PRINSIP FARMAKOLOGI- ENDOKRIN-INFEKSI

Pengobatan Berbasis Patobiologi

PROFESOR HADYANTO LIM,
Dr. dr. M.Kes, SpFK, FESC, FIBA, FAHA

Professor of Pharmacology and Molecular Sciences,
Cardiovascular Division, Department of Pharmacology and Molecular Biology
Faculty of Medicine, Methodist University of Indonesia (UMI), Medan
Cardiovascular Molecular Biology Research, Postgraduate Program,
Faculty of Medicine, University of Sumatra Utara (USU), Medan

Dr. dr. DHARMA LINDARTO, SpPD, KEMD

Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology & Metabolism.
Faculty of Medicine, University of Sumatera Utara/ Adam Malik General
Hospital, Medan.

Dr. dr. UMAR ZEIN,
DTM&H, MHA, Sp.PD, K-PTI, FINASIM

Department of Internal Medicine,
Division of Tropical Medicine & Infectious Diseases
Faculty of Medicine, Univeristy of Islam Sumatera Utara (UISU), Medan
Faculty of Medicine, University of Muhammadiyah Sumatera Utara
(UMSU), Medan

PT. SOFMEDIA

PT. SOFMEDIA

Hak Cipta dilindungi Undang-Undang. Dilarang memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik maupun mekanik, termasuk memfotokopi, merekam, atau dengan menggunakan sistem penyimpanan lainnya, tanpa izin tertulis dari penerbit.

UNDANG-UNDANG NOMOR 19 TAHUN 2002 TENTANG HAK CIPTA
1. Barang siapa dengan sengaja dan tanpa hak menggunakan atau memperbanyak suatu ciptaan atau memberi izin untuk itu, dipidana dengan pidana penjara paling lama 7 (tujuh) tahun dan atau denda paling banyak Rp 5.000.000.000,00 (lima milyar rupiah).
2. Barang siapa dengan sengaja menyiarkan, memamerkan, mengedarkan, atau menjual kepada umum suatu ciptaan atau barang hasil pelanggaran Hak Cipta atau Hak Terkait sebagaimana dimaksud pada ayat (1), dipidana dengan pidana penjara paling lama 5 (lima) tahun dan/atau denda paling banyak Rp 500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).

SM. MD. 99.55.2014

PROFESOR HADYANTO LIM, Dr. dr. M.Kes, SpFK, FESC, FIBA, FAHA
Dr. dr. DHARMA LINDARTO, SpPD, KEMD
Dr. dr. UMAR ZEIN, DTM&H, MHA, Sp.PD, K-PTI, FINASIM
PRINSIP FARMAKOLOGI-ENDOKRIN-INFEKSI
Pengobatan Berbasis Patobiologi

Alamat Distributor	: Jl. Mustang, <i>The Palace Residence</i> , Blok B,
P.T. SOFMEDIA	No. 39, Medan Polonia
	Jl. Ibus Raya, No. 110, Medan.
	Jl. Karya No. A2, A3, A4, Komplek Karya <i>Centre</i>
Editor	: Tim P.T. SOFMEDIA
Desain Sampul	
Setting & Layout Isi	: Tim P.T. SOFMEDIA
Diterbitkan & dicetak oleh P.T. SOFMEDIA - Jakarta	
E-mail: sofmedia@hotmail.com	
Cetakan Pertama	: 2014
ISBN	: 978-602-8604-47-5

BIODATA PENULIS

HADYANTO LIM, meraih gelar dokter tahun 1991 dari Fakultas Kedokteran Universitas Methodist Indonesia (FK UMI). Pada tahun 1999 mengikuti S2 Program Studi Biomedik Bidang Keahlian Farmakologi, Program Pascasarjana USU Medan dan lulus pada tahun 2001. Tahun 2003-2005 mengikuti Studi Doktor Ilmu Kedokteran dalam bidang Kedokteran Kardiovaskuler (Cardiovascular Medicine) pada Sekolah Pascasarjana USU Medan dengan mendapatkan predikat *Cum Laude*. Pada tahun 2006 memperoleh Fellow of the European Society of Cardiology (FESC) dari Asosiasi Jantung Eropa, dan tahun 2007 beliau memperoleh gelar Dokter Spesialis Farmakologi (SpFK) dari Perhimpunan Dokter Spesialis Farmakologi Klinik Indonesia (PERDAFKI). Pada tahun 2011, sebagai ilmuwan Internasional yang meraih Fellow of the American Heart Association (FAHA) dari asosiasi bidang penelitian jantung terkemuka dunia di Amerika Serikat.

Atas kiprahnya di bidang pendidikan, beliau dikukuhkan sebagai guru besar di Universitas Methodist Indonesia. Beliau diamanahi untuk mengampu bidang Farmakologi Kardiovaskuler dan Biologi Molekuler di Fakultas Kedokteran UMI. Pemimpin Redaksi Jurnal Kedokteran Methodist FK UMI (2003-sekarang). Dosen Luar Biasa Bidang Biologi Molekuler dan Scientific Writing, Program Pascasarjana, FK USU (2007-sekarang) dan menjadi Co-promotor Program Studi Doktor (S3), Program Pascasarjana, FK USU (2007-sekarang).

Telah banyak buku dihasilkan baik terjemahan dalam berbagai disiplin ilmu kedokteran maupun hasil karya sendiri. Buku yang telah diterbitkan oleh PT Sofmedia, diantaranya : Buku Farmakologi Kardiovaskuler : Mekanisme dan Aplikasi Klinis edisi 1 (2008), 2 (2009), 3 (2013). Revolusi Sel Punca Kedokteran Kardiovaskuler volume 1 (2010) dan Revolusi Stem Cell Therapy Penyakit Kardiovaskuler Volume 2 (2011). Hasil penelitiannya telah diterbitkan di jurnal terkemuka dunia seperti Circulation Research (USA), Synopsis of Pharmacology (Beijing, China), Cellular and Molecular Life Sciences (Switzerland), Current Cardiology Review (USA), Cardiovascular Research (Oxford, UK) dan disitasi oleh para peneliti dan ilmuwan di seluruh dunia.

Beliau mendapat berbagai penghargaan Internasional antara lain : Excellence Research in Cardiovascular Medicine, Yong Loo Lin School of Medicine, National University Singapore (NUS), Singapore (2005), Outstanding Honour in the 2007 Edition Cambridge Blue Book, Cambridge, UK (2007), Distinct Honour, in the 2007 Edition Great Minds of the 21st Century, USA (2007), Dedicated, in the 2007 Edition Great Minds of the 21st Century, the American Biographical Institute, in recognition of outstanding contributions for international communities in science and services to humankind, USA (2007), dan Fellow, International Biographical Association (FIBA), Cambridge, UK (2007). Beliau terpilih sebagai dosen berprestasi terbaik Sumatera Utara-Nanggroe Aceh Darussalam, Kopertis Wilayah I, Sumut-NAD tahun 2009.

Saat ini beliau aktif memberikan ceramah di tingkat Nasional dan Internasional. Bidang peminatan penelitian beliau adalah Stem Cell dan Epigenetics serta aplikasinya dalam penyakit jantung koroner dan gagal jantung.

Dr.dr Dharma Lindarto. SpPD, KEMD lahir di D. Merangir, 22 Desember 1955, jabatan sekarang sebagai Kepala Divisi Endokrin-Metabolik Dept IPD FKUSU/RSUP H Adam Malik Medan. Alamat rumah : Jln Gaperta No. 188 Medan 20124. Tel: 061- 8468380 HP: 0811631514 dan Alamat Kantor : Div. Endok- Metab Dep I Peny Dalam FK USU/RSUP. H Adam Malik, Medan.

Pendidikan yang dijalani adalah: Dokter Umum: FK USU Medan (1982), Spesialis Ilmu Penyakit Dalam: FK USU Medan (1993), Konsultan Endokrin: PAPDI (2005) dan S3 /Doktor: FK USU Medan (2012).

Pendidikan Tambahan adalah The Course on the Management of Diabetes Mellitus in the Primary Health Services. Jakarta August, 2000; Involved in Department of Endocrinology & Metabolism. Royal Adelaide Hospital Internal Medicine Services. 2001. Adelaide. Australia; Course In Advances Endocrinology. Endocrine & Metabolic Society Of Singapore. 2005 Training Course in The Pathophysiology of Osteoporosis And Bone Disease. At Shangrila La's Rasa Sentosa Resort, Singapore. 2005 dan Practical Diabetology Course, Skodsborg Health Centre, Denmark, 2006

Organisasi Profesi adalah Pengurus IDI wilayah Sumut, Anggota PAPDI Cabang Medan, Ketua Perkeni Cabang Medan, Penasehat Persadia Cabang Medan dan Anggota American Association of Clinical Endocrinologist (AACE).

Dr.dr.Umar Zein, DTM&H, MHA, Sp.PD, K-PTI, FINASIM lahir di Medan 14 Oktober 1956. Sudah mulai menulis cerita anak dan cerpen sejak duduk di SMP tahun 1970, di Majalah Anak Putra Jaya dan Surat Kabar Bintang Sport & Film Medan. Sewaktu mahasiswa di Fakultas Kedokteran USU Medan, aktif menulis artikel kesehatan dan cerpen di Surat Kabar Harian Analisa, Waspada, Bukit Barisan dan Mimbar

Umum Medan dan sampai saat ini menjadi kolumnis tetap di Harian Waspada dan Analisa Medan dan telah menulis lebih dari 1000 artikel kesehatan, serta mengasuh rubrik Konsultasi Kesehatan di Harian Medan Bisnis. Sebagai dokter yang bertugas di Puskesmas Langga Payung era tahun 1985 – 1989, aktif menulis di Majalah Medika Jakarta dan meneliti masalah kesehatan dan pada tahun 1991 mendapat penghargaan Medika Award dari tulisan penelitiannya yang berjudul: "Pandangan Masyarakat Kecamatan Sungai Kanan Terhadap Masalah kesehatan." Tulisan-tulisannya dipublikasikan di berbagai Jurnal Kesehatan, seperti: Medika, Majalah Kesehatan, Majalah Kedokteran Indonesia, Acta Medica Indonesiana, Jurnal Kedokteran Methodist, Jurnal Kedokteran Prima, Majalah Kedokteran Nusantara, Jurnal Kedokteran Ibnu Sina, dan Jurnal Humanitas.

Selesai pendidikan Dokter Spesialis Penyakit Dalam di Fakultas Kedokteran USU tahun 1995, kemudian tahun 2002 mengikuti pendidikan di Faculty of Tropical Medicine and Hygiene Mahidol University, Bangkok Thailand dan menyelesaikan pendidikan Magister Hospital Administration serta mendapat penghargaan The Best Presentation Award pada 4th Asia Pacific Travel Health Conference di Shanghai, China dengan Judul Penelitian: "The Role of Using Mask to Reduce Upper Respiratory Tract Infection in Pilgrims". Bukunya yang pertama adalah: "Kesehatan Perjalanan Haji" yang diterbitkan oleh Prenada Media Jakarta tahun 2003, dan pada tahun itu juga memperoleh Brevet Konsultan Penyakit Tropik dan Infeksi. Pada Tahun 2009 menyelesaikan pendidikan Doktor di Universitas Sumatera Utara. Tahun 2012 mendapat Fellow Indonesian Society of Internal Medicine (FINASIM).

Buku lainnya yang telah diterbitkan: "Penyakit-penyakit yang Memengaruhi Kehamilan dan Persalinan," "111 Pertanyaan Seputar HIV/AIDS," "Pesan Kesehatan," "Pantun Kesehatan," "Ilmu Kesehatan Umum," "Kehidupan di Negara Etiopia," "210 Untaian Pantun HIV/AIDS," "Ekstrak Sambiloto Sebagai Antimalaria dan

Imunomodulator,” “Panduan Penulisan Proposal dan Hasil Penelitian Karya Tulis Ilmiah,” “Diare Akut Dewasa,” “Rangkuman Cerpen & Artikel Kisah AIDS,” “555 Pantun Pendidikan & Kesehatan,” “Buku Saku Demam,” dan di akhir tahun 2012 menulis Antologi Cerpen “Tatkala Mereka Melawan Tuhan.” Tahun 2013 menulis buku “Anamnesis”, tahun 2014 menulis buku “Nyanyian Hati” dan “Atlas dan Kasus Infeksi Parasit”

Organisasi Profesi:

1. Ketua Perhimpunan Dokter Peduli AIDS Indonesia (PDPAI) Cabang Sumatera Utara
2. Sekretaris Perhimpunan patobiologi Indonesia (PPI) Cabang Sumatera Utara-NAD
3. Wakil Ketua Assosiasi Kesehatatan Haji Indonesia (AKHI) Cabang Sumatera Utara
4. Anggota Pengurus Besar Perhimpunan Konsultan Penyakit Tropik dan Infeksi Indonesia (PETRI)
5. Anggota Panel Ahli HIV/AIDS dan IMS Kementerian Kesehatan RI
6. Anggota Pengurus Assosiasi Klinik Indonesia (ASKLIN) Cabang Sumatera Utara
7. Fellowship Indonesian Society of Internal Medicine (FINASIM)
8. Fellowship European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID)
9. Fellowship Asia Pacific Travel Health Society (APTHS)
10. Fellowship Malaysian Society of Parasitology and Tropical Medicine (MSPTM)

Saat ini bekerja sebagai Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Islam Sumatera Utara (UISU) dan Universitas Muhammadiyah Sumatera Utara (UMSU).

KATA PENGANTAR

Mengenal obat yang tepat untuk pasien yang tepat, dengan dosis dan waktu yang tepat akan merevolusi pengobatan berbagai penyakit sekaligus meningkatkan keamanan pemberian obat. Prinsip dalam pengobatan adalah *do no harm*. Karena itu, pengobatan yang rasional harus didasarkan pada pokok-pokok pertimbangan patobiologi penyakit; etiologi, patogenesis dan patofisiologi, dengan bukti efikasi *evidenced-based*. Buku ini ditulis untuk menjawab problema ini, sekaligus menyajikan kasus untuk dapat diaplikasikan dalam praktek sehari-hari.

Ilmu Farmakologi menitikberatkan pada pemahaman mekanisme kerja obat (farmakodinamik) dan sifat-sifat obat (farmakokinetik), terdapat dalam semua disiplin ilmu kedokteran. Bidang Endokrinologi dan Infeksi memfokuskan pada pemahaman patogenesis dan patofisiologi penyakit. Sifat-sifat obat yang bekerja di dalam tubuh termasuk berbagai variasi absorpsi, distribusi di dalam jaringan, metabolisme dan ekskresi, interaksi, sinergi kerja, dan antagonis, menentukan bioavailabilitas obat di dalam darah. Sehingga berpengaruh terhadap hasil pengobatan.

Buku *Prinsip Farmakologi-Endokrin-Infeksi : Pengobatan Berbasis Patobiologi* ditulis untuk memenuhi kebutuhan para mahasiswa kedokteran, dan kesehatan masyarakat, spesialis, peneliti dan peminat yang menaruh minat terhadap pendalaman bidang Farmakologi-Endokrin-Infeksi. Semua bab disajikan secara berurutan sesuai dengan topik penyajian dilanjutkan dengan pengobatan.

Dr. dr. Dharma Lindarto, SpPD, KEMD menulis bab 1 (Obesitas dan Penyakit Kardiovaskuler), bab 3 (Diabetes Melitus). bab 5 (Dislipidemia). Bab 1 menguraikan tentang patofisiologi obesitas dirangkaikan dengan perubahan patobiologi. Bab 3 memaparkan fungsi lipoprotein dan proses aterosklerosis akibat dislipidemia. Plak aterosklerosis yang terbentuk merupakan sumber terjadinya penyakit kardiovaskuler. Tahapan terjadinya diabetes melitus dan resistensi insulin yang mendasari diabetes tipe 2 dipaparkan dalam bab 5. Pembahasan jenis diabetes, proses patobiologi yang mendasari, membuka jalan untuk pembahasan pengobatan.

Prof. Hadyanto Lim, menguraikan pengobatan didasarkan pada pemahaman fisiologi dan biokimia; Farmakologi Obat Antiobesitas (bab 2), Farmakologi Obat Hipoglikemik (bab 4), dan Farmakologi Obat

Antihiperlipidemia (6). Ketiga bab ini menitikberatkan pada obat-obatan yang digunakan terhadap obesitas, diabetes dan hiperlipidemia. Setiap bab disajikan satu kasus untuk mempertajam pemahaman penggunaan obat secara rasional yang dirangkaikan dengan *guideline* pengobatan terhadap pasien hiperkolesterolemia pada bab 4.

Dr. dr. Umar Zein menyajikan bab 7 tentang Demam Berdarah Dengue, suatu penyakit infeksi yang masih endemik di Indonesia. Uraian patobiologi secara mendetail tentang penyakit ini memberikan arah pengobatan secara rasional. Pemilihan jenis dan waktu pengobatan yang tepat dapat menyelamatkan pasien dari penyakit yang dapat berakibat fatal ini.

Buku ini diharapkan memberi nuansa baru dalam proses pembelajaran Farmakologi – Endokrin – Infeksi dan dapat ditranslasikan dalam praktek berdasarkan pemahaman patobiologi.

Hadyanto Lim

DAFTAR ISI

Biodata Penulis	iii
Kata Pengantar	viii
Daftar Isi	x
1. OBESITAS	1
2. FARMAKOLOGI OBAT ANTIOBESITAS	34
3. DIABETES MELITUS.....	73
4. FARMAKOLOGI OBAT HIPOGLIKEMIK	93
5. DISLIPIDEMIA.....	120
6. FARMAKOLOGI OBAT ANTIHIPERLIPIDEMIA	142
7. DEMAM BERDARAH DENGUE (DBD).....	176
Indeks	209

BAB 1

OBESITAS DAN PENYAKIT KARDIOVASKULER

Dharma Lindarto

- ❖ PENDAHULUAN
- ❖ PATOFISIOLOGI OBESITAS
- ❖ INFLAMASI ADIPOSIT
- ❖ MEKANISME SARAF
- ❖ LEMAK EKTOPIK
- ❖ STRES EKSIDATIF
- ❖ STRES ENDOPLASMIC RETICULUM
- ❖ PERUBAHAN PEREDARAN DARAH PADA OBESITAS
- ❖ PERUBAHAN ENDOKRIN
- ❖ PENINGKATAN SEKRESI ADIPOKIN
- ❖ PENINGKATAN SEKRESI ADIPOSIT LAIN
- ❖ PENYAKIT YANG BERHUBUNGAN DENGAN PENINGKATAN MASSA LEMAK
 - Gangguan Psikologis
 - Apnea sewaktu tidur
 - Penyakit tulang, sendi, otot, jaringan ikat, dan kulit
 - Beberapa perubahan kulit yang berhubungan dengan kelebihan berat badan
- ❖ DIABETES MELITUS, RESISTEN INSULIN, DAN SINDROM METABOLIK
 - Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dan steatohepatitis
 - Hipertensi
 - Penyakit jantung
 - Kanker
 - Perubahan endokrin
 - Perubahan umur harapan hidup
- ❖ PEMERIKSAAN KLINIS DAN LABORATORIUM
- ❖ BERHUBUNGAN DENGAN SINDROMA METABOLIK (SM)
- ❖ PENATALAKSANAAN OBESITAS
 - Latihan Jasmani
- ❖ DAFTAR PUSTAKA

PENDAHULUAN

Sudah sejak 2000 tahun yang lalu diketahui bahwa kelebihan berat badan yang kronis mempunyai efek terhadap morbiditas dan mortalitas, sama seperti hipertensi dan aterosklerosis. Hippocrates menyatakan bahwa kematian lebih sering terjadi pada obesitas dibanding mereka yang kurus. Sedangkan menurut Flemyng, obesitas yang berlebihan akan menimbulkan penyakit, membatasi gerak, dan cenderung memperpendek umur.¹ Etiologi atau penyebab obesitas adalah ketidakseimbangan antara energi yang masuk dan energi yang dikeluarkan. Kelebihan energi tersebut disimpan dalam sel-sel lemak yang membesar dan atau meningkat jumlahnya (hipertropfi dan hiperplasia). Sel-sel lemak tersebut menyebabkan masalah klinis karena berat atau massa dari lemak, atau karena peningkatan sekresi asam lemak bebas dan berbagai peptida. Konsekuensi dari kedua mekanisme tersebut menyebabkan penyakit-penyakit antara lain seperti diabetes melitus, penyakit kandung empedu, osteoarthritis, penyakit jantung, dan beberapa bentuk kanker.¹

Insiden obesitas secara epidemik mulai meningkat sejak tahun 1980. Saat ini lebih dari 30% dari penduduk AS adalah obesitas dengan indeks massa tubuh (IMT) $> 30 \text{ kg/m}^2$ dan hampir dua pertiganya adalah kelebihan berat badan (IMT antara 25 dan $29,9 \text{ kg/m}^2$). Ada 2 mekanisme genetik yang terlibat dalam obesitas, diantaranya disebabkan oleh adanya gen tertentu, yang secara signifikan berhubungan dengan obesitas. Namun, obesitas lebih sering dimediasi karena kerentanan gen tertentu. Sudah lebih 41 tempat gen obesitas yang telah teridentifikasi dan berkembang jika ada lingkungan yang menguntungkan.² Gen ini mengendalikan proses yang berbeda, seperti pengaturan distribusi lemak, tingkat metabolisme, respon terhadap olahraga dan diet, kontrol makan, dan lain-lain.

Kenaikan kejadian obesitas yang mencolok terjadi dalam beberapa dekade terakhir, bukan karena perubahan genetik, tetapi karena perubahan waktu selama ribuan tahun. Epidemi obesitas ini terutama disebabkan oleh perubahan gaya hidup, kebiasaan makan dan kurang latihan fisik.²

PATOFISIOLOGI OBESITAS

Adipogenesis adalah proses dimana sel precursor (*preadipocytes*) berdiffrensiasi menjadi adiposit matang. Sewaktu diffrensiasi terjadi

perubahan morfologi, perkembangan sel, akumulasi fat, perubahan sensitivitas insulin, dan ekspresi adipokin.³ Pembesaran massa adiposit ini merupakan kompensasi terhadap defek kerja insulin.⁴ Setiap massa adiposit mempunyai ekspresi gen yang spesifik dan merespon secara berbeda terhadap makanan, hormon, dan temperatur. Secara metabolik, adiposit aktif yang terdapat di intra abdomen, intra muskuler, perivaskuler dan epikardial yang mempunyai fungsi menyediakan kebutuhan energi untuk organ vital seperti hati, jantung, pembuluh darah, dan otot skeletal⁵. Secara *in vitro* perbedaan utama antara adiposit di visceral dan subkutan tentang merespon anabolik, efisiensi, proliferasi, dan diferensiasi.⁵ Pada mamalia adiposit terdiri dari 2 jenis, yaitu *white adipose tissue (WAT)* dan *brown adipose tissue (BAT)*. *WAT* dan *BAT* dibagi atas dasar karakteristik metabolik. Fungsi *WAT* terutama menyimpan kelebihan energi untuk kebutuhan berikutnya, sedangkan *BAT* sebagai organ pembuang energi.⁶

Akumulasi lemak di sel lemak visceral dimodulasi oleh sejumlah faktor. Androgen dan estrogen yang diproduksi oleh gonad dan adrenal dirubah menjadi estron oleh 4-androstenedion. Distribusi lemak laki-laki atau android, dan perempuan atau gynoid, berkembang selama masa remaja. Akumulasi lemak visceral meningkat dalam kehidupan dewasa ini terkait dengan gender, efek kortisol, penurunan GH, dan perubahan testosteron penting dalam akumulasi lemak yang berkaitan dengan usia.

Peningkatan lemak visceral akan meningkatkan derajat resistensi insulin yang berhubungan dengan obesitas dan hiperinsulinemia. Hiperinsulinemia dan resistensi insulin meningkatkan risiko komorbiditas. Adiposit mempunyai ukuran sel yang bervariasi secara dramatis. Diameter sel bisa menjadi sekitar sepuluh kali lipat dan volumenya menjadi seribu kali lipat. Ukuran ini mempengaruhi tingkat peradangan, mobilisasi lipid, dan pola sekresi adipokin⁷. Penyebaran adiposit yang berada di perut disebut *android obesity pattern* dan yang berada di sekitar pinggul dan paha disebut *gynoid obesity pattern*. Dari beberapa penelitian diketahui bahwa bentuk android sering menggambarkan penumpukan fat di organ visceral yang berhubungan dengan gangguan metabolik termasuk dislipidemia, hipertensi, dan intoleransi glukosa.⁸

Pada obesitas sentral, terdapat peningkatan berbagai penanda inflamasi serta keadaan protrombotik seperti *tumor necrosis factor-alpha (TNF-α)*, *interleukin-6 (IL-6)*, *plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)*, resistin, lipoprotein lipase, *cholesterol ester transport protein (CETP)*, estrogen, leptin, angiotensinogen, dan *insulin-like growth*

factor-1 (IGF-1) yang meningkat konsentrasinya. Hal ini mempunyai efek buruk terhadap sistem kardiovaskuler dan menyebabkan keadaan proinflamasi, protrombotik, kerusakan endotel dan hipertrofi pembuluh darah.⁹

INFLAMASI ADIPOSIT

Peradangan kronis sistemik memiliki peran penting dalam patogenesis obesitas yang berhubungan dengan resistensi insulin.¹⁰ Secara percobaan, epidemiologi, dan bukti klinis selama dekade terakhir, bahwa ada hubungan peradangan dengan resistensi insulin dan DMT2.¹¹ Telah terbukti, bahwa biomarker peradangan seperti TNF- α , IL-6, dan C-reaktif protein (CRP) meningkat konsentrasinya pada individu yang resistensi insulin dan obesitas, dan biomarker ini dapat digunakan memprediksi DMT2. Makrofag di jaringan adiposa mempunyai kontribusi terhadap produksi beberapa adipokin yang sudah dibahas sebelumnya.

Ada beberapa jalur sinyal menghubungkan kelainan endokrin dengan inflamasi, antara lain melalui JUN N-terminal Kinase-1 (JNK-1), sebuah serin / treonin protein kinase yang diaktifkan oleh banyak rangsangan inflamasi termasuk TNF- α . Dari pemeriksaan genetik dan hewan percobaan, bahwa aktivitas JNK-1 meningkat dalam hati, otot, dan jaringan adiposa. Kehilangan JNK-1 dapat mencegah resistensi insulin.¹² Kelas lain dari mediator inflamasi yang berkontribusi terhadap resistensi insulin pada obesitas adalah protein *suppressor of cytokine signaling-3* (SOCS). SOCS merupakan jalur umpan balik negatif signaling sitokin. Ada tiga golongan SOCS (SOCS-1, SOCS-3, dan SOCS-6) dalam sitokin yang menghambat insulin signal, baik dengan cara mengganggu fosforilasi tirosin IRS-1 dan IRS-2 atau dengan mendegradasi proteosomal.¹³ Sebaliknya, overekspresi SOCS-1 dan SOCS-3 dalam hati menyebabkan resistensi insulin sistemik.¹⁴ Akhirnya, studi terbaru telah memberikan banyak petunjuk tentang keterkaitan antara obesitas dengan peradangan, stres, dan resistensi insulin.¹⁵

MEKANISME SARAF

Peranan otak dalam homeostasis glukosa telah disampaikan lebih dari satu abad yang lalu.¹⁶ Bukti terbaru menunjukkan bahwa otak memproses informasi sinyal dari adipositas seperti insulin dan leptin sesuai proporsi massa lemak tubuh, dan mengintegrasikannya dengan

sinyal dari nutrisi seperti asam lemak.¹⁷ Leptin dan insulin berperan dalam mengontrol metabolisme glukosa di perifer.¹⁸ Nutrisi pada obesitas seperti asam lemak juga memiliki efek terhadap insulin. Pemberian asam oleat secara infus, meningkatkan sensitivitas insulin hepatic pada tikus, dan efek yang sama juga setelah pemberian infus *carnitine palmitoyltransferase-1* (CPT-1).¹⁹ Di brain stem, CPT-1 mencegah parasimpatis dan meningkatkan sensitivitas insulin dengan cara mengaktifkan vagal efferent.¹⁷ SSP juga penting untuk mengatur ritme sirkadian, jika tidak ada hipotalamus dapat menyebabkan sindrom metabolik, hiperlipidemia, steatosis hati, dan hiperglikemia.²⁰

LEMAK EKTOPIK

Pada obesitas, peningkatan peredaran lipid menyebabkan penyimpanan lemak ektopik (trigliserida) di otot, hati dan mengakibatkan resistensi insulin,²¹ karena trigliserida dan FA menurunkan sinyal atau merusak jalur intraseluler seperti ROS, disfungsi mitokondria, atau stress endoplasmic retikulum (ER).

STRES EKSIDATIF

Stres oksidatif sistemik, didefinisikan sebagai ketidakseimbangan antara produksi molekul yang sangat reaktif (terutama oksigen dan nitrogen) dan antioksidan. Beberapa studi telah mendukung bahwa ketidakseimbangan ini akan meningkatkan resistensi insulin pada tikus dan manusia, dan ada korelasi antara stres oksidatif dengan akumulasi lemak.²² Banyak studi stres oksidatif telah dilakukan terhadap resistensi insulin dan ROS pada hiperglikemia pasien diabetes, yang melibatkan ROS sebagai konsekuensi diabetes bukan sebagai faktor penyebab untuk resistensi insulin.²²

STRES ENDOPLASMIC RETICULUM

Jalur intraseluler lain yang terlibat dalam resistensi insulin adalah respon stres ER.²³ Studi ini menunjukkan bahwa obesitas memberatkan ER, sehingga memicu aktivasi JNK dan merusak jalur sinyal insulin. Salah satu kemungkinan penyebab stres ER adalah akibat penyimpanan lemak ektopik yang memicu tekanan mekanik atau gangguan dalam nutrisi intraseluler, pemasukan energi, dan terjadi perubahan arsitektur jaringan.²² Kemungkinan lain bahwa stres ER dapat mengakibatkan

peningkatan oksidatif stres yang berkontribusi terhadap resistensi insulin.^{24,25}

PERUBAHAN PEREDARAN DARAH PADA OBESITAS

Sewaktu istirahat jaringan adiposa memiliki aliran darah 2 - 3 ml/100 g/menit, tetapi bisa meningkat hingga 10 kali lipat, hal ini biasanya terjadi setelah makan. Namun, dengan meningkatnya obesitas, perfusi per satuan massa menjadi berkurang. Perfusi akan menurun dari 2,36 mL/menit menjadi 1,53 mL/menit sewaktu persentase lemak meningkat dari 20% menjadi 36% dari berat badan, karena peningkatan curah jantung tidak berbanding lurus dengan total fat.²⁶ Maka akibat aliran darah yang menurun, jika tidak dapat dikompensasi dengan angiogenesis akan terjadi gangguan perfusi dan klirens trigliserid selanjutnya hipoksia.²⁷ Hipoksia akan merangsang ekspresi faktor transkripsi angiogenik, menurunkan ekspresi adiponektin, dan *peroxome proliferator activator receptor- δ* (PPAR- δ).²⁸ Kemudian adiposit mengeluarkan kadar rendah *TNF- α* dan merangsang preadiposit untuk memproduksi *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1). Sekresi MCP-1 bertujuan untuk merespon sekresi sitokin, leptin, dan atau penurunan sekresi adiponektin. Semua keadaan tersebut dapat menyebabkan akumulasi dan peningkatan perlekatan makrofag ke sel-sel endotel dan adiposity.²⁹

Peningkatan curah jantung ini bertujuan untuk memenuhi permintaan metabolik jaringan adiposa yang diperoleh terutama melalui peningkatan volume stroke. Ventrikel kiri melebarkan ruangnya untuk mengakomodasi peningkatan vena balik dan pada gilirannya menyebabkan hipertrofi tipe eksentrik.²⁶ Pada obesitas, atrium kiri juga membesar karena peningkatan volume darah dan vena balik. Kemudian, faktor-faktor lain seperti hipertrofi ventrikel kiri dan disfungsi diastolik mungkin juga bertanggung jawab terhadap pembesaran atrium kiri.³⁰ Kardiomiopati penderita obesitas (adipositas cordis) disebabkan oleh efek langsung obesitas terhadap jantung. Awalnya terjadi peningkatan kandungan lemak jantung karena fenomena metaplastik dan bukan proses infiltratif. Berbagai jaringan jantung seperti sinus node, atrioventrikular node, right bundle branch, dan miokardium di atrioventricular ring, cincin atrioventrikuler digantikan oleh sel-sel lemak. Kadang-kadang hal ini menyebabkan gangguan konduksi seperti blok sinoatrial, blok bundel branch, dan jarang blok atrioventrikuler.³¹ Selanjutnya, adiposit menyebabkan atrofi sel miokard. Adiposit juga dapat mensekresi molekul aktif yang merugikan seperti adipokin.

Akumulasi trigliserida di miosit dapat menyebabkan disfungsi sel karena lipotoksitas.³²

PERUBAHAN ENDOKRIN

Penggagas bahwa faktor endokrin yang mengatur fungsi metabolisme pada jaringan target pertama kali diusulkan > 40 tahun yang lalu oleh Randle *et al* (1963).³³ Telah lama diketahui bahwa asam lemak biasanya meningkat pada penderita obesitas.³⁴ Asam lemak dikeluarkan dari adiposit untuk memenuhi sumber-sumber energi di jaringan tubuh. Asam lemak dan beberapa metabolit termasuk *asil-COA*, *ceramides*, dan *diacylglycerol* berfungsi sebagai molekul sinyal yang mengaktifkan protein kinase-c (PKC), *Jun N-terminus kinase (JNK)*, *Nuclearfactor-kappa B (NFκB)*. Kinase ini dapat mengganggu sinyal insulin dengan cara meningkatkan resistensi terhadap *insulin receptor substrate (IRS)*, mediator utama signal reseptor insulin.³⁵

PENINGKATAN SEKRESI ADIPOKIN

Adiposit juga mensekresikan protein aktif.³⁶ Penemuan leptin oleh Friedman³⁷ memberikan pendapat bahwa jaringan adiposa adalah organ endokrin, dan peningkatannya dapat menyebabkan perubahan patologis pada adiposit (adipokin) yang mengatur sensitivitas insulin.

Adiponektin secara khusus dibedakan dengan adiposit, dan bersirkulasi pada aliran darah.³⁸ Pada hewan, tingkat adiponektin yang rendah pada obesitas meningkatkan resistensi insulin.³⁹ Sebaliknya, overekspresi transgenik adiponektin dalam tikus menyebabkan peningkatan sensitivitas insulin, toleransi glukosa, dan asam lemak di serum.⁴⁰ Beberapa mekanisme efek dari metabolisme adiponektin telah dijelaskan.⁴¹ Dalam hati, adiponektin meningkatkan sensitivitas insulin, mengurangi pemasukan asam lemak, meningkatkan oksidasi asam lemak, dan mengurangi pengeluaran glukosa hepatic.⁴⁰ Dalam otot, adiponektin merangsang penggunaan glukosa dan oksidasi asam lemak melalui aktivasi sensor seluler *AMP-activated protein kinase (AMPK)*⁴¹.

Resistin diidentifikasi pada tahun 2001 sebagai protein adiposit yang sekresinya menurun dengan pemberian obat anti-diabetes reseptor nuklir *peroxisom proliferator activator reseptor-γ (PPAR-γ)*.⁴² Serum resistin meningkat pada tikus obesitas, dan pemberian infus resistin menghasilkan resisten insulin.⁴³ Sebaliknya, tikus yang kekurangan

resistin menyebabkan peningkatan homeostasis glukosa.⁴⁴ Efek ini dimediasi melalui peningkatan aktivitas AMPK dan penurunan ekspresi enzim glukoneogenik dalam hati. Selain itu, resistin telah terbukti menginduksi ekspresi dari SOC-3 pengatur negatif sinyal insulin⁴⁵ baik secara *in vitro* dan *in vivo*.⁴⁶ Peran resistin pada manusia kurang diketahui. Pada tikus, resistin terdapat dalam jaringan adiposa, sedangkan pada manusia resistin terutama diekspresikan dalam sel mononuklear.⁴⁷ Beberapa studi menunjukkan peningkatan ekspresi resistin yang berhubungan dengan obesitas dan resistensi insulin.⁴⁸ Menariknya, studi terbaru pada manusia menunjukkan konsisten hubungan antara resistin dan peradangan.⁴⁹

Ada beberapa adipokin lain yang juga berhubungan dengan peradangan. *Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)* adalah kelompok protease serin inhibitor dan inhibitor utama fibrinolisis dengan cara menonaktifkan aktivator plasminogen. Plasma PAI-1 meningkat pada obesitas, resistensi insulin dan dapat digunakan untuk memprediksi risiko DMT2 dimasa depan.⁵⁰

Interleukin-6 (IL-6) adalah sitokin yang terkait erat dengan obesitas dan resistensi insulin⁵¹. IL-6 adiposit mengekspresikan 30% sistemik IL-6, dan IL-6 berkorelasi positif dengan obesitas, gangguan toleransi glukosa, dan resistensi insulin. Plasma IL-6 dapat memprediksi perkembangan DMT2,⁵² dan di perifer pemberian IL-6 menginduksi hiperlipidemia, hiperglikemia, dan resistensi insulin pada tikus dan manusia.⁵³ IL-6 mengganggu sinyal insulin dengan cara down-regulation IRS dan up-regulation SOCS-3.⁵⁴

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) awalnya merupakan sitokin yang diinduksi oleh faktor endotoksin.⁵⁴ TNF- α adalah sitokin pertama yang terlibat dalam patogenesis obesitas dan resistensi insulin. Ekspresi TNF- α meningkat pada tikus dan manusia obesitas, dan berkorelasi positif dengan adipositas dan resistensi insulin.¹⁰ Studi terbaru menunjukkan bahwa makrofag adalah sumber utama TNF- α dalam adiposity.⁵⁵ Paparan kronis TNF- α menginduksi resistensi insulin baik secara *in vitro* dan *in vivo*.⁵⁶ Pengobatan dengan penetral reseptor TNF- α meningkatkan sensitivitas insulin pada tikus obesitas¹⁰. Pada manusia, TNF- α meningkat pada nondiabetes yang obesitas dan DMT2, tetapi korelasi antara resistensi insulin dan tingkat TNF- α plasma relatif lemah.^{10,57}

hs-CRP adalah penanda sensitif inflamasi derajat rendah yang direkomendasikan untuk penelitian dan penggunaan di klinik.⁵⁸ *hs-CRP*

terlibat dalam patogenesis penyakit kronis termasuk penyakit jantung, diabetes, dan kanker. hs-CRP berkorelasi dengan parameter obesitas seperti IMT, LP, dan rasio pinggang-panggul (RPP). Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa penurunan BB dapat menurunkan level CRP.⁵⁹ Pada orang sehat konsentrasi CRP adalah 0,25 mg/dl, tetapi konsentrasi ini dapat meningkat sampai 50 mg/dL sewaktu infeksi akut. Sebelum ada pemeriksaan hs-CRP, konsentrasi yang dapat dideteksi adalah 1-100 mg/dL. Dengan pemeriksaan hs-CRP, dapat mendeteksi konsentrasi normal atau meningkat pada nilai 0,05-1,00 mg/dL. Karena itu, pengukuran hs-CRP direkomendasikan untuk menganalisa inflamasi sistemik derajat rendah untuk menduga penyakit kardiovaskuler dan serebrovaskuler.⁶⁰ Plasma hs-CRP juga dapat digunakan untuk memprediksi penyakit masa depan, seperti infark miokard (MI) dan stroke.⁶¹ Dari beberapa penelitian terdahulu didapatkan ada hubungan CRP dengan komponen sindroma metabolik (SM).⁶² Penelitian pada subjek obesitas yang ekstrim (IMT $54,7 \pm 12,6$ kg/m²) terdapat peningkatan yang signifikan konsentrasi IL-6 dan CRP di vena porta.⁶³ Jika CRP > 3 terdapat risiko dua kali lipat kejadian vaskuler dari pada CRP < 1 mg/L.⁶⁴

Leptin adalah protein yang berasal dari adiposit dan plasenta, berfungsi merangsang otak untuk mengatur simpanan fat. Jika terjadi defisiensi (*ob/ob*) atau defek reseptor (*db/db*) leptin, akan terjadi obesitas pada tikus. Leptin dapat juga menyebabkan penurunan berat badan pada tikus *ob/ob*, tikus normal dan tikus yang diberi diet tinggi fat. Para peneliti mempunyai teori bahwa diet tinggi fat dapat mengubah set-point berat badan dengan cara menghambat kerja leptin.⁶⁵ Dua hormon otak lain seperti *glucagon like factor-1* dan *urocortin* dapat menekan nafsu makan.⁶⁶ Baru-baru ini ditemukan *peptide* lain (*orexin*) yang terdiri dari dua bentuk dan berfungsi mengatur perilaku makan tikus, *peptide* ini dihasilkan oleh sel hipotalamus lateral. Eliminasi reseptor *melanocortin-4* pada tikus dapat menyebabkan obesitas massif. Berdasarkan hal diatas disimpulkan bahwa *melanocyte-stimulating hormone* mungkin mempunyai peranan dalam mengatur asupan makanan.⁶⁷

Adipokine terbaru sebagai kontributor obesitas yang disebabkan resistensi insulin adalah *retinol-binding protein-4* (RBP-4). RBP-4 diidentifikasi sebagai adipokin yang ekspresinya meningkat pada jaringan adiposa tikus yang resistensi insulin, dengan cara menginaktivasi transport glukosa GLUT-4. RBP4 terdapat didalam hati serta adiposit, dan telah terbukti berkorelasi dengan obesitas dan resistensi insulin pada tikus.⁶⁸ Pada manusia, RBP-4 telah terbukti

meningkat pada beberapa kelompok subyek resistensi insulin,⁶⁹ namun tidak semua penelitian telah menunjukkan perbedaan tersebut.⁷⁰ Meskipun mekanismenya tidak sepenuhnya jelas, serum RBP-4 berkontribusi terhadap resistensi insulin adalah dengan cara mengganggu penyerapan glukosa yang dirangsang insulin pada otot dan meningkatkan produksi glukosa hepatic.⁶⁸

Chemerin adalah adipokin yang mempunyai fungsi mengatur fungsi sistem immune.⁷¹ Chemerin dikenal juga sebagai ikatan *tazarotene-induced gene 2 (TIG2)*, *retinoic acid receptor responder 2 (RARRES2)* dengan *Chemerin R*, *chemokine like receptor-1 (CMKLR1)* dan *G protein-coupled 30 receptor*. Adipokin ini baru ditemukan dan pemeriksaan yang pertama dilakukan pada tahun 2003.⁷² Chemerin disekresikan dalam bentuk *pro-protein inaktif 18k-Da* kemudian dipecahkan oleh *serine protease* di bagian *C-terminal* ekstrasellular menjadi protein *16k-Da* sebagai chemerin yang aktif. Aktifasinya juga terjadi akibat koagulasi, fibrinolitik, inflamasi,⁷³ faktor XIIa, VIIa, plasmin, neutrofil elastase, dan sel mast. Hal yang menarik bahwa *staphopain B (cysteine protease)* yang dikeluarkan oleh *Staphylococcus aureus* juga dapat mengaktifkan pro-Chemerin menjadi *chemoattractant*.⁷⁴ *C-terminal peptides* dari Chemerin dengan bantuan *cysteine protease* mengikat kuat CMKLR1, kemudian menyebabkan efek antiinflamasi di makrofag (Gambar 1).⁷⁵

Gambar 1. Beberapa Adipokin yang dikeluarkan oleh adiposit.

Dikutip dari Gustafson B, Hammarstedt A, Andersson C, Smith U, 2007. *Inflamed Adipose Tissue. A Culprit Underlying the Metabolic Syndrome and Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 27:2276-2283.

PENINGKATAN SEKRESI ADIPOSIT LAIN

Kortisol merupakan faktor endokrin lain yang dihasilkan oleh adiposa jaringan. Peningkatan glukokortikoid menyebabkan resistensi insulin dan DMT2,⁷⁴ dengan menghambat efek anti-glukoneogenik insulin dihati. Sirkulasi glukokortikoid mendekati normal pada obesitas.⁷⁶ Jaringan adiposa mengandung 11-hidroksisteroid dehidrogenase tipe-1 (11-HSD1), yang mengubah metabolit inaktif kortison menjadi kortisol. Overekspresi transgenik 11-HSD1 selektif dalam jaringan adiposa tikus menyebabkan sindrom obesitas visceral, resistensi insulin, dan diabetes.⁷⁷

Selain kelebihan glukokortikoid, karakteristik adiposit visceral adalah distribusi lemak *"apple shaped"* yang memiliki risiko lebih terhadap resistensi insulin dibandingkan orang dengan distribusi lemak perifer *"pear-shaped"*.⁷⁸ *"Portal theory"* menunjukkan bahwa resistensi insulin di hati muncul dari aliran lemak visceral langsung ke hati melalui vena portal.⁷⁹ Meningkatnya FA dan kortisol, serta adipokin,⁶³ bisa menyebabkan resistensi insulin hepatic. Perbedaan molekuler antara lemak visceral dan perifer adalah adipositas visceral dapat menyebabkan resistensi insulin.⁶³

PENYAKIT YANG BERHUBUNGAN DENGAN PENINGKATAN MASSA LEMAK

Gangguan Psikologis

Kegemukan adalah noda yang merupakan konsekuensi dari ketidaksetujuan publik terhadap kegemukan mereka.⁸⁰ Hal ini terjadi di bidang pendidikan, pekerjaan, perawatan kesehatan, dan di tempat lain. Satu penelitian yang menggunakan *Medical Outcomes Study Short-Form Health Survey (SF-36)* di sebuah pusat manajemen berat badan, menunjukkan bahwa orang yang obesitas memiliki kelainan yang mendalam dalam kualitas kesehatan yang berhubungan dengan kehidupan.⁸⁰ Perempuan gemuk lebih besar berisiko disfungsi psikologis dibanding laki-laki obesitas, hal ini berpotensi meningkatkan tekanan sosial terhadap wanita untuk menjadi kurus.⁸¹ Pasien yang sangat gemuk dengan kehilangan berat badan rata-rata 43 kg melalui pintas lambung, mengalami perbaikan dari SF-36 sedemikian rupa sehingga skornya lebih baik daripada populasi normal.⁸²

Apnea sewaktu tidur

Distribusi lemak mempengaruhi kapasitas ventilasi pada pria, mungkin melalui efek lemak visceral. Subjek yang overweight dengan *obstructive sleep apnea (OSA)* menunjukkan sejumlah perbedaan dibanding subjek kelebihan berat badan tanpa OSA. OSA lebih sering terjadi pada laki-laki daripada perempuan. Orang dengan OSA terjadi peningkatan indeks mendengkur. Saturasi oksigen nokturnal juga berkurang. Ada satu hipotesis yang menarik bahwa peningkatan lingkaran leher dan deposit lemak di daerah faring dapat menyebabkan OSA.

Penyakit tulang, sendi, otot, jaringan ikat, dan kulit

Osteoarthritis meningkat secara signifikan pada individu kelebihan berat badan. Osteoarthritis di lutut dan pergelangan kaki dapat langsung berhubungan dengan kelebihan berat badan.⁸³ Namun, peningkatan osteoarthritis pada sendi lainnya (nonweight) menunjukkan bahwa beberapa komponen dari sindrom overweight mengubah metabolisme tulang rawan dan tulang.

Beberapa perubahan kulit yang berhubungan dengan kelebihan berat badan

Stretch mark atau *striae* adalah tanda umum yang mencerminkan tekanan pada kulit akibat perluasan lobulus lemak. *Acanthosis nigricans* merupakan pigmentasi di lipatan leher, buku-buku jari, dan permukaan ekstensor terdapat pada individu dengan overweight, tetapi tidak terkait dengan peningkatan risiko keganasan. Hirsutisme pada wanita mencerminkan perubahan status reproduksi.¹

DIABETES MELITUS, RESISTEN INSULIN, DAN SINDROM METABOLIK

Diabetes mellitus tipe 2 sangat terkait dengan overweight pada kedua jenis kelamin di semua etnis.⁸⁴ Risiko diabetes terendah pada individu dengan IMT kurang dari 22 kg/m². Jika IMT meningkat, risiko relatif juga meningkat. Pada IMT 35 kg/m², risiko relatif meningkat 40 kali lipat, atau 4000%. Kenaikan berat badan 20 kg meningkatkan risiko untuk diabetes 15 kali lipat, sedangkan penurunan berat badan kurang dari 20 kg, risikonya hampir nol. Dalam Health Professionals Follow-

Up Studi, berat badan juga dikaitkan dengan peningkatan risiko DM2, dan penurunan berat badan 3 kg dikaitkan dengan penurunan risiko.⁸⁵

Dalam studi jangka panjang, bahwa kelebihan berat badan dan perubahan glukosa plasma terkait juga dengan test toleransi glukosa oral. Jika overweight kurang dari 10 tahun, glukosa plasma tidak meningkat, jika durasi lebih lama hingga 45 tahun, peningkatan plasma glukosa hampir linier dengan test toleransi glukosa oral. Risiko diabetes meningkat pada hipertensi yang diobati dengan diuretik atau beta bloker. Pada *Obese Subjects Study* oleh Sjostrom dkk (1997)⁸⁵ bahwa diabetes terdapat dalam 13-16% obesitas. Dari mereka yang menjalani by pass lambung, 69% menjadi remisi yang pada awalnya diabetes, dan hanya 0,5% menjadi diabetes selama masa tindak lanjut 2 tahun. Sebaliknya pada kelompok kontrol dengan obesitas berat yang berat badannya diturunkan, menjadi normal 16% dan kejadian kasus diabetes baru 7,8%. Kenaikan berat badan yang moderat selama bertahun-tahun mengurangi risiko terkena diabetes. Dari *Health Professionals Follow-Up Study*, risiko diabetes menurun hampir 50% dengan penurunan berat badan 5-11 kg. Diabetes tipe 2 hampir tidak ada dengan penurunan berat badan lebih dari 20 kg atau IMT kurang 20 kg/m².⁸⁶

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) dan steatohepatitis

NAFLD adalah istilah yang menggambarkan kelainan hati yang berhubungan dengan obesitas termasuk hepatomegali, kelainan enzim dan histologi hati seperti steatosis, steatohepatitis, fibrosis, dan sirosis hati.⁸⁷ Analisis retrospektif dari spesimen biopsi hati dari pasien dengan kelebihan berat badan dan obesitas dengan biokimia hati normal, tanpa autoimun, atau penyakit hati genetik, menunjukkan 30% fibrosis septum dan 10% sirosis.⁸⁸ Jika IMT kurang dari 24 kg/m², kejadian gejala batu empedu adalah sekitar 250/100.000 orang-tahun. Insiden meningkat secara bertahap dengan peningkatan IMT < 30 kg/m² dan meningkat sangat tajam jika IMT > 30 kg/m². Penjelasan peningkatan risiko batu empedu karena peningkatan turnover kolesterol terkait dengan lemak tubuh total.¹ Produksi kolesterol secara linier berhubungan dengan lemak tubuh; sekitar 20 mg kolesterol tambahan disintesis untuk setiap kilogram ekstra lemak tubuh. Selanjutnya peningkatan kolesterol ini, diekskresikan dalam empedu. Peninggian konsentrasi kolesterol terhadap asam empedu dan fosfolipid akan meningkatkan kemungkinan pengendapan batu kolesterol didalam kantong empedu. Selama penurunan berat badan, kemungkinan batu empedu juga akan meningkat karena peningkatan aliran kolesterol melalui sistem empedu, dan diet