

Patogenesis dan Terapi Sindroma Metabolik

Mohammad Saifur Rohman

Arus globalisasi tidak hanya membawa dampak positif di segala bidang seperti informasi dan teknologi, namun sangat berpengaruh pada pola hidup terutama pola aktivitas dan makan. Produk dari teknologi dan informasi sebagian telah terbukti bermanfaat untuk mempermudah manusia (tidak banyak keluar tenaga), seperti mobil dan sarana transportasi lainnya, elevator/lift, remote kontrol, traktor dan teknologi pertanian lainnya. Namun disisi lain, kemudahan-kemudahan tersebut mengakibatkan pola hidup *sedentary*. Disamping itu, makanan tinggi kalori dan cepat saji kini mudah didapat di setiap tempat, amat membantu disela kegiatan rutin yang padat. Dengan demikian terciptalah asupan kalori yang tinggi dengan pemakaian energi yang rendah, lalu sisanya tersimpan dalam bentuk lemak. Sehingga mudah dipahami bahwa, saat ini sudah terjadi epidemi global *overweight* dan obesitas.

Masalah yang timbul tidak berhenti pada obesitas yang oleh sebagian orang dianggap biasa, namun kelebihan berat badan ini sering akhirnya disertai dengan resistensi insulin. Resistensi insulin ini berhubungan dan banyak ditemui bersamaan dengan resiko kardiovaskular lainnya, seperti hipertensi, dislipidemia, yang bersifat aterogenik; kumpulan gejala

ini dikenal dengan sindroma metabolik. Berbagai penelitian epidemiologi telah membuktikan bahwa, sindroma metabolik meningkatkan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular hampir dua kali lipat dibandingkan populasi non sindroma metabolik. Tidak mengherankan bila dengan mewabahnya obesitas dan resistensi insulin ini, penyakit kardiovaskular menjadi salah satu penyebab utama kesakitan dan kematian di negara maju.^{1,2}

Definisi Sindroma Metabolik

Sindroma metabolik adalah sekumpulan faktor risiko terhadap penyakit kardiovaskular dan metabolik yang meliputi resisten insulin, obesitas sentral, dislipidemia, dan hipertensi.^{3,4} Definisi mengenai sindroma metabolik yang banyak dipakai adalah kriteria diagnostik dari WHO dan *The National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP-III)*^{5,6} seperti dalam table 1. Untuk orang Indonesia dipakai kriteria WHO Asia Pasifik, yaitu: Body Mass Index (BMI) = 25 kg/m², lingkar perut = 90 cm (laki-laki), = 80 cm (wanita).

Pasien dengan sindroma metabolik (kriteria NCEP ATP-III) mempunyai peningkatan risiko terjadinya penyakit kardiovaskular dengan *relative risk* 1.65, sedangkan bila menggunakan kriteria WHO *relative risk* menjadi 2.60 untuk terjadinya penyakit jantung koroner.⁷ Oleh karena itu, *guideline* pencegahan penyakit kardiovaskular terbaru menghimbau identifikasi pasien dengan sindroma metabolik agar dapat dilakukan intervensi lebih awal.⁸

Alamat Korespondensi:

Mohammad Saifur Rohman

Peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis-I
Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskuler, Fakultas
Kedokteran Universitas Indonesia
Pusat Jantung Nasional

Prevalensi Sindroma Metabolik

NHANES III (*The Third National Health and Nutrition Examination Survey*) telah melaporkan prevalensi sindroma metabolik dengan menggunakan kriteria NCEP ATP III. Diantara 8.814 orang Amerika dewasa berusia = 20 tahun sindroma metabolik mencapai rata-rata 23.7%. Prevalensi sindroma metabolik meningkat dengan bertambahnya usia, dari 7% pada populasi berumur duapuluhan menjadi sekitar 44% pada populasi berusia enam puluh tahun. Peningkatan tajam terjadi diantara dekade ketiga sampai keenam, sedangkan pada wanita peningkatan prevalensi yang tinggi terjadi diantara umur 60 - 80 tahun. Prevalensi sindroma metabolik juga bervariasi diantara etnis yang berbeda. Ras Meksiko, terutama wanita, mempunyai prevalensi sindroma metabolik 27.2%, sedangkan pada laki-laki ras Afrika ditemukan 14%⁹. Data dari 11 studi kohort di Eropa pada populasi berumur 30-89 tahun menunjukkan bahwa, prevalensi sindroma metabolik mencapai 15.7% pada laki-laki non diabetis dan 14.2% pada wanita non diabetis¹⁰. Pada populasi non *Hispanic* kulit putih, *San Antonio Heart Study* menemukan sindroma metabolik pada 31% populasi bila menggunakan kriteria ATP III, dan 30% bila memakai kriteria WHO.¹¹ Di Australia sindroma metabolik mencapai 20.9%¹², sedangkan di Korea perkotaan sekitar 13%¹³.

Pada populasi umum di Bali (888 orang) sindroma metabolik rata rata 20.3%, daerah perkotaan mempunyai prevalensi yang lebih tinggi dibandingkan

pedesaan. Prevalensi sindroma metabolik cenderung meningkat sampai umur 60 tahun setelah itu cenderung menurun. Hipertensi didapatkan pada 33.4% populasi sindroma metabolik, menempati urutan kedua tertinggi setelah rendahnya HDL. Prevalensi antar daerah berbeda, diduga hal ini berhubungan dengan pola makan dan jumlah asupan garam.¹⁴ Pada penelitian populasi di Depok didapatkan bahwa, prevalensi sindroma metabolik sekitar 26%; sedangkan pada kelompok umur 55 - 85 tahun mencapai 36%.¹⁵

Patogenesis Sindroma Metabolik

Obesitas dan Insulin Resisten

Mekanisme yang dipercaya menyebabkan terjadinya sindroma metabolik hingga saat ini bersumber pada resistensi insulin dan obesitas sentral (viseral).¹⁶ Lemak visceral secara metabolik lebih aktif daripada lemak perifer. Penumpukan sel lemak akan meningkatkan asam lemak bebas/NEFA dari hasil lipolisis, yang akan menurunkan sensitifitas terhadap insulin. Peningkatan NEFA ini di liver akan meningkatkan *gluconeogenesis*, meningkatkan produksi glukose dan menurunkan ekstraksi insulin, sehingga terjadi hiperinsulinemia. Di otot akan menurunkan pemakaian glukose dan di sel β pankreas akan menurunkan sekresi insulin.¹⁷ Sel lemak juga mengeluarkan sitokin (adipositokin) seperti angiotensin, TNF α , resistin dan leptin yang

Tabel 1:

Poin Kriteria	WHO (1998)	NCEP ATP III (2001)
Obesitas sentral	BMI > 30 kg/m ² dan/atau ratio lingkaran perut/panggul >0.85 (laki laki) dan >0.9 (wanita)	Lingkar perut >102 cm (laki laki), > 88 cm (wanita)
Kenaikan Tekanan Darah	\geq 140/90 mmHg atau dalam pengobatan	\geq 130/85 mmHg atau dalam pengobatan
Kadar Trigliserida	\geq 150 mg/dL (1.7 mmol/L)	\geq 150 mg/dL (1.7 mmol/L)
Kadar HDL	< 35 mg/dL (0.9 mmol/L) (Laki laki), < 40 mg/dL (1.03 mmol/L) (wanita)	< 40 mg/dL (1.03 mmol/L) (laki laki), < 50 mg/dL (1.29 mmol/L) (wanita)
Gangguan metabolisme glukosa	Diabetes melitus atau intoleransi glukosa terganggu dan/atau resistensi insulin	\geq 110 mg/dL (6.1 mmol/L)
Mikroalbuminuria	\geq 20ug/menit atau albumin/creatinin \geq 30 mg/g	
Diagnostik	Diabetes melitus atau intoleransi glukosa terganggu dan/atau resistensi insulin ditambah dua atau lebih kriteria lain	Minimal 3 dari kriteria

berhubungan dengan penurunan resistensi terhadap insulin.¹⁸ TNF α menyebabkan resistensi dengan cara menghambat aktifitas tirosin kinase pada reseptor insulin dan menurunkan ekspresi glucose transporter-4 (GLUT-4) di sel lemak dan otot. Sementara adiponectin yang dapat menurunkan resistensi terhadap insulin, kadarnya menurun pada sindroma metabolik.¹⁹ Resistensi insulin dan hiperinsulinemia ini pada gilirannya akan menyebabkan perubahan metabolik, sehingga timbul hipertensi, dislipidemia, peningkatan respon inflamasi dan koagulasi, melalui mekanisme yang kompleks; diantaranya mekanisme disfungsi endotel dan oksidatif stres.²⁰ Resistensi insulin semakin lama semakin berat dan sekresi insulin akhirnya menurun, sehingga terjadi hiperglikemia dan manifestasi DM tipe 2.¹⁷

Hipertensi pada Sindroma metabolik

Diduga hipertensi pada sindroma metabolik terjadi akibat peningkatan reabsorpsi sodium dan air, sehingga terjadi ekspansi volume intra-vaskular yang berhubungan dengan hiperinsulin.²¹ Hiperinsulinemia juga meningkatkan aktifitas kanal Na-K ATP-ase, sehingga terjadi peningkatan Na dan Calcium intrasel yang menyebabkan peningkatan kontraksi otot polos pembuluh darah.¹⁷ Disfungsi endotel dan aktivasi sistem renin angiotensin aldosteron juga sangat berperan pada terjadinya hipertensi pada sindroma metabolik.²² Selain itu aktivasi sistem saraf simpatis dengan peningkatan katekolamin juga dibuktikan mempengaruhi timbulnya hipertensi.²³ Penurunan sensitivitas insulin 10 uM/m/kg atau resistensi insulin sebesar 30% akan meningkatkan tekanan sistolik 1.7 mmHg dan tekanan diastolik 2.3 mmHg. Sedangkan kenaikan tekanan darah 2 mmHg akan meningkatkan kejadian CAD 10% dan stroke sebesar 17%.²⁴ Beberapa sitokin yang dihasilkan oleh sel lemak viseral seperti angiotensin, IL-6, PAI-1 dan leptin juga akan mempengaruhi tekanan darah, struktur dan fungsi vaskuler.²⁵

Dislipidemia pada Sindroma metabolik

Dislipidemia sering ditemui pada resistensi insulin atau DM tipe 2, meskipun dengan gula darah terkontrol. Ciri spesifik dislipidemia pada resistensi insulin adalah peningkatan trigliserida (TG), penurunan HDL, peningkatan small dense LDL meskipun total LDL kadang normal. Dislipidemia ini diduga berhubungan

dengan hiperinsulinemia. Pada resistensi insulin terjadi peningkatan lipolisis, sehingga terjadi peningkatan asam lemak bebas dalam plasma yang selanjutnya akan meningkatkan *uptake* asam lemak bebas ke dalam liver. Disamping itu terjadi peningkatan sintesis TG *de novo* di liver karena hiperinsulinemia merangsang ekspresi *sterol regulation element binding protein* (SREBP1c), protein ini berfungsi sebagai faktor transkripsi yang mengaktifasi gene yang terlibat lipogenesis di liver. Protein kolesterol ester transferase dan *hepatic lipase* juga meningkat, yang mengakibatkan peningkatan VLDL1 yang kemudian menjadi *small dense* LDL. Peningkatan kadar VLDL1 ini menyebabkan peningkatan katabolisme HDL sehingga HDL menjadi rendah. Beberapa mekanisme di atas menerangkan rendahnya HDL, tingginya TG dan *small dense* LDL pada DM tipe 2. Pola dislipidemia seperti ini sering disebut *diabetic dyslipidemia* atau tipe B yang berhubungan erat dengan penyakit kardiovaskular pada populasi umum. Berdasarkan studi epidemiologi, rendahnya HDL dan tingginya TG berhubungan erat dengan kejadian penyakit jantung koroner dibandingkan dengan total kolesterol dan LDL pada sindroma metabolik.²⁶ Sebagai lipoprotein yang bersifat protektif, disamping berfungsi untuk membawa lemak ke hepar, HDL terbukti menghambat oksidasi LDL dan molekul adesi, sehingga dapat menghambat pembentukan sel busa, dan pada gilirannya menghambat progresivitas aterosklerosis. Dengan rendahnya HDL efek protektif tersebut menjadi jauh berkurang.²⁷

Aterosklerosis dan Infark Miokard Akut pada Sindroma Metabolik

Aterosklerosis adalah proses inflamasi kronis pada lapisan sel endotel pembuluh darah yang didahului oleh disfungsi endotel. Pada pasien sindroma metabolik penumpukan monosit dan platelet lebih mudah terjadi, sehingga sindroma metabolik juga dikenal dengan ciri peningkatan proses inflamasi.²⁸ Proses inflamasi aterosklerosis ini bertambah cepat dan luas, sehingga plak aterosklerosis lebih mudah ruptur.¹⁷ Banyak penelitian terdahulu menunjukkan bahwa ruptur dari plak aterosklerosis sangat tergantung pada tingginya proses inflamasi yang terjadi. Semakin tinggi proses inflamasi maka semakin besar kemungkinan pecahnya plak aterosklerosis.²⁹

Penemuan terkini juga menunjukkan bahwa sindroma metabolik ditandai pula dengan berkurangnya fungsi trombolisis dan peningkatan

koagulasi, akibat peningkatan plasminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1) dan fibrinogen.³⁰ Akibatnya, apabila plak aterosklerosis pecah dan kemudian merangsang pembentukan trombus, tidak mudah mengalami lisis. Peningkatan inflamasi dan trombogenik ini dapat menerangkan tingginya angka kesakitan dan kematian akibat penyakit kardiovaskular pada pasien sindroma metabolik.

Kerusakan Target Organ pada Sindroma Metabolik

Pada pasien sindroma metabolik kerusakan organ target yang sering ditemui di jantung adalah hipertrofi ventrikel kiri, atrium kiri yang lebih besar, *fractional shortening* yang lebih rendah dan *deceleration time* yang lebih panjang, ini semua menggambarkan fungsi jantung yang lebih buruk.³¹ Pada pembuluh darah, kelainannya berupa aterosklerosis arteri carotis, *carotid stiffness* dan *aortic stiffness*.^{32,33} Sedangkan di ginjal lebih sering ditemukan mikroalbuminuria,³⁰ semua kelainan di atas merupakan prediktor independen dari morbiditas dan mortalitas penyakit kardiovaskular. Retinopati juga lebih sering dijumpai pada pasien sindroma metabolik yang disertai tekanan darah tinggi.³⁵

Mekanisme terjadinya kerusakan target organ pada sindroma metabolik masih banyak diperdebatkan. Mekanisme yang sampai saat ini dipercaya adalah, akibat akumulasi dari masing-masing komponen sindroma metabolik secara simultan mempercepat terjadinya kerusakan organ target. Pada obesitas, proses inflamasi kronis terjadi karena sekresi hormon yang dikeluarkan sel lemak merangsang inflamasi seperti angiotensin, interleukin, dan TNF α . Insulin resisten terbukti juga meningkatkan inflamasi karena peningkatan kadar CRP, IL-6 dan sitokin lainnya. Disamping itu dislipidemia juga akan menyebabkan aterosklerosis yang mempercepat terjadinya gangguan aliran ke organ target.²⁸

Gagal Jantung pada Sindroma Metabolik

Pasien sindroma metabolik sangat mudah menderita gagal jantung, disamping masing-masing faktor seperti DM tipe2/resistensi insulin maupun hipertensi sendiri juga dapat menyebabkan gagal jantung. Kejadian penyakit jantung koroner yang menyebabkan disfungsi miokard juga memperbanyak prevalensi gagal jantung pada populasi sindroma metabolik. Dengan adanya

proses inflamasi dan HDL yang rendah pada pasien sindroma metabolik, proses remodeling jaringan jantung sangat mudah terjadi, terutama setelah oklusi arteri koroner. Keberadaan faktor tersebut bersama-sama memperberat dan mempercepat timbulnya gagal jantung pada sindroma metabolik. Terkadang gagal jantung pada sindroma metabolik diperberat oleh adanya gangguan fungsi ginjal karena nefropati DM maupun hipertensi. Hal-hal tersebut di atas menerangkan peningkatan prevalensi gagal jantung pada populasi sindroma metabolik dibandingkan dengan populasi non sindroma metabolik.³⁶

Terapi Sindroma Metabolik

Dengan memperhatikan patogenesis sindroma metabolik, maka prinsip pengobatannya adalah mengintervensi semua faktor resiko yang merupakan komponen sindroma metabolik seperti yang ditekankan oleh NCEP ATP III.³⁷

Penurunan berat badan, latihan fisik dan diet

Intervensi terhadap penurunan sensitifitas insulin atau diabetes melitus merupakan faktor kunci keberhasilan pengobatan sindroma metabolik, yaitu dengan cara mengubah gaya hidup agar berat badan turun hingga mencapai tingkat ideal.³⁸ Berhubung pola hidup ini merupakan suatu kebiasaan yang sudah diterapkan sekian lama, tentunya diperlukan penyesuaian bertahap dengan bimbingan dan evaluasi yang teratur dan bijaksana sesuai dengan kondisi pasien.

Perubahan pola hidup yang dimaksud adalah: pengaturan diet dan peningkatan aktifitas fisik (latihan yang berkesinambungan, dengan interval dan berirama, bertahap sesuai kemampuan fisik) sehingga kemampuan kardiorespirasi meningkat.³⁹ Beberapa penelitian menunjukkan bahwa, latihan fisik dan penurunan berat badan terbukti mampu meningkatkan sensitivitas terhadap insulin.⁴⁰ Latihan fisik juga dapat meningkatkan aktivitas enzim lipolisis dan meningkatkan kadar HDL serta menurunkan kadar trigliserida.⁴¹

Makanan cepat saji yang tinggi lemak dan glukosa, akan merangsang inflamasi sehingga menimbulkan resistensi insulin dan seharusnya dihindari. Asupan makanan tidak hanya diperhitungkan total kalori saja, namun perlu diperhatikan komponennya.⁴² *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) merupakan salah satu contoh diet rendah garam dan kaya sayur/

buah berserat. DASH mengandung lemak jenuh yang kecil dan rendah kolesterol. Kandungan potasium dan kalsiumnya lebih tinggi, dengan kadar total sodium 2.4 gram perhari merupakan salah satu alternatif.⁴³ Dengan diet ini terbukti menurunkan tekanan darah sistolik sebesar 11.5 mmHg dan tekanan darah diastolik 6.5 mmHg, serta menaikkan HDL sebesar 8.5 mg/dL, menurunkan TG sebesar 16 mg/dL, menurunkan berat badan 15 kg selama 6 bulan.⁴⁴

Pengurangan sebesar 20-30% dari total kebutuhan kalori perhari dapat diterapkan pada pasien dengan berat badan lebih atau obesitas. Diet dengan susunan: 30% kalori dari lemak, 25% dari protein dan 55% dari karbohidrat dapat dipakai untuk menurunkan kadar trigliserida dan dapat menurunkan berat badan. Apabila belum tercapai target penurunan berat badan, porsi karbohidrat dapat dikurangi dan diganti dengan lemak *monounsaturated*.⁴⁵

Medikamentosa

Obat yang dipakai untuk DM tipe 2

Obat-obatan untuk meningkatkan sensitifitas insulin seperti golongan metformin saja atau kombinasi dengan golongan tiazolidindion menjadi pilihan pada sindroma metabolik. Pasien dengan DM tipe 2 akibat penurunan kemampuan sekresi insulin dapat diberikan obat pemicu sekresi insulin, seperti obat golongan sulfoniluria atau glinid, atau dengan kombinasi pemberian insulin, tergantung kondisi pasien. Pemilihan kombinasi obat hipoglikemik oral (OHO) dipilih dari dua macam obat dari kelompok yang mempunyai mekanisme berbeda. Terapi kombinasi insulin dengan OHO selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk kemudian dinaikkan sesuai dengan respon kadar glukosa darah. Kombinasi OHO dengan insulin yang banyak digunakan adalah kombinasi OHO dengan insulin basal, menggunakan insulin kerja sedang atau panjang yang diberikan malam hari.⁴⁶

Terapi Hipertensi

Berdasarkan penelitian UKPDS yang dilaporkan tahun 1998, dengan mengontrol tekanan darah komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler dapat dicegah secara bermakna.⁴⁷ Obat-obatan yang dapat menghambat aktifitas sistem renin angiotensin aldosteron sistem seperti golongan angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI) atau angiotensin reseptor bloker (ARB), merupakan pilihan utama pada pasien hipertensi yang disertai sindroma metabolik, sesuai

dengan patofisiologi yang diketahui hingga saat ini.⁴⁸ Terapi hipertensi dengan obat golongan ARB, valsartan, terbukti dapat menghambat onset dan progresifitas menjadi diabetes sampai 23 % dibandingkan dengan amlodipin (VALUE study).⁴⁹ Program CHARM juga membuktikan bahwa candesartan dapat menurunkan angka kejadian penderita diabetes baru.⁵⁰ Sedangkan LIFE (*Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension*) membuktikan keunggulan losartan yang dapat menurunkan relative risk sebesar 25% terhadap munculnya diabetes dibandingkan atenolol.⁵¹ Studi *The Heart Outcome Prevention Evaluation* (HOPE) turut membuktikan bahwa ACEI dapat menurunkan kejadian kardiovaskular hingga 22%.⁵² JNC 7 merekomendasikan pemakaian minimal 2 macam obat anti hipertensi pada hipertensi stage 2, tidak ada rekomendasi khusus untuk populasi sindroma metabolik.⁵³ Bila tekanan darah = 160/100 mmHg, kombinasi ARB atau ACEI dengan obat golongan *calcium channel blocker* atau penyekat α adrenergik reseptor dapat dipakai, apabila target tekanan darah belum tercapai.⁵⁴ Calcium channel bloker tidak banyak mempengaruhi metabolik, meskipun kadang terjadi hipotensi postural pada pasien dengan neuropati otonom.¹⁷ Meskipun pemakaian α bloker masih menjadi perdebatan karena efeknya pada gula darah, namun pada pasien resiko tinggi penyakit jantung koroner dengan atau tanpa hipertensi pemakaian α bloker terbukti menurunkan angka kematian dan kesakitan akibat penyakit jantung koroner.⁵⁵ *Glycemic Effects in Diabetes Mellitus: Carvedilol-Metoprolol comparison in hypertensive* (GEMINI) membuktikan bahwa kombinasi ACE atau ARB dengan carvedilol, α_1 dan β_1 , β_2 adrenergic receptor bloker, dapat menurunkan resistensi insulin dan albuminuria dibandingkan dengan metoprolol.⁵⁶ Pemakaian diuretik dosis rendah, apabila diperlukan, tidak memperburuk hiperglikemi atau dislipidemia.²⁰

Terapi dyslipidemia

Obat pilihan untuk menurunkan TG dan menaikkan HDL selain olah raga pada sindroma metabolik adalah golongan statin. Pada *Scandinavian Simvastatin Survival Study*⁴⁵ simvastatin terbukti menurunkan kejadian penyakit jantung koroner sebesar 55% selama 5 tahun pada penderita DM.⁵⁷ Statin menghambat sintesis kolesterol pada fase awal dengan menghambat HMG coA reductase dan dapat meningkatkan sintesis LDL reseptor yang berfungsi sebagai *clearance receptor*, sehingga mengurangi kadar kolesterol dalam darah.

Efek statin pada penurunan LDL mencapai 18-55% dan penurunan trigliserida 7-30% serta meningkatkan kadar HDL 5-15%, tergantung dari jenis/golongan statin yang digunakan.²⁷ Meskipun efek penurunan TG dan kenaikan HDL tidak setinggi golongan fibrat yang bekerja dengan cara merangsang enzim lipoprotein lipase, namun statin mempunyai efek pleiotropik yang sangat baik. Efek pleiotropik statin diantaranya adalah, untuk menstabilkan plak aterosklerosis dan mengurangi reaksi inflamasi serta mengurangi proliferasi otot polos. Statin dapat menstabilkan plak karena dapat menghambat penetrasi monosit ke sel endotel,^{58,59} menghambat oksidasi LDL dan menghambat produksi protein matrik metalloproteinase (MMP) yang dihasilkan oleh makrofag. MMP ini melisis protein membran basal dari fibrous cap, yang menyebabkan ruptur dari plak. Oleh karena itu hambatan produksi MMP dapat menstabilkan plak.⁶⁰ Terhadap stabilitas sel endotel, statin dapat memperbaiki fungsi endotel melalui peningkatan produksi NO.⁶¹ Statin dapat mengontrol ekspresi protein yang terlibat proses fibrinolitik,⁶²⁻⁶⁴ antitrombotik,⁶⁵ antioksidan dan modulasi tonus vaskuler.^{61,66} Statin juga mempengaruhi jumlah dan aktifitas molekul adesi seperti ICAM, VCAM dan E-Selectin,⁶⁷ yang diperkirakan bekerja melalui hambatan aktivasi faktor nuklear NFkB, AP-1 dan HIF-1.⁶⁸

Efek-efek pleotropik dari statin seperti disebutkan diatas diperkirakan juga melalui hambatan pembentukan mevalonat, dan hambatan produksi protein *geranylgeranylpyrophosphate (GGPP)* atau *farnesyl pyrophosphate (FPP)*. Protein ini berfungsi untuk menjamin menempelnya protein yang terlibat signal transduksi seperti Rho dan RAS, sehingga hambatan produksi GGPP dan atau FPP menghambat proses signaling selanjutnya dan aterogenesis dapat dihambat.⁶⁹

Pada penggunaan statin fungsi hepar hendaknya selalu diperhatikan, karena metabolisme statin melalui jalur sitokrom P450 di hepar (kecuali pravastatin dan rosuvastatin), penggunaan statin masih dapat dipertimbangkan pada gangguan fungsi hepar yang ringan, namun tidak dianjurkan pada gangguan yang berat. Kenaikan transaminase lebih dari tiga kali dari batas atas nilai normal terjadi pada 1-2% yang menggunakan dosis maintenance dan dosis maksimal. Transaminase sebaiknya di cek setiap 4 bulan. Apabila terdapat kenaikan transaminase kurang dari 3 kali lipat dilakukan pengecekan 2 kali sebulan. Kenaikan mencapai 5 kali lipat nilai normal disertai atau tanpa disertai mialgia dijumpai pada 3% pasien yang

menerima terapi statin. Efek antikoagulan dari warfarin dan level digoxin meningkat dengan pemberian simvastatin. Efek samping statin adalah rhabdomyolisis dengan gejala dominan nyeri otot, dan peningkatan CK juga merupakan hal yang patut diwaspadai pada pemakaian statin jangka panjang.⁷⁰

Kesimpulan

Pada sindroma metabolik, timbunan lemak visceral dan resistensi insulin diduga merupakan faktor penyebab dari kenaikan tekanan darah dan dislipidemia yang bersifat aterogenik. Prinsip pengobatan sindroma metabolik adalah perubahan pola hidup, dengan meningkatkan aktifitas/latihan fisik dan diet rendah garam, rendah lemak jenuh dan kaya sayur/buah, sehingga dapat menurunkan berat badan, memperbaiki resistensi insulin dan menurunkan TG, serta menaikkan HDL. Pengobatan medikamentosa yang dianjurkan ditujukan terutama untuk memperbaiki kadar glukosa pada DM dan meningkatkan resistensi insulin, yaitu dengan OHO saja atau kombinasi OHO dengan insulin. Anti hipertensi golongan ACEI atau ARB merupakan pilihan utama dan dapat dikombinasi dengan calcium channel blocker, carvedilol atau beta selektif lainnya, serta diuretik bila target tekanan darah belum tercapai. Obat-obatan lain untuk menurunkan TG dan menaikkan HDL seperti golongan statin, dapat diberikan untuk membantu menurunkan faktor resiko kardiovaskular.

Daftar Pustaka

1. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2522-2525
2. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.
3. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003; 108: 1541-1545.
4. Deedwania PC. Metabolic syndrome and vascular disease: is nature or nurture leading the new epidemic of cardiovascular disease?. *Circulation* 2004; 109: 2-4.
5. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of High Blood Cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection of detection, evaluation and treat-

- ment of high cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
6. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15: 539-553.
 7. Ford ES. Risk of all cause mortality, cardiovascular disease, diabetes associated with the metabolic syndrome. A summary of evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-1778.
 8. DE Backer G, Ambrossioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
 9. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults; finding from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
 10. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al. Prevalence of metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-1076.
 11. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003; 52: 2160-2167.
 12. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, et al. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes Care* 2002; 25: 829-834.
 13. Oh JY, Hong YS, Sung YA, et al. Prevalence and factor analysis of metabolic syndrome in an urban Korean population. *Diabetes Care* 2004; 27: 2027-2032.
 14. Budhiarta AAG, Aryana IGP, Saraswati MR, et al. Sindrom metabolik di Bali. Naskah lengkap Surabaya Metabolic Syndrome Update-1. 2005; 139-147.
 15. Suyono S, Kamso S, Oemardi M. Metabolic syndrome in the elderly should it be treated ? Naskah lengkap Surabaya Metabolic Syndrome Update-1. 2005; 9-20.
 16. Alberti G. Introduction to the Metabolic Syndrome. *Eur Heart J* 2005; 7:D3-D5.
 17. Williams G, Pickup JC. Handbook of diabetes 2nd. Backwell science 1999;8:53-158.
 18. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2548-2556.
 19. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1930-1935.
 20. Manrique C, Lastra G, Whaley-Connell A, et al. Hypertension and the metabolic syndrome. *The Clin Hypertension* 2005; 7: 471-477.
 21. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus A. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90.
 22. Sowers JR. Hypertension, angiotensin and oxidative stress. *N Engl J Med* 2002; 346: 1999-2001.
 23. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and the sympatho adrenal system. *N Engl J Med* 1996: 334; 374-381.
 24. Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. European Group for Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension* 1997; 30: 1144-1149.
 25. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, et al. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1078-1082.
 26. Adiels M, Olofsson SO, Taskinen MR, et al. Diabetic dyslipidemia. *Curr Opin in Lipid*. 2006; 17: 238-246.
 27. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, et al. High density lipoprotein, but not low density lipoprotein cholesterol levels influence short term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J* 2005; 26: 890-896.
 28. Gundy SM. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA* 2003; 290: 3000-3002.
 29. Nakamura M., Lee DP, Yeung AC. Identification and Treatment of Vulnerable Plaque. *Reviews in Cardiovascular Medicine* 2004; 5(2): 22-33.
 30. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome. *Eur Heart J* 2005; Suppl 7; D10-D13.
 31. Mule G, Nardi E, Cottone S et al. Influence of metabolic syndrome on hypertension related target organ damage. *J Intern Med* 2005; 257; 503-513.
 32. Mule G, Cottone S, Mongiovi R et al. Influence of the metabolic syndrome on aortic stiffness in never treated hypertensive patients. *Nutr, Metab cardiovasc dis* 2006; 16; 54-59.
 33. Scuteri A, Najjar SS, Muller DC, et al. Metabolic syndrome amplifies the age related increase in vascular thickness and stiffness. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43; 1388-1395.
 34. Cuspidi C, Meani S, Fusi V, et al. Metabolic syndrome and target organ damage in untreated essential hypertensives. *J Hypertens* 2004; 22: 1991-1998.
 35. Wong TY, Duncan BB, Golden SH, et al. Association between the metabolic syndrome and retinal microvascular sign: the atherosclerosis risk in communities study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45; 2949-2954.
 36. Ingelsson D. Metabolic syndrome significantly boosts risk of heart failure in middle age. *BMJ* 2006; 10; 1136-1140.
 37. Lidstrom J, Loueranta A, Mannelin M. et al. the finnish diabetes prevention study (DPS): Lifestyle intervention and 3 year result on diet and physical activity. *Diabetes: Care* 2003; 26:

- 3230-3236.
38. Tuomeilehto J, Lindstrom J, Erickson JG. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Eng J Med* 2001; 344: 1343-1350.
 39. PERKENI. Petunjuk praktis pengelolaan diabetes melitus tipe 2. 2003; 22-23.
 40. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowle SE, et al. Diabetes Prevention Program Research group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; 346: 393-403.
 41. Pi Sunyer FX. Pathophysiology and long term management of the metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12:174S-180S.
 42. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E et al. A clinical trial of the effect of dietary pattern on blood pressure. DASH collaborative research group. *N Eng J Med* 1997; 336: 117-1124.
 43. Sacks FM, Obarzanek E, Windhauser MM et al. Rationale and design of dietary approaches to stop hypertension (DASH): a multisentre controlled-feeding study of dietary pattern to lower blood pressure. *Ann Epidemiol* 1995; 5; 108-118.
 44. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, et al. Beneficial effect of a dietary approaches to stop hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2005; 28; 2823-2831.
 45. Grundy SM. The optimal ratio of fat to carbohydrate in the diet *Ann Rev Nutr* 199; 19: 325-341.
 46. Perkumpulan endokrin Indonesia. Konsensus pengelolaan dan pencegahan diabetes tipe2 di Indonesia 2006. PB PERKENI 2006: 14-19.
 47. UKPDS group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complication in type 2 diabetes mellitus (UKPDS 38) *BMJ*: 317; 703-713.
 48. Ginberg HN Treatment for patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 91: 29E-39E.
 49. Julius S, Kjeldsen SE, Weber MA, et al. For the VALUE trial group. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomized trial. *Lancet* 2004: 363; 2049-2051.
 50. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effect of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: the CHARM-preserved Trial. *Lancet* 2003; 362; 777-781.
 51. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertensive study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet*. 2002; 359; 995-1003.
 52. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. *N Eng J Med* 2000; 342: 145-153
 53. Chobanian AV, Bakris GL, Chusmann WC, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
 54. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43; 963-969.
 55. Sendon JL, Swedberg K, McMurray J, et al for task force on beta blockers of ESC. Expert consensus document on beta adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-1362.
 56. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. For the GEMINI investigators Metabolic effect of carvedilol vs metoprolol in patients with type2 diabetes mellitus and hypertension: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004: 292; 2227-2236.
 57. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the scandinavian simvastatin survival study. *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
 58. Kimura M, Liao JK., Russell J. Et al. Effect of fluvastatin on leukocytes-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic rats. *Atheroscler Tromb Vasc Biol*. A997; 171: 1521-1526.
 59. William JK., Sukhova GK., Herrington DM., et al. Pravastatin has cholesterol-lowering independent effects on the artery wall of atherosclerotic monkeys. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:684-691.
 60. Bellosa S, Via D., Canasevi M. et al., HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998;18:1671-1678.
 61. Laufs U., La Fata V., Plutzky J. et al. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation*.1998;97:1129-1135.
 62. Essig M., Nguyen G., Prie D., et al. 3-Hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A reductase inhibitors increase fibrinolytic activity in rat aortic endothelial cells. Role of geranylgeranylation and rho protein. *Circ res*. 1998;83:683-690.
 63. Lopez S, Peiretti F, Bonardo B. Et al. Effect of atorvastatin and fluvastatin on the expression of plasminogen activator inhibitor type-1 in cultured human endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2000; 152:359-366.
 64. Mussoni L., Banfi C., Sironi L. et al. Fluvastatin inhibits basal and stimulated plasminogen activator inhibitor 1, but induces tissue type plasminogen activator in cultured human endothelial cells. *Thromb Haem*. 2000; 84: 59-64.
 65. Rosenson R., Tagney C., Antiatherothrombotic properties of statins. Implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-1650.
 66. Hernandez-Perera O., Perez-Sala D., Soria E., et al. Involvement of rho GTPases in the transcriptional inhibition of preproendothelin-1 gene expression by simvastatin in vascular

- endothelial cells. *Circ Res* 2000; 87: 616-622.
67. Bernot D., Benoliel A., Peiretti F. Et al. Effect of atorvastatin on adhesion phenotype of human endothelial cells activated by tumor necrosis factor alpha. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2003; 41: 316-324.
68. Dichtl W., Dulak J., Frick M., et al. HMG CoA reductase inhibitors regulate inflammatory transcription factors in human endothelial and vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 58-63.
69. Takemoto M., Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21: 1712-1719.
70. Opie LH. *Drugs for the heart* fifth edition. WB saunders. 2001;332-339.