

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan kelainan metabolik kronis yang ditandai dengan hiperglikemia, akibat gangguan sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya. Kondisi ini menyebabkan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein, yang dapat menimbulkan komplikasi jangka panjang seperti penyakit kardiovaskular, nefropati, retinopati, dan neuropati (ADA, 2022).

Diabetes melitus merupakan penyakit kronis yang ditandai oleh kadar gula darah tinggi (hiperglikemia), yang terjadi apabila pankreas tidak mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai atau tubuh gagal memanfaatkan insulin yang dihasilkan secara efisien. Insulin adalah hormon yang berperan mengontrol kadar gula darah. Diabetes termasuk penyakit metabolik yang terkait dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang tidak normal. Gangguan metabolisme ini dapat mengakibatkan kerusakan pada jantung, pembuluh darah, mata, ginjal, serta saraf (WHO, 2017). Diabetes melitus memiliki empat klasifikasi utama yang membedakan etiologi serta mekanisme dasar terjadinya penyakit ini. Klasifikasi tersebut adalah sebagai berikut:

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai oleh kerusakan progresif pada sel β pankreas yang berfungsi memproduksi insulin. Akibat dari kerusakan ini, tubuh mengalami defisiensi insulin absolut atau mengakibatkan kekurangan insulin endogen yang parah, sehingga kadar glukosa darah meningkat dengan tidak normal. Kondisi ini umumnya muncul pada masa

kanak-kanak atau remaja, namun dapat juga terjadi pada usia dewasa muda. Mekanisme patogenesis DM tipe 1 melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan sistem imun (Tang *et al.*, 2022)

2. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan gangguan metabolik kronis yang ditandai oleh hiperglikemia persisten akibat resistensi insulin dan disfungsi sel beta pankreas, yang menyebabkan sekresi insulin tidak memadai. Kondisi ini sering kali berkembang secara bertahap pada individu dewasa, meskipun semakin banyak ditemukan pada usia muda akibat faktor gaya hidup. Resistensi insulin terjadi ketika jaringan target seperti otot skeletal, hati, dan jaringan adiposa gagal merespons insulin secara efektif, sehingga menghambat penyerapan glukosa dan meningkatkan produksi glukosa hepatic (Galicía-García *et al.*, 2020).

Seiring waktu, sel beta pankreas mengalami kelelahan dan penurunan fungsi, memperburuk hiperglikemia. Faktor risiko utama meliputi predisposisi genetik, obesitas sentral, kurang aktivitas fisik, dan pola makan tinggi kalori, yang semuanya berkontribusi pada peradangan kronis dan stres oksidatif (Gerber and Rutter, 2017).

3. Diabetes gestasional

Diabetes gestasional, yang dikenal sebagai gestational diabetes melitus (GDM), merupakan kondisi hiperglikemia yang pertama kali teridentifikasi selama masa kehamilan pada wanita yang sebelumnya tidak memiliki riwayat diabetes. Kondisi ini biasanya muncul pada trimester kedua atau ketiga dan sering kali bersifat sementara, menghilang setelah persalinan, meskipun dapat menjadi prediktor risiko diabetes tipe 2 di masa depan. Pada intoleransi glukosa yang baru

muncul, di mana tubuh gagal memproduksi insulin yang cukup untuk mengatasi peningkatan resistensi insulin yang disebabkan oleh hormon kehamilan. Secara umum, GDM digambarkan sebagai gangguan metabolik yang melibatkan disfungsi sel beta pankreas, yang tidak mampu mengimbangi tuntutan insulin yang meningkat akibat faktor hormonal seperti laktojen plasenta dan kortisol, sehingga menyebabkan kadar glukosa darah yang abnormal (Lindsay, 2025).

4. Tipe lain

Selain diabetes melitus tipe 1 dan tipe 2, terdapat jenis diabetes lain yang disebabkan oleh faktor spesifik di luar mekanisme autoimun atau resistensi insulin. Jenis ini mencakup diabetes monogenik, yaitu gangguan genetik tunggal yang memengaruhi fungsi sel β pankreas, seperti neonatal diabetes dan *maturity-onset diabetes of the young* (MODY). Selain itu, diabetes juga dapat timbul akibat penyakit pankreas eksokrin, seperti pankreatitis kronis dan fibrosis kistik, yang merusak jaringan pankreas dan mengganggu produksi insulin.

Faktor lain yang berkontribusi adalah penggunaan obat atau zat kimia tertentu, seperti glukokortikoid, obat antiretroviral untuk HIV/AIDS, dan agen imunosupresif pasca-transplantasi, yang dapat menginduksi hiperglikemia atau merusak sel β . Diabetes pasca-transplantasi (*post-transplantation diabetes mellitus*/PTDM) juga termasuk dalam kategori ini, biasanya muncul akibat kombinasi stres metabolik dan terapi imunosupresif. Meskipun prevalensinya lebih rendah dibandingkan tipe utama, pengenalan dan klasifikasi yang tepat terhadap jenis diabetes ini penting untuk menentukan pendekatan terapi yang sesuai dan mencegah komplikasi jangka panjang (ADA, 2022).

Untuk menentukan diagnosis serta menentukan status glukosa darah, pedoman *American Diabetes Association* (ADA) menetapkan batasan nilai laboratorium yang dapat digunakan. Adapun kategori kadar glukosa pada pasien DM dapat dilihat dari tabel berikut.

Tabel 1
Kategori Kadar Glukosa

Kategori	Gula Darah Puasa (GDP)	Gula Darah 2 Jam Post Prandial (GD2PP)	HbA1c	Gula Darah Sewaktu
Normal	< 100 mg/dL	< 140 mg/dL	< 5.7%	< 140 mg/dL
Prediabetes	100–125 mg/dL	140–199 mg/dL	5.7–6.4%	
Diabetes	≥ 126 mg/dL	≥ 200 mg/dL	≥ 6.5%	≥ 200 mg/dL (dengan gejala)

Sumber: (ADA, 2024a)

a. Faktor risiko

Diabetes Melitus dipengaruhi oleh faktor risiko yang tidak dapat diubah dan dapat diubah. Faktor Faktor-faktor tersebut berperan penting dalam memodulasi sensitivitas insulin, metabolisme lipid, serta kerentanan terhadap komplikasi metabolik, termasuk perubahan kadar kolesterol HDL. Berikut merupakan faktor-faktor risiko terjadinya DM:

1) Faktor risiko yang tidak dapat diubah

a) Riwayat keluarga dengan diabetes miletus

Adanya anggota keluarga yang menderita DM meningkatkan risiko karena pengaruh genetik, termasuk tipe histokompatibilitas HLA. Tipe histokompatibilitas *Human Leukocyte Antigen* (HLA) adalah sistem penanda genetik yang terdapat di permukaan sel tubuh dan berfungsi sebagai pengenalan bagi sistem imun untuk

membedakan antara sel tubuh sendiri dan sel asing. Pada diabetes melitus, beberapa tipe HLA tertentu dapat memengaruhi kerentanan genetik seseorang terhadap gangguan metabolik dan resistensi insulin. HLA berperan dalam proses peradangan kronis dan regulasi imun yang dapat memperburuk fungsi insulin, sehingga individu dengan riwayat keluarga yang memiliki tipe HLA tertentu lebih berisiko mengalami DM tipe 2, terutama jika dipengaruhi oleh faktor gaya hidup seperti obesitas, stres, dan kurang aktivitas fisik (Utomo dkk., 2020).

b) Usia

Usia adalah lamanya waktu yang telah dijalani seorang individu sejak lahir hingga titik waktu tertentu, yang biasanya dinyatakan dalam hitungan tahun, bulan, atau hari. Kategori umur penderita DM dalam analisis penelitian ini dibagi berdasarkan pedoman WHO (2024), yaitu kelompok dewasa muda berusia 18-39 tahun, dewasa menengah berusia 40-59 tahun, serta lansia dengan usia ≥ 60 tahun. DM merupakan gangguan metabolik yang prevalensinya meningkat seiring dengan pertambahan usia. Proses penuaan berperan penting dalam menurunnya sensitivitas terhadap insulin serta menurunnya fungsi sel beta pankreas. Secara teoretis, peningkatan risiko DM pada usia lanjut disebabkan oleh berbagai perubahan fisiologis, seperti berkurangnya massa otot tanpa lemak, meningkatnya akumulasi lemak visceral, dan terjadinya disfungsi mitokondria. Kombinasi faktor-faktor tersebut berkontribusi terhadap meningkatnya resistensi insulin dan gangguan toleransi glukosa. Selain itu, penurunan tingkat aktivitas fisik dan peningkatan stres oksidatif yang umum terjadi pada lansia turut mempercepat penurunan fungsi sel beta, sehingga memperbesar kerentanan terhadap gangguan metabolik ini.

Secara epidemiologis, prevalensi DM meningkat tajam setelah usia 40 tahun, dengan individu berusia di atas 65 tahun memiliki risiko dua hingga empat kali lebih tinggi dibandingkan kelompok usia yang lebih muda. Peningkatan risiko ini sering kali berkaitan dengan adanya komorbiditas, seperti penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, pemahaman mengenai peran faktor usia menjadi aspek penting dalam upaya pencegahan dan penatalaksanaan DM, mengingat proses penuaan tidak hanya bertindak sebagai faktor risiko independen, tetapi juga memperkuat interaksi dengan faktor risiko metabolik lainnya (Fazeli, Lee and Steinhäuser, 2020).

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Angelina, In dan Fitrianingrum (2024), variabel usia pada penderita DM tidak terkontrol memperlihatkan bahwa sebagian besar pasien berada pada kelompok lansia akhir (56–65 tahun) dengan jumlah 421 orang (36,9%). Kelompok berikutnya adalah lansia awal (46-55 tahun) sebanyak 361 orang (31,6%), serta manula (>65 tahun) sebanyak 223 orang (19,5%). Secara keseluruhan, penderita berusia di atas 45 tahun mencapai 1.005 orang atau sekitar 92,4% dari total sampel. Para penulis menegaskan bahwa pertambahan usia merupakan faktor risiko utama terjadinya DM. Seiring bertambahnya umur, terjadi penurunan progresif fungsi sel beta pankreas sehingga produksi insulin berkurang. Kondisi ini memicu peningkatan kadar glukosa darah yang akhirnya menyebabkan diabetes tidak terkontrol. Selain itu, proses penuaan juga berkaitan dengan perubahan metabolisme lipid, yang dalam penelitian ini terbukti memiliki korelasi signifikan dengan profil lipid pasien.

c) Jenis kelamin

Jenis kelamin yang berperan penting dalam perbedaan prevalensi, usia onset, serta progresi penyakit. Sejumlah studi menunjukkan bahwa pria umumnya didiagnosis menderita DM pada usia yang lebih muda dan dengan indeks massa tubuh (IMT) yang lebih rendah dibandingkan wanita, meskipun obesitas sebagai faktor risiko utama lebih sering dijumpai pada populasi wanita. Secara biologis, distribusi lemak visceral yang lebih tinggi pada pria diperkirakan berkontribusi terhadap munculnya penyakit pada usia dini. Sebaliknya, pada wanita, masa transisi menopause menyebabkan peningkatan resistensi insulin dan risiko DM akibat penurunan kadar estrogen yang memiliki efek protektif terhadap metabolisme glukosa (Kautzky-Willer, Harreiter and Pacini, 2018).

Selain aspek biologis, faktor sosial dan psikologis yang terkait dengan gender juga memainkan peran penting. Status sosial-ekonomi yang rendah serta stres psikososial diketahui lebih berdampak pada wanita, yang sering kali disertai dengan beban komorbiditas lebih tinggi seperti hipertensi dan dislipidemia saat diagnosis pertama kali ditegakkan. Oleh karena itu, pendekatan pencegahan yang mempertimbangkan dimensi jenis kelamin menjadi krusial, dengan penekanan pada perlunya intervensi gaya hidup yang lebih dini pada wanita guna menurunkan risiko terjadinya DM (Alexandra *et al.*, 2023).

2) Faktor risiko yang dapat diubah

a) Aktivitas fisik

Aktivitas fisik merupakan komponen penting dalam pencegahan DM. Kekurangan aktivitas tubuh berperan penting dalam memicu resistensi insulin serta disfungsi metabolisme glukosa. Sebaliknya, keterlibatan rutin dalam aktivitas fisik terbukti mampu meningkatkan sensitivitas insulin melalui beberapa mekanisme, antara lain peningkatan transportasi glukosa ke otot rangka dan penurunan akumulasi lemak visceral. Efek tersebut berkontribusi dalam menurunkan risiko berkembangnya DM pada individu dengan kondisi prediabetes (Tang *et al.*, 2022).

Peningkatan kapasitas kebugaran kardiorespirasi yang dihasilkan dari aktivitas fisik juga berkaitan dengan penurunan kadar HbA1c. Selain manfaat terhadap regulasi glukosa, aktivitas fisik turut berperan dalam pengelolaan faktor risiko komorbid seperti hipertensi dan dislipidemia, yang kerap menyertai DM, serta membantu mencegah komplikasi jangka panjang, termasuk penyakit kardiovaskular. Meskipun demikian, penerapan rutinitas olahraga seringkali terhambat oleh rendahnya motivasi dan keterbatasan akses terhadap fasilitas kebugaran. Oleh karena itu, intervensi berbasis komunitas menjadi penting untuk meningkatkan partisipasi dan kepatuhan terhadap aktivitas fisik yang berkelanjutan (Shawahna *et al.*, 2024).

b) Indeks massa tubuh (IMT)

Lemak berlebih, terutama di perut (obesitas sentral), meningkatkan risiko diabetes. Ukuran lingkar perut yang berisiko (≥ 90 cm untuk pria dan ≥ 80 cm untuk wanita). Kriteria Obesitas yakni indeks massa tubuh (IMT). IMT adalah indikator status gizi yang menggambarkan hubungan antara berat badan dan tinggi badan,

digunakan untuk menilai risiko obesitas dan gangguan metabolik DM merupakan salah satu penyakit metabolik yang paling erat kaitannya dengan indeks massa tubuh (IMT) sebagai faktor risiko utama. Peningkatan IMT diketahui berperan dalam menurunkan sensitivitas insulin serta mengganggu fungsi sel beta pankreas, yang dimediasi oleh penumpukan lemak visceral dan proses peradangan kronis. Individu dengan IMT yang termasuk kategori obesitas ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) memiliki risiko seumur hidup yang jauh lebih tinggi untuk mengembangkan DM seperti jenis DM tipe 2 (Chandrasekaran and Weiskirchen, 2024).

Menurut WHO (2025) hasil perhitungan indeks massa tubuh (IMT) diklasifikasikan dalam tabel dibawah ini.

Tabel 2
Klasifikasi Indeks Massa Tubuh (IMT)

Klasifikasi	IMT
Underweight	<18,5
Normal	18,5–22,9
Overweight	≥ 23
Beresiko	23–24,9
Obesitas I	25–29,9
Obesitas II	≥ 30

Sumber: (WHO, 2025b)

c) Hipertensi

Hipertensi, yang ditandai oleh tekanan darah sistolik yang secara konsisten mencapai atau melebihi 140 mmHg, atau diastolik 90 mmHg dan lebih tinggi, merupakan gangguan vaskular kronis yang sering berperan sebagai pemicu utama dalam perkembangan DM. Kondisi ini berkontribusi melalui mekanisme seperti kerusakan fungsi endotel dan gangguan metabolisme glukosa. Lebih lanjut, hipertensi mengganggu pengaturan glukosa dengan memperburuk inflamasi

sistemik serta stres oksidatif, sehingga menaikkan risiko munculnya DM pada orang dengan faktor predisposisi, seperti obesitas (WHO, 2025a).

Studi penelitian mengungkapkan bahwa hingga 80% pasien DM, khususnya DM tipe 2 mengalami hipertensi, yaitu interaksi antara kedua kondisi ini mempercepat kerusakan organ vital, termasuk ginjal dan jantung. Selain itu, hipertensi bertindak sebagai prediktor independen untuk kemajuan DM, terutama melalui aktivasi sistem renin-angiotensin yang mengacaukan keseimbangan metabolik. Pemahaman ini menyoroti pentingnya pemeriksaan tekanan darah secara dini pada kelompok berisiko tinggi untuk menghindari komplikasi kardiovaskular yang saling memperkuat antara hipertensi dan DM (Jia and Sowers, 2021).

d) Kepatuhan Minum Obat

Kepatuhan minum obat merupakan perilaku pasien sesuai dengan rekomendasi pengobatan yang telah disepakati bersama tenaga kesehatan. Pada penderita diabetes melitus, hal ini menyatakan pasien secara konsisten mengonsumsi obat antidiabetes sesuai dosis, waktu, dan petunjuk yang diberikan (Sahoo *et al.*, 2022).

Penelitian yang dilakukan oleh Tri Wahyuni *et al.* (2025) menunjukkan adanya hubungan antara tingkat kepatuhan konsumsi obat dan kadar glukosa darah pada pasien DM yang menjalani perawatan di Poli Penyakit dalam RSUD Hanau, Kalimantan Tengah. Penelitian ini melibatkan 67 responden, dengan pengukuran tingkat kepatuhan menggunakan instrumen *Morisky Medication Adherence Scale-8* (MMAS-8). Hasil analisis statistik menggunakan uji korelasi *Spearman Rank* memperoleh nilai $p = 0,000$ ($p < 0,05$), yang mengindikasikan adanya hubungan

secara statistik antara kepatuhan minum obat dan kadar gula darah pasien. Temuan tersebut mengindikasikan bahwa pasien dengan tingkat kepatuhan yang lebih tinggi dalam mengonsumsi obat antidiabetes cenderung memiliki pengendalian glikemik yang lebih baik dibandingkan dengan pasien yang menunjukkan tingkat kepatuhan rendah.

Peneliti terdahulu menegaskan bahwa kepatuhan terhadap terapi farmakologis merupakan faktor krusial dalam keberhasilan pengelolaan DM, mengingat ketidakpatuhan dapat menyebabkan kadar glukosa darah tetap tidak terkontrol meskipun pengobatan telah diresepkan dan dijalankan. Dengan demikian, hasil penelitian ini memperkuat bukti empiris bahwa kepatuhan terhadap regimen pengobatan berperan secara langsung dalam pengendalian kadar glukosa darah, serta menjadi salah satu indikator penting dalam manajemen klinis DM.

e) Dislipidemia

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipoprotein yang menyebabkan perubahan kadar lipid dalam darah, akibatnya meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular aterosklerotik yang ditandai dengan peningkatan kadar trigliserida (TG) ≥ 150 mg/dL, *dominasi small dense* LDL (sdLDL), serta penurunan kadar *high-density lipoprotein* (HDL) < 40 mg/dL pada pria dan wanita. Dislipidemia diklasifikasikan menjadi dua jenis utama, yaitu dislipidemia primer dan sekunder. Dislipidemia primer bersifat genetik dan mencakup kondisi seperti hiperkolesterolemia familial, sedangkan dislipidemia sekunder lebih umum terjadi dan disebabkan oleh faktor gaya hidup tidak sehat atau penyakit lain seperti diabetes melitus, hipotiroidisme, penyakit ginjal kronis, konsumsi alkohol

berlebihan, serta penggunaan obat-obatan tertentu seperti tiazid, estrogen, dan kortikosteroid (Pavía-López *et al.*, 2022).

B. Gangguan Metabolisme Lipid (Dislipidemia)

Dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid, yang sering kali berkaitan dengan diabetes melitus. Kondisi ini dicirikan oleh kenaikan kadar trigliserida, penurunan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL), serta modifikasi komposisi lipoprotein densitas rendah (LDL) menjadi partikel yang lebih kecil dan padat, sehingga lebih rentan memicu aterosklerosis (Strikić *et al.*, 2023).

Gangguan metabolisme kadar glukosa darah yang tinggi berkontribusi pada produksi berlebihan lipoprotein densitas sangat rendah di hati, yang kemudian mendorong pertukaran ester kolesterol melalui *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Akibatnya, profil lipid yang dihasilkan cenderung mendorong perkembangan aterosklerosis. Hal ini meningkatkan risiko penyakit *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD) pada pasien DM, yang bisa mencapai dua hingga empat kali lipat dibandingkan dengan populasi umum. Lebih lanjut, obesitas dan sindrom metabolik memperparah dislipidemia dengan cara meningkatkan aliran asam lemak bebas serta peradangan kronis, yang pada gilirannya menghambat kerja lipase lipoprotein dan melemahkan peran HDL sebagai agen antioksidan. Dengan memahami mekanisme ini, penting untuk melakukan pemantauan kadar lipid secara berkala guna mencegah timbulnya komplikasi vaskular sejak dini pada individu yang menderita DM (Feingold, 2023).

C. *High-Density Lipoprotein* (HDL)

High-density lipoprotein (HDL) atau Lipoprotein densitas tinggi berperan utama dalam transport balik kolesterol, yaitu proses mengangkut kolesterol bebas dari jaringan perifer ke hati untuk dikeluarkan melalui empedu. Partikel HDL ini berukuran kecil dan padat, kaya akan apolipoprotein A-I serta lipid, dan menunjukkan efek biologis seperti antioksidan, antiinflamasi, antitrombotik, serta peningkatan fungsi endotel vascular (Wong *et al.*, 2018).

1. Komponen dan struktur *high-density lipoprotein* (HDL)

High-density lipoprotein (HDL) merupakan partikel lipoprotein kecil, padat, dan kaya protein dengan diameter sekitar 8-10 nm dan densitas antara 1,063 hingga 1,21 g/mL. HDL memiliki struktur seperti misel, dengan lapisan permukaan yang terdiri dari fosfolipid dan kolesterol bebas, serta inti yang mengandung ester kolesterol dan trigliserida. Komponen protein utama HDL adalah apolipoprotein A-I (apoA-I) yang menyumbang sekitar 70%, diikuti oleh apoA-II sekitar 15–20%, serta protein lainnya seperti apoA-IV, apoE, apoM, dan enzim seperti LCAT dan PON1. HDL terbentuk melalui proses kompleks yang dimulai dari sekresi apoA-I oleh hati dan usus, kemudian mengalami lipidasi melalui transporter ABCA1, membentuk partikel pre β -HDL yang kemudian dimodifikasi menjadi HDL3 dan HDL2 melalui esterifikasi kolesterol oleh LCAT (Zhang and van der Vorst, 2024).

2. Fungsi *high-density lipoprotein* (HDL)

Fungsi utama HDL adalah *reverse cholesterol transport* (RCT), yaitu pengangkutan kolesterol dari sel perifer ke hati untuk ekskresi. Selain itu, HDL berperan dalam regulasi inflamasi, perlindungan sel endotel, peningkatan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, serta peningkatan pengambilan glukosa oleh otot

rangka. HDL juga mampu menetralkan molekul berbahaya seperti lipopolisakarida dan lipid teroksidasi, serta berkontribusi dalam perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular melalui sifat antioksidan, anti-inflamasi, dan anti-apoptosisnya. Struktur dan komposisi HDL yang heterogen memungkinkan variasi fungsi biologis yang luas, menjadikannya komponen penting dalam menjaga homeostasis metabolik dan kesehatan kardiovaskular (Wong *et al.*, 2018).

3. Peran HDL dalam mencegah aterosklerosis

High-density lipoprotein (HDL) memainkan peran penting dalam perlindungan terhadap penyakit kardiovaskular, khususnya aterosklerosis, melalui mekanisme reverse cholesterol transport (RCT). Dalam proses ini, HDL mengangkut kolesterol bebas (*free cholesterol/FC*) dari sel-sel perifer, terutama makrofag di dinding arteri, menuju hati untuk ekskresi. HDL terbentuk dari interaksi apolipoprotein A-I (apoA-I) dengan transporter ABCA1, menghasilkan partikel *nascent high-density lipoprotein* (nHDL) yang kaya kolesterol dan fosfolipid. Kolesterol dalam nHDL kemudian dapat diesterifikasi oleh enzim LCAT menjadi kolesterol ester (CE), membentuk HDL matang yang siap ditransfer ke hati melalui *receptor scavenger receptor class B type 1* (SR-B1) (Baiba dkk., 2016).

4. Klasifikasi kadar *high-density lipoprotein* (HDL)

Kadar *high-density lipoprotein* diklasifikasikan ke dalam tiga kategori utama yaitu rendah, normal, dan tinggi. Klasifikasi ini membawa implikasi penting bagi risiko metabolik, khususnya di kalangan penderita DM. sesuai dengan standar yang tercantum dalam pedoman terapi lipid serta epidemiologi risiko penyakit kardiovaskular (Jellinger *et al.*, 2017). Klasifikasi kadar HDL secara umum dinilai rendah apabila berada <40 mg/dL, normal 40- 59 mg/dL, dan ≥ 60 mg/dL atau

kategori tinggi sering ditetapkan secara tradisional protektif pada pria dan wanita (WHO, 2017a).

5. Pemeriksaan *high-density lipoprotein* (HDL)

Metode pemeriksaan *high-density lipoprotein* (HDL) kolesterol dapat dibagi menjadi dua yaitu Indirect dan direk sebagai berikut:

a. Beta-quantification

Metode ini dianggap sebagai standar referensi utama dalam pengukuran kadar kolesterol *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL), karena mengintegrasikan teknik ultracentrifugasi dan presipitasi untuk memisahkan fraksi lipoprotein dengan tingkat presisi tinggi. Hal ini menghasilkan data yang sangat akurat, sehingga cocok untuk keperluan penelitian dan validasi ilmiah. Meskipun demikian, metode ini tidak disarankan untuk penerapan rutin di laboratorium klinik di Indonesia, mengingat kebutuhan akan peralatan spesialis dan tenaga profesional yang terampil.

Proses dimulai dengan menempatkan sampel plasma atau serum ke dalam tabung ultracentrifugasi, yang kemudian ditambahkan garam seperti NaCl-KBr untuk membentuk gradien densitas. Selanjutnya, sampel tersebut disentrifugasi pada kecepatan tinggi, berkisar antara 100.000 hingga 400.000 g, selama 18 hingga 24 jam pada suhu 4 hingga 15 °C. Tujuan ultracentrifugasi ini adalah memisahkan lipoprotein berdasarkan densitasnya, di mana HDL memiliki rentang densitas 1.063 hingga 1.21 g/mL. Setelah itu, fraksi HDL diisolasi secara hati-hati. Kadar kolesterol dalam fraksi tersebut kemudian diukur dengan menggunakan assay enzimatik. Akhirnya, hasil pengukuran ini divalidasi melalui metode referensi,

seperti yang disediakan oleh *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (Martins *et al.*, 2023).

b. Metode *indirect* (presipitasi)

Metode presipitasi, yang dikenal sebagai pendekatan tidak langsung, berfungsi untuk memisahkan HDL dari lipoprotein lainnya melalui proses presipitasi kimia. Pendekatan ini sangat sesuai untuk laboratorium klinik standar, sesuai dengan pedoman Kementerian Kesehatan, karena biayanya relatif rendah dan dapat dengan mudah diintegrasikan dengan spektrofotometri. Pada dasarnya, agen presipitasi seperti heparin-mangan atau dextran sulfate-magnesium diterapkan untuk mengendapkan komponen seperti *chylomicrons*, VLDL, dan LDL, sehingga HDL tetap berada dalam supernatant dan siap diukur.

Prosedur pelaksanaannya dimulai dengan pengambilan sampel serum puasa sebanyak 0,5-1 mL. Selanjutnya, tambahkan reagen presipitasi, misalnya 50 μ L asam fosfotungstik dan magnesium klorida kemudian inkubasi selama 10-15 menit pada suhu ruangan. Setelah itu, lakukan sentrifugasi pada kecepatan 1.500-3.000 g selama 10-15 menit untuk memisahkan endapan. Supernatant yang mengandung HDL kemudian diambil, dan kadar kolesterolnya diukur menggunakan metode enzimatik kolorimetri dengan spektrofotometer atau kimia analyzer pada panjang gelombang 500-550 nm. Untuk memastikan akurasi, kalibrasi dilakukan dengan standar yang sesuai.

Keunggulan utama metode ini adalah efisiensinya dari segi biaya. Namun, kekurangannya terletak pada risiko kesalahan, terutama jika proses presipitasi tidak sempurna atau sampel tidak diambil dalam kondisi puasa. Dengan demikian,

metode ini menawarkan solusi praktis bagi pengukuran HDL di lingkungan klinis, meskipun memerlukan kehati-hatian dalam eksekusi (Chary and Hedayati, 2022).

c. Metode *direct*

Metode ini dianjurkan untuk penerapan rutin dalam praktik klinis di Indonesia, mengingat sifatnya yang otomatis, efisien waktu, dan tidak memerlukan pemisahan manual. Metode *direct* yaitu kilomikron, VLDL, dan LDL kolesterol dihancurkan khusus melalui reaksi enzimatis. Kolesterol yang tertinggal dari fraksi HDL kolesterol diukur melalui reaksi enzimatis khusus adanya surfactant spesifik HDL kolesterol. Pengukuran menggunakan analyzer otomatis (*chemistry analyzer*) dengan cara memasukkan reagen dan sampel, kemudian alat ini akan bekerja sendiri mulai dari pemipetan sampai hasil pengukuran. Alat dihubungkan dengan sistem komputer sehingga dapat bekerja sesuai dengan perintah yang dicatat pada komputer. Pemeriksaan HDL Kolesterol dapat dilakukan menggunakan metode CHOD-PAP, yaitu pereaksi presipitat untuk menentukan HDL Kolesterol secara *in vitro* sesuai sistem fotometri.

Prinsip dalam pemeriksaan HDL Kolesterol yaitu kilomikron, VLDL, dan LDL diendapkan dengan penambahan asam fosfotungstat dan ion magnesium ke dalam sampel. Sentrifugasi hanya memisahkan HDL dalam supernatan, serta kandungan kolesterol hanya ditunjukkan secara enzimatis dengan menggunakan reagen kolesterol FS. Hal ini sejalan dengan panduan dari Kementerian Kesehatan yang mendorong penggunaan teknik enzimatis untuk meningkatkan produktivitas. Secara prinsip, pendekatan ini memanfaatkan deterjen dan enzim khusus untuk secara selektif menguraikan lipoprotein non-HDL, sehingga memungkinkan pengukuran langsung kadar kolesterol HDL tanpa proses presipitasi.

Prosedur pelaksanaannya melibatkan pengambilan sampel serum sebanyak 5-10 μL , yang kemudian dicampur dengan reagen enzimatis seperti kolesterol esterase, oksidase, dan peroksidase yang dikombinasikan dengan deterjen polianion. Campuran ini diinkubasi secara otomatis pada alat kimia analyzer selama 5-10 menit pada suhu 37°C . Reaksi enzimatis menghasilkan perubahan warna yang diukur melalui spektrofotometri pada panjang gelombang 500-600 nm, dengan hasil akhir dihitung berdasarkan kurva standar.

Pada metode ini keunggulannya, menawarkan kecepatan, akurasi tinggi, serta kemampuan untuk diterapkan pada sampel pasien yang tidak berpuasa. Namun, sebagai kekurangannya, biaya implementasinya cenderung lebih tinggi jika dibandingkan dengan teknik presipitasi konvensional (Sarkar, 2023).

D. Hubungan *High-Density Lipoprotein* (HDL) pada Diabetes Melitus

Pada diabetes melitus, penurunan kadar HDL (high-density lipoprotein) berhubungan erat dengan gangguan metabolisme glukosa. Kondisi ini menyebabkan peningkatan trigliserida dan perubahan komposisi lipoprotein sehingga HDL menjadi rendah dan tidak optimal dalam fungsi protektifnya terhadap pembuluh darah. Rendahnya HDL mengurangi kemampuan tubuh untuk mengangkut kolesterol dari jaringan perifer kembali ke hati (*reverse cholesterol transport*), sehingga mempercepat proses aterosklerosis. Akibatnya, penderita DM dengan kadar HDL rendah memiliki risiko lebih tinggi mengalami komplikasi kardiovaskular seperti penyakit jantung koroner dan stroke (Kontush *et al.*, 2015).