

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **A. Tinjauan Teori**

##### **1. Glukosa**

###### **a. Definisi**

Glukosa adalah gula yang terdapat dalam darah yang terbentuk dari karbohidrat dalam makanan dan disimpan sebagai glikogen di hati dan otot rangka. Jumlah kadar glukosa dari pemeriksaan glukosa darah sewaktu yang menunjukkan jumlah nilai  $\geq 140$  mg/dL atau glukosa darah puasa menunjukkan nilai  $> 120$  mg/dL ditetapkan sebagai diagnosis diabetes mellitus. Glukosa berperan sebagai molekul utama bagi pembentukan energi di dalam tubuh, sebagai sumber energi bagi kerja otak dan sel darah merah (Subiyono, 2016).

###### **b. Metabolisme Glukosa**

Karbohidrat diserap sebagai monosakarida pada bagian duodenum dan jejunum usus halus. glukosa dan galaktosa melewati mikrovili dan masuk kedalam aliran darah dengan cara transpor aktif, sedangkan fruktosa dengan cara difusi. Hasil pencernaan sukrosa dan laktosa yang berupa fruktosa dan galaktosa akan diubah oleh sel-sel hati menjadi glukosa. Faktor yang mempengaruhi penyerapan karbohidrat salah satunya adalah Hormon insulin, yang akan meningkatkan transpor glukosa ke sel-sel jaringan. Glukosa dibawa ke hati melalui pembuluh darah vena, setelah itu disebar-luaskan ke seluruh jaringan tubuh yang memerlukannya (Triana, 2017).

Sebagian kecil dari glukosa tersebut disimpan dalam hati dan otot dalam bentuk glikogen sebagai cadangan energi. Kapasitas pembentukan glikogen ini terbatas, sehingga sebagian kelebihan glukosa tersebut akan diubah menjadi lemak dan disimpan dalam jaringan lemak (adiposa). Glikogen dalam hati atau otot akan dipecah menjadi glukosa apabila kebutuhan glukosa dalam tubuh akan melebihi ketersediaan glukosa dalam darah. Metabolisme glukosa selain dipengaruhi enzim-enzim, juga diatur oleh hormon tertentu. Hormon insulin dan glukagon yang di produksi oleh pankreas mempunyai peranan penting dalam metabolisme glukosa (Triana, 2017).

## 2. Diabetes Mellitus

### a. Definisi

Diabetes mellitus merupakan kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan terjadinya hiperglikemia dan gangguan metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein yang dihubungkan dengan kerja insulin dan sekresi insulin (Pratiwi, 2021). Insulin adalah hormon yang dilepaskan oleh pankreas yang bertanggungjawab dalam mempertahankan kadar glukosa yang normal dalam darah. Insulin bertugas memasukan glukosa ke dalam sel sehingga dapat menghasilkan energi atau disimpan sebagai cadangan energi (Sunaryati, 2011).

### b. Klasifikasi

Klasifikasi etiologi Diabetes Mellitus :

#### 1) Diabetes Mellitus Tipe 1

Diabetes melitus tipe ini sering disebut “diabetes melitus tergantung insulin”. Diabetes jenis ini disebabkan kurangnya kemampuan tubuh dalam memproduksi insulin, hal ini terjadi karena gangguan faktor imun atau penyakit kornis yang menyerang pankreas sebagai pusat produksi insulin. DM tipe 1 biasa ditemukan pada pasien usia muda, yaitu dibawah 30 tahun (Khasanah, 2012).

#### 2) Diabetes Mellitus Tipe 2

Diabetes mellitus tipe 2 disebabkan karena ketidakmampuan tubuh untuk merespon insulin. Dalam kasus ini, jumlah insulin yang diproduksi pancreas sebenarnya normal, hanya saja tubuh kehilangan kemampuan untuk merespon kerja insulin. DM tipe ini sering disebut “diabetes melitus tidak tergantung insulin”. Diperkirakan, 90% dari seluruh kasus diabetes mellitus adalah tipe ini dan biasa terjadi pada usia lebih dari 30 tahun (Khasanah,2012).

#### 3) Diabetes Mellitus Gestasional

Diabetes mellitus gestasional adalah diabetes yang timbul selama kehamilan. Biasanya, DM tipe ini muncul pada kehamilan trisemester kedua dan ketiga dan akan normal kembali setelah melahirkan (Khasanah, 2012).

#### 4) Diabetes Mellitus tipe lain

Ada beberapa tipe diabetes lain, seperti DM karena genetik, operasi, obat-obatan, infeksi, dan sebagainya (Khasanah, 2012).

c. Kriteria Diabetes Mellitus

Cara diagnosis DM dapat dilihat dari pemeriksaan kadar glukosa darahnya, terdapat beberapa kriteria diagnosis DM berdasarkan nilai rujukan. Berikut ini adalah kriteria diagnosis DM, yaitu:

Tabel 2.1 Kriteria Diagnosis DM

No.	Pemeriksaan	Nilai Rujukan	Keterangan
1	Pemeriksaan glukosa plasma puasa	$\geq 126$ mg/dl	Puasa adalah kondisi tidak ada asupan kalori minimal 8 jam
2	Pemeriksaan glukosa plasma	$\geq 200$ mg/dl	Setelah tes toleransi glukosaoral (TTGO) dengan beban glukosa 75 gram.
3	Pemeriksaan glukosa plasama sewaktu	$\geq 200$ mg/dl	Dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia
4	Pemeriksaan HbA <sub>1c</sub>	$\geq 6,5\%$	Dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh <i>National Glycohaemoglobin Standardization Program (NGSP)</i> dan <i>Diabetes Control and Complication Trial assay (DCCT)</i>

(Sumber : Soelistijo, 2021)

d. Komplikasi Diabetes Mellitus

1) Hipoglikemia

Hipoglikemia ditandai dengan gejala klinis penderita merasa pusing, lemas, gemetar, pandangan berkunang-kunang, pitam (pandangan menjadi gelap), keluar keringat dingin, detak jantung meningkat, sampai hilang kesadaran. Apabila tidak segera ditolong dapat terjadi kerusakan otak dan akhirnya kematian. Pada hipoglikemia, kadar glukosa plasma penderita kurang dari 50 mg/dl, walaupun ada orang-orang tertentu yang sudah menunjukkan gejala hipoglikemia pada kadar glukosa plasma di atas 50 mg/dl. Kadar glukosa darah yang terlalu rendah menyebabkan sel-sel otak tidak mendapat pasokan energi sehingga tidak dapat berfungsi bahkan dapat rusak pada penderita diabetes tipe 1 disebabkan oleh serangan hipoglikemia (Depkes RI, 2005).

2) Hiperglikemia

Hiperglikemia adalah suatu kondisi peningkatan kadar glukosa darah melebihi normal yang menjadi katareristik beberapa penyakit terutama DM disamping kondisi lainnya (Soelistijo, 2021). Keadaan ini dapat disebabkan antara lain oleh stress, infeksi, dan konsumsi obat-obatan tertentu. Hiperglikemia ditandai dengan poliuria, polidipsia, polifagia, kelelahan yang parah (fatigue), dan pandangan kabur. Apabila diketahui dengan cepat, hiperglikemia dapat dicegah tidak menjadi parah. Hipergikemia dapat memperburuk gangguan-gangguan kesehatan seperti gastroparesis, disfungsi ereksi, dan infeksi jamur pada vagina (Depkes RI, 2005).

e. Faktor Risiko Diabetes Mellitus tipe 2

Tabel 2.2 Faktor risiko bagi penyandang pra-DM dan DM tipe 2

Usia	Resiko bertambah sejalan dengan usia. Insiden DM tipe 2 bertambah sejalan dengan pertambahan usia (jumlah sel $\beta$ yang produktif berkurang seiring pertambahan usia). Upayakan memeriksa gula darah puasa jika usia telah diatas 45 tahun, atau segera jika ada faktor resiko lain.
Berat Badan	BB berlebih: BMI > 25. Kelebihan BB 20% meningkat risiko dua kali. Prevalensi obesitas dan diabetes berkorelasi positif terutama obesitas sentral.
Riwayat Keluarga	Orang tua atau saudara kandung mengidap DM. Sekitar 40% diabetesi terbukti terlahir dari keluarga yang juga mengidap DM. Dan lebih kurang 60-90% kembar identik merupakan penyandang DM.
Tekanan darah	Apabila lebih dari 140/90 mmHg ( riwayat hipertensi).
Kolesterol HDL	Apabila < 40 mg/dl (laki-laki) dan < 50 mg/dl (wanita)
Trigliserida	Apabila > 250 mg/dl
DM kehamilan (Gestasional)	Riwayat DM kehamilan atau pernah melahirkan anak dengan BB > 4 kg. Kehamilan, trauma fisik, dan stres psikologis menurun sekresi serta kepekaan insulin.
Riwayat ketidaknormalan glukosa	Riwayat toleransi glukosa terganggu dan glukosa darah puasa terganggu.
Gaya hidup	Olahraga kurang dari 3 kali seminggu (atau bahkan <i>sedentary</i> ). Olahraga bagi diabetesi merupakan <i>potent protective factor</i> yang meningkatkan kepekaan jaringan terhadap insulin hingga 6%.
Kelainan lain	Riwayat penyakit pembuluh darah dan sindrom ovarium polisiklik

(Sumber: Arisman, 2014)

f. Patofisiologi Diabetes Mellitus Tipe 2

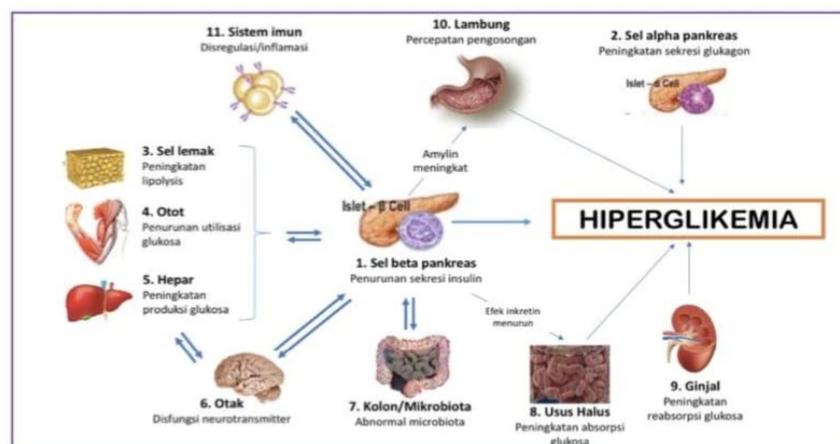
1) Resistensi Insulin

Insulin tidak dapat bekerja secara optimal di sel otot, lemak, dan hati sehingga memaksa pancreas mengkompensasi untuk memproduksi insulin lebih banyak. Ketika produksi insulin oleh sel beta pankreas tidak adekuat guna mengkompensasi peningkatan resistensi insulin, maka kadar glukosa darah akan meningkat, pada saatnya akan terjadi hiperglikemia kronik. Hiperglikemia kronik pada DM tipe 2 semakin merusak sel beta di satu sisi dan memperburuk resistensi insulin di sisi lain, sehingga penyakit DM tipe 2 semakin progresif (Decroli, 2019).

2) Disfungsi Sel Beta Pankreas

Penyakit DM tipe 2 terjadi penurunan fungsi sel beta pankreas dan peningkatan resistensi insulin yang berlanjut sehingga terjadi hiperglikemia kronik dengan segala dampaknya. Hiperglikemia kronik juga berdampak memperburuk disfungsi sel beta pankreas. Sebelum diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sel beta pankreas dapat memproduksi insulin secukupnya untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin. Pada saat diagnosis DM tipe 2 ditegakkan, sel beta pankreas tidak dapat memproduksi insulin yang adekuat untuk mengkompensasi peningkatan resistensi insulin oleh karena pada saat itu fungsi sel beta pankreas yang normal tinggal 50% (Decroli, 2019).

g. Patogenesis Diabetes Mellitus Tipe 2



(Sumber: Soelistijo, 2021)

Gambar 2.1 The Egrious Eleven

Secara garis besar patogenesis DM disebabkan oleh sebelas hal (*egregious eleven*) yaitu:

1. Kegagalan sel beta pankreas

Diagnosis DM tipe 2 ditegakkan pada saat fungsi sel beta sudah sangat berkurang.

2. Sel Alpha Pankreas

Sel- $\alpha$  berfungsi dalam sintesis glukagon yang dalam keadaan puasa kadarnya di dalam plasma akan meningkat yang akan menyebabkan HGP dalam keadaan basal meningkat secara signifikan dibanding individu yang normal.

3. Sel lemak

Sel lemak yang resisten terhadap efek antilipolisis dari insulin, menyebabkan peningkatan proses lipolisis dan *Free Fatty Acid* (FFA) dalam plasma. Peningkatan FFA akan merangsang proses glukoneogenesis dan mencetuskan resistensi insulin di hati dan otot.

4. Otot

Pada penderita DM tipe 2 didapatkan gangguan kinerja insulin yang multipel di intramioselular akibat gangguan fosforilasi tirosin sehingga timbul gangguan transpor glukosa dalam sel otot, penurunan sintesis glikogen, dan penurunan oksidasi glukosa.

5. Hati/ Hepar

Pada penderita DM tipe 2 terjadi resistensi insulin yang berat dan memicu glukoneogenesis sehingga produksi *Hepatic Glucose Production* (HGP) meningkat.

6. Otak

Pada golongan ini asupan makanan justru meningkat akibat adanya resistensi insulin yang juga terjadi di otak.

7. Kolon/ Mikrobiota

Perubahan komposisi mikrobiota pada kolon berkontribusi dalam keadaan hiperglikemia.

8. Usus halus

Pada penderita DM tipe 2 mengalami defisiensi *Glucagon-like Polypeptide-1* (GLP-1) dan resisten terhadap Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP).

#### 9. Ginjal

Pada penderita DM terjadi peningkatan ekspresi gen *Sodium Glucose CoTransporter* (SGLT-2) yang akan menghambat penyerapan kembali glukosa di tubulus ginjal sehingga glukosa akan dikeluarkan lewat urine

#### 10. Lambung

Penurunan kadar amilin menyebabkan pengosongan lambung yang lebih cepat dan meningkatkan penyerapan glukosa di usus halus, dengan peningkatan yang sesuai dalam kadar glukosa postprandial.

#### 11. Sistem Imun

Sitokin menginduksi respon fase akut merupakan bagian dari aktivasi sistem imun yang berhubungan erat dengan patogenesis DM tipe 2 (Soelistijo, 2021)

### 3. Dislipidemia

Dislipidemia atau dapat disebut dengan (hiperkolesterolemia) yaitu berkaitan dengan peningkatan kadar satu atau lebih dari lipoprotein (VLDL dan LDL) serta penurunan dari HDL, yang terjadi akibat dari tingginya kadar kolesterol dalam masing masing lipoprotein. Penyebab utama hiperkolesterolemia ialah peninggian kadar LDL. Dislipidemia bisa bersifat familial, sebagai dampak dari penyakit lain, misal DM yang tak terkontrol atau sebab lain. Bentuk dislipidemia yang lazim terdiri dari tiga kelainan lipid yang khas, yaitu peningkatan kadar trigliserida, LDL dan penurunan HDL (Arisman, 2014).

Dislipidemia berhubungan dengan hiperinsulinemia dalam proses terjadinya aterosklerosis, ketiganya memiliki peran yang penting dan sangat erat kaitannya satu sama lain. Dislipidemia dapat menimbulkan aterosklerosis yang termanifestasi menjadi PJK, nyeri perut berulang yang disebabkan oleh peningkatan kadar trigliserid (TG) darah dan dapat terjadi pankreatitis akut yang membahayakan jiwa bila kadar TG darah cukup tinggi (Carlos, 2014)

#### 4. Kolesterol HDL (*high density lipoprotein*)

Kolesterol HDL memiliki banyak protein, bertindak sebagai *vaccum cleaner* yang menghisap sebanyak mungkin kolesterol berlebih yang bisa dihisapnya. Kolesterol HDL mengambil kolesterol ekstra dari sel dan jaringan lalu membawanya ke hati, yang mengambil kolesterol dari partikel HDL dan menggunakan untuk membuat cairan empedu (Mumpuni, 2011).

##### a. Metabolisme Kolesterol HDL

Metabolisme kolesterol HDL dimulai dari HDL nascent di lepaskan sebagai partikel kecil yang miskin kolesterol yang nantinya akan mengambil kolesterol dari makrofag, HDL nascent berubah menjadi HDL dewasa bulat. Setelah mengambil kolesterol bebas dari makrofag, kolesterol bebas akan diesterifikasi menjadi kolesterol ester dibantu enzim lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT). Sebagian kolesterol ester yang dibawa HDL menuju ke hati dan ditangkap oleh reseptor scavenger B type I dan sebagian lagi akan dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL yang dibantu cholesteeerol ester transfer protein (Adam, 2006).

##### b. Peran Kolesterol HDL

- 1) Kolesterol HDL berperan dalam membalikkan pengangkutan kolesterol yang memungkinkan organ hati untuk membuang kelebihan kolesterol dalam jaringan perifer. Proses pembalikan transport kolesterol secara bertahap, dimulai dari aliran kolesterol dari membran sel menuju partikel penerima, esterifikasi dari kolesterol seluler oleh fosfatidikolin-sterol O-asiltransferase (lesitin kolesterol asiltransferase), transfer ester kolesterol ke partikel LD (Low Dense) atau VLD (Very Low Dense) dengan dukungan protein transfer ester kolesterol, dan akhirnya mengantarkan ester kolesterol ke hati.
- 2) Kolesterol HDL juga membantu proliferasi dan mengurangi pengguguran sel-sel endotel.
- 3) Peran kolesterol HDL lain adalah dalam vasorelaksasi dengan meningkatkan pelepasan oksida nitrat dan prostasiklin melalui pemicuan ekspresi dan aktivitas dari sintesa oksida nitrat endotel.
- 4) Kolesterol HDL juga berperan dalam koagulasi, fibrinolisis, perlekatan

platelet, molekul-molekul yang berlekatan dan ekspresi protease yang mempengaruhi aktivitas antioksidan (Mamat, 2010)

- c. faktor-faktor penyebab rendahnya kadar kolesterol HDL di antaranya adalah kebiasaan merokok, jenis kelamin, obesitas, aktivitas fisik, konsumsi serat (Mamat, 2010)

## 5. Hubungan Glukosa darah dengan Kolestrol HDL

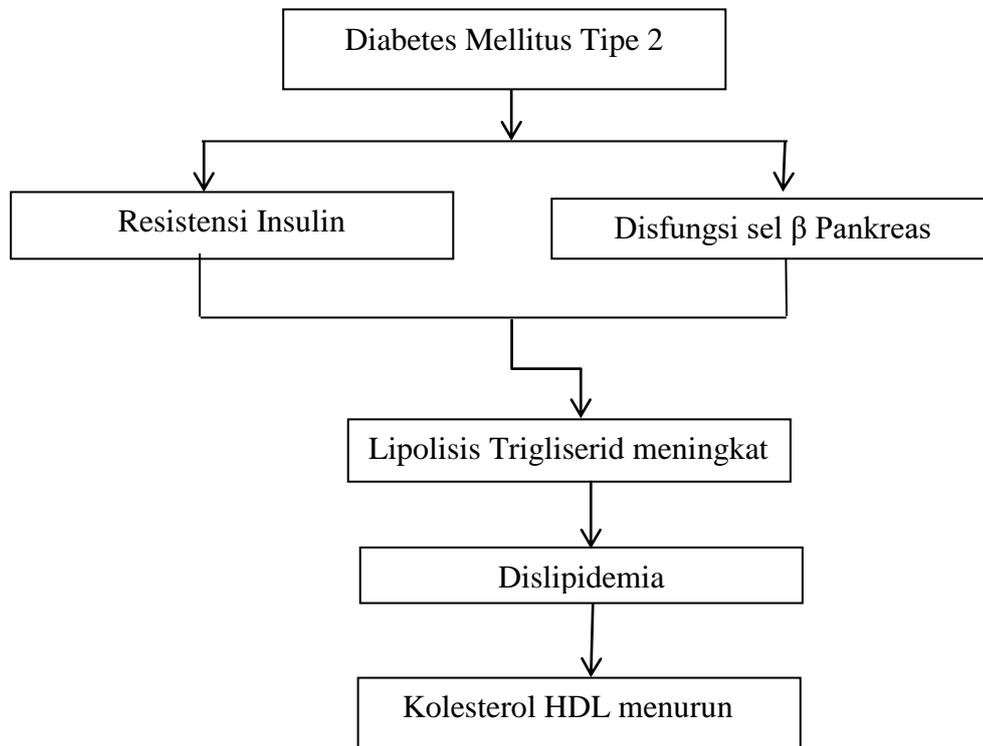
Diabetes Mellitus tipe 2 dengan kadar insulin yang tinggi dan terjadi resistensi insulin dapat berefek pada metabolisme lemak. Akibat resistensi insulin hormon sensitif lipase di jaringan adiposa meningkat sehingga menyebabkan terjadinya peningkatan lipolisis trigliserid di jaringan adiposa. Keadaan ini menyebabkan kadar asam lemak bebas meningkat. Asam lemak bebas ini akan dibawa ke aliran darah sebagai energi dan dibawa sebagian di hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserid. Sedangkan asam lemak bebas di hati akan kembali menjadi trigliserida kembali dan menjadi bagian VLDL (Adam, 2006).

Oleh karena itu, dalam keadaan resistensi insulin terjadi peningkatan VLDL yang kaya trigliserida (VLDL besar). Sirkulasi VLDL besar akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol LDL, yang akan menghasilkan LDL kaya trigliserida tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted LDL*) (Adam, 2006).

Enzim lipase hepatic akan meningkat pada keadaan resistensi insulin. Enzim ini berfungsi untuk menghidrolisis trigliserida yang dikandung oleh LDL untuk menghasilkan LDL kecil tapi padat (*small dense LDL*). *Small Dense LDL* ini bersifat mudah teroksidasi dan aterogenik. Sedangkan VLDL besar akan dipertukarkan dengan kolesterol ester dari HDL yang akan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester dan kaya trigliserida. HDL jenis ini lebih mudah dikatabolisme di ginjal sehingga jumlah HDL serum ini menurun (Adam, 2006).

Oleh sebab itu pada keadaan resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum, dimana terjadi peningkatan trigliserida, penurunan HDL, serta peningkatan *small dense LDL* (Adam, 2006).

## B. Kerangka Teori



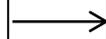
## C. Kerangka Konsep

Variabel Bebas

Kadar glukosa darah puasa  
pada penderita DM Tipe 2

Variabel Terikat

Kadar kolestrol HDL pada  
penderita DM tipe 2



## D. Hipotesis

$H_0$  : Tidak ada hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar kolestrol HDL pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2

$H_1$  : Adanya hubungan antara kadar glukosa darah puasa dengan kadar kolestrol HDL pada pasien Diabetes Mellitus Tipe 2