\alpha$ -glukosidase* di dalam saluran cerna , insulin *sensitizing agent* yang dapat meningkatkan sensitivitas insulin (waluyo,2009)
3. *Oral agent combination therapy* yaitu menggunakan 2 agen obat oral antidiabetes
4. Insulin dan *oral agent combination therapy*
5. Terapi insulin

Penentuan tahapan terapi pada diabetes mellitus tipe 2, berdasarkan keadaan dan diagnosis dari masing-masing penderita

## 2.2 Kolesterol

Kolesterol sendiri pada dasarnya adalah sejenis lemak yang sangat penting bagi tubuh karena kolesterol merupakan zat pembentuk membran sel dan sejumlah hormone (Subinarto,2004).

Fungsi utama kolesterol yaitu menyediakan komponen esensial membran setiap sel tubuh , digunakan untuk membantu empedu yang berperan penting pada

proses pencernaan makanan berlemak, membentuk penghambat produksi hormone yang utama dalam kehidupan, merupakan salah satu bahan yang di perlukan oleh tubuh untuk membuat vitamin D, dan membantu melapisi saraf dan menyediakan suatu zat anti air pada permukaan arteri. Kolesterol terlibat dalam dua proses biologis utama. Menurut Yohanis Ngili (2010), kolesterol merupakan komponen struktural dari membran sel serta merupakan senyawa induk yang menurunkan hormon-hormon steroid, vitamin D3 (kolekalsiferol), dan garam empedu. Kolesterol disintesis de novo dalam hati dan sel epitel usus juga berasal dari lipid makanan. Sintesis de novo kolesterol diregulasi oleh jumlah kolesterol dan trigliserida dalam lipid makanan.

Tekstur kolesterol lembut dan berkilin, dengan konsistensi seperti tetesan lilin panas. Warna putih kehijauan, substansi berlemak, merupakan bagian terbesar yang dibentuk oleh tubuh di hati. Sekitar dua pertiga kolesterol tubuh diproduksi dengan cara ini menggunakan substansi yang diperoleh dari lemak pada makanan kita, sehingga banyak lemak yang kita makan, hati makin terpacu untuk mensintesis lebih banyak kolesterol. Kolesterol yang berada didalam tubuh berasal dari rute yang berbeda-beda , sebagian besar berasal dari dinding usus kecil sebagian hasil dari lemak yang kita makan (Povey,2002).

Dalam tubuh manusia kolesterol terdapat dalam bentuk bebas (tidak teresterifikasi) dan dalam bentuk kolesterol ester (teresterifikasi). Dalam keadaan normal sekitar dua pertiga kolesterol total plasma terdapat dalam bentuk ester. Sekitar 60-75% kolesterol diangkut oleh LDL dan dalam jumlah sedikit tetapi sangat bermakna ( 15-25%) diangkut oleh HDL (Fadhilah, 2012).

Kolesterol adalah lemak yang terdapat dalam aliran darah atau berada dalam sel tubuh, yang sebenarnya dibutuhkan untuk pembentukan dinding sel dan sebagian bahan baku beberapa hormone, namun apabila kadar kolesterol dalam darah berlebihan, akan mengakibatkan penyakit jantung coroner dan stroke. Kolesterol secara alami bisa dibentuk oleh tubuh sendiri, selebihnya didapat dari makanan hewani, seperti daging, unggas, ikan, margarin, keju dan susu. Makanan yang berasal dari nabati, seperti buah, sayur, dan beberapa biji-bijian, tidak mengandung kolesterol. Kolesterol sendiri tidak larut dalam darah, untuk itu perlu berikatan dengan pengangkutnya yaitu lipoprotein, yaitu low-density lipoprotein (LDL) atau high-density lipoprotein (HDL). Kolesterol total adalah susunan dari banyak zat yang termasuk yaitu trigliserida, kolesterol HDL, dan kolesterol LDL. Nilai kadar kolesterol yang normal < 200 mg/dl, batas tinggi 200-239 mg/dl dan tinggi >240 mg/dl. Apabila diatas 240 mg/dl, anda berisiko tinggi terkena serangan jantung atau stroke (Povey, 2002).

### **2.2.1 Penyerapan Kolesterol**

Tahap awal dalam pencernaan lemak (trigliserida, fosfolipid dan ester kolesterol) adalah secara fisik memecah gumpalan lemak menjadi ukuran yang sangat kecil, sehingga enzim pencernaan yang larut air dapat bekerja pada permukaan gumpalan lemak. Proses ini disebut emulsifikasi lemak. Emulsifikasi lemak kebanyakan terjadi di dalam duodenum di bawah pengaruh empedu, sekresi dari hati yang mengandung sejumlah besar garam empedu juga fosfolipid lesitin yang berperan besar dalam emulsifikasi lemak (Guyton and Hall, 2006).

Selain berperan dalam emulsifikasi lemak, asam empedu juga berperan dalam mempercepat pencernaan lemak yaitu melalui pembentukan misel. Garam empedu, saat berada dalam konsentrasi yang cukup tinggi di dalam air, memiliki kecenderungan untuk membentuk misel. Misel merupakan gumpalan berbentuk silindris sferis kecil berdiameter 3 sampai 6 nanometer dan terdiri dari 20 sampai 40 molekul garam empedu (Guyton and Hall, 2006).

Sebagian besar kolesterol dalam makanan berada dalam bentuk ester kolesterol, yang merupakan kombinasi dari kolesterol bebas dengan satu molekul asam lemak. Kolesterol ester nantinya akan dihidrolisis lemak lain aka berikatan penyerapan kolesterol. Kolesterol yang telah berikatan dengan misel garam empedu akan di transport menuju brush border sel-sel epitel usus. Di sana kolesterol akan diabsorpsi ke dalam darah , sedangkan garam empedu di lepaskan kembali ke dalam kimus untuk dipakai berulang-ulang dalam proses pengangkutan hasil hidrolisis lemak (Guyton and Hall,2006).

Misel garam empedu melakukan fungsi pengangkutan yang sanagt penting dalam absorpsi kolesterol dan produk hidrolisis lemak lainnya. Adanya misel empedu dalam jumlah yang sangat banyak menyebabkan lebih kurang 97% lemak diabsorpsi tetapi bila tanpa adanya misel empedu, normalnya hanya sampai 40-50% lemak dapat diabsorpsi. Hal yang sama berlaku untuk kolesterol, tanpa adanya fungsi dari misel-misel ini, tentu saja pada dasarnya tidak satu pun kolesterol yang dapat diabsorpsi (Guyton and Hall,2006).

### 2.2.2 Biosintesis Kolesterol

Sekitar separuh kolesterol tubuh berasal dari proses sintesis (sekitar 700 mg/hari) dan sisanya diperoleh dari makanan (Murray et al., 2006). Manusia rata-rata membutuhkan 1,1 gram kolesterol/hari untuk memelihara dinding sel dan fungsi fisiologis lain. Dari jumlah tersebut 25-40% (200-300 mg) secara normal berasal dari makanan dan selebihnya disintesis dalam tubuh. Jika jumlah kolesterol dari makanan kurang, maka sintesis kolesterol dari dalam hati dan usus akan meningkat untuk memenuhi kebutuhan jaringan dan organ lain. Sebaliknya jika jumlah kolesterol di dalam makanan meningkat maka sintesis kolesterol dari dalam hati dan usus akan menurun (Sihombing, 2003).

Biosintesis kolesterol dapat dibagi menjadi lima tahap, yaitu : (1) biosintesis mevalona, yang merupakan asetoasetil KoA (gabungan 2 molekul asetil KoA) yang mengalami kondensasi yang dikatalis oleh HMG-KoA sintase yang nantinya dipakai untuk membentuk HMG-KoA yang akan direduksi menjadi mevanolat oleh NADPH dan dikatalis oleh HMG-KoA reductase. Proses ini merupakan tahap regulatorik utama di jalur sintesis kolesterol dan merupakan tempat kerja golongan obat penurun kadar kolesterol yaitu inhibitor HMG-KoA reductase (golongan statin), (2) pembentukan unit isoprenoid dari mevalonate melalui pelepasan CO<sub>2</sub> pada reaksi fosforilasi oleh ATP, (3) enam unit isoprenoid mengadakan kondensasi untuk membentuk senyawa skualen, (4) skualen mengadakan siklisasi di dalam retikulum endoplasma untuk menghasilkan senyawa steroid induk yaitu lanosterol, dan (5) kolesterol dibentuk di dalam membrane retikulum endoplasma dari lanosterol setelah melewati beberapa tahap, termasuk pelepasan tiga gugus metil (Murray et al., 2006).

Kolesterol dalam makanan akan mempengaruhi biosintesis kolesterol. Penelitian pada tikus menunjukkan jika hanya terdapat 0,05% kolesterol dalam makanan, maka sekitar 70-80% kolesterol akan disintesis tubuh. Sedangkan jika kandungan kolesterol dalam makanan naik menjadi 2% maka biosintesis turun menjadi 10-30% (Sihombing,2003). Namun proses yang dihambat oleh kolesterol dalam makanan hanyalah sintesis di hati. HMG-KoA reductase di hati di hambat oleh mevanolat, produk langsung jalur tersebut, dan oleh kolesterol, produk utamanya. Kolesterol dan metabolit-metabolitnya dapat menekan transkripsi HMG-KoA reductase melalui pengaktifan factor transkripsi *sterol regulatory element-binding protein* (SREBP). SREBP adalah suatu family protein yang mengatur transkripsi berbagai gen yang berperan dalam penyerapan dan metabolisme kolesterol serta lipid lain oleh sel (Murray *et al.*,2006).

Banyak faktor yang mempengaruhi keseimbangan kolesterol di dalam jaringan yang dapat mengakibatkan terjadinya peningkatan dan penurunan kolesterol. Peningkatan kolesterol terjadi karena : (1) penyerapan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh reseptor, misalnya reseptor LDL atau *scavenger receptor*, (2) penyerapan lipoprotein yang mengandung kolesterol oleh jalur yang tidak diperantarai reseptor,(3) penyerapan kolesterol bebas dari lipoprotein yang kaya akan kolesterol oleh membrane sel ;(4) sintesis kolesterol; dan (5) hidrolisis ester kolesterol oleh anzim ester kolesterol hidrolase. Penurunan kolesterol terjadi karena : (1) keluarnya kolesterol dari membrane sel ke lipoprotein yang mengandung sedikit kolesterol, khususnya HDL atau HDL nasen yang dirangsang oleh enzim LCAT (*lecithin cholesterol acyltransferase*); (2) esterifikasi kolesterol oleh enzim ACAT

(*acyl-CoA : cholesterol acyltransferase*) dan (3) penggunaan kolesterol untuk sintesis senyawa-senyawa steroid lainnya seperti hormone atau asam empedu di hati (Bugianesi *et al.*, 2005).

### 2.2.3 Transport kolesterol oleh lipoprotein

Lipoprotein adalah agregat makromolekul lipid dan protein yang memiliki fungsi untuk mengangkut molekul lipid yang tidak terlarut dalam plasma. Komponen lipoprotein termasuk nonpolar lipid, terigliserida, kolesterol ester, polar lipid, fosfolipid dan kolesterol nonesterifikasi. Inti hidrofobik dari partikel lipoprotein mengandung nonpolar lipid. Lapisan amphipilic terdiri dari polar lipid dan apolipoprotein yang menghasilkan emulsi stabil pada inti (Unger & Foster, 1985).

Di dalam plasma, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein, dan pada manusia, proporsi tertinggi terdapat pada LDL. Kolesterol dari makanan mencapai keseimbangan kolesterol plasma dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu. Ester kolesterol dalam makanan di hidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus, kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol yang disintesis dalam usus, kolesterol ini kemudian dimasukkan ke dalam kilomikron. Dari kolesterol yang di serap, 80-90% mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai panjang di mukosa usus. Sembilan puluh lima persen kolesterol kilomikron disalurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnants*). Dan sebagian besar kolesterol yang di sekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL diperhatikan selama pembentukan aktivitas microsomal transfer protein untuk membentuk nasen VLDL (Fauci *et al.*, 2008).

Setelah sekresi ke dalam, VLDL mendapat beberapa apoE dan apoC. Triglicerida dihidrolisis oleh LPL khususnya di jaringan oto dan adiposa. VLDL *remnant* yang terus mengalami hidrolisis semakin mengecil membentuk IDL yang mengandung sejumlah kolesterol dan triglicerida yang sama. Liver mengambil 40-60% VLDL remnant dan IDL oleh IDL receptor – mediated endocytosis via ikatan dengan apoE. Pada proses *remodeling* ini sebagian besar triglicerida dalam partikel di hidrolisis dan semua apolipoprotein kecuali apoB-100 ditransfer ke lipoprotein lain. Kolesterol dalam LDL menyusun 70% kolesterol plasma kolesterol. Sekitar 70% LDL yang berada dalam sirkulasi diambil hepar melalui *LDL receptor-mediated endocytosis* (Fauci *et al.*, 2008).

#### 2.2.4 Ekskresi Kolesterol

Setiap hari, sekitar 1 gram kolesterol dikeluarkan dari tubuh. Sekitar separuhnya diekskresikan di dalam tinja setelah mengalami konversi menjadi asam empedu. Sisanya diekskresikan sebagai kolesterol. Koprostanol adalah sterol utama dalam tinja; senyawa ini dibentuk dari kolesterol oleh bakteri di usus bagian bawah (Murray *et al.*, 2006).

Asam empedu primer disintesis di hati dari kolesterol. Asam-asam ini adalah asam kolat (cholic aci; ditemukan dalam jumlah besar) dan asam kenodeoksilat (chenodeoxycholic acid). 7 $\alpha$ -Hidroksilasi pada kolesterol adalah tahap regulatorik pertama dan terpenting dalam biosintesis asam empedu dan dikatalis oleh kolesterol 7 $\alpha$ -Hidroksilasi, suatu enzim mikrosom. Enzim ini suatu monooksigenase tipikal, memerlukan oksigen, NADPH, dan sitokrom P450. Tahap-tahap hidroksilasi

selanjutnya juga dikatalis oleh monooksigenase. Jalur biosintesis asam empedu pada awalnya terbagi menjadi satu subjalur yang menghasilkan Asetil-KoA, yang ditandai oleh tambahan gugus  $\alpha$ -OH di posisi 12, dan jalur lain yang menghasilkan kenodeoksikolik-KoA. Jalur kedua di mitokondria yang melibatkan 27-hidroksilasi kolesterol oleh 27-hidroksilase sebagai langkah pertama menghasilkan cukup banyak asam empedu primer memasuki empedu sebagai konjugat glisin atau taurine. Konjugasi berlangsung di peroksisom. Pada manusia, rasio konjugat glisin terhadap normal nya adalah 3:1. Pada empedu yang alkalis, asam empedu dan konjugatnya diasumsikan berada dalam bentuk garam sehingga muncul istilah garam empedu. Sebagian asam empedu primer di usus mengalami perubahan lebih lanjut akibat aktivitas bakteri usus. Perubahan-perubahan tersebut mencakup dekonjugasi dan  $7\alpha$ -dehidroksilasi yang menghasilkan asam empedu sekunder, asam deoksikolat dan asam linoleate (Murray *et al.*,2006).

Meskipun produk pencernaan lemak, termasuk kolesterol, diserap di 100 cm pertama usus halus, namun asam empedu primer dan sekunder diserap hampir semata-mata di ileum, dan 98-99% dikembalikan ke hati melalui sirkulasi porta. Hal ini dikenal sebagai sirkulasi enterohepatic. Namun asam linoleate, karena sifatnya yang tidak larut, tidak direabsorpsi dalam jumlah bermakna. Hanya sebagian kecil garam empedu yang lolos dari absorpsi sehingga dikeluarkan melalui tinja. Bagaimanapun jalur ini merupakan jalur utama untuk eliminasi kolesterol. Setiap hari sejumlah kecil asam empedu (sekitar 3-5 g) didaur melalui usus enam sampai sepuluh kali dan asam empedu dapat dipertahankan konstan. Hal ini dicapai melalui suatu system control umpan balik (Murray *et al.*,2006).

### 2.2.5 Kolesterol Serum

Kisaran normal kadar kolesterol total pada manusia adalah 5,2 mmol/liter dengan bagian terbesar dalam bentuk teresterifikasi. Di dalam serum, kolesterol diangkut di dalam lipoprotein dan pada manusia, proporsi tertinggi terdapat pada LDL. Kolesterol dari makanan mencapai keseimbangan dengan kolesterol serum dalam beberapa hari dan dengan kolesterol jaringan dalam beberapa minggu. Ester kolesterol dalam makanan dihidrolisis menjadi kolesterol yang kemudian diserap oleh usus bersama dengan kolesterol tak teresterifikasi dan lipid lain dalam makanan. Bersama dengan kolesterol yang disintesis di usus, kolesterol ini kemudian dimasukkan ke dalam kilomikron dari kolesterol yang diserap, 80-90% mengalami esterifikasi dengan asam lemak rantai-panjang di mukosa usus. 95% kolesterol kilomikron disalurkan ke hati dalam bentuk sisa kilomikron (*chylomicron remnant*), dan sebagian besar kolesterol yang disekresikan oleh hati dalam bentuk VLDL dipertahankan selama pembentukan IDL dan akhirnya LDL yang diserap oleh reseptor LDL di hati dan jaringan ekstrahepatik (Murray *et al*,2006).

### 2.2.6 Faktor yang Mempengaruhi Konsentrasi Kolesterol Serum

Di antara faktor-faktor penting yang mempengaruhi konsentrasi kolesterol serum adalah sebagai berikut:

1. Peningkatan jumlah kolesterol yang dicerna setiap hari sedikit meningkatkan konsentrasi serum. Akan tetapi bila kolesterol dicerna, peningkatan konsentrasi kolesterol menghambat enzim terpenting untuk pembentukan kolesterol-kolesterol endogen, 3-hidroksi-3metilglutani KoA reduktase, sehingga tersedia suatu sistem kontrol

umpan balik instrintik untuk mencegah peningkatan konsentersasi kolesterol serum yang berlebihan. Akibatnya, konsnterasi kolesterol serum biasanya tidak berubah naik atau turun lebih dari 15% dengan mengubah jumlah kolesterol dalam diet, walaupun respons individu berbeda-beda (Guyton,2008).

2. Diet lemak yang sangat jenuh meningkatkan kosentersasi kolesterol darah 15-25%. Keadaan ini akibat peningkatan penimbunan lemak dalam hati untuk menghasilkan kolesterol dalam darah mempertahankan diet rendah lemak jenuh biasanya sama pentingnya dengan mempertahankan diet rendah kolesterol (Guyton,2008).
3. Pencernaan lemak yang mengandung asam lemak tak jenuh yng tinggi biasanya menekan konsentersasi kolesterol darah dari jumlah sedikit sampai sedang. Mekanisme dari efek ini tidak diketahui, walaupun penelitian mengenai efek tersebut adalah dasar dari sebagian besar perencanaan diet saat ini (Guyton,2008).
4. Kekurangan insulin atau hormone tiroid meningkatkan konsentersasi darah, sedangkan kelebihan hormone tiroid menurunkan konsentersasinya. Efek ini kemungkinan disebabkan terutama oleh perubahan derajat aktivitas enzim-enzim khusus yang bertanggung jawab terhadap metabolisme zat lipid (Guyton,2008).

### 2.2.7 Pengaruh DM terhadap Kolesterol

Penderita DM tipe 2 ditandai dengan meningkatnya kadar glukosa darah (hiperglikemia) yang diakibatkan kurangnya insulin yang diproduksi oleh sel  $\beta$  pankreas dan menyebabkan terjadinya resistensi insulin. Dalam keadaan DM Tipe 2 terjadi peningkatan aktivitas enzim pemecah lemak, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan jumlah lipid dalam darah (Murray *et al*, 2003).

Gangguan metabolisme lipid biasa disebut dengan dislipidemia. Pada kondisi dislipidemia ditandai dengan peningkatan jumlah Trigliserida (TG), *Low Density Lipoprotein* (LDL), dan *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) serta penurunan jumlah *High Density Lipoprotein* (HDL) (Siswono, 2006).

Keadaan resisten insulin, hormone sensitive lipase (HSL) jaringan adiposa menjadi aktif dan terjadi lipolisis lipid di jaringan adiposa meningkat. Dalam keadaan ini, jumlah asam lemak bebas akan meningkat. Selain itu, kadar kolesterol juga dipengaruhi oleh aktivitas enzim Lipoprotein Lipase (LPL) yang berfungsi untuk menghidrolisis lipoprotein densitas rendah ke 2-3 asam lemak dan satu molekul monoacylglycerol, menggunakan APO-CII (Apolipoprotein) sebagai kofaktor. Rendahnya aktivitas LPL ini akan dapat meningkatkan kadar kolesterol dalam darah.

Diabetes Mellitus (DM) adalah sekelompok gangguan metabolik ditandai dengan hiperglikemia. Ini merupakan akibat dari kurangnya sekresi insulin, kurangnya kerja insulin (sensitivitas) atau keduanya. Pada penderita diabetes mellitus terdapat peningkatan asam lemak bebas dalam darah dan kadar asam lemak bebas tersebut paralel dengan naik turunnya kadar glukosa darah. Peningkatan kadar asam lemak bebas dalam darah dapat mengurangi sensitivitas

jaringan terhadap insulin. Hal tersebut menyatakan bahwa terdapat hubungan antara kadar kolesterol dengan diabetes (Triplitt et al., 2008).

## 2.3 Radikal Bebas

### 2.3.1 Definisi

Radikal bebas adalah suatu molekul, atom, atau beberapa atom yang memiliki satu atau lebih elektron tidak berpasangan pada orbit luarnya sehingga bersifat sangat reaktif, dan apabila suatu molekul tidak berpasangan atau *single*, molekul tersebut menjadi tidak stabil dan memiliki potensi untuk merusak (Puspitasari et al., 2016). Radikal bebas berfungsi untuk memberikan perlindungan pada tubuh terhadap serangan bakteri dan parasit, Namun radikal bebas bekerja tidak spesifik sehingga dapat menyerang asam lemak tidak jenuh ganda dari membran sel, struktur sel, DNA, lipid, asam nukleat, dan protein (Syafi'i, 2010). Karena energinya yang sangat tinggi, radikal bebas juga dapat merusak jaringan normal jika jumlahnya terlalu banyak (Arief, 2007).

### 2.3.2 Klasifikasi

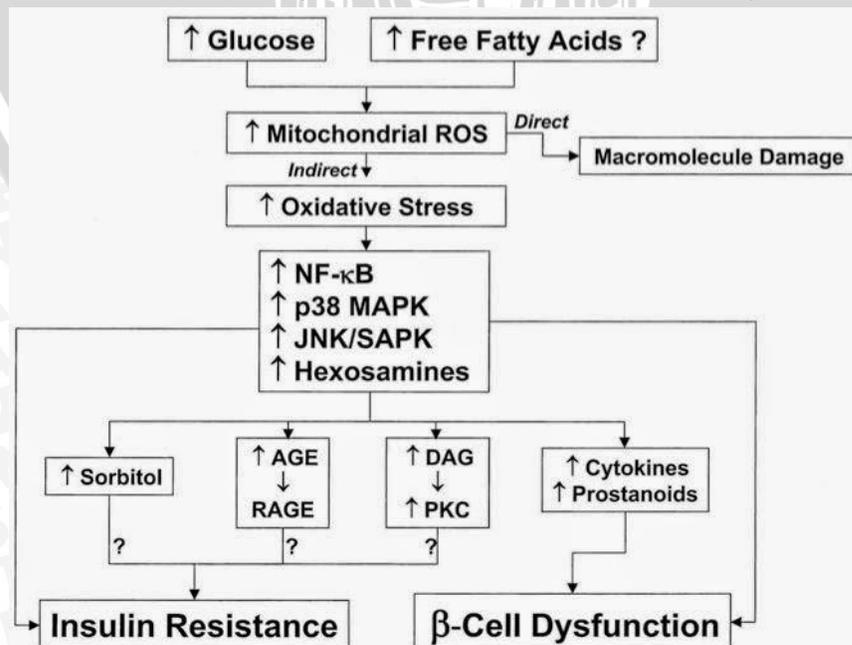
Sumber radikal bebas yang ada di tubuh manusia berasal dari dua sumber yaitu endogen dan eksogen. Yang berasal dari endogen adalah autoksidasi, oksidasi enzimatik, dan *respiratory burst* (Zulfanaedi, 2006; Arief, 2007; Syafi'i, 2010). Radikal bebas terdiri dari *Reactive Oxygen Species* (ROS), *Reactive Nitrogen Species* (RNS), dan senyawa radikal lainnya. ROS meliputi *Oxygen Free Radicals* (OFRS) atau oksigen radikal seperti anion superoksida ( $O_2^{\bullet-}$ ), radikal hidroksil ( $OH^{\bullet}$ ),

radikal peroksil (ROO•), hidrogen peroksida (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), dan oksigen singlet (1O<sub>2</sub>) (Puspitasari *et al.*, 2016).

### 2.3.3 Radikal Bebas Sebagai Pemicu Perosidasi Lipid

Stres oksidatif terjadi karena adanya ketidakseimbangan radikal bebas (pro oksidan) dan antioksidan yang dipicu oleh dua kondisi umum yaitu kurangnya antioksidan dan kelebihan produksi radikal bebas (Puspitasari *et al.*, 2015). Definisi tekanan oksidatif (*oxidative stress*) adalah suatu keadaan dimana tingkat reaktif intermediate (ROI) yang bersifat toksik lebih tinggi dari pertahanan antioksidan endogen. Keadaan dengan radikal bebas yang berlebih akan menimbulkan reaksi pada lemak, protein, dan asam nukleat seluler sehingga menyebabkan kerusakan lokal dan disfungsi organ tertentu (Arief, 2007). Peningkatan produksi ROS atau sering dikenal dengan stres oksidatif memiliki implikasi pada berbagai macam penyakit seperti hipertensi, aterosklerosis, diabetes, gagal jantung, stroke, dan penyakit kronis lainnya (Paravicini dan Touyz, 2008).

Gambar 2.3 Dampak Radikal Bebas (Evans *et al.*, 2003)



Autooksidasi glukosa menghasilkan AGEs ditambah asam lemak bebas memicu terbentuknya radikal bebas, peningkatan radikal bebas menyebabkan peroksidasi lipid hingga terjadi resistansi insulin dan disfungsi sel  $\beta$ .

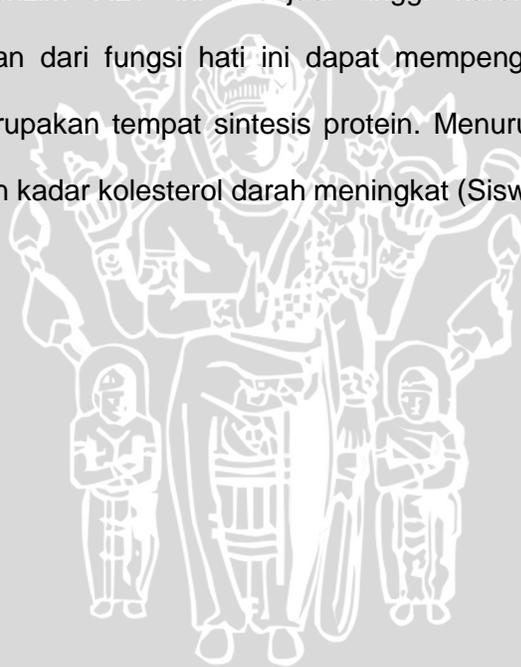
Radikal bebas terbentuk akibat proses autooksidasi glukosa dan glikasi non enzimatis protein yang menghasilkan *Advanced Glycation End-Products* (AGEs). Glukosa dapat teroksidasi sebelum dan sesudah berikatan dengan protein untuk menghasilkan ROS. Berbagai sel seperti makrofag, monosit, dan endotel mampu mengenali AGEs melalui RAGE (*receptor for AGE*). Peningkatan peroksidasi lipid dan kerusakan makroseluler organel sel disebabkan oleh peningkatan radikal bebas. Dalam hal ini diduga ada peran kuat asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*) sehingga memicu pembentukan radikal bebas semakin bertambah (Evans, 2003; Mousa, 2008).

Peroksidasi lipid / *lipid peroxidation* (LPO) terdiri dari penggabungan molekul oksigen (ROS) ke dalam lemak tak jenuh ganda / *Poly Unsaturated Fatty Acid* (PUFA) yang mengandung membran sel fosfolipid yang sangat rentan terhadap peroksidasi sehingga mengakibatkan degradasi oksidatif (Cavalcante *et al.*, 2009).

Radikal bebas yang dihasilkan peroksidasi lipid memiliki beberapa efek lokal karena kehidupannya yang singkat, namun produk turunannya dapat berfungsi sebagai “sinyal stres oksidatif kedua” karena kemampuan mereka untuk berdifusi dari tempat mereka dibentuk dibandingkan dengan radikal bebas biasa. Produk turunan mereka sebagian besar adalah golongan aldehida, seperti *manonyldehide*, *heksanal*, *4-hydroxynoneal*, atau *acrolein* yang dikenal sebagai senyawa yang paling reaktif (Barerra, 2012). Stres oksidatif menyebabkan peroksidasi lipid yang kemudian menyebabkan kerusakan membran sel dengan perubahan morfologi dan

biokimia yang diikuti gangguan fungsi sel dan diakhiri kematian hepatosit (Husen dan Sastramihardja, 2009).

Hati merupakan tempat metabolisme karbohidrat dimana terjadi glikogenolisis dan glukoneogenesis sehingga hati berperan penting dalam mempertahankan kadar glukosa darah normal dan menyediakan energi. Kerusakan hepatosit dapat mempengaruhi kadar Alanin transferase (ALT) (yang dikenal sebagai serum glutamat piruvat transaminase: SGPT), apabila hepatosit mengalami kerusakan maka kadar serum enzim ALT ini menjadi tinggi karena adanya cedera hepatoseluler. Kerusakan dari fungsi hati ini dapat mempengaruhi kadar protein plasma karena hati merupakan tempat sintesis protein. Menurunnya kadar protein plasma ini menyebabkan kadar kolesterol darah meningkat (Siswono, 2006).



## 2.4 Tanaman Tomat



Gambar 2.4 Buah Tomat ([www.viaberita.com](http://www.viaberita.com))

### 2.4.1 Taksonomi Tomat

Kingdom : *Plantae*

Subkingdom : *Tracheobionta*

Superdivision : *Spermatophyta*

Division : *Magnoliophyta*

Class : *Magnoliopsida*

Subclass : *Asteridae*

Order : *Solanales*

Family : *Solanaceae*

Genus : *Solanum L.*

Species : *Solanum lycopersicum L.*

Variety : *Solanum lycopersicum L. var. lycopersicum*

( US Departement of Agriculture, 2008 )

#### 2.4.2 Morfologi Tomat

Tomat berasal dari Amerika tropis, ditanam sebagai tanaman buah di ladang, pekarangan, atau ditemukan liar pada ketinggian 1-1600 meter di atas permukaan laut. Tanaman ini tidak tahan hujan, sinar matahari terik, serta menghendaki tanah yang gembur dan subur. Tanaman ini tumbuh tegak atau bersandar pada tanaman lain, tinggi 0,5-2,5 m, bercabang banyak, berambut dan berbau kuat (Yuniarti, 2008)

Batang bulat, menebal pada buku-bukunya dan daun menjemuk menyirip, letak berseling, bentuknya bundar telur sampai memanjang. Bunga menjemuk, berkumpul dalam rangkaian berupa tandan, bertangkai, mahkota berbentuk bintang, warna kuning. Buahnya buah buni, berdaging, kulitnya tipis licin mengkilap. Beragam dalam bentuk maupun ukurannya, warnanya kuning atau merah. Bijinya banyak, pipih, warnanya kuning kecoklatan (Yuniarti, 2008).

#### 2.4.3 Kandungan Tomat

Tomat (*Lycopersicon esculatum*) mengandung 93-95% air dan sedikit bahan solid. Tomat relative banyak mengandung antioksidan, diantaranya :

Likopen (59 mg/kg), vitamin C (160-240 mg/kg), provitaminic A carotenes (6-9 mg/kg) dan komposisi phenolic : flavonoid (5-50 mg/kg), *phenolic acid* (10-50 mg/kg). Selain itu, terdapat sedikit vitamin E (5-20 mg/kg), *trace element seperti cooper* (0.1-0.9 mg/kg), manganese (1-1,5 mg/kg) dan zinc (1-2,4 mg/kg) yang terdapat pada berbagai enzim antioksidan. Kandungan  $\beta$ -caroten dan lycopene pada tomat secara keseluruhan sebesar 4 dan 59 mg/kg (Groiler, 1997).

#### 2.4.3.1 Daging Tomat

Kandungan daging tomat dengan konsentrasi  $\beta$ -caroten 4 kali lebih besar pada bagian daging tomat dibandingkan dengan bagian luar buah tomat. Selain itu terdapat solanin, saponin, dan bioflavonoid yang berfungsi sebagai antiinflamasi, anti alergi, antipireutik, anti thrombosis dan vasodilator. Serta kandungan Vitamin A dan C yang tinggi berfungsi sebagai antioksidan (Canene-Adam, 2005).

#### 2.4.3.2 Kulit Tomat

Kandungan kulit tomat yang paling berkontribusi tinggi adalah karotenoid, antara lain likopen, lutein, dan beta karoten. Menurut studi dari Marsielle menunjukkan jumlah karotenoid yang diserap oleh usus manusia jauh lebih besar pada konsumsi tomat beserta kulit tomat dibandingkan konsumsi tomat tanpa kulit tomat. Selain itu kulit tomat juga kaya akan flavonol yang sangat baik untuk kesehatan tubuh karena kandungan antioksidannya (Bhowmik, 2012).

Kulit tomat memiliki kadar likopen tinggi (Ranveer, 2013). Warna merah pada tomat sangat penting tergantung pada besarnya kandungan likopen termasuk bentuk cis dan trans. Konsentrasi likopen 32-43 mg/kg mengubah warna tomat dan orange menjadi merah dan untuk mendapatkan warna merah yang cukup memuaskan setidaknya dibutuhkan konsentrasi karoten lebih dari 55 mg/kg dimana 90%-nya merupakan likopen. Meskipun kolerasi antara warna tomat dan kandungan likopen lebih spesifik ditunjukkan oleh warna bagian dalam tomat, namun kulit tomat merupakan indicator kematangan tomat yang lebih sentitif dan signifikan (Grolier et al., 1997)

Banyak factor yang mempengaruhi konsentrasi likopen dalam tomat, diantaranya factor lingkungan (cahaya, suhu) dan proses kultur (varietas, nutrisi, mineral, kandungan air, dan tingkat kematangan saat di panen). Tanaman tomat yang terekspos cahaya matahari secara langsung menghasilkan buah tomat yang memiliki warna yang menunjukkan kandungan likopen yang lebih sedikit. Ekspos cahaya secara langsung efektif jika dilakukan sebelum klorofil menghilang. Sedangkan terkait dengan suhu saat penanaman, akumulasi likopen dihambat pada suhu  $30^{\circ}$  -  $35^{\circ}$  C akibat stimulasi terhadap perubahan likopen menjadi  $\beta$ -caroten. Mineral yang memberi pengaruh adalah nitrogen, fosfor, potassium, dan kalsium. Sementara itu, sebagaimana tingkat kematangan tomat sangat berpengaruh terhadap tomat secara umum, kematangan tomat juga berpengaruh terhadap kandungan likopen. Semakin meningkatnya kadar likopen terhadap pigmen warna tomat. Terhadap 6 tahap pematangan tomat yaitu mature green, breakers, turning, pink, light red dan red. Selain itu saat penyimpanan setelah panen juga dapat meningkatkan kandungan likopen (Groiler et al., 1997).

Diantara berbagai kandungan tomat, likopen adalah antioksidan yang paling dominan dan ditemukan dalam jumlah besar sehingga dikatakan sebagai senyawa utama dari buah tomat ( kun dan sunarmi, 2008). Likopen merupakan 90% dari kandungan total karotenoid dan fitokimia lainnya dalam tomat (khachik et al., 2002). Kadar likopen dalam 240 ml larutan tomat adalah 22,9 mg(USDA, 1988).

Konsumsi tomat bermanfaat bagi kesehatan khususnya pada proses penyakit degenerative. Hal ini terkait dengan kandungan tomat yang memberi efek

antioksidan, salah satunya adalah likopen (gerber and corbert, 1997). Tomat merupakan sumber likopen yang poten, namun tomat juga merupakan sumber flavonoid dan polifenol, yang dapat menurunkan resiko kanker. Selain itu, tomat mengandung folat, vitamin C, potassium, vitamin A, dan vitamin E yang signifikan. Berbagai penelitian terkait dengan konsumsi tomat, terutama tomat yang sudah diolah, menunjukkan adanya pengaruh terhadap penurunan resiko penyakit kronik, diantara manfaat dari tomat yang sudah diteliti adalah membantu menurunkan resiko kanker (prostat, pancreas, kulit, paru, dan payudara). Mengurangi inflamasi, dan melindungi dari penyakit kardiovaskular (menurunkan kolesterol dan tekanan darah). Serta mencegah osteoporosis (Agarwal & Rao, 2000)

## 2.5 Pembuatan Tikus putih model Diabetes Mellitus

Penelitian mengenai diabetes mellitus ini menggunakan tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur wistar jantan. Dengan mengonsumsi diet tinggi lemak dan injeksi Salah satu bahan yang digunakan adalah streptozotocin (STZ).

### 2.5.1 Streptozotocin

STZ adalah zat kimia yang dihasilkan oleh mikroba *Streptomyces achromogenes*. STZ mempunyai rumus kimia 1-methyl-1nitroso-3-[2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-3-yl]-urea atau  $C_8H_{15}N_3O_7$ . Pada awal teridentifikasi yaitu tahun 1950, STZ digunakan sebagai antibiotic dan pada tahun 1960 dan 1970 digunakan sebagai kemoterapi kanker metastasis dari pancreas. STZ bersifat toksik terhadap sel  $\beta$  pancreas sehingga dapat menyebabkan

kerusakan sel beta pancreas secara selektif. Streptozotocin (Streptozocin, STZ, Zanosar) adalah zat kimia yang mengandung toksin bagi sel beta penghasil insulin dari pankreas pada mamalia. Zat ini digunakan pada bidang pada bidang kesehatan untuk mengobati kanker pada mamalia. Zat ini di gunakan pada bidang kesehatan untuk mengobati kanker pada pulau Langerhans dan membuat hewan percobaan model diabetes mellitus. Dosis penggunaan STZ yang diberikan sebesar  $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{hari}$  dengan intravena selama 5 hari dan diulangi setiap 4-6 minggu (Brentjens ,2001).

### **2.5.2 Diet Tinggi Lemak**

Diet tinggi lemak yang digunakan di laboratorium biasanya mengandung 32-60% kalori dari lemak. Dari sudut pandang nutrisi, diet 60% kkal dari lemak sudah dapat menginduksi obesitas pada tikus akibat kenaikan berat badan yang lebih cepat (Gajda,2008).

Tipe lemak harus dipertimbangkan ketika diet tinggi Lemak untuk studi menggunakan hewan coba. Banyak diet tinggi lemak yang digunakan dalam penelitian di laboratorium menggunakan hewan coba mengandung lemak lebih jenuh seperti lemak babi, lemak sapi, atau minyak kelapa dan diet ini cukup mampu merangsang obesitas pada strain hewan coba yang rentan. Karena diet lemak tidak jenuh tidqak dapat menyebabkan obesitas, peningkatan berat badan sebanyak diet lemak jenuh dan sensitivitas insulin pada diet ini tetap baik, maka banyak diet tinggi lemak di laboratorium menggunakan lemak jenuh. Oleh karena itu perlu menambahkan informasi tentang jenis lemak yang di gunakan dalam

suatu penelitian agar peneliti lain dapat membandingkan data-data yang akan didapatkan selama penelitian (Gajda, 2008).

Komposisi diet tinggi lemak mengandung karbohidrat, protein (tepung terigu), lemak (kolesterol, minyak babi), air dan asam cholate. Asam cholate merupakan *ionic detergent* yang digunakan untuk lisis sel oleh bile-acid, persiapan liposome, isolasi dari membrane protein dan lipid, mencegah terjadinya ikatan nonspesifik pada afinitas kromatografi, dan media sel kultur (Zhang *et al.*, 2008).

Diet tinggi lemak sering digunakan untuk pembuatan model hewan coba DM tipe 2 dikombinasi dengan Streptozotoin (STZ). Pada penelitian yang dilakukan oleh shridar, 2007, diet tinggi lemak terbukti dapat menurunkan sensitivitas insulin yang ditandai dengan meningkatnya jumlah insulin serum karena diet tinggi lemak mengganggu kerja insulin dalam menstimulasi ambilan glukosa di otot skeletal yaitu penurunan sensitivitas inslin pada fosforilasi tirosin IRS-1 (Powers, 2005).