

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Definisi

Dislipidemia didefinisikan sebagai kelainan metabolisme lipid dimana terjadi peningkatan maupun penurunan komponen lipid dalam darah. Kelainan komponen lipid yang utama adalah terjadinya kenaikan kadar kolesterol total, kolesterol LDL (*Low Density Lipoprotein*), TG (trigliserida), serta menurunnya kolesterol HDL (*High Density Lipoprotein*).⁵

2.1.2 Klasifikasi Dislipidemia

Berbagai Macam Klasifikasi Dislipidemia

2.1.2.1 Klasifikasi Fenotipik

a) Klasifikasi EAS (*European Atherosclerosis Society*)

Tabel 2. Klasifikasi Dislipidemia menurut EAS.¹⁰

	Peningkatan Lipoprotein	Peningkatan Lipid Plasma
Hiperkolesterolemia	LDL	Kolesterol \geq 200 mg/dl
Dislipidemia	VLDL	Trigliserida \geq 200 mg/dl
Campuran(Kombinasi)	+	+
	LDL	Kolesterol \geq 240 mg/dl
Hipertrigliseridemia	VLDL	Trigliserida \geq 200

b) Klasifikasi WHO

Tabel 3. Klasifikasi WHO.¹⁰

Fredrickson	Klasifikasi Genetik	Klasifikasi Terapeutik	Peningkatan Lipoprotein
I	Dislipidemia	Hipertrigliseridemia eksogen	Kilomikron
II a	Hiperkolesterolemia	Hiperkolesterolemia	LDL
II b	Dislipidemia Kombinasi	Hipertrigliseridemia endogen + Dislipidemia kombinasi	LDL + VLDL
III. Partikel <i>remnant</i> (Beta VLDL)	Dislipidemia <i>remnant</i>	Hipertrigliseridemia	Partikel endogen + Dislipidemia kombinasi
IV	Dislipidemia endogen	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL
V	Dislipidemia campuran	Hipertrigliseridemia endogen	VLDL+ Kilomikron

2.1.2.2 Klasifikasi Patogenik

Klasifikasi yang paling mudah digunakan adalah pembagian dislipidemia dalam bentuk dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Pembagian ini penting untuk menentukan pola pengobatan yang akan diterapkan.⁵

2.1.2.2.1 Dislipidemia Primer

Dislipidemia primer adalah dislipidemia yang diakibatkan oleh kelainan genetik. Pasien dislipidemia sedang disebabkan oleh hiperkolesterolemia poligenik dan dislipidemia kombinasi familial. Dislipidemia berat umumnya karena hiperkolesterolemia familial, dislipidemia *remnant*.¹⁰

a) Hiperkolesterolemia Poligenik

Keadaan ini merupakan penyebab hiperkolesterolemia tersering (>90%). Merupakan interaksi antara kelainan gen yang multipel, nutrisi, dan faktor lingkungan lainnya serta lebih mempunyai lebih dari satu dasar metabolik. Hiperkolesterolemia biasanya ringan atau sedang dan tidak ada xantoma.¹⁰

b) Hiperkolesterolemia Familial

Kelainan ini bersifat autosomal dominan dan terdapat bentuk homozigot maupun heterozigot. Hiperkolesterolemia familial homozigot memiliki kadar kol-total antara 600-1000 mg/dl, tidak dapat diobati, menyebabkan PJK dan stenosis aorta pada masa kanak-kanan dan dewasa muda. Hiperkolesterolemia timbul karena peningkatan kadar kol-LDL yang disebabkan oleh kelainan fungsi atau jumlah reseptor LDL. Pada hiperkolesterolemia familial heterozigot biasanya kadar kol-total bervariasi antara 350-460 mg/dl, tetapi adanya nilai >300 mg/dl pada dewasa atau >260 mg/dl untuk usia <16 tahun perlu dicurigai diagnosis hiperkolesterolemia familial. Diagnosisnya dapat dibuat

pada saat kelahiran dengan menggunakan darah yang berasal dari umbilikus. Kadar TG normal atau sedikit meningkat.¹⁰

c) Dislipidemia *Remnant*

Kelainan ini ditandai dengan peningkatan kolesterol dan TG (dislipidemia campuran) dan berat-ringannya kelainan ini bervariasi. Pada orang muda atau pasien yang kurus satu-satunya manifestasi mungkin hanya hipertrigliseridemia sedang. Meskipun jarang terjadi, namun merupakan penyebab PJK serius dan penyebab kelainan pembuluh darah perifer yang dini. Manifestasi kardiovaskuler sering muncul pada dekade kehidupan ke-4 atau ke-5.¹⁰

d) Hiperlipidemia Kombinasi Familial

Kelainan ini merupakan kelainan genetik metabolisme lipoprotein yang sering ditemukan berhubungan dengan PJK, dengan angka kejadian 1% dari jumlah penduduk. Diagnosis bergantung pada hasil pemeriksaan pada anggota keluarga lain. Biasanya terjadi pada keluarga dengan riwayat PJK yang kuat. Mayoritas pasien menunjukkan peningkatan Apo B plasma. Pada pasien dengan peningkatan kadar kolesterol dan TG, diagnosis banding, meliputi dislipidemia remnant, hiperlipidemia kombinasi familial, hiperkolesterolemia familial, dan dislipidemia sekunder.¹⁰

e) Sindrom Kilomikron

Kelainan ini merupakan penyebab hipertrigliseridemia berat yang jarang ditemukan. Disebabkan oleh kelainan enzim lipoprotein lipase atau apo C-II. Terdapat banyak xantoma eruptif. Pada keadaan ini adanya hipertrigliseridemia berat dan kadar kolesterol HDL yang sangat rendah tidak mengakibatkan peningkatan resiko PJK.¹⁰

f) Hipertrigliseridemia Familial

Keadaan ini merupakan keadaan klinis yang sama dengan sindrom kilomikron. Hipertrigliserida yang ada bisa berat atau ringan. Peningkatan TG yang ringan menunjukkan kenaikan kadar VLDL, sedangkan bentuk yang lebih berat biasanya disertai kilomikronemia. Tidak berpengaruh terhadap resiko PJK.¹⁰

g) Peningkatan kolesterol HDL

Kadar kol-HDL yang tinggi mengakibatkan hiperkolesterolemia ringan. Keadaan ini merupakan abnormalitas yang 'banal', dan tidak memerlukan terapi, serta disebut sebagai *longevity syndrome*. Kadar lipoprotein lainnya normal.¹⁰

h) Peningkatan Apolipoprotein B

Pada beberapa penelitian ditemukan peningkatan kadar Apo B pada banyak pasien PJK. Pengetahuan kita tentang hal ini belum mencukupi.¹⁰

2.1.2.2.2 Dislipidemia Sekunder

Dislipidemia sekunder adalah dislipidemia yang terjadi akibat dari penyakit lain. Penatalaksanaan penyakit primer akan memperbaiki dislipidemia yang ada. Sehingga dalam hal ini pengobatan penyakit primer diutamakan. Terutama untuk pasien diabetes melitus pemakaian obat hipolipidemik sangat dianjurkan, sebab risiko koroner pasien tersebut sangat tinggi. Pasien diabetes melitus dianggap mempunyai risiko yang sama (ekivalen) dengan pasien penyakit jantung koroner.

a) Obesitas

Pada keadaan obesitas umumnya didapatkan hiperlipidemia. Peningkatan pada masa adiposit menurunkan sensitivitas dari insulin yang berhubungan dengan obesitas mempunyai berbagai efek pada metabolisme lipid. Asam lemak bebas yang berlebih dibawa oleh jaringan adiposa ke hepar dimana asam lemak bebas tersebut di re-esterifikasi di hepatosit untuk membentuk trigliserida, yang akan dibentuk menjadi VLDL untuk disekresikan ke sirkulasi. *Intake* yang tinggi dari karbohidrat akan memicu hepar memproduksi VLDL dan mengakibatkan peningkatan VLDL dan atau LDL pada beberapa individu yang obesitas. Plasma kol-HDL cenderung rendah pada orang obesitas.¹¹

b) Diabetes melitus

Pasien dengan DM tipe 1 umumnya tidak terdapat hiperlipidemia jika dalam kontrol glikemik yang baik. Ketoasidosis

diabetik terkadang diiringi dengan hipertrigliseridemia karena peningkatan influks hepar oleh asam lemak bebas dari jaringan adiposa.

Pasien DM tipe 2 umumnya terdapat dislipidemia, jika tidak dalam kontrol glikemik yang baik. Insulin yang tinggi dan resistensi insulin dengan DM tipe 2 mempunyai berbagai efek dalam metabolisme : (1) penurunan aktivitas LPL yang mengakibatkan penurunan katabolisme kilomikron dan VLDL, (2) peningkatan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa, (3) peningkatan sintesis asam lemak di hepar, (4) peningkatan produksi VLDL hepar. Pasien DM tipe 2 mempunyai berbagai abnormalitas lipid, termasuk peningkatan plasma trigliserida (berhubungan dengan peningkatan VLDL dan lipoprotein *remnant*), peningkatan LDL, dan penurunan kol-HDL.¹¹

c) Penyakit Tiroid

Hipotiroidisme berhubungan dengan peningkatan plasma kol-LDL terutama karena penurunan fungsi reseptor LDL hepar dan *clearance* LDL yang tertunda. Sebaliknya, plasma kol-LDL sering menurun pada pasien hipertiroid. Pasien hipotiroid memiliki sirkulasi IDL yang meningkat, dan beberapa hipertrigliseridemia ringan (<300 mg/dL). Semua pasien yang menunjukkan peningkatan plasma kol-LDL atau IDL sebaiknya diskriming hipotiroid.¹¹

d) Gangguan Ginjal

Sindroma nefrotik berhubungan dengan hiperlipoproteinemia, dimana umumnya campuran tetapi dapat bermanifestasi sebagai hiperkolesterolemia atau hipertrigliseridemia saja. Hiperlipidemia pada sindroma nefrotik tampaknya karena akumulasi VLDL dan lipoprotein *remnant* di sirkulasi. Lipolisis trigliserida dan *clearance* dari *remnant* keduanya berkurang pada pasien dengan gagal ginjal.¹¹

e) Gangguan Hepar

Hepar adalah tempat utama pembentukan dan *clearance* lipoprotein, sehinggal penyakit di hepar berakibat pada jumlah lipid plasma. Hepatitis karena infeksi, obat-obatan, atau alkohol sering berhubungan dengan peningkatan sintesis VLDL dan hipertrigliseridemia ringan sampai berat. Hepatitis berat dan gagal hati berhubungan dengan penurunan plasma kolesterol dan trigliserida karena penurunan kapasitas biosintesis lipoprotein. Kolestasis berhubungan dengan hiperkolesterolemia, yang terkadang dapat menjadi berat.¹¹

f) Alkohol

Konsumsi alkohol mempunyai berbagai efek pada level plasma lipid. Efek alkohol paling sering pada peningkatan level plasma trigliserida. Konsumsi alkohol menstimulasi hepar mensekresi VLDL, kemungkinan oleh hambatan oksidasi hepar

pada asam lemak bebas, yang akan memicu sintesis trigliserida dan sekresi VLDL.

Pola lipoprotein yang sering terlihat pada konsumsi alkohol adalah peningkatan VLDL, tetapi pada orang dengan gangguan lipid primer dapat berkembang menjadi hipertrigliseridemia berat. Penggunaan alkohol reguler terkait dengan peningkatan level plasma kol-HDL ringan sampai sedang.¹¹

g) Estrogen

Pemberian estrogen terkait dengan peningkatan VLDL dan sintesis HDL yang menyebabkan peningkatan plasma trigliserida dan kol-HDL. Pola lipoprotein disini khas karena level plasma trigliserida dan kol-HDL biasanya berbanding terbalik.¹¹

h) Penyakit Penyimpanan Glikogen

Penyebab lain yang jarang dari hiperlipidemia sekunder termasuk penyakit penyimpanan glikogen seperti *von Gierke's disease*, yang dikarenakan mutasi pada glukosa-6-fosfat. Ketidakmampuan untuk mengerahkan glukosa hepar selama puasa berakibat pada hipoinsulinemia dan peningkatan pelepasan asam lemak bebas dari jaringan adiposa. Sintesis asam lemak hepar juga meningkat, menghasilkan akumulasi lemak di hepar dan peningkatan sekresi VLDL. Hiperlipidemia yang terkait dengan penyakit ini dapat menjadi sangat berat tetapi berespon baik pada pengobatan.¹¹

i) *Sindroma Cushing*

Kelebihan glukokortikoid terkait dengan peningkatan sintesis VLDL dan hipertrgliseridemia. Pasien dengan sindrome *cushing* juga memiliki peningkatan ringan plasma kol-LDL.¹¹

2.1.3 Diagnosis

National Cholesterol Education Program Adult Panel III (NCEP ATP III), pada tahun 2001 membuat suatu batasan kadar lipid plasma yang sampai saat ini masih digunakan.⁵

Tabel 4. Interpretasi Kadar Lipid Plasma.⁵

Kolesterol LDL		
< 100	mg/dL	Optimal
100 – 129	mg/dL	Mendekati optimal
130 – 159	mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
160 – 189	mg/dL	Tinggi
≥ 190	mg/dL	Sangat tinggi
Kolesterol Total		
<200	mg/dL	Diinginkan
200 – 239	mg/dL	Sedikit tinggi (<i>borderline</i>)
≥ 240	mg/dL	Tinggi
Kolesterol HDL		
< 40	mg/dL	Rendah
≥ 60	mg/dL	Tinggi

Tabel 4. Interpretasi Kadar Lipid Plasma⁵ (lanjutan)

Trigliserida		
< 150	mg/dL	Optimal
150 – 199	mg/dL	Sedikit tinggi(<i>borderline</i>)
200 – 499	mg/dL	Tinggi
≥ 500	mg/dL	Sangat tinggi

2.1.4 Pemeriksaan Laboratorium

Pemeriksaan laboratorium berperan penting untuk menegakkan diagnosis dislipidemia. Untuk itu memerlukan prosedur cara pemeriksaan dan cara pelaporan yang baku di semua pusat penelitian, agar data yang diperoleh dapat dibandingkan dan dianalisis.^{10,12}

Parameter yang diperiksa adalah kadar kolesterol total, trigliserida, kol-LDL, kol-HDL.

a) Persiapan

Sebaiknya penderita dalam keadaan metabolik stabil, tidak ada perubahan berat badan, kebiasaan merokok, minum kopi/alkohol dalam 2 minggu terakhir sebelum diperiksa, tidak ada sakit berat atau operasi besar dalam 2 bulan terakhir.

Tidak mendapat obat yang mempengaruhi kadar lipid dalam 2 minggu terakhir.^{10,12}

b) Pengambilan bahan pemeriksaan

Pengambilan sampel dilakukan setelah puasa 12-16 jam (penderita boleh minum air putih).

Sebelum sampel diambil penderita duduk selama 5 menit.

Pengambilan sampel dilakukan dengan melakukan bendungan vena seminimal mungkin.

Bahan yang diambil adalah serum.^{10,12}

c) Analisis

Analisis dilakukan di laboratorium yang telah mengikuti program pemantapan mutu.

Analisis kolesterol total dan trigliserida dilakukan dengan metode enzimatik.

Analisis kol-HDL dan kol-LDL dilakukan dengan metode partisipasi dan enzimatik.

Kadar kol-LDL sebaiknya diukur secara langsung atau dapat juga dihitung menggunakan rumus *Friedwald* jika kadar trigliserida <400 mg/dl, sebagai berikut:^{10,12}

$$\text{Kol.LDL} = \text{kol.total} - \text{kol.HDL} - 1/5 \text{ TG}$$

2.1.5 Komplikasi

Apabila dislipidemia tidak segera diatasi, maka dapat terjadi berbagai macam komplikasi sebagai berikut :¹³

- a) atherosklerosis
- b) penyakit jantung koroner
- c) penyakit serebrovaskular seperti stroke
- d) penyakit pembuluh darah lainnya

2.2 Diabetes Melitus tipe 2

2.2.1 Definisi

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) disebut juga diabetes melitus tidak tergantung insulin (DMTTI) / *non-insuline dependent diabetes mellitus* adalah sindrom penyakit kronik yang umumnya disebabkan karena terjadi resistensi terhadap hormon insulin.²

2.2.2 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa darah secara enzimatis dengan bahan darah plasma vena. Penggunaan bahan darah utuh (*Whole Blood*), vena ataupun kapiler tetap dapat digunakan dengan memperhatikan angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai WHO.¹

Gejala khas DM antara lain poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan, sedangkan gejala tidak khas DM terdiri dari lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur, serta pruritus vulvae pada wanita.

Tabel 5. Kriteria diagnosis DM.¹

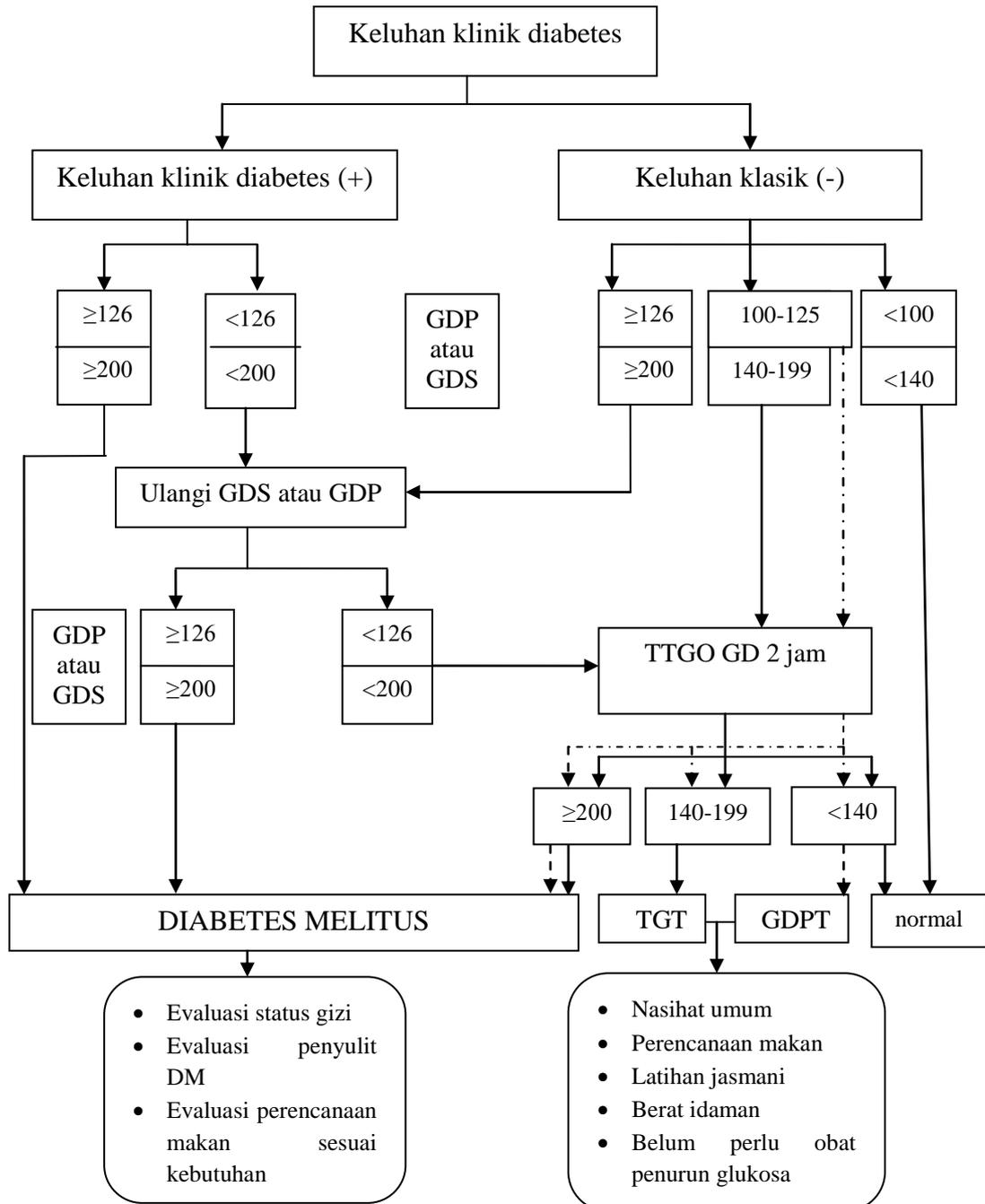
1.	Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir Atau
2.	Gejala klasik DM + kadar glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam Atau
3.	Kadar glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L). TTGO (<i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>) dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa yang dilarutkan ke dalam air.

* Pemeriksaan HbA1c ($\geq 6.5\%$) oleh ADA 2011 sudah dimasukkan menjadi salah satu kriteria diagnosis DM, jika dilakukan pada sarana laboratorium yang telah terstandardisasi dengan baik

Cara pelaksanaan TTGO menurut WHO 1994 :¹

- 3 hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari dan tetap melakukan kegiatan jasmani cukup
- Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) dan sebelum pemeriksaan minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan
- Diperiksa kadar glukosa darah puasa
- Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa), atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit

- Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam sesudah minum larutan glukosa
- Selama pemeriksaan subjek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok



Gambar 1. Langkah diagnostik DM dan TGT.¹

Pemeriksaan penyaring dilakukan pada kelompok yang memiliki salah satu faktor risiko DM namun tidak menunjukkan adanya gejala DM. Pemeriksaan penyaring dapat dilakukan melalui pemeriksaan kadar glukosa darah sewaktu atau kadar glukosa darah puasa. Kelemahannya adalah biaya yang mahal dan tidak diikuti dengan rencana tindak lanjut bagi mereka yang ditemukan adanya kelainan.^{1,14}

Tabel 6. Kadar glukosa darah sewaktu dan puasa sebagai patokan penyaring dan diagnosis DM (mg/dL).^{1,14}

		Bukan DM	Sebelum pasti	DM
Kadar glukosa darah sewaktu (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-199	≥200
	Darah kapiler	<90	90-199	≥200
Kadar glukosa darah puasa (mg/dL)	Plasma vena	<100	100-125	≥126
	Darah kapiler	<90	90-99	≥100

2.2.3 Komplikasi

Berbagai komplikasi jangka panjang dari diabetes melitus tipe 2 antara lain :¹⁵

- a) Penyakit jantung koroner
- b) Penyakit vaskular perifer
- c) Penyakit serebrovaskular

- d) Neuropati (perifer dan autonomik)
- e) Penyakit pada mata (katarak)
- f) Penyakit pada kaki (ulkus, gangren, amputasi)

2.3 Dislipidemia pada diabetes melitus tipe 2

2.3.1 Metabolisme Lipoprotein pada resistensi insulin

Lipoprotein pada penderita DM akan mengalami 3 proses merugikan yang mempunyai hubungan erat dengan lebih mudahnya terjadi aterosklerosis:⁴

- 1) Proses glikosilasi: menyebabkan peningkatan lipoprotein yang terglykosilasi dengan akibat mempunyai sifat lebih toksik terhadap endotel serta menyebabkan katabolisme lipoprotein menjadi lebih lambat.
- 2) Proses oksidasi: mengakibatkan peningkatan *oxidized lipoprotein*. Peningkatan kadar lipoprotein peroksida, baik LDL maupun HDL, mempermudah rusaknya sel dan terjadinya aterosklerosis. Lipid peroksida pada DM cenderung berlebihan jumlahnya dan akan menghasilkan beberapa aldehyd (malondialdehyd) yang memiliki daya perusak tinggi terhadap sel-sel tubuh.
- 3) Karbamilasi: Residu lisin apoprotein LDL akan mengalami karbamilasi dan berakibat katabolisme LDL terhambat.

Pada dasarnya dislipidemia pada diabetes melitus dan Sindroma metabolik sama yaitu adanya resistensi insulin. Dalam keadaan normal, tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada resistensi insulin, *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserid di jaringan adiposa akan meningkat. Hal tersebut akan mengakibatkan asam lemak bebas yang berlebihan. Asam lemak bebas akan memasuki aliran darah dan sebagian digunakan sebagai sumber energi dan sebagian lagi dibawa ke hati, dimana di hati digunakan sebagai bahan pembuatan trigliserid. Di hati asam lemak bebas diubah menjadi trigliserid dan juga mejadi bagian dari VLDL. VLDL pada keadaan resistensi insulin ini akan kaya trigliserid.¹⁶

Trigliserid yang banyak terdapat di VLDL dalam sirkulasi akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL, sehingga menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserid tapi kurang kolesterol ester. Trigliserid dalam LDL tersebut dihidrolisis oleh enzim *hepatic lipase* yang biasanya tinggi pada resistensi insulin, sehingga menghasilkan LDL kecil tapi padat (*small dense LDL*). *Small dense LDL* ini bersifat aterogenik karena sangat mudah teroksidasi.¹⁶

Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL yang akan menghasilkan HDL dengan sedikit kolesterol ester tapi kaya trigliserid. HDL seperti demikian mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum akan menurun. Oleh sebab itu pada keadaan resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum, dimana terjadi peningkatan trigliserid, penurunan HDL, serta peningkatan *small dense LDL*.¹⁶