

# Perbandingan Profil Lipid pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2 dengan Kontrol Glikemik yang Terkendali dan Kontrol Glikemik yang Tidak Terkendali di RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

## *Comparison of Lipid Profiles in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with Good Glycemic Control and Poor Glycemic Control in RSUD Dr. Saiful Anwar Malang*

Nyoman Satvika Dharma Yudha, Putu Moda Arsana, Rulli Rosandi

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang

### Korespondensi:

Nyoman Satvika Dharma Yudha, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran, Universitas Brawijaya/RSUD Dr. Saiful Anwar Malang.  
Email: nyomansatvika@gmail.com

### ABSTRAK

**Pendahuluan.** Diabetes melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat resistensi insulin, defisiensi dari aksi insulin, atau keduanya dengan prevalensi sebesar 8,5% di Indonesia. Bukti mengenai hubungan antara HbA1c dan profil lipid pada DM tipe 2 saat ini masih bertentangan, oleh karena itu penelitian dilakukan untuk melihat hubungan antara kontrol glikemik dengan profil lipid untuk pada pasien DM.

**Metode.** Penelitian survei ini dilakukan di Poliklinik Endokrin rawat jalan RSUD Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2014-2019 dan sebanyak 1.308 pasien menjadi sampel penelitian. Pasien kemudian dikelompokkan menjadi pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkontrol ( $HbA1c < 7\%$ ,  $n = 291$ ) dan tidak terkontrol ( $HbA1c > 7\%$ ,  $n = 1017$ ).

**Hasil.** Didapatkan kadar yang lebih rendah pada kolesterol total (183,9 (SB 38,7) mg/dl vs. 198,6 (SB 44,8) mg/dl;  $p < 0,001$ ), trigliserida (144,2 (SB 67,5) mg/dl vs. 172,9 (SB 112) mg/dl;  $p < 0,001$ ), dan *low-density lipoprotein* (K-LDL) (119,2 (SB 32,1) mg/dl vs. 131 (SB 35,4) mg/dl;  $p < 0,001$ ) pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkontrol dibandingkan dengan yang tidak terkontrol. Tidak didapatkan perbedaan bermakna pada kadar *high-density lipoprotein* (K-HDL) antara 2 kelompok (47,7 (SB 13,4) mg/dl vs. 47,5 (SB 12,7) mg/dl;  $p = 0,89$ ). Dari hasil uji statistik, didapatkan korelasi signifikan antara kadar kolesterol total ( $r = 0,232$ ;  $p < 0,001$ ), trigliserida ( $r = 0,223$ ;  $p < 0,001$ ), dan K-LDL ( $r = 0,20$ ;  $p < 0,001$ ) dengan kadar HbA1c.

**Simpulan.** Pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkontrol memiliki kadar kolesterol total, trigliserida, dan K-LDL yang lebih rendah secara signifikan jika dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang tidak terkontrol.

**Kata Kunci:** Diabetes melitus, kolesterol, K-HDL, K-LDL, trigliserida

### ABSTRACT

**Introduction.** Diabetes mellitus (DM) is a group of metabolic diseases characterized by hyperglycemia due to insulin resistance, deficiency of insulin action, or both with a prevalence of 8.5% in Indonesia. Evidence regarding the relationship between HbA1c and lipid profile in type 2 DM is currently contradictory, therefore a study was conducted to examine the relationship between glycemic control and lipid profile for DM patients.

**Methods.** This survey research was conducted at the outpatient endocrine clinic Dr. Saiful Anwar Malang Hospital in 2014-2019 with a total of 1,308 patients. Patients were then classified into type 2 DM patients with good ( $HbA1c < 7\%$ ,  $n = 291$ ) and poor glycemic control ( $HbA1c > 7\%$ ,  $n = 1017$ ).

**Results.** There were lower levels of total cholesterol (183.9 (SD 38.7) mg/dl vs. 198.6 (SD 44.8) mg/dl;  $p < 0.001$ ), triglycerides (144.2 (SD 67.5) mg/dl vs. 172.9 (SD 112) mg/dl;  $p < 0.001$ ), and low-density lipoprotein (LDL-C) (119.2 (SD 32.1) mg/dl vs. 131 (SD 35.4) mg/dl;  $p < 0.001$ ) in type 2 DM patients with good glycemic control compared to poor glycemic control group. There was no significant difference in high-density lipoprotein (HDL-C) levels between the two groups (47.7 (SD 13.4) mg/dl vs. 47.5 (SD 12.7) mg/dl;  $p = 0.89$ ). There was a significant correlation between total cholesterol levels ( $r = 0.232$ ;  $p < 0.001$ ), triglycerides ( $r = 0.223$ ;  $p < 0.001$ ), and LDL-C ( $r = 0.20$ ;  $p < 0.001$ ) with HbA1c levels.

**Conclusion.** Type 2 DM patients with good glycemic control had significantly lower total cholesterol, triglycerides, and LDL-C levels compared to type 2 DM patients with poor glycemic control.

**Keywords:** Cholesterol, HDL-C, LDL-C, diabetes mellitus, lipid profile, triglycerides

## PENDAHULUAN

Epidemi diabetes melitus (DM) dan komplikasinya merupakan ancaman kesehatan global utama. *International Diabetes Federation* (IDF) memperkirakan bahwa 1 dari 11 orang dewasa berusia 20-79 tahun (415 juta orang dewasa) menderita diabetes melitus secara global pada tahun 2015. Perkiraan ini diproyeksikan akan meningkat menjadi 642 juta pada tahun 2040, dan peningkatan terbesar akan datang dari daerah yang mengalami transisi ekonomi dari tingkat berpenghasilan rendah ke menengah. Lebih dari 90% kasus diabetes melitus tersebut adalah diabetes melitus tipe 2.<sup>1</sup>

Diabetes melitus tipe 2 adalah kondisi hiperglikemia akibat defisiensi dari aksi insulin dan profil lipid serum sangat dipengaruhi oleh insulin. Kelainan lipid serum (dislipidemia) umumnya terlihat pada populasi diabetes terlepas dari defisiensi insulin atau resistensi insulin.<sup>2</sup> Pasien diabetes melitus tipe 2 rentan terhadap dislipidemia diabetik, sehingga terdapat peningkatan risiko terjadinya komplikasi penyakit kardiovaskular.<sup>3</sup> Analisis hemoglobin terglikasi (HbA1c) dalam darah memberikan bukti tentang rerata kadar glukosa darah individu selama dua sampai tiga bulan sebelumnya, yang merupakan perkiraan umur sel darah merah.<sup>4</sup> HbA1c juga memprediksikan risiko perkembangan komplikasi diabetes pada pasien DM. Setiap peningkatan HbA1c 1% meningkatkan risiko penyakit kardiovaskuler sebesar 18%.<sup>5</sup> Bukti mengenai hubungan antara HbA1c dan profil lipid pada pasien DM tipe 2 saat ini masih bertentangan. Studi oleh Alzahrani, dkk.<sup>6</sup> menunjukkan bahwa HbA1c berkaitan dengan kadar trigliserida, namun tidak didapatkan hubungan yang signifikan pada kolesterol total, K-LDL, dan K-HDL. Sedangkan, pada studi oleh Ozder<sup>7</sup> didapatkan korelasi yang signifikan antara kadar serum kolesterol total, TG, K-LDL dengan HbA1c. Oleh karena masih terdapat bukti yang masih bertentangan mengenai korelasi HbA1c dengan profil lipid, maka dilakukanlah penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui hubungan antara kadar HbA1c terhadap profil lipid pada pasien DM tipe 2.

## METODE

Desain penelitian ini adalah survei yang dilakukan pada pasien DM tipe 2 di Poliklinik Endokrin rawat jalan RS Dr. Saiful Anwar Malang pada tahun 2014-2019. Data yang digunakan bersumber dari data registri pasien

DM tipe 2 dengan kriteria inklusi yaitu pasien DM tipe 2 yang dilakukan pemeriksaan HbA1c, gula darah, dan profil lipid. Sampel dipilih dengan menggunakan teknik *total sampling*, yaitu seluruh pasien dengan DM tipe 2 di Poliklinik Endokrin rawat jalan Rumah Sakit Saiful Anwar Malang yang memenuhi kriteria inklusi.

Dilakukan pencatatan data pasien yang meliputi karakteristik sosiodemografi (jenis kelamin, status antropometri, dan status hipertensi), kadar HbA1c, glukosa darah puasa (GDP), dan glukosa darah 2 jam *post-prandial* (GD2PP) sebagai indikator kontrol glikemik, dan profil lipid (*low-density lipoprotein*/K-LDL), *high-density lipoprotein* (K-HDL), trigliserida, dan kolesterol total). Sampel penelitian kemudian dianalisis dengan uji komparatif dan uji asosiatif. Pada uji komparatif, pengelompokan subjek penelitian yaitu berdasarkan pada kadar HbA1c. Pasien dengan kadar HbA1c  $\leq$  7% dikategorikan sebagai kelompok kontrol glikemik terkontrol, sedangkan pasien dengan kadar HbA1c  $>$  7% dikategorikan sebagai kelompok kontrol glikemik tidak terkontrol. Semua pemeriksaan profil lipid dan HbA1c dilakukan mengikuti prosedur standar laboratorium. Data HbA1c dan profil lipid yang diperoleh merupakan hasil pemeriksaan biokimia darah yang diperiksa pada saat yang bersamaan.

Data yang didapat dari hasil kontrol kemudian dianalisis dengan analisis *cohort*. Analisis statistik dilakukan dengan uji homogenitas data yang dilanjutkan dengan analisis komparatif dan asosiatif. Uji homogenitas yang dilakukan menggunakan uji *Levene*, sedangkan uji komparatif menggunakan uji T independen. Uji perbandingan kadar kolesterol total, trigliserida, K-LDL, dan K-HDL dilakukan pada kelompok kontrol glikemik terkontrol dengan kontrol glikemik tidak terkontrol. Dilakukan pula uji korelasi *Pearson* untuk menilai hubungan antara kadar kolesterol total, trigliserida, K-LDL, dan K-HDL dengan kadar HbA1c. Seluruh analisis statistik dalam penelitian ini dilakukan dengan menggunakan SPSS versi 25.0 *for Windows*. Semua uji tersebut dianggap signifikan jika nilai  $p < 0,05$ .

## HASIL

Penelitian ini melibatkan 2.491 pasien di poliklinik endokrin rawat jalan RS Dr. Saiful Anwar Malang. Dari jumlah tersebut pasien yang tercatat data HbA1c dan profil lipid adalah sebanyak 1.308 pasien dan dimasukkan

menjadi sampel penelitian. Sesuai dengan pedoman PERKENI 2019 bahwa salah satu sasaran pengendalian DM yaitu kadar HbA1c kurang dari 7% ( $HbA1c < 7\%$ ). Sehingga, pasien dengan kadar HbA1c  $< 7\%$  dikategorikan sebagai kontrol glikemik terkontrol, sedangkan pasien dengan kadar HbA1c  $\geq 7\%$  dikategorikan sebagai kontrol glikemik tidak terkontrol. Pada penelitian ini, dari 1.308 pasien, didapatkan 291 pasien pada kelompok kontrol glikemik terkontrol dan 1.017 pasien pada kelompok kontrol glikemik tidak terkontrol. Karakteristik sampel dapat dilihat pada Tabel 1.

Berdasarkan karakteristik demografi dari 1.308 sampel penelitian, didapatkan bahwa dari 291 pasien dengan kontrol glikemik terkontrol, sebanyak 166 (57%) adalah pasien pria dan 125 (43%) adalah pasien wanita. Sedangkan, dari 1.017 pasien dengan kontrol glikemik tidak terkontrol, sebanyak 384 (37,8%) adalah pasien pria dan 633 (62,2%) adalah pasien wanita ( $p < 0,001$ ). Ditinjau dari karakteristik usia, terlihat bahwa rerata usia pasien dengan kontrol glikemik terkontrol dan tidak terkontrol masing-masing sebesar 62,7 (SB 11,5) tahun dan 60,7 (SB 30,3) tahun. Dengan menggunakan uji t independen, didapatkan p-value sebesar 0,25 yang membuktikan bahwa tidak terdapat perbedaan karakteristik usia antara kedua kelompok pasien.

Rerata kadar HbA1c pada pasien kontrol glikemik terkontrol adalah sebesar 6,3 (SB 0,5) % dan pada pasien kontrol glikemik tidak terkontrol adalah sebesar 9,6 (SB 2,1) %. Berdasarkan pada karakteristik sampel (Tabel 1), tidak terdapat perbedaan karakteristik berat badan, indeks massa tubuh, serta kadar Hb pasien. Sementara ditinjau dari karakteristik tinggi badan, didapatkan adanya perbedaan signifikan antara karakteristik tinggi badan pasien berdasarkan kondisi kontrol glikemik. Pasien dengan kontrol glikemik terkontrol memiliki rerata tinggi badan sebesar 158,7 (SB 7,1) cm dan pada pasien kontrol glikemik tidak terkontrol sebesar 156,7 (SB 7) cm.

Analisis perbandingan profil lipid pasien DM tipe 2 antara kontrol glikemik terkontrol dengan kontrol glikemik tidak terkontrol dilakukan dengan menggunakan uji T independen. Perbedaan kadar glukosa darah dan profil lipid berdasarkan kontrol glikemik disajikan pada Tabel 2.

Berdasarkan pada hasil uji hubungan antara profil lipid dengan kadar HbA1c dengan menggunakan uji korelasi *Pearson*, didapatkan korelasi signifikan antara GDP, GD2PP, kolesterol total, K-LDL, dan trigliserida dengan kadar HbA1c ( $p < 0,05$ ). Peningkatan kolesterol total, K-LDL, dan trigliserida pada pasien DM tipe 2 akan diikuti pula peningkatan kadar HbA1c, demikian pula sebaliknya. Sedangkan pada pengujian hubungan antara kadar

K-HDL dengan kadar HbA1c didapatkan nilai  $p > 0,05$ . Dari pengujian ini dibuktikan bahwa tidak terdapat hubungan signifikan antara kadar K-HDL dengan kadar HbA1c pada pasien DM tipe 2. Hasil uji korelasi antara glukosa darah dan profil lipid dengan HbA1c disajikan pada Tabel 3. Gambar 1, 2, 3, dan 4 menunjukkan *scatter plot* uji korelasi antara kadar kolesterol total, trigliserida, K-LDL dan K-HDL dengan kadar HbA1c.

## DISKUSI

Keterkaitan erat antara kontrol glikemik dengan profil lipid memerlukan perhatian khusus pada kedua aspek tersebut untuk mencegah komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular yang berkaitan dengan diabetes. Berdasarkan rekomendasi untuk pengobatan dislipidemia oleh *European Society of Cardiology* (ESC), kolesterol K-LDL telah menjadi fokus utama dalam pengelolaan profil lipid pada pasien dengan penyakit arteri koroner atau faktor risiko yang setara dengan penyakit arteri koroner seperti diabetes, yang harus memiliki kontrol K-LDL yang ketat di bawah 70 mg/dL.<sup>8</sup> Hal ini menggambarkan bahwa profil lipid berperan penting pada risiko penyakit kardiovaskular dan prognosis diabetes.

Peningkatan kontrol glikemik pada diabetes umumnya memiliki efek menguntungkan pada kadar lipoprotein, dengan penurunan kadar kolesterol dan trigliserida melalui penurunan sirkulasi *very low density lipoprotein* (VLDL) dan dengan peningkatan katabolisme K-LDL melalui penurunan glikasi dan peningkatan regulasi reseptor K-LDL.<sup>9</sup> Pada penelitian ini, didapatkan bahwa pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkontrol ( $HbA1c < 7\%$ ), didapatkan kadar K-LDL, trigliserida, dan kolesterol total yang lebih rendah secara signifikan dibandingkan pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang tidak terkontrol ( $HbA1c > 7\%$ ). Namun, pada beberapa studi lain masih didapatkan hasil yang bertentangan dalam literatur. Sebuah studi di Turki yang menemukan hubungan yang signifikan antara kolesterol total, K-LDL, trigliserida dan HbA1c,<sup>7</sup> sementara studi oleh Alzahrani, dkk.<sup>6</sup> pada tahun 2019 menunjukkan bahwa HbA1c dikaitkan dengan trigliserida namun tidak didapatkan hubungan signifikan dengan kolesterol total, K-LDL, dan K-HDL. Studi lainnya oleh Artha, dkk.<sup>10</sup> menunjukkan parameter kolesterol total dan K-LDL yang lebih tinggi dan K-HDL yang lebih rendah pada kelompok dengan kontrol glikemik yang tidak terkontrol.

Hasil pada penelitian ini menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkontrol memiliki kadar kolesterol total yang lebih rendah secara signifikan jika dibandingkan dengan pasien DM tipe 2

**Tabel 1. Karakteristik sampel penelitian**

Karakteristik	Kadar HbA1c		Nilai p
	Kontrol glikemik terkontrol (< 7%), n = 291	Kontrol glikemik tidak terkontrol (≥ 7%), n = 1.017	
Jenis kelamin, n (%)			<0,001
Pria	166 (57)	384 (37,8)	
Wanita	125 (43)	633 (62,2)	
Usia (tahun), rerata (simpang baku [SB])	62,7 (11,5)	60,7 (30,3)	0,25
Pendidikan, n (%)			
Tidak Sekolah	37 (12,7)	122 (12)	
SD	41 (14,1)	165 (16,2)	
SMP	77 (26,5)	252 (24,8)	
SMU	116 (39,9)	415 (40,8)	
DI – DIII	2 (0,7)	9 (0,9)	
D4/S1	16 (5,5)	47 (4,6)	
S2-S3	2 (0,7)	7 (0,7)	
Indeks massa tubuh (kg/m <sup>2</sup> ), rerata (SB)	24,8 (3,9)	25,1 (4)	0,22
Hb (g/dl), rerata (SB)	13,2 (2,3)	13,7 (12,2)	0,61
HbA1c (%), rerata (SB)	6,3 (0,5)	9,6 (2,1)	<0,001
GDP (mg/dl), rerata (SB)	118,5 (22,9)	180,7 (64,5)	<0,001
GD2PP (mg/dl), rerata (SB)	171,3 (39,2)	244,2 (80,5)	<0,001

Keterangan: BB=berat badan; TB=tinggi badan; BMI=body mass index; Hb=hemoglobin; GDP=glukosa darah puasa; GD2PP=Glukosa darah 2 jam post-prandial

**Tabel 2. Perbedaan kadar profil lipid berdasarkan kontrol glikemik**

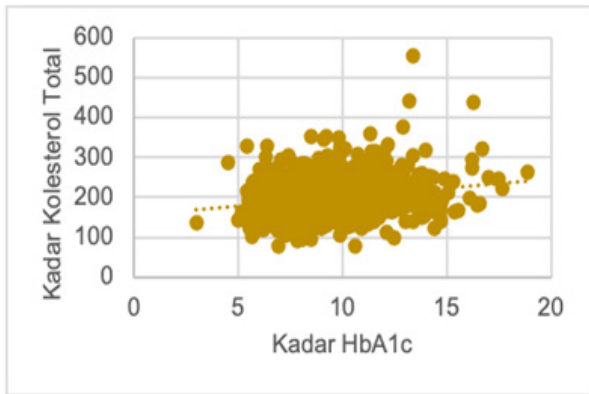
Variabel	Rerata kadar HbA1c		Nilai p
	Kontrol glikemik terkontrol (< 7%) n = 291	Kontrol glikemik tidak terkontrol (≥ 7%) n = 1017	
Kolesterol total (mg/dl)	183,9 (SB 38,7)	198,6 (SB 44,8)	<0,001
K-HDL (mg/dl)	47,7 (SB 13,4)	47,5 (SB 12,7)	0,89
K-LDL (mg/dl)	119,2 (SB 32,1)	131 (SB 35,4)	<0,001
TG (mg/dl)	144,2 (SB 67,5)	172,9 (SB 112)	<0,001

Keterangan: K-HDL=high-density lipoprotein; K-LDL=low-density lipoprotein; TG=trigliserida; SB=simpang baku

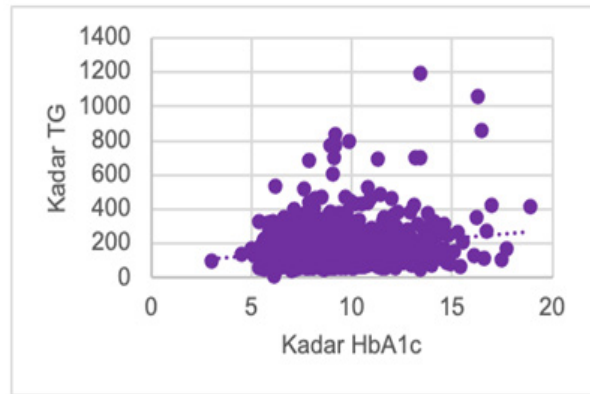
**Tabel 3. Hasil uji korelasi antara kadar HbA1c dengan profil lipid**

Variabel	Koefisien Korelasi	Nilai p
Kolesterol total	0,232	<0,001
K-HDL	0,001	0,97
K-LDL	0,200	<0,001
TG	0,223	<0,001

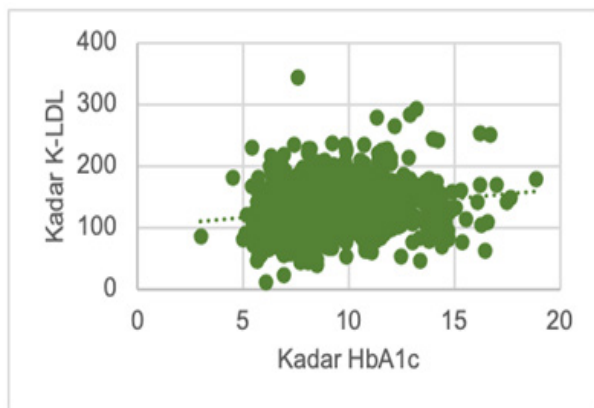
Keterangan: K-HDL= high-density lipoprotein; K-LDL=low-density lipoprotein; TG=trigliserida



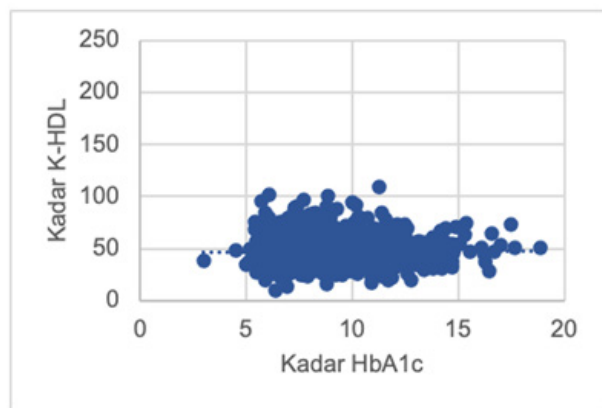
Gambar 1. Scatter plot uji korelasi antara kadar HbA1c kadar dengan kolesterol total



Gambar 2. Scatter plot uji korelasi antara kadar HbA1c dengan kadar trigliserida



Gambar 3. Scatter plot uji korelasi antara kadar HbA1c dengan kadar K-LDL



Gambar 4. Scatter plot uji korelasi antara kadar HbA1c dengan kadar K-HDL

dengan kontrol glikemik yang tidak terkontrol (183,9 (SB 38,7) mg/dl vs. 198,6 (SB 44,8) mg/dl;  $p < 0,001$ ) (Tabel 2). Hasil uji korelasi antara kadar kolesterol total dengan kadar HbA1c menunjukkan koefisien korelasi sebesar 0,232 ( $p < 0,001$ ) (Tabel 3).

Pada pasien DM didapatkan peningkatan prevalensi terjadinya hiperkolesterolemia.<sup>2</sup> Studi oleh Lally, dkk.<sup>11</sup> menunjukkan bahwa pada pasien DM tipe 2 terdapat peningkatan pada ekspresi gen usus yang mengatur penyerapan kolesterol dan sintesis kilomikron yaitu *niemann-pick C1-like 1* (NPC1L1). Selain itu, ekspresi *microsomal triglyceride transfer protein* (MTP) di intestinal juga telah terbukti meningkat pada pasien DM tipe 2.<sup>11</sup> Studi menyebutkan bahwa NPC1L1 sangat penting untuk penyerapan kolesterol melalui membran plasma enterosit usus dan merupakan target obat ezetimibe.<sup>12</sup> Sementara itu, MTP berfungsi untuk perakitan VLDL di liver dan kilomikron di usus. Aktivitas promotor MTP liver ditekan oleh insulin dan dirangsang oleh lemak dan kolesterol.<sup>13</sup> Ekspresi mRNA *ATP binding cassette proteins G5* (ABCG5) dan G8 (ABCG8) yang lebih rendah pada pasien diabetes juga kemungkinan berkontribusi pada terjadinya hiperkolesterolemia pada pasien DM tipe 2. ABCG5 dan

ABCG8 mengatur penyerapan kolesterol dari usus dengan cara mengeluarkan kolesterol dan sterol dari enterosit kembali ke lumen usus. Mutasi pada gen yang mengkode protein ini telah dikaitkan dengan penyakit aterosklerosis berat yang dini.<sup>11</sup>

Hipertriglisideremia adalah kelainan lipid serum yang paling umum pada populasi diabetes. Pada penelitian ini, didapatkan kadar trigliserida yang lebih rendah secara signifikan pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkontrol dibandingkan pada kelompok kontrol glikemik yang tidak terkontrol (144,2 (SB 67,5) mg/dl vs. 172,9 (SB 112) mg/dl;  $p < 0,001$ ) dengan koefisien korelasi sebesar 0,223 ( $p < 0,001$ ). Hasil ini konsisten dengan studi lain seperti studi yang dilakukan oleh Alzahrani, dkk.<sup>6</sup> atau Hussain, dkk.<sup>14</sup>

Sumber trigliserida dalam kondisi puasa pada liver adalah asam lemak bebas yang berasal dari jaringan adiposa kemudian menuju ke liver, asam lemak bebas yang berasal dari kilomikron dan sisa-sisa VLDL yang diambil oleh hati, dan asam lemak yang dihasilkan oleh *hepatic de novo lipogenesis* (DNL) yang diregulasi oleh *sterol response element binding protein-1c* (SREBP-1c). Pada pasien DM tipe 2, resistensi insulin meningkatkan

aliran portal asam lemak bebas ke hati. Kondisi hiperinsulinemia akibat resistensi insulin pada pasien DM tipe 2 juga menyebabkan peningkatan sintesis asam lemak bebas via DNL karena insulin menstimulasi SREBP-1c. Hal ini akan mendorong sekresi VLDL-TG dari liver sehingga mengakibatkan peningkatan sirkulasi trigliserida.<sup>2</sup> Selain peningkatan produksi VLDL, resistensi insulin juga dapat mengakibatkan penurunan aktivitas lipoprotein lipase (LPL), yang mengakibatkan penurunan katabolisme kilomikron dan VLDL sehingga mengakibatkan hipertrigliseridemia yang lebih berat.<sup>15</sup>

K-LDL adalah prediktor terbaik untuk penyakit kardiovaskular, dan penurunan K-LDL dengan perawatan statin secara signifikan mengurangi kejadian penyakit kardiovaskular pada populasi diabetes. Pada penelitian ini didapatkan kadar K-LDL yang lebih rendah secara signifikan pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkendali dibandingkan dengan pasien dengan kontrol glikemik yang tidak terkendali (119,2 (SB 32,1) mg/dl vs. 131 (SB 35,4) mg/dl;  $p < 0,001$ ) dengan koefisien korelasi sebesar 0,20 ( $p < 0,001$ ).

Seperti yang dijelaskan sebelumnya, pada individu dengan diabetes terjadi peningkatan sekresi VLDL oleh liver, terutama VLDL1 yang kaya akan trigliserida. Produksi berlebih dari VLDL1 secara metabolik terkait dengan peningkatan *small-dense* K-LDL, yang bersifat lebih aterogenik jika dibandingkan *large-buoyant* K-LDL karena penetrasi dinding arteri yang lebih baik, afinitas pengikatan yang lebih rendah untuk reseptor K-LDL, waktu paruh plasma yang lebih lama, dan ketahanan yang lebih lemah terhadap stres oksidatif.<sup>2</sup> Pada pasien dengan diabetes tipe 2 juga didapatkan penurunan katabolisme K-LDL secara signifikan yang menyebabkan durasi K-LDL yang lebih lama dalam plasma yang dapat meningkatkan deposisi lipid ke dalam dinding arteri. Pada pasien dengan DM tipe 2, jumlah reseptor permukaan sel K-LDL B/E berkurang secara signifikan, yang mungkin disebabkan oleh ekspresi yang dimediasi oleh insulin yang berkurang sehingga terjadi gangguan pada katabolisme K-LDL. Penurunan katabolisme K-LDL juga dapat dikaitkan dengan penurunan afinitas K-LDL ke reseptornya akibat glikasi ApoB.<sup>16</sup>

Pada penelitian ini tidak didapatkan perbedaan yang signifikan antara kadar K-HDL pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkendali dibandingkan pada pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang tidak terkendali (47,7 (SB 13,4) mg/dl vs. 47,5 (SB 12,7) mg/dl;  $p = 0,893$ ). Hasil serupa juga didapatkan pada studi oleh Mullugeta, dkk.<sup>17</sup> dimana kontrol glikemik tampaknya tidak banyak berpengaruh terhadap kadar kolesterol

K-HDL. Namun, baik studi Mullugeta, dkk.<sup>17</sup> dan studi ini, didapatkan rerata kadar K-HDL pada pasien DM tipe 2 yang rendah ( $< 50$  mg/dl).

Menurut literatur, tingkat plasma K-HDL dan apolipoprotein A-I (ApoA-I) menurun pada pasien DM tipe 2.<sup>16</sup> Tingkat K-HDL yang rendah telah menjadi prediktor independen penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, peningkatan kadar K-HDL dapat melindungi perkembangan penyakit kardiovaskular karena kemampuan K-HDL untuk memediasi *reverse cholesterol transport* dari jaringan perifer ke hati. Namun, intervensi terapeutik yang ditujukan untuk meningkatkan K-HDL plasma (niacin dan inhibitor *cholesterol ester transfer protein*) telah gagal menunjukkan manfaat dalam hasil studi uji coba. Varian genetik manusia yang terkait dengan kadar K-HDL juga telah gagal mendukung peran kausal K-HDL dalam patologi penyakit kardiovaskular.<sup>2</sup>

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, yaitu penggunaan obat-obatan hipolipidemik atau obat-obatan lain yang memengaruhi metabolisme lipid dan glukosa yang tidak dianalisis dalam penelitian ini sehingga mungkin berpengaruh terhadap luaran penelitian. Keterbatasan lainnya yaitu penelitian ini merupakan penelitian survei yang mana data HbA1c dicatat bersamaan dengan profil lipid sehingga hubungan sebab akibat tidak sekuat penelitian kohort.

## SIMPULAN

Pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang terkendali memiliki kadar kolesterol total, trigliserida, dan K-LDL yang lebih rendah secara signifikan jika dibandingkan dengan pasien DM tipe 2 dengan kontrol glikemik yang tidak terkendali. Didapatkan juga hubungan yang linier antara kadar kolesterol total, trigliserida, dan K-LDL dengan HbA1c pada pasien DM tipe 2. Walaupun demikian, dibutuhkan penelitian lanjutan dengan desain kohort dan mengikuti data HbA1c dan profil lipid dari pasien penelitian ini 3 bulan kemudian, serta penelitian lebih lanjut untuk menjelaskan kadar K-HDL yang tetap rendah pada kelompok pasien dengan kontrol glikemik yang terkendali.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
2. Hirano T. Pathophysiology of diabetic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(9):771-82.
3. PERKENI. Pengelolaan dan pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia. Jakarta: Perkeni; 2015.
4. Sherwani SI, Khan HA, Ekzhaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c test in diagnosis and prognosis of diabetic patients. *Biomark Insights*. 2016;11:95-104.

5. Verma M, Paneri S, Badi P, Raman PG. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity. *Indian J Clin Biochem.* 2006;21(1):142-6.
6. Alzahrani SH, Baig M, Aashi MM, Al-shaibi FK, Alqarni DA, Bakhamees WH. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:1639-44.
7. Ozder A. Lipid profile abnormalities seen in T2DM patients in primary healthcare in Turkey: a cross-sectional study. *Lipids Health Dis.* 2014;13(1):183.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999-3058.
9. Schofield JD, Liu Y, Rao-Balakrishna P, Malik RA, Soran H. Diabetes dyslipidemia. *Diabetes Ther.* 2016;7(2):203-19.
10. Artha IM, Bhargah A, Dharmawan NK, Pande UW, Triyana KA, Mahariski PA, Yuwono J, Bhargah V, Prabawa IP, Manuaba IB, Rina IK. High level of individual lipid profile and lipid ratio as a predictive marker of poor glycemic control in type-2 diabetes mellitus. *Vasc Health Risk Manag.* 2019;15:149-57.
11. Lally S, Tan CY, Owens D, Tomkin GH. Messenger RNA levels of genes involved in dysregulation of postprandial lipoproteins in type 2 diabetes: the role of Niemann-Pick C1-like 1, ATP-binding cassette, transporters G5 and G8, and of microsomal triglyceride transfer protein. *Diabetologia.* 2006;49(5):1008-16.
12. Altmann SW, Davis HR, Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, Iyer SP, Maguire M, Golovko A, Zeng M, Wang L. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004;303(5661):1201-4.
13. Phillips C, Owens D, Collins P, Tomkin GH. Microsomal triglyceride transfer protein: does insulin resistance play a role in the regulation of chylomicron assembly? *Atherosclerosis.* 2002;160(2):355-60.
14. Hussain A, Ali I, Ijaz M, Rahim A. Correlation between hemoglobin A1c and serum lipid profile in Afghani patients with type 2 diabetes: hemoglobin A1c prognosticates dyslipidemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2017;8(4):51-7.
15. Rader DJ, Hobbs HH. *Disorder of lipoprotein metabolism.* In: Kasper DL, Haase SL, Fauci AS, Longo DL, Jameson JL, Loscaizo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine* 19th edition. New York: McGraw Hill Education; 2015. p.2435-49
16. Vergès B. Pathophysiology of diabetic dyslipidaemia: where are we? *Diabetologia.* 2015;58(5):886-99.
17. Mullugeta Y, Chawla R, Kebede T, Worku Y. Dyslipidemia associated with poor glycemic control in type 2 diabetes mellitus and the protective effect of metformin supplementation. *Indian J Clin Biochem.* 2012;27(4):363-9.