



## Faktor risiko disfungsi endotel pada prediabetes

### *The risk factor of endothelial dysfunction in prediabetes*

Fatimah Eliana<sup>1</sup>, Pradana Suwondo<sup>2</sup>, Lukman Hakim Makmun<sup>3</sup>,  
Dante Saksono Harbuwono<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta

<sup>2</sup>Division of Endocrinology, Metabolism & Diabetes Mellitus Faculty of Medicine, University of Indonesia/RSCM

<sup>3</sup>Division of Cardiovascular Faculty of Medicine, University of Indonesia/RSCM

KATA KUNCI    *Prediabetes; Disfungsi endotel; ADMA*  
KEYWORDS    *Prediabetes; Endothelial Dysfunction; ADMA*

ABSTRAK        *Prevalensi kasus prediabetes di Indonesia pada saat ini cukup tinggi, dan oleh karena itu proporsi wanita berisiko penyakit kardiovaskular meningkat. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui faktor risiko disfungsi endotel pada wanita prediabetes melalui pemeriksaan kadar asymmetric dimethylarginine (ADMA) serum. Penelitian ini dilakukan dengan desain case control pada populasi wanita prediabetes berusia 30-55 tahun. Kriteria prediabetes ditentukan dari pemeriksaan toleransi glukosa oral (TTGO) dengan pemberian 75 gram glukosa. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan kadar kolesterol total, LDL, HDL, trigliserida dan HbA1c sebagai variabel independen, serta ADMA sebagai variabel dependen. Terdapat 41 subjek wanita prediabetes yang memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam kelompok kasus, dan 39 subjek yang dimasukkan dalam kelompok kontrol. Terdapat hubungan yang bermakna dan korelasi yang kuat antara peningkatan kadar ADMA dengan glukosa darah puasa, glukosa darah pasca pemberian glukosa 75 gram dan HbA1c. Namun hasil analisis multivariat membuktikan bahwa faktor yang menentukan kadar ADMA adalah HbA1c. Probabilitas subjek prediabetes dengan HbA1c lebih dari 6% untuk mendapatkan kadar ADMA yang tidak normal adalah 96,03%. Faktor risiko terjadinya disfungsi endotel pada wanita prediabetes adalah peningkatan HbA1c lebih dari 6%.*

ABSTRACT

*This study was aimed to understand the risk factor of endothelial dysfunction in prediabetes women. The endothelial dysfunction was determined by examining the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in serum. A case control study was carried out in prediabetes women aged between 30-55 years of age. Prediabetes was based on WHO criteria. Subject with fasting blood glucose less than 126 mg/dL and 2-hour postglucose loads less than 200 mg/dL were met the criteria. Laboratory test of lipid profile, HbA1c and ADMA plasma were performed. From 41 prediabetes subject and 39 control, we could determine correlation between ADMA serum with fasting blood glucose ( $p$  0,006 and  $r$  0,308), 2-hour postglucose loads ( $p$  0,000 and  $r$  0,432) and HbA1c ( $p$  <0,001 and  $r$  0,524). From multivariate analysis, we could determine that HbA1c is the influential factor of ADMA. Subject prediabetes*

*with HbA1c more than 6% had probability 96,03% to get abnormal ADMA serum. The risk factor of endothelial dysfunction in prediabetes women was HbA1c more than 6%.*

Disfungsi endotel adalah istilah umum yang bermakna adanya ketidakseimbangan peran faktor relaksasi dan kontraksi yang diproduksi oleh endotel (De Vriese *et al.*, 2000). Keadaan ini diakibatkan oleh berkurangnya produksi atau ketersediaan zat vasoaktif yang diproduksi oleh endotel, yaitu *endothelial derived relaxing factor* (EDRF) yang bersifat sebagai vasodilator. Saat ini diketahui bahwa zat tersebut adalah *nitric oxide* (NO) (Furchgott, 1996).

Disfungsi endotel mengakibatkan vasokonstriksi, akumulasi sel inflamasi, migrasi sel otot polos dan meningkatnya produksi sitokin; yang mengakibatkan terjadinya pertumbuhan plak. Oleh karena itu dapat dikatakan bahwa disfungsi endotel merupakan tahap awal proses trombogenesis dan aterosklerosis, yang selanjutnya dapat mengakibatkan berbagai gangguan vaskular (Hadi *et al.*, 2005; Verma *et al.*, 2003).

Pada keadaan dengan peningkatan stres oksidatif seperti hiperglikemia, hipertensi, hiperhomosisteinemia, hiperkolesterolemia dan pajanan rokok, dapat terjadi penurunan sintesis NO atau ketersediaan NO yang berkurang (Sydow *et al.*, 2003). Pengukuran kadar NO dalam darah bukan merupakan pemeriksaan rutin di laboratorium karena NO bersifat gas sehingga sulit dilakukan. Oleh karena itu hasil penelitian yang baru telah menggunakan pemeriksaan kadar ADMA sebagai indikator kadar NO dalam darah. Hasil pengukuran kadar ADMA ini berkorelasi negatif dengan kadar NO, oleh karena itu dengan melihat peningkatan kadar ADMA dapat diketahui bahwa telah terjadi penurunan sintesis NO yang mengakibatkan disfungsi endotel (Cooke, 2002; Anderssohn *et al.*, 2010). Saat ini

ADMA juga sudah dikenal sebagai penanda risiko kardiovaskular yang baru (Kocaman, 2009).

ADMA adalah hasil proteolisis protein dan merupakan analog L-arginin endogen, yang akan menghambat NO *synthase* (NOS) di dalam endotel. Bila terjadi peningkatan kadar ADMA maka kerja NOS akan terhambat dan akibatnya sintesis NO akan menurun (Sydow *et al.*, 2003; Cooke, 2000). Pada kondisi metabolisme normal, tubuh akan membentuk ADMA sekitar 300  $\mu\text{mol}$ /hari (sekitar 60 mg), dan kurang lebih 50  $\mu\text{mol}$ /hari diekskresikan melalui urin (Kocaman, 2009). Degradasi ADMA sebagian besar dimediasi oleh enzim dimetilarginin dimetilaminohidrolase (DDAH) membentuk sitrulin dan dimetilamin (Kocaman, 2009). Kadar ADMA dalam darah dapat meningkat bila terdapat gangguan pengeluaran ADMA oleh ginjal misalnya pada penyakit ginjal kronik, atau terdapat peningkatan stres oksidatif yang mengakibatkan aktivitas enzim DDAH menurun seperti penambahan usia, merokok, diabetes melitus, hipertensi, hiperkolesterolemia dan hiperhomosisteinemia (Kocaman, 2009; Schulze *et al.*, 2006).

Risiko terjadinya penyakit kardiovaskular pada prediabetes sebanding dengan diabetes melitus, oleh karena itu disfungsi endotel sudah terjadi pada keadaan prediabetes. Prediabetes adalah keadaan dimana kadar glukosa darah di atas normal, tetapi masih di bawah kadar glukosa darah untuk diabetes. Hasil Riskerdas menunjuk-

*Correspondence:*  
dr. Fatimah Eliana, SpPD, Department of Internal Medicine,  
Faculty of Medicine, YARSI University, Jakarta, Jalan Letjen.  
Suprpto, Cempaka Putih, Jakarta Pusat 10510, Telephone (021)  
4206674, 4206675, 4206676, Facsimile (021) 4244574

kah bahwa prevalensi prediabetes di Indonesia cukup tinggi, yakni mencapai 10,2%, sehingga diperkirakan terdapat sekitar 24 juta penduduk Indonesia telah menderita kelainan ini (Mihardja *et al.*, 2009). Prediabetes dapat dibedakan menjadi toleransi glukosa terganggu (TGT), glukosa puasa terganggu (GPT) dan campuran keduanya, berdasarkan pemeriksaan toleransi glukosa oral (Nathan *et al.*, 2007). Pada wanita hal ini perlu mendapat perhatian yang lebih serius karena penelitian *Diabetes Epidemiology Collaborative analysis of Diagnostic criteria in Europe* (DECODE) membuktikan bahwa meskipun risiko kematian akibat gangguan kardiovaskular pada pria diabetes lebih tinggi dibandingkan dengan wanita diabetes, namun risiko gangguan kardiovaskular pada wanita prediabetes lebih tinggi dibandingkan pria prediabetes, dengan rasio hazard 2,07 berbanding 1,86. Oleh karena itu kontrol glukosa darah harus dilakukan lebih awal dan agresif (The DECODE Study Group, 2003). *Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases* pada tahun 2007 sudah menyatakan bahwa perubahan glukometabolik merupakan faktor risiko terjadinya gangguan kardiovaskular dan kematian pada wanita, dan masuk dalam kategori kelas IIa dengan *level of evidence B*, yang artinya bermanfaat dengan didukung oleh bukti dan pendapat (Ryden, 2007).

Penelitian oleh Devangelio pada subyek diabetes menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dan korelasi positif antara nilai HbA1c dengan kadar ADMA (Devangelio, 2007). Namun pada subyek prediabetes, belum pernah dilakukan penelitian yang membahas terjadinya disfungsi endotel. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan informasi apakah pada subyek wanita prediabetes sudah terjadi peningkatan kadar ADMA, dan mengetahui faktor-faktor apa saja yang dapat menyebabkan peningkatan kadar ADMA pada wanita prediabetes.

## BAHAN DAN CARA KERJA

### Subyek penelitian

Subyek penelitian adalah pegawai wanita RSCM rentang usia 30-55 tahun yang sudah menandatangani *informed consent* (Mihardja *et al.*, 2009; Nathan *et al.*, 2007; The DECODE Study Group, 2003; Ryden, 2007; Yunir dkk, 2009). Desain penelitian adalah studi kasus kontrol.

Subyek tidak diikutsertakan dalam penelitian bila sedang menderita penyakit atau dalam keadaan yang dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan HbA1c dan ADMA, seperti sedang hamil atau menyusui, menderita infeksi akut atau sedang dirawat, anemia, sudah menopause, menyandang DM atau hipertensi, menderita penyakit jantung dan pembuluh darah, mengalami gangguan fungsi ginjal atau hati yang kronik, merokok, serta sedang mengkonsumsi obat-obatan kortikosteroid, estrogen, agonis reseptor adrenergik beta, nitrat atau obat-obat vasodilator lainnya (Cooke, 2000; Anderssohn *et al.*, 2010; Kocaman, 2009; Schulze *et al.*, 2006). Perkiraan besar subyek dihitung menggunakan rumus proporsi. Berdasarkan perhitungan didapatkan jumlah subyek minimal yang diperlukan untuk penelitian ini adalah 38 orang untuk masing-masing kelompok (Madiyono *et al.*, 2008). Penelitian ini telah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia dan sudah mendapat izin dari pimpinan RSCM.

### Cara kerja

Diagnosis prediabetes, glukosa puasa terganggu (GPT) dan atau toleransi glukosa terganggu (TGT), disesuaikan dengan rekomendasi WHO (Garber, 2008; Nathan, 2007). Diagnosis GPT ditegakkan bila kadar glukosa darah (GD) setelah puasa sekitar 10-12 jam adalah 100-125 mg/dL. Diagnosis TGT ditegakkan bila kadar glukosa darah 2 jam pasca beban glukosa 75 gram tes toleransi

glukosa oral (TTGO) antara 140-199 mg/dL (Garber *et al.*, 2008; Standards of Medical care in diabetes, 2010).

Pemeriksaan HbA1c dilakukan dengan metode *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC), sesuai dengan standar *American Diabetes Association* (Standards of Medical care in diabetes, 2010). Pemeriksaan kadar ADMA dilakukan dengan metode ELISA dengan nilai normalnya adalah 0,4-0,75  $\mu\text{mol/L}$  (80-150 ng/mL) (Miyazaki *et al.*, 1999).

#### Analisa statistik

Data yang diperoleh diolah dengan menggunakan program SPSS 16, dan disusun dalam bentuk tabel distribusi, komparasi dan korelasi. Korelasi bivariat antara variabel independen yaitu umur, indeks massa tubuh, glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam pasca prandial, HbA1c, kolesterol total, kolesterol LDL, kolesterol HDL dan trigliserida dengan variabel dependen yaitu kadar ADMA. Apabila ditemukan lebih dari satu faktor yang berpengaruh, maka dilakukan analisis multivariat dengan metode regresi linear untuk variabel numerik dan

regresi logistik untuk variabel kategorik. Variabel yang dimasukkan dalam analisis multivariat adalah variabel yang bila pada analisis bivariat didapatkan  $p < 0,25$  dan  $r < 0,8$ . Batas kemaknaan yang digunakan dalam penelitian ini sebesar 5%.

## HASIL

Terdapat 41 subyek wanita pre-diabetes yang memenuhi kriteria inklusi dan dimasukkan dalam kelompok kasus, dan 39 subyek yang dimasukkan dalam kelompok kontrol. Tidak terdapat perbedaan umur, ada tidaknya hipertensi, kadar kolesterol total dan kolesterol LDL, antara kelompok prediabetes dan kontrol (Tabel 1).

#### Hubungan antara variabel independen dengan kadar ADMA

Berdasarkan korelasi dengan menggunakan uji Pearson atau Spearman, maka terdapat hubungan yang bermakna dan korelasi yang kuat antara peningkatan kadar ADMA dengan glukosa darah puasa, glukosa darah pasca pemberian glukosa 75 gram dan HbA1c (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	Rerata Kelompok Prediabetes	Rerata Kelompok Kontrol	p	Perbedaan rerata	Interval Kepercayaan (95%)
Umur	42,98 $\pm$ 5,88	41,85 $\pm$ 4,45	0,334	-1,13	-3,446 - 1,187
Indeks Massa Tubuh	29,11 $\pm$ 4,33	26,17 $\pm$ 3,71	0,002	-2,93	-4,722 - -1,139
Lingkar perut	87,29 $\pm$ 9,99	79,49 $\pm$ 9,24	0,001	-7,81	-12,088 - -3,523
Hipertensi	5 (36)	1 (38)	0,008		
GD puasa	93,51 $\pm$ 11,03	84,89 $\pm$ 6,96	0,000	-8,62	-12,766 - -4,481
GD 2 jam TTGO	109,36 $\pm$ 24,36	157,54 $\pm$ 11,47	0,000	-48,17	-57,099 - -39,252
Kolesterol total	203,98 $\pm$ 42,74	194,16 $\pm$ 32,22	0,251	-9,82	-26,711 - 11,149
Kolesterol LDL	136,12 $\pm$ 33,49	125,13 $\pm$ 30,72	0,132	-10,99	-25,377 - 3,396
Kolesterol HDL	47,15 $\pm$ 8,01	47,15 $\pm$ 8,01	0,002	6,83	2,506 - 11,149
Trigliserida	113,8 $\pm$ 44,71	113,80 $\pm$ 44,71	0,001	-30,04	-47,535 - -12,536
HbA1c	5,985 $\pm$ 0,12	5,445 $\pm$ 0,38	0,000	-0,54	0,696 - -0,387
ADMA	0,661 $\pm$ 0,12	0,576 $\pm$ 0,13	0,005	-0,08	-0,1407 - -0,0254

Pada penelitian ini digunakan metode ELISA untuk mengetahui kadar ADMA, dengan nilai normalnya adalah 0,4-0,75  $\mu\text{mol/L}$  (80-150 ng/mL) (Cooke, 2000). Oleh karena itu bila kadar ADMA lebih dari 0,75  $\mu\text{mol/L}$  (150 ng/mL) maka dapat dikatakan sudah terjadi disfungsi endotel (Tabel 3).

#### **Korelasi multivariat faktor-faktor penentu nilai ADMA**

Selanjutnya dilakukan analisis multivariat pada variabel independen skala numerik yang memiliki nilai  $p < 0,25$  dan  $r < 0,8$  terhadap ADMA, yaitu kadar glukosa darah puasa, glukosa darah pasca pemberian glukosa 75 gram, HbA1c dan kolesterol total. Pada uji regresi linier menunjukkan hanya HbA1c yang memiliki korelasi dengan ADMA, dan didapatkan persamaan nilai ADMA (Y) adalah  $-0,437 + (0,183 \text{ HbA1c})$ .

Demikian pula saat dilakukan analisis multivariat pada variabel independen skala kategorik yang memiliki nilai  $p < 0,25$  dan  $r < 0,8$  terhadap ADMA, ternyata hanya HbA1c yang memenuhi syarat, dengan rasio odd

(RO) 24,22 dan interval kepercayaan (IK) 95% sebesar 6,052-95,172. Probabilitas subjek prediabetes dengan HbA1c lebih dari 6% untuk mendapatkan kadar ADMA yang tidak normal, yaitu lebih dari 0,75  $\mu\text{mol/L}$ , adalah 96,03%.

Tabel 2. Korelasi antara variabel penelitian dengan kadar ADMA

Variabel	p (hubungan)	r (korelasi)
Umur	0,116	0,177
Indeks Massa Tubuh	0,364	0,103
Lingkar perut	0,311	0,115
GD puasa	0,006	0,308
GD 2 jam TTGO	0,000	0,432
Kolesterol total	0,149	0,164
Kolesterol LDL	0,300	0,118
Kolesterol HDL	0,939	0,009
Trigliserida	0,111	0,180
HbA1c	0,000	0,524

Tabel 3 Hubungan antara variabel independen dengan ADMA

	ADMA 0,40-0,75		ADMA >0,75		p	RO	IK 95%	
	n	%	n	%			min	mak
Umur								
30-45 tahun	50	83,3	10	16,7	0,197	2,143	0,663	6,924
>45-55 tahun	14	70,0	6	30,0				
Indeks Massa Tubuh								
<18,5-24,9	17	85,0	3	15,0	0,519	1,567	0,397	6,183
25 - > 30	47	78,3	13	21,7				
Lingkar perut								
<80 cm	21	84,0	4	16,0	0,546	1,465	0,421	5,094
≥80 cm		43	78,2	12	21,8			
Glukosa darah puasa								
<100 mg/dL	54	80,6	13	19,4	0,441	1,780	0,404	7,835
≥100 mg/dL	7	70,0	3	30,0				
GD 2 jam TTGO								
<140 mg/dL	33	94,3	2	5,7	0,323	8,250	1,725	39,451
≥140 mg/dL	28	66,7	14	33,3				
Kolesterol total								
<200 mg/dL	38	82,6	8	17,4	0,669	1,279	0,413	3,960
≥200 mg/dL	26	78,8	7	21,2				
Kolesterol LDL								
<130 mg/dL	33	82,5	7	17,5	0,733	1,217	0,394	3,753
≥130 mg/dL	31	79,5	8	20,5				
Kolesterol HDL								
≥50 mg/dL	31	81,6	7	18,4	0,902	1,074	0,348	3,312
<50 mg/dL	33	80,5	8	19,5				
Trigliserida								
<150 mg/dL	58	80,6	14	19,4	0,709	1,381	0,251	7,585
≥150 mg/dL	6	75,0	2	25,0				
HbA1c								
<6,0%	56	93,3	4	6,7	0,000	24,22	6,052	95,172

## PEMBAHASAN

Penelitian ini tidak menemukan adanya perbedaan rerata umur pada kelompok prediabetes dan kontrol. Pada kelompok prediabetes terlihat bahwa risiko kejadian seiring dengan bertambahnya usia, dan terbanyak pada kelompok umur 45-55 tahun yaitu sebanyak 61%. Keadaan ini bisa

disebabkan oleh meningkatnya resistensi insulin di jaringan otot dan lemak atau berkurangnya sekresi insulin oleh sel beta pankreas (Nathan *et al.*, 2007; Garber, 2008).

Berdasarkan klasifikasi prediabetes, maka didapatkan 78% subyek tergolong dalam kelompok TGT, 17,1% subjek dalam kelompok campuran GPT dan TGT, serta 4,9% subyek masuk dalam kelompok GPT.

Keadaan ini sesuai dengan hasil studi epidemiologi prediabetes yang dilakukan di Depok Jawa Barat oleh Yunir dkk. yang menunjukkan bahwa dari 329 subjek prediabetes 12,15% termasuk dalam kelompok GPT, 71,12% tergolong dalam kelompok TGT dan 16,71% tergolong dalam kelompok campuran TGT dan GPT (Yunir dkk, 2009).

Faktor risiko prediabetes yang sudah kita ketahui antara lain adalah berat badan berlebih, obesitas sentral, hipertensi dan dislipidemia (Garber *et al.*, 2008; Standards of medical care in diabetes, 2010). Pada penelitian ini juga terdapat perbedaan rerata indeks massa tubuh, lingkar perut, riwayat hipertensi, kadar glukosa darah, HbA1c, kolesterol HDL dan trigliserida pada kelompok prediabetes dan kontrol. Keadaan ini menunjukkan bahwa individu dengan keadaan tersebut memiliki risiko untuk menjadi prediabetes, yang dihubungkan dengan terjadinya resistensi insulin (Inoue and Zimmet, 2000).

Rerata kadar ADMA pada kedua kelompok terlihat berbeda, namun masih dalam interval normal. Hal ini berbeda dengan penelitian sebelumnya oleh Anderson di Utah pada 329 subjek prediabetes, yang mendapatkan hasil ADMA sedikit di atas nilai normal yaitu  $0,76 \mu\text{mol/L}$  (0,43;1,93) (Anderson *et al.*, 2007). Dalam beberapa penelitian telah dibuktikan bahwa ADMA merupakan faktor risiko independen terjadinya gangguan kardiovaskular (Yan Xiong *et al.*, 2005). Wang membandingkan kadar ADMA pada 608 penderita penyakit jantung koroner (PJK) dengan 402 subjek tanpa PJK. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa kadar ADMA penderita PJK lebih tinggi, dengan  $p < 0,003$  dan RO 1,32. Risiko untuk terjadinya serangan jantung untuk 3 tahun kemudian juga seiring dengan peningkatan kadar ADMA, yaitu 3,2 (Wang *et al.*, 2009).

Penelitian pada subjek diabetes oleh Nakhjavani dkk. membuktikan adanya korelasi antara kadar ADMA dengan resistensi insulin (perhitungan HOMA-IR) pada subyek DM ( $p < 0,05$  dan  $r 0,255$ ) (Nakhjavani *et al.*, 2010). Hasil penelitian pada subjek prediabetes ini juga menunjukkan adanya hubungan yang bermakna dan korelasi yang kuat antara kadar ADMA dengan glukosa darah puasa, glukosa darah pasca pemberian glukosa 75 gram, dan dengan HbA1c. Namun dari hasil analisis multivariat dengan regresi linier hanya HbA1c yang tetap menunjukkan hubungan yang bermakna dengan kadar ADMA. Semakin tinggi nilai HbA1c pada subjek prediabetes maka semakin tinggi nilai ADMA, artinya semakin buruk kendali metabolik maka semakin besar risiko terjadinya gangguan fungsi endotel dan vaskulopati (Wang *et al.*, 2009; Juonala *et al.*, 2007). Berdasarkan perhitungan uji regresi linier, maka dengan menggunakan nilai HbA1c dapat diperkirakan nilai ADMA.

Rekomendasi dari ADA tahun 2007 menyatakan bahwa pada subyek prediabetes yang disertai dengan HbA1c lebih dari 6%, selain melakukan perubahan pola hidup perlu diberikan terapi metformin (Nathan *et al.*, 2007). Pada penelitian ini juga terbukti bahwa pada subjek prediabetes dengan HbA1c lebih dari 6% memiliki kemungkinan 92,44% untuk mendapatkan kadar ADMA yang tidak normal.

Keterbatasan dari penelitian ini adalah karena desain kasus kontrol yang digunakan tidak dapat membuktikan hubungan kausatif antara faktor glukosa darah puasa, glukosa darah 2 jam pasca pemberian glukosa 75 gram, HbA1c, indeks massa tubuh dan profil lipid dengan kadar ADMA serum. Desain ini hanya dapat menerangkan hubungan komparatif dan korelatif antara variabel-variabel tersebut.

## SIMPULAN DAN SARAN

### Simpulan

Dari hasil penelitian ini dapat ditarik kesimpulan bahwa faktor risiko terjadinya disfungsi endotel pada wanita prediabetes adalah peningkatan HbA1c. Terdapat hubungan bermakna dengan kekuatan korelasi kuat antara HbA1c dengan kadar ADMA. Semakin tinggi HbA1c maka kadar ADMA semakin tinggi. Disfungsi endotel sudah terjadi bila HbA1c lebih dari 6%. Oleh karena itu harus dilakukan upaya intervensi seperti perubahan pola hidup dan farmakoterapi untuk menurunkan HbA1c hingga kurang dari 6% untuk mencegah proses trombogenesis dan aterosklerosis, yang dapat mengakibatkan berbagai gangguan vaskular.

### Saran

Penelitian ini menggunakan desain kasus kontrol sebagai upaya untuk memahami patofisiologi bahwa tingginya kadar glukosa darah pada kelompok prediabetes sudah berpengaruh pada fungsi endotel. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian kohort untuk melihat prognosis, atau uji klinis untuk melihat apakah setelah pemberian terapi yang menurunkan nilai HbA1c maka fungsi endotel dapat kembali normal.

## KEPUSTAKAAN

- Anderson JL, Carlquist JF, Roberts WL, Horne BD, May HT, Schwarz EL, *et al.* 2007. Asymmetric dimethylarginine, cortisol/cortisone ratio, and C-peptide: Markers for diabetes and cardiovascular risk?. *American Heart Journal.*;153:67-73.
- Anderssohn M, Schwedhelm E, Lüneburg, Ramachandran S, Vasan RS, Böger RH 2010. Asymmetric dimethylarginine as a mediator of vascular dysfunction and a marker of cardiovascular disease and mortality: an intriguing interaction with diabetes mellitus. *Diab and Vasc Dis Res.* 7;105-18.
- Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE 1994. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. *J Am Coll Cardiol*; 24:471-6.
- Cooke JP 2000. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Biol.* 20:203.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van der Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM 2000. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol*; 130(5):963-7.
- Devangelio E, Santili F, Formosa G, Ferroni P, Bucciarelli L, Micheti N, *et al.* 2007. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 15:511-8
- Furchgott RF 1996. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA*; 276:1186-8.
- Garber AJ, Handelsman Y, Einhorn D, Bergman DA, Bloomgarden ZT *et al.* 2008. Diagnosis and management of prediabetes in the continuum of hyperglycemia. When do the risk of diabetes begin? A consensus statement from the American College of Endocrinology and The American Association of Clinical Endocrinologist. *Endocrine Practice.*;14:933-48.
- Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycemia and newly-diagnosed diabetes 2003. The Decode Study Group. *Diabetologia.* 46:608-17
- Hadi AR, Carr CS, Al Suwaidi J 2005. Endothelial dysfunction: cardiovascular risk factors, therapy and outcome. *Vasc Health and Risk Management*;1(3):183-98.
- Inoue S, and Zimmet P 2000. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. International association for the study of obesity (IASO). International obesity taskforce. *WHO Western Asia Pacific region*:17-20
- Juonala M, Viikari JSA, Alftan G, Marniemi J, Kähönen K, Taittonen L, Laitinen T, Raitakari OT 2007. Brachial artery flow-mediated dilation and asymmetrical dimethylarginine in the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation.*; 116:1367-73.
- Kocaman SA 2009. Asymmetric dimethylarginine, NO and collateral growth. *Ana do lu Kar di yol Derg.* 9:417-20.
- Madiyono B, Moeslichan S, Sastroasmoro S, Budiman I, Purwanto SH 2008. Perkiraan besar sampel. Dalam: Sastroasmoro S, Ismael S, ed. *Dasar-dasar metodologi penelitian klinis edisi ke-3*:302-331
- Mihardja L, Delima, Siswoyo H, Ghani L, Soegondo S 2009. Prevalence and determinants of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in Indonesia (a part of basic health research/Riskesdas). *Acta Med Indones-Indones J Intern Med.*;41(4):181-5.



- Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, *et al.* 1999. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation*.;99:1141-6.
- Nakhjavani M, Karimi-Jafari H, Esteghamati A, Khalilzadeh O, Asgarani F, Ghadiri-Anari A 2010. ADMA is a correlate of insulin resistance in early-stage diabetes independent of hs-CRP and body adiposity. *Ann Endocrinol Paris*.;71:303-8.
- Nathan DN, Davidson MB, DeFronzo R, Heine RJ, Henry, RH, Pratley R, *et al.* 2007. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*.;30(3):753-9.
- Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klar U, Schwarzacher S, Glogar D, *et al.* 1997. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis*;129:111-8.
- Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, *et al.* Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases 2007. European Society of Cardiology (ESC).
- Schulze F, Lenzen H, Hanefeld C, Bartling A, Osterziel KJ, Goudeva L, *et al.* 2006. Asymmetric dimethylarginine is an independent risk factor for coronary heart disease: results from the multicenter Coronary Artery Risk Determination investigating the influence of ADMA concentration (CARDIAC) study. *Am Heart J*.; 152(3):493-8.
- Standards of medical care in diabetes 2010. American Diabetes Association. *Diabetes Care*.;33:S11-61.
- Sydow K, Schwedhelm E, Arakawa N, Bode-Boger SM, Tsikas D, Hornig B, Frolich JC, *et al.* 2003. ADMA and oxidative stress are responsible for endothelial dysfunction in hyperhomocyst(e) inemia: effects of L-arginine and B vitamins. *Cardiovascular Research*; 57:244-52.
- Verma S, Buchanan MR, Anderson TJ 2003. Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation*; 108:2054-9
- Wang Z, Tang W, Cho L, Brennan DM, Hazen SL 2009. Targeted metabolomic evaluation of arginine methylation and cardiovascular risks. Potential mechanisms beyond nitric oxide synthase Inhibition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*.;29:1383-91.
- Yan Xiong, Minxiang Lei, Sihai Fu, Yunfeng Fu 2005. Effect of diabetic duration on serum concentrations of endogenous inhibitor of nitric oxide synthase in patients and rats with diabetes. *Life Sciences*.;77:149-59.
- Yunir E, Waspadji S, Rahajeng E 2009. The pre-diabetic epidemiological study in Depok, West Java. *Acta Med Indones-Indones. J Intern Med*.;41(4):170-4.