

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

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

##### **1. Diabetes Melitus Tipe 2**

Diabetes Melitus merupakan suatu penyakit atau gangguan metabolisme kronis dengan multi etiologi yang ditandai dengan tingginya kadar glukosa darah dan disertai dengan gangguan metabolisme karbohidrat, lipid dan protein sebagai akibat insufisiensi fungsi insulin. Diabetes Melitus merupakan suatu kelompok metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua nya. (Sulastri, 2021) Penyakit Diabetes Melitus secara umum diakibatkan oleh konsumsi makanan yang tidak terkontrol atau sebagai efek samping dari pemakaian obat-obat tertentu. Selain itu, Diabetes Melitus disebabkan oleh tidak cukupnya hormon insulin yang dihasilkan pankreas untuk menetralkan gula darah dalam tubuh (Sulastri, 2021).

Hormon insulin berguna untuk memproses zat gula atau glukosa atau yang berasal dari makanan dan minuman yang anda konsumsi. Apabila pankreas sudah normal atau produksi hormon insulin sudah cukup, maka gula darah akan terproses dengan baik, artinya orang yang bersangkutan telah terbebas dari Diabetes Melitus. Pada pankreas penderita Diabetes Melitus terjadi kerusakan kerja pankreas tidak sempurna. Akibatnya, pankreas tidak menghasilkan hormon insulin yang cukup untuk menetralkan gula darah. Berikut faktor-faktor yang dapat menyebabkan seseorang beresiko terkena Diabetes Melitus (Sulastri, 2021).

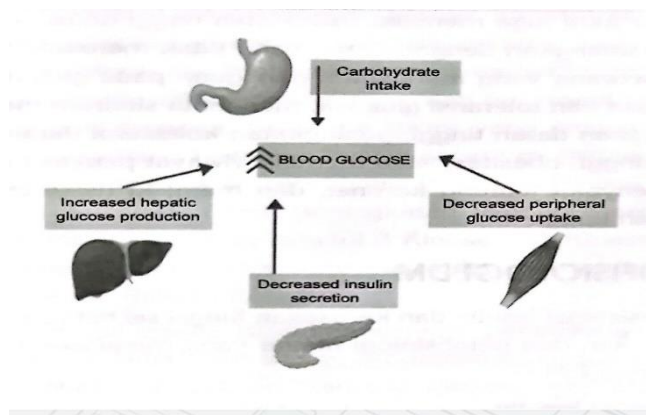
- a. Faktor keturunan
- b. Obesitas (Kegemukan)
- c. Tekanan Darah Tinggi
- d. Angka *Triglycerid* (Trigliserid) yang Tinggi
- e. Level Kolesterol yang tinggi
- f. Mengonsumsi makanan instan
- g. Merokok dan Stres
- h. Terlalu Banyak Mengonsumsi Karbohidrat

- i. Kerusakan Pada Sel Pankreas
- j. Kelainan Hormonal

Diabetes Melitus Tipe 2 diakibatkan karena adanya kerusakan reseptor sel  $\beta$  pankreas, sehingga insulin yang diproduksi tidak dapat bekerja secara efektif seperti kurangnya kemampuan insulin dalam meningkatkan konsentrasi pemecahan glukosa dalam darah. (ADA, 2023)

#### 1) Penyebab Hiperglikemia pada Diabetes Melitus Tipe 2

- a. Kurangnya sekresi insulin oleh pankreas, yang menyebabkan ketidakefektifan transport glukosa ke jaringan otot, lemak dan hepar sehingga mengakibatkan terjadinya hiperglikemia.
- b. Resistensi insulin pada jaringan lemak otot dan hati yang menyebabkan menurunnya fungsi penyimpanan dan penggunaan glukosa oleh jaringan.
- c. Resistensi insulin yang berat pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dapat memicu glukoneogenesis sehingga produksi glukosa dalam keadaan basal oleh liver (HGP = *Hepatic Glukose Production*) meningkat. (Sulastris, 2021))



Sumber : (Sulastris, 2021)

Gambar 2. 1 Etiopatogenesis Diabetes Melitus Tipe 2

#### 2) Komplikasi Diabetes Melitus Tipe 2

- a. Komplikasi metabolik akut

Merupakan akibat dari perubahan konsentrasi glukosa plasma yaitu :

b. Hipoglikemia

Adalah gangguan yang terjadi ketika kadar glukosa di dalam darah berada di bawah kadar normal. Biasanya terjadi karena aktivitas fisik yang berlebihan, penggunaan obat dengan dosis yang tidak tepat.

c. Krisis Hiperglikemia

Keadaan ini merupakan komplikasi serius pada penderita Diabetes Melitus, krisis hiperglikemia dapat terjadi dalam bentuk ketoasidosis diabetik (KAD), status hiperosmolar hiperglikemik (SHH).

3) Komplikasi Vaskular Jangka Panjang

Komplikasi ini meliputi makrovaskular dan mikrovaskular, yaitu :

a. Makrovaskular

Komplikasi makroangiopati pada penderita Diabetes Melitus dapat menyebabkan penyakit kardiovaskuler, stroke, dislipidemia, penyakit pembuluh darah perifer dan hipertensi.

b. Mikrovaskular

Komplikasi mikroangiopati dapat menyebabkan retinopatik diabetik (penyumbatan pada pembuluh darah pada bagian retina mata), nefrotik diabetik (penyakit ginjal) dan neuropati (kelainan pada jaringan syaraf). (Sulastri, 2021)

4) Diagnosis Diabetes Melitus Tipe 2

Diagnosis Diabetes Melitus ditegakkan atas dasar pemeriksaan kadar glukosa darah dan HbA1c. Pemeriksaan glukosa darah yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa secara enzimatik dengan bahan plasma darah merah. Pemantauan hasil pengobatan dapat dilakukan dengan glukometer. Berbagai keluhan dapat ditemukan pada pasien yang dicurigai Diabetes Melitus, seperti :

- a. Keluhan klasik : Poliuria, polidipsia, polifagia dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya.
- b. Keluhan lain : lemah badan, kesemutan, gatal, mata kabur dan disfungsi ereksi pada pria serta pruritus vulva pada wanita.

Adapun kriteria diagnosis Diabetes Melitus yaitu :

- (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 2 jam setelah tes toleransi glukosa oral (TTGO) dengan beban glukosa puasa 75 gram.
- (3) Pemeriksaan glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl dengan keluhan klasik atau krisis hiperglikemia.
- (4) Pemeriksaan HbA1c  $\geq 6,5\%$  dengan menggunakan metode yang terstandarisasi oleh *National Glyco haemoglobin Standarization Program* (NGSP) dan *Diabetes Control and Compilation Trial Assay* (DCCT).

Tabel 3. 1 Kadar tes laboratorium darah untuk diagnosis diabetes dan pradiabetes

	HbA1c (%)	Glukosa Darah Puasa (mg/dL)	Glukosa Plasma 2 Jam Setelah TTGO (mg/dL)
Diabetes	$\geq 6,5$	$\geq 126$	$\geq 200$
Prediabetes	5,7 – 6,4	100 - 125	140 – 199
Normal	$< 5,7$	$< 100$	$< 140$

Sumber: (PERKENI, 2021)

## 2. HbA1c (Hemoglobin A1c)

Hemoglobin A1c (HbA1c) adalah bentuk hemoglobin yang berikatan dengan glukosa melalui proses non-enzimatik yang disebut glikasi. Parameter ini mencerminkan kadar glukosa darah rata-rata selama 2–3 bulan terakhir, sesuai dengan masa hidup eritrosit yang mengandung hemoglobin. HbA1c digunakan secara luas dalam diagnosis dan pemantauan diabetes melitus. Dalam hal fungsi, HbA1c berperan sebagai indikator kontrol glikemik yang memberikan gambaran umum tentang efektivitas pengelolaan glukosa darah pasien (BUGAR MEDIS, 2024).

Selain itu, kadar HbA1c digunakan untuk memprediksi risiko komplikasi diabetes, seperti komplikasi mikrovaskular (retinopati, nefropati) dan makrovaskular (penyakit jantung koroner dan stroke). Kadar HbA1c yang optimal adalah di bawah 7%, meskipun angka ini dapat disesuaikan untuk kelompok usia tertentu atau pasien dengan komorbiditas lainnya (ADA, 2024).

### 1) Mekanisme Pembentukan HbA1c

Proses pembentukan HbA1c dimulai ketika glukosa dalam darah berikatan dengan gugus amino terminal pada rantai beta hemoglobin melalui reaksi non-enzimatik yang disebut glikasi. Reaksi awal membentuk basa Schiff, yang kemudian berubah menjadi produk Amadori yang lebih stabil (Sherwani *et al.*, 2016). Reaksi ini bersifat *irreversibel*, sehingga kadar HbA1c mencerminkan konsentrasi glukosa darah selama umur eritrosit, yaitu sekitar 120 hari. Pembentukan HbA1c dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti umur eritrosit, tingkat glukosa darah, dan keberadaan penyakit atau kondisi lain, seperti anemia hemolitik atau penyakit ginjal kronis. Oleh karena itu, interpretasi hasil HbA1c harus mempertimbangkan kondisi klinis pasien secara menyeluruh (*National Institute for Health and Care Excellence [NICE]*, 2022).

### 2) Peran HbA1c sebagai Indikator Kontrol Glikemik

HbA1c telah menjadi standar emas dalam evaluasi kontrol glikemik pada pasien diabetes melitus. Kadar HbA1c memberikan informasi yang lebih stabil dibandingkan pengukuran glukosa plasma sewaktu atau glukosa puasa, yang dapat dipengaruhi oleh variasi harian (ADA, 2024). Penelitian menunjukkan bahwa penurunan kadar HbA1c sebesar 1% berkaitan dengan penurunan risiko komplikasi mikrovaskular sebesar 37% dan komplikasi makrovaskular sebesar 14% (*UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]*, 1998). Selain itu, kadar HbA1c yang rendah berkorelasi dengan perbaikan kualitas hidup pasien diabetes dan pengurangan beban biaya kesehatan akibat komplikasi yang lebih sedikit (Chahil & Ginsberg, 2022).

### 3) Hubungan HbA1c dengan Komplikasi Metabolik, Khususnya Profil Lipid

Kadar HbA1c yang tinggi tidak hanya mencerminkan kontrol glikemik yang buruk, tetapi juga berhubungan erat dengan perubahan profil lipid, termasuk peningkatan kadar (Kolesterol Total, Trigliserid, LDL, dan HDL). Hal ini dikenal sebagai dislipidemia diabetik, yang merupakan faktor risiko utama untuk komplikasi kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe II (Kidwai & Ayesha Nageen, 2020). Mekanisme di balik hubungan ini

melibatkan resistensi insulin, yang menghambat regulasi metabolisme lipid. Resistensi insulin meningkatkan lipolisis, menghasilkan pelepasan asam lemak bebas yang lebih banyak ke sirkulasi. Asam lemak bebas ini meningkatkan sintesis trigliserida di hati dan merangsang produksi partikel LDL yang lebih kecil dan padat, yang bersifat aterogenik. Kondisi ini memperburuk komplikasi vaskular pada pasien diabetes melitus (Chahil & Ginsberg, 2022). Selain itu, kadar HbA1c yang tinggi dapat memengaruhi fungsi endotel melalui peningkatan stres oksidatif dan inflamasi, yang mempercepat perkembangan aterosklerosis. Oleh karena itu, pemantauan HbA1c secara bersamaan dengan profil lipid menjadi langkah penting dalam mengurangi risiko kardiovaskular pada pasien diabetes melitus tipe II (Kidwai & Ayesha Nageen, 2020).

### 3. Profil Lipid

Profil lipid adalah serangkaian pemeriksaan laboratorium yang digunakan untuk menilai kadar lemak dalam darah. Profil lipid umumnya mencakup beberapa parameter utama, yaitu:

#### 1) Kolesterol Total

Menunjukkan jumlah keseluruhan kolesterol dalam darah, termasuk LDL, HDL, dan komponen lainnya. Mengukur jumlah total kolesterol dalam darah, termasuk LDL, HDL, dan komponen lainnya. Berfungsi sebagai komponen membran sel, prekursor hormon steroid, dan bahan pembentuk empedu

#### 2) Trigliserid

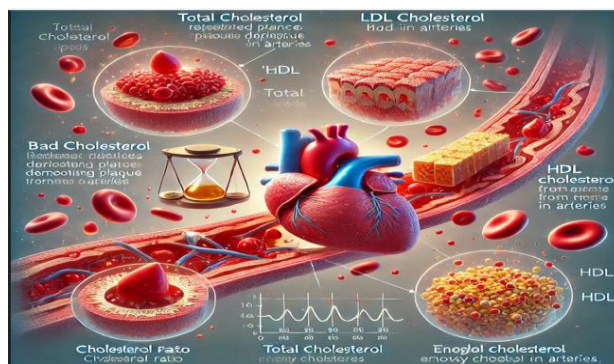
Jenis lemak yang disimpan dalam tubuh dan digunakan sebagai sumber energi, tetapi kadar yang tinggi dapat meningkatkan risiko penyakit jantung. Trigliserid adalah bentuk utama lemak yang disimpan dalam tubuh untuk digunakan sebagai energi. Trigliserid tinggi dalam darah seringkali berhubungan dengan peningkatan risiko penyakit jantung, stroke, dan gangguan metabolik lainnya. Kadar trigliserid yang tinggi dapat disebabkan oleh pola makan tinggi lemak, alkohol, atau gangguan metabolik seperti diabetes melitus (Sari *et al.*, 2022).

#### 3) Lipoprotein Densitas Rendah (*LDL/Low-Density Lipoprotein*)

LDL sering disebut sebagai "kolesterol jahat" karena berfungsi untuk mengangkut kolesterol dari hati ke seluruh tubuh, termasuk ke dinding pembuluh darah. Ketika kadar LDL terlalu tinggi, kolesterol dapat menumpuk di dinding pembuluh darah, membentuk plak yang dapat menyumbat pembuluh darah. Penyumbatan ini dapat menyebabkan aterosklerosis, yang berpotensi menyebabkan penyakit jantung dan stroke (Wu *et al.*, 2024). Berperan dalam transportasi kolesterol dari hati ke sel tubuh. Jika berlebih, dapat menyebabkan plak aterosklerosis yang menyumbat pembuluh darah dan meningkatkan risiko penyakit jantung.

#### 4) Lipoprotein Densitas Tinggi (HDL/*High-Density Lipoprotein*)

Disebut sebagai "kolesterol baik" karena membantu mengangkut kelebihan kolesterol dari arteri kembali ke hati untuk dibuang. Mengangkut kelebihan kolesterol dari darah kembali ke hati untuk dibuang. Membantu mencegah penumpukan plak di pembuluh darah. HDL memiliki efek protektif terhadap penyakit jantung, karena mengurangi pembentukan plak di pembuluh darah (Nguyen & Vu, 2023).



Gambar 2.2 Komponen Profil Lipid

Pemeriksaan profil lipid biasanya dilakukan untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular, memantau efektivitas terapi penurunan kolesterol, serta sebagai bagian dari pemeriksaan kesehatan rutin.

#### 4. Dislipidemia

Adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan kadar fraksi lipid dalam plasma. Kelainan fraksi lipid yang utama adalah kenaikan kadar kolestrol total, kolestrol LDL dan Triglisericid dan penurunan kolestrol HDL. (PERKENI,2021). Klasifikasi dislipidemia dibagi

menjadi dua yaitu dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer dapat ditentukan oleh factor genetik yang multiple dan factor lingkungan disebut dengan dislipidemia primer, sedangkan dislipidemia sekunder dapat terjadi karena akibat dari suatu penyakit lain yaitu Hipotiroidisme, sindroma nefrotik, diabetes melitus dan sindroma metabolik (hipertensi, sindroma coroner akut) (PERKENI,2021).

#### 1) Dislipidemia pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II

Dislipidemia adalah kondisi di mana kadar lipid dalam darah tidak berada pada tingkat yang sehat. Pada pasien dengan Diabetes Melitus Tipe II, dislipidemia sering kali terjadi sebagai bagian dari sindrom metabolik, yang meningkatkan risiko penyakit jantung dan komplikasi vaskular lainnya. Beberapa faktor yang menyebabkan dislipidemia pada pasien diabetes tipe II antara lain:

- a. Ketidakseimbangan Insulin: Pada diabetes tipe II, tubuh tidak dapat menggunakan insulin dengan efektif, yang menyebabkan peningkatan kadar glukosa darah. Kondisi ini dapat merusak metabolisme lipid, menghasilkan peningkatan kadar Profil lipid , trigliserida dan kolesterol LDL, serta penurunan kadar kolesterol HDL (Nuri Hidayat, Enda Silvia Putri, Yarmaliza, Darmawi, 2021).
- b. Obesitas: Banyak pasien diabetes tipe II mengalami obesitas, yang merupakan faktor risiko utama bagi peningkatan kadar Profil lipid , trigliserida dan penurunan kadar HDL. Lemak tubuh yang berlebihan dapat menyebabkan perubahan dalam metabolisme lipid (Nuri Hidayat, Enda Silvia Putri, Yarmaliza, Darmawi, 2021).
- c. Perubahan Metabolik: Diabetes tipe II menyebabkan gangguan dalam metabolisme lemak. Proses ini mengarah pada peningkatan produksi trigliserida dan penurunan pemecahan Kolesterol LDL yang dapat meningkatkan pembentukan plak di pembuluh darah (Nuri Hidayat, Enda Silvia Putri, Yarmaliza, Darmawi, 2021).

#### 2) Dampak Kadar Profil Lipid yang Tinggi terhadap Kesehatan

Kadar profil lipid yang tinggi dapat memberikan dampak negatif yang serius terhadap kesehatan. Profil lipid yang terdiri dari kadar LDL tinggi dan



HDL rendah dapat memperburuk keadaan pembuluh darah dan menyebabkan berbagai penyakit kardiovaskular. Beberapa dampak negatif kolesterol tinggi antara lain:

- a. **Penyakit Jantung Koroner (PJK):** Kadar LDL yang tinggi berkontribusi terhadap penumpukan plak di dinding arteri, yang dapat mempersempit aliran darah dan meningkatkan risiko terjadinya serangan jantung. Selain itu, kadar HDL yang rendah juga meningkatkan risiko terbentuknya plak di pembuluh darah (Munaya, 2024).
- b. **Stroke:** Kolesterol tinggi dapat menyebabkan aterosklerosis (pengerasan pembuluh darah) yang mengarah pada pembentukan gumpalan darah. Ketika gumpalan tersebut menghalangi aliran darah ke otak, dapat terjadi stroke (Munaya, 2024).
- c. **Penyakit Pembuluh Darah Perifer (PVD):** PVD terjadi ketika pembuluh darah yang memasok darah ke kaki, tangan, atau organ tubuh lainnya tersumbat oleh plak akibat Kolesterol tinggi. PVD dapat menyebabkan rasa sakit, infeksi, dan bahkan gangrene pada ekstremitas (Yanti & Fadillah, 2024).
- d. **Gangguan Fungsi Ginjal:** Peningkatan kadar kolesterol dalam darah, dapat memperburuk kesehatan ginjal. Akumulasi kolesterol dapat merusak pembuluh darah kecil di ginjal, yang mengarah pada penurunan fungsi ginjal (Teguh & Wirawan, 2023).

Untuk mencegah dampak buruk ini, penting bagi individu dengan kadar kolesterol tinggi untuk melakukan perubahan gaya hidup seperti diet sehat, peningkatan aktivitas fisik, serta penggunaan obat-obatan yang diresepkan oleh dokter untuk mengatur kadar kolesterol.

## 5. Keterkaitan antara HbA1c dan Profil lipid

Kontrol glikemik yang buruk pada diabetes melitus dapat memengaruhi profil lipid melalui berbagai mekanisme, termasuk:

- 1) **Stres Oksidatif dan Inflamasi Kronis:** Hiperglikemia kronis menyebabkan pembentukan *advanced glycation end products* (AGEs), yang meningkatkan stres oksidatif dan inflamasi. Kondisi ini dapat mengganggu metabolisme lipid dengan meningkatkan sintesis kolesterol di hati (Goldin *et al.*, 2025).

- 2) Peran Insulin: Insulin memiliki peran penting dalam metabolisme lipid. Pada kondisi resistensi insulin, yang sering menyertai diabetes tipe II, terdapat peningkatan lipolisis di jaringan adiposa, yang menyebabkan akumulasi asam lemak bebas di hati. Akibatnya, terjadi peningkatan produksi lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL) dan profil lipid (Ginsberg, 2000).
  - 3) Disfungsi Lipoprotein: Hiperglikemia dapat menyebabkan glikasi lipoprotein, yang membuat LDL lebih rentan terhadap oksidasi. LDL teroksidasi ini berkontribusi terhadap aterogenesis, memperburuk komplikasi kardiovaskular pada pasien diabetes (Goldin *et al.*, 2025).
6. Relevansi Korelasi Ini dalam Pengelolaan Pasien Diabetes Melitus Tipe II Pada usia dewasa 18 – 59 Tahun.

Kesehatan pada usia dewasa, yang juga dikenal sebagai usia produktif, sangat penting dalam menunjang produktivitas dan kualitas hidup masyarakat. Rentang usia 18 hingga 59 tahun ditandai dengan kapasitas maksimal seseorang dalam menjalankan aktivitas fisik, sosial, dan ekonomi secara optimal. Untuk itu, menjaga kesehatan metabolik dan kardiovaskular menjadi prioritas utama, yang dapat dicapai melalui pola hidup sehat seperti konsumsi makanan bergizi seimbang, aktivitas fisik teratur, serta pengelolaan stres yang efektif (Kementerian Kesehatan RI, 2025). Menurut Survei Kesehatan Indonesia tahun 2023, prevalensi Diabetes Melitus Tipe II tercatat tinggi pada kelompok usia produktif, yaitu sebesar 52,1%, dibandingkan dengan 48,9% pada kelompok usia lanjut ( $\geq 60$  tahun). Data ini menegaskan bahwa usia produktif tidak hanya rentan terhadap diabetes, tetapi juga berpotensi mengalami komplikasi metabolik jika tidak dikelola dengan baik (Kementerian Kesehatan RI, 2023).

Salah satu pendekatan penting dalam pengelolaan Diabetes Melitus Tipe II adalah memahami hubungan antara HbA1c—yang merefleksikan kontrol glukosa darah jangka panjang—dengan profil lipid, yang mencakup kadar LDL, HDL, trigliserida, dan kolesterol total. Korelasi positif antara tingginya kadar HbA1c dan abnormalitas lipid telah terbukti dalam berbagai studi sebagai indikator risiko tinggi terhadap komplikasi kardiometabolik (Khan, Sobki, & Khan, 2020; Reza *et al.*, 2023).

Pemahaman terhadap korelasi ini memiliki sejumlah implikasi penting dalam pengelolaan Diabetes melitus T2 pada kelompok usia dewasa, yaitu:

1) Mengidentifikasi Risiko Kardiovaskular Dini

Pada usia produktif, komplikasi akibat Diabetes Melitus Tipe II seperti penyakit jantung koroner dan stroke dapat berdampak signifikan terhadap kualitas hidup dan harapan hidup. Korelasi yang kuat antara tingginya HbA1c dan kelainan profil lipid menegaskan perlunya deteksi dini dan pendekatan pencegahan komplikasi kardiovaskular secara menyeluruh (Khan *et al.*, 2020).

2) Merancang Intervensi yang Spesifik untuk Usia Produktif

Intervensi gaya hidup seperti diet rendah glikemik dan olahraga teratur terbukti lebih efektif pada usia dewasa dibandingkan pada usia lanjut. Dengan memahami korelasi ini, tenaga medis dapat merancang strategi yang tidak hanya menurunkan kadar gula darah, tetapi juga memperbaiki profil lipid secara bersamaan (Reza *et al.*, 2023).

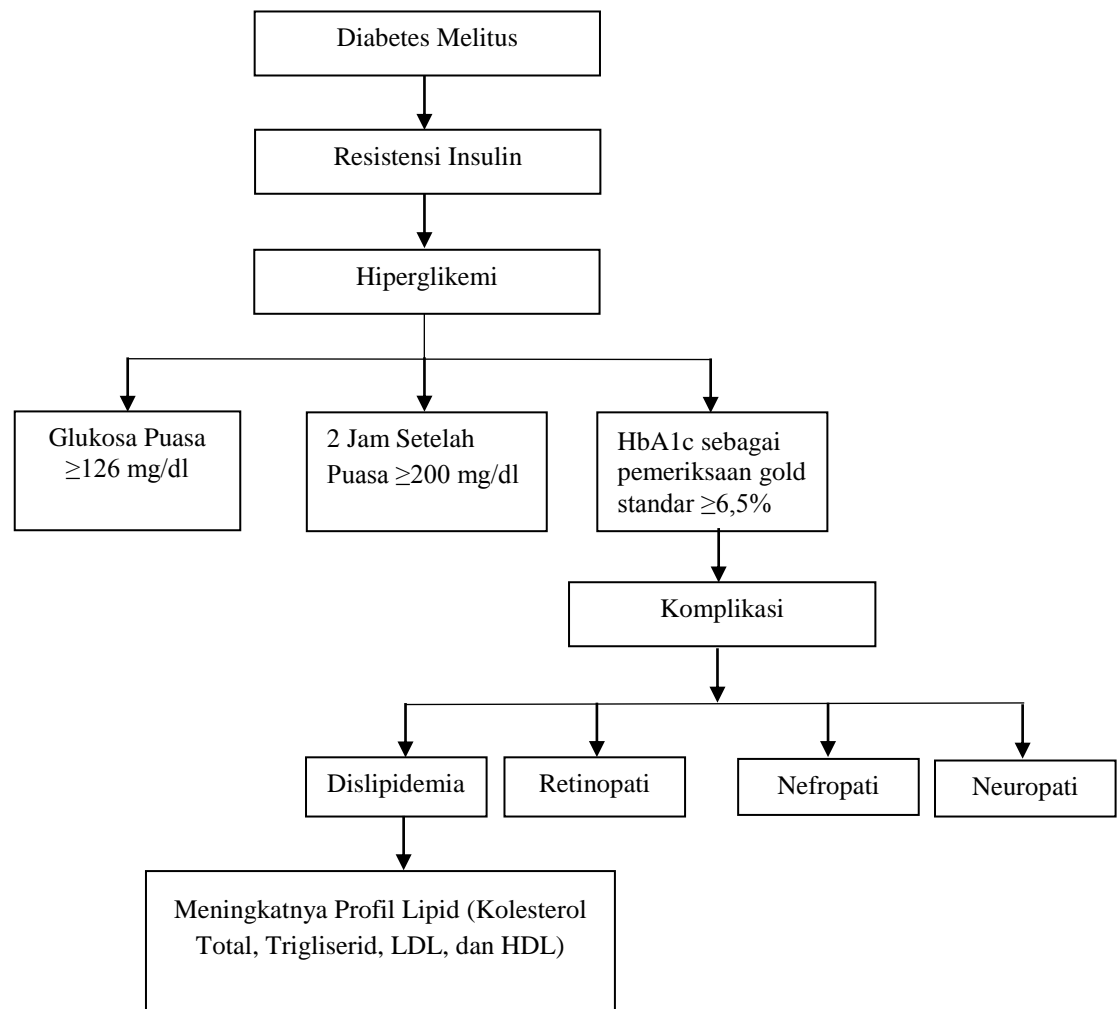
3) Mendorong Kepatuhan terhadap Pengobatan dan Perubahan Gaya Hidup

Penyuluhan kepada pasien usia produktif mengenai pentingnya kontrol glikemik yang baik dan manajemen dislipidemia akan meningkatkan kesadaran dan motivasi pasien dalam menjalani pengobatan serta mengadopsi pola hidup sehat secara konsisten (Kementerian Kesehatan RI, 2025).

4) Mengoptimalkan Pencegahan Sekunder dan Tersier

Dengan pemantauan rutin HbA1c dan profil lipid, evaluasi efektivitas terapi menjadi lebih terukur. Pemahaman korelasi ini juga membantu dalam mengantisipasi komplikasi jangka panjang seperti nefropati, retinopati, dan penyakit jantung iskemik (Khan *et al.*, 2020).

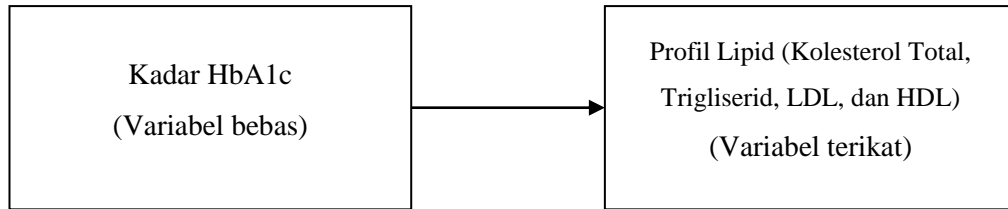
## B. Kerangka Teori



Gambar 2. 2  
Kerangka Teori

Sumber modifikasi : (PERKENI, 2021) dan (Sulastri, 2021)

### C. Kerangka Konsep



Gambar 2. 3  
Kerangka Konsep

### D. Hipotesis

Ho : Tidak Ada Korelasi Nilai HbA1c Dengan Profil Lipid (Kolesterol Total, Trigliserid, LDL, dan HDL) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

Ha : Ada Korelasi Nilai HbA1c Dengan Profil Lipid (Kolesterol Total, Trigliserid, LDL, dan HDL) Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2.