



Correlation of Blood Sugar Levels with 4-HNE Levels in Minangkabau Ethnic Diabetes Mellitus Type 2 Patients

Korelasi Kadar Gula Darah dengan Kadar 4-HNE pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau

Syabni Revi Apriyani¹⁾, Elsa Yuniarti¹⁾, Dwi Hilda Putri¹⁾, Rahmadani Fitri¹⁾ Lidya Pasimura²⁾, Silvi Korprina²⁾

¹⁾Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang

²⁾Rumah Sakit Umum Aisyiyah, Padang

Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Barat, Kecamatan Padang Utara, Kota Padang, Sumatera Barat

Email: elsayuniarti@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Mellitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) yang menimbulkan Hiperglikemia. Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah, cenderung menimbulkan stress oksidatif. Stress oksidatif seluler yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) memprakarsai proses autokatalik yang disebut peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid menghasilkan produk aldehid reaktif 3-9 karbon rantai panjang seperti 4-Hydroxynonenal (4-HNE). Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Biologi FMIPA Universitas Negeri Padang. Jenis penelitian ini adalah *cross sectional comparative*. Subjek penelitian terdiri dari 35 orang yang berobat jalan ke Poliklinik Universitas Negeri Padang, etnis Minangkabau. Pemeriksaan kadar gula darah menggunakan glukometer (GlucoDR) dengan sampel darah dan pengukuran kadar 4-HNE menggunakan teknik ELISA dengan sampel berupa serum. Hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 4-HNE memiliki korelasi tidak signifikan dengan nilai $p = 0,764$ ($p > 0,05$). Nilai koefisien korelasi yang diperoleh sebesar 0,053 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat lemah.

Keywords: (Diabetes Melitus tipe 2, 4-HNE, Etnis Minangkabau)

PENDAHULUAN

Setiap makhluk hidup akan mengalami masa pertumbuhan dan perkembangan. Pertumbuhan dapat dilihat seperti bertambahnya tinggi, berat, dan panjang suatu makhluk hidup dalam waktu tertentu. Perkembangan berbeda dengan pertumbuhan yang dapat menambah ukuran pada makhluk hidup. Namun pada perkembangan menghasilkan sifat dan organ baru pada makhluk hidup. Salah satu contohnya adalah perkembangan embrio aves yang sudah kita teliti pada masa inkubasi 24 jam, 36 jam, 48 jam, 60 jam, dan 72 jam. Embrio aves yang diteliti adalah aves jenis ayam kampung (*Gallus gallus domesticus*).

Diabetes Mellitus (DM) adalah penyakit degeneratif tidak menular dan merupakan salah satu ancaman bagi kesehatan umat manusia pada abad 21. Prevalensi DM di beberapa negara berkembang akhir-akhir ini banyak disoroti (Sudoyo *et al.*, 2007). Prevalensi global DM dikalangan dewasa pada tahun 1980 mencapai 4,7% dan meningkat menjadi 8,4 % pada tahun 2014 (WHO, 2016). *International Diabetes Federation* (IDF) menyatakan, sekitar 414 juta orang dewasa di dunia menderita DM. Jumlah ini akan terus meningkat hingga mencapai 641 juta pada tahun 2040 (IDF, 2015). Dari total penduduk Indonesia 6,2% penduduk mengidap DM (IDF, 2015).

Diabetes Mellitus dapat dibedakan atas DM tipe 1 (DM-1) atau *Insulin-Dependent Diabetes Mellitus* (IDDM), DM tipe 2 (DM-2) atau *Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus* (NIDDM) dan Diabetes Gestasional (Widowati, 2008). Diabetes Mellitus tipe 2 paling banyak ditemui sekitar 90-95% dari seluruh tipe DM yang ada (Tama *et al.*, 2011). Diabetes Mellitus tipe 2 adalah penyakit gangguan metabolik yang ditandai oleh kenaikan gula darah akibat penurunan sekresi insulin oleh sel β pankreas atau gangguan fungsi insulin (resistensi insulin) (Fatimah, 2015). Hiperglikemia adalah peningkatan kadar glukosa dalam darah yang ditandai dengan hasil pemeriksaan kadar gula darah sewaktu ≥ 200 mg/dL dan gula darah puasa ≥ 126 mg/dL (PERKENI, 2011).

Penelitian yuniarti *et al.*, (2018) pada penderita DM-2 menunjukkan hasil positif peningkatan kadar gula darah mempengaruhi kadar IL-6 yang menyebabkan terjadinya hiperglikemia, mengakibatkan disfungsi endotel yang berakibat timbulnya komplikasi. Penelitian lainnya dari Yuniarti (2017), juga menyimpulkan penderita DM-2 tidak terkontrol mengakibatkan inflamasi, sehingga meningkatkan kadar TNF- α dan menyebabkan hiperglikemia.

Hiperglikemia cenderung menimbulkan stress oksidatif dimana pembentukan radikal bebas melebihi sistem pertahanan antioksidan tubuh (Jakus, 2000). Penelitian Meigh B *et al* (2007) membuktikan bahwa stress oksidatif menjadi dasar patomekanisme dari resistensi insulin dan DM tipe 2 (Kahn *et al.*, 2012). Stress oksidatif seluler yang menghasilkan *Reactive Oxygen Species* (ROS) memprakarsai proses autokatalik yang disebut peroksidasi lipid (Esterbauer *et al.*, 1991). Produk peroksidasi lipid merupakan proses non enzimatis yang disebabkan oleh serangan ROS pada ikatan ganda membran PUFA (Nicolas *et al.*, 2012). Peroksidasi lipid menghasilkan produk aldehyd reaktif 3-9 karbon rantai panjang seperti Malondialdehyde (MDA), 4-Hydroxynonenal (4-HNE), dan Acrolein (ACR) (Weber *et al.*, 2013 ; Ahmad dan Imam, 2016).

4-HNE (4-Hydroxynonenal) atau 4-Hidroxy-2-nonenal adalah asam lemak tak jenuh yang dihasilkan oleh peroksidasi lipid dalam sel (Esterbauer *et al.*, 1991). 4-HNE memiliki sifat penting sebagai elektrofilik dan mampu bereaksi dengan banyak kelas biomolekul seperti fosfolipid, protein, dan nukleotida (Salvayre *et al.*, 2008).

4-HNE dapat merusak fungsi protein kunci yang terlibat dalam metabolisme lipid (Grimsurd *et al.*, 2007). Selain itu akumulasi modifikasi protein 4-HNE terjadi di sel pankreas dari tikus Goto Kakizaki (GK) yang mengalami hiperglikemia (Ihara *et al.*, 1999). Sel hasil isolasi yang dirangsang dengan glukosa menunjukkan bahwa 4-HNE dan produk hasil peroksidasi lipid lainnya mengganggu sekresi insulin (Miwa *et al.*, 2000) dan bisa mengakibatkan kematian sel pada pankreas (Lenzen *et al.*, 2008). Kadar 4-HNE yang tinggi pada penderita DM tipe 2 menyebabkan komplikasi periodontitis kronik (Pradeep *et al.*, 2013).

Diabetes Mellitus tipe 2 dapat terjadi karena adanya beberapa faktor yaitu faktor genetik dan faktor lingkungan. Faktor genetik terdiri dari riwayat keluarga DM dan etnis/ras. Sedangkan faktor resiko lingkungan yang utama untuk terjadinya DM meliputi: usia, obesitas dan obesitas pada bagian perut, faktor makanan/gizi serta jarang melakukan aktivitas fisik (Gibney dkk., 2008). Ada bukti bahwa kelompok etnis tertentu memiliki kecenderungan untuk mengidap DM tipe 2. Misalnya, pada orang dewasa Asia Selatan terdapat tingkat obesitas dan distribusi lemak pusat yang lebih tinggi yang mengakibatkan resistensi insulin. Tingkat kebiasaan aktivitas fisik yang lebih rendah juga berperan dalam meningkatkan resiko DM pada populasi ini (Oldroyd *et al.*, 2005).

Etnis Minangkabau memiliki makanan khas yang terkenal kaya lemak dan bersantan. Masyarakat etnis Minangkabau lebih cenderung mengkonsumsi protein hewani, tetapi jarang mengkonsumsi sayur-sayuran (Liputo dkk., 2002). Sumatera Barat dengan mayoritas masyarakat etnis Minangkabau juga berpotensi menderita obesitas disertai sindrom metabolik. Menurut penelitian, masyarakat Minangkabau mempunyai rata-rata kadar kolesterol plasma total lebih tinggi dibanding etnis Sunda, Jawa, dan Bugis (Sulastris *et al.*, 2005).

Berdasarkan latar belakang, belum banyak penelitian yang dilakukan untuk mengetahui hubungan antara kadar gula darah dengan kadar 4-HNE, maka dilakukanlah penelitian untuk mengetahui Korelasi Kadar Gula Darah dengan Kadar 4-HNE pada Penderita Diabetes Mellitus Tipe 2 Etnis Minangkabau.

METODE PENELITIAN

Penelitian perkembangan embrio aves ini merupakan penelitian yang meneliti bagaimana perkembangan embrio aves pada masa inkubasi setiap 12 jam. Sampel yang digunakan adalah telur ayam kampung (*Gallus gallus domesticus*) yang fertil. Penelitian ini dilakukan pada tanggal 20 November 2020 di Laboratorium Biologi selama tiga hari.

Penelitian dilakukan di Laboratorium Penelitian Jurusan Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Padang. Penelitian ini menggunakan rancangan penelitian *cross sectional comparative* untuk menganalisis hubungan antara kadar gula darah dengan kadar 4-HNE pada Diabetes Mellitus tipe 2 Etnis Minangkabau. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi

kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi yaitu sampel merupakan penderita DM tipe 2 yang sedang berobat jalan di Poliklinik Universitas Negeri Padang berusia 20 hingga 65 tahun dengan kadar gula darah puasa ≥ 126 mg/dL, tidak merokok, etnis Minangkabau, bersedia menyumbangkan darah dan menandatangani *informed consent*. Kriteria eksklusi yaitu hamil, menderita penyakit infeksi akut atau kronis, mempunyai riwayat keganasan dan autoimun (PERKENI, 2011). Jumlah sampel minimal adalah 35 orang, jumlah sampel diambil dengan menggunakan rumus :

$$n1 = n2 = Z^2 \cdot P \cdot Q / d^2 \quad (\text{Notoatmodjo, 2002}).$$

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah glukometer (Gluco DR), *sentrifuge*, autoklaf, *beaker glass* (50 mL, 1000 mL), lemari pendingin penyimpanan serum (*freezer*) suhu minus 60°C, *vortex*, *multichannel pipettes* (20-200 μ L), *micropipette* (1-10 μ L, 10-100 μ L, 20-200 μ L, 100-1000 μ L), *ice box* dan *ELISA reader*. Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah kapas alkohol, *sputit disposable* 5 mL (*terumo*), *blood lancet*, darah pasien DM tipe 2 (35 orang, @ 3 mL) dan kontrol (10 orang, @ 3 mL), *micro collection tube gel* 3 mL, *ependorf* 1,5 mL, *micropipette tips* (*white tips*, *yellow tips*, *blue tips*), aquades steril, tissue, alkohol, *kit Human 4-HNE ELISA Elabscience* (*Catalog No : E-EL-H2340*).

Pasien harus dipuasakan selama 10 jam sebelum dilakukan pengambilan darah dan pengukuran kadar gula darah. Darah diambil dengan menggunakan *sputit disposable* pada *vena brachialis* oleh seorang analis kesehatan. Alat yang digunakan dalam pengukuran kadar gula darah adalah glukometer (Gluco DR). Hasil pemeriksaan yaitu kadar gula darah dengan satuan mg/dL akan terlihat pada layar setelah 10 detik. Pengukuran kadar 4-HNE mengikuti prosedur yang ada pada *kit Human 4-HNE ELISA Elabscience* (*Catalog No : E-EL-H2340*).

Data yang diperoleh dari pemeriksaan 4-HNE ditentukan berdasarkan pada hasil yang terlihat saat pembacaan yang ditentukan oleh larutan standar dengan menggunakan persamaan 4 Parameter Logistik. Uji statistik yang dilakukan adalah uji normalitas *Liliefors* pada data kadar gula darah puasa dan kadar 4-HNE. Apabila data yang didapatkan berdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji korelasi *Pearson*, apabila r positif (0-1) maka kedua variabel dikatakan berkorelasi positif. Apabila tidak berdistribusi normal maka uji korelasi dilakukan dengan uji korelasi *Spearman*. Korelasi dinyatakan bermakna apabila didapati nilai $p < 0,05$. Interpretasi kekuatan korelasi (r) dapat ditentukan dengan kriteria berikut.

$r = 0,00 - 0,19$: sangat lemah

$r = 0,20 - 0,39$: lemah

$r = 0,40 - 0,59$: sedang

$r = 0,60 - 0,79$: kuat

$r = 0,80 - 0,99$: sangat kuat.

Arah korelasi positif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel semakin besar pula nilai variabel terikat. Korelasi negatif menunjukkan semakin besar nilai suatu variabel bebas semakin kecil nilai variabel terikat (Madoyono *et al.*,2014).

HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan terhadap 35 subjek pada bulan November 2017- Januari 2018 di Laboratorium Penelitian Biologi FMIPA UNP. Pada penelitian ini variabel yang diteliti meliputi umur, kadar gula darah puasa(GDP), dan kadar 4-HNE. Data karakteristik dasar sampel penelitian dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Data Karakteristik Dasar Sampel Penelitian

Variabel	n(%)
Jenis kelamin	
Laki – laki	20 (66,67)
Perempuan	15 (33,33)
Umur (tahun)	
15-24	1(2,86)
25-34	0
35-44	2(5,71)
45-54	13(37,14)
55-64	17(48,57)
65-74	2(5,71)
>75	0

Pada Tabel 1 terlihat bahwa dari 35 sampel penderita DM tipe 2, sampel berjenis kelamin laki-laki lebih banyak dibandingkan sampel dengan jenis kelamin perempuan. Rentangan umur penderita DM tipe 2 terbanyak adalah pada rentangan 55-64 tahun.

Uji normalitas dilakukan terhadap kadar gula darah puasa dan kadar 4-HNE dengan uji *Kolmogorov-Smirnov* dan uji *Shapiro-Wilk*. Pada penelitian ini, digunakan uji *Shapiro Wilk* karena jumlah sampel kurang dari 50. Hasil uji normalitas dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil Uji Normalitas

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistic	Df	Sig.	Statistic	df	Sig.
Kadar Gula Darah Puasa (mg/dL)	,145	35	,061	,898	35	,003
Kadar HNE (ng/mL)	,087	35	,200*	,970	35	,449

Dari hasil uji normalitas terhadap kadar gula darah diperoleh nilai $p = 0,003$ ($p < 0,05$) dan kadar 4-HNE diperoleh nilai $p = 0,449$ ($p > 0,05$).

Pada penelitian ini juga dilihat hubungan antara kadar gula darah dengan kadar 4-HNE pada DM tipe 2 etnis Minangkabau. Uji korelasi yang dilakukan yaitu uji korelasi *Pearson*. Hasil uji korelasi dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil Uji Korelasi *Pearson*

		Gula Darah Puasa (mg/dL)
	r	0,053
Kadar 4-HNE (ng/mL)	p	0,764
	n	35

Pada Tabel 3 terlihat bahwa hasil pemeriksaan kadar gula darah puasa dan kadar 4-HNE memiliki korelasi tidak signifikan dengan nilai $p = 0,764$ ($p > 0,05$). Nilai koefisien korelasi yang diperoleh sebesar 0,053 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat lemah.

Diabetes Mellitus merupakan gangguan metabolik yang umum terjadi di masyarakat dan prevalensi yang cukup tinggi diseluruh dunia termasuk Indonesia. Seperti yang dinyatakan oleh Widowati (2008) diperkirakan 143 juta penduduk dunia menderita DM, hampir lima kali lipat dibanding 10 tahun yang lalu, jumlah ini mungkin akan mengalami peningkatan dua kali lipat pada tahun 2030.

Diabetes Mellitus tipe 2 biasanya muncul pada umur 30-60 tahun. Hasil penelitian menunjukkan tingkat kekerapan DM tipe 2 adalah 80-90% dari seluruh penderita diabetes. Diabetes Mellitus tipe 2 merupakan kelainan yang disebabkan oleh hormon insulin yang dihasilkan di dalam tubuh tidak mampu berfungsi dengan baik (resistensi) meskipun dalam jumlah yang normal (Tiwari, 2002).

Resistensi insulin menyebabkan glukosa yang masuk ke dalam sel berkurang sehingga sel kekurangan sumber energi dan glukosa darah meningkat (ADA, 2008). Hal tersebut memicu autooksidasi glukosa sehingga terbentuk ROS. *Reactive Oxygen Species* (ROS) memprakarsai proses autokatalik yang disebut peroksidasi lipid. Salah satu produk hasil peroksidasi lipid yaitu 4-Hydroxynonenal. Pada konsentrasi normal 4-HNE

akan menguatkan sekresi insulin. Hiperglikemia kronis dapat menyebabkan generasi berlebihan 4-HNE yang mengakibatkan disfungsi sel β .

Faktor genetik dan etnis/ras berpengaruh pada kejadian sindrom metabolik. Beberapa penelitian menyatakan bahwa etnis mempengaruhi pola genetik, distribusi lemak, kebiasaan makan, jumlah keluaran energi, dan kecenderungan seseorang menderita DM tipe 2. Telah dilakukan pemeriksaan terhadap subjek penelitian dengan pemeriksaan laboratorium sampel darah untuk uji kadar glukosa darah puasa dan sampel serum untuk uji kadar 4-HNE. Pada penelitian ini dilihat korelasi antara kadar gula darah puasa dengan kadar 4-HNE pada DM tipe 2 etnis Minangkabau.

Pada penelitian ini digunakan sampel penderita DM tipe 2 sebanyak 35 orang. Sampel penelitian adalah bagian dari populasi yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek penelitian terdiri dari 35 orang sampel, 66,67 % sampel berjenis kelamin laki-laki dan 33,33 % sampel berjenis kelamin perempuan. Penelitian yang dilakukan oleh Effendi (2012) menunjukkan penderita DM tipe 2 terbanyak adalah yang berjenis kelamin perempuan.

Pada Tabel 2 diperoleh jumlah penderita DM tipe 2 terbesar berada pada rentangan umur 55-64 tahun. Hasil ini sesuai dengan penelitian Yenty (2016) didapatkan rerata umur subjek penelitian yaitu 58,8 (8,77) tahun. Angka kejadian DM tipe 2 meningkat pada umur 45 tahun. Semakin meningkatnya umur maka kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin akan menurun (Ekpenyong *et al.*, 2012).

Sejalan dengan hal itu, IDF (2005) menyatakan adanya proses penuaan menyebabkan perubahan anatomis, fisiologis dan biokimia di dalam tubuh. Perubahan dimulai dari tingkat sel, berlanjut pada tingkat jaringan dan akhirnya pada tingkat organ yang dapat mempengaruhi fungsi homeostasis. Komponen tubuh yang dapat mengalami perubahan adalah berkurangnya kemampuan sel β pankreas dalam memproduksi insulin dan hormon lain yang mempengaruhi kadar glukosa.

Rentangan umur pada Tabel 1 dibuat mengikuti rentangan umur dari Riskesdas (2013) yaitu berdasarkan angka Toleransi Glukosa Terganggu (TGT) dan GDP Terganggu. Hasil yang diperoleh dalam penelitian ini, memperlihatkan bahwa rentangan umur yang beresiko mengidap DM tipe 2 adalah pada rentangan umur 55-64 tahun atau sekitar 48,57 persen dari jumlah sampel. Hal ini sejalan dengan hasil riset Kementerian Kesehatan pada tahun 2013 yaitu rentang umur dengan GDP terganggu adalah pada usia 55-64 tahun dan TGT tertinggi pada rentang usia 65-74 tahun.

Telah dilakukan penelitian oleh Miwa *et al* (2000) terhadap sel pankreas tikus yang telah diisolasi kemudian dirangsang dengan glukosa yang menunjukkan 4-HNE dan produk peroksidasi lipid lainnya tinggi dan mengganggu sekresi insulin. Pradeep *et al* (2013) juga telah melakukan penelitian dan hasil menunjukkan bahwa terdapat korelasi antara kadar 4-HNE dengan kadar gula darah penderita DM tipe 2. Kadar 4-HNE tinggi pada penderita DM tipe 2 dengan komplikasi Periodontitis kronis. Pada Tabel 3

didapatkan hasil pemeriksaan kadar glukosa darah puasa dan 4-HNE memiliki korelasi tidak signifikan dengan nilai $p = 0,764$ ($p > 0,05$). Nilai koefisien korelasi yang diperoleh sebesar 0,053 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat lemah menurut Madoyono *et al* (2014).

Peningkatan kadar glukosa akan menimbulkan kerusakan jaringan yang diawali dari kerusakan pembuluh darah (*endothelial dysfunction*) (Liu *et al.*, 2005). Kondisi tersebut menyebabkan peningkatan metabolisme sehingga mitokondria menghasilkan superoksida (O_2) berlebihan dan terjadi peningkatan stress oksidatif.

PENUTUP

Berdasarkan hasil penelitian korelasi kadar gula darah dengan kadar 4-HNE pada penderita diabetes mellitus tipe 2 etnis minangkabau, menghasilkan suatu kesimpulan yaitu :

1. Jumlah penderita DM tipe 2 terbesar berada pada rentangan umur 55-64 tahun atau 48,57 persen.
2. Kadar glukosa darah puasa dan 4-HNE memiliki korelasi tidak signifikan dengan nilai $p = 0,764$ ($p > 0,05$). Nilai koefisien korelasi yang diperoleh sebesar 0,053 menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi sangat lemah.

REFERENSI

- American Diabetes Association (ADA). 2004. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus. *Clinical Practice Recommendations*, 27, S 5-10.
- Ahmad, S. I.Imam, S.K. 2016. *Obesity: A Practical Guide*. Switzerland : Springer.
- Departemen Kesehatan. 2005. *Pharmaceutical Care untuk Penyakit Diabetes Mellitus*. Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.
- Departemen Kesehatan. 2009. *Pedoman Teknis Penemuan dan Tatalaksana Penyakit Diabetes Mellitus*.Jakarta : Kementrian Kesehatan RI.
- Effendi, Rustam. 2012. Gambaran Distribusi Penderita Diabetes Melitus Rawat Jalan di Badan RSUD Manna Bengkulu Selatan 1999-2001. *Tesis*. Universitas Sumatera Utara. Medan.
- Ekpenyong, C.E., U.P. Akpan., J.O. Ibu., and D.E. Nyebuk. 2011. Gender and age specific prevalence and associated risk factors of Type 2 Diabetes Mellitus in Uyo Metropolis, South Eastern Nigeria. *Diabetologia Croatica*, 41(1).

-
- Esterbauer, H. Schaur, R. J. Zollner, H. 1991. Chemistry and Biochemistry of 4-Hydroxynonenal, Malonaldehyde and Related Aldehydes. *Free Radic Biol Biology and Medicine*. 11(1):81-128.
- Fatimah, R.N. 2015. Diabetes Mellitus Tipe 2. *J Majority*. 4 (5): 93-101.
- Grimsurd, P.A. Picklo, S.M.J. Griffin, T. J. Bernlohr, D.A. 2007. Identification of Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein as a Cellular Target of 4 – hydroxynonenal. Carbonylation of adipose proteins in obesity and insulin resistance. *Mol Cell Proteomics* 6 : 624-637.
- Grober, Uwe. 2013. *Mikronutrien Penyelesaian Metabolik, Pencegahan dan Terapi*. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Halliwell, B. Gutteridge, J.M.C. 1999. *Free Radicals, other reactive species and disease In Free Radicals in Biology Medicine*. New York : Oxford University.
- International Diabetes Federation. 2005. *Global Guideline for Type 2 diabetes*. International Diabetes Federation. Brussels.
- International Diabetes Federation. 2015. *International Diabetes Federation Diabetes Atlas Seventh Edition*. International Diabetes Federation. Brussels.
- International Diabetes Federation. 2014. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 103: 137-149.
- Jakus, 2000. *The Role Of Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidant Systems In Diabetic Vascular Disease*. Dpt of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Comenius University Sasinkova 2, SK-811 08 Bratislava, Slovakia.
- Kahn, B.B. Flier, J.S. 2012. Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Investigation*. 106 (4):473-81.
- Liputo, N. I. Rosalina L. Sulastri D. 2002. *Pemberian Diet Minangkabau Tinggi Sumber Antioksidan Dapat Menurunkan Tekanan Darah*. Padang : Fakultas Kedokteran Universitas Andalas.
- Liu, Q. Ullery, J. Zhu, J. Liebler, D. C. Marnett, L. J. Zhang, B. 2013. RNA-seq Data Analysis at the Gene and CDS Levels Provides a Comprehensive View of Transcriptome Responses Induced by 4-Hydroxynonenal. *Mol. Biosyst.* 9(12):3036-46.

-
- Madoyono, B. Moeslichan, S. Sastroasmoro, S. Budiman, I. Purwanto, S.H. 2010. *Perkiraan Besar Sampel dalam Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis Ed Ke-3*. Jakarta : Editor Sastroasmoro S & Ismael S, Sagung Seto.
- Miwa, I. Ichimura, N. Sugiura, M. Hamada, Y. Taniguchi, S. 2000. Inhibition of Glucose-Induced Insulin Secretion by 4-Hydroxy-2-nonenal and Other Lipid Peroxidation Products. *Endocrinology*.141: 2767–2772.
- Oldroyd, J. Banerjee, M. Heald, A. Cruickshank, K. 2005. Diabetes and Ethnic Minorities. *Postgrad Med J*,81(9):486-490.
- PERKENI. 2011. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta : PERKENI.
- Pradeep, A. R. Agarwal, E. Bajaj, P. Rao, N. S. 2013. 4- Hydroxy- 2- nonenal, an oxidative stress marker in crevicular fluid and serum in type 2 diabetes with chronic periodontitis. *Contemporary Clinical Dentistry*. 4 (3): 281-285
- Salvayre, A.N. 2008. Advanced Lipid Peroxidation end Products in Oxidative Damage to Proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol*.153(1).
- Sudoyo, A.W. Setiyohadi, B. Alwi, I. Simadibrata, M. Setiadi. Siti. 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Jakarta : Pusat Penerbitan Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Sulastri, D.S. Rahayuningsih. Purwastyastuti. 2005. Pola Asupan Lemak, Serat, dan Antidioksidan Serta Hubungan antara Profil Lipid pada Laki-Laki Etnik Minangkabau. *Majalah Kedokteran Indonesia*, 55(2): 61-66.
- Tama, B. A. Rodiyatul F. S. Hermansyah. 2011. An early detection method of type-2 diabetes mellitus in public hospital. *TELKOMNIKA* Vol. 9, No. 2,: 287 – 294.
- Weber, Daniela *et al.* 2013. Measurement of HNE-protein Adducts in Human Plasma and Serum by ELISA—Comparison of Two Primary Antibodies. *Redox Biology*. 1:226-233.
- Widowati, W. 2008. Potensi Antioksidan sebagai Antidiabetes. Universitas Kristen Maranatha Bandung. 7 (2) : 1-10.
- World Health Organization. 2016. *Global Report on Diabetes*. France : World Health Organization.
- Yenty, Devi. 2016. Korelasi Kadar Hemoglobin Terглиkasi dengan Indeks Aterogenik Plasma Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Tesis*. Universitas Andalas.

Yuniarti, E. 2017. Perbedaan Kadar Tumor Necrosis Factor-Alfa Antara Diabetes Mellitus Tipe 2 Terkontrol Dengan Tidak Terkontrol. *Bioscience*, 1(1), 18-29.

Yuniarti, E., Syamsurizal, S., Ahda, Y., & Sonata, P. D. 2018. Correlation of Fasting Blood Glucose With IL-6 Levels in Type-2 Diabetes Mellitus Ethnic Minangkabau. *Bioscience*, 2(1), 11-21