

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Diabetes Melitus Tipe 2**

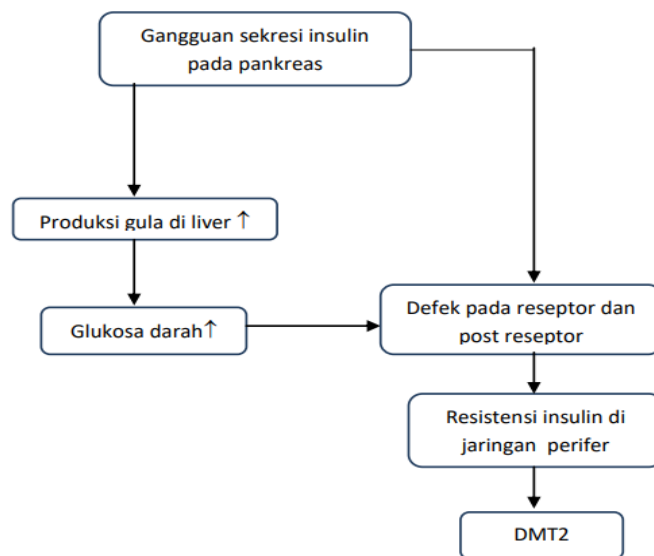
##### **2.1.1 Definisi**

Diabetes Melitus merupakan suatu kondisi yang ditandai oleh kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia) serta gangguan pada metabolisme lemak, dan protein. Pada Diabetes Melitus Tipe 2, masalah utamanya adalah tingginya kadar glukosa dalam darah akibat penurunan fungsi sel beta pankreas dalam memproduksi insulin atau kegagalan insulin untuk menjalankan perannya dengan baik.<sup>8</sup>

##### **2.1.2 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2**

Dalam keadaan normal, tubuh mengatur keseimbangan kadar glukosa dalam plasma melalui mekanisme regulasi yang melibatkan sensitivitas jaringan terhadap insulin dan sekresi insulin oleh pankreas. Namun, proses ini terganggu pada diabetes melitus. Penyebabnya antara lain adalah kegagalan sekresi insulin karena disfungsi sel beta pankreas dan penurunan respons tubuh terhadap insulin yang disebut resistensi insulin. Ada banyak faktor yang bisa ikut berperan dalam proses resistensi insulin, seperti kurangnya aktivitas fisik, pola makan yang tidak sehat, obesitas, penuaan, dan faktor genetik. Resistensi insulin ini menyebabkan sel beta pankreas berusaha meningkatkan produksi insulin untuk mengimbangi permintaan yang meningkat, namun hal ini hanya bersifat relatif dan kondisi ini mengakibatkan ketidakmampuan tubuh menjaga kestabilan kadar gula dalam aliran darah yang seimbang. Selain itu, terjadi defisiensi insulin relatif yang berkaitan dengan resistensi insulin perifer. Hal ini

menyebabkan gangguan dalam proses penyerapan glukosa oleh jaringan lemak dan otot, penekanan produksi glukosa di hati, serta ketidakmampuan pengambilan trigliserida oleh jaringan lemak. Dalam upaya mengatasi resistensi insulin, sel islet pankreas meningkatkan produksi insulin. Namun, pada tahap berikutnya, terjadinya peningkatan produksi glukosa dalam tubuh atau gangguan glukosa puasa karena resistensi insulin ini. Kondisi ini menyebabkan hiperinsulinemia, terutama pada fase awal hingga pertengahan dari diabetes tipe 2, yang pada akhirnya mendorong terjadinya peningkatan kadar glukosa (hiperglikemia) karena resistensi insulin di hati.<sup>9</sup>



**Gambar 1 Patofisiologi Diabetes Melitus Tipe 2.<sup>9</sup>**

### 2.1.3 Manifestasi Klinis Diabetes Melitus Tipe 2

Mayoritas individu dengan diabetes melitus tidak menunjukkan gejala pada tahap awal. Gejala klasik yang sering dilaporkan oleh penderita diabetes meliputi poliuria (Frekuensi berkemih yang tinggi), polidipsi (Rasa haus yang berlebihan), polifagia

(Keinginan makan yang terus-menerus), dan penurunan berat badan tanpa alasan yang jelas. Selain itu, gejala lainnya yang mungkin dirasakan termasuk kelelahan, kesemutan, gatal-gatal pada kulit, penglihatan yang tidak jelas, masalah disfungsi ereksi dapat terjadi pada pria, dan pada wanita rasa gatal pada area vulva.<sup>10</sup>

#### **2.1.4 Kriteria Diagnostik Diabetes Melitus**

Saat ini, metode yang dianjurkan untuk mendiagnosis diabetes mencakup beberapa tes, yakni pengukuran glukosa plasma puasa, glukosa plasma 2 jam setelah pemberian beban glukosa oral sebesar 75 gram (TTGO), HbA1c, dan pengecekan glukosa darah acak jika gejala klasik diabetes.<sup>11</sup>

Jika hasil pengukuran menunjukkan:<sup>11</sup>

1. Glukosa plasma puasa  $\geq 7,0$  mmol/L (126 mg/dL).
2. Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL)
3. HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol)
4. Glukosa darah acak  $\geq 11,1$  mmol/L (200 mg/dL) dengan tanda dan gejala klasik, individu tersebut dianggap menderita diabetes.

#### **2.1.5 Penatalaksanaan Diabetes Melitus**

Penanganan diabetes terbagi menjadi dua bagian, yaitu farmakologis dan non farmakologis:<sup>11</sup>

1. Tatalaksana non farmakologi

Penanganan non-farmakologis meliputi nutrisi medis, edukasi, dan aktivitas fisik. Penderita diabetes perlu diberi pemahaman tentang

pentingnya pola makan teratur, jadwal makan, dan pengendalian asupan kalori. Program latihan fisik yang direkomendasikan adalah berdurasi 30 – 45 menit setiap hari, dilaksanakan 3 – 5 kali dalam seminggu, dengan total waktu 150 menit per minggu. Penting untuk memastikan bahwa tidak ada jeda latihan yang melebihi dua hari berturut-turut. Latihan fisik yang disarankan untuk penderita diabetes adalah aktivitas aerobik dengan intensitas sedang, seperti jogging, berjalan dengan cepat, bersepeda santai, dan berenang.<sup>11</sup>

## 2. Tatalaksana farmakologi

Terapi obat pada diabetes tipe 2 diberikan seiring dengan penyesuaian pola makan, aktivitas fisik, dan gaya hidup sehat. Terapi obat ini mencakup obat yang diminum secara oral dan juga dalam bentuk suntikan. Salah satu kelas obat antidiabetes non-insulin yang umum adalah golongan biguanida. Biguanida, seperti metformin, adalah salah satu obat utama dalam penanganan diabetes. Metformin merupakan terapi utama yang biasanya direkomendasikan sebagai langkah awal dalam mengobati diabetes melitus tipe 2. Metformin telah terbukti efektif dalam mengurangi risiko kematian yang disebabkan oleh diabetes tipe 2 dengan meningkatkan respons tubuh terhadap insulin dan menurunkan kadar glukosa dalam darah, serta mengurangi kemungkinan terjadinya hipoglikemia dan masalah kardiovaskular.<sup>11</sup>

## **2.2 Dislipidemia**

### **2.2.1 Definisi Dislipidemia**

Dislipidemia adalah gangguan metabolisme lipid yang ditandai oleh peningkatan atau penurunan fraksi lipid dalam darah. Kondisi ini biasanya melibatkan naiknya kadar kolesterol total, LDL, dan trigliserida, serta turunnya kadar HDL. Dislipidemia dapat meningkatkan risiko faktor utama penyakit kardiovaskular dan menyebabkan lebih dari 25% kematian di seluruh dunia.<sup>12</sup>

### **2.2.2 LDL-Kolesterol**

LDL, yang juga dikenal sebagai *Low Density Lipoprotein*, merupakan lipoprotein yang mengandung jumlah kolesterol paling besar. Fungsinya adalah mengangkut kolesterol, dan fraksi lemak dari hati ke seluruh tubuh. LDL memiliki bagian inti yang bersifat hidrofobik dan mengandung kolesterol ester dalam konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan lipoprotein lainnya.<sup>13</sup>

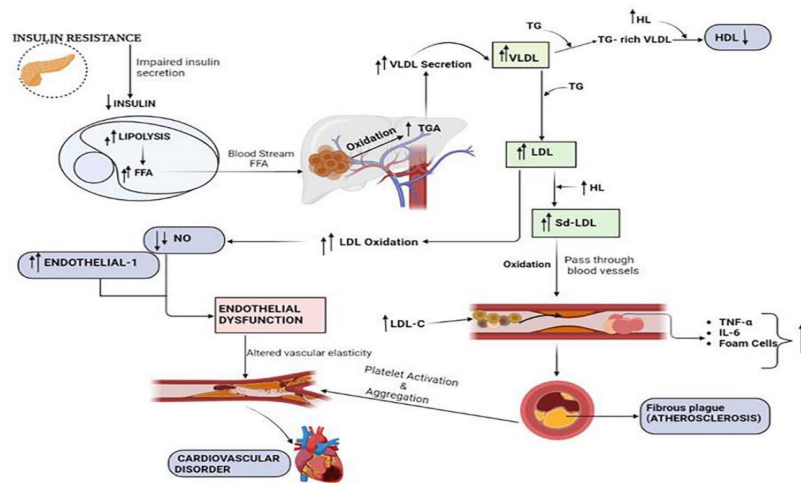
LDL tersusun dari lapisan fosfolipid dan molekul kolesterol yang belum diesterifikasi. Komponen protein utamanya adalah Apolipoprotein-B (Apo B), yang memiliki peran dalam mengatur metabolisme kolesterol.<sup>14</sup>

### **2.2.3 Dislipidemia pada Diabetes**

Resistensi insulin, yang merupakan karakteristik utama dari diabetes tipe 2, menyebabkan dislipidemia melalui beberapa mekanisme. Ketidakmampuan insulin untuk menghambat lipolisis terganggu oleh resistensi insulin, sehingga meningkatkan pelepasan *Free Fatty Acid* (FFA) ke dalam aliran darah. Akibatnya produksi berlebih

*Very Low Density Lipoprotein Cholesterol* (VLDL-C). Hipertrigliseridemia terjadi akibat peningkatan sintesis VLDL-C dan penurunan laju klirens, yang berkaitan dengan kilomikron kaya trigliserida, berkurangnya penyerapan VLDL-C oleh hati, dan gangguan aktivitas lipoprotein lipase.<sup>15</sup> Pada penderita DM tipe 2 yang tidak terkontrol, LDL terglikasi lebih cepat, mengubah strukturnya menjadi termodifikasi, teroksidasi, dan terglikasi, menjadikannya lebih kecil dan padat (sdLDL) serta lebih aterogenik. LDL yang kecil dan padat menjadi lebih umum pada pasien diabetes tipe 2 dan memiliki sifat lebih aterogenik dibandingkan dengan LDL yang lebih besar. Partikel kecil ini dapat dengan mudah menembus dinding arteri dan lebih sensitif terhadap oksidasi, yang mengakibatkan pembentukan sel busa dan memicu perkembangan aterosklerosis.<sup>15</sup>

Bagi penderita diabetes, pedoman dari *American Diabetes Association* tidak ada lagi angka minimal yang spesifik untuk kadar LDL kolesterol. Meski demikian, mereka menganggap kadar LDL kolesterol  $\geq 100$  mg/dL sebagai faktor risiko utama yang perlu dipertimbangkan dalam pemberian terapi statin. Terapi statin sangat dianjurkan pada pasien usia 40 tahun lebih yang menderita diabetes dan penyakit kardiovaskular aterogenik. Jika kadar LDL mencapai 70 mg/dL atau lebih meski telah menjalani terapi statin, maka penambahan terapi lanjutan perlu dipertimbangkan.<sup>16</sup>



**Gambar 2 Dislipidemia pada Diabetes.**<sup>15</sup>

## 2.3 Hipertensi

### 2.3.1 Definisi Hipertensi

Hipertensi merupakan suatu kondisi kesehatan di mana tekanan darah berada pada level yang lebih tinggi dari biasanya, sehingga dapat meningkatkan angka morbiditas (kesakitan) dan mortalitas (kematian). Jika tekanan darah sistolik melebihi 140 mmHg dan tekanan diastolik mencapai 90 mmHg, maka pasien tersebut dapat dikatakan hipertensi.<sup>17</sup>

### 2.3.2 Klasifikasi Hipertensi

Berdasarkan pedoman JNC 7, tekanan darah orang dewasa (berusia 18 tahun ke atas) mencakup empat kelompok, yaitu tekanan darah normal, prehipertensi, hipertensi derajat 1, dan hipertensi derajat 2.<sup>18</sup>

Klasifikasi	Tekanan darah sistolik (mmHg)	Tekanan darah diastolik (mmHg)
Normal	< 120 dan	<80
Prehipertensi	120-139 atau	80-89
Hipertensi derajat 1	140-159 atau	90-99
Hipertensi derajat 2	≥ 160	≥ 100

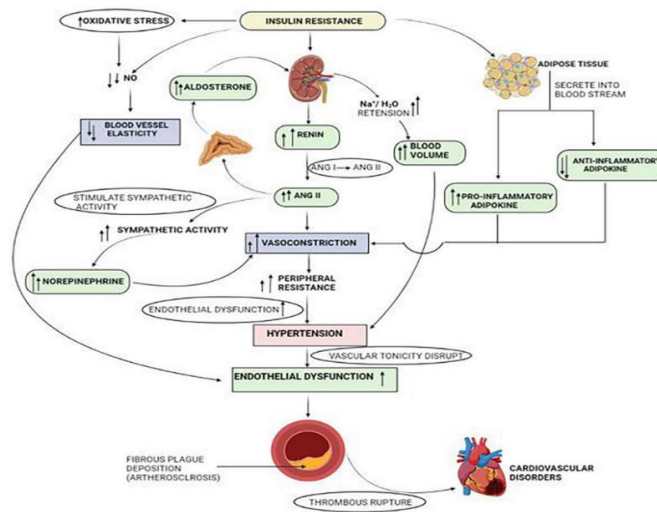
**Gambar 3 Klasifikasi Hipertensi.**<sup>18</sup>

### 2.3.3 Hipertensi pada Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus dengan hipertensi akan berdampak pada kualitas hidup individu dan meningkatkan angka kesakitan dan kematian dalam masyarakat. Hipertensi merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular, yang merupakan penyebab utama kematian global. Penderita diabetes dapat mengalami peningkatan resistensi pembuluh darah perifer akibat perubahan struktural pembuluh darah dan peningkatan volume cairan yang dipicu oleh hiperinsulinemia yang diinduksi oleh resistensi insulin dan kadar gula darah yang tinggi.<sup>19</sup>

Resistensi insulin berperan sebagai faktor utama dalam munculnya hipertensi melalui berbagai mekanisme yang saling terkait. Peningkatan aktivitas pada sistem saraf simpatis terkait dengan resistensi insulin terjadi karena gangguan sinyal insulin ke area otak yang mengendalikan aliran keluar simpatis. *Sistem renin-angiotensin-aldosteron* (RAAS), yang mengontrol dan menjaga homeostasis elektrolit, keseimbangan cairan, dan tekanan darah, juga terganggu akibat sinyal insulin yang tidak berfungsi dengan baik. Pada kondisi resistensi insulin, pelepasan renin dari ginjal

meningkat, sehingga mempercepat konversi angiotensinogen menjadi angiotensin I. Enzim pengubah angiotensin (ACE), yang banyak ditemukan di paru-paru dan pembuluh darah, kemudian mengubah angiotensin I menjadi angiotensin II. Sebagai vasokonstriktor yang kuat, angiotensin II menyebabkan vasokonstriksi dan meningkatkan resistensi perifer, yang pada akhirnya meningkatkan resistensi aliran darah dan tekanan darah. Angiotensin II juga merangsang sistem saraf simpatis, meningkatkan aktivitas simpatis yang menyebabkan pelepasan norepinefrin secara berlebihan. Hal ini mengakibatkan vasokonstriksi yang lebih kuat, yang pada gilirannya meningkatkan tekanan darah.<sup>15</sup>



**Gambar 4 Hipertensi pada Diabetes.**<sup>15</sup>

## **2.4 Sindrom Metabolik**

### **2.4.1 Definisi Sindrom Metabolik**

Sindrom metabolik merupakan kombinasi dari berbagai faktor risiko metabolik yang terkait dengan penyakit tidak menular. Faktor tersebut meliputi dislipidemia (Trigliserida meningkat dan HDL menurun), tekanan darah tinggi, hiperglikemia dan obesitas sentral.<sup>20</sup>

### **2.4.2 Kriteria Diagnosis Sindrom Metabolik**

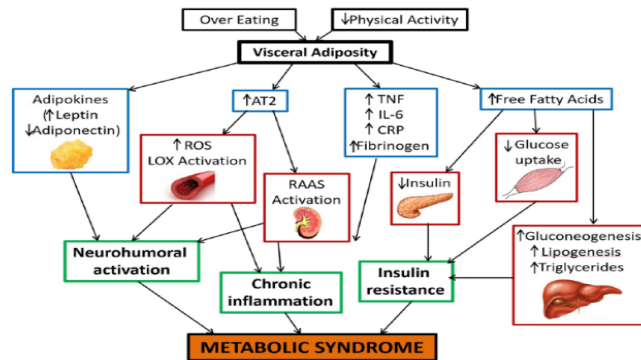
Pasien dengan sindrom metabolik sering dievaluasi menggunakan standar NCEP-ATP III. Menurut kriteria ini, seseorang didiagnosis sindrom metabolik jika memenuhi tiga dari lima syarat berikut:<sup>21</sup>

1. Ukuran LP >102 cm pada pria atau >88 cm pada wanita
2. Trigliserida serum >150 mg/dL
3. Kadar HDL-C < 40 mg/dL pada pria dan < 50 mg/dL pada Wanita
4. Tekanan darah >130/85 mmHg
5. Glukosa darah puasa >110 mg/dL.

### **2.4.3 Patofisiologi Sindrom Metabolik**

Peningkatan FFA (asam lemak bebas) akibat resistensi insulin diyakini berperan penting dalam perkembangan sindrom metabolik. FFA menghambat pelepasan protein kinase di otot, yang mengakibatkan penurunan penyerapan glukosa. Selain itu, FFA memicu aktivasi protein kinase di hati, yang pada gilirannya meningkatkan glukoneogenesis dan lipogenesis. Hasil akhirnya adalah terciptanya keadaan

hiperinsulinemia untuk mempertahankan euglisemia. Namun, kompensasi ini akhirnya gagal, menyebabkan penurunan sekresi insulin. FFA juga memiliki efek lipotoksik pada sel beta pankreas, yang berakibat pada penurunan sekresi insulin.<sup>22</sup>



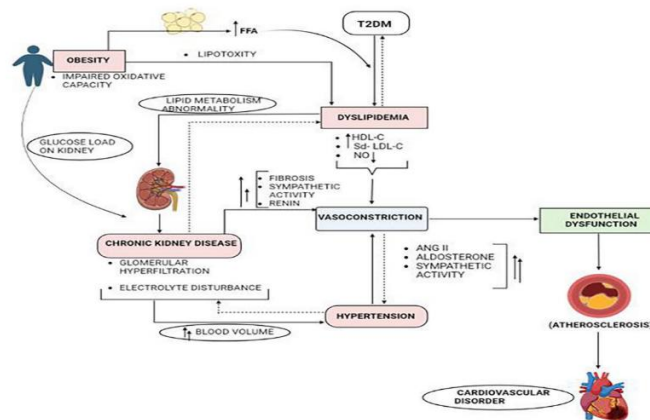
**Gambar 5 Patofisiologi Sindrom Metabolik.**<sup>22</sup>

## 2.5 Hubungan DM, LDL, dan Hipertensi

Hipertensi yang seringkali menyertai diabetes sering dikaitkan dengan ketidaknormalan koagulasi dan gangguan profil lipid. Penderita diabetes memiliki risiko lebih tinggi terkena dislipidemia dibandingkan mereka yang tidak mengidap diabetes.<sup>23</sup>

Ada banyak faktor yang bisa ikut berperan dalam proses resistensi insulin, termasuk faktor gaya hidup seperti obesitas, kurang berolahraga, pola makan tinggi lemak dan rendah serat, penuaan, dan faktor keturunan.<sup>9</sup> Hiperinsulinemia yang disebabkan oleh resistensi insulin bisa menyebabkan retensi tubulus di dalam ginjal, yang bisa berperan dalam timbulnya hipertensi. Di samping itu, tingginya kadar insulin juga bisa meningkatkan aktivitas saraf simpatis pada individu dengan DM tipe 2 yang

dapat berkontribusi pada terjadinya hipertensi.<sup>24</sup> Resistensi insulin pada DM tipe 2 meningkatkan proses lipolisis di jaringan adiposa, yang mengakibatkan peningkatan konsentrasi lemak dalam darah, termasuk trigliserida dan kolesterol. Hiperkolesterolemia atau tingginya kadar kolesterol dalam darah, akan merangsang peningkatan kadar LDL (Lipoprotein Densitas Rendah) dan penurunan kadar HDL (Lipoprotein Densitas Tinggi).<sup>25</sup> Tingginya kadar LDL pada pasien dengan DM tipe 2 dapat memperbesar risiko mengalami hipertensi.<sup>7</sup> Dalam kondisi fisiologis normal, insulin meningkatkan sintesis NO endotel, tetapi pada resistensi insulin, produksi NO berkurang, menyebabkan vasokonstriksi dan peningkatan tekanan darah yang akhirnya berkontribusi terhadap perkembangan disfungsi endotel.<sup>15</sup> Pada penderita DM tipe 2 yang tidak terkontrol, glikasi LDL terjadi lebih cepat, mengubah strukturnya menjadi termodifikasi, teroksidasi, dan terglikasi, menjadikannya lebih kecil dan padat (sdLDL) serta lebih aterogenik.<sup>25</sup> Partikel LDL-C pada dislipidemia masuk ke dalam arteri dan memicu respon inflamasi serta oksidasi, yang mengakibatkan pembentukan sel busa dan memicu perkembangan aterosklerosis.<sup>15</sup>



**Gambar 6 Hubungan DM, LDL, dan Hipertensi.**<sup>15</sup>