

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Diabetes Melitus

2.1.1 Definisi dan Klasifikasi

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik kronis yang ditandai dengan kadar glukosa darah tinggi akibat gangguan sekresi insulin, resistensi insulin, atau keduanya. Defisiensi insulin absolut terjadi pada DM tipe 1, di mana sistem imun merusak sel beta pankreas penghasil insulin, sehingga pasien bergantung pada terapi insulin seumur hidup. Sementara itu, DM tipe 2, yang mencakup 90% kasus global, disebabkan oleh kombinasi resistensi insulin (sel tubuh tidak merespons insulin dengan optimal) dan defisiensi insulin relatif (produksi insulin tidak mencukupi untuk mengimbangi resistensi). Selain kedua tipe utama, klasifikasi DM juga mencakup diabetes gestasional yang muncul selama kehamilan serta jenis spesifik lain seperti diabetes akibat mutasi genetik (MODY), penyakit pankreas, atau efek samping obat-obatan (glukokortikoid). Klasifikasi ini penting untuk menentukan pendekatan terapi dan manajemen jangka panjang (RI, 2020).

Diabetes melitus merupakan salah satu penyakit yang tidak ditularkan (non communicable disease) dan sering ditemukan di masyarakat seluruh dunia. Diabetes melitus adalah suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau keduanya. Hiperglikemi adalah suatu kondisi medis berupa peningkatan kadar glukosa darah yang melebihi normal yang menjadi karakteristik beberapa penyakit terutama diabetes melitus (PARKENI, 2021).

Gejala utama Diabetes Melitus yaitu peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia), yang terkait dengan tidak mampunya insulin berfungsi, sehingga menghambat metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Kadar gula darah yang tinggi membuat ginjal bekerja lebih keras untuk membuang kelebihan gula melalui urin. Bila kondisi ini berlangsung dalam jangka panjang, ginjal dapat rusak dan kehilangan fungsi membuang limbah dan racun. Bila tidak terkontrol, diabetes dapat menimbulkan berbagai komplikasi seperti neuropati diabetik, stroke, kebutaan, dan ulkus diabetik, sehingga memengaruhi kualitas hidup pasien (Selano, 2021).

Penderita Diabetes Mellitus memiliki kadar gula darah tinggi atau hiperglikemia, kondisi ini menyebabkan dinding pembuluh darah rusak, lemah dan rapuh, sehingga mengakibatkan penyumbatan yang menyebabkan komplikasi mikrovaskular, salah satunya adalah nefropati diabetik. Kondisi hiperglikemik juga berperan dalam pembentukan aterosklerosis. Akibatnya, terjadi penyempitan lumen pembuluh darah dan penurunan kecepatan aliran darah yang menyebabkan berkurangnya suplai darah ke ginjal. Hal ini dapat menyebabkan gangguan pada proses filtrasi pada glomerulus dan penurunan fungsi ginjal yang ditandai dengan peningkatan kadar urea darah dan kreatinin (Jumadewi et al., 2022).

Kategori DM meliputi diabetes melitus tipe 1 (T1DM), diabetes melitus tipe 2 (T2DM), diabetes gestasional (terjadi selama kehamilan), dan jenis diabetes lainnya. Diabetes tipe 2 adalah jenis diabetes yang paling umum, mempengaruhi lebih dari 90% penderita diabetes. Kondisi penderita kadar gula darah tinggi akibat gangguan sekresi dan resistensi insulin masuk dalam kategori DM2 (RI, 2020).

2.1.2 Epidemiologi Global dan Nasional

Prevalensi DM terus meningkat secara global, dengan International Diabetes Federation (IDF) melaporkan 537 juta penderita dewasa (usia 20–79 tahun) pada 2021, dan diproyeksikan mencapai 783 juta pada 2045. Peningkatan ini dipicu oleh penuaan populasi, urbanisasi, gaya hidup sedentari, serta pola makan tinggi kalori dan rendah serat. Di Indonesia, DM menjadi masalah kesehatan utama dengan 19,5 juta penderita pada 2021, menempatkan negara ini di peringkat kelima dunia. Angka ini diperkirakan melonjak menjadi 28,6 juta pada 2045, didorong oleh tingginya prevalensi obesitas (35,4% penduduk dewasa) dan rendahnya kesadaran akan deteksi dini. Wilayah perkotaan seperti Medan, Jakarta, dan Surabaya mencatat kasus tertinggi akibat dominasi gaya hidup modern (Rokom, 2024).

2.1.3 Patofisiologi dan Mekanisme Hiperglikemia

Hiperglikemia kronis pada DM memicu kaskade kerusakan melalui mekanisme stres oksidatif dan pembentukan Advanced Glycation End Products (AGEs). AGEs berikatan dengan reseptor RAGE di sel endotel, mengaktifasi jalur inflamasi seperti NF- κ B, yang merusak struktur pembuluh darah mikro (ginjal, retina) dan makro (jantung, otak). Pada ginjal, hiperglikemia menyebabkan

hipertrofi glomerulus dan penebalan membran basal, mengurangi laju filtrasi glomerulus (GFR). Akibatnya, terjadi akumulasi kreatinin dan urea dalam darah sebagai penanda disfungsi ginjal. Studi oleh Jumadewi et al. (2022) menunjukkan bahwa pasien DM tipe 2 dengan kadar HbA1c >7% memiliki risiko 3,2 kali lebih tinggi untuk mengalami peningkatan kreatinin serum dibandingkan pasien dengan kontrol glikemik baik. Mekanisme ini diperparah oleh aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) yang meningkatkan tekanan intraglomerular (Melani & Kartikasari, 2020).

2.1.4 Faktor Risiko

Faktor risiko DM tipe 2 terbagi menjadi non-modifikasi dan modifikasi. Faktor non-modifikasi meliputi usia >45 tahun, riwayat keluarga DM (risiko meningkat 2–4 kali jika orang tua menderita DM), serta etnis Asia yang memiliki kecenderungan akumulasi lemak visceral. Sementara faktor modifikasi mencakup obesitas (IMT ≥ 25 kg/m²), di mana jaringan adiposa mengeluarkan adipokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6 yang memperburuk resistensi insulin. Pola makan tinggi indeks glikemik (nasi putih, gula) dan rendah serat, serta kurang aktivitas fisik (<150 menit/minggu), turut berkontribusi pada peningkatan risiko. Studi kohort di Jawa Tengah (2023) menemukan bahwa individu dengan lingkar perut >90 cm (pria) atau >80 cm (wanita) memiliki risiko DM 4,1 kali lebih tinggi (Lestari et al., 2021).

2.1.5 Komplikasi

Komplikasi DM dibagi menjadi akut dan kronis. Komplikasi akut seperti ketoasidosis diabetik (KAD) dan hipoglikemia sering terjadi akibat ketidakseimbangan terapi insulin. Sementara komplikasi kronis meliputi nefropati (40% pasien DM tipe 2 mengalami mikroalbuminuria dalam 10 tahun), retinopati (penyebab utama kebutaan pada usia produktif), dan neuropati (mati rasa atau nyeri ekstremitas). Nefropati diabetik, yang ditandai dengan peningkatan kreatinin serum, merupakan penyebab utama gagal ginjal terminal. Studi di RSUP Dr. Sardjito (2023) melaporkan bahwa 65% pasien DM dengan kreatinin >1,5 mg/dL mengalami penurunan GFR stadium 3–5. Komplikasi makrovaskuler seperti penyakit arteri koroner dan stroke juga meningkat 2–4 kali pada penderita DM akibat aterosklerosis yang dipercepat (Jumadewi et al., 2022).

2.1.6 Diagnosis Diabetes

Diagnosis DM mengacu pada kriteria WHO (2020) yang meliputi kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (setelah puasa 8 jam), gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dengan gejala klasik (poliuria, polidipsia), atau HbA1c $\geq 6,5\%$. Pemeriksaan kreatinin serum (nilai normal: pria 0,7–1,3 mg/dL; wanita 0,6–1,1 mg/dL) direkomendasikan sebagai skrining tahunan untuk deteksi dini nefropati. Rasio albumin-kreatinin urine (ACR) >30 mg/g juga menjadi indikator kerusakan ginjal dini. Pada pasien dengan kreatinin $>1,5$ mg/dL, pemeriksaan laju filtrasi glomerulus (PARKENI, 2021).

2.2 Diabetes Tipe II

2.2.1 Definisi dan Karakteristik

Diabetes Melitus Tipe II (DMT2) merupakan bentuk diabetes yang paling umum, menyumbang lebih dari 90% kasus diabetes global. Penyakit ini ditandai oleh hiperglikemia kronis akibat kombinasi resistensi insulin (ketidakmampuan sel tubuh merespons insulin secara efektif) dan disfungsi progresif sel beta pankreas yang menyebabkan defisiensi insulin relatif. Berbeda dengan DM tipe 1 yang bersifat autoimun, DMT2 umumnya terkait dengan faktor gaya hidup dan obesitas. Karakteristik utama DMT2 meliputi akumulasi lemak visceral, dislipidemia (peningkatan trigliserida dan penurunan HDL), serta sindrom metabolik seperti hipertensi dan hiperurisemia. Pasien DMT2 sering kali tidak menunjukkan gejala pada tahap awal, sehingga diagnosis terlambat meningkatkan risiko komplikasi mikrovaskuler dan makrovaskuler (Elsayed et al., 2023).

Diabetes Melitus Tipe II merupakan penyakit metabolik yang ditandai dengan kadar gula dalam darah yang tinggi/ tidak normal dan terjadi karena ketidakmampuan pankreas untuk mengeluarkan insulin, gangguan kerja insulin atau keduanya. Diabetes melitus type II adalah kelainan metabolisme, dengan kadar gula di dalam darah, yaitu >200 mg/dL gula darah sewaktu dan >126 mg/dL gula darah puasa. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kerusakan jangka panjang dan kegagalan berbagai organ seperti mata, ginjal, saraf, jantung dan pembuluh darah (Pratiwi Christa, 2021).

Faktor risiko kejadian penyakit diabetes melitus tipe 2 antara lain usia, aktivitas fisik, indeks massa tubuh (IMT), tekanan darah, stres, gaya hidup, adanya riwayat keluarga, kolesterol HDL, trigliserida, DM kehamilan, riwayat

ketidaknormalan glukosa dan kelainan lainnya. Riwayat keluarga, aktivitas fisik, umur, stres, tekanan darah serta nilai kolesterol berhubungan dengan terjadinya DM tipe 2, dan orang yang memiliki berat badan dengan tingkat obesitas berisiko 7,14 kali terkena penyakit DM tipe dua jika dibandingkan dengan orang yang berada pada berat badan ideal atau normal (Lestari et al., 2021).

2.2.2 Patofisiologi dan Mekanisme Resistensi Insulin

Patogenesis DMT2 melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, epigenetik, dan lingkungan. Resistensi insulin terjadi ketika reseptor insulin di jaringan otot, hati, dan adiposa gagal mengaktivasi jalur pensinyalan intraseluler, terutama melalui penghambatan fosforilasi substrat reseptor insulin (IRS-1). Hal ini mengganggu translokasi transporter glukosa GLUT4 ke membran sel, sehingga menghambat masuknya glukosa ke dalam sel. Di hati, resistensi insulin menyebabkan peningkatan glukoneogenesis dan glikogenolisis, yang memperburuk hiperglikemia. Sementara itu, sel beta pankreas awalnya mengompensasi dengan meningkatkan sekresi insulin (hiperinsulinemia), tetapi seiring waktu terjadi apoptosis sel beta akibat stres retikulum endoplasma dan lipotoksisitas (akumulasi lipid intraseluler). Asam lemak bebas (FFA) yang tinggi dalam darah mengaktivasi protein kinase C (PKC), yang menghambat jalur pensinyalan insulin dan memicu inflamasi sistemik melalui pelepasan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-6. Selain itu, disfungsi mitokondria pada jaringan otot berkontribusi pada penurunan oksidasi glukosa dan akumulasi metabolit toksik (Kazak & Cohen, 2020).

2.2.3 Faktor Risiko Utama

Faktor risiko DMT2 dapat dikategorikan menjadi non-modifikasi dan modifikasi. Faktor non-modifikasi meliputi:

- a. Usia: Risiko meningkat signifikan setelah usia 45 tahun akibat penurunan massa otot dan peningkatan lemak visceral.
- b. Riwayat Keluarga: Individu dengan orang tua atau saudara kandung penderita DMT2 memiliki risiko 40% lebih tinggi akibat polimorfisme gen.
- c. Etnis: Populasi Asia, termasuk Indonesia, memiliki risiko lebih tinggi karena kecenderungan akumulasi lemak visceral (obesitas sentral)

Faktor modifikasi meliputi:

- a. Obesitas: Lemak visceral mengeluarkan adipokin pro-inflamasi (misal: resistin) yang memperparah resistensi insulin. Studi oleh Zheng et al. (2021) menunjukkan bahwa peningkatan lingkar perut 10 cm meningkatkan risiko DM2 sebesar 33%.
- b. Gaya Hidup Sedentari: Kurang aktivitas fisik (<150 menit/minggu) mengurangi sensitivitas insulin dan kapasitas oksidasi glukosa otot.
- c. Diet Tidak Seimbang: Konsumsi tinggi gula tambahan (minuman manis, kue) dan lemak trans memicu stres oksidatif dan disfungsi endotel.
- d. Merokok: Nikotin mengganggu sekresi insulin dan meningkatkan resistensi insulin melalui aktivasi sistem saraf simpatis.

2.2.4 Gejala dan Komplikasi

Gejala DM2 sering kali samar pada tahap awal, tetapi dapat berkembang menjadi:

- a. Poliuria dan Polidipsia: Hiperglikemia menyebabkan diuresis osmotik, meningkatkan frekuensi buang air kecil dan rasa haus berlebihan.
- b. Penurunan Berat Badan: Defisiensi insulin relatif menyebabkan pemecahan lemak dan otot untuk energi, meskipun pasien sering mengalami obesitas.
- c. Luka Sulit Sembuh: Hiperglikemia mengganggu fungsi neutrofil dan angiogenesis, meningkatkan risiko infeksi.

Komplikasi jangka panjang meliputi:

- a. Nefropati Diabetik: Kerusakan glomerulus akibat hiperglikemia dan aktivasi RAAS, ditandai oleh peningkatan kreatinin serum (>1,5 mg/dL) dan mikroalbuminuria (>30 mg/hari). Studi oleh Davies et al. (2022) melaporkan bahwa 25% pasien DM2 mengalami penurunan laju filtrasi glomerulus (eGFR) dalam 5 tahun diagnosis.
- b. Retinopati: Hiperglikemia merusak pembuluh darah retina, menyebabkan edema makula dan kebutaan.
- c. Neuropati: Kerusakan saraf perifer akibat akumulasi sorbitol dan AGEs, menyebabkan nyeri atau mati rasa di ekstremitas.
- d. Penyakit Kardiovaskular: Hiperglikemia mempercepat aterosklerosis, meningkatkan risiko infark miokard dan stroke 2–4 kali lipat.

1.2.5 Kriteria Diagnosis dan Pemeriksaan Penunjang

Diagnosis DMT2 mengacu pada kriteria American Diabetes Association 2023:

- a. Gula Darah Puasa : ≥ 126 mg/dL setelah puasa 8 jam.
- b. Gula Darah Sewaktu : ≥ 200 mg/dL disertai gejala klasik (poliuria, polidipsia).
- c. HbA1c: $\geq 6,5\%$ (mencerminkan kadar glukosa rata-rata 3 bulan terakhir).
- d. Tes Toleransi Glukosa Oral : Kadar glukosa ≥ 200 mg/dL 2 jam setelah konsumsi 75 gram glukosa.

Pemeriksaan penunjang meliputi:

- a. C-Peptide: Untuk membedakan DMT2 (C-peptide normal/tinggi) dan DM tipe 1 (C-peptide rendah).
- b. Profil Lipid: Deteksi dislipidemia (trigliserida >150 mg/dL, HDL <40 mg/dL pada pria atau <50 mg/dL pada wanita).
- c. Kreatinin Serum dan eGFR: Skrining nefropati; eGFR <60 mL/menit/1.73m² mengindikasikan penyakit ginjal kronis.
- d. Rasio Albumin-Kreatinin Urine (ACR): Mikroalbuminuria (ACR 30–300 mg/g) sebagai penanda awal nefropati.

2.3 Kreatinin

2.3.1 Definisi dan Fisiologi Kreatinin

Kreatinin adalah produk akhir metabolisme kreatin fosfat, senyawa penyimpan energi utama dalam otot rangka. Kreatin fosfat diubah menjadi kreatinin melalui proses dehidrasi non-enzimatik yang terjadi secara konstan, dengan produksi harian sekitar 1-2% dari total kreatin otot. Kadar kreatinin dalam darah relatif stabil karena produksinya bergantung pada massa otot dan laju metabolisme individu. Sekitar 90% kreatinin disaring oleh glomerulus ginjal dan diekskresikan melalui urin tanpa reabsorpsi signifikan, menjadikannya penanda ideal untuk menilai fungsi filtrasi ginjal. Nilai normal kreatinin serum bervariasi berdasarkan usia dan jenis kelamin: pria dewasa (0,7–1,3 mg/dL) dan wanita dewasa (0,6–1,1 mg/dL) (Levey & Inker, 2020).

Pemeriksaan kreatinin dalam darah merupakan salah satu parameter penting untuk mengetahui fungsi ginjal. Pemeriksaan ini juga dapat

membantu kebijakan melakukan terapi pada penderita gangguan fungsi ginjal. Tinggi rendahnya kadar kreatinin dalam darah digunakan sebagai indikator penting dalam menentukan apakah seorang dengan gangguan fungsi ginjal memerlukan tindakan hemodialysis (Hadijah et al., 2018). Faktor usia dapat mempengaruhi kadar kreatinin dimana kadar kreatinin pada lansia jauh lebih tinggi daripada orang muda. Kadar kreatinin yang tinggi menandakan sudah mulai menurunnya fungsi ginjal yang akan mengarah ke gagal ginjal disamping itu juga kadar kreatinin yang tinggi disebabkan karena penderita DM Tipe 2 sudah mengalami komplikasi gagal ginjal. Nilai kreatinin pada pria lebih tinggi karena massa otot pria lebih besar dibandingkan massa otot wanita.

2.3.2 Metode Pengukuran Kreatinin

Pemeriksaan kreatinin serum umumnya menggunakan metode Jaffe (reaksi kolorimetri dengan pikrik basa) atau metode enzimatik (misal: kreatininase). Metode Jaffe rentan terhadap interferensi zat non-kreatinin seperti glukosa dan protein, sehingga hasilnya mungkin overestimasi. Metode enzimatik lebih spesifik dan akurat, terutama pada pasien dengan gangguan metabolik seperti diabetes. Studi oleh Chen et al. (2022) menunjukkan bahwa metode enzimatik memiliki koefisien variasi <2%, dibandingkan koefisien variasi 3–5% pada metode Jaffe. Selain itu, pemeriksaan kreatinin urine 24 jam digunakan untuk menghitung laju filtrasi glomerulus (Lin Kurnia, 2021).

2.3.2 Faktor yang Mempengaruhi Kadar Kreatinin

Selain fungsi ginjal, kadar kreatinin dipengaruhi oleh:

- a. Massa Otot: Individu dengan massa otot tinggi (atlet) memiliki kadar kreatinin lebih tinggi.
- b. Usia: Penurunan massa otot (sarkopenia) pada lansia menyebabkan kadar kreatinin lebih rendah meskipun GFR menurun.
- c. Diet: Konsumsi daging merah atau suplemen kreatin meningkatkan produksi kreatinin sementara.
- d. Obat-obatan: Inhibitor ACE dan NSAID dapat mengurangi aliran darah ginjal, meningkatkan kreatinin serum.
- e. Penelitian oleh Tangri et al. (2020) menemukan bahwa pasien dengan asupan protein >1,5 g/kgBB/hari memiliki peningkatan kreatinin

serum 0,2 mg/dL dibandingkan kelompok kontrol (Mohan et al., 2020).

2.3.3 Kreatinin sebagai Biomarker Fungsi Ginjal pada Diabetes

Pada pasien diabetes, hiperglikemia kronis menyebabkan kerusakan glomerulus melalui mekanisme stres oksidatif dan pembentukan Advanced Glycation End Products (AGEs). Hal ini mengakibatkan penurunan GFR dan akumulasi kreatinin serum. Studi prospektif oleh Gembillo et al. (2021) melaporkan bahwa 35% pasien DM tipe 2 dengan HbA1c >9% mengalami peningkatan kreatinin >1,5 mg/dL dalam 3 tahun, dibandingkan 12% pada kelompok dengan HbA1c <7%. Peningkatan rasio albumin-kreatinin urine (ACR) >30 mg/g juga menjadi prediktor independen nefropati diabetik (Abensur Vuillaume et al., 2021).

2.4 Hubungan Kadar Kreatinin dengan Diabetes Melitus Tipe II

2.4.1 Mekanisme Patofisiologis Peningkatan Kreatinin pada DM Tipe II

Pada pasien Diabetes Melitus Tipe II (DMT2), hiperglikemia kronis memicu kerusakan ginjal melalui beberapa jalur patofisiologis. Pertama, peningkatan kadar glukosa darah mengaktifasi jalur poliol, di mana glukosa diubah menjadi sorbitol oleh enzim aldosa reduktase. Akumulasi sorbitol menyebabkan stres osmotik dan kerusakan sel podosit glomerulus, yang mengganggu integritas membran basal glomerulus. Kedua, hiperglikemia meningkatkan pembentukan *Advanced Glycation End Products* (AGEs) yang berikatan dengan reseptor RAGE di sel mesangial, memicu produksi sitokin pro-inflamasi (TNF- α , IL-6) dan fibrogenesis. Hal ini menyebabkan sklerosis glomerulus dan penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR), sehingga kreatinin serum terakumulasi (Alicic et al., 2021). Selain itu, aktivasi sistem renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) pada DMT2 meningkatkan tekanan intraglomerular, mempercepat kerusakan nefron dan memperburuk retensi kreatinin (Thomas, 2020).

2.4.2 Peran Resistensi Insulin dan Dislipidemia

Resistensi insulin tidak hanya memengaruhi metabolisme glukosa, tetapi juga berkontribusi pada disfungsi endotel ginjal. Insulin memiliki efek vasodilatasi melalui stimulasi produksi nitrat oksida (NO). Pada kondisi resistensi insulin, sinyal ini terhambat, menyebabkan vasokonstriksi arteriol aferen dan penurunan aliran darah ginjal. Dislipidemia yang menyertai DMT2 (peningkatan

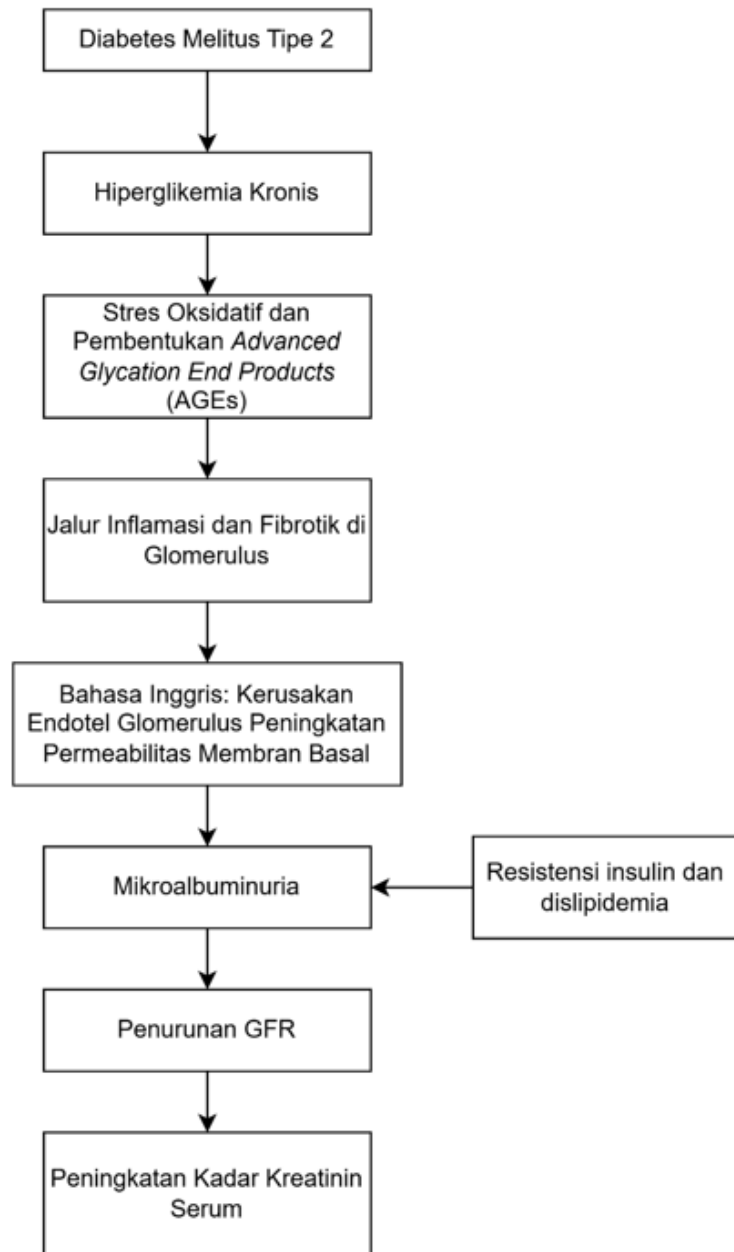
trigliserida dan LDL) juga mempercepat aterosklerosis arteri renalis, mengurangi suplai oksigen ke jaringan ginjal. Studi oleh DeFronzo et al. (2022) menunjukkan bahwa pasien dengan trigliserida >200 mg/dL memiliki peningkatan kreatinin serum 0,3 mg/dL lebih tinggi dibandingkan pasien dengan lipid normal, bahkan setelah disesuaikan dengan faktor konfounding seperti usia dan IMT (Thongnak et al., 2020).

2.4.3 Pengaruh Diet Tinggi Protein pada Pasien DM Tipe II

Banyak pasien DMT2 menerima rekomendasi diet tinggi protein sebagai substitusi karbohidrat untuk mengontrol glikemia. Namun, asupan protein berlebihan (>1,3 g/kgBB/hari) meningkatkan produksi urea dan asam urat, yang memberatkan fungsi ginjal. Metabolisme protein juga menghasilkan lebih banyak kreatinin sebagai produk sampingan. Penelitian oleh Ko et al. (2021) menemukan bahwa pasien DMT2 dengan asupan protein >20% dari total kalori harian mengalami peningkatan kreatinin serum 0,25 mg/dL dalam 6 bulan, dibandingkan kelompok dengan asupan protein 10–15% (Narasaki et al., 2021).

2.5 Kerangka Teori

Kerangka teori digunakan dalam tabel sebagai berikut :



Gambar 2. 1 Kerangka teori