

KARYA AKHIR
ANALISIS LIPOPROTEIN LIPASE DAN PROFIL LIPID
SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2

ANALYSIS OF LIPOPROTEIN LIPASE AND SERUM LIPID
PROFILE IN TYPE 2 DIABETES MELITUS SUBJECTS

dr. Febriani Helda Pongbala
C085201003



PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1
PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2023



**ANALISIS LIPOPROTEIN LIPASE DAN PROFIL LIPID SERUM PADA
SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Karya Akhir
Sebagai Salah Satu Syarat Mencapai Gelar Spesialis-1 (Sp.1)

Program Studi
Ilmu Patologi Klinik

Disusun dan Diajukan oleh

**FEBRIANI HELDA PONGBALA
C085201003**

Kepada

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS-1

PROGRAM STUDI ILMU PATOLOGI KLINIK

FAKULTAS KEDOKTERAN

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2023



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Febriani Helda Pongbala

Nomor Pokok : C085201003

Program Studi : Ilmu Patologi Klinik

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis yang berjudul **ANALISIS HUBUNGAN LIPOPROTEIN LIPASE DAN PROFIL LIPID SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2**, adalah benar karya saya dengan arahan komisi pembimbing (Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, SpPK(K) dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK (K)). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Karya tulis ini, benar — benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut

Makassar, 22 Desember 2023

Yang menyatakan,



Febriani Helda Pongbala



TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN LIPOPROTEIN LIPASE DAN PROFIL LIPID
SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh:

FEBRIANI HELDA PONGBALA

NIM: C085201003

**Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Program Pendidikan Dokter Spesialis Ilmu
Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin
pada tanggal 22 Desember 2023
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**



Pembimbing Utama

Pembimbing Pendamping

Dr. dr. Liong Boy Bumiawan, M.Kes, Sp.PK(K) Dr.dr. Nurahmi, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201012 1 008 NIP. 19870124 200003 2 002

**Ketua Program Studi
Ilmu Patologi Klinik**

**Dekan Fakultas Kedokteran
Universitas Hasanuddin**

dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D
NIP. 19680518 199802 2 001

Prof.Dr.dr.Haerani Rasid, M.Kes, Sp.PD, KGH, Sp.GK, FINASIM
NIP. 19680930 199603 2 001



PRAKATA

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yesus Kristus yang Maha Pemurah, Maha Pengasih dan Penyayang atas limpahan kasih dan anugerah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul **“ANALISIS HUBUNGAN LIPOPROTEIN LIPASE DAN PROFIL LIPID SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2”** sebagai salah satu persyaratan dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu dengan segala kerendahan hati penulis mengharapkan saran dan koreksi dari semua pihak. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Dalam kesempatan ini, penulis menghaturkan terima kasih yang tulus kepada Dr. dr.Liong Boy Kurniawan, M.Kes, SpPK(K) selaku Ketua Komisi Penasihat/ Pembimbing Utama dan Dr. dr.Nurahmi, M.Kes, SpPK(K)) selaku Anggota Penasihat/Sekretaris Pembimbing, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M.Kes sebagai Anggota Komisi Penasihat/Pembimbing Metode Penelitian dan Statistik, Dr.dr.Himawan Sanusi, SpPD, K-EMD sebagai Anggota Tim Penilai, dan Dr. dr. Irda Handayani, M.Kes, SpPK (K) sebagai Anggota Tim Penilai, yang telah memberi kesediaan waktu, saran dan bimbingan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar hasil penelitian ini.

Pada kesempatan ini pula penulis ingin menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada:

1. Guru Besar di Bagian Patologi Klinik dan Guru Besar Emeritus FK- UNHAS, Alm. Prof. dr. Hardjoeno, SpPK(K), yang telah merintis pendidikan dokter spesialis Patologi Klinik di FK Unhas.
2. Guru sekaligus orang tua kami, Bapak dr. H. Ibrahim Abdul Samad, Sp.PK(K) bersama Ibu dr. Hj. Adriani Badji, Sp.PK yang bijaksana dan selalu menjadi panutan kami, yang senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam



berbagai kegiatan selama masa pendidikan penulis. Terima kasih untuk semua ajaran, bimbingan, nasehat dan dukungan yang diberikan sehingga mendorong penulis untuk lebih maju.

3. Guru besar di Departemen Ilmu Patologi Klinik, Prof. dr. Mansyur Arif, Ph. D, Sp.PK(K) dan juga sebagai pembimbing akademik, yang telah membimbing, mengajar dan memberikan ilmu yang tidak ternilai dengan penuh ketulusan hati dan memberi masukan selama selama penulis menjalani Pendidikan.
4. Ketua Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS Dr.dr. Yuyun Widaningsih, M. Kes, Sp.PK(K), guru kami yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mengajar, memberi nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
5. Ketua Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Uleng Bahrun, Sp.PK(K), Ph.D. Manajer program Pendidikan Dokter Spesialis (PPDS) periode 2018-2022, guru kami yang penuh pengertian dan senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat serta mendorong penulis supaya lebih maju.
6. Dr. dr. Tenri Esa, M. Si, Sp.PK (K), Ketua Program Studi Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS periode 2017-2022, Guru kami yang bijaksana, senantiasa memberikan arahan kepada penulis dalam berbagai kegiatan, mendengar segala keluh kesah kami, mengajar, memberi nasehat dan mengayomi penulid dengan penuh ketulusan dan kesabaran.
7. Sekretaris Program Studi Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS, dr. Raehana Samad, M. Kes, Sp.PK(K), guru kami yang senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.
8. Sekretaris Program Studi Patologi Klinik FK-Unhas periode 2018-2021, Dr. dr. Rachmawati A. Muhiddin, Sp.PK (K), guru kami yang penuh dengan kesabaran senantiasa memberi bimbingan, nasehat dan semangat.



9. Semua guru, Supervisor di Departemen Ilmu Patologi Klinik FK-UNHAS yang senantiasa memberikan bimbingan dan saran selama penulis menjalani pendidikan sampai pada penyusunan karya akhir ini.
10. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes, SpPK(K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
11. Dr. dr. Nurahmi, M. Kes, SpPK(K) sebagai pembimbing penelitian penulis yang bijaksana, senantiasa membimbing dan memberikan arahan, semangat dan memotivasi penulis.
12. Pembimbing metodologi, Dr. dr. Ilham Jaya Patellongi, M. Kes yang telah membimbing penulis dalam bidang Metode Penelitian dan Statistik selama penyusunan tesis ini.
13. Dosen-dosen Penguji: Dr. dr. Himawan Sanusi, Sp. PD, K-EMD dan Dr. dr. Irda Handayani, M. Kes, Sp.PK(K) yang telah meluangkan waktu untuk memberikan kami ilmu dan sarannya dalam penyempurnaan tesis ini.
14. Direktur RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menjalani pendidikan di rumah sakit ini.
15. Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, Kepala Instalasi Laboratorium Patologi Klinik RSPTN UNHAS, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Labuang Baji, Kepala Instalasi Laboratorium RS. Ibnu Sina, Kepala UTD PMI Makassar, Ketua Departemen Ilmu Penyakit Dalam beserta staf yang telah menerima dan membantu penulis dalam menjalani masa pendidikan.
16. Teman-teman sejawat PPDS Program Studi Ilmu Patologi Klinik, khususnya PCR, dr. suraidah, dr. dahvia, dr. Sandra, dr. yarianti, dr. firna, dr. nani dan dr. reski yang telah berbagi suka dan duka selama masa pendidikan penulis, serta banyak



memberikan bantuan, motivasi, dukungan dan semangat selama masa pendidikan dan penyelesaian tesis ini. Kebersamaan dan persaudaraan merupakan hal yang tak terlupakan dan semoga persaudaraan ini tetap terjaga.

17. Teman-teman sejawat PPDS Patologi Klinik, baik senior maupun junior yang saya banggakan serta analis yang turut membantu dalam proses pengumpulan sampel yang telah berbagi suka dan duka dalam proses pengumpulan sampel penelitian ini.
18. Nurilawati SKM, Mba lin, Bela dan Nabila atas semua bantuan dan dukungannya selama masa pendidikan dan penyelesaian karya akhir ini.
19. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis tulis satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Akhirnya ucapan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada orang tua saya tercinta, Ayahanda Yuli K Pongbala, Ibunda Debora Kiding, Bapak mertua Agustinus Salle dan ibu mertua Sofia Longge atas doa tulus, kasih sayang, nasehat, kesabaran, dan dukungan semangat dan material selama ini. Terima kasih kepada adik-adik saya tercinta yang telah memberikan dukungan doa, semangat, serta seluruh keluarga besar atas kasih sayang dan dukungan serta doa tulus sehingga penulis dapat menyelesaikan setiap tahap proses pendidikan ini dengan baik.

Khusus kepada suami Tinosiscus Hermanses Salle dengan penuh kecintaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, pengertian, dukungan, kasih sayang, semangat dan doa tulus selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam menjalani pendidikan. Terima kasih atas kerelaan, keikhlasan dan abaran menjalani begitu banyak peran selama penulis melanjutkan didikan sehingga banyak waktu kebersamaan yang terlewatkan.



Ungkapan rasa cinta dan syukur atas doa dan pengertian dari anak saya tersayang Alvaro Tristan Salle dengan penuh kecintaan dan kebanggaan penulis sampaikan terima kasih atas segala pengorbanan, kerinduan dan dukungan selama ini yang telah mengiringi perjalanan panjang penulis dalam mengikuti pendidikan. Terima kasih telah menjadi penyejuk mata dan penenang hati kami.

Terima kasih penulis sampaikan pula kepada semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberi bantuan baik moril maupun materil secara langsung maupun tidak langsung. Melalui kesempatan ini pula penulis menyampaikan permohonan maaf sebesar- besarnya kepada semua pihak terutama kepada semua guru-guru kami dan teman-teman residen atas segala kekhilafan dan kesalahan yang telah dilakukan baik sengaja maupun tidak sengaja selama penulis menjalani masa pendidikan. Penulis berharap karya akhir ini dapat memberi sumbangan bagi perkembangan ilmu pengetahuan terutama di bidang Ilmu Patologi Klinik di masa yang akan datang. Semoga Tuhan Yang Maha Esa senantiasa menyertai setiap langkah pengabdian kita. Amin.

Makassar, 22 Desember 2023



Febriani Helda Pongbala



ABSTRAK

Febriani Helda Pongbala. ANALISIS LIPOPROTEIN LIPASE DAN PROFIL LIPID SERUM PADA SUBYEK DIABETES MELITUS TIPE 2. (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan, Nurahmi)

Pendahuluan: Pada pasien dengan diabetes melitus (DM) tipe 2, bahkan dengan kontrol glikemik yang baik, sering terjadi kelainan lipid berupa peningkatan trigliserida dan kolesterol LDL serta penurunan HDL. Lipoprotein lipase berperan dalam metabolisme lipoprotein. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar lipoprotein lipase dengan profil lipid pada subyek diabetes melitus tipe 2.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian *cross sectional* yang dilakukan pada penderita DM tipe 2 yang berobat di Poliklinik Interna RSPTN Universitas Hasanuddin dan Poliklinik Endokrin dan Metabolik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Kadar lipoprotein lipase dan profil lipid berupa kolesterol total, trigliserida, LDL dan HDL dalam serum diukur. Data dianalisis dengan uji Mann Whitney, uji korelasi Spearman dan uji Independent T test.

Hasil: Penelitian ini diperoleh 70 pasien DM tipe 2 dengan rata-rata berumur 57,76 tahun dimana sebanyak 64,3% perempuan. Rerata kadar Trigliserida ditemukan lebih tinggi pada subyek DM tipe 2 yang tidak terkontrol (167,22) dibandingkan pada subyek DM tipe 2 terkontrol (146,93) dengan nilai $p=0,374$ ($P>0,05$)

Kesimpulan: Lipoprotein lipase tidak berhubungan dengan profil lipid pada pasien DM tipe 2.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, lipoprotein lipase, profil lipid



ABSTRACT

Febriani Helda Pongbala. ANALYSIS OF LIPOPROTEIN LIPASE AND SERUM LIPID PROFILE IN TYPE 2 DIABETES MELITUS SUBJECTS (supervised by Liong Boy Kurniawan, Nurahmi)

Introduction: In patients with type 2 Diabetes melitus (DM), even with good glycemic control, lipid abnormalities often occur in the form of increased triglycerides and LDL cholesterol and decreased HDL. Lipoprotein lipase plays a role in lipoprotein metabolism. This study aims to determine the relationship between lipoprotein lipase levels and lipid profiles in type 2 Diabetes melitus.

Method: This research is a cross sectional study conducted on type 2 DM sufferers who were treated at the Internal Polyclinic RSPTN Hasanuddin University and the Endocrine and Metabolic Polyclinic RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo. Lipoprotein lipase levels and lipid profiles in the form of total cholesterol, triglycerides, LDL and HDL in serum were measured. Data were analyzed using the Mann Whitney test, Spearman correlation test and diagnostic test with the ROC curve.

Results: This study obtained 70 type 2 DM patients with an average age of 57.76 years, of which 64.3% were women. The average level of lipoprotein lipase in type 2 Diabetes melitus subjects was 64.6 ± 15.5 ng/mL. The lipid profile of type 2 DM patients obtained LDL levels of 132.9 ng/mL, triglycerides 158.8 ng/mL and total cholesterol 209.3 ng/mL exceeding the normal value limit while the HDL level was 53.4 ng/mL which was still within the limits. normal value. There is no relationship between lipoprotein lipase and the lipid profile of total cholesterol, HDL, LDL or triglycerides in type 2 DM patients with a p value > 0.05. There was no significant difference in Lipoprotein Lipase levels in controlled and uncontrolled DM subjects with a p value > 0.05, an AUC value of 0.593 and a cut off of 68.12 ng/mL with a sensitivity of 56.1% and a specificity of 62.1%.



Conclusion: Lipoprotein lipase is not related to the lipid profile in type 2 DM

Key words: Diabetes melitus type 2, lipoprotein lipase, lipid profile



Optimized using
trial version
www.balesio.com

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	ii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS	Error! Bookmark not defined.
PRAKATA.....	ivii
i	
ABSTRAK.....	iii
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xiii
DAFTAR TABEL.....	xvi
DAFTAR GAMBAR.....	xvii
DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4. Hipotesis Penelitian	5
1.5. Manfaat Penelitian	5
1.5.1 Manfaat Teoritis.....	5
1.5.2 Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 Diabetes melitus	6
2.2.1 Definisi penyakit diabetes melitus.....	6
2.2.2 Epidemiologi diabetes melitus	6
2.2.3 Manifestasi klinis diabetes melitus.....	7
2.2.4 Klasifikasi diabetes melitus.....	7
2.2.5 Diagnosis diabetes melitus.....	9
2.2.6 Etiologi diabetes melitus	11
2.2.7 Patofisiologi diabetes melitus	12
2.2.8 Tatalaksana diabetes melitus	16



2.2.	Profil lipid	18
2.2.1	Definisi profil lipid	18
2.2.2	Fisiologi profil lipid	19
2.2.3	Profil lipid pada diabetes melitus tipe 2.....	21
2.2.4	Patofisiologi dislipidemia pada diabetes melitus	24
2.3.	Lipoprotein lipase	26
2.3.1	Definisi lipoprotein lipase	26
2.3.2	Fisiologi lipoprotein lipase	27
2.3.3	Lipoprotein lipase pada diabetes melitus tipe 2	27
2.4.	Hubungan lipoprotein lipase dengan profil lipid pada diabetes melitus	29
BAB III KERANGKA PENELITIAN		32
BAB IV METODE PENELITIAN		34
4.1	Desain Penelitian	34
4.2	Tempat dan Waktu Penelitian	34
4.2.1	Tempat Penelitian	34
4.2.2	Waktu Penelitian	34
4.3	Populasi Penelitian	34
4.4	Sampel Penelitian dan cara pengambilan sampel.....	34
4.5	Perkiraan Besaran Sampel	35
4.6	Kriteria Sampel Penelitian.....	36
4.6.1	Kriteria inklusi.....	36
4.6.2	Kriteria eksklusi	36
4.7	Izin Penelitian dan Kelayakan Etik	36
4.8	Cara Kerja	36
4.9	Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	41
4.10	Metode Analisis	42
4.11	Skema Alur Penelitian.....	43
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN.....		44
5.1	Hasil Penelitian	44
5.1.1	Karakteristik Subyek Penelitian	44



5.1.2	Kadar Profil Lipid dan Lipoprotein Lipase pada penderit DM Tipe 2	45
5.1.3	Hubungan Antara Lipoprotein Lipase Dengan Profil Lipid Pada Subyek Diabetes Melitus Tipe 2.....	45
5.1.4	Nilai Cut Off Lipoprotein Lipase Pada Subyek DM Tidak Terkontrol dan Terkontrol	46
5.2	Pembahasan.....	50
5.2.1	Kadar lipoprotein lipase pada subyek diabetes melitus tipe 2	50
5.2.2	Profil lipid pada subyek diabetes melitus tipe 2	51
5.2.3	Hubungan antara lipoprotein lipase dengan profil lipid pada subyek diabetes melitus tipe 2.....	53
5.2.4	Nilai cut off lipoprotein lipase pada subyek diabetes melitus terkontrol dan tidak terkontrol	Error!
	Bookmark not defined.	
	BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	57
6.1	Kesimpulan	57
6.2	Saran	57
	DAFTAR PUSTAKA.....	58



DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Tanda dan gejala diabetes melitus.....	7
Tabel 2. Faktor risiko diabetes melitus tipe 2	11
Tabel 3. Karakteristik subyek penelitian.....	44
Tabel 4. Gambaran kadar profil lipid dan Lipoprotein lipase pada subjek penelitian.....	45
Tabel 5. Hubungan Lipoprotein lipase dengan profil lipid pada sampel penelitian.....	46
Tabel 6. Perbedaan Kadar Lipoprotein Lipase antara DM Terkontrol dan Tidak Terkontrol	46
Tabel 7. Area Under the Curve Kadar Lipoprotein Lipase	Error! Bookmark not defined.



DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Pendekatan diagnostik untuk mendiagnosis diabetes	10
Gambar 2. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2	15
Gambar 3. Abnormalitas lipid utama pada diabetes tipe 2	22
Gambar 4. Gambaran metabolisme Lipoprotein dan efek insulin pada metabolisme Lipoprotein	30
Gambar 5. Kerangka Teori	32
Gambar 6. Kerangka Konsep	33
Gambar 7. Kurva ROC Kadar Lipoprotein Lipase	Error! Bookmark not defined.



DAFTAR ISTILAH/SINGKATAN

Singkatan/Istilah	Keterangan
ADA	<i>American Diabetes Association</i>
Apo	<i>Apolipoprotein</i>
CETP	<i>Cholesteryl ester transfer protein</i>
DM	<i>Diabetes melitus</i>
FFA	<i>Free fatty acid</i>
FPG	<i>Fasting plasma glucose/</i>
HDL	<i>High-density lipoprotein</i>
HMG-CoA	<i>3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A</i>
IDDM	<i>Insulin-dependent Diabetes melitus</i>
IDL	<i>Intermediate density lipoprotein</i>
IGF-1	<i>Insulin-like growth factor I</i>
LADA	<i>Latent autoimmune diabetes in adults</i>
LDL	<i>Low-density lipoprotein</i>
LPL	<i>Lipoprotein lipase</i>
mRNA	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
NEFA	<i>Non-esterified fatty acids</i>
NIDDM	<i>Non-insulin-dependent Diabetes melitus</i>
OGTT	<i>Oral glucose tolerance test</i>
SNP	<i>Single nucleotide polymorphism</i>
TG	<i>Trigliserida</i>
VLDL	<i>Very-low-density lipoprotein</i>



BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu gangguan metabolisme yang terjadi ketika pankreas tidak memproduksi cukup insulin atau ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang diproduksi secara efektif (Hashim, Smaism dan Hassan, 2022). DM merupakan penyebab utama komplikasi kesehatan yang parah dan salah satu dari 10 penyebab kematian teratas di dunia. Ada tiga jenis utama diabetes yaitu tipe 1, tipe 2, dan diabetes gestasional (diabetes saat hamil) (Ismail, Materwala dan Al Kaabi, 2021). Prevalensi DM secara global sekitar 463 juta pada orang dewasa dimana lebih dari 90% diantaranya merupakan diabetes melitus tipe 2 (Ke *et al.*, 2022). Jumlah penderita DM meningkat karena pertumbuhan populasi dan tingginya prevalensi aktivitas fisik dan obesitas. Prevalensi global DM pada orang dewasa diperkirakan meningkat dari 8,8% pada tahun 2015 menjadi 10,4% pada tahun 2040 (Al-bahrani dan Yassin, 2022).

Diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2) merupakan salah satu jenis diabetes melitus yang sebelumnya dikenal sebagai *non-insulin-dependent* Diabetes melitus atau *adult-onset diabetes melitus*. DM tipe 2 disebabkan oleh kombinasi dari dua faktor dasar: sekresi insulin yang tidak memadai oleh sel β pulau pankreas (disfungsi sel β), dan kegagalan jaringan sensitif insulin untuk merespons insulin (resistensi insulin) (Hashim, Smaism dan Hassan, 2022). DM tipe 2 sebagian besar terlihat pada orang dewasa, tetapi meningkat pada anak-anak dan remaja karena meningkatnya tingkat obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan pola makan yang tidak sehat (Ismail, Materwala dan Al Kaabi, 2021). Pada DM tipe 2, respons sekresi insulin yang tidak adekuat dapat menyebabkan disregulasi kronis keadaan emia yang seiring waktu menyebabkan kerusakan pada jantung, ginjal, mata, dan saraf (Hashim, Smaism dan Hassan,



Etiologi DM tipe 2 melibatkan faktor genetik dan lingkungan yang kompleks seperti riwayat keluarga diabetes, usia lanjut, obesitas perut, aktivitas fisik, dan metabolisme lipid yang tidak normal (Sadeghi *et al.*, 2020). Pada pasien dengan DM tipe 2, bahkan dengan kontrol glikemik yang baik, sering terjadi kelainan lipid berupa peningkatan trigliserida dan kolesterol LDL serta penurunan HDL (Femlak *et al.*, 2017; Feingold, 2020; Indu *et al.*, 2021).

Resistensi insulin, hipertrigliseridemia dapat terjadi oleh karena adanya peningkatan produksi hepar dari partikel *very low density lipoprotein* (VLDL), hiperlipidemia postprandial, dan kadar *Low lipoprotein lipase* (LPL-L). Hipertrigliseridemia meningkatkan pertukaran trigliserida yang dimediasi *cholesteryl ester transfer protein* (CETP) dari lipoprotein yang kaya trigliserida menjadi *large high-density lipoprotein/very large high-density lipoprotein* (HDL-L/HDL-VL) dan selanjutnya meningkatkan trigliserida dari kolesterol *high-density lipoprotein* (HDL-C). Lipase hati memiliki aktivitas yang lebih besar terhadap trigliserida sehingga akan mengubah partikel HDL berukuran besar menjadi partikel HDL berukuran kecil, yang nantinya akan dibersihkan lebih cepat oleh ginjal, akibatnya konsentrasi partikel HDL berkurang. (Bhowmik *et al.*, 2018).

Rendahnya lipoprotein lipase (LPL) dinyatakan sebagai salah satu penyebab hipertrigliseridemia (Bhowmik *et al.*, 2018). LPL merupakan anggota dari superfamili lipase yang meliputi lipase hati, lipase pankreas dan lipoprotein lipase itu sendiri. Fungsi LPL yaitu menghidrolisis lipoprotein yang terjadi pada permukaan kapiler, terutama di otot rangka, jantung, dan jaringan adiposa dalam menyediakan bahan bakar ke jaringan vital, seperti jantung, dan lipid untuk disimpan di jaringan adiposa (Hashim, Smaism dan Hassan, 2022). LPL berperan penting dalam lipid dan metabolisme lipoprotein. Fungsi utama LPL termasuk hidrolisis lipoprotein kaya trigliserida dan pelepasan asam lemak non-esterifikasi (NEFA), yang

dan digunakan untuk energi metabolisme di jaringan perifer seperti diesterifikasi ulang menjadi trigliserida dan disimpan di jaringan (Kusunoki *et al.*, 2012). LPL berperan sentral dalam metabolisme



VLDL dan HDL. Pada DM tipe 2 aktivitas LPL biasanya berkurang dan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar trigliserida dan LDL serum dan penurunan kadar HDL (Yoon *et al.*, 2008). Abnormalitas salah satu atau lebih profil lipid tersebut disebut dislipidemia (Sadeghi *et al.*, 2020). Dislipidemia merupakan faktor risiko utama serta faktor penyebab penyakit kardiovaskular (terutama penyakit arteri koroner dan stroke) (Bora *et al.*, 2015). Oleh karena itu, kejadian dislipidemia penting untuk diperhatikan pada DM.

Dislipidemia dilaporkan terjadi pada sekitar 30-94% pada pasien DM tipe 2 (Bello-Ovosi *et al.*, 2019; Kenneth R. Feingol, 2021). Sebagian pasien DM tipe 2 tidak mengalami dislipidemia bahkan dalam salah satu penelitian menyatakan bahwa pasien DM menginduksi modifikasi kadar lipid plasma dengan terjadi penurunan konsentrasi trigliserida yang besar, penurunan kolesterol total yang moderat, dan peningkatan kadar kolesterol HDL. Penurunan trigliserida yang bersirkulasi berhubungan dengan stimulasi degradasi trigliserida melalui peningkatan ekspresi dan aktivitas LPL dan penurunan sintesis hati dan sekresi trigliserida (Forcheron *et al.*, 2002). Tingginya LPL pada DM tipe 2 juga ditemukan pada pasien kurus dengan latar belakang peningkatan trigliserida dan amilase serum (Eldin dan Abdelsalam, 2015). Selain itu dilaporkan bahwa abnormalitas lipid sering terjadi pada pasien DM tipe 2 dan prediabetes, tetapi pola lipid yang berbeda dapat bervariasi antara kelompok etnis, tingkat ekonomi, dan kemudahan akses ke perawatan kesehatan (Bhowmik *et al.*, 2018).

Memahami hubungan antara pola lipid serum dan berbagai tahap intoleransi glukosa sangat penting secara klinis dan kesehatan masyarakat dan data tersebut berpotensi menjadi dasar untuk program pencegahan diabetes dan komplikasi terkait di masa depan (Bhowmik *et al.*, 2018). Pada penelitian sebelumnya melaporkan adanya aktivitas LPL dan profil lipid dengan hasil yang tidak konsisten. Selain itu, sejauh ini peneliti belum
ikan laporan penelitian yang menghubungkan antara aktivitas LPL
profil lipid DM tipe 2. Berdasarkan latar belakang diatas, peneliti



tertarik untuk melakukan penelitian analisis LPL dengan profil lipid pada subyek DM tipe 2.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah penelitian ini yaitu: Bagaimana hubungan antara kadar LPL dengan profil lipid pada subyek DM tipe 2?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan umum

Diketahuinya hubungan antara LPL dengan profil lipid pada subyek DM tipe 2.

1.3.2 Tujuan khusus

1. Apakah ada perbedaan Triglicerida serum antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol.
2. Apakah ada perbedaan Kolesterol total serum antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol.
3. Apakah ada perbedaan LDL serum antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol.
4. Apakah ada perbedaan HDL serum antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol.
5. Apakah ada perbedaan Rasio Kolesterol total di bagi HDL serum antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol
6. Apakah ada perbedaan Lipoprotein lipase serum antara diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol
7. Apakah ada korelasi antara Lipoprotein lipase dengan Triglicerida, LDL, HDL, Kolesterol total, rasio kolesterol total dibagi HDL serum pada diabetes melitus tipe 2 terkontrol dengan yang tidak terkontrol



1.4. Hipotesis Penelitian

Kadar LPL menurun pada subyek DM tipe 2 dapat berhubungan dengan meningkatnya kadar trigliserida, LDL, Kolesterol total dan menurunnya kadar HDL.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1 Manfaat Teoritis

1. Memberikan informasi ilmiah tentang hubungan LPL dengan profil lipid pada subyek DM tipe 2.
2. Menjadi data dasar dan bahan referensi bagi penelitian selanjutnya dalam memahami aktivitas LPL dan profil lipid pada subyek DM tipe 2.

1.5.2 Manfaat Praktis

Diharapkan hasil penelitian ini dapat bermanfaat oleh klinisi dalam pengelolaan DM tipe 2 terhadap hubungan antara LPL dengan profil lipid.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes melitus

2.2.1 Definisi penyakit diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) merupakan istilah umum untuk sekelompok gangguan metabolisme dengan ciri utama hiperglikemia kronis. DM merupakan hasil dari gangguan sekresi insulin atau gangguan efikasi insulin atau paling sering ditemukan keduanya (Petersmann *et al.*, 2018). DM adalah gangguan metabolisme kompleks yang ditandai dengan hiperglikemia, suatu kondisi fisiologis abnormal yang diwakili oleh peningkatan kadar glukosa darah secara terus menerus. Hiperglikemia terjadi akibat anomali sekresi insulin atau kerja insulin atau keduanya dan bermanifestasi secara kronis dan heterogen sebagai disfungsi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein (Banday, Sameer dan Nissar, 2020).

2.2.2 Epidemiologi diabetes melitus

Secara global sebanyak 1 dari 11 orang dewasa menderita DM dimana 90% diantaranya merupakan DM tipe 2, memiliki prevalensi sekitar 9% dari total populasi Amerika Serikat, sekitar 25% berusia di atas 65 tahun (Sapra dan Priyanka Bhandari, 2023). Pada tahun 2021, prevalensi diabetes melitus yang disesuaikan dengan usia sebesar 10,6% di India atau 41% dari jumlah global orang dewasa (Ke *et al.*, 2022).

Prevalensi DM diperkirakan akan meningkat dari 415 menjadi 642 juta pada tahun 2040, dengan peningkatan paling signifikan pada populasi transisi dari negara berpendapatan rendah ke menengah. Kejadian DM tipe 2 bervariasi berdasarkan etnis dan 2 hingga 6 kali lebih banyak terjadi pada orang kulit hitam, penduduk asli Amerika, Indian, dan Amerika Hispanik dibandingkan dengan orang kulit putih (Sapra dan Priyanka Bhandari,

esarnya beban DM di India dan China telah dibentuk oleh berbagai perilaku, geografis, sosial ekonomi dan budaya di masing-masing Ke *et al.*, 2022).



2.2.3 Manifestasi klinis diabetes melitus

Diabetes melitus (DM) ditandai dengan patogenesis yang kompleks dan presentasi bervariasi (Banday, Sameer dan Nissar, 2020). Meskipun demikian, secara umum tanda dan gejala DM disajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Tanda dan gejala DM

Tanda	Gejala
Kelaparan berlebihan (Polyphagia)	Kulit dan mulut kering
Haus berlebihan (Polydipsia)	Sakit kaki
Sering buang air kecil (Poliuria)	Infeksi jamur
Infeksi kelamin dan kulit	Penyembuhan luka lambat
Acanthosis Nigricans	Kelelahan
Penurunan berat badan	Mual
Sakit perut	Dehidrasi
Sakit kepala	Muntah
Wajah memerah	Penglihatan buram

Sumber: (Shaikh *et al.*, 2022)

2.2.4 Klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi DM yang saat ini digunakan didasarkan pada etiologi dan patogenesis penyakit dan berguna dalam penilaian klinis penyakit dan untuk menentukan terapi yang diperlukan. Menurut klasifikasi ini, DM dapat dibagi menjadi empat jenis atau kategori utama yaitu DM tipe 1, DM tipe 2, DM gestasional, dan DM yang disebabkan atau terkait dengan kondisi spesifik tertentu, patologi, dan/atau gangguan (Banday, Sameer dan Nissar, 2020). Berikut dijelaskan mengenai beberapa klasifikasi diabetes melitus:

1. Diabetes melitus tipe 1

Diabetes melitus tipe 1 atau sesuai nomenklatur sebelumnya sebagai insulin-dependent Diabetes melitus (IDDM) atau diabetes tipe 1 terjadi sekitar 5-10% dari semua kasus diabetes melitus. DM tipe 1 adalah gangguan autoimun yang ditandai dengan penghancuran sel- β pankreas yang dimediasi sel-T, yang menyebabkan defisiensi



insulin dan akhirnya hiperglikemia (Banday, Sameer dan Nissar, 2020). DM tipe 1 ditandai dengan penghancuran sel β yang menyebabkan defisiensi insulin total. Dalam kebanyakan kasus akibat faktor imunologi dan diabetes autoimun laten pada orang dewasa (LADA) (Petersmann *et al.*, 2018).

2. Diabetes tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 juga dikenal sebagai non-insulin-dependent Diabetes melitus (NIDDM) atau diabetes onset dewasa, sesuai nomenklatur sebelumnya, terjadi sekitar 90-95% dari semua kasus diabetes (Banday, Sameer dan Nissar, 2020). DM tipe 2 dapat berkisar dari resistensi insulin yang dominan dengan defisiensi insulin relatif hingga defek sekresi yang luas dengan resistensi insulin dan sering dikaitkan dengan gangguan lain (misalnya sindrom metabolik) (Petersmann *et al.*, 2018)

DM tipe 2 ditandai oleh dua anomali terkait insulin utama: resistensi insulin dan disfungsi sel β . Resistensi insulin dihasilkan dari gangguan berbagai jalur seluler, yang menyebabkan penurunan respons, atau sensitivitas sel di dalam tubuh. jaringan perifer, khususnya otot, hati, dan jaringan adiposa terhadap insulin. Pada tahap awal penyakit, penurunan sensitivitas insulin memicu hiperfungsi sel β untuk mencapai peningkatan kompensasi sekresi insulin untuk mempertahankan normoglikemia. Semakin tinggi tingkat sirkulasi insulin (hiperinsulinemia), dengan demikian, mencegah hiperglikemia. Namun, secara bertahap, peningkatan sekresi insulin oleh sel- β tidak mampu mengkompensasi penurunan sensitivitas insulin secara memadai. Selain itu, fungsi sel β mulai menurun dan disfungsi sel β akhirnya menyebabkan defisiensi insulin. Akibatnya, normoglikemia tidak dapat lagi dipertahankan dan hiperglikemia berkembang (Banday, Sameer dan Nissar, 2020).



s diabetes spesifik dengan penyebab yang diketahui

Pada jenis ini melibatkan defisiensi eksokrin pankreas (misalnya creatitis, fibrosis kistik, hemokromatosis). Endokrinopati (misalnya

sindrom Cushing, akromegali, feokromositoma) dan diinduksi oleh obat atau bahan kimia (mis. glukokortikoid, neuroleptik, interferon alfa, pentamidin), defek genetik fungsi sel β (mis. tipe MODY) serta cacat genetik aksi insulin (Petersmann *et al.*, 2018).

2.2.5 Diagnosis diabetes melitus

Diabetes di diagnosis dengan menguji kadar glukosa/gula darah (Shaikh *et al.*, 2022). Empat tes diagnostik glukosa plasma yang direkomendasikan *American Diabetes Association* (ADA) dijelaskan sebagai berikut (World Health Organization, 2019; Goyal dan Jialal, 2021; Sreenivasamurthy, 2021):

1. Glukosa darah plasma puasa (*fasting plasma glucose/ FPG*)
Sampel darah diambil setelah puasa 8 jam semalaman. Sesuai *American Diabetes Association* (ADA), kadar glukosa darah plasma puasa (FPG) lebih dari 126 mg / dL (7,0 mm / L) konsisten dengan diagnosis diabetes melitus.
2. Tes toleransi glukosa oral (*oral glucose tolerance test/OGTT*) dua jam
Kadar glukosa plasma diukur sebelum dan 2 jam setelah konsumsi 75 gr glukosa. Diabetes melitus didiagnosis jika kadar glukosa darah plasma 2jam didapatkan lebih dari 200 mg/dL (11,1 mmol/ L).
3. *Glycated hemoglobin* (Hb)A1c
Tes ini memberikan rata-rata glukosa darah selama 2 hingga 3 bulan terakhir. Pasien dengan HbA1c lebih dari 6,5% (48 mmol/mol) didiagnosis menderita diabetes melitus.

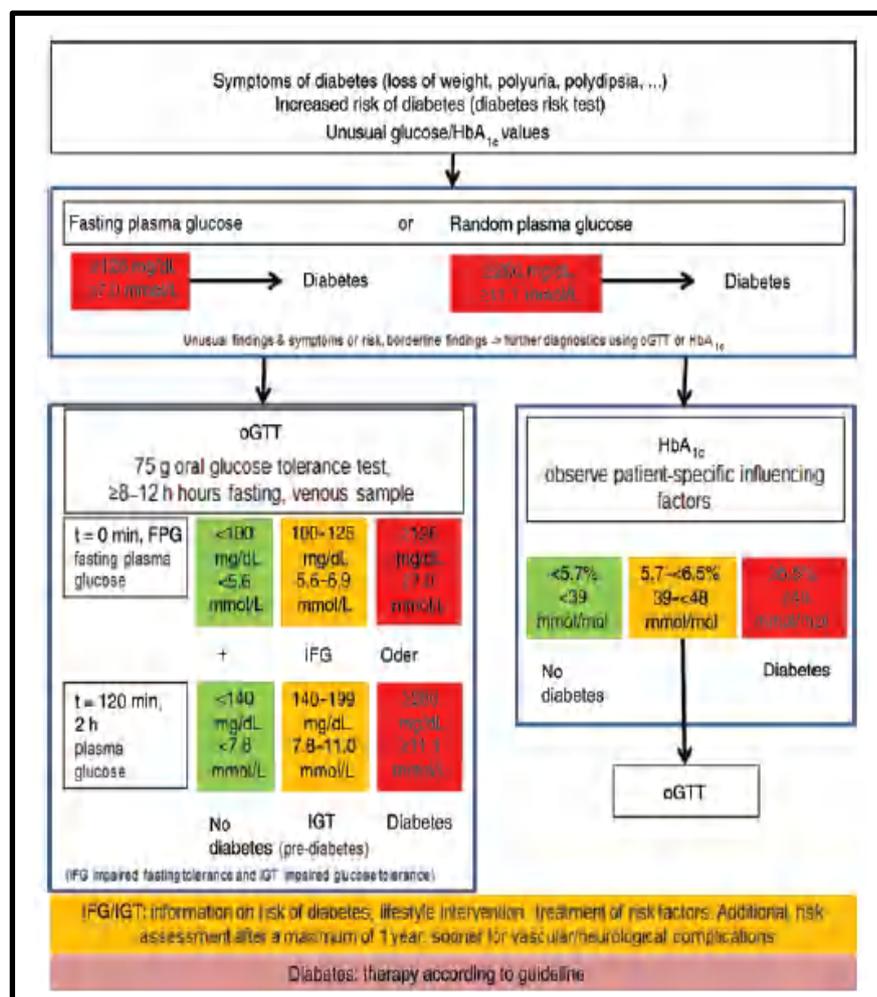
Jika kadar gula darah setelah puasa kadar gula darah akan meningkat di atas 125 mg/dL, maka didiagnosa diabetes melitus. Dokter akan memeriksa tekanan darah, berat badan dan kaki (Shaikh *et al.*, 2022) yaitu

1. Obesitas yaitu kondisi yang sangat meningkatkan risiko seseorang terkena diabetes melitus tipe 2.



2. Tekanan darah tinggi yaitu suatu kondisi yang sering terjadi pada penderita diabetes melitus tipe 2, yang bersamaan dengan diabetes, akan meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular.
3. Denyut nadi lemah di kaki yaitu suatu kondisi yang dapat mencegah atau mengurangi penyembuhan sakit kaki dan kemungkinan amputasi. Untuk mengurangi risiko ulserasi atau ulserasi ulang dengan menggunakan alas kaki khusus.

Prosedur diagnostik diabetes melitus yang direkomendasikan ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Pendekatan diagnostik untuk mendiagnosis diabetes

Sumber: (Petersmann *et al.*, 2018)



2.2.6 Etiologi diabetes melitus

Diabetes melitus tipe 2 terjadi sebagai akibat beberapa faktor risiko meliputi kadar asam urat serum tinggi, kualitas/kuantitas tidur kurang, merokok, depresi, penyakit kardiovaskular, dislipidemia, hipertensi, penuaan, etnis, riwayat keluarga diabetes, aktivitas fisik kurang, dan obesitas. Kuantitas dan kualitas tidur sangat berhubungan dengan perkembangan DM tipe 2. Hubungan tersebut lebih kuat pada perempuan yang tidur lebih lama dan pada pria yang tidur lebih sedikit. Merokok juga ditemukan sebagai faktor risiko yang signifikan untuk DM tipe 2 baik perokok aktif maupun pasif. Risiko DM tipe 2 tetap tinggi pada mantan perokok selama 5-10 tahun pertama berhenti merokok. Dislipidemia dikaitkan dengan perkembangan DM tipe 2. Peningkatan non-HDL dan penurunan kadar HDL sangat berhubungan dengan diabetes melitus tipe 2. Riwayat keluarga diabetes pada kerabat tingkat pertama sangat terkait dengan perkembangan diabetes tipe 2. Selain itu, riwayat keluarga dengan diabetes juga menandakan adanya hubungan antara obesitas dan DM tipe 2. Obesitas ditemukan sebagai faktor risiko yang signifikan untuk kejadian DM tipe 2 dan hubungannya lebih kuat pada wanita dibandingkan pria (Ismail, Materwala dan Al Kaabi, 2021). Faktor risiko DM tipe 2 diringkas pada Tabel 2.

Tabel 2. Faktor risiko diabetes melitus tipe 2

Faktor risiko	Keterangan
Peningkatan berat badan	Kelebihan berat badan atau obesitas (indeks massa tubuh, BMI, ≥ 25 kg/m ² untuk dewasa Kaukasia)
Peningkatan adipositas perut/visceral	Obesitas sentral/android, peningkatan lingkar pinggang tidak bergantung pada IMT
Komponen sindrom	Hipertrigliseridemia, kadar HDL-kolesterol
lik lainnya	plasma rendah, hipertensi
aan makan/diet	Konsumsi tinggi daging merah olahan,
lak sehat	minuman manis dan alkohol, dan/atau



	konsumsi rendah buah-buahan, sayuran, makanan berserat tinggi dan biji-bijian utuh
Gaya hidup menetap	Penurunan aktivitas fisik
Rokok	Perokok pasif, aktif dan riwayat merokok
Penuaan	Usia lanjut
Ras/Etnis	Latar belakang/keturunan etnis bukan kulit putih
Riwayat keluarga diabetes melitus tipe 2	Terutama kerabat tingkat pertama dan dengan usia onset yang lebih dini
Kecenderungan/faktor genetik	
Riwayat diabetes melitus gestasional	
Status sosial ekonomi	Status sosial ekonomi rendah, kekurangan
Gangguan mental	Stres, kecemasan, dan depresi
Obat-obatan tertentu	Statin dan beta-blocker tertentu

Sumber: (Kyrou *et al.*, 2020)

Diabetes melitus tipe 2 juga disebabkan oleh status sosial ekonomi rendah, sindrom metabolik, dan perilaku gaya hidup tidak sehat tertentu. Interaksi yang tepat antara faktor-faktor risiko diabetes melitus tipe 2 mewakili proses patofisiologis yang kompleks dengan interaksi gen-lingkungan rumit yang mendasarinya, yang tampaknya bervariasi dalam populasi yang berbeda (Kyrou *et al.*, 2020).

2.2.7 Patofisiologi diabetes melitus

Resistensi insulin dan gangguan sekresi insulin merupakan faktor penting dalam patofisiologi diabetes melitus tipe 2. Insulin disekresikan oleh sel β pankreas sebagai respons terhadap peningkatan konsentrasi glukosa. Pelepasan insulin fase pertama memuncak pada 2-4 menit setelah atan awal kadar glukosa arteri dan turun tajam dalam 10-15 menit, dan pelepasan insulin fase kedua lebih bertahap, mencapai



keadaan stabil pada 2-3 jam setelah peningkatan awal kadar glukosa arteri. Pada kondisi resistensi insulin, sel β dirangsang untuk mengeluarkan lebih banyak insulin daripada pada kondisi sensitivitas insulin normal. Sekresi insulin yang tidak mencukupi, terutama dengan adanya resistensi insulin, glukolipotoksisitas, dan peradangan terkait obesitas, menyebabkan hiperglikemia dan, akhirnya terjadi diabetes melitus tipe 2 (Ke *et al.*, 2022).

Di pulau Langerhans di pankreas, ada dua subkelas utama sel endokrin yaitu sel beta penghasil insulin dan sel alfa yang mensekresi glukagon. Sel beta dan alfa terus mengubah tingkat sekresi hormon berdasarkan lingkungan glukosa. Tanpa keseimbangan antara insulin dan glukagon, kadar glukosa menjadi tidak seimbang. Dalam kasus diabetes melitus, insulin tidak ada dan/atau memiliki aksi yang terganggu (resistensi insulin), dan dengan demikian menyebabkan hiperglikemia. Hiperglikemia terjadi akibat anomali sekresi insulin atau kerja insulin atau keduanya dan bermanifestasi secara kronis dan heterogen sebagai disfungsi metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Diabetes mengikuti pola progresif dengan patogenesis kompleks dan presentasi bervariasi (Sapra dan Priyanka Bhandari, 2023).

Mengenai patofisiologi diabetes melitus, gangguan fungsi *loop* umpan balik antara kerja insulin dan sekresi insulin menghasilkan kadar glukosa darah yang tinggi secara tidak normal. Dalam kasus disfungsi sel β , sekresi insulin berkurang, membatasi kemampuan tubuh untuk mempertahankan kadar glukosa fisiologis. Di sisi lain, resistensi insulin berkontribusi terhadap peningkatan produksi glukosa di hati dan penurunan penyerapan glukosa baik di otot, hati, dan jaringan adiposa. Bahkan jika kedua proses terjadi pada awal patogenesis dan berkontribusi pada perkembangan penyakit, disfungsi sel β biasanya lebih parah dari pada resistensi insulin. Namun, ketika ada disfungsi sel β dan resistensi, hiperglikemia diperkuat yang mengarah ke perkembangan diabetes melitus

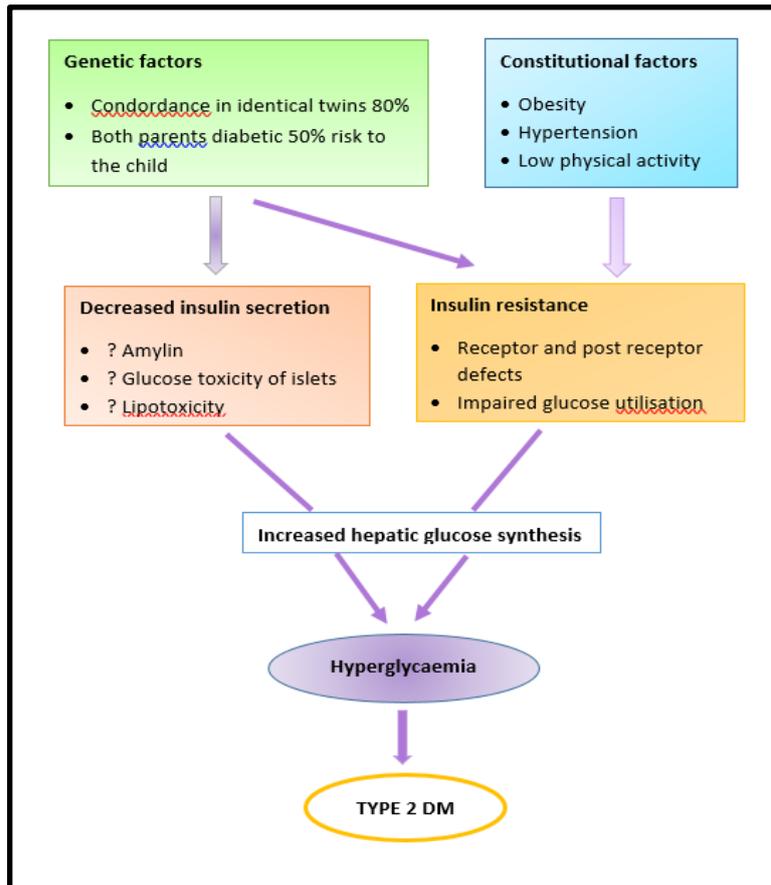
alicia-Garcia *et al.*, 2020).

ada resistensi insulin mengacu pada penurunan respon metabolik yang responsif insulin terhadap insulin atau pada tingkat sistemik,



gangguan/respon yang lebih rendah terhadap sirkulasi insulin oleh kadar glukosa darah. Ada tiga kategori luas resistensi insulin atau kondisi kekurangan insulin: (1) berkurangnya sekresi insulin oleh sel-sel; (2) antagonis insulin dalam plasma, karena hormon kontra-regulasi atau badan non-hormonal yang mengganggu reseptor atau pensinyalan insulin; dan (3) gangguan respon insulin pada jaringan target. Tindakan insulin dipengaruhi oleh interaksi molekul tambahan termasuk hormon pertumbuhan dan IGF-1 dalam keadaan makan. Saat berpuasa, respon insulin dikurangi oleh glukagon, glukokortikoid dan katekolamin untuk mencegah hipoglikemia yang diinduksi insulin. Rasio insulin/glukagon memainkan peran utama dalam regulasi ini, karena menentukan tingkat relatif fosforilasi enzim hilir dalam jalur pensinyalan regulasi. Sementara katekolamin meningkatkan lipolisis dan glikogenolisis, glukokortikoid meningkatkan katabolisme otot, glukoneogenesis, dan lipolisis. Oleh karena itu, sekresi hormon yang berlebihan bertanggung jawab untuk menginduksi resistensi insulin. Ada tiga organ sensitif insulin ekstra-pankreas utama yang berperan utama dalam proses respon insulin di jaringan target yaitu otot rangka, jaringan adiposa, dan hati. Tindakan insulin yang rusak dalam jaringan tersebut sering mendahului perkembangan resistensi insulin sistemik, sehingga secara progresif menyebabkan diabetes melitus tipe 2 (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).





Gambar 2. Patofisiologi diabetes melitus tipe 2

Sumber: (Shaikh *et al.*, 2022)

Resistensi insulin disebabkan kelebihan asam lemak dan sitokin proinflamasi, yang menyebabkan gangguan transportasi glukosa dan meningkatkan pemecahan lemak. Karena ada respon atau produksi insulin yang tidak adekuat, tubuh merespon dengan meningkatkan glukagon secara tidak tepat, sehingga berkontribusi lebih lanjut terhadap hiperglikemia. Sementara resistensi insulin adalah komponen dari diabetes melitus tipe 2, penyakit ini terjadi ketika pasien memiliki produksi insulin yang tidak memadai untuk mengkompensasi resistensi insulin. Hiperglikemia kronis juga menyebabkan glikasi protein dan lipid nonenzimatik. Tingkat ini dapat diukur melalui tes glikasi hemoglobin (HbA1c). Glikasi menyebabkan kerusakan pada pembuluh darah kecil di ginjal, dan saraf tepi. Kadar glukosa yang lebih tinggi mempercepat tersebut (Sapra dan Priyanka Bhandari, 2023).



2.2.8 Tatalaksana diabetes melitus

Tujuan penatalaksanaan diabetes melitus tipe 2 sebagai berikut: (1) Untuk mencapai dan mempertahankan kadar glikemik mendekati normal dengan episode hipoglikemik minimal; (2) Untuk meningkatkan berat badan, sensitivitas insulin dan kemungkinan sekresi insulin, untuk mencapai kontrol glikemik yang lebih baik dan meningkatkan kesehatan secara keseluruhan; (3) Untuk mengidentifikasi dan mengelola penyakit secara tepat waktu dan, jika perlu, komorbiditas dan komplikasi seperti hipertensi, dislipidemia, steatosis hati, nefropati, dan retinopati; dan (4) Untuk mencegah atau menunda, sebanyak mungkin, komplikasi makrovaskular diabetes melitus tipe 2, seperti penyakit kardiovaskular dan stroke. Tujuan tersebut dapat dicapai melalui keberhasilan penerapan tindakan nonfarmakologis dan farmakologis. Dalam kasus ekstrim, intervensi bedah harus dipertimbangkan (Serbis *et al.*, 2021).

Pada pasien diabetes melitus dengan gangguan lipid maka pengobatan yang dilakukan yaitu (Feingold, 2020):

1. Pendekatan terapi

Prioritas pertama dalam mengobati gangguan lipid pada pasien dengan diabetes melitus adalah menurunkan kadar LDL-C ke target, kecuali jika trigliserida meningkat secara nyata ($> 500-1000\text{mg/dl}$), yang meningkatkan risiko pankreatitis. LDL-C adalah prioritas pertama karena basis data yang menghubungkan penurunan LDL-C dengan pengurangan penyakit kardiovaskular sangat kuat dan kami sekarang memiliki kemampuan untuk menurunkan kadar LDL-C secara nyata. Terapi diet adalah langkah awal tetapi, pada hampir semua pasien, tidak akan cukup untuk mencapai tujuan LDL-C. Jika pasien bersedia dan mampu melakukan perubahan besar dalam pola makannya, penurunan kadar LDL-C yang signifikan dapat dicapai, tetapi hal ini jarang terjadi dalam praktik klinis. Prioritas kedua harus non-HDL-C,

); sangat penting pada pasien dengan kadar trigliserida tinggi ($> 500\text{mg/dl}$). Non-HDL-C adalah ukuran dari semua partikel yang mengandung apolipoprotein B pro-aterogenik. Sejumlah penelitian



telah menunjukkan bahwa non-HDL-C merupakan faktor risiko yang kuat untuk perkembangan penyakit kardiovaskular. Sasaran non-HDL-C kira-kira 30mg/dl lebih besar dari sasaran LDL-C. Pasien dengan kadar trigliserida yang sangat tinggi (> 500-1000 mg/dl) berisiko terkena pankreatitis dan oleh karena itu terapi gaya hidup dan obat penurun trigliserida harus dimulai sejak dini. Pengobatannya adalah diet rendah lemak dan kontrol glikemik. Mengobati kelainan sekunder yang meningkatkan kadar trigliserida dan bila memungkinkan, menghentikan obat yang meningkatkan kadar trigliserida sangat penting. Jika kadar trigliserida tetap di atas 500mg/dl, penambahan fenofibrate atau asam lemak omega-3 diindikasikan.

2. Perubahan gaya hidup

Pengobatan awal gangguan lipid harus fokus pada perubahan gaya hidup. Berolahraga setidaknya 150 menit per minggu (misalnya 30 menit 5 kali per minggu). Olah raga akan menurunkan kadar trigliserida serum dan meningkatkan kadar HDL-C (peningkatan HDL-C membutuhkan olah raga yang kuat). Perlu dicatat bahwa banyak pasien dengan diabetes mungkin memiliki hambatan substansial untuk berpartisipasi dalam program latihan, seperti komorbiditas yang membatasi toleransi latihan, risiko hipoglikemia, dan adanya komplikasi mikrovaskular (gangguan penglihatan, neuropati) yang membuat latihan menjadi sulit.

3. Terapi obat

Efek statin, fibrat, niasin, ezetimibe, asam lemak omega-3, sekuestran asam empedu, asam bempedoat, dan inhibitor PCSK9 pada kadar lipid pada pasien diabetes hampir identik dengan yang terlihat pada pasien non-diabetes. Statin mudah digunakan dan umumnya ditoleransi dengan baik oleh pasien diabetes. Namun, statin dapat mempengaruhi homeostasis glukosa. Ezetimibe mudah

dan umumnya ditoleransi dengan baik oleh pasien diabetes. at mudah digunakan dan umumnya ditoleransi dengan baik oleh en diabetes. Ketika menggabungkan fibrat dengan terapi statin,



yang terbaik adalah menggunakan fenofibrate karena risiko menginduksi myositis jauh lebih kecil daripada ketika statin digunakan dalam kombinasi dengan gemfibrozil, yang dapat menghambat metabolisme statin.

2.2. Profil lipid

2.2.1 Definisi profil lipid

Lipid mewakili kelompok struktural senyawa non-polar yang dapat berfungsi penyimpan energi (lemak dan minyak); atau dengan menjadi bagian integral dari membran sel (fosfolipid, glikolipid, dan kolesterol), atau sebagai metabolit sekunder seperti terpenoid dengan fungsi yang beragam. Sejumlah senyawa bioaktif yang terlibat dalam jalur transduksi sinyal termasuk dalam pensinyalan insulin serta komunikasi sel-ke-sel berasal dari lipid (Habtemariam, 2019). Lipid secara luas dapat dibagi menjadi sterol, termasuk kolesterol; asam lemak atau zat yang mengandung asam lemak seperti trigliserida dan fosfolipid; eikosanoid; vitamin yang larut dalam lemak (A, D, E dan K), dan sphingolipids (Bayly, 2014).

Secara umum lipid dapat diklasifikasikan sebagai kolesterol total dan turunannya seperti; Trigliserida, *Low Density Lipoprotein* (LDL), *High Density Lipoprotein* (HDL) dan kolesterol *Very Low Density Lipoprotein* (VLDL). Lipid tidak larut dalam air tetapi larut dalam alkohol dan pelarut lainnya. Oleh karena itu, diangkut ke seluruh tubuh sebagai lipoprotein. Lipid berasal dari dua sumber yaitu lipid endogen, disintesis di hati, dan lipid eksogen, yang dicerna dan diserap di usus. Sekitar 7% kolesterol tubuh bersirkulasi dalam plasma dalam bentuk lipoprotein densitas rendah (LDL) dan diketahui bahwa kadar kolesterol plasma dipengaruhi oleh sintesis dan katabolismenya di mana hati (Onwe *et al.*, 2015).

Profil lipid adalah panel tes darah yang berfungsi sebagai alat medis luas awal untuk kelainan pada lipid, seperti kolesterol dan LDL . Hasilnya dapat mengidentifikasi penyakit genetik tertentu dan menentukan risiko penyakit kardiovaskular. Profil lipid mengukur dapat



mengukur kolesterol total, HDL-C, LDL-C dan trigliserida (Onwe *et al.*, 2015).

2.2.2 Fisiologi profil lipid

Profil lipid serum adalah pemeriksaan laboratorium yang dilakukan untuk menilai deviasi kuantitatif dari berbagai sifat lipid dan lipoprotein melintasi ambang biokimia dalam serum atau plasma. Abnormalitas pada profil lipid atau dislipidemia, dapat bermanifestasi sebagai satu atau lebih hal berikut: peningkatan kolesterol total, peningkatan trigliserida, peningkatan kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL-C) atau penurunan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL-C) (Bora *et al.*, 2015). Berikut dijelaskan mengenai beberapa fisiologi parameter profil lipid yaitu:

1. Trigliserida

Trigliserida terdiri dari tiga asam lemak yang diesterifikasi dengan gliserol. Dalam keadaan normal, trigliserida hati disekresikan dalam lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL). Dalam keadaan patologis tertentu, trigliserida terakumulasi dalam hepatosit, menyebabkan steatosis hati. Trigliserida jaringan adiposa mewakili penyimpanan energi utama tubuh (Bayly, 2014). Trigliserida adalah jenis lemak lain yang dibawa dalam darah oleh lipoprotein. Kelebihan kalori, alkohol atau gula dalam tubuh diubah menjadi trigliserida dan disimpan dalam sel lemak di seluruh tubuh (Smelt, 2010). Konsentrasi trigliserida kurang dari 150 mg/dL dianggap normal, sedangkan konsentrasi 200-499 mg/dL dianggap tinggi. Selain itu, konsentrasi 500 mg/dL atau lebih tinggi dianggap berbahaya bagi perkembangan dan perkembangan berbagai penyakit Kardio-vaskular (Onwe *et al.*, 2015).

2. Kolesterol

Kolesterol adalah sterol utama pada manusia, terdapat di semua sel tubuh dan sebagian besar cairan tubuh. Sebagian besar kolesterol m tubuh berbentuk bebas dan tidak teresterifikasi; bentuk inilah ; merupakan komponen struktural membran sel. Kolesterol ester m sel normal merupakan simpanan untuk penggunaan di masa



mendatang dan tampak secara mikroskopis sebagai tetesan intraseluler. Kolesterol ada dalam makanan tetapi sebagian besar kolesterol dalam tubuh dibuat dengan sintesis *de novo* dari asetat. Langkah pembatas laju dalam jalur sintetik adalah konversi 3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A (HMG-CoA) menjadi mevalonat, dikatalisis oleh enzim HMG-CoA reduktase. Hati bertanggung jawab atas sebagian besar sintesis kolesterol. Kolesterol adalah prekursor untuk sintesis hormon steroid gonad dan adrenal, vitamin D dan asam empedu (Bayly, 2014).

Menurut pedoman Program Pendidikan Kolesterol Nasional USA (NCEP), konsentrasi kolesterol total di bawah 200 mg/dL dianggap normal, sedangkan konsentrasi yang lebih besar dari 240 mg/dL disebut sebagai hiperlipidemia. LDL-C umumnya dikenal sebagai kolesterol jahat, yang diproduksi oleh hati dan diangkut ke berbagai area tubuh seperti otot, jaringan, organ, dan jantung. Kadar LDL yang tinggi menunjukkan lebih banyak kolesterol dalam aliran darah daripada yang diperlukan dan karenanya, meningkatkan risiko penyakit jantung. Menurut pedoman NCEP, konsentrasi kolesterol LDL di bawah 100 mg/dL dianggap optimal, sedangkan konsentrasi dalam kisaran 160-189mg/dL dianggap tinggi. Namun, semakin banyak bukti yang mendukung bahwa konsentrasi kolesterol LDL manusia normal dapat serendah 50 hingga 70 mg/dL (Onwe *et al.*, 2015).

HDL-C umumnya disebut sebagai kolesterol baik, yang diproduksi oleh hati untuk membawa kolesterol dan lipid lainnya dari jaringan kembali ke hati untuk didegradasi. Kadar kolesterol HDL yang tinggi dianggap sebagai indikator kesehatan jantung yang baik. Konsentrasi 60 mg/dL atau lebih telah dianggap optimal, sedangkan konsentrasi HDL di bawah 40 mg/dL dianggap sebagai faktor risiko utama kardiovaskuler (Onwe *et al.*, 2015).

VLDL-C mirip dengan LDL-C dalam arti sebagian besar mengandung lemak dan tidak banyak protein. Kolesterol VLDL adalah protein yang membawa kolesterol dari hati ke organ dan jaringan di



dalam tubuh. Kolesterol VLDL dibentuk oleh kombinasi kolesterol dan trigliserida. Selain itu, VLDL lebih berat dari LDL, dan juga berhubungan dengan aterosklerosis dan penyakit jantung koroner (Onwe *et al.*, 2015).

Kadar normal serum lipid didefinisikan menggunakan pedoman National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Protocol III (NCEP ATP III) yaitu (Bora *et al.*, 2015):

1. Kolesterol total : < 200 mg/dL
2. Trigliserida: < 150 mg/dL
3. LDL-C: < 130 mg/dL
4. HDL-C: \geq 40 mg/dL.

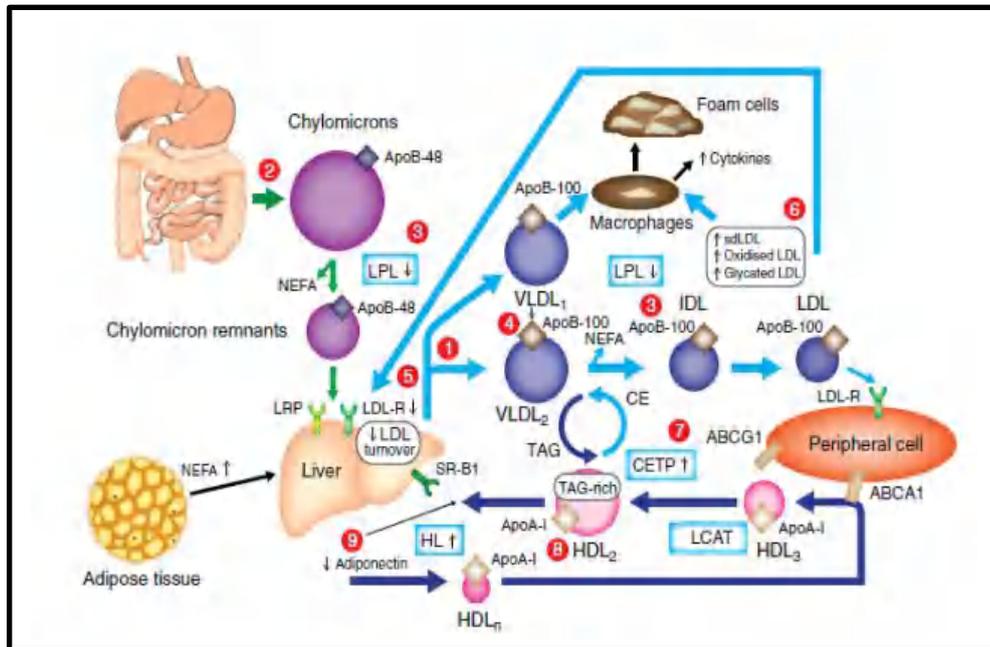
2.2.3 Profil lipid pada diabetes melitus tipe 2

Pasien dengan diabetes melitus tipe 2 bahkan dengan kontrol glikemik yang baik, ada kelainan pada kadar lipid. Diperkirakan 30-94% pasien diabetes melitus tipe 2 mengalami dislipidemia (Bello-Ovosi *et al.*, 2019; Kenneth R. Feingol, 2021). Secara khusus, pasien dengan diabetes melitus tipe 2 sering mengalami peningkatan kadar serum trigliserida, peningkatan VLDL dan IDL, dan penurunan kadar HDL-C. Level non-HDL-C meningkat karena peningkatan VLDL dan IDL. Kadar LDL-C biasanya tidak berbeda dengan subjek normal tetapi ada peningkatan LDL padat kecil, partikel lipoprotein sangat pro-aterogenik. Akibatnya partikel LDL lebih banyak, ditambah dengan peningkatan VLDL dan IDL, menyebabkan peningkatan kadar apolipoprotein B. Perubahan lipid ini merupakan karakteristik dari perubahan profil lipid yang terlihat pada obesitas dan sindrom metabolik (sindrom resistensi insulin). Karena persentase yang tinggi dari pasien dengan T2DM mengalami obesitas, resisten insulin dan memiliki sindrom metabolik, tidak mengherankan bahwa prevalensi peningkatan trigliserida dan LDL padat kecil dan penurunan HDL-C adalah

ada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 bahkan ketika pasien ini di kontrol glikemik yang baik (Feingold, 2020).



Kelainan lipid utama yang diamati pada diabetes tipe 2 ditunjukkan pada Gambar 3.



Gambar 3. Abnormalitas lipid utama pada diabetes tipe 2

Sumber: (Vergès, 2015)

Pada gambar 3, triasilgliserol (hipertrigliseridemia, kelainan kualitatif dan kinetik) yaitu (1) peningkatan produksi VLDL (kebanyakan VLDL), (2) peningkatan produksi kilomikron, (3) penurunan katabolisme kilomikron dan VLDL (aktivitas LPL berkurang), (4) peningkatan produksi VLDL besar, lebih disukai diambil oleh makrofag; LDL (abnormalitas kualitatif dan kinetik): (5) penurunan pergantian LDL (penurunan reseptor LDL B/E), (6) peningkatan jumlah LDL terglikasi, LDL kecil, padat (kaya TAG) dan LDL teroksidasi, yang lebih disukai diambil oleh makrofag; HDL (kolesterol HDL rendah, kelainan kualitatif dan kinetik): (7) peningkatan aktivitas CETP (peningkatan transfer triasilgliserol dari lipoprotein kaya trigliserida ke LDL dan HDL), (8) peningkatan kandungan trigliserida HDL (Vergès, 2015).

Pada penelitian sebelumnya dilaporkan bahwa dari 150 pasien melitus, 32,6% memiliki kadar kolesterol total > 200 mg/dl, 60% memiliki peningkatan LDL, 26,67% pasien mengalami peningkatan trigliserida (TG) dan 36% pasien memiliki kadar HDL rendah. Diabetes



melitus berhubungan dengan tingginya kejadian dislipidemia. Pola yang paling umum diamati adalah peningkatan kadar lipoprotein densitas rendah, kolesterol dan trigliserida dan kadar HDL yang rendah (Indu *et al.*, 2021). Penelitian lain melaporkan hasil serupa bahwa rata-rata kadar serum kolesterol total, TG dan LDL yang secara signifikan lebih tinggi dan rata-rata kadar serum HDL yang lebih rendah secara signifikan tercatat pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dibandingkan kontrol sehat. Kelainan lipid yang meluas dalam perjalanan diabetes memicu dislipidemia sebagai hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemia, peningkatan LDL dan penurunan HDL (Ozder, 2014). Penelitian lain di Nigeria melaporkan bahwa terdapat korelasi positif yang signifikan secara statistik antara HbA1c dan total kolesterol, LDL-C, dan trigliserida. Ada korelasi negatif antara HbA1c dan HDL-C negatif (Nnakenyi *et al.*, 2022).

Penelitian pada 121 pasien diabetes melitus yang dibandingkan dengan 60 subjek non-diabetes diperoleh hasil bahwa kadar kolesterol, trigliserida dan kolesterol LDL lebih tinggi pada pasien diabetes melitus dibandingkan dengan subyek non-diabetes dengan kadar kolesterol HDL serum yang lebih rendah pada pasien diabetes dibandingkan dengan subyek non-diabetes (Sabahelkhier *et al.*, 2016). Penelitian menganalisis hubungan antara profil lipid serum dan kejadian diabetes melitus tipe 2. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan 10 mg/dL pada trigliserida (TG), lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), dan kadar kolesterol non-high-density lipoprotein (non-HDL) selama masa tindak lanjut dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes masing-masing sebesar 5%, 29%, dan 6,6%. Selain itu, untuk setiap peningkatan satu unit rasio TG terhadap HDL, kejadian diabetes melitus tipe 2 meningkat sebesar 35%. Peningkatan TG, VLDL, kadar kolesterol non-HDL, dan rasio TG terhadap HDL berhubungan dengan peningkatan risiko diabetes melitus tipe 2 (Sadeghi *et al.*, 2020).

Pada diabetes banyak faktor yang dapat mempengaruhi kadar lipid arena keterkaitan antara karbohidrat dan metabolisme lipid. Oleh itu, setiap gangguan metabolisme karbohidrat menyebabkan in metabolisme lipid dan sebaliknya. Resistensi insulin adalah



cacat utama pada sebagian besar pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Pada individu non-diabetes resistensi insulin dalam kombinasi dengan hiperinsulinemia memiliki nilai prediksi yang kuat untuk pengembangan diabetes tipe 2 di masa depan. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa insulin mempengaruhi produksi apolipoprotein hati dan mengatur aktivitas enzim lipoprotein lipase dan protein transpor kolesterol ester yang menyebabkan dislipidemia pada diabetes melitus. Selain itu, defisiensi insulin mengurangi aktivitas lipase hati dan beberapa langkah dalam produksi lipase lipoprotein aktif secara biologis. Hipertrigliseridemia biasanya menyertai penurunan kolesterol HDL, yang juga merupakan gambaran yang menonjol dari kelainan lipid plasma yang terlihat pada individu dengan diabetes. Kelompok kelainan lipid yang terkait dengan diabetes melitus tipe 2 ditentukan oleh konsentrasi TG yang tinggi dan LDL padat yang kecil dan konsentrasi kolesterol HDL yang rendah. Mekanisme yang mungkin bertanggung jawab untuk hipertrigliseridemia mungkin karena peningkatan sekresi hati dari lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) dan tertundanya pembersihan lipoprotein kaya trigliserida, yang terutama disebabkan oleh peningkatan kadar substrat untuk produksi trigliserida, asam lemak bebas dan glukosa (Ozder, 2014).

Profil lipid dapat dipengaruhi oleh usia, durasi diabetes, HbA1c dan kepatuhan minum obat. Komposisi diet tampaknya mempengaruhi profil lipid. Selain itu, efek dari aktivitas fisik, obesitas, hipertensi, merokok, penggunaan kontrasepsi, lingkungan, pekerjaan dan tingkat pendidikan dan faktor predisposisi genetik tertentu. Kadar lemak yang lebih tinggi dalam sel mencegah kerja insulin, sehingga menghasilkan resistensi insulin dan kemudian berkembang menjadi diabetes melitus tipe 2 (Sabahelkhier *et al.*, 2016).

2.2.4 Patofisiologi dislipidemia pada diabetes melitus



Dislipidemia didefinisikan sebagai adanya konsentrasi darah abnormal dari satu atau lebih hal berikut: kolesterol total, kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), kolesterol lipoprotein densitas tinggi

(HDL), dan trigliserida (Al-bahrani dan Yassin, 2022). Penjelasan terkait patofisiologi dislipidemia dijelaskan sebagai berikut (Kenneth R. Feingol, 2021):

1. Peningkatan trigliserida

Kelebihan produksi lipoprotein kaya trigliserida oleh hati dan usus merupakan kontributor utama peningkatan kadar trigliserida serum pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, ada juga kelainan dalam metabolisme lipoprotein kaya trigliserida ini. Pertama, ada sedikit penurunan aktivitas lipoprotein lipase, enzim kunci yang memetabolisme lipoprotein kaya trigliserida. Ekspresi lipoprotein lipase distimulasi oleh insulin dan penurunan aktivitas insulin pada pasien diabetes melitus tipe 2 mengakibatkan penurunan lipoprotein lipase, yang berperan penting dalam hidrolisis trigliserida yang dibawa dalam kilomikron dan VLDL. Selain itu, pasien dengan T2DM mengalami peningkatan kadar Apo C-III. Glukosa merangsang dan insulin menekan ekspresi Apo C-III. Apo C-III adalah penghambat aktivitas lipoprotein lipase dan dengan demikian mengurangi pembersihan lipoprotein kaya trigliserida. Selain itu, Apo C-III juga menghambat pengambilan lipoprotein seluler. Pada pasien dengan diabetes, penurunan pembersihan lipoprotein kaya trigliserida juga berkontribusi terhadap peningkatan kadar trigliserida serum.

2. Efek pada HDL dan LDL

Peningkatan lipoprotein kaya trigliserida pada gilirannya memiliki efek pada lipoprotein lainnya. Secara khusus, protein transfer ester kolesterol (CETP) memediasi pertukaran trigliserida dari VLDL kaya trigliserida dan kilomikron menjadi LDL dan HDL. Peningkatan lipoprotein kaya trigliserida itu sendiri menyebabkan peningkatan pertukaran termediasi CETP, meningkatkan kandungan trigliserida LDL dan HDL. Trigliserida pada LDL dan HDL kemudian dihidrolisis oleh

hati dan lipoprotein lipase yang menyebabkan produksi LDL yang kecil dan HDL kecil. Khususnya aktivitas lipase hati meningkat pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2, yang juga akan



memfasilitasi pembuangan trigliserida dari LDL dan HDL yang menghasilkan partikel lipoprotein kecil. Afinitas Apo AI untuk partikel HDL kecil berkurang, menyebabkan disosiasi Apo AI, yang pada gilirannya mengarah pada percepatan pembersihan dan pemecahan Apo AI oleh ginjal. Selain itu, produksi Apo AI dapat berkurang pada pasien diabetes. Kadar glukosa yang tinggi dapat mengaktifkan ChREBP dan faktor transkripsi ini menghambat ekspresi Apo AI. Selain itu, insulin merangsang ekspresi Apo AI dan penurunan aktivitas insulin karena resistensi insulin atau penurunan kadar insulin juga dapat menyebabkan penurunan ekspresi ApoA-I. Hasil bersihnya adalah tingkat Apo AI dan HDL-C yang lebih rendah pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2.

2.3. Lipoprotein lipase

2.3.1 Definisi lipoprotein lipase

Lipoprotein lipase adalah glikoprotein yang terletak di permukaan luminal sel endotel kapiler. Enzim yang aktif adalah homodimer nonkonvalen. Enzim memiliki massa molekul monometrik 60.000 dalton. Gen lipoprotein lipase manusia memiliki panjang sekitar 30 kb. MRNA lipoprotein lipase telah ditemukan di jaringan adiposa manusia, dan juga di otot, adrenal, ginjal, usus dan neonatus, tetapi tidak di hati orang dewasa. Lipoprotein lipase mengikat heparin sulfat pada permukaan sel endotel melalui situs pengikatan heparin, yang memungkinkan enzim untuk diperpanjang ke dalam plasma (Kusunoki *et al.*, 2012).

Lipoprotein lipase berperan utama dalam metabolisme dan transportasi lipid. Lipoprotein lipase adalah enzim yang bertanggung jawab untuk hidrolisis trigliserida inti (TG) dalam kilomikron dan lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), yang masing – masing menghasilkan sisa-sisa kilomikron dan lipoprotein densitas menengah (IDL). Selain aktivitasnya, LPL dapat berinteraksi dengan lipoprotein untuk mengikatnya ke dinding pembuluh darah dan memfasilitasi pengambilan partikel tersebut. LPL juga telah terbukti meningkatkan pertukaran lipid antara



lipoprotein, berperan penting dalam kinetika sebagian besar partikel lipoprotein plasma. Selanjutnya, molekul lipoprotein lipase dapat bertindak sebagai ligan untuk reseptor lipoprotein untuk memfasilitasi penyerapan lipoprotein. Terakhir, lipoprotein lipase dapat memediasi penyerapan selektif pada lipid yang terkait dengan lipoprotein dan vitamin lipofilik tanpa penyerapan partikel lipoprotein secara bersamaan. Aktivitas fisiologis lipoprotein lipase yang berbeda ini bersama-sama mengatur pasokan asam lemak ke berbagai jaringan, baik untuk penyimpanan maupun oksidasi (Wang 2009).

2.3.2 Fisiologi lipoprotein lipase

Penyerapan sel asam lemak perlu disesuaikan dengan kebutuhan lokal dan dengan demikian sangat berfluktuasi antara jaringan yang berbeda dan antara keadaan fisiologis dan gizi yang berbeda. Dengan mengkatalisis hidrolisis TG yang bersirkulasi, lipoprotein lipase berfungsi sebagai salah satu penjaga gerbang pusat yang mengontrol penyerapan asam lemak lokal. Konsisten dengan fungsi penting tersebut, aktivitas lipoprotein lipase dipengaruhi oleh berbagai mekanisme pengaturan melalui sejumlah protein pengatur. Beberapa dari mekanisme didorong secara lokal dan dapat berfungsi untuk membatasi penyerapan asam lemak dari lipoprotein kaya TG ketika senyawa lain seperti asam lemak bebas plasma berlimpah. Mekanisme lainnya adalah efektor sinyal hormonal yang mengoordinasikan metabolisme dan pengambilan asam lemak di antara berbagai jaringan, tergantung pada keadaan fisiologis dan nutrisi (Kersten, 2014).

2.3.3 Lipoprotein lipase pada diabetes melitus tipe 2

Peran lipoprotein lipase pada diabetes melitus tipe 2 dipelajari menggunakan polimorfisme nukleotida tunggal (SNP) dengan hasil bahwa kadar lipid oleh lipoprotein lipase dalam aliran darah merupakan penting dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Lipoprotein lipase rediksi menjadi salah satu dari sembilan gen diabetes melitus tipe



2 terkait obesitas (Yoon *et al.*, 2008). Gen lipoprotein lipase mengkode protein lipoprotein lipase yang terdiri dari empat ratus tujuh puluh lima asam amino dan terdiri dari 10 ekson dan 9 intron, ditemukan di wilayah 21.3 pada lengan pendek kromosom 8. (8p21.3). Lipoprotein lipase menghidrolisis TG dalam sirkulasi lipoprotein, yang berdampak pada kadar serum TG. Hal ini adalah proses yang membatasi pembuangan lipoprotein dari tubuh, termasuk yang diproduksi oleh sumber endogen seperti VLDL dan sumber eksogen seperti kilomikron. Pada diabetes melitus tipe 2, peningkatan kadar serum TG dan penurunan kadar HDL umumnya terkait dengan disfungsi atau aktivitas lipoprotein lipase yang menurun (Ezzat *et al.*, 2023). Diabetes melitus tipe 2 dikaitkan dengan penurunan konsentrasi lipoprotein lipase karena gangguan kerja insulin. Peningkatan kadar apolipoprotein-C2 pada diabetes melitus tipe 2 dapat mengakibatkan peningkatan kadar trigliserida. Penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase pada diabetes melitus tipe 2 kemungkinan merupakan respon peningkatan apolipoprotein-C2 (Shaikh *et al.*, 2022).

Pada penelitian Huang *et al.*, lipoprotein lipase berbanding terbalik dengan resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Lipoprotein lipase disintesis oleh sel parenkim di otot adiposa, rangka dan jantung. Meskipun demikian, lipoprotein lipase memiliki tempat aksi fisiologisnya di permukaan sel endotel kapiler di mana enzim mengkatalisis lipolisis trigliserida (TG) untuk menyediakan asam lemak bebas (FFA) dan 2-monoasilgliserol untuk pemanfaatan jaringan. Oleh karena itu, lipoprotein lipase berperan sentral dalam metabolisme lipid dan didistribusikan secara luas di berbagai jaringan. Selain efeknya pada metabolisme lipid, lipoprotein lipase juga secara langsung atau tidak langsung terlibat dalam beberapa kondisi patofisiologis seperti resistensi insulin dan diabetes melitus tipe 2. Pengurangan lipoprotein lipase diamati pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 dan individu dengan resistensi insulin (Huang *et al.*, 2013).



Penelitian *cross sectional* komparatif membandingkan kadar lipoprotein lipase pada kontrol dan pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa rerata kadar lipoprotein lipase pada kontrol lebih tinggi dibandingkan dengan pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Selain itu, penelitian ini juga menunjukkan bahwa rerata kadar lipoprotein lipase pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang memiliki penyakit arteri korone lebih rendah dibandingkan dengan pasien dengan diabetes melitus tipe 2 yang tidak memiliki penyakit arteri korone.

lipase pada kontrol sebesar 46,2 tetapi pada pasien diabetes melitus rerata kadar lipoprotein lipase turun menjadi 27,5 dan pada penderita diabetes dan penyakit arteri koroner turun lagi menjadi 17,5 (Janakiraman *et al.*, 2020). Penelitian lain bertujuan untuk mengetahui peran patogenetik polimorfisme lipoprotein lipase pada pasien diabetes melitus tipe 2 dengan hasil bahwa 79 pasien dengan diabetes melitus tipe 2 mengalami penurunan kadar lipoprotein plasma secara signifikan jika dibandingkan dengan kontrol (An *et al.*, 2021).

Pada penelitian Maser *et al.* (2017) melaporkan bahwa rata-rata kadar lipoprotein lipase pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebesar $67,5 \pm 14,5$ ng/mL. Pada penelitian Kurooka *et al.* (2022) melaporkan rata-rata kadar lipoprotein lipase pada pasien diabetes melitus tipe 2 sebesar 51,32 ng/mL dan pada penelitian Hirano, Nishioka dan Murakami (2004) melaporkan rata-rata kadar lipoprotein lipase yang lebih rendah lagi yaitu sebesar 44 ng/mL.

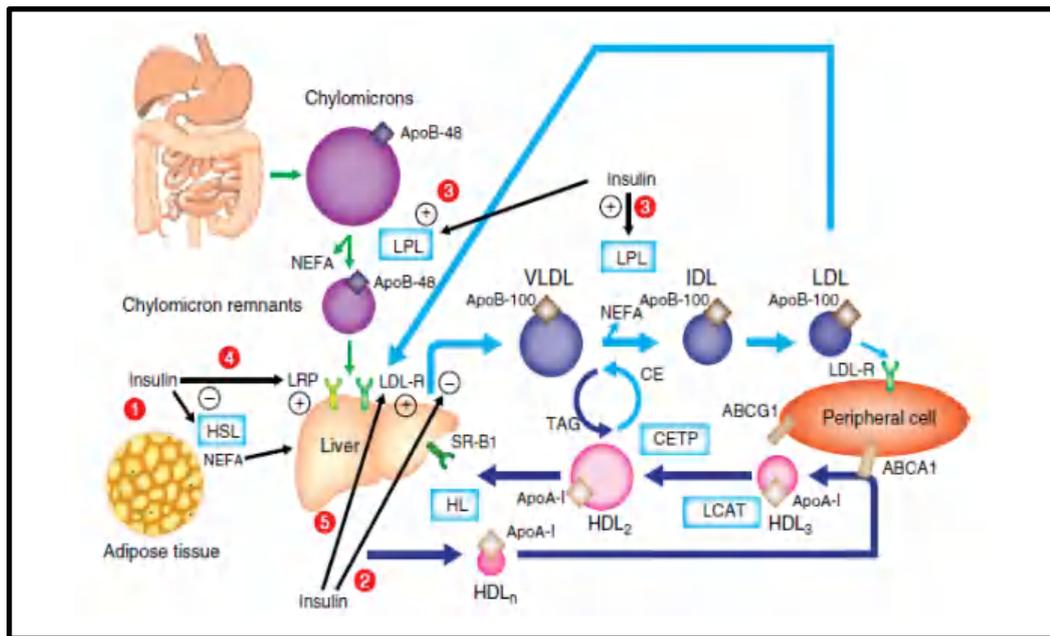
2.4. Hubungan lipoprotein lipase dengan profil lipid pada diabetes melitus

Beberapa faktor bertanggung jawab terhadap dislipidemia diabetik seperti efek insulin pada produksi protein Apo hati, regulasi lipoprotein lipase, aksi protein transfer ester kolesterol, dan aksi insulin perifer pada adiposa dan otot. Diabetes melitus tipe 2 dapat dikaitkan dengan penurunan konsentrasi lipoprotein lipase karena gangguan kerja insulin. Peningkatan kadar apolipoprotein-C2 pada diabetes melitus tipe 2 dapat terjadi sebagai respon terhadap peningkatan kadar trigliserida. Penurunan aktivitas enzim lipoprotein lipase pada diabetes melitus tipe 2 diduga merupakan respon terhadap peningkatan apolipoprotein-C2. Diabetes dislipidemia disebabkan oleh penurunan kadar enzim lipoprotein lipase dalam plasma (Hashim, Smaism dan Hassan, 2022).



elainan lipid yang diamati pada diabetes tipe 2 tidak hanya bersifat if, tetapi juga bersifat kualitatif dan kinetik. Sejumlah faktor dapat abkan perubahan metabolisme lipid pada pasien dengan diabetes

melitus tipe 2, termasuk resistensi insulin dan/atau defisiensi insulin relatif, adipositokin (misalnya adiponektin), dan hiperglikemia. Metabolisme lipoprotein normal, termasuk peran insulin, untuk menggambarkan patofisiologi kelainan lipid yang diamati pada individu dengan diabetes tipe 2. Lipid diangkut dalam cairan tubuh dalam bentuk partikel lipoprotein, yang diklasifikasikan menurut densitasnya, mulai dari kilomikron hingga VLDL, lipoprotein densitas menengah (IDL), LDL, dan HDL (Gambar 4) (Vergès, 2015).



Gambar 4. Gambaran metabolisme lipoprotein dan efek insulin pada metabolisme lipoprotein

Sumber: (Vergès, 2015)

Gambar 4 menjelaskan metabolisme lipoprotein dan efek insulin pada metabolisme lipoprotein yaitu (1) Insulin menghambat hormon-sensitif lipase, (2) Insulin menghambat produksi VLDL hati, (3) Insulin mengaktifkan lipoprotein lipase, (4) Insulin meningkatkan ekspresi LRP pada membran plasma, (5) Insulin meningkatkan ekspresi reseptor LDL (LDL-R) (Vergès, 2015).



Lipoprotein lipase berperan penting dalam lipid dan metabolisme lipoprotein. Fungsi utama lipoprotein lipase termasuk hidrolisis lipoprotein lipoprotein esterida dan pelepasan asam lemak non-esterifikasi (NEFA), yang kemudian digunakan untuk energi metabolisme di jaringan perifer seperti

otot, atau diesterifikasi ulang menjadi trigliserida dan disimpan di jaringan adiposa (Kusunoki *et al.*, 2012). Lipoprotein lipase berperan sentral dalam metabolisme VLDL dan HDL. Pada diabetes melitus tipe 2, aktivitas lipoprotein lipase biasanya berkurang dan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar trigliserida dan LDL serum dan penurunan kadar HDL (Yoon *et al.*, 2008).

Hasil berbeda dilaporkan bahwa peningkatan kadar trigliserida menjadi gambaran dislipidemik umum yang menyertai diabetes melitus tipe 2 dan keadaan pra-diabetes. Diabetes melitus tipe 2 cenderung memiliki peningkatan enzim pankreas. Lipoprotein lipase yang relatif lebih tinggi dapat dikaitkan dengan diabetes melitus tipe 2 pada pasien kurus dengan latar belakang peningkatan trigliserida dan amilase serum (Eldin dan Abdelsalam, 2015). Penelitian lain melaporkan bahwa pasien diabetes melitus menginduksi modifikasi kadar lipid plasma, dengan penurunan konsentrasi trigliserida yang besar, penurunan kolesterol total yang moderat, dan peningkatan kadar kolesterol HDL. Penurunan trigliserida yang bersirkulasi telah dikaitkan dengan stimulasi degradasi trigliserida melalui peningkatan ekspresi dan aktivitas lipoprotein lipase dan penurunan sintesis hati dan sekresi trigliserida (Forcheron *et al.*, 2002).

