

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Pengertian dan klasifikasi DM tipe 2

Peningkatan kadar glukosa dalam sirkulasi darah atau hiperglikemia menjadi ciri utama dari Diabetes Mellitus yang dalam masyarakat umum sering dikenal sebagai penyakit kencing manis. Kondisi tersebut muncul akibat ketidakcukupan hormon insulin, baik secara absolut maupun relatif. Pada diabetes melitus tipe 2, gangguan umumnya banyak ditemukan pada kelompok usia lanjut, khususnya individu berumur di atas 60 tahun. Tipe diabetes ini terjadi ketika insulin yang diproduksi tubuh tidak mampu bekerja secara optimal sehingga dikenal sebagai *Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM). Walaupun pankreas masih mampu menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai untuk metabolisme glukosa, pemanfaatannya oleh jaringan tubuh berlangsung tidak efektif. Seiring berjalannya waktu, produksi insulin mengalami penurunan yang diikuti dengan peningkatan kadar glukosa darah. Diabetes melitus tipe 2 sebelumnya juga disebut sebagai diabetes dewasa atau diabetes tidak tergantung insulin karena kondisi ini berkaitan dengan resistensi insulin yang menyebabkan tubuh tidak dapat merespons kerja insulin secara maksimal (Manurung, 2018).

Berdasarkan klasifikasinya, Diabetes Mellitus dibedakan menjadi beberapa tipe utama. Diabetes melitus tipe 1 ditandai dengan kadar insulin yang berada di bawah batas normal akibat gangguan produksi insulin oleh pankreas. Sementara itu, diabetes melitus tipe 2 terjadi akibat ketidakmampuan tubuh memanfaatkan insulin secara efektif yang umumnya berkaitan dengan peningkatan berat badan dan

rendahnya aktivitas fisik. Selain kedua tipe tersebut, terdapat pula diabetes gestasional, yaitu hiperglikemia yang pertama kali teridentifikasi selama masa kehamilan.

2. Epidemiologi DM Tipe 2

Mayoritas kasus diabetes yang ditemukan di masyarakat termasuk dalam kategori DM tipe 2, dengan proporsi mencapai lebih dari 90% dari keseluruhan populasi penderita diabetes. Pada populasi dewasa ras kulit putih, prevalensi diabetes melitus tipe 2 diperkirakan berkisar antara 3–6%. International Diabetes Federation pada tahun 2011 melaporkan bahwasanya sekitar 336 juta penduduk dunia mengalami DM tipe 2 serta kondisi tersebut berkaitan dengan 4,6 juta mortalitas setiap tahunnya, atau setara dengan satu mortalitas tiap tujuh detik. Di United States, penyakit ini menyerang sekitar 12% populasi dewasa dan lebih dari 25% individu berusia di atas 65 tahun (Whiting et al., 2011).

Mengacu pada data World Health Organization, jumlah penderita diabetes di dunia mencapai pada kisaran 422 juta jiwa yang dominasi berasal dari negara dengan pendapatan rendah hingga menengah. Penyakit ini juga secara langsung berkontribusi terhadap sekitar 1,6 juta mortalitas setiap tahun. Pada sejumlah dekade terakhir, angka kejadian maupun prevalensi diabetes terus memperlihatkan tren peningkatan (Saeedi et al., 2019). Pada tahun 2019, prevalensi diabetes global tercatat sejumlah 9,3%, sedangkan di kawasan Asia Tenggara mencapai 11,3% pada kelompok usia 20–79 tahun. Pada tahun yang sama, Indonesia menempati urutan ketujuh dari sepuluh negara dengan jumlah penderita diabetes tertinggi di dunia, yakni pada kisaran 10,7 juta jiwa (Infodatin, 2020).

Di wilayah Bali, jumlah penderita diabetes melitus tipe 2 tercatat sebanyak

52.282 orang dan sekitar 37.736 di antaranya telah memperoleh pelayanan medis (Triastawan et al., 2024). Sementara itu, di Kabupaten Badung pada tahun 2022 terdapat 2.608 penderita diabetes melitus, dengan 2.600 orang atau sekitar 99,7% telah mendapatkan pelayanan kesehatan (Dinas Kesehatan Kabupaten Badung, 2022).

3. Etiologi dan Faktor Risiko DM Tipe 2

Terjadinya diabetes melitus tipe 2 berkaitan erat dengan gangguan sekresi insulin yang berlangsung secara progresif serta adanya resistensi insulin pada jaringan tubuh. Pada individu dengan Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus (NIDDM), penyakit ini umumnya memiliki kecenderungan familial yang cukup kuat. Karakteristik utama NIDDM ditunjukkan oleh abnormalitas pada proses sekresi insulin maupun gangguan respons kerja insulin. Tahapan awal kondisi ini biasanya diawali dengan menurunnya sensitivitas sel target terhadap insulin. Dalam mekanismenya, insulin terlebih dahulu berikatan dengan reseptor tertentu di permukaan sel, kemudian memicu reaksi intraseluler yang berperan dalam meningkatkan transport glukosa melewati membran sel.

Pada penderita NIDDM, gangguan dapat terjadi pada proses interaksi antara insulin dengan reseptornya. Keadaan tersebut diperkirakan muncul akibat berkurangnya jumlah reseptor sel yang responsif terhadap insulin pada membran sel. Dampaknya, terbentuk kelainan pada penggabungan kompleks reseptor insulin dengan sistem pengangkutan glukosa. Dalam periode tertentu, kadar glukosa darah masih mampu dipertahankan dalam batas normal melalui peningkatan produksi insulin. Namun, seiring perkembangan penyakit, kemampuan sekresi insulin akan mengalami penurunan sehingga jumlah insulin yang beredar tidak lagi mencukupi

untuk mempertahankan kondisi euglikemia (Manurung, 2018).

4. Patofisiologi DM Tipe 2

Kombinasi antara resistensi insulin perifer dan ketidakmampuan sel beta pankreas menghasilkan insulin dalam jumlah yang memadai menjadi karakteristik utama diabetes melitus tipe 2. Resistensi insulin berkaitan dengan meningkatnya kadar asam lemak bebas serta sitokin proinflamasi di dalam plasma yang selanjutnya menyebabkan penurunan transport glukosa ke sel otot, peningkatan produksi glukosa oleh hepar, serta percepatan pemecahan lipid. Dalam mekanisme tersebut, glukagon turut memegang peranan penting. Hilangnya keseimbangan hubungan antara sel beta penghasil insulin dan sel alfa penghasil glukagon mengakibatkan terjadinya hiperglukagonemia yang kemudian berkontribusi terhadap kondisi hiperglikemia (Khardori, 2013).

5. Komplikasi Kronis DM Tipe 2 (mikrovaskular dan makrovaskular)

Pada DM Tipe 2, komplikasi kronis terbagi menjadi dua kelompok utama : mikrovaskular dan makrovaskular. Komplikasi ini umumnya terjadi akibat hiperglikemia kronis yang tidak terkontrol, sehingga menyebabkan kerusakan organ target secara perlahan dan progresif.

a. Komplikasi Mikrovaskular.

Tabel 1. Pengelompokan Komplikasi Mikrovaskular

Komplikasi Mikrovaskular	Organ	Dampak Klinis Utama
Nefropati diabetic	Ginjal	Gagal ginjal, proteinuria
Retinopati diabetic	Mata	Gangguan penglihatan atau kebutaan
Neuropati diabetic	Saraf Perifer	Nyeri, kebas, ulkus kaki, amputasi

(Adi Soleistijo, dkk., 2019)

b. Komplikasi Makrovaskular.

Tabel 2. Pengelompokan Komplikasi Makrovaskular

Komplikasi Makrovaskular	Organ	Dampak Klinis Utama
Penyakit jantung koroner Stroke	Jantung Otak	Infrak miokard, angina Hemiparesis, gangguan bicara
Penyakit vascular perifer	Ekstremitas bawah	Nyeri saat berjalan, amputasi

(Adi Soleistijo, dkk., 2019)

B. Hemoglobin Glikosilat (HbA1c)

1. Definisi HbA1c

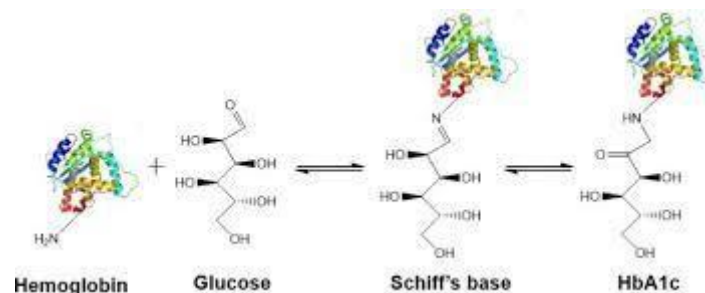
Satu di antara bentuk hemoglobin terglikasi yang terbentuk akibat perlekatan molekul glukosa dengan hemoglobin A (HbA) di dalam eritrosit dikenal sebagai HbA1c. Peningkatan kadar HbA1c berlangsung sejalan dengan tingginya konsentrasi glukosa darah rata-rata. Nilai HbA1c cenderung stabil karena dipengaruhi oleh usia eritrosit yang berkisar antara 100–120 hari, sehingga parameter ini mampu menggambarkan rerata kadar glukosa darah selama kurang lebih tiga hingga empat bulan terakhir. Pemeriksaan HbA1c dianggap sebagai metode tunggal yang paling baik dalam mengevaluasi risiko kerusakan jaringan akibat hiperglikemia kronis. Secara molekuler, HbA1c memiliki struktur berupa N-(1-deoxy)-fructosyl-hemoglobin atau N-(1-deoxyfructose-1-yl) hemoglobin beta chain. *Hemoglobin A1c* terbentuk melalui ikatan stabil glukosa pada gugus terminal-N rantai beta hemoglobin yang menghasilkan modifikasi pascatranslasi. Proses tersebut terjadi ketika glukosa berikatan dengan gugus amino bebas pada residu valin terminal-N rantai beta hemoglobin.

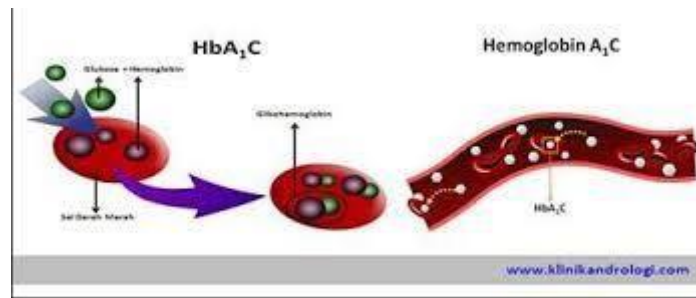
HbA1c merupakan senyawa yang dihasilkan dari reaksi kimia antara glukosa

dengan hemoglobin yang terdapat dalam sel darah merah. Pemeriksaan HbA1c dimanfaatkan sebagai indikator untuk memantau pengendalian glukosa darah jangka panjang, membantu penegakan diagnosis, menentukan prognosis, serta mendukung tata laksana penderita diabetes melitus melalui pengukuran kadar hemoglobin yang mengalami glikasi oleh gula darah (Suci & Ginting, 2023).

2. Mekanisme Pembentukan HbA1c

Terbentuknya HbA1c berlangsung melalui proses glikasi, yaitu reaksi non-enzimatik antara glukosa dengan gugus terminal-N pada rantai hemoglobin A (HbA). Tahap awal proses ini menghasilkan schiff base, yakni ikatan yang terbentuk antara gugus asam amino bebas dari protein dengan gula pereduksi seperti glukosa. Selanjutnya, melalui proses penataan ulang molekul, schiff base akan berubah menjadi produk Amadori, yaitu senyawa hasil reaksi antara glukosa dan protein akibat pemanasan, dengan HbA1c menjadi bentuk yang paling dikenal. Komponen hemoglobin pada orang dewasa normal sebagian besar tersusun atas HbA, HbA2, serta HbF dengan proporsi masing-masing sekitar 97%, 2,5%, dan 0,5%. Dari keseluruhan HbA tersebut, sekitar 6% mengalami proses glikasi. Fraksi terbesar dari hemoglobin terglykasi ialah HbA1c yang pada individu sehat mencakup sekitar 5% dari total fraksi HbA, sedangkan sisanya terdiri atas komponen minor HbA1a dan HbA1b sekitar 1%. Dibandingkan fraksi lainnya, HbA1c ialah komponen yang jumlahnya paling dominan (Sherwani et al., 2016).





Gambar 1. Mekanisme Pembentukan HbA1C

3. Peran HbA1c pada DM

Pemeriksaan HbA1c mempunyai peranan krusial guna mendukung tata laksana diabetes melitus, baik menjadi metode penyaringan, penegakan diagnosis, maupun pemantauan pengendalian penyakit, yakni:

- 1) Tes Saring (Skrining tes) Berfungsi untuk mengidentifikasi diabetes melitus sedini mungkin sehingga kemungkinan munculnya komplikasi kronis akibat penyakit tersebut dapat diminimalkan.
- 2) Tes Diagnostik Dimanfaatkan untuk menegaskan diagnosis diabetes melitus pada individu dengan manifestasi klinis khas maupun pasien yang terdeteksi melalui pemeriksaan skrining.
- 3) Tes Pengendalian Digunakan untuk mengevaluasi keberhasilan terapi dan pengobatan dalam upaya mencegah terjadinya komplikasi kronik.
- 4) Indikator Kontrol Glikemik Berperan guna menggambarkan rerata kadar glukosa darah selama kurang lebih tiga bulan sebelum pemeriksaan dilaksanakan (Simatupang, 2020).

4. Interpretasi Hasil HbA1c.

Pemeriksaan HbA1C dapat digolongkan beberapa kategori yaitu sebagai berikut :

Tabel 3. Kategori Hasil Pemeriksaan HbA1C

No	Kadar HbA1c	Keterangan
1	< 5.7 %	Normal
2	5.7 – 6.4 %	Pre diabetes
3	≥ 6.5 %	Diabetes

(Alodokter, 2024)

5. Metode Pemeriksaan HbA1c.

a. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Pertukaran Ion :

- 1) Prinsip : Sampel darah dilewatkan melalui kolom khusus.

Hemoglobin terpisah berdasarkan perbedaan muatan, dan HbA1c akan keluar dari kolom pada waktu tertentu yang dapat diukur.

- 2) Keunggulan : Sangat akurat dan dianggap sebagai "standar emas" (gold standard) untuk pemeriksaan HbA1c.

b. Chromatography Afinitas Boronat :

- 1) Prinsip : Menggunakan gel boronat yang secara spesifik mengikat glukosa yang menempel pada hemoglobin. Jumlah hemoglobin yang terikat kemudian diukur untuk menentukan kadar HbA1c.

- 2) Keunggulan : Tidak dipengaruhi oleh adanya varian hemoglobin (seperti HbS, HbC), sehingga cocok untuk pasien dengan kondisi genetik tertentu.

c. Metode imunofluoresensi mikrofluida untuk pemeriksaan HbA1c

menggabungkan dua teknologi utama: imunologi dan fluoresensi, yang diterapkan dalam sebuah sistem mikrofluida. Tujuannya adalah untuk mengukur kadar hemoglobin terglukasi (HbA1c) secara kuantitatif dalam sampel darah utuh. Secara umum, prinsipnya adalah sebagai berikut :

- 1) Imunologi : Menggunakan reaksi antara antigen (HbA1c) dan antibodi.

Antibodi spesifik untuk HbA1c diberi label dengan zat fluoresen.

- 2) Fluoresensi : Setelah antibodi berikatan dengan targetnya (HbA1c), zat fluoresen akan memancarkan cahaya ketika disinari oleh sumber cahaya tertentu (biasanya laser).
- 3) Mikrofluida : Seluruh proses reaksi terjadi di dalam chip atau kartrid kecil yang memiliki saluran-saluran mikro.

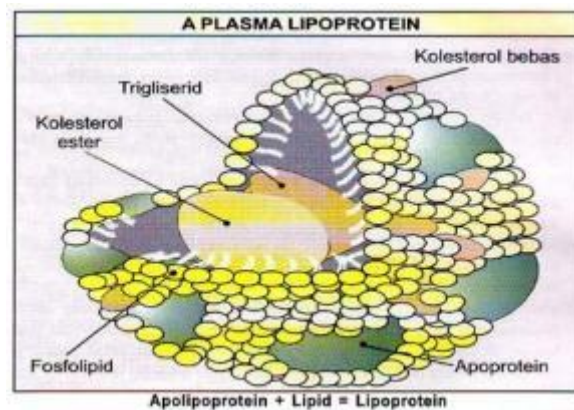
Kelebihan dari metode ini yaitu :

- 1) Kecepatan : Memberikan hasil yang sangat cepat, biasanya dalam 3-5 menit. Ini sangat ideal untuk penggunaan di klinik, praktik dokter, atau area gawat darurat (*Point-of-Care*).
- 2) Volume Sampel Kecil : Hanya membutuhkan volume darah yang sangat minim (sekitar 5-10 μL), membuat prosedur lebih nyaman bagi pasien.
- 3) Akurasi : Meskipun cepat, metode ini memiliki akurasi yang tinggi dan seringkali disertifikasi oleh program standarisasi seperti NGSP (*National Glycohemoglobin Standardization Program*).
- 4) Mudah Digunakan : Sistem ini umumnya ringkas, portabel, dan memiliki prosedur yang sederhana sehingga tidak memerlukan teknisi laboratorium yang sangat terlatih.

C. *Low-Density Lipoprotein* (LDL)

1. Definisi lipoprotein dan klasifikasinya

Lipoprotein ialah senyawa makromolekuler kompleks yang berfungsi mengangkut lipid hidrofobik, terutama trigliserida serta kolesterol, melalui cairan tubuh seperti plasma, limfe, dan cairan interstisial menuju maupun dari jaringan tubuh. Struktur lipoprotein berbentuk sferis dengan bagian inti yang tersusun atas trigliserida dan ester kolesterol, kemudian diselimuti lapisan permukaan berupa fosfolipid amfipatik, sedikit kolesterol bebas, serta apoprotein yang melekat pada permukaannya.



Gambar 2. Struktur Lipoprotein

Pada manusia, lipoprotein dikelompokkan menjadi beberapa jenis, yakni *High-Density Lipoprotein* (HDL atau α -lipoprotein) yang berperan membawa kolesterol dari jaringan menuju hati, *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL atau pre β -lipoprotein) yang berasal dari hati untuk mendistribusikan trigliserida, *Intermediate Density Lipoprotein* (IDL) sebagai bentuk peralihan hasil degradasi VLDL pasca mayoritas trigliseridanya dilepaskan, serta *Low-Density Lipoprotein* (LDL atau β -lipoprotein) yang menjadi tahap akhir katabolisme VLDL ketika hampir seluruh trigliseridanya telah dikeluarkan. Selain itu, terdapat kilomikron

yang terbentuk dari penyerapan trigliserida di usus dan berfungsi mengangkut lemak hasil pencernaan, serta lipoprotein(a) [Lp(a)] yang berukuran kecil dan berkaitan dengan peningkatan risiko gangguan kardiovaskular.

LDL dikenal sebagai jenis lipoprotein dengan kandungan kolesterol tinggi tetapi kadar protein rendah. Fraksi lipid ini sering disebut sebagai kolesterol “buruk” karena kolesterol yang dibawanya dapat terdeposit pada berbagai jaringan, termasuk lapisan endotel pembuluh darah. Kadar LDL yang meningkat di dalam sirkulasi darah, terutama ≥ 100 mg/dL, bisa memicu penimbunan pada dinding vaskular sehingga membentuk plak serta menyebabkan penyempitan bahkan penyumbatan pembuluh darah (Dewi Simanullang dkk., 2024) (Maajid dkk., 2023).

2. Struktur dan Fungsi LDL

a. Struktur LDL

LDL, atau *Low-Density Lipoprotein*, adalah partikel kompleks yang berfungsi mengangkut lipid (lemak) dalam darah. Strukturnya mirip bola mikroskopis, yang terdiri dari :

- 1) Inti Hidrofobik : Bagian dalam partikel yang tidak larut dalam air. Inti ini sebagian besar terdiri dari kolesterol ester dan sedikit trigliserida.
- 2) Lapisan Permukaan Hidrofilik : Bagian luar yang larut dalam air, memungkinkan LDL bergerak dalam aliran darah. Lapisan ini tersusun dari fosfolipid, kolesterol bebas, dan satu molekul protein besar yang disebut apolipoprotein B-100 (Apo B-100). Protein Apo B-100 ini sangat penting karena berfungsi sebagai "kunci" yang dikenali oleh reseptor LDL pada permukaan sel.

b. Fungsi LDL

Fungsi utama LDL ialah membawa kolesterol dari hati ke sel- sel di seluruh tubuh. Kolesterol ini sangat penting untuk berbagai fungsi biologis, seperti :

- 1) Pembangunan Membran Sel : Kolesterol adalah komponen vital dari membran sel, yang memberikan struktur dan fleksibilitas.
- 2) Sintesis Hormon Steroid : Selama diangkut ke kelenjar adrenal dan gonad, kolesterol digunakan untuk memproduksi hormon-hormon seperti kortisol, testosteron, dan estrogen.
- 3) Produksi Asam Empedu : Kolesterol diperlukan di hati untuk menghasilkan asam empedu, yang membantu pencernaan lemak.

LDL sering disebut sebagai "*low density lipoprotein*" karena ketika kadarnya terlalu tinggi dalam darah, partikel LDL dapat teroksidasi dan menumpuk di dinding arteri. Tumpukan ini menciptakan plak aterosklerosis, yang bisa mempersempit serta mengerasnya pembuluh darah. Keadaan tersebut memberikan peningkatan pada risiko penyakit kardiovaskular, selayaknya serangan jantung serta stroke, terutama pada pasien dengan kondisi seperti diabetes melitus tipe 2.

3. Metabolisme LDL

Metabolisme LDL merupakan bagian dari jalur metabolisme endogen lipoprotein yang dimulai dari hati. Berikut adalah tahapan utama dalam metabolisme LDL :

- a. Pembentukan *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) :

- 1) Proses ini dimulai di hati, di mana hati mensintesis dan melepaskan partikel VLDL ke dalam aliran darah.
 - 2) VLDL berfungsi untuk mengangkut trigliserida (lemak) yang diproduksi oleh hati ke sel-sel tubuh, selayaknya otot beserta jaringan adiposa, untuk dimanfaatkan menjadi energi atau disimpan.
- b. Transformasi VLDL menjadi IDL dan kemudian LDL :
- 1) Saat VLDL bersirkulasi, enzim lipoprotein lipase (LPL) di permukaan sel-sel kapiler memecah trigliserida yang dibawa oleh VLDL.
 - 2) Karena kehilangan trigliserida, partikel VLDL menjadi lebih kecil dan padat, mengubahnya menjadi Intermediate-Density Lipoprotein (IDL).
 - 3) Sekitar setengah dari IDL kemudian diambil oleh hati. Setengah lainnya terus bersirkulasi dan diubah menjadi LDL melalui enzim hepatic lipase.
 - 4) Hasil akhirnya adalah partikel LDL yang kaya akan kolesterol dan hanya mengandung sedikit trigliserida.
- c. Pengambilan LDL oleh Sel (Clearance) :
- 1) Fungsi utama LDL ialah mengantarkan kolesterol ke sel-sel di semua tubuh yang memerlukan kolesterol guna membangun membran sel atau mensintesis hormon steroid.
 - 2) Pengambilan ini dimediasi oleh reseptor LDL yang terdapat di permukaan sel, terutama sel hati.
 - 3) Reseptor LDL mengikat partikel LDL dan membawanya ke dalam sel melalui proses yang disebut endositosis.
 - 4) Di dalam sel, LDL dipecah, dan kolesterolnya dilepaskan untuk digunakan. Reseptor LDL kemudian didaur ulang kembali ke permukaan

sel.

d. Dampak Kadar LDL Berlebihan :

- 1) Ketika kadar LDL terlalu tinggi, sel-sel tidak dapat mengambil semua partikel LDL yang bersirkulasi. Akibatnya, LDL tetap berada di aliran darah lebih lama.
- 2) LDL yang berlebihan dan teroksidasi ini dapat ditangkap oleh sel makrofag di dinding pembuluh darah.
- 3) Makrofag yang mengabsorpsi LDL teroksidasi akan mengalami transformasi menjadi sel busa (foam cells) yang berperan sebagai komponen dominan dalam pembentukan plak aterosklerotik. Akumulasi plak tersebut dapat memicu penyempitan lumen pembuluh darah sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya penyakit jantung koroner.

4. Peran LDL dalam Aterosklerosis dan Penyakit Kardiovaskular

Low-Density Lipoprotein (LDL) memainkan peran sentral dan merusak dalam perkembangan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular, terutama pada pasien seperti mereka yang menderita diabetes melitus tipe 2. Meskipun fungsi normal LDL adalah mengangkut kolesterol untuk sel, kadar yang berlebihan dan kondisi hiperglikemia kronis (gula darah tinggi) dapat mengubah perannya menjadi pemicu utama kerusakan pembuluh darah.

a. Tahapan Aterosklerosis

Aterosklerosis ialah keadaan ketika plak lemak terjadi penumpukan di dalam dinding arteri. Proses ini melibatkan beberapa langkah kunci, di mana LDL menjadi tokoh utamanya yaitu :

- 1) Kerusakan Dinding Arteri (Endotel) : Faktor-faktor risiko selayaknya gula

darah tinggi (hiperglikemia), hipertensi, serta kolesterol tinggi dapat merusak lapisan terdalam pembuluh darah yang disebut endotelium. Kerusakan ini membuat dinding arteri lebih rentan.

- 2) Penetrasi dan Oksidasi LDL : LDL yang bersirkulasi dalam jumlah berlebihan dapat menyusup ke dalam dinding arteri yang rusak. Di sana, LDL teroksidasi, sebuah proses yang membuatnya menjadi sangat meradang dan toksik.
- 3) Respons Inflamasi dan Sel Busa (Foam Cells) : LDL yang teroksidasi memicu respons inflamasi. Sel imun bernama makrofag bergerak ke area tersebut untuk "membersihkan" LDL yang teroksidasi. Namun, ketika makrofag menelan terlalu banyak LDL teroksidasi, mereka berubah menjadi sel busa . Sel busa ini menumpuk dan membentuk inti dari plak lemak.
- 4) Pembentukan Plak dan Penyempitan Arteri : Sel busa dan partikel lemak lainnya terus menumpuk, membentuk plak aterosklerotik. Plak ini tidak hanya menyempitkan arteri, tetapi juga membuat dinding pembuluh darah menjadi kaku.

b. Kaitan dengan penyakit Kardiovaskular

Peran LDL dalam aterosklerosis secara langsung berhubungan dengan berbagai penyakit kardiovaskular yaitu :

- 1) Penyakit Jantung Koroner (PJK) : Ketika plak terbentuk di arteri koroner yang menyuplai darah ke jantung, aliran darah ke otot jantung dapat terhambat. Jika plak pecah, dapat terbentuk bekuan darah yang sepenuhnya memblokir arteri, menyebabkan serangan jantung.

- 2) Stroke : Plak yang pecah di arteri yang menuju ke otak bisa menjadi penyebab bekuan darah yang menghalangi aliran darah, memicu stroke iskemik.
- 3) Penyakit Arteri Perifer (PAP) : Aterosklerosis pada arteri di kaki dapat menyebabkan nyeri, kram, dan bahkan gangren akibat aliran darah yang buruk.

Pada pasien DM tipe 2, tingginya kadar LDL serta paparan gula darah tinggi mempercepat dan memperburuk proses aterosklerosis, membuat mereka mempunyai risiko yang jauh lebih tinggi guna menderita komplikasi kardiovaskular. Maka dari itu, pengelolaan kadar LDL menjadi salah satu target utama dalam pengobatan diabetes.

5. Target Kadar LDL pada Pasien DM Tipe 2

Pada pasien DM tipe 2, pengelolaan kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL) menjadi sangat krusial karena mereka memiliki risiko tinggi untuk mengalami penyakit kardiovaskular. Gula darah tinggi (hiperglikemia) yang kronis dapat merusak pembuluh darah dan mempercepat proses aterosklerosis, di mana LDL berperan sebagai pemicu utamanya. Oleh karena itu, target kadar LDL pada pasien DM tipe 2 lebih ketat dibandingkan dengan populasi umum.

Secara umum, target kadar LDL ditentukan berdasarkan tingkat risiko kardiovaskular pasien. Pada pasien DM tipe 2, mereka secara otomatis dianggap memiliki risiko tinggi atau sangat tinggi.

- a. Pasien dengan risiko sangat tinggi

Pasien DM tipe 2 termasuk dalam kategori ini jika mereka :

- 1) Mempunyai penyakit bawaan kardiovaskular (seperti serangan jantung, stroke, atau PJK).
- 2) Atau memiliki setidaknya 1-2 faktor risiko tambahan, seperti hipertensi, merokok, atau kadar albuminuria (kerusakan ginjal).

Target Kadar LDL : kurang dari 70 mg/dL. Beberapa pedoman terkini bahkan merekomendasikan target yang lebih rendah, yaitu kurang dari 55 mg/dL, terutama bagi pasien yang mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular berulang.

b. Pasien dengan risiko tinggi

Pasien DM tipe 2 yang tidak mempunyai riwayat penyakit kardiovaskular, tetapi mempunyai faktor risiko lainnya. Target Kadar LDL: kurang dari 100 mg/dL.

Pemeriksaan kadar LDL pada umumnya dilaksanakan melalui dua metode, yakni dengan langsung (direct measurement) serta dengan tidak langsung (indirect measurement) menggunakan rumus Friedewald.

c. Metode Langsung (Direct Measurement) :

Metode ini mengukur kadar LDL secara langsung tanpa perlu menghitung komponen lain. Teknik yang sering digunakan adalah metode imunoseparation atau homogenus enzimatis. Metode ini lebih akurat, terutama pada pasien yang mempunyai tingginya kadar trigliserida, di mana rumus Friedewald menjadi tidak valid.

d. Metode Tidak Langsung (Rumus Friedewald) :

Ini ialah metode yang paling kerap dimanfaatkan sebab lebih

ekonomis.

1) Kadar LDL dihitung menggunakan rumus berikut : $LDL = \text{Kolesterol Total} - HDL - VLDL$

2) Kadar VLDL (*Very Low-Density Lipoprotein*) biasanya diperkirakan dari kadar trigliserida dengan rumus : $VLDL = \text{Trigliserida}/5$

Oleh karena itu, rumus lengkapnya adalah : $LDL = \text{Kolesterol Total} - HDL - (\text{Trigliserida}/5)$

D. Hubungan HbA1c dan LDL pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Keterkaitan di antara kadar Hemoglobin Glikosilasi (HbA1c) dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL) pada penderita DM tipe 2 ialah sebuah keterkaitan krusial yang menyoroti dampak kontrol gula darah terhadap risiko penyakit kardiovaskular. Meskipun keduanya merupakan penanda yang berbeda, keduanya sangat terkait satu sama lain melalui mekanisme patofisiologi diabetes.

A. Mekanisme keterkaitan

1) Glikasi Protein : Hiperglikemia kronis (gula darah tinggi) yang ditunjukkan oleh nilai HbA1c yang tinggi menyebabkan molekul glukosa menempel secara non-enzimatik pada protein dalam tubuh, termasuk protein yang ada pada partikel LDL, khususnya apolipoprotein B-100 (Apo B-100). Proses ini disebut glikasi.

2) Perubahan Struktur dan Fungsi LDL : Ketika partikel LDL terglykasi, strukturnya berubah. LDL yang terglykasi menjadi lebih kecil, lebih padat, dan lebih mudah teroksidasi. LDL teroksidasi inilah yang sangat berbahaya karena :

- a) Lebih sulit dikenali dan dibersihkan oleh reseptor LDL di hati. Akibatnya, LDL tetap berada di aliran darah lebih lama.
 - b) Lebih mudah menembus dinding pembuluh darah dan memicu respons peradangan.
- 3) Dislipidemia Diabetik : Hiperglikemia kronis sering kali disertai dengan dislipidemia diabetik, yaitu suatu pola kelainan lemak darah yang ditandai dengan :
- a) Peningkatan kadar trigliserida.
 - b) Turunnya kadar HDL.
 - c) Naiknya kadar LDL. Kondisi ini disebabkan oleh resistensi insulin yang mengganggu metabolisme lemak di hati serta jaringan adiposa, yang nantinya menaikkan produksi serta menekan pembersihan LDL.

b. Dampak klinis dan korelasi

Pada penderita diabetes tipe 2, Skor HbA1c serta LDL sering kali berkorelasi secara positif. Mengartikan bahwasanya, tingginya kadar HbA1c (indikasi kontrol gula darah yang buruk), akan selaras dengan tingginya pula kadar LDL. Hubungan tersebut memperlihatkan bahwasanya kontrol glikemik yang tidak memadai tidak hanya meningkatkan kadar gula darah, tetapi juga memperburuk profil lipid, sehingga meningkatkan risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular secara signifikan. Oleh karena itu, dalam tatalaksana pasien DM tipe 2, dokter bukan sekadar berfokus pada penurunan kadar HbA1c, melainkan juga pada pengelolaan kadar LDL. Pengendalian yang baik terhadap kedua indikator ini amat krusial guna mencegah komplikasi dengan serius selayaknya serangan jantung serta stroke.