



Hubungan Kadar Glukosa Darah dengan Peroksidasi Lipid pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2

Subandrate

Departemen Biokimia Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya,
Palembang, Indonesia

ABSTRAK

Hiperglikemia pada diabetes melitus (DM) tipe 2 diduga berperan dalam peningkatan radikal bebas (oksidan) dan penurunan antioksidan darah. Peningkatan senyawa radikal bebas memicu peroksidasi lipid darah yang ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid (MDA). Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan kadar glukosa darah sewaktu dengan peroksidasi lipid darah pada pasien DM tipe 2. Desain penelitian ini adalah *cross-sectional* dan menggunakan uji analitik observasional. Subjek penelitian dibagi menjadi 2 kelompok, yaitu 25 orang pasien DM tipe 2 dan 25 orang kontrol. Rata-rata kadar glukosa darah sewaktu pasien DM tipe 2 adalah 236,2 mg/dL dan kontrol adalah 101,9 mg/dL. Rata-rata kadar MDA darah pasien DM tipe 2 adalah 4,37 nmol/ μ L dan kontrol adalah 1,55 nmol/ μ L ($p=0,00$). Kadar glukosa darah sewaktu menunjukkan korelasi positif sedang dengan kadar MDA ($r=0,584$ dan $p=0,00$). Peroksidasi lipid darah (MDA) pada pasien DM tipe 2 meningkat signifikan dibandingkan kontrol. Peningkatan peroksidasi lipid darah pada pasien DM tipe 2 berkorelasi positif dengan peningkatan kadar glukosa darah sewaktu.

Kata kunci: Diabetes melitus tipe 2, glukosa darah sewaktu, hiperglikemia, malondialdehid, peroksidasi lipid

ABSTRACT

Hyperglycemia in Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has been implicated to increase free radicals (oxidants) and decrease blood antioxidant. Increased free radical compounds caused blood lipid peroxidation and raising malondialdehyde levels (MDA). This *cross-sectional* study was observational analytical to determine correlation between blood glucose levels and blood lipid peroxidation in T2DM patients. Subjects were divided into two groups, 25 T2DM patients and 25 healthy people as controls. The result showed that average of blood glucose levels in T2DM patients was 236.2 mg/dL and in control was 101.9 mg/dL. Average of blood MDA levels in T2DM patients was 4.37 nmol/ μ L and in controls was 1.55 nmol/ μ L ($p=0.00$). The result showed moderate positive correlation between blood glucose levels and MDA levels ($r=0.584$ and $p=0.00$). Blood lipid peroxidation (MDA) in T2DM patients increased significantly compared with controls. Increasing blood lipid peroxidation in T2DM patients was positively correlated with increasing of blood glucose levels. **Subandrate. Correlation between blood glucose levels and blood lipid peroxidation in T2DM patients**

Keywords: Blood glucose, hyperglycemia, lipid peroxidation, malondialdehyde, type 2 diabetes mellitus,

PENDAHULUAN

Pada DM tipe 2, hiperglikemia disebabkan oleh ketidakmampuan insulin untuk memobilisasi glukosa darah ke dalam sel karena resistensi reseptor insulin.^{1,2} Hiperglikemia ditegakkan jika kadar glukosa darah melebihi 200 mg/dL. DM tipe 2 biasanya muncul karena dipicu oleh faktor seperti usia, ras, riwayat keluarga, pola makan, pola hidup, dan beberapa penyakit metabolik lain. Penderita DM tipe 2 merupakan 90% dari seluruh DM, muncul pada usia sekitar 40 tahun dan mencapai puncaknya pada usia 60 tahun. Hampir 50% kasus DM tipe 2 tidak cepat terdiagnosis karena sering tidak disadari. Saat ini, prevalensi DM tipe 2 di dunia adalah

sekitar 3-6%, di Indonesia sekitar 1,4-1,6%.¹⁻³

Hiperglikemia menyebabkan ketoasidosis diabetik (KAD) dan diabetes hiperosmolar non-ke-tonik (HONK). Selain itu, kadar gula darah yang tinggi dapat memicu komplikasi kronik DM tipe 2 seperti nefropati dan retinopati. Salah satu teori yang berkembang menyebutkan bahwa jalur yang menyebabkan komplikasi kronik pada pasien DM tipe 2 adalah melalui terbentuknya stres oksidatif.^{3,4} Peningkatan radikal bebas dalam darah mempercepat komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati pada pasien DM tipe 2.⁵⁻⁷

Stres oksidatif merupakan suatu keadaan ketidakseimbangan jumlah radikal bebas (oksidan) dan antioksidan dalam tubuh.⁴ Keadaan ini disebabkan oleh peningkatan produksi radikal bebas atau penurunan antioksidan endogen tubuh. Stres oksidatif yang berkelanjutan dapat menyebabkan kerusakan mulai dari tingkat sel hingga tingkat organ, bahkan menimbulkan penyakit.^{8,9}

Pada keadaan stres oksidatif konsentrasi radikal bebas diperkirakan meningkat. Peningkatan radikal bebas menyebabkan peroksidasi lipid, oksidasi DNA dan protein. Peroksidasi lipid merupakan reaksi oksidasi lipid terus-menerus

HASIL PENELITIAN



oleh radikal bebas yang menghasilkan radikal peroksid. Keadaan ini meningkatkan kadar *marker* stres oksidatif seperti malondialdehid (MDA) dan senyawa karbonil. Sebaliknya, kadar antioksidan endogen seperti glutation (GSH) dan superoksida dismutase (SOD) menurun karena terpakai untuk menangkal radikal bebas.^{1,5} Keadaan hiperglikemia merupakan keadaan yang dicurigai menyebabkan stres oksidatif, karena gugus aldehyd pada glukosa sangat reaktif, sehingga mudah mengglisilasi senyawa lain.^{2,4,6-8}

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa pada pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan radikal bebas. Penelitian di Mesir menunjukkan bahwa kadar SOD, MDA, dan GSH meningkat signifikan pada penderita DM tipe 2.⁷ Kostik, dkk. (2009), Shinde, dkk. (2011), dan Okoduwa, dkk. (2013) menyatakan ada peningkatan *biomarker* stres oksidatif pada pasien DM. Penelitian Wright Jr, dkk. (2006) menunjukkan bahwa pengaturan kadar glukosa darah dapat mencegah stres oksidatif.⁹⁻¹² Penelitian lain di Malaysia dan India menunjukkan bahwa peningkatan radikal bebas pada pasien DM tipe 2 berkaitan dengan peningkatan kadar glukosa darah.¹³⁻¹⁴

Melihat data di atas dan belum adanya data hubungan kadar glukosa sewaktu dengan peroksidasi lipid darah, perlu diteliti hubungan peningkatan radikal bebas pada pasien DM tipe 2 dengan kadar glukosa darah sewaktu. Penelitian ini diharapkan bermanfaat untuk memberikan data dampak hiperglikemia terhadap kadar radikal bebas, sehingga dapat dicegah guna mengurangi komplikasi pada pasien DM tipe 2.

METODE

Penelitian ini dilakukan pada bulan Juli sampai November 2015. Penelitian menggunakan desain *cross-sectional* dan uji analitik observasional. Subjek penelitian adalah pasien DM tipe 2 rawat jalan di Poli Penyakit Dalam RSMH Palembang yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu ras Melayu dan bersedia ikut dalam penelitian. Kriteria eksklusi yaitu menderita penyakit endokrin lain, berkomplikasi kaki diabetik, menderita karsinoma dan penyakit infeksi. Untuk data pembanding, digunakan orang sehat yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi dengan umur dan jenis kelamin sesuai dengan subjek penelitian.

Jumlah subjek penelitian adalah 25 pasien DM tipe 2 dan 25 orang kontrol. Kesediaan ikut serta dalam penelitian dibuat secara tertulis melalui *informed consent*.

Sampel 2 mL darah diambil dari vena *mediana cubiti* lengan kiri subjek. Kadar glukosa darah sewaktu langsung ditentukan menggunakan glucometer. Darah kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 2000 rpm selama 3 menit untuk mendapatkan plasma. Kemudian plasma disimpan di kulkas -20°C, sebelum dilakukan pemeriksaan MDA. Kadar MDA diukur secara biokimia menggunakan *Sigma MDA Assay Kit*. Kadar MDA diukur dengan cara mencampurkan 10 mL plasma dengan 500 mL larutan H₂SO₄ 42 mM dan 125 mL larutan asam fosfatungstat.

Suspensi tersebut kemudian disentrifugasi dengan kecepatan 7000 g selama 6 menit untuk mendapatkan endapan. Endapan kemudian diresuspensi dalam 100 mL larutan BHT dan ditambah akuades sampai 200 mL. Suspensi tersebut kemudian dicampur dengan 600 mL larutan TBA dan diinkubasi pada 95°C selama 60 menit. Setelah didinginkan selama 10 menit, ukur serapannya menggunakan spektrofotometri pada panjang gelombang 532 nm untuk menetapkan kadar MDA plasma. Pemeriksaan kadar MDA plasma dilakukan di Laboratorium Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya.

Data diolah dan dianalisis menggunakan SPSS 16. Analisis statistik adalah uji T tidak berpasangan dan uji korelasi Pearson.

Penelitian dilakukan setelah mendapat izin etik penelitian dari Unit Bioetik dan Humaniora Rumah Sakit Umum Pusat Mohammad Hoesin dan FK Unsri Palembang dengan nomor 157/kepkrsmhfkunsri/2014.

HASIL

Karakteristik Subjek Penelitian

Jumlah subjek pada penelitian ini adalah 25 pasien DM tipe 2, di mana 5 laki-laki dan 20 perempuan. Rata-rata umur pasien adalah 52 tahun, usia terendah 28 tahun dan tertinggi 76 tahun (**Tabel 1**). Pasien DM tipe 2 pada penelitian ini rata-rata sudah menderita DM selama 5,8 tahun. Kadar glukosa darah sewaktu pasien DM tipe 2 lebih tinggi (236,2±69,9 mg/dL) daripada kontrol (101,9±13,6 mg/dL).

Tabel 1. Karakteristik pasien DM tipe 2

Karakteristik	Pasien DM (n=25)	Kontrol (n=25)
Jenis Kelamin		
-Laki-laki	5 (20%)	7 (28%)
-Perempuan	20 (80%)	18 (72%)
Umur (rata-rata)	51,9±11,8 tahun	48,8±3,8 tahun
Kadar Glukosa Darah Sewaktu	236,2±69,9 mg/dL	101,9±13,6 mg/dL

Tabel 2. Kadar MDA subjek penelitian

	Kelompok	N	Mean (nmol/ μ L)	p
MDA	Pasien DM tipe 2	25	4,37	0,00*
	Kontrol	25	1,55	

*Uji T tidak berpasangan. Bermakna bila nilai $P < 0,05$

Kadar Malondialdehid

Kadar MDA rata-rata pasien DM tipe 2 adalah 4,37 nmol/ μ L dan rata-rata kadar MDA kontrol adalah 1,55 nmol/ μ L (**Tabel 2**).

Kadar rata-rata MDA pasien DM tipe 2 lebih tinggi daripada kadar rata-rata MDA kontrol - nilai signifikansi 0,00 ($p < 0,05$). Hal ini menunjukkan ada perbedaan signifikan kadar MDA antara pasien DM tipe 2 dan kontrol. Kadar gula darah sewaktu berhubungan dengan kadar MDA (uji korelasi Pearson $r = 0,584$; $p = 0,00$).

PEMBAHASAN

Hasil menunjukkan perbedaan bermakna kadar MDA pasien DM tipe 2 dan kontrol; kadar MDA kontrol lebih rendah dibandingkan dengan kadar MDA pasien DM tipe 2. Peningkatan kadar MDA menunjukkan terjadi peningkatan radikal bebas karena radikal bebas menyebabkan peroksidasi lipid darah sehingga kadar MDA meningkat,^{4,7} yang menandakan terjadi stres oksidatif pada pasien DM tipe 2.

Pada penderita DM tipe 2, stres oksidatif lebih mudah terjadi dibandingkan pada orang sehat (kadar glukosa darah sewaktu 101,9±13,6 mg/dL), karena adanya peningkatan kadar glukosa darah (kadar glukosa darah sewaktu 236,2±69,9 mg/dL).^{13,14} Kondisi hiperglikemia meningkatkan proses glikasi nonenzimatik pada protein yang terjadi karena oksidasi protein oleh gugus aldehyd glukosa. Proses ini selanjutnya akan menghasilkan senyawa AGEs (*advance glycosylation endproducts*) dan radikal bebas yang berperan meningkatkan stres



oksidatif.^{4,7} Pengikatan AGEs terhadap reseptor makrofag spesifik (RAGE) mengakibatkan sintesis sitokin dan faktor pertumbuhan serta peningkatan stres oksidatif. Pada diabetes, akumulasi AGEs secara umum mempercepat terjadinya aterosklerosis, nefropati, neuropati, retinopati, serta katarak. Selain itu, pada pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan aktivasi jalur poliol sorbitol. Aktivasi jalur ini menyebabkan penurunan produksi NADPH yang merupakan koenzim penting untuk meredam radikal bebas.^{8,15,16}

Hasil penelitian ini mirip dengan beberapa penelitian di negara lain yang menyatakan pada pasien DM tipe 2 terjadi peningkatan radikal bebas dan penurunan antioksidan endogen, seperti GSH, SOD, dan glutathion peroksidase. Bandeira di Brazil menyatakan stres oksidatif berperan dalam patofisiologi DM tipe 2.¹⁷ Selain itu, Memisogullari, dkk. di Turki menyebutkan peroksidasi lipid eritrosit meningkat pada pasien DM tipe 2.¹⁸ Penelitian Abou-Seif dan Youssef di Mesir juga

mendapatkan peningkatan kadar AGEs pada pasien DM tipe 2.¹⁶

Hasil uji korelasi menunjukkan ada korelasi positif sedang antara kadar gula darah sewaktu dan kadar MDA pada pasien DM tipe 2 (**Tabel 2**), berarti peningkatan kadar glukosa darah sewaktu hampir selalu menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid darah. Hal ini terjadi karena glukosa merupakan senyawa yang sangat reaktif. Gugus aldehid pada glukosa mampu mengglikasi berbagai senyawa membentuk radikal bebas.^{5,13} Selain itu, kondisi hiperglikemia juga memicu autoksidasi glukosa menghasilkan radikal superoksida dan radikal hidroksil.^{4,8} Oleh karena itu, pada hiperglikemia, glukosa dalam darah langsung bereaksi dengan melakukan oksidasi terhadap lipid dalam darah. Peroksidasi lipid akan makin tinggi jika kadar glukosa darah melampaui ambang hiperglikemia (200 mg/dL).^{13,14}

Peningkatan peroksidasi lipid yang seiring

dengan peningkatan glukosa darah sewaktu pada penelitian ini mirip dengan hasil beberapa penelitian lain. Penelitian di Malaysia¹³ dan di Thailand¹⁹ menunjukkan bahwa kadar HbA1c dan glukosa darah puasa berkorelasi positif terhadap kadar MDA darah. Kumawat, dkk. di India juga menyebutkan ada korelasi positif sangat kuat antara kadar HbA1c dan peroksidasi lipid darah.²⁰

SIMPULAN

Pada pasien DM tipe 2, peroksidasi lipid lebih banyak terjadi daripada kontrol. Peningkatan kadar gula darah sewaktu hampir selalu menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid darah.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih banyak kepada dr. Dwi Indira Setyorini, dr. Ichram Riyadi, dan dr. Henny Megawati (PPDS Ilmu Penyakit Dalam FK Unsri/RSMH Palembang) yang telah membantu dalam pengumpulan sampel.

DAFTAR PUSTAKA :

1. Slamet Suyono. Diabetes melitus di Indonesia. In: Sudoyo AW, et al. Ilmu penyakit dalam jilid III. Jakarta: PAPDI; 2011.
2. Purnamasari D. Diagnosis dan klasifikasi diabetes melitus. In: Sudoyo AW, et al. Ilmu penyakit dalam jilid III. Jakarta: PAPDI; 2011.
3. Hammami S, Mehri S, Hajem S, Koubaa N, Souid H, Hammami M. Prevalence of diabetes mellitus among non institutionalized elderly in Monastir City. *BMC Endocrine Disorders* 2012; 12 (15)
4. Setiawan B, Suhartono E. Stres oksidatif dan peran antioksidan pada diabetes melitus. *Maj Kedokt Indon.* 2005; 55 (2).
5. Waspadji S. Komplikasi kronik diabetes: Mekanisme terjadinya, diagnosis dan strategi pengelolaan. In: Sudoyo AW, et al. Ilmu penyakit dalam jilid III. Jakarta: PAPDI; 2011.
6. Zatalia SR, Sanusi H. The role of antioxidants in the pathophysiology, complications, and management of diabetes mellitus. *Indon J Internal Med.* 2013; 45 (2).
7. Soliman GZ. Blood lipid peroxidation levels in Egyptian type 2 diabetic patients. *Singapore Med J.* 2008; 49 (2):129-36
8. Giacco F, Brownlee M. Oxidative stress and diabetic Complications. *Circ Res.* 2010; 107:1058-70
9. Okoduwa SIR, Umar A, Ibrahim S, Bello F. Relationship of oxidative stress with type 2 diabetes and hypertension. *J Diabetol.* 2013; 1:2.
10. Kostić N, Čaparević Z, Marina D, Ilić S, Radojković J, Čosić Z, et al. Clinical evaluation of oxidative stress in patients with diabetes mellitus type II – impact of acute exercise. *Vojnosanit Pregl.* 2009; 66(6): 459–64.
11. Wright-Jr E, Bacon S, Glass LG. Oxidative stress in type 2 diabetes: The role of fasting and postprandial glycaemia. *Int J Clin Pract.* 2006; 60 (3)
12. Shinde SN, Dhadke VN, Suryakar AN. Evaluation of oxidative stress in type 2 diabetes mellitus and follow-up along with vitamin E supplementation. *Ind J Clin Biochem.* 2011; 26(1):74–7
13. Indran M, Rokiah P, Chan SP, Kuppusamy UR. Alteration of lipid peroxidation and antioxidant enzymes in young Malaysian IDDM patients. *Med J Malaysia.* 2004; 59(2): 166-70
14. Suryawanshi NP, Bhutey AK, Nagdeote AN, Jadhav AA, Manoorkar GS. Study of lipid peroxide and lipid profile in diabetes mellitus. *Indian J Clin Biochemistr.* 2006; 21 (1): 126-30.
15. Arora R, Vig AP, Arora S. Lipid peroxidation: A possible marker for diabetes. *J Diabetes Metab S.* 2013; 11:1-6.
16. Abou-Seif MA, Youssef A. Evaluation of some biochemical changes in diabetic patients. *Clinica Chimica Acta.* 2014; 346: 161–70.
17. Bandeira SD, Guedes GS, Fonseca LJ, Pires AS, Gelain DP, Moreira JCF, et al. Characterization of blood oxidative stress in type 2 diabetes mellitus patients: Increase in lipid peroxidation and SOD activity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2012; 1-13.
18. Memisogullari R, Taysi S, Bakan E, Capoglu I. Antioxidant status and lipid peroxidation in type II diabetes mellitus. *Cell Biochem Funct.* 2003; 21: 291–6.
19. Likidilid A, Patchanans N, Peerapatdit T, Sriratanasathavorn C. Lipid peroxidation and antioxidant enzyme activities in erythrocytes of type 2 diabetic patients. *J Med Assoc Thai.* 2010; 93(6):682-93.
20. Kumawat M, Sharma TK, Singh I, Singh N, Ghalaut VS, Vardey SK, et al. Antioxidant enzymes and lipid peroxidation in type 2 diabetes mellitus patients with and without nephropathy. *N Am J Med Sci.* 2013; 5(3): 213–9.