

Tugas BIOKIMIA

Gangguan Metabolisme Karbohidrat pada Diabetes Melitus



Oleh:

dr.Nidia Suriani

Pembimbing:

Prof.drh,Aulani'am

**PROGRAM PASCA SARJANA ILMU BIOMEDIK
PROGRAM DOUBLE DEGREE NEUROLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA**

MALANG

2012

BAB I

Pendahuluan

Dalam tahun-tahun terakhir ini makin disepakati bahwa diabetes melitus (DM) bukanlah suatu penyakit dalam artian klasik melainkan suatu kelompok kelainan, sindroma klinik yang heterogen yang ditandai oleh peninggian kadar glukosa darah³ yang dimaksud dengan heterogen dalam hal ini adalah adanya faktor genetik dan/atau faktor penyebab lain yang beraneka macam yang dapat menyebabkan kelainan klinik yang sama¹³. Tidak ada mekanisme etiopatogenik yang definitif dan konstan atau suatu rangkaian peristiwa nyata yang menjadi penyebab kelainan anatomi kelenjar endokrin pankreas

Diabetes melitus atau kencing manis adalah penyakit akibat gangguan metabolisme karbohidrat yang disebabkan oleh jumlah insulin yang kurang atau karena kerja insulin yang tidak optimal, sehingga insulin tidak bisa masuk ke dalam sel dan hanya menumpuk di pembuluh darah.

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit keturunan yang bersifat poligen atau multi faktor genetik. Artinya bukan hanya satu gen saja tetapi interaksi antar gen. Sehingga sulit untuk menentukan secara tepat berapa persentasi faktor genetik yang menyebabkan terjadinya penyakit ini. Namun dapat dipastikan resiko penderita diabetes melitus paling tinggi terjadi bila salah satu atau kedua orang tuanya menderita diabetes melitus jika dibandingkan dengan orang tua yang bukan penderita.

Fungsi utama dari metabolisme karbohidrat adalah untuk menghasilkan energi dalam bentuk senyawa yang mengandung ikatan fosfat yang tinggi. Kelainan metabolisme seringkali disebabkan oleh kelainan gen yang mengakibatkan hilangnya enzim tertentu yang diperlukan untuk merangsang suatu proses metabolisme.

BAB II

Diabetes Melitus

2.1. Definisi Diabetes Melitus.

Diabetes Melitus (DM) adalah kelainan metabolisme karbohidrat, di mana glukosa darah tidak dapat digunakan dengan baik, sehingga menyebabkan keadaan hiperglikemia.^{2,14} DM merupakan kelainan endokrin yang terbanyak dijumpai.⁴ Penderita DM mempunyai risiko untuk menderita komplikasi yang spesifik akibat perjalanan penyakit ini, yaitu retinopati (bisa menyebabkan kebutaan), gagal ginjal, neuropati, aterosklerosis (bisa menyebabkan *stroke*), gangren, dan penyakit arteria koronaria (*Coronary artery disease*).^{2,14,4}

Umumnya diabetes melitus disebabkan oleh rusaknya sebagian kecil atau sebagian besar dari sel-sel betha dari pulau-pulau Langerhans pada pankreas yang berfungsi menghasilkan insulin, akibatnya terjadi kekurangan insulin. Di samping itu diabetes melitus juga dapat terjadi karena gangguan terhadap fungsi insulin dalam memasukan glukosa ke dalam sel. Gangguan itu dapat terjadi karena kegemukan atau sebab lain yang belum diketahui.

Dampak dramatis dari diabetes mellitus terhadap kesehatan seseorang sangatlah kompleks. Diabetes mellitus dan penyakit turunannya telah menjadi ancaman serius. Penyakit ini membunuh 3,8 juta orang per tahun dan dalam setiap 10 detik seorang penderita akan meninggal karena sebab-sebab yang terkait dengan diabetes.

Pemeriksaan laboratorium bagi penderita DM diperlukan untuk menegakkan diagnosis serta memonitor Tx dan timbulnya komplikasi spesifik akibat penyakit. Dengan demikian, perkembangan penyakit bisa dimonitor dan dapat mencegah komplikasi.^{2,7,15}

2.2. Etiologi Diabetes Melitus

Penyebab diabetes yang utama adalah kurangnya produksi insulin (DM tipe I) atau kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (DM tipe II). Namun jika dirunut lebih lanjut, ada beberapa faktor yang menyebabkan DM sebagai berikut :

1. Genetik atau faktor keturunan

DM sering diturunkan atau diwariskan, bukan ditularkan. Anggota keluarga penderita DM memiliki kemungkinan lebih besar terserang penyakit ini dibandingkan dengan anggota keluarga yang tidak menderita DM. Para ahli kesehatan juga menyebutkan DM merupakan penyakit yang terpaut kromosom seks atau kelamin. Biasanya kaum laki-laki menjadi penderita sesungguhnya, sedangkan kaum perempuan sebagai pihak yang membawa gen untuk diwariskan kepada anak-anaknya.¹⁰

2. Sindrom ovarium polikistik (PCOS)

Menyebabkan peningkatan produksi androgen di ovarium dan resistensi insulin serta merupakan salah satu kelainan endokrin tersering pada wanita, dan kira-kira mengenai 6 persen dari semua wanita, selama masa reproduksinya

3. Virus dan bakteri

Virus penyebab DM adalah rubella, mumps, dan human coxsackievirus B4. Melalui mekanisme infeksi sitolitik dalam sel beta. Virus ini mengakibatkan destruksi atau perusakan sel. Bisa juga, virus ini menyerang melalui reaksi autoimunitas yang menyebabkan hilangnya otoimun dalam sel beta. Sedangkan bakteri masih belum bisa dideteksi, tapi menurut ahli mengatakan bahwa bakteri juga berperan penting menjadi penyebab timbulnya DM.¹⁰

4. Bahan toksik atau beracun

Bahan beracun yang mampu merusak sel beta secara langsung adalah alloxan, pyreneuron (rodentisida), dan streptozocin (produk dari sejenis jamur)

1. Nutrisi

2. Kadar Kortikosteroid yang tinggi

3. Kehamilan diabetes gestational

4. Obat-obatan yang dapat merusak pankreas
5. Racun yang memengaruhi pembentukan atau efek dari insulin.¹⁰

2.3. Tipe Diabetes Mellitus

Penyakit diabetes mellitus yang dikenal masyarakat sebagai penyakit kencing manis terjadi pada seseorang yang mengalami peningkatan kadar gula (glukosa) dalam darah akibat kekurangan insulin atau reseptor insulin tidak berfungsi baik.

Diabetes yang timbul akibat kekurangan insulin disebut DM tipe 1 atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM). Sedangkan diabetes karena insulin tidak berfungsi dengan baik disebut DM tipe 2 atau Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM). Insulin adalah hormon yang diproduksi sel beta di pankreas, sebuah kelenjar yang terletak di belakang lambung, yang berfungsi mengatur metabolisme glukosa menjadi energi serta mengubah kelebihan glukosa menjadi glikogen yang disimpan di dalam hati dan otot. Tidak keluarnya insulin dari kelenjar pankreas penderita DM tipe 1 bisa disebabkan oleh reaksi autoimun berupa serangan antibodi terhadap sel beta pankreas. Pada penderita DM tipe 2, insulin yang ada tidak bekerja dengan baik karena reseptor insulin pada sel berkurang atau berubah struktur sehingga hanya sedikit glukosa yang berhasil masuk sel. Akibatnya, sel mengalami kekurangan glukosa, di sisi lain glukosa menumpuk dalam darah. Kondisi ini dalam jangka panjang akan merusak pembuluh darah dan menimbulkan berbagai komplikasi. Bagi penderita Diabetes Mellitus yang sudah bertahun-tahun minum obat modern seringkali mengalami efek yang negatif untuk organ tubuh lain.

2.4. Patofisiologi

2.4.1 Diabetes tipe 1

DM tipe 1 adalah penyakit autoimun kronis yang berhubungan dengan kerusakan sel-sel Beta pada pankreas secara selektif. Onset penyakit secara klinis menandakan bahwa kerusakan sel-sel beta telah mencapai status terakhir.

Beberapa fitur mencirikan bahwa diabetes tipe merupakan penyakit autoimun. Ini termasuk:

- (a) kehadiran sel-immuno kompeten dan sel aksesori di pulau pankreas yang diinfiltrasi.
- (b) asosiasi dari kerentanan terhadap penyakit dengan kelas II (respon imun) gen mayor histokompatibilitas kompleks (MHC; leukosit manusia antigen HLA).
- (c) kehadiran autoantibodies yang spesifik terhadap sel Islet of Langerhans;
- (d) perubahan pada immunoregulasi sel-mediated T, khususnya di CD4 + Kompartemen.
- (e) keterlibatan monokines dan sel Th1 yang memproduksi interleukin dalam proses penyakit.
- (f) respons terhadap immunotherapy, dan
- (g) sering terjadi reaksi autoimun pada organ lain yang pada penderita diabetes tipe 1 atau anggota keluarga mereka.

Mekanisme yang menyebabkan sistem kekebalan tubuh untuk berespon terhadap sel-sel beta sedang dikaji secara intensif.¹²

2.4.2 Diabetes tipe 2

DM tipe 2 memiliki hubungan genetik lebih besar dari tipe 1 DM. Satu studi populasi kembar yang berbasis di Finlandia telah menunjukkan rate konkordansi pada kembar yang setinggi 40%. Efek lingkungan dapat menjadi faktor yang menyebabkan tingkat konkordansi diabetes tipe 2 lebih tinggi daripada tipe 1 DM. Studi genetika molekular pada diabetes tipe 2, menunjukkan bahwa mutasi pada gen insulin mengakibatkan sintesis dan sekresi insulin yang abnormal, keadaan ini disebut sebagai insulinopati. Sebagian besar pasien dengan insulinopati menderita hiperinsulinemia, dan bereaksi normal terhadap administrasi insulin eksogen. Gen reseptor insulin terletak pada kromosom yang mengkodekan protein yang memiliki alfa dan subunit beta, termasuk domain transmembran dan domain tirosin kinase. Mutasi mempengaruhi gen reseptor insulin telah diidentifikasi dan asosiasi mutasi dengan diabetes tipe 2 dan resistensi insulin tipe A telah dipastikan.

Insulin resistensi tidak cukup untuk menyebabkan *overt glucose intolerance*, tetapi dapat memainkan peranan yang signifikan dalam kasus obesitas di mana terdapat penurunan fungsi insulin. Insulin resistensi mungkin merupakan event sekunder pada diabetes tipe 2, karena juga ditemukan pada individual obese non-diabetik. Namun, gangguan dalam sekresi insulin barulah faktor primer dalam diabetes tipe 2. Banyak faktor berkontribusi kepada ketidakpekaan insulin, termasuk obesitas dan durasi obesitas, umur, kurangnya latihan, peningkatan pengambilan lemak dan kurangnya serat dan faktor genetik. Obesitas dapat disebabkan oleh faktor genetika bahkan faktor lingkungan, namun, ini memiliki efek yang kuat pada pengembangan diabetes tipe 2 DM seperti yang ditemukan di negara-negara barat dan beberapa etnis seperti Pima Indian. Evolusi obesitas sehingga menjadi diabetes tipe 2 adalah seperti berikut:

- (a) augmentasi dari massa jaringan adiposa, yang menyebabkan peningkatan oksidasi lipid.
- (b) insulin resistensi pada awal obesitas, dinampakkan dari klem euglycemic, sebagai resisten terhadap penyimpanan glukosa insulinmediated dan oksidasi. Seterusnya memblokir fungsi siklus glikogen.
- (c) meskipun sekresi insulin dipertahankan, namun, glikogen yang tidak terpakai mencegah penyimpanan glukosa yang lebih lanjut dan mengarah ke diabetes tipe2.
- (d) kelehan sel beta yang menghasilkan insulin secara komplet. Dari proses-proses ini, dapat dinyatakan bahwa obesitas lebih dari sekedar faktor risiko sahaja, namun dapat memiliki efek kausal dalam pengembangan diabetes tipe 2 ¹²

2.5. Pengaturan Metabolisme glukosa oleh insulin.

Metabolisme karbohidrat dan diabetes mellitus adalah dua mata rantai yang tidak dapat dipisahkan. Keterkaitan antara metabolisme karbohidrat dan diabetes mellitus dijelaskan oleh keberadaan hormon insulin. Penderita diabetes mellitus mengalami kerusakan dalam produksi maupun sistem kerja insulin, sedangkan in sangat dibutuhkan dalam melakukan regulasi metabolisme

karbohidrat. Akibatnya, penderita diabetes mellitus akan mengalami gangguan pada metabolisme karbohidrat.

Insulin berupa polipeptida yang dihasilkan oleh sel-sel β pankreas. Insulin terdiri atas dua rantai polipeptida. Insulin manusia terdiri atas 21 residu asam amino pada rantai A dan 30 residu pada rantai B. Kedua rantai ini dihubungkan oleh adanya dua buah rantai disulfida.⁵

Insulin disekresi sebagai respon atas meningkatnya konsentrasi glukosa dalam plasma darah. Konsentrasi ambang untuk sekresi tersebut adalah kadar glukosa pada saat puasa yaitu antara 80-100 mg/dL. Respon maksimal diperoleh pada kadar glukosa yang berkisar dari 300-500 mg/dL. Insulin yang disekresikan dialirkan melalui aliran darah ke seluruh tubuh. Umur insulin dalam aliran darah sangat cepat. Waktu paruhnya kurang dari 3-5 menit.

Sel-sel tubuh menangkap insulin pada suatu reseptor glikoprotein spesifik yang terdapat pada membran sel. Reseptor tersebut berupa heterodimer yang terdiri atas subunit α dan subunit β dengan konfigurasi 2×2 . Subunit α berada pada permukaan luar membran sel dan berfungsi mengikat insulin. Subunit β berupa protein transmembran yang melaksanakan fungsi transduksi sinyal. Bagian sitoplasma subunit β mempunyai aktivitas tirosin kinase dan tapak autofosforilasi.⁹

Terikatnya insulin subunit α menyebabkan subunit β mengalami autofosforilasi pada residu tirosin. Reseptor yang terfosforilasi akan mengalami perubahan bentuk, membentuk agregat, internalisasi dan menghasilkan lebih dari satu sinyal. Dalam kondisi dengan kadar insulin tinggi, misalnya pada obesitas ataupun akromegali, jumlah reseptor insulin berkurang dan terjadi resistansi terhadap insulin. Resistansi ini diakibatkan terjadinya regulasi ke bawah. Reseptor insulin mengalami endositosis ke dalam vesikel berbalut klatrin.

Insulin mengatur metabolisme glukosa dengan memfosforilasi substrat reseptor insulin (IRS) melalui aktivitas tirosin kinase subunit β pada reseptor insulin. IRS terfosforilasi memicu serangkaian reaksi kaskade yang efek netto adalah mengurangi kadar glukosa dalam darah. Ada beberapa cara insulin bekerja yaitu.⁵

Pengaturan metabolisme glukosa oleh insulin melalui berbagai mekanisme kompleks yang efek nettoya adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah. Oleh karena itu, penderita diabetes mellitus yang jumlah insulinnya tidak mencukupi atau bekerja tidak efektif akan mengalami hiperglikemia. Ada 3 mekanisme yang terlibat yaitu :

a. Meningkatkan difusi glukosa ke dalam sel

Pengangkutan glukosa ke dalam sel melalui proses difusi dengan bantuan protein pembawa. Protein ini telah diidentifikasi melalui teknik kloning molekular. Ada 5 jenis protein pembawa tersebut yaitu GLUT1, GLUT2, GLUT3, GLUT4 dan GLUT 5. GLUT1 merupakan pengangkut glukosa yang ada pada otak, ginjal, kolon dan eritrosit. GLUT2 terdapat pada sel hati, pankreas, usus halus dan ginjal. GLUT3 berfungsi pada sel otak, ginjal dan plasenta. GLUT4 terletak di jaringan adiposa, otot jantung dan otot skeletal. GLUT5 bertanggung jawab terhadap absorpsi glukosa dari usus halus. Insulin meningkatkan secara signifikan jumlah protein pembawa terutama GLUT4. Sinyal yang ditransmisikan oleh insulin menarik pengangkut glukosa ke tempat yang aktif pada membran plasma. Translokasi protein pengangkut ini bergantung pada suhu dan energi serta tidak bergantung pada sintesis protein. Efek ini tidak terjadi pada hati.

b. Peningkatan aktivitas enzim

Pada orang yang normal, sekitar separuh dari glukosa yang dimakan diubah menjadi energi lewat glikolisis dan separuh lagi disimpan sebagai lemak atau glikogen. Glikolisis akan menurun dalam keadaan tanpa insulin dan proses glikogenesis ataupun lipogenesis akan terhalang.

Hormon insulin meningkatkan glikolisis sel-sel hati dengan cara meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang berperan. termasuk glukokinase, fosfofruktokinase dan piruvat kinase. Bertambahnya glikolisis akan meningkatkan penggunaan glukosa dan dengan demikian secara tidak langsung menurunkan pelepasan glukosa ke plasma darah. Insulin juga menurunkan aktivitas glukosa-6-fosfatase yaitu enzim yang ditemukan di hati dan berfungsi mengubah glukosa menjadi glukosa 6-fosfat. Penumpukan glukosa 6-fosfat dalam sel mengakibatkan retensi glukosa yang mengarah pada diabetes mellitus tipe 2.

Banyak efek metabolik insulin, khususnya yang terjadi dengan cepat dilakukan dengan mempengaruhi reaksi fosforilasi dan defosforilasi protein yang selanjutnya mengubah aktivitas enzimatis enzim tersebut. Kerja insulin dilaksanakan dengan mengaktifkan protein kinase, menghambat protein kinase lain atau merangsang aktivitas fosfoprotein fosfatase. Defosforilasi meningkatkan aktivitas sejumlah enzim penting. Modifikasi kovalen ini memungkinkan terjadinya perubahan yang hampir seketika pada aktivitas enzim tersebut.

Mekanisme defosforilasi enzim dilakukan melalui reaksi kaskade yang dipicu oleh fosforilasi substrat reseptor insulin. Sebagai contoh adalah pengaruh insulin pada enzim glikogen sintase dan glikogen fosforilase.⁹

c. Menghambat kerja cAMP

Dalam menghambat atau merangsang kerja suatu enzim, insulin memainkan peran ganda. Selain menghambat secara langsung, insulin juga mengurangi terbentuknya cAMP yang memiliki sifat antagonis terhadap insulin. Insulin merangsang terbentuknya fosfodiesterase-cAMP. Dengan demikian insulin mengurangi kadar cAMP dalam darah.

d. Mempengaruhi ekspresi gen

Kerja insulin yang dibicarakan sebelumnya semuanya terjadi pada tingkat membran plasma atau di dalam sitoplasma. Di samping itu, insulin mempengaruhi berbagai proses spesifik dalam nukleolus. Enzim fosfoenolpiruvat karboksikinase mengkatalisis tahap yang membatasi kecepatan reaksi dalam glukoneogenesis. Sintesis enzim tersebut dikurangi oleh insulin dengan demikian glukoneogenesis akan menurun. Hasil penelitian menunjukkan transkripsi enzim ini menurun dalam beberapa menit setelah penambahan insulin. Penurunan transkripsi tersebut menyebabkan terjadinya penurunan laju sintesis enzim ini.

Penderita diabetes mellitus memiliki jumlah protein pembawa yang sangat rendah, terutama pada otot jantung, otot rangka dan jaringan adiposa karena insulin yang mentranslokasikannya ke situs aktif tidak tersedia. Kondisi ini diperparah pula dengan peranan insulin pada pengaturan metabolisme glukosa. Glikolisis dan glikogenesis akan terhambat akan enzim yang berperan dalam kedua jalur tersebut diinaktivasi tanpa kehadiran insulin. Sedangkan tanpa insulin,

jalur metabolisme yang mengarah pada pembentukan glukosa dirangsang terutama oleh glukagon dan epinefrin yang bekerja melalui cAMP yang memiliki sifat antagonis terhadap insulin. Oleh karena itu, penderita diabetes mellitus baik tipe I atau tipe II kurang dapat menggunakan glukosa yang diperolehnya melalui makanan. Glukosa akan terakumulasi dalam plasma darah (hiperglikemia).

Penderita dengan kadar gula yang sangat tinggi maka gula tersebut akan dikeluarkan melalui urine. Gula disaring oleh glomerulus ginjal secara terus menerus, tetapi kemudian akan dikembalikan ke dalam sistem aliran darah melalui sistem reabsorpsi tubulus ginjal. Kapasitas ginjal mereabsorpsi glukosa terbatas pada laju 350 mg/menit. Ketika kadar glukosa amat tinggi, filtrat glomerulus mengandung glukosa di atas batas ambang untuk direabsorpsi. Akibatnya kelebihan glukosa tersebut dikeluarkan melalui urine. Gejala ini disebut glikosuria, yang merupakan indikasi lain dari penyakit diabetes mellitus. Glikosuria ini mengakibatkan kehilangan kalori yang sangat besar.¹¹

Kadar glukosa yang amat tinggi pada liran darah maupun pada ginjal, mengubah tekanan osmotik tubuh. Secara otomatis, tubuh akan mengadakan osmosis untuk menyeimbangkan tekanan osmotik. Ginjal akan menerima lebih banyak air, sehingga penderita akan sering buang air kecil. Konsekuensi lain dari hal ini adalah, tubuh kekurangan air. Penderita mengalami dehidrasi (hiperosmolaritas) bertambahnya rasa haus dan gejala banyak minum (polidipsia). Gejala yang diterima oleh penderita diabetes tipe I biasanya lebih kompleks, karena mereka kadang tidak dapat menghasilkan insulin sama sekali. Akibatnya gangguan metabolik yang dideritanya juga mempengaruhi metabolisme lemak dan bahkan asam amino. Penderita tidak dapat memperoleh energi dari katabolisme glukosa. Energi adalah hal wajib yang harus dimiliki oleh sel tubuh, sehingga tubuh akan mencari alternatif substrat untuk menghasilkan energi tersebut. Cara yang digunakan oleh tubuh adalah dengan merombak simpanan lemak pada jaringan adiposa. Lemak dihidrolisis sehingga menghasilkan asam lemak dan gliserol. asam lemak dikatabolisme lebih lanjut dengan melepas dua atom karbon satu persatu menghasilkan asetil-KoA. Penguraian asam lemak terus menerus mengakibatkan terjadi penumpukan asam asetoasetat dalam tubuh. Asam

asetoasetat dapat terkonversi membentuk aseton, ataupun dengan adanya karbondioksida dapat dikonversi membentuk asam β -hidroksibutirat. Ketiga senyawa ini disebut sebagai keton body yang terdapat pada urine penderita serta dideteksi dari bau mulut seperti keton. Penderita mengalami ketoasidosis dan dapat meninggal dalam keadaan koma diabetik.⁸ Ketidaksediaan glukosa dalam sel juga mengakibatkan terjadinya glukoneogenesis secara berlebihan. Sel-sel hati akan meningkatkan produksi glukosa dari substrat lain, salah satunya adalah dengan merombak protein. Asam amino hasil perombakan ditransaminasi sehingga dapat menghasilkan substrat atau senyawa antara dalam pembentukan glukosa. Peristiwa berlangsung terus-menerus karena insulin yang membatasi glukoneogenesis sangat sedikit atau tidak ada sama sekali. Glukosa yang dihasilkan kemudian akan terbuang melalui urine. Akibatnya, terjadi pengurangan jumlah jaringan otot dan jaringan adiposa secara signifikan. Penderita akan kehilangan berat tubuh yang hebat kendati terdapat peningkatan selera makan (polifagia) dan asupan kalori normal atau meningkat.⁵ Penderita diabetes tipe I juga mengalami hipertrigliseridemia, yaitu kadar trigliserida dan VLDL dalam darah yang tinggi. Hipertrigliseridemia terjadi karena VLDL yang disintesis dan dilepaskan tidak mampu diimbangi oleh kerja enzim lipoproteinlipase yang merombaknya. Jumlah enzim ini dirangsang oleh rasio insulin dan glukagon yang tinggi. Defek pada produksi enzim ini juga mengakibatkan hipersilomikronemia, karena enzim ini juga dibutuhkan dalam katabolisme silomikron pada jaringan adiposa.

Berbeda dengan penderita diabetes tipe I, pada penderita diabetes tipe II, ketoasidosis tidak terjadi karena penguraian lemak (lipolisis) tetap terkontrol. Namun, pada terjadi hipertrigliseridemia yang menghasilkan peningkatan VLDL tanpa disertai hipersilomikronemia. Hal ini terjadi karena peningkatan kecepatan sintesis de novo dari asam lemak tidak diimbangi oleh kecepatan penyimpanannya pada jaringan lemak. Asam lemak yang dihasilkan tidak semuanya mampu dikatabolisme, kelebihannya diesterifikasi menjadi trigliserida dan VLDL. Hal ini diperparah oleh aktivitas fisik penderita diabetes mellitus tipe II yang pada umumnya sangat kurang. Akibatnya kadar lemak dalam darah akan meningkat.

Pada penderita yang akut, akan terjadi penebalan pada pembuluh darah terutama pada bagian mata, sehingga dapat menyebabkan rabun atau bahkan kebutaan

Kelainan tekanan darah akibat kadar glukosa yang tinggi menyebabkan kerja jantung, ginjal dan organ dalam lain untuk mempertahankan kestabilan tubuh menjadi lebih berat. Akibatnya pada penderita diabetes akan mudah dikenai berbagai komplikasi diantaranya penurunan sistem imune tubuh, kerusakan sistem kardiovaskular,kealinan trombosis, inflamasi, dan kerusakan sel-sel endothelia serta kerusakan otak, yang biasanya ditandai dengan penglihatan yang kabur.

2.6. Gejala Diabetes Melitus

Tiga gejala umum yang dialami penderita diabetes. Yaitu:

- banyak minum,
- banyak kencing,
- berat badan turun.

Pada awalnya, kadang-kadang berat badan penderita DM naik. Penyebabnya, kadar gula tinggi dalam tubuh. Maka perlu waspada apabila keinginan minum kita terlalu berlebihan dan juga merasa ingin makan terus. Berat badan yang pada awalnya terus melejit naik dan tiba-tiba turun terus tanpa diet. Gejala lain, adalah gangguan saraf tepi berupa kesemutan terutama di malam hari, gangguan penglihatan, gatal di daerah kemaluan atau lipatan kulit, bisul atau luka yang lama sembuh, gangguan ereksi pada pria dan keputihan pada perempuan. Pada tahap awal gejala umumnya ringan sehingga tidak dirasakan, baru diketahui sesudah adanya pemeriksaan laboratorium.

Pada tahap lanjut gejala yang muncul antara lain :

- Rasa haus
- Banyak kencing
- Berat badan turun
- Rasa lapar
- Badan lemas
- Rasa gatal

- Kesemutan
- Mata kabur
- Kulit Kering
- Gairah sex lemah

Komplikasi:

- Penglihatan kabur
- Penyakit jantung
- Penyakit ginjal
- Gangguan kulit dan syaraf
- Pembusukan
- Gairah sex menurun

Jika tidak tepat ditangani, dalam jangka panjang penyakit diabetes bisa menimbulkan berbagai komplikasi. Maka bagi penderita diabet jangan sampai lengah untuk selalu mengukur kadar gula darahnya, baik ke laboratorium atau gunakan alat sendiri. Bila tidak waspada maka bisa berakibat pada gangguan pembuluh darah antara lain :

- gangguan pembuluh darah otak (stroke),
- pembuluh darah mata (gangguan penglihatan),
- pembuluh darah jantung (penyakit jantung koroner),
- pembuluh darah ginjal (gagal ginjal), serta
- pembuluh darah kaki (luka yang sukar sembuh/gangren).

Penderita juga rentan infeksi, mudah terkena infeksi paru, gigi, dan gusi serta saluran kemih.

2.7.Pemeriksaan Diabetes Melitus.

Untuk Dx DM: pemeriksaan glukosa darah/hiperglikemia (puasa, 2 jam setelah makan/*post prandial*/PP) dan setelah pemberian glukosa per-oral (TTGO).^{2,14,4,6,7,1} Antibodi untuk petanda (*marker*) adanya proses autoimun pada sel beta adalah *islet cell cytoplasmic antibodies (ICA)*, *insulin autoantibodies (IAA)*, dan antibodi terhadap *glutamic acid decarboxylase (anti-GAD)*.ICA bereaksi dengan antigen yang ada di sitoplasma sel-sel endokrin pada pulau-pulau

pankreas. ICA ini menunjukkan adanya kerusakan sel. Adanya ICA dan IAA menunjukkan risiko tinggi berkembangnya penyakit ke arah diabetes tipe 1. GAD adalah enzim yang dibutuhkan untuk memproduksi neurotransmitter *g-aminobutyric acid (GABA)*. Anti GAD ini bisa teridentifikasi 10 tahun sebelum onset klinis terjadi. Jadi, 3 petanda ini bisa digunakan sebagai uji saring sebelum gejala DM muncul.¹⁴ Untuk membedakan tipe 1 dengan tipe 2 digunakan pemeriksaan *C-peptide*. Konsentrasi *C-peptide* merupakan indikator yang baik untuk fungsi sel beta, juga bisa digunakan untuk memonitor respons individual setelah operasi pankreas. Konsentrasi *C-peptida* akan meningkat pada transplantasi pankreas atau transplantasi sel-sel pulau pankreas.¹⁴

BAB III

Kesimpulan

Diabetes melitus (DM) bukanlah suatu penyakit dalam artian klasik melainkan suatu kelompok kelainan, sindroma klinik yang heterogen yang ditandai oleh peninggian kadar glukosa darah, yang dimaksud dengan heterogen dalam hal ini adalah adanya faktor genetik dan/atau faktor penyebab lain yang beraneka macam yang dapat menyebabkan kelainan klinik yang sama. Tidak ada mekanisme etiopatogenik yang definitif dan konstan atau suatu rangkaian peristiwa nyata yang menjadi penyebab kelainan anatomi kelenjar endokrin pankreas.

Diabetes melitus adalah salah satu penyakit keturunan yang bersifat poligen atau multi faktor genetik. Artinya bukan hanya satu gen saja tetapi interaksi antar gen. Sehingga sulit untuk menentukan secara tepat berapa persentasi faktor genetik yang menyebabkan terjadinya penyakit ini. Namun dapat dipastikan resiko penderita diabetes melitus paling tinggi terjadi bila salah satu atau kedua orang tuanya menderita diabetes melitus jika dibandingkan dengan orang tua yang bukan penderita.

DAFTAR PUSTAKA

1. Alberti K.G.M.N., Zimmet P., DeFronzo R.A., *International Textbook of Diabetes Mellitus*, Second Edition, John Wiley & Sons Ltd., England, 1997:1027-1074
2. Dods R.F, Diabetes Mellitus, *In Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation*, Eds, Kaplan L.A, Pesce A.J, 3rd Edition, Mosby Inc, USA, 1996:613-640
3. Fajans SS, Ortiz FJ, et al. The Pancreatic Cell at the forefront of type 2 diabetes. 1976;83:357-364. 20
4. Foster D.W, Diabetes Mellitus, *In Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eds Fauci, Braunwald, Isselbacher, et al, 14th Edition, McGraw-Hill Companies, USA, 1998:623-75
5. Granner, D.K., 2003. Hormon Pankreas dan Traktus Gastrointestinal. *Dalam: Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., & Rodwell, V.W. Biokimia Harper*. Edisi 25. Jakarta: EGC, 582 – 593.
6. Hendromartono, Consensus on The Management of Diabetes Mellitus (Perkeni 1998), *In Surabaya Diabetes Update VI*, Eds Tjokroprawiro A, Hendromartono, Sutjahjo A, Tandra H., Pranoto A., Surabaya, 1999:1-14
7. Kaplan, L.A., Laboratory Approaches, *In Method's in Clinical Chemistry*, Eds Amadeo J, Kaplan L.A., 1987:94-96
8. Kaplan R. J., Greenwood C. E., Winocur G., Wolever T. MS., 1992. Cognitive Performance is Associated With Glucose Regulation in Healthy Elderly Persons and Can Be Enhance With Glucose and Dietary Carbohydrates. *Am J Clin Nutr* 1992: 72: 825-36.
9. King M. W., 2007. *Glycolysis: Process of Glucose Utilization and Homeostasis*.
10. Maulana Mirza, 2008, *Diabetes Melitus*, Jogjakarta, Katahati.

11. Mayes, P.A., 2003. Biosintesa Asam Lemak. *Dalam: Murray, R.K., Granner, D.K., Mayes, P.A., & Rodwell, V.W. Biokimia Harper*. Edisi 25. Jakarta: EGC, 222 – 22
12. M.F. Al Homsy and ML Lukic, 1993, The Merck Manual of Medical Information, 2nd ed. Chapter 165: 873-881.
13. Rotter & Rimoin, The genetic nature of diabetes has been well documented by studies of familial aggregation, concordance in identical twins and, for insulin-dependent diabetes, HLA analysis in sib pairs, 1981
14. Sacks D.B., Carbohydrates, *In Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*, Eds Burtis C.A, Ashwood E.R, 5th Edition, W.B. Saunders Company, USA, 2001:427-461
15. Tabaei B.P., Al-Kassab A.S., Ilag L.L., et al, Does Microalbuminuria Predict Diabetic Nephropathy?, *Diabetes Care*, 24:9, 2001:1560-1566