

Perbedaan Profil Lipid Berdasarkan Hemoglobin Terглиkolisasi (HbA1C) Pada Pasien Rumah Sakit Islam Surabaya

Comparison Lipid Profiles on Glycated Hemoglobin (HbA1C) Surabaya Islamic Hospital Patients

Dwi Kuswanto*¹, Hari Basuki Notobroto¹, Rachmah Indawati¹

ABSTRAK

Latar Belakang : Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin maupun kerja insulin. Diabetes sebagai salah satu penyebab dislipidemia sekunder manifestasi dari resistensi insulin, pengelolaan glukosa darah pada penderita diabetes merupakan pencegahan primer komplikasi penyakit kardiovaskular. Prevalensi penderita diabetes melitus yang dilaporkan dalam Riskesdas 2018 berdasarkan pemeriksaan darah pada penduduk usia > 15 tahun mencapai 6,9% tahun 2013 dan seiring pertumbuhan penduduk meningkat menjadi 8,2 % tahun 2018, pada laporan yang sama , prevalensi diabetes melitus yang didiagnosis dokter pada penduduk di semua umur di Kota Surabaya sebesar 3,4%.

Tujuan : Penelitian ini untuk menganalisis perbedaan profil lipid berdasarkan HbA1C kategori normal, prediabetes dan diabetes

Metode : Penelitian *cross sectional*, teknik pengambilan sampel dengan *simple random sampling* dari data rekam medis pasien rawat jalan di Rumah Sakit Islam Surabaya dari 1 Januari tahun 2018 sampai dengan 31 Desember 2019 berusia 35- 80 tahun dan mendapat pemeriksaan HbA1c, kolesterol, trigliserida dan LDL-kolesterol pada kunjungan pertama kali, Data pasien yang digunakan adalah penderita diabetes (HbA1C $\geq 6,5\%$), prediabetes (5,7%-6,4%) dan normal (<5,7%) diperoleh besar sampel 73 data pasien. Data dianalisis Uji Anova one way digunakan untuk menganalisis perbedaan rata-rata kolesterol, trigliserida dan LDL-kolesterol berdasarkan HbA1C, dan profil lipid yang menunjukkan perbedaan dilanjutkan dengan analisis two way anova dengan menginteraksikan jenis kelamin dan kategori HbA1C, dan analisis Anacova menginteraksikan kategori HbA1C dengan usia.

Hasil : Hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan rata-rata kolesterol, dan LDL-kolesterol berdasarkan HbA1C ($p > 0,05$), sedangkan trigliserid menunjukkan perbedaan signifikan berdasarkan HbA1C normal, prediabetes, dan diabetes ($p = 0,01$). Hasil multiple comparison dengan metode Tukey HSD menunjukkan perbedaan signifikan trigliserid antara HbA1C normal dengan diabetes ($p = 0,039$) dan prediabetes dengan diabetes ($p = 0,044$).

Kesimpulan : Kadar trigliserid berbeda signifikan berdasarkan kadar HbA1C. Pasien diabetes melitus sebaiknya mengontrol rutin kadar trigliserid dalam darahnya sejalan dengan pemeriksaan rutin terhadap kadar HbA1C. Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan memperhatikan faktor-faktor yang mempengaruhi kedua variabel

Kata Kunci : Diabetes, Hba1c, Kolesterol, Trigliserid, LDL- Kolesterol.

ABSTRACT

Background : Diabetes melitus is a metabolic disease characterized by hyperglycemia as a result of abnormal insulin secretion and insulin action. Diabetes is a cause of secondary dislipidemia, so that diabetes melitus monitoring is a primary deterrent to cardiovascular complication. The prevalence of diabetes mellitus sufferers reported in Riskesdas 2018 based on blood test on people age >15 years reached 6.9% in 2013 and as population growth increased to 8.2% in 2018, in the same report, the prevalence of diabetes mellitus bay doctors at population of all ages in the city of Surabaya is 3.4%.

Objective : This study was to analyze differences in lipid profiles based on normal HbA1C, prediabetes and diabetes categories.

Method: Cross-sectional study, the sampling technique with simple random sampling from medical record data of out patients at Surabaya Islamic hospital's from 1st of January 2018 to 31st December 2019 aged 35-80 years and received HbA1C, cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol test at the first visit, patient data used were diabetics (HbA1C $\geq 6.5\%$), prediabetes (5.7%-6.4%) and normal (<5.7%). Obtained a sample size of 73 patient data. and a diagnosis of at the same and first time documented. Sample sizes of 73 data. The data were analyzed with One Way Anova test was used to identify differences in mean cholesterol, triglyceride and LDL-cholesterol based Hba1C, and lipid profile which showed differences



followed by Two Way Anova analysis by interacting gender and HbA1C categories, and Anacova analysis interacting HbA1C categories with age.

Results: The results showed no significant difference mean cholesterol and mean LDL-cholesterol based on HbA1C levels ($p > 0.05$), while triglyceride showed significant mean difference based on normal HbA1C, pre-diabetes, and diabetes ($p = 0.01$). The result Multiple comparison with the Tukey HSD methods showed, the significant differences in the mean triglyceries between normal HbA1C and diabetes ($p = 0.039$) and prediabetes with diabetes ($p = 0.044$).

Conclusions: Triglyceride levels differed significantly based on the HbA1C levels. Patients with diabetes mellitus should routinely control their blood triglyceride levels in line with routine checks of HbA1C levels. Further research is needed by paying attention to the factors that influence both variables.

Keywords: Diabetes, Hba1c, Cholesterol, Triglyceride, LDL-Cholesterol.

*Korespondensi:

dwi.kuswanto-2018@fkm.unair.ac.id*

Dwi Kuswanto*

¹Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga Surabaya, Indonesia

PENDAHULUAN

Diabetes melitus merupakan penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia akibat kelainan sekresi insulin maupun kerja insulin¹. Data International Diabetes Federation (IDF) pada tahun 2015, penderita diabetes melitus (DM) berusia 20 sampai 79 tahun di dunia berkisar 415 juta (8,8%) dari 6,72 milyar penduduk menjadi 463 juta (9,3%) dari 5 milyar penduduk di tahun 2019. Penderita diabetes melitus (DM) di dunia diperkirakan meningkat menjadi 578 juta (10,2%) dari 5,7 milyar penduduk tahun 2030 dan menjadi sekitar 700 juta (10,9%) dari 6,4 milyar penduduk pada tahun 2045, dimana akan terjadi peningkatan 237 juta (51%) yang semula 463 juta tahun 2019. Penderita diabetes melitus di Asia meningkat dari 78,3 juta tahun 2015 menjadi 88 juta tahun 2019, sekitar 10 juta tahun 2015 dan 10,7 juta tahun 2019 penderita diabetes di Asia merupakan penduduk Indonesia. Penderita diabetes di Indonesia tahun 2015 dan 2019 menempati urutan ke-7 dari 10 negara dengan jumlah penderita diabetes melitus terbanyak di dunia^{2,3}. Prevalensi penderita diabetes melitus berdasarkan pemeriksaan darah pada penduduk usia ≥ 15 tahun di Indonesia 6,9% tahun 2013 menjadi 8,5% pada tahun 2018⁴. Berdasarkan diagnosis dokter, prevalensi penyandang diabetes melitus penduduk usia ≥ 15 tahun juga mengalami peningkatan, tahun 2013 sebesar 1,5% menjadi 2% tahun 2018, sebagian besar penderita diabetes melitus berada di daerah perkotaan^{4,5}. Provinsi Jawa Timur menempati urutan empat besar berturut-turut prevalensi penderita diabetes melitus berdasarkan diagnosis dokter pada penduduk semua umur di Indonesia yaitu sebesar 1,2% tahun 2013 menjadi 2,6% tahun 2018. Kota Surabaya merupakan penyumbang penderita diabetes melitus di Jawa Timur setelah Kota Madiun, Kota Mojokerto, Sidoarjo, Kota Probolinggo dan Gresik dengan prevalensi diabetes melitus yang didiagnosis dokter pada penduduk di semua kelompok umur sebesar 3,4%⁶.

Diabetes memicu hiperkolesterolemia menyebabkan insiden infark miokardium dua kali lebih besar pada penderita diabetes dibandingkan bukan

penderita diabetes melitus⁷. Diabetes melitus menyebabkan komplikasi makrovaskular dan mikrovaskular, komplikasi makrovaskular terutama didasari adanya resistensi insulin, sedangkan komplikasi mikrovaskular lebih disebabkan hiperglikemia kronik. Kerusakan vaskular ini diawali dengan terjadinya disfungsi endotel akibat proses glikosilasi dan stres oksidatif pada sel endotel⁸. Negara-negara di Asia tenggara mendominasi jumlah penderita diabetes disertai penyakit kardiovaskuler. Data International Diabetes Federation (IDF) tahun 2019 dari 10.681.400 penderita diabetes di Indonesia 5,4% diantaranya mengalami komplikasi jantung koroner seperti infark miokardium³. Kematian akibat penyakit kardiovaskuler dan diabetes melitus lebih banyak terjadi di negara berkembang daripada dengan negara maju⁹.

Diabetes dapat sebagai salah satu penyebab dislipidemia sekunder, pengelolaan penyakit primer ini dapat memperbaiki dislipidemia yang ada. Pengelolaan dislipidemia meliputi pencegahan primer yang ditujukan untuk mencegah timbulnya komplikasi penyakit-penyakit kardiovaskular. Pengelolaan pasien dislipidemia dapat dengan terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan dan penghentian merokok, sedangkan terapi farmakologis dengan memberikan obat anti lipid¹⁰.

Hasil analisis lanjutan dari data Risesdas tahun 2013 pada penderita diabetes di Indonesia mengalami abnormalitas kolesterol total 35,59%, HDL 22,9%, LDL 15,9% dan trigliserid 11,9%¹¹. Dislipidemia atau abnormalitas lipid plasma berperan terhadap patogenesis terjadinya aterosklerosis pada dinding pembuluh darah menyebabkan terjadinya penyakit jantung koroner dan stroke¹⁰.

Glikosilasi nonenzimatik merupakan proses pelekatan glukosa secara kimiawi ke gugus amino bebas pada protein tanpa bantuan enzim. Derajat glikosilasi nonenzimatik ini secara langsung berkaitan dengan kadar glukosa darah. Pengukuran hemoglobin terglikosilasi (HbA1C) penting dalam penatalaksanaan



diabetes melitus, karena pemeriksaan ini menghasilkan indeks rerata kadar glukosa darah selama 120 hari sesuai usia eritrosit. Produk glikolisasi kolagen dan protein lain yang berumur panjang dalam jaringan interstisium dan dinding pembuluh darah mengalami rangkaian tata ulang kimiawi untuk membentuk *irreversible advanced glycosylationend products (AGE)*, yang terus menumpuk di dinding pembuluh. Pembentukan *AGE* pada protein, seperti kolagen, menyebabkan pembentukan ikatan silang di antara berbagai polipeptida menyebabkan terperangkapnya protein interstisium dan plasma yang tidak terlikosilasi. *Irreversible Advanced Glycosylationend Pproducts (AGE)* berikatan dengan reseptor pada banyak tipe sel endotel, monosit, makrofag, limfosit dan sel magnesium. Peningkatan ini menimbulkan beragam aktivitas biologis, termasuk emigrasi monosit, pengeluaran sitokin dan faktor pertumbuhan dari makrofag, peningkatan permeabilitas endotel dan peningkatan proliferasi fibroblas serta sell otot polos serta sintesis matriks ekstrasel, semua efek ini berpotensi menyebabkan komplikasi diabetes⁷.

Pengendalian glukosa darah yang baik terbukti dapat menurunkan risiko komplikasi pada penderita diabetes, untuk mencapai pengendalian glukosa darah yang baik diperlukan penatalaksanaan holistik meliputi edukasi, terapi gizi medik, aktivitas fisik, pemberian obat-obatan, dan pemantauan glukosa darah. Tingkat pengendalian glukosa darah dapat dinilai melalui proporsi kadar hemoglobin A1C yang mengalami glikosilasi (HbA1c). Kadar HbA1C >7,0% berhubungan dengan peningkatan risiko yang signifikan terjadinya komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular, terlepas dari pengobatan yang mendasarinya¹² Glukosa darah yang terkontrol menguntungkan untuk menurunkan kadar lipid plasma, terutama pada pasien dengan trigliserid yang sangat tinggi. Kontrol glukosa darah yang baik dapat membantu mencegah penyakit kardiovaskuler dan perkembangannya¹⁰.

Amerika Diabetes Association (ADA) merekomendasikan HbA1C untuk digunakan sebagai kriteria diagnostik diabetes dan prediabetes, Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) mendukung penggunaan HbA1C $\geq 6,5\%$ untuk mendiagnosa diabetes, dengan alasan bahwa HbA1C terjamin kualitas dalam mengukur glukosa darah. Pemeriksaan HbA1C mencerminkan gula darah rata-rata dalam waktu tiga bulan untuk menilai kontrol glikemik yang dapat digunakan sebagai prediksi komplikasi, sebagai bagian dari proses perawatan berkelanjutan, sehingga penderita diabetes melitus bisa mendapatkan perawatan yang lebih tepat. Pemantauan glukosa juga menjadi rujukan untuk memberikan pelayanan terapi nutrisi medis, tingkat aktivitas fisik dalam mencegah hipoglikemia dan menyesuaikan obat yang dibutuhkan¹³.

Resistensi insulin mengakibatkan hati resisten terhadap hambatan insulin dalam sekresi (VLDL) sebagai pengangkut kolesterol dan trigliserid melalui jalur endogen. Trigliserid dan ester-ester kolesterol yang dihasilkan hati dalam bentuk partikel VLDL dilepaskan dalam sirkulasi darah selanjutnya enzim lipoprotein

lipase memproses VLDL menjadi asam lemak dan gliserol, VLDL yang tidak menjadi asam lemak dan gliserol akan terdegradasi sebagian menjadi LDL melalui hati. Endotel sebagai pembatas elemen darah dengan dinding pembuluh darah yang menutupi seluruh jaringan pembuluh darah berfungsi memodifikasi lipoprotein dalam proses aterogenesis. Resistensi hati akibat dari resistensi insulin meningkatkan timbunan lipoprotein dalam lapisan intima membentuk LDL yang teroksidasi sehingga menimbulkan disfungsi endotel yang berakibat penumpukan lipid pada pembuluh darah¹⁴.

Pemeriksaan kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida direkomendasikan untuk dilakukan secara rutin pada penderita diabetes melitus, pemeriksaan ini dapat digunakan untuk mengestimasi risiko kardiovaskuler dimana peningkatan trigliserid ditemukan pada 50% penderita diabetes melitus Tipe 2¹⁴ Hasil penelitian Xianfeng et al. di Shanghai, Cina pada 7909 sampel menunjukkan ada perbedaan yang signifikan kolesterol, trigliserid dan LDL pada glukosa toleran normal dan glukosa toleran diabetes¹⁵. Diabetes melitus tetap merupakan masalah kesehatan, meskipun bukan penyakit menular tetapi penderita diabetes melitus harus melakukan upaya pencegahan terhadap komplikasi, terutama komplikasi kardiovaskuler yang merupakan penyebab terbesar kasus kematian di Indonesia. Komplikasi kardiovaskuler pada diabetes melitus dapat terjadi akibat gangguan metabolisme lipid terutama pada diabetes yang tidak terkontrol, baik terjadi secara langsung ataupun tidak langsung. Dislipidemia atau abnormalitas lipid plasma berperan terhadap patogenesis terjadinya arteriosklerosis pada dinding pembuluh darah sebagai awal terjadinya penyakit kardiovaskuler.

Tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perbedaan profil lipid yang terdiri dari kolesterol, trigliserid dan LDL pada pasien dengan hasil pemeriksaan HbA1C normal, prediabetes dan diabetes melitus. Tujuan ini penting diketahui untuk menentukan terapi farmakologis, perubahan gaya hidup, termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis dan diet yang dibutuhkan sehingga komplikasi dapat diminimalisasi.

METODE

Dislipidemia sekunder disebabkan penyakit lain seperti hipotiroidisme, sindrom nefrotik dan diabetes melitus, sedangkan jenis kelamin, usia, obesitas dan asupan lemak dapat menjadi faktor counfoundig abnormalitas lipid pada saat dilakukan pemeriksaan laboratorium. Penelitian ini hanya dapat mengontrol jenis kelamin dan usia dengan melakukan analisis interaksi dengan HbA1C melalui analisis Two Way Anova dan Anacova, sedangkan asupan lemak dalam prosedur pemeriksaan lipid, pasien akan diintruksikan untuk puasa 10-14 jam, obesitas tidak dapat dikontrol karena keterbatasan data rekam medis yang tidak terdokumentasi lengkap. Penelitian merupakan penelitian *cross sectional*, teknik pengambilan sampel



dengan *simple random sampling*, dengan besar sampel 73 data pasien dari data rekam medis pasien rawat jalan di Rumah Sakit Islam Ahmad Yani Kota Surabaya dari 1 Januari tahun 2018 sampai dengan 31 Desember 2019 berusia 35-80 tahun yang mendapatkan pemeriksaan HbA1C, kolesterol, trigliserid dan LDL-kolesterol pada kunjungan pertama kali dan terdokumentasi. Data pasien yang digunakan adalah penderita diabetes (HbA1C $\geq 6,5\%$), prediabetes (5,7%-6,4%) dan normal (<5,7%), untuk mengontrol adanya penyakit lain sebagai penyebab utama dislipidemia, sedangkan hasil pemeriksaan kolesterol, trigliserida dan LDL dalam skala rasio. Data dianalisis dengan uji *Anova One Way* digunakan untuk menganalisis perbedaan kolesterol, trigliserida dan LDL-kolesterol berdasarkan kategori HbA1C pada interval kepercayaan 95% dan nilai signifikansi ($p < 0,05$). Untuk mengetahui perbedaan kolesterol, trigliserid dan LDL-kolesterol antar kategori HbA1C dianalisis *Multiple Comparisons Metode Tukey*

HSD. Hasil analisis yang menunjukkan signifikansi dilanjutkan dengan uji *Anova Two Way* pada jenis kelamin dan *Anacova* pada usia. Uji *Kolmogorov Smirnov* untuk normalitas dan uji *Levene* untuk kehomogenan varian. Penelitian ini telah memperoleh status layak etik dari *Komisi Etik Penelitian Kesehatan Universitas Airlangga Fakultas Kedokteran Gigi* (Nomor : 250/.HRECC.FODM/V/2020).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin

Data 73 pasien rawat jalan, 53,42% diantaranya berjenis kelamin laki-laki, 31,50% penderita diabetes, 12,33% prediabetes dan 9,59 pasien dengan HbA1C kategori normal, sedangkan 46,58% pasien berjenis kelamin perempuan, 24,66% penderita diabetes, 10,96% prediabetes dan pasien dengan HbA1C kategori normal dengan rata-rata pasien berusia 71,61 tahun (tabel 1).

Tabel 1. Karakteristik Berdasarkan Jenis Kelamin dan Usia Berdasarkan Jenis Kelamin

Karakteristik		Kategori HbA1C			Total Subyek n=73
		HbA1C < 5,7% (Normal) n = 15 (20,55%)	HbA1C 5,7-6,5% (Prediabetes) n = 17 (23,29)	HbA1C $\geq 6,5\%$ Diabetes n = 41(56,16%)	
Jenis Kelamin	Laki-laki	7 (9,59%)	9 (12,33%)	23 (31,50%)	39 (53,42%)
	Perempuan	8 (10,96%)	8 (10,96%)	18 (24,66%)	34(46,58%)
Usia (Tahun)		62,93 \pm 9,09	65,06 \pm 7,32	59,88 \pm 9,03	61,71 \pm 8,84

Tabel 2. Perbedaan Profil Lipid Pada Hemoglobin Terглиkolisasi (HbA1C

Profil Lipid	Rata-rata (Mean \pm SD)			F-Test
	HbA1C < 5,7% (Normal) n = 15	HbA1C 5,7-6,5% (Prediabetes) n = 17	HbA1C $\geq 6,5\%$ Diabetes n = 41	
Kolesterol (mg/dl)	174,87 \pm 54,25	169,12 \pm 55,72	197,41 \pm 46,74	0,10
Trigliserid (mg/dl)	*120,00 \pm 63,65	*123,59 \pm 63,63	**176,51 \pm 82,43	0,01
LDL (mg/dl)	102,73 \pm 37,65	104,18 \pm 35,78	113,68 \pm 35,40	0,49

Catatan : *Signifikan Analisis *Multiple Comparisons Metode Tukey HSD* dengan satu kelompok (0,035, 0,049)

** signifikan Analisis *Multiple Comparisons Metode Tukey HSD* dengan dua kelompok

Tabel 3. Hasil Analisis *Two Way Anova* Trigliserida Pada HbA1C Interaksi Dengan Jenis Kelami

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	63882.321 ^a	5	12776.464	2,235	0,061
Intercept	1184825.016	1	1184825.016	207,220	0,000
Kategori HbA1C	51655.351	2	25827.675	4,517	0,014
Jenis Kelamin	8.795	1	8.795	0,02	0,969
Kategori HbA1C*Jeni Kelamin	10008.537	2	5004,268	0,875	0,421
Error	383087.515	67	5717,724		
Total	2146354.000	73			
Corrected Total	446969.836	72			



Tabel 4. Hasil Analisis Anacova Trigliserida Pada HbA1C Interaksi Dengan Usia

Source	Type III Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Corrected Model	92505.262 ^a	5	18501.052	3,497	0,007
Intercept	72749.309	1	72749.309	13,751	0,000
Kategori HbA1C	11115,546	2	5557,773	1,051	0,355
Usia	18824,736	1	18824,736	3,558	0,064
Kategori HbA1C*Usia	7722,632	2	3861,316	0,730	0,486
Error	354464.573	67	5290,516		
Total	2146354.000	73			
Corrected Total	446969,836	72			

Kolesterol berdasarkan Hemoglobin Terglikolisisasi (HbA1C)

Tabel 2. Menunjukkan rata-rata kolesterol tertinggi pada pasien diabetes, meskipun dari uji *Anova One Way* tidak menunjukkan perbedaan rata-rata kolesterol signifikan antara pasien dengan HbA1C normal (< 5,7%), prediabetes (5,7%-6,4%) dan diabetes (>6,5%) ($p=0,10$), analisis tidak dilanjutkan dengan uji interaksi *Anova Two Way* dan *Anacova*. Rata-rata kolesterol baik pada pasien prediabetes (5,7%-6,4%) dan diabetes melitus ($\geq 6,5\%$) dapat dikendalikan, rata-rata kolesterol masih dalam batas normal, sedangkan pada diabetes melitus mendekati ambang batang normal kolesterolemia (200 mg/dl)¹⁰. Penelitian ini sesuai dengan penelitian Debora, et al, dengan analisis yang sama menggunakan besar sampel 196 pada petugas laboratorium di Institut de Cardiologia do Rio Grande Sul dan Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit De Clinicas de Porto Alegre, Brazil dengan hasil penelitian menunjukkan tidak ada perbedaan signifikan rata-rata kolesterol antara HbA1C normal, prediabetes dan diabetes ($P=0,158$)¹⁶. Penelitian lain yang sesuai dengan penelitian Mohammad, Z. et al, dengan besar sampel 192 di Pusat Diabetes dan Endriokrinologi Rumah Sakit Jawaharlal Nehru Medical College, Aligarh Muslim University, Aligarh, India dengan hasil penelitian menunjukkan tidak ada kaitan antara HbA1C dengan kolesterol ($P = 0,430$)¹⁷. Penelitian ini sejalan dengan penelitian Davis, P. J., et al, hasil analisis data 12.812 veteran yang terdaftar pada perawatan Primer Pelayanan Kesehatan Veteran New York Harbor dengan hasil penelitian tidak ada pengaruh yang signifikan kolesterol pada pasien diabetes ($p=0,4046$)¹⁸.

Sistesis trigliserid dan kolesterol di hati disekresikan sebagai lipoprotein B100 yang merupakan alat transportasi lemak di dalam aliran darah. Trigliserid di fraksi VLDL akan dihidrolisis enzim lipoprotein lipase (LPL) untuk mengubah VLDL menjadi IDL (intermediate density lipoprotein). IDL (intermediate density lipoprotein) melalui proses hidrolisis menjadi LDL, sebagian VLDL, IDL dan LDL akan mengangkut ester kolesterol kembali kehati. LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol, sebagian kolesterol -LDL dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya, sedangkan sebagian kolesterol-LDL akan teroksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger* di makrofag dan akan menjadi sel busa¹⁴.

Kadar kolesterol-LDL dalam plasma yang tinggi akan semakin banyak yang teroksidasi dan ditangkap sel

makrofag. Jumlah kolesterol yang teroksidasi tergantung pada kadar kolesterol yang terkandung di LDL. Diabetes melitus memicu peningkatan produksi apo B, protein utama LDL dengan konsekuensi akan meningkatkan sintesis dan sekresi trigliserid yang mengandung partikel VLDL merupakan alat transportasi lemak dalam aliran darah yang banyak mengandung kolesterol. Retensi insulin mengakibatkan hati tidak mampu menekan VLDL dimana *adipose visceral* lebih sensitif terhadap dampak hormon lipolitik sehingga ukuran molekul VLDL yang tersekresi besar menjadi sulit terpenetrasi di dalam arteri sehingga akan berada dalam waktu yang lama dalam sirkulasi, keadaan ini sebenarnya dapat diminimalisasi HDL plasma yang tinggi, HDL akan menangkap kelebihan kolesterol dari jaringan dan membawanya kembali ke hati secara langsung maupun melalui lipoprotein¹⁴

Rata-rata kolesterol pada HbA1C $\geq 6,5\%$ (diabetes) masih terkendali tetapi sudah mendekati ambang batas normal, peningkatan kolesterol lebih dari 200 mg/dl merupakan salah satu tanda dislipidemia, dislipidemia sekunder dapat terjadi akibat manifestasi diabetes melitus. kolesterol akan mengalami peningkatan saat diabetes tidak dapat dikontrol dengan baik sebagai akibat sintesis dan sekresi VLDL yang tidak dapat ditekan oleh hati. Pengendalian kolesterol pada penderita diabetes melitus penting dilakukan, karena diabetes memicu hiperkolesterolemia yang dapat berakibat pada insiden infark miokardium. Insiden infark miokardium pada penderita diabetes melitus berpeluang dua kali lebih besar dibandingkan dengan yang tidak menderita diabetes⁷.

Trigliserid berdasarkan Hemoglobin Terglikolisisasi (HbA1C)

Rata-rata trigliserid tertinggi pada pasien diabetes, pasien dengan diabetes melitus mengalami abnormalitas trigliserida < 150 mg/dl¹⁰. Hasil uji *Anova One Way* menunjukkan adanya perbedaan rata-rata trigliserid yang signifikan ($p=0,01$), hasil analisis *Multiple Comparisons* dengan metode *Tukey HSD*, menunjukkan ada perbedaan trigliserid pada pasien dengan hasil pemeriksaan HbA1C normal dengan diabetes dan prediabetes dengan diabetes, sedangkan analisis *Two Way Anova* yang menginteraksikan HbA1C dengan jenis kelamin tidak menunjukkan ada perbedaan rata-rata trigliserid yang signifikan ($p=0,421$), hasil analisis Anacova dengan menggunakan usia sebagai kovariat juga tidak



menunjukkan perbedaan rata-rata trigliserid yang signifikan ($p=4,86$) Hasil ini sesuai dengan penelitian S, Calanna et al, dengan menganalisis pada 208 pasien klinik rawat jalan untuk evaluasi risiko kardiovaskuler di Catania Italy, menunjukkan bahwa ada kaitannya antara HbA1C dengan trigliserid ($p=0,0005$)¹⁹. Sejalan dengan hasil penelitian di Thailand yang dilakukan oleh Patcharaporn, S et al pada 714 pasien dari data rekam medis dengan hasil penelitian menunjukkan ada perbedaan signifikan rata-rata trigliserid antara pasien dengan HbA1C normal, prediabetes dan diabetes²⁰.

Peningkatan trigliserid pada umumnya tidak menunjukkan gejala klinis dan keluhan dislipidemia, manifestasi yang timbul biasanya merupakan komplikasi dari dislipidemia seperti penyakit jantung koroner dan stroke¹⁰. Ketidak mampuan asam-asam lemak bergabung dengan trigliserida di jaringan adiposa (terjadi esterifikasi yang tidak tepat), hal ini bermuara pada berkurangnya asam lemak yang terperangkap ataupun tersimpan di dalam jaringan adiposa. Peningkatan fluks asam-asam lemak dari perifer menuju hati pada keadaan resistensi insulin memicu sintesis trigliserid. Peningkatan resistensi insulin (peningkatan glukosa) memicu *adipose visceral* lebih sensitif sebagai dampak dari hormon lipolitik seperti glukokortikoid dan ketolanin. Aktivitas hormon ini mengakibatkan peningkatan pelepasan asam-asam lemak bebas ke darah dan berperan sebagai substrat hati untuk membentuk trigliserid, kadar trigliserida yang tinggi berhubungan dengan penyakit kardiovaskuler¹⁴.

Pemeriksaan profil lipid perlu dilakukan pada saat mendiagnosis diabetes, pemeriksaan ini sebaiknya minimal dilakukan setahun sekali dan bila dianggap perlu dapat dilakukan lebih sering. Hasil pemeriksaan profil lipid pada pasien diabetes dengan hasil yang baik (LDL <100mg/dl, HDL >50 mg/dl dan trigliserid <150mg/dl), dapat dilakukan 2 tahun sekali. Dislipidemia yang terjadi pada penderita diabetes adalah pada umumnya terjadi peningkatan kadar trigliserid, sedangkan kadar kolestrol LDL normal atau sedikit meningkat¹. Pengelolaan dislipidemia pada diabetes yang ditandai dengan peningkatan trigliserid, diperlukan strategi yang komprehensif untuk mengendalikan diabetes. Pengolaan pada penderita diabetes dapat dengan terapi non farmakologis dan farmakologis. Terapi non farmakologis meliputi perubahan gaya hidup termasuk aktivitas fisik, terapi nutrisi medis, penurunan berat badan pada obesitas dan penghentian merokok¹⁰.

Upaya menurunkan kadar glukosa darah pada penderita diabetes dengan tetap melakukan pengelolaan profil lipid khususnya trigliserid perlu mendapat perhatian sebagai pencegahan terhadap komplikasi, sesuai hasil penelitian bahwa adanya peningkatan rata-rata trigliserid pasien dengan HbA1C normal, prediabetes dan diabetes, dimana perbedaan rata-rata trigliserid signifikan pada pasien dengan HbA1C normal dengan pasien diabetes dan prediabetes dengan diabetes. Peningkatan trigliserid ini merupakan salah satu ciri dislipidemia sekunder akibat peningkatan hemoglobin terglikosilasi (HbA1C). Pentingnya pengendalian glukosa darah untuk mencegah peningkatan trigliserida karena peningkatan trigliserid dapat bermanifestasi pada peningkatan LDL- kolesterol.

LDL-Kolesterol Berdasarkan Hemoglobin Terglikosilasi (HbA1C)

Rata-rata LDL-kolesterol tertinggi pada pasien diabetes, pada pasien normal dan prediabetes menunjukkan kadar LDL-kolesterol lebih dari 100 mg/dl, dengan hasil uji *Anova One Way* menunjukkan tidak ada perbedaan rata-rata LDL-kolesterol yang signifikan pasien dengan HbA1C normal, prediabetes dan diabetes ($p=0,49$) sehingga tidak dilakukan uji interaksi dengan *Two Way Anova* dan *Anacova*, meskipun tidak ada perbedaan rata-rata LDL-kolesterol, pengendalian LDL-kolesterol kurang dari 100 mg/dl disarankan Perkeni. Hasil ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan Debora, S., et al, hasil analisis pada besar sampel 196 pada petugas laboratorium di Institut de Cardiologia do Rio Grande Sul dan Departemen Patologi Klinik Rumah Sakit De Clinicas de Porto Alegre, menunjukkan tidak ada perbedaan yang signifikan rata-rata LDL-kolesterol petugas dengan HbA1C normal, prediabetes dan Diabetes ($P=0,213$)¹⁶.

Hasil penelitian Hirohito, S., et al, sesuai dengan penelitian ini, dengan melakukan subanalisis MEGA Study di Jepang pada kelompok pencegahan primer penyakit kardiovaskuler pada 2502 pasien tanpa diabetes dan 668 dengan diabetes, menunjukkan tidak ada perbedaan kadar LDL-kolesterol pada kedua kelompok tersebut ($p=0,62$)²¹. Keadaan resistensi insulin, kadar LDL biasanya berada pada batas normal atau sedikit meningkat, tetapi partikel LDL-nya komposisinya menjadi tidak normal yang dipicu oleh kejadian hipertrigliserid. Partikel LDL tidak teramati sebelum kadar trigliserid plasma melebihi 1,5 mmol/l. Manifestasi penyakit kardiovaskuler karena adanya kolesterol ester transfer protein yang ada digantikan trigliserid dalam partikel LDL dan HDL. Trigliserid kaya akan LDL merupakan substrat yang cocok untuk enzim-enzim lipase menghasilkan partikel LDL berukuran kecil dan ringan yang merupakan faktor risiko bagi penyakit kardiovaskuler¹⁴.

American Assosiation Association (ADA) menyebutkan bahwa pada fase pradiabetes akan mengalami obesitas, dislipidemia yang ditandai peningkatan trigliserid, kolesterol, penurunan HDL-kolesterol dan hipertensi¹². Kejadian hiperglikemi dikaitkan dengan beberapa kelainan tubuh seperti sel beta pankreas terjadi kegagalan untuk mensekresikan insulin yang cukup dalam upaya mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Resistensi insulin menyebabkan peningkatan lipolisis dan berkurangnya lipogenesis pada sel lemak⁹.

Penelitian ini terbatas dengan data rekam medis sehingga penulis hanya menganalisis jenis kelamin dan usia sebagai variabel *counfounding*. Penelitian menggunakan data klinis disadari juga mempunyai kekurangan karena intervensi yang tidak dapat dipastikan sama diantara sampel penelitian. Hasil penelitian ini dapat dipengaruhi faktor lain diluar variabel yang diteliti karena keterbatasan data rekam medis. Penulis telah berusaha meminimisasi dengan hanya menggunakan data pasien penderita diabetes, prediabetes, dan normal untuk menghindari efek dari



penyakit kronis Nilai lebih penelitian ini penulis tidak melakukan intervensi sedikitpun, dan data yang diperoleh dari rekam medis merupakan hasil pengukuran petugas yang ahli dibidangnya dengan standar mutunya.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan, bahwa berdasarkan kadar HbA1C, tidak ada perbedaan signifikan rata-rata kolesterol dan LDL-kolesterol pada pasien dengan HbA1C normal, prediabetes dan diabetes, tetapi ada perbedaan signifikan rata-rata trigliserida pada pasien dengan HbA1C normal dengan diabetes dan prediabetes dengan diabetes. Rata-rata trigliserida tertinggi terjadi pada pasien diabetes dan rata-rata trigliserida pasien prediabetes lebih tinggi dari pasien dengan HbA1C normal. Rata-rata trigliserida pasien diabetes lebih tinggi dari batas normal trigliserida sebagai tanda adanya gangguan lipid yang dapat berakibat pada komplikasi kardiovaskuler.

Hasil penelitian yang menunjukkan bahwa kadar trigliserid berbeda signifikan berdasarkan kadar HbA1C. Pasien diabetes melitus sebaiknya mengontrol rutin kadar trigliserid dalam darahnya sejalan dengan pemeriksaan rutin terhadap kadar HbA1C. Penelitian lebih lanjut diperlukan dengan memperhatikan faktor- faktor yang mempengaruhi kedua variabel.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Ketua, Dosen beserta staf Departemen Biostatistik, Koordinator S2 Kesehatan Masyarakat beserta staf Fakultas Kesehatan Masyarakat, Direktur, Kepala Bagian Diklat beserta Staf, Kepala Instalasi laboratorium beserta staf, Kepala Instalasi Rekam Medis beserta staf, Petugas SIMRS Rumah Sakit Islam Ahmad Yani Surabaya, atas perijinan, bimbingan dan masukan dalam menyelesaikan artikel ini.

REFERENSI

1. Rudianto, A. D. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia 2015*. (Pengurus Besar Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PB PERKENI), 2015).
2. Internasional Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. (2015).
3. Internasional Diabetes Federation. *Diabetes Atlas. IDF* (2019).
4. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. *Hasil Utama Riskesdas 2018*. (2018).
5. Penelitian, B. & Pengembangan, D. A. N. *Riset Kesehatan Dasar 2013*. https://www.kemkes.go.id/resources/download/general/Hasil_Riskesdas_2013.pdf (2013).
6. Kementerian Kesehatan Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan 1. Hasil Utama Riskesdas 2018 Provinsi Jawa Timur. *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*. 1–100 (2018).
7. Vinay Kumar, R. S. C. & S. L. R. *Buku Ajar Patologi*. (2007).
8. Decroli, E. *Diabetes Melitus Tipe 2*. (Pusat Penerbitan Bagian Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Andalas, 2019).
9. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hari Diabetes Sedunia Tahun 2018. *Pus. Data dan Inf. Kementerian Kesehatan RI* 1–8 (2018).
10. Indonesia, P. E. Pedoman Pengelolaan Dislipidemi di Indonesia 2019. *Pb. Perkeni* 9 (2019) doi:10.1002/bit.22430.
11. Situasi dan Analisis Diabetes. (2014).
12. Indonesia, P. E. Pedoman Pemantauan Glukosa Darah Mandiri. *Perkumpulan Endokrinol. Indones.* 28 halaman (2019).
13. American Diabetes Association. Standards Of Medical Care In Diabetes. *Diabetes Care* **43**, S1–S212 (2020).
14. Wahjuni, S. *Dislipidemia Penyebab Stress Oksidatif Ditandai Oleh Malondialdehid*. (Udayana University Press, 2015).
15. Zhou, X. *et al*. Optimal hemoglobin A1C cutoff value for diabetes mellitus and pre-diabetes in Pudong New Area, Shanghai, China. *Prim. Care Diabetes* **12**, 238–244 (2018).
16. Spessatto, D., Brum, L. M. B. dos P. & Camargo, J. L. Oxidized LDL but not total LDL is associated with HbA1c in individuals without diabetes. *Clin. Chim. Acta* **471**, 171–176 (2017).
17. Zubair, M., Malik, A. & Ahmad, J. Correlation of HbA1c and S. creatinine along with microbiological profiling of infected ulcers; cases of diabetic patients. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* **13**, 30–34 (2019).
18. Jordan Davis, P. *et al*. HbA1c, lipid profiles and risk of incident type 2 Diabetes in United States Veterans. *PLoS One* **13**, 1–12 (2018).
19. Calanna, S. *et al*. Lipid and liver abnormalities in haemoglobin A1c-defined prediabetes and type 2 diabetes. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* **24**, 670–676 (2014).
20. Sudchada, P. *et al*. Diabetes and cardiovascular risk factor controls in Thai type 2 diabetes with no history of cardiovascular complications; Situation and compliance to diabetes management guideline in Thailand. *J. Diabetes Complications* **26**, 102–106 (2012).
21. Sone, H., Nakagami, T., Nishimura, R. & Tajima, N. Comparison of lipid parameters to predict cardiovascular events in Japanese mild-to-moderate hypercholesterolemic patients with and without type 2 diabetes: Subanalysis of the MEGA study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **113**, 14–22 (2016).

