

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

2.1.1 Pengertian diabetes melitus

Diabetes melitus merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia kronik yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya.¹

2.1.2 Faktor risiko diabetes melitus

a. Obesitas

Obesitas dengan diabetes melitus sangat berkaitan. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Pan CY, dalam 919 penderita diabetes melitus umur 12-40 tahun yang didiagnosis dalam kurun waktu 1 tahun di beberapa pusat diabetes di China, Hong Kong, India, Malaysia, dan Singapura, 47% diantara merupakan orang obesitas.⁸

b. Depresi

Depresi dengan diabetes melitus tipe 2 dapat mempengaruhi satu sama lain. Sebuah artikel menunjukkan bahwa penderita diabetes melitus memiliki risiko sedikit lebih besar (15%) menderita depresi dibandingkan dengan orang tanpa diabetes

melitus. Sementara itu orang dengan depresi memiliki 60% risiko lebih besar menderita diabetes melitus tipe 2.¹⁷

Risiko depresi pada penderita diabetes melitus dapat disebabkan oleh stressor psikososial kronik karena mengidap penyakit kronik. Sebaliknya, depresi dapat menjadi faktor risiko diabetes melitus. Mekanisme yang mendasari depresi menjadi faktor risiko diabetes melitus belum begitu jelas. Secara teori, hal ini diakibatkan dari proses peningkatan sekresi dan aksi hormon kontra-regulasi, perubahan fungsi transport glukosa, dan peningkatan aktivasi inflamasi.¹⁷

c. Alkohol

Penelitian mengemukakan bahwa konsumsi alkohol dapat mengurangi dan meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2 sesuai dengan jumlah yang dikonsumsi per hari. Dalam penelitian tersebut, digambarkan bahwa alkohol memiliki efek protektif (risiko relatif <1) terhadap diabetes melitus bila dikonsumsi sebanyak 22 gram per hari untuk pria dan 25 gram per hari untuk wanita. Risiko relatif kembali kepada angka 1 bila mengonsumsi alkohol sebanyak 62 gram per hari pada pria dan 51 gram per hari pada wanita. Bila mengonsumsi lebih banyak, maka konsumsi alkohol akan meningkatkan risiko diabetes melitus tipe 2.¹⁸

d. Riwayat keluarga

Riwayat keluarga dengan diabetes melitus sangat berpengaruh terhadap kejadian diabetes melitus. Berdasarkan data dari NHANES tahun 1999-2004, tercatat

22,7% penduduk Amerika Serikat memiliki risiko keluarga menengah dan 7,5% memiliki risiko keluarga tinggi. Dari kedua derajat risiko tersebut, terdapat 14,8% penduduk dengan risiko keluarga menengah dan 30% penduduk dengan risiko keluarga tinggi menderita diabetes melitus.¹⁹

e. Jenis kelamin

Jenis kelamin pria dan wanita memiliki perbedaan prevalensi kejadian diabetes melitus, akan tetapi beberapa penelitian memiliki hasil yang berbeda. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi pria yang menderita diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan wanita,^{2,20} sementara penelitian di Indonesia menunjukkan prevalensi wanita yang menderita diabetes melitus lebih tinggi dibandingkan pria.^{9,16}

Salah satu penelitian menyebutkan bahwa kemungkinan penyebab prevalensi pria diabetes melitus lebih besar daripada wanita adalah penyebaran lemak tubuh pria lebih banyak pada perut dan hati yang diduga mengurangi sensitivitas insulin. Hal ini berbeda dibandingkan dengan wanita, dimana wanita cenderung memiliki lemak tubuh yang berpusat pada dada, paha dan pantat yang diduga lebih sedikit berisiko terhadap diabetes melitus.²⁰

Penelitian yang sama juga menyebutkan bahwa prevalensi wanita diabetes melitus lebih besar daripada pria diakibatkan oleh kehamilan sehingga prevalensi wanita yang menderita diabetes melitus meningkat.²⁰ Selain itu, wanita juga lebih sering terkena stress atau depresi yang merupakan faktor risiko lain diabetes melitus.

Prevalensi wanita yang menderita stress di tahun 2000 sejumlah 4930/100.000 orang, lebih tinggi bila dibandingkan dengan pria yang sejumlah 3199/100.000 orang.¹⁸

2.1.3 Patogenesis diabetes melitus

Diabetes melitus dapat dibagi menurut proses patogenesis yang menimbulkan hiperglikemia menjadi 4 jenis, yaitu diabetes melitus tipe 1, diabetes melitus tipe 2, diabetes melitus gestasional, dan diabetes melitus tipe lain.¹

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 merupakan hasil dari kerusakan sel beta pankreas akibat autoimun yang menyebabkan defisiensi insulin. Pada saat lahir, sel beta pankreas penderita diabetes melitus tipe 1 masih dalam jumlah normal. Namun, semakin lama semakin berkurang. Apabila kerusakan sel beta pankreas mencapai 80%, maka sisa sel beta pankreas tidak mampu untuk mengendalikan konsentrasi glukosa.⁷

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 adalah bentuk diabetes melitus yang diakibatkan oleh resistensi insulin dalam sel hati dan otot serta gangguan sekresi insulin. Pada tahap awal penyakit, meskipun sudah terjadi resistensi insulin, toleransi glukosa masih mendekati normal. Hal ini terjadi oleh karena sel beta pankreas melakukan kompensasi dengan meningkatkan resistensi insulin. Apabila kondisi ini berlanjut, sel beta pankreas menjadi tidak mampu melakukan kompensasi, hal ini menyebabkan toleransi glukosa terganggu dan menyebabkan diabetes melitus tipe 2.¹

c. Diabetes gestasional

Diabetes melitus gestasional adalah suatu intoleransi glukosa yang terjadi atau pertama kali ditemukan ketika seseorang hamil. Hal ini bisa diakibatkan oleh resistensi insulin fisiologis maupun kronik, bahkan banyak wanita hamil dengan diabetes melitus gestasional mengalami resistensi insulin fisiologis dan kronik.¹

d. Diabetes tipe lain

Diabetes melitus tipe lain termasuk diantaranya adalah kelainan genetik yang spesifik pada sekresi atau kerja insulin, abnormalitas metabolik yang mengganggu sekresi insulin, abnormalitas mitokondria, dan beberapa faktor penyebab lain yang mengganggu toleransi glukosa. Diabetes melitus dapat diakibatkan dari penyakit pada eksokrin pankreas bila sebagian besar pulau pankreas rusak. Hormon yang bekerja antagonis dengan insulin juga dapat menyebabkan diabetes melitus seperti pada akromegali dan *Cushing disease*. Infeksi virus bisa menyebabkan kerusakan pulau pankreas, tetapi hal ini sangat jarang menyebabkan diabetes melitus.⁷

2.1.4 Diagnosis diabetes melitus

Diagnosis diabetes melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah dengan metode enzimatik dengan bahan darah plasma vena, dengan jenis pemeriksaan glukosa darah adalah gula darah sewaktu, gula darah puasa, dan gula darah 2 jam postprandial. Kriteria diabetes melitus dari pemeriksaan tersebut adalah bila gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL, gula

darah puasa ≥ 126 mg/dL, atau gula darah 2 jam postprandial ≥ 200 mg/dL. Selain itu diagnosis diabetes melitus dipengaruhi ada atau tidaknya gejala khas diabetes melitus, yaitu poliuri, polidipsi, dan polifagi, dimana apabila ditemukan gejala khas tersebut pemeriksaan gula darah puasa atau gula darah sewaktu cukup ditemukan criteria dalam 1 kali pemeriksaan saja, namun bila tidak ditemukan gejala khas membutuhkan pengulangan pemeriksaan gula darah puasa atau gula darah sewaktu.¹

2.2 Obesitas

2.2.1 Definisi obesitas

Obesitas didefinisikan sebagai suatu keadaan dengan akumulasi lemak yang tidak normal atau berlebihan di jaringan adiposa sehingga dapat mengganggu kesehatan.¹

2.2.2 Faktor risiko obesitas

a. Obesitas saat usia muda

Obesitas pada anak-anak dan remaja dapat berlanjut menjadi obesitas pada masa dewasanya. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa anak-anak dan remaja yang obesitas (BMI ≥ 95 persentil) sebanyak 76-93% menjadi obesitas pada masa dewasa.²¹

Obesitas pada anak-anak dapat disebabkan oleh berbagai faktor. Sebuah studi menyebutkan bahwa berat badan saat lahir, merokok pada saat kehamilan, riwayat orang tua obesitas, lama waktu menonton televisi, lama tidur di malam hari, dan kurva pertumbuhan dapat mempengaruhi terjadinya obesitas pada anak-anak.²²

b. Durasi tidur malam hari

Lama tidur di malam hari memiliki dampak pada risiko obesitas. Hal ini ditunjukkan dalam suatu penelitian, dimana anak-anak yang tidur kurang dari 10,5 jam memiliki risiko 1,57 kali lebih besar untuk menjadi obesitas dibandingkan dengan anak-anak yang tidur lebih dari 12 jam.²² Sementara pada orang dewasa yang tidur 5 jam atau kurang memiliki risiko 2,36 kali lebih besar menderita obesitas dibandingkan dengan orang dewasa yang tidur 7 jam.²³

Mekanisme pasti penyebab durasi tidur dapat menyebabkan obesitas belum diketahui, namun beberapa hasil penelitian menunjukkan bahwa kurangnya tidur dapat menyebabkan penurunan kadar leptin dan peningkatan kadar grelin. Ada pula yang mengemukakan bahwa penurunan durasi tidur malam hari menyebabkan mengantuk di siang hari, akibatnya aktivitas fisik menurun.²³

c. Riwayat orang tua

Riwayat orang tua dapat memberikan risiko yang sangat tinggi bagi anaknya untuk menjadi obesitas. Bahkan, anak-anak dengan kedua orang tua obesitas memiliki risiko 11,75 kali lebih besar dibandingkan dengan anak-anak yang memiliki kedua orang tua normal. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor genetik maupun gaya hidup orang tua yang menurun kepada anaknya, misalnya aktivitas saat berlibur atau dalam pemilihan makanan.²³

Faktor genetik yang mungkin berpengaruh adalah gen yang mempengaruhi hormon leptin maupun reseptornya. Bila terdapat mutasi pada gen-gen yang

mempengaruhi leptin maupun reseptornya yang menyebabkan ikatan leptin dengan reseptor terganggu, maka sintesis dan sekresi *alpha-Melanocyte-Stimulating Hormone* (α -MSH) akan menurun. Menurunnya α -MSH akan menyebabkan pusat lapar melepaskan *agouti related protein* (AGRP) yang ditekan oleh ikatan leptin pada reseptor. AGRP merangsang nafsu makan melalui mekanisme antagonis α -MSH terhadap *Melanocortin 4 Receptor* (MC4-R). Akibatnya, walaupun simpanan energi dalam bentuk lemak sudah cukup atau berlebih, seseorang akan tetap merasa lapar. Hal ini akan menyebabkan semakin bertambahnya energi dalam bentuk lemak yang akan menimbulkan obesitas.²⁴

d. Pola makan

Pola makan merupakan salah satu faktor risiko yang sangat berperan dalam terjadinya obesitas. Pemilihan makanan yang mengandung banyak lemak dan karbohidrat sederhana menyebabkan peningkatan kronik pemasukan kalori dibandingkan dengan pengeluaran energi, yang akan menimbulkan obesitas.²⁴

e. Kurangnya aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan pergerakan tubuh yang dilakukan oleh otot-otot skeletal yang memerlukan pemakaian energi. Apabila seseorang jarang melakukan aktivitas fisik, maka pemakaian energi akan menurun. Penurunan pemakaian energy ini dapat berlanjut menjadi obesitas.²⁵

WHO menyebutkan bahwa pada tahun 2008 terdapat 31% warga dunia berumur 15 tahun ke atas kurang melakukan aktivitas fisik. Daerah WHO yang memiliki angka kurang aktivitas fisik terbanyak adalah daerah Amerika dan Timur Tengah. Dalam kedua daerah, tercatat hampir setengah dari penduduk perempuannya kurang aktivitas fisik, sementara angka kurang aktivitas fisik pada pria di Amerika sebanyak 40% dan Timur Tengah sebanyak 36%. Sementara pada wilayah Asia Tenggara menunjukkan angka yang paling rendah, yaitu sebanyak 15% pada pria dan 19% pada wanita.²⁶

2.2.3 Diagnosis

Mengukur lemak tubuh secara langsung sangat sulit, oleh karena itu sebagai pengukur pengganti dipakai BMI atau IMT untuk menentukan berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. IMT merupakan indikator yang paling sering digunakan dan praktis untuk mengukur tingkat populasi berat badan lebih dan obesitas pada orang dewasa. Hal ini dikarenakan dalam menghitung IMT hanya diperlukan berat badan dan tinggi badan. IMT didapatkan dengan membagi berat badan dalam kilogram (kg) dengan tinggi badan dalam meter kuadrat (m²).¹

Tabel 2: Klasifikasi status berat badan dengan risiko penyakit²⁴

	<i>BMI (kg/m²)</i>	<i>Obesity Class</i>	<i>Risk of Disease</i>
<i>Underweight</i>	< 18,5		
<i>Healthy weight</i>	18,5-24,9		
<i>Overweight</i>	25,0-29,9		<i>Increased</i>
<i>Obesity</i>	30,0-34,9	I	<i>High</i>
<i>Obesity</i>	35,0-39,9	II	<i>Very high</i>
<i>Extreme Obesity</i>	40	III	<i>Extremely high</i>

2.3 Risiko obesitas

2.3.1 Metabolisme

Obesitas berhubungan dengan hiperinsulinemia sehingga dapat menyebabkan resistensi insulin. Penurunan penggunaan glukosa yang distimulasi insulin secara proporsional menyebabkan peningkatan masa lemak. Masalah yang disebabkan oleh resistensi insulin yang berhubungan dengan obesitas adalah kebutuhan dalam peningkatan sekresi insulin. Tambahan beban kerja pada sel beta pankreas penghasil insulin ini yang meningkatkan risiko gagalnya fungsi sel beta pankreas, menghasilkan diabetes melitus tipe 2.⁷

Obesitas berhubungan dengan dislipidemia ditunjukkan dengan peningkatan kolesterol *very low density lipoprotein* (VLDL), trigliserida, dan kolesterol total serta penurunan kolesterol *high density lipoprotein* (HDL) dan peningkatan partikel *low*

density lipoprotein (LDL). Pada penderita dislipidemia yang obesitas memiliki trigliserida serum lebih banyak dibandingkan dengan indeks massa tubuh dibawah 21 sebanyak 62-118 mg/dL pada pria dan 65 mg/dL pada wanita. Setiap unit peningkatan indeks massa tubuh juga berkaitan dengan penurunan kadar kolesterol HDL sebanyak 1,1 mg/dL pada pria muda dan 0,7 mg/dL pada wanita muda.⁷

Hubungan antara obesitas dengan resistensi insulin dan dislipidemia secara tidak langsung juga berkaitan dengan sindroma metabolik, karena sindroma metabolik terdiri dari resistensi insulin, intoleransi glukosa, peningkatan trigliserida, kadar kolesterol HDL yang rendah dan hipertensi.⁷

2.3.2 Sistem kardiovaskular

Obesitas memiliki berbagai efek samping pada hemodinamik serta struktur dan fungsi kardiovaskular. Obesitas meningkatkan total volume darah dan *cardiac output*, serta beban kerja jantung lebih tinggi pada orang obesitas. Biasanya, orang obesitas memiliki tahanan perifer yang rendah meskipun *cardiac output* yang tinggi. Peningkatan *cardiac output* sebagian besar diakibatkan dari isi sekuncup, namun peningkatan aktivitas simpatik juga dapat menyebabkan *heart rate* juga sedikit meningkat. Orang obesitas lebih sering mengalami hipertensi dibandingkan dengan orang kurus, dan peningkatan berat badan berhubungan dengan peningkatan tekanan arteri.²⁷

Meningkatnya volume dan tekanan pengisian jantung menyebabkan sering terbentuknya dilatasi ventrikel kiri pada orang dengan kelebihan berat badan atau

obesitas. Selain itu, obesitas juga meningkatkan risiko hipertrofi ventrikel kiri beserta kelainan structural lain seperti *concentric remodeling* dan hipertrofi ventrikel kiri konsentris. Obesitas juga dapat menyebabkan pembesaran atrium kiri yang diakibatkan oleh peningkatan volume darah yang bersirkulasi serta kelainan saat pengisian ventrikel kiri. Kelainan-kelainan ini meningkatkan risiko gagal jantung, serta pembesaran atrium kiri dapat meningkatkan risiko fibrilasi atrium.²⁷

Penyakit jantung koroner pada orang obesitas dapat terjadi akibat proses aterosklerosis pada pembuluh darah. Beberapa mekanisme menghubungkan obesitas dengan aterosklerosis, diantaranya peningkatan pelepasan asam lemak bebas, sitokin, dan leptin.²⁸ Ateroma-ateroma yang terbentuk dapat menghambat aliran darah menuju arteri koroner. Hal ini menimbulkan terjadinya thrombosis pada arteri koroner yang berujung pada kejadian penyakit jantung koroner atau infark miokard.¹¹

2.3.3 Sistem respirasi

Obesitas dapat menyebabkan hipoventilasi alveolus, peningkatan volume darah paru-paru, dan efek mekanik pada sistem respirasi. Gangguan pernapasan saat tidur akibat obstruksi berhubungan dengan obesitas dan sindroma metabolik lain. Obstruksi saluran nafas atas menyebabkan hipoksia, peningkatan system saraf simpatis, dan inflamasi saluran nafas. Pasien dengan gangguan pernapasan saat tidur memiliki risiko lebih tinggi terhadap hipertensi, gagal jantung, aritmia, infark miokard, dan kematian.⁷

2.3.4 Sistem gastrointestinal

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) sering ditemukan pada resistensi insulin atau obesitas. Selain itu, penyakit-penyakit hati lain juga dapat ditemukan pada resistensi insulin atau obesitas seperti steatosis, steatohepatitis nonalkoholik, fibrosis dan sirosis. Hal ini terjadi akibat pengumpulan lemak pada hati beserta pengumpulan sel inflamasi dan sel fibrosit.⁷

2.3.5 Sistem reproduksi

Obesitas berhubungan dengan infertilitas pada pria dan wanita. Pada wanita, penyebab utama infertilitas yang berhubungan dengan obesitas adalah *polycystic ovarian syndrome* (PCOS). Pada pria, obesitas dapat menyebabkan penurunan jumlah dan motilitas sperma. Obesitas juga dihubungkan dengan disfungsi ereksi melalui mekanisme proinflamasi dan penurunan kadar testosteron.⁷

2.4 Risiko diabetes melitus dengan obesitas

2.4.1 Penyakit kardiovaskular

Diabetes melitus dengan obesitas memiliki risiko penyakit jantung koroner yang lebih besar dibandingkan dengan menderita diabetes melitus saja. Tercatat dalam sebuah penelitian bahwa penderita diabetes melitus dengan obesitas memiliki risiko penyakit jantung koroner 1,49 kali lebih banyak dibandingkan penderita diabetes melitus dengan BMI normal.¹⁰

Proses terjadinya penyakit kardiovaskular pada penderita diabetes melitus dapat diakibatkan oleh keadaan hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik menyebabkan disfungsi endotel melalui berbagai mekanisme, antara lain perubahan tekanan intravascular akibat gangguan keseimbangan nitrat oksida dan prostaglandin, timbulnya neovaskularisasi akibat overekspresi faktor pertumbuhan, vasokonstriksi akibat peningkatan sintesis diasilgliserol, dan stress oksidatif yang dapat menyebabkan peningkatan lipoprotein yang teroksidasi, terutama LDL yang teroksidasi atau *small dense LDL-cholesterol* yang bersifat aterogenik.¹

Penyakit jantung koroner pada orang obesitas dapat terjadi akibat proses aterosklerosis pada pembuluh darah. Beberapa mekanisme menghubungkan obesitas dengan aterosklerosis, diantaranya peningkatan pelepasan asam lemak bebas, sitokin, dan leptin.²⁸ Ateroma-ateroma yang terbentuk dapat menghambat aliran darah menuju arteri koroner. Hal ini menimbulkan terjadinya thrombosis pada arteri koroner yang berujung pada kejadian penyakit jantung koroner atau infark miokard.¹¹ Obesitas juga dapat menyebabkan pembesaran atrium kiri yang diakibatkan oleh peningkatan volume darah yang bersirkulasi serta kelainan saat pengisian ventrikel kiri. Kelainan-kelainan ini meningkatkan risiko gagal jantung, serta pembesaran atrium kiri dapat meningkatkan risiko fibrilasi atrium.²⁷

2.4.2 Retinopati diabetik

Diabetes melitus dengan obesitas memiliki risiko lebih tinggi terhadap kejadian retinopati diabetik dibandingkan dengan penderita diabetes melitus saja. Sebuah

penelitian di Australia menunjukkan bahwa risiko menderita retinopati diabetik pada penderita diabetes melitus dengan obesitas mencapai 3 kali lipat bila dibandingkan dengan penderita diabetes melitus dengan BMI normal.¹²

Mekanisme patofisiologis yang menjelaskan hubungan antara indeks massa tubuh dengan retinopati diabetik belum diketahui secara pasti, namun terdapat beberapa teori yang telah diajukan. Salah satu teori menyebutkan bahwa hubungan antara obesitas dengan retinopati diabetik dikaitkan dengan peningkatan *vascular endothelial growth factor* (VEGF). Teori ini dibuktikan oleh penelitian terdahulu, dimana kadar VEGF meningkat pada penderita obesitas. VEGF diduga dapat menyebabkan neovaskularisasi pada retina dan edema pada makula.¹³

2.4.3 Nefropati diabetik

Nefropati diabetik didefinisikan sebagai sindrom klinis pada pasien diabetes melitus yang ditandai dengan albuminuria menetap (>300 mg/24 jam) pada minimal 2 kali pemeriksaan dalam kurun waktu 3 sampai 6 bulan.¹

Proses terjadinya nefropati diabetik berawal dari peningkatan laju filtrasi glomerulus. Pada penderita diabetes, terjadinya hiperfiltrasi belum diketahui dengan jelas, namun kemungkinan disebabkan oleh dilatasi arteriol aferen oleh efek yang tergantung glukosa, yang diperantarai hormon vasoaktif, *insulin like growth factor 1* (IGF-1), *Nitric Oxide*, prostaglandin dan glukagon. Peningkatan laju filtrasi glomerulus bila terus berlangsung akan menyebabkan sklerosis dari nefron tersebut.¹

Risiko terjadinya nefropati diabetik juga dapat meningkat pada orang obesitas. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa obesitas memiliki risiko bermakna terhadap terjadinya albuminuria pada penderita diabetes tipe 2.¹⁴ Proses terjadinya nefropati diabetik pada orang obesitas juga mirip dengan penderita diabetes, yaitu diawali dengan peningkatan laju filtrasi glomerulus. Peningkatan laju filtrasi ginjal pada orang obesitas mungkin disebabkan oleh reabsorpsi garam pada tubulus proximal atau loop Henle, yang menyebabkan *feedback* tubuloglomerular yang menyebabkan peningkatan laju filtrasi glomerulus.¹⁵