

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Prevalensi Sindrom Metabolik yang Semakin Meningkat

Sindrom metabolik, juga dikenal sebagai sindrom resistensi insulin atau sindrom X, merupakan istilah yang biasa digunakan untuk mengidentifikasi sekumpulan kelainan metabolik.³² Sindrom metabolik merupakan faktor risiko penting dari kelainan neurologi seperti stroke, alzheimer, dan depresi.³³ Selain itu, beberapa penelitian terbaru juga menyebutkan ada hubungan antara sindrom metabolik dan keganasan.³⁴⁻³⁶ Cameron dkk memperkirakan prevalensi sindrom metabolik di seluruh dunia sebesar 15-30% dan angka kejadiannya lebih tinggi di negara berkembang. Menurut WHO, sindrom metabolik terjadi pada 23% populasi pria dan 12% populasi wanita. Sedangkan menurut kelompok usia, prevalensi terbanyak ditemukan pada kelompok usia antara 55-64 tahun yaitu pada 34% pria dan 21% wanita.¹

Prevalensi sindrom metabolik terus mengalami peningkatan. Prevalensi sindrom metabolik tahun 1988-1994 pada populasi dewasa di Amerika Serikat sebanyak 23,1%. Peningkatan prevalensi menjadi 26,7% didapatkan pada penelitian tahun 1999-2000.¹⁵ Hasil studi yang dilakukan dari tahun 1999-2006 menunjukkan prevalensi sindrom metabolik sebesar 34,1%, yaitu 6% melebihi perkiraan sebelumnya.³⁷ Peningkatan ini juga terjadi di negara lain, seperti Korea. Terjadi peningkatan yang bermakna dari 24,9% pada tahun 1998 menjadi 31,3% pada tahun 2007.³ Peningkatan

prevalensi ini dipengaruhi oleh penurunan aktivitas fisik, peningkatan keadaan obesitas sentral, hipertrigliseridemia, dan hipertensi.^{3, 15, 37}

Beberapa organisasi dunia merekomendasikan kriteria klinik untuk diagnosis sindrom metabolik. Menurut NCEP ATP III, diagnosis sindrom metabolik dapat ditegakkan jika ditemukan tiga dari lima faktor risiko kardiovaskular. Faktor risiko tersebut meliputi obesitas sentral (lingkar pinggang ≥ 90 cm untuk pria Asia dan ≥ 80 cm untuk wanita Asia), hipertensi ($\geq 130/\geq 85$ mmHg), intoleransi glukosa (gula darah puasa ≥ 110 mg/dL), hipertrigliseridemia (kadar trigliserida ≥ 150 mg/dL), dan kadar HDL yang rendah (< 40 mg/dL untuk pria dan < 50 mg/dL untuk wanita).⁵ Sedangkan menurut WHO, resistensi insulin merupakan komponen penting dalam diagnosis sindrom metabolik. Resistensi insulin didefinisikan sebagai satu dari keadaan berikut:

- 1) Diabetes tipe 2
- 2) Gula Darah Puasa Terganggu (GDPT)
- 3) Toleransi Glukosa Terganggu (TGT)
- 4) Kadar glukosa puasa normal dengan ambilan glukosa di bawah kuartil terendah untuk populasi hiperinsulinemia euglikemik.

Etiologi pasti sindrom metabolik belum diketahui dengan jelas. Beberapa faktor risiko muncul dan berkontribusi terhadap kejadian sindrom metabolik. Beberapa peneliti, termasuk ATP III, menyebutkan bahwa obesitas merupakan faktor risiko utama.²

Jaringan adiposa mensekresi berbagai zat, antara lain leptin, penghambat aktivator plasminogen-1 (PAI-1), asam lemak tak teresterifikasi (NEFA), sitokin, adiponektin, dan resistin. Pada obesitas, terjadi berbagai abnormalitas produk sekresi tersebut yang dapat memperburuk sindrom metabolik.^{2, 38} Leptin, penghambat nafsu makan, akan mengalami resistensi pada keadaan obesitas.^{2, 33, 38, 39} PAI-1 sebagai inhibitor fibrinolisis akan meningkat sehingga timbul keadaan protrombotik (*prothrombotic state*) yang mempengaruhi aterogenesis dan trombogenesis.^{2, 40} Sitokin seperti TNF- α dan IL-6 yang merupakan faktor inflamasi dari adipokin menstimulasi lipolisis yang berkontribusi terhadap kejadian dislipidemia serta dapat menginduksi terjadinya keadaan proinflamasi (*proinflammatory state*) yang kemudian menyebabkan proses aterogenesis.^{2, 38-40} Sedangkan penurunan jumlah adiponektin yang dapat menghambat resistensi insulin dan aterogenesis, disertai oleh peningkatan resistin akan menyebabkan resistensi insulin.^{2, 39-41} Sementara itu, peningkatan pengeluaran NEFA pada obesitas menyebabkan akumulasi trigliserida di berbagai organ. Akumulasi trigliserida pada sel otot menyebabkan resistensi insulin, akumulasi pada sel hepar menyebabkan peningkatan pengeluaran glukosa dan dislipidemia aterogenik, serta secara tidak langsung dapat meningkatkan tekanan darah.²

2.2 Faktor-faktor yang Mempengaruhi Sindrom Metabolik

Faktor-faktor yang mempengaruhi sindrom metabolik dapat dibedakan menjadi dua kelompok, yaitu:

a. Faktor-faktor yang bisa dimodifikasi, antara lain:

1) Tingkat kebugaran kardiorespirasi

Tingkat kebugaran kardiorespirasi yang rendah merupakan faktor risiko yang berkontribusi besar untuk sindrom metabolik.^{3, 11, 16, 17, 23, 28, 42} Terdapat bukti yang menyebutkan bahwa tingkat kebugaran kardiorespirasi yang lebih tinggi berhubungan dengan komplikasi metabolik yang lebih sedikit serta risiko penyakit jantung atau keganasan yang lebih rendah.^{16, 36} Tingkat kebugaran kardiorespirasi dipengaruhi oleh faktor tumbuh kembang, usia, jenis kelamin, IMT, intensitas aktivitas fisik, dan gaya hidup seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol.³⁶

2) Kekuatan otot

Kekuatan otot memiliki hubungan negatif yang bermakna terhadap sindrom metabolik.³¹ Sebuah studi menyatakan bahwa kekuatan otot memperkuat efek protektif dari tingkat kebugaran kardiorespirasi terhadap sindrom metabolik, bahkan pada pria dengan berat badan berlebih dan obesitas. Kekuatan otot dipengaruhi oleh faktor usia, jenis kelamin, IMT, intensitas aktivitas fisik, dan gaya hidup seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol.²⁶

3) Intensitas aktivitas fisik

Aktivitas fisik memberikan efek menguntungkan terhadap tekanan darah. Aktivitas fisik tingkat moderat dapat menurunkan tekanan darah secara bermakna pada pasien hipertensi esensial ringan hingga sedang. *The Pawtucket Study* menyebutkan bahwa terdapat hubungan bermakna antara aktivitas fisik dan peningkatan kadar HDL. Selain itu aktivitas fisik juga berperan pada peningkatan sensitivitas reseptor insulin sehingga mencegah resistensi insulin.⁴³⁻⁴⁵

Aktivitas fisik dapat dinilai intensitasnya melalui pengukuran *metabolic equivalent of task* (MET) dengan kategori sebagai berikut:

1. Intensitas rendah : <3 MET
2. Intensitas sedang : 3 - 6 MET
3. Intensitas berat : >6 MET⁴⁶

4) Kebiasaan merokok

Penelitian yang dilakukan oleh *Lipid Research Program Prevalence Study* menunjukkan bahwa orang-orang yang merokok 20 batang atau lebih per hari mengalami penurunan HDL sekitar 11% untuk pria dan 14 % untuk wanita, dibandingkan dengan orang-orang yang tidak merokok. Zat nikotin yang terdapat dalam rokok dalam jangka panjang menyebabkan disfungsi endotel melalui peningkatan stres oksidatif. Studi eksperimental juga

menunjukkan bahwa merokok dapat merusak kerja insulin secara akut, pada subjek baik yang sehat maupun pada pasien *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM). Merokok juga mempengaruhi distribusi lemak tubuh yang berhubungan dengan obesitas sentral.^{47, 48}

5) Indeks Massa Tubuh (IMT)

IMT merupakan metode yang umum digunakan untuk penapisan obesitas melalui pengukuran BB/TB^2 . IMT dipengaruhi oleh intensitas aktivitas fisik.^{46, 49}

Tabel 2. Klasifikasi IMT⁵⁰

Kategori	BMI (kg/m²)
Di bawah normal	<18.5 kg/m ²
Batas normal	18.5-22.9 kg/m ²
Berat badan berlebih	23.0-24.9 kg/m ²
Obesitas I	25.0-29.9 kg/m ²
Obesitas II	≥30.0 kg/m ²

6) Asupan Gizi

Asupan makanan sangat berpengaruh pada kejadian sindrom metabolik. Semakin tinggi asupan makanan yang dinyatakan dalam total kalori, semakin meningkat massa lemak di daerah abdomen pada individu yang rentan yang merupakan sumber lemak bebas dalam sirkulasi.⁵¹

Asupan makanan baik karbohidrat maupun lemak yang berlebihan serta kurangnya asupan serat sayur dan buah juga dapat

meningkatkan risiko sindrom metabolik melalui mekanisme di antaranya:

- a. Tingginya asupan karbohidrat menyebabkan hiperglikemia yang selanjutnya dapat meningkatkan stres oksidatif yang memicu kerusakan endotel. Selain itu, kelebihan karbohidrat akan disimpan dalam bentuk jaringan adiposa yang mengakibatkan obesitas
 - b. Konsumsi lemak yang berlebihan menyebabkan ketidakseimbangan lemak yang akan disimpan di jaringan adiposa. Tingginya konsumsi kolesterol akan mengaktifkan reseptor LDL sehingga meningkatkan LDL dan trigliserida. Keadaan hipertrigliserida pada obesitas merupakan faktor risiko terjadinya gangguan metabolik.
 - c. Kurangnya serat sayur dan buah menunjukkan hubungan yang sangat kuat dengan sindrom metabolik melalui peningkatan kejadian hipertensi, diabetes, dan obesitas.^{44, 51, 52}
- 7) Kadar asam urat

Peningkatan kadar asam urat atau hiperurisemia memiliki hubungan kuat dengan sindrom metabolik melalui resistensi insulin, hipertensi, obesitas, dan dislipidemia.⁵³

b. Faktor-faktor yang tidak bisa dimodifikasi, antara lain:

1) Genetik

Riwayat sindrom metabolik pada orang tua meningkatkan risiko sindrom metabolik pada anak. Faktor genetik mempengaruhi komponen sindrom metabolik, seperti obesitas dan kadar HDL darah.^{4, 54}

2) Umur

Pada kebanyakan studi, peningkatan umur merupakan faktor kunci yang mempengaruhi prevalensi sindrom metabolik. Semakin tinggi umur, prevalensi sindrom metabolik akan semakin meningkat.^{4, 55-58}

3) Jenis kelamin

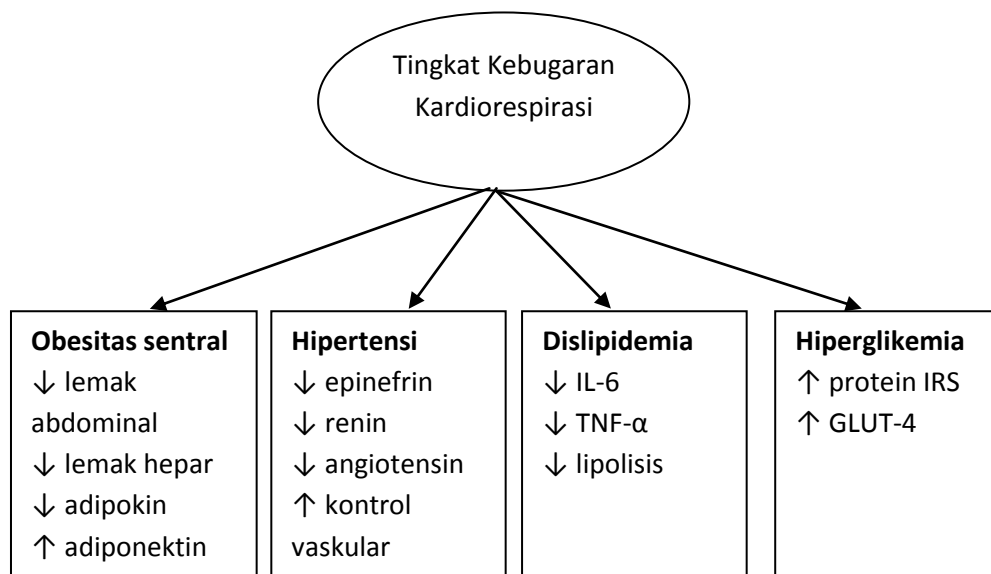
Terdapat kontroversi mengenai hubungan antara jenis kelamin dengan sindrom metabolik. Beberapa studi menyatakan bahwa prevalensi sindrom metabolik lebih tinggi pada pria.^{59, 60} Studi lain menyatakan bahwa prevalensi sindrom metabolik lebih tinggi pada wanita.^{4, 57, 61, 62}

2.3 Tingkat Kebugaran Kardiorespirasi sebagai Faktor Risiko Sindrom Metabolik

Mekanisme pasti tingkat kebugaran kardiorespirasi dalam memberikan efek menguntungkan pada sindrom metabolik masih perlu diteliti lebih lanjut. Beberapa penelitian menjelaskan bahwa efek menguntungkan tersebut diperantarai oleh komponen-komponen dari sindrom metabolik. Pada kelompok dengan tingkat kebugaran

kardiorespirasi yang tinggi didapatkan penurunan kadar epinefrin, penurunan kadar renin dan angiotensin, penurunan resistensi perifer, peningkatan curah jantung, perubahan dalam vasodilator dan vasokonstriktor yang dapat menurunkan tekanan darah.^{23, 36, 63} Perbaikan dalam metabolisme glukosa, terutama sensitivitas insulin merupakan salah satu adaptasi metabolik utama dari kebugaran kardiorespirasi. Perbaikan ini ditandai oleh peningkatan ekspresi GLUT-4 dan protein *insulin receptor substrate* (IRS) serta peningkatan regulasi glukosa melalui peningkatan aktivitas enzim mitokondria otot lurik.^{36, 63, 64} Kadar insulin serum puasa dan petanda resistensi insulin yang dinilai dengan indeks *the homeostatis model assessment-estimated insulin resistance* (HOMA-IR) juga mengalami penurunan pada kelompok tingkat kebugaran kardiorespirasi tinggi dibandingkan dengan kelompok tingkat kebugaran rendah meskipun pada keadaan kelompok tingkat kebugaran kardiorespirasi tinggi memiliki lemak visera yang lebih tinggi.⁶⁴ Secara ringkas, mekanisme-mekanisme tersebut dapat dilihat pada gambar 1.

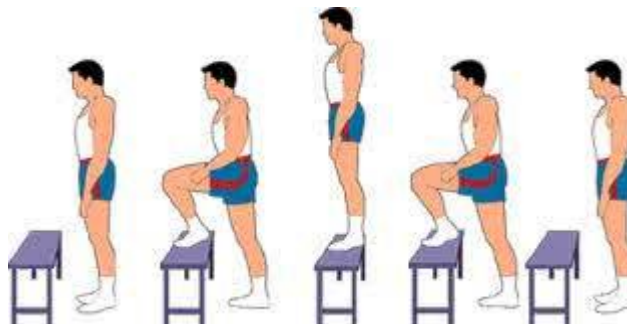
Tingkat kebugaran kardiorespirasi tinggi diketahui dapat menjadi perantara dalam melawan stres oksidatif dengan menjaga efisiensi enzim-enzim antioksidan serta dapat menetralkan efek merugikan lemak visera. Mekanisme yang mungkin terjadi ialah dengan menurunkan kadar adipokin inflamasi dan meningkatkan kadar adipokin non-inflamasi, yaitu adiponektin.^{36, 63-65}



Gambar 1. Pengaruh tingkat kebugaran kardiorespirasi terhadap komponen sindrom metabolik²

Mekanisme tingkat kebugaran kardiorespirasi dalam mencegah komponen-komponen sindrom metabolik secara tidak langsung membuktikan bahwa tingkat kebugaran kardiorespirasi berhubungan dengan sindrom metabolik.

2.4 *Harvard Step Test* untuk Mengukur Tingkat Kebugaran Kardiorespirasi



Gambar 2. *Harvard step test*⁶⁶

Kebugaran kardiorespirasi menggambarkan kapasitas sistem kardiovaskular dalam mengedarkan O₂ dan kapasitas jaringan tubuh dalam menggunakan O₂ selama latihan terus-menerus. Kebugaran kardiorespirasi dapat menggambarkan kemampuan paru, darah, jantung, otot, serta organ lain yang berperan dalam transportasi dan penggunaan O₂ melalui jalur metabolisme aerobik.^{25, 36} Penentuan tingkat kebugaran kardiorespirasi paling baik dilakukan dengan mengukur VO_{2maks} ketika seseorang melakukan tes latihan maksimal.^{67, 68}

VO_{2maks} menggambarkan kemampuan tubuh untuk mengedarkan dan memanfaatkan O₂ dengan perubahan ventilasi, perfusi, denyut nadi, isi sekuncup, dan/atau pemanfaatan O₂ di perifer.²⁵ Meskipun tes latihan maksimal merupakan metode paling akurat untuk menilai kebugaran kardiorespirasi, tes tersebut membutuhkan usaha maksimal yang dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan pada individu dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular. Estimasi VO_{2maks} selama tes latihan submaksimal merupakan alternatif terbaik untuk menilai tingkat kebugaran kardiorespirasi.^{67, 68}

Step test merupakan salah satu metode tes submaksimal untuk menilai tingkat kebugaran kardiorespirasi seseorang. Ada berbagai jenis *step test* yang dapat digunakan, di antaranya yaitu *Ohio State University (OSU) step test*, *Queen's college step test*, *Tecumseh step test*, dan *Harvard step test*. *Harvard step test* merupakan salah satu tes yang telah digunakan bertahun-tahun untuk menilai tingkat kebugaran kardiorespirasi seseorang.⁶⁹

Tes ini dapat digunakan untuk pria maupun wanita pada semua usia serta bergantung pada hubungan linier antara denyut nadi dan VO_2 untuk memprediksi VO_{2maks} sehingga tidak memerlukan penghitungan VO_{2maks} tetapi menggunakan denyut nadi sebagai indikator dalam menghitung indeks kebugaran kardiorespirasi.^{24, 25} Tes ini menggunakan metode naik turun bangku setinggi 19 inchi (1 inchi = 2,54 cm) selama 5 menit untuk pria dan 4 menit untuk wanita dengan kecepatan 30 langkah per menit.^{25, 70} Setelah tes dihentikan, dilakukan penghitungan 30 detik denyut nadi pada menit pertama. Tingkat kebugaran kardiorespirasi dihitung dengan menggunakan rumus *physical efficiency index* (PEI). Semakin cepat pengembalian denyut nadi istirahat, semakin tinggi tingkat kebugaran kardiorespirasi seseorang.⁷⁰

Ada beberapa keterbatasan dalam *Harvard step test*. Salah satunya yaitu beban kerja tidak bisa diatur sehingga tes bisa menjadi lebih mudah atau lebih sulit (intensitas terlalu rendah atau terlalu tinggi), tergantung masing-masing subjek.²⁵

Suatu penelitian di Korea menyebutkan bahwa tingkat kebugaran kardiorespirasi yang rendah memiliki hubungan yang bermakna dengan tingginya prevalensi sindrom metabolik. *Tecumseh step test* digunakan untuk menilai tingkat kebugaran kardiorespirasi pada studi ini.³ Studi lain di Brazil yang menggunakan *Leger 20-meter shuttle run test* juga menunjukkan hasil serupa.²⁸ Hasil yang sama juga dibuktikan pada sebuah studi dengan menggunakan *Balke maximal treadmill exercise test* untuk

menilai tingkat kebugaran kardiorespirasi.¹⁸ Penggunaan tes yang berbeda untuk menilai tingkat kebugaran kardiorespirasi di berbagai populasi ternyata tidak memberikan perbedaan hasil yang berarti.

2.5 Kekuatan Genggaman Tangan Berhubungan dengan Sindrom Metabolik

Kekuatan otot diketahui merupakan faktor protektif yang kuat terhadap sindrom metabolik.^{26, 27, 30, 31} Efek protektif ini melibatkan mekanisme yang berhubungan dengan resistensi insulin dan akumulasi lemak ektopik. Ambilan glukosa plasma yang distimulasi oleh insulin sebagian besar terjadi di otot lurik. Hal ini menekankan pentingnya peran otot lurik dalam kontrol kadar glukosa.³¹ Kekuatan otot dapat dinilai salah satunya dengan cara mengukur kekuatan genggaman tangan. Sebuah hasil penelitian menyatakan bahwa pengukuran kekuatan lutut dan kekuatan genggaman tangan dapat digunakan untuk memprediksi mortalitas dengan perkiraan risiko yang hampir sama untuk kedua parameter.⁷¹

Sebuah studi *randomized control trial* memperlihatkan efek yang signifikan dari latihan kekuatan terhadap massa dan kekuatan otot, resistensi insulin, dan kadar HbA2 pada pasien DM tipe 2. Efek perbaikan pada resistensi insulin mungkin didapatkan akibat kombinasi dari berkurangnya akumulasi lemak ektopik (karena kekuatan otot berbanding terbalik dengan penumpukan lemak di otot) dan peningkatan sensitivitas insulin otot karena peningkatan ambilan glukosa dan faktor metabolisme.^{31, 72} Resistensi insulin dipercaya meningkatkan sekresi VLDL (*very low-density lipoprotein*) dan

mengganggu aktivitas lipoprotein lipase serta lipase hepar.³¹ Resistensi insulin mengakibatkan penurunan sintesis glikogen otot *post-prandial* dan peningkatan lipogenesis *de novo* hepar yang menyebabkan peningkatan kadar trigliserida plasma dan penurunan kadar HDL.⁷³ Resistensi insulin juga memiliki hubungan yang bermakna dengan peningkatan risiko hipertensi dan peningkatan massa tubuh.³¹ Dengan demikian, perbaikan resistensi insulin yang secara teori dapat dicapai dengan pemberian intervensi latihan kekuatan jangka pendek, secara tidak langsung berpengaruh terhadap komponen-komponen sindrom metabolik lainnya.

Salah satu metode yang paling sering digunakan untuk mengukur kekuatan otot adalah tes kekuatan genggam tangan.⁷⁴ Adapun alat murah dan sederhana yang sering digunakan dalam metode ini adalah *handgrip dynamometer*.⁷⁵



Gambar 3. *Handgrip dynamometer*⁷⁶

Metode ini telah digunakan pada studi mengenai hubungan antara kekuatan otot dan sindrom metabolik sebelumnya.^{27, 31} Nilai kekuatan otot maksimum yang digunakan merupakan nilai terbaik yang diambil dari masing-masing tiga kali pengukuran pada sisi tangan yang berbeda.²⁷