



bentuk lipoprotein ikut berperan, namun, kelainan lipid yang paling sering dijumpai pada diabetes mellitus tipe II adalah peninggian kadar trigliserida dalam plasma.

Beberapa penulis telah melaporkan hasil penelitiannya tentang kebersamaan diabetes mellitus dengan dislipidemia dan angiopati diabetik (Asdie & Kusumo, 1985; Djokomoeljanto & Hadimartono, 1985; Askandar Tjokroprawiro & Tandra, 1986). Siswanto D. Kusumo (1984) meneliti penderita diabetes mellitus yang terserang penyakit jantung koroner yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Sardjito, Yogyakarta. Dari 51 penderita diabetes yang diteliti, dislipidemia didapatkan pada 27 (52%) penderita. Delapan penderita hiperkolesterolemia dan 19 penderita dengan hipertrigliseridemia. Permasalahannya, bagaimanakah patogenesis hubungan antara diabetes mellitus dengan dislipidemia dan aterosklerosis serta bagaimana pula penanganannya? Karena hanya dengan mengetahui patogenesisnya dengan baik, maka dapat dilakukan pendekatan terapi yang rasional.

Dalam makalah ini akan disajikan bahasan singkat tentang klasifikasi dislipidemia, patogenesis hubungan diabetes mellitus dengan dislipidemia dan aterosklerosis, dan pendekatan terapi rasional jika menghadapi kasus dengan diabetes mellitus dan dislipidemia. Agar dapat dipahami lebih menyeluruh, maka akan diuraikan pula klasifikasi dislipidemia, lipoprotein dan hiperlipoproteinemia, metabolisme lipid pada diabetes mellitus, dan kaitannya dengan aterosklerosis.

## PEMBAHASAN

### Klasifikasi dislipidemia

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lemak darah yang ditandai oleh kenaikan kadar kolesterol (hiperkolesterolemia), atau trigliserida (hipertrigliseridemia), atau kombinasi keduanya dalam plasma. Kenaikan kadar lemak darah dapat terjadi karena kenaikan sintesis atau sekunder akibat adanya penyakit lain yang mendasarinya (Brown & Goldstein, 1987).

Lemak (trigliserida dan kolesterol) yang berasal dari makanan diangkut protein dalam bentuk partikel besar, disebut kilomikron (*chylomicron*). Semula berada di dalam aliran limfe dan selanjutnya masuk ke dalam darah, diangkut menuju ke otot dan jaringan lemak. Kilomikron mengandung apoprotein C-II yang dapat mengaktivasi enzim lipoprotein lipase (LPL) di dinding kapiler. Dengan perantaraan enzim katalitik LPL, dari kilomikron dilepaskan monogliserida dan asam lemak bebas (ALB, *free fatty acids*). ALB menembus dinding kapiler masuk ke jaringan lemak dan otot yang dapat dipakai dalam proses oksidasi untuk memenuhi kebutuhan tenaga, atau untuk disimpan. Sisa kilomikron kaya-kolesterol (*cholesterol-rich chylomicron remnants*) diangkut ke hati (hepar) dan selanjutnya diambil oleh reseptor khusus.

Kolesterol yang berasal dari makanan dan yang endogen di dalam darah diangkut oleh bermacam-macam lipoprotein. Yang pertama adalah VLDL (*very low density lipoprotein*) yang mengalami hidrolisis dengan perantaraan LPL menjadi LDL (*low density lipoprotein*). Fraksi LDL dianggap berperan dalam patogenesis aterosklerosis. LDL-kolesterol dibuang dari darah melalui interaksi dengan reseptor LDL. Kejadian ini memungkinkan kolesterol masuk ke dalam sel jaringan.

Kolesterol di dalam darah diangkut pula oleh HDL (*high density lipoprotein*). HDL mengangkut kolesterol ester dari jaringan perifer ke hati. Enzim *lecithin cholesterol acyl transferase* (LCAT) aktif berperan dalam esterifikasi kolesterol bebas di dalam dinding vasa. HDL-kolesterol secara epidemiologis merupakan protektor terjadinya penyakit jantung koroner (Methinson & Ball, 1987).

Trigliserida endogen sebagian besar diangkut oleh VLDL dan VLDL-remnant. VLDL disekresi oleh hati, terutama pada waktu diet tinggi karbohidrat. VLDL dipecah oleh LPL di jaringan perifer. Dan sebagian dari LDL dipecah di sistem *scavenger*, yaitu fagosit di sistem retikulo-endotelial (Methinson & Ball, 1987). Pada kasus defisiensi LPL akan disertai peninggian VLDL. Kelainan lipoprotein jenis ini terdapat pada penderita dengan peninggian kadar trigliserida dan kolesterol (tipe III).

TABEL 1. – Klasifikasi dislipidemia (Asdie, 1991).

Tipe	Kelainan Lipid	Karakteristik	Faktor Herediter
Hiperkilomikronemia familial (Tipe I)	TG (kilomikron)	Pankreatitis juvenilis Xanthoma	Resesif monogenik
Hiperkolesterolemia familial (Tipe IIa)	KT (LDL)	Defisiensi reseptor LDL Xanthoma	Dominan monogenik
Hiperkolesterolemia poligenik (Tipe IIb)	KT (LDL) TG (VLDL)		Poligenik
Hiperlipoproteinemia Tipe III (familial)	KT TG	Xanthoma	Resesif monogenik
Hipertrigliseridemia (Tipe IV)	TG (VLDL)		Dominan monogenik
Hipertrigliseridemia familial (Tipe V)	KT TG	Pankreatitis pada orang dewasa, xanthoma	

KT = kolesterol total; TG = trigliserida; LDL = *low density lipoprotein* ;  
VLDL = *very low density lipoprotein*.

### Lipoprotein dan hiperlipoproteinemia

Kolesterol dan trigliserida merupakan senyawa yang hidrofobik. Kedua jenis lemak ini diangkut oleh protein spesifik, disebut apoprotein, membentuk kompleks senyawa lipoprotein. Lipoprotein berbentuk sferis dan dibedakan menjadi bagian inti dan permukaan. Bagian inti dibentuk oleh kolesterol ester, yaitu ikatan kolesterol dengan asam lemak rantai panjang, dan trigliserida. Sedang bagian permukaan dibentuk oleh fosfolipida, kolesterol bebas, dan apoprotein (Illingworth, 1987). Karakteristik fisik lipoprotein memungkinkan untuk dibedakan menjadi beberapa jenis yang dipakai sebagai dasar klasifikasi hiperlipoproteinemia (TABEL 1 dan 2).

Dengan alat ultrasentrifus, berdasarkan densitasnya masing-masing, lipoprotein dibedakan menjadi 4 macam, yaitu kilomikron (*chylomicron*), VLDL, LDL, dan HDL. Sedangkan jika dengan elektroforesis, sesuai dengan mobilitasnya, dibedakan menjadi kilomikron, *pre-B lipoprotein*, *B-lipoprotein* dan *lipoprotein* (Brown & Goldstein, 1987).

### 1. Kilomikron

Kilomikron mengandung 2% protein dan 98% lemak (84% trigliserida, 7% kolesterol dan 7% fosfolipida). Kilomikron terutama mengandung trigliserida yang berikatan dengan apoprotein: apo A-1, A-2, A-4, B, C, dan Apo E. Lemak dari makanan dan kolesterol diserap melalui usus dan bergabung menjadi kilomikron yang kemudian masuk ke dalam saluran limfe. Pada waktu mencapai darah kilomikron berinteraksi dengan LPL yang terdapat pada permukaan endotel kapiler, jaringan lemak, dan otot. Akibat interaksi ini trigliserida dapat dilepaskan dari kilomikron, dan diangkut oleh HDL ke hepar untuk dimetabolisme.

TABEL 2. - Tipe hiperlipoproteinemia, kelainan fraksi lipoprotein dan apoprotein (Naito, 1986)

Tipe Hlp	Kelainan Fraksi Lipoprotein	Kelainan Apoprotein
Tipe I	Kilomikron ↑↑ dan HDL ↓	B-48 ↑↑, A-I ↓, dan C-II (↓)
Tipe II	LDL ↑↑	B-100 ↑↑
Tipe III	VLDL ↑↑	B-100 ↑↑ dan E ↑
Tipe IV	VLDL ↑↑ dan HDL ↓	B-100 ↑↑ dan A-I ↓
Tipe V	Kilomikron ↑, LDL ↓, dan HDL ↓	B-48 ↑, B-100 ↑, A-I ↓ & C-II (↓)

Ket.: Hlp = hiperlipoprotein; ↑ = naik; ↓ = turun; (↓) = kadang-kadang turun

### 2. VLDL (*pre β-lipoprotein*)

VLDL mengandung 8% protein dan 90% lemak (51% trigliserida, 20% kolesterol, 9% fosfolipida, dan 2% lemak bebas). Fraksi VLDL terutama terisi trigliserida endogen dan terikat pada apoprotein: Apo-B, C dan Apo-E. VLDL dihasilkan oleh hepar dan mengalami nasib yang sama dengan kilomikron, yaitu kandungan trigliseridanya dilepaskan oleh reseptor khusus. IDL (*intermediate density lipoprotein*) akan terikat dengan Apo-B dan Apo-E. LDL sendiri akhirnya akan diubah menjadi LDL yang kaya akan kolesterol.

### 3. LDL (*β-lipoprotein*)

LDL disebut pula sebagai *β-lipoprotein* yang mengandung 21% protein dan 78% lemak (11% trigliserida, 45% kolesterol, 22% fosfolipida, dan 1% lemak bebas). LDL merupakan alat angkut utama kolesterol yang terikat dengan Apo-B, dari hepar ke jaringan ekstrahepatik yang mempunyai afinitas tinggi karena mempunyai reseptor LDL. Melalui reseptor tersebut kebutuhan jaringan akan kolesterol dapat terpenuhi, dan

merupakan faktor penghambat sintesis kolesterol di dalam sel tersebut. Tanpa adanya faktor penghambat ini, maka akan timbul *overflow* kolesterol ke dalam sistem pembersih tubuh, *scavenger cells*, yaitu fagosit di sistem retikulo-endotelial (Metchinson & Ball, 1987), dan akan memudahkan timbulnya aterosklerosis.

#### 4. HDL ( $\alpha$ -lipoprotein)

HDL disebut pula sebagai  $\alpha$ -lipoprotein, mengandung 30% protein dan 48% lemak (4% trigliserida, 18% kolesterol ester, 4% kolesterol bebas, 23% fosfolipida, dan 1% lemak bebas), dan terikat pada Apo A-1, A-2, C, dan Apo-E. Kolesterol yang terikat di dalamnya disebut kolesterol alfa (HDL-kolesterol) yang bersifat anti-aterogenik atau faktor protektif aterosklerosis.

Kadar HDL meningkat pada hiperlipoproteinemia familial, wanita, penurunan berat badan, olahraga teratur, berhenti merokok, dan pemakaian obat, seperti asam nikotinat, estrogen, heparin dan sebagainya. Penurunan HDL terlihat pada pria, obesitas, diabetes mellitus, hipertrigliseridemia, diet tinggi karbohidrat, lipoproteinemia, dan pemberian preparat androgen.

Fungsi HDL antara lain adalah:

- a. mengangkut kelebihan kolesterol dari jaringan ekstrahepatik dan sel pembersih (*scavenger cells*), dan setelah berinteraksi dengan enzim LCAT (*lecithin cholesteryl acyl transferase*) melepaskan kolesterol ke VLDL-remnant dan hepar yang kemudian akan dikeluarkan ke dalam empedu,
- b. sebagai sumber apoprotein untuk metabolisme VLDL-remnant dan kilomikron-remnant,
- c. diduga sebagai sumber bahan pembentukan prostasiklin yang bersifat anti-trombosis,
- d. meningkatkan sintesis reseptor LDL.

Inti HDL adalah kolesterol ester yang dibentuk dalam sirkulasi melalui pengambilan kolesterol di jaringan perifer dengan pertolongan enzim LCAT.

Enzim lipoprotein lipase (LPL) merupakan pembersih utama lipoprotein kaya trigliserida (kilomikron dan VLDL). LPL disintesis di jaringan dan diangkut ke permukaan endotel. Di jaringan lemak, LPL memerlukan bantuan insulin untuk aktivitasnya dan kapasitasnya meningkat pada waktu makan, sedangkan di jaringan otot skelet dan jantung tidak begitu tergantung pada insulin dan lebih aktif pada periode *postabsorptive*. Pasca makan, lipoprotein kaya trigliserida (kilomikron dan VLDL) mengalami hidrolisis di jaringan lemak dan melepaskan asam lemak, pada masa *postabsorptive* VLDL-trigliserida dihidrolisis di jaringan otot. Asam lemak yang dihasilkan diangkut ke hepar untuk substrat glukoneogenesis.

#### Metabolisme lipid pada diabetes mellitus

Dislipidemia sering dijumpai pada pengidap diabetes mellitus. Asdie & Kusumo (1985) melaporkan dari 55 kasus diabetes mellitus yang diteliti, hiperkolesterolemia di-

jumpai pada 21,83%, hipertriglisideremia pada 34,54%, sedang kombinasi hiperkolesterolemia dan hipertriglisideremia pada 18,18% penderita. Djokomoeljanto & Hadimartono (1985) mendapatkan hiperlipidemia sekunder pada 47% dari 34 penderita diabetes mellitus yang terkontrol dan hiperlipidemia primer pada 29% penderita. Askandar Tjokropawiro & Tandra (1986) meneliti 155 kasus diabetes mellitus dengan angiopati diabetik, dan mendapatkan hiperkolesterolemia pada 69,35%, hipertriglisideremia pada 62,34%, dan kombinasi hiperkolesterolemia dan hipertriglisideremia pada 68,09% penderita.

Data epidemiologis menunjukkan hal yang serupa. Dislipidemia pada diabetes mellitus 2-3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi pada umumnya (Unger & Foster, 1985). Pada beberapa penderita menunjukkan adanya dislipidemia primer (hereditas), sedangkan pada penderita yang lain disebabkan oleh adanya faktor lain (TABEL 2).

Kelainan metabolisme pada penderita diabetes mellitus sendiri sering memberi dampak berupa peninggian kadar lemak dalam darah. Insulin berperan penting dalam metabolisme lemak dan karbohidrat di jaringan hepar dan lemak. Di jaringan lemak, insulin memacu sintesis asam lemak dan triglisiderida, dan menghambat lipolisis. Di jaringan hepar, insulin meningkatkan sintesis asam lemak, memacu sekresi VLDL, dan memacu enzim HMG-KoA reduktase (Unger & Foster, 1985). Dengan demikian jika terjadi kelainan (penurunan) sekresi dan efek insulin (resistensi insulin) maka akan diikuti dengan metabolisme lemak dan karbohidrat. Kelainan yang terjadi tergantung pada tipe diabetesnya, derajat defisiensi insulin yang ada, dan kontrol diabetesnya (Asdie & Kusumo, 1985).

Ciri khas diabetes mellitus tipe II adalah heterogenitas dan hiperinsulinemia atau insulin resistensi (Asdie & Hardiman, 1989). Kadar insulin plasma di tingkat jaringan perifer (hepar, lemak dan otot) relatif kurang. Akibatnya kadar glukosa darah meningkat (hiperglikemia), hiperinsulinemia dan peninggian kadar lemak darah. Perubahan lemak (lipid) darah pada diabetes mellitus disajikan pada TABEL 3. Yang paling sering adalah peninggian kadar triglisiderida. Peninggian triglisiderida dapat bersumber dari peningkatan produksi atau penurunan pembersihan VLDL. Pada penderita dengan hiperglikemia yang nyata stimulus untuk peningkatan produksi dan sekresi VLDL adalah peningkatan influksi asam lemak bebas ke dalam hepar (Best, 1988). Hiperinsulinemia sendiri secara langsung memacu produksi dan sekresi VLDL di jaringan hepar, walaupun terdapat ketidaksepakatan di antara para pakar. Penurunan klirens (pembersihan) VLDL timbul jika aktivitas enzim LPL menurun. Keadaan makin nyata jika kontrol diabetes penderita kurang baik atau jelek. Pada keadaan demikian akan didapatkan hiperkilomikronemia (Chait & Brunzell, 1983).

TABEL 3. - Perubahan lemak darah dan lipoprotein pada diabetes mellitus

Triglisiderida	meninggi
Kolesterol	meninggi atau normal
VLDL-triglisiderida	meninggi
VLDL-kolesterol	meninggi
HDL-kolesterol	menurun

Apapun mekanisme yang terjadi pada sebagian penderita hasil akhirnya adalah peninggian kadar trigliserida dan penurunan kadar HDL-kolesterol. Walaupun ada penurunan kadar trigliserida dengan perbaikan kontrol diabetes (Pfeifer *et al.*, 1983), namun dislipidemia yang ada pada umumnya tidak kembali normal. Peninggian kadar trigliserida ini pada sebagian penderita didasari pula oleh faktor genetik. Pada kelompok penderita tersebut, normalisasi kadar glukosa darah tidak diikuti dengan normalisasi kadar lemak darah. Pada keadaan demikian, tetapi dengan obat hipolipidemik jelas diperlukan.

### Dislipidemia dan kadar glukosa darah

Kelainan utama pada penderita diabetes mellitus tak tergantung insulin (Tipe II), adalah peninggian glukosa produk hati (GPH) yang bertanggungjawab dalam hiperglikemia puasa, dan gangguan influks glukosa dari darah ke jaringan perifer akibat defisiensi insulin (hiperglikemia postprandial). Peninggian kadar asam lemak bebas dalam darah tidak hanya sebagai akibat adanya resistensi insulin, tetapi juga memperberat resistensi insulin yang ada.

### Dislipidemia primer dan diabetes mellitus

Sampai sekarang belum ada bukti-bukti kaitan faktor genetik diabetes tipe II dan faktor genetik dislipidemia (Brunzell *et al.*, 1975). Akan tetapi, dislipidemia primer mungkin akan lebih berat jika terdapat pada penderita diabetes tipe II dan mempercepat terjadinya penyakit makrovasa (TABEL 4).

TABEL 4. – Kausa dislipidemia yang terdapat bersama diabetes mellitus

Primer	Sekunder
Hipertrigliseridemia familial	Diabetes mellitus
Kombinasi hipertipidemia familial	Diet (termasuk alkohol)
Hiperkolesterolemia familial	Obesitas
Disbetalipoproteinemia	Obat tiazida, $\beta$ blocker
Sindroma kilomikronemia	Nefropati
Kelainan lipid lain	Penyakit tiroid

### Hipertrigliseridemia familial

Merupakan kelainan metabolisme lemak yang diturunkan secara dominan. Di negara industri dijumpai pada 1% penduduk (Best, 1988). Produksi VLDL hepar yang berlebihan akan mengakibatkan peninggian kadar trigliserida plasma. Jika VLDL sangat tinggi maka kadar kolesterol juga akan meninggi. Keadaan ini akan bertambah jelek jika disertai minum alkohol, obesitas, pemakaian obat estrogen, kortikosteroida dan beberapa macam antihipertensi. Karena pada diabetes juga disertai peningkatan produksi dan penurunan katabolisme VLDL, maka hipertrigliseridemia familial lebih nyata pada penderita diabetes.

### *Kombinasi hiperlipidemia familial*

Merupakan keadaan yang modus penurunan genetiknya belum jelas, tetapi merupakan kelainan yang tersering dijumpai di populasi negara industri. Kelainan ini berkaitan dengan produksi berlebih apoprotein B, sehingga VLDL dan LDL meningkat. Jadi, pada anggota keluarga yang terkena akan didapatkan peninggian kadar kolesterol, trigliserida, atau keduanya. Pada kelompok ini risiko penyakit makrovasa prematur meningkat.

### *Hiperkolesterolemia familial*

Diturunkan secara autosomal dominan dan lebih cocok disebut hiperlipidemia primer. Penurunan pembersihan (klirens) LDL oleh reseptor LDL akan menyebabkan peninggian kadar kolesterol, dan sering ditandai dengan xanthoma tendo, arsus corneae dan penyakit kardiovasa prematur.

### *Disbetalipoproteinemia*

Kelainan ini terjadi jika ada peningkatan sintesis VLDL dan kelainan apoprotein E. Karena adanya penurunan pembersihan, maka terjadi peningkatan VLDL dan kilomikron-remnan (*Chylomicron remnants*). Disbetalipoproteinemia relatif sering dijumpai pada diabetes tipe II akibat peningkatan sintesis VLDL. Pada penderita dijumpai peninggian kadar kolesterol dan trigliserida dan risiko penyakit kardiovasa.

### *Sindroma kilomikronemia*

Sindroma kilomikronemia terjadi jika penderita diabetes tipe II juga mempunyai kelainan hipertrigliseridemia familial atau kombinasi hiperlipidemia familial (Chait & Brunzell, 1983). Terjadi peninggian trigliserida yang masif akibat penurunan pembersihan VLDL dan kilomikron. Pada penderita didapatkan pembesaran hati (hepatomegali) akibat infiltrasi lemak, pankreatitis, xantoma eruptiva, dan lipemia retinalis.

### *Kelainan lipid lainnya*

Timbul jika ada kelainan genetik yang multipel, dan sering disebut polimorfisme genetik. Ada beberapa gena apolipoprotein yang terletak di kromosom yang sama dengan kromosom insulin, sehingga ada dugaan adanya kaitan antara keduanya (Jowett *et al.*, 1984).

### **Lipid, diabetes dan aterosklerosis**

Telah lama dikenal bahwa peninggian lipid (hiperlipidemia, dislipidemia) merupakan faktor utama timbulnya aterosklerosis. Frekuensi dislipidemia pada diabetes sangat tinggi (Asdie & Kusumo, 1985; Askandar Tjokropawiro & Tandra, 1986; Djoko-moeljanto & Hadimartono, 1985; Dunn, 1982). Ruderman & Haudenschild (1984) menyatakan bahwa diabetes mellitus sendiri merupakan faktor risiko aterosklerosis. Mekanisme timbulnya aterosklerosis pada diabetes mellitus dan dislipidemia diduga melalui beberapa kemungkinan, yaitu:

1. Lipoprotein pengidap diabetes mengalami glikosilasi (lipoprotein terglykosilasi) yang bersifat sitotoksik terhadap endotel vasa,
2. Lipoprotein (LDL maupun HDL) mengalami oksidasi, sehingga terjadi peninggian lipoprotein peroksida di ruang interstisial atau dinding vasa, dan berinteraksi dengan otot polos dan makrofag, sehingga terjadi akumulasi lemak (Kissebah, 1987),
3. Katabolisme LDL terhambat karena adanya residu lisin menyebabkan LDL mengalami karbamilasi (Chen *et al.*, 1987).

Ketiga proses yang terjadi, glikosilasi, oksidasi dan karbamilasi LDL, akan menghambat ambilan LDL oleh *scavenger cells* dalam tubuh. Selain itu, LDL yang terglykosilasi bersifat imunogen dan dapat bereaksi dengan antibodi yang terbentuk dan kompleks antigen-antibodi yang terjadi akan merusak endotel vasa. VLDL ikut berperan dalam proses aterogenesis dengan mengangkut lipid dari hepar ke dinding arteri.

TABEL 5. – Hubungan antara kadar kolesterol dan risiko aterosklerosis sedang dan tinggi

Umur (tahun)	Kadar kolesterol	
	Risiko sedang (mg/dl)	Risiko tinggi (mg/dl)
- 19	> 170	> 185-200
20 - 29	> 200	> 220
30 - 39	> 220	> 240
> 40	> 240	> 260

### Pendekatan terapi dislipidemia pada diabetes mellitus

Terapi dislipidemia pada diabetes mellitus yang rasional adalah mencegah terjadinya hiperkilomikronemia dan menurunkan risiko penyakit vasa aterosklerosis. Penelitian penderita diabetes menunjukkan bahwa hipertriglisieridemia merupakan faktor risiko penyakit makrovasa. Oleh karena itu penilaian dan penatalaksanaan penderita diabetes yang disertai dislipidemia adalah memantau dan mengontrol peninggian kadar kolesterol dan triglisierida.

Kelompok peneliti Framingham Study mengetengahkan 7 butir prevensi aterosklerosis (Kannel, 1985), yaitu mengusahakan agar:

1. ratio kolesterol total: HDL-kolesterol kurang dari 4,5;
2. tekanan darah tidak melebihi 140/90 mmHg;
3. tidak merokok;
4. berat badan relatif (*relative body weight*) <110;
5. hidup serius tapi santai;
6. regulasi diabetes sebaik mungkin; dan
7. latihan fisik (olah raga) teratur.

National Institute of Health (1985) di Amerika mengeluarkan pedoman tentang kadar kolesterol dalam kaitannya dengan risiko terjadinya aterosklerosis (TABEL 5), khususnya penyakit jantung koroner, dan kapan pengobatan dislipidemia harus sudah dimulai. Pada penderita yang tidak mempunyai kelainan genetik (dislipidemia primer) kadar kolesterol hendaknya dipertahankan di bawah 5,0 mmol/l (193 mg/dl).

### **Diet dan olah raga**

Penurunan berat badan (bagi pengidap diabetes mellitus yang disertai obesitas) melalui diet dan latihan jasmani (olah raga) dapat menurunkan kadar trigliserida, dan sedikit banyak juga menurunkan kadar kolesterol (Asdie, 1986). Keadaan ini juga terlihat pada penderita hipertrigliseridemia familial dan penderita yang cenderung mengidap sindroma hiperkilomikronemia.

### **Regulasi diabetes mellitus**

Sebelum memberikan obat hipolipidemik, diabetes mellitus harus terawat baik (Askandar Tjokroprawiro & Tandra, 1986). Namun, akhir-akhir ini dianjurkan untuk memulai terapi dengan obat hipolipidemik bersamaan dengan pengobatan untuk diabetes mellitusnya. Apabila diabetes mellitus pada penderita sudah terkontrol baik, baru kemudian dilakukan penilaian terhadap kadar lipid pada penderita. Jika dengan penghentian obat hipolipidemik kadar lipid tetap dalam batas normal, maka berarti kelainan lipid pada penderita adalah sekunder. Jika masih tetap tinggi, sedang faktor penyebab lainnya telah diatasi, maka pada penderita terdapat dislipidemia primer, dan pemberian obat hipolipidemik diteruskan.

### **Obat hipolipidemik**

Pemberian obat hipolipidemik kepada penderita diabetes yang disertai dislipidemia jelas diperlukan dan berperan penting dalam mencegah atau menghambat penyakit makrovasa. Bahkan sementara pakar berpendapat bahwa pengobatan dislipidemia pada penderita diabetes harus lebih agresif (Best, 1988).

#### *Cholestyramine dan colestipol*

Obat ini merupakan pengikat asam empedu (*bile acid*) yang meningkatkan konversi kolesterol menjadi asam empedu dan meningkatkan reseptor LDL. Digunakan terutama pada hiperkolesterolemia, namun ada kecenderungan meningkatkan kadar trigliserida (Best, 1988). Ketaatan penderita mungkin rendah karena rasanya tidak enak dan efek sampingnya pada gastrointestinal (Asdie, 1991).

#### *Klofibrat*

Obat ini dapat menurunkan VLDL, jadi dapat menurunkan kadar trigliserida dengan jalan meningkatkan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL). Mempunyai efek menu-

runkan kadar kolesterol dengan jalan meningkatkan ekskresi kolesterol ke empedu. Efek samping yang dilaporkan adalah peningkatan insidensi batu empedu.

### *Gemfibrosil*

Obat ini mempengaruhi produksi dan pembuangan VLDL, sehingga dapat menurunkan kadar trigliserida. Merupakan obat pilihan untuk hipertrigliseridemia familial dan penderita dengan sindroma kilomikronemia. Obat ini juga meningkatkan kadar HDL-kolesterol, sehingga mungkin ideal untuk pengobatan dislipidemia pada pengidap diabetes tipe II (Kontinen *et al.*, 1979).

### *Asam nikotinat*

Obat ini dapat menurunkan VLDL dan LDL, dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol. Obat ini merupakan obat pilihan pertama untuk kasus kombinasi hiperlipidemia familial dan pilihan kedua untuk kasus dislipidemia lainnya. Tidak begitu disukai karena dapat menimbulkan *flushing* (merah di muka) dan pada beberapa kasus menimbulkan hiperglikemia.

### *Penghambat HMG-KoA reduktase*

Obat ini meningkatkan sintesis reseptor LDL hepatic, meningkatkan pembersihan LDL dan VLDL-remnan, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol dan trigliserida. Obat ini pilihan pertama untuk penderita diabetes tipe II yang disertai dengan peninggian kadar kolesterol (Garg & Grundy, 1988).

## **KESIMPULAN**

Dislipidemia sering dijumpai pada pengidap diabetes mellitus. Walaupun semua jenis lipoprotein mungkin terlibat, namun peningkatan trigliserida (hipertrigliseridemia) diduga timbul akibat hiperinsulinemia dan resistensi insulin di jaringan hepar yang menyebabkan produksi VLDL yang berlebihan, gangguan aktivitas enzim lipoprotein lipase (LPL). Selain peninggian kadar trigliserida, pada diabetes mellitus tipe II mungkin pula disertai dengan peninggian kadar kolesterol total.

Kadar HDL-kolesterol pada pengidap diabetes mellitus tipe II umumnya menurun, sebagai akibat penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase yang menyebabkan penurunan sintesis dan peningkatan pembersihan HDL. Kelainan tersebut diduga disebabkan pula oleh resistensi insulin.

Diabetes mellitus dan dislipidemia merupakan faktor risiko aterosklerosis makrovasa. Proses glikosilasi lipoprotein, oksidasi LDL maupun HDL, dan karbamilasi LDL mempercepat terjadinya aterosklerosis makrovasa dengan segala akibat yang ditimbulkannya.

Pendekatan terapi yang rasional adalah pengaturan diet, perbaikan berat badan menjadi ideal, olah raga, regulasi diabetes sebaik mungkin, dan tambahan obat hipolipidemik. Diet rendah lemak hewani (lemak jenuh), dengan kandungan karbohidrat

yang tidak terlalu rendah harus dilakukan terutama bagi penderita yang disertai dislipidemia primer.

## KEPUSTAKAAN

- Asdie, A. H. 1986 Diabetes mellitus dan olah raga. *Naskah Lengkap KONAS I Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, pp. 129-37. Jakarta.
- \_\_\_\_\_. 1991 Penatalaksanaan hiperlipidemia. *B. I. Ked.* 23 (3):91-100.
- \_\_\_\_\_. & Kusuma, S. D. 1985 Pengelolaan hiperlipidemia pada diabetes mellitus, dalam Askandar Tjokropawiro, M. Sukahatya, P. G. Konthen, W. Soemarto, Boedhiwarsono (eds.): *Buku Naskah Lengkap Simposium Nasional Era Baru Pengobatan Hiperlipidemia, Surabaya, 26 Oktober 1985*. Airlangga University Press, Surabaya.
- Asdie, A. H., & Hardiman, J. 1986 Patogenesis diabetes mellitus tidak bergantung insulin (*non-insulin dependent diabetes mellitus*). *B. I. Ked.* 21(3):91-8.
- Askandar Tjokropawiro, & Tandra, H. 1986 Dasar-dasar Patogenesis dan terapi makro-mikroangiopati diabetik. *Simposium Komplikasi Kronik Diabetes Mellitus*, Ujung Pandang.
- Best, J. D. 1988 Disorders of lipid metabolism and diabetes: Pathophysiology and therapeutic approach. *Medicographia* 10(4):16-9.
- Brown, M. S., & Goldstein, J. L. 1987 The hyperlipidemia and other disorders of lipid metabolism, dalam E. Braunwald, K.J/ Isselbacher, & R.G. Petersdorf (eds.): *Harrison's Principles of Internal Medicine* 2., 11th., pp. 1650-61. McGraw-Hill Internat. Ed., New York.
- Brunzell, J. D., Hazzard, W. R., Motulsky, A. G., & Bierman, E. L. 1975 Evidence for diabetes mellitus and genetic forms of hypertriglyceridemia as independent entities. *Metabolism* 24:1115-21.
- Chait, A., & Brunzell, J. D. 1983 Severe hypertriglyceridemia: Role of familial and acquired disorders. *Metabolism* 32:209-214.
- Chen, Y. D. I., Jeng, C. J., & Reaven, G. M. 1987 HDL metabolism in diabetes. *Diabet. Metabol. Rev.* 3:653-68.
- Djokomoeljanto, R., & Hadimartono 1985 Profil lipid serta hiperlipidemia primer pada penderita diabetes mellitus di RS Kariadi Semarang, dalam Askandar Tjokropawiro, Made Sukahatya, P. G. Konthen, W. Soemarto, Boedhiwarsono (eds.): *Buku Naskah Lengkap Simposium Nasional Era Baru Pengobatan Hiperlipidemia*, pp. 39-47. Airlangga University Press, Surabaya.
- Dunn, F. I. 1982 Hiperlipidemia and diabetes. *Med. Clin. N. Amer.* 77:1347-57.
- Editorial 1987 EDRF. *Lancet* 2:137-8.
- Garg, A., & Grundy, S. M. 1988 Lovastatin for lowering cholesterol levels in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 318:81-6.
- Illingworth, D. R. 1987 Lipid lowering drugs: An overview of indications and optimum therapeutic use. *Drugs* 33:259-79.
- Jowett, N. J., Rees, A., Williams, L. G. 1984 Insulin and apolipoproteinemia A-I/C-II gene polymorphism relating to hypertriglyceridemia and diabetes mellitus. *Diabetologia* 27:180-23.
- Kannel, W. B. 1985 Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham study. *Am. Heart. J.* 110:1100.
- Kissebah, A. H. 1987 Low density lipoprotein metabolism in noninsulin dependent diabetes mellitus. *Diabet. Metabol. Rev.* 3:619-51.
- Kontinen, A., Kuisma, I., Ralli, R., Pohjola, S., & Ojala, K. 1979 The effect of gemfibrozil on serum lipids in diabetic patients. *Ann. Clin. Res.* 11:240-45.
- Lopes-Virella, M. F., & Colwell, J. A. 1987 Pharmacological of lipid disorders in diabetes mellitus. *Diabet. Metabol. Rev.* 3:691-722.

- Metchinson, M. J., & Ball, R. Y. 1987 Macrophages and atherogenesis. *Lancet* 2:146-50.
- Naito, H. K. 1986 The clinical significance of lipoprotein measurement. *J. Clin. Immunoassay* 9:11-4.
- National Institute of Health Concensus Conference 1985 Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 253:2080-87.
- Pfeifer, M. A., Brunzell, J. D., Best, J. D. 1983 The response of plasma triglyceride, cholesterol, and lipoprotein lipase to treatment in non-insulin dependent diabetic subjects without familial hypertriglyceridemia. *Diabetes* 32:525-31.
- Ruderman, N. B., & Haudenschild, C. C. 1984 Diabetes as an atherogenetic factor. *Progr. Cardiovasc. Dis.* 26:372-412.
- Unger, R. H., & Foster, D. W. 1985 Diabetes mellitus, dalam J. D. Wilson, & D. W. Foster (eds.): *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th ed., pp. 1018-80. W. B. Saunder Co., Philadelphia.
- Siswanto, D. Kusumo 1984 *Diabetes Mellitus dan Penyakit Jantung Koroner*. Karya Akhir. Bagian Penyakit Dalam FK UGM/RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.
-