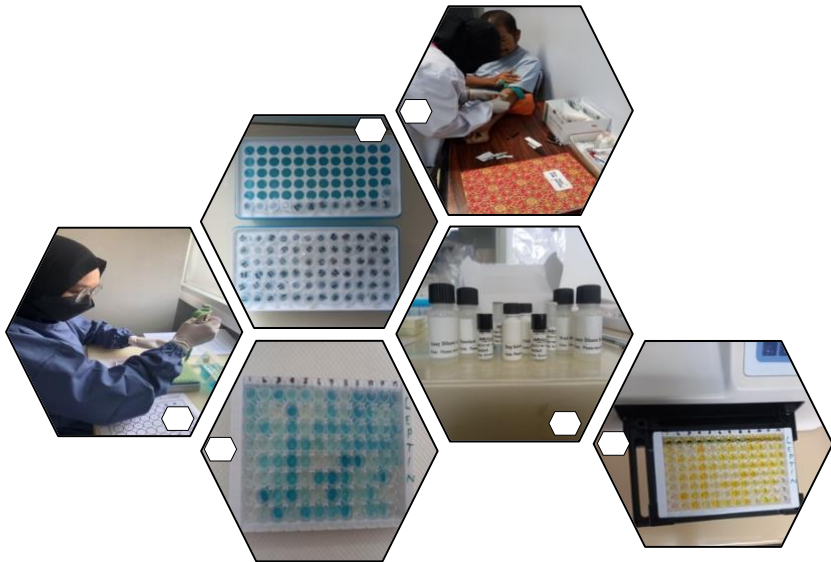


**TESIS**

**ANALISIS *ADVANCED GLICATED END PRODUCTS* (AGEs) DENGAN  
LEPTIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

***ANALYSIS OF ADVANCED GLYCATED END PRODUCTS (AGEs) WITH  
LEPTIN SERUM IN SUBYEK WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS***



**RAHMAH APRIYANI RASYID  
P062221011**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2024**

-

**ANALISIS *ADVANCED GLYCATED END PRODUCTS* (AGEs) DENGAN  
LEPTIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

**RAHMAH APRIYANI RASYID  
P062221011**



**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCA SARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDIN  
MAKASSAR  
2024**

**ANALISIS *ADVANCED GLYCATED END PRODUCTS* (AGES) DENGAN  
LEPTIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Ilmu Biomedik

Disusun dan diajukan oleh

**RAHMAH APRIYANI RASYID**

**P062221011**

Kepada

**PROGRAM STUDI ILMU BIOMEDIK  
SEKOLAH PASCASARJANA  
UNIVERSITAS HASANUDDIN  
MAKASSAR  
2024**

# HALAMAN PENGESAHAN

TESIS

ANALISIS ADVANCED GLICATED END PRODUCTS DENGAN LEPTIN  
SERUM PADA SUBJEK DIABTES MELITUS TIPE 2

RAHMAH APRIYANI RASYID

P062221011

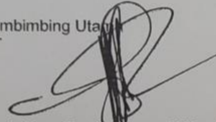
telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal dua belas  
Agustus 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Magister Ilmu Biomedik  
Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin  
Makassar

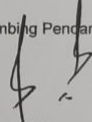
Mengesahkan:

Pembimbing Utama



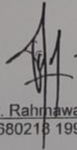
Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K)  
NIP. 19840714 201012 1 008

Pembimbing Pendamping,



Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK(K)  
NIP. 19790905 200604 2 001

Ketua Program Studi  
Biomedik,



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

Dekan Fakultas/Sekolah Pascasarjana  
Universitas Hasanuddin



Prof. dr. Budu, Ph.D., Sp.M(K), M.Med.Ed  
NIP. 49661231 199503 1 009

### PELIMPAHAN HAK CIPTA

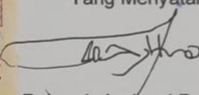
Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul "*Analisis Advanced Glicated end products* dengan Leptin Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2" adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK (K), sebagai Pembimbing Utama dan Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes, Sp.PK (K), sebagai Pembimbing Pendamping. 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. Sebagian dari isi tesis ini telah dipublikasikan di Jurnal Community Practitioner, Volume 21 Issue 07, DOI: 10.5281/zenodo.12705480 sebagai artikel dengan judul "*Analysis Of Advanced Glycation End Products and Body Mass Index with Leptin Serum in Type 2 Diabetes Mellitus*". Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

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

Makassar, 19 Agustus 2024

Yang Menyatakan,



  
Rahmah Annyani Rasyid

## PRAKATA

*Bismillahirrahmaanrahiimi*

Segala puji dan syukur bagi *Allah Subhanahu Wa Ta'ala*, kami memuji-Nya, meminta pertolongan-Nya, petunjuk-Nya dan meminta ampunan-Nya. Atas berkat rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis berhasil menyelesaikan tesis dengan judul "**ANALISIS ADVANCED GLICATED END PRODUCTS (AGES) DENGAN LEPTIN SERUM PADA SUBJEK DIABETES MELITUS TIPE 2**". Tesis ini disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister Biomedik.

Meskipun jauh dari sempurna, penulis telah menyelesaikan tesis ini dengan sebaik-baiknya. Oleh karena itu, penulis sangat mengharapkan berbagai saran dan kritik yang membangun dari pihak-pihak yang berkepentingan demi perbaikan penulisan selanjutnya. 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 Abd. Rasyid dan Ibunda Rusnah, 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 saudara-saudaraku Syahrul Ramadhan Rasyid, Nurannisa dan Rezki Mulyawan Rasyid yang senantiasa membantu penulis dalam perkuliahan, tanpa mereka penulis tidak yakin mampu dapat melewati pada tahap ini.

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

1. Yth. Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc selaku Rektor Universitas Hasanuddin Makassar dan Prof. Dr. Budu, M.Med.Ed, Sp.M(K), Ph.D selaku Dekan Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin serta Prof. dr. Rahmawati Minhajat, Ph.D, Sp.PD-KHOM., FINASIM selaku Ketua Prodi Ilmu Biomedik Sekolah Pasca Sarjana Universitas Hasanuddin.
2. Dr. dr. Liong Boy Kurniawan, M.Kes, Sp.PK(K) selaku ketua komisi penasihat yang bijaksana senantiasa memberikan motivasi, bimbingan, serta dukungan pada penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Dr. dr. Yuyun Widaningsih, M.Kes., Sp.PK(K) selaku anggota komisi penasihat yang senantiasa memberikan arahan, bimbingan, dan memotivasi serta memberi semangat penulis dalam menyelesaikan tesis ini
4. Tim Penguji : Dr. dr. Burhanuddin Bahar, MS; Dr. dr. Fabiola MS Adam, Sp.PD., K-EMD; dan Dr. dr. Nurahmi, M.Kes., Sp.PK(K) selaku penguji yang telah memberi kesediaan waktu, masukan, serta arahan sejak masa proposal, penyusunan hingga seminar penelitian.
5. Direktur dan staf-staf RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar, atas kerjasamanya serta bantuan fasilitas semasa pelaksanaan penelitian penulis.

6. Kepala Instalasi Laboratorium Penelitian (HUM-RC) dan Laboratorium Patologi Klinik RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo beserta stafnya yang telah memberikan izin serta bantuannya semasa pemeriksaan sampel untuk penelitian ini.
7. Direktur Poltekkes Manado Bapak Syamsu Alam, SKM, M.Epid dan Ketua Jurusan Muh. Ali Makaminan, S.Kep, Ns., M.Kes serta civitas akademik Poltekkes Manado yang telah memberikan dukungan dalam proses penyelesaian studi penulis.
8. Seluruh responden (pihak) yang telah bekerjasama dan memberikan dukungan materi maupun moral yang tidak dapat penulis tulis satu persatu.
9. Teman-teman seperjuangan Prodi Ilmu Biomedik Konsentrasi Kimia Klinik, khususnya kepada teman-teman angkatan 2022 Nurma Andi Malli, Vifriana, Nur Ismi, Natalia Ratu, Ulfa Irfani Thamrin, dan Mba Rani yang telah memberikan dukungan, dorongan, dan inspirasi yang kalian berikan telah menjadi penyejuk di tengah perjalanan yang panjang ini. Kita telah melewati berbagai rintangan bersama, dan kehadiran kalian telah membuat perjalanan ini menjadi lebih berarti. *Jazakumullah khairan* atas segala kebaikannya, semoga kelak kita bertemu kembali dalam keadaan sehat dengan kabar kesuksesan masing-masing.
10. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang telah memberikan dukungan yang sangat berarti kepada penulis.

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

*Wassalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh*

Makassar, Maret 2024

Penulis



**Rahmah Apriyani Rasyid**

## ABSTRAK

RAHMAH APRIYANI RASYID . **Analisis *Advanced Glycated End Products* dengan Leptin Serum pada Subjek Diabetes Melitus Tipe 2** (dibimbing oleh Liong Boy Kurniawan dan Yuyun Widaningsih)

Diabetes melitus tipe 2 (T2DM) adalah kondisi yang ditandai dengan hiperglikemia kronis, resistensi insulin, disertai dengan hiperlipidemia, stres oksidatif-karbonil, menyebabkan akumulasi *advanced glycated end products* (AGEs). Akumulasi AGEs pada pasien T2DM dianggap sebagai salah satu mekanisme patogen utama yang mengakibatkan kerusakan organ akhir. Pada pasien T2DM, leptin berkontribusi pada perkembangan resistensi insulin, obesitas dan peradangan. Penelitian ini bertujuan menyelidiki hubungan AGEs dengan leptin serum pada subjek T2DM. Metode yang digunakan adalah analitik observasional dengan desain *cross sectional*. Sampel sebanyak 69 subjek terdiri dari 26 laki-laki dan 43 perempuan. Pemeriksaan AGEs dan leptin menggunakan metode *sandwich Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Hasil penelitian menunjukkan korelasi negatif yang tidak signifikan antara AGEs dengan leptin pada subjek T2DM ( $r=-0,102$ ,  $p=0,404$ ) begitu pula korelasi pada kelompok laki-laki dan perempuan tidak ditemukan korelasi yang signifikan ( $r=-0,323$ ,  $p=0,107$  dan  $r=0,016$ ,  $p=0,920$ ) pada subjek T2DM. Namun ditemukan korelasi yang signifikan antara IMT dengan leptin serum pada subjek T2DM ( $r=0,492$ ,  $p=<0,001$ ) sama halnya dengan korelasi IMT dan leptin pada kelompok laki-laki dan perempuan ditemukan korelasi yang signifikan ( $r=0,512$ ,  $p=0,007$  dan  $r=0,533$ ,  $p=<0,001$ ). Kesimpulan dari penelitian ini mengindikasikan bahwa meskipun tidak ada hubungan yang signifikan antara AGEs dengan leptin serum pada subjek T2DM, IMT tetap menjadi faktor yang berkorelasi signifikan dengan konsentrasi leptin serum. Peningkatan konsentrasi leptin dapat dilihat sebagai faktor risiko potensial pada individu yang didiagnosis dengan T2DM yang memiliki IMT tinggi

Kata Kunci : Diabetes Melitus Tipe 2, AGEs, dan Leptin serum

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

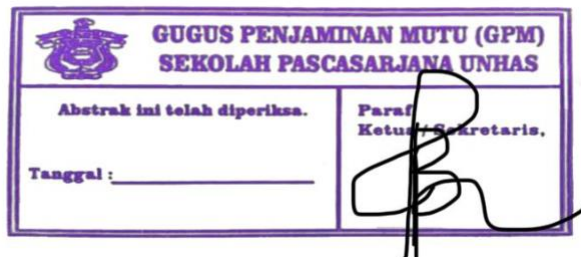


## ABSTRACT

RAHMAH APRIYANI RASYID. **Analysis of Advanced Glycated End Products with Serum Leptin in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects** (supervised by Liong Boy Kurniawan and Yuyun Widaningsih)

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic condition characterized by hyperglycemia and insulin resistance, accompanied by hyperlipidemia and oxidative-carbonyl stress, leading to the accumulation of advanced glycation end products (AGEs). The accumulation of AGEs in T2DM patients is considered to be one of the main pathogenic mechanisms resulting in end-organ damage. In T2DM patients, leptin contributes to the development of insulin resistance, obesity, and inflammation. This study aimed to investigate the relationship between AGEs and serum leptin in T2DM subjects. The method used was analytical observational with a cross-sectional design. The sample of 69 subjects consisted of 26 men and 43 women. AGEs and leptin were examined using the sandwich Enzyme -Linked Immunosorbent Assay (ELISA) method. The research results showed an insignificant negative correlation between AGEs and leptin in T2DM subjects ( $r=-0.102$ ,  $p=0.404$ ) as well as no significant correlation was found in the male and female groups ( $r=-0.323$ ,  $p=0.107$ , and  $r=0.016$ ,  $p=0.920$ ) in T2DM subjects. However, a significant correlation was found between BMI and serum leptin in T2DM subjects ( $r=0.492$ ,  $p<0.001$ ) as well as a significant correlation was found between BMI and leptin in male and female groups ( $r=0.512$ ,  $p=0.007$  and  $r=0.533$ ,  $p<0.001$ ). The conclusions of this study indicate that although there is no significant relationship between AGEs and serum leptin in T2DM subjects, BMI remains a significant limiting factor with serum leptin concentrations. Elevated leptin concentrations may be seen as a potential risk factor in individuals diagnosed with T2DM who have a high BMI

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, AGEs, and serum leptin



## DAFTAR ISI

	Halaman
SAMPUL.....	I
HALAMAN JUDUL.....	II
HALAMAN PENGAJUAN.....	III
HALAMAN PENGESAHAN.....	IV
PELIMPAHAN HAK CIPTA.....	V
PRAKATA.....	VI
ABSTRAK.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
DAFTAR ISI.....	X
DAFTAR GAMBAR.....	XII
DAFTAR TABEL.....	XIII
DAFTAR SINGKATAN.....	XIV
BAB I PENDAHULUAN.....	1
<b>1.1 Latar Belakang</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Rumusan Masalah</b> .....	<b>3</b>
<b>1.3 Tujuan Penelitian</b> .....	<b>4</b>
1.3.1 Tujuan Umum.....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
<b>1.4 Hipotesis Penelitian</b> .....	<b>4</b>
<b>1.5 Manfaat Penelitian</b> .....	<b>4</b>
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	5
<b>2.1 Diabetes Melitus</b> .....	<b>5</b>
2.1.1 Definisi.....	5
2.1.2 Klasifikasi diabetes melitus.....	6
<b>2.2 Diabetes Melitus Tipe 2</b> .....	<b>9</b>
2.2.1 Definisi.....	9
2.2.2 Patogenesis.....	9
2.2.3 Gejala.....	9
2.2.4 Faktor risiko.....	10
2.2.5 Diagnosis.....	10
2.2.6 Komplikasi.....	11
<b>2.3 Advanced Glicated End Products</b> .....	<b>12</b>
2.3.1 Definisi dan mekanisme fisiologis.....	12
2.3.2 Biokimia AGEs.....	14

2.3.3 Faktor yang mempengaruhi pembentukan AGEs .....	15
2.3.4 Hubungan <i>Advanced Glicated End Products</i> pada Diabetes Melitus tipe 2 .....	18
2.4 Leptin.....	19
2.4.1 Definisi .....	19
2.4.2 Reseptor dan Persinyalan Leptin.....	20
2.4.3 Mekanisme Leptin dan Glukosa .....	24
2.4.4 Hubungan Leptin dengan Diabetes Melitus tipe 2.....	25
2.5 Penelitian Terkait AGEs dan Leptin .....	26
2.6 Kerangka Teori.....	27
2.7 Kerangka Konsep.....	28
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>29</b>
3.1 Desain Penelitian .....	29
3.2 Waktu dan Tempat Penelitian .....	29
3.2.1 Waktu Penelitian .....	29
3.2.2 Tempat Penelitian.....	29
3.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	29
3.3.1 Populasi Penelitian .....	29
3.3.2 Sampel Penelitian .....	29
3.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	30
3.4.1 Kriteria Inklusi .....	30
3.4.2 Kriteria Eksklusi .....	30
3.5 Cara Kerja .....	30
3.6 Alur Penelitian .....	38
3.7 Izin Penelitian .....	39
3.8 Definisi Operasional dan Kriteria Obyektif.....	39
3.9 Metode Analisis.....	40
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....</b>	<b>41</b>
4.1 Hasil Penelitian.....	41
4.2 Pembahasan .....	53
<b>BAB V KESIMPULAN DAN SARAN .....</b>	<b>61</b>
5.1 Kesimpulan.....	61
5.2 Saran .....	61
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>62</b>

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 1 Jalur pembentukan AGEs .....	13
Gambar 2 Struktur kimia AGEs .....	15
Gambar 3 Leptin dan jalur JAK-STAT .....	22
Gambar 4 Leptin dan jalur PI3K .....	23
Gambar 5 Kerangka Teori.....	27
Gambar 6 Kerangka Konsep.....	28
Gambar 7 Skema Penelitian .....	38
Gambar 8 Scatterplot kadar AGEs dan kadar Leptin Keseluruhan Subjek Penelitian .....	45
Gambar 9 Scatterplot data kadar AGEs dan kadar Leptin Subjek Penelitian laki-laki.....	47
Gambar 10 Scatterplot data kadar AGEs dan kadar Leptin Subjek Perempuan .....	48
Gambar 11 Scatterplot data nilai IMT dan kadar Leptin Keseluruhan Subjek Penelitian .....	49
Gambar 12 Scatterplot data nilai IMT dan kadar Leptin Subjek Penelitian Laki-laki.....	50
Gambar 13 Scatterplot data nilai IMT dan kadar Leptin Subjek Penelitian Perempuan .....	52

## DAFTAR TABEL

Tabel 1 Kriteria diagnosis diabetes .....	5
Tabel 2 Keuntungan dan kerugian penegakan diagnosis berdasarkan kadar <i>cut-off</i> HbA1c $\geq 6,5$ %.....	6
Tabel 3 Distribusi Frekuensi Variabel Jenis Kelamin Subjek Penelitian .....	41
Tabel 4 Uji Normalitas Kadar AGEs, Kadar Leptin dan IMT pada Keseluruhan Subjek.....	42
Tabel 5 Uji Normalitas Kadar AGEs, Kadar Leptin dan IMT pada Subjek Laki- laki.....	42
Tabel 6 Uji Normalitas Kadar AGEs, Kadar Leptin dan IMT pada Subjek Perempuan .....	43
Tabel 7 Perbedaan Kadar AGEs pada Laki-laki dan perempuan .....	43
Tabel 8 Perbedaan Kadar Leptin pada Laki-laki dan perempuan.....	43
Tabel 9 Kadar AGEs pada subjek DM tipe 2 berdasarkan umur .....	44
Tabel 10 Kadar Leptin pada subjek DM tipe 2 berdasarkan umur .....	44
Tabel 11 Uji Korelasi Variabel Kadar AGEs dan kadar Leptin Keseluruhan Subjek Penelitian .....	45
Tabel 12 Uji Korelasi Variabel Kadar AGEs dan kadar Leptin Subjek Penelitian Laki-laki.....	46
Tabel 13 Uji Korelasi Variabel Kadar AGEs dan kadar Leptin Subjek Penelitian Perempuan.....	47
Tabel 14 Uji Korelasi Variabel Nilai IMT dan kadar Leptin Keseluruhan Subjek Penelitian .....	49
Tabel 15 Uji Korelasi Variabel Nilai IMT dan kadar Leptin Subjek Penelitian Laki-laki .....	50
Tabel 16 Uji Korelasi Variabel Nilai IMT dan kadar Leptin Subjek Penelitian Perempuan .....	51

## DAFTAR SINGKATAN

%	:	Satuan persentase HbA1c
AGEs	:	<i>Advanced glycation end products</i>
Akt	:	<i>Serine-Threonine Kinase</i>
ALE	:	<i>Advanced Lipoxidation End Products</i>
AMPK	:	Activated Protein Kinase
AS	:	Amerika Serikat
BBL	:	Berat badan lahir
BMI	:	Body Mass Indeks
CEL	:	<i>Carboxyethyl-lysine</i>
CML	:	<i>Carboxymethyl-lysine</i>
DC	:	<i>Denritik cell</i>
DKD	:	<i>Diabetic kidney disease</i>
DM	:	<i>Diabetes melitus</i>
DM tipe 2	:	<i>Diabetes melitus tipe 2</i>
DOLD	:	<i>3-deoxyglucosone lysine dimer</i>
DR	:	<i>Diabetic retinopathy</i>
EDTA	:	Ethylen Diamine Tetra Acetic Acid
eGFR	:	<i>Estimated glomerular filtration rate</i>
ELISA	:	<i>Enzyme Linked Immunosorbent Assay</i>
ERKs	:	Extracellular sinyal regulated kinases
FPG	:	<i>Fasting plasma glucose</i>
FPL	:	Lipodistrofi parsial familia
GAD65	:	Dekarboksilase asam glutamat
GO	:	<i>Glyoxal</i>
GOLD	:	<i>Glikosal-lisin</i>
HbA1c	:	Hemoglobin glycated
HDL	:	High Density Lipoprotein
HIF-1a	:	Hypoxia Inducible Factor 1 alpha
ICAs	:	Islet cell autoantibodies
IDDM	:	<i>Insulin-dependent diabetes mellitus</i>
IDF	:	<i>Intenational Diabetes Federation</i>
IL	:	Interleukin
IMT	:	Indeks Massa Tubuh
IR	:	Insulin-resistant
IRS	:	Substrat reseptor insulin
Jak	:	Janus kinase
JAK-STAT	:	Jalur janus kinase
Kg	:	Kilogram
LIF	:	Faktor penghambat leukosit
MAPKs	:	Mitogen-activated protein kinases
mg/dL	:	Milligram per desiliter
MGH1	:	<i>Methylglyoxal derived hydroimidazolone</i>
mmHg	:	Milimeter air raksa

mmol/L	:	Milimol per desiliter
MO	:	<i>Methylglyoxal</i>
MOLD	:	<i>Methylglyoxal-lysine dimer</i>
MR	:	Maillard reaction
NF-kB	:	Nuclear factor kappa B
NIDDM	:	<i>Noninsulin-dependent diabetes mellitus</i>
NK	:	Natural killer
NO	:	Nitrat oksida
Nox-1	:	NADPH-oksidadase 1
NPDR	:	<i>Non-proliferasif Diabetic retinopathy</i>
ObR	:	Reseptor leptin
OS	:	<i>Oxidative stress</i>
OX	:	<i>Oxidative damage</i>
PCOS	:	Sindrom polikistik ovarium
PDR	:	<i>Proliferative diabetic retinopathy</i>
PI3K	:	Phosphatidylinositol-3 kinase
PIP2	:	PtdIns4,5-difosfat
PKC	:	Protein Kinase C
PVAT	:	<i>Perivascular adipose tissue</i>
RAGE	:	<i>Reseptor advanced glycation end product</i>
RISKESDAS	:	Riset Kesehatan Dasar
ROS	:	Reactive oxygen species
SOCS-3	:	Sitokin -3
sRAGE	:	Soluble form RAGE
SSP	:	Sistem saraf pusat
STAT3 transcription 3	:	Signal transducer and activator of
TB	:	Tuberculosis
TGF- $\alpha$	:	Transforming growth factor alfa
TTGO	:	Tes toleransi glukosa oral
uDM	:	<i>Uncontrolled insulin-deficient diabetes</i>
VAT	:	<i>Omental-visceral adipose tissue</i>
WAT	:	<i>White adipose tissue</i>
WHO	:	<i>World Health Organization</i>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Diabetes melitus (DM) diungkapkan telah menjadi epidemi yang meningkat pada abad ke 21 (Glovaci et al., 2019). Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronis yang umum dan lazim di seluruh dunia (Nowotny et al., 2015). *World Health Organization* (WHO) menyatakan bahwa DM adalah kondisi ketika tubuh tidak dapat menggunakan insulin yang dihasilkan pankreas atau ketika pankreas tidak menghasilkan jumlah insulin yang cukup pada manusia yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa darah yang dapat menyebabkan komplikasi termasuk pembuluh darah, mata, ginjal, jantung, dan saraf, serta konsekuensi kronis (WHO, 2022). Peningkatan glukosa darah menjadi landasan pengelompokan jenis DM. Klasifikasi DM memiliki urgensi yang penting untuk menentukan terapi, saat ini DM dapat diklasifikasikan berdasarkan etiologinya. Salah satunya DM tipe 2 yang merupakan kondisi yang ditandai dengan gangguan metabolisme multifaktorial yang diklasifikasikan secara luas berdasarkan kriteria diagnostik, yaitu hiperglikemia, resistensi insulin (IR), defisiensi insulin dan stres oksidatif yang meningkat secara kronis (Santoleri & Titchenell, 2019). Sekitar 50% dari 4,9 juta kematian akibat DM disebabkan oleh komplikasi kardiovaskular (IDF, Morris, 2014). Jumlah orang dewasa yang menderita DM pada tahun 2024, diprediksi 693 juta orang. Diagnosis dini DM sangat penting untuk mencegah komplikasi, namun demikian prevalensi DM tipe 2 yang tinggi, morbiditas dan mortalitasnya, sebagian besar disebabkan oleh fakta bahwa kebanyakan individu hanya mengetahui penyakit ini saat gejalanya mulai muncul (Cho et al., 2018).

Organisasi *International Diabetes Federation* (IDF) memprediksikan pada tahun 2019 terdapat 463 juta orang di seluruh dunia yang menderita diabetes pada kelompok usia 20-79 tahun atau 9,3% dari semua penduduk pada usia tersebut. Asia Tenggara menempati peringkat ke 3 dengan 11,3% penderita diabetes. Indonesia menempati peringkat ke 7 dari 10 dalam hal jumlah penderita DM terbanyak, sekitar 10,7 juta orang penderita DM. Diabetes melitus meningkat dari 6,9% menjadi 10,9% pada penduduk berusia lebih dari 15 tahun (International Diabetes Federation, 2021).

Prevalensi DM tipe 2 berdasarkan data hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) di Indonesia menurut diagnosis dokter pada penduduk usia lebih dari 15 tahun mengalami peningkatan. Data kejadian DM pada tahun 2013 sebesar 1,5% dan mengalami peningkatan sebesar 2 % pada tahun 2018. Prevalensi diabetes yang terdiagnosis dokter di Sulawesi Selatan sebesar 3,4 % dan pada kelompok usia  $\geq 15$  tahun meningkat sesuai dengan bertambahnya umur, namun mulai pada usia  $\geq 65$  tahun cenderung menurun. (Riskesdas 2013; Riskesdas 2018).



Peningkatan kejadian DM tipe 2 menyebabkan komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler dan termasuk pencetus morbiditas dan mortalitas penderita tersebut (Nowotny et al., 2015). Faktor utama yang berkontribusi dalam komplikasi DM tipe 2 adalah hiperglikemia. Hiperglikemia yang tidak terkontrol mencetuskan pembentukan *Advanced glycated end products* (AGEs) dan stress oksidatif. *Advanced glycated end products* adalah molekul heterogen yang berasal dari produk nonenzimatik dari reaksi glukosa atau turunan sakarida lainnya dengan protein atau lipid dan dapat dibentuk dengan mekanisme eksogen atau endogen. (Perrone et al., 2020). Peningkatan kadar AGEs dalam aliran darah disebabkan oleh hiperglikemia yang berkelanjutan, yang bersamaan dengan melibatkan *reseptor advanced glycated end product* (RAGE) menyebabkan berbagai peristiwa pensinyalan (Sergi et al., 2021). *Advanced glycated end products* mendorong aktivasi faktor transkripsi stres, dengan memproduksi mediator proinflamasi dan inflamasi seperti sitokin dan protein fase akut. (Perrone et al., 2020). Akumulasi AGEs yang berlebihan dapat merusak fungsi jaringan dengan mengganggu aktivitas makromolekul dan enzim terglykasi, serta dengan mengikat reseptor permukaan untuk AGEs (RAGE) pada leukosit, memicu aktivasi faktor transkripsi stres, dengan memproduksi mediator proinflamasi dan inflamasi seperti sitokin dan protein fase akut (Perrone et al., 2020; Teichert et al., 2015).

Stres oksidatif dapat mengubah sinyal intraseluler dalam hal ini menjadi kondisi patologis, terutama respon metabolik yang dimediasi insulin dan resistensi insulin (Shen et al., 2020). Perkins et al., 2019 mengevaluasi efek hiperglikemia eksperimental pada pensinyalan *oxidative damage* (OX) dan AGE- RAGE pada individu obesitas yang sehat. Peneliti menyimpulkan bahwa orang gemuk tetapi sehat dapat mencegah akumulasi AGEs dan OX selama stres metabolik dengan mekanisme peningkatan ekskresi fraksional AGEs melalui ekskresi ginjal. Resistensi insulin dikaitkan dengan tingkat insulin yang bersirkulasi yang lebih tinggi, yang dapat merangsang sekresi leptin dari adiposit (Devi et al., 2022).

Leptin dapat berinteraksi dengan sistem pengaturan glukosa dalam tubuh. Studi menunjukkan bahwa leptin dapat berperan dalam mengatur produksi glukosa hati dan sensitivitas insulin pada jaringan perifer, seperti otot dan lemak. Leptin dapat berkontribusi dalam mengatur keseimbangan antara glukoneogenesis dan glikolisis (Havel et al., 1998; Morton & Schwartz, 2011). Peningkatan kadar leptin telah dikaitkan dengan resistensi insulin dan perkembangan DM tipe 2. Dalam kasus DM tipe 2, korelasi telah dilaporkan antara konsentrasi leptin yang tinggi dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, serta keberadaan komplikasi mikrovaskuler dan disfungsi otonom jantung (Kurajoh et al., 2015). Saat resistensi insulin terjadi, sel-sel tubuh termasuk sel-sel adiposa (lemak), menjadi kurang responsif terhadap sinyal insulin. Sebagai respons terhadap kondisi ini, sel-sel adiposa cenderung meningkatkan produksi leptin, yang mengarah pada peningkatan kadar leptin dalam darah. Hal ini dapat menyebabkan tingginya kadar leptin, tetapi karena tubuh sudah resisten terhadap efek leptin, responsnya menjadi tidak efektif. Selain itu leptin telah terbukti menghambat ekspresi gen prekursor insulin dan akhirnya mempengaruhi sekresi insulin. Menurut studi Schmidt et al., 2006, kadar leptin yang lebih tinggi

dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes karena perannya dalam mengatur sensitivitas dan sekresi insulin. Peningkatan kronis kadar leptin dapat mengganggu responsibilitas sistem reseptor dalam sel-sel yang menghasilkan insulin, mengakibatkan resistensi insulin (Thorand et al., 2010).

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa peningkatan kadar leptin dikaitkan dengan resistensi insulin pada DM tipe 2 pada populasi multi etnis diantaranya oleh Bidulescu et al., 2020 menunjukkan di antara individu Afrika-Amerika dalam Studi Jantung Jackson, hubungan leptin dengan kejadian DM tipe 2 dimediasi oleh resistensi insulin, sementara penelitian lain menunjukkan bahwa peningkatan kadar leptin tidak dikaitkan dengan resistensi insulin pada DM tipe 2. Hal tersebut ditemukan pada penelitian Vinitha et al., 2015 pada pria Asia-India kelompok usia kerja menunjukkan kadar leptin dan HbA1c tidak berkorelasi secara signifikan sehingga leptin tidak menunjukkan hubungan dengan DM tipe 2.

Studi yang dilakukan Guo et al., 2015 menunjukkan tingkat AGEs berkorelasi positif dengan leptin pada pasien DM tipe 2. Hal yang sama juga terdapat pada penelitian Kalousová et al., 2003 bahwa korelasi signifikan antara AGEs dan leptin serta rasio leptin /lemak tubuh pada pasien hemodialisis dengan DM, namun pada pasien DM tanpa hemodialisis AGEs tidak berkorelasi dengan HbA1c.

Penyakit inflamasi kronis seperti DM tipe 2 menjadi masalah global yang meningkat, faktor-faktor yang berkontribusi terhadap penyakit ini seperti AGEs dan Leptin. Gaya hidup modern yang seringkali kurang aktif dan diet tinggi gula berkontribusi pada peningkatan kadar AGEs dan resistensi leptin. Peningkatan glikasi dan akumulasi AGEs dalam jaringan dan serum berkontribusi secara signifikan terhadap komplikasi vascular diabetes seperti retinopati, neuropati dan aterosklerosis (Menggstie et al., 2022). Begitupula dengan peningkatan kadar leptin dapat digunakan sebagai factor risiko dalam perkembangan DM tipe 2 (Zulfaniah et al., 2020). Informasi mengenai kadar AGEs dan leptin dapat membantu dalam pengelolaan pasien DM tipe 2, membantu memprediksi risiko komplikasi dan pencegahannya sehingga memiliki potensi untuk mempengaruhi kualitas hidup pasien.

Saat ini, studi terkait hubungan antara AGEs dengan DM dan hubungan leptin serum dengan DM secara global sudah sering dilakukan namun, keterkaitan antara AGEs dan Leptin terhadap DM tipe 2 masih jarang ditelaah, khususnya di Indonesia. Penelitian terdahulu mengenai AGEs dan Leptin lebih membahas pada subjek DM dengan komplikasi. Berdasarkan penjelasan tersebut, peneliti tertarik untuk mengetahui Analisis AGEs dengan leptin serum pada subjek DM tipe 2.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian dalam latar belakang masalah di atas, dapat dirumuskan pertanyaan penelitian sebagai berikut : “Bagaimana hubungan kadar AGEs dengan leptin serum pada subjek DM tipe 2?”

### **1.3 Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1 Tujuan Umum**

Diketuainya hubungan kadar AGEs dan kadar leptin serum pada subjek DM tipe 2.

#### **1.3.2 Tujuan Khusus**

- a. Diketuainya kadar AGEs dan leptin serum pada subjek DM tipe 2
- b. Diketuainya hubungan AGEs dan leptin serum pada subjek DM tipe 2
- c. Diketuainya hubungan AGEs dan Leptin serum subjek DM tipe 2 pada kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan
- d. Diketuainya hubungan IMT dan Leptin serum pada subjek DM tipe 2 dan pada kelompok jenis kelamin laki-laki dan perempuan

### **1.4 Hipotesis Penelitian**

Semakin tinggi kadar AGEs, semakin tinggi kadar leptin

### **1.5 Manfaat Penelitian**

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menambah pengetahuan tentang hubungan AGEs dengan leptin serum pada subjek DM tipe 2.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi acuan dan referensi bagi peneliti selanjutnya.

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Diabetes Melitus

##### 2.1.1 Definisi

Diabetes melitus merupakan salah satu jenis penyakit metabolik yang ditandai dengan peningkatan kadar glukosa dalam darah atau hiperglikemia yang disebabkan oleh kelainan dalam sekresi insulin, kerja insulin, atau keduanya. Diabetes melitus ditandai dengan hiperglikemia kronik yang dikaitkan dengan kerusakan, disfungsi, atau kegagalan organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah (ADA,2018). Diabetes melitus adalah hasil dari beberapa proses patogenesis. Hal ini terkait dengan penghancuran autoimun sel-sel pankreas, yang menyebabkan defisiensi insulin, hingga kelainan yang menyebabkan resistensi insulin. Diabetes ditandai dengan kelainan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein karena jaringan target mengalami defisiensi insulin. Seringkali, kelainan sekresi insulin dan defek kerja insulin muncul bersamaan pada pasien yang sama, dan tidak jelas kelainan mana yang menyebabkan hiperglikemia utama. Defisiensi insulin adalah hasil dari sekresi insulin yang tidak adekuat dan atau berkurangnya respons jaringan terhadap insulin pada satu atau lebih titik dalam jalur kompleks aksi hormon (Gavin III, 2003). Beberapa dekade terakhir, prevalensi diabetes dan gangguan toleransi glukosa pada orang dewasa telah meningkat di seluruh dunia. Urbanisasi yang cepat dan gaya hidup menetap telah mendorong peningkatan prevalensi diabetes di banyak negara (Guariguata et al., 2014).

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pengukuran kadar glukosa darah dan tidak dapat ditegakkan hanya dasar adanya glucosuria saja. Pemeriksaan gula darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan yang menggunakan metode enzimatik dengan menggunakan bahan plasma darah vena (Kementerian Kesehatan RI, 2020). Diabetes dapat didiagnosis berdasarkan kriteria glukosa plasma darah baik glukosa plasma puasa, glukosa sewaktu, uji toleransi glukosa oral atau kriteria HbA1c. Kriteria tersebut ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1. Kriteria diagnosis diabetes

Pemeriksaan glukosa plasma puasa $\geq 126$ mg/dL ( 7,0 mmol/L) dalam keadaan puasa artinya tidak ada asupan kalori selama minimal 8 jam
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma 2 jam $\geq 200$ mg/dL ( 11.1 mmol/L) setelah Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gr
Atau
Pemeriksaan HbA1c $\geq 6,5$ % (48 mmol/mol) menggunakan yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i>
Atau
Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu $\geq 200$ mg/dL (11,1 mmol/L) dengann keluhan klasik.

Sumber : Elsayed et al., 2023

Skrining untuk penderita diabetes berdasarkan kadar glukosa plasma puasa (*fasting plasma glucose, FPG*) tidak mengidentifikasi secara tepat pada populasi yang sama sebagaimana yang didiagnosis berdasarkan kadar glukosa plasma 2 jam setelah TTGO atau HbA1c. Seperti halnya studi yang dilakukan Cowie CC et al., 2010 menunjukkan bahwa di Amerika Serikat 1,6 % populasi mempunyai kadar HbA1c  $\geq 6,5$  %, namun 5 % populasi tidak terdiagnosis baik dengan menggunakan FPG maupun kriteria glukosa plasma 2 jam. Hanya 55% pasien dengan FPG  $\geq 126$  mg/dL dan glukosa plasma 2 jam  $\geq 200$  mg/dL mempunyai kadar HbA1c  $\geq 6,5$  %. Tinjauan sistematis dan meta-analisis baru-baru ini menemukan bahwa peningkatan prevalensi nefropati dan retinopati sedang dengan nilai HbA1c lebih tinggi dari atau sama dengan 6,5% (48 mmol/mol) dan sangat spesifik untuk mendiagnosis diabetes (Butler et al., 2021). Penilaian persentase kadar HbA1c dalam diagnosis DM memiliki keuntungan dan kerugiannya yang tertuang pada Tabel 2.

Tabel 2. Keuntungan dan kerugian penegakan diagnosis berdasarkan Nilai *cut-off* HbA1c  $\geq 6,5$  %

Keuntungan	Kerugian
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nilai HbA1c tidak mudah dipengaruhi oleh faktor-faktor eksternal seperti stress, aktivitas fisik dan asupan makanan saat pemeriksaan</li> <li>2. HbA1c mencerminkan glikemia dalam beberapa pekan</li> <li>3. HbA1c merupakan indikator glikemik jangka panjang yang lebih stabil dibandingkan glukosa darah sewaktu atau 2 jam post prandial (OGTT).</li> <li>4. Meningkatkan deteksi dini yang dapat membantu mencegah komplikasi jangka panjang seperti penyakit jantung, stroke, gagal ginjal dan retinopati diabetik</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pengukuran HbA1c dapat memberikan hasil yang tidak valid terhadap : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia defisiensi besi</li> <li>• Hemoglobinopati</li> <li>• Gagal ginjal</li> <li>• Perbedaan kelompok etnik</li> </ul> </li> <li>2. Diagnosis HbA1c dapat mengidentifikasi perbedaan populasi yang didiagnosis dengan FPG.</li> <li>3. Distribusi kadar HbA1c bervariasi pada kelompok etnik</li> <li>4. HbA1c meningkat seiring bertambahnya usia</li> <li>5. Beberapa pasien dan kelompok etnik dapat didiagnosis menderita diabetes berdasarkan beberapa kriteria tertentu.</li> </ol>

Sumber : Bilous MD, 2014

### 2.1.2 Klasifikasi diabetes melitus

Klasifikasi diabetes memiliki urgensi yang penting untuk menentukan terapi, tetapi beberapa individu tidak dapat dengan jelas diidentifikasi sebagai penderita diabetes tipe 1 atau tipe 2 pada saat diagnosis. Paradigma

tradisional diabetes tipe 2 hanya terjadi pada orang dewasa dan diabetes tipe 1 hanya pada anak-anak tidak lagi akurat, karena kedua penyakit tersebut terjadi pada kedua kelompok umur. Anak-anak dengan diabetes tipe 1 sering datang dengan gejala khas poliuria/polidipsia, sekitar setengahnya hadir dengan ketoasidosis diabetik. Klasifikasi diabetes saat ini berdasarkan pada etiologi penyakit, secara umum terdapat empat kategori diabetes (Elsayed et al., 2023):

- a. Diabetes tipe 1 (disebabkan oleh penghancuran sel pulau pankreas, biasanya menyebabkan defisiensi insulin absolut)
- b. Diabetes tipe 2 (disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin dan disfungsi sekresi insulin oleh sel  $\beta$ )
- c. Diabetes tipe lain (disebabkan oleh kondisi seperti endokrinopati, penyakit eksokrin pankreas, sindrom genetik)
- d. Diabetes gestasional (diabetes yang terjadi pertama kali saat kehamilan)

Diabetes gestasional adalah kondisi peningkatan kadar gula darah (glukosa) yang terjadi selama kehamilan dan tidak pernah ada sebelumnya. Diabetes gestasional biasanya muncul pada trimester kedua atau ketiga, dan biasanya hilang setelah melahirkan (Elsayed et al., 2023).

1) Diabetes melitus tipe 1

Kejadian DM tipe 1 masa kanak-kanak meningkat sebesar 3% sampai 4% di banyak negara berpenghasilan tinggi. Harapan hidup untuk DM tipe 1 menurun sekitar 13 tahun, tetapi prognosinya lebih buruk di negara-negara dengan skrining insulin yang mahal. Sekitar 85% orang dewasa hidup dengan DM tipe 1, dengan 40% muncul setelah 30 tahun dan 5% dari semua diabetes yang didiagnosis di Eropa pada kelompok usia 31-60 tahun (Colagiuri, 2021). Diabetes melitus tipe 1 merupakan kejadian DM yang disebabkan penyakit autoimun yang dimediasi oleh sel  $\beta$  pankreas. System kekebalan tubuh sendiri mengsekresikan zat yang menyerang sel-sel pankreas. Akibatnya, pankreas memproduksi sedikit insulin atau tidak sama sekali. Penanda kerusakan kekebalan cell termasuk *islet cell autoantibodies* (ICAs), autoantibodi terhadap insulin (IAAs), autoantibodi terhadap dekarboksilase asam glutamat (GAD65), dan autoantibodi terhadap tirosin fosfatase IA-2 dan IA-2B (Holt RIG et al., 2021). Tingkat kerusakan pankreas sangat bervariasi dan lebih cepat pada anak-anak dan bayi daripada orang dewasa. Faktor genetik, antibodi, dan lingkungan adalah beberapa faktor yang dapat menyebabkan DM tipe 1 (Bogun MM et al., 2020).

2) Diabetes melitus tipe 2

Negara dengan penghasilan rendah dan menengah menunjukkan DM tipe 2 berkontribusi sebanyak 90% hingga 95% pada kejadian diabetes (Colagiuri, 2021). Meskipun meningkat pada anak-anak dan remaja, hal yang sama terjadi pada orang dewasa. Diabetes melitus tipe 2 disebabkan oleh resistensi sel tubuh dan jaringan terhadap insulin, yang mengakibatkan penyerapan glukosa dalam darah berkurang yang berujung pada

peningkatan kadar glukosa dalam darah. Selain itu, disfungsi sel pankreas, merupakan ketidakmampuan untuk menghasilkan jumlah insulin yang cukup untuk mengatasi resistensi, juga dapat menyebabkan diabetes tipe 2 (Elsayed et al., 2023). Kadar insulin pada orang dengan DM tipe 2 tampak normal atau meningkat, tetapi kegagalan untuk menormalkan glukosa darah menunjukkan perbedaan relatif dalam sekresi insulin yang dirangsang oleh glukosa, akibatnya sekresi insulin menurun dan tidak cukup untuk mengkompensasi resistensi insulin. Meskipun jarang kembali normal, resistensi insulin dapat membaik dengan penurunan berat badan, aktivitas fisik, atau pengobatan farmakologis untuk hiperglikemia. Remisi diabetes telah dicapai melalui diet ketat, olahraga, atau penurunan berat badan melalui pembedahan (Currie et al., 2021). Faktor-faktor seperti obesitas, kurangnya aktivitas fisik, dan bertambahnya usia meningkatkan risiko terkena diabetes tipe 2. (CDC, 2020)

3) Diabetes melitus tipe lain

Kategori DM tipe khusus yang spesifik dapat didasarkan pada etiologi diabetes tersebut meliputi a) penyakit pankreas yang merusak sel  $\beta$  seperti hemokromatosis, pankreatitis, fibrosis kistik; b) sindrom hormonal yang mengganggu sekresi yang menghambat kerja insulin seperti akromegali, feokromositoma, dan sindrom cushing ; c) obat-obat yang mengganggu sekresi insulin seperti glukokortikoid ; d) kondisi tertentu yang jarang terjadi seperti kelainan pada reseptor insulin; dan e) beberapa sindrom genetik berhubungan dengan diabetes seperti *sindrom Down*, *sindrom Klinefelter*, dll (Arisman, 2010; Bilous MD, 2014).

4) Diabetes melitus gestasional

Diabetes melitus gestasional merupakan DM yang biasanya ditemukan pada saat kehamilan trimester kedua atau ketiga. Kategori ini mencakup DM yang didiagnosis ketika hamil. Wanita yang sebelumnya diketahui telah mengidap DM, kemudian hamil tidak termasuk dalam kategori tersebut. Diabetes melitus gestasional didefinisikan sebagai setiap intoleransi glukosa yang timbul atau terdeteksi pada kehamilan pertama, tanpa memandang apakah insulin atau hanya modifikasi diet yang digunakan untuk pengobatan atau apakah kondisi tersebut berlanjut setelah kehamilan (Arisman, 2010; Elsayed et al., 2023).

## **2.2 Diabetes Melitus Tipe 2**

### **2.2.1 Definisi**

Diabetes melitus tipe 2 adalah gangguan metabolisme kronis yang ditandai dengan hiperglikemia kronis akibat cacat sekresi insulin, aksi insulin, atau keduanya dimana kondisi pankreas terus menghasilkan insulin tetapi dengan jumlah insulin yang tidak mencukupi, akibatnya pankreas tidak dapat menghasilkan cukup insulin untuk mengatasi kekurangan insulin, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Tubuh tidak dapat menggunakan hormon insulinnya dengan benar. Hal ini dapat terjadi karena berbagai kemungkinan, seperti kegagalan dalam produksi insulin, resistensi terhadap insulin, atau sensitivitas sel jaringan tubuh yang menurun terhadap insulin (Setiati et al., 2017).

### **2.2.2 Patogenesis**

Kejadian DM tipe 2 merupakan disfungsi sel  $\beta$  yang disebabkan oleh jaringan interaksi yang lebih kompleks antara lingkungan dan jalur molekuler berbeda yang terlibat dalam jaringan. Hiperglikemia dan hiperlipidemia sering terjadi dalam keadaan gizi yang berlebihan, mirip dengan obesitas, dan membentuk IR dan peradangan kronis. Karena kerentanan genetiknya yang berbeda, sel- $\beta$  dalam kondisi ini harus menghadapi berbagai tekanan toksik, seperti peradangan, inflamasi, stres metabolik/oksidatif, dan stres amiloid. Semua tekanan ini dapat menyebabkan pulau langerhans menjadi tidak stabil. Jumlah insulin dapat ditemukan dengan kadar yang normal atau berlebih, tetapi jumlah reseptor atau penangkap insulin di permukaan sel kurang sehingga glukosa yang masuk ke dalam sel sedikit, karena sel kekurangan bahan bakar yaitu glukosa maka kadar glukosa dalam darah mengalami peningkatan. Pada kondisi DM tipe 2 di samping kadar glukosa yang tinggi, kadar insulin juga meningkat atau normal. Kondisi DM tipe 2 juga bisa didapatkan jumlah insulin cukup atau melebihi dan terjadi resistensi insulin, oleh karena itu gagal membawa glukosa masuk ke dalam sel (Galicia-Garcia et al., 2020).

### **2.2.3 Gejala**

Diabetes melitus memiliki gejala yang dapat diamati, baik secara akut maupun kronik. Gejala akut DM termasuk polifagia (nafsu makan yang meningkat sehingga porsi makan meningkat), polidipsia (rasa haus sehingga pasien DM banyak minum), dan poliuria (pasien sering berkemih terutama di malam hari). Penurunan berat badan terjadi dengan cepat (menurun 5-10 kg



dalam 2-4 minggu) meskipun nafsu makan meningkat dan merasa lelah (karena glukosa tidak diubah menjadi sumber energi untuk kebutuhan tubuh). Gejala klinis yang timbul secara kronik pada pasien DM yaitu : kesemutan, kulit terasa panas atau seperti tertusuk tusuk jarum, rasa kebas di kulit, kram, kelelahan, mudah mengantuk, pandangan mulai kabur, gigi mudah goyah dan mudah lepas, kemampuan seksual menurun bahkan pada pria bisa terjadi impotensi, pada ibu hamil sering terjadi keguguran atau kematian janin dalam kandungan atau dengan bayi berat lahir lebih dari 4kg (Fatimah, 2015).

#### 2.2.4 Faktor risiko

Peningkatan risiko terdiagnosis DM tipe 2 ditemukan diberbagai faktor pada dekade terakhir. Faktor risiko tersebut secara garis besar terbagi dua diantaranya faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi dan faktor risiko yang dapat dimodifikasi dengan melakukan pola hidup sehat (Azzahra Utomo et al., 2020; S. Soelistijo, 2015).

a. Faktor risiko yang tidak dapat dimodifikasi

- 1) Riwayat keluarga
- 2) Umur
- 3) Ras atau etnik
- 4) Riwayat melahirkan bayi dengan berat badan lahir (BBL) 4000 gram
- 5) Riwayat lahir dengan berat badan kurang dari 2,5 kg (bayi BBL mempunyai risiko lebih tinggi dibanding dengan bayi lahir dengan berat badan normal).

b. Faktor risiko yang dapat dimodifikasi

- 1) Berat badan berlebihan (Indeks Massa Tubuh (IMT) > 23 kg/m<sup>2</sup>)
- 2) Aktivitas fisik yang kurang
- 3) Hipertensi (> 140/90 mmHg)
- 4) Dislipidemia
- 5) Pengelolaan stres ( hormon adrenalin dan kortisol meningkat)
- 6) Diet yang tidak sehat, diet yang tinggi gula dan rendah serat sehingga meningkatkan risiko menderita pra diabetes atau intoleransi glukosa serta DM tipe 2.

#### 2.2.5 Diagnosis

Diagnosis DM ditegakkan berdasarkan pengukuran kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan metode enzimatik dianjurkan untuk deteksi glukosa darah dengan bahan plasma darah vena. Individu yang didiagnosis menderita DM apabila hasil tes glukosa darah puasa  $\geq 126$  mg/dL, tes glukosa plasma 2 jam setelah TTGO  $\geq 200$  mg/dL dan Tes HbA1c  $\geq 6,5$  % (SA. ,Suastika, K. ,Lindarto,D. ,Decroli, E. Soelistijo, 2021).

## 2.2.6 Komplikasi

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit kronik. Penyakit jangka panjang ini dapat menyebabkan berbagai komplikasi, baik akut maupun kronik. Komplikasi ini akan berdampak pada berbagai organ lainnya.

### a. Komplikasi mikrovaskuler

- 1) Penyakit ginjal diabetik (*diabetic kidney disease*, DKD) adalah penurunan fungsi ginjal yang disebabkan oleh hiperglikemia, yang sering terjadi bersamaan dengan albuminuria, merupakan tanda gangguan progresif yang dikenal sebagai nefropatik diabetik. Individu dengan diabetes juga dapat mengalami penyakit ginjal non-spesifik, ditandai dengan penurunan fungsi ginjal yang disebabkan oleh faktor risiko independen atau tidak langsung terkait dengan diabetesnya, seperti hipertensi, obesitas, atau dislipidemia. Diagnosis penanda klinis utama pada DKD yaitu peningkatan albuminuria dan penurunan perkiraan laju filtrasi glomerulus (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), dapat membantu membedakan antara DKD spesifik diabetes dan non-spesifik diabetes (Cole & Florez, 2020).
- 2) Retinopati diabetes adalah komplikasi diabetes yang paling umum, dengan prevalensi keseluruhan pada individu dengan diabetes 35% (Yau et al., 2012), Hiperglikemia menyebabkan kerusakan progresif pada pembuluh darah di retina, sehingga terjadi perdarahan, ablasi retina, dan kebutaan. *Diabetic retinopathy* (DR) dapat diklasifikasikan menjadi bentuk awal, lebih umum *non-proliferatif Diabetic retinopathy* (NPDR), ditandai dengan pembuluh darah yang melemah, dan bentuk *polymorphism to both proliferative diabetic retinopathy* (PDR) tahap akhir yang lebih parah yang ditandai dengan pertumbuhan pembuluh darah baru yang rapuh dan bocor di seluruh tubuh. Diabetic retinopathy adalah penyebab utama kebutaan pada orang dewasa di AS dan Inggris, keparahan DR berhubungan dengan durasi diabetes, usia, diagnosis, kadar HbA1c, tekanan darah, penggunaan insulin, dan adanya proteinuria (Cole & Florez, 2020)
- 3) Neuropati diabetes adalah penyebab utama kerusakan saraf, terutama saraf tepi yang mempersarafi tungkai bawah. Neuropati diabetik dapat dibagi menjadi beberapa subtipe termasuk bentuk yang paling umum, polineuropati simetris distal (sejenis neuropati perifer), neuropati otonom, neuropati atipikal, dan juga neuropati nondiabetik yang umum terjadi pada diabetes. Neuropati diabetik adalah kondisi multifaktorial yang dikaitkan dengan banyak faktor risiko, seperti kadar HbA1c, hipertensi, status merokok, dan indeks massa tubuh (IMT), yang juga memiliki komponen genetic (Cole & Florez, 2020).

b. Komplikasi makrovaskular

Penyakit kardiovaskular merupakan penyakit yang memiliki faktor risiko dengan komplikasi mikrovaskular lainnya seperti jenis kelamin, usia, IMT, kontrol glukosa, kadar HbA1c, tekanan darah, dan merokok. Orang dengan diabetes memiliki risiko dua hingga sepuluh kali lipat terhadap penyakit jantung dibandingkan dengan orang tanpa diabetes (Cole & Florez, 2020).

## 2.3 Advanced Glicated End Products

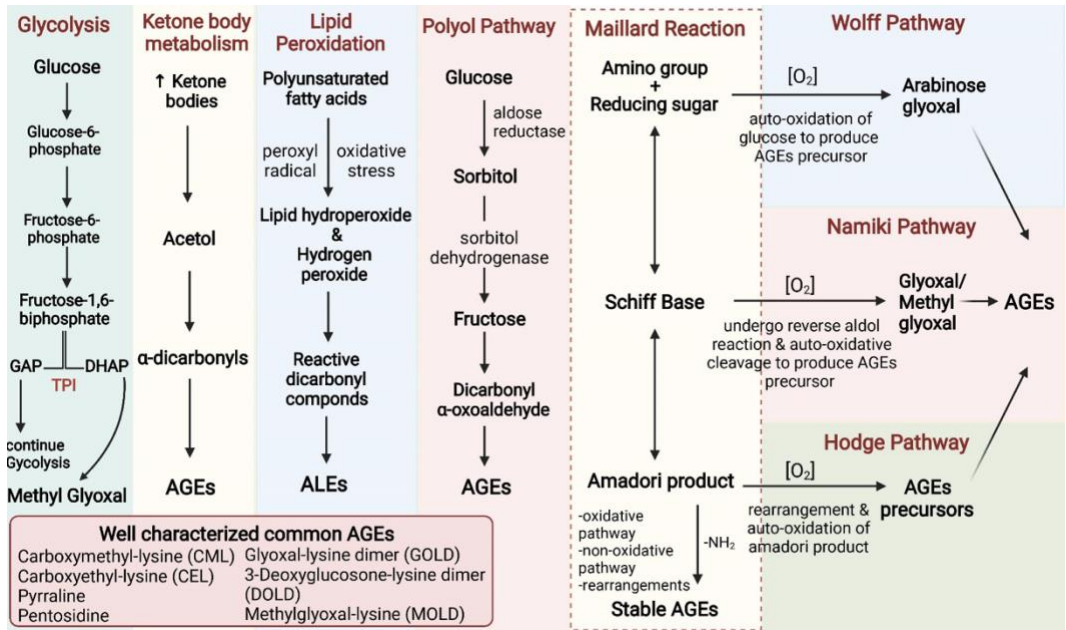
### 2.3.1 Definisi dan mekanisme fisiologis

*Advanced glicated end products* adalah molekul heterogen yang dibentuk oleh interaksi nonenzimatik ireversibel antara gula pereduksi dan protein, lipid, atau asam nukleat, pada proses glikasi dan dapat dibentuk dengan mekanisme eksogen atau endogen (Perrone et al., 2020). *Advanced glicated end products* berkontribusi pada perkembangan berbagai penyakit kronis, seperti diabetes, penyakit kardiovaskular, ginjal, dan neurodegeneratif, dan baru-baru ini juga dikaitkan dengan peradangan hipotalamus dan obesitas (Sergi et al., 2021).

Kelas senyawa heterogen yang dikenal sebagai AGEs memiliki berbagai struktur kimia. Studi awal melihat bagaimana gula berinteraksi dengan hemoglobin A1c (HbA1c), juga dikenal sebagai hemoglobin terglykasi pada diabetes. Proses pembentukannya mencakup penambahan molekul glukosa pada gugus amino pada rantai hemoglobin  $\beta$  bersama dengan pembentukan basis Schiff, yang merupakan struktur tidak stabil yang mendorong penataan ulang Amadori (Perrone et al., 2020). *Advanced glicated end products* endogen sebagian besar dibuat melalui reaksi Maillard yang kompleks, dalam reaksi ini gugus aldehida direduksi menjadi gula seperti glukosa, fruktosa, dan ribosa, dan melakukan berbagai reaksi non-enzimatik terhadap gugus amino terminal protein, asam nukleat, dan fosfolipid, kemudian menghasilkan pembentukan senyawa karbonil reaktif (Fishman et al., 2018).

Pembentukan AGEs diinduksi oleh reaksi Maillard (MR), dinamai menurut nama ilmuwan Perancis Louis Camille Maillard untuk karya perintisnya pada tahun 1912. Louis melakukan pengamatan terkait perubahan warna kuning-coklat ketika gula reduksi dipanaskan dengan asam amino (Maillard, 1912). Secara singkat proses MR (1) pembentukan basa Schiff yang lambat, (2) pembentukan awal prekursor AGE yang tidak stabil, yang mungkin menjadi dasar penataan ulang Amadori, dan (3) pembentukan produk AGEs akhir yang tidak dapat diubah. Basa Schiff, yang merupakan AGEs awal yang tidak stabil, berasal dari kondensasi antara gugus karbonil elektrofilik gula pereduksi dengan gugus amino bebas, terutama residu lisin atau arginin. Langkah selanjutnya mengubah basa tidak stabil menjadi ketoamina stabil

yang dikenal sebagai produk Amadori. Kedua bahan tersebut tidak stabil dan dapat bereaksi secara ireversibel dengan peptida atau protein lain untuk membentuk ikatan silang protein. Ikatan silang ini kemudian dapat dioksidasi, dehidrasi, atau polimerisasi menjadi berbagai AGEs yang stabil (Cepas et al., 2020; Peppas et al., 2003). Reaksi Maillard menghasilkan banyak prekursor karbonil AGEs yang sangat reaktif. Selain reaksi nonenzimatik dikarbonil, juga



dikenal sebagai  $\alpha$ -oksoaldehida, dihasilkan secara endogen melalui autooksidasi glukosa, jalur polioli, dan peroksidasi lipid oksidasi (Chaudhuri et al., 2018). Jalur pembentukan AGEs ditunjukkan pada Gambar 1.

Gambar 1 Jalur pembentukan AGEs. Khalid et al., 2022

Jalur konvensional untuk pembentukan produk akhir glikasi lanjut (AGEs) adalah reaksi Maillard. Dikarbonil reaktif dan prekursor AGEs dibuat oleh autooksidasi glukosa yang dikatalisis logam (jalur Wolff), reaksi aldol terbalik dan autooksidasi basa Schiff (jalur Namiki), atau pembelahan produk Amadori non-oksidatif (jalur Hodge). Dalam jalur Polioli, enzim aldol reduktase mengubah sejumlah besar glukosa menjadi sorbitol, yang kemudian diubah oleh sorbitol dehidrogenase menjadi fruktosa. *Advanced Glicated End Products* dihasilkan oleh fruktosa dan metabolitnya, yang merupakan agen glikasi yang kuat. Peroksidasi lipid asam lemak tak jenuh ganda menyebabkan pembentukan peroksida lipid, yang kemudian diubah menjadi dikarbonil reaktif dan akhirnya menghasilkan produk akhir peroksidasi lipid lanjut (ALE). Metabolisme keton yang berasal dari asam amino juga menghasilkan AGEs dengan menghasilkan prekursor dikarbonil reaktif AGEs menengah. *Advanced glicated end products* berasal dari endogen methylglyoxal yang

dihasilkan melalui reaksi glikolisis triose fosfat isomerase. Metilglioksal, glioksal, dan 3-deoksiglukoson adalah beberapa dikarbonil reaktif penting yang berkontribusi pada pembentukan AGE. Peningkatan kadar glukosa intraseluler dikaitkan dengan stres oksidatif, autoksidasi glukosa, dan menyalurkan glukosa menuju jalur poliol (Cepas et al., 2020; Perrone et al., 2020).

### 2.3.2 Biokimia AGEs

*Advanced Glicated End Products* adalah senyawa yang heterogen dengan berbagai struktur kimia. *Advanced Glicated End Products* diklasifikasikan berdasarkan struktur kimia dan kemampuannya untuk memancarkan fluoresensi. Klasifikasi tersebut sebagai berikut:

#### a. Ikatan silang fluoresen/ikatan silang nonfluoresen

*Pentosidine* adalah AGEs ikatan silang yang memancarkan fluoresen pertama yang diisolasi dan diidentifikasi. Molekul dibuat dari residu lisin dan arginin yang berikatan silang dengan ribosa, serta dari heksosa dan asam askorbat. *Pentosidine* dapat dianggap sebagai produk akhir glikosidatif utama, secara luas digunakan untuk mengukur akumulasi AGE total dalam plasma atau jaringan lain. (Sell & Monnier, 1989; van Deemter et al., 2009)

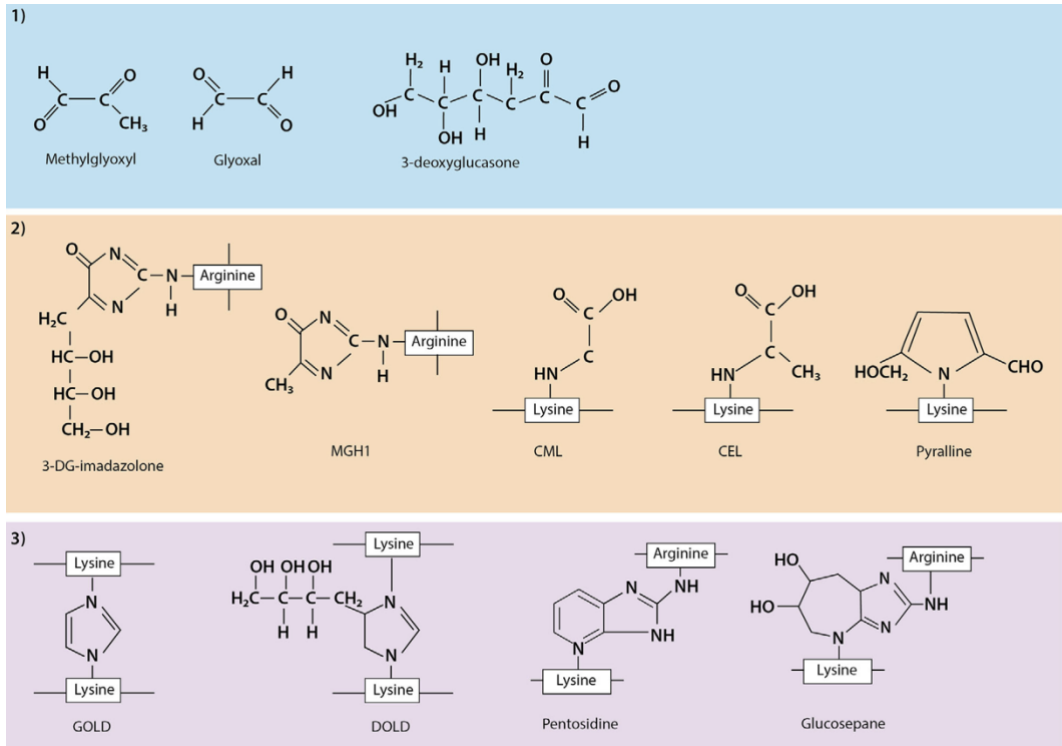
Ikatan silang fluoresen alami tidak hanya pada *pentosidine* terjadi juga pada AGEs lainnya yaitu *pentodilysin*, *crossline*, AGE-XI, *vesperlysine A* dan *C*. *Advanced Glicated End Products* utama pada ikatan silang nonfluoresen terdiri dari ikatan silang *glikosal-lisin* (GOLD), ikatan silang *methylglyoxal-lysine dimer* (MOLD) yang berasal dari reaksi antara dua rantai samping lisin dan dua molekul yaitu *glyoxal* (GO) dan *methylglyoxal* (MO).

#### b. Non-ikatan silang nonfluoresen

*Advanced Glicated End Products* yang termasuk dalam non-ikatan silang dan nonfluoresen merupakan *carboxymethyl-lysine* (CML), *carboxyethyl-lysine* (CEL), *pyrraline*, senyawa yang terlibat dalam diabetes, peradangan dan penyakit lainnya. Senyawa CML dapat digunakan sebagai penanda AGEs dan untuk memantau tingkat akumulasi AGEs selama kondisi patologis seperti diabetes (Sell & Monnier, 1989; Thomas et al., 2018). Piralin dan senyawa nonfluoresen lainnya diperoleh melalui reaksi antara glukosa dan residu lisin protein. Senyawa ini ditemukan secara *in vivo* dan dianggap sebagai penanda akumulasi AGE selama diabetes. (G. L. J. Hull et al., 2012)

Sebagian besar fluoresen dari berbagai AGEs *non-cross-linked* ditemukan dalam darah pasien yang menderita diabetes, selain AGEs yang terhubung silang. Salah satu struktur AGEs yang khas dari keluarga neon AGE *non-cross-linked* ini adalah argpyrimidine. Argpyrimidine terbentuk dari reaksi Maillard dari arginin dan

metilglioksal. Beberapa studi mengamati kimia makanan dan AGEs jenis ini memiliki kemungkinan keterlibatannya dalam meningkatkan kadar stres oksidatif di beberapa jaringan. (Elosta et al., 2012). Struktur kimia AGEs ditunjukkan pada Gambar 2.



Gambar 2 Struktur kimia dari dicarbonyl intermediate dan AGEs. Prekursor dicarbonyl AGE: methylglyoxyl, glyoxal dan 3-deoxyglucosone (1). Arginine derived AGEs: methylglyoxal derived hydroimidazolone [MGH1], pentosidin, dan 3-3-deoksiglucosone yang berasal dari imidazolone [3-DG-imadazolone]. Lysin yang berasal dari AGE: carboxyethyl lysine [CEL], carboxymethyl lysine [CML] dan pyralline (2). AGE crosslinks: GOLD (glyoxal lysine dimer), DOLD (3-deoxyglucosone lysine dimer), pentosidin, dan glukosepane (3). Sergi et al., 2021

### 2.3.3 Faktor yang mempengaruhi pembentukan AGEs

Faktor-faktor endogen dan lingkungan tertentu dapat mempercepat pembentukan AGEs di dalam tubuh. Faktor-faktor ini diuraikan di bawah ini.

#### a. Faktor endogen

##### 1) Hiperglikemia

Pembentukan AGEs dan induksi kerusakan oksidatif (*Oxidative damage, OX*) adalah efek utama hiperglikemia. Perkins et

al., 2019 mengevaluasi efek hiperglikemia eksperimental pada pensinyalan OX dan AGE-RAGE (AGE-reseptor *advanced glycated and products*) pada individu obesitas yang sehat dan menunjukkan bahwa individu dengan obesitas tetapi sehat dapat mencegah akumulasi AGEs dan OX selama stres metabolik dengan mekanisme peningkatan ekskresi fraksional AGEs melalui ekskresi ginjal. Sebaliknya, Aragno & Mastrocola, 2017 menunjukkan dalam percobaan hewan bahwa konsumsi fruktosa yang tinggi dapat menyebabkan akumulasi AGE pada jenis jaringan yang berbeda terkait dengan resistensi insulin perifer dan perubahan metabolisme lipid.

- 2) Penuaan, stres oksidatif dan penyakit peradangan terkait penuaan  
 Kontroversi berkelanjutan tentang hubungan sebab akibat antara penuaan dini dan proses penuaan. Beberapa penulis berpendapat bahwa akumulasi AGEs dipercepat oleh penuaan (C.-S. Kim et al., 2017; Moldogazieva et al., 2019). Menurut penulis lain, pembentukan AGEs berperan penting dalam proses penuaan alami (Perkins et al., 2019). Akan tetapi stres oksidatif dan reaksi inflamasi yang menyebabkan disfungsi sel merupakan proses glikotoksin yang bersirkulasi termasuk faktor pembentukan AGEs (Son et al., 2016). S. Y. Li et al., 2005 mengevaluasi penuaan menyebabkan disfungsi diastolik jantung, stres oksidatif, akumulasi AGEs dan modifikasi protein menunjukkan bahwa jantung usia lanjut memiliki AGEs 2,5 kali lebih tinggi dari pada jantung individu muda, selain itu sekelompok protein dengan berat molekul 50 hingga 75 kDa dan titik isoelektrik 4 hingga 7 secara khusus diubah pada jantung yang usia lanjut karena akumulasi AGEs yang lebih tinggi di jantung dan OS yang diubah oleh AGEs dan mengubah protein. Penyakit peradangan kronis yang terkait dengan usia termasuk penyakit kardiovaskular, DM tipe 2, osteoporosis, penyakit paru obstruktif kronik, dan penyakit neurodegenerative (S. Y. Li et al., 2005).
- 3) Obesitas

Sindrom metabolik seperti resistensi insulin DM Tipe 2, hipertensi, perlemakan hati, dan komplikasi vaskular yang terkait dengan peningkatan produksi adipokin dari sel lemak biasanya terkait dengan obesitas (Jung & Choi, 2014). Komplikasi terkait obesitas disebabkan oleh peningkatan pembentukan AGEs/ALEs dalam jaringan adiposa, peningkatan akumulasi (*Carboxymethyllysine*, CML) pada obesitas dan aktivasi jalur pensinyalan intraseluler yang dimediasi oleh CML-RAGE pada adiposit dapat menstimulasi pensinyalan inflamasi pada jaringan adiposa (Gaens et al., 2013). Deo et al., 2017 dalam observasinya mengenai efek dari penurunan berat badan pada AGEs CML subyek dengan obesitas dan tanpa diabetes menyimpulkan tingkat CML turun sebesar 17% setelah

penurunan berat badan, tetapi tidak efektif pada pasien dengan diabetes atau pradiabetes tanpa kelebihan berat badan. Hasil ini mungkin menunjukkan bahwa kelebihan berat badan dan hiperglikemia berkontribusi pada produksi AGEs dan akumulasi jaringan dalam tubuh, hiperglikemia tampaknya memiliki dampak yang lebih besar dari pada kelebihan berat badan.

#### 4) Reaksi autoimun

Kadar plasma AGEs meningkat pada proses autoimun, peradangan reumatoid. Reaksi peradangan mengaktifkan sel-sel terkait kekebalan bawaan termasuk makrofag, sel dendritik, sel mikroglia dan astrosit penghuni SSP, dan menginduksi peralihan metabolik menuju glikolisis dalam sel-sel inflamasi (Chen et al., 2009).

#### b. Faktor Eksogen

##### 1) Diet dalam pembentukan AGEs

Penyebab utama kumpulan AGEs dalam tubuh dan masalah kardiometabolik adalah AGEs yang berasal dari makanan (Yamagishi & Matsui, 2016). Namun, banyak hal lain yang dapat memengaruhi diet AGE, seperti bahan-bahan, suhu memasak, perubahan dalam gaya hidup (kebiasaan atau olahraga), dan produk tembakau yang menyebabkan produk oksidan (Ottum & Mistry, 2015). Chhabra et al., 2017 menegaskan bahwa pemanasan minyak goreng berulang dapat berkontribusi pada peningkatan AGEs dalam makanan dan penambahan jeruk nipis sederhana dapat mengurangi AGEs pada gorengan. Selanjutnya, Y. Kim et al., 2020 menemukan bahwa diet tinggi daging merah dan biji-bijian olahan secara signifikan meningkatkan (*carboxyethyl-lysine*, CEL) plasma dibandingkan dengan diet energi yang menggunakan biji-bijian utuh, produk susu, kacang-kacangan pada individu tanpa DM tipe 2.

##### 2) Merokok

*Advanced glycated end products* yang terbentuk secara endogen atau didapat dari makanan yang dimasak dengan suhu tinggi dan produk tembakau yang memiliki pro-oksidan yang kuat (Ottum & Mistry, 2015). Studi yang dilakukan oleh Cerami et al., 1997 terhadap tembakau dan asap tembakau menemukan glikotoksin ditransfer ke dalam protein serum perokok. Perokok memiliki tingkat AGE-apolipoprotein B dan AGE serum yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu yang tidak merokok. Hasil ini menunjukkan bahwa paparan glikotoksin dapat berkontribusi pada peningkatan insiden aterosklerosis dan prevalensi kanker pada perokok. Prasad et al., 2014 menemukan bahwa asap rokok meningkatkan AGEs tetapi mengurangi *soluble* reseptor *advanced glycated and products* (sRAGE), hal ini berkontribusi pada perkembangan penyakit jantung.



### 2.3.4 Hubungan *Advanced Glicated End Products* pada Diabetes Melitus tipe 2

Diabetes melitus tipe 2 merupakan penyakit dengan gangguan metabolisme yang ditandai dengan peningkatan sirkulasi kronis kadar glukosa yang timbul dari keadaan resistensi insulin bersamaan dengan disfungsi sel  $\beta$  pankreas. Resistensi insulin adalah ciri DM tipe 2, yang menyebabkan gangguan pada penyerapan glukosa dan sintesis glikogen di otot-otot skeletal, peningkatan produksi glukosa hati dan penurunan sintesis glikogen hati, inhibisi penyerahan glukosa dan peningkatan lipolisis di jaringan lemak, dan gangguan pada kontrol homeostasis glukosa perifer otak. Terlepas dari kenyataan bahwa resistensi insulin pada awalnya menghasilkan hipersekresi insulin kompensatif, respons kompensasi ini terganggu karena disfungsi sel-sel  $\beta$  pankreas, yang menyebabkan manifestasi DM tipe 2. Paparan lingkungan terhadap hiperglikemia merupakan penyebab mendasar dari patogenesis komplikasi diabetes karena mengaktifkan atau mempercepat beberapa jalur metabolisme termasuk jalur polioliol, jalur protein kinase C (PKC) dan produksi AGEs (Park et al., 2019). Pembentukan AGEs dipercepat karena peningkatan konsentrasi glukosa yang bersirkulasi, precursor AGE, peradangan dan stres oksidatif (Nowotny et al., 2015). Identifikasi serum dan jaringan individu dengan DM tipe 2 menunjukkan peningkatan kadar AGEs diantaranya carboxymethyl-lysine, hidromidazolone turunan methylglyoxal, pentosidine atau glukosapanen. Selanjutnya, akumulasi AGEs pada jaringan penderita diabetes terbukti berkorelasi dengan komplikasi diabetes (Schalkwijk et al., 2004; Sell et al., 2005; Sell & Monnier, 1989). Asupan AGEs kronis menyebabkan peningkatan stres oksidatif dan peradangan mengakibatkan keadaan resistensi insulin yang ditandai dengan peningkatan kadar insulin plasma puasa dan leptin serta penurunan kadar adiponectin (Nowotny et al., 2015). Penelitian lainnya menemukan peningkatan kadar AGEs ditemukan pada penyakit degeneratif kronis seperti DM, kardiovaskular, gangguan neurologis, beberapa jenis kanker dan semua patologi yang melibatkan mekanisme stres oksidatif serta proses penuaan (Perrone et al., 2020).

*Advanced glicated end products* merusak dengan memerangkap dan mengikat silang protein atau dengan mengikat reseptor permukaan sel secara tidak langsung. (Gill et al., 2019). *Advanced glycated end products* memiliki kemampuan untuk mengontrol aktivitas seluler yaitu berikatan dengan reseptor Toll-like, reseptor pemulung, reseptor berpasangan G-protein, dan reseptor pengenalan pola. Reseptor *advanced glicated and products* adalah anggota dari superfamili imunoglobulin yang pertama kali ditemukan karena kemampuan untuk berikatan dengan AGEs. Reseptor ini merupakan reseptor permukaan sel yang paling penting untuk AGEs yang memiliki kemampuan untuk mengikat berbagai jenis ligan merupakan salah satu ciri khas RAGEs.

Reseptor *advanced glycated and products* mampu mengenali struktur tiga dimensi pada urutan asam amino tertentu, karena kemampuannya mengidentifikasi struktur situs pengenalan ligan, reseptor multiligand maka diklasifikasikan sebagai reseptor pengenalan pola (Bierhaus et al., 2005; Chuah et al., 2013; Marie Schmidt et al., 2000).

Hiperglikemia yang berkelanjutan selama diabetes kronis menyebabkan peningkatan kadar AGEs dalam aliran darah, yang disebabkan oleh RAGE dan menyebabkan berbagai peristiwa pensinyalan. Aktivitas interaksi AGEs/RAGE mentransduksi beberapa sinyal termasuk *mitogen-activated protein kinases* (MAPKs), *extracellular signal regulated kinases* (ERKs), dan Janus kinase, hal ini menyebabkan reaksi yang bervariasi, termasuk inflamasi, angiogenik, proliferasi, dan apoptosis. Kaskade pensinyalan AGE/RAGE juga mengaktifkan jalur pensinyalan tertentu, seperti TGF- $\alpha$  dan NADPH-oksidadase 1 (Nox-1), yang meningkatkan pembentukan spesies oksigen reaktif (ROS). Berbagai bagian intraseluler, seperti lipid, DNA, dan protein membran seluler, dapat diubah oleh stres oksidatif yang disebabkan oleh ROS. (Bongarzone et al., 2017; Sergi et al., 2021). Dalam kondisi hiperglikemia dan akumulasi AGE yang serupa, RAGE menyebabkan disfungsi seluler, protein kinase, dan peradangan. Faktor transkripsi aktivasi berkelanjutan seperti NF- $\kappa$ B, STAT3, HIF-1 $\alpha$ , dan AP-1 penyebab semakin melemahnya sensitivitas insulin dalam sel target (Gabryelska et al., 2020; Khalid et al., 2022; Nandipati et al., 2017; Sidarala & Kowluru, 2016).

## 2.4 Leptin

### 2.4.1 Definisi

Leptin berasal dari bahasa Yunani *leptos* yang berarti "tipis". Leptin merupakan suatu hormon peptida yang disekresikan oleh jaringan adiposa kemudian berperan dalam pengaturan asupan makanan, keseimbangan energi/berat badan dan beberapa fungsi metabolisme (Mechanick et al., 2018) Leptin memiliki massa molekul 16 kD yang terdiri dari 167 asam amino yang dikodekan oleh gen obesitas (*ob*). Jaringan adiposa putih subkutan (*white adipose tissue*, WAT) dan jaringan adiposa omental-visceral organ sentris (*omental-visceral adipose tissue*, VAT) merupakan tempat disintesis dan disekresikannya leptin termasuk jaringan adiposa perivaskular (*perivascular adipose tissue*, PVAT) atau tunika adiposa (Friedman, 2014, 2016; Zhou & Rui, 2013). *White adipose tissue* subkutan menghasilkan lebih banyak leptin dari pada VAT, dan sekarang dianggap sebagai jaringan endokrin. *White adipose tissue* digunakan sebagai penyimpanan energi untuk kelebihan asupan. Ekspresi leptin diatur oleh sejumlah hormon, termasuk insulin,

glukokortikoid (juga dikenal sebagai kortikosteron pada hewan pengerat dan kortisol pada manusia) dan bahkan leptin itu sendiri. Kadar leptin yang bersirkulasi diketahui sebanding dengan massa adiposa tubuh dan dianggap sebagai sinyal adipositas dari total energi tubuh yang disimpan di hipotalamus otak (Zhou & Rui, 2013). Leptin ditemukan memediasi sekresi dan sensitivitas jaringan perifer dari hormon insulin (Amitani et al., 2013). Kadar leptin tidak bergantung pada obesitas dalam memprediksi perkembangan sindrom metabolik, tetapi hiperleptinemia, yang menunjukkan resistensi leptin, merupakan faktor penting dalam produksi resistensi insulin pada pasien dengan DM tipe 2 (Moonishaa et al., 2017). Leptin memiliki efek pada nafsu makan dan obesitas serta mengaktifkan sistem saraf simpatik di hipotalamus, yang meningkatkan tekanan darah (Shibasaki et al., 2018).

Indeks massa tubuh (IMT), glukosa darah puasa dan hemoglobin terglikasi berkorelasi signifikan terhadap konsentrasi serum leptin. Hal ini menandakan peningkatan kadar leptin serum merupakan salah satu faktor risiko perkembangan DM tipe 2 (Zulfania et al., 2020). Leptin mengatur nafsu makan dan metabolisme energi dalam tubuh melalui berbagai mekanisme. Leptin merupakan hormon responsif stres pleiotropik, berfungsi sebagai anoreksigen, imunomodulator, dan faktor pertumbuhan. Leptin juga memainkan peran fisiologis penting selama kelaparan, dan sekarang berperan penting dalam jaringan kardiometabolik. Kadar leptin akan turun dalam 12 jam setelah terjadinya kelaparan atau selama puasa dan meningkat setelah mengkonsumsi banyak makanan, oleh karena itu konsentrasi leptin serum mencerminkan massa jaringan adiposa dan dipengaruhi oleh keseimbangan energi. Leptin merupakan sinyal dua arah yang mengalihkan regulasi fisiologis antara keadaan makan dan kelaparan (Klein & Romijn, 2016).

#### **2.4.2 Reseptor dan Persinyalan Leptin**

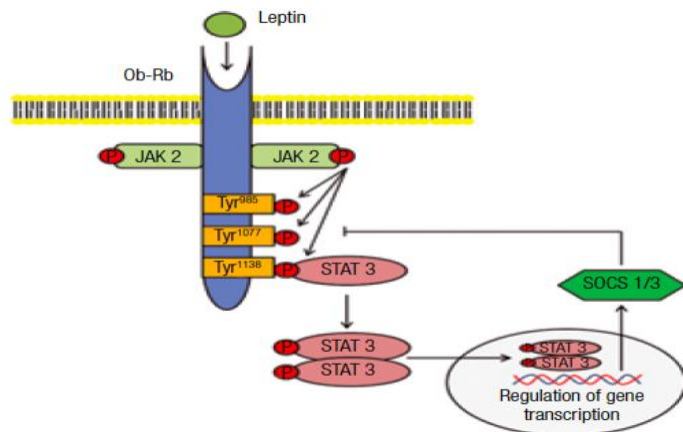
Strategi *expression cloning* digunakan untuk mengisolasi reseptor leptin (ObR) pertama kali dari plexus choroid. Reseptor leptin adalah hasil atau produk dari gen LEPR, merupakan protein dengan membran tunggal dan struktur yang memiliki kesamaan dengan keluarga reseptor sitokin kelas I yang meliputi reseptor untuk IL-6, faktor penghambat leukosit (LIF), dan faktor perangsang koloni granulosit (GCSF). ObR diekspresikan oleh neutrofil, monosit, makrofag, subpopulasi sel T dan sel B, sel mast, sel dendritik (DC), dan sel pembunuh alami (NK). Ada enam isoform ObR dengan domain intraseluler unik, yaitu ObRa, ObRb, ObRc, ObRd, ObRe, dan ObRf. Semua isoform ini berasal dari enam bentuk gen ObR yang disambung secara alternatif. Isoform diklasifikasikan berdasarkan panjang domain intraseluler menjadi pendek atau panjang struktur reseptor leptin. Isoform panjang yaitu ObRb dianggap sebagai jenis sinyal reseptor utama, sedangkan isoform pendek (ObRa, ObRc, ObRd, ObRe, dan ObRf) memiliki kapasitas sinyal terbatas (La Cava & Matarese, 2004).

Gen LEPR diekspresikan terutama di adipose dan paru, ekspresi menengah dijumpai di ginjal dan relative sedikit di jaringan seperti hati, jantung, limfe, otak dan otot. ObRa dan ObRc diekspresikan pada kadar tinggi di mikrovena serebri yang berada pada sawar darah otak dan berperan penting terhadap transpor leptin ke dalam susunan saraf pusat. Varian panjang ObRb diekspresikan pada sistem organ kecil seperti kelenjar adrenal, jantung dan ginjal sedangkan domain ekstraseluler reseptor leptin dan varian pendek ObRa sudah terdeteksi pada beberapa jaringan perifer. Reseptor leptin b memiliki peran dalam mengaktivasi janus kinase (golongan tirosin kinase) yang bertujuan untuk meningkatkan transkripsi melalui aktivasi STAT3, PI3K serta penghambatan pada AMPK. Reseptor leptin yang dipresentasikan pada organ memperlihatkan efek biologi leptin di jaringan ekstraneural dan terlibat dalam berbagai fungsi antara lain dalam hal metabolisme, penyimpanan energi dan pencernaan seperti abdomen, pankreas, usus kecil, kolon, liver, jaringan adipose dan otot skletal (Yulina Dwi Hastuti, 2019). Leptin memiliki efek penghambatan pada sekresi insulin, yang disebabkan oleh sitokin proinflamasi yang diinduksi leptin seperti protein C-reaktif dan Interleukin-6, menyebabkan apoptosis sel  $\beta$  pancreas (Moonishaa et al., 2017). Leptin juga merangsang substrat reseptor insulin dan PI-3K dalam jalur pensinyalan insulin, sehingga meningkatkan sensitivitas insulin perifer melalui peningkatan penyerapan glukosa dan oksidasi asam lemak dalam jaringan. Leptin di hipotalamus awalnya mengaktifkan jalur JAK-STAT, yang pada gilirannya merangsang jalur insulin PI-3K, dan mekanisme ini dikenal sebagai "*crossstalk leptin-insulin*." Resistensi leptin menyebabkan obesitas yang dapat disebabkan oleh beberapa faktor seperti mutasi gen reseptor leptin, mutasi pada neuron target, penurunan transport leptin melintasi sawar otak, defek pada jalur pensinyalan postreseptor (Jeon et al., 2010; Moonishaa et al., 2017). Reseptor leptin sebagian besar dimetabolisasi dimodul homologi pusat reseptor sitokin 2 (CRH 2). Domain seperti imunoglobulin (Ig-like) dan domain fibronektin III (FNIII) memainkan peran penting dalam aktivasi ObR. Jalur JAK-STAT terlibat dalam sinyal intraseluler dari reseptor berbentuk panjang (ObRb), seperti halnya dalam kasus mayoritas *cytokine*. Karena bentuknya yang pendek (ObRa, c, d, e), tidak dapat sepenuhnya mentransmisikan sinyal ke sel, tetapi sebaliknya berfungsi sebagai pengangkut dan sink molekuler untuk katabolisme leptin (Paz-Filho et al., 2012). Terdapat dua jalur persinyala leptin diantaranya :

a. Jalur JAK-STAT

Leptin berikatan dengan ObR, tirosin kinase Janus kinase-2 (JAK2) diaktifkan (Ghilardi & Skoda, 1997), menghasilkan fosforilasi tiga residu tirosin pada ObRb (Tyr985, Tyr1077, Tyr1138) kemudian merekrut dan mengaktifkan satu set protein sinyal hilir yang berbeda. Fosforilasi Tyr985 merekrut SH2-domain yang mengandung fosfatase-2 (SHP-2) ke ObRb, yang mengarah ke aktivasi jalur pensinyalan sinyal ekstraseluler yang

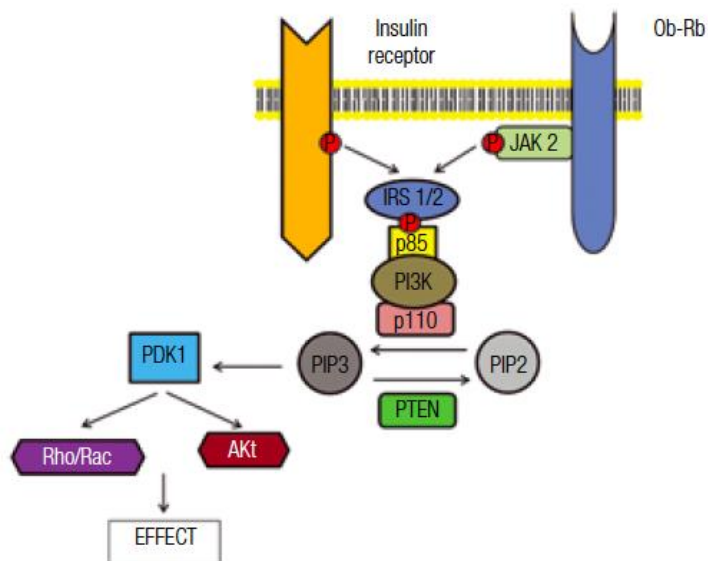
diatur (ERK) dalam sel yang dikultur, serta perekrutan penekan pensinyalan sitokin-3 (SOCS-3), pengatur negatif pensinyalan ObRb (Banks et al., 2000; Bjørbæk et al., 2000; Morton & Schwartz, 2011). Selanjutnya, fosforilasi Tyr1138 merekrut transduksi sinyal dan aktivator transkripsi-3 (STAT3), yang kemudian terfosforilasi pada residu tirosin oleh Jak2 yang memungkinkannya untuk berdimerisasi dan berpindah ke nukleus di mana ia berfungsi sebagai faktor transkripsi (Banks et al., 2000). SOCS-3 merupakan gen yang diinduksi secara transkripsi oleh STAT3, yang menyebabkan penghambatan umpan balik negatif terhadap pensinyalan leptin dengan mengikat Tyr985 ObRb untuk memblokir pensinyalannya. Fosforilasi Tyr1077 dan Tyr1138 mendorong perekrutan, fosforilasi, dan aktivasi transkripsi STAT5 (Gong et al., 2007), dan leptin juga dapat mengaktifkan sinyal yang dihasilkan oleh fosforilasi Jak2 yang tidak bergantung pada situs tirosinofosforilasi pada ObRb. Bates et al., 2004 menemukan bahwa jalur STAT3 berperan dalam pengaturan hemostasis energi berupa efek leptin pada asupan makanan dan berat badan. Proses persinyalan leptin melalui jalur JAK-STAT di tunjukkan pada Gambar 3 (Paz-Filho et al., 2012).



Gambar 3 Leptin dan jalur JAK-STAT. Paz-Filho et al., 2012

### b. Jalur IRS-PI3K

Proses ini dimulai dengan autofosforilasi jalur JAK2 yang pada akhirnya menghasilkan perekrutan dan fosforilasi protein substrat reseptor insulin (IRS). Aktivasi sinyal hilir dan *fosfatidylinositol 3'-kinase* (PI3K) melalui protein fosforilasi IRS kemudian menstimulasi subunit p85 dari PI3K, sehingga mengaktifkannya. Setelah diaktifkan, mekanisme kerja utama PI3K adalah fosforilasi protein intraseluler, rantai peristiwa melibatkan fosforilasi PtdIns4,5-difosfat (PIP2) untuk membentuk PtdIns 3,4,5-trifosfat (PIP3). Fosfatase dan tensin homolog (PTEN) adalah antagonis dari jalur ini dan mendorong konversi PIP3 kembali ke PIP2 (Paz-Filho et al., 2012). PIP3 adalah aktivator utama dari *phosphoinositide-dependent kinase 1* (PDK1), yang memiliki banyak efek hilir, terutama dalam mengatur protein kinase B (Akt). *Serine-Threonine Kinase* adalah peserta kunci dalam mengatur neuropeptida Y dan nitrat oksida (NO) mTOR melalui p70S6K. Jalur PI3K juga telah terlibat dalam mengendalikan keluarga Rho dari GTPase, yang mengatur apoptosis dan merombak kerangka aktin di dalam sel. Jalur PI3K merupakan penyumbang inflamasi fase akut, berbeda dengan JAK2/STAT3, yang merupakan proses yang lebih lambat karena berfungsi dengan mengubah transkripsi gen (Donato et al., 2010; Frühbeck, 2006). Proses persinyalan leptin melalui jalur PI3K di tunjukkan pada Gambar 4 (Paz-Filho et al., 2012).



Gambar 4 Leptin dan jalur PI3K. Paz-Filho et al., 2012

### 2.4.3 Mekanisme Leptin dan Glukosa

Leptin diketahui memiliki fungsi penting dalam mengatur homeostasis energi, tetapi penelitian baru menunjukkan bahwa leptin juga dapat memainkan peran kunci dalam mengawal kadar glukosa dan lebih khusus, sensitivitas insulin dalam jaringan peripheral (Bates et al., 2004). Studi pada tikus dengan defisiensi leptin genetik (tikus ob/ob) atau defisiensi reseptor leptin (tikus db/db atau tikus fa/fa) menunjukkan hiperfagia dan obesitas, tetapi juga resistensi insulin dan diabetes (Ernsberger et al., n.d.; Ghilardi & Skoda, 1997), sedangkan peningkatan asupan makanan dan adipositas tubuh berkontribusi pada gangguan metabolisme glukosa pada model hewan uji tersebut, beberapa pengamatan menunjukkan bahwa persinyalan leptin mengatur metabolisme glukosa secara independen dari pengaruhnya terhadap keseimbangan energi (Morton et al., 2005; Morton & Schwartz, 2011).

Diabetes dan resistensi insulin yang kronis juga dapat terlihat pada orang-orang yang memiliki kelainan genetik yang ditandai dengan tingkat leptin yang lebih rendah karena cacat dalam pengembangan jaringan adiposa. Penyakit-penyakit ini, yang secara kolektif disebut sebagai "lipodistrofi", dapat disebabkan oleh salah satu dari berbagai mutasi yang mengganggu adipogenesis dan sebagai akibatnya, secara signifikan membatasi kemampuan tubuh untuk menyimpan trigliserida. Lipodistrofi merupakan hilangnya adiposit dan ketidakmampuan untuk menyimpan lemak menyebabkan akumulasi nutrisi berlebih, termasuk trigliserida, di hati, otot, dan jaringan lain yang mengganggu metabolisme. Terdapat 4 jenis lipodistrofi pada manusia berdasarkan kategorinya. Dua jenis lipodistrofi genetik yang paling umum adalah lipodistrofi umum bawaan (CGL), yang terjadi ketika lemak tubuh tidak ada sejak lahir, dan *lipodistrofi parsial familia* (FPL), yang terjadi ketika hilangnya lemak tubuh secara bertahap dan berubah selama masa kanak-kanak dan pubertas. Selain lipodistrofi genetik, lipodistrofi yang didapat (termasuk lipodistrofi parsial yang didapat (APL), lipodistrofi umum yang didapat (AGL) (Morton & Schwartz, 2011).

Diabetes melitus yang tidak terkontrol (*uncontrolled insulin-deficient diabetes*, uDM) ditandai dengan kekurangan leptin dan disebabkan oleh hilangnya sel beta yang memproduksi insulin. Individu dengan uDM menunjukkan hiperglikemia dan hyperphagia, disertai dengan hilangnya persediaan lemak tubuh yang progresif dan penurunan dramatis dalam kadar leptin dan insulin yang beredar. Asupan kalori yang berlebihan yang tidak dapat disimpan sebagai lemak berkontribusi pada hiperglikemia dan akhirnya hilang melalui urin, sementara diuresis yang dihasilkan menyebabkan dehidrasi dan peningkatan asupan air. Leptin juga dapat berinteraksi dengan sistem pengaturan glukosa dalam tubuh. Studi menunjukkan bahwa leptin dapat berperan dalam mengatur produksi glukosa hati dan sensitivitas insulin pada jaringan perifer, seperti otot dan lemak. Leptin dapat berkontribusi dalam

mengatur keseimbangan antara glukoneogenesis (produksi glukosa dari substrat non-karbohidrat, seperti asam amino) dan glikolisis (penguraian glukosa menjadi energi). (Havel et al., 1998; Morton & Schwartz, 2011).

#### 2.4.4 Hubungan Leptin dengan Diabetes Melitus tipe 2

Peningkatan kadar leptin telah dikaitkan dengan resistensi insulin dan perkembangan DM tipe 2. Dalam kasus DM tipe 2, korelasi telah dilaporkan antara konsentrasi leptin yang tinggi dan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular, serta keberadaan komplikasi mikrovaskular dan disfungsi otonom jantung (Kurajoh et al., 2015). Selain itu, obesitas, hipertensi, sindrom metabolik (MetS), dan disfungsi endotel lebih sering diamati pada pasien dengan DM tipe 2 yang menunjukkan kadar leptin yang tinggi. Kadar leptin menurun setelah makan dan toleransi lemak oral pada pasien dengan DM tipe 2 dan individu sehat. Kehadiran polimorfisme gen leptin spesifik juga dikaitkan dengan terjadinya DM tipe 2 (Katsiki et al., 2018). Terapi penggantian leptin telah dilaporkan untuk meningkatkan resistensi insulin dalam otot dan hati di antara pasien dengan lipodistrofi, serta untuk menekan glukoneogenesis hati, lipolisis, dan hiperglikemia puasa pada model hewan diabetes. Metformin juga dapat menurunkan konsentrasi leptin pada pasien DM Tipe 2 dan meningkatkan ekspresi reseptor leptin di hati tikus. Peningkatan sensitivitas hipotalamus leptin dilaporkan dalam kaitannya dengan terapi metformin (Katsiki et al., 2018a).

Zulfania et al., 2020 mengevaluasi kadar leptin serum dan indeks massa tubuh (IMT) pada penderita DM tipe 2 menemukan terdapat korelasi positif antara kadar leptin serum dan HbA1c. Studi ini menunjukkan bahwa kadar leptin serum meningkat secara signifikan pada pasien obesitas DM tipe 2. Kadar leptin yang lebih tinggi dapat dianggap sebagai faktor risiko tambahan pada pasien DM tipe 2 dengan IMT tinggi. Saat resistensi insulin terjadi, sel-sel tubuh, termasuk sel-sel adiposa (lemak), menjadi kurang responsif terhadap sinyal insulin. Sebagai respons terhadap kondisi ini, sel-sel adiposa cenderung meningkatkan produksi leptin, yang mengarah pada peningkatan kadar leptin dalam darah. Hal ini dapat menyebabkan tingginya kadar leptin, tetapi karena tubuh sudah resisten terhadap efek leptin, responsnya menjadi tidak efektif. Selain itu leptin telah terbukti menghambat ekspresi gen prekursor insulin dan akhirnya mempengaruhi sekresi insulin. Menurut hasil ini, kadar leptin yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan risiko diabetes karena perannya dalam mengatur sensitivitas dan sekresi insulin (Schmidt et al., 2006). Peningkatan kronis kadar leptin dapat mengganggu responsibilitas sistem reseptor dalam sel-sel yang menghasilkan insulin, mengakibatkan resistensi insulin (Thorand et al., 2010). Ketidakmampuan untuk mengontrol pelepasan insulin disebabkan oleh penurunan respon seluler. Hiperinsulinemia memiliki potensi untuk memperburuk obesitas dengan meningkatkan ekspresi leptin dan gen dalam jaringan lemak putih (sumber



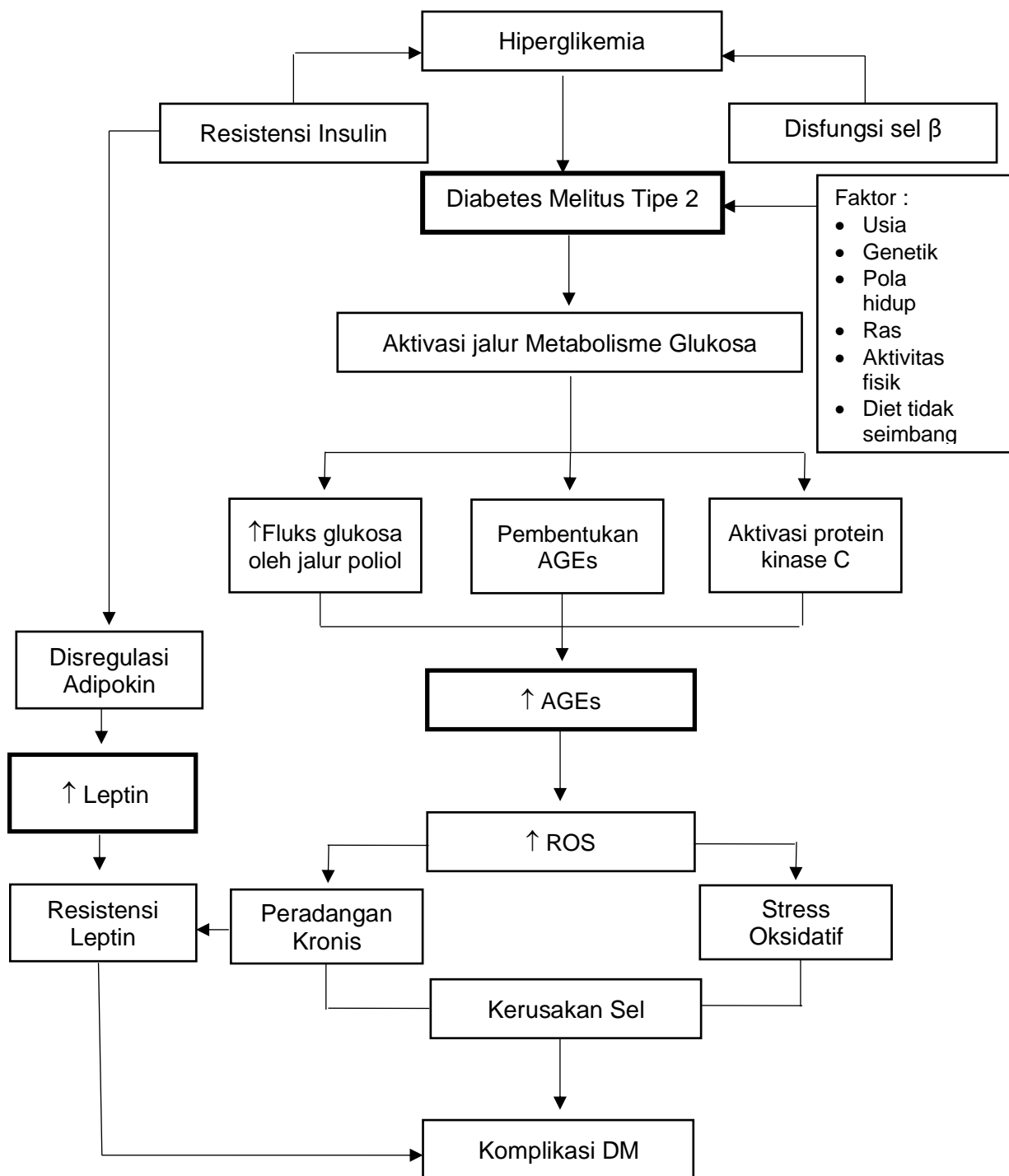
utama produksi leptin). Obesitas dan resistensi insulin dapat timbul dari produksi leptin yang berlebihan, yang pada gilirannya meningkatkan risiko mengembangkan diabetes (Y. Li et al., 2022).

## 2.5 Penelitian Terkait AGEs dan Leptin

### PRODUK AKHIR GLYCATION LANJUTAN (AGEs) PADA PASIEN HEMODIALISIS DENGAN DIABETES MELITUS BERKORELASI DENGAN RASIO LEPTIN DAN LEPTIN/LEMAK TUBUH

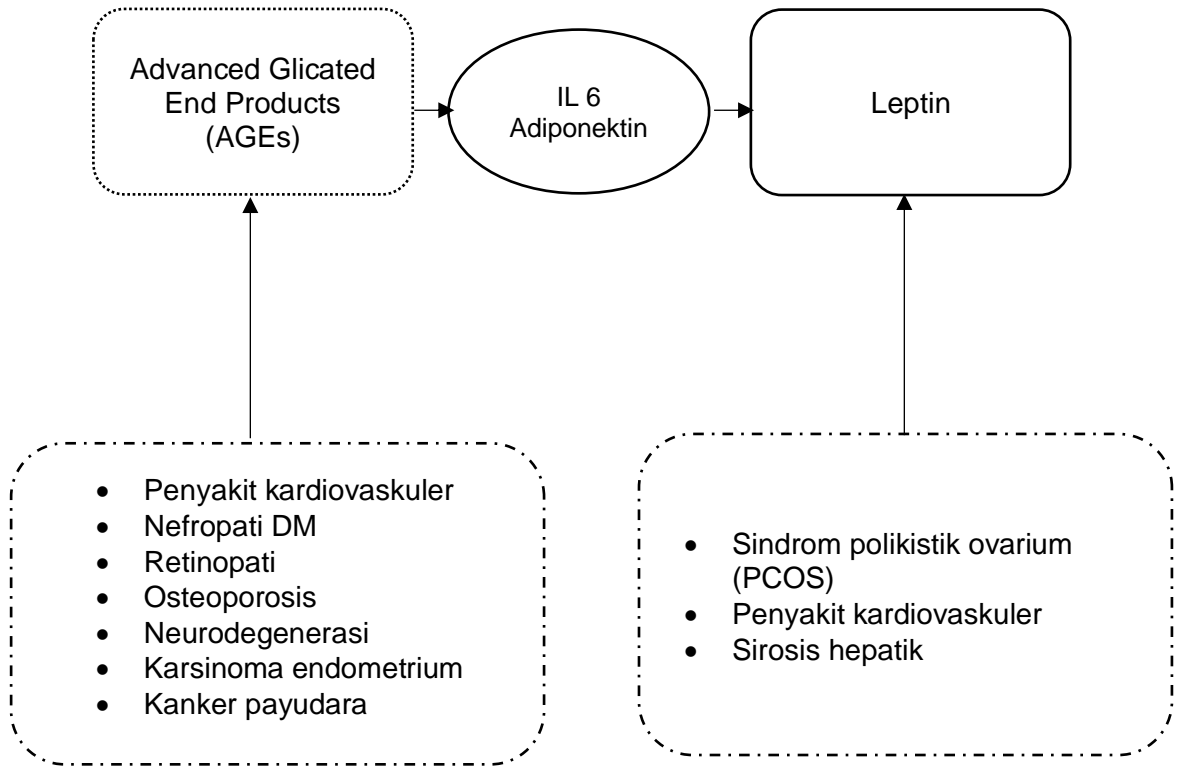
Penelitian yang dilakukan oleh Kalousová dkk, tujuan penelitian adalah untuk mengevaluasi hubungan AGEs dalam plasma dengan rasio leptin dan leptin lemak tubuh pada pasien DM yang menjalani pengobatan hemodialisis kronis. Penelitian ini menggunakan metode *cross sectional* dan dilaksanakan di Rumah Sakit Universitas Praha, Republik Ceko. Diperoleh 62 pasien yang menjalani pengobatan hemodialisis reguler, yaitu 27 pasien dengan DM (13 laki-laki dan 14 perempuan) dan 35 pasien tanpa DM. Kadar AGEs dan Leptin diperiksa menggunakan metode sandwich *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (ELISA). Data dianalisis secara statistik dengan uji t berpasangan dan tidak berpasangan begitu pula dengan uji korelasi menemukan kadar AGEs yang jauh lebih tinggi pada penderita DM dibandingkan non-penderita DM pada pengobatan hemodialisis reguler sebelumnya ( $2.7 \pm 0.7 \times 10^4$  vs.  $2.2 \pm 0.6 \times 10^4$ , responden,  $p < 0.001$ ) dan setelah sesi dialisis ( $2,3 \pm 0,5 \times 10^4$  vs.  $1,8 \pm 0,7 \times 10^4$ , responden,  $p < 0,005$ ). Advanced glycated end products berkurang secara signifikan selama hemodialisis pada kedua kelompok pasien sebesar 15,4% pada pasien diabetes ( $p < 0,001$ ) dan sebesar 17,3% pada non-penderita diabetes ( $p < 0,005$ ). Pada pasien DM, AGEs tidak berkorelasi dengan parameter koreksi metabolisme glukosa (glukosa darah, HbA1c). Peneliti mengamati korelasi yang signifikan antara AGEs dan leptin ( $r = 0,48, p < 0,05$ ) serta rasio leptin/lemak tubuh ( $r = 0,56, p < 0,05$ ) hanya pada pasien hemodialisis dengan diabetes melitus. (Kalousová et al., 2003).

## 2.6 Kerangka Teori



Gambar 5 Kerangka Teori

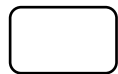
## 2.7 Kerangka Konsep



### Keterangan



Variabel Bebas



Variabel Terikat



Variabel Perancu



Variabel Antara

Gambar 6 Kerangka Konsep