

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes.
dr. R.M. Muhammad Aziz, MARS.
dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes.
dr. Hanna Farida Rachmat
Asri Ratnadilla, S.Ked.
Siti Aisyah, S.Ked.



MONOGRAF

PROTOTYPE
DIAGNOSTIK
NON-INVASIF
UNTUK PREDIKSI
KONVERSI PREDIABETES
PADA POPULASI



MONOGRAF

*Prototipe Diagnostik Non-Invasif untuk Prediksi
Konversi Prediabetes pada Populasi*

UU No. 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta

Fungsi dan Sifat Hak Cipta Pasal 4

Hak Cipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 3 huruf a merupakan hak eksklusif yang terdiri atas hak moral dan hak ekonomi.

Pembatasan Pelindungan Pasal 26

Ketentuan sebagaimana dimaksud dalam Pasal 23, Pasal 24, dan Pasal 25 tidak berlaku terhadap:

- i. penggunaan kutipan singkat Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait untuk pelaporan peristiwa aktual yang ditujukan hanya untuk keperluan penyediaan informasi aktual;
- ii. penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk kepentingan penelitian ilmu pengetahuan;
- iii. penggandaan Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait hanya untuk keperluan pengajaran, kecuali pertunjukan dan fonogram yang telah dilakukan pengumuman sebagai bahan ajar; dan
- iv. penggunaan untuk kepentingan pendidikan dan pengembangan ilmu pengetahuan yang memungkinkan suatu Ciptaan dan/atau produk Hak Terkait dapat digunakan tanpa izin Pelaku Pertunjukan, Produser Fonogram, atau Lembaga Penyiaran.

Sanksi Pelanggaran Pasal 113

1. Setiap orang yang dengan tanpa hak melakukan pelanggaran hak ekonomi sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf i untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 1 (satu) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp100.000.000,00 (seratus juta rupiah).
2. Setiap orang yang dengan tanpa hak dan/atau tanpa izin Pencipta atau pemegang Hak Cipta melakukan pelanggaran hak ekonomi Pencipta sebagaimana dimaksud dalam Pasal 9 ayat (1) huruf c, huruf d, huruf f, dan/atau huruf h untuk Penggunaan Secara Komersial dipidana dengan pidana penjara paling lama 3 (tiga) tahun dan/atau pidana denda paling banyak Rp500.000.000,00 (lima ratus juta rupiah).



PT Insan Cendekia
Mandiri Group

MONOGRAF

*Prototipe Diagnostik Non-Invasif untuk
Prediksi Konversi Prediabetes pada Populasi*

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes.

dr. R.M. Muhammad Aziz, MARS.

dr. Puji Rizki Suryani, M.Kes.

dr. Hanna Farida Rachmat

Asri Ratnadilla, S.Ked.

Siti Aisyah, S.Ked.

Monograf
Prototipe Diagnostik Non-Invasif untuk Prediksi Konversi Prediabetes pada
Populasi

Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes., dkk.

Editor:
Reski Aminah

Desainer:
Mifta Ardila

Sumber Gambar Kover:
Freepik.com

Sumber:
www.insancendekiamandiri.co.id

Penata Letak:
Reski Aminah

Proofreader:
Tim ICM

Ukuran:
xiv, 136 hlm., 15.5 x 23 cm

ISBN:
978-623-348-421-3

Cetakan Pertama:
November 2021

Hak Cipta 2021, pada Dr. Iche Andriyani Liberty, S.K.M., M.Kes., dkk.

Isi diluar tanggung jawab penerbit dan percetakan

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang keras menerjemahkan, memfotokopi, atau
memperbanyak sebagian atau seluruh isi buku ini
tanpa izin tertulis dari Penerbit.

Anggota IKAPI: 020/SBA/02

PENERBIT INSAN CENDEKIA MANDIRI
(Grup Penerbitan PT INSAN CENDEKIA MANDIRI)

Perumahan Gardena Maisa 2, Blok F03, Nagari Koto Baru, Kecamatan Kubung,
Kabupaten Solok, Provinsi Sumatra Barat–Indonesia 27361

HP/WA: 0813-7272-5118

Website: www.insancendekiamandiri.co.id

E-mail: insancendekiamandirigroup@gmail.com



Daftar Isi

Daftar Gambar	vi
Daftar Tabel.....	xi
Prakata	xiii
ABSTRAK.....	1
BAB 1	
PENDAHULUAN.....	3
BAB 2	
TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Prediabetes	7
B. Jaringan Adiposa sebagai Penanda Diabetes	97
C. Kadar Trigliserida sebagai Penanda Diabetes.....	101
D. Viseral Adiposity Index (VAI)	102
E. Lipid Accumulation Product (LAP)	104
F. Triglyceride Glucose Index (TyG Index)	105
BAB 3	
METODE PENELITIAN.....	107
BAB 4	
HASIL DAN PEMBAHASAN	109
A. Analisis Deskriptif.....	109
B. Analisis ROC	111
C. Pembahasan	115
BAB 5	
KESIMPULAN	119
DAFTAR SINGKATAN	121
DAFTAR PUSTAKA.....	123
TENTANG PENULIS.....	135



Daftar Gambar

Gambar 1. Prediabetes	8
Gambar 2. Prevalensi Diabetes menurut IDF (Hostalek, U, 2019)	10
Gambar 3. Jumlah penderita DM, TGT dan GDP Terganggu pada Penduduk Usia ≥ 15 Tahun di Indonesia Tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014)	10
Gambar 4. Proporsi Sebaran Penderita DM, TGT dan GDP Terganggu pada Penduduk Usia ≥ 15 Tahun di Indonesia Tahun 2013	11
Gambar 5. Proporsi Penduduk dengan Diabetes Tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014)	12
Gambar 6. Proporsi Penduduk dengan Diabetes Menurut Jenis Kelamin dan Pendidikan Tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014)	12
Gambar 7. Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2 di Dunia (Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ, 2011)	13
Gambar 8. Estimasi Jumlah Penderita Diabetes Melitus di Sepuluh Besar Negara dengan Penderita Terbanyak penduduk (Kemenkes RI, 2018)	13
Gambar 9. Prevalensi Diabetes Melitus Berdasarkan Kelompok Umur, Jenis Kelamin dan Daerah Domisili Tahun 2018 penduduk (Kemenkes RI, 2018).	14
Gambar 10. Patofisiologi Peradangan Kronis yang Diinduksi Obesitas dan Resistensi Insulin Perifer (Engin, A. B, 2017).	18

Gambar 11. Patofisiologi Penyimpanan Lipid Ektopik yang Diinduksi Obesitas yang Menyebabkan Resistensi Insulin Perifer dan Gangguan Fungsi sel β (Engin, A. B, 2017).	19
Gambar 12. Patofisiologi Disfungsi Adipokin yang diinduksi obesitas dalam sel adiposa yang berkontribusi terhadap Resistensi Insulin Perifer (Engin, A. B, 2017).	20
Gambar 13. Penyerapan Glukosa oleh Jaringan Otot (Richter, E. A., & Hargreaves, M, 2013)	21
Gambar 14. Dislipidemia Aterogenik dan Metabolisme Perubahan Lipoprotein yang Terkait dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 (Lin, C. F dkk, 2018).	23
Gambar 15. Efek Metabolik dan Molekuler dari Merokok (Bajaj, M, 2018).	24
Gambar 16. Prevalensi Konsumsi Makanan dan Aktivitas Fisik di Tahun 2013 dan 2018 Berdasarkan Hasil Riskesdas (Kemenkes RI, 2020)	26
Gambar 17. Proses Glikolisis (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020)	30
Gambar 18. Glukoneogenesis (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020)	33
Gambar 19. Struktur Lipoprotein (Feingold KR, 2021)	35
Gambar 20. Jalur Eksogen Lipoprotein (Kilomikron) (Feingold KR, 2021)	41
Gambar 21. Jalur Endogen Lipoprotein (VLDL dan LDL) (Feingold KR, 2021)	42
Gambar 22. Lipolisis (Feingold KR, 2021)	44
Gambar 23. Lipogenesis (Feingold KR, 2021)	45
Gambar 24. Homeostasis glukosa: peran insulin, glukagon, amylin, dan GLP-1 (Aronoff, S. L, 2004)	53
Gambar 25. Diagram Regulasi Glukosa (Aronoff, S. L, 2004)	56

Gambar 26. Patofisiologi Prediabetes (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016)	58
Gambar 27. Komplikasi (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016)	76
Gambar 28. Penyebab Kematian Tertinggi di Indonesia Tahun 2014 (Kemenkes RI, 2017)	78
Gambar 29. Prevalensi Nefropati Diabetic	87
Gambar 30. Laju penurunan GFR	88
Gambar 31. Patofisiologi Komplikasi Prediabetes	90
Gambar 32. Perbedaan Komposisi Lemak (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018)	99
Gambar 33. Hipertrigliserid (Hirano, T, 2018)	101



Daftar Tabel

Tabel 1. Kriteria IGT dan IFG	8
Tabel 2. Prevalensi Prediabetes (CDC, 2020)	9
Tabel 3. Proporsi Penduduk Indonesia dengan Faktor Risiko Diabetes 2013 (Kemenkes RI, 2020)	26
Tabel 4. Apolipoprotein (Feingold KR, 2021)	39
Tabel 5. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (ADA, 2019)	60
Tabel 6. Metode FITT latihan fisik untuk individu Prediabetes (PERKENI, 2019)	64
Tabel 7. Klasifikasi pasien kardiovaskular berdasarkan risiko (Carrero, J. J dkk, 2011)	81
Tabel 8. Faktor Risiko Non-Glikemik pada Prediabetes (Perreault L, 2000)	97
Tabel 9. Karakteristik Subjek Penelitian (N=153) Berdasarkan Status Konversi	110
Tabel 10. Uji diagnostik <i>Triglyceride Glucose Index</i> (TyG Index), <i>Visceral Adiposa Index</i> (VAI) dan <i>Lipid Accumulation Product</i> (LAP) Sebagai Uji Diagnostik Non Invasif Untuk Prediksi Konversi Status Prediabetes	113



Prakata

Dengan mengucapkan puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan buku monograf yang berjudul “Prototipe Diagnostik Non-Invasif Untuk Prediksi Konversi Prediabetes Pada Populasi”.

Buku monograf ini merupakan hasil penelitian penulis yang dilakukan di Puskesmas di Kota Palembang pada bulan April 2019 sampai dengan bulan Desember 2020. Buku monograf ini diharapkan bisa menjadi tambahan referensi bagi para akademisi dan masyarakat pada umumnya dalam rangka menambah pengetahuan.

Penulis tentunya menyadari bahwa dalam penulisan buku monograf ini masih banyak kekurangan sehingga saran dan kritik diterima dengan lapang. Terakhir, semoga buku monograf ini memberikan manfaat bagi semua. Aamiin

Palembang, Oktober 2021

Penulis



ABSTRAK

Prediabetes adalah suatu kondisi peningkatan glukosa darah, termasuk gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa yang mendahului timbulnya diabetes mellitus tipe 2. Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Sehingga penelitian ini bertujuan untuk mengetahui prototipe diagnostik non-invasif yang paling akurat untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi.

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain penelitian *prevalence longitudinal study* untuk mengevaluasi nilai diagnostik dari *surrogate marker* resistensi insulin (TyG index, LAP, dan VAI) sebagai prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi. Sampel penelitian diambil secara *purposive sampling* dengan jumlah sampel yang menjadi subjek penelitian sebanyak 153 responden. Analisis data pada penelitian ini menggunakan STATA versi 15.0. Jenis analisis yang dilakukan adalah analisis deskriptif dan analisis ROC.

Hasil penelitian dari uji diagnostik TyG index, LAP, dan VAI sebagai prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes didapatkan bahwa TyG index memiliki sensitivitas sebesar 95,2% dan spesifisitas 92,3% yang berarti paling tinggi dibandingkan dengan VAI dan LAP.

Kata Kunci: Prediabetes, Prototipe Diagnostik, TyG Index, LAP, VAI

ABSTRACT

Prediabetes is a condition of increased blood glucose, including impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance that precedes the onset of type 2 diabetes mellitus. Insulin resistance assessment is an effective strategy that will not only have an impact on preventing the progression of diabetes, but also on cardiovascular disease. So, this study aims to find the most accurate non-invasive diagnostic prototype for prediction of prediabetes conversion in the population.

This study is an analytical study with a Prevalence Longitudinal Study design to evaluate the diagnostic value of insulin resistance surrogate markers (TyG index, LAP, and VAI) as a non-invasive diagnostic prototype for prediction of prediabetes conversion in populations. The research sample was taken by purposive sampling with a total sample of 153 respondents. Data analysis in this study used STATA version 15.0. The type of analysis conducted is descriptive analysis and ROC analysis.

The results of the diagnostic test of TyG index, LAP, and VAI as non-invasive diagnostic prototypes for prediction of prediabetes conversion found that the TyG index has a sensitivity of 95.2% and specificity of 92.3%, which means the highest compared to VAI and LAP

Keywords: Prediabetes, Diagnostic Prototype, TyG Index, LAP, VAI.

BAB
1

PENDAHULUAN

Prediabetes adalah suatu kondisi peningkatan glukosa darah, termasuk gangguan glukosa puasa dan gangguan toleransi glukosa yang mendahului timbulnya diabetes mellitus tipe 2. Meskipun tanpa gejala, prediabetes merupakan faktor risiko independen untuk penyakit kardiovaskular dan jika tidak diintervensi kemungkinan akan konversi menjadi diabetes mellitus tipe 2 (IDF, 2017). Diagnosis dini dan intervensi untuk prediabetes dapat mencegah atau menunda progresivitas penyakit.

Prediabetes adalah "*Golden period*" dalam mencegah dan atau menunda konversi status glukosa menjadi diabetes, tetapi sangat progresif untuk mengalami komplikasi di kemudian hari (Iche dkk, 2017). Periode induksi ini merupakan waktu yang harus menjadi perhatian agar dapat mengembangkan upaya pencegahan yang optimal. Penilaian resistensi insulin merupakan "*Fundamental goal*" dalam penelitian epidemiologi penyakit diabetes karena mempunyai nilai prevensi yang besar. Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Penilaian dampak potensial atas suatu program *skrining* tentu dapat digunakan untuk memperkirakan efek strategi pencegahan dan intervensi (Iche dkk, 2017).

Penilaian resistensi insulin dengan *Hyperinsulinemic Euglycemic Clamp* maupun *Homeostasis Model Assessment Insuline Resistance* (HOMA-IR) di komunitas secara massal

pada negara berkembang seperti Indonesia masih belum praktis dan aplikatif dilaksanakan dengan pertimbangan efisiensi biaya (Iche dkk, 2017). Beberapa novel indeks yang dapat dikembangkan menjadi *marker* potensial untuk menilai resistensi insulin adalah *Triglycerides Glucose Index* (TyG Index), *Lipid Accumulation Product* (LAP), dan *Visceral Adiposity Index* (VAI).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa obesitas *visceral* memiliki peran penting pada terjadinya resistensi insulin pada diabetes mellitus. *Visceral adiposity index* (VAI) merupakan model matematik untuk mengestimasi akumulasi lemak *visceral* dengan menggunakan parameter antropometrik dan laboratorik yaitu dengan menghitung persamaan linear distribusi lemak tubuh dan dikoreksi dengan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) serta trigliserida (Borrueal dkk., 2017; Lee, S-H dkk., 2000). Resistensi insulin disebabkan tidak hanya massa lemak absolut tetapi juga distribusi lemak yang mempengaruhi metabolisme insulin dengan melepaskan *free fatty acid* (Kim HK dkk., 2013, Kahn dkk., 2000). Peningkatan kadar *free fatty acid* dapat menyebabkan resistensi insulin hati, terutama dengan meningkatkan glukoneogenesis yang juga meningkat sebanding dengan lemak *visceral* (Despress JP, 2008).

Selain VAI, *Lipid Accumulation Product* (LAP) juga memiliki potensi sebagai *surrogate marker* yang dapat memprediksi resistensi insulin. LAP dikembangkan dengan mempertimbangkan trigliserida dan *waist circumference* dan telah memiliki korelasi yang kuat dengan adipositas visceral (Mimiran P, Bahadoran Z&Azizi F, 2014). Penelitian terbaru melaporkan bahwa LAP yang tinggi terkait dengan homeostasis glukosa yang abnormal dan resistensi insulin, serta peningkatan alanine aminotransferase, yang menjadi indikator sindroma metabolik pada individu yang tampak

sehat (Mimiran P, Bahadoran Z&Azizi F, 2014; Oh JY, Sung YA&Lee HJ, 2013).

Penelitian terakhir terkait *surrogate marker* resistensi insulin yaitu TyG index menunjukkan bahwa TyG index merupakan *marker* yang memiliki nilai prediksi yang tinggi sebagai *surrogate* resistensi insulin. Mekanisme yang dapat menjelaskan adalah bahwa resistensi insulin terjadi pada postreseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan postreseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel beta, sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial (Krenzt, A.J&Wong N.D, 2007). Peningkatan kadar insulin sebagai kompensasi dari resistensi insulin akan mendorong hati meningkatkan produksi *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL) yang kaya akan trigliserid (Wilcox, Gisela, 2005; McNeal, Catherine & Wilson, Don P, 2008). Selain peningkatan produksi VLDL, peningkatan produksi trigliserida pada resistensi insulin juga terjadi karena lipolisis di adipose yang tidak efektif oleh lipoprotein lipase (Kronenberg, HM dkk, 2008).

Berbagai dukungan teori mendukung temuan penelitian bahwa mekanisme regresivitas dan progresivitas prediabetes erat kaitannya dengan resistensi insulin. Meningkatkan sensitivitas insulin dan atau menjaga fungsi sel menjadi cara yang rasional untuk mencegah konversi prediabetes menjadi diabetes atau kembali menormalkan glukosa darah atau yang disebut dengan regresivitas menjadi normoglikemik. Mekanisme menurun atau meningkatnya sensitivitas insulin sangat erat hubungannya dengan metabolisme glukosa dan lipid.

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, peneliti ingin mengevaluasi nilai diagnostik *surrogate marker* resistensi insulin (TyG index, LAP, dan VAI) sebagai prototipe

diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi. Eksplorasi marker seperti TyG index, LAP, dan VAI yang potensial dan akurat dalam memprediksi konversi prediabetes menjadi diabetes atau regresi prediabetes menjadi normoglikemik sangat dibutuhkan. Di Indonesia, eksplorasi beberapa marker konversi pada subjek prediabetes belum banyak dilakukan. Penelitian ini akan dapat berkontribusi bagi perumusan kebijakan berdasarkan manajemen pencegahan dampak progresivitas prediabetes dengan penemuan prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi yang paling akurat, praktis, dan efisien.

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

A. Prediabetes

Prediabetes didefinisikan sebagai keadaan risiko tinggi akibat kadar glukosa darah lebih tinggi dari normal, tetapi lebih rendah dari ambang batas diagnosis diabetes tipe 2. Prediabetes ditandai oleh tingkat produksi insulin yang rendah dan mulai muncul resistensi insulin, ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin secara efektif. Prediabetes yang biasanya dianggap asimtomatik, mempunyai berbagai istilah lain mencakup hiperglikemia, peningkatan risiko diabetes, *Impaired Fasting Glucose* (IFG), dan *Impaired Glucose Tolerance* (IGT). Definisi prediabetes menurut American Diabetes Association (ADA), 2018 yakni apabila:

1. IGT: Glukosa plasma 2 jam setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) antara 140-199 mg/dl atau,
2. IFG: Glukosa darah puasa antara 100-125 mg/dl atau,
3. HbA1c: 5,7-6,4%.

Menurut World Health Organization (WHO), 2016 kriteria *Intermediate Hyperglycemic* (Prediabetes) adalah jika (WHO, 2006):

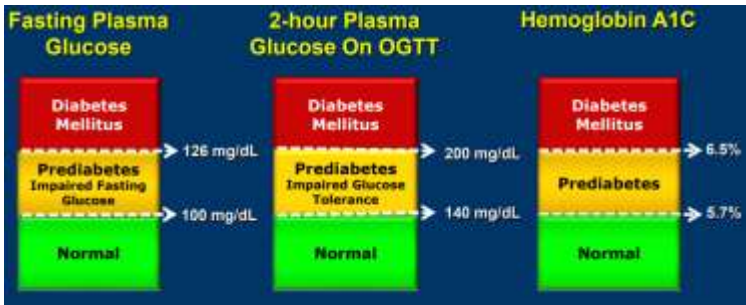
1. IGT: Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dl dan glukosa darah puasa <126 mg/dl
2. IFG: Glukosa plasma 2 jam setelah TTGO <140 mg/dl dan (jika diukur) glukosa darah puasa antara 110-125 mg/dl

Sedangkan menurut International Diabetes Federation (IDF), 2017 peningkatan kadar glukosa darah di atas batas normal dan di bawah ambang diagnostik diabetes memenuhi kriteria untuk *Impaired Glucose Tolerance* (IGT) berdasarkan

TTGO atau *Impaired Fasting Glucose* (IFG). Kondisi ini juga disebut *hiperglikemia intermediate* atau prediabetes (IDF, 2017).

Tabel 1. Kriteria IGT dan IFG

<i>Impaired Glucose Tolerance</i>	<i>Impaired Fasting Glucose</i>
Glukosa puasa darah <7,0 mmol/L (126 mg/dL) dan	Glukosa puasa darah 6,1-6,9 mmol/L (110-125 mg/dL) atau
Glukosa plasma 2-jam setelah TTGO ≥140 - 200 mg/dL	Glukosa plasma 2-jam setelah TTGO <7,8 mmol/L (140 mg/dL)



Gambar 1. Prediabetes

Epidemiologi

Epidemiologi Prediabetes

Prediabetes merupakan masalah kesehatan global berkenaan dengan besarnya risiko perkembangan kondisi menjadi diabetes. Orang dengan prediabetes, akan menjadi diabetes dalam beberapa bulan atau tahun apabila keadaannya tidak ditangani dengan tepat. Data pada tahun 2008 di Amerika Serikat menunjukkan bahwa prevalensi penduduk dengan prediabetes lebih tinggi dibandingkan diabetes, di mana prevalensi diabetes adalah 24,1 juta orang sedangkan prediabetes adalah 57 juta orang atau dikatakan dua kali lipat dari penduduk diabetes (Soewondo, P., & Pramono, L. A, 2011).

Berdasarkan data yang didapat dari *Center of Disease and Prevention* (CDC), diperkirakan sebanyak 88 juta orang dewasa berusia 18 tahun atau lebih memiliki prediabetes pada tahun 2018. Perkembangan prevalensi prediabetes dari tahun 2013-2018 dapat dilihat dalam tabel berikut (CDC, 2020):

Tabel 2. Prevalensi Prediabetes (CDC, 2020)

Karakteristik	Prediabetes 2018 (juta)	Prediabetes 2013-2016 (juta)
Total	88	34,5
Umur (tahun)		
18-44	28.7	824.3
45-64	35.1	41.7
≥65	24.2	46.6
Jenis Kelamin		
Laki-laki	40.9	38
Perempuan	47.1	31.2

International Diabetes Federation (IDF) telah menerbitkan gambaran komprehensif tentang tren prevalensi pradiabetes saat ini dan masa depan berdasarkan IGT pada individu berusia 20-79 tahun. Prevalensi global IGT diperkirakan sebesar 7,3% dari populasi orang dewasa pada tahun 2017, setara dengan 352,1 juta orang. Pada tahun 2045, prevalensinya diperkirakan akan meningkat menjadi 8,3% dari populasi orang dewasa global, setara dengan perkiraan 587 juta orang. Tidak ada perbedaan prevalensi yang signifikan pada pria dan wanita, dan sekitar setengah dari semua individu dengan IGT berusia di bawah 50 tahun (Hostalek, U, 2019).

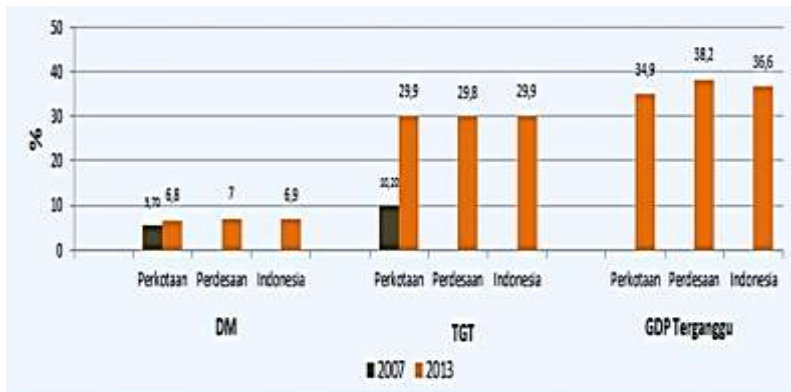


Gambar 2. Prevalensi Diabetes menurut IDF (Hostalek, U, 2019)

Gangguan	Proporsi (%)	Perkiraan Jumlah
DM	6,9	12.191.564
TGT	29,9	52.830.111
GDP Terganggu	36,6	64.668.297

Gambar 3. Jumlah penderita DM, TGT dan GDP Terganggu pada Penduduk Usia ≥15 Tahun di Indonesia Tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014)

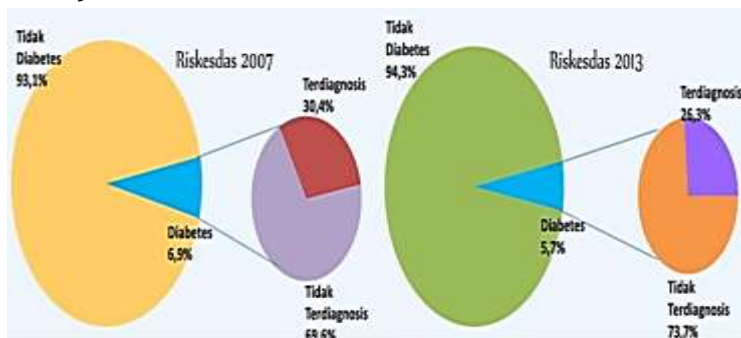
Di Indonesia, survey yang dilakukan di Jakarta pada tahun 2006 menunjukkan bahwa prevalensi prediabetes sebesar 24,91%, yang terdiri dari 17,90% Gangguan Toleransi Glukosa dan Gangguan Glukosa Puasa sebesar 7,01%.



Gambar 4. Proporsi Sebaran Penderita DM, TGT dan GDP Terganggu pada Penduduk Usia ≥ 15 Tahun di Indonesia Tahun 2013

Prediabetes akan berkembang menjadi diabetes tipe 2 (T2DM) pada sekitar 25% subjek dalam 3-5 tahun, dan sebanyak 70% individu dengan pradiabetes akan berkembang menjadi diabetes. Sebagai penyakit kronis, implikasi jangka panjang dari diabetes berkontribusi pada kualitas hidup yang buruk dan sangat meningkatkan pengeluaran perawatan kesehatan (Hostalek, U, 2019).

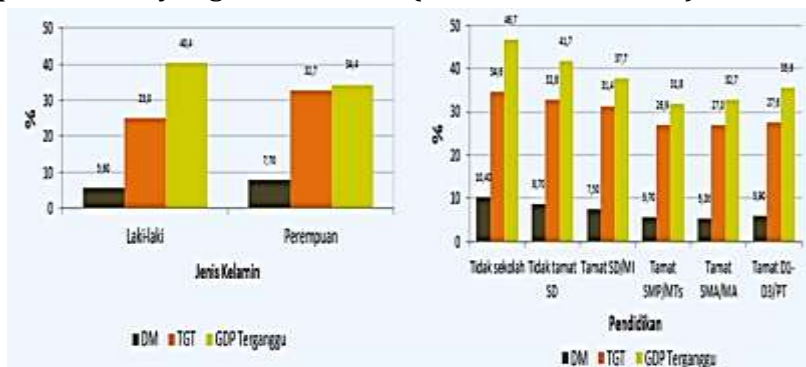
Sementara hasil Riset Kesehatan Dasar pada tahun 2013 menemukan bahwa dari total 12.191.564 penduduk yang terdiagnosis diabetes, sebanyak 69,4% ternyata belum mengetahui bahwa dirinya menderita diabetes (Kemenkes RI, 2014).



Kondisi	Proporsi	Perkiraan Jumlah
Diabetes	6,9% dari 176.689.336 penduduk usia 15 tahun ke atas	12.191.564
Terdiagnosis	30,4% dari 12.191.564 penderita diabetes	3.706.236
Tidak terdiagnosis	69,6% dari 12.191.564 penderita diabetes	8.485.329
Tidak diabetes	93,1% dari 176.689.336 penduduk usia 15 tahun ke atas	164.497.772

Gambar 5. Proporsi Penduduk dengan Diabetes Tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014)

Berdasarkan jenis kelamin, proporsi penderita diabetes dan TGT lebih tinggi terjadi pada perempuan serta lebih banyak terjadi pada kelompok masyarakat dengan tingkat pendidikan yang lebih rendah (Kemenkes RI, 2014).

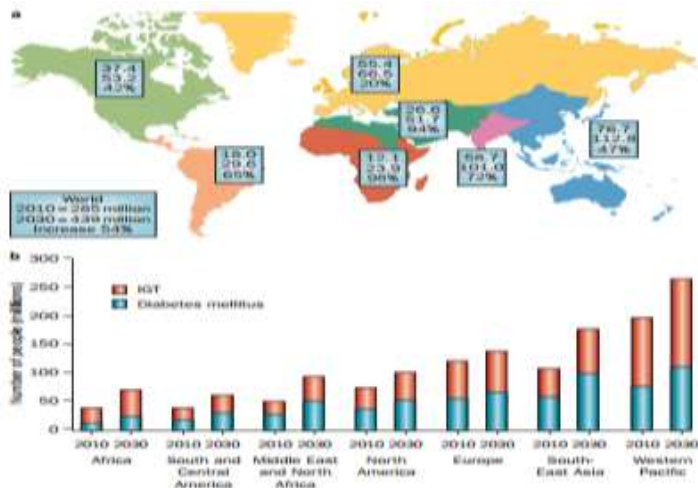


Gambar 6. Proporsi Penduduk dengan Diabetes Menurut Jenis Kelamin dan Pendidikan Tahun 2013 (Kemenkes RI, 2014)

Epidemiologi Diabetes

Diketahui bahwa jumlah penduduk yang mengalami diabetes mellitus meningkat dua kali lipat pada 3 dekade terakhir. Pada tahun 2010 sekitar 285 juta penduduk menderita penyakit diabetes mellitus. Diperkirakan pada 2030 akan terjadi peningkatan jumlah penderita DM hingga 439 juta penduduk global atau 7,7% dari total populasi global

penduduk dewasa yang berusia 20–70 tahun (Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ, 2011).



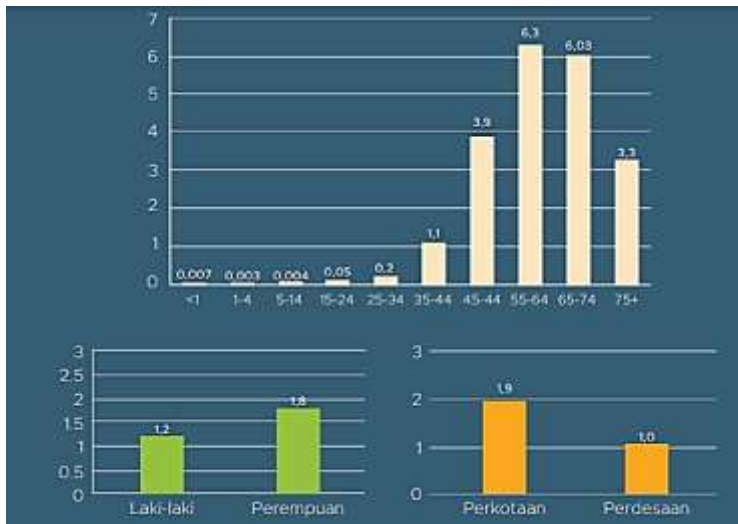
Gambar 7. Epidemiologi Diabetes Melitus Tipe 2 di Dunia (Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ, 2011)

Diperkirakan pada tahun 2030, Indonesia menempati posisi keempat negara dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak di dunia dengan total 21,3 juta penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Peringkat	2000		2030	
	Negara	Jumlah Penderita Diabetes (juta penduduk)	Negara	Jumlah Penderita Diabetes (juta penduduk)
1	India	31,7	India	79,4
2	Cina	20,8	Cina	42,3
3	Amerika Serikat	17,7	Amerika Serikat	30,3
4	Indonesia	8,4	Indonesia	21,3
5	Jepang	6,8	Pakistan	13,9
6	Pakistan	5,2	Brazil	11,3
7	Rusia	4,6	Bangladesh	11,1
8	Brazil	4,6	Jepang	8,9
9	Italia	4,3	Filipina	7,8
10	Bangladesh	3,2	Mesir	6,7

Gambar 8. Estimasi Jumlah Penderita Diabetes Melitus di Sepuluh Besar Negara dengan Penderita Terbanyak penduduk (Kemenkes RI, 2018)

Hasil riset kesehatan dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 menemukan bahwa penderita diabetes terbanyak berada pada rentang usia 55-64 tahun dan 65-74 tahun dengan jenis kelamin perempuan lebih banyak dan domisili perkotaan penduduk (Kemenkes RI, 2018).



Gambar 9. Prevalensi Diabetes Melitus Berdasarkan Kelompok Umur, Jenis Kelamin dan Daerah Domisili Tahun 2018 penduduk (Kemenkes RI, 2018).

Etiologi

Etiologi diabetes melitus didasarkan pada pengklasifikasian diabetes melitus, yakni

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 adalah jenis diabetes yang terjadi akibat destruksi sel β pankreas yang secara absolut menyebabkan defisiensi insulin. Peranan genetika mempengaruhi kerentanan individu terhadap diabetes tipe 1. Risiko terkena diabetes melitus tipe 1 ialah sekitar 10% jika memiliki orang tua, saudara kandung atau anak dengan kondisi tersebut penduduk (Kemenkes RI, 2020).

Penderita diabetes tipe 1 tidak lagi memproduksi insulin apa pun, atau memproduksinya dalam jumlah kecil

sehingga tidak dapat memiliki efek fisiologis yang berguna. Tanpa insulin untuk mengikat reseptor di permukaan sel, GLUT tetap berada di dalam sel dan glukosa tidak dapat berpindah dari darah ke dalam sel, mengakibatkan hiperglikemia (Knight, J., & Nigam, Y, 2017).

2. Diabetes melitus tipe 2 adalah jenis diabetes yang terjadi karena kelainan sekresi insulin yang progresif dan adanya resistensi insulin. Sebanyak 90% dari kasus diabetes ialah diabetes melitus tipe 2.

Terjadinya hiperglikemia pada diabetes tipe 2 dikaitkan dengan beberapa kelainan pada tubuh penderita yang disebut "*Omnious octet*" yaitu (Alexander Kam dkk, 2019):

- a. Sel β pankreas gagal dalam mensekresikan insulin yang cukup sebagai upaya kompensasi akibat terjadinya peningkatan resistensi insulin.
 - b. Hepar mengalami peningkatan produksi glukosa
 - c. Penggunaan glukosa pada otot terganggu sehingga terjadi gangguan kinerja insulin dalam transportasi glukosa
 - d. Sel lemak mengalami peningkatan lipolisis dan penurunan lipogenesis
 - e. Defisiensi GLP-1 dan *incretin effect* pada usus.
 - f. Sintesis glukagon meningkat dalam keadaan puasa diakibatkan oleh kerja sel alpha pankreas.
 - g. Ginjal mengalami peningkatan ekspresi gen SGLT-2 sehingga reabsorpsi glukosa meningkat.
 - h. Peningkatan nafsu makan oleh resistensi insulin.
3. Diabetes melitus tipe lain, yaitu diabetes yang disebabkan oleh beberapa faktor lain
 - a. Kelainan genetik pada fungsi sel β pankreas
Kelainan genetik yang mengakibatkan ketidakmampuan untuk mengubah proinsulin menjadi insulin.

Bentuk diabetes ini sering ditandai dengan timbulnya hiperglikemia pada usia dini (umumnya sebelum usia 25 tahun) yang disebut sebagai diabetes onset maturitas muda (MODY) dan ditandai dengan gangguan sekresi insulin dengan sedikit atau tanpa defek kerja insulin yang diwariskan dalam pola dominan autosomal (ADA, 2019).

b. Penyakit eksokrin pankreas

Pankreatitis, trauma, infeksi, pankreatektomi, dan karsinoma pankreas ialah proses yang secara difus melukai pankreas dan dapat menyebabkan diabetes karena merusak sel- β dan mengganggu sekresi insulin (ADA, 2019).

c. Akibat penggunaan obat atau bahan kimia lainnya

Banyak obat dapat mengganggu sekresi insulin. Asam nikotinat dan glukokortikoid merupakan contoh obat yang dapat menginduksi resistensi insulin (ADA, 2019).

4. Diabetes melitus gestasional, yaitu tipe diabetes yang terdiagnosa selama masa kehamilan. Peningkatan produksi hormon-hormon antagonis insulin seperti *progesteron*, *estrogen*, *human placenta lactogen*, dan kortisol terjadi semasa kehamilan sehingga akan meningkatkan resistensi insulin dan peningkatan kadar glukosa darah (Knight, J., & Nigam, Y, 2017).

Faktor Risiko

Prediabetes dapat berkembang menjadi diabetes apabila tidak ditata laksana dengan tepat. Beberapa faktor risiko yang dapat membuat perkembangan penyakit menjadi diabetes melitus antara lain:

1. Obesitas

Pada tahun 2016, lebih dari 1,9 miliar orang dewasa berusia 18 tahun ke atas, mengalami kelebihan berat badan. Dari jumlah tersebut lebih dari 650 juta mengalami obesitas. Terdapat 39% orang dewasa berusia 18 tahun ke atas mengalami kelebihan berat badan pada tahun 2016, dan 13% mengalami obesitas. Lebih dari 340 juta anak dan remaja berusia 5-19 tahun mengalami kelebihan berat badan atau obesitas pada tahun 2016. Pada tahun 2019, diperkirakan 38,2 juta anak di bawah usia 5 tahun mengalami kelebihan berat badan atau obesitas. Hampir setengah dari anak di bawah 5 tahun dengan kelebihan berat badan atau obesitas pada tahun 2019 tinggal di Asia (WHO, 2019).

Penyebab mendasar dari obesitas dan kelebihan berat badan adalah ketidakseimbangan energi antara kalori yang dikonsumsi dan kalori yang dikeluarkan. Terjadi peningkatan asupan makanan padat energi yang tinggi lemak dan gula; dan penurunan aktivitas fisik karena semakin banyak bentuk pekerjaan yang menetap, perubahan moda transportasi, dan peningkatan urbanisasi. Perubahan pola makan dan aktivitas fisik seringkali merupakan hasil dari perubahan lingkungan dan sosial yang terkait dengan pembangunan dan kurangnya kebijakan yang mendukung di sektor-sektor seperti kesehatan, pertanian, transportasi, perencanaan kota, lingkungan, pengolahan makanan, distribusi, pemasaran, dan pendidikan (WHO, 2019).

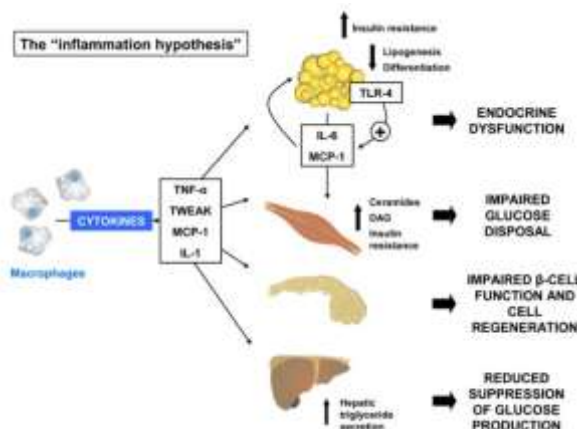
Orang dengan berat badan lebih memiliki risiko lebih besar untuk terkena diabetes. Akumulasi lemak pada orang dengan obesitas mengakibatkan peningkatan asam lemak bebas di dalam tubuh yang mengakibatkan terjadinya resistensi insulin. Asam lemak bebas meng-

akibatkan terjadinya lipotoksitas (Rehman, K., & Akash, M. S. H, 2016).

Lipotoksitas adalah efek merusak yang merupakan hasil dari akumulasi lemak jaringan pada metabolisme glukosa. Peningkatan asam lemak non esensial (NEFA) pada diabetes tipe 2 menyebabkan resistensi insulin otot/hati yang parah dan menghambat sekresi insulin. Peningkatan NEFA plasma mengganggu oksidasi glukosa/sintesis glikogen dan menurunkan transpor/fosforilasi glukosa. Studi molekuler menyatakan bahwa resistensi insulin dapat dikaitkan dengan gangguan translokasi GLUT4 dan menyebabkan gangguan per-sinyalan insulin (Engin, A. B, 2017).

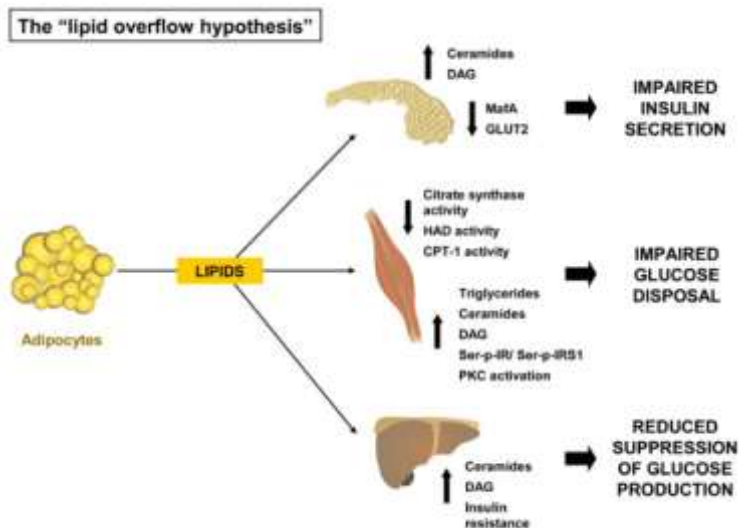
Terdapat tiga hipotesis mengenai hubungan obesitas dan diabetes melitus:

- a. “Hipotesis inflamasi” menegaskan bahwa obesitas ialah sebuah keadaan peradangan kronis. Molekul inflamasi akan dihasilkan dan disebabkan oleh infiltrasi makrofag di jaringan adiposa yang pada akhirnya akan menyebabkan perubahan patologis pada sel dan jaringan sensitif insulin (Engin, A. B, 2017).



Gambar 10. Patofisiologi Peradangan Kronis yang Diinduksi Obesitas dan Resistensi Insulin Perifer (Engin, A. B, 2017).

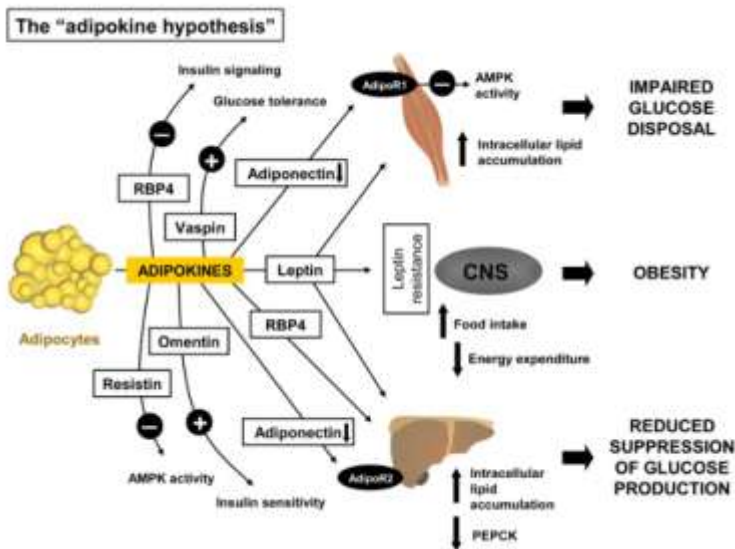
- b. *Lipid overflow hypothesis* atau hipotesis perluasan jaringan adiposa, yakni menyatakan bahwa obesitas dapat mengakibatkan peningkatan simpanan lipid 'ektopik' (lipid yang terakumulasi di luar depot normal, seperti di jaringan organ hati, otot, dan pankreas) karena keterbatasan kapasitas jaringan adiposa untuk menyimpan lemak dengan baik pada subjek obesitas. Komponen lipid dan metabolit tersebut bersifat dan berpotensi berbahaya karena memberikan efek sitotoksik pada sel perifer, termasuk hati dan sel, sehingga mengganggu fungsi, kelangsungan hidup, dan regenerasi (Engin, A. B, 2017).



Gambar 11. Patofisiologi Penyimpanan Lipid Ektopik yang Diinduksi Obesitas yang Menyebabkan Resistensi Insulin Perifer dan Gangguan Fungsi sel β (Engin, A. B, 2017).

- c. Hipotesis adipokin, menyatakan bahwa sel adiposa putih dapat berfungsi sebagai organ endokrin. Perluasan simpanan lemak pada obesitas menyebabkan disfungsi sekresi faktor endokrin, sehingga mengakibatkan gangguan metabolisme jaringan target

insulin dan akhirnya kegagalan sel yang memproduksi insulin (Chadt A, Scherneck S, Joost HG dkk, 2018).



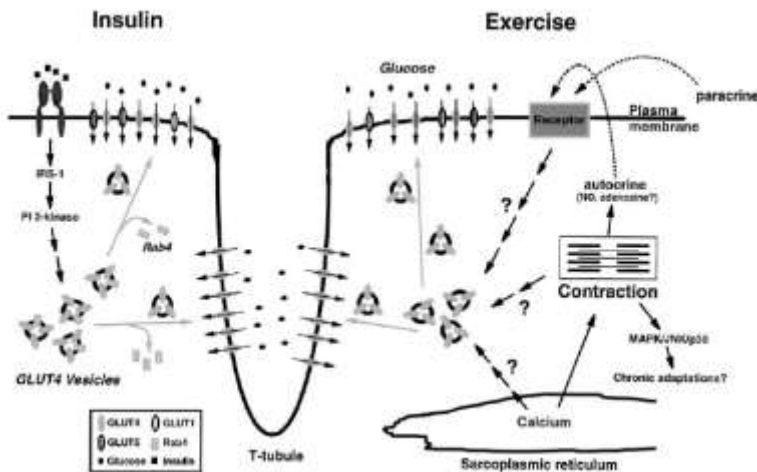
Gambar 12. Patofisiologi Disfungsi Adipokin yang diinduksi obesitas dalam sel adiposa yang berkontribusi terhadap Resistensi Insulin Perifer (Engin, A. B, 2017).

2. Kurang aktivitas fisik

Telah dibuktikan bahwa aktivitas fisik memiliki peranan dalam pengontrolan gula darah di dalam tubuh yang juga berkaitan dengan sensitivitas insulin. Beberapa penelitian juga menyelidiki efek independen dari aktivitas fisik yakni mengurangi risiko *dislipidemia*, hipertensi dan risiko CVD. Aktivitas fisik meningkatkan sensitivitas insulin, kontrol glikemik, dan kejadian obesitas (Richter, E. A., & Hargreaves, M, 2013).

Aktivitas fisik akan menimbulkan suatu kontraksi otot yang berfungsi meningkatkan translokasi transport glukosa. Terjadi peningkatan kadar GLUT4 di membran plasma pada sel serabut otot. GLUT4 ditarik ke membran plasma otot skelet secara mandiri tanpa bantuan insulin

yang menandakan bahwa serapan glukosa ke dalam otot skelet dapat terjadi dengan adanya rangsangan dari kontraksi otot (Richter, E. A., & Hargreaves, M, 2013). Saat terjadi kontraksi otot, terjadi interaksi antara filamen actin dan filament myosin. Pada proses tersebut, terjadi peningkatan konsentrasi ion kalsium yang berfungsi sebagai mediator atau inisiator yang penting dalam transport glukosa melalui rangsangan kontraksi (*contraction-stimulated*). Otot skeletal yang berkontraksi menyebabkan munculnya respon autocrine dan paracrine yang berfungsi membantu mengaktifkan sinyal sel molekul (*cell-signaling molecules*) sehingga terjadilah peningkatan transport glukosa (Richter, E. A., & Hargreaves, M, 2013).



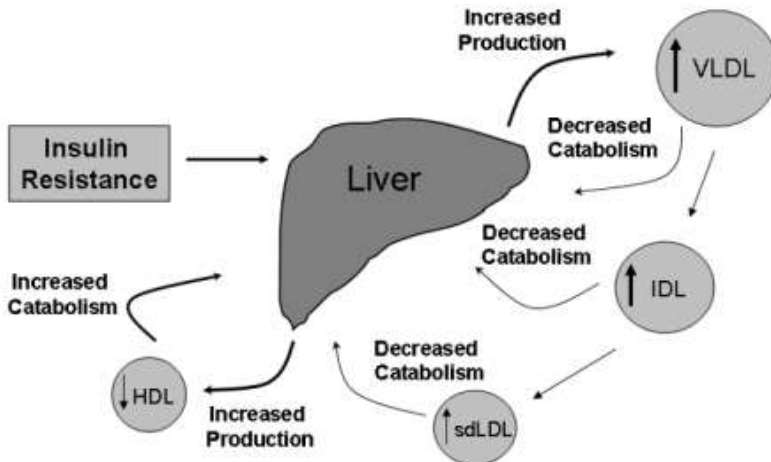
Gambar 13. Penyerapan Glukosa oleh Jaringan Otot (Richter, E. A., & Hargreaves, M, 2013)

3. Dyslipidemia

Menurut perkiraan Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) pada tahun 2008, prevalensi *dislipidemia* di Asia Tenggara (30,3%), dan Pasifik Barat (36,7%), Eropa (53,7%) dan Amerika (47,7%). Menurut statistik WHO, prevalensi dyslipidemia pada orang dewasa berusia 25

tahun di Indonesia adalah sekitar 36% (33,1% untuk pria dan 38,2% untuk wanita). Sebuah penelitian dengan populasi kecil (N 1,013) menunjukkan bahwa prevalensi *dislipidemia* pada semua etnis di Indonesia (didefinisikan sebagai TC > 240 mg/dL) antara 9,0% dan 25%. Menurut statistik WHO, prevalensi *dyslipidemia* pada orang dewasa berusia 25 tahun di Indonesia adalah sekitar 36% (33,1% untuk pria dan 38,2% untuk wanita). Sebuah penelitian dengan populasi kecil (n=1,013) menunjukkan bahwa prevalensi *dislipidemia* pada semua etnis di Indonesia yakni antara 9,0% sampai dengan 25% (Lin, C. F dkk, 2018).

Dislipidemia yang terkait dengan resistensi insulin juga disebut sebagai *dislipidemia aterogenik*. Hal ini ditandai dengan peningkatan sedang kadar trigliserida (TG) yang dibawa dalam partikel lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) yang dibawa dalam partikel HDL kecil. Pada pasien dengan diabetes tipe 2, partikel LDL kecil dan padat, membawa lebih sedikit kolesterol per partikel; oleh karena itu, pada konsentrasi LDL-C tertentu, ada lebih banyak partikel LDL yang ada pada individu dengan diabetes tipe 2. Kondisi tersebut mengakibatkan terjadinya penumpukan LDL di intima pembuluh darah yang akan menyebabkan penyempitan dinding pembuluh darah, akibatnya proses pengangkutan glukosa di dalam tubuh akan terganggu (Chen, G.-Y, 2015).



Gambar 14. Dislipidemia Aterogenik dan Metabolisme Perubahan Lipoprotein yang Terkait dengan Diabetes Mellitus Tipe 2 (Lin, C. F dkk, 2018).

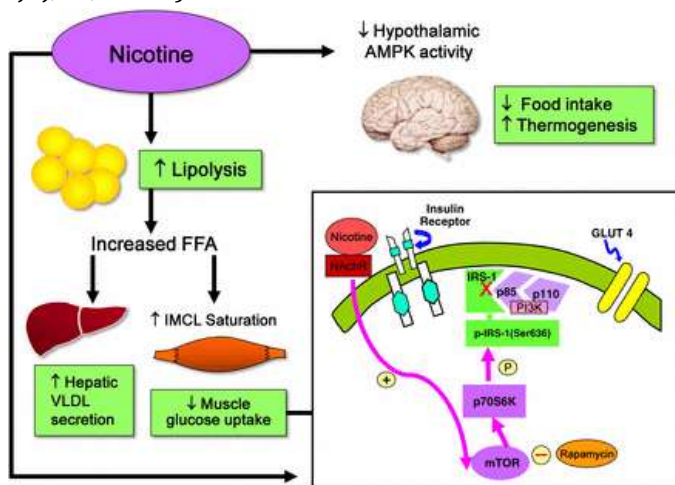
4. Merokok

Merokok (tembakau) lebih banyak terjadi pada pria dewasa daripada wanita dewasa. Prevalensi merokok pada tahun 2015 adalah 16,7% pada pria dewasa dan 13,6% pada wanita dewasa. Prevalensi tertinggi di antara orang dewasa berusia 25-44 tahun (14,8%) dan terendah di antara orang berusia 65 tahun. Merokok (tembakau) tidak hanya umum di kalangan orang dewasa, tetapi juga umum di kalangan remaja. Menurut *The National Survey on Drug Use and Health 2012*, usia rata-rata mulai merokok adalah 15,3 tahun dan kurang dari 1,5% perokok mulai merokok di usia dewasa (setelah usia 26 tahun) (Bajaj, M, 2018).

Bahan kimia dalam rokok menyebabkan kerusakan pada sel-sel tubuh dan dapat mengganggu fungsi normalnya. Hal ini dapat menyebabkan peradangan di seluruh tubuh, yang dapat menurunkan efektivitas insulin. Selain itu, ketika bahan kimia dari asap rokok memenuhi oksigen dalam tubuh, proses ini juga dapat menyebabkan keru-

sakan sel, yang disebut stres oksidatif. Baik stres oksidatif dan peradangan saling terkait dengan peningkatan risiko diabetes. Seorang perokok 30-40% lebih mungkin untuk mengembangkan diabetes tipe 2 daripada bukan perokok (Bajaj, M, 2018).

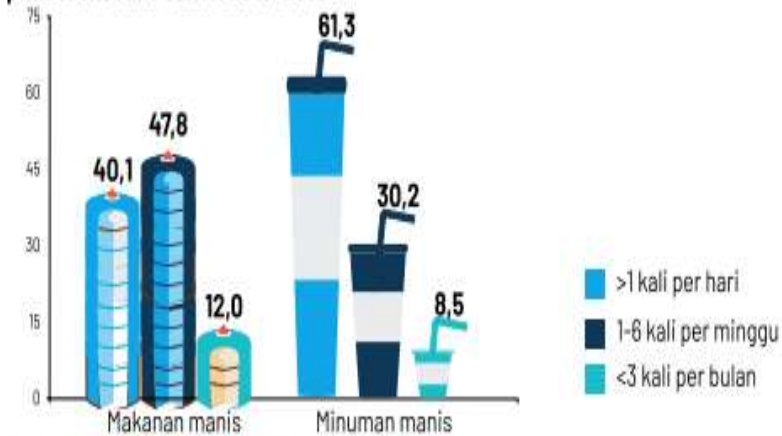
Merokok dapat mempersulit pengelolaan penyakit dan pengaturan kadar insulin karena kadar nikotin yang tinggi dapat mengurangi efektivitas insulin. Nikotin yang terkandung di dalam rokok dapat mengaktifkan reseptor asetilkolin nikotinik $\alpha 1$ di jaringan otot, kemudian akan terjadi peningkatan fosforilasi serin yang berdampak pada terganggunya sinyal insulin, akibatnya terjadi penurunan sensitivitas insulin dan meningkatkan terjadinya resistensi insulin (Kemenkes RI, 2020). Nikotin meningkatkan lipolisis dan meningkatkan pengiriman asam lemak bebas ke hati dan otot rangka. Efek nikotin ini berhubungan dengan peningkatan sekresi VLDL hati dan saturasi lipid intramyocellular (IMCL) serta resistensi insulin perifer (Bajaj, M, 2018).



Gambar 15. Efek Metabolik dan Molekuler dari Merokok (Bajaj, M, 2018).

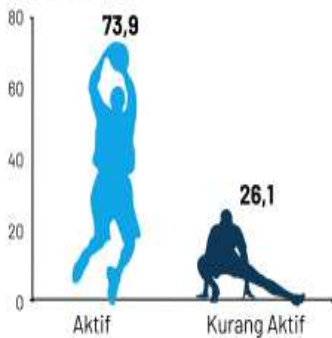
Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, keadaan berat badan lebih, obesitas, aktivitas fisik, hipertensi, dyslipidemia, merokok, serta diet tidak seimbang adalah faktor risiko yang paling sering ditemukan pada penduduk dengan diabetes. Yang ditemukan pada penduduk Indonesia adalah diet yang tidak seimbang yakni pola konsumsi makanan/minuman manis lebih dari 1x/hari, keadaan ini terjadi sebesar 53,1% pada populasi usia 10 tahun ke atas. Diet yang tidak seimbang berupa konsumsi makanan/minuman berlemak lebih dari 1x/hari juga menjadi faktor risiko berkembangnya diabetes, yakni terjadi sebesar 40,7%. Faktor risiko ketiga terbanyak terjadi pada penduduk Indonesia ialah dyslipidemia dengan kadar kolesterol yang tinggi sebesar 35,9% (Kemenkes RI, 2020).

**Prevalensi Konsumsi Makanan dan Minuman Manis (%)
pada Riskesdas Tahun 2013-2018**

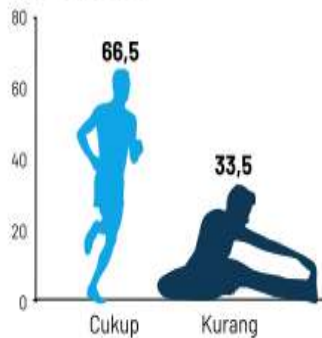


Sumber: Badan Litbangkes, Kementerian Kesehatan RI, 2019

Prevalensi Aktivitas Fisik di Indonesia, Riskesdas 2013



Prevalensi Aktifitas Fisik di Indonesia, Riskesdas 2018



Gambar 16. Prevalensi Konsumsi Makanan dan Aktivitas Fisik di Tahun 2013 dan 2018 Berdasarkan Hasil Riskesdas (Kemenkes RI, 2020)

Tabel 3. Proporsi Penduduk Indonesia dengan Faktor Risiko Diabetes 2013 (Kemenkes RI, 2020)

Faktor Risiko	%	Keterangan
Kegemukan/berat badan lebih		
<5 tahun	11.8	
5-12 tahun	10.8	
13-15 tahun	8.3	
16-18 tahun	5.7	
>18 tahun	11.5	
Laki-laki	10.0	
Perempuan	12.9	
Obesitas		
<5 tahun	NA	
5-12 tahun	8.0	
13-15 tahun	2.5	
16-18 tahun	1.6	
>18 tahun	14.8	
Laki-laki	9.6	
Perempuan	20.0	
Obesitas sentral	26.6	Pada populasi 15 tahun ke atas. Lingkaran perut L di atas 90 cm, P di atas 80cm
Laki-laki	11.3	
Perempuan	42.1	

Aktifitas fisik kurang aktif	26.1	Pada populasi 10 tahun ke atas
Hipertensi	25.8	Pada populasi 18 tahun ke atas
Dislipidemia Kolesterol borderline dan tinggi HDL rendah LDL tinggi Trigliserida tinggi	35.9 22.9 15.9 11.9	Pada populasi 15 tahun ke atas
Diet tidak seimbang Mengkonsumsi makanan/minuman manis >1x/hari Mengkonsumsi makanan/minuman asin >1x/hari Mengkonsumsi makanan/minuman berlemak >1x/hari	53.1 26.2 40.7	Pada populasi 10 tahun ke atas
Merokok setiap hari	24.3	Pada populasi 10 tahun ke atas

Fisiologi Metabolisme Karbohidrat dan Lemak di Dalam Tubuh

Metabolisme Karbohidrat

Karbohidrat adalah makronutrien dalam makanan manusia, selain protein dan lemak. Karbohidrat memegang peranan penting dalam tubuh manusia. Karbohidrat bertindak sebagai sumber energi, membantu mengontrol glukosa darah dan metabolisme insulin, berpartisipasi dalam metabolisme kolesterol dan trigliserida, dan membantu fermentasi (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020). Struktur karbohidrat terbagi atas monosakarida, disakarida, oligosakarida dan polisakarida (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

Karbohidrat terdiri atas beberapa jenis, mulai dari karbohidrat sederhana sampai dengan karbohidrat kompleks. Penjelasan mengenai jenis-jenis karbohidrat adalah sebagai berikut (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

1. Karbohidrat Sederhana

Karbohidrat sederhana terdiri atas satu atau dua gula (monosakarida atau disakarida) digabungkan dalam struktur kimia sederhana. Karbohidrat sederhana mudah dicerna dan digunakan untuk energi, sehingga dapat menyebabkan peningkatan cepat gula darah (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020). Contoh karbohidrat sederhana: fruktosa, laktosa, maltosa, sukrosa, glukosa, galaktosa, ribose

Karbohidrat sederhana dapat kita temukan pada makanan seperti permen, minuman berkarbonasi, sirup jagung, jus buah, madu (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020)

2. Karbohidrat Kompleks

Karbohidrat kompleks adalah karbohidrat yang terdiri atas tiga atau lebih gula (oligosakarida atau polisakarida). Berbeda halnya dengan karbohidrat sederhana, karbohidrat kompleks membutuhkan waktu lebih lama untuk dicerna sehingga memiliki efek peningkatan gula darah yang bertahap. Contoh karbohidrat kompleks: selobiosa, rutinulosa, amilosa, selulosa, dekstrin. Karbohidrat kompleks dapat kita temukan pada beberapa makanan yakni apel, brokoli, lentil, bayam, biji-bijian utuh, beras merah (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

3. Pati

Pati adalah jenis karbohidrat kompleks dengan sejumlah besar molekul glukosa. Tumbuhan menghasilkan polisakarida ini. Pati dapat ditemukan pada beberapa

tumbuhan seperti kentang, buncis, pasta, dan gandum (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

4. Serat

Serat adalah jenis karbohidrat kompleks yang tidak dapat dicerna yang mendorong pertumbuhan bakteri yang sehat di usus besar dan bertindak sebagai agen pengempur, mengurangi buang air besar. Komponen utamanya meliputi selulosa, hemiselulosa, dan pectin (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

5. Karbohidrat larut dan tidak larut

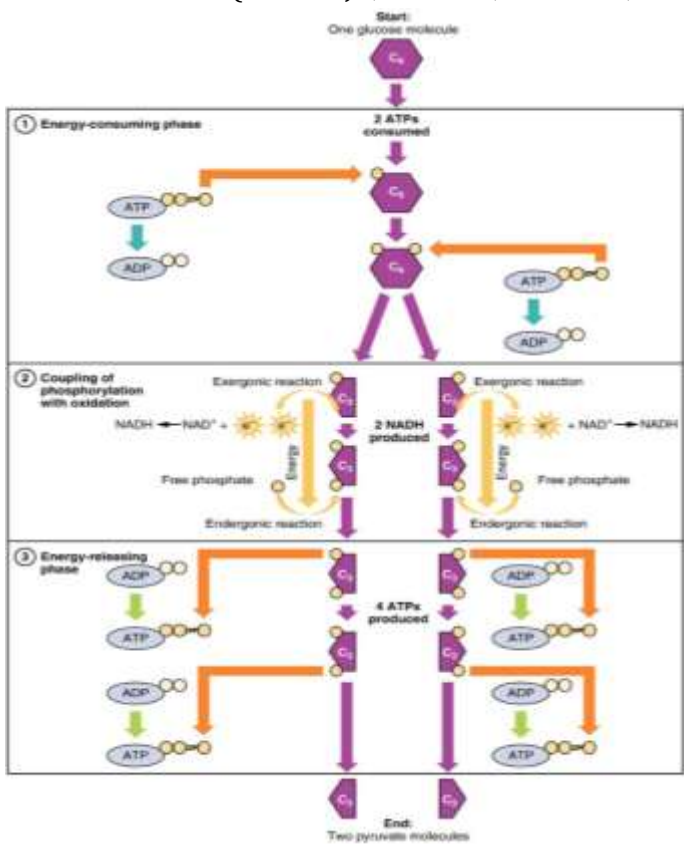
Karbohidrat mudah larut, berfungsi membantu menurunkan kadar kolesterol dan LDL darah dan mengumpulkan kadar glukosa darah postprandial. Karbohidrat tidak larut adalah jenis karbohidrat yang menyerap air di usus. Dengan konsumsi karbohidrat tidak larut, dapat membantu keteraturan buang air besar dan penurunan risiko diverticulosis (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

Glikolisis

Monosakarida diangkut melintasi dinding usus kecil dan masuk ke sistem peredaran darah, yang mengangkutnya ke hati. Di hati, hepatosit meneruskan glukosa melalui sistem peredaran darah atau menyimpan kelebihan glukosa sebagai glikogen. Sel-sel dalam tubuh mengambil glukosa yang bersirkulasi sebagai respons terhadap insulin dan, melalui serangkaian reaksi yang disebut glikolisis, mentransfer sebagian energi dalam glukosa ke ADP untuk membentuk ATP. Langkah terakhir dalam glikolisis menghasilkan produk piruvat (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

Glikolisis dimulai dengan fosforilasi glukosa oleh heksokinase untuk membentuk glukosa-6-fosfat. Di bawah aksi fosfofruktokinase, glukosa-6-fosfat diubah menjadi

fruktosa-6-fosfat. Gula dengan struktur enam karbon ini dipecah untuk membentuk dua molekul tiga karbon terfosforilasi, gliseraldehida-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat, yang keduanya diubah menjadi gliseraldehida-3-fosfat. Gliseraldehida-3-fosfat selanjutnya difosforilasi membentuk molekul tiga-karbon 1,3-bifosfogliserat. Dalam serangkaian reaksi yang mengarah ke piruvat, dua gugus fosfat kemudian ditransfer ke dua ADP untuk membentuk dua ATP. Sehingga, glikolisis menggunakan dua ATP tetapi menghasilkan empat ATP, dengan perolehan bersih dua ATP dan dua molekul piruvat. Dengan adanya oksigen, piruvat berlanjut ke siklus Krebs (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).



Gambar 17. Proses Glikolisis (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020)

Enzim yang bertanggung jawab untuk reaksi glikolisis ialah (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020):

1. Enzim heksokinase (atau glukokinase, di hati) adalah jenis enzim yang menambahkan molekul fosfat ke substrat (dalam hal ini, glukosa, tetapi bisa juga berlaku untuk molekul lain). Selain itu, juga berfungsi untuk mempertahankan gradien konsentrasi dengan kadar glukosa yang lebih tinggi dalam darah daripada di jaringan.
2. Enzim glukosa-6-fosfat isomerase, berfungsi mengubah glukosa-6-fosfat menjadi fruktosa-6-fosfat.
3. Enzim fosfofruktokinase-1, berfungsi fruktosa-6-fosfat menjadi fruktosa-1-6-bifosfat
4. Aldolase, berfungsi memecah fruktosa-1-6-bifosfat menjadi gliseraldehida-3-fosfat dan dihidroksiaseton fosfat.
5. Enzim triosefosfat isomerase, mengubah dihidroksiaseton fosfat menjadi molekul gliseraldehida-3-fosfat
6. Fosfoglisarat kinase, mengubah 1,3-bifosfoglisarat menjadi 3-fosfoglisarat.
7. Enzim fosfoglisarat mutase, mengubah molekul 3-fosfoglisarat menjadi 2-fosfoglisarat.
8. Enzim enolase, mengubah molekul 2-fosfoglisarat menjadi molekul fosfoenolpiruvat.
9. Piruvat kinase terlibat dalam langkah terakhir glikolisis untuk membuat dua molekul piruvat dan dua molekul ATP.

Glukoneogenesis

Glukoneogenesis adalah sintesis molekul glukosa baru dari piruvat, laktat, gliserol, atau asam amino alanin atau glutamin. Proses ini terjadi terutama di hati selama periode glukosa rendah, yaitu dalam kondisi puasa, kelaparan, dan diet rendah karbohidrat. Ketika konsentrasi glukosa darah

turun di bawah titik tertentu, glukosa baru disintesis oleh hati untuk meningkatkan konsentrasi darah menjadi normal (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

Piruvat adalah bahan awal untuk glukoneogenesis. Pertama, piruvat diubah menjadi oksaloasetat. Oksaloasetat kemudian berfungsi sebagai substrat untuk enzim fosfoenolpiruvat karboksikinase (PEPCK), yang mengubah oksaloasetat menjadi fosfoenolpiruvat (PEP). PEP diubah kembali menjadi 2-fosfoglisarat, yang diubah menjadi 3-fosfoglisarat. Kemudian, 3-fosfoglisarat diubah menjadi 1,3-bifosfoglisarat dan kemudian menjadi gliseraldehida-3-fosfat. Dua molekul gliseraldehida-3-fosfat kemudian bergabung membentuk fruktosa-1-6-bifosfat, yang diubah menjadi fruktosa 6-fosfat dan kemudian menjadi glukosa-6-fosfat. Akhirnya, serangkaian reaksi tersebut menghasilkan glukosa (Holesh JE, Aslam S, Martin A, 2020).

energi serta mensintesis lipid baru dari molekul penyusun yang lebih kecil (Feingold KR, 2021).

Metabolisme lipid dimulai di usus. Trigliserida yang dicerna dipecah menjadi asam lemak dengan rantai yang lebih kecil dan dipecah menjadi molekul monogliserida. Karena lipid, seperti kolesterol dan trigliserida, tidak larut dalam air, lipid ini harus diangkut dengan protein (lipoprotein) dalam sirkulasi. Lipoprotein memainkan peran kunci dalam penyerapan dan pengangkutan lipid makanan oleh usus kecil, dalam pengangkutan lipid dari hati ke jaringan perifer, dan pengangkutan lipid dari jaringan perifer ke hati dan usus (transpor kolesterol terbalik) (Feingold KR, 2021).

Makanan akan mencapai usus kecil, makanan yang dicerna dalam bentuk kimus akan merangsang pelepasan hormon pencernaan yang disebut *cholecystokinin* (CCK). Hormon tersebut dilepaskan oleh sel-sel usus di mukosa usus. Hormon *cholecystokinin* akan merangsang pelepasan lipase pankreas sehingga akan terjadi kontraksi pada kandung empedu. Hasil akhirnya ialah pelepasan garam empedu yang disimpan di dalam usus (Feingold KR, 2021).

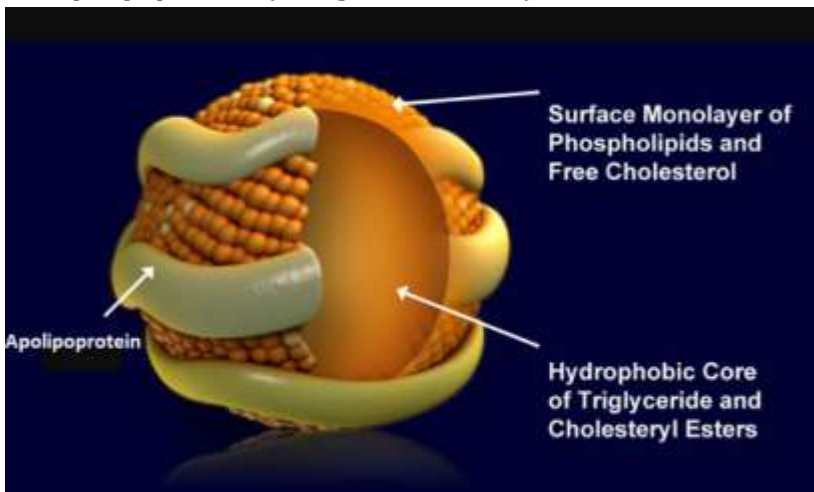
Selanjutnya, lipase pankreas dan garam empedu yang telah dihasilkan tersebut akan memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas. Asam lemak akan berjalan melintasi membran usus. Ketika asam lemak ini telah melewati membran, molekul tersebut akan digabungkan kembali untuk membentuk molekul trigliserida. Di dalam sel usus, trigliserida tersebut akan dikemas bersama dengan molekul kolesterol dalam vesikel fosfolipid yang disebut kilomikron (Feingold KR, 2021).

Metabolisme trigliserida yang dibawa dalam kilomikron menghasilkan penurunan ukuran partikel-partikel ini yang mengarah pada pembentukan sisa kilomikron, yang

diperkaya dengan ester kolesterol dan memperoleh Apo E. Saat partikel-partikel ini mengecil ukuran fosfolipid dan apolipoprotein (Apo A dan C) pada permukaan kilomikron dipindahkan ke lipoprotein lain, terutama HDL. Pemindahan Apo C-II dari kilomikron ke HDL menurunkan kemampuan LPL untuk memecah trigliserida lebih lanjut. Sisa kilomikron ini dibersihkan dari sirkulasi oleh hati (Feingold KR, 2021).

Lipoprotein

Lipoprotein adalah partikel kompleks yang memiliki inti hidrofobik lipid non-polar. Inti hidrofobik ini dikelilingi oleh membran hidrofilik yang terdiri dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan *apolipoprotein*. Lipoprotein plasma dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan *apolipoprotein* (Feingold KR, 2021).



Gambar 19. Struktur Lipoprotein (Feingold KR, 2021)

Lipoprotein plasma dibagi menjadi tujuh kelas berdasarkan ukuran, komposisi lipid, dan apolipoprotein (Feingold KR, 2021)

1. Berdasarkan ukuran dan komposisi lipid

a. Kilomikron

Kilomikron merupakan partikel kaya trigliserida besar yang dihasilkan oleh usus. Kilomikron terlibat dalam pengangkutan trigliserida makanan dan kolesterol ke jaringan perifer dan hati. Kilomikron tersusun atas apolipoprotein AI, A-II, A-IV, AV, B-48, C-II, C-III, dan E. Ukuran kilomikron bervariasi tergantung pada jumlah lemak yang dicerna. Makanan berlemak tinggi menyebabkan pembentukan partikel kilomikron besar karena peningkatan jumlah trigliserida yang diangkut sedangkan dalam keadaan puasa partikel kilomikron kecil membawa penurunan jumlah trigliserida (Feingold KR, 2021).

b. Lipoprotein Kepadatan Sangat Rendah (VLDL)

VLDL diproduksi oleh hati dan kaya akan trigliserida. VLDL tersusun atas apolipoprotein B-100, C-I, C-II, C-III, dan E. Seperti halnya kilomikron, ukuran partikel VLDL dapat bervariasi tergantung pada jumlah trigliserida yang dibawa dalam partikel. Ketika produksi trigliserida di hati meningkat, partikel VLDL yang disekresikan menjadi besar. Namun, partikel VLDL lebih kecil dari kilomikron (Feingold KR, 2021)

c. Lipoprotein Kepadatan Menengah (IDL; Sisa VLDL)

Penghapusan trigliserida dari VLDL oleh otot dan jaringan adiposa menghasilkan pembentukan partikel IDL yang diperkaya dengan kolesterol. Partikel ini mengandung apolipoprotein B-100 dan E. Partikel IDL ini bersifat pro-aterogenik (Feingold KR, 2021)

d. Lipoprotein Kepadatan Rendah (LDL)

LDL berasal dari partikel VLDL dan IDL serta juga diperkaya dengan kolesterol. LDL membawa sebagian besar kolesterol yang ada dalam sirkulasi.

Apolipoprotein yang dominan adalah B-100 dan setiap partikel LDL mengandung satu molekul Apo B-100 (Feingold KR, 2021).

e. Lipoprotein Kepadatan Tinggi (HDL)

HDL memainkan peran penting dalam transportasi kolesterol dari jaringan perifer ke hati. HDL memiliki sifat anti-oksidan, anti-inflamasi, anti-trombotik, dan anti-apoptosis, yang juga dapat berkontribusi pada kemampuannya untuk menghambat aterosklerosis. Partikel HDL diperkaya dengan kolesterol dan fosfolipid. Apolipoprotein A-I, A-II, A-IV, C-I, C-II, C-III, dan E terkandung di dalam HDL (Feingold KR, 2021).

2. Berdasarkan apolipoprotein

a. Apolipoprotein A-I

Apolipoprotein A-I disintesis di hati dan usus dan merupakan protein struktural utama HDL yang mencakup sekitar 70% protein HDL. Apo A-I adalah aktivator lesitin: kolesterol asiltransferase (LCAT) yakni enzim yang berfungsi mengubah kolesterol bebas menjadi ester kolesterol. Tingkat Apo A-I yang tinggi dihubungkan dengan penurunan risiko aterosklerosis (Feingold KR, 2021).

b. Apolipoprotein A-II

Apolipoprotein A-II disintesis di hati dan merupakan protein kedua terbanyak pada HDL yang mencakup sekitar 20% protein HDL. Peran Apo A-II dalam metabolisme lipid tidak jelas. Apo A-II adalah prediktor kuat risiko CVD (Feingold KR, 2021).

c. Apolipoprotein A-IV

Apolipoprotein A-IV disintesis di usus selama penyerapan lemak. Apo A-IV dikaitkan dengan kilomikron dan lipoprotein densitas tinggi, peran Apo A-IV

berhubungan sebagai pengatur asupan makanan (Feingold KR, 2021).

d. Apolipoprotein A-V

Apolipoprotein A-V disintesis di hati dan berhubungan dengan lipoprotein kaya trigliserida (Feingold KR, 2021).

e. Apolipoprotein B-48

Apolipoprotein B-48 disintesis di usus dan merupakan protein struktural utama dari kilomikron dan sisa kilomikron. Terdapat satu molekul apo B-48 per partikel kilomikron Apo B-48 tidak dikenali oleh reseptor LDL (Feingold KR, 2021).

f. Apolipoprotein B-100

Apolipoprotein B-100 disintesis di hati dan merupakan komponen struktural utama dari VLDL, IDL, dan LDL. Ada satu molekul Apo B-100 per VLDL, IDL, dan partikel LDL. Kadar Apo B-100 yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko aterosklerosis (Feingold KR, 2021).

g. Apolipoprotein C

Apolipoprotein C disintesis terutama di hati seta ditemukan dalam kilomikron, VLDL, dan HDL. Terdapat 2 apolipoprotein C yaitu apolipoproteinn C-II dan C-III. Apo C-II adalah co-faktor untuk lipoprotein lipase (LPL), berfungsi dalam hidrolisis trigliserida. Apo C-III adalah penghambat LPL dan berperan dalam menghambat interaksi lipoprotein kaya trigliserida dengan reseptornya (Feingold KR, 2021).

h. Apolipoprotein E (10)

Apolipoprotein E disintesis di banyak jaringan tetapi hati dan usus merupakan sumber utama Apo E. Ada tiga varian genetik umum dari Apo E (Apo E2, E3, dan E4). Apo E3 dan E4 adalah ligan untuk reseptor LDL

sedangkan Apo E2 kurang dikenali oleh reseptor LDL (Feingold KR, 2021).

Secara ringkas, fungsi masing-masing apolipoprotein disajikan dalam tabel berikut ini:

Tabel 4. Apolipoprotein (Feingold KR, 2021)

Apolipoprotein	Asosiasi Lipoprotein	Fungsi
Apo A-I	HDL, Kilomikron	Aktivasi kolesterol asiltransferase (LCAT)
Apo A-II	HDL, Kilomikron	Aktivasi lipase hepatic
Apo A-IV	HDL, Kilomikron	Belum diketahui
Apo A-V	HDL, VLDL, Kilomikron	Mempromosikan lipolisis TG yang dimediasi LPL
Apo B-48	Kilomikron	Protein structural kilomikron
Apo B-100	VLDL, IDL, LDL	Protein structural, Ligan untuk reseptor LDL
Apo C-I	HDL, VLDL, Kilomikron	Aktivasi kolesterol asiltransferase (LCAT)
Apo C-II	HDL, VLDL, Kilomikron	Kofaktor LPL
Apo E	IDL, LDL, Kilomikron	Ligan untuk LDL reseptor

Lipoprotein yang memiliki peran kunci dalam penyerapan dan pengangkutan lipid makanan bekerja dengan bantuan beberapa hormon selama menjalankan fungsi metabolisme. Hormone-hormon yang berperan tersebut antara lain:

1. Lipoprotein Lipase (LPL)

Insulin merangsang ekspresi LPL, suatu enzim yang disintesis di otot, jantung, dan jaringan adiposa, kemudian

disekresikan dan melekat pada endotel kapiler darah yang berdekatan, berfungsi menghidrolisis trigliserida menjadi asam lemak sehingga dapat diambil oleh sel. Enzim ini membutuhkan Apo C-II, Apo A-V sebagai kofaktor. Sementara Apo C-III dan Apo A-II menghambat aktivitas LPL. Aktivitas LPL berkurang pada pasien dengan diabetes yang tidak terkontrol, yang dapat mengganggu metabolisme lipoprotein kaya trigliserida yang menyebabkan hipertrigliserid (Feingold KR, 2021)

2. Lipase Hati dan Endotel

Lipase hati memediasi hidrolisis trigliserida dan fosfolipid dalam IDL dan LDL yang mengarah ke partikel yang lebih kecil. Selain itu juga memediasi hidrolisis trigliserida dan fosfolipid dalam HDL sehingga menghasilkan partikel HDL yang lebih kecil (Feingold KR, 2021).

3. Lesitin: Kolesterol Asiltransferase (LCAT)

LCAT mengkatalisis sintesis ester kolesterol dalam HDL dengan memfasilitasi transfer asam lemak. Terjadi transfer kolesterol dari permukaan partikel HDL (kolesterol bebas) ke inti partikel HDL (ester kolesterol) (Feingold KR, 2021).

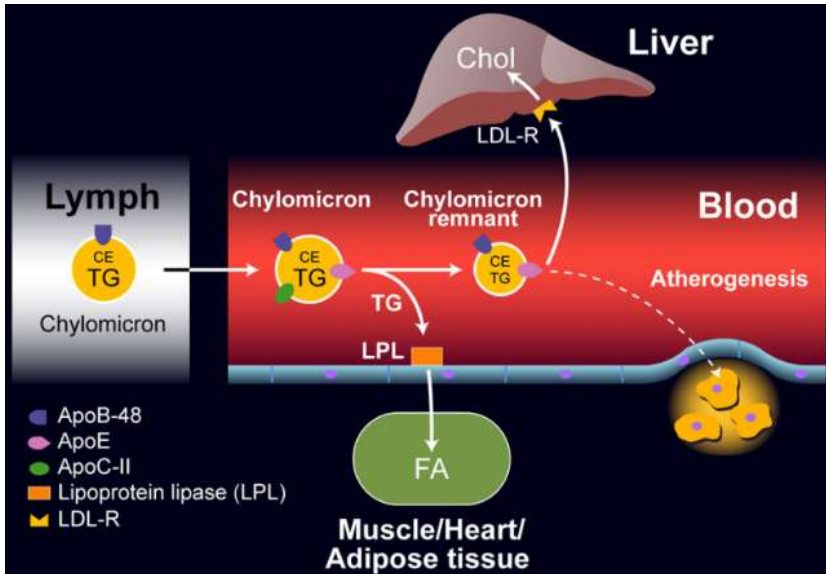
4. Protein Transfer Kolesterol Ester (CETP)

Berfungsi memediasi transfer ester kolesterol dari HDL ke VLDL, kilomikron, dan LDL dan transfer trigliserida dari VLDL dan kilomikron ke HDL. Penghambatan aktivitas CETP menyebabkan peningkatan kolesterol HDL dan penurunan kolesterol LDL (Feingold KR, 2021).

Jalur Eksogen Lipoprotein (Kilomikron)

Jalur lipoprotein eksogen (kilomikron) menghasilkan transfer asam lemak makanan yang efisien ke otot dan jaringan adiposa untuk pemanfaatan dan penyimpanan energi. Kolesterol dikirim ke hati, sehingga dapat digunakan

untuk pembentukan VLDL, asam empedu, atau disekresikan kembali ke usus melalui sekresi ke dalam empedu (Feingold KR, 2021).



Gambar 20. Jalur Eksogen Lipoprotein (Kilomikron) (Feingold KR, 2021)

Jalur Endogen Lipoprotein (VLDL dan LDL)

Jalur lipoprotein endogen memfasilitasi pergerakan trigliserida yang disintesis di hati ke otot dan jaringan adiposa. Selain itu, juga menyediakan jalur untuk pengangkutan kolesterol dari hati ke jaringan perifer (Feingold KR, 2021). Partikel VLDL diangkut ke jaringan perifer di mana trigliserida dihidrolisis oleh LPL dan asam lemak dilepaskan. Penghapusan trigliserida dari VLDL menghasilkan pembentukan sisa-sisa VLDL (*Intermediate Density Lipoprotein* (IDL)). Trigliserida yang tersisa dalam partikel IDL dihidrolisis oleh lipase hati yang menyebabkan penurunan lebih lanjut dalam kandungan trigliserida dan apolipoprotein yang dapat dipindahkan pada pembentukan LDL (Feingold KR, 2021).

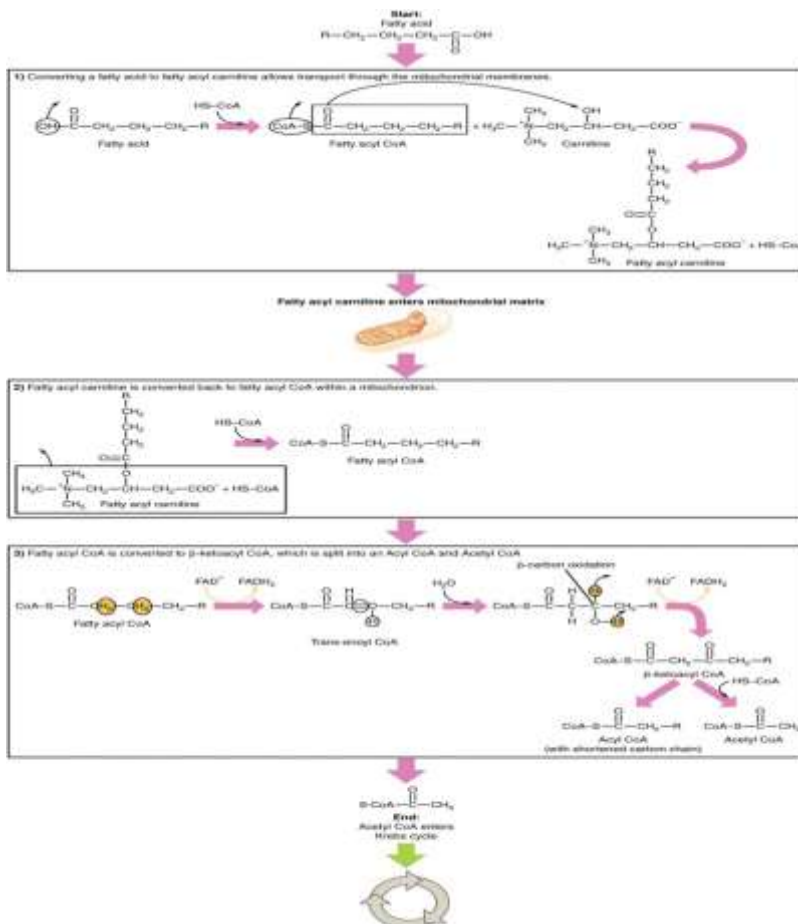
langsung memasuki jalur glikolisis sebagai DHAP. Ketika kadar glukosa rendah, trigliserida dapat diubah menjadi molekul asetil KoA dan digunakan untuk menghasilkan ATP melalui respirasi aerobik. Asetil KoA yang baru terbentuk akan memasuki siklus Krebs dan digunakan untuk menghasilkan ATP dengan cara yang sama seperti asetil KoA yang berasal dari piruvat (Feingold KR, 2021).

Lipogenesis

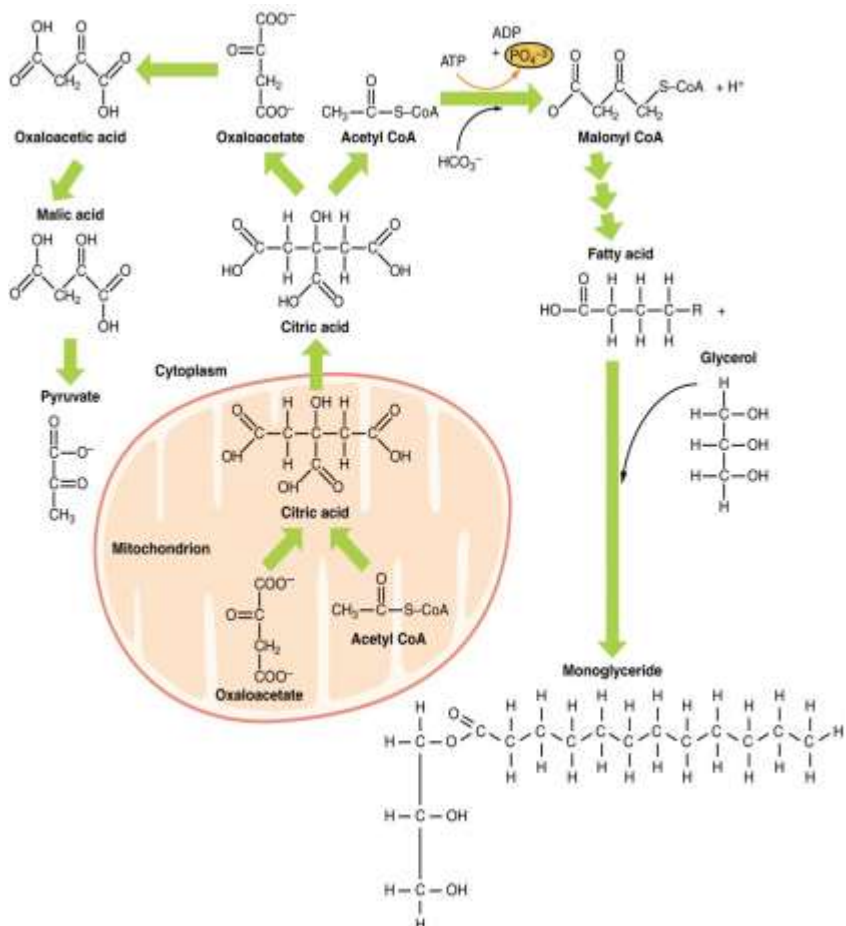
Ketika kadar glukosa tinggi, kelebihan asetil KoA yang dihasilkan oleh glikolisis dapat diubah menjadi asam lemak, trigliserida, kolesterol, steroid, dan garam empedu. Proses ini, yang disebut lipogenesis, menciptakan lipid (lemak) dari asetil CoA dan berlangsung di sitoplasma adiposit (sel lemak) dan hepatosit (sel hati) (Feingold KR, 2021).

Lipogenesis dimulai dengan asetil KoA dan dilanjutkan dengan penambahan dua atom karbon dari asetil KoA lain, proses ini menggunakan ATP. Meskipun lipogenesis terjadi di sitoplasma, asetil KoA yang diperlukan dibuat di mitokondria dan tidak dapat diangkut melintasi membran mitokondria. Untuk mengatasi masalah ini, piruvat diubah menjadi oksaloasetat dan asetil KoA (Feingold KR, 2021)

Oksaloasetat dan asetil KoA bergabung membentuk sitrat, yang dapat melintasi membran mitokondria dan memasuki sitoplasma. Di sitoplasma, sitrat diubah kembali menjadi oksaloasetat dan asetil KoA. Oksaloasetat diubah menjadi malat dan kemudian menjadi piruvat. Piruvat melintasi membran mitokondria untuk menunggu siklus lipogenesis berikutnya (Feingold KR, 2021).



Gambar 22. Lipolisis (Feingold KR, 2021)



Gambar 23. Lipogenesis (Feingold KR, 2021)

Kadar kolesterol dan trigliserida yang abnormal dalam darah seringkali disebabkan oleh perakitan, pemecahan, atau pengangkutan partikel lipoprotein yang tidak biasa. Peningkatan kadar lipoprotein plasma disebut hiperlipoproteinemia, sedangkan penurunan kadar lipoprotein plasma disebut hipolipoproteinemia. Hiperlipoproteinemia terkait dengan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang lebih besar. Peningkatan konsentrasi kolesterol total dan LDL plasma dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit jantung koroner dan peningkatan trigliserida

plasma. Peningkatan VLDL terkait dengan prevalensi yang lebih besar dari penyakit jantung aterosklerotik. Namun, peningkatan kadar kolesterol HDL dapat melindungi terhadap penyakit jantung aterosklerotik, karena kemampuannya untuk mencegah akumulasi kolesterol yang berlebihan dalam tubuh (Ahmed S, Shah P, Ahmed O, 2021)

Beberapa gangguan terkait kadar lipid dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Hipertrigliseridemi, yakni tingginya kadar trigliserida dalam darah.

Hipetrigliseridemia dapat terjadi karena hal berikut (Ahmed S, Shah P, Ahmed O, 2021):

- a. Hipertrigliseridemia familial, yakni gangguan yang menurun dan bersifat autosomal dominan yang menyebabkan peningkatan kadar VLDL dalam plasma
 - b. Hiperlipidemia gabungan familial yakni gangguan autosomal dominan, yang ditandai dengan sintesis berlebihan apolipoprotein B
 - c. Defisiensi lipoprotein lipase kongenital yakni gangguan resesif autosomal, yang mengakibatkan aktivitas lipoprotein lipase rendah atau tidak ada sama sekali; biasanya, kilomikron menumpuk dalam darah dan xanthomas erupsi berkembang
 - d. Defisiensi apoprotein CII, yakni gangguan resesif autosomal, ditandai dengan kurangnya apoprotein CII,
 - e. Disbetalipoproteinemia familial yakni gangguan di mana terdapat defek pada apolipoprotein E
2. Hiperkolesterolemia adalah suatu kelainan di mana terdapat kadar kolesterol yang tinggi dalam darah.

Beberapa kondisi yang menyebabkan hiperkolesterolemia (Ahmed S, Shah P, Ahmed O, 2021):

- a. Hiperkolesterolemia poligenik yakni gangguan yang disebabkan oleh gen yang terlibat yang meningkatkan konsentrasi LDL dalam plasma
 - b. Hiperkolesterolemia familial yakni gangguan pada gen untuk reseptor LDL, sehingga pembuangan LDL dari plasma kurang efektif. Gangguan ini bersifat autosomal dominan
 - c. Hiperlipidemia gabungan familial
 - d. Hyperalphalipoproteinemia yakni peningkatan kadar HDL dalam plasma.
3. Hipolipoproteinemia adalah gangguan pada tingkat lipid yang relatif rendah. Hipolipoproteinemia disebabkan oleh beberapa hal (Ahmed S, Shah P, Ahmed O, 2021):
 - a. Hypoalphalipoproteinemia yakni penurunan kadar kolesterol HDL
 - b. Abetalipoproteinemia yakni defisiensi apoprotein B dan ditandai dengan kurangnya kilomikron, LDL, dan VLDL dalam darah.
 4. Dislipoproteinemia yakni gangguan pada struktur lipoprotein yang abnormal. Salah satu penyebab gangguan ini adalah defisiensi LCAT (*Lecithin-Cholesterol Acyltransferase*) yang menyebabkan kolesterol yang tidak teresterifikasi terakumulasi dalam plasma dan jaringan (Ahmed S, Shah P, Ahmed O, 2021).

Penyakit lebih lanjut termasuk penyakit penyimpanan lipid, atau lipidoses. Gangguan ini disebabkan karena tidak adanya atau gangguan enzim untuk memetabolisme lipid atau cacat dalam fungsinya enzim (Ahmed S, Shah P, Ahmed O, 2021).

Metabolisme Lipid pada Resistensi Insulin

Hiperinsulinemia dan obesitas sentral yang biasanya menyertai resistensi insulin diperkirakan menyebabkan

kelebihan produksi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL). Partikel VLDL sangat kompleks, mengandung sejumlah apoprotein dan trigliserida (Howard, B. V, 2000).

Beberapa aspek metabolisme diubah ketika seseorang dalam keadaan resistensi insulin yang dianggap menyebabkan kelebihan produksi VLDL (Howard, B. V, 2000):

1. Peningkatan asam lemak bebas dan kadar glukosa yang mengatur keluaran VLDL dari hati
2. Peningkatan kadar trigliserida dalam hati yang menghambat degradasi apoprotein B dan mengakibatkan peningkatan perakitan dan sekresi VLDL.
3. Kadar lipoprotein lipase menurun, sehingga dapat terjadi gangguan kaskade metabolisme lipoprotein normal dan mengakibatkan penurunan pembersihan VLDL.

Hasil akhir dari proses ini adalah lebih banyak partikel kaya trigliserida, lebih sedikit partikel HDL, dan peningkatan LDL

1. Penurunan HDL

Potensi aterogenik mengakibatkan penurunan kadar HDL. Beberapa hal lainnya yang kemungkinan terlibat dalam mekanisme penurunan HDL pada resistensi insulin meliputi (Howard, B. V, 2000):

- a. gangguan lipolisis VLDL, yang menghabiskan HDL dengan menghambat transfer apoprotein dan fosfolipid dari lipoprotein kaya trigliserida ke kompartemen HDL;
- b. pertukaran antara kolesterol ester dalam HDL dan trigliserida dalam VLDL;
- c. peningkatan aktivitas lipase hati, yang memfasilitasi pembersihan HDL;
- d. perubahan fungsi hati, yang menghambat produksi Apo AI (apoprotein utama HDL) dan/atau sekresi hati dari HDL yang baru lahir.

2. Peningkatan LDL

Dalam keadaan resisten insulin, komposisi LDL berubah. Sebagian besar LDL kecil dan padat adalah komponen utama ketiga dari dislipidemia resistensi insulin. Peningkatan LDL dimediasi oleh 2 mekanisme (Howard, B. V, 2000):

- a. Pertukaran antara ester kolesterol dalam LDL dan trigliserida dalam VLDL, yang memperkaya LDL dengan trigliserida; lipolisis kemudian menghabiskan trigliserida, meninggalkan partikel LDL yang lebih kecil
- b. Perubahan metabolisme VLDL yakni VLDL yang berubah menghasilkan produksi partikel LDL yang lebih kecil, lebih padat, dan mengandung kolesterol.

Fisiologi Metabolisme Glukosa di Dalam Tubuh

Dalam keadaan normal puasa singkat (10-14 jam) semalaman, sebagian besar glukosa diproduksi oleh hati, dengan ginjal memberikan kontribusi kecil. Di dalam hati, glukosa keduanya disintesis dan diambil. Pada pria dan wanita sehat non diabetes dengan toleransi glukosa normal (NGT) dan pada individu dengan gangguan glukosa puasa (IFG, glukosa puasa antara 110–126 mg/dL [6.11–7,00 mmol/L]) dan kadar glukosa 2 jam kurang dari 200 mg/dL (<11,1 mmol/L pada tes toleransi glukosa oral standar [OGTT]) atau toleransi glukosa terganggu (IGT, glukosa puasa <126 mg/dL [<7,0 mmol/L]) (Ferrannini, E., Gastaldelli, A., & Iozzo, 2011)

1. Kontrol Hormonal Glukosa

Di dalam tubuh, salah satu mekanisme pengaturan konsentrasi glukosa ialah melalui peranan hormone. Hormon-hormon yang terlibat yakni (Ferrannini, E., Gastaldelli, A., & Iozzo, 2011):

- a. Somatotropin (hormon pertumbuhan), merupakan hormon yang diproduksi oleh kelenjar hipofisis anterior.
- b. Adrenalin (epinefrin): diproduksi oleh kelenjar adrenal (medula). Kemampuan hormon adrenalin "fight-or-flight" untuk meningkatkan kadar glukosa plasma dengan merangsang glukoneogenesis hati sebagian dimediasi oleh glukagon, hormon hiperglikemik utama tubuh. Hormon adrenalin memiliki peranan untuk meningkatkan glukosa darah dan sebagai pemasok energi ekstra ke otot ketika tubuh bersiap untuk aktivitas (Hamilton, A. dkk, 2018)
- c. Kortisol: diproduksi oleh kelenjar adrenal (korteks). Kortisol meningkatkan ketersediaan glukosa darah ke otak. Kortisol bekerja pada hati, otot, jaringan adiposa, dan pankreas (Thau L, Gandhi J, Sharma S, 2021).
 - 1) Di hati, kadar kortisol yang tinggi meningkatkan glukoneogenesis dan menurunkan sintesis glikogen. Glukoneogenesis adalah jalur metabolisme yang menghasilkan produksi glukosa dari asam amino glukogenik, laktat, atau gliserol 3-fosfat yang ditemukan dalam trigliserid (Thau L, Gandhi J, Sharma S, 2021).
 - 2) Otot memiliki suplai glikogen internal yang berfungsi merespon perubahan kebutuhan ATP dengan cepat. Dengan adanya kortisol, sel otot menurunkan pengambilan dan konsumsi glukosa dan meningkatkan degradasi protein, glukoneogenesis berlangsung dengan asam amino glukogenik (Thau L, Gandhi J, Sharma S, 2021).
 - 3) Di jaringan adiposa, kortisol meningkatkan lipolisis. Lipolisis adalah proses katabolik yang menghasilkan pelepasan gliserol dan asam lemak bebas. Asam

lemak bebas ini dapat digunakan dalam oksidasi dan sebagai sumber energi untuk sel lain karena mereka terus memproduksi glukosa (Thau L, Gandhi J, Sharma S, 2021).

- 4) Kortisol bekerja pada pankreas untuk menurunkan insulin dan meningkatkan glukagon (Thau L, Gandhi J, Sharma S, 2021).

α - Cell Pankreas:

Glukagon: diproduksi oleh sel alfa pankreas saat kadar glukosa darah turun, juga berfungsi meningkatkan dan mempertahankan glukosa darah antara waktu makan utama dan selama tidur (Guyton AC, Hall JE, 2006).

Glukagon bekerja terutama di hati, serta menimbulkan berbagai efek pada metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein di dalam tubuh. Efek hormon glukagon dalam proses metabolisme yakni (Guyton AC, Hall JE, 2006):

- a. Glukagon menciptakan efek hiperglikemik melalui proses penurunan sintesis glikogen, peningkatan glikogenolisis serta merangsang glukoneogenesis.
- b. Glukagon meningkatkan pembentukan keton (ketogenesis) di hati. Selain itu, juga mendorong perubahan asam lemak menjadi badan keton.
- c. Glukagon menghambat sintesa protein dan meningkatkan penguraian protein di hati.

β -Cell Pankreas:

- a. Insulin: hormon sel pankreas yang diketahui dapat menurunkan konsentrasi glukosa darah. Insulin adalah hormon anabolik yang disekresikan sebagai respons terhadap peningkatan glukosa darah dan asam amino setelah konsumsi makanan. Insulin disekresikan jika

konsentrasi glukosa darah $\geq 3,3$ mmol/l (Aronoff, S. L, 2004).

Insulin membantu mengontrol glukosa postprandial dalam tiga cara (Aronoff, S. L, 2004):

- 1) Insulin memberi sinyal pada sel-sel jaringan perifer yang sensitif terhadap insulin, terutama otot rangka, untuk meningkatkan pengambilan glukosa.
- 2) Insulin bekerja pada hati untuk merangsang glikogenesis. Akhirnya, insulin secara bersamaan menghambat sekresi glukagon dari sel pankreas, sehingga memberi sinyal kepada hati untuk berhenti memproduksi glukosa melalui glikogenolisis dan glukoneogenesis.

Setelah makan, sekresi insulin terjadi dalam dua fase (Aronoff, S. L, 2004):

- 1) Pelepasan cepat awal insulin, diikuti oleh peningkatan sintesis insulin
- 2) Pelepasan sebagai respons terhadap glukosa darah

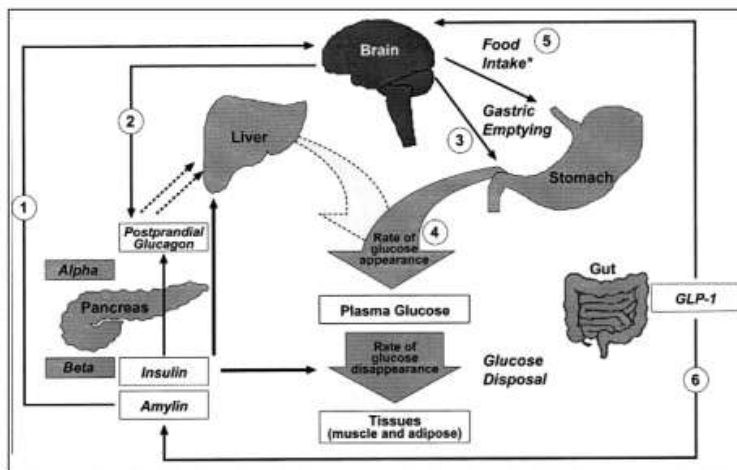
Pelepasan insulin jangka panjang terjadi jika konsentrasi glukosa tetap tinggi. Faktor-faktor lain merangsang sekresi insulin adalah peningkatan konsentrasi plasma dari beberapa asam amino yakni (Aronoff, S. L, 2004):

- 1) peningkatan konsentrasi plasma dari beberapa asam amino, terutama arginin, leusin, dan lisin;
 - 2) GLP-1 dan GIP dilepaskan dari usus setelah makan;
 - 3) stimulasi parasimpatis melalui saraf vagus.
- b. Amylin: hormon neuroendokrin yang disekresikan bersama insulin oleh sel pankreas sebagai respons terhadap rangsangan nutrisi. Amylin menekan sekresi glukagon postprandial, sehingga menurunkan keluaran

glukosa hepatic yang distimulasi glukagon setelah konsumsi nutrisi. Amylin bekerja untuk mengatur laju kemunculan glukosa dari sumber endogen (berasal dari hati) dan eksogen (berasal dari makanan), dan insulin mengatur laju hilangnya glukosa. (Aronoff, S. L, 2004)

L-Cell Intestine:

- a. GLP-1: hormon incretin yang merangsang sekresi insulin yang secara signifikan berkurang setelah makan pada orang dengan diabetes tipe 2 atau gangguan toleransi glukosa. GLP-1 merangsang sekresi insulin ketika konsentrasi glukosa plasma tinggi tetapi tidak ketika konsentrasi glukosa plasma mendekati atau turun di bawah kisaran normal (Aronoff, S. L, 2004)
- b. GIP: hormon incretin yang berfungsi merangsang sekresi insulin dan mengatur metabolisme lemak, tetapi tidak menghambat sekresi glukagon atau pengosongan lambung. Tingkat GIP normal atau sedikit meningkat pada orang dengan diabetes tipe 2 (Aronoff, S. L, 2004)



Gambar 24. Homeostasis glukosa: peran insulin, glukagon, amylin, dan GLP-1 (Aronoff, S. L, 2004)

2. Regulasi Glukosa

Konsentrasi glukosa plasma adalah fungsi dari laju glukosa yang memasuki sirkulasi (penampakan glukosa) yang diseimbangkan dengan laju pelepasan glukosa dari sirkulasi (penghilangan glukosa). Glukosa yang beredar berasal dari tiga sumber (Aronoff, S. L, 2004):

- a. Penyerapan usus selama keadaan makan
- b. Glikogenolisis
- c. Glukoneogenesis

Penentu utama seberapa cepat glukosa muncul dalam sirkulasi selama keadaan makan adalah laju pengosongan lambung (Aronoff, S. L, 2004).

Sumber lain dari glukosa yang berasal dari proses hepatik (Aronoff, S. L, 2004):

- a. Glikogenolisis
- b. Pemecahan glikogen
- c. Bentuk penyimpanan glukosa yang terpolimerisasi
- d. Glukoneogenesis
- e. Pembentukan glukosa terutama dari laktat dan asam amino selama keadaan puasa.

Keadaan Puasa

Glikogenolisis dan glukoneogenesis sebagian berada di bawah kendali glukagon, hormon yang diproduksi di sel-sel pankreas. Selama 8-12 jam pertama puasa, glikogenolisis adalah mekanisme utama di mana glukosa tersedia. Selama periode puasa yang lebih lama, glukosa, yang diproduksi oleh glukoneogenesis, dilepaskan dari hati. Dalam keadaan puasa, glukosa meninggalkan sirkulasi dengan kecepatan konstan. Untuk mengimbangi hilangnya glukosa, produksi glukosa endogen diperlukan. Satu-satunya sumber produksi glukosa endogen adalah

hati. Glukoneogenesis ginjal berkontribusi secara substansial pada kumpulan glukosa sistemik hanya selama periode kelaparan yang ekstrem (Aronoff, S. L, 2004).

Keadaan setelah Makan

Dalam keadaan segera setelah makan, pemindahan glukosa ke otot rangka dan jaringan adiposa didorong terutama oleh insulin. Pada saat yang sama, produksi glukosa endogen ditekan oleh (Aronoff, S. L, 2004):

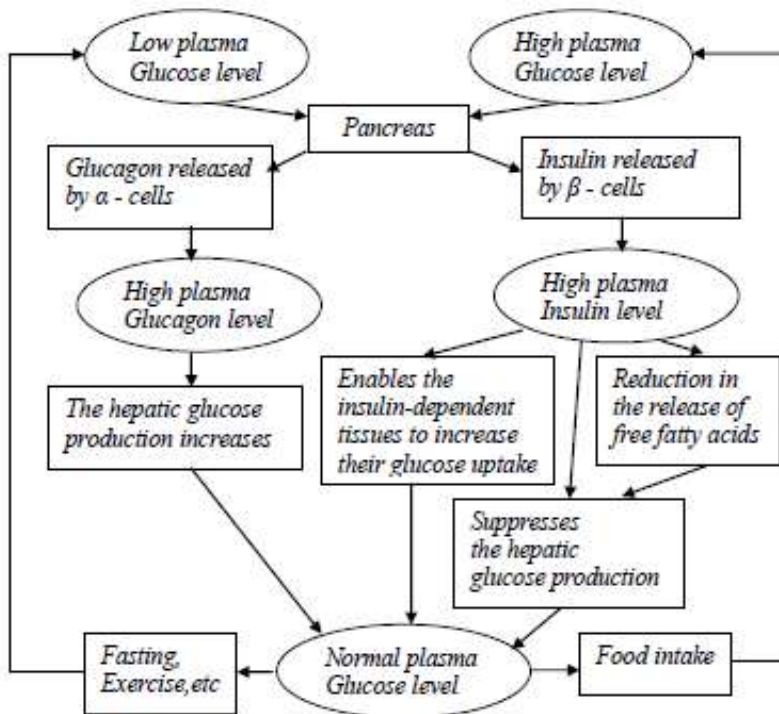
- a. Aksi langsung insulin, yang dikirim melalui vena portal, di hati
- b. Efek parakrin atau komunikasi langsung di dalam pankreas, diantara α dan β sel yang berfungsi dalam supresi glukagon.

Keadaan Gula Darah Tinggi

Saat kadar gula darah di dalam tubuh tinggi, pankreas akan mensekresi lebih banyak insulin. Peningkatan konsentrasi insulin akan diimbangi dengan penurunan konsentrasi glukagon. Bersamaan dengan hal tersebut, terjadi peningkatan penyerapan glukosa serta penurunan produksi glukosa yang akan membawa pada kondisi keseimbangan konsentrasi glukosa darah (Aronoff, S. L, 2004).

Keadaan Gula Darah Rendah

Saat kadar gula darah di dalam tubuh rendah, pankreas akan mensekresi glukagon lebih banyak sehingga terjadi hambatan sekresi insulin. Hal ini akan membuat peningkatan produksi glukosa dan penurunan serapan glukosa, hasil akhirnya ialah terjadi peningkatan konsentrasi glukosa darah (Aronoff, S. L, 2004)



Gambar 25. Diagram Regulasi Glukosa (Aronoff, S. L, 2004)

3. Penyerapan Glukosa

Penyerapan glukosa ke dalam sel memerlukan sebuah transport glukosa yakni *Glucose Transporter* (GLUT). GLUT merupakan sebuah protein spesifik yang bertugas sebagai transport glukosa melalui rangsangan insulin. Selain itu, proses transport glukosa oleh GLUT ini juga dipengaruhi oleh kontraksi otot skeletal. Terdapat dua macam GLUT yakni GLUT-1 dan GLUT-2 (Aronoff, S. L, 2004).

GLUT1 kadarnya lebih sedikit dalam otot sedangkan GLUT4 mempunyai kadar yang lebih banyak. GLUT-4 mengalami translokasi dari membran intraseluler dan struktur vesicel ke membran plasma dan T-tubule. Translokasi ini dibantu oleh Phosphatidylinositol 3-kinase

(PI 3-kinase). Adanya rangsangan dari insulin akan membantu proses fosforilasi pada insulin dan reseptor insulin receptor substrate-1 (IRS-1) (Aronoff, S. L, 2004).

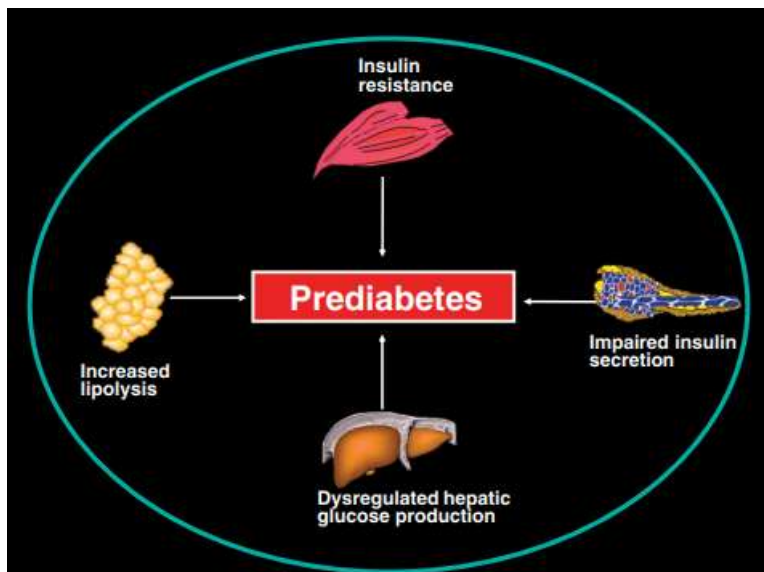
Patofisiologi

Prediabetes dikaitkan dengan perubahan sensitivitas insulin, fungsi sel pankreas, sitokin inflamasi, respons inkretin, dan produksi glukosa hepatis (HGP). Resistensi insulin mendahului perkembangan diabetes selama beberapa tahun dan terbukti pada individu dengan IFG atau IGT (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016).

Proses patofisiologi lain yang terkait dengan diabetes melitus tipe 2 yang mungkin dimulai selama fase prediabetes yakni adiposipati, peningkatan lipolisis, peradangan kronis tingkat rendah, dan disregulasi HGP (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016):

1. Peningkatan lipolisis; peningkatan yang dihasilkan dalam asam lemak bebas (FFA) yang bersirkulasi lebih lanjut memperburuk resistensi insulin di otot dan jaringan hati. Peningkatan FFA mengganggu pengambilan glukosa perifer dan meningkatkan produksi glukosa hepatis.
2. Beberapa penelitian telah melaporkan bahwa peningkatan kadar sitokin inflamasi, seperti protein C-reaktif sensitivitas tinggi (hsCRP) dan tumor necrosis factor- α dikaitkan dengan peningkatan risiko progresi dari normoglikemia menjadi prediabetes. Sedangkan adiponektin, suatu sitokin dengan efek kardiometabolik dan anti-inflamasi yang menguntungkan, lebih sedikit pada subjek dengan prediabetes dibandingkan dengan kontrol yang sehat, dan kadarnya semakin menurun selama perkembangan menjadi diabetes melitus tipe 2.
3. HGP meningkat pada prediabetes. Sel- α pankreas berfungsi mensintesis glukagon dalam keadaan puasa. Sel

α pankreas akan mengalami peningkatan dan akan menyebabkan peningkatan *Hepatic glucose production* (HGP) basal dibanding orang normal



Gambar 26. Patofisiologi Prediabetes
(Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016)

Resistensi Insulin

Resistensi insulin ialah sebuah kondisi umum yang kerap dijumpai pada orang-orang yang memiliki berat badan lebih atau obesitas. Pada orang dengan berat badan berlebih, sel otot tidak bekerja optimal. Hal ini mengakibatkan produksi insulin juga minimal. Selanjutnya, hati akan memaksa produksi insulin lebih di pankreas. Sebagai akibatnya, dalam beberapa waktu akan terjadi kegagalan atau tidak adekuatnya sel beta pankreas dalam mengkompensasi peningkatan resistensi insulin.

Kemudian, akan terjadi peningkatan kadar glukosa darah dan berlanjut menjadi suatu kondisi hiperglikemia

kronik yang akan semakin progresif dan berkembang menjadi diabetes (Alexander Kam dkk, 2011).

Beberapa faktor yang terlibat dalam patogenesis resistensi insulin antara lain (Alexander Kam dkk, 2011):

1. Perubahan pada protein kinase B
2. Mutasi protein *Insulin Receptor Substrate* (IRS)
3. Peningkatan fosforilasi serin dari protein IRS, Phosphatidylinositol 3 Kinase (PI3 Kinase)
4. Protein kinase C
5. Mekanisme molekuler dari inhibisi transkripsi gen IR (*Insulin Receptor*)

Penilaian pada Kasus Risiko Tinggi Diabetes

Menurut *American Diabetes Association* (ADA) bersama dengan *European Association for the Study of Diabetes* (EASD), penilaian faktor risiko dapat sebaiknya di lakukan pada kelompok dengan risiko tinggi yaitu (Perreault L, 2020):

1. Anak-anak berusia >10 tahun atau yang telah melewati masa pubertas dengan tinggi badan >85%, dengan satu atau lebih faktor risiko yaitu memiliki riwayat keluarga dengan diabetes, memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, hipertensi atau dalam masa penggunaan obat antihipertensi, nilai kolesterol HDL <35 mg/dl dan/atau konsentrasi trigliserida >250 mg/dl, memiliki sindrom ovarium polikistik, inaktivitas fisik (aktivitas aerobik <90 menit/minggu), dan obesitas berat.
2. Orang dewasa yang tidak hamil >45 tahun tanpa faktor risiko
3. Orang dewasa dari segala usia yang kelebihan berat badan (BMI>25 kg/m²) dan memiliki satu atau lebih faktor risiko

Tes skrining yang dilakukan harus A1c, glukosa puasa, atau glukosa 2 jam, dan diulang setidaknya pada interval 3

tahun bagi mereka dengan hasil skrining normal sebelumnya dan sekali setahun pada mereka yang didiagnosis dengan pradiabetes (PERKENI, 2015).

Tabel 5. Kadar Tes Laboratorium Darah untuk Diagnosis Diabetes dan Prediabetes (ADA, 2019)

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 jam setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	≥6.5	≥126	≥200
Prediabetes	5.7-6.4	100-125	140-199
Normal	<5.7	<100	<140

Prediabetes apabila tidak ditangani dengan segera akan menyebabkan terjadinya diabetes. Diabetes melitu tipe 2 dapat ditegakkan dengan kriteria diagnosis sebagai berikut (PERKENI, 2015):

1. Terdapat gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥200mg/dL
2. Gejala kalsik DM + glukosa plasma puasa ≥126 mg/dL. Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya dalam 8 jam
3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥200mg/dL.

Pemeriksaan penunjang yakni kadar gula darah direkomendasikan pada interval waktu tertentu pada beberapa kelompok, yakni (Perreault L, 2020).

Kelompok Risiko Tinggi Dewasa tanpa Keluhan DM

1. Kelompok dengan Indeks Massa Tubuh Tinggi (≥23 kg/m²) disertai satu atau lebih kondisi yakni (Perreault L, 2020):
 - a. Terdapat faktor keturunan diabetes dalam keluarga (*first degree*)

- b. Hipertensi dengan tekanan darah ($\geq 140/90$ mmHg) atau sedang mendapat terapi anti hipertensi
 - c. HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida > 250 mg/dL
 - d. Wanita dengan sindrom polikistik ovarium
 - e. Inaktivitas fisik
 - f. Obesitas berat atau acanthosis nigricans
 - g. Pasien prediabetes (HbA1c $\geq 5,7\%$; GDPT atau TGT) harus diperiksa setiap tahun
2. Wanita yang didiagnosis DM gestasional harus menjalani pemeriksaan rutin seumur hidup minimal 3 kali dalam setahun
 3. Usia > 45 tahun tanpa faktor risiko di atas
 4. Jika hasil normal maka pemeriksaan diulang minimal setiap 3 tahun

Kelompok Anak-anak dan Dewasa Muda tanpa Keluhan DM

1. Riwayat ibu dengan DM atau ibu dengan riwayat diabetes melitus gestasional
2. *First degree* atau *seconde degree relative* DM
3. Kondisi klinis lain yang berkaitan dengan resistensi insulin seperti acanthosis nigricans, hipertensi, dyslipidemia, sindrom polikistik ovarium atau berat badan lahir rendah (Perreault L, 2020)

IFG dan IGT sebagai Kriteria Diagnostik

IFG dan IGT dianggap sebagai faktor risiko untuk perkembangan diabetes dan penyakit kardiovaskular (CVD). Seseorang dengan kadar IGT dan IFG yang terganggu memiliki risiko kematian 5 tahun sebesar 50% -60% (Perreault L, 2020).

Survei Pemeriksaan Kesehatan dan Gizi Nasional di Amerika Serikat, menemukan bahwa sebesar 13,1% mengalami gangguan glukosa puasa (IFG) dan 3,4% memiliki

IGT, dengan prevalensi pradiabetes secara keseluruhan (tidak termasuk HbA1c dalam definisi ini) sebesar 16,1%. Prevalensi pradiabetes adalah sekitar 30% di antara remaja dengan obesitas, dengan 22,7% mengalami gangguan glukosa puasa dan 9,5% mengalami IGT (Perreault L, 2020).

IFG disebabkan oleh beberapa kondisi berikut (Perreault L, 2020):

1. Sensitivitas insulin hepatik berkurang
2. Disfungsi sel beta
3. Massa sel beta yang rendah
4. Perubahan sekresi GLP-1
5. Peningkatan sekresi glukagon yang tidak tepat.

Kadar IFG sebagian besar terkait dengan faktor genetik, merokok dan jenis kelamin laki-laki.

IGT disebabkan oleh beberapa kondisi (Perreault L, 2020):

1. Penurunan sensitivitas insulin perifer
2. Sensitivitas insulin hati mendekati normal
3. Hilangnya fungsi sel beta secara progresif
4. Penurunan sekresi GIP
5. Peningkatan sekresi glukagon yang tidak tepat

Kadar IGT berhubungan dengan aktivitas fisik, pola makan yang tidak sehat dan kelainan yang berhubungan dengan perawakan pendek (Perreault L, 2020). ini lagi

Tata Laksana

Karena prediabetes adalah prekursor diabetes mellitus, patofisiologinya dapat dihubungkan. Hiperglikemia akan menyebabkan produksi dan pelepasan insulin oleh sel beta pankreas. Paparan insulin yang berlebihan untuk jangka waktu yang lama mengurangi respon reseptor insulin yang berfungsi untuk membuka saluran glukosa yang menye-

babkan masuknya glukosa ke dalam sel. Penurunan fungsi reseptor insulin menyebabkan hiperglikemia lebih lanjut yang melanggengkan gangguan metabolisme dan mengarah pada perkembangan tidak hanya diabetes tipe 2 tetapi juga sindrom metabolik. Pada prediabetes, proses ini tidak sampai sejauh diabetes mellitus tetapi merupakan langkah pertama dalam kaskade metabolik yang memiliki konsekuensi yang berpotensi berbahaya jika tidak ditangani secara memadai. Oleh karena itu, sangat penting untuk memulai pengobatan sedini mungkin. Jika pengobatan tidak dimulai atau jika pengobatan tidak memadai, efek buruk pada pembuluh darah besar dan kecil (misalnya arteri dari sistem kardiovaskular atau retina, ginjal, dan saraf) dapat terjadi (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016)

Pilihan utama dalam penatalaksanaan prediabetes adalah perubahan gaya hidup atau yang biasa pendekatan *lifestyle*. Cara ini merupakan penerapan pada penataan dibidang makanan dan minuman serta diiringi oleh aktivitas fisik yang sesuai. Pendekatan *lifestyle* telah teruji sebagai suatu metode pendekatan yang efektif, murah, dan aman dalam upaya menurunkan kadar glukosa darah. Namun, apabila tatalakasana secara non-farmakologis ini gagal maka diperlukan intervensi farmakologis (Perreault L, 2020).

1. Terapi Non-Farmakologis

Tujuan program intervensi gaya hidup meliputi perubahan faktor risiko prediabetes dan diabetes yang dapat dimodifikasi dengan menargetkan obesitas dengan peningkatan aktivitas fisik dan perubahan pola makan (Perreault L, 2020). Dalam studi DPP, setelah 3 tahun masa tindak lanjut, intervensi gaya hidup intensif menyebabkan pengurangan risiko 58%. ILS melibatkan perubahan pola makan dan aktivitas fisik yang bertujuan untuk menghasilkan berat badan (Perreault L, 2020). Penentu

terbesar pengurangan risiko adalah penurunan berat badan. Studi ini menunjukkan bahwa untuk setiap penurunan 1 kg berat badan, risiko terkena diabetes di masa depan berkurang 16%(Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016).

- a. Latihan jasmani secara teratur (3-4 kali seminggu selama 30 menit/ kali).

Aktivitas atau latihan fisik menunjukkan pengurangan risiko menjadi diabetes sebesar 42%. Angka pengurangan risiko semakin meningkat apabila terapi dilanjutkan bersamaan dengan pengendalian asupan nutrisi atau diet yakni menjadi sebesar 58% (PERKENI, 2019).

Tabel 6. Metode FITT latihan fisik untuk individu Prediabetes (PERKENI, 2019)

FITT	Indikator	Latihan Aerobik	Latihan Resistance
Frekuensi	Berapa sering	Minimal 3 kali dalam seminggu. Jarak antara latihan paling lama dua hari	2-3 kali dalam seminggu
Intensitas	Berapa besar	Ringan-sedang (target 40-60% dari VO2 max atau 50-70% dari nadi maksimal) Berat (missal jogging 8-10 km/jam)	Ringan-sedang
Time	Berapa lama	Ringan-sedang (45-60 menit sekitar 150	1-3 set, 1 set sekitar 8-15 repetisi untuk setiap latihan

		menit dalam seminggu) Berat (30-40 menit sekitar 90 menit dalam seminggu)	
Tipe	Bagaimana modelnya	Jalan kaki, jogging, bersepeda, hiking	Sekitar 8 latihan kekuatan

- b. Terapi nutrisi medis berfungsi membantu kontrol gula darah dan membantu pengaturan berat badan. Dianjurkan diet dalam bentuk restriksi kalori, komposisi serat yang tinggi, serta karbohidrat tidak berlebihan (Putra, I. W. A., & Berawi, K. N, 2015).

Individu dengan prediabetes dianjurkan untuk meningkatkan konsumsi pada makanan seperti sayuran, kacang, buah atau jenis makanan lain yang tinggi akan serat. Konsumsi makanan tersebut sedikitnya 14 gram per 1000 kalori. Konsumsi multivitamin atau suplementasi tidak disarankan kecuali terdapat indikasi defisiensi pada vitamin atau mineral tertentu (Putra, I. W. A., & Berawi, K. N, 2015).

Pada penderita diabetes terapi nutrisi sangat diandalkan dalam mengontrol kadar gula darah. Terapi nutrisi pada pasien diabetes tersusun secara sistematis dengan pelaksanaan yang disiplin dan ketat. Adapun terapi nutrisi pada pasien diabetes adalah (Putra, I. W. A., & Berawi, K. N, 2015):

- 1) Jumlah kalori yang dibutuhkan ialah kebutuhan kalori basal yang besarnya 25-30 kalori/kg BB ideal (BBI), ditambah atau dikurangi dengan beberapa faktor koreksi yakni jenis kelamin, umur, aktivitas,

dan berat badan (Ferrannini, E., Gastaldelli, A., & Iozzo, P, 2011)

Perhitungan berat badan ideal dengan rumus Broca (Putra, I. W. A., & Berawi, K. N, 2015):

$$\text{Berat badan ideal} = 90\% \times (\text{TB dalam cm} - 100) \times 1 \text{ kg.}$$

Wanita memiliki kebutuhan kalori sebesar 25 kal/kg BBI sedangkan pria sebesar 30 kal/kg BBI. Untuk usia >40 tahun kebutuhan kalori dikurangi 5%, 60-69 tahun dikurangi 10% dan usia ≥ 70 tahun dikurangi 20%. Pekerjaan dengan aktivitas ringan memerlukan penambahan 20% dari kebutuhan kalori basal, aktivitas fisik sedang yakni penambahan 30% dari kebutuhan kalori basal, aktivitas fisik sangat berat dengan penambahan 50% dari kebutuhan kalori basal. Orang dengan obesitas sebaiknya kebutuhan kalori dikurangi sekitar 20-30% dari kebutuhan kalori basal dan bagi orang dengan *Underweight* kebutuhan kalori sebaiknya ditambah sekitar 20-30% dari kebutuhan kalori basal (Putra, I. W. A., & Berawi, K. N, 2015).

- 2) Selanjutnya kalori total dibagi dalam 3 porsi besar (Putra, I. W. A., & Berawi, K. N, 2015):

Makan pagi (20%),

Makan siang (30%)

Makan sore/malam (25%)

2-3 porsi makanan ringan (10- 15%)

Sisanya, dibagi untuk waktu makan selingan di antara tiga waktu makan utama tersebut.

WHO memberikan rekomendasi terkait diet untuk populasi dan individu, yakni harus mencakup hal-hal berikut (WHO, 2004):

- 1) Mencapai keseimbangan energi dan berat badan yang sehat
 - 2) Batasi asupan energi dari lemak total
 - 3) Menghindari konsumsi dari lemak jenuh ke lemak tak jenuh dan menuju penghapusan asam lemak trans
 - 4) Perbanyak konsumsi buah dan sayur dan kacang-kacangan, biji-bijian dan kacang-kacangan
 - 5) Batasi asupan gula
- c. Modifikasi gaya hidup lain

Modifikasi gaya hidup yang dimaksud ialah yang berkenaan dengan faktor risiko pengembangan diabetes. Salah satu modifikasi faktor risiko adalah menghentikan kebiasaan merokok bagi perokok. Prevalensi perokok di tahun 2018 masih tinggi yakni sekitar 9,3%. Risiko perokok mengembangkan penyakit menjadi diabetes ialah sebesar dua kali lipat. Sehingga program berhenti merokok ataupun pencegahan merokok merupakan salah satu faktor yang penting berkenaan dengan pencegahan dan pengendalian penyakit serta pengembangan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskuloar pada pasien prediabetes dan pasien diabetes (PERKENI, 2019)

2. Terapi Farmakologis

Terapi Farmakologi Prediabetes

Prioritas pemberian terapi farmakologis pada pasien prediabetes ditujukan pada orang-orang dengan risiko tinggi. Adapun yang termasuk kedalam golongan berisiko tinggi ialah (Perreault L, 2020):

- a. Kombinasi IFG, IGT, dan sindroma metabolik (2 diantara 3)
- b. Glisemia yang memburuk
- c. penyakit kardiovaskuler
- d. *Non Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD)
- e. Riwayat diabetes gestasional
- f. *Policystic Ovary Syndrome* (PCOS)

Ciri-ciri obat prediabetes yang ideal (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016):

- a. Efikasi harus sama atau melebihi intervensi gaya hidup (>60% pengurangan risiko diabetes).
- b. Mekanisme tindakan harus mengatasi defek patofisiologis yang mendasari pradiabetes.
- c. Efek obat harus menormalkan metabolisme glukosa.
- d. Obat harus memiliki efek tahan lama yang bertahan lebih lama dari periode paparan.
- e. Obat tidak boleh menyebabkan penambahan berat badan, tetapi harus menyebabkan penurunan berat badan atau netral terhadap berat badan.
- f. Obat harus memiliki toksisitas minimal dan penggunaannya tidak memerlukan pemantauan keamanan.
- g. Obat harus ditoleransi dengan baik, tanpa efek samping yang signifikan.
- h. Biaya eceran obat harus lebih murah daripada obat paling murah untuk pengobatan diabetes.
- i. Obat harus tersedia secara luas untuk semua populasi pasien tanpa memandang status sosial ekonomi

Pengobatan farmakologis pasien dengan prediabetes memerhatikan beberapa aspek yang menjadi faktor risikonya yakni aspek glukosa, aspek lipid serta pengendalian terhadap

hipertensi yang biasanya diasosiasikan dengan keadaan prediabetes (Perreault L, 2020).

1. Aspek glukosa

Metformin dan acarbose telah terbukti menunda progresivitas konversi prediabetes menjadi diabetes. Penggunaan acarbose juga dikatakan efektif untuk menurunkan risiko penyakit kardiovaskuler. Sedangkan beberapa obat seperti thiazolidinedione dan penggunaan incretin atau DPP IV inhibitors dikatakan memiliki dampak yang baik untuk mencegah prospek perkembangan penyakit prediabetes, namun perlu mendapat perhatian khusus dalam pemakaian jangka panjang terkait efek yang akan ditimbulkan (Perreault L, 2020). Meskipun tidak selektif intervensi gaya hidup, terapi obat dengan metformin dan acarbose telah terbukti mencegah perkembangan IGT menjadi diabetes. Dalam Program Pencegahan Diabetes, pengobatan dengan metformin dikaitkan dengan 31 % pengurangan relatif dalam perkembangan diabetes pada pasien dengan IGT. Metformin lebih efektif pada pasien yang lebih muda dengan BMI yang lebih tinggi dan kadar glukosa plasma puasa yang lebih tinggi, dan paling tidak efektif pada pasien yang lebih tua dari 60 tahun (Perreault L, 2020).

American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2020 menerbitkan pedoman klinis tentang cara farmakologis terapi glikemik yakni

- a. Terapi metformin adalah pengobatan farmakologis awal
- b. Jika ada gejala hiperglikemia, atau ketika HbA1c atau kadar glukosa darah sangat tinggi (HbA1c >10% [86 mmol/mol], glukosa darah 16,7 mmol/L [300 mg/dL]), pertimbangkan pengenalan awal insulin

- c. Sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor atau glucagonlike peptide-1 receptor agonis (GLP-1 RA) direkomendasikan kepada pasien dengan diabetes tipe 2 yang telah mengalami penyakit kardiovaskular aterosklerotik (ASCVD), indikator risiko ASCVD tinggi, penyakit ginjal, atau gagal jantung
- d. Penggunaan GLP-1 RA, bila memungkinkan, lebih disukai daripada terapi insulin dalam pengobatan pasien dengan diabetes tipe 2 yang membutuhkan pengurangan glukosa lebih besar daripada yang dapat diberikan oleh agen oral
- e. Evaluasi kembali rejimen pengobatan pasien dan perilaku minum obat setiap 3 sampai 6 bulan.

2. Aspek lipid

Statin direkomendasikan untuk penanganan kolesterol LDL sampai level ≤ 100 mg/dL. Obat ini juga diharapkan dapat membantu menurunkan non kolesterol HDL ≤ 130 mg/dL (or apolipoprotein B ≤ 90 mg/dL) (Perreault L, 2020)

a. Orlistat

Orlistat bekerja dengan menghambat lipase lambung dan pankreas secara reversibel. Lipase ini memiliki peran penting dalam pencernaan lemak makanan. Selain itu, juga berfungsi memecah trigliserida menjadi asam lemak bebas dan monogliserida yang dapat diserap. Tindakan utama orlistat adalah penghambatan lipase lokal di dalam usus (PERKENI, 2019).

Dosis orlistat yang dianjurkan adalah 120 mg kapsul secara oral tiga kali sehari. Obat diberikan dalam waktu 1 jam setelah makan makanan yang mengandung lemak. Pasien juga harus mengonsumsi suplemen multivitamin sekali sehari karena orlistat mengurangi

penyerapan vitamin yang larut dalam lemak, tetapi pemberiannya harus dalam jarak lebih dari 2 jam setelah pemberian orlistat usus (PERKENI, 2019).

b. Beta blocker

Beta blocker diketahui dapat menurunkan kadar kolesterol HDL dan meningkatkan trigliserida, kolesterol LDL, dan kadar kolesterol total usus (PERKENI, 2019).

3. Aspek hipertensi

ACE inhibitor atau ARB adalah pilihan pengobatan pertama. Sedangkan pilihan kedua adalah Ca-antagonist. Sementara, penggunaan thiazide dan beta blockers harus di bawah pengawasan karena efek glikemiknya yang ditimbulkan. Target penurunan tekanan darah pada umumnya ialah sama yakni $<130/80$ mmHg (Perreault L, 2020).

Pedoman yang diterbitkan pada tahun 2017 oleh *American Diabetes Association* (ADA) mengenai pengelolaan hipertensi pada pasien diabetes menyatakan sebagai berikut (Kahrddori, Romesh, 2021):

1. Jika saat pemeriksaan ditemukan tekanan darah tinggi ($\geq 140/90$ mm Hg) maka hasil pemeriksaan harus dikonfirmasi termasuk pengukuran pada hari yang terpisah, untuk mendiagnosis hipertensi
2. Target tekanan darah sistolik < 140 mm Hg dan target tekanan darah diastolik < 90 mm Hg
3. Target tekanan darah sistolik dan diastolik yang lebih rendah, seperti $< 130/80$ mm Hg, diperuntukkan bagi individu dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular
4. Untuk pasien dengan tekanan darah sistolik >120 mm Hg atau tekanan darah diastolik >80 mm Hg, intervensi gaya hidup terdiri dari penurunan berat badan, pola diet

termasuk pengurangan natrium dan peningkatan asupan kalium, peningkatan konsumsi buah dan sayuran, modifikasi asupan alkohol, dan peningkatan aktivitas fisik

5. Pasien dengan tekanan darah 140/90 mm Hg sebaiknya diberikan terapi farmakologis selain terapi gaya hidup
6. Pasien dengan tekanan darah 160/100 mm Hg harus, sebainya diberikan terapi dua obat atau kombinasi farmakologis selain terapi gaya hidup
7. Pengobatan untuk hipertensi yakni penghambat enzim pengubah angiotensin (ACE), penghambat reseptor angiotensin (ARB), diuretik seperti thiazide, atau penghambat saluran kalsium dihidropiridin; terapi multi-obat umumnya diperlukan untuk mencapai target tekanan darah (tetapi bukan kombinasi ACE inhibitor dan ARB)
8. ACE inhibitor atau ARB, direkomendasikan untuk hipertensi pada pasien dengan diabetes dan rasio albumin-kreatinin urin 300 mg/g kreatinin atau 30-299 mg/g kreatinin
9. Untuk pasien yang diobati dengan ACE inhibitor, ARB, atau diuretik, kreatinin serum/perkiraan laju filtrasi glomerulus dan kadar kalium serum harus dipantau.
10. Wanita hamil dengan diabetes dan hipertensi yang sudah ada sebelumnya atau hipertensi gestasional ringan dengan tekanan darah sistolik < 160 mm Hg, tekanan darah diastolik < 105 mm Hg, dan tidak ada bukti kerusakan organ akhir tidak perlu diobati dengan terapi antihipertensi farmakologis
11. Pada pasien hamil dengan diabetes dan hipertensi yang sudah ada sebelumnya yang diobati dengan terapi antihipertensi, disarankan target tekanan darah sistolik atau diastolik 120-160/80-105 mm Hg

Pencegahan

Terdapat tiga poin pencegahan utama dalam kasus diabetes melitus yakni (Tjokroprawiro, A, 2015):

1. Pencegahan Primer

Pencegahan primer ialah rangkaian kegiatan yang bertujuan untuk mencegah terjadinya diabetes. Fokus pencegahan primer ialah terutama pada populasi yang berisiko. Kegiatan meliputi upaya modifikasi faktor lingkungan dan perilaku pada kelompok dengan risiko tinggi diabetes (Tjokroprawiro, A, 2015)

2. Pencegahan Sekunder

Pencegahan sekunder ialah deteksi dini untuk mencegah perkembangan penyakit diabetes melitus yang lebih lanjut. Fokus pencegahan sekunder ialah pada individu atau kelompok yang berisiko tinggi diabetes melitus (Tjokroprawiro, A, 2015)

3. Pencegahan Tersier

Pencegahan tersier ditujukan agar tidak terjadi komplikasi hingga kecacatan pada individu dengan diabetes (Tjokroprawiro, A, 2015).

Program pengendalian diabetes melitus dilaksanakan secara terintegrasi dalam program pengendalian penyakit tidak menular terintegrasi yaitu antara lain (Kemenkes RI, 2014):

1. Pendekatan faktor risiko penyakit tidak menular terintegrasi difasilitasi layanan primer (Pandu PTM) (Kemenkes RI, 2014)

- a. Untuk peningkatan tata laksana faktor risiko utama (konseling berhenti merokok, hipertensi, dyslipidemia, obesitas, dan lainnya) difasilitasi layanan dasar (puskesmas, dokter keluarga, praktik swasta)

- b. Tata laksana terintegrasi hipertensi dan diabetes melalui pendekatan faktor risiko
 - c. Prediksi risiko penyakit jantung dan stroke dengan charta WHO
2. Posbindu PTM (Pos Pembinaan Terpadu Penyakit Tidak Menular)

Pemberdayaan masyarakat dalam meningkatkan kewaspadaan dini dalam memonitoring faktor risiko menjadi salah satu tujuan dalam program pengendalian penyakit tidak menular termasuk diabetes mellitus. Posbindu PTM merupakan program pengendalian faktor risiko penyakit tidak menular berbasis masyarakat yang bertujuan meningkatkan kewaspadaan masyarakat terhadap faktor risiko baik terhadap dirinya, keluarga, dan masyarakat lingkungan sekitarnya (Kemenkes RI, 2014).

Kegiatan terintegrasi Posbindu PTM (Kemenkes RI, 2014):

- a. Deteksi dini faktor risiko PTM
 - b. Monitoring faktor risiko PTM
 - c. Konseling dan rujukan kegiatan lain seperti penyuluhan, senam, bersepeda dan lainnya
3. CERDIK dan PATUH di Posbindu PTM dan Balai Hidup Sehat Program PATUH, yaitu (Kemenkes RI, 2014):
- a. P: Periksa kesehatan secara rutin dan ikuti anjuran dokter
 - b. A: Atasi penyakit dengan pengobatan yang tepat dan teratur
 - c. T: Tetap diet sehat dengan gizi seimbang
 - d. U: Upayakan beraktivitas fisik dengan aman
 - e. H: Hindari rokok, alkohol, dan zat karsinogenik lainnya

Program CERDIK, pesan peningkatan gaya hidup sehat yang disampaikan di lingkungan sekolah, yaitu (Kemenkes RI, 2014):

- a. C: Cek kondisi kesehatan secara berkala
- b. E: Enyahkan asap rokok
- c. R: Rajin aktivitas fisik
- d. D: Diet sehat dengan kalori seimbang
- e. I: Istirahat yang cukup
- f. K: Kendalikan stress

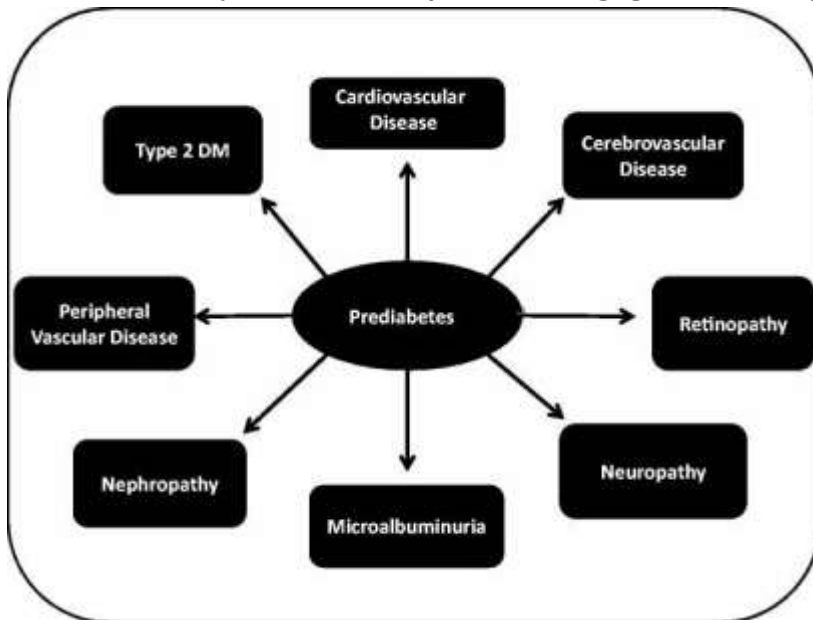
Berdasarkan instruksi Presiden Republik Indonesia Nomor 1 tahun 2017, pencegahan diabetes sebagai salah satu penyakit tidak menular dapat dilaksanakan melalui gerakan masyarakat hidup sehat (GERMAS). Berdasarkan instruksi presiden tersebut yang dimaksud dengan GERMAS adalah sebuah tindakan sistematis dan terencana yang terdiri atas 6 komponen yaitu (Kemenkes RI, 2014):

- a. Peningkatan aktivitas fisik
- b. Peningkatan perilaku hidup sehat
- c. Penyediaan pangan sehat dan percepatan perbaikan gizi
- d. Peningkatan pencegahan dan seleksi dini penyakit
- e. Peningkatan kualitas lingkungan
- f. Peningkatan edukasi hidup sehat

Komplikasi

Komplikasi yang paling jelas dari pradiabetes adalah risiko pengembangan diabetes melitus tipe 2. Perkiraan tingkat konversi tahunan dari pradiabetes menjadi diabetes adalah sekitar 10%. Prediktor perkembangan dari pradiabetes menjadi diabetes melitus tipe 2 termasuk penambahan berat badan, resistensi insulin, penurunan sekresi insulin dan profil adipositokin. Selain risiko perkembangan menjadi diabetes melitus tipe 2, keadaan pradiabetes itu sendiri

dikaitkan dengan spektrum komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016).



Gambar 27. Komplikasi (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016)

Komplikasi Makrovaskular

Prediabetes meningkatkan risiko kejadian CVD, seperti:

1. Infark miokard

Infark miokard bertanggung jawab atas lebih dari 15% kematian setiap tahun, di antara sebagian besar orang yang menderita infark miokard dengan elevasi non-ST (NSTEMI) daripada infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI). Prevalensi infark miokard lebih tinggi pada pria di semua kelompok usia tertentu dibandingkan wanita. Kejadian infark miokard menurun di negara-negara industri sebagian karena perbaikan sistem kesehatan dan penerapan strategi kesehatan masyarakat yang efektif, namun tingkat melonjak di negara-negara berkembang seperti Asia Selatan, sebagian Amerika Latin,

dan Eropa Timur. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi mewakili lebih dari 90% risiko infark miokard akut (Joshua Chadwick Jayaraj, 2018).

Faktor risiko seperti dislipidemia, merokok, stres psikososial, diabetes mellitus, hipertensi, obesitas, konsumsi alkohol, aktivitas fisik, dan diet rendah buah dan sayuran sangat terkait dengan infark miokard akut (Joshua Chadwick Jayaraj, 2018).

Infark miokard terjadi ketika arteri koroner tersumbat atau hampir tersumbat, yang menciptakan pengurangan pasokan aliran darah, menyebabkan beberapa otot jantung yang disuplai oleh arteri tersebut menjadi infark. Ada dua pengaturan klinis yakni infark miokard dengan elevasi segmen ST (STEMI) dan infark miokard dengan elevasi segmen non-ST (NSTEMI). STEMI dikenali dari perubahan karakteristik pada elektrokardiografi (EKG) yakni elevasi khas pada "Segmen ST". Sebaliknya tidak adanya elevasi segmen ST dan adanya biomarker jantung positif seperti troponin disebut NSTEMI (Joshua Chadwick Jayaraj, 2018).

Disfungsi endotel dapat mengganggu perfusi koroner pada tingkat mikrovaskular, yang mengakibatkan iskemia. Keadaan iskemia menghasilkan ekspresi protein transporter GLUT4 yang lebih besar, memfasilitasi masuknya glukosa dan glikolisis, sumber utama ATP miokard dalam kondisi anaerob. Namun, pada diabetes, pembentukan ATP kurang efisien. Gangguan metabolik pada pasien diabetes mengakibatkan penurunan produksi ATP, pembentukan radikal bebas oksigen, peningkatan konsumsi oksigen miokard, dan disfungsi kontraktile miokard (Joshua Chadwick Jayaraj, 2018).

Tanda dan gejala serangan infark miokard yang umum meliputi (Joshua Chadwick Jayaraj, 2018):

- a. Tekanan, sesak, nyeri, atau sensasi diremas atau sakit di dada atau lengan yang dapat menyebar ke leher, rahang, atau punggung
 - b. Mual, gangguan pencernaan, mulas atau sakit perut abdominal
 - c. Sesak napas
 - d. Keringat dingin
 - e. Kelelahan
 - f. Pusing
2. Stroke

Stroke merupakan penyebab utama kematian dan kecacatan di banyak negara. Dilaporkan bahwa pada tahun 2013, secara global terdapat hampir 25,7 juta penderita stroke, 6,5 juta kematian akibat stroke dan 10,3 juta kasus baru stroke. Mayoritas beban stroke diamati di negara berkembang, terhitung 75,2% dari semua kematian terkait stroke. Stroke adalah masalah yang sangat serius di Asia, yang memiliki lebih dari 60% populasi dunia. Kematian akibat stroke lebih tinggi di Asia daripada di Eropa Barat, Amerika atau Australia. Stroke menempati tempat pertama dalam sepuluh besar penyebab kematian tertinggi di Indonesia pada tahun 2014 (Venketasubramanian, N dkk, 2017).



Gambar 28. Penyebab Kematian Tertinggi di Indonesia Tahun 2014 (Kemenkes RI, 2017)

Di Indonesia berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2013, prevalensi stroke ialah sebesar 24,1% dengan rentang usia terbanyak pada usia tua yakni >75 tahun dengan prevalensi perempuan lebih banyak dari laki-laki yakni sebesar 12,1%. Prevalensi stroke di Indonesia terbanyak di Sulawesi Selatan yakni sebesar 17,9% (Kemenkes RI, 2017).

Risiko metabolik (tekanan darah sistolik tinggi, indeks massa tubuh tinggi (BMI), glukosa plasma puasa tinggi, kolesterol total tinggi, dan laju filtrasi glomerulus rendah) menyumbang 72,1% dari beban stroke. Faktor perilaku (merokok, pola makan yang buruk, dan aktivitas fisik yang rendah) menyumbang 66,3% dari beban stroke, dan risiko lingkungan (polusi udara dan paparan timbal) sebesar 28,1% (Lindsay, M. P dkk, 2019).

Kontribusi faktor perilaku terhadap risiko stroke (Lindsay, M. P dkk, 2019):

- a. Faktor risiko diet (51,1%)
- b. BMI tinggi (23,6%)
- c. Merokok (23,4%)
- d. Glukosa puasa tinggi (17,3%)
- e. Penggunaan alkohol (11,9%)
- f. Kolesterol LDL tinggi (10,0%)
- g. Gangguan fungsi ginjal (8,6%)
- h. Aktivitas fisik rendah (4,5%)

Gejala stroke yang harus diwaspadai adalah (Lindsay, M. P dkk, 2019):

- a. Mati rasa tiba-tiba atau kelemahan di wajah, lengan, atau kaki, terutama di satu sisi tubuh
- b. Kebingungan tiba-tiba, kesulitan berbicara, atau kesulitan memahami pembicaraan
- c. Tiba-tiba kesulitan melihat di satu atau kedua mata

- d. Tiba-tiba kesulitan berjalan, pusing, kehilangan keseimbangan, atau kurang koordinasi
- e. Sakit kepala parah yang tiba-tiba tanpa diketahui penyebabnya.

Pedoman *American Heart Association/American Stroke Association* (AHA/ASA) 2010 untuk pencegahan primer stroke pada pasien diabetes meliputi (Lindsay, M. P dkk, 2019):

- a. Pemeriksaan tekanan darah secara teratur
- b. Aktivitas fisik; 30 menit atau lebih aktivitas intensitas sedang setiap hari
- c. Diet rendah natrium, tinggi kalium untuk menurunkan tekanan darah; diet yang menekankan konsumsi buah-buahan, sayuran, dan produk susu rendah lemak
- d. Target tekanan darah kurang dari 130/80 mm Hg
- e. Terapi obat dengan ACE inhibitor atau ARB
- f. Terapi statin, terutama pada pasien dengan faktor risiko lain:

1) Kematian kardiovaskular

Sebanyak 17,9 juta orang meninggal setiap tahunnya karena penyakit kardiovaskular. Satu orang meninggal setiap 36 detik di Amerika Serikat atau sekitar 655.000 orang Amerika meninggal karena penyakit jantung setiap tahun. CVD, diperkirakan menjadi penyebab dari semua kematian di seluruh dunia sebesar 32% (Carrero, J. J dkk, 2011).

Kematian kardiovaskular pada populasi umum didefinisikan sebagai penyakit pada sistem peredaran darah, yaitu demam rematik akut; penyakit jantung rematik kronis; penyakit hipertensi; penyakit jantung iskemik; penyakit jantung paru dan

penyakit sirkulasi paru; bentuk lain dari penyakit jantung; penyakit serebrovaskular; penyakit arteri, arteriol, dan kapiler. (Carrero, J. J dkk, 2011).
 Risiko pasien kardiovaskular menjadi:

Tabel 7. Klasifikasi pasien kardiovaskular berdasarkan risiko (Carrero, J. J dkk, 2011)

Risiko	Keterangan
Risiko kardiovaskular sedang	Pasien berusia muda tanpa disertai faktor risiko kardiovaskular dan menderita diabetes kurang dari 10 tahun
Risiko kardiovaskular tinggi	Pasien yang telah menderita diabetes selama lebih dari 10 tahun, memiliki setidaknya satu faktor risiko namun tidak memiliki kerusakan organ target
Risiko kardiovaskular sangat tinggi	Pasien dengan kerusakan organ target dan telah menderita diabetes selama lebih dari 20 tahun

European Society of Cardiology (ESC) bekerja sama dengan European Association for the Study of Diabetes (EASD) merilis pedoman terbaru yang ditujukan untuk mengelola dan mencegah penyakit kardiovaskular (CVD) pada pasien dengan diabetes atau pradiabetes (Carrero, J. J dkk, 2011).

- 1) Pada pasien diabetes beserta penyakit kardiovaskular, pemberian inhibitor Sodium-Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) atau agonis reseptor Glukagonlike Peptide-1 (GLP-1) harus segera dimulai atau ditambahkan ke pengobatan metformin yang ada.
- 2) Aspirin digunakan pada pasien berisiko tinggi dan sangat tinggi (secara individual)

- 3) Pasien dengan risiko sangat tinggi disertai kadar kolesterol *low-density lipoprotein* (LDL) yang tinggi bahkan dengan terapi statin dan ezetimibe harus menjalani pengobatan inhibitor proprotein convertase subtilisin/kexin tipe 9 (PCSK-9)
- 4) Tingkat HbA1c di bawah 7% disarankan, terutama pada orang dewasa muda yang menderita diabetes hanya untuk waktu yang singkat
- 5) Pada pasien dengan risiko kardiovaskular sedang, tinggi, dan sangat tinggi, target lipid masing-masing 2,5 mmol/L, 1,8 mmol/L, dan di bawah 1,4 mmol/L, direkomendasikan.

Komplikasi Mikrovaskular

Tiga komplikasi mikrovaskular yakni

1. Retinopati

Retinopati diabetik adalah komplikasi mikrovaskular utama dan spesifik dari DM, yang dapat menjadi penyebab utama kehilangan penglihatan yang didapat di seluruh dunia pada populasi usia kerja. Diperkirakan sekitar 93 juta orang di seluruh dunia menderita retinopati diabetik, dan sepertiga dari populasi diabetes global diperkirakan akan berkembang menjadi retinopati (Tri Wahyu, Syumarti, 2019).

Prevalensi retinopati diabetik adalah 35% sedangkan retinopati proliferatif adalah 7%. Dua puluh persen orang dewasa yang di survei di 41 negara didiagnosis dengan penyakit mata diabetik. Prevalensi penyakit mata diabetik adalah 41% di kawasan Asia Tenggara (SEA), 20% di kawasan Eropa, 19% di kawasan Amerika, 19% di kawasan Pasifik Barat, 18% di kawasan Mediterania Timur, dan 12% di kawasan Afrika. (Tri Wahyu, Syumarti, 2019).

Proporsi gangguan penglihatan sedang dan berat yang disebabkan oleh retinopati diabetik adalah 1,3% pada tahun 1990 di seluruh dunia yang kemudian meningkat menjadi 1,9% pada tahun 2010. Proporsi kasus kebutaan akibat retinopati diabetik meningkat dari 2,1% pada tahun 1990 menjadi 2,6% pada tahun 2010. (Tri Wahyu, Syumarti, 2019).

Sebanyak 243 dan 288 studi berbasis populasi memperkirakan beban global gangguan penglihatan dan kebutaan yang disebabkan oleh retinopati diabetik, melaporkan bahwa pada tahun 2015 terdapat 2,6 juta orang yang mengalami gangguan penglihatan karena retinopati diabetik, prevalensi tersebut diproyeksikan akan terus meningkat menjadi 3,2 juta di tahun 2020 (Tri Wahyu, Syumarti, 2019).

Telah disebutkan bahwa kaliber venula retina terjadi berkenaan dengan adanya kondisi hiperglikemia dan diabetes. Pelebaran vena retina mungkin merupakan hasil dari peningkatan aliran darah yang berhubungan dengan hiperglikemia dan hipoksia retina. Hal ini juga mungkin juga mencerminkan proses inflamasi yang terlibat dalam patogenesis gangguan metabolisme glukosa yang didukung oleh temuan penanda inflamasi sistemik yang meningkat. Dilatasi venula retina mungkin berhubungan dengan disfungsi endotel, yang mencerminkan peningkatan produksi sitokin yang lebih tinggi dan memperlihatkan hubungan pada gangguan metabolisme glukosa dan diabetes (Vecihi Batuman, 2021).

Intervensi pencegahan utama untuk penyakit mata diabetik adalah manajemen diabetes yang baik. Hal ini dapat dicapai melalui pengelolaan glukosa darah intensif melalui diet atau dengan obat-obatan jika diperlukan yang dapat mencegah timbulnya retinopati diabetik sebesar

76%. Selain itu, bagi penderita DM tipe 2 kontrol glukosa darah yang lebih intensif dapat meningkatkan hasil kesehatan mata sebesar 13% dibandingkan dengan perawatan rutin. (Tri Wahyu, Syumarti, 2019).

American Diabetes Association merekomendasikan kontrol pencegahan retinopati diabetic sebagai berikut (Abdhish R Bhavsar, 2020):

- a. Mengoptimalkan kontrol glikemik
- b. Mengoptimalkan pemeriksaan tekanan darah dan kontrol lipid serum
- c. Orang dewasa dengan diabetes tipe 1 harus menjalani pemeriksaan mata dalam waktu 5 tahun setelah onset diabetes
- d. Pasien dengan diabetes tipe 2 harus menjalani pemeriksaan mata pada saat diagnosis diabetes
- e. Jika tidak ada bukti retinopati untuk satu atau lebih pemeriksaan mata tahunan dan glikemia terkontrol dengan baik, maka pemeriksaan setiap 1-2 tahun dapat dipertimbangkan
- f. Jika ada tingkat retinopati diabetik, pemeriksaan retina harus diulang setidaknya setiap tahun oleh dokter mata
- g. Jika retinopati berkembang atau mengancam penglihatan, maka pemeriksaan akan diperlukan lebih sering
- h. Wanita dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang sudah ada sebelumnya yang merencanakan kehamilan atau yang sedang hamil harus diberi konseling tentang risiko perkembangan dan/atau perkembangan retinopati diabetik
- i. Pemeriksaan mata harus dilakukan sebelum kehamilan atau pada trimester pertama pada pasien dengan diabetes tipe 1 atau tipe 2 yang sudah ada sebelumnya, dan kemudian pasien harus dipantau setiap trimester

dan selama 1 tahun pasca persalinan yang ditunjukkan oleh derajat retinopati.

2. Neuropati

Neuropati diabetik merupakan komplikasi Diabetes Mellitus (DM) yang mempengaruhi sebanyak 50% pasien dengan DM, baik tipe 1 atau tipe 2. Evaluasi pada subjek dengan IGT telah menunjukkan kelainan yang menunjukkan keterlibatan serabut saraf kecil yang tidak bermielin yang membawa rasa sakit, suhu, dan mengatur fungsi otonom selama pradiabetes, sebelum perkembangan diabetes (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016).

Neuropati (kerusakan saraf) di kaki dikatakan dapat meningkatkan kejadian ulkus kaki, infeksi, dan bahkan keharusan untuk amputasi kaki. Amputasi ialah masalah yang serius, diperkirakan sebanyak 14,3% penderita ulkus kaki diabetic akan meninggal dalam setahun setelah amputasi, dan sebanyak 37% akan meninggal 3 tahun pasca amputasi (Alexander Kam dkk, 2019).

Hiperglikemia pada jaringan ekstremitas bawah membawa dampak pada penurunan potensial pertukaran oksigen sehingga menginduksi kerusakan pada sistem saraf otonom dan berkurangnya aliran darah yang kaya oksigen pada permukaan kulit. Sistem saraf dirusak oleh keadaan hiperglikemia melalui berbagai cara sehingga lebih mudah terjadinya cedera pada saraf tersebut (Alexander Kam dkk, 2019).

Beberapa pemeriksaan yang dapat digunakan untuk menegakkan diagnosis adalah (Vecihi Batuman, 2021):

- a. Glukosa plasma puasa
- b. Hemoglobin A1c
- c. Hitung darah lengkap
- d. Fungsi hati

- e. Kadar vitamin B-12 dan folat
- f. Tes fungsi tiroid
- g. Laju sedimentasi eritrosit
- h. Protein C-reaktif
- i. Elektroforesis protein serum
- j. Antibodi antinuclear
- k. Antibodi anti-SSA dan SSB
- l. Faktor rematik
- m. Fungsi ginjal dan ketidakseimbangan elektrolit
- n. Elektromiografi dan pengujian kecepatan konduksi saraf
- o. Pencitraan resonansi magnetic
- p. *Computed tomography*

Terapi simptomatik untuk neuropati diabetes adalah sebagai berikut (Vecihi Batuman, 2021):

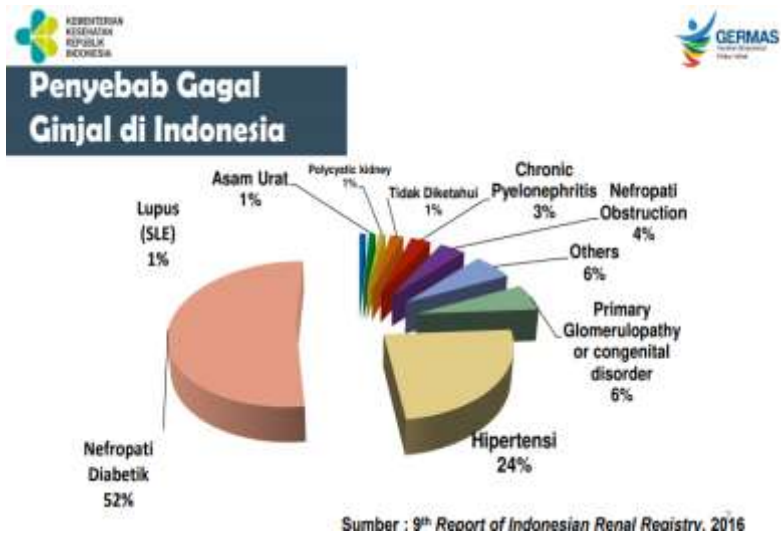
- a. Antidepresan trisiklik dosis rendah
- b. Duloxetine
- c. Antikonvulsan (misalnya, fenitoin, gabapentin, karbamazepin)
- d. Capsaicin topikal
- e. Berbagai obat nyeri, termasuk obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID)
- f. Perlindungan kaki dengan memakai alas kaki yang sesuai (sepatu dan kaus kaki atau stoking)

Pasien dengan diabetes yang tidak diobati memiliki komplikasi yang lebih tinggi terkait dengan neuropati dibandingkan pasien dengan diabetes yang dikontrol ketat. Trauma berulang pada daerah yang terkena dapat menyebabkan kerusakan kulit, ulserasi progresif, dan infeksi. Amputasi dan kematian dapat terjadi (Vecihi Batuman, 2021).

Kematian lebih tinggi pada orang dengan neuropati otonom kardiovaskular. Tingkat kematian keseluruhan selama periode hingga 10 tahun adalah 27% pada pasien dengan DM. Morbiditas juga dapat disebabkan akibat dari ulserasi kaki dan amputasi ekstremitas bawah (Vecihi Batuman, 2021).

3. Nefropati

Nefropati diabetic adakah salah satu penyebab gagal ginjal terbanyak di Indonesia. Prevalensinya ialah sebesar 52% berdasarkan data yang di dapat oleh 9th *Report of Indonesian Renal Registry* pada tahun 2016. Beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan peningkatan risiko penyakit ginjal kronis dan nefropati dini dengan pradiabetes. Sifat kausal dari hubungan ini masih belum jelas karena hubungan ini terjadi mungkin karena peningkatan insiden diabetes pada kelompok dengan gangguan ginjal sebelumnya atau adanya faktor lain yang terkait dengan hiperglikemia dan nefropati daripada efek pradiabetes itu sendiri (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016)



Gambar 29. Prevalensi Nefropati Diabetic

Nefropati diabetik adalah sindrom klinis yang ditandai dengan hal berikut (Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, 2016):

- a. Albuminuria persisten (>300 mg/hari atau >200 g/menit) yang dikonfirmasi setidaknya 2 kali dengan interval 3-6 bulan
- b. Penurunan progresif laju filtrasi glomerulus (GFR)
- c. Peningkatan tekanan darah arteri

	Rate of Decline in Glomerular Filtration Rate (mL/min/year)	
	Type I	Type II
Normoalbuminuria	1.2 - 3.6	0.96
Microalbuminuria	1.2 - 3.6	2.4
Overt Nephropathy	9.6 -12	5.4 - 7.2

Gambar 30. Laju penurunan GFR

Penyakit nefropati diabetik terjadi akibat peningkatan tekanan intraglomerular dan metabolik. Kondisi hiperglikemia akan meningkatkan produksi mediator humoral, setokin, dan bermacam *growth factor* yang akan menyebabkan perubahan struktur ginjal dan peningkatan permeabilitas membrana basalis glomerulus (Alexander Kam dkk, 2019).

Mikroalbuminuria (30-300 mg/hari atau 20-200 μ g/menit) merupakan manifestasi laboratoris dini yang

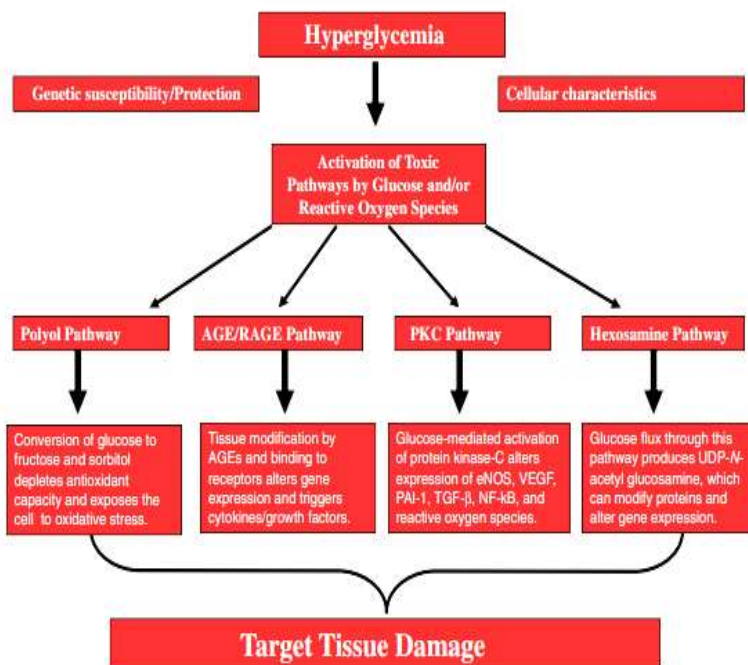
menunjukkan nefropati diabetic. Ekskresi albumin urin akan meningkat sebesar 10-20% pertahun, sehingga akan menjadi albuminuria klinis (>300 mg/hari atau >200 $\mu\text{g}/\text{menit}$) keadaan ini disebut juga dengan *overt nephropathy*. Bila tidak dilakukan intervensi khusus setelah terjadi *overt nephropathy*, maka akan terjadi penurunan laju filtrasi glomerulus. Penurunan laju filtrasi glomerulus biasanya 2-20 ml/tahun. Bila hal tersebut tidak diintervensi, maka akan berakhir menjadi penyakit ginjal tahap akhir (Alexander Kam dkk, 2019).

American diabetes association merekomendasikan beberapa hal berikut terkait pengurangan risiko penyakit ginjal diabetes (Vecihi Batuman, 2021):

- a. Mengoptimalkan kontrol glukosa
- b. Mengoptimalkan kontrol tekanan darah
- c. Penyakit ginjal diabetes yang tidak bergantung pada dialisis, asupan protein makanan harus sekitar 0,8 g/kg berat badan per hari (tunjangan harian yang disarankan)
- d. Pada pasien tidak hamil dengan diabetes dan hipertensi, ACE Inhibitor atau ARB direkomendasikan jika rasio albumin-kreatinin (30-299 mg/g kreatinin) dan sangat dianjurkan untuk mereka yang memiliki rasio albumin-kreatinin urin 300 mg/g kreatinin atau lebih dan/atau eGFR di bawah 60 mL/menit/ $1,73$ m²
- e. ACE inhibitor atau ARB tidak direkomendasikan untuk pencegahan primer penyakit ginjal diabetes pada pasien yang memiliki tekanan darah normal, rasio albumin-kreatinin urin yang normal (<30 mg/g kreatinin), dan eGFR normal
- f. Jika eGFR di bawah 60 mL/menit/ $1,73$ m², lakukan evaluasi dan kelola potensi komplikasi penyakit ginjal kronis

- g. Pasien harus dirujuk untuk evaluasi transplantasi ginjal jika mereka memiliki eGFR di bawah 30 mL/menit/1,73 m².

Terjadinya komplikasi "Jangka panjang" dari hiperglikemia pada orang dengan pradiabetes menunjukkan kerentanan individu tertentu untuk pengembangan komplikasi. Dalam Program Pencegahan Diabetes (DPP), 8% subjek dengan IGT mengalami retinopati, perkiraan prevalensi mikroalbuminuria di antara subjek pradiabetes sebesar 15,5%. Sekitar 11-25% individu dengan pradiabetes menunjukkan bukti neuropati perifer. Selanjutnya, pradiabetes dikaitkan dengan disfungsi otonom, bermanifestasi sebagai penurunan variabilitas detak jantung dan peningkatan prevalensi disfungsi ereksi (Vecihi Batuman, 2021)



Gambar 31. Patofisiologi Komplikasi Prediabetes

Keterangan: Hiperglikemia intraseluler mengaktifkan jalur aldose reduktase (poliol) serta jalur lain yang melibatkan glikosilasi lanjutan, aktivasi PKC dan peningkatan fluks melalui jalur heksosamin. Jalur yang diaktifkan ini selanjutnya memediasi fibrosis, disfungsi vaskular, peradangan, pembentukan radikal bebas, dan kerusakan jaringan (Vecihi Batuman, 2021).

Pasien dengan kadar proteinuria yang belum berkembang memiliki angka kematian yang relatif rendah dan stabil, sedangkan pasien dengan proteinuria memiliki angka kematian relatif 40 kali lipat lebih tinggi (Vecihi Batuman, 2021).

Tata Laksana Pasien dengan Komplikasi

1. Penatalaksanaan Diabetes dengan Penyakit Jantung Koroner

a. Aspirin

American disease association merekomendasikan bahwa pasien dengan diabetes yang berisiko tinggi untuk kejadian kardiovaskular menerima terapi pencegahan primer dengan aspirin. Untuk pasien dengan hipersensitivitas atau intoleransi aspirin, clopidogrel dianjurkan (Carrero, J. J dkk, 2011)

Terapi aspirin dosis rendah mampu mengurangi risiko kardiovaskular hanya pada pasien dengan laju filtrasi glomerulus (GFR) 60-89 mL/menit; aspirin dosis rendah tidak memiliki dampak yang menguntungkan jika GFR di atas 90 mL/menit atau di bawah 60 mL/menit (Carrero, J. J dkk, 2011)

b. Statin

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) menunjukkan penurunan yang signifikan dalam risiko penyakit jantung koroner pada pasien

dengan diabetes mellitus tipe 2 dan 1 faktor risiko lainnya ketika diobati dengan atorvastatin 10 mg setiap hari (Carrero, J. J dkk, 2011).

The American Diabetes Association (ADA) memberikan rekomendasi tentang penggunaan statin pada pasien dengan diabetes untuk menyelaraskan dengan *American college of cardiology* dan *American heart association*. Pedoman ADA membagi pasien diabetes dengan 3 kelompok usia (Kahrdori, Romesh, 2021):

a. Lebih muda dari 40 tahun

- 1) Tidak diberikan statin jika tidak memiliki faktor risiko penyakit kardiovaskular (CVD) selain diabetes
- 2) Dosis sedang atau tinggi jika memiliki faktor risiko CVD tambahan (kolesterol LDL awal 100 atau lebih, tekanan darah tinggi, merokok, dan kelebihan berat badan/obesitas)
- 3) Dosis tinggi jika CVD jelas (termasuk kejadian kardiovaskular sebelumnya atau sindrom koroner akut).

b. Usia 40-75 tahun

- 1) Dosis sedang jika tidak memiliki faktor risiko tambahan
- 2) Dosis tinggi jika memiliki faktor risiko CVD atau CVD yang jelas.

c. Lebih tua dari 75 tahun

- 1) Dosis sedang jika memiliki faktor risiko CVD
- 2) Dosis tinggi jika memiliki CVD.

2. Penatalaksanaan Diabetes dengan Ulkus Dekubitus

a. Agen hemoragik

Pentoxifylline (Trental) dapat memperbaiki klaudikasio intermiten pada sekitar 60% pasien setelah 3 bulan.

Cilostazol (Pletal) adalah agen hemoragik alternatif untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi pentoxifylline (Tanzim Khan, 2020).

b. Agen antiplatelet

Terapi antiplatelet dengan aspirin atau clopidogrel (Plavix) diperlukan dalam beberapa kasus untuk pencegahan komplikasi aterosklerosis, meskipun keduanya tidak memiliki manfaat langsung dalam penyembuhan ulkus kaki diabetik (Tanzim Khan, 2020).

c. Agen Penyembuhan Luka

Gel becaplermin (Regranex) diaplikasikan secara topikal seperti memiliki efek yang sedikit menguntungkan dalam mempromosikan penyembuhan luka (Tanzim Khan, 2020).

3. Penatalaksanaan

Kunci dalam penatalaksanaan pasien dengan nefropati diabetik yakni termasuk kontrol glikemik, pengelolaan hipertensi, dan mengurangi asupan garam makanan dan pembatasan fosfor dan kalium pada kasus lanjut (Vecihi Batuman, 2021).

Agen untuk kontrol glikemik pada pasien dengan diabetes yang memiliki penyakit ginjal meliputi (Vecihi Batuman, 2021):

- a. Inhibitor dipeptidyl peptidase
- b. Inhibitor alfa-glukosidase
- c. Penghambat natrium-glukosa cotransporter 2 (SGLT2)
- d. Agonis reseptor glukagonlike peptide-1 (GLP-1) atau mimetik inkretin
- e. Analog amylin
- f. Antagonis reseptor mineralokortikoid selektif (MR) nonsteroid

Mikroalbuminuria pada pasien diabetes diobati dengan pemberian obat golongan ACE-I. Pemberian ACE-I berfungsi untuk menurunkan tekanan intraglomerulus. Insulin digunakan sebagai modalitas utama terapi. Hindari pemakaian OHO golongan biguanid dan α -glukosidase inhibitor. Obat golongan sulfonil urea (gliquidone) kerja singkat dan linagliptin digunakan sebagai pengganti golongan biguanid dan α -glukosidase jika terdapat kendali dalam pemberian insulin (Alexander Kam dkk, 2019).

4. Penatalaksanaan Diabetes dengan Komplikasi Oftalmologi

Pada pasien dengan diabetes, kekaburan visual dapat berkembang secara akut karena lensa berubah bentuk dengan perubahan yang nyata pada konsentrasi glukosa darah. Efek ini, yang disebabkan oleh fluks osmotik air masuk dan keluar lensa, biasanya terjadi saat hiperglikemia meningkat, tetapi juga dapat terlihat ketika kadar glukosa tinggi diturunkan dengan cepat. Pasien dengan diabetes juga cenderung mengembangkan katarak senilis lebih cepat daripada orang tanpa diabetes (Abdhish R Bhavsar, 2020).

Pasien dengan retinopati sebaiknya melakukan kontrol ke dokter 6-12 bulan. *Skrining* retina tiga tahun dapat dilakukan pada pasien diabetes ringan dan tanpa retinopati. Edema makula sering ditemukan sebagai efek samping dari penggunaan tiazolidindon, penghentian tiazolidindon akan mengurangi progresifitas penyakit. Fotokoagulasi laser adalah tindakan untuk mempertahankan penglihatan pada pasien dengan diabetes dan retinopati proliferasi atau edema makula. Terapi laser efektif dalam mengurangi edema makula dan mempertahankan penglihatan tetapi kurang efektif dalam memulihkan penglihatan yang hilang (Abdhish R Bhavsar, 2020).

Evaluasi Pengobatan

Pada umumnya evaluasi pengobatan berpusat pada kadar glukosa puasa dan postprandial, serta kadar A1c. Apabila pasien berisiko tinggi dengan memiliki 2 atau lebih dari 3 kelainan yang terdiri dari IGT, IFG, dan sindroma metabolik, maka dianjurkan evaluasi mikroalbuminuria, kadar lipid puasa serta tekanan darah untuk lebih sering dilakukan (Manaf, A, 2014).

Outcome atau hasil yang didapat pada evaluasi pengobatan terdiri atas 3 kemungkinan yaitu (Manaf, A, 2014):

1. Sepertiga kasus, tetap dalam status prediabetes
2. Sepertiga kasus, konversi menjadi diabetes
3. Sepertiga kasus, kembali menjadi normal

Pemantauan Glukosa Darah Secara Mandiri

Pemantauan gula darah harian penting bagi pasien yang diobati dengan insulin untuk memantau dan mencegah hipoglikemia, serta untuk mengoptimalkan regimen pengobatan. *A task force from the endocrine society* mengevaluasi pemantauan glukosa berkelanjutan yakni

1. Pemantauan glukosa terus menerus secara real-time pada orang dewasa di lingkungan rumah sakit
2. Pemantauan rawat jalan real-time pada anak-anak dan remaja
3. Pemantauan rawat jalan real-time pada orang dewasa.

Monitoring pemeriksaan laboratorium

Parameter laboratorium termasuk ke dalam penilaian dan evaluasi global pasien dengan diabetes mellitus tipe 2. Pasien dengan intervensi terapeutik dan pengonsumsi obat-obatan juga perlu dilakukan pengontrolan terhadap nilai laboratoriumnya. Pemantauan tersebut misalnya kadar

kreatinin serum dan vitamin B12 pada pasien yang memakai metformin, transaminase serum untuk pasien yang memakai tiazolidindon. Secara ringkas, nilai laboratorium yang perlu dilakukan evaluasi secara berkala adalah sebagai berikut (Vecihi Batuman, 2021).

American College of Physicians (ACP) merekomendasikan bahwa target HbA1c kurang dari 7%. Sementara beberapa organisasi misalnya, *American Association of Clinical Endocrinologists* serta *International Diabetes Federation* merekomendasikan target glikemik kurang dari 6,5% untuk HbA1c (Vecihi Batuman, 2021).

American College of Physicians (ACP) menyebutkan bahwa sasaran HbA1c disesuaikan dengan beberapa pertimbangan seperti (Vecihi Batuman, 2021):

1. Preferensi pasien
2. Risiko komplikasi dari diabetes
3. Komorbiditas
4. Harapan hidup

Prognosis

Skrining dan diagnosis prediabetes dianjurkan karena merupakan keadaan berisiko tinggi untuk pengembangan diabetes tipe 2. Tingkat perkembangan tahunan menjadi diabetes pada individu dengan prediabetes adalah 3,5-7,0%. Peningkatan A1c dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes dengan tingkat kejadian tahunan sekitar 5% untuk mereka dengan A1c 5,7-6,0% dan hingga 10% untuk mereka dengan A1c 6,1-6,4% (Perreault L, 2000).

Berbagai faktor risiko non-glikemik seperti yang ditunjukkan pada tabel pada diagnosis prediabetes secara nyata meningkatkan risiko diabetes, mendekati 30% per tahun (Perreault L, 2000).

**Tabel 8. Faktor Risiko Non-Glikemik pada Prediabetes
(Perreault L, 2000)**

Faktor Risiko
1. Kerabat tingkat pertama dengan diabetes tipe 2
2. Riwayat penyakit kardiovaskular
3. Hipertensi (tekanan darah >140/90 atau penggunaan obat antihipertensi)
4. Kolesterol HDL <35 mg/dl dan/atau konsentrasi trigliserida >250 mg/dl
5. Wanita dengan sindrom ovarium polikistik
6. Inaktivitas fisik (aktivitas aerobik <90 menit/minggu)
7. Adanya obesitas berat, acanthosis nigricans dan/atau skin tag

Sedangkan, untuk prognosis diabetes melitus akan mengalami peningkatan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskuler. Sekitar 75% penderita diabetes meninggal karena komplikasi vaskular. Pasien yang dapat kembali ke glukosa normal selama perkembangan dari pra-diabetes menjadi diabetes memiliki prognosis yang baik dan mungkin dapat memperlambat perkembangan penyakit (Sapra A, Bhandari P, 2021).

B. Jaringan Adiposa sebagai Penanda Diabetes

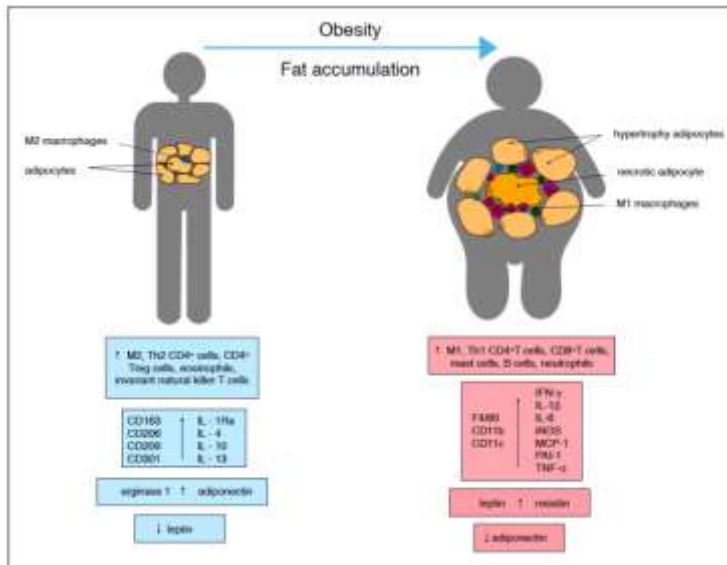
Selama ini, jaringan adiposa hanya dianggap sebagai sumber energi pasif, yang juga memiliki fungsi isolasi termal, serta memberikan perlindungan mekanis pada organ dalam. Selain itu, jaringan adiposa dianggap sebagai organ endokrin dengan fungsi kekebalan dan terlibat dalam pengaturan homeostasis energi serta asupan makanan, pengeluaran energi, dan banyak proses metabolisme dalam organisme (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

Baru-baru ini dilaporkan bahwa reaksi inflamasi pada jaringan adiposa merupakan mekanisme penting untuk

menginduksi resistensi insulin. Terdapat tipe dasar jaringan adiposa, putih dan coklat, yang dibedakan secara histologis dan fungsional (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

Jaringan adiposa putih, terdiri atas subkutan dan visceral (intra-abdominal). Jaringan adiposa subkutan terletak di bawah kulit dan menyimpan sekitar 80% dari total lemak tubuh. Jenis jaringan adiposa ini terutama ditemukan di bagian atas (perut, lemak subskapular) dan bagian bawah (lemak gluteal-femoralis). Jaringan adiposa visceral terletak di sekitar organ internal dan merupakan sekitar 20% dari total lemak tubuh dan dikaitkan dengan resistensi insulin, tekanan darah tinggi, kadar triasilgliserol tinggi dan peningkatan risiko diabetes dan penyakit kardiovaskular (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

Jaringan adiposa juga mengandung jenis sel lain misalnya fibroblas, preadiposit, sel imunokompeten (makrofag, limfosit), sel endotel. Komposisi jaringan adiposa berubah sebagai respons terhadap perubahan status nutrisi organisme. Peningkatan penyimpanan triasilgliserol dalam adiposit menyebabkan hipertrofi adiposit (peningkatan volume adiposit) dan hiperplasia (peningkatan jumlah sel lemak) yang secara signifikan mempengaruhi sifat metabolismenya seperti sensitivitas insulin atau fungsi endokrin (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).



Gambar 32. Perbedaan Komposisi Lemak (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018)

Akumulasi lemak yang berlebihan pada pasien obesitas menyebabkan perubahan signifikan dalam jumlah dan fungsi sel imun di jaringan adiposa. Jumlah makrofag, mastosit, neutrofil, T-limfosit, dan B-limfosit meningkat dan, sebaliknya, jumlah eosinofil dan beberapa subpopulasi T-limfosit menurun pada seseorang dengan berat badan lebih (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

Obesitas dikaitkan dengan jumlah makrofag yang meningkat di jaringan adiposa. Jaringan adiposa tanpa lemak mengandung kurang dari 10% makrofag sedangkan jumlah makrofag pada jaringan adiposa orang dengan obesitas meningkat hampir 40%. Lebih dari 90% dari semua makrofag di jaringan adiposa terlokalisasi di dekat adiposit. Mereka saling berhubungan dan membentuk sel berinti banyak yang mewakili ciri morfologis karakteristik peradangan kronis (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

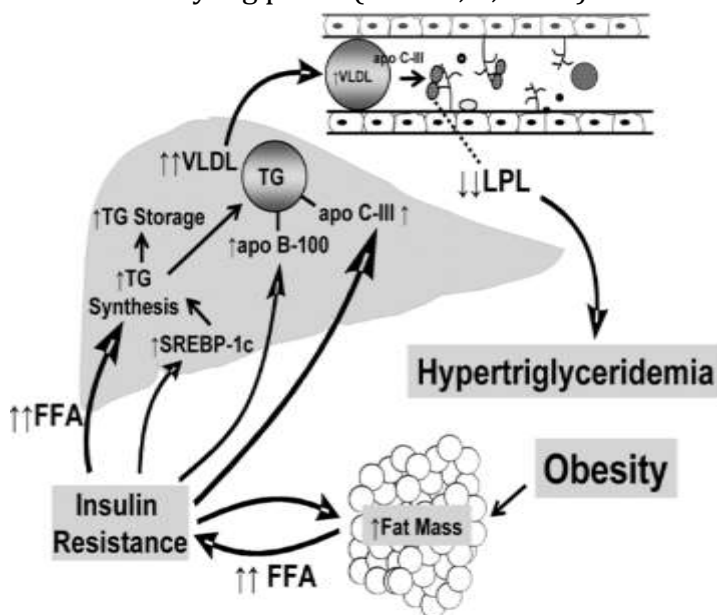
Makrofag umumnya diklasifikasikan menjadi dua fenotipe: M1 dan M2 makrofag. Makrofag M1 secara klasik diaktifkan dengan fenotipe proinflamasi. Aktivasi makrofag M1 dimediasi melalui c-Jun N-terminal kinase (JNK) activator protein-1 dan jalur signaling nuclear factor- κ B (NF- κ B). Makrofag M1 diaktifkan oleh sitokin proinflamasi IFN- γ atau lipopolisakarida_{3,36} dan mensekresi faktor proinflamasi (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, dan IL-23) menghasilkan resistensi insulin. Sitokin ini memiliki banyak fungsi, dan merupakan mediator inflamasi yang penting pada banyak penyakit kronis termasuk obesitas dan kanker. Fungsi makrofag M1 adalah fagositosis dan degradasi residu sel-sel mati pada jaringan yang rusak serta eliminasi mikro-organisme (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

Makrofag M2 yang diaktifkan secara alternatif dipicu oleh sitokin Th2, IL-4 dan IL-13 (ref.40). Aktivasi M2 dimediasi oleh aktivasi janus kinase yang diinduksi IL-4 dan aktivasi transduser sinyal dan aktivator pensinyalan transkripsi Makrofag M2 memiliki fenotipe anti-inflamasi yang ditandai dengan rendahnya ekspresi sitokin proinflamasi dan ekspresi tinggi dari sitokin anti-inflamasi (IL-10 dan TGF- β) dan fungsi utamanya adalah berkontribusi pada penyembuhan dan regenerasi jaringan yang rusak. Pada jaringan adiposa obesitas komposisi sel imun bergeser dan menyebabkan reaksi inflamasi pada jaringan adiposa. Ada pergeseran dari makrofag M2 anti-inflamasi ke makrofag proinflamasi M1 pada individu obesitas. Hal ini disebabkan oleh peningkatan daya tarik monosit yang bersirkulasi ke jaringan adiposa dan diferensiasinya menjadi sel M1, yang menyebabkan peningkatan penanda inflamasi umum (Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, 2018).

C. Kadar Triglicerida sebagai Penanda Diabetes

Hipertriglisideremia adalah kelainan lipid serum yang paling umum pada populasi diabetes. Triglicerida terdiri dari tiga molekul asam lemak. Ketersediaan asam lemak yang beredar yaitu asam lemak bebas (FFA) memainkan peran penting dalam produksi triglicerida di hati dan sebagian di usus. Pada pasien dengan gangguan toleransi glukosa, defek dasarnya adalah hilangnya sensitivitas insulin normal yang menyebabkan hiperinsulinemia kompensasi yang meningkatkan sekresi VLDL-TG.

Pasien dengan diabetes tipe 2 memiliki defisiensi insulin relatif. Peningkatan kadar asam lemak bebas meningkatkan sekresi VLDL-Triglicerida hati. Sedangkan, pada pasien dengan defisiensi insulin absolut dengan diabetes tipe 1, peningkatan kadar asam lemak bebas tidak merangsang sekresi VLDL-Triglicerida hati karena hati tidak dapat merespons peningkatan asam lemak bebas pada defisiensi insulin yang parah (Hirano, T, 2018).



Gambar 33. Hipertriglicerid (Hirano, T, 2018)

D. Visceral Adiposity Index (VAI)

Penyimpanan trigliserida yang berlebihan dalam adiposit, karena peningkatan berat badan, diketahui menyebabkan perubahan pada jaringan adiposa seperti resistensi insulin adiposit (menghasilkan aktivitas lipolitik yang lebih tinggi), penurunan produksi adiponektin, peningkatan TNF- α , produksi IL-6 dan peningkatan beberapa adipositokin lainnya.

Perubahan ini merupakan karakteristik dari "Disfungsi jaringan adiposa" (ATD) atau "Adiposopati" yang sering dikaitkan dengan diabetes mellitus, hipertensi dan dislipidemia diabetik (kolesterol lipoprotein densitas rendah (HDL-C) dan peningkatan trigliserida).

Adipositas visceral merupakan tantangan kesehatan masyarakat di seluruh dunia. Hal ini dikarenakan banyaknya gangguan yang akan didapati seperti penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, gangguan metabolisme lipid dan glukosa, dan beberapa keganasan seperti kanker payudara, prostat, dan usus besar. Jaringan adiposa visceral yang disfungsi telah digambarkan sebagai faktor risiko morbiditas dan mortalitas pada subjek dengan berat badan obesitas. VAI adalah model matematis empiris, spesifik jenis kelamin, berdasarkan parameter metabolisme (trigliserida (TG), kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) dan parameter antropometrik (indeks massa tubuh dan lingkar pinggang) (Khalid, E., & Hasan, Z, 2019).

Pengukuran VAI ini dilakukan setelah pasien puasa 12 jam untuk pemeriksaan laboratorium trigliserida (TG) dan *high density lipoprotein* (HDL) kolesterol dengan menggunakan metode kolorimetri (Roriz AKC dkk, 2014). Rumus *visceral adiposity index* (VAI) dibedakan antara pria dan wanita yaitu

$$\text{VAI pria} = (\text{WC}/36.38 + (1.89 \times \text{BMI})) \times (\text{TG}/0.81) \times (1.52/\text{HDL})$$

VAI wanita =

$$(WC/39.68+(1.88 \times BMI)) \times (TG/1.03) \times (1.31/HDL)$$

Pada obesitas abdominal laju ambilan glukosa yang distimulasi glukosa pada otot dan pada seluruh depo lemak berkurang, penurunan ambilan glukosa ini berhubungan dengan jumlah lemak intra-abdomen. Pada resistensi insulin, massa lemak (khususnya lemak subkutan) memberi tempat bagi glukosa, sebagai bentuk kompensasi pengurangan dari resistensi insulin (Virtanen KA dkk, 2002).

Hubungan antara adipositas visceral dan kontrol glikemik yang buruk dapat dijelaskan pada pelepasan asam lemak bebas yang berlebihan dari jaringan adiposa visceral. Selain itu, lemak visceral memiliki tingkat lipolisis yang lebih tinggi daripada lemak subkutan dan lipolisis jaringan adiposa visceral. Hal ini menunjukkan lebih sedikit penekanan oleh insulin, pada gilirannya hal ini dapat menyebabkan peningkatan pengiriman asam lemak bebas ke hati oleh sirkulasi portal. Dan akhirnya merangsang produksi glukosa hati oleh asam lemak. Selain itu, pelepasan insulin di hati diketahui terganggu oleh asam lemak, yang selanjutnya dapat meningkatkan resistensi insulin (Khalid, E., & Hasan, Z, 2019).

Resistensi insulin didefinisikan sebagai pengurangan efek metabolik insulin setelah berikatan dengan reseptor insulin. Resistensi insulin melibatkan gangguan aktivasi substrat insulin 1 (IRS1) dan, selanjutnya, jalur fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K) di jaringan sensitif insulin. Adipositas visceral sangat terkait dengan resistensi insulin, tetapi faktor genetik dan faktor lain juga mempengaruhi perkembangan kondisi ini (Khalid, E., & Hasan, Z, 2019).

Asam lemak jenuh, dapat mengikat reseptor yang berpartisipasi dalam pengenalan patogen dan imunitas

bawaan, reseptor seperti *Toll like receptor* (TLR) 2 dan 4, terutama di adiposit dan makrofag. Induksi konsekuen c-Jun N-terminal kinase (JNK) menghasilkan fosforilasi IRS1 dalam asam amino serin yang akan menurunkan sinyal reseptor insulin. Aktivasi jalur pro-inflamasi tersebut juga merangsang faktor transkripsi faktor nuklir kappa B (NFkB), menghasilkan produksi sitokin inflamasi seperti tumor necrosis factor alpha (TNF α) dan interleukin (IL) 6. Sitokin ini memperkuat jalur pensinyalan JNK dan selanjutnya berkontribusi pada gangguan pensinyalan melalui reseptor insulin (Khalid, E., & Hasan, Z, 2019)

E. Lipid Accumulation Product (LAP)

Pengukuran lipid accumulation product (LAP) dihitung berdasarkan rumus: (Roriz et al., 2014)

$$\text{LAP pria} = (\text{WC}[\text{cm}] - 65) \times (\text{Trigliserida} (\text{mmol/L}))$$

$$\text{LAP wanita} = (\text{WC}[\text{cm}] - 58) \times (\text{Trigliserida} (\text{mmol/L}))$$

Roriz, dkk melakukan evaluasi untuk menilai ketepatan pengukuran antropometrik dari *Waist To Height Ratio* (WHtR), *Conicity Index* (C index), *visceral adiposity index* (VAI), dan *Lipid Accumulation Product* (LAP) dibandingkan dengan hasil pengukuran *Computed Tomography* (CT). C index terbukti merupakan pengukuran paling akurat untuk mengidentifikasi obesitas viseral terutama pada pria. Jadi C index dapat digunakan untuk memprediksi risiko penyakit coroner dan penyakit kardiovaskuler sebaik WHtR (Roriz AKC dkk, 2014) Chiang menyatakan bahwa LAP indeks merupakan metode yang akurat dan sederhana untuk memprediksi risiko sindrom metabolik pada orang Taiwan (Chiang JK, Koo M, 2012).

F. Triglyceride Glucose Index (TyG Index)

Hasil penelitian González, dkk bahwa nilai prediktif indeks TyG lebih tinggi daripada *Fasting Plasma Glucose* (FPG) dan trigliserid pada subjek dengan normoglikemik pada awal pengamatan (González-David Navarro dkk, 2016). Temuan ini menyoroti kegunaan indeks sederhana ini untuk mengidentifikasi individu dengan risiko awal terkena diabetes tipe 2, terutama jika kadar glukosa di bawah kisaran normal yakni 70-100 mg/dl. Indeks TyG pertama kali diperkenalkan sebagai pengganti resistensi insulin oleh Guerreiro-Romero dan secara statistik cukup berkorelasi dengan HOMA-IR (Guerrero-Romero dkk, 2010). Beberapa mekanisme potensial telah disarankan untuk menjelaskan korelasi antara indeks TyG dan resistensi insulin.

Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa tingkat trigliserida yang lebih tinggi di hati dan otot dapat mengganggu metabolisme glukosa di setiap organ target (Kelley DE, Goodpaster BH, 2001; Nagle CA, Klett EL, Coleman RA, 2009). Temuan ini mendukung pentingnya trigliserida dalam patogenesis resistensi insulin dan kemungkinannya untuk digunakan sebagai penanda surrogate untuk resistensi insulin. Sebuah penelitian lain menemukan bahwa indeks TyG adalah indeks terbaik dalam membedakan individu dengan resistensi insulin, bahkan dibandingkan dengan indikator lemak visceral dan parameter lipid lainnya (Nagle CA, Klett EL, Coleman RA, 2009).

Level trigliserid serum puasa yang tinggi telah dilaporkan sebagai penanda resistensi insulin dan prediktor diabetes tipe 2 (Lin SX, Berlin I dkk, 2013; Nishikawa, T Okamura dkk, 2016). Endapan lemak ektopik pada jaringan adiposa visceral dianggap memainkan peran penting dalam patogenesis resistensi insulin: asam lemak yang disintesis pada jaringan adiposa visceral sampai ke hati dan mendorong

sintesis VLDL yang menginduksi hipertrigliserid, yang menyebabkan resistensi insulin (Nishikawa, T Okamura, 2016; Iozzo P, 2020). Pankreatitis akut merupakan konsekuensi lain dari hipertrigliserid, yang menyumbang 1-4% dari total kasus pankreatitis akut (Tariq H, Gaduputi V dkk, 2016). Standar perawatan medis pada diabetes menurut ADA (2017) menunjukkan bahwa pasien diabetes dengan hipertrigliserid berat (tingkat trigliserid puasa >1000 mg/dL) akan menerima terapi farmakologis untuk mengurangi risiko pankreatitis akut (Tariq H, Gaduputi V dkk, 2016). Penelitian Gao *et, al.*, (2017) juga menemukan bahwa perkembangan diabetes berhubungan positif dengan level trigliserid yang meningkat secara bertahap.

BAB 3

METODE PENELITIAN

Metode penelitian dalam monograf ini menggunakan desain penelitian *Prevalence Longitudinal Study* untuk mengevaluasi nilai diagnostik dan *cost effective* dari *surrogate* marker resistensi insulin (TyG index, LAP, dan VAI) sebagai prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi. Penelitian ini dilakukan di Wilayah Kerja Puskesmas Kota Palembang. Penelitian ini berlangsung pada bulan April tahun 2019 sampai Desember tahun 2020.

Populasi pada penelitian ini adalah masyarakat berusia >18 tahun di Kota Palembang. Sampel adalah pasien yang berusia >18 tahun yang berobat di Puskesmas Kota Palembang. Sampel penelitian akan diambil secara *purposive sampling*. Besar sampel ditentukan dengan rumus berdasarkan desain studi yaitu desain studi longitudinal. Besar sampel dalam penelitian ini adalah 125 subjek prediabetes, dengan perhitungan sebagai berikut:

$$n = \frac{\left\{ Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2\bar{\lambda}^2} + Z_{1-\beta} \sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2} \right\}^2}{(\lambda_1 - \lambda_2)^2}$$

Sampel yang digunakan pada penelitian ini merupakan pasien yang telah memenuhi kriteria inklusi, pasien yang berusia > 18 tahun yang berobat ke Wilayah Kerja Puskesmas Kota Palembang yang mempunyai kadar glukosa darah terkategori prediabetes dan bersedia menjadi responden penelitian dan menandatangani *informed consent*. Sedangkan

pasien wanita hamil, terdiagnosis diabetes mellitus, menerima terapi yang berpengaruh terhadap kadar glukosa darah, sedang mengonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi metabolisme glukosa dan insulin, atau sedang mengonsumsi obat-obatan yang dapat mempengaruhi kadar trigliserida, kolesterol, dan HDL tidak diikutsertakan dalam penelitian ini.

Adapun variabel penelitian ini terdiri dari tiga variabel yaitu variabel independen, dependen, dan kovariat. Yang termasuk dalam variabel independen adalah TyG Index, VAI, dan LAP. Variabel dependen adalah konversi prediabetes yang dinilai dari perubahan status glukosa yang terjadi selama masa pengamatan dengan kriteria IGT dan atau IFG. Sedangkan variabel kovariat antara lain kolesterol total, LDL, HDL, tekanan darah sistolik, tekanan darah diastolik, lingkar perut, IMT, serta karakteristik responden (usia, tingkat pendidikan, pekerjaan, status perkawinan, dan riwayat keluarga menderita diabetes mellitus).

Data yang telah terkumpul dilakukan pengkodean, rekapitulasi, dan tabulasi data. Kemudian setelah proses pengolahan data dilakukan, data dianalisis dengan menggunakan STATA versi 15.0. Jenis analisis yang akan dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif akan mendeskripsikan sebaran dan frekuensi seperti mean, median, modus, standar deviasi, varians serta upaya mendeteksi outliers dari data-data yang bersifat numeric (rasio/interval) sementara data-data yang bersifat kategori akan ditampilkan dalam bentuk persentase atau proporsi. Selain itu, analisis ROC juga digunakan untuk mengevaluasi nilai diagnostik *surrogate* marker resistensi insulin (TyG index, LAP, dan VAI) sebagai prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi.

**BAB
4**

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui nilai diagnostik *surrogate* marker resistensi insulin (TyG index, LAP, dan VAI) sebagai prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes pada populasi. Penelitian telah dilakukan di wilayah kerja Puskesmas Kota Palembang dengan jumlah sampel yang menjadi subjek penelitian sebanyak 153 responden. Analisis data menggunakan STATA versi 15.0. Jenis analisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah analisis deskriptif dan analisis *Receiver Operating Characteristics* (ROC).

A. Analisis Deskriptif

1. Distribusi Subjek Berdasarkan Status Konversi

Distribusi dari subjek penelitian dapat dilihat dari *tabel 9*. Dari hasil penelitian didapatkan perbedaan signifikan antara lingkar perut, tekanan darah sistolik, trigliserid, total kolesterol, HDL, dan *Low Density Lipoprotein* (LDL) pada setiap kelompok status konversi dengan masing-masing *p-value* 0,006, 0,027, 0,000, 0,000, 0,016, dan 0,001.

Dari hasil penelitian juga didapatkan tidak ada perbedaan signifikan antara jenis kelamin, usia, berat badan, *Body Mass Index* (BMI), tinggi badan, tekanan darah diastolik terhadap status konversi dengan masing-masing *p-value* 0,583, 0,381, 0,081, 0,057, 0,499, dan 0,201.

**Tabel 9. Karakteristik Subjek Penelitian (N=153)
Berdasarkan Status Konversi**

Deskripsi	Status Konversi			<i>p-value</i>
	Tidak konversi	Regresivitas Normoglikemik	Progresivitas Diabetes	
Usia	49,91±13,175 (47,49-52,32)	52,14±15,360 (45,15-59,13)	54,80±16,297 (45,77-63,83)	0,381
Jenis kelamin Pria Wanita	56 61	9 12	9 6	0,583
Berat Badan	57,99±13,006 (55,61-60,37)	52,33±11,124 (47,27-57,40)	62,27±19,073 (51,70-72,83)	0,081
Tinggi Badan	157,09±7,657 (155,68-158,49)	157,14±6,118 (154,36-159,93)	158,07±8,285 (153,48-162,65)	0,499 *
Sistolik	131,37±23,958 (126,98-135,75)	125,24±15,368 (118,24±132,23)	139,33±21,865 (127,22-151,44)	0,027 *
Diastolik	84,27±12,479 (81,99-86,56)	82,38±10,443 (77,63-87,13)	127,33±158,766 (39,41-215,26)	0,201 *
Trigliserid	139,95±35,861 (133,38-146,52)	101,24±21,794 (91,32-111,16)	169,27±51,823 (140,57-197,97)	0,000 **
Total Kolesterol	207,33±46,478 (198,82-215,84)	167,52±29,168 (154,25-180,80)	243,87±70,428 (204,86-282,87)	0,000 *
HDL	37,09±5,328	34,33±3,568 (32,71-35,96)	40,07±7,156 (36,10-44,03)	0,016 *

	(36,11-38,06)			
LDL	140,13±34,121 (133,88-146,38)	112,90±20,868 (103,41-122,40)	175,67±89,976 (125,84-225,49)	0,001 *
BMI	23,38±4,425 (22,57-24,19)	21,16±4,150 (19,27-23,04)	24,61±6,007 (21,28-27,94)	0,057
Lingkar pinggang	85,49±7,678 (84,09-86,90)	81,38±6,926 (78,22-84,53)	90,17±11,763 (83,66-96,69)	0,006

*analisis nonparametrik (Kruskal-Wallis)

**setelah dilakukan transformasi data

B. Analisis ROC

1. Uji Diagnostik *Surrogate Marker* Resistensi Insulin terhadap Prediksi Konversi Status Prediabetes

Selain distribusi subjek, penelitian ini juga melakukan uji diagnostik pada *Triglyceride Glucose Indeks* (TyG Index), *Visceral Adiposity Index* (VAI) dan *Lipid Accumulation Product* (LAP) sebagai uji diagnostik non invasif. Hasil uji diagnostik ini dapat dilihat pada *tabel 16* dengan hasil sebagai berikut:

- TyG Indeks mempunyai sensitivitas sebesar 95.2% dan spesifisitas 92.3%, pada VAI memiliki sensitivitas 71,4% dan spesifisitas 64,1%, sedangkan pada uji LAP memiliki sensitivitas 66,7% dengan spesifisitas 76,9%. Berdasarkan nilai uji diagnostik sensitifitas dan spesifisitas pada pasien yang mengalami regresivitas menjadi normoglikemik paling tinggi adalah TyG index dibandingkan dengan VAI dan LAP index.
- Nilai *Positive Predictive Value* (PPV) dan *Negative Predictive value* (NPV) pada TyG sebesar 0,69 dan 0,99,

VAI 0,263 dan 0,925, sedangkan pada LAP didapatkan sebesar 0,34 dan 0,9278. Nilai PPV dan NPV didapatkan nilai tertinggi berada pada TyG Indeks dibandingkan dengan VAI dan LAP.

- c. *Area Under Curve* (AUC) pada TyG index sebesar 0,924 dengan rentang antara 0,866 hingga 0,962, pada VAI besar 0,722 dengan rentang antara 0,640 hingga 0,795 dan pada LAP sebesar 0,746 dengan rentang antara 0,665 hingga 0,816. Hasil analisis menunjukkan bahwa nilai AUC pada TyG, VAI dan LAP Index > 0.7, Namun nilai tertinggi AUC adalah TyG Indeks.

Tabel 10. Uji diagnostik *Triglyceride Glucose Index* (TyG Index), *Visceral Adiposa Index* (VAI) dan *Lipid Accumulation Product* (LAP) Sebagai Uji Diagnostik Non Invasif Untuk Prediksi Konversi Status Prediabetes

	Sensitivitas	Spesifisitas	PPV	NPV	AUC (95% CI)	P-Value	LR+	LR-	YI
Regresivitas menjadi Normoglikemik									
TyG	95,2%	92,3%	0,69	0,99	0,924 (0,866-0,962)	<0,0001	12,3 ₆	0,052	0,8755
VAI	71,4%	64,1%	0,263	0,925	0,722 (0,640-0,795)	0,0001	1,98 ₉	0,446	0,3553
LAP	66,7%	76,9%	0,34	0,9278	0,746 (0,665-0,816)	<0,0001	2,88 ₉	0,433	0,4359
Progresivitas menjadi Diabetes									
TyG	86,7%	99,1%	0,928 ₆	0,983	0,930 (0,873-0,967)	<0,0001	96,3	0,134	0,8581
VAI	53,3%	75,2%	0,216	0,926	0,619 (0,531-0,702)	0,1565	2,14 ₉	0,62	0,2855

LAP	53,3%	78,6%	0,08	0,78	0,645 (0,557-0,726)	0,0865	2,49	0,594	0,3197
------------	-------	-------	------	------	---------------------	--------	------	-------	--------

C. Pembahasan

AUC dengan nilai lebih dari 0,7 dapat digunakan sebagai prediksi uji diagnostic, dengan interpretasi sangat baik jika AUC berada dalam nilai rentang 0,9-1. Interpretasi AUC sebagai parameter diagnostik sangat tergantung pada konteks klinis. Untuk membedakan prediabetes atau diabetes, PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia) 2015 menggunakan glukosa darah puasa, TTGO, dan HbA1c. Berdasarkan diagnostik PERKENI, penegakan diagnosis diabetes dilakukan dengan mengukur gula darah puasa, yaitu bila gula darah puasa $\geq 126\text{mg/dL}$, atau pada pemeriksaan glukosa plasma $\geq 200\text{mg/dL}$ setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram, atau pemeriksaan gula darah sewaktu $\geq 200\text{mg/dL}$ disertai dengan keluhan klasik, atau pemeriksaan HbA1c $\geq 6.5\%$ menggunakan metode yang terstandarisasi. Sedangkan diagnosis prediabetes ditegakkan dengan kadar HbA1c 5,7-6,4%, glukosa darah puasa 100-125 mg/dL, atau glukosa plasma 2 jam setelah TTGO 140-199 mg/dL.¹⁵ Penelitian ini menunjukkan bahwa VAI, LAP, dan TyG indeks dapat memberikan diskriminasi untuk membedakan prediabetes dan diabetes sebanding dengan pemeriksaan yang sudah ada, dengan akurasi TyG lebih unggul dari VAI dan LAP.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa TyG Indeks sebagai *surrogate marker* diagnostik regresivitas menjadi normoglikemik mempunyai sensitivitas sebesar 95.2% dan sensitivitas 92.3%. Sedangkan TyG untuk diagnostik progresivitas menjadi diabetes memiliki sensitivitas 86,7% dan spesifisitas 99,1%. Hal ini berarti jika nilai TyG indeks $\leq 4,6523$ kemungkinan besar subjek akan mengalami regresivitas menjadi normoglikemik. Jika nilai TyG $>5,1547$ kemungkinan besar penderita mengalami progresivitas menjadi diabetes. Hasil analisis kurva AUC pada uji diagnostik

TyG didapatkan nilai lebih dari 0,9 yang berarti bahwa pada TyG indeks adalah *marker* yang *excellent* untuk digunakan sebagai *marker* diagnostik non invasif. Hasil penelitian ini sesuai dengan hasil penelitian oleh Nayeon Ahn, dkk (2019) yang mendapatkan hasil bahwa akurasi TyG index memiliki sensitivitas 0,732 yang lebih besar dibandingkan dengan VAI dan LAP.

VAI pertama kali diperkenalkan oleh Amanto *et al* sebagai indikator untuk mendefinisikan risiko kardio-metabolik pada populasi sehat, yang menunjukkan *inverse correlation* yang signifikan dengan sensitivitas insulin sehingga peneliti memasukkan VAI sebagai salah satu variabel uji diagnostik prediabetes menjadi progres diabetes pada penelitian ini. Hasil penelitian mendapatkan hasil bahwa VAI memiliki sensitivitas dan spesifisitas yang rendah sebagai uji diagnostik dalam memprediksi progres diabetes, dengan nilai AUC kurang dari 0,7 dalam memprediksi progres diabetes. Sehingga pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa berdasarkan nilai AUC tidak dapat digunakan sebagai uji diagnostik dalam menentukan progres diabetes (Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F, 2014). Penelitian dari Nayeon Ahn (2019) mendapatkan hasil AUC untuk VAI adalah 0,687 (0,662-0,712) yang menunjukkan diskriminasi yang relatif lebih rendah dibandingkan *marker* lainnya. Penelitian di Iran mendapatkan AUC dari VAI dalam mendiagnosis diabetes sebesar (0,610 (0,574-0,645), dan sebuah studi Cina mendapatkan AUC dari VAI sebesar 0,622 (0,607-0,63) pada pria dan pada wanita sebesar 0,654 (0,642-0,665). Sehingga dari berbagai penelitian berkesimpulan bahwa VAI tidak dapat digunakan sebagai uji diagnosis dalam menentukan konversi prediabetes menjadi progres diabetes (Oh JY dkk, 2013).

Di Amerika Serikat, LAP dirancang untuk survei pemeriksaan kesehatan dan gizi Nasional, dan telah digunakan sebagai penanda obesitas sentral, dan diusulkan sebagai penanda yang menunjukkan kejadian *insulin resistance* (Krenzt, A.J & Wong N.D, 2007). Hasil penelitian mendapatkan hasil AUC kurang dari 0,7 pada uji VAI sebagai diagnosis progresivitas diabetes. Hasil yang didapatkan berbeda dengan studi dari Jepang dengan 10.170 peserta berusia 35-40 tahun yang mendapatkan nilai prediksi AUC yang ideal, yaitu sebesar 0,746 untuk LAP sebagai prediksi hiperglikemik pada pria, dan 0,763 untuk wanita. Untuk LAP sebagai prediksi diabetes, penelitian tersebut menghasilkan AUC 0,804 pada pria, dan 0,845 pada wanita (Wilcox, Gisela, 2005). Perbedaan dikaitkan dengan hubungan yang dimodifikasi antara resistensi insulin dengan distribusi lemak tubuh yang dipengaruhi oleh etnis, ras, dan suku bangsa yang berbeda antarnegara (McNeal dkk, 2008; Kronenberg, HM dkk, 2008).

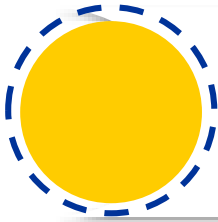
Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif yang tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular. Hasil penelitian dari uji diagnostik TyG index, LAP, dan VAI sebagai prototipe diagnostik non-invasif untuk prediksi konversi prediabetes didapatkan bahwa TyG index memiliki sensitivitas sebesar 95,2% dan spesifisitas 92,3% yang berarti paling tinggi dibandingkan dengan VAI dan LAP. Sehingga dapat disimpulkan bahwa *marker* TyG index memiliki akurasi yang lebih unggul dibanding marker LAP maupun VAI.



DAFTAR SINGKATAN

TyG	: <i>Triglyceride Glucose</i>
LAP	: <i>Lipid Accumulation Product</i>
VAI	: <i>Viseral Adiposity Index</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
HOMA-IR	: <i>Homeostasis Model Assessment Insuline Resistance</i>
HDL	: <i>High Density Lipoprotein</i>
VLDL	: <i>Very Low Density Lipoprotein</i>
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
IFG	: <i>Impared Fasting Glucose</i>
IGT	: <i>Impared Glucose Tolerance</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
DM	: <i>Diabetes Mellitus</i>
TGT	: <i>Toleransi Glukosa Terganggu</i>
GDPT	: <i>Glukosa Darah Puasa Terganggu</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
WHtR	: <i>Waist To Height Ratio</i>
C Index	: <i>Conicity Index</i>
CT	: <i>Computed Tomography</i>
FPG	: <i>Fasting Plasma Glucose</i>
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
ROC	: <i>Receiver Operating Characteristics</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>

PPV : *Positive Predictive Value*
NPV : *Negative Predictive Value*
AUC : *Area Under Curve*



DAFTAR PUSTAKA

- Abdhissh R Bhavsar. 2020. *Retinopathy Diabetic*. Medcape. WebMDLLc.
- Abdul-Ghani MA, Tripathy D & Defronzo RA. 2006. Contributions of beta-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 29: 1130-1139.
- Ahmed S, Shah P, Ahmed O. 2021. Biochemistry, Lipids. [Updated 2021 May 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Alexander Kam, Yanne Pradwi Efendi, Decroli, G. P., & Rahmadi, A. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Alexander Kam, Yanne Pradwi Efendi, Decroli, G. P., & Rahmadi, A. 2019. *Diabetes Melitus Tipe 2*. Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Alvarez S, Coffey R, Algotar AM. Prediabetes. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- American Diabetes Association. 2018. Standard Medical Care in Diabetes Diabetes Care. The Journal of *Clinical and Applied Research and Education*. Vol 41(1)

- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;81–90. <https://doi.org/10.2337/dc14-S081>
- Aronoff, S. L., Berkowitz, K., Shreiner, B., & Want, L. 2004. Glucose Metabolism and Regulation: Beyond Insulin and Glucagon. *Diabetes Spectrum*. 17(3), 183–190.
- Bajaj, M. 2018. Nicotine and insulin resistance: When the smoke clears. *Diabetes*. 61(12), 3078–3080.
- Borrueal, Susana., José F. Moltó, Macarena Alpañés. Surrogate Markers of Visceral Adiposity in Young Adults: Waist Circumference and Body Mass Index Are More Accurate than Waist Hip Ratio, Model of Adipose Distribution and Visceral Adiposity Index. *PLOS ONE* 9(12): e114112. doi:10.1371/journal.pone.0114112.
- Brannick, B., Wynn, A., & Dagogo-Jack, S. 2016. Prediabetes as a toxic environment for the initiation of microvascular and macrovascular complications. *Experimental Biology and Medicine*. 241(12), 1323–1331.
- Buse JB, Kenneth SP, Charles FB. 2011. Type 2 Diabetes Mellitus. Dalam: Melmed et al. (Editor). *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier, USA.
- Carrero, J. J., Jager, D. J. De, Verduijn, M., Ravani, P., Meester, J. De, & Heaf, J. G. 2011. *Cardiovascular and Noncardiovascular Mortality*. 6.
- CDC. National Diabetes Statistics Report. 2020. *National Diabetes Statistics Report*, 2.
- Chadt A, Scherneck S, Joost HG, et al. 2018. Molecular links between Obesity and Diabetes: “Diabesity”. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com.

- Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. 2011. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 8(4):228-236.
- Chen, G.-Y. 2015. Prevalence of and Risk Factors for Type 2 Diabetes Mellitus in Hyperlipidemia in China. *Medical Science Monitor*. Vol 21: 2476–2484,
- Chiang JK, Koo M. 2012. Lipid accumulation product: a simple and accurate index for predicting metabolic syndrome in Taiwanese people aged 50 and over. *BMC Cardiovascular Disorders*. 12:78.
- Collins L, Costello RA. 2021. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. [Updated 2021 Jun 25]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Department of Nutrition and Health. Obesity in Indonesia, a decade of weight gain. Universitas Gajah Mada. 2019. Access on:
<https://gizikesehatan.ugm.ac.id/en/obesity-in-indonesia-a-decade-of-weight-gain/>
- Després JP. 2008. Visceralobesity and the heart. *Int J Biochem Cell Biol*. 40:821–36.
- Eggleton JS, Jialal I. 2021. Thiazolidinediones. [Updated 2021 Apr 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Engin, A. B., & Engin, A. 2017. Obesity and Lipotoxicity. 960.
- Faerch K, Borch-Johnsen K, Holst JJ & Vaag A. 2009. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 52:1714-1723.

- Feingold KR. Introduction to Lipids and Lipoproteins. 2021. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com
- Ferrannini, E., Gastaldelli, A., & Iozzo, P. 2011. Pathophysiology of Prediabetes. *Medical Clinics of North America*. 95(2), 327–339.
- Foster DW. 2011. Diabetes Mellitus. Harrison's Principles of Internal Medicine. Edisi 14. New York: McGraw-Hill Companies.
- Gao Y-X, *et al.* 2017. The fasting serum triglyceride levels of elderly population with different progression stages of diabetes mellitus in China. *Journal of Diabetes and Its Complications* (2017). doi.org/10.1016 /j. jdiacomp. 08.011.
- González-David Navarro, Laura Sánchez-Íñigo, Juan Pastrana-Delgado, et al. 2016. Triglyceride–glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Preventive Medicine*. 86;99– 105.
- Goyal R, Jialal I. 2021. Diabetes Mellitus Type 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Guerrero-Romero, Fernando, Luis E. Simental-Mendía, Manuel González-Ortiz, Esperanza Martínez-Abundis, et al. 2010. The Product of Triglycerides and Glucose, A Simple Measure of Insulin Sensitivity. Comparison with the Euglycemic-Hyperinsulinemic Clamp. *J Clin Endocrinol Metab*. 95(7):3347–3351.
- Guyton AC, Hall JE. 2006. Buku Ajar Fisiologi Kedokteran. Edisi 11. Penerjemah: Irawati, Ramadani D, Indriyani F. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.

- Hamilton, A., Zhang, Q., Salehi, A., Willems, M., Knudsen, J. G., Ringgaard, A. K., Tarasov, A. I. 2018. Adrenaline stimulates glucagon secretion by Tpc2-Dependent ca^{2+} mobilization from acidic stores in pancreatic α -Cells. *Diabetes*. 67(6), 1128–1139.
- Hanefeld M, Koehler C, Fuecker K, Henkel E, Schaper F & Temelkova. 2003. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose: the risk factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes study. *Diabetes Care*. 26: 868-874.
- Hirano, T. 2018. *Pathophysiology of Diabetic Dyslipidemia*. 771–782.
- Hollesh JE, Aslam S, Martin A. Physiology, Carbohydrates. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing;
- Hostalek, U. 2019. Global epidemiology of prediabetes - present and future perspectives. *Clinical Diabetes and Endocrinology*. 5(1), 1–5.
- Howard, B. V. Insulin resistance and lipid metabolism. *American Journal of Cardiology*. 1999;84(1 A), 28–32. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00355-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00355-0)
- International Diabetes Federation (IDF). 2017. Diabetes Atlas, Eighth Edition. International Diabetes Federation.
- Iozzo P. Viewpoints on the way to the consensus session: where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care*, 32(Suppl 2): S168–73.
- Janghorbani, M., Almasi, S.Z., Amini, M. 2015. The product of triglycerides and glucose in comparison with fasting

plasma glucose did not improve diabetes prediction. *Acta Diabetol.* 781-788.

Janochova, K., Haluzik, M., & Buzga, M. 2018. *Visceral fat and insulin resistance—what we know?*

Joshua Chadwick Jayaraj. 2018. Epidemiology of Myocardial Infarction. InTechopen.

Kahn, B.B., Flier, J.S. 2000. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* 106: 473–481.

Kahrddori, Romesh. 2021. Type 2 Diabetes Guidelines. Medscape. WebMD LLC.

Kelley DE, Goodpaster BH. 2001. Skeletal muscle triglyceride an aspect of regional adiposity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 24(5):933-941.

Kemenkes RI. 2017. Kebijakan dan Strategi Pencegahan dan Pengendalian Stroke di Indonesia. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.* 20–23.

Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan Analisis Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2014

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Diabetes. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. 2018.

Kementrian Kesehatan Republik Indonesia. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. [Internet] 2014. Source:
<http://www.depkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/infodatin-diabetes.pdf>, diakses 25 Agustus 2018.

Kementrian kesehatan republik indonesia. Tetap Produktif, Cegah Dan Atasi Diabetes Mellitus. *Pusat Data Dan Informasi Kementrian Kesehatan RI*. 2020.

Khalid, E., & Hasan, Z. 2019. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews Visceral adiposity index in female with type 2 diabetic mellitus and its association with the glycemic control. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 13(2), 1241–1244.

Kim HK, Kim CH, Kim EH, Bae SJ, Choe J, Park JY, Park SW, Yun YD, Baek SJ, Mok Y et al. 2013. Impaired fasting glucose and risk of cardiovascular disease in Korean men and women. *Diabetes Care*. 36: 328-335.

Kim, S. *Apem-2017-22-3-145.Pdf*. 1012.2017;145–152.

Knight, J., & Nigam, Y. 2017. Diabetes management 1: disease types, symptoms and diagnosis. *Nursing Times*. 4(113), 4.

Krenzt, A.J and Wong N.D. 2007. *Metabolic Syndrome and Kardiovascular Disease. Epidemiology, Assesement and Management*. Taylor and Francis, New York. 109-143.

Kronenberg, HM, et al. 2008. *William Textbook of Endocrinology*. 11th Ed. SAunders Elsivier.

Lee, S.-H., Kwon, H.-S., Park, Y.-M., et al. 2008. Predicting the development of diabetes using the product of triglycerides and glucose: the Chungju Metabolic Disease Cohort (CMC) study. *PLoS ONE* 9 (2).

Liberty, Iche Andriyani and Nasrin Kondim. 2017. Asses prediabetes risk as a golden area for prevention diabetes. *Asian J Pharm Clin Res*. 10;6,1-5.

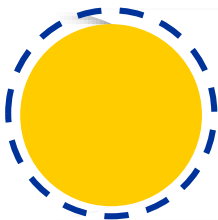
- Lin SX, Berlin I, Younge R, Jin Z, Sibley CT, Schreiner P, Szklo M, Bertoni AG. 2013. Does elevated plasma triglyceride level independently predict impaired fasting glucose? The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care*. 36:342–7.
- Lin, C. F., Chang, Y. H., Chien, S. C., Lin, Y. H., & Yeh, H. Y. 2018. Epidemiology of Dyslipidemia in the Asia Pacific Region. *International Journal of Gerontology*. 12(1), 2–6.
- Lindsay, M. P., Author, C., Norrving, B., Sacco, R. L., Brainin, M., Hacke, W. Feigin, V. 2019. *Global Stroke Fact Sheet*.
- Manaf, A. *Prediabetes*. 2014. Jurnal Fakultas Kedokteran Universitas Andalas. 1–8.
- McIver LA, Tripp J. Acarbose. [Updated 2021 Jul 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021
- McNeal, Catherine dan Wilson, Don P. 2008. Metabolic syndrome and dyslipidemia in youth. *Journal of Clinical Lipidology*. 147–155.
- Meyer C, Pimenta W, Woerle HJ, Van HT, Szoke E, Mitrakou A & Gerich J. 2006. Different mechanisms for impaired fasting glucose and impaired postprandial glucose tolerance in humans. *Diabetes Care*. 29:1909-1914.
- Mirmiran P, Bahadoran Z, Azizi F. 2014. Lipid accumulation product is associated with insulin resistance, lipid peroxidation, and systemic inflammation in type 2 diabetic patients. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 29:443–449.
- Muchid, Abdul. 2006. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Diabetes Melitus*. Ditjen Bina Kefarmasian dan Alkes.

- Nagle CA, Klett EL, Coleman RA. 2009. Hepatic triacylglycerol accumulation and insulin resistance. *J Lipid Res.* 50 (Supplement): S74-9.
- Nishikawa, T Okamura, A Shima, Y Kawatsu, et al. 2016. Casual serum triglyceride as a predictor of premature type 2 diabetes mellitus: An 8-year cohort study of middle-aged Japanese workers. *Diabetol Int.* 7: 252–258.
- Oh JY, Sung YA, Lee HJ. 2013. The visceral adiposity index as a predictor of insulin resistance in young women with polycystic ovary syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 21: 1690–1694.
- Osama Hamdy. 2021. Obesity. Medscape. WebMD LLC.
- Paul, J. 2018. *Acanthosis nigricans in pre-diabetic states.* British Journal of Medical Practitioners.
- Perkeni. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus tipe 2 di Indonesia. Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB Perkeni).
- PERKENI. 2015. Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: PB PERKENI.
- PERKENI. 2019. Pengelolaan dan Pencegahan Prediabetes di Indonesia. Ailangga University Press.
- Perreault L. Prediabetes. 2019. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com.
- Putra, I. W. A., & Berawi, K. N. 2015. Empat pilar penatalaksanaan pasien diabetes mellitus tipe 2. *Medical Journal of Lampung University.* Vol 4(9), 8–12

- Rachmi, C. N., Li, M., & Baur, L. A. 2017. *Overweight and obesity in Indonesia: prevalence and risk factors d a literature review*. 7.
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. 2016. Mechanisms of Inflammatory Responses and Development of Insulin Resistance: How Are They Interlinked? *Journal of Biomedical Science*. Vol 32: 87.
- Richard Scott Lucidi. 2019. Polycystic Ovarian Syndrome.Medscape. WebMDLLc.
- Richter, E. A., & Hargreaves, M. 2013. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiological Reviews*. 93(3), 993–1017.
- Roriz AKC, Passos LCS, de Oliveira CC, Eickemberg M, Moreira PdA, et al. 2014. Evaluation of the Accuracy of Anthropometric Clinical Indicators of Visceral Fat in Adults and Elderly. *PLoS ONE*. 9(7): e103499.
- Saklayen, M. G. 2018. *The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome*. 9. 1–8.
- Samuel T Olantonbonsun. 2020. Insuline Resistance Differential Diagnose. Medscape. WebMD LLC.
- Sapra A, Bhandari P. 2021. Diabetes Mellitus. [Updated 2021 Jun 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Sigit, F. S., Tahapary, D. L., Trompet, S., Sartono, E., & Dijk, K. W. Van. 2020. The prevalence of metabolic syndrome and its association with body fat distribution in middle - aged individuals from Indonesia and the Netherlands: a cross - sectional analysis of two population - based studies. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 1–11.

- Soewondo, P., & Pramono, L. A. 2011. Prevalence, characteristics, and predictors of pre-diabetes in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*. 20(4), 283–294.
- Sulistiowati, E., & Sihombing, M. 2018. Perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2 dari Prediabetes di Bogor, Jawa Barat. *Jurnal Penelitian Dan Pengembangan Pelayanan Kesehatan*. 2(1), 59–69.
- Tanzim Khan. 2020. Diabetic Foot Ulcer. Medscape. WebMDLLc.
- Tariq H, Gaduputi V, Peralta R, Abbas N, Nayudu SK, Thet P, et al. 2016. Serum triglyceride level: A predictor of complications and outcomes in acute pancreatitis? *Can J Gastroenterol Hepatol*. 6:8198047.
- Thau L, Gandhi J, Sharma S. 2021. Physiology, Cortisol. [Updated 2021 Feb 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.
- Tjokroprawiro, A. 2015. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam: Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Rumah Sakit Pendidikan Dr. Soetomo Surabaya* (2nd ed.). Airlangga University Press.
- Tri Wahyu, Syumarti. 2019. *The Epidemiology of Diabetic Retinopathy*. Community Ophthalmology. Faculty of Medicine, Universitas Padjajaran.
- Vecihi Batuman. 2021. *Nephropathy Diabetic*. Medscape. WebMDLLc.
- Venketasubramanian, N., Yoon, W., Pandian, J., & Navarro, C. 2017. *Stroke Epidemiology in South, East, and South-East Asia: A Review*. 19(3), 286–294.
- Virtanen KA, Lonnroth P, Parkkola R, Peltoniemi P, Asola M, Viljanen T, Tolvanen T, Knuuti J, Ronnema T,

- Huupponen R, Nuutila P. 2002. Glucose uptake and perfusion in subcutaneous and visceral adipose tissue during insulin stimulation in nonobese and obese humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 87:3902–10.
- Wilcox, Gisela. 2005. Insulin and Insulin Resistance. *Clin Biochem Rev.* Vol 26.
- Wolf, W. M., Wattick, R. A., Kinkade, O. N., & Olfert, M. D. 2018. *Geographical Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome as Determined by Region and Race / Ethnicity.* 1–13.
- World Health Organization. 2006. *Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO/IDF consultation.* Geneva, Switzerland, World Health Organization.
- World Health Organization. 2004. *Global Strategy on Diet, Physical Activity and Healthy.*
- World Health Organization. Obesity and Overweight. 2019. Access on: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>



TENTANG PENULIS



Iche Andriyani Liberty, lahir di Tugumulyo pada tanggal 07 Februari 1990. Lulus Sarjana Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Sriwijaya pada tahun 2011 dan Magister Kesehatan Prodi Biomedik Pascasarjana Universitas Sriwijaya pada tahun 2014. Kemudian melanjutkan Program Doktor Epidemiologi di Universitas Indonesia pada tahun 2016 dan lulus pada tahun 2018 dengan beasiswa dari BUDI-DN.

Sejak tahun 2007 aktif mengikuti berbagai konferensi, seminar, pelatihan pada event nasional maupun internasional baik sebagai *oral presenter*, *poster presenter*, maupun anggota. Kegiatan lainnya adalah *research* dan publikasi di bidang epidemiologi penyakit Diabetes Mellitus. Hingga pada tahun 2017 mendapatkan Grant dari German Diabetes Association untuk menghadiri Diabetes Kongres vom 24-27 Mei 2017 di Hamburg, Jerman.

Sejak tahun 2014 s/d sekarang bekerja sebagai Dosen di Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya. Sebagai Epidemiolog, saat ini juga tercatat sebagai Tim Pakar Gugus Tugas Penanggulangan COVID-19 Provinsi Sumatera Selatan dan aktif memberikan sumbangsih saran melalui berbagai media dalam upaya penanggulangan pandemi COVID-19.

Beberapa buku yang sudah ditulis antara lain Farmakologi untuk Mahasiswa Kesehatan Masyarakat, Analisis Deskriptif pada Penelitian Epidemiologi, Desain

Studi Kasus Kontrol, Desain Studi Cross Sectional Faktor Risiko Tuberkulosis di Palembang, *Cut Off Point* Optimal *Visceral Adiposity Index* dan *Lipid Accumulation Product* Sebagai Marker Potensial Pada Prediabetes, Analisis Regresi pada Penelitian Epidemiologi, Prinsip Surveilans dalam Konteks Pengendalian Pandemi COVID-19, dan Indeks Kualitas Diet sebagai Marker Prognosis Konversi Status Prediabetes.

PROTOTIPE
DIAGNOSTIK
NON-INVASIF
UNTUK PREDIKSI
KONVERSI PREDIABETES
PADA POPULASI

Buku ini dimaksudkan sebagai referensi bagi para pembaca tentang novel indeks yang dapat dikembangkan menjadi marker potensial untuk menilai resistensi insulin dalam memprediksi status konversi glukosa darah pada prediabetes.

Sebagaimana kita ketahui, Prediabetes adalah "*golden period*" dalam mencegah dan atau menunda konversi status glukosa menjadi diabetes, tetapi sangat progresif untuk mengalami komplikasi dikemudian hari. Diagnosis dini dan intervensi untuk prediabetes dapat mencegah atau menunda progresivitas penyakit. Penilaian resistensi insulin merupakan strategi efektif tidak hanya akan berdampak pada pencegahan progresivitas diabetes, tetapi juga pada penyakit kardiovaskular.

Berbagai dukungan teori mendukung temuan penelitian bahwa mekanisme regresivitas dan progresivitas prediabetes erat kaitannya dengan resistensi insulin. Meningkatkan sensitivitas insulin dan atau menjaga fungsi sel menjadi cara yang rasional untuk mencegah konversi prediabetes menjadi diabetes atau kembali menormalkan glukosa darah atau yang disebut dengan regresivitas menjadi normoglikemik.

Kajian dan validasi dari *surrogate* resistensi insulin menggunakan *Triglycerides Glucose Index* (TyG Index), *Lipid Accumulation Product* (LAP), dan *Visceral Adiposity Index* (VAI) pada populasi tentu diperlukan guna menemukan prototipe diagnostik non-invasif untuk memprediksi konversi prediabetes pada populasi yang paling praktis dan efisien.

Diharapkan buku ini dapat menambah referensi bagi semua para pembaca tidak hanya tenaga kesehatan dan calon tenaga kesehatan tetapi juga para pemangku kebijakan maupun masyarakat luas.



Penerbit Insan Cendekia Mandiri
Perumahan Gardena Maisa 2 Blok F03,
Koto Baru, Kec. Kubung, Solok
Email : penerbitbic@gmail.com
Website : www.insancendekiamandiri.co.id



IKAPI
IKATAN KARDIOLOGI ANAK INDONESIA

