

SINDROM X DAN OBESITAS

Yasavati Kurnia*

Abstract

Syndrome X is described as the chemical imbalance that makes people fat and it is the strongest medical reason why people can not lose weight.

Syndrome X or Metabolic syndrome, a concurrence of disturbed glucose and insuline metabolism, overweight and abdominal fat distribution, mild dyslipidemia, and hypertension, is most important because of its association with subsequent development of type-2 diabetes mellitus and cardiovascular disease (CVD).

The missing parts of the jig saw puzzles of obesity are ; Syndrome X, the state of your liver, hormonal imbalances, sluggish metabolism, body toxicity and body type.

Indeed, Syndrome X makes it virtually impossible to lose weight, unless it is specifically treated.

PENDAHULUAN

Selama ini para ahli medis berpendapat bahwa kegemukan pada umumnya disebabkan oleh karena faktor makan yang berlebihan, tidak biasa berolahraga atau karena faktor keturunan yang diturunkan melalui gen dari kedua orang tuanya. Hingga saat ini pernyataan tersebut dianggap terlalu menyederhanakan persoalan mengenai kegemukan yang terjadi pada seseorang. Sesungguhnya mereka akan terkejut jika mengetahui bahwa banyak masalah kesehatan yang menyebabkan terjadinya proses kegemukan, terutama yang sukar ditanggulangi.

Mungkin ada beberapa orang yang walaupun makan sangat banyak dan berlebihan, namun mereka tetap langsing. Sebaliknya ada

sekelompok orang yang meskipun makan sangat sedikit, namun berat badan mereka terus saja bertambah. Hal ini disebabkan karena berat badan seseorang sangat dipengaruhi oleh banyak faktor medik, dan bukan hanya tergantung dari berapa banyak dimakan setiap hari. Apa yang dimakan menjadi lebih penting daripada berapa banyak yang dimakan, sebab molekul-molekul di dalam berbagai jenis makanan tersebut akan berperan besar dalam proses metabolisme tubuh, fungsi hati, berbagai jenis hormon dan pengendalian kadar gula darah.

Prevalensi yang tinggi dari sindrom X atau *metabolic syndrome* (sindrom metabolik) di antara penduduk dewasa Amerika Serikat, diperlihatkan oleh suatu studi *cross sectional*

* Dosen Bagian Farmakologi FK Ukrida.

health survey yang meneliti 8.814 laki-laki dan perempuan berusia di atas 20 tahun, menemukan prevalensi sindrom metabolik sebanyak 23,7%. Prevalensi tersebut meningkat menjadi 43,5% pada penderita usia 60-69 tahun.

Banyak sudah para ahli yang mengemukakan berbagai teori dan cara penanggulangan kegemukan atau kenaikan berat badan yang berlebihan pada seseorang. Misalnya Dr. Atkins yang mengemukakan cara diet rendah karbohidrat-tinggi lemak dan protein. Selain itu juga Dr. Ornish yang memperkenalkan cara diet vegetarian yang ketat dengan rendah lemak dan protein, namun tinggi karbohidrat.

Sayangnya semua usaha-usaha tadi tidak jarang mengalami kegagalan dan kebuntuan bagi para penderita kegemukan dalam usahanya menurunkan berat badan sampai ideal. Sehingga timbul kesimpulan lain dari para ahli, bahwa bukan hanya diet saja yang perlu diperbaiki dalam usaha penurunan berat badan, namun juga banyak faktor permasalahan medis lain yang perlu mendapat pertimbangan serius.

Salah satu faktor tersebut adalah adanya masalah kesehatan yang sekarang populer dengan istilah Sindrom X (sindrom metabolik) yang ternyata juga ikut berperan dalam masalah kegemukan, di samping masalah-masalah kesehatan lainnya, misalnya ketidakseimbangan hormon (*hormonal imbalance*), metabolisme tubuh yang lambat (*sluggish*), *body toxicity*, kesehatan hati dan tipe bentuk tubuh.

Dalam makalah ini akan coba dibahas apa yang dimaksud dengan Sindrom X atau Sindrom Metabolik tersebut dan apa peranannya dalam masalah kegemukan.

APAKAH SINDROM X

Sindrom X adalah kumpulan gejala-gejala dan tanda-tanda gangguan kesehatan yang dapat ditemukan pada seorang penderita.

Gejala-gejala dan gangguan kesehatan yang kerap dijumpai pada penderita sindrom X adalah:

- * Resistensi insulin dan meningginya kadar insulin plasma.
- * Berbagai jenis gangguan kadar gula darah, terutama Diabetes Melitus tipe 2.
- * Kadar lemak darah yang abnormal.
- * Peningkatan tekanan darah dan gejala penyakit jantung.
- * Peningkatan kadar asam urat.
- * Kelebihan berat badan.

Profesor Reaven dan anggota tim penelitiannya menemukan untuk pertama kalinya pada orang yang mengalami resistensi insulin dengan peningkatan kadar hormon insulin, mempunyai kecenderungan mengalami peningkatan risiko penyakit jantung. Reaven juga menemukan bahwa diet tinggi karbohidrat dapat meningkatkan kadar insulin dengan demikian juga meningkatkan risiko penyakit jantung. Profesor Reaven menamakan Sindrom X sebagai Sindrom Metabolik yang sering terlihat pada penderita dengan resistensi insulin, dan penderita dengan kelebihan berat badan. Meski kebanyakan kasus Sindrom X berkorelasi dengan kelebihan berat badan, tapi pernah juga ditemukan pada penderita yang tidak mengalami kegemukan dan tidak mempunyai penyakit Diabetes melitus.⁽¹⁾

Pada tahun 1998, WHO mengeluarkan kriteria untuk sindrom metabolik, yaitu suatu kumpulan gejala sebagai berikut:

- * *Abnormal Glucose Tolerance Test* (GTT) atau Diabetes Mellitus (DM).
- * Resistensi Insulin / hiperinsulinisme.
- * Tekanan darah arteri > 160/90 mmHg.
- * Kadar trigliserida > 1.7 m.mol/L.
- * Kadar HDL untuk laki-laki < 0.9 m.mol/L dan wanita < 1.0 m.mol/L.
- * *Central Obesity*; BMI (*body mass index*) > 30.
- * Mikroalbuminemia.

National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III) pada pertemuannya bulan September 2002, mendefinisikan sindrom metabolik sebagai berikut:

- Kadar gula plasma puasa >110 mg/dL (6,1 mmol/L)
- Kadar serum trigliserida >150 mg/dL (1,7 mmol/L)
- Kadar serum kolesterol HDL <40 mg/dL (1,04 mmol/L)
- Tekanan darah >130/85 mmHg
- Lingkaran pinggang (*waist girth*) >102 cm untuk laki-laki dan 88 cm untuk wanita

Kannel (1991) dalam *Framingham Heart Study*, menemukan bahwa risiko penyakit jantung meningkat pada laki-laki atau wanita dengan intoleransi glukosa, dibandingkan dengan penderita tanpa kelainan intoleransi glukosa. Pada penelitian lain oleh Finnish dan Lakka, et al (2002), menemukan bahwa pada pria berusia 42-60 tahun yang menderita sindrom meta-

bolik, tanpa riwayat penyakit kardiovaskuler, keganasan atau diabetes mellitus sebelumnya, menunjukkan peningkatan risiko kematian sebesar 1,9-2,1 %.

Pada kesempatan ini akan dibahas gejala-gejala yang ada pada Sindrom X yang ada kaitannya dengan kelebihan berat badan seseorang.

RESISTENSI INSULIN DAN PENINGKATAN KADAR INSULIN

Seseorang yang mengalami resistensi terhadap efek hormon insulin, tubuh akan kehilangan kemampuan untuk bereaksi dengan insulin, sehingga sel beta pankreas harus mensekresi lebih banyak lagi insulin untuk mengatasi kekurangan sensitivitas terhadap insulin tersebut. Pada keadaan ini tubuh tidak dapat mentransfer gula dari darah ke dalam sel secara efisien, sehingga menyebabkan peningkatan kadar gula darah. Sel-sel tubuh menjadi tidak sensitif terhadap insulin, karena reseptor insulin yang ada pada permukaan sel tidak dapat merespons insulin secara baik.

Di dalam masyarakat modern, sekitar 1/3 sampai 1/2 dari populasi mengalami hambatan metabolisme karbohidrat. Hal ini disebabkan oleh kombinasi beberapa faktor, misalnya faktor genetik, kelebihan intake karbohidrat, terutama *refined sugar* yang terdapat pada *Junk-Food* dan kurangnya latihan olahraga. Dengan *intake refined sugar* atau karbohidrat, maka terjadi peningkatan sekresi insulin, namun pada penderita resistensi insulin tubuh tidak dapat melakukan respons yang efisien, sehingga pan-

kreas bereaksi dengan memompa lebih banyak lagi insulin sebagai cara untuk mengatasi resistensi insulin tadi. Pada penderita ini juga terjadi peningkatan konversi dari karbohidrat menjadi lemak dan penekanan proses pembakaran lemak. Pada orang sehat, sekitar 40% dari karbohidrat yang berasal dari makanan akan diubah menjadi lemak, di mana pada penderita resistensi insulin perubahan tersebut sangat tinggi. Jadi para penderita resistensi insulin tidak boleh mengonsumsi karbohidrat dalam jumlah yang banyak ataupun sedang.

Gejala-gejala adanya resistensi insulin pada seseorang ialah: kelelahan yang berlebihan, kekacauan mental, perubahan *mood*, perasaan gemetar, selalu merasa lapar dan tidak terpuaskan untuk menyantap karbohidrat yang banyak. Hal ini disebabkan karena tidak sempurnanya glukosa yang masuk ke dalam sel, sehingga tidak dapat dihasilkan energi yang cukup. Pada penderita ini sering terjadi keadaan hipoglikemia akibat tingginya kadar insulin yang tidak sensitif terhadap sel tubuh, keadaan ini menyebabkan gejala kelelahan yang berlebihan dan terganggunya fungsi fisik dan mental. Hal ini menyebabkan keinginan untuk segera menyantap lebih banyak lagi karbohidrat agar gejala hipoglikemia dapat segera teratasi. Namun keadaan ini justru akan memacu sekresi insulin yang lebih banyak lagi, dan konversi glukosa menjadi lemak pun menjadi meningkat. Sehingga penderita ini akan terperangkap dalam lingkaran setan (*vicious cycle*). Peningkatan hormon insulin yang berlebihan tersebut akan menyebabkan:

- Peningkatan kadar trigliserida
- Penurunan HDL
- Peningkatan produksi LDL oleh hati.

- Pembentukan *plaque (deposit)* lemak di dalam pembuluh darah (*atherosclerosis*).
- Peningkatan retensi air dan garam dan menstimulasi perkembangan sel otot polos pembuluh darah arteri, menyebabkan peningkatan tekanan darah,
- Terganggunya neurotransmitter di dalam otak, menyebabkan gangguan mood dan insomnia.
- Tercetusnya rasa lapar terutama terhadap karbohidrat.
- Peningkatan transfer glukosa menjadi lemak, menyebabkan kelebihan berat badan (*obesitas*).
- Penekanan terhadap hormon glukagon (berperan meningkatkan proses pembakaran lemak dan gula) dan *growth hormone* (berperan dalam pembentukan massa otot) sehingga berakibat pada penurunan berat badan.

Dapat ditarik kesimpulan dari hal-hal di atas, peningkatan kadar insulin yang berlebihan merupakan salah satu faktor risiko penyakit jantung.⁽²⁾

PENINGKATAN KADAR LEMAK DARAH

Para penderita sindrom X terjadi kecenderungan meningkatnya *triglyceride-rich-lipoprotein* (suatu partikel *fatty protein*) dalam darahnya setelah makan. Tingginya kadar insulin menyebabkan hati memproduksi *very low density lipoprotein triglyceride* (VLDL-TG). Hal tersebut sangatlah berbahaya, karena dapat menyebabkan perlemakan hati (*fatty liver*), atherosklerosis dan obesitas. Kombinasi dari tingginya trigliserida dan rendahnya HDL koles-

terol merupakan faktor prediksi yang baik bagi kemungkinan timbulnya penyakit jantung.^(2,3) Sehabis makan, pada saat kadar gula darah meninggi, pankreas memompa insulin, yang akan mengubah gula darah yang tidak terpakai menjadi glikogen yang akan disimpan di dalam hati dan otot, untuk penggunaan lebih lanjut bila diperlukan. Pada keadaan di mana persediaan glikogen sudah penuh/maksimal, insulin akan merubah kadar gula darah menjadi lemak yang disebut trigliserida, sehingga insulin juga disebut *fat-producing hormone*.

Suatu penelitian yang dilaksanakan di Harvard University pada tahun 1966 memperlihatkan bahwa, kadar trigliserida yang sangat tinggi dapat dikurangi secara bermakna dengan menjalankan diet sangat rendah karbohidrat. Diet dengan *refined carbohydrate*, yaitu karbohidrat dengan nilai glikemik tinggi (*high glyce-mic index*), rendah protein dan rendah lemak, akan menyebabkan peningkatan sekresi insulin, sehingga menyebabkan peninggian kadar trigliserida.⁽³⁾ Sebaliknya diet dengan rendah *refined carbohydrate*, akan menurunkan kadar trigliserida dan meningkatkan kadar HDL-kolesterol (kolesterol yang baik).

Peningkatan kadar insulin juga dapat menyebabkan penekanan sekresi glukagon, suatu hormon yang penting untuk pembakaran lemak. Selain itu terjadi juga peningkatan kadar asam urat, sehingga dapat menimbulkan gejala penyakit pirai (gout) dan batu ginjal. Juga kadar plasminogen-aktivator-1 akan meningkat, hal ini dapat menyebabkan kemampuan untuk memecah penggumpalan darah berkurang, sehingga meningkatkan resiko timbulnya serangan jantung dan *stroke*.⁽⁴⁾

PENINGKATAN TEKANAN DARAH

Sekitar 50% dari penderita hipertensi, mengalami ketidakseimbangan biokimiawi yang tampak pada Sindrom X, terlihat dari resistensi insulin dan peningkatan kadar insulin. Tingginya kadar insulin dapat menimbulkan retensi air dan mineral tubuh, sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan tekanan darah.

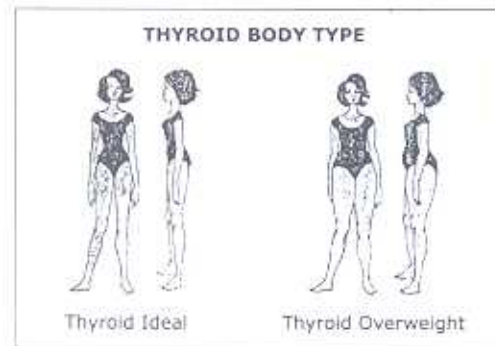
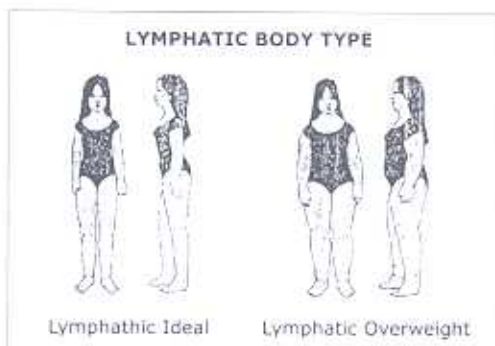
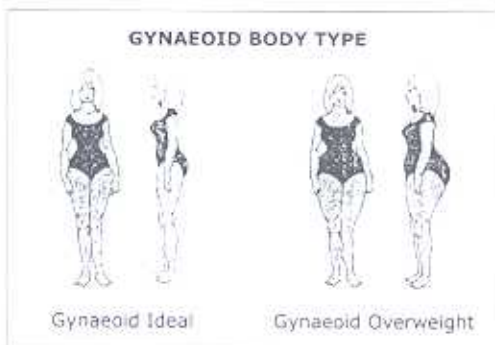
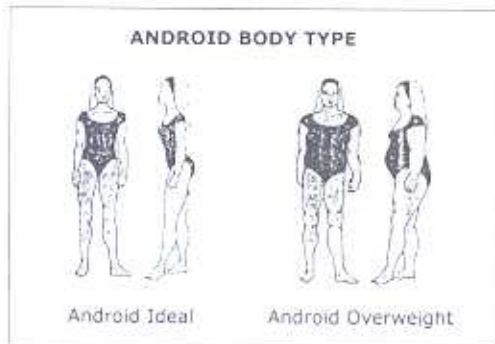
ABDOMINAL OBESITY

Jika Anda mengalami penimbunan lemak di sekitar perut, dan merasa sangat sulit untuk menghilangkannya sekaligus menurunkan berat badan, maka sangat besar kemungkinannya Anda menderita Sindrom X. Insulin mempunyai efek yang sangat besar pada sel-sel lemak di daerah perut, dan peninggian kadar insulin akan menimbulkan penimbunan lemak terutama di daerah abdomen dan daerah tubuh bagian atas. Penimbunan lemak ini tidak hanya terjadi di daerah bawah kulit saja, namun juga terjadi penimbunan lemak di sekitar rongga perut dan organ-organ di dalam rongga perut. Pada tahap permulaan penimbunan lemak terjadi di sekitar hati, lambung, pankreas, usus dan ginjal. Dengan progresivitas Sindrom X, penimbunan akan merambah ke jantung, dan juga mulai menembus organ-organ lain, sehingga timbul perlemakan hati, ginjal dan pankreas.

Abdominal obesity lazim terlihat pada laki-laki dan wanita dengan bentuk tubuh android (*Apple shape*), dan setiap individu dengan Sindrom X. Bentuk tubuh apa pun, kalau me-

ngalami kelebihan berat badan akan berpotensi mengalami sindrom X.(5)

Gambar 1
Beberapa Tipe Tubuh Manusia
(dikutip dari buku Cabot-Sandra,
Syndrome X, Oktober 2001)



Bila penimbunan lemak tersebut terjadi di daerah bukan abdomen/perut, misalnya pada paha, pinggul, atau daerah lain, maka risiko orang tersebut untuk menderita hipertensi dan diabetes tidak sebesar penderita dengan kelebihan lemak di daerah abdomen. Hal ini disebabkan karena pada daerah tersebut tidak terdapat rongga, sehingga lemak tidak dapat tertimbun di dalam organ-organ yang terdapat di dalam rongga seperti dalam rongga perut. Dalam hal ini lemak hanya tertimbun dalam lapisan antara kulit dan otot, menimbulkan gambaran kulit dengan *celulite*.

BERAPA SERING SINDROM X TERJADI

Sindrom X sangat mudah dijumpai di dalam populasi, mungkin satu dari empat penduduk (25%) dari populasi normal, non-diabetik.(1) Di Australia lebih dari 4 juta orang menderita Sindrom X. Di Amerika kurang lebih 60 juta penduduknya mengalami gejala-gejala Sindrom X, dan kurang lebih 16 juta penduduknya menderita diabetes melitus tipe 2, di mana satu dari 4 penderita Sindrom X seringkali juga menderita diabetes melitus.

FAKTOR-FAKTOR PENYEBAB SINDROM X

Beberapa faktor yang dapat menyebabkan sindrom X telah ditemukan oleh para ahli, di antaranya:

Diet yang salah

Pada sindrom X yang menjadi perhatian adalah bukannya berapa banyak makanan yang kita makan, tapi apa saja jenis makanan yang dimakan.

Konsumsi makanan dengan *refined carbohydrate* yang mengandung gula putih dan tepung terigu menyebabkan terjadinya epidemi sindrom X dalam masyarakat modern saat ini. Pada permulaan abad XX (1900) jenis karbohidrat yang terutama dimakan adalah bentuk *nonrefined* dalam bentuk biji-bijian (*grains*) dan *cereals* yang belum diproses sempurna dan tepung gandum dan gula yang belum diolah sempurna (*unrefined*). Pada saat itu sesungguhnya masyarakat sudah mengkonsumsi lemak dalam makanan sehari-harinya lebih banyak daripada sekarang, dalam bentuk mentega dan lemak hewani, yang dalam pemikiran kita saat ini tentunya diet semacam itu dapat menyebabkan serangan penyakit jantung dan kegemukan (*obesity*), anehnya ternyata tidak.

Kelebihan berat badan

Sindrom X lebih banyak ditemui pada orang dengan kelebihan berat badan, dengan penimbunan lemak pada tubuh bagian atas (*abdominal dan truncal area*). Jadi sindrom X banyak ditemui pada orang dengan bentuk tubuh *android type (apple shape)*. Menarik untuk dis-

imak, timbunan lemak pada daerah atas tubuh mempermudah produksi hormon pria seperti *androstenedione*. Bila kadar hormon tersebut meninggi maka dapat meningkatkan resistensi insulin.

Sindrom ovarium polikistik (*Polycystic ovarian syndrome*)

Sindrom ini merupakan bentuk gangguan hormonal yang sering ditemui pada wanita, diderita oleh 6-10% wanita pramenopause. Pada keadaan ini produksi hormon pria meningkat, sehingga ovulasi dihambat. Karena ovulasi tidak terjadi, maka produksi hormon wanita progesteron menjadi terhambat, menyebabkan gangguan menstruasi dan infertilitas. Wanita dengan sindrom ovarium polikistik mempunyai tendensi mengalami sindrom X lebih besar, dan tujuh kali lebih sering mengalami diabetes melitus tipe-2, terutama bila mereka juga mengalami kelebihan berat badan.

Faktor genetik

Bila ada di antara anggota keluarga mempunyai riwayat obesitas, diabetes tipe 2, hipertensi, sindroma ovarium polikistik atau penyakit jantung, maka risiko untuk mengalami sindrom X akan meningkat.

Fitness dan exercise

Resistensi insulin lebih umum ditemui pada orang yang biasa hidup dengan cara *sedentary lifestyle* dan tidak melakukan olahraga secara teratur. Kekurangan latihan olahraga akan meningkatkan risiko sindrom X sebanyak 20-25%. Meskipun latihan olahraga teratur akan menurunkan resistensi insulin, manfaatnya akan

hilang bila latihan olahraga tersebut dihentikan. Merokok dapat sedikit meningkatkan resistensi insulin, sedangkan minuman beralkohol 1-2 gelas per-hari tidak meningkatkan tendensi sindrom X.

Obat-obatan

Timbulnya Sindrom X dapat dipercepat dengan pemberian beberapa jenis obat misalnya diuretik, pil kontrasepsi dan steroid.

CARA DIAGNOSIS SINDROM X

Selain faktor kelebihan berat badan dengan tanda spesifik adanya penimbunan lemak terutama dibagian tubuh atas (*apple shape/android type*) dan hipertensi, maka beberapa pemeriksaan laboratorium penunjang dapat membantu untuk lebih mengenali adanya sindrom X pada seseorang. Pemeriksaan laboratorium tersebut antara lain:

Kadar gula darah puasa

Bila kadar gula puasa seseorang melebihi dari 6,1 mmol/L, maka keadaan ini menunjukkan bahwa insulin telah kehilangan kontrolnya terhadap kadar gula darah. Ini merupakan tanda dini dari adanya resistensi insulin.

Test toleransi gula

(*Glucose Tolerance Test = GTT*)

Harus dilakukan tes GTT secara akurat, dengan pemberian diet tinggi karbohidrat (200 gram/hari) selama 4 hari berturut-turut, sebelum dilakukan GTT. *Glucose Tolerance Test* mengukur toleransi seseorang terhadap pembebanan

ekstra gula, bila GTT abnormal, maka kadar gula orang tersebut akan lebih tinggi dari orang normal. GTT yang dilakukan selama 5 jam lebih dapat mencerminkan adanya sindrom X dan gangguan dari kontrol gula darah. Abnormalitas ringan-sedang dapat terjadi pada penderita sindrom X, lama sebelum timbulnya diabetes melitus.

Kadar serum insulin

Peningkatan kadar serum insulin (hiperinsulinemia) ditemukan dengan adanya peningkatan kadar serum insulin puasa, atau peningkatan kadar insulin 2 jam setelah pemberian 75 gram gula murni (glukosa). Bila kadar serum insulin puasa lebih besar dari 10 mU/ml, kemungkinan besar orang tersebut menderita sindrom X, dengan pengertian penderita tersebut sedang mengalami resistensi insulin.

Kadar *Glycosylated haemoglobin = Hb-A-1c*

Pemeriksaan Hb-A-1c dapat mengukur jumlah gula yang telah ada dalam darah selama lebih dari 3 bulan. Pada penderita diabetes melitus tipe-2, kontrol kadar gula darah yang baik ialah bila nilai Hb-A-1c kurang dari 7%. Penderita diabetes melitus yang dapat mempertahankan nilai Hb-A-1c-nya di bawah 7%, mempunyai kemungkinan lebih kecil menderita komplikasi diabetes pada organ-organ mata, ginjal, jantung dan saraf, dibandingkan dengan penderita dengan Hb-A-1c yang lebih besar dari 9%.⁽⁵⁾ *The United Kingdom Prospective Diabetes Study* menemukan pentingnya penurunan nilai Hb-A-1c yang sangat berkorelasi dengan penurunan risiko dari beberapa penyakit seperti;

- Komplikasi vaskular menurun 35%
- Serangan jantung menurun 18%
- Kematian akibat diabetes menurun 25%

Jadi harus dijaga agar nilai Hb-A-1c selalu ada di bawah batas terendah dan jangan menuju ke arah batas teratas. Bila nilai Hb-A-1c berada di atas nilai normal maka sangat jelas orang tersebut menderita resistensi insulin yang ada pada sindrom X, mungkin juga menderita keadaan prediabetik atau mungkin sudah menderita diabetes melitus.

Kadar lemak

Kadar lemak diperiksa dalam keadaan belum makan apa-apa pada pagi hari, setelah puasa pada malam hari selama 12–14 jam. Kadar lemak serum yang diperiksa adalah total kolesterol, trigliserida, kolesterol HDL, kolesterol LDL. Pada sindrom X sering terjadi peningkatan serum trigliserida, dan perlu pula diperhatikan rasio total kolesterol dengan HDL maupun rasio trigliserida dengan HDL yang dapat memprediksi risiko penyakit jantung.

Kadar asam urat darah

Kadar asam urat darah sering kali meningkat pada penderita sindrom X, disertai peningkatan risiko penyakit ginjal dan pirai/gout. Semakin tinggi keadaan resistensi insulin, kemungkinan juga terjadi peningkatan kadar asam urat, keadaan ini sering dijumpai pada penderita serangan jantung.

Tes Fungsi Hati

Tidak jarang ditemui peningkatan fungsi hati pada penderita sindrom X, terutama pada penderita dengan penimbunan lemak pada daerah

abdomen/perut. Keadaan ini pada umumnya berkaitan dengan ditemukannya perlemakan hati (*fatty liver*).

Kadar Hormon Kelamin

Kadar insulin yang tinggi cenderung meningkatkan kadar testosteron dan menurunkan kadar *Sex Hormone Binding Globulin* (SHBG). Keadaan ini dapat meningkatkan kadar androgen bebas (hormon kelamin laki-laki), yang tidak terikat dengan SHBG. Peningkatan kadar androgen bebas akan memicu tendensi penimbunan lemak atau berat badan khususnya di daerah tubuh bagian atas.

CARA PENANGGULANGAN SINDROM X

Ada tiga cara yang dipakai untuk mencegah sindrom X, yaitu: mengurangi kadar insulin yang meningkat, membantu insulin bekerja lebih baik, memperbaiki fungsi hati.

1. Mengurangi kadar insulin yang meningkat

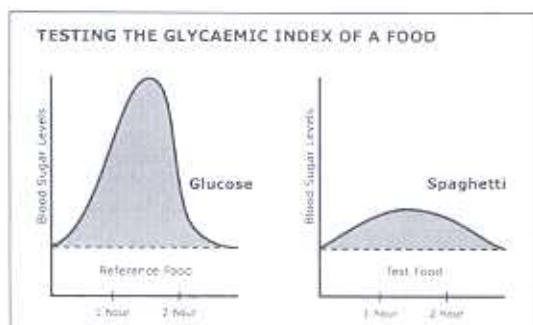
Untuk menurunkan kadar insulin yang meningkat pada penderita sindrom X, diperlukan cara untuk menurunkan kadar gula darah, menjaga agar kadar gula darah tersebut berada dalam kondisi stabil, dan mencegah terjadinya fluktuasi yang besar. Bila kadar gula darah selalu tinggi, maka pankreas akan terus menerus memompa insulin dalam kadar yang tinggi, sehingga meningkatkan kadar insulin. Dengan kadar insulin yang tinggi maka terjadi hipoglikemia sementara, tubuh akan gemetar, lapar dan tanda-tanda lain

dari hipoglikemia. Keadaan ini menimbulkan keinginan yang besar untuk menyantap gula, karbohidrat, kadang-kadang alkohol dalam jumlah yang banyak. Karena itu, pada penderita sindrom X perlu dilakukan modifikasi dari diet hariannya, sehingga keadaan hiperinsulinemia tidak terjadi. Hal itu dapat dilakukan dengan:

1.1 Mengurangi *intake refined carbohydrate*

Sangat penting artinya pengurangan makanan yang berasal dari *refined carbohydrate*, yaitu makanan yang dibuat dari tepung gandum dan gula putih, karena makanan seperti ini mempunyai Indeks Glikemik (*Glycaemic Index*=GI) yang tinggi. Indeks glikemik adalah nilai standar yang digunakan untuk mengukur kemampuan suatu makanan yang berasal dari karbohidrat dalam meningkatkan kadar gula darah. Gula murni/gula putih (glukosa) dipakai sebagai acuan standar pengukuran GI dan diberi nilai 100. Misalnya kacang-kacangan mempunyai nilai GI lebih rendah dari roti atau permen, sedangkan daging berwarna putih, telur, makanan laut dan unggas mempunyai GI mendekati nol.⁽⁶⁾

Gambar 2
Perbandingan indeks glikemik makanan



Makanan dengan nilai GI tinggi dapat menyebabkan peningkatan kadar gula darah dan kadar insulin, terutama bila dimakan sendiri, tanpa disertai protein atau lemak. *Refined carbohydrate* banyak dijumpai pada makanan yang mengalami proses pemrosesan yang canggih, misalnya kue-kue yang manis, biskuit, *cookies*, *chips*, *pastry*, pasta, coklat, permen, lolipop, *ice cream*, *snack food*, roti putih dan lain-lain. *Refined carbohydrate* merangsang produksi insulin lebih banyak dari *complex carbohydrate* misalnya dalam kacang-kacangan. Dengan mengurangi *intake* karbohidrat, kita dapat meningkatkan kemampuan tubuh untuk membakar lemak sebagai sumber energinya.

1.2 Makan protein berkelas tinggi

Protein berkelas tinggi yang sangat cocok untuk penderita sindrom X adalah makanan yang termasuk kelompok :

1. *Seafood* (ikan, kerang, dan cumi-cumi).
2. Unggas, terutama yang *free range*.
3. Daging, harus yang segar dan bebas lemak.
4. Telur.
5. Serbuk protein, misalnya *Whey protein*.

Kombinasi makanan dari *legumes* (kacang, *lentils* dan *peas*), *grains* dan *seeds* (biji-bijian) ditambah protein kelas tinggi tersebut di atas akan memenuhi kebutuhan asam amino sehari-hari.⁽⁷⁾

1.3 Makan sayuran dan buah-buahan segar

Dalam setiap menu makanan harian penderita sindrom X harus ada sayuran dan buah-buahan segar. Bagi yang berat badannya sangat berlebihan, jumlah *intake* buah-buahan harus dibatasi hanya tiga potong saja. *Intake* sayuran hijau tidak dibatasi terutama yang segar, karena bahan makanan ini mengandung banyak vitamin dan enzim yang akan membantu metabolisme tubuh yang terganggu pada penderita sindrom X. Selain itu sayuran dan buah-buahan adalah sumber serat yang penting untuk memperlancar pencernaan dan juga mengandung banyak antioksidan. Dengan mengonsumsi banyak sayuran, otomatis *intake* karbohidrat/kalori dan lemak akan berkurang, sehingga kadar gula darah dan kadar insulin dapat diturunkan.

2. Membantu insulin bekerja lebih baik

Tubuh dapat dibantu untuk membuat reaksi yang lebih baik terhadap insulin, dengan cara memperbaiki sensitivitas dari sel-sel tubuh terhadap insulin, serta mencegah peningkatan yang berlebihan dari kadar gula darah. Dengan melakukan hal ini, maka kita membantu pankreas untuk memproduksi insulin yang berlebihan.

Ada beberapa macam tumbuhan dan nutrient yang telah terbukti dapat memperbaiki metabolisme glukosa dan insulin, misalnya:

- **Gymnema Sylvestre**

Berdasarkan beberapa uji klinis pada manusia, tumbuhan ini berkhasiat menurunkan kadar gula darah, dengan cara memperbaiki sel-sel beta pankreas yang mengalami kerusakan.

- **Bitter melon/Momordica charantia (buah pare)**

Penelitian klinis dengan menggunakan ekstrak biji atau buah kering pare dapat menurunkan kadar gula darah dan memperbaiki toleransi glukosa pada penderita diabetes melitus tipe 2.

- **Chromium picolinat**

Chromium diperlukan untuk menjaga fungsi reseptor insulin yang sehat, yang biasanya terletak di permukaan sel. Hal ini menjadi sangat penting bagi penderita resistensi insulin, dimana terjadi gangguan fungsi reseptor, sehingga terjadi keadaan resistensi insulin. Dengan kata lain *chromium* membantu sel tubuh untuk berinteraksi dengan insulin lebih baik, sehingga merangsang transfer glukosa dari aliran darah ke dalam sel, untuk digunakan sebagai sumber energi. Penderita sindrom X sangat dianjurkan untuk mengonsumsi *chromium* sebagai suplemen.^(8,9)

- **Lipoic acid**

Sudah dibuktikan kegunaannya dalam memperbaiki utilisasi glukosa dan menurunkan proses perubahan protein menjadi glukosa, yang sangat berperan pada penderita sindrom X. Selain itu *lipoic acid* juga menurunkan proses destruksi yang disebabkan oleh *free radicals* (radikal bebas), sehingga berperan untuk mencegah proses

penuaan (*ageing*), komplikasi dari diabetes misalnya hipertensi, katarak, penyakit ginjal, penyakit jantung, dan penyakit *neuro-degenerative*.⁽¹⁰⁾

▪ Carnitine fumarate

Carnitine dibuat dalam tubuh manusia dari asam amino esensial; lisin dan metionin, berperan dalam proses mobilisasi lemak. Defisiensi *Carnitine* sering dijumpai pada penderita yang *overweight*, yang sukar menurunkan berat badannya, karena proses pembakaran lemaknya dihambat. *Carnitine* juga berperan memindahkan asam lemak melalui membran *mitochondria*, untuk digunakan sebagai sumber energi, sehingga membantu membersihkan asam lemak dalam aliran darah.⁽¹¹⁾

▪ Selenium

Selenium merupakan suplemen penting pada penderita sindrom X, karena sudah terbukti berfungsi melindungi membran sel dan materi genetik. Kombinasinya dengan *glutathion* memperlihatkan efek antioksidan.⁽¹²⁾

▪ Trace minerals

Beberapa macam *trace mineral* misalnya magnesium, *manganes*, *zinc* dan selenium mengalami defisiensi pada penderita dengan diet tinggi karbohidrat, terutama jenis *refined sugar*, sehingga menyebabkan gangguan sistem kekebalan dan memperlambat metabolisme. *Trace minerals* di atas sangat membantu penderita sindrom X, karena dapat memperbaiki resistensi insulin, hiperglikemia atau hipoglikemia, menurunkan *craving* (keinginan berlebihan) terhadap gula dan makanan dengan

indeks glikemik tinggi, dan membantu menurunkan kelebihan berat badan serta memperbaiki gangguan toleransi glukosa.

3. Perbaiki fungsi liver

Hati (*liver*) yang sehat dapat mengatur metabolisme lemak dengan baik dan merupakan suatu organ penting dalam pembakaran lemak. Hati yang sehat membentuk kolesterol-HDL yang akan dibawa oleh aliran darah dengan fungsi sebagai pembersih (*scavenger*) untuk membersihkan kolesterol LDL, dan membawanya kembali ke hati untuk mengalami proses *recycling*. Hati juga mempunyai kemampuan untuk mengeluarkan kelebihan lemak tubuh (melalui empedu) untuk selanjutnya diekskresi melalui tinja.

Banyak orang dengan kelebihan berat badan (*overweight*) menderita perlemakan hati (*fatty liver*), di mana pembakaran lemak menjadi tidak efisien, sehingga menyebabkan orang bersangkutan menderita kelebihan berat badan. Pada keadaan perlemakan hati sel-sel hati disusupi oleh lemak yang tidak sehat, menggantikan sel-sel hati yang sehat. Karena keadaan perlemakan hati sangat sering dijumpai, maka tidak dinyatakan sebagai suatu penyakit. Sekarang diketahui bahwa perlemakan hati dapat menyebabkan gangguan pada fungsi hati, menyebabkan keadaan peradangan hati, yang menjurus ke sirosis hati.

Keadaan perlemakan hati atau disebut juga *toxic liver* adalah keadaan di mana hati tidak dapat menyimpan glikogen sebagaimana mestinya. Sehingga pada keadaan dimana diperlukan pelepasan glukosa dari

hati kedalam sirkulasi darah, yang berasal dari cadangan glikogen hati, terjadi kegagalan. Dalam keadaan ini kadar gula darah menurun, terjadi keadaan hipoglikemia dan keinginan berlebihan terhadap gula. Hal-hal di atas sering dijumpai pada penderita sindrom X.

PENYEBAB PERLEMAKAN HATI

Perlemakan hati pada umumnya terjadi pada orang yang minum alkohol secara berlebihan, juga banyak disebabkan oleh diet yang salah, misalnya terlalu banyak mengkonsumsi *refined sugar, deep fried food, chemical sweetener* (pemanis buatan) yang terutama terdapat pada *fast food*. Kurangnya *intake* sayur dan buah-buahan segar dan kurangnya latihan olahraga yang benar dan teratur. Perlemakan hati pada umumnya terbentuk dalam waktu yang lama (beberapa tahun), dan terutama diderita oleh orang yang mempunyai kelebihan berat badan dan berumur di atas 50 tahun, namun sekarang banyak juga dijumpai pada penderita usia muda.^(13,14)

Gejala-gejala yang berhubungan dengan *fatty liver*:

1. Metabolisme lemak yang abnormal

- Kadar lemak darah abnormal ; peningkatan LDL, trigliserida dan penurunan HDL.
- *liver roll* (gumpalan lemak di sekitar perut atas)
- *pot belly* (perut yang membuncit)
- gumpalan lemak pada kulit (lipoma) dan *cellulite*

- Kelebihan berat badan, dan kesukaran menurunkan berat badan
- Arterosklerosis

2. Gangguan gastrointestinal

- *indigestion* atau *reflux*
- batu empedu dan penyakit kandung empedu lain
- perut kembung (*abdominal bloating*) dan sering buang angin (*flatulence*)
- intolerance pada makanan yang berlemak/ alkohol
- *irritable bowel syndrome*, konstipasi atau hemorroid

3. Gangguan sistem saraf

- depresi, perubahan *mood* (marah, *irritable*)
- konsentrasi lemah (*foogy brain*)
- rasa panas pada daerah muka dan tubuh bagian atas
- nyeri kepala/migrain yang berulang disertai muntah

4. Gangguan sistem kekebalan tubuh

- reaksi alergi; asma, dermatitis, *hay fever* dll
- reaksi sensitivitas pada berbagai makanan dan bahan kimia
- risiko penyakit *autoimmune* meningkat
- *Chronic fatigue syndrome* atau *fibromyalgia*
- Peningkatan resiko penyakit virus, bakteri atau parasit lain

5. Gangguan metabolisme glukosa

- *Craving for sugar* (selalu ingin makan yang manis)
- Hipoglikemia dan keadaan kadar gula yang tidak stabil
- Diabetes melitus tipe 2 dan sindrom X.

6. Kelainan di luar tubuh

- lidah berlapis disertai bau mulut yang tidak sedap (*bad breath*)
- kulit gatal dan kemerahan
- keringat berlebihan dengan bau tidak sedap
- warna kehitaman di sekitar mata
- jerawat (*acne rosacea*), *brownish spots* dan *blemishes* pada kulit
- kemerahan pada wajah, telapak kaki dan tangan

Untuk memperbaiki keadaan permasalahan hati para ahli herballis, telah membuktikan adanya beberapa zat yang berasal dari tumbuhan yang berguna untuk menanggulangi kelainan metabolisme lemak di hati, misalnya:

- *St. Mary's thistle (Milk thistle)*

Dikenal juga sebagai *Sylbium marianum*, yang mempunyai efek melindungi hati. Penelitian menunjukkan bahwa *milk thistle* juga bersifat antioksidan dan dapat mengurangi kerusakan yang terjadi pada membran sel hati. Selain itu juga dapat meningkatkan *glutathion* yang dikenal mempunyai efek yang hebat dalam melindungi hati, dan berguna dalam meningkatkan sintesis protein.⁽¹⁵⁾

- **Psyllium**

Merupakan serat yang tidak mudah larut dan dapat menurunkan kadar kolesterol sebanyak 14 – 20 % setelah penggunaan 8 minggu.

- *Dandelion*

Dikenal sebagai *Taraxacum officinale*, telah digunakan sejak berabad-abad untuk menga-

tasi gangguan hati dan empedu. Mempermudah pencernaan makanan dan melancarkan aliran empedu. Penelitian di Australia dan New Zealand membuktikan bahwa dandelion mempunyai kemampuan untuk menyembuhkan peradangan pada hati dan kandung empedu, hepatitis, pembengkakan hati dan gangguan pencernaan makanan yang diakibatkan oleh kekurangan empedu.

- *Globe artichoke*

Dikenal juga sebagai *Cynara scolymus*, yang sangat pahit rasanya. Penelitian klinik telah membuktikan kegunaanya dalam menurunkan kadar kolesterol dan memperbaiki fungsi hati pada keadaan gagal hati, kerusakan sel hati, gangguan pencernaan, batu empedu dan konstipasi kronik .

- **Taurine, glycine, cystein dan glutamine**

Taurine adalah asam amino dengan gugus sulfur, mempunyai fungsi membersihkan kolesterol melalui empedu, sehingga dapat membentuk menurunkan berat badan. *Glycine* diperlukan untuk sintesa asam empedu bersama dengan *cystein* dan *glutamine*, berperan dalam proses detoksifikasi zat-zat racun/tidak berguna tahap 2 yang dilakukan oleh hati. Selain itu juga merupakan *precursor* pembentukan *glutathion* yang mempunyai efek melindungi sel-sel hati.

Selain cara-cara pencegahan tersebut di atas, pada penderita sindrom X yang telah nyata kelebihan berat badan dapat diberikan obat-obat yang dapat menurunkan berat badan. Terutama diperlukan dalam tahap awal dari pengobatan-

nya, di mana penderita mengalami kesukaran mengendalikan asupan makanannya. Secara farmakologis terdapat beberapa macam obat yang dapat digunakan untuk menurunkan berat badan dengan cara kerja yang berlainan. Misalnya obat yang dapat mengurangi nafsu makan atau menyebabkan rasa kenyang dan obat yang dipakai untuk menghambat absorpsi makanan.

Beberapa obat anti obesitas, menurut cara kerjanya ^(16,17,18)

- **Obat noradrenergik, derivat amfetamin**

Biasanya adalah derivat betafeniletilamin dari amfetamin, yang bekerja menekan nafsu makan secara sentral. Amfetamin sendiri sudah tidak diizinkan lagi sebagai obat anti obesitas karena berpotensi besar untuk disalahgunakan.

Contoh: Benzfetamin, fendimetrazin dan fenilpropanolamin, di Amerika Serikat hanya fenilpropanolamin yang dipasarkan, sedang dua lainnya masih di bawah pengawasan yang ketat. Jenis lain ialah Dietilpropion dan Mazindol yang digunakan untuk menekan nafsu makan.

- **Obat serotonergik**

Bekerja dengan menstimulasi pelepasan serotonin dan menghambat *re-uptakenya*. Obat ini berefek mengurangi rasa lapar. Fenfluramin dan deksfenfluramin telah ditarik dari pasaran di Amerika Serikat tahun 1997, karena hubungannya dengan kejadian penya-

kit katup jantung dan hipertensi pulmonal. Contoh: Fenfluramin, deksfenfluramin, fluoxetin. Fluoxetin adalah suatu antidepresan, merupakan suatu *Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor* (SSRI). Pada penelitian dapat menurunkan berat badan lebih dari plasebo dengan dosis 60 mg.

- **Obat noradrenergik dan serotonergik** ^(19,20)

Merupakan inhibitor *re-uptake* norepinefrin dan serotonin, dan masih merupakan obat baru untuk obesitas. Obat ini menyebabkan rasa kenyang dan mengurangi asupan makanan, dan dapat digunakan dalam jangka lama, tanpa efek samping yang membahayakan. Contoh: Sibutramin

- **Penghambat absorpsi makanan**

Bekerja dengan mengikat lipase gastrointestinal dalam lumen usus, sehingga mencegah hidrolisis lemak makanan (trigliserida) menjadi asam lemak bebas dan monogliserol yang dapat diabsorpsi. Contoh : Orlistat

Telah dikemukakan secara jelas dalam NCEP-ATP III, cara penanggulangan yang efektif untuk penderita sindrom metabolik/sindrom X mempunyai 2 tujuan, yaitu:

1. Mengurangi penyebab utama yaitu kelebihan berat badan dan *physical inactivity*
2. Mengobati faktor yang menyertai/berhubungan yaitu faktor lipid dan nonlipid.

PENUTUP

Sampai saat ini jarang dibahas baik dalam jurnal kedokteran maupun di seminar-seminar kedokteran di Indonesia, mengenai sindrom X secara khusus dan melihat masalah yang ditimbulkannya secara spesifik. Beberapa ahli di dunia Barat melihat Sindrom X ini bagaikan suatu fenomena gunung es, yang muncul dipermukaan hanya dilihat sebagai gejala suatu penyakit yang berdiri sendiri, dan diberi pengobatan sesuai dengan gejala tersebut. Namun sesungguhnya sindrom X merupakan suatu kumpulan dari gejala-gejala penyakit yang ibarat gunung es, masih terbenam di bawah permukaan laut, sehingga tidak nampak sebagai suatu penyakit.

Misalnya yang paling sering adalah dijumpainya peningkatan kadar lemak darah, baik itu kolesterol atau disertai dengan pening-

katan trigliserida, maka keadaan ini akan langsung diberi pengobatan obat-obat hipolipidemik, tanpa melihat gejala-gejala lain seperti resistensi insulin, peningkatan kadar insulin, obesitas, atau adanya perlemakan hati. Sehingga pengobatan seperti ini hanya menghilangkan sebagian gejala dari sindrom X. Selain itu bila penderita obesitas yang sangat sulit menurunkan berat badannya, hanya disarankan untuk menjalani bermacam-macam diet, tanpa melihat ketidakseimbangan metabolisme tubuh yang terjadi pada sindrom X, sehingga dapat diperkirakan penurunan berat badan yang diharapkan tidak tercapai.

Dengan mengenali penderita obesitas yang juga menderita sindrom X, kita dapat membuat suatu rencana diet yang sesuai dan pemberian suplemen yang sesuai pula, sehingga gangguan metabolisme insulin sebagai akar penyebab obesitas dan sindrom X ini dapat ditanggulangi secara tepat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiological Reviews*. 1995;75(3): 473-485.
2. Assmann G.S.H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease. *Am J Cardiology* 1992;70:733-37.
3. Reissell P K et al. Treatment of hypertriglyceridaemia. *Am J Clin Nutr* 1986;19:84-98.
4. Sanvhes-Delgado E, Liechti H. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 199;353: 934.U.S. Bureau of Census
5. Dreon D.M, Fernstrom H A, Williams P T, Krauss R M. A very low-fat diet is not associated with improved lipoprotein profiles in men with a predominance of large, low-density lipoproteins. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:411-18.
6. Albert C M et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-28.

7. Anderson R A et al. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type II diabetes. *Diabetes* 1997;46:1786-91.
8. Cunningham J J. Micronutrient as nutraceutical intervention in diabetes mellitus. *J.Am Collo Nutr* 1998;17(1):7-10.
9. Jacob S et al. The antioxidant alpha-lipoic acid enhances insulin-stimulated glucose metabolism in insulin-resistant rat skeletal muscle. *Diabetes* 1996;45:1024-1029.
10. Sachan D S et al. Ameliorating effect of carnitine & its precursors on alcohol-induced fatty liver. *Am J Clin Nutr* 1984;39:738-744.
11. Rayman M. Dietary selenium, time to act. *British M J* 1997 ;vol.314,387.
12. Sheila Sherlock, *Disease of the liver & biliary system*. Blackwell Press.
13. Fraser R. Lipoprotein & the liver sieve. *Hepatology* 1995;21:863-874.
14. Flora K et al. Milk Thistle (*Silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):139-43.
15. AMA drug Evaluation. *Drugs used in Obesity*. 1996; 2439-51.
16. Yanovski S Z, Yanovski J A. Obesity. *N Engl J Med* 2002;346:591-601
17. Lean M. Helping the obese man lose weight. *Medical Progress* , March 2002 : 9-12.
18. James WPT, Astrup A, Finner et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. *The Lancet* 2000;356:2119-25.
19. Finer N. Sibutramine; its mode of action and efficacy. *International Journal of Obesity* 2002;26:529-33.