

TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN HEMOGLOBIN TERGLIKLASI DAN KADAR
INSULIN LIKE GROWTH FACTOR 1 SERUM PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN GLYCATED
HEMOGLOBIN AND SERUM INSULIN LIKE GROWTH FACTOR 1
LEVELS IN SUBJECTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS***

ALYA RAHMADITYA ARFAN

P062212003



**KONSENTRASI KIMIA KLINIK
PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK PROGRAM PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

2023

**ANALISIS HUBUNGAN HEMOGLOBIN TERGLIKLASI DANKADAR
INSULIN LIKE GROWTH FACTOR 1 SERUM PADA SUBJEK
DIABETES MELITUS TIPE 2**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi Ilmu Biomedik
Sekolah Pascasarjana

Disusun dan diajukan oleh

**ALYA RAHMADITYA ARFAN
P062212003**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK
SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2023**

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

**ANALISIS HUBUNGAN HEMOGLOBIN TERGLIKASI DAN KADAR INSULIN LIKE
GROWTH FACTOR 1 SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS
TIPE 2**

Disusun dan diajukan oleh

ALYA RAHMADITYA ARFAN
Nomor Pokok P062212003

Telah dipertahankan dihadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Ilmu Biomedik Sekolah
Pascasarjana Universitas Hasanuddin pada tanggal 18 Juli 2023
dan telah dinyatakan memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama



Dr. dr. Liong Boy Kurhawan, M.Kes, Sp.PK(K)
NIP. 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping



Prof. dr. Mansyur Arif, Ph.D., Sp.PK(K), M.Kes
NIP. 19641104 199002 1 001

Ketua Program Studi Ilmu Biomedik



dr. Rahmawati, Ph.D., Sp.PD-KHOM., FINASIM
NIP. 19680218 199903 2 002

Dekan Fakultas Sekolah Pascasarjana



Prof. dr. Baidi, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed
NIP. 19661231 199503 1 009

PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Alya Rahmaditya Arfan

NIM : P062212003

Program Studi : Ilmu Biomedik

Konsentrasi : Kimia Klinik

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa tesis yang saya 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, 17 Agustus 2023

Yang Menyatakan,

A 10,000 Rupiah Indonesian postage stamp is shown. The stamp features the Garuda Pancasila emblem and the text 'REPUBLIK INDONESIA', '10000', and 'METRAN TEMPEL'. A signature is written over the stamp. Below the stamp, the name 'Alya Rahmaditya Arfan' is printed.

Alya Rahmaditya Arfan

PRAKATA

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillahirabbil 'Alamin, segala puji dan syukur kepada pemilik ilmu pengetahuan, sang kekasih tercinta yang tak terbatas pencahayaan cinta-Nya bagi seluruh umat manusia, *Allah Subhanahu Wa Ta'ala*. Atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan tesis dengan judul "**ANALISIS HUBUNGAN HEMOGLOBIN TERGLIKLASI DAN KADAR INSULIN LIKE GROWTH FACTOR 1 SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**". Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik.

Tesis ini diselesaikan semaksimal mungkin oleh penulis meskipun masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karenanya penulis sangat berharap saran dan kritik yang dapat membangun dari berbagai pihak yang telah terlibat dari kesempurnaan penulisan untuk masa yang akan datang. Penulis juga menyadari bahwa tesis ini dapat diselesaikan berkat bantuan dan partisipasi berbagai pihak. Pertama-tama penulis ingin memeberikan penghargaan dan ucapan terima kasih sebesar-besarnya kepada Ayahanda Arfan Rasyid, mami Suhaimah Rifai, Alm Ibunda St. Handayani, dan Alm. Oma Hj. Murtidja yang senantiasa selalu sabar mendidik, pemberi dukungan nomor satu baik dukungan moril maupun materil dan yang telah sabar membesarkan penulis, dengan doa dan kasih sayang dalam perjalanan menuntut ilmu, terima kasih pula untuk kakak Aulia Ramdhani

Arfan, S.Si, M.Si yang senantiasa membantu penulis dalam perkuliahan dan penulisan tesis kali ini, tanpa mereka penulis tidak yakin mampu dapat melewati pada tahap ini.

Selanjutnya penulis ingin menyampaikan terimakasih dan penghargaan yang sebesar-sebesarnya kepada :

1. Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan Yth. Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M. Kes., Sp. PK (K) selaku ketua komisi penasihat yang senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini
3. Prof. Dr. dr. Mansyur Arif. Ph.D., SP.PK(K)., M.Kes selaku anggota komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan arahan,bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini
4. Tim Penguji : Dr. dr. Husaini Umar, Sp.PD.KEMD; Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K); dan Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa penelitian, penyusunan hingga seminar penelitian.
5. Direktur dan Staf-staf Rumah Sakit Universitas Hasanuddin, atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa melaksanakan penelitian penulis

6. Kepala Instalasi Laboratorium Penelitian (HUM-RC) dan Laboratorium Patologi Klinik RSPTN Universitas Hasanuddin beserta stafnya yang telah memberikan izin serta bantuannya semasa pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
7. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya untuk Zaifah Firayanti, Kak Andi Heriadi, dan kak Irmawati yang telah memberikan bantuan moral, motivasi, dan semangat. Terimah kasih atas segala kebaikannya, semoga kelak kita bertemu kembali dengan kabar kesuksesan masing-masing
8. Terimakasih pula kepada para sahabat yaitu Aisyah Tri Amanda dan Nur Ummul Khairin yang telah memahami, menghibur dan selalu memberi dukungan untuk penulis saat masa-masa perkuliahan S2 ini.
9. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

Penulis sadar akan kekurangan dalam tesis ini baik materi maupun teknik penulisannya. Oleh karena itu, penulis mengharapkan saran dan kritiknya yang bersifat membangun dalam perbaikan dan penyempurnaannya. Akhir kata penulis berharap semoga tesis ini dapat memberikan manfaat bagi peneliti-peneliti berikutnya.

Wassalamualaikum warohmatullahi wabarokatuh

Makassar, April 2023
Penulis


Alya Rahmadiyah Arfan

ABSTRAK

ALYA RAHMADITYA ARFAN. Analisis Hubungan Hemoglobin Terглиkasi dan Kadar Insulin Like Growth Factor 1 Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2 (dibimbing oleh **Liong Boy Kurniawan** dan **Mansyur Arif**)

Diabetes melitus tipe 2 (DMT2) merupakan kondisi dimana respon tubuh terhadap insulin berkurang untuk memproses gula darah, hal tersebut diakibatkan oleh gangguan sensitivitas sel pankreas untuk menghasilkan hormon insulin. Salah satu cara untuk mengevaluasi kontrol gula darah adalah dengan mengukur HbA1c. *Insulin Like Growth Factor 1* (IGF-1) merupakan mediator utama hormon pertumbuhan yang diketahui memiliki peran biologis penting terhadap pertumbuhan maupun metabolisme. Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis hubungan antara nilai HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2. Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Jumlah total subjek DMT2 sebanyak 60 subjek secara keseluruhan terdiri dari 26 berjenis kelamin laki-laki dan 34 perempuan. Metode pemeriksaan HbA1c menggunakan metode *Boronete Affinity Assay*, sedangkan untuk pemeriksaan kadar IGF-1 menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kadar IGF-1 serum pada DMT2 terkontrol memiliki nilai rata-rata dan standar deviasi yang lebih tinggi yaitu $5750,23 \pm 4320,60$ pg/mL dibandingkan dengan DMT2 tidak terkontrol yaitu $4843,18 \pm 3375,63$ pg/mL namun secara statistik tidak terdapat perbedaan bermakna ($p=0,462$), tidak ditemukan hubungan yang bermakna antara HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2 ($r=-0,005$ $p=0,972$), dan tidak ditemukannya hubungan yang bermakna antara karakteristik umur dan kadar IGF-1 pada subjek DMT2 ($r = -0,129$ $p= 0,325$). Karakteristik umur subjek dan kadar HbA1c sebagai variabel independen secara simultan atau bersama-sama dapat mempengaruhi kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2 sebesar 1,7% berdasarkan nilai koefisien determinasi. Disimpulkan bahwa tidak terdapat hubungan yang bermakna antara kadar HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada pasien subjek DMT2.

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe 2, IGF-1 serum, dan HbA1c



 GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris,
Tanggal : _____	

ABSTRACT

ALYA RAHMADITYA ARFAN. **Analysis of The Relationship Between Glycated Hemoglobin and Serum Insulin Like Growth Factor 1 Levels in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus** (Supervised by Liong Boy Kurniawan and Mansyur Arif)

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) characterized by the body's reduced ability to respond to insulin, leading to difficulty in processing blood sugar. It is caused by a combination of two main factors: insulin secretion damaged by pancreatic β cells and the inability of insulin sensitive tissues to respond to insulin. One way to evaluate blood sugar control is by measuring the glycated hemoglobin (HbA1c). Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) is the primary mediator of growth hormone known to play a pivotal biological role in growth and metabolism. The current study aims to analyze the relationship between HbA1c values and serum IGF-1 levels in T2DM patients. The method employed was observational analytic with a cross sectional design. There were 60 T2DM patients involved as research subjects consisting of 26 males and 34 females. HbA1c examination was carried out using the Boronete Affinity Assay, while IGF-1 examination was performed using the Enzyme-Linked Immunosorbent (ELISA) sandwich method. The statistical analysis results showed that the average value and standard deviation of serum IGF-1 levels in controlled T2DM was higher ($5740.23 \pm 4320,60$ pg/mL) than that of uncontrolled T2DM ($4843.18 \pm 3375,63$ pg/mL), showed no significant difference ($p=0.462$), no correlation between HbA1c and serum IGF-1 levels in T2DM subjects ($r=-0.005$ $p=0.972$) and no correlation between age characteristics and IGF-1 levels in T2DM subjects ($r=-0,129$ $p=0,325$). The characteristics of age and Hba1c levels as independent variables simultaneously or together can influence serum IGF-1 levels in T2DM subjects by 1.7% based on the value of the coefficient of determination. It was concluded that there was no significant relationship between HbA1c levels and serum IGF-1 levels in subjects with T2DM.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, serum IGF-1, and HbA1c

	
GUGUS PENJAMINAN MUTU (GPM) SEKOLAH PASCASARJANA UNHAS	
Abstrak ini telah diperiksa.	Paraf Ketua / Sekretaris.
Tanggal : _____	

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	ii
LEMBAR PENGESAHAN TESIS	iii
PERNYATAAN KEASLIAN KARYA AKHIR	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
<u>A.</u> Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Diabetes Melitus Tipe 2.....	7
1. Definisi Diabetes Melitus.....	7
2. Epidemiologi	7
3. Faktor Risiko.....	9
4. Klasifikasi Diabetes Melitus	12
5. Patofisiologi	13
6. Gejala Klinis.....	16
7. Diagnosis.....	17
B. Hemoglobin A1c.....	20
1. Definisi Hemoglobin A1c.....	20
2. Pembentukan Hemoglobin A1c.....	20
3. Peranan Hemoglobin A1c	22
4. Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai HbA1c	23

C. Insulin Like Growth Factor -1	24
1. Definisi dan Peran IGF-1	24
4. IGF-1 dalam Metabolisme Glukosa dan Lipid	29
5. IGF-1 pada DMT2.....	30
6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi IGF-1	34
7. Mekanisme Hubungan antara IGF-1 dan HbA1c.....	36
8. Penelitian Terkait Hubungan HbA1c dan IGF-1	38
9. IGF-1 dan Disfungsi Endotel.....	40
D. Kerangka Teori	44
E. Kerangka Konsep	45
F. Hipotesis.....	45
BAB III METODE PENELITIAN.....	46
A. Desain Penelitian	46
B. Tempat Dan Waktu Penelitian.....	46
C. Populasi Dan Sampel Penelitian	46
D. Perkiraan Besar Sampel	47
E. Kriteria Inklusi Dan Eksklusi	47
F. Izin Penelitian	48
G. Definisi Operasional dan Kriteria Objektif.....	48
H. Cara Kerja.....	49
I. Alur Penelitian.....	56
J. Analisis Data.....	56
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	58
A. Hasil Penelitian	58
B. Pembahasan.....	69
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN.....	77
A. Kesimpulan	77
B. Saran	77
DAFTAR PUSTAKA.....	79
LAMPIRAN.....	86

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (ADA, 2019).	12
Tabel 2. Kriteria Kadar Tes Laboratorium Darah Diagnosis Diabetes	17
Tabel 3. Konversi HbA1c ke kadar glukosa plasma rata-rata	23
Tabel 4. Karakteristik Subjek Penelitian	58
Tabel 5. Uji Normalitas Variabel Hba1c dan Kadar IGF-1.....	59
Tabel 6. Hasil uji normalitas IGF-1 pada kelompok terkontrol dan tidak terkontrol.....	60
Tabel 7. Hasil uji normalitas IGF-1 kelompok terkontrol dan tidak terkontrol berdasarkan karakteristik umur	61
Tabel 8. Perbandingan Kadar IGF-1 pada subjek DMT2 Terkontrol dan Tidak Terkontrol	62
Tabel 9. Uji perbandingan kadar IGF-1 penderita DMT2 berdasarkan karakteristik umur.....	62
Tabel 10. Uji korelasi antara kadar HbA1c dan kadar IGF-1.....	64
Tabel 11. Analisis korelasi karakteristik umur dan kadar IGF-1 DMT2.....	65
Tabel 12. Hasil uji simultan F	66
Tabel 13. Hasil Uji Parsial T	67
Tabel 14. Hasil koefisien determinasi	68

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 1. Patofisiologi multiorgan dan jaringan DMT2 (Cornell, 2015) ..13	
Gambar 2. Pembentukan HbA1c dari pengikatan glukosa ke hemoglobin (Sherwani et al., 2016)22	
Gambar 3. Struktur IGF-1 A) Struktur Primer dan B) Struktur 3D(Bailes & Soloviev, 2021)25	
Gambar 4. Skema Sumbu GH-IGF-1 (Renes et al., 2019)27	
Gambar 5. Mekanisme IR, IGF-1R, dan Reseptor hybrid dalam memainkan peran pada metabolik dan efek mitogenik (Biagetti & Sim, 2021)29	
Gambar 6. Modulator Negatif Persinyalan IGF-1 dan Insulin (Boucher et al., 2014)..... 38	
Gambar 7. Skema jalur pensinyalan IGF-1 (Ezzat et al., 2008).42	
Gambar 8. Grafik Scatterplot Hba1c dan IGF-1 Serum65	

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/ Singkatan	Keterangan/ Arti
ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycosilation End Products</i>
ALS	: <i>Acid-Labile Subunit</i>
BMI	: <i>Body Mass Index</i>
CVD	: Kardiovaskular
DM	: Diabetes Melitus
DMT2	: Diabetes Melitus Tipe 2
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
eNOS	: <i>Endothelial Nitric Oxide Synthase</i>
FFA	: <i>Free Fatty Acid</i>
GDPT	: Glukosa Darah Puasa Terganggu
GH	: <i>Growth Hormone</i>
GHRH	: <i>GH-Releasing Hormone</i>
GHRs	: <i>Reseptor Growth Hormone</i>
GIP	: <i>Glukosa-Dependent Insulinotropic Polypeptide</i>
GLP-1	: <i>Glukagon-Like Peptide-1</i>
GLUT2	: <i>Glucose Transporter 2</i>
HBA	: Hemoglobin A
HbA1c	: Hemaglobin A1c
HDL	: High Density Lipoprotein
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IFCC	: <i>International Federation Of Clinical Chemistry</i>
IGF-1	: <i>Insulin Like Growth Factor-1</i>
IGF-1R	: <i>Reseptor Insulin Like Growth Factor-1</i>
IGFBP	: <i>Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein</i>
IMT	: Indeks Massa Tubuh
IR	: Insulin Reseptor
IRS	: Substrat Reseptor Insulin
LDL	: <i>Low Density Lipoprotein</i>
MAPK	: Mitogen-Activated Protein Kinase
NADPH	: Adenin Dinukleotida Fosfat
NF-kB	: Nuclear Factor Kappa-B
NO	: Nitrit Oksida
OSA	: <i>Obstructive Sleep Apnea</i>
PERKENI	: Perkumpulan Endokrinologi Indonesia
PKC	: Protein Kinase C
PI3K-Akt	: Fosfatidilinositol 3-Kinase
RISKESDAS	: Riset Kesehatan Dasar
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
SGLT	: Sodium Glucose Co-Transporter

SGLT1	: Sodium Glucose Co-Transporter-1
SGLT2	: Sodium Glucose Co-Transporter-2
Shc	: Src Homology Domain Protein
TGT	: Toleransi Glukosa Terganggu
TTGO	: Tes Toleransi Glukosa Oral
WHO	: <i>World Health Organization</i>

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM), atau lebih sederhananya dikenal dengan diabetes, merupakan penyakit dengan kondisi yang serius, jangka panjang (kronis), tidak menular tetapi permasalahannya ditemukan di berbagai penjuru dunia, jumlah kasus dan prevalensi diabetes dari tahun ke tahun juga semakin meningkat (WHO, 2016). Menurut data *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2021 Indonesia menempati peringkat ke-5 dengan jumlah penderita diabetes terbesar didunia. Angka meningkat hampir dua kali lipat hanya dalam kurun waktu dua tahun, pada tahun 2019 terdapat 10,7 juta penderita diabetes dari keseluruhan penduduk Indonesia dan ditahun 2021 telah mencapai 19,5 juta penderita diabetes. Jika tidak ditangani secara baik dapat diperkirakan pada tahun 2045 terdapat 28,6 juta penderita diabetes dari keseluruhan penduduk Indonesia (IDF, 2021)

Diabetes melitus merupakan penyakit yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah diakibatkan pankreas tidak dapat memproduksi insulin secara cukup atau insulin yang diproduksi maksimal tetapi tubuh tidak dapat menggunakannya secara efektif (Perkeni, 2015). Defisit insulin, jika dibiarkan dalam waktu lama dapat menyebabkan komplikasi bahkan kematian. Komplikasi diabetes berupa makrovaskular yang melibatkan pembuluh darah koroner, pembuluh darah preifer maupun

pembuluh darah otak dan komplikasi mikrovaskular yang mengenai saraf-saraf perifer (neuropati), glomerulus ginjal (nefropati), dan arteriola retina (retinopati) (Kementerian Kesehatan RI., 2020 dan ADA, 2019)

Diagnosis DM dilakukan dengan cara pengukuran glukosa darah. Hemoglobin A1c (HbA1c) merupakan salah satu tes yang dapat digunakan untuk menilai kontrol glikemik jangka panjang (ADA, 2019). HbA1c menggambarkan kadar glukosa darah selama 2-3 bulan terakhir dan dapat berperan untuk monitoring dan sebagai indikator pengendalian glukosa darah. Kadar HbA1c normal ialah <5,7%; prediabetes 5,7-6,4%; dan diabetes $\geq 6,5\%$ (Perkeni, 2015). Selain itu HbA1c juga dapat berperan sebagai penanda dan prediktor perkembangan komplikasi DM. Beberapa penelitian sebelumnya menyatakan bahwa penurunan kadar HbA1c dapat menurunkan risiko komplikasi mikrovaskular maupun komplikasi makrovaskular (Sinha & Ghosal, 2021)

Menurut *American Diabetes Association* (2019), DM diklasifikasi menjadi 4 yaitu kelas salah satunya yaitu diabetes melitus tipe 2 (DMT2). Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyumbang terbesar yakni berkisar 90-95% dari semua kasus diabetes melitus di seluruh dunia serta prevalensi penyakit makrovaskular dan mikrovaskular yang relatif tinggi. Diabetes melitus tipe 2 ini disebabkan dari defek sekresi insulin progresif yang dilatarbelakangi oleh kejadian resistensi insulin (Perkeni, 2015).

Insulin-like growth factor-1 adalah hormon dengan struktur dan aktivitas yang mirip dengan insulin dan memainkan peran penting dalam

pertumbuhan dan metabolisme, dalam tubuh manusia disintesis hampir pada setiap jaringan tubuh, tetapi utamanya di produksi oleh sel-sel hati di bawah regulasi *growth hormone* (GH) (Renes et al., 2019). *Insulin-like growth factor-1* terlibat dalam metabolisme berupa penyerapan glukosa, menyerap asam lemak bebas, sensitivitas insulin dan pengambilan glukosa oleh jaringan perifer yang dapat mengurangi produksi glukosa di hati (Liu et al., 2021) serta berperan dalam proliferasi dan pertumbuhan sel (Biagetti & Sim, 2021). Kadar IGF-1 yang rendah dikaitkan dengan terjadinya DMT2 dan sindrom metabolik (Aleidi et al., 2019).

Insulin-like growth factor-1 adalah faktor pertumbuhan yang diproduksi sebagai respons terhadap rangsangan GH, sebagian besar IGF-1 yang bersirkulasi dalam darah berasal dari produksi hati. Resistensi insulin yang merupakan kejadian utama terjadinya DMT2 diketahui dapat menghambat ekspresi reseptor *growth hormone* (GHRs) dan menyebabkan resistensi *growth hormone* (GH), dan dengan demikian terjadi penurunan produksi IGF-1 hati (Pardina et al., 2010; Oh et al., 2012).

Stress oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada DM dapat menghambat persinyalan IGF-1 dan insulin dengan menginduksi fosforilasi serin/treonin penghambat dari protein IR/IGF-1R dan substrat reseptor insulin (IRS) yang diperlukan untuk aktivasi PI3K-Akt. Jalur PI3K-Akt yang sebagian besar berefek dalam metabolisme glukosa dan insulin seperti, mengatur transportasi glukosa, sintesis lipid, glukoneogenesis, dan sintesis glikogen, sehingga ketika terjadi penghambatan PI3K-Akt dapat

menyebabkan kadar gula darah meningkat, peningkatan HbA1c dan penurunan aktivasi IGF-1 (Boucher et al., 2014).

Studi dalam literatur menunjukkan temuan yang tidak konsisten mengenai kadar serum IGF-1 pada pasien DMT2. *Insulin like growth factor-1* merupakan prediktor independen diabetes. Kadar rendah dan tingginya IGF-1 berada pada peningkatan risiko terkena diabetes, keduanya berhubungan dengan terjadinya resistensi insulin (Schneider et al., 2011 dan Friedrich et al., 2012).

Menurut Aleidi et al. (2019) berpendapat bahwa kadar IGF-1 yang bersirkulasi lebih rendah terlibat dalam perkembangan intoleransi glukosa, DMT2, komplikasi DMT2, resistensi insulin, dan obesitas. Hal tersebut dibuktikan dengan terdapatnya korelasi negatif yang tidak signifikan antara kadar serum IGF-1 dengan HbA1c (Aleidi, et al., 2019). Penelitian lainnya yang dilakukan oleh Suda et al (2016) juga menunjukkan bahwa kadar IGF-1 serum menurun pasien rawat inap dengan DMT2 yang tidak terkontrol. Kadar IGF-1 signifikan lebih rendah pada pasien dengan HbA1c \geq 12% dibandingkan pasien dengan HbA1c $<$ 12% (Suda et al., 2016).

Beberapa penelitian sebelumnya juga telah menunjukkan bahwa IGF-1 terlibat dalam komplikasi DMT2. Kadar IGF-1 yang rendah berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes, termasuk neuropati diabetik, nefropati diabetik, dan retinopati diabetik (Thraillkill, 2000). Tinjauan kritis oleh Janssen & Lamberts (2002), juga menyimpulkan bahwa kadar IGF-1 yang rendah lebih meningkatkan risiko komplikasi termasuk

retinopati dan penurunan kadar IGF-1 secara terus-menerus dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan target (ginjal, mata, neuron) (Janssen & Lamberts, 2002). Kadar IGF-1 yang menurun dikaitkan dengan *infark miokard* dan gagal jantung. (Biadgo et al., 2020).

Perubahan kadar IGF-1 diamati berkaitan dengan peningkatan risiko intoleransi glukosa dan DMT2 dan sangat terlibat dalam insiden komplikasi DMT2, sehingga peneliti sangat tertarik untuk menilai hubungan antara kadar HbA1c dan IGF-1 serum pada pasien subjek DMT2.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dari latar belakang, maka dapat dirumuskan masalah penelitian yaitu “Apakah terdapat hubungan antara nilai HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2 ?”

C. Tujuan Penelitian

1. Tujuan Umum

Diketahuinya hubungan antara nilai HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2.

2. Tujuan Khusus

- a. Diketahuinya nilai HbA1c dan kadar IGF-1 pada subjek DMT2
- b. Diketahuinya perbedaan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol
- c. Diketahuinya perbedaan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2 terkontrol dan tidak terkontrol berdasarkan karakteristik umur subjek

- d. Diketuahuinya hubungan antara nilai HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2.
- e. Diketuahuinya hubungan antara karakteristik umur subjek dengan kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2
- f. Diketuahuinya ada atau tidaknya pengaruh dari nilai HbA1c dan karakteristik umur subjek sebagai variabel independen terhadap kadar IGF-1 serum pada subjek DMT2

D. Manfaat Penelitian

1. Manfaat Ilmiah

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadi pijakan dan referensi para peneliti selanjutnya mengenai faktor-faktor lain apa saja yang berperan dalam kejadian komplikasi DMT2.

2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini diharapkan mampu menjadikan IGF-1 sebagai salah satu pertimbangan bagi klinisi dalam pemantauan komplikasi DMT2.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Diabetes Melitus Tipe 2

1. Definisi Diabetes Melitus

Diabetes melitus merupakan gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan adanya hiperglikemia persisten, hal tersebut dapat diakibatkan karena adanya gangguan sekresi insulin, resistensi terhadap tindakan perifer insulin, maupun keduanya (ADA, 2019).

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyumbang terbanyak sekitar 90% dari semua kasus diabetes. Diabetes melitus tipe 2 ini terjadi diakibatkan respons terhadap insulin berkurang yang biasa didefinisikan sebagai resistensi insulin. Insulin yang tidak efektif sehingga awalnya akan diimbangi dengan terjadinya peningkatan produksi insulin untuk dapat mempertahankan homeostatis glukosa, tetapi seiring waktu produksi insulin menurun dan mengakibatkan terjadinya DMT2 (Goyal dan Jialal, 2022).

2. Epidemiologi

Tahun 2021 IDF mencatat terdapat 537 juta jiwa di dunia atau dapat dikatakan 1 dari 10 orang hidup dengan diabetes. Dan lebih dari 6,7 jiwa meninggal akibat penyakit DM pada tahun 2021 setiap 5 detik. Hiperglikemia kronis yang bersinergi dengan kelainan metabolik lain pada pasien diabetes mellitus dapat menyebabkan kerusakan pada berbagai sistem organ, yang mengarah pada perkembangan komplikasi kesehatan

dan menyebabkan tambahan dua juta kematian yang terjadi sebelum usia tujuh puluh tahun. Jika tidak ditangani dengan baik dapat diprediksi bahwa penderita DM akan meningkat menjadi 643 juta jiwa pada tahun 2030 dan 783 juta pada tahun 2045 (IDF, 2021; Goyal dan Jialal, 2022).

Presentase negara yang paling banyak terkena DM yaitu negara dengan penghasilan rendah hingga menengah. Indonesia itu sendiri menjadi negara dengan jumlah penderita diabetes terbesar urutan kelima di dunia. Pada tahun 2021 terdapat 19,5 juta jiwa yang terkena DM pada rentang usia 20-79 tahun, angka meningkat sebanyak 81,8% jika dibandingkan pada tahun 2019 (IDF, 2021).

Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) pada tahun 2018 melakukan pengumpulan data penderita DM pada penduduk berumur ≥ 15 tahun dan menunjukkan bahwa pada tahun 2018 prevalensi diabetes melitus di Indonesia pada umur ≥ 15 tahun sebesar 2%. Angka ini menunjukkan peningkatan dibandingkan prevalensi diabetes melitus pada penduduk ≥ 15 tahun pada Riskesdas 2013 sebesar 1,5%. Prevalensi DM menurut hasil pemeriksaan glukosa darah meningkat dari 6,9% pada 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018 (Kementerian Kesehatan RI., 2020).

Hasil Riskesdas 2018 menunjukkan rata-rata prevalensi DM pada usia ≥ 15 tahun di Indonesia seluruh provinsi sebesar 2,0%. Dengan prevalensi terkecil berada di provinsi Nusa Tenggara Timur dan prevalensi tertinggi pada provinsi DI Yogyakarta. Untuk prevalensi di Sulawesi Selatan sendiri sebesar 1,8%, dengan kabupaten Wajo menempati angka

prevalensi tertinggi jika dibandingkan dengan daerah perkotaan, yaitu kota Makassar, Pare-pare, dan Palopo (Riskesdas, 2018).

3. Faktor Risiko.

Faktor risiko diabetes melitus umumnya dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu :

a. Faktor yang tidak dapat dimodifikasi meliputi:

- 1) Riwayat keluarga, Seseorang yang memiliki riwayat keluarga diabetes berisiko lebih tinggi terkena diabetes dibandingkan dengan mereka yang tidak memiliki riwayat keluarga (Ismail et al., 2021). Rodríguez-Moran et al. (2010) menunjukkan bahwa riwayat keluarga diabetes pada tingkat pertama relatif (orang tua, keturunan dan saudara kandung) merupakan faktor risiko yang kuat dan independen untuk prevalensi gangguan glukosa puasa (pradiabetes)
- 2) Penuaan, meningkatkan risiko sindrom metabolik dan penyakit kronis termasuk DMT2. Penuaan meningkatkan peradangan kronis pada individu lanjut usia sehingga menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, gangguan metabolisme lipid akibat penuaan meningkatkan akumulasi lemak tubuh yang menyebabkan peningkatan konsentrasi asam lemak bebas di dalam tubuh darah/plasma dan akhirnya resistensi insulin. Akibatnya, seseorang yang berusia lanjut memiliki risiko lebih tinggi terkena DMT2 (Ismail et al., 2021).

3) Diabetes gestasional, Diabetes gestasional dapat terjadi sekitar 2-5% pada ibu hamil. Biasanya diabetes akan hilang setelah anak lahir, tetapi dapat pula terjadi diabetes di kemudian hari dengan kemungkinan 17%-63% dan mengakibatkan DM2 dalam 5-16 tahun kedepan. Ibu hamil yang menderita diabetes berisiko melahirkan bayi dengan berat badan lebih dari 4000 gram (Sutriyawan et al., 2020).

b. Faktor yang dapat dimodifikasi meliputi:

1) Obesitas adalah kondisi kesehatan kompleks yang melibatkan jumlah lemak tubuh yang berlebihan. Hal tersebut ditentukan oleh *Body Mass Index* (BMI) dan dievaluasi lebih lanjut dalam hal distribusi lemak melalui rasio pinggang-pinggul. Lemak perut dalam tubuh meningkatkan peradangan yang menurunkan sensitivitas insulin dengan mengganggu fungsi sel beta yang kemudian mengarah pada prevalensi DM2 (Ismail et al., 2021). Ishikawa-Takata et al. (2002) menemukan bahwa risiko diabetes meningkat secara signifikan untuk individu yang memiliki BMI lebih besar dari 29 kg/m². Risiko relatif diabetes meningkat hingga 38,8 (95% CI 31,9-47,2) untuk individu yang memiliki BMI lebih besar dari 34,9 kg/m² (Hu et al., 2001).

2) Hipertensi, atau tekanan darah tinggi adalah kondisi medis di mana tekanan darah di arteri terus meningkat. Hipertensi meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatik yang menyebabkan

penurunan penyerapan glukosa dalam tubuh. Hal tersebut menyebabkan kondisi resistensi insulin dan akhirnya DMT2. Hipertensi meningkatkan aktivitas sistem saraf simpatis yang menyebabkan gangguan vasodilatasi otot rangka. Akibatnya, penyerapan glukosa pada otot menurun dengan perkembangan DMT2 (Ismail et al., 2021).

- 3) Perokok, sekitar 30-40% lebih rentan untuk terkena DMT2 dibandingkan dengan non-perokok. Ketika seseorang merokok, kadar nikotin dalam tubuhnya meningkat. Hal ini menyebabkan pengurangan asupan glukosa otot, mengembangkan resistensi insulin dan menyebabkan DMT2 (Bajaj, 2012).
- 4) Dislipidemia, mengacu pada tingkat abnormal lipid, seperti trigliserida dan kolesterol. Hal ini ditandai dengan kadar trigliserida yang tinggi, peningkatan kadar *low density lipoprotein* (LDL) dan penurunan kadar *high density lipoprotein* (HDL) Peningkatan LDL dan penurunan kadar HDL menyebabkan disfungsi sel beta yang menghambat sekresi insulin dan akibatnya DMT2 (Zheng et al., 2012).
- 5) Seseorang yang menderita gangguan tidur, yang dikenal sebagai *obstructive sleep apnea* (OSA), yaitu mengalami kekurangan jumlah oksigen (hipoksia) dan peradangan. Hipoksia sering memicu peningkatan aktivitas simpatis. Peningkatan aktivitas simpatis dan peradangan menyebabkan kondisi resistensi insulin

dan akhirnya menjadi DMT2 (Punjabi et al., 2004) Hasil dalam literatur menunjukkan bahwa dibandingkan dengan individu yang memiliki durasi tidur 7-8 jam dalam seharinya dengan individu yang memiliki durasi tidur <6 jam atau durasi tidur yang lama >8 jam lebih berisiko tinggi terkena DMT2 (Ismail et al., 2021).

- 6) Aktifitas fisik, Studi metaanalisis menunjukkan hubungan terbalik antara aktivitas fisik dengan kejadian DMT2. Kurangnya aktivitas fisik adalah faktor risiko utama yang dapat dimodifikasi untuk pradiabetes dan DMT2 (Sutriyawan et al., 2020).

4. Klasifikasi Diabetes Melitus

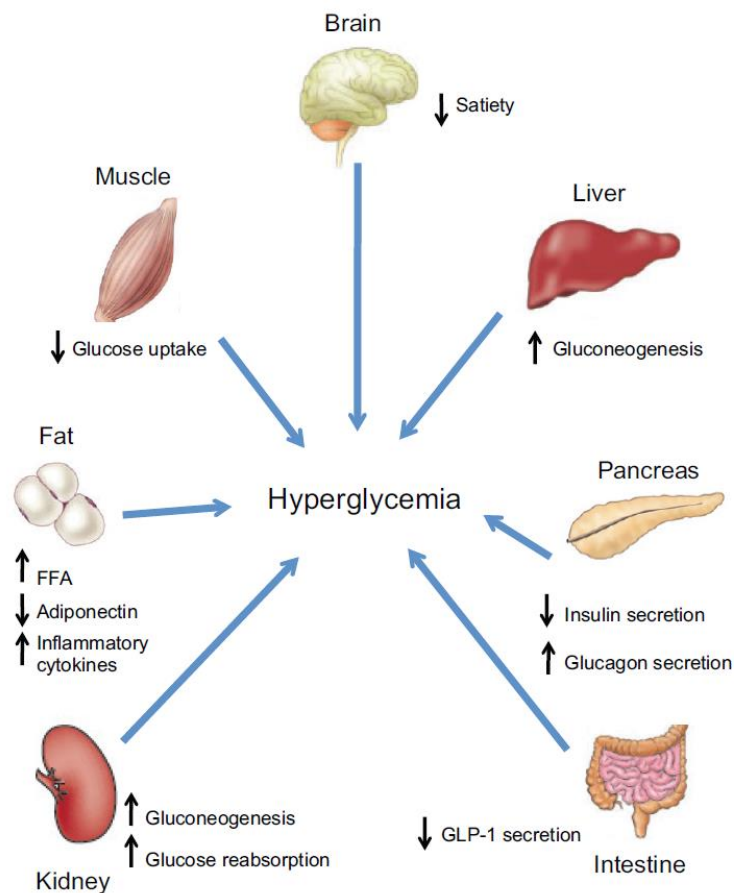
Berdasarkan American Diabetes Association (2019) klasifikasi DM dibagi menjadi 4 (Tabel 1), yaitu :

Tabel 1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (ADA, 2019).

Klasifikasi	Detesis
Tipe 1	Disebabkan karena kerusakan sel β pankreas, berhubungan pada defisiensi insulin absolut
Tipe 2	Bervariasi, mulai yang dominan resistensi insulin disertai defisiensi insulin relative sampai yang dominan defek sekresi insulin disertai resistensi insulin
DM Gestasional	Diabetes yang dinilai pada kehamilan trimester 2 atau 3 tanpa riwayat DM sebelumnya
Diabetes tipe khusus	Disebabkan penyebab lain, seperti, sindrom diabetes monogenik (diabetes neonatal dan MODY, akibat penggunaan bahan kimia atau obat-obatan (seperti dalam pengobatan Acquired immunodeficiency syndrome, setelah transplantasi organ, penggunaan glukokortikoid).

5. Patofisiologi

Patofisiologi DMT2 melibatkan setidaknya tujuh organ dan jaringan, termasuk pankreas, hati, otot, rangka, jaringan adiposa, otak, saluran pencernaan, dan ginjal. Berkurangnya sensitivitas terhadap insulin (yaitu, gangguan metabolisme glukosa yang dimediasi insulin atau insulin resistensi) di hati, otot, dan jaringan adiposa, dan penurunan progresif fungsi sel pankreas yang menyebabkan gangguan sekresi insulin, akhirnya mengakibatkan hiperglikemia (Cornell, 2015). Patofisiologi terjadinya DMT2 diperlihatkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Patofisiologi multiorgan dan jaringan diabetes tipe 2 (Cornell, 2015)

Patofisiologi terjadinya DMT 2 :

- a. Pankreas, pada sel pankreas terjadi kegagalan dalam memproduksi hormon insulin yang memadai dalam mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Resistensi insulin dapat dideteksi pada individu dengan toleransi glukosa normal yang berisiko lebih tinggi untuk berkembangnya DMT2 pada 10-20 tahun sebelum penyakit didiagnosis. Lebih lanjut, individu yang bertransisi dari gangguan toleransi glukosa ke DMT2 kemungkinan telah kehilangan hingga 80% dari fungsi sel pankreas.
- b. Hati, yaitu organ utama yang bertanggung jawab untuk produksi glukosa. Produksi dan pelepasan glukosa hati ke dalam sirkulasi berasal dari glukoneogenesis dan glikogenolisis. Pada pasien DMT2, hati memproduksi glukosa secara berlebihan karena menjadi resisten terhadap efek supresif dari insulin. Faktor lain, seperti kurangnya supresi sekresi glukagon postprandial dari sel pankreas pada pasien dengan DMT2, peningkatan sirkulasi glukagon, dan peningkatan sensitivitas hati terhadap glukagon, juga berkontribusi pada peningkatan produksi glukosa hepatic.
- c. Otot, Transpor glukosa yang dirangsang insulin ke otot rangka adalah mekanisme utama untuk pembuangan beban glukosa eksogen. Pada pasien dengan DMT2, otot rangka resisten terhadap kerja insulin karena defek pada pensinyalan insulin dan seringkali tingkat aktivitas fisik yang rendah. Hal ini menyebabkan penurunan

pengambilan glukosa yang berkontribusi terhadap perkembangan hiperglikemia.

- d. Jaringan adiposa, pasien dengan DMT2, adiposit resisten terhadap efek antilipolitik insulin, mengakibatkan peningkatan asam lemak bebas (*Free Fatty Acid / FFA*) yang bersirkulasi. Peningkatan kronis dalam FFA merangsang glukoneogenesis, menginduksi resistensi insulin hati dan otot, dan merusak sekresi insulin. Gangguan yang disebabkan oleh FFA ini disebut sebagai *lipotoxicity*.
- e. Otak, Insulin dapat melewati sawar darah-otak dan memodulasi ekspresi berbagai neuropeptida yang terlibat dalam asupan makanan, menekan nafsu makan. Pada pasien dengan DMT2, otak dapat menjadi resisten insulin, sehingga efek penghambatan insulin pada nafsu makan hilang.
- f. Saluran Pencernaan, *Glukagon-like peptide-1 (GLP-1)* dan *glukosa-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)* adalah hormon yang dilepaskan oleh saluran *gastrointestinal (incretins)* sebagai respons terhadap konsumsi nutrisi. GLP-1 dan GIP bekerja pada sel untuk merangsang pelepasan insulin dan bertanggung jawab hingga 60% sekresi insulin setelah makan. GLP-1 juga meningkatkan rasa kenyang, memperlambat pengosongan lambung, dan menghambat sekresi glukagon, sehingga mengurangi produksi glukosa hati. Pasien dengan DMT2 mengalami gangguan sekresi GLP- 1 dan berkurangnya respon terhadap GIP. Hal ini menyebabkan

peningkatan motilitas gastrointestinal, penurunan sekresi insulin tergantung glukosa, peningkatan sekresi glukagon, dan peningkatan pelepasan glukosa hati.

- g. Ginjal, Dalam kondisi normal, lebih dari 99% glukosa yang disaring oleh ginjal direabsorpsi di tubulus proksimal. Sebagian besar glukosa direabsorpsi oleh *Sodium Glucose co-Transporter-2* (SGLT2), bersama dengan transporter glukosa fasilitatif (GLUT2) dan sekitar 10% sisanya akan di absorpsi melalui peran *Sodium Glucose co-Transporter-1* (SGLT1) pada tubulus desenden dan asenden, sehingga akhirnya tidak ada glukosa dalam urine. Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen SGLT-2 (Cornell, 2015).

6. Gejala Klinis

Gejala glukosa darah tinggi pada DM2 cenderung muncul secara bertahap. Tidak semua orang akan melihat gejala pada tahap awal, tetapi mereka mungkin muncul seiring waktu. Bahkan ada pula penderita DM yang tidak menunjukkan gejala sampai saat-saat tertentu dan sudah dapat dikategorikan menjadi gejala akut dan kronis (Ramachandran, 2014)

Gejala DM yang paling umum yaitu sering buang air kecil (poliuria), banyak minum (polidipsia), rasa lapar yang intens dan menyebabkan nafsu makan meningkat (polifagia), penurunan berat badan, cepat lelah, penglihatan kabur, luka atau memar yang tidak sembuh dengan baik atau

cepat, kulit terasa gatal, gusi bengkak, serta kaki dan tangan terasa mati rasa atau sering kesemutan (Lal, 2016).

7. Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah. Pemeriksaan glukosa darah dilakukan secara enzimatis dengan bahan plasma darah vena. Penggunaan darah vena ataupun kapiler tetap dapat dipergunakan dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan WHO. Untuk tujuan pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan menggunakan pemeriksaan glukosa darah kapiler. Kecurigaan adanya DM2 perlu dipikirkan apabila terdapat keluhan klasik berupa; poliuria, polidipsia, polifagia, dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya. Keluhan lain dapat berupa badan terasa lemah, kesemutan, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi pada pria, serta pruritus vulvae pada wanita. Terdapat 4 hal kriteria diagnosis DM (Tabel 2), yaitu :

Tabel 2. Kriteria Kadar Tes Laboratorium Darah Diagnosis Diabetes (Khairani, 2019)

Kriteria Diagnosis DM	Kadar Diabetes
Pemeriksaan glukosa plasma puasa (minimal 8 jam tidak ada asupan kalori)	≥ 126 mg/dL
Pemeriksaan glukosa plasma (setelah tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 g	≥ 200 mg/dL
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu (dengan keluhan klasik)	≥ 200 mg/dL
Pemeriksaan HbA1c	$\geq 6,5\%$

Menurut (Kementerian Kesehatan RI., 2020) ketika hasil pemeriksaan tidak memenuhi kriteria normal maupun kriteria diabetes maka dapat digolongkan kedalam kelompok :

- a. Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) : ketika hasil pemeriksaan glukosa plasma 2 jam setelah TTGO antara 140-199 mg/dL dan glukosa plasma puasa <100 mg/dL.
- b. Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT) : ketika hasil pemeriksaan glukosa plasma puasa antara 100-125 mg/dL dan pemeriksaan TTGO glukosa plasma 2 jam <140 mg/dL.

8. Diabetes Melitus dan Disfungsi Endotel

Endotel berperan utama sebagai organ endokrin dalam mengendalikan tekanan darah, kelancaran darah bahkan keutuhan pembuluh darah. Peran endotel dapat berubah apabila dipengaruhi berbagai faktor seperti hiperglikemia, hiperkolesterolemia, radikal-radikal bebas, obat-obatan, infeksi dan proses-proses imunologik. Disfungsi endotel memainkan peran penting dalam perkembangan komplikasi pada DM. Bila kadar glukosa darah tidak terkontrol dengan baik dapat menyebabkan komplikasi berupa makrovaskular dan mikrovaskular (Azhari, 2002).

Penyakit mikrovaskuler berhubungan dengan kerusakan pembuluh darah kecil termasuk kapiler seperti pada mata, saraf dan ginjal (retinopati, nefropati, dan neuropati). Komplikasi makrovaskular berhubungan dengan cedera pada pembuluh darah besar, seperti arteri dan vena (penyakit

jantung iskemik, penyakit pembuluh darah perifer, dan penyakit serebrovaskular). Patogenesis penyakit mikrovaskular dan makrovaskular memiliki karakteristik etiologi yang sama (Samanta, 2020).

Mekanisme patogenesis secara skematis terkait pada kondisi hiperglikemik yang berkepanjangan. Kelebihan glukosa dalam darah dapat menyebabkan aktivasi jalur poliol, yaitu glukosa yang diubah menjadi sorbitol. Kelebihan glukosa mengaktifkan nikotinamida adenin dinukleotida fosfat (NADPH)-dependent aldose reductase yang berperan sebagai kofaktor untuk mengubah glukosa menjadi sorbitol. Secara umum, sorbitol tidak permeabel secara bebas melalui membran sel. Sorbitol berikatan dengan protein matriks, membentuk senyawa heksosamin yang disebut produk akhir glikasi lanjutan (AGEs), yang meningkatkan ekspresi reseptornya sendiri (Samanta, 2020).

Kompleks reseptor ligan memulai transduksi sinyal untuk aktivasi jalur yang dimediasi protein kinase C (PKC), dan pada akhirnya mendorong produksi berlebih spesies oksigen reaktif (ROS) di mitokondria. Aktivasi PKC juga berdampak pada peningkatan aktivitas vasokonstriktor endothelin-1 dan penurunan aktivitas vasodilator endothelial nitric oxide (eNOS). Selain itu, sintesis sorbitol juga menurunkan jumlah NADPH yang merupakan komponen penting untuk regenerasi mengaktifkan glutathione, antioksidan seluler yang kuat. Efek sinergisnya yaitu timbulnya stres oksidatif yang berhubungan dengan penyakit vascular. Stres oksidatif menurunkan sintesis nitrit oksida (NO), menghambat vasodilatasi, dan juga

menginduksi proliferasi sel, hipertrofi vaskular, apoptosis, dan inflamasi pada sel endotel dan otot polos dinding pembuluh darah (Odegaard et al., 2016).

B. Hemoglobin A1c

1. Definisi Hemoglobin A1c

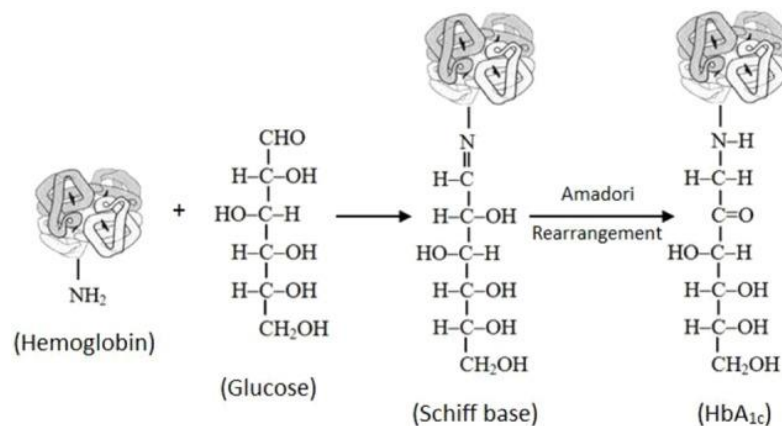
Glycosylated hemoglobin atau hemoglobin A1c (HbA1c), adalah kombinasi hemoglobin-glukosa yang terbentuk secara nonenzimatik di dalam eritrosit. Karena eritrosit bebas permeabel terhadap glukosa, konsentrasi HbA1c berbanding lurus dengan konsentrasi glukosa plasma. Hal tersebut, terbentuk secara terus menerus sepanjang masa hidup eritrosit. Dengan demikian, dapat mengukur 'riwayat glikemik' dari 120 hari sebelumnya. Selain itu, tidak diperlukan puasa untuk pengujian HbA1c dan kadarnya tidak dipengaruhi secara akut oleh stres, olahraga, dan merokok. Semua faktor ini menjadikan HbA1c metode yang sangat baik untuk diagnosis dan pemantauan diabetes (Fayyaz, 2019).

2. Pembentukan Hemoglobin A1c

Dalam kasus hemoglobin, glikasi terjadi oleh reaksi nonenzimatik antara glukosa dan ujung N-terminal rantai α , yang membentuk basa Schiff. Selama penataan ulang, basa Schiff diubah menjadi HbA1c. Pada langkah utama pembentukan hemoglobin terglykasi, hemoglobin dan glukosa darah berinteraksi untuk membentuk aldimin dalam reaksi reversibel. Pada tahap kedua, yang bersifat ireversibel, aldimin secara bertahap diubah menjadi bentuk ketoamina yang stabil. Situs utama glikosilasi hemoglobin, dalam

urutan prevalensi, adalah -Val-1, -Lys-66, dan -Lys-61. Hemoglobin dewasa normal sebagian besar terdiri dari HbA ($\alpha_2\beta_2$), HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), dan HbF ($\alpha_2\gamma_2$) dengan komposisi masing-masing 97%, 2,5%, dan 0,5%. Sekitar 6% dari total HbA disebut HbA1, yang pada gilirannya terdiri dari fraksi HbA1a1, HbA1a2, HbA1b, dan HbA1c, ditentukan oleh sifat elektroforesis dan kromatografinya. HbA1c adalah yang paling melimpah dari fraksi ini dan dalam kesehatan terdiri dari sekitar 5% dari total fraksi HbA (Sherwani et al., 2016).

Glukosa dalam format rantai terbuka berikatan dengan terminal-N untuk membentuk aldimina sebelum menjalani penataan ulang Amadori untuk membentuk ketoamina yang lebih stabil (Gambar 2). Ini adalah proses nonenzimatik yang terjadi terus menerus *in vivo*. Pembentukan hemoglobin terglikasi adalah bagian normal dari siklus fungsi fisiologis. Namun, karena rata-rata glukosa plasma meningkat, demikian juga jumlah hemoglobin terglikasi dalam plasma. Karakteristik spesifik dari biomarker hemoglobin ini digunakan untuk memperkirakan kadar glukosa darah rata-rata selama dua hingga tiga bulan sebelumnya (Sherwani et al., 2016).



Gambar 2. Pembentukan HbA1c dari pengikatan glukosa ke hemoglobin (Sherwani et al., 2016)

3. Peranan Hemoglobin A1c

HbA1c mencerminkan tingkat rata-rata gula darah dalam waktu sekitar 2-3 bulan terakhir (Khan et al., 2014). Tes ini dapat digunakan untuk membantu dokter mendiagnosis DM2. Dilaporkan bahwa kadar HbA1c pada orang non-DM2 sekitar 4-5,6%. Peningkatan kadar HbA1c berarti kondisi pra-diabetes; lebih tinggi dari 6,5% umumnya didefinisikan sebagai diabetes. Penatalaksanaan pada pasien diabetes menargetkan kadar HbA1c kurang dari 7% (Salim et al., 2022). Peranan kadar glukosa plasma terhadap kadar HbA1c dipengaruhi oleh interval waktu. Kadar glukosa darah 30 hari terakhir berkontribusi sebesar 50% terhadap HbA1c, hari 31-90 berkontribusi sebesar 40%, dan hari ke 91-120 hanya berkontribusi sebesar 10%. Sehingga dapat dikatakan bahwa kadar glukosa darah yang terakhir lebih berperan dibandingkan kadar darah glukosa sebelumnya. Waktu paruh HbA1c diperkirakan 35,2 hari (menunjukkan bahwa setengah dari glikasi hemoglobin terjadi dalam 35,2 hari sebelumnya dari waktu estimasi (Rawal et al., 2016).

Peningkatan glukosa darah yang terus-menerus meningkatkan risiko komplikasi vaskular jangka panjang seperti penyakit koroner, serangan jantung, stroke, gagal jantung, gagal ginjal, kebutaan, disfungsi ereksi, neuropati (terutama di kaki), dan gangren. Dengan demikian, pengukuran HbA1c dapat memprediksi risiko komplikasi kronis yang terkait dengan diabetes. Komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular terjadi secara bersamaan dan risikonya tinggi pada pasien DMT2 (Samanta, 2020).

Menurut *International Federation of Clinical Chemistry* (IFCC) perhitungan HbA1c adalah $\% \text{ HbA1c} = \text{HbA1c (g/dl)} \times 100 + \text{Hb (g/dl)}$, sedangkan perhitungan menurut NGSP $\% \text{ HbA1c} = 0,915 \times \text{IFCC} + 2,15$. Konversi HbA1c ke rerata kadar glukosa plasma ditunjukkan Tabel 3 (John, 2012).

Tabel 3. Konversi HbA1c ke kadar glukosa plasma rata-rata (Fayyaz, 2019)

HbA1c (%)	Estimasi rata-rata glukosa (mg/dL)
6.0	126
6.5	140
7.0	154
7.5	169
8.0	183
8.5	197
9.0	212
9.5	226
10	240
11	269
12	298

4. Faktor-faktor yang mempengaruhi nilai HbA1c

Beberapa penyakit penyerta, termasuk anemia, dapat menyebabkan kesalahan interpretasi kadar HbA1c. Suplemen termasuk vitamin C, B, dan

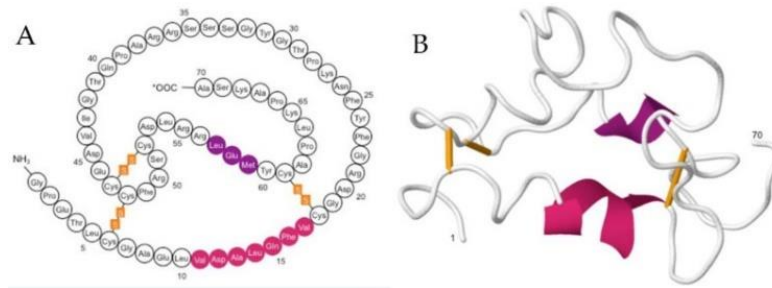
E, peningkatan kadar kolestrol, penyakit ginjal dan hati, dislipidemia juga dapat mempengaruhi kadar hemoglobin sehingga menyesatkan hasil tes HbA1c (Sherwani et al., 2016).

Terdapat beberapa faktor yang dapat menyebabkan penurunan maupun peningkatan kadar HbA1c dari nilai normalnya selain DM. Keadaan yang dapat menurunkan HbA1c seperti anemia hemolitik, obat-obatan yang memperpendek umur eritrosit (rubavirin, dapson, antiretroviral), talasemia, transfusi darah, kehilangan darah, penyakit ginjal, penyakit hepar, dan pendarahan gastrointestinal. Ada pula faktor yang dapat meningkatkan kadar HbA1c seperti penuaan, peningkatan umur eritrosit seperti pada splenektomi, kadar urea tinggi, serta penggunaan salisilat dalam dosis yang tinggi (Jhon, 2012 dan Nabila 2018).

C. Insulin Like Growth Factor -1

1. Definisi dan Peran IGF-1

Insulin Like Growth Factor -1 (IGF-1) merupakan mediator utama hormon pertumbuhan. *Insulin like growth factor-1* tersusun dari 70 peptida rantai tunggal asam amino dengan berat molekul 7,6 kDa. Struktur IGF-1 (Gambar 3) ini mengandung tiga jembatan sulfida, antara asam amino pada urutan 6 dan 48, 18 dan 61, serta 47 dan 52, sehingga menciptakan struktur tersier yang dapat berperan penting untuk dapat berikatan secara optimal pada reseptor IGF-1 (IGF-1R).



Gambar 3. Struktur IGF-1 A) Struktur Primer dan B) Struktur 3D (Bailes & Soloviev, 2021)

Insulin like growth factor-1 terlibat dalam banyak fungsi fisiologis, antara lain: pertumbuhan dan perkembangan jaringan, proliferasi, metabolisme lipid, pro-survival/anti-penuaan, anti-inflamasi, anabolik, dan antioksidan dengan neuro- dan hepatoprotektif. *Insulin like growth factor-1* juga memberikan efek protektif terhadap mitokondria dengan menjaganya dari kerusakan oksidatif yang dihasilkan oleh peningkatan metabolisme, dan meningkatkan sintesis ATP dan mengurangi produksi radikal bebas intramitokondria Pada manusia, gen IGF-1 diekspresikan sepanjang hidup, namun kadar IGF-1 serum akan menurun setelah pubertas (Yakar & Adamo, 2012).

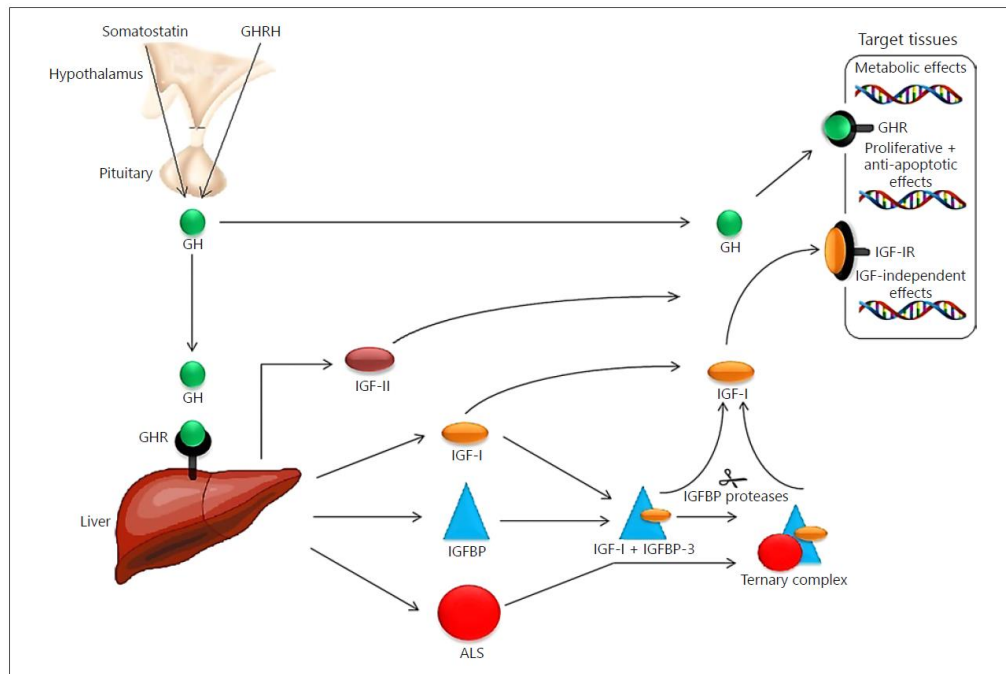
2. Fisiologis IGF-1

Insulin like growth factor-1 bekerja dalam mode autokrin/parakrin dan endokrin. Dalam tubuh manusia, IGF-1 disintesis di hampir setiap jaringan, paling utama diproduksi oleh sel-sel hati di bawah regulasi *growth hormone* (GH). Sel hepar adalah sumber utama sekresi IGF-1, dan menghasilkan 75% IGF-1 serum dan diangkut ke jaringan target lainnya (Yakar dan Adamo, 2012).

Sintesis dan pelepasan GH dari hipofisis dikendalikan oleh hormon hipotalamus *GH-releasing hormone* (GHRH) dan somatostatin, nantinya IGF-1 memberikan umpan balik negatif pada GHRH dan sekresi GH dan umpan balik positif pada pelepasan somatostatin (Roelfsema, 2001). *Growth hormone* bersirkulasi pada berbagai jaringan sasaran (terutama di hati) untuk merangsang produksi IGF-1 dengan mengaktifkan reseptor *growth hormone* (GHRs). Pada jaringan target lainnya IGF-1 dapat memberikan efek metabolik langsung salah satunya berupa proliferasi dan anti apoptosis, sedangkan pada jaringan hati, produksi IGF-1 di hati menyediakan sumber utama IGF-1 darah (Renes et al., 2019)

Insulin like growth factor-1 bersirkulasi dalam darah dengan konsentrasi yang relatif tinggi (150–400 ng/ mL), sekitar 97% IGF-1 terikat pada enam protein Insulin-Like Growth Factor-Binding (IGFBP-1 hingga IGFBP-6) dan hanya hanya 0,5-1% dari total kumpulan IGF-1 dalam bentuk fraksi bebas bioaktif. Sebagian besar IGF-1 dalam sirkulasi terikat dengan kompleks 150-kD dari IGF-1, IGFBP-3 dan *acid labile subunit* (ALS) yang sama-sama diproduksi dalam hati dan membentuk kompleks terner. Kompleks IGF terner ini merupakan bentuk penyimpanan IGF dalam darah dan memiliki waktu paruh beberapa jam. Pengikatan IGF-1 ke IGFBP membatasi bioaktivitas IGF-1, karena IGF-1 yang terikat tidak dapat mengaktifkan reseptor IGF-1, tetapi dapat aksi protease IGFBP (Roelfsema, 2001). IGFBP berperan sebagai protein transpor, memperpanjang waktu paruh IGF, mengatur pembersihan IGF,

menyediakan lokalisasi spesifik jaringan, dan secara langsung memodulasi aksi IGF. Enam protein pengikat IGF telah diidentifikasi (IGFBP-1- IGFBP-6) (Haywood et al., 2019). Skema sumbu GH-IGF-1 ditunjukkan pada Gambar 4.



Gambar 4. Skema Sumbu GH-IGF-1 (Renes et al., 2019)

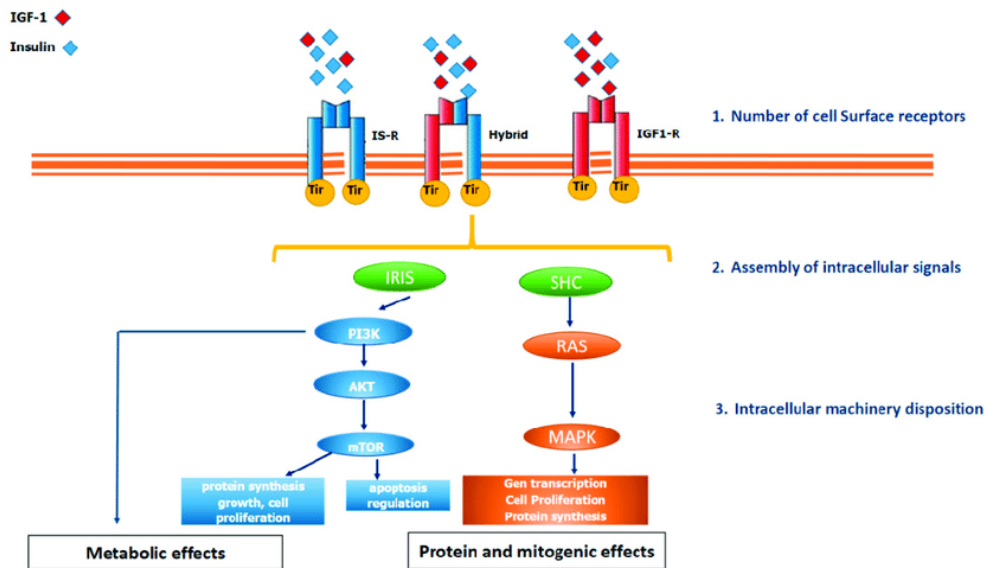
3. Reseptor IGF-1

Reseptor IGF-1 (IGF-1R) terdiri dari dua subunit alfa dan dua beta yang dihubungkan oleh ikatan disulfida. Subunit alfa memiliki *binding site* khusus untuk IGF-1 untuk dihubungkan dengan ikatan disulfida, sedangkan subunit beta memiliki domain ekstraseluler, tranmembran, dan intraseluler, terdapat tirosin kinase tempat terjadinya transduksi sinyal (Laron, 2001)

Reseptor *Insulin like growth factor-1* secara struktural menyerupai reseptor insulin (IR) dan keduanya berkerja pada reseptor tirosin kinase,

yang setelah diaktifkan, menimbulkan aktivasi protein intraseluler yang mengarah ke regulasi ekspresi gen, sintesis protein, proliferasi atau kematian sel, dan metabolisme glukosa dan lipid (Boucher et al., 2010). Secara keseluruhan, IR dan IGF-1R berbagi lebih dari 50% urutan homologi dan 80% homologi dalam domain kinase intraseluler. Baik insulin dan IGF-1 mampu mengikat dan mengaktifkan reseptor satu sama lain dan menciptakan reseptor hybrid (Cai et al., 2017).

Ketika IGF-1 dan insulin berinteraksi dengan IR, IGF-1R, dan reseptor hibrida, setelah ligan mengikat, reseptor merangsang fosforilasi residu tirosin, yang kemudian menginduksi fosforilasi Substrat Reseptor Insulin (IRS) dan *src homology domain protein* (Shc), yang masing-masingnya mengikat protein untuk mengaktifkan jalur fosfatidilinositol 3-kinase (PI3K-Akt) dan mitogen-activated protein kinase (MAPK). Jalur PI3K-Akt sebagian besar terlibat dalam tindakan metabolisme (penyerapan glukosa, sensitivitas insulin) dan proliferasi sel, sedangkan jalur Ras/MAPK, terutama terlibat dalam efek mitogenik (proliferasi, pertumbuhan) (Gambar 5) (Biagetti & Sim, 2021).



Gambar 5. Mekanisme IR, IGF-1R, dan Reseptor hybrid dalam memainkan peran pada metabolik dan efek mitogenik (Biagetti & Sim, 2021)

4. IGF-1 dalam Metabolisme Glukosa dan Lipid

Insulin merupakan pengatur utama dalam metabolisme glukosa. Begitu juga halnya dengan IGF yang mempunyai kemiripan struktur dan fungsi seperti insulin, IGF diketahui dapat berperan dalam mempertahankan homeostasis glukosa. Penelitian sebelumnya telah menemukan bahwa IGF-1 dapat meningkatkan pengambilan glukosa di jaringan perifer, walaupun hanya dapat berkerja 4-7% dari insulin, dapat menekan produksi gula hepatic, serta berkolerasi positif secara signifikan terhadap sensitivitas insulin dan konsentrasi IGF-1 endogen pada pasien dengan intoleransi glukosa. Selain itu, pemberian IGF-1 eksogen telah terbukti dapat mengurangi kadar glukosa serum pada individu sehat dan pasien dengan berbagai keadaan intoleransi glukosa (Kim & Lee, 2015 dan Rajpathak, et al., 2014).

IGF juga diketahui dapat mempengaruhi metabolisme lipid. Pada adiposit dewasa tidak terdapatnya IGF-1R, tetapi pada preadiposit terdapat IGF-1R yang dapat diekspresikan dalam jumlah banyak sehingga IGF-1 dapat merangsang diferensiasi preadiposit. Penelitian sebelumnya menyatakan bahwa IGF-1 memiliki efek seperti insulin yang dapat menyerap asam lemak bebas menjadi adiposit, hepatosit, dan merangsang lipogenesis. Penelitian pada manusia juga telah dilakukan dan diketahui bahwa pemberian IGF-1 secara eksogen dapat menurunkan asam lemak bebas (Kim & Lee, 2015).

5. IGF-1 pada DMT2

Studi literatur menunjukkan temuan yang tidak konsisten mengenai kadar serum IGF-1 pada pasien DMT2. Di satu sisi, beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa kadar IGF-1 dalam sirkulasi lebih rendah terlibat dalam perkembangan intoleransi glukosa, DMT2, komplikasi DMT2, resistensi insulin, dan obesitas (Aleidi et al., 2019)

Mekanisme fisiologis di balik penurunan kadar IGF-1 pada DMT2 belum sepenuhnya dipahami. Ada bukti bahwa IGF-1 melindungi terhadap peradangan sistemik, disfungsi sel, resistensi insulin, produksi asam lemak bebas dan hipertensi (Rajpathak et al., 2014 dan Ezzat et al., 2008). Oleh karena itu, IGF-1 yang rendah akan dikaitkan dengan DMT2 dan sindrom metabolik. Selain itu, penelitian *in vitro* telah menunjukkan bahwa insulin memodulasi aksi biologis GH mengatur biosintesis GHRs. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan sekresi insulin atau resistensi insulin dapat

menghambat ekspresi GHRs dan menyebabkan resistensi GH, dan dengan demikian penurunan produksi IGF-1 hati, sebagian besar IGF-1 yang bersirkulasi dalam darah berasal dari produksi hati. Selain itu, penurunan IGF-1 dalam kasus resistensi insulin mungkin disebabkan oleh penurunan sekresi GH sekunder terhadap glukosa yang tinggi dan FFA yang bersirkulasi tinggi (Pardina et al., 2010 dan Oh et al., 2012).

Banyak penelitian menunjukkan bahwa diabetes disertai dengan penurunan kadar IGF-1, tetapi yang lain menunjukkan hasil yang berbeda, kadar IGF-1 tidak menunjukkan perubahan, atau meningkat. Alasan untuk berbagai hasil ini juga diakibatkan adanya variasi terkait usia dengan kadar IGF-1. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa pasien diabetes memiliki kadar IGF-1 yang jauh lebih rendah daripada subjek normal. Kadar IGF-1, rata-rata, 40-50% lebih rendah pada pasien diabetes dibandingkan pada subyek normal setelah koreksi usia, penurunan yang sama juga terjadi pada pasien setelah puasa selama 3 hari (Lim et al., 2007). Amiel et al. (1984) dalam hasil penelitiannya menunjukkan bahwa kadar IGF-1 yang secara signifikan lebih tinggi pada pasien yang menerima infus insulin subkutan kronis dibandingkan mereka yang menerima terapi konvensional, menunjukkan bahwa terapi insulin yang cukup dapat menjamin produksi IGF-1 (Amiel et al., 1984).

Penjelasan lebih lanjut mungkin berhubungan dengan kronologi perkembangan DM2. Kenaikan awal kadar insulin yang diamati pada pasien dengan pradiabetes, ada gejala awal yang menyertai kenaikan

kompensasi tingkat IGF-1 yang kemudian menurun seiring dengan berkurangnya sensitivitas insulin hati, akhirnya mengakibatkan defisiensi IGF-1 relatif pada pasien DMT2 (Ezzat et al., 2008).

Berdasarkan hasil penelitian Suda et al. kadar IGF-1 serum secara signifikan menurun pada pasien rawat inap dengan DMT2 yang tidak terkontrol, hal tersebut menunjukkan bahwa penurunan kadar IGF-1 disebabkan oleh buruknya kontrol diabetes (Suda et al., 2016). Diabetes tipe 2 yang tidak terkontrol dengan baik dikaitkan dengan peningkatan glikasi IGFBP-3, yang meningkatkan afinitas terhadap IGF-1, dan sialilasi untuk menurunkan afinitas IGF-1 (Lewitt et al., 2014).

IGFBPs mungkin juga memiliki peran dalam metabolisme glukosa. Secara khusus, IGFBP-1 dapat mengatur kadar glukosa secara akut melalui efeknya pada IGF-1 bebas. Insulin menekan transkripsi gen IGFBP-1 dan perubahan konsentrasi insulin berkorelasi dengan perubahan yang relatif akut pada kadar IGFBP-1 yang bersirkulasi. IGFBP-3, IGFBP yang paling melimpah dalam sirkulasi, mungkin berperan dalam regulasi glukosa, dan efek metaboliknya sebagian besar berlawanan dengan efek IGF-1. IGFBP-3 menghambat aktivitas biologis IGF-1 dengan menyerap IGF-1 ke dalam reservoir yang bersirkulasi, sehingga mengurangi kadar IGF-1 bebas dalam sirkulasi dan meningkatkan risiko diabetes. Telah dilaporkan bahwa IGFBP-3 berikatan dengan reseptor nuklir, RXR- γ , yang berinteraksi dengan protein nuklear reseptor γ yang diaktifkan proliferasi

peroksisom yang terlibat dalam regulasi metabolisme glukosa dan lipid (Kim & Lee, 2015).

Studi tambahan menemukan bahwa eliminasi ekspresi gen IGF-1 hati menghasilkan peningkatan tiga kali lipat kompensasi dalam sekresi GH. Penurunan IGF-1 serum dan peningkatan sekresi GH menyebabkan peningkatan resistensi insulin tetapi juga mengembangkan intoleransi glukosa. Menariknya, intoleransi glukosa dapat ditingkatkan ketika IGF-1 diberikan secara sistemik. Respon ini terutama disebabkan oleh hipersekreksi GH, karena ekspresi antagonis GH menghasilkan peningkatan homeostasis glukosa. Selain itu, pemberian IGF-1 dengan adanya antagonis ini menghasilkan peningkatan lebih lanjut dalam sensitivitas insulin; menunjukkan bahwa, pada konsentrasi tinggi, IGF-1 memiliki efek yang tidak hanya dimediasi dengan menekan efek GH pada sensitivitas insulin hati (Aguirre et al., 2016)

Di sisi lain, penelitian prospektif besar telah menunjukkan bahwa tidak hanya rendah, tetapi juga tingkat IGF-1 yang tinggi dikaitkan dengan resistensi insulin dan diabetes. Tidak ada penjelasan yang jelas untuk hubungan tingkat IGF-1 yang tinggi dengan peningkatan risiko diabetes. Penjelasan yang mungkin mungkin dikaitkan dengan efek GH pada metabolisme glukosa dan resistensi insulin. GH telah ditetapkan sebagai salah satu hormon pengatur kontra yang memusuhi efek hati dan perifer insulin pada metabolisme glukosa. Oleh karena itu, GH memiliki efek diabetogenik dan hal ini didukung oleh tingginya prevalensi diabetes pada

pasien dengan akromegali yang memiliki kadar GH dan IGF-1 yang tinggi (Aleidi et al., 2019).

Peningkatan insulin menyebabkan peningkatan IGF-1 serum bebas, seiring dengan berlanjutnya resistensi terhadap insulin, hati menjadi tidak sensitif terhadap insulin-mediated dan terjadi penekanan IGFBP-1. IGFBP-3 mengalami peningkatan proteolisis pada pasien diabetes yang menghasilkan peningkatan tiba-tiba konsentrasi IGF-1 bebas (Aguirre et al., 2016).

Kadar IGF-1 lebih tinggi pada kelompok umur 35-50 tahun jika dibandingkan dengan kelompok umur 51-65 tahun dengan perbedaan yang signifikan pada pasien DMT2 (Angela et al., 2021). Hal tersebut didukung dengan adanya kejadian osteoporosis pada usia tua yang dapat menurunkan kadar IGF-1. Peningkatan kadar IGF-1 juga dikaitkan setelah kontrol glikemik dengan terapi insulin pada DMT2 (Lim et al., 2007).

6. Faktor-Faktor yang Mempengaruhi IGF-1

Faktor-faktor yang diduga menyebabkan variasi kadar GH dan IGF-1 dalam sirkulasi yaitu susunan genetik individu, waktu, usia, jenis kelamin, status olahraga, tingkat stres, tingkat nutrisi, indeks massa tubuh (IMT) status penyakit, ras, status estrogen, dan asupan xenobiotik (Scarth, 2006).

Menurut Tingkat serum IGF-1 secara signifikan dipengaruhi oleh usia, IMT dan wilayah geografis. Kadar IGF-1 serum pada orang dewasa secara bertahap menurun seiring bertambahnya usia dari 18 hingga 70 tahun pada peserta pria dan wanita. Meskipun penurunan tingkat IGF-1

lebih menonjol pada wanita daripada pria, tidak ada perbedaan signifikan yang diamati antara kedua jenis kelamin, Kadar IGF-1 serum rata-rata adalah 374,1 ng/mL pada usia 18 tahun. Kadar IGF-1 serum menurun menjadi 180,1 ng/mL pada usia 35-39 dan selanjutnya menurun menjadi 92,7 ng/mL pada usia lebih dari 70 tahun (Zhu et al., 2017).

Menurut (Soliman et al., 2015) banyak faktor yang berkontribusi terhadap penurunan sintesis IGF-1 ini termasuk:

- a. Defisiensi GH, disfungsi neurosekresi GH dan resistensi parsial terhadap GH (siderosis hati dan tulang), dan/atau resistensi IGF-1
- b. Keterlambatan dan/atau kegagalan pubertas karena hipogonadisme dengan kurangnya aksi stimulasi steroid seks pada pelepasan GH dan pelepasan IGF-1 oleh hipofisis dan keterlambatan pertumbuhan pubertas
- c. Gizi kurang akibat hipermetabolisme dengan derajat defisiensi kalori (defisiensi makronutrien) atau defisiensi mikronutrien (vitamin D, seng) dapat mengganggu sintesis IGF-1

Peningkatan sekresi IGF-1 harus ditujukan untuk meningkatkan pertumbuhan linier dan akresi mineral tulang pada pasien thalassemia melalui koreksi anemia yang memadai dan khelasi yang tepat, suplementasi nutrisi (peningkatan asupan kalori), koreksi defisiensi vitamin D dan seng, induksi pubertas dan koreksi hipogonadisme dan hipotiroidisme pada waktu yang tepat dan mengobati defisiensi GH

(Soliman et al., 2015). Kadar IGF-1 dalam serum sangat dipengaruhi oleh penambahan usia. Berikut rata rata kadar IGF-1 dalam serum (Tabel 4).

7. Mekanisme Hubungan antara IGF-1 dan HbA1c

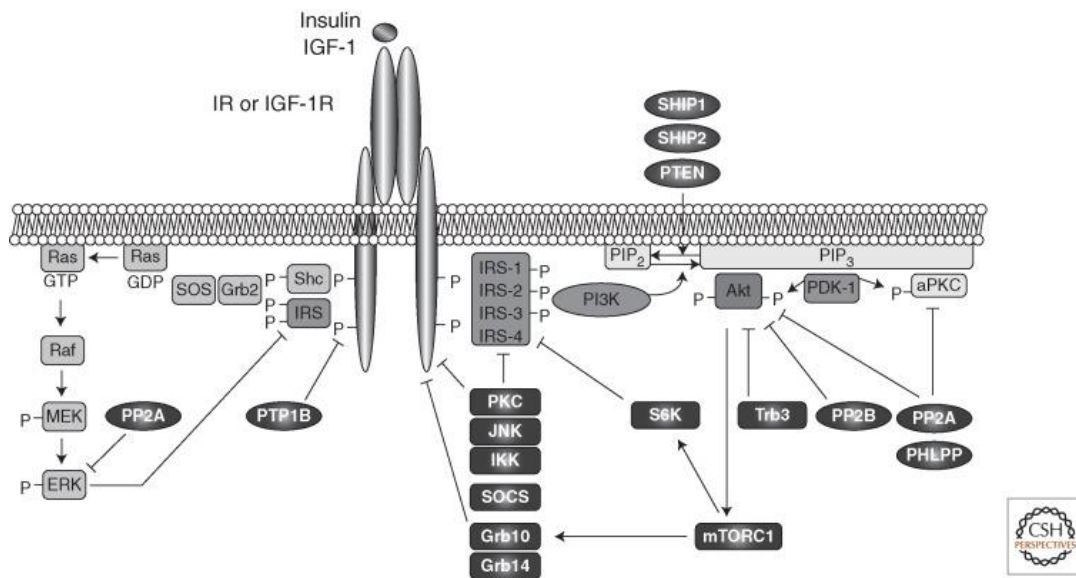
Insulin like growth factor secara fisiologis setelah berikatan dengan reseptornya IGF-1R akan mengaktifkan aktivitas tirosin kinase intrinsic, yang kemudian memfosforilasi protein substrat, termasuk anggota keluarga IRS seperti IRS1 dan SHC pada residu tirosin selektif, yang masing-masingnya mengikat protein untuk mengaktifkan jalur PI3K-Akt dan MAPK. Jalur PI3K-Akt yang berperan penting dalam tindakan metabolik serta proliferasi sel (Biagetti & Sim, 2021).

Penyebab resistensi insulin sangat banyak dan mekanismenya multifaktorial. Dalam kasus yang jarang terjadi, penyebabnya adalah genetik, tetapi pada sebagian besar lainnya, resistensi insulin dipicu oleh gangguan seluler, seperti lipotoksisitas, peradangan, hiperglikemia, disfungsi mitokondria, dan *Endoplasmic reticulum stress*, yang menyebabkan deregulasi gen dan modifikasi protein penghambat, yang mengakibatkan gangguan insulin dan aksi IGF-1 (Boucher et al., 2014).

Hiperglikemia yang diinduksi oleh penurunan transpor glukosa pada otot dapat merusak aksi insulin adiposa dan hati dan menginduksi resistensi insulin melalui beberapa jalur, yang semuanya diyakini terkait dengan kejadian stres oksidatif. Produk akhir AGEs menghambat pensinyalan insulin dengan meningkatkan fosforilasi, penghambat molekul pensinyalan insulin. Hiperglikemia juga meningkatkan fluks melalui jalur poliol, yang

menyebabkan aktivasi c-Jun N-terminal kinases (JNK) dan meningkatkan jalur heksosamin-biosintetik. Ini telah terbukti meningkatkan resistensi insulin pada jaringan adiposa, otot rangka, hati, dan pankreas sebagian oleh O -GlcNAcylation dari protein IRS. Hiperglikemia juga meningkatkan sintesis molekul diacylglycerol (DAG) yang merupakan kofaktor penting pada aktivasi PKC dan menyebabkan resistensi insulin dengan membentuk kompleks multimolekul, termasuk reseptor AGE/IRS-1/Src, sehingga mengaktifkan PKC- α dan meningkatkan aktivasi Ser/Thr kinase yang dapat menghambat fosforilasi pada molekul pensinyalan insulin (Boucher et al., 2014).

Sehingga, kondisi stres oksidatif yang diinduksi hiperglikemia pada diabetes melitus tersebut dapat menghambat pensinyalan insulin/IGF-1 dengan menginduksi fosforilasi serin/treonin penghambat dari protein IR/IGFR dan IRS yang diperlukan untuk aktivasi PI3K-Akt (Boucher et al., 2016). (Gambar 7). Pada akhirnya dapat menyebabkan penghambatan jalur PI3K-Akt yang sebagian besar berefek dalam metabolisme insulin, mengatur transportasi glukosa, sintesis lipid, glukoneogenesis, dan sintesis glikogen, sehingga dapat menyebabkan kadar gula darah meningkat, peningkatan HbA1c dan penurunan aktivasi IGF-1.



Gambar 6. Modulator Negatif Persinyalan IGF-1 dan Insulin dipicu oleh gangguan seluler, seperti lipotoksisitas, peradangan, hiperglikemia, disfungsi mitokondria, dan *Endoplasmic reticulum stress* (Boucher et al.. 2014).

8. Penelitian Terkait Hubungan HbA1c dan IGF-1

Penelitian yang dilakukan oleh Suda et al (2016) menunjukkan tidak adanya korelasi antara HbA1c dengan kadar IGF-1 serum pada 315 pasien rawat inap DMT2 dengan rentang umur 52-70 tahun di negara Jepang. Tetapi ada kecenderungan korelasi negatif, yaitu SD IGF-1 secara signifikan lebih rendah pada pasien dengan HbA1c $\geq 12\%$ dibandingkan dengan HbA1c $< 12\%$ (Suda et al., 2016).

Aleidi et al. (2019) pada penelitiannya juga menunjukkan bahwa DMT2 berhubungan dengan rendahnya kadar IGF-1. Hasil analisis korelasi antara kadar IGF-1 dengan usia, lama menderita DM, IMT, HbA1c dan FGP yang dievaluasi pada kelompok pasien DMT2 menunjukkan korelasi negatif

yang tidak signifikan antara kadar serum IGF-1 dengan semua variabel tersebut.

Beda halnya dengan Kim et al. (2021) dengan tujuan penelitian menganalisis hubungan IGF-1 serum dengan kadar IGFBP-3 total dan toleransi glukosa pada anak-anak dan remaja Korea yang menjalani TTGO. Hasil yang diperoleh yaitu kadar serum IGF-1 dan IGFBP-3 berkorelasi dengan usia, HbA1c, C-peptida, insulin, dan HOMA-IR pada kelompok toleransi glukosa normal. Namun, hubungan ini berubah pada pasien dengan intoleransi glukosa, terutama pada mereka dengan DM. Pada kelompok DM, kadar serum IGF-1 dan total IGFBP-3 berkorelasi positif dengan kadar glukosa plasma puasa dan HbA1c, pada anak-anak dan remaja kadar IGF-1 kian meningkat bersamaan dengan kenaikan HbA1c, hal tersebut juga dapat dipengaruhi oleh umur dan lama menderita DM.

Hasil lain juga menunjukkan hubungan korelasi negatif antara IGF-1 dan HbA1c pada subjek diabetes melitus tipe 1 (DMT1). Penelitian Botros et al. (2020) dengan tujuan penelitian untuk mengevaluasi pengaruh kontrol glikemik pada IGF1 dan pertumbuhan, yang diwakili oleh tinggi dan berat badan persentil untuk usia dalam sampel pra-pubertas anak-anak yang didiagnosis dengan DMT1. Hasil yang diperoleh yaitu kontrol glikemik yang diuji oleh HbA1c adalah indikator penting dari pertumbuhan linier pada pra-pubertas anak-anak. Persentil tinggi dan berat badan ditemukan lebih rendah pada pasien diabetes tipe 1 jika dibandingkan dengan kontrol sehat, tingkat serum IGF1 juga ditemukan jauh lebih rendah pada pasien dengan

T1DM dibandingkan kontrol, dan serum IGF-1 juga mengungkapkan korelasi negatif yang signifikan dengan HbA1c. (Botros et al, 2020).

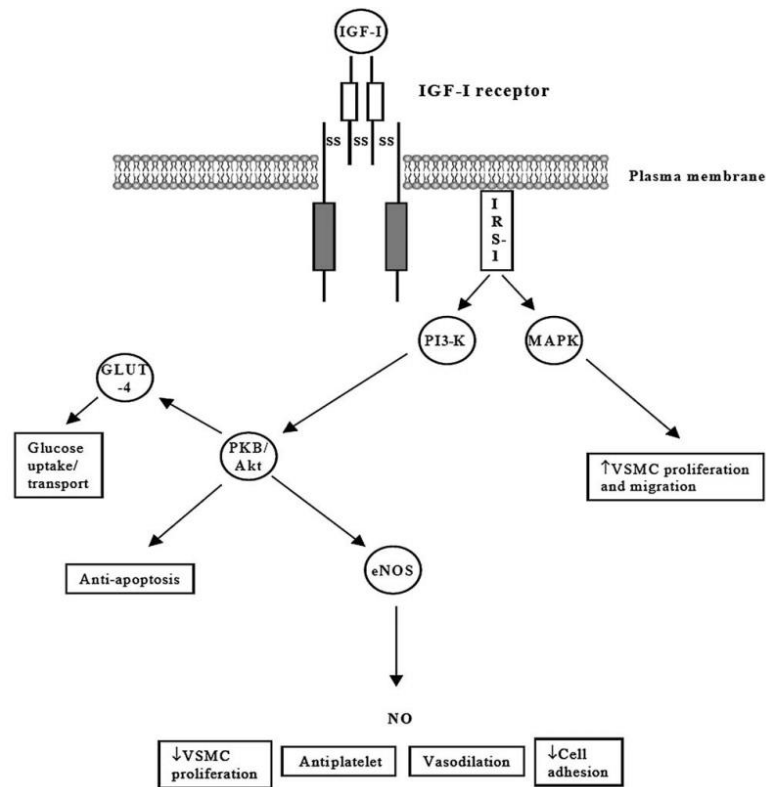
9. IGF-1 dan Disfungsi Endotel

Sel endotel vaskular mengekspresikan IGF1R dan dengan demikian endotelium adalah organ target IGF-1. Potensi efek IGF-1 pada endotelium telah diselidiki secara ekstensif, namun beberapa temuan ini bertentangan, sehingga peran pasti IGF-1 dalam regulasi fungsi endotel masih sulit dipahami (Higashi et. al., 2019). *Insulin like growth factor-1* mempengaruhi fungsi vaskular dan aterosklerosis dalam banyak cara, termasuk tindakan anti-inflamasi dan anti-apoptosis dan stimulasi angiogenesis. Dalam kondisi normal tingkatan fisiologis IGF-1 dan GH dapat meningkatkan ekspresi *Endothelial Nitric Oxide Synthase* (eNOS) melalui induksi pensinyalan phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-Akt yang meningkatkan produksi NO (Oksida Nitrat) dan menghambat produksi ROS, sehingga mengurangi tonus pembuluh darah dan membatasi stres oksidatif dan kerusakan lainnya. Kadar fisiologis GH juga mengurangi inflamasi vaskular melalui penekanan rekrutmen dan aktivasi makrofag yang bersirkulasi ke dinding pembuluh darah (Higashi et. al., 2019).

Nitrit oksida bereaksi dengan ROS, khususnya superoksida, membentuk peroksinitrit, yang sangat reaktif dan berpotensi sangat merusak. Kemampuan peroksinitrit terhadap residu tirosin protein nitrat dapat mengubah beberapa jalur seluler yang melibatkan fosforilasi tirosin, seperti protein kinase C, Akt, MAP kinase, *nuclear factor kappa-B* (NF-kB),

serta pensinyalan sebagai respons terhadap IGF-1/insulin dan sistem simpatoadrenergik. Dengan demikian, peningkatan produksi ROS tidak hanya menyebabkan gangguan dalam vasodilatasi oleh dekomposisi NO, tetapi juga berpotensi menghambat beberapa jalur pensinyalan yang penting untuk mempertahankan atau fungsi endotel (Higashi et al., 2010).

Insulin like growth factor-1 dapat meningkatkan vasodilatasi dengan meningkatkan aktivitas eNOS di endotelium dan meningkatkan produksi oksida nitrat. Pada subjek manusia, kadar IGF-1 plasma yang rendah berhubungan dengan gangguan vasodilatasi yang bergantung pada endotel. Sebaliknya, juga ditunjukkan bahwa IGF1R menghambat aktivitas eNOS yang diinduksi insulin, dengan membentuk reseptor hibrida (yaitu satu kombinasi subunit alfa-beta IGF-1 yang dikomplekskan dengan satu kombinasi subunit alfa-beta insulin). Penurunan tingkat ekspresi IGF1R meningkatkan vasorelaksasi yang bergantung pada insulin; dan sebaliknya, overekspresi IGF1R menurunkan bioavailabilitas oksida nitrat dan sensitivitas insulin di endothelium (Gambar 6) (Imrie et al., 2012).



Gambar 7. Skema jalur pensinyalan IGF-1 (Ezzat et al., 2008).

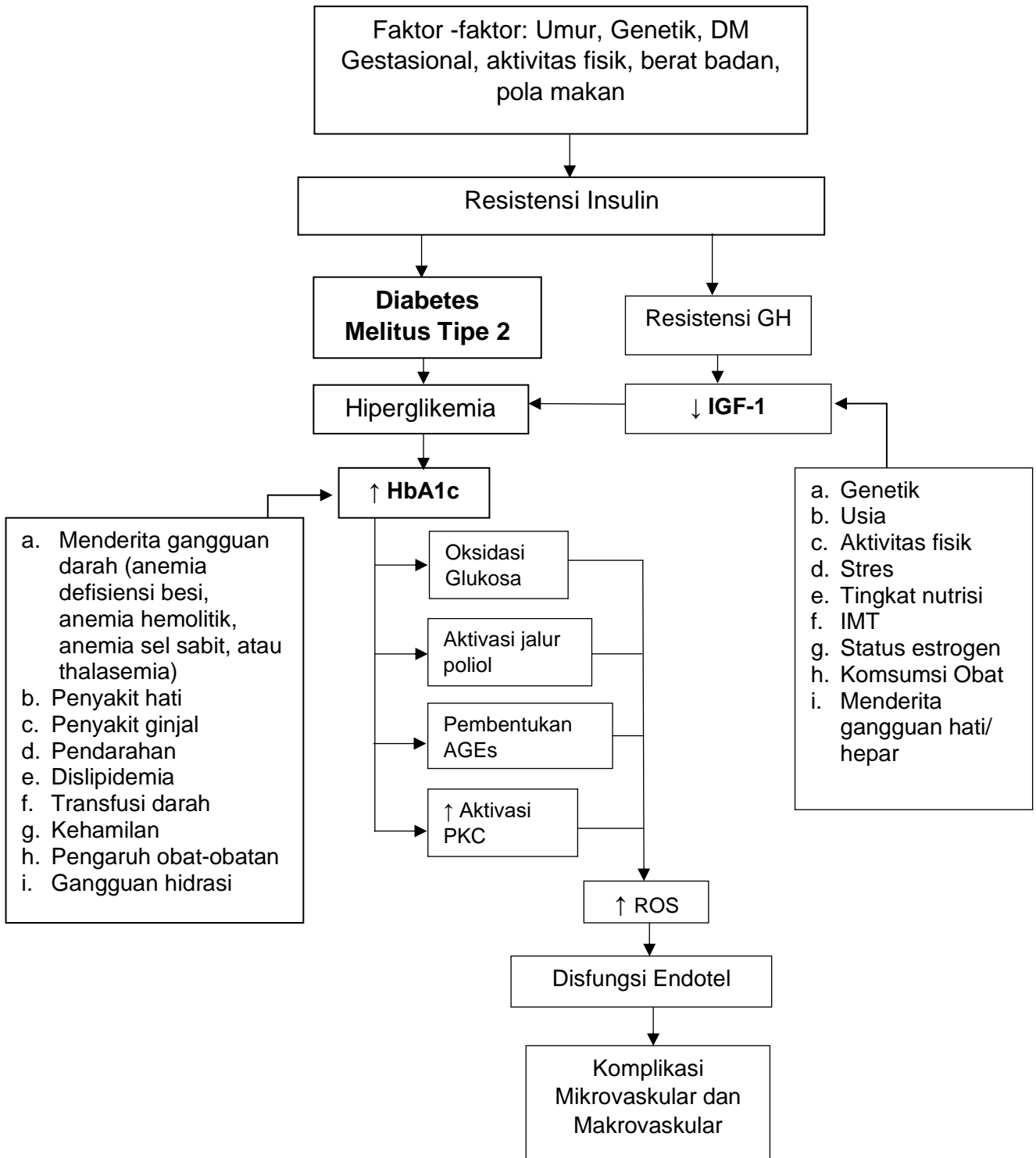
Bukti menunjukkan bahwa sistem IGF, melalui efek pada pertumbuhan sel, metabolisme dan kelangsungan hidup, memainkan peran patofisiologis dalam komplikasi kardiovaskular DM. Sumbu IGF-1 juga memainkan peran potensial dalam komplikasi terkait diabetes, dan kadar IGF-1 yang rendah berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes, termasuk neuropati diabetik, nefropati diabetik, dan retinopati diabetik (Liu et al., 2021).

Menurut Wasim *et al.* (2020) pasien penderita DMT2 dengan komplikasi mikrovaskular memiliki kadar IGF-1 yang lebih rendah dibandingkan dengan komplikasi makrovaskular. Hal tersebut juga didukung oleh beberapa penelitian sebelumnya yang mengatakan bahwa

IGF-1 yang rendah berkontribusi pada perkembangan komplikasi diabetes, termasuk neuropati diabetik, nefropati diabetik, dan retinopati diabetik (Thraillkill, 2000). Bukti ditinjau secara kritis juga oleh Janssen dan Lamberts (2000), yang menyimpulkan bahwa kadar IGF-1 yang rendah lebih mungkin meningkatkan risiko komplikasi termasuk retinopati. Mereka berhipotesis bahwa penurunan kadar IGF-1 secara terus-menerus dapat mengakibatkan kerusakan pada jaringan target (ginjal, mata, neuron) (Janssen dan Lamberts, 2000).

Insulin like growth factor-1 juga memiliki hubungan substansial dengan penyakit kardiovaskular (CVD), pengukuran kadar IGF pada pasien CVD dapat meningkatkan prognosis dan memprediksi hasil penyakit. Kadar IGF-1 yang menurun dikaitkan dengan infark miokard dan gagal jantung. Pengobatan dengan pemberian IGF-1 dapat menyebabkan peningkatan produksi oksida nitrat, yang dapat mengakibatkan penurunan resistensi vaskular sistemik (Biadgo et al., 2020).

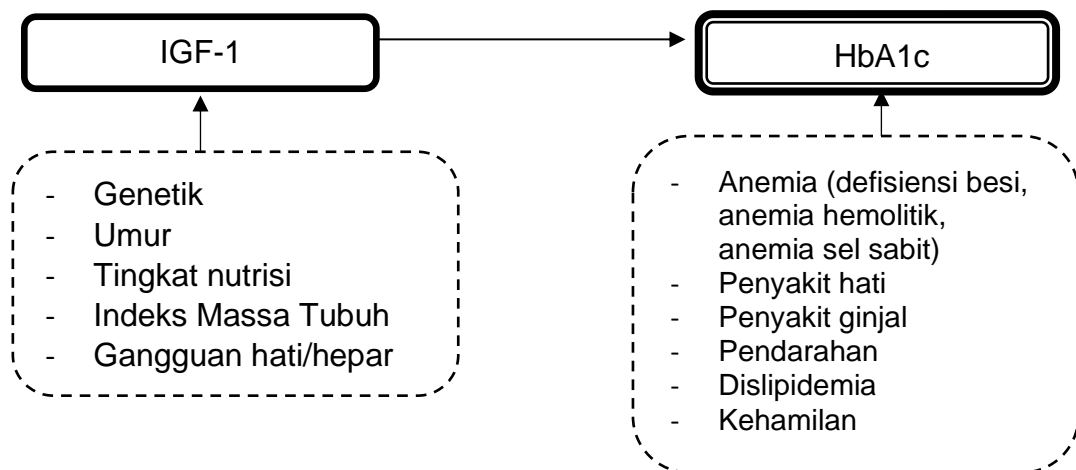
D. Kerangka Teori





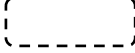
Keterangan:

- GH : *Growth Hormone*
AGEs : *Advanced Glycosilation End Products*
IGF-1 : *Insulin Like Growth Factor-1*
PKC : Protein Kinase C
JNK : c-Jun N-terminal kinases
ROS : *Reactive Oxygen Species*

E. Kerangka Konsep



Keterangan:

-  : Variabel Independen
 : Variabel Dependen
 : Variabel Perancu

F. Hipotesis

Bertitik tolak pada rumusan masalah yang dikemukakan maka diajukan hipotesis penelitian, yaitu: Semakin tinggi nilai HbA1c pada subjek DMT2 semakin rendah kadar IGF-1 serum.