

Obesitas sentral, sindroma metabolik dan diabetes melitus tipe dua

Pusparini*

ABSTRAK

Sudah diketahui secara luas bahwa seseorang dengan obesitas mempunyai risiko tinggi untuk mengalami resistensi insulin dan komplikasi metaboliknya seperti diabetes melitus tipe 2 (T2DM), hipertrigliseridemia, penurunan kolesterol *high density lipoprotein*, hipertensi dan penyakit kardiovaskuler. Akumulasi jaringan adiposa pada bagian tertentu di tubuh seperti di rongga perut menyebabkan peningkatan risiko terjadinya resistensi insulin sampai terjadinya sindroma metabolik. Sindroma metabolik merupakan suatu abnormalitas metabolik yang melibatkan berbagai faktor yang saling berkaitan serta merupakan faktor risiko penyakit jantung koroner yang paling penting pada populasi modern. Pengaturan produksi adipositokin berperan penting pada homeostasis metabolisme glukosa dan lipid. Disregulasi produksi adipositokin pada obesitas sentral terlibat langsung pada patogenesis sindroma metabolik. Penurunan berat badan atau pencegahan peningkatan berat badan merupakan cara terbaik mencegah terjadinya obesitas terutama obesitas sentral yang juga merupakan suatu cara mencegah terjadinya T2DM. Edukasi mengenai komplikasi obesitas dan keterlibatan keluarga dalam pengobatan T2DM sangat penting.

Kata kunci : Obesitas, sentral, sindroma metabolik

*Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti

Korespondensi

dr. Pusparini, Sp.PK
Bagian Patologi Klinik
Fakultas Kedokteran
Universitas Trisakti
Jl.Kyai Tapa No.260 Grogol
Jakarta 11440
Telp.5677231 eks.2404
Email: rini_puspa@gmail.com

Universa Medicina 2007; 26: 195-204

Central obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus

Pusparini*

ABSTRACT

*Department of Clinical Patology
Medical Faculty,
Trisakti University

Correspondence:

dr. Pusparini, Sp.PK
Department of Clinical Patology
Medical Faculty
Trisakti University
Jl.Kyai Tapa No.260
Grogol, Jakarta
Phone. 5677231 ext.2404
Email:
rini_puspa@gmail.com

Universa Medicina 2007; 26: 195-204

It is well recognized that persons with generalized obesity suffer from a high risk of insulin resistance and its metabolic complications, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM), hypertriglyceridemia, low levels of high density lipoprotein cholesterol, hypertension and cardiovascular disease. Accumulation of adipose tissue in a particular anatomical compartment as in abdominal cavity caused an excess risk of insulin resistance until caused metabolic syndrome. Metabolic syndrome, which is defined by a metabolic abnormalities involve a cluster of risk factors of cardiovascular disease is an important risk factor among modern population. Production control of adipocytokine is an important factor of homeostatis glucose and lipid metabolism. Disregulation of adipocytokine production in central obesity has direct pathogenicity of metabolic syndrome. Weight loss or prevention of increased body weight is a good intervention for preventing the obesity, especially central obesity and T2DM. Education about complication of obesity and conscientious involvement by family members is necessary for T2DM treatment.

Keywords: Obesity, central, metabolic syndrome

PENDAHULUAN

Di Eropa prevalensi obesitas (indeks massa tubuh/IMT ≥ 30 kg/m²) pada orang dewasa diperkirakan bervariasi antara 10-20% pada laki-laki dan 10-25% pada wanita. Prevalensi tersebut meningkat sekitar 10-40% pada dekade terakhir di hampir sebagian besar negara Eropa. Berat badan lebih (*overweight*) dengan IMT ≥ 25 kg/m² mencapai 50-70%, terdapat pada sebagian besar negara berkembang.⁽¹⁾ Perkembangan tersebut membawa konsekuensi meningkatnya biaya pemeliharaan kesehatan menjadi sekitar 2-7% yang disebabkan peningkatan populasi obesitas. Di Inggris lebih dari 30.000 kematian terjadi akibat obesitas dan total biaya kesehatan diperkirakan mencapai 480

juta Poundsterling. Obesitas bukan hanya dijumpai pada orang dewasa, tetapi juga dijumpai pada anak-anak. Di Inggris, prevalensi berat badan lebih pada anak meningkat sejak 20 tahun yang lalu dan diperkirakan akan menjadi obesitas dan berat badan lebih pada dewasa muda.⁽¹⁻²⁾

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa obesitas merupakan salah satu dari 10 kondisi yang berisiko di seluruh dunia dan salah satu dari 5 kondisi yang berisiko di negara berkembang.⁽³⁾ Obesitas disebabkan oleh dua faktor yaitu adanya peningkatan asupan makanan dan penurunan pengeluaran energi. Untuk menjaga berat badan yang stabil diperlukan keseimbangan antara energi yang masuk dan energi yang keluar. Hal yang menjadi

masalah adalah bahwa ternyata sangat sulit bagi seseorang untuk mengatur asupan dan pengeluaran energinya. Asupan makanan semakin meningkat karena ketersediaan beragam makanan siap saji yang makin bervariasi, mudah didapat, nikmat dan murah. Di lain sisi aktivitas fisik masyarakat modern menjadi semakin berkurang dan kemajuan teknologi menyebabkan pada saat kerja maupun santai orang semakin mengurangi kegiatan fisik.⁽⁴⁾ Pernyataan obesitas sebagai suatu penyakit masih banyak diperdebatkan, namun tidak diragukan lagi bahwa obesitas adalah stimulator utama untuk terjadinya berbagai penyakit terutama sindroma metabolik, diabetes melitus tipe 2 (T2DM) dan hipertensi. Penyakit tersebut merupakan faktor risiko penting untuk terjadinya penyakit kardiovaskuler. Menurut WHO 40-60% pasien obesitas akan berkembang menjadi T2DM dan memiliki tekanan darah tinggi. Diperkirakan peningkatan populasi obesitas di dunia akan meningkatkan penyakit kardiovaskuler dan merupakan penyebab kematian global terburuk pada abad ke-21.⁽⁴⁾

The International Diabetes Federation (IDF) menyatakan bahwa sindroma metabolik (SM) merupakan pemicu munculnya pandemik global antara T2DM dan penyakit kardiovaskuler. Secara global insidens SM meningkat dengan cepat. Prevalensi SM di dunia adalah 20-25% sedangkan di Indonesia 13,3% dan tidak menutup kemungkinan prevalensi ini akan terus meningkat.⁽⁵⁾

SEJARAH SINDROMA METABOLIK

SM merupakan suatu kumpulan faktor risiko yang terdiri atas obesitas, hipertensi, hiperglikemia puasa dan dislipidemia yang dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya T2DM dan penyakit kardiovaskuler.⁽⁶⁾

Reaven mengemukakan tentang *the role of insulin resistance in human disease* yang

meliputi tiga topik utama yaitu (i) adanya sejumlah tanda-tanda dan gejala sehingga muncul sindroma yang disebut sindroma X. Tanda dan gejala ini termasuk resistensi insulin, intoleransi glukosa, hiperinsulinemia, peningkatan trigliserida, *very low density lipoprotein* (VLDL), penurunan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL), dan hipertensi; (ii) sindroma ini umumnya meliputi resistensi insulin dan komponen lain yang berhubungan dengan resistensi insulin; (iii) dan dapat disimpulkan resistensi terhadap insulin yang menstimulasi asupan glukosa berperan penting pada prediksi kejadian penyakit jantung koroner (PJK).⁽⁷⁾

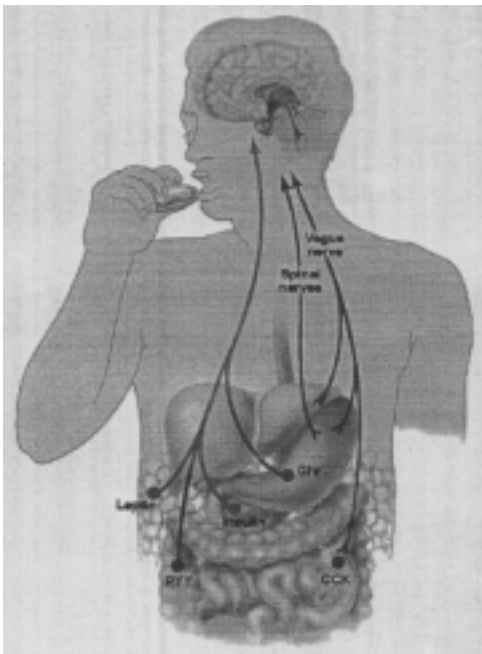
Kaplan mencetuskan *the deadly quartet* yang meliputi obesitas tubuh bagian atas, hipertensi, diabetes, dan hipertrigliseridemia sebagai penyebab sindroma yang berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskuler.⁽⁸⁾ Tahun 1991, Zimmet menyarankan obesitas sentral masuk dalam sindroma dan mengubah nama sindroma X menjadi sindroma resistensi insulin atau *metabolic syndrome* (Mets).⁽⁹⁾ Alberti dan Zimmet atas menyatakan sindroma yang meliputi: (i) gangguan pengaturan glukosa atau diabetes; (ii) resistensi insulin; (iii) hipertensi; (iv) dislipidemia dengan trigliserida plasma $>1,7$ mmol/L dan atau kolesterol HDL $\leq 0,9$ mmol/L pada laki-laki dan ≤ 1 mmol/L pada wanita; (v) obesitas sentral (laki-laki : *waist to hip ratio* $> 0,9$; wanita *waist to hip ratio* $> 0,85$ dan atau *body mass index* (BMI) > 30 kg/m² dan (vi) mikroalbuminuria.⁽⁹⁾

Nilai ambang batas yang digunakan untuk definisi obesitas sebaiknya dihubungkan dengan peningkatan risiko metabolik yang merugikan serta morbiditas dan mortalitas kardiovaskuler. Himpunan studi obesitas Indonesia (HISOBI) telah melakukan studi untuk menentukan nilai ambang BMI dan *waist circumference* (WC) untuk populasi Indonesia. Studi dilakukan di Bandung, Karawang, Semarang, Solo, Medan,

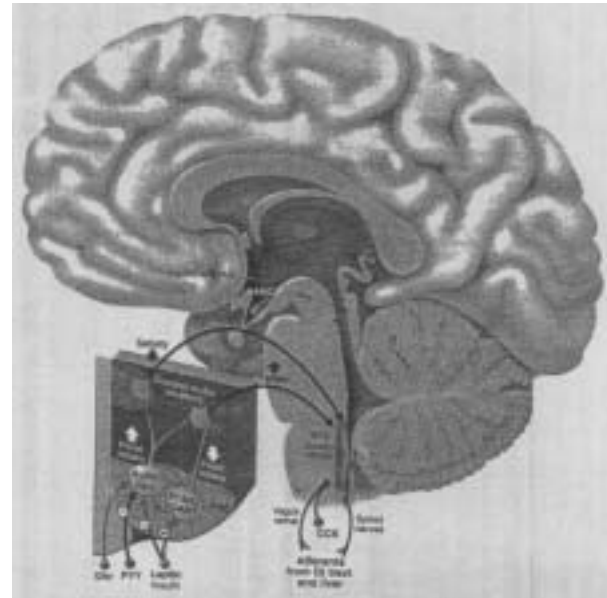
Makasar, dan Jakarta pada 5.978 orang (laki-laki 4.871, wanita 1.107) menunjukkan nilai ambang BMI dan WC untuk wanita 24,9 kg/m² dan 82,5 cm, dan untuk laki-laki 24,9 kg/m² dan 88,7 cm.⁽¹⁰⁾

FISIOLOGI OBESITAS

Penyimpanan lemak yang terdapat di tubuh ternyata bukan merupakan hasil kebiasaan buruk yang bersifat pasif. Adiposa ternyata berperan pada pengaturan proses homeostasis energi, yaitu suatu proses yang membutuhkan keseimbangan antara asupan energi (asupan makanan) dan pengeluaran energi (metabolisme dan aktifitas fisik) serta jumlah cadangan energi dalam tubuh (massa lemak).⁽¹¹⁾ Sistem biologi yang mengatur asupan makanan, mengontrol frekuensi dan jumlah makanan yang dimakan, serta memperbaiki keseimbangan yang terganggu, merupakan masalah yang kompleks dan belum dipahami dengan jelas.⁽¹¹⁾



Gambar 1. Beberapa hormon yang mengatur selera makan⁽¹²⁾



Gambar 2. Pusat pengaturan selera makan⁽¹²⁾

Telah dilaporkan adanya dua hormon peptida yang diproduksi di saluran pencernaan yang diketahui mempengaruhi perilaku makan jangka pendek, sedangkan leptin dan insulin mengatur berat badan dalam jangka waktu hitungan bulan atau tahun (Gambar 1). Terdapat area di otak pada hypothalamus yaitu *arcuate nucleus* yang berperan menggabungkan aktivitas hormon-hormon tersebut di atas, memberikan sinyal kepada tubuh untuk mengatur keseimbangan asupan makanan dan penggunaan energi (Gambar 2).⁽¹²⁾

Arcuate nucleus memiliki dua neuron utama dengan aksi yang berlawanan. Neuron tipe pertama memproduksi neurotransmitter peptida yaitu *neuropeptide Y* (NPY) dan *agouti related peptide* (AgRP), aktivasi neuron ini akan menstimulasi selera makan sambil mereduksi metabolisme. Terdapat neuron lainnya yaitu neuron *proopiomelanocortin* (POMC) / *cocaine and amphetamine regulated transcript* (CART) yang akan melepaskan α *melanocyte stimulating hormone* (α MSH) yang dapat menghambat keinginan untuk makan. Ketika cadangan lemak

dan konsentrasi leptin menurun, neuron NPY dan AgRP diaktivasi dan neuron POMC diinhibisi sehingga terjadi kenaikan berat badan.⁽¹²⁾

Hormon lain yang juga berperan dalam pengaturan berat badan adalah hormon insulin. Reseptor insulin terdapat di seluruh bagian otak. Penelitian lain mengatakan bahwa aksi hormon ini untuk menekan selera makan terjadi secara langsung pada *arcuate nucleus*. Pemberian insulin ke dalam otak dekat *arcuate nucleus* dapat menghambat produksi NPY, yang bekerja menstimulasi selera makan.⁽¹²⁾

FAKTOR PENYEBAB TERJADINYA SM

Sindroma metabolik muncul sebagai akibat dari interaksi antara kerentanan genetik dan pola hidup. Definisi untuk SM berbeda-beda dan masih diperdebatkan, tetapi semua setuju bahwa obesitas, resistensi insulin, dislipidemia dan hipertensi merupakan komponen SM.⁽¹³⁾ Komponen utama SM adalah obesitas. Obesitas merupakan suatu peningkatan massa jaringan lemak tubuh yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara asupan energi dengan keluaran energi. Sel adiposit tidak hanya berperan pasif sebagai tempat metabolisme dan penyimpanan energi dalam bentuk trigliserida tetapi juga berperan sebagai kelenjar endokrin yang mensekresikan berbagai sitokin dan neuropeptida yang berperan dalam metabolisme.^(14,15)

Pada keadaan obesitas terjadi gangguan keseimbangan adipositokin yang dilepaskan. Sel adiposit berusaha mempertahankan keseimbangan energi dengan melepaskan interleukin 6 (IL-6), *tumor necrosis factor - α* (TNF- α) dan *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Pelepasan sitokin tersebut menandai awal inflamasi. Obesitas dapat dikatakan merupakan bentuk inflamasi kronik. Interleukin 6 dan TNF- α dapat memicu pembentukan *C-reactive protein* (CRP) di hati. Protein ini jika

diproduksi terus menerus dapat memperburuk kondisi inflamasi melalui aktivasi kronik terhadap sel endotel, akibatnya terjadi disfungsi endotel.^(14,15)

Proses lipolisis yang tinggi menyebabkan jumlah stress oksidatif yang dihasilkan juga sangat tinggi. Terjadi peningkatan jumlah *reactive oxygen species* (ROS) akibat peningkatan aktivitas enzim oksidase dan disregulasi hormon adipositas. Peningkatan *stress oksidatif* menyebabkan gangguan metabolisme, baik asupan glukosa pada otot maupun pada jaringan adipose, penurunan sekresi insulin dan kerusakan sel sehingga terjadi disfungsi endotel, aterosklerosis sampai akhirnya terjadi penyakit vaskuler. Tubuh kita sebenarnya memiliki mekanisme defensif terhadap stress oksidatif. Superoksida dismutase (SOD), *glutathione peroxidase* (GPx) dan katalase merupakan enzim yang dapat mendegradasi ROS. Superoksida dismutase mengubah superoksida menjadi hidrogen peroksida (H₂O₂) dan molekul oksigen (O₂). Penurunan aktivitas SOD merupakan penanda penting stress oksidatif. Penurunan SOD meningkatkan risiko penyakit vaskuler.^(16,17)

Perkembangan SM hingga menyebabkan penyakit vaskuler dan T2DM terjadi melalui beberapa tahap. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa disfungsi endotel dan kondisi inflamasi merupakan konektor utama terhadap kejadian penyakit vaskuler. Lesi aterosklerotik dapat terjadi akibat induksi dari interaksi antara kondisi stress oksidatif, inflamasi, dan disfungsi endotel.^(16,17)

OBESITAS, RESISTENSI INSULIN DAN T2DM

Kira-kira 80% pasien dengan T2DM menderita obesitas, dan obesitas dihubungkan dengan resistensi insulin. Jaringan adiposa menginduksi resistensi insulin melalui berbagai

mekanisme. Adiposa dapat melepaskan asam lemak bebas yang dapat berpengaruh pada proses pembentukan sinyal insulin melalui mekanisme stimulasi terhadap isoform protein kinase (PKC). Asam lemak bebas juga mempunyai kemampuan mengganggu pelepasan glukosa dari hepar.^(18,19) Obesitas visceral atau dikenal dengan obesitas sentral merupakan contoh penimbunan lemak tubuh yang berbahaya karena lipolisis di daerah ini sangat efisien dan lebih resisten terhadap efek insulin dibandingkan adiposit di daerah lain.⁽¹⁸⁻²⁰⁾ Jaringan adiposa juga membuat dan melepaskan beberapa adipositokin. Adipositokin yang paling penting adalah TNF- α , yang berperan menginduksi resistensi insulin melalui *glucose transporter 4* (GLUT 4) dan meningkatkan pelepasan asam lemak bebas.⁽²⁰⁾

Adiponektin yaitu adipositokin yang baru ditemukan dan berperan mempengaruhi sensitivitas insulin. Penurunan kadar adiponektin pada T2DM dan obesitas menunjukkan adanya keterkaitan antara adiponektin, obesitas, dan T2DM. Hal yang lebih mendukung hipotesis ini adalah bahwa tikus yang kekurangan adiponektin ditemukan menunjukkan resistensi terhadap insulin dan gejala diabetes, sedangkan pemberian adiponektin menyebabkan efek penurunan glukosa dan perbaikan keadaan resistensi insulin.⁽¹⁹⁾ Selain itu juga terdapat *anti inflammatory cytokine interleukin-10* yang juga mempunyai efek antidiabetogenik. Penurunan kadar adipositokin ini juga menyebabkan terjadinya SM pada wanita.⁽¹⁹⁾

Obesitas sendiri merupakan kelainan poligenetik yang melibatkan interaksi gen dan lingkungan yang dapat menyebabkan T2DM. Telah lama diketahui bahwa *metabolic rate* yang rendah dalam jangka waktu yang lama merupakan faktor risiko terjadinya obesitas. Reseptor adrenergik yang terdapat di jaringan adiposa termasuk lemak di perut dapat

mempengaruhi pengaturan lipolisis dan suhu. Studi pendahuluan pada orang Pima Indian memperlihatkan adanya mutasi W64R pada reseptor adrenergik yang berhubungan dengan terjadinya T2DM dini dan *basal metabolic rate* (BMR) yang rendah. Beberapa studi lainnya juga memperlihatkan bahwa mutasi ini juga berhubungan dengan penurunan kapasitas sekresi insulin dari sel beta pankreas.⁽²⁰⁾ Homeostasis glukosa diatur oleh sekresi insulin, efek insulin, produksi glukosa di hepar dan asupan glukosa seluler. Reseptor insulin di hepar, otot dan jaringan adiposa dalam keadaan normal peka terhadap insulin. Pada keadaan absorbtif, sekresi insulin sebagai respons terhadap peningkatan kadar glukosa darah menghambat produksi glukosa hepar dan memstimulasi penggunaan glukosa terutama di otot. Selama proses pasca absorbtif (puasa), sekresi insulin menurun kembali ke keadaan basal, dan menghambat produksi glukosa (glukoneogenesis) di hepar ke keadaan yang lebih rendah untuk mempertahankan kadar glukosa darah puasa.⁽²⁰⁾

Adanya peningkatan jaringan adipose biasanya diikuti keadaan resistensi insulin. Resistensi insulin merupakan suatu fase awal abnormalitas metabolik sampai terjadinya intoleransi glukosa. Resistensi insulin adalah suatu keadaan penurunan kemampuan jaringan yang sensitif terhadap insulin untuk memberikan respons yang normal terhadap insulin pada tingkat seluler. Penurunan kemampuan tersebut dapat disebabkan karena faktor genetik, metabolik, dan nutrisi. Adiposit visceral memberikan efek resistensi insulin ke keadaan yang lebih buruk dibandingkan adiposit subkutan yang lain. Pada kondisi awal intoleransi glukosa, insulin yang diproduksi sel β pankreas masih dapat melakukan kompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin. Keadaan hiperinsulinemia ini dapat mempertahankan kadar glukosa darah pada keadaan normal.^(19,20)

Tabel 1. Petunjuk tes untuk T2DM¹³

Kriteria*
Berat badan lebih atau berisiko berat badan lebih <ul style="list-style-type: none"> • BMI >85% dari umur dan jenis kelamin atau • Berat badan terhadap tinggi badan > 85%, atau • Berat badan >120% dari tinggi badan
Ditambah dengan dua kriteria di bawah ini :
Faktor risiko : <ul style="list-style-type: none"> • riwayat keluarga T2DM pada keluarga ayah/ibu atau kakek/nenek • Ras/etnis (<i>American Indian, black, Hispanic Asian/ Pacific Islander</i>) • Terdapat gejala resistensi insulin atau kondisi yang berhubungan dengan resistensi insulin (<i>acantosis nigrikans, hipertensi, dislipidemia, sindroma polikistik ovarii</i>)
Umur untuk memulai skrining : <ul style="list-style-type: none"> • 10 tahun atau onset pubertas bilamana pubertas dimulai pada usia yang sangat muda
Frekuensi tes : setiap 2 tahun
Tes : glukosa puasa

*Pertimbangan klinik harus dilakukan terhadap pasien dengan risiko tinggi yang tidak ditemukan kriteria di atas. Glukosa puasa merupakan tes yang direkomendasikan oleh ADA. Tes alternatif meliputi glukosa sewaktu dan tes toleransi glukosa oral

Sensitivitas terhadap insulin dan sekresi insulin merupakan dua kondisi yang berlawanan dan berkaitan secara proporsional. Makin rendah sensitivitas insulin (makin tinggi resistensi insulin) makin banyak insulin yang disekresi. Hasil dari keseimbangan antara sensitivitas insulin dan sekresi insulin adalah konstan dan digunakan sebagai standar dari *glucose disposition index*. Apabila sensitivitas insulin menurun, sekresi sel β pankreas harus meningkat untuk mempertahankan *glucose disposition index*. Kegagalan sel β pankreas menyebabkan sekresi insulin tidak adekuat, sehingga terjadi transisi dari kondisi resistensi insulin ke diabetes yang manifes secara klinis. Sebagai akibatnya proses awal penyakit ini berlangsung tanpa gejala, sampai terjadi kegagalan fungsi sel β pankreas dan pasien memerlukan terapi dengan obat atau insulin.⁽¹³⁾

SKRINING INDIVIDU DENGAN RISIKO T2DM

Diabetes melitus tipe 2 sering berlangsung tanpa gejala, seringkali terjadi komplikasi

diabetes muncul sebelum gejala diabetes timbul. Faktor risiko untuk T2DM meliputi berat badan berlebih dan obesitas, dan gejala resistensi insulin seperti pada keadaan akantosis nigrikans, pubertas prekoks, hipertensi, dislipidemia, dan sindroma ovarii polikistik. *American Diabetes Association* (ADA) memberikan panduan skrining diabetes untuk anak dengan BMI ≥ 85 persen untuk umur dan jenis kelamin, dengan 2 faktor tambahan (Tabel 1).^(13,20)

Ditemukannya kerusakan mikroangiopati pada pasien yang baru terdiagnosis T2DM menunjukkan bukti bahwa kerusakan sudah terjadi sejak onset diabetes. Studi otopsi menunjukkan perubahan aterosklerotik vaskuler dapat dijumpai pada anak-anak dan luasnya aterosklerotik berkorelasi dengan faktor risiko seperti BMI dan kadar lemak. Identifikasi dini pada anak dengan T2DM dapat meminimalkan komplikasi yang serius.^(19,20)

DIAGNOSIS T2DM

Telah diketahui secara umum bahwa standar diagnosis T2DM didasarkan pada nilai

glukosa puasa, glukosa sewaktu dan tes glukosa toleransi oral. Kriteria diagnosis ini berlaku untuk usia anak maupun dewasa sama.^(13,19)

Kadar glukosa puasa ditetapkan normal <100 mg/dL (6,11mM). Pasien dengan kadar glukosa puasa antara 100 dan 125 mg/dL menderita glukosa puasa terganggu. Pasien dengan kadar glukosa puasa ≥ 126 mg/dL menderita diabetes. Untuk menegakkan diagnosis diperlukan dua kali peningkatan kadar glukosa darah pada hari yang berlainan. Kadar glukosa sewaktu ≥ 200 mg/dL merupakan keadaan diagnostik untuk diabetes bila pasien mempunyai gejala tambahan seperti poliuria, polidipsia, dan penurunan berat badan. Selama tes toleransi glukosa oral, bila kadar glukosa 2 jam posprandial <140 mg/dL dikatakan pasien tersebut normal, ≥ 140 dan <200 mg/dL dikatakan glukosa toleransi tes terganggu, dan ≥ 200 mg/dL dikatakan diabetes.⁽¹³⁾

Evaluasi awal pasien baru dengan diabetes melitus sangat penting untuk membedakan T1DM dan T2DM, dan untuk mengoptimalkan terapi. Gejala klinik yang sangat membantu untuk membedakan T2DM dari T1DM adalah obesitas dan gejala resistensi insulin (akantosis nigrikans, hipertensi, sindroma ovarii polikistik). Pasien dengan T2DM sering sekali mempunyai kadar C peptida yang tinggi. Tidak ditemukannya autoantibodi terhadap insulin, sel islet dan asam glutamat dekarboksilase juga merupakan hal yang khas untuk sebagian besar kasus (tidak seluruh kasus) diabetes yang diklasifikasikan T2DM.^(13,18)

CARA MENGATASI T2DM

Perubahan gaya hidup

Beberapa penelitian memperlihatkan keuntungan modifikasi gaya hidup terhadap progresivitas toleransi glukosa terganggu sampai menjadi T2DM. Program pencegahan diabetes memperlihatkan di antara pasien dewasa dengan

toleransi glukosa terganggu selama periode 3 tahun, diet rendah lemak yang dikombinasikan dengan latihan selama 15 menit per hari setiap minggu dapat mengurangi berat badan 5% sampai dengan 7% dan mengurangi risiko terjadinya T2DM 58% bila dibandingkan dengan yang tidak mendapat intervensi perubahan gaya hidup. Penelitian lainnya memperlihatkan bahwa perubahan gaya hidup sehingga dapat mengurangi berat badan sebesar 10% dapat memperbaiki profil lipid dan sensitivitas insulin.^(13,19,21)

Penurunan berat badan dan atau pencegahan peningkatan berat badan merupakan cara terbaik untuk mencegah terjadinya T2DM dengan segala komplikasinya. Selain faktor di atas juga dianjurkan untuk melakukan skrining terhadap kesiapan keluarga untuk melakukan perubahan gaya hidup, pemberian edukasi mengenai komplikasi medis obesitas dan keterlibatan keluarga dalam pengobatan T2DM.^(18-19, 21)

Terapi medikamentosa

Terapi awal T2DM tergantung dari beratnya manifestasi klinik. Untuk pasien dengan hiperglikemia puasa sedang (126–200 mg/dL) dan HbA1C <8,5% penatalaksanaan yang dianjurkan adalah perubahan gaya hidup dan pemberian antidiabetik oral seperti metformin. Metformin merupakan satu-satunya obat yang lolos uji untuk pengobatan T2DM pada anak yang obesitas. Metformin, obat oral antidiabetik golongan biguanid, memberikan efek menurunkan produksi glukosa hepar dan meningkatkan asupan glukosa pada jaringan perifer terutama otot. Pasien dengan hipergikemia berat (>200mg/dL), HbA1C >8,5% dan atau dengan ketosis, terapi harus diawali dengan pemberian insulin.⁽¹⁸⁻¹⁹⁾

Insulin harus diberikan bila kadar glukosa tidak dapat terkontrol setelah 3–6 bulan terapi metformin. Beberapa bukti klinis menunjukkan

pasien dengan pemberian insulin secara dini memperbaiki kontrol glukosa dalam jangka waktu lama. Hal itu mungkin menunjukkan adanya efek kerusakan yang ditimbulkan oleh kondisi hiperglikemia puasa pada sel β dan jaringan yang sensitive terhadap insulin.⁽¹³⁾

Hal-hal yang perlu diperhatikan

Pasien dengan T2DM dianjurkan untuk melakukan pemeriksaan kadar glukosa darahnya secara berkala, terutama pada tahap awal terapi, atau bila sedang menderita penyakit akut. Kadar keton urin juga perlu dimonitor. Kadar glukosa darah diharapkan dapat mencapai 70–100 mg/dL. Kadar HbA1C diperiksa setiap 3 bulan dengan target terapi <7%.^(13,18)

Diabetes juga berhubungan dengan keadaan hipertensi dan dislipidemia. Tekanan darah sistolik dan diastolik dianggap normal bila <90%. Bila tekanan sistolik dan diastolik antara 90-95% dianggap prehipertensi. Bila tekanan darah sistolik dan diastolik >95% disebut stadium 1 hipertensi, dan bila tekanan darah sistolik dan diastolik >99% ditambah 5 mmHg, pasien dimasukkan dalam stadium 2 hipertensi.^(3,19) Selain itu perlu juga diperhatikan kemungkinan terjadinya komplikasi mikrovaskuler dengan melakukan pemeriksaan kadar albumin urin dan fungsi ginjal setahun sekali.⁽¹⁹⁾

KESIMPULAN

Asupan energi yang tidak seimbang dengan energi yang keluar menyebabkan terjadinya penimbunan lemak tubuh. Distribusi lemak tubuh, terutama akumulasi di jaringan adiposa viseral merupakan faktor risiko kritis terhadap beberapa jenis penyakit seperti T2DM. Obesitas viseral atau obesitas sentral lebih berbahaya karena lipolisis di daerah ini sangat efisien dan lebih resisten terhadap efek insulin dibandingkan dengan adiposit di daerah lain. Obesitas sentral merupakan awal terjadinya intoleransi glukosa.

Keadaan ini biasanya ditandai dengan terjadinya resistensi insulin yaitu penurunan kemampuan jaringan yang sensitif terhadap insulin untuk memberikan respons yang normal terhadap insulin pada tingkat seluler sehingga akhirnya terjadi T2DM. Untuk mengatasi T2DM hal yang paling penting diperhatikan adalah perubahan gaya hidup melalui pembatasan asupan energi yang masuk dan peningkatan pengeluaran energi misalnya dengan olahraga.

Daftar Pustaka

1. Seidel JC, Rissanen AM. Time trends in world wide prevalence of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. Handbook of obesity. New York, NY: Marcel Dekker, 1998: 79-91.
2. World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO technical report series, 894. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2000.
3. Hill JO, Wyatt HR, Reed GW, Peter JC. Obesity and the environment: Where do we go from here? *Science* 2003; 299: 853-5.
4. Pi-Sunyer X. A clinical view of the obesity problem. *Science* 2003; 299: 859-60.
5. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: <http://www.idf.org>. Accessed Mei 2, 2007.
6. Wannamethee SG, Shaper AG, Morris RW, Whincup PH. Measures of adiposity in the identification of metabolic abnormalities in elderly men. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1313-21.
7. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595-607.
8. Kaplan NM. The deadly quartet. Upper body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1514-20.
9. Alberti KGMM, Zimmet PZ. For the WHO consultation, definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provision report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-53.
10. Sukmawati IR, Harijanto T. Optimal cut off value for obesity: Using anthropometric indices to predict

- atherogenic dyslipidemia in Indonesia population. In 3rd National Obesity Symposium (NOS III) 2004. p. 87-8.
11. Woods SC, Seeley RJ. Understanding the physiology of obesity: review of recent development in obesity research. *Int J Obesitas Relat Metab Disord* 2002; 26: suppl 4: S8-10.
 12. Kelner K, Helmuth L. Obesity-What is to be done. *Science* 2003; 299: 845.
 13. Hannon TS, Rao G, Arslanian SA. Childhood obesity and type 2 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005; 116: 473-80.
 14. Hofbauer KG. Molecular pathways to obesity. *Int J Obesitas* 2002; 26: 18-27.
 15. Fruhbeck G, Ambrosi JG, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: a model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001; 280: 827-47.
 16. Grey A. The reductive hotspot hypothesis: An update. *Arch Biochem Biophys* 2000; 373: 295-301.
 17. Faraci FM, Didion SP. Vascular protection superoxide dismutase isoforms in the vessel wall. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1367-73.
 18. Watson KE, Harmel ALP, Matson G. Atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: The role of insulin resistance. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2003; 8: 253-60.
 19. Garg A. Regional adiposity and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 4206-10.
 20. Gastaldelli A, Miyazaki Y, Pettiti M, Buzzigoli E, Mahankali S, Ferrannini E, et al. Separate contribution of diabetes, total fat mass, and fat topography to glucose production, gluconeogenesis, and glycogenolysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3914-21.
 21. Zhu SK, Wang ZM, Shen W, Heymsfield SB, Heshka S. Percentage body fat ranges associated with metabolic syndrome risk: results based on the third national health and nutrition examination survey. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 228-35.