

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Pengertian diabetes melitus tipe 2

Diabetes Melitus (DM) tipe 2 merupakan indikasi klinis yang paling dominan ditemukan pada populasi pasien dibandingkan dengan varian DM tipe 1, gestasional, maupun tipe spesifik lainnya. Secara patofisiologi, mayoritas pasien DM tipe 2 diklasifikasikan sebagai kelompok non-insulin dependent, di mana kondisi hiperglikemia yang terjadi bukan disebabkan oleh ketiadaan insulin secara absolut, melainkan akibat dari penurunan responsivitas jaringan target seperti otot rangka, jaringan adiposa, dan hepar terhadap aktivitas insulin atau yang dikenal sebagai resistensi insulin (Betteng, R., Pangemanan, D., Mayulu, N. 2014).

Dalam klasifikasi penyakit metabolik, diabetes melitus tipe 2 menempati prevalensi tertinggi dibandingkan dengan jenis diabetes lainnya. Berbeda dengan tipe 1, karakteristik utama pada DM tipe 2 ditandai dengan ketidakmampuan sel-sel tubuh untuk merespons insulin secara optimal, meskipun ketersediaan hormon tersebut pada tahap awal mungkin masih mencukupi. Kegagalan respons pada jaringan sasaran, khususnya pada organ hepar serta jaringan otot dan adiposa, menjadi mekanisme utama yang mendasari gangguan metabolisme glukosa pada kelompok pasien ini (Widiasari dkk., 2021).

2. Patofisiologi

Patofisiologi diabetes melitus tipe 2 (DMT2) melibatkan gangguan pada berbagai organ tubuh yang dikenal dengan istilah "Egregious Eleven," yaitu sebelas jalur patofisiologi yang berkontribusi pada terjadinya hiperglikemia.

Beberapa mekanisme utama dalam patofisiologi DMT2 antara lain:

- a. Resistensi insulin kondisi ini ditandai dengan penurunan responsivitas jaringan target (seperti otot rangka, jaringan adiposa, dan hepar) terhadap aktivitas insulin. Pada populasi geriatri, resistensi insulin sering kali diperburuk oleh faktor penuaan yang berkaitan dengan peningkatan adipositas (faktor lemak), sarkopenia atau penurunan massa otot, serta rendahnya aktivitas fisik.
- b. Disfungsi Sel beta pankreas seiring berjalannya waktu, terjadi gangguan progresif dalam sekresi insulin. Proses penuaan berkontribusi pada penurunan fungsi dan kapasitas proliferasi pulau pankreas, yang secara langsung mengganggu produksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi tingkat gula darah.
- c. Hiperglikemia kronis kegagalan fungsi insulin dalam memfasilitasi penyerapan glukosa ke dalam sel menyebabkan akumulasi glukosa dalam sirkulasi darah atau hiperglikemia. Hiperglikemia yang tidak terkontrol ini memicu berbagai komplikasi vaskular, baik makrovaskular maupun mikrovaskular, termasuk risiko hipertensi, infark miokard, gagal ginjal, hingga kebutaan.
- d. Gangguan metabolisme hepar salah satu mekanisme penting lainnya adalah peningkatan produksi glukosa hati melalui proses glukoneogenesis yang tidak terhambat akibat hilangnya sensitivitas terhadap insulin (Putri dkk., 2024).

B. Glukosa Darah Puasa

1. Definisi

Glukosa darah puasa adalah kadar gula dalam darah yang diukur setelah seseorang tidak makan selama waktu tertentu, di mana gula ini sebenarnya adalah sumber energi utama bagi sel-sel tubuh. Pada penderita Diabetes Melitus (DM) tipe

2, kadar gula darah ini sering kali melebihi batas normal yaitu ≥ 100 mg/dL karena tubuh tidak mampu mengolahnya dengan baik. Jika kadar gula darah terus dibiarkan tinggi dan tidak terkendali, hal ini bisa menyebabkan kerusakan organ yang serius, seperti penyakit jantung, gangguan ginjal, hingga kebutaan (Angraen, I. Alfarisi, R., 2018).

Diabetes Melitus (DM) adalah kumpulan penyakit metabolik yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa dalam darah (hiperglikemia) akibat gangguan pada sekresi insulin, fungsi insulin, atau keduanya. Pada diabetes melitus tipe 2, kadar gula darah tidak terkontrol karena sel pankreas mengalami penurunan sensitivitas dalam memproduksi hormon insulin (Yusuf, B. Nafisah, N. Inayah, N., 2023). Insulin berperan dalam menjaga keseimbangan gula darah, namun jika asupan glukosa atau karbohidrat berlebihan, insulin tidak mampu mengatur kadar gula sehingga terjadi hiperglikemia. Pasien yang didiagnosis dengan DM memerlukan terapi jangka panjang untuk mencegah komplikasi yang mungkin timbul (American Diabetes Association, 2010).

2. Etiologi diabetes melitus

Etiologi diabetes melitus dapat disebabkan melalui beberapa faktor pemicu sebagai berikut:

a. Usia.

Penderita Diabetes Melitus (DM) mayoritas berasal dari kelompok usia dewasa dan lanjut usia, khususnya individu di atas 50 tahun. Kondisi ini dipicu oleh penurunan fungsi metabolisme tubuh yang terjadi secara alamiah seiring bertambahnya usia. Proses penuaan tersebut sering kali disertai dengan berbagai komorbiditas, seperti penyakit jantung, stroke, dan gagal ginjal, yang mana prosedur pengobatannya dapat memengaruhi stabilitas kadar glukosa darah. Selain

itu, penurunan aktivitas fisik pada lansia berkontribusi terhadap peningkatan resistensi insulin, sehingga hormon insulin tidak dapat bekerja secara optimal dalam meregulasi gula darah dan mengakibatkan melambatnya proses metabolisme glukosa dalam tubuh (Rif'at dkk., 2023).

b. Jenis kelamin

Jenis kelamin merujuk pada kesadaran, sikap, dan keyakinan terhadap peran gender laki-laki atau perempuan secara kultural. Baik pria maupun wanita memiliki risiko serupa untuk mengembangkan diabetes melitus. Namun, wanita berusia di atas 30 tahun cenderung memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan pria (Soewondo, Pramono,.2011).

c. Riwayat keluarga dengan DM

Diabetes melitus tipe 2 merupakan hasil interaksi antara faktor genetik dan berbagai faktor psikologis. Penyakit ini telah lama diketahui memiliki kecenderungan familial, di mana risiko seseorang untuk mengidap diabetes tipe 2 meningkat dua hingga enam kali lipat jika orang tua atau saudara kandungnya juga menderita penyakit tersebut (Fatimah NR. 2015).

d. Ras atau etnik

Faktor ras dan etnik merupakan determinan risiko non-modifikasi yang signifikan dalam perkembangan. Diabetes Melitus tipe 2 karena adanya interaksi antara kerentanan genetik dan faktor lingkungan. Kelompok etnis seperti Asia, Afrika-Amerika, Hispanik, dan penduduk asli Amerika menunjukkan prevalensi penyakit yang jauh lebih tinggi dibandingkan ras Kaukasia. Pada populasi Asia, diabetes cenderung bermanifestasi pada usia yang lebih muda dan indeks massa tubuh (IMT) yang lebih rendah akibat perbedaan distribusi lemak tubuh yang khas (Siregar. Rahman.2022).

e. Kurangnya aktivitas fisik

Latihan fisik merupakan pilar penting dalam regulasi glikemik karena mampu meningkatkan ambilan glukosa oleh otot rangka secara langsung, sehingga efektif menurunkan kadar glukosa darah. Selain itu, aktivitas fisik yang teratur berkontribusi pada reduksi berat badan, optimalisasi fungsi kardiorespirasi, serta perbaikan profil lipid (penurunan LDL dan peningkatan HDL) guna mencegah risiko penyakit jantung koroner pada pasien diabetes (Lisiswanti. Cordita. 2016).

f. Pola makan

Pola makan merupakan determinan lingkungan utama dalam etiologi Diabetes Melitus tipe 2, di mana ketidakseimbangan antara asupan energi tinggi terutama dari karbohidrat sederhana dan lemak jenuh dengan pengeluaran energi yang rendah memicu kondisi hiperglikemia kronis. Konsumsi kalori yang berlebih secara konsisten menyebabkan peningkatan adipositas dan obesitas, yang kemudian memicu *remodeling* jaringan lemak dan pelepasan mediator inflamasi penyebab resistensi insulin (Widiyoga, R. C., Saichudin., Andiana, O., 2020).

g. Alkohol dan rokok

Kebiasaan merokok telah teridentifikasi sebagai faktor risiko yang memperparah instabilitas glikemik melalui mekanisme peradangan dan gangguan metabolik. Nikotin, sebagai zat aktif utama dalam rokok, memiliki peran sentral dalam memperburuk resistensi insulin dengan cara menstimulasi hormon katekolamin yang bersifat antagonis terhadap pelepasan insulin. Dalam hal ini, penegasan bahwa pengaruh negatif ini juga mencakup gangguan langsung pada sel β pankreas melalui ikatan pada *reseptor Nicotinic Acetylcholine Receptors* (AChRs). Akibatnya, terjadi kegagalan fungsi sekresi dan disregulasi insulin yang

secara progresif meningkatkan kompleksitas pengelolaan penyakit pada pasien Diabetes Melitus (Sari, M. A., 2025).

h. Stress

Stres berlangsung dalam tingkat yang berat dan terus-menerus, dapat memicu munculnya penyakit fisik kronis. Hal ini disebabkan oleh menurunnya sistem kekebalan tubuh dan ketidakseimbangan hormon pada individu yang mengalami stres. Salah satu dampak hormon stres seperti adrenalin dan kortisol merangsang hati untuk melepaskan lebih banyak gula ke dalam darah sebagai sumber energi. Peningkatan kadar gula darah ini berpotensi meningkatkan risiko seseorang terkena diabetes melitus (Listyandini dkk., 2020).

i. Obesitas

Terdapat korelasi bermakna antara obesitas dengan kadar glukosa darah, pada derajat kegemukan dengan IMT > 23 dapat menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah menjadi 200 mg/dL (Regina, C. Mu'ti, A. Fitriany, E., 2024).

j. Dislipidemia

Dislipidemia adalah keadaan yang ditandai dengan kenaikan kadar lemak darah (Trigliserida > 250 mg/dl). Terdapat hubungan antara kenaikan plasma insulin dengan rendahnya HDL (< 35 mg/dl) sering didapati pada pasien Diabetes (Widyasari, N. 2017).

3. Klasifikasi diabetes melitus

Menurut Perkeni (2015) berdasarkan pada etiologi, diabetes melitus diklasifikasikan menjadi empat tipe:

a. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes Melitus tipe 1 atau Insulin Dependent Diabetes Mellitus (IDDM) ditandai dengan ketergantungan penderita terhadap suplai insulin eksternal akibat

kegagalan sekresi insulin endogen. Kondisi ini dipicu oleh proses autoimun atau infeksi virus yang mengakibatkan kerusakan total pada sel β pankreas sebagai penghasil insulin. Karena defisiensi insulin yang bersifat absolut, intervensi medis berupa injeksi insulin menjadi kebutuhan vital bagi pasien untuk meregulasi metabolisme glukosa dan bertahan hidup (Suryati, I. 2021).

b. Diabetes melitus tipe 2

Diabetes Melitus tipe 2 didefinisikan sebagai gangguan sekresi atau kerja insulin yang memicu resistensi pada jaringan perifer. Kondisi ini mencakup mayoritas kasus diabetes (90%) dan muncul secara klinis saat sel beta pankreas gagal mengkompensasi resistensi insulin melalui jalur hiperinsulinemia. Dampak sistemik dari DM tipe 2 mencakup peningkatan risiko penyakit jantung dan pembuluh darah sebesar 2-4 kali lipat, serta kecenderungan terjadinya hipertensi dan dislipidemia. Penting untuk dicatat bahwa kerusakan vaskular sering kali telah dimulai sejak tahap prediabetes akibat pengaruh resistensi insulin, bahkan sebelum pasien terdiagnosa secara medis (Decroli, E. 2019).

c. Diabetes tipe lain

Selain klasifikasi utama yang telah disebutkan, terdapat pula kategori diabetes sekunder, yaitu kondisi hiperglikemia yang muncul sebagai akibat dari patologi lain yang mengganggu proses produksi maupun efektivitas kerja insulin. Etiologi dari diabetes tipe ini meliputi inflamasi pada pankreas (pankreatitis), serta disfungsi pada kelenjar adrenal atau hipofisis. Selain itu, gangguan pada hormon kortikosteroid, penggunaan agen farmakologis tertentu seperti obat antihipertensi atau antikolesterol, kondisi malnutrisi, hingga faktor infeksi juga dapat menjadi pemicu terjadinya diabetes sekunder (Alpian, M. Alfarizi, L. M. Almahera., 2022).

d. Diabetes melitus gestasional.

Wanita hamil yang belum pernah mengidap diabetes mellitus, tetapi memiliki angka gula darah cukup tinggi selama kehamilan dapat dikatakan telah menderita diabetes gestasional (Simatupang, R. 2020).

4. Gejala diabetes melitus tipe 2

a. Poliuria

Ketika kadar glukosa darah melebihi ambang ginjal (sekitar 180 mg/dl), glukosa akan ikut dikeluarkan bersama urin. Tubuh kemudian menarik kembali air ke dalam urin secara osmotik untuk mencegah tingginya konsentrasi gula dalam urin. Kondisi ini menyebabkan frekuensi buang air kecil meningkat. Penderita diabetes yang tidak terkontrol dapat mengalami peningkatan volume urin harian hingga lima kali lipat dibandingkan dengan individu yang tidak menderita diabetes (Pusparini. dkk., 2025).

b. Polidipsia

Ketika tubuh kehilangan terlalu banyak cairan akibat sering buang air kecil, kondisi dehidrasi akan terjadi. Sebagai respons, tubuh menimbulkan rasa haus yang kuat sehingga penderita terdorong untuk banyak minum, terutama minuman yang terasa dingin, manis, atau menyegarkan. Namun, kebiasaan mengonsumsi minuman manis justru dapat memperburuk kondisi karena meningkatkan kadar gula darah (Grimaldi, A. 2012).

c. Polifagia

Pada penderita diabetes, gangguan kerja insulin menyebabkan glukosa tidak dapat masuk ke dalam sel tubuh secara optimal. Akibatnya, sel kekurangan energi, sehingga otak memberikan sinyal seolah tubuh membutuhkan asupan makanan lebih banyak. Hal ini membuat penderita sering merasa lapar meskipun sudah

makan. Kekurangan energi pada tubuh menyebabkan munculnya sinyal rasa lapar sebagai upaya untuk meningkatkan asupan makanan. Kondisi ini membuat penderita diabetes sering mengalami keinginan makan yang berlebihan dan sulit berhenti (Hardianto, B. 2021).

5. Penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2

Penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 melibatkan pendekatan komprehensif yang mencakup penurunan berat badan, aktivitas fisik teratur, penggunaan obat antidiabetes, dan perubahan gaya hidup. Sangat penting untuk mengevaluasi kemanjuran pengobatan dengan menilai kadar HbA1c untuk mencegah masalah apa pun. Selain perawatan diabetes, penting untuk mengatasi penyakit penyerta tambahan yang memerlukan kontrol, seperti tekanan darah dan profil lipid pasien, untuk meminimalkan risiko konsekuensinya (Perkeni, 2019).

6. Pencegahan diabetes melitus tipe 2

a. Pencegahan primer

Diabetes melitus tipe 2 dapat dilakukan dengan membiasakan pola hidup sehat sejak dini. Hal ini mencakup penerapan pola makan seimbang dan bergizi, misalnya dengan memperbanyak konsumsi sayur dan buah, serta mengurangi makanan yang tinggi lemak dan karbohidrat. Selain itu, dianjurkan melakukan aktivitas fisik secara teratur sesuai usia dan kemampuan, serta menghindari penggunaan obat-obatan yang berpotensi memicu timbulnya diabetes (Sofyanti, N. D. Naziyah, Hidayat, R., 2022).

b. Pencegahan sekunder

Berfokus pada upaya mencegah terjadinya komplikasi jangka panjang serta membantu individu yang sudah menderita suatu penyakit agar tetap dapat menjaga kesehatan dan menjalani hidup selaras dengan kondisinya. Tujuannya adalah

meningkatkan kesejahteraan dan kualitas hidup secara menyeluruh. Selain mendapatkan perhatian lebih, penderita juga memperoleh pendampingan optimal dalam menghadapi permasalahan yang berkelanjutan. Dalam penatalaksanaan diabetes melitus saat ini, komponen utama meliputi perencanaan pola makan, aktivitas fisik, penggunaan obat hipoglikemik, konseling, serta pemantauan mandiri kadar glukosa darah maupun urin (Sofyanti, N. D. Naziyah, Hidayat, R., 2022).

7. Jenis-jenis pemeriksaan glukosa darah berdasarkan waktu

a. Tes glukosa darah sewaktu (GDS)

Pemeriksaan glukosa darah sewaktu (GDS) atau yang dikenal sebagai *random blood glucose test* merupakan prosedur skrining kadar glukosa yang dapat diimplementasikan secara fleksibel tanpa mempertimbangkan waktu pascaprandial (setelah makan) terakhir pasien. Parameter ini memungkinkan evaluasi status glikemik seseorang secara instan tanpa memerlukan persiapan khusus seperti puasa, sehingga dapat memberikan gambaran klinis mengenai kondisi glukosa darah pada berbagai keadaan tubuh sepanjang hari (Warsito, A. 2024).

b. Tes glukosa darah puasa (GDP)

Tes GDP adalah pemeriksaan kadar glukosa darah yang dilakukan setelah pasien berpuasa selama 8–10 jam. Puasa biasanya dilakukan pada malam hari agar tubuh berada dalam kondisi basal, yaitu keadaan tanpa asupan makanan atau minuman yang dapat memengaruhi kadar gula darah. Kondisi basal juga menandakan tubuh dalam keadaan istirahat, tanpa aktivitas berat atau begadang, sebab aktivitas berlebihan dapat menurunkan kadar glukosa. Dengan memastikan pasien dalam kondisi ini, hasil tes akan lebih akurat dalam mencerminkan kadar gula darah saat tubuh tidak memperoleh energi dari makanan

(Djakani, H. Masinem, T. V. Mewo, Y. M., 2013).

Tabel 1

Nilai Normal Kadar Glukosa Darah Puasa

Kategori	Kadar (mg/dL)
Normal	<100
Pradiabetes	100 – 125
Diabetes	≥126

(Sumber: Association American Diabetes, 2023).

c. Tes glukosa darah 2 jam post-prandial (GD2PP)

Tes glukosa 2 jam post prandial (GD2PP) digunakan sebagai parameter untuk menilai kemampuan tubuh dalam meregulasi lonjakan glukosa setelah pemberian beban nutrisi. Nilai rujukan normal untuk GD2PP adalah < 140 mg/dL, di mana pencapaian nilai ini menunjukkan sistem homeostasis glukosa yang normal. Kegagalan tubuh dalam menurunkan kadar glukosa ke batas normal setelah dua jam pascamakan merupakan indikator klinis adanya gangguan metabolisme glukosa. Pengukuran ini sangat relevan untuk mendeteksi intoleransi glukosa yang sering kali menjadi karakteristik pada pasien diabetes melitus (Dian, N. L. Yunita, P. S., 2024).

d. Tes toleransi glukosa oral (TTGO)

Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) merupakan prosedur diagnostik yang diindikasikan apabila terdapat ambiguitas atau keraguan pada hasil pemeriksaan glukosa darah sebelumnya. Metode ini dilakukan dengan memberikan beban karbohidrat spesifik kepada pasien untuk memantau respons glikemik tubuh. Namun, demi menjaga validitas hasil, terdapat beberapa prasyarat pre-analitik yang harus dipenuhi, antara lain subjek harus memiliki status gizi yang normal

serta bebas dari pengaruh zat farmakologis seperti salisilat, diuretik, antikonvulsan, steroid, maupun kontrasepsi oral. Selain itu, pasien diwajibkan untuk menghentikan kebiasaan merokok dan menjalani puasa (hanya diperbolehkan mengonsumsi air putih) selama 12 jam sebelum prosedur pemeriksaan dilakukan (Auliya, P. Oenzil, P. Rofinda, Z. D., 2016).

e. Tes hemoglobin A1c (HbA1c)

Kadar glukosa darah sesaat yang terkontrol belum sepenuhnya merepresentasikan efektivitas regulasi glikemik secara menyeluruh. Pemantauan status glikemik jangka panjang pada penderita Diabetes Melitus (DM) dapat dilakukan melalui pengukuran protein terglukasi dalam bentuk HbA1c, yang mampu memberikan gambaran kualitas pengendalian glukosa darah selama rentang waktu 2 hingga 3 bulan terakhir. HbA1c direkomendasikan sebagai parameter target terapi akhir dan dianjurkan untuk diperiksa minimal dua kali dalam setahun. Namun, apabila sasaran terapeutik belum tercapai, frekuensi pemeriksaan disarankan untuk ditingkatkan menjadi empat kali setahun guna pemantauan yang lebih intensif (Sartika, V. Hestiani, N., 2019).

C. Lipid dan Lipoprotein

1. Definisi lipid dan lipoprotein

Terdapat tiga jenis lipid di dalam darah yaitu kolesterol, trigliserid, dan fosfolipid. Lipid tidak mudah larut dalam lemak, sehingga dibutuhkan suatu zat pelarut yang dikenal dengan nama apolipoprotein atau apoprotein. Senyawa lipid dengan apoprotein ini dikenal dengan nama lipoprotein. Lipoprotein terdiri atas kolesterol (bebas atau ester), trigliserid, fosfolipid dan apoprotein. Setiap lipoprotein berbeda dalam ukuran, densitas, komposisi lemak, dan komposisi apoprotein. Terdapat enam jenis lipoprotein yaitu High Density Lipoprotein

(HDL), Low Density Lipoprotein (LDL), Intermediate Density Lipoprotein (IDL), Very Low Density Lipoprotein (VLDL), kilomikron, dan lipoprotein(a) (Sudoyo, *et al.*, 2010).

2. Metabolisme lipid

Metabolisme lipoprotein memiliki peranan yang penting dalam homeostasis lipid tubuh, khususnya dalam distribusi dan pemanfaatan lipid. Fungsi utama metabolisme lipoprotein meliputi pengangkutan trigliserida menuju jaringan adiposa dan jaringan otot sebagai sumber penyimpanan dan penyedia energi, serta transportasi kolesterol yang diperlukan dalam pembentukan membran sel, sintesis hormon steroid, dan produksi asam empedu (Edmond, 2013).

Secara fisiologis, metabolisme lipoprotein berlangsung melalui tiga jalur utama, yaitu jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur reverse cholesterol transport. Jalur metabolisme eksogen diawali oleh proses absorpsi lemak dan kolesterol di usus halus, sedangkan jalur metabolisme endogen dimulai dari sintesis dan sekresi very low-density lipoprotein (VLDL) oleh hati. Sementara itu, jalur reverse cholesterol transport berperan dalam pengangkutan kolesterol oleh high-density lipoprotein (HDL) dari jaringan perifer kembali ke hati. Jalur eksogen dan endogen secara khusus berkaitan dengan proses transportasi lipid dalam sirkulasi darah (Ferdiansyah., 2018).

3. Kolesterol

Kolesterol merupakan senyawa lipid kompleks yang sebagian besar, sekitar 80%, disintesis secara endogen oleh tubuh, terutama di organ hati, sedangkan sekitar 20% lainnya berasal dari asupan eksogen melalui bahan pangan. Secara fisiologis, kolesterol memiliki peranan esensial dalam pembentukan dan pemeliharaan struktur membran sel, sintesis hormon steroid, khususnya hormon seksual, serta pembentukan

asam empedu yang berfungsi dalam proses pencernaan dan absorpsi lemak di dalam saluran pencernaan (Mamat, 2010). Secara klinis, kadar kolesterol total dalam darah dikategorikan normal apabila berada di bawah 200 mg/dL. Sebaliknya, kadar kolesterol total yang mencapai atau melebihi 240 mg/dL diklasifikasikan sebagai hiperkolesterolemia. Dari sisi sifat kimia, kolesterol memiliki kelarutan yang tinggi dalam lemak namun hanya sedikit larut dalam air, serta mampu membentuk ester melalui ikatan dengan asam lemak (Jonh, 2020).

4. Jenis-jenis kolesterol

a. *Low-Density Lipoprotein* (LDL)

Low-Density Lipoprotein (LDL) merupakan fraksi lipoprotein utama yang mengangkut sekitar 40–50% kolesterol total untuk didistribusikan ke endotel jaringan perifer dan arteri. Sebagai metabolit dari *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL), LDL sering dikategorikan sebagai 'kolesterol jahat' karena sifatnya yang sangat aterogenik; LDL memiliki kecenderungan untuk melekat dan terakumulasi pada lapisan tunika intima pembuluh darah. Akumulasi lipid ini memicu pembentukan plak yang mempersempit lumen pembuluh darah, sebuah proses patologis yang dikenal sebagai aterosklerosis. Peningkatan kadar LDL serum dapat disebabkan oleh defisiensi pembentukan reseptor LDL, baik akibat faktor genetik seperti hiperkolesterolemia familial, maupun akibat saturasi reseptor yang dipicu oleh asupan tinggi kolesterol dan lemak jenuh. Selain itu, dinamika kadar LDL juga dipengaruhi oleh laju produksi serta eliminasi VLDL. Mengingat hati dan kelenjar adrenal merupakan jaringan dengan densitas reseptor LDL yang tinggi, maka elevasi kadar LDL dalam sirkulasi secara sistemik akan mengganggu homeostasis metabolisme lipoprotein tersebut (Astuti, N. R. 2015).

Tabel 2**Nilai Normal Kadar *Low-Density Lipoprotein* (LDL)**

Kategori	Kadar (mg/dL)
Normal	<100
Sedikit Tinggi	130 – 159
Tinggi	160 - 189

(Sumber: Association American Diabetes, 2023)

b. *High-Density Lipoprotein* HDL

High-Density Lipoprotein (HDL) merupakan fraksi lipoprotein yang mengandung apolipoprotein Apo-A1 dan Apo-A2, dengan komposisi kimia yang terdiri dari 5–10% trigliserida dan 15–25% kolesterol. Secara klinis, HDL dikenal sebagai 'kolesterol baik' karena memiliki efek antiaterogenik yang poten melalui mekanisme transpor kolesterol balik (reverse cholesterol transport). Fungsi utama HDL adalah memobilisasi kolesterol bebas dari endotel jaringan perifer dan dinding pembuluh darah menuju reseptor HDL di hati (hepar). Di dalam hati, kolesterol tersebut dikonversi menjadi asam empedu yang kemudian diekskresikan ke usus halus untuk membantu proses pencernaan lipid sebelum akhirnya dibuang bersama feses. Melalui mekanisme sistemik ini, HDL berperan krusial dalam mereduksi akumulasi kolesterol pada jaringan perifer dan meminimalisir risiko pembentukan plak aterosklerosis (Astuti, N. R. 2015).

Tabel 3**Nilai Normal Kadar *High-Density Lipoprotein* (HDL)**

Kategori	Kadar (mg/dL)
Rendah	40 – 59
Normal	≥ 60

1) Metabolisme *High Density Lipoprotein* (HDL)

Kolesterol HDL dilepaskan dalam bentuk partikel kecil yang rendah kandungan kolesterol dan mengandung apolipoprotein (apo) A, C, serta E, yang dikenal sebagai HDL nascent. HDL nascent disintesis di usus halus dan hati, memiliki morfologi gepeng, serta mengandung apolipoprotein AI. Partikel ini kemudian berinteraksi dengan makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di dalam sel tersebut. Setelah proses pengambilan kolesterol, HDL nascent mengalami perubahan menjadi HDL dewasa dengan bentuk sferis. Agar kolesterol bebas dari bagian intraseluler makrofag dapat diambil oleh HDL nascent, kolesterol tersebut harus ditranspor ke permukaan membran sel melalui adenosine triphosphate-binding cassette transporter-1 (ABC-1) (Meisyahputri, Ardiaria, 2017).

Kolesterol bebas yang telah diambil dari makrofag selanjutnya mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT). Kolesterol ester yang diangkut oleh HDL kemudian mengikuti dua lintasan metabolik. Lintasan pertama menuju hati melalui pengikatan pada reseptor scavenger receptor class B type 1 (SR-B1). Lintasan kedua melibatkan transfer kolesterol ester ke *very low density lipoprotein* (VLDL) dan low density lipoprotein (LDL) dengan perantaraan *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). Dengan mekanisme tersebut, HDL berperan dalam pengangkutan kolesterol dari makrofag melalui jalur langsung ke hati serta jalur tidak langsung melalui VLDL dan LDL untuk dikembalikan ke hati (Meisyahputri, Ardiaria. 2017).

D. Dislipidemia

Dislipidemia merupakan suatu gangguan metabolisme lipid yang dikarakterisasi oleh adanya ketidaknormalan pada konsentrasi fraksi lipid di dalam plasma, baik berupa peningkatan maupun penurunan. Manifestasi utama dari kelainan profil lipid ini meliputi elevasi kadar kolesterol total, kolesterol *Low-Density Lipoprotein* (LDL), dan/atau trigliserida, yang sering kali disertai dengan penurunan kadar kolesterol *High-Density Lipoprotein* (HDL) secara signifikan (Moniaga, C. S. dkk., 2023).

1. Klasifikasi dislipidemia

a) Dislipidemia primer

Dislipidemia primer merupakan bentuk gangguan metabolisme lipid yang etiologinya berakar pada faktor kelainan genetik. Secara klinis, kondisi dislipidemia pada derajat sedang umumnya diakibatkan oleh hiperkolesterolemia poligenik serta dislipidemia kombinasi familial. Sementara itu, indikasi dislipidemia berat biasanya berkaitan erat dengan kondisi genetik yang lebih spesifik, seperti hiperkolesterolemia familial, dislipidemia remnan, dan hipertrigliseridemia primer. Klasifikasi ini menunjukkan bahwa defek genetik memiliki peran fundamental dalam menentukan tingkat keparahan kelainan profil lipid pada pasien (Moniaga, C. S. dkk., 2023).

b) Dislipidemia sekunder

Selain faktor genetik, dislipidemia dapat terjadi secara sekunder akibat indikasi penyakit lain, di mana keberhasilan terapi pada penyakit utama berbanding lurus dengan perbaikan status lipid pasien. Meskipun risiko Penyakit Jantung Koroner (PJK) pada kelompok sekunder ini cenderung lebih kecil dibandingkan kelompok primer, pemantauan profil lipid tetap krusial. Klasifikasi dislipidemia

juga didasarkan pada fraksi lipoprotein yang diidentifikasi menggunakan teknik ultrasentrifugasi. Melalui metode ini, lipoprotein dibedakan menurut densitas serta kandungan apoproteinnya menjadi lima fraksi utama, yaitu kilomikron, VLDL, IDL, LDL, dan HDL. Pemahaman mengenai klasifikasi ini sangat penting untuk menentukan pendekatan klinis yang tepat bagi pasien (Agus, Aditama, n.d. 2022).

E. Metode pemeriksaan

1. Metode GOD-PAP (*Glucose Oxidase – Peroxidase Aminoantypirin*)

Merupakan metode yang spesifik untuk mengukur kadar glukosa darah dalam serum atau plasma melalui reaksi dengan enzim glukosa oksidase (GOD). Prinsip kerjanya adalah glukosa dalam sampel diukur setelah mengalami oksidasi secara enzimatik dengan bantuan GOD. Proses ini menghasilkan hidrogen peroksida (H_2O_2) yang kemudian bereaksi dengan fenol dan 4-aminofenazon dengan katalis enzim peroksidase (POD) sehingga terbentuk senyawa quinonimin. Intensitas warna yang terbentuk berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa dalam sampel. Kelebihan metode ini antara lain memiliki presisi tinggi, akurasi baik, spesifik, serta relatif minim gangguan dari faktor-faktor seperti kadar hematokrit, vitamin C, lipid, maupun volume sampel dan suhu. Karena keunggulannya, metode ini banyak digunakan dalam pemeriksaan glukosa di berbagai laboratorium (Vanessa *et al.*, 2014).

2. Metode CHOD-PAP

Metode CHOD-PAP (*Cholesterol Oxidase Para Amino Phenazone*) merupakan standar operasional dalam analisis fraksi lipid, khususnya HDL dan LDL, pada instrumen otomatis di laboratorium klinik rumah sakit. Implementasi metode ini mensyaratkan prosedur pemeliharaan dan kendali mutu (*Quality Control*) harian yang ketat guna menjamin stabilitas alat serta validitas hasil dalam

aspek presisi maupun akurasi. Prinsip kerja metode ini melibatkan serangkaian reaksi enzimatik terstruktur, yang diawali dengan hidrolisis ester kolesterol menjadi kolesterol bebas, diikuti dengan proses oksidasi yang menghasilkan hidrogen peroksida. Tahap akhir reaksi melibatkan kondensasi hidrogen peroksida dengan 4-aminophenazone dan fenol yang dikatalisis oleh enzim peroksidase untuk membentuk kompleks warna spesifik. Dalam pemeriksaan HDL dan LDL metode direk, digunakan reagen pemblokir (*blocking agent*) khusus untuk mengeliminasi gangguan dari fraksi lipoprotein lain, sehingga intensitas warna merah muda yang terukur secara fotometrik pada panjang gelombang 480–550 nm secara spesifik merepresentasikan konsentrasi dari fraksi lipid yang dianalisis (Kristiningrum, Y. W. 2018).

F. Hubungan Kadar Glukosa Darah Puasa Dengan Kadar HDL dan LDL pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

Hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar high-density lipoprotein (HDL) dan low-density lipoprotein (LDL) pada penderita diabetes melitus tipe 2 merupakan hubungan yang kompleks dan saling memengaruhi. Secara patofisiologis, diabetes melitus tipe 2 sering dikaitkan dengan dislipidemia, yaitu kondisi ketidakseimbangan metabolisme lipid yang ditandai oleh perubahan kadar fraksi lipid dalam darah, khususnya peningkatan LDL dan penurunan HDL. Kondisi ini banyak dijumpai pada penderita diabetes melitus tipe 2 karena adanya resistensi insulin atau penurunan efektivitas kerja insulin yang menyebabkan peningkatan produksi lipid aterogenik oleh hati, terutama LDL (Sholikhah, 2014).

HDL dan LDL merupakan fraksi lipoprotein utama yang berperan dalam metabolisme lipid, dimana LDL berfungsi mengangkut kolesterol dari hati ke jaringan perifer dan bersifat aterogenik, sedangkan HDL berperan dalam transport

balik lipid dari jaringan perifer ke hati serta memiliki efek protektif terhadap sistem kardiovaskular. Kedua fraksi ini merupakan bagian dari lipoprotein plasma yang berperan penting dalam struktur membran sel dan sebagai prekursor berbagai senyawa biologis, namun ketidakseimbangan kadarnya dapat menimbulkan gangguan metabolik dan vaskular (Firdayanti *et al.*, 2022).

Resistensi insulin pada diabetes melitus tipe 2 menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah puasa secara persisten, yang tidak hanya mengganggu pemanfaatan glukosa sebagai sumber energi, tetapi juga memicu pergeseran metabolisme ke arah pemecahan lemak. Kondisi ini meningkatkan pelepasan asam lemak bebas yang selanjutnya merangsang peningkatan sintesis lipoprotein kaya trigliserida dan LDL di hati serta menurunkan kadar HDL. Akumulasi LDL dalam sirkulasi juga dapat memperburuk sensitivitas insulin, sehingga menciptakan suatu siklus patologis yang mempertahankan hiperglikemia puasa. Dalam keadaan hiperlipidemia, proses oksidasi LDL berlangsung lebih cepat dan berkontribusi terhadap peningkatan risiko aterosklerosis (Rahayul, 2020). Peningkatan kadar LDL dan penurunan kadar HDL tersebut merupakan bagian dari gambaran dislipidemia yang umum ditemukan pada individu dengan diabetes melitus tipe 2 (Nurdin, N. A. *et al.*, 2022).

Selain itu, resistensi insulin juga berhubungan dengan berbagai gangguan metabolik lain, seperti hipertensi, inflamasi kronis tingkat rendah, stres oksidatif, dan gangguan koagulasi. Dislipidemia pada diabetes melitus ditandai oleh perubahan fraksi lipid plasma yang mencakup peningkatan LDL dan penurunan HDL, yang selanjutnya menimbulkan stres oksidatif dan gangguan metabolisme lipoprotein, termasuk peningkatan produksi *Very Low-Density Lipoprotein* (VLDL) yang berperan dalam pembentukan LDL aterogenik (Kriswiastiny *et al.*,

2022).

Secara umum, dislipidemia merupakan gangguan metabolisme lipid yang dipengaruhi oleh interaksi faktor genetik dan lingkungan, ditandai dengan peningkatan LDL serta penurunan HDL. Data Riskesdas menunjukkan bahwa prevalensi dislipidemia terus meningkat hingga saat ini. Hubungan antara dislipidemia dan diabetes melitus tipe 2 bersifat timbal balik, dimana peningkatan kadar glukosa darah puasa akibat resistensi insulin dapat memicu perubahan kadar HDL dan LDL, sementara dislipidemia itu sendiri dapat memperburuk gangguan metabolisme glukosa dan meningkatkan risiko komplikasi kardiovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2 (Hidayatullah *et al.*, 2022).