

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Diabetes mellitus

2.1.1 Definisi

Diabetes mellitus adalah gangguan metabolisme yang secara genetik dan klinis termasuk heterogen dengan manifestasi berupa hilangnya toleransi karbohidrat. Komplikasi metabolik diabetes dapat berisiko pada pasien dengan kelainan toleransi glukosa ringan (gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa) maupun pada kelainan yang telah berkembang penuh secara klinis yang ditandai dengan hiperglikemi puasa, hiperglikemi postprandial, aterosklerotik, penyakit vaskular angiomiopati, dan neuropati. Manifestasi klinis hiperglikemia biasanya sudah bertahun-tahun mendahului timbulnya kelainan klinis dari penyakit vaskularnya (Price and Wilson, 2005).

2.1.2 Klasifikasi Diabetes Mellitus

Klasifikasi diabetes dibagi atas beberapa tipe yaitu diabetes mellitus tipe 1 (diabetes tipe 1), diabetes mellitus tipe 2 (diabetes tipe 2), diabetes gestasional dan diabetes tipe lainnya. Pengklasifikasian ini sudah didasari oleh pengetahuan mutakhir mengenai patogenesis sindrom diabetes dan gangguan toleransi glukosa (WHO, 1999; Price and Wilson, 2005). Dua kategori lain dari toleransi glukosa adalah gangguan toleransi glukosa dan gangguan glukosa puasa (Price and Wilson, 2005).

2.1.2.1 Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes mellitus tipe 1 dikenal dengan *juvenile onset* dan tipe *insulin dependent*. Kejadian diabetes mellitus tipe 1 dapat muncul di berbagai usia. Sebanyak 30.000 kasus baru setiap tahunnya dan dapat dibagi dalam 2 sub tipe: (a) *autoimun*, akibat disfungsi *autoimun* dengan kerusakan sel-sel beta (β); dan (b) idiopatik, tanpa bukti adanya *autoimun* dan tidak diketahui sumbernya. Sub tipe ini lebih sering muncul dalam etnik keturunan Afrika-Amerika dan Asia (Price and Wilson, 2005; Anderson and Garner, 2000; Whitney *et al.*, 2011).

Diabetes tipe 1 terjadi karena adanya kerusakan pada sel β pada pankreas, dimana menyebabkan penurunan produksi insulin dalam tubuh secara drastis. Kekurangan insulin secara mutlak akan mengakibatkan hiperglikemi, *polyuria*, *polydipsia*, kehilangan berat badan, dehidrasi, ketidakseimbangan elektrolit tubuh dan ketoasidosis. Kemampuan pankreas pada keadaan ini sangat menurun jika dibandingkan dengan pankreas yang sehat, oleh karena itu gejala yang ditimbulkan pun dapat dilihat dalam periode waktu maupun tahun, dan bersama itu pula sel β pada tubuh manusia akan mengalami kerusakan yang semakin lama menjadi semakin parah (Anderson and Garner, 2000; Whitney *et al.*, 2011; Holt and Kumar, 2010).

2.1.2.2 Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 (diabetes tipe 2) dulu dikenal sebagai tipe dewasa atau tipe *f* dan tipe *nondependent insulin*. Kejadian diabetes tipe 2 sebesar 650.000 kasus baru setiap tahunnya (Greenspan and Gardner, 2000).

Diabetes tipe 2 adalah penyakit progresif yang disebabkan oleh kerusakan metabolik yang multifaktorial. Kebanyakan pada diabetes tipe 2

didahului oleh insulin resisten, penurunan sensitifitas insulin pada otot, jaringan adiposa dan sel hati. Kemudian pankreas mengeluarkan insulin, sehingga menyebabkan insulin plasma meningkat sampai keadaan tinggi yang *abnormal*. Peningkatan gula darah pada penderita diabetes tipe 2 dapat disebabkan 1) karena ketidaksensitifan akan insulin, 2) pankreas tidak mampu lagi mensekresi insulin yang memadai, atau 3) pankreas sudah sepenuhnya tidak dapat produksi insulin (Whitney *et al.*, 2011; Thompson *et al.*, 2011).

Ketidaknormalan insulin erat kaitannya dengan ketidaknormalan lipid pada tubuh. Apabila terjadi kekurangan insulin ataupun resistensi insulin pada tubuh, maka akan menyebabkan gangguan pada level adiposit sehingga menyebabkan lipolisis dan penurunan sirkulasi asam lemak bebas (*free fatty acid* (FFA)) (Anderson and Garner, 2000; Reinehr, 2005; Goldberg and Dansky, 2006). Bahkan sering ditemukan dislipidemia pada pasien sebagai akibat dari insulin resisten, dalam hal ini meliputi *hypertriglyceridemia*, penurunan jumlah HDL dan peningkatan konsentrasi LDL (Goldberg, 2006; Mooradian, 2005).

2.1.2.3 Diabetes Gestasional

Diabetes gestasional (GDM) dikenali pertama kali selama kehamilan dan mempengaruhi 4% dari semua kehamilan. Faktor risiko terjadinya GDM adalah usia tua, etnik, obesitas, multiparitas, riwayat keluarga dan riwayat GDM terdahulu. Peningkatan sekresi berbagai hormon yang mempunyai efek metabolik terhadap toleransi glukosa, menyebabkan kehamilan adalah suatu keadaan diabetogenik dimana pasien-pasien memperlihatkan intoleransi glukosa dan manifestasi klinis diabetes (Price and Wilson, 2005).

2.1.2.4 Diabetes Tipe Lain-Lain

Kerusakan pada β sel atau pada kerja insulin seperti yang banyak terjadi pada orang yang menderita eksokrin pankreas, endokrinopati, infeksi, obat-obatan atau bahan kimia, bentuk yang tidak normal pada imun yang terkait dengan diabetes, dan sindrom genetik yang lain yang dapat menyebabkan terjadinya hipertriglisideremia termasuk dalam kategori diabetes tipe lain-lain (Berdaner, 2002).

2.1.3 Patofisiologi Diabetes Mellitus

Manifestasi klinis diabetes mellitus dikaitkan dengan konsekuensi metabolik defisiensi insulin. Pasien dengan defisiensi insulin tidak dapat mempertahankan kadar glukosa plasma puasa yang normal, atau toleransi glukosa setelah mengkonsumsi karbohidrat. Jika hiperglikeminya berat dan melebihi ambang ginjal untuk zat ini, maka timbul glikosuria. Glikosuria ini akan mengakibatkan *diuresis osmotik* yang meningkatkan pengeluaran urine (*poliuria*) dan timbul rasa haus (*polidipsia*). Karena glukosa hilang bersama urin, maka pasien mengalami keseimbangan energi negatif dan berat badan berkurang. Rasa lapar yang semakin besar (*polifagia*) mungkin akan timbul sebagai akibat kehilangan energi. Pasien mengeluh lelah dan mengantuk (Price and Wilson, 2005).

2.1.3.1 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 1

Pada diabetes tipe 1, penyebab utamanya adalah peran dari insulin yang tidak normal. Banyak terjadi katabolisme, dimana terjadi pemecahan energi dari simpanan dan jaringan. Kekurangan insulin menyebabkan timbulnya sekresi

glukagon akan meningkat, kemungkinan disebabkan karena stres yang menimbulkan peningkatan aktivitas *symphto-adrenal*, kemudian produksi gula di hati juga meningkat. Hal ini menyebabkan pasokan substrat asam amino untuk glukoneogenesis meningkat karena terdapat pemecahan pada protein jaringan. Pemecahan ini terjadi terutama pada otot skeletal (Frayn, 2003).

Pemakaian glukosa pada jaringan secara normal diaktivasi oleh insulin, terutama pada otot skeletal. Pada kondisi diabetes tipe 1, untuk pemakaian glukosa menjadi lemah atau ditiadakan. Hal ini diperkuat pula dengan peningkatan ketersediaan dari FFA yang digunakan untuk oksidasi; ini akan menggantikan glukosa sebagai energi oksidatif dengan mekanisme *glucose-fatty acid cycle*. Konsentrasi glukosa pada darah kemudian akan meningkat drastis (Frayn, 2003).

Perubahan konsentrasi gula darah seseorang pada saat mengkonsumsi glukosa atau karbohidrat secara berlebihan, dikatakan toleransi glukosa rendah, yang kemudian keadaan ini akan dipakai untuk diagnosis pada diabetes mellitus, sesuai dengan pedoman diagnosis yang ada (Frayn, 2003). Pada (Tabel 2.1.) ditunjukkan kadar glukosa darah sewaktu dan puasa untuk diagnosis diabetes mellitus.

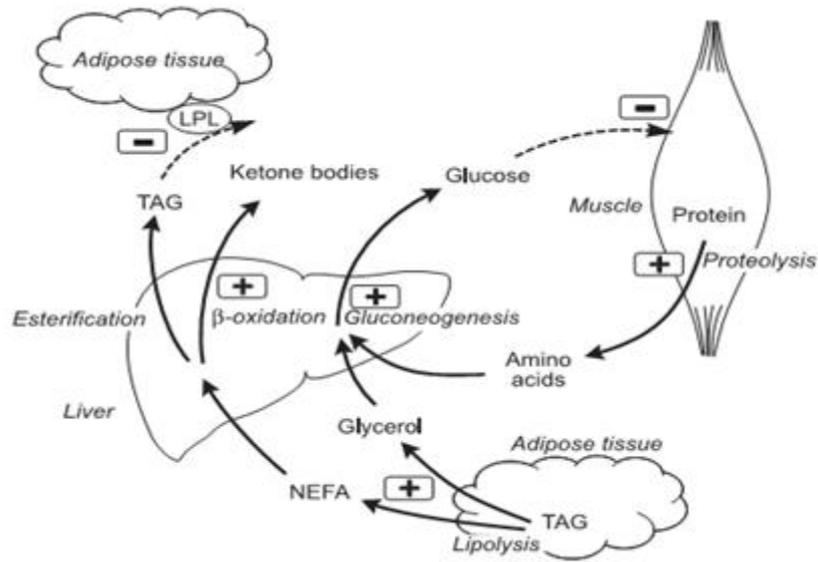
Keadaan ini akan memacu terjadinya hiperosmolaritas urin, sehingga lebih banyak air yang keluar dari tubuh, keadaan ini disebut *osmotic dieresis*. Maka dari itu, akan terdapat kandungan gula pada urin yang dihasilkan. Kehilangan air dalam jumlah yang besar akan menyebabkan penderita akan merasa haus (Frayn, 2003).

Tabel 2.1 Diagnosis Diabetes Mellitus (mg/dL).

		Bukan diabetes mellitus	Belum pasti diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma Vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	99-199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma Vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

(PERKENI, 2006)

Kekurangan insulin akan mendorong pelepasan asam lemak yang tidak teresterifikasi dari jaringan adiposa secara tidak terkendali, dan juga penurunan aktivasi dari lipoprotein lipase pada jaringan adiposa. Kemudian, adiposa gagal untuk mengambil triasilgliserol dari darah, karena insulin yang membantu pengambilan triasilgliserol kurang. Selain itu kekurangan insulin akan berakibat penurunan pengambilan glukosa darah pada otot juga. Sehingga tubuh mengkatabolisme simpanan lemak sehingga tubuh kehilangan lemak secara drastis. Keadaan ini akan menyebabkan peningkatan oksidasi asam lemak dan produksi keton tubuh pada hati. Kemudian akan terjadi peningkatan keasaman pada darah (pH tubuh akan menurun sekitar 7,1), keadaan ini dikenal sebagai ketoasidosis diabetes. Katabolisme juga terjadi pada jaringan protein sehingga banyak asam amino yang akan terlepas dan kemudian menjadi substrat pembentukan glukosa (glukoneogenesis). Sehingga semakin banyak glukosa yang bebas dalam tubuh (Frayn, 2003).



Gambar 2.1 Metabolisme Diabetes Tipe 1 yang tidak mendapatkan pengobatan. Jalur yang mengalami peningkatan metabolisme karena kekurangan insulin ditandai dengan “+”, jalur yang terhambat (terutama *uptake* glukosa oleh jaringan yang sensitive terhadap insulin) ditandai dengan “-”. LPL, lipoprotein lipase; NEFA, non-esterified fatty acid; TAG, triacylglycerol (Fraysn, 2003).

2.1.3.2 Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dari faktor genetik yang berhubungan dengan kekurangan sekresi insulin, insulin resisten, dan faktor lingkungan (obesitas, kurang olahraga, dan stres pada lanjut usia). Sebagian penderita diabetes mellitus secara cepat meluas karena terjadinya perubahan gaya hidup (Kaku, 2010).

Pada umumnya, kadar glukosa darah yang normal adalah hasil pengendalian dari sekresi insulin dan efikasi kerja insulin. Insulin adalah hormon untuk metabolisme glukosa darah. Pada keadaan hiperglikemia, insulin adalah hormon yang memegang peranan penting. Selama berpuasa, sebagian besar glukosa dihasilkan oleh hati, dan separuhnya digunakan untuk metabolisme glukosa di otak. Hal ini menyebabkan pengambilan glukosa dari jaringan,

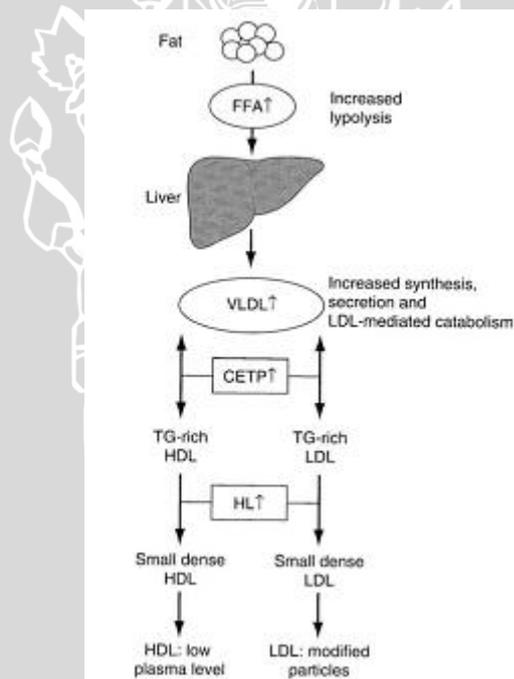
terutama pada otot dan sebagian kecil pada jaringan lemak. Dalam situasi ini kadar insulin rendah, dan tidak memiliki efek yang cukup besar pada pengambilan glukosa otot. Pada keadaan normal, hati mampu meningkatkan produksi glukosa 4 kali lebih besar atau lebih, dan memiliki efek yang besar dari rendahnya kadar insulin untuk mengendalikan produksi glukosa hati (Goldstein and Dirk, 2008).

Pankreas normal mampu beradaptasi terhadap perubahan kerja insulin, penurunan kerja insulin berhubungan dengan peningkatan regulasi dari sekresi insulin. Pada sel β pankreas mampu menghalangi perkembangan dari resistensi insulin yang akan menggambarkan hubungan antara fungsi normal dari sel β pankreas dengan sensitifitas insulin. Saat adaptasi dari sel β tidak mencukupi maka orang tersebut akan mengalami toleransi glukosa yang rendah atau diabetes mellitus tipe 2 (Goldstein and Dirk, 2008).

Pada penderita diabetes mellitus tipe 2, kadar glukosa plasma meningkat dan berakibat plasma insulin menurun. Meskipun akan meningkat setelah makan, akan tetapi pada penderita diabetes mellitus tipe 2 keadaannya tidak normal. Fase pertama sekresi hampir hilang secara keseluruhan. Penurunan sekresi insulin ini terjadi pula pada keadaan normal, akan tetapi pada penderita diabetes mellitus tipe 2 penurunan terjadi hingga batas yang paling rendah. Keadaan ini dapat dipengaruhi juga oleh faktor genetik. Penurunan sekresi insulin mengindikasikan bahwa tubuh mulai mengalami insulin resisten, maka sejak saat itu pula pankreas mengalami penurunan kemampuan untuk sekresi yang mengakibatkan insulin yang dihasilkan tidak mampu beradaptasi dengan secara normal (Goldstein and Dirk, 2008).

Insulin resisten menggambarkan bahwa sekresi insulin normal yang biasa dikeluarkan tidak mampu untuk memberikan glukosa pada otot skeletal dan penekanan pada produksi glukosa endogen terutama di hati, sehingga menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia. Insulin resisten memiliki kaitan yang erat dengan obesitas dan sindrom metabolik yang terjadi. Sirkulasi hormon, sitokine, dan energi metabolik, seperti halnya asam lemak tidak teresterifikasi yang berasal dari adiposit mengurangi kerja dari insulin (Goldstein and Dirk, 2008).

Insulin resisten adalah kunci utama dari terjadinya dislipidemia pada diabetes mellitus tipe 2. Mekanisme dislipidemia pada diabetes mellitus dapat dilihat pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Mekanisme Dislipidemia Pada Diabetes.

Dengan adanya insulin resisten meningkatkan pengaliran asam lemak dari jaringan adiposa menuju hati, sebagai hasil dari penurunan inhibisi dari hormon *sensitive lipase*. Asam lemak menstimulasi peningkatan produksi dan

sekresi dari *very low density lipoprotein* (VLDL). Peningkatan sekresi VLDL berlanjut pada keadaan postprandial dan bersaing dengan turunan trigliserida teroksidasi pada kilomikron untuk berikatan dengan enzim lipoprotein lipase. Sebagai hasilnya, terjadi penumpukan trigliserida kaya LDL dan HDL (*triglyceride-rich lipoprotein*) dan memperpanjang masa lipemia postprandial (Goldstein and Dirks, 2008).

Lipemia menstimulasi peningkatan lemak transfer via *cholesterol ester transfer protein* (CETP) untuk berubah menjadi trigliserida kaya LDL dan trigliserida kaya HDL. Kandungan HDL dalam TG akan semakin kaya dan menjadi substrat untuk *hepatic lipase* (HL), dimana akan akan menghidrolisis TG sehingga terbentuk *small dense* LDL dan *small dense* HDL. *Small dense* HDL lebih cepat dikatabolisme daripada HDL yang lain, menyebabkan konsentrasi HDL pada plasma lebih rendah dari keadaan normal. Kadar kolesterol HDL yang rendah adalah prediktor kuat risiko vaskular pada diabetes. Selain itu, *small dense* HDL tidak dapat membawa kolesterol dari jaringan dan mengirimkan ke hati seperti sebagian besar HDL yang lain (Goldstein and Dirks, 2008).

Kekurangan insulin juga dapat mengakibatkan pelepasan asam lemak yang tidak teresterifikasi dari jaringan adiposa secara tidak terkontrol, dan juga penurunan aktivasi dari lipoprotein lipase pada jaringan adiposa. Kemudian, adiposa gagal untuk mengambil triasilgliserol dari darah dan kehilangan lemak secara drastis pada penyimpanan lemak. Sehingga kadar TG dalam darah mengalami peningkatan (Frayn, 2003). Ketidaknormalan kadar lemak darah (HDL, LDL, TG) biasa disebut dislipidemia (Frayn, 2003; Pejic and Daniel, 2006; Yuan *et al.*, 2007; Goldstein and Dirks, 2008).

2.2. Triglicerida

Sebagian besar lemak dan minyak alam terdiri atas 98-99% triglicerida. Triglicerida adalah ester gliserol, suatu alkohol trihidrat dan asam lemak yang tepatnya disebut triasilgliserol (Almatsier, 2003). Sifat fisik triglicerida ditentukan oleh proporsi dan stuktur kimia asam lemak yang membentuknya. Rute utama pencernaan triglicerida adalah hidrolisis menjadi asam lemak dan 2-monoasilgliserol di dalam lumen usus (Marks, 2000). Apabila kadar triglicerida dalam tubuh lebih tinggi dari keadaan normal (hipertriglicerida), bisa dikatakan bahwa tubuh sedang mengalami dislipidemia. Hipertrigliceridemia adalah bentuk yang sering ditemui pada penderita dislipidemia (Betteridge and Khan, 1995)

2.2.1 Pembentukan TG dalam tubuh

Triglicerida dibentuk melalui jalur yang memiliki zat antara asam dan fosfatidat di hati dan jaringan adiposa. Asam fosfatidat adalah salah satu perkursor gliserol lipid yang dijumpai pada membran sel dan lipoprotein darah (Marks, 2000).

Di hati, triglicerida gliserol 3-fosfat dihasilkan dari fosforilasi gliserol oleh gliserol kinase atau dari reproduksi dihidroksiaseton fosfat yang berasal dari glikolisis. Sumber gliserol-3-fosfat, yang menyediakan gugus gliserol untuk sintesis triglicerida. Jaringan adiposa tidak memiliki gliserol kinase dan dapat menghasilkan gliserol fosfat hanya dari glukosa melalui hidroksiaseton fosfat. Dengan demikian jaringan adiposa hanya dapat menyimpan asam lemak apabila terjadi pengaktifan glikolisis yaitu dalam rasa kenyang (Marks, 2000).

Pada jaringan adiposa dan hati, triglicerida dibentuk melalui suatu jalur dimana gliserol-3-fosfat bereaksi dengan asil lemak ko-A untuk membentuk asam

fosfatidat. Defosforilasi asam fosfatidat menghasilkan diasil gliserol untuk membentuk trigliserida (Marks, 2000).

Trigliserida yang dibentuk dalam retikulum endoplasma halus di hati, berikatan dengan kolesterol, fosfolipid, dan protein (disintesis di retikulum endoplasma kasar) membentuk VLDL. Protein utama pada VLDL adalah apoB-100. ApoB-100 dikode oleh gen yang sama dengan gen yang mengkode apoB-48 pada kilomikron, tapi berukuran lebih panjang. Terdapat satu molekul apoB-100 panjang yang melilit pada setiap VLDL. Di usus penyuntingan RNA menghasilkan mRNA yang lebih pendek sehingga protein yang dihasilkan adalah protein yang lebih pendek (Marks, 2000).

VLDL diolah dalam kompleks golgi dan dieksresikan ke dalam darah oleh hati. Residu asam lemak dari trigliserida akhirnya disimpan dalam trigliserida jaringan adiposa (Marks, 2000).

2.2.2. Hipertrigliseridemia

Hipertrigliseridemia adalah plasma trigliserida puasa yang meningkat, biasanya di atas 95th persentil untuk usia dan jenis kelamin, walaupun penambahan kelainan lipoprotein secara kualitatif maupun kuantitatif juga ditemukan. Peningkatan konsentrasi plasma trigliserida berkontribusi untuk meningkatkan risiko kardiovaskular, baik secara langsung dan peningkatan “*keep bad company*” yang terkait dengan faktor risiko seperti obesitas, sindroma metabolik, proinflamator, dan diabetes tipe 2 (Yuan *et al.*, 2007).

2.2.2.1 Patofisiologi Hipertrigliseridemia

Trigliserida yang berasal dari makanan (juga dikenal sebagai triasilgliserol) diserap oleh usus kecil, disekresikan ke dalam sistem getah bening, dan masuk ke sirkulasi sistemik sebagai kilomikron melalui saluran toraks. Otot dan jaringan adiposa melepaskan beberapa trigliserida dari kilomikron dan sisa kilomikron diambil oleh hati dan dimetabolisme menjadi lipoprotein kaya kolesterol. Meskipun sebagian besar trigliserida ditemukan dalam darah diserap dari usus kecil, hati memproduksi dan mengeluarkan trigliserida dalam jumlah yang sedikit. Apolipoprotein adalah protein yang terkait dengan lipid yang membantu, transportasi pembentukan, dan metabolisme. Kerusakan pada salah satu struktur protein atau enzim yang berinteraksi dengannya dapat mengakibatkan klinis dislipidemia (Pejic and Daniel, 2006).

2.2.2.2 Klasifikasi Hipertrigliseridemia

Hipertrigliseridemia dapat dibagi menjadi 2 berdasarkan etiologinya, yaitu hipertrigliseridemia primer dan hipertrigliseridemia sekunder. Di era *post genome* ini, sistem klasifikasi untuk gangguan trigliserida harus berdasarkan diagnosa molekuler, tetapi dasar molekuler untuk hipertrigliserida primer telah ditemukan kurang dari 5% kasus dan untuk hipertrigliserida sekunder, tidak ada kelemahan komponen genetik yang dapat direproduksi (Yuan *et al.*, 2007).

Hipertrigliserida primer disebut juga *familial hypertriglyceridemia*. *Familial hypertriglyceridemia* dihubungkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, obesitas, insulin resisten, hipertensi, dan *hiperuricemia* (Yuan *et al.*, 2007).

Fredrickson membagi skema klasifikasi dislipidemia menjadi berbagai beberapa kategori. Trigliserida tinggi adalah komponen dari masing-masing dislipidemia kecuali Fredrickson tipe IIa (*hiperkolesterol familial-kolesterolemia*). Di Amerika Serikat, 2 tipe dislipidemia yang paling umum adalah Fredrickson tipe IIb (familial dikombinasikan hiperlipidemia) dan tipe IV (familial hipertrigliseridemia). Bersama-sama, 2 *dyslipidemias account* untuk 85% dari dislipidemia familial (Pejic and Daniel, 2006).

Tabel 2.2 Klasifikasi Dislipidemia Fredrickson. “+” adalah dari ringan ke sedang, “++” adalah dari sedang ke parah.

Tipe	Peningkatan Lipoprotein	Kadar Kolesterol Total	Kadar Trigliserida	Frekuensi Relatif
I	CM*	Normal	++	<1%
IIa (FHC)	LDL	++	Normal	10%
IIb (FCH)	LDL/VLDL	++	+	40%
III	IDL	+	+	<1%
IV (FHT)	VLDL	Normal sampai +	++	45%
V	CM VLDL	+	++	5%

(Pejic and Daniel, 2006)

Berbeda dengan hipertrigliseridemia primer, ada banyak penyebab hipertrigliseridemia sekunder. Penyebab hipertrigliseridemia sekunder termasuk kondisi medis seperti diabetes mellitus, *hypothyroidism*, obesitas, dan *nephrotic sindrom*. Selain itu, obat-obatan tertentu, diet karbohidrat tinggi, dan alkohol dapat menyebabkan atau memperburuk hipertrigliseridemia. Banyak ditemukan, hipertrigliseridemia adalah hasil dari faktor kombinasi. Sebagai contoh, pasien mungkin ditemukan memiliki dislipidemia dikombinasikan keluarga, obesitas, dan konsumsi alkohol tinggi (Pejic and Daniel, 2006).

2.3. Penatalaksanaan Diabetes Mellitus dan Dislipidemia

2.3.1 Penatalaksanaan Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus adalah sebuah penyakit metabolik yang etiologinya heterogen (WHO, 2011). Maka dari itu penatalaksanaan diabetes mellitus terdiri dari 4 pilar, yaitu 1) edukasi, 2) terapi gizi medis, 3) Latihan jasmani, 4) Intervensi farmakologis (PERKENI, 2011).

Pengelolaan DM dimulai dengan pengaturan makan dan latihan jasmani selama beberapa waktu (2-4 minggu). Apabila kadar glukosa darah belum mencapai sasaran, dilakukan intervensi farmakologis dengan obat hipoglikemik oral (OHO) dan atau suntikan insulin. Pada keadaan tertentu, OHO dapat segera diberikan secara tunggal atau langsung kombinasi, sesuai indikasi. Dalam keadaan dekompensasi metabolik berat, misalnya ketoasidosis, stres berat, berat badan yang menurun dengan cepat, dan adanya ketonuria, insulin dapat segera diberikan (PERKENI, 2011).

2.3.1.1 Edukasi

Diabetes tipe 2 umumnya terjadi pada saat pola gaya hidup dan perilaku telah terbentuk dengan mapan. Untuk mencapai keberhasilan perubahan perilaku, dibutuhkan edukasi yang komprehensif dan upaya peningkatan motivasi. Pengetahuan tentang pemantauan glukosa darah mandiri, tanda dan gejala hipoglikemia serta cara mengatasinya harus diberikan kepada pasien. Pemantauan kadar glukosa darah dapat dilakukan secara mandiri, setelah mendapat pelatihan khusus (PERKENI, 2011).

2.3.1.2 Terapi Gizi Medis

Terapi Gizi Medis merupakan bagian dari penatalaksanaan diabetes secara total. Kunci keberhasilan terapi gizi medis adalah keterlibatan secara menyeluruh dari anggota tim (dokter, ahli gizi, petugas kesehatan yang lain serta pasien dan keluarganya) (PERKENI, 2011).

Prinsip pengaturan makan pada penyandang diabetes hampir sama dengan anjuran makan untuk masyarakat umum yaitu makanan yang seimbang dan sesuai dengan kebutuhan energi dan zat gizi masing-masing individu. Pada penyandang diabetes perlu ditekankan pentingnya keteraturan makan dalam hal jadwal makan, jenis, dan jumlah makanan, terutama pada mereka yang menggunakan obat penurun glukosa darah atau insulin (PERKENI, 2011).

Tujuan diet diabetes mellitus adalah membantu pasien memperbaiki kebiasaan makan dan olahraga untuk mendapatkan kontrol metabolik yang lebih baik, dengan cara:

- 1) Mempertahankan kadar glukosa darah supaya mendekati normal dengan menyeimbangkan asupan makan dengan insulin, obat penurun glukosa oral atau aktifitas fisik.
- 2) Mencapai dan mempertahankan kadar lipid serum normal.
- 3) Memberi cukup energi untuk mempertahankan atau mencapai berat badan normal.
- 4) Menghindari atau menangani komplikasi akut pasien yang menggunakan insulin seperti hipoglikemi, komplikasi jangka pendek, dan jangka lama serta masalah yang berhubungan dengan latihan jasmani.
- 5) Meningkatkan derajat kesehatan secara keseluruhan melalui gizi yang optimal (Almatsier, 2010)

Syarat-syarat diet diabetes mellitus adalah:

Energi cukup untuk mencapai dan mempertahankan berat badan normal. Kebutuhan energi ditentukan dengan memperhitungkan kebutuhan untuk metabolisme basal sebesar 25-30 kkal/ Kg BB normal, ditambah untuk kebutuhan fisik (faktor aktifitas) dan keadaan khusus (faktor stress, usia, berat badan aktual dan status gizi). Makanan dibagi dalam 3 porsi besar, yaitu makan pagi (20%), siang (30%), dan sore (25%), serta 2-3 porsi kecil untuk selingan (masing-masing 10-15%).

- 1) Kebutuhan protein penderita diabetes tanpa komplikasi, yaitu 10-15% dari kebutuhan energi total.
- 2) Kebutuhan lemak sedang, yaitu 20-25% dari kebutuhan total dalam bentuk <10% dari kebutuhan energi total berasal dari lemak jenuh, 10% dari lemak tidak jenuh ganda, dan sisanya lemak tidak jenuh tunggal. Asupan kolesterol makanan dibatasi, yaitu ≤ 300 mg per hari
- 3) Kebutuhan karbohidrat adalah sisa dari kebutuhan energi total, yaitu 60-70%.
- 4) Penggunaan gula murni dalam minuman dan makanan tidak diperbolehkan kecuali dalam jumlah sedikit biasanya sebagai bumbu. Bila kadar glukosa darah sudah terkendali, diperbolehkan mengonsumsi gula murni sampai 5 % dari kebutuhan energi total.
- 5) Penggunaan gula elternatif dalam jumlah terbatas.
- 6) Asupan serat dianjurkan 25g/ hari dengan mengutamakan serat larut air yang terdapat dalam sayur dan buah.

- 7) Pasien DM dengan tekanan darah normal diperbolehkan untuk mengonsumsi natrium dalam bentuk garam dapur seperti orang sehat, yaitu 3000mg/ hari.
- 8) Cukup vitamin dan mineral. (Almatsier, 2010).

Bahan makanan yang dianjurkan untuk pasien diabetes mellitus adalah sebagai berikut :

- 1) Sumber karbohidrat kompleks, seperti nasi, roti, kentang, singkong dan sagu.
- 2) Sumber protein rendah lemak, seperti ikan, ayam tanpa kulit, susu skim, tempe, tahu dan kacang-kacangan.
- 3) Sumber lemak dalam jumlah terbatas, yaitu lemak yang mudah dicerna. Makanan terutama diolah dengan cara dipanggang, disetup, dikukus, direbus, dan dibakar (Almatsier, 2010).

Bahan makanan yang tidak dianjurkan/ dibatasi/ dihindari untuk diet diabetes mellitus adalah:

- 1) Mengandung banyak gula sederhana, seperti:
 - a. Gula pasir, gula jawa.
 - b. Sirop, *jam*, jelly, buah-buahan yang diawetkan dengan gula, susu kental manis, minuman botol ringan, dan es krim.
 - c. Kue-kue manis, cake dodol dan tarcis.
- 2) Mengandung banyak lemak, seperti cake, makan siap saji (*fast food*), goreng-gorengan.
- 3) Mengandung banyak natrium, seperti: ikan asin, telur asin, makanan yang diawetkan (Almatsier, 2010).

2.3.1.3 Latihan jasmani

Kegiatan jasmani sehari-hari dan latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama kurang lebih 30 menit), merupakan salah satu pilar dalam pengelolaan diabetes mellitus tipe 2. Latihan jasmani selain untuk menjaga kebugaran juga dapat menurunkan berat badan dan memperbaiki sensitivitas insulin, sehingga akan memperbaiki kendali glukosa darah. Latihan jasmani yang dianjurkan berupa latihan jasmani yang bersifat aerobik seperti jalan kaki, bersepeda santai, *jogging*, dan berenang. Latihan jasmani sebaiknya disesuaikan dengan umur dan status kebugaran jasmani (PERKENI, 2011).

Untuk mereka yang relatif sehat, intensitas latihan jasmani bisa ditingkatkan, sementara yang sudah mendapat komplikasi diabetes dapat dikurangi. Hindarkan kebiasaan hidup yang kurang gerak atau bermalas-malasan (PERKENI, 2011).

2.3.1.4 Terapi farmakologis

Terapi farmakologis diberikan bersama dengan pengaturan makan dan latihan jasmani (gaya hidup sehat). Terapi farmakologis terdiri dari obat oral dan bentuk suntikan.

1. Obat hipoglikemik oral

Berdasarkan cara kerjanya, OHO dibagi menjadi 5 golongan:

- a. Pemicu sekresi insulin (*insulin secretagogue*): sulfonilurea dan glinid.
- b. Peningkat sensitivitas terhadap insulin: metformin dan tiazolidindion.
- c. Penghambat glukoneogenesis (metformin).
- d. Penghambat absorpsi glukosa: penghambat glukosidase alfa.
- e. DPP-IV inhibitor (PERKENI, 2011).

2. Suntikan

1. Insulin

Defisiensi insulin mungkin berupa defisiensi insulin basal, insulin prandial atau keduanya. Defisiensi insulin basal menyebabkan timbulnya hiperglikemia pada keadaan puasa, sedangkan defisiensi insulin prandial akan menimbulkan hiperglikemia setelah makan (PERKENI, 2011).

Terapi insulin untuk substitusi ditujukan untuk melakukan koreksi terhadap defisiensi yang terjadi. Sasaran pertama terapi hiperglikemia adalah mengendalikan glukosa darah basal (puasa, sebelum makan). Hal ini dapat dicapai dengan terapi oral maupun insulin. Insulin yang dipergunakan untuk mencapai sasaran glukosa darah basal adalah insulin basal (insulin kerja sedang atau panjang). Terapi insulin tunggal atau kombinasi disesuaikan dengan kebutuhan pasien dan respons individu, yang dinilai dari hasil pemeriksaan kadar glukosa darah harian (PERKENI, 2011).

2. Agonis GLP-1/incretin mimetic

Pengobatan dengan dasar peningkatan GLP-1 merupakan pendekatan baru untuk pengobatan diabetes mellitus. Agonis GLP-1 dapat bekerja sebagai perangsang pelepasan insulin yang tidak menimbulkan hipoglikemia ataupun peningkatan berat badan yang biasanya terjadi pada pengobatan dengan insulin ataupun sulfonilurea. Agonis GLP-1 bahkan mungkin menurunkan berat badan (PERKENI, 2011).

Efek agonis GLP-1 yang lain adalah menghambat pelepasan glukagon yang diketahui berperan pada proses glukoneogenesis. Pada percobaan binatang, obat ini terbukti memperbaiki cadangan sel beta pankreas. Efek

samping yang timbul pada pemberian obat ini antara lain rasa sebah dan muntah (PERKENI, 2011).

Penemuan terbaru, selain terapi farmakologi dan OHO, terdapat zat aktif lainnya, yaitu *Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer* (MHCP) yang memiliki efek sebagai tiruan dari insulin, dapat membantu autofosforilasi dari reseptor insulin dan dapat menghambat *protein tyrosine phosphatase 1* (PTP-1), yang menonaktifkan reseptor insulin pada adiposa (Kannappan *et al.*, 2006).

2.3.2 Penatalaksanaan Dislipidemia

Dislipidemia adalah sebuah keadaan dimana terjadi kesalahan dalam metabolisme lipoprotein, termasuk kelebihan produksi lipoprotein dan defisiensi. Hal ini bisa merupakan manifestasi dari 1 atau lebih meliputi: peningkatan total kolesterol, *low density lipoprotein cholesterol* (LDL) dan level trigliserida (hipertrigliseridemia) atau penurunan *high density lipoprotein cholesterol* (HDL) (Goldberg, 2006).

2.3.2.1 Tujuan Diet Dislipidemia

Tujuan pemberian diet dislipidemia adalah:

1. Menurunkan berat badan bila kegemukan.
2. Mengubah jenis dan asupan lemak makanan.
3. Menurunkan asupan kolesterol makanan.
4. Meningkatkan asupan karbohidrat kompleks dan menurunkan asupan karbohidrat sederhana (Almatsier, 2010).

2.3.2.2 Syarat Diet Dislipidemia

Syarat diet dislipidemia adalah:

1. Energi diberikan sesuai dengan kebutuhan pasien menurut berat badan dan aktifitas fisiknya.
2. Lemak cukup 20%-30% total kebutuhan energi, diutamakan lemak tak jenuh.
3. Protein cukup yaitu 10%-20% dari kebutuhan energi total. Sumber protein hewani diutamakan ikan yang banyak menggunakan lemak omega 3. Sumber protein nabati lebih dianjurkan.
4. Karbohidrat sedang yaitu 50%-60% dari kebutuhan energi total.
5. Serat tinggi, 25-20 g/hari. Terutama serat larut air yang banyak terdapat dalam apel dan kacang-kacangan.
6. Vitamin dan mineral cukup.
7. Bentuk makanan sesuai dengan keadaan pasien (Almatsier, 2010).

2.4. Methyl Hydroxyl Chalcone Polymer (MHCP)

2.4.1. Mekanisme MHCP

Mekanisme yang dipengaruhi oleh MHCP pada diabetes melingkupi fosforilasi reseptor insulin, *glucose uptake*, sintesis glikogen. Analisis pada insulin reseptor menggambarkan bahwa reseptor tersebut terfosforilasi sejak terpapar oleh MHCP (Taylor *et al.*, 2001).

Pada fosforilasi reseptor insulin, MHCP mampu mengaktifasi kinase yang menghasilkan autofosforilasi pada reseptor (Radosevich *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2001). Pada penelitian yang dilakukan oleh Taylor *et al.*, (2001) MHCP mampu untuk *uptake* glukosa pada jaringan adiposit dan hal tersebut dapat

menyebabkan terjadinya fase *lag* pada jaringan seluler terhadap MHCP. Dan juga hal tersebut dapat terus menerus terjadi sampai selama 60 menit pertama setelah perlakuan (Taylor *et al.*, 2001).

Adiposit dapat berkaitan erat dengan produksi glikogen setelah pemberian MHCP seperti halnya dengan uptake glukosa. Inhibisi pada *glycogen synthesis phosphatase* GTP-3, PTP-1 dan aktifitas potensial fosfatase yang lain akan menggambarkan regulasi dari signal MHCP yang meniru sifat dari insulin dan akan mengakibatkan stimulasi produksi glikogen (Taylor *et al.*, 2001). MHCP terkandung dalam kayu manis (Bailey and Day, 1989; Radosevich *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2001; Khan *et al.*, 2003; Qin *et al.*, 2003; Kannappan *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2006; Mang *et al.*, 2006; Ping *et al.*, 2010).

2.5. Kayu manis (*Cinnamomum burmanii*)

Salah satu rempah-rempah yang banyak ditemukan di Indonesia dan telah digunakan sejak dulu sebagai bumbu masak serta ramuan obat herbal tradisional. Kayu manis ditemukan memiliki zat yang berguna untuk kesehatan, kulit dari kayu manis dapat digunakan sebagai obat anti diare, kejang perut, dan untuk mengurangi sekresi pada usus. Pada kulit kayu manis, mengandung pati, lendir, kalsium oksalat, lemak, kulit samak dan zat-zat (sinanilaldehid, feladren), sedangkan pada akarnya mengandung gula, manit, asparagin, glisirizin, dammar dan kalsium-oksalat (Syukur and Hernani, 2002). Selain zat-zat tersebut kayu manis juga mengandung MHCP yang diketahui berfungsi untuk diabetes mellitus (Bailey and Day, 1989; Khan *et al.*, 2003; Taylor *et al.*, 2001).

Konsumsi kayu manis di Indonesia hanya terbatas untuk obat-obatan, kuliner seperti makanan, minuman, es, sarapan pagi. Selain itu kayu manis

organik di Indonesia diekspor untuk dipakai menjadi bahan baku industri (Nursyirwan, 1999).

2.5.1. Klasifikasi Kayu Manis

Kingdom: *Plantae* (Tumbuhan)

Subkingdom: *Tracheobionta* (Tumbuhan berpembuluh)

Super Divisi: *Spermatophyta* (Menghasilkan biji)

Divisi: *Magnoliophyta* (Tumbuhan berbunga)

Kelas: *Magnoliopsida* (berkeping dua / dikotil)

Sub Kelas: *Magnoliidae*

Ordo: *Lurales*

Famili: *Lauraceae*

Genus: *Cinnamomum*

Spesies: *Cinnamomum burmannii* (Agustine and Budi, 2008)



Gambar 2.3 Kayu Manis (*Cinnamomum burmannii*)

2.5.2. Kandungan Kayu Manis

Kulit kayu manis kering yang bermutu baik pada umumnya mengandung minyak atsiri, pati getah, resin, "fixed oil", tannin, selulosa, zat warna, kalium oksalat dan mineral. Komposisi mineral dan vitamin dalam 100 g kulit kering kayu manis disajikan pada Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Komposisi mineral dan vitamin dalam 100 g kulit kering kayu manis

Komponen	Jumlah	Komponen	Jumlah
Air (g)	9.5	Magnesium (mg)	56
Energi (Kkal)	355	Fosfor (mg)	61
Protein (g)	3.9	Kalium (mg)	500
Lemak (g)	3.2	Natrium (mg)	26
Total Karbohidrat (g)	79.9	Seng (mg)	2
Serat (g)	24.4	Asam askorbat	28
Abu (g)	3.6	Niasin (mg)	1
Kalsium (g)	1228	Vit A (IU)	260
Besi (g)	38	Vitamin lain	-

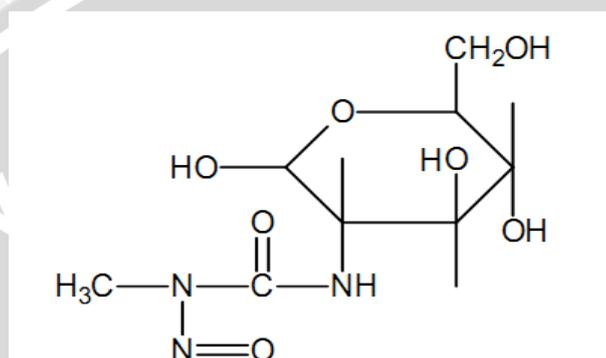
(Farrel, 1985 dalam dalam Solehudin, 2001)

Wijesekera (1974) menganalisa komposisi kayu manis dilihat dari minyak yang didapatkan dengan teknik penyulingan langsung adalah Sinamaldehyd 74 %, Eugenol 8,8 %, Sinamil asetat 5,1 %, Linalool 2,3 %, 1,8-sineol 1,65%, Kariofilen 1,35%, p-simen 0,2%, Kuminaldehyd 0,25%, α terpinon 0,4%, α -humilen 0,2%, α -pinen 0,2% dan beberapa dengan senyawa yang lain (kamfor, asetoeugenol, piperiton, geraniol, safrol, sinamil alkohol) (Wijesekera, 1974 dalam Solehudin, 2001).

2.6. Streptozotosin

Streptozotosin (STZ) atau 2-deoksi-2-[3-(metil-3-nitrosoureido)-D-glukopiranos] diperoleh dari *Streptomyces achromogenes* dapat digunakan untuk menginduksi baik DM tipe 1 maupun tipe 2 pada hewan uji (Bonner-Weir *et al.*, 1981; Szkudelski, 2001, Jackerott *et al.*, 2006; Tormo *et al.*, 2006, Akpan *et al.*, 1987; Nugroho, 2006). Dosis yang digunakan untuk menginduksi DM tipe 1 untuk intravena adalah 40-60 mg/kg, sedangkan dosis intraperitoneal adalah lebih dari 40 mg/ kg BB. STZ juga dapat diberikan secara berulang, untuk menginduksi DM tipe 1 yang diperantarai aktivasi sistem imun (Jackerott *et al.*, 2006). Sedangkan untuk menginduksi diabetes mellitus tipe 2 streptozotosin diberikan secara intraperitoneal sebesar 60 mg/kg BB (Yavuz *et al.*, 2003). Pada penelitian Kume *et al.*, (2004) tercatat bahwa STZ menginduksi hiperglikemia setelah 36 sampai dengan 48 jam setelah pemberian.

Di lain pihak, sel α dan δ tidak dipengaruhi secara signifikan oleh pemberian streptozotosin sehingga tidak membawa dampak pada perubahan glukagon dan somatostatin. Patofisiologis tersebut identik pada DM tipe II (Bonner-Weir *et al.*, 1981; Szkudelski, 2001; Jackerott *et al.*, 2006; Tormo *et al.*, 2006).



Gambar 2.4 Struktur Kimia Streptozotosin.

Peningkatan defosforilasi ATP akan memacu peningkatan substrat untuk enzim *xantin oksidase* (sel β pankreas mempunyai aktivitas tinggi terhadap enzim ini), lebih lanjut meningkatkan produksi asam urat. *Xantin oksidase* mengkatalisis reaksi pembentukan anion superoksida aktif. Dari pembangkitan anion superoksida, terbentuk hidrogen peroksida dan radikal superoksida. NO dan oksigen reaktif tersebut adalah penyebab utama kerusakan sel β pankreas (Akpan *et al.*, 1987; Szkudelski, 2001).

Kerusakan DNA akibat STZ dapat mengaktivasi poli ADP-ribosilasi yang kemudian mengakibatkan penekanan NAD^+ seluler, selanjutnya penurunan jumlah ATP, dan akhirnya terjadi penghambatan sekresi dan sintesis insulin. Selain itu, kalsium berlebih yang kemungkinan dapat menginduksi nekrosis, tidak mempunyai peran yang signifikan pada nekrosis yang diinduksi STZ (Akpan *et al.*, 1987; Szkudelski, 2001).

2.7. Kayu Manis Terhadap Kadar TG

Kayu manis mengandung MHCP, senyawa aktif yang dapat berfungsi sebagai *mimetic* insulin. Mekanisme yang dipengaruhi oleh MHCP melingkupi fosforilasi receptor insulin, *glucose uptake*, sintesis glikogen (Radosevich *et al.*, 1998; Taylor *et al.*, 2001).

Pada keadaan diabetes mellitus tubuh akan mengalami insulin resisten (Price and Wilson, 2005; Holt and Kumar, 2010; Anderson and Garner, 2000). Kekurangan insulin akan mendorong pelepasan asam lemak yang tidak ter-esterifikasi dari jaringan adiposa secara tidak terkendali, dan juga penurunan aktivasi dari lipoprotein lipase pada jaringan adiposa. Kemudian, adiposa gagal untuk mengambil triasilgliserol dari darah, dan kehilangan lemak secara drastis pada penyimpanan lemak (Frayn, 2003). Sehingga kadar lipid dalam darah akan menjadi tidak normal (dislipidemia). Keadaan dislipidemia pada diabetes mellitus meliputi *hypertriglyceridemia*, penurunan jumlah HDL dan peningkatan konsentrasi LDL (Goldberg, 2006; Mooradian, 2005). Pada keadaan tersebut kadar TG dalam darah akan meningkat melebihi batas normal kemampuan tubuh (Yuan *et al.*, 2007).

Kandungan MHCP akan menurunkan resistensi insulin pada penderita diabetes mellitus. Penurunan resistensi insulin akan membantu mengendalikan pelepasan asam lemak yang tidak ter-esterifikasi dari jaringan adiposa, dan juga peningkatan aktivasi dari lipoprotein lipase pada jaringan adipose. Sehingga adipose dapat mengambil triasilgliserol dari darah, dan kadar TG dalam darah akan mengalami penurunan (Khan *et al.*, 2003; Qin *et al.*, 2003).