

**PERAN KENDALI GLUKOSA TERHADAP KADAR
LEPTIN SERUM PENDERITA DIABETES MELITUS
TIPE 2 DI MALANG RAYA**

SKRIPSI

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Sarjana Kedokteran**



Oleh

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★
IIN NURMUTMAINAH

21601101042

**PROGRAM STUDI KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS ISLAM MALANG**

2020



PERAN KENDALI GLUKOSA TERHADAP KADAR LEPTIN SERUM PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2 DI MALANG RAYA

Iin Nurmutmainah, Yoyon Arif Martino, Rahma Triliana
Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang (UNISMA)

ABSTRAK

Pendahuluan : Diabetes melitus tipe 2 (DMT-2) merupakan penyakit kronik progresif yang ditandai dengan keadaan hiperglikemia akibat resistensi insulin. Leptin merupakan hormon yang di produksi oleh adiposit yang berperan dalam pengendalian nafsu makan, berat badan, homeostasis energi, dan pengendalian kadar gula darah. Leptin ditemukan memediasi sekresi dan resistensi insulin di jaringan perifer. Penelitian ini bertujuan untuk melihat peran kendali glukosa terhadap kadar Leptin serum pada penderita DMT-2.

Metode : Penelitian dengan studi *cross sectional*. Responden berjenis kelamin laki-laki dan perempuan penderita diabetes melitus tanpa komplikasi dengan usia diatas 40 tahun. Subjek penelitian dibagi menjadi kelompok terkendali dan tidak terkendali. Masing-masing kelompok kendali akan diperiksa kadar Leptin serum menggunakan *Human Leptin Elisa Kit EZHL-80SK*. Data dianalisis menggunakan uji *T-Test Independent* dilanjutkan dengan uji korelasi *Pearson* dengan tingkat signifikansi $p < 0,05$.

Hasil : Kadar leptin serum kelompok tidak terkendali ($3,96 \pm 2,63$) lebih rendah dari kelompok terkendali ($4,04 \pm 2,11$), namun tidak signifikan ($p=0,756$). Leptin berkorelasi positif namun tidak signifikan dengan HbA1c ($r=0,178$, $p=0,329$) dan glukosa serum ($r=0,014$, $p=0,926$). Leptin berkorelasi negatif dan tidak signifikan dengan glukosa darah acak ($r=-0,066$, $p=0,704$). Hal tersebut terjadi diduga karena adanya kesalahan dalam penyimpanan dan pengelolaan sample serum sebelum digunakan.

Kesimpulan : Kendali glukosa tidak berperan pada kadar leptin serum pasien DMT-2.

Kata Kunci : *kendali glukosa, leptin serum, diabetes melitus tipe 2.*

Korespondensi:
Rahma Triliana
Jl. MT. Haryono 193 Malang, Jawa Timur, Indonesia, 65144
e-mail : rahmatriliana@unisma.ac.id, telepon: 0341 578920

THE ROLE OF GLUCOSE CONTROL ON SERUM LEPTIN LEVELS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS IN MALANG RAYA

Iin Nurmutmainah, Yoyon Arif Martino, Rahma Triliana*
*Faculty of Medicine, University of Islam Malang (UNISMA)

ABSTRACT

Background: Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a progressive chronic disease characterized by hyperglycemia due to insulin resistance. Leptin is a hormone produced by adipocytes which plays a role to control of appetite, weight, energy homeostasis and control of blood glucose levels. Leptin is found to mediate insulin secretion and resistance in peripheral tissues. This study aims to look at the role of glucose control on serum leptin levels in T2DM patients.

Method: This research was cross sectional study. The respondents are male and female patients diagnosed with T2DM without complications over the age of 40 years. The subjects divided into the controlled group and uncontrolled group. Each control group of data respectively will depend on the serum leptin level using the *Human Leptin Elisa Kit EZHL-80SK*. Statistical analysis was done by *Independent T-Test* and *Spearman's* correlation test with a significance level of $p < 0,05$.

Result: Serum leptin levels in the uncontrolled group (3.96 ± 2.63) were lower than those in the controlled group ($4,04 \pm 2,11$), but no significant ($p=0,756$). Leptin was positively correlated but not significant with HbA1c ($r=0,178$, $p=0,329$) and serum glucose ($r=0,014$, $p=0,926$). Leptin was negatively correlated and not significant with random blood glucose ($r=-0,066$, $p=0,704$). This happened allegedly due to an error in the storage and management of serum samples before use.

Conclusion: Glucose control has no role in serum leptin levels towards patients with type 2 DM.

Keyword: *glucose control, leptin serum, type 2 diabetes mellitus.*

Correspondeing author:
Rahma Triliana
Jl. MT. Haryono 193 Malang City, East Java, Indonesia, 65144
e-mail : rahmatriliana@unisma.ac.id, phone: 0341 578920

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Diabetes Melitus tipe 2 (DMT-2) merupakan penyakit kronis progresif yang ditandai dengan adanya hiperglikemia akibat resistensi insulin (ADA, 2010). Data *World Health Organization* (WHO) menunjukkan bahwa prevalensi DMT-2 meningkat dari 108 juta pada tahun 1980 menjadi 422 juta di tahun 2014 sehingga DMT-2 menjadi masalah kesehatan dunia karena jumlah penderita yang terus meningkat (WHO, 2014). Di Indonesia diperkirakan jumlah penderita DMT-2 akan meningkat dari 8,4 juta di tahun 2000 menjadi sekitar 21,3 juta di tahun 2030 (PERKENI, 2015). Di Jawa Timur, prevalensi DMT-2 juga mengalami peningkatan dari 1,1% di tahun 2007 menjadi 2,1% di tahun 2013, sedangkan di Kota Malang DMT-2 menduduki urutan ke-11 dari 38 kota dan kabupaten di Jawa Timur (RISKESDAS, 2013). Oleh karena itu, diperlukan penatalaksanaan pasien DMT-2 yang komprehensif dan paripurna.

Penanganan DMT-2 diutamakan pada pengendalian kadar glukosa darah melalui pengendalian asupan makan, perubahan gaya hidup, konsumsi obat-obatan yang teratur dan pemeriksaan kadar glukosa secara berkala (PERKENI, 2015). Kendali glukosa yang baik ditandai dengan kadar glukosa darah puasa kurang dari 126 mg/dl atau kadar glukosa darah 2 jam PP kurang dari 200 mg/dl dan kadar HbA1c kurang dari 7%. (PERKENI, 2015). Apabila kendali glukosa buruk maka dapat menimbulkan

kondisi hiperglikemi dan hiperfagi yang diduga terjadi akibat resistensi insulin yang dapat merubah dan mempengaruhi kadar leptin serum (Meek dan Morton, 2016).

Leptin adalah hormon yang diproduksi oleh adiposit yang berperan pada fisiologis neuroendokrin terkait pengendalian nafsu makan, berat badan, homeostasis energi dan pengendalian kadar glukosa darah (Kershaw dan Flier, 2004). Leptin menghambat *Neuropeptide Y* (NPY) yang menstimulasi nafsu makan serta mengaktifkan *Pro-Opiomelanokortin* (POMC) di hipotalamus untuk menurunkan nafsu makan sehingga tubuh menjadi kurus (Friedman, 2009). Leptin bekerja melalui ikatan dengan *Leptin Receptor-b* (LepR-b) yang mengaktifkan *Janus Kinase* (JAK) yang selanjutnya mengaktifasi *signal transducer and activator of transcription 3* (STAT3) untuk merangsang ekspresi *Pro-Opiomelanokortin* (POMC) dan menghambat *Agouti-related protein* (AgRP). Hal ini akan menyebabkan penurunan nafsu makan (Varela dan Horvath, 2012). Selain itu, leptin juga meningkatkan ekspresi reseptor insulin pada neuron AgRP yang dapat menekan *hepatic glucose production* (HGP), meningkatkan sensitivitas insulin, dan menurunkan kadar glukagon (Lin *et al.*, 2010). Hal ini menunjukkan potensi leptin sebagai terapi pada DMT-2 (Coppari dan Bjorbaek, 2012)

Kondisi hiperglikemia kronis pada pasien DMT-2 dengan kendali glukosa buruk akan menyebabkan penurunan cadangan lemak perifer akibat lipolisis yang meningkat (DeFronzo, 2010). Selain itu, glukotoksisitas yang terjadi akibat hiperglikemia kronis dapat menyebabkan kadar leptin menurun (Carnea and Dobreanu, 2013). Ketika leptin turun, maka terjadi gangguan pengontrolan nafsu makan, sehingga asupan makan meningkat. Keadaan ini akan memperburuk kondisi hiperglikemia dan kendali glukosa pasien DMT-2 (Friedman dan Halaas, 1998).

Penelitian oleh Meek dan Morton tahun 2016 menunjukkan bahwa leptin berperan pada penurunan kadar glukosa pada tikus model DM tipe 1 dan DM tipe 2 yang dimediasi oleh otak (Meek dan Morton tahun 2016). Selain itu, Nikmah dan Dany (2017) menunjukkan bahwa responden DMT-2 memiliki kadar leptin yang lebih tinggi dibandingkan responden normal (Nikmah dan Dany, 2017). Penelitian lain yang dilakukan oleh Zulfania *et al* (2020) menunjukkan bahwa pada pasien DMT-2 dengan index massa tubuh tinggi memiliki kadar leptin yang lebih tinggi dibandingkan pasien DMT-2 dengan index massa tubuh normal. Hal ini menunjukkan bahwa leptin dan index massa tubuh memiliki korelasi positif pada DMT-2 (Zulfania *et al.*, 2020). Mengingat peran kendali glukosa pada kadar leptin belum banyak diteliti, maka penelitian tentang peran kendali glukosa pada kadar leptin pasien DMT-2 perlu dilakukan guna mengetahui peran kendali glukosa pada kadar leptin.

1.2 Rumusan Masalah

Apakah kendali glukosa berperan pada perubahan kadar leptin serum penderita DM tipe 2 di Malang Raya?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengetahui peran kendali glukosa pada perubahan kadar leptin serum penderita DM tipe 2 di Malang Raya.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat praktis dan teoritis seperti di bawah ini:

1.4.1 Manfaat Teoritis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi landasan penelitian lanjutan terkait mekanisme DM tipe 2 mempengaruhi kadar leptin dalam skala penelitian yang lebih luas dengan jumlah sampel yang lebih banyak.
2. banyak.
3. Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian patomekanisme dan manajemen pasien DM di Malang Raya.

1.4.2 Manfaat Praktis

1. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna untuk masyarakat dan tenaga kesehatan dalam menentukan intervensi kesehatan masyarakat dan kedokteran komunitas dalam penanganan komplikasi DM tipe 2 sehubungan dengan kadar leptin.
2. Hasil penelitian ini diharapkan dapat berguna bagi masyarakat dan tenaga kesehatan lebih mengetahui pengaruh kendali glukosa terhadap kadar leptin pada DM tipe 2.



BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian mengenai peran kendali glukosa terhadap perubahan kadar leptin serum penderita DMT-2 di Malang Raya, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara rata-rata kadar leptin serum kelompok terkontrol dan kelompok tidak terkontrol.
2. Kadar leptin serum berkorelasi positif dengan kadar HbA1c dan glukosa serum serta berkorelasi negatif dengan glukosa darah acak, walaupun lemah dan tidak signifikan.
3. Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini diduga karena responden yang tidak dapat dikontrol serta lamanya jarak penyimpanan dan pengelolaan sampel serum.

7.2. Saran

Dari hasil pembahasan penelitian ini, peneliti menyarankan untuk :

1. Menambah jumlah responden minimal 80 orang.
2. Menyamakan untuk kriteria keseluruhan responden dalam hal lamanya menderita DM.
3. Menyimpan sampel serum maksimal 1 bulan pada suhu yang sesuai dan mengambil serum tanpa tercampur darah.
4. Melakukan pemeriksaan kadar insulin.



DAFTAR PUSTAKA

- ADA (American Diabetes Association). 2010. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*, 33, S62-S69.
- ADA (American Diabetes Association). 2015. Standard medical care in diabetes 2018. Riddle MC, ed. *Diabetes Care*.
- ADA (American Diabetes Association). 2019. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes. *Diabetes care*, 42, S13-S28.
- Anderson, L. M., Riffle, L., Wilson, R., Travlos, G. S., Lubomirski, M. S., & Alvord, W. G. 2006. Preconceptional fasting of fathers alters serum glucose in offspring of mice. *Nutrition*, 22(3), 327-331.
- Arisman. 2011. *Obesitas, Diabetes Melitus, Dan Dislipidemia*. Jakarta: Egic
- Barsh, G.S. And Schwartz, M.W., 2002. Genetic Approaches to Studying Energy Balance: Perception And Integration. *Nature Reviews Genetics*, 3(8), Pp.589-600.
- Bhupathiraju, S.N. And Hu, F.B., 2016. Epidemiology of Obesity And Diabetes And Their Cardiovascular Complications. *Circulation Research*, 118(11), Pp.1723-1735
- Cammisotto, P. G., Gélinas, Y., Deshaies, Y., & Bukowiecki, L. J. 2003. Regulation of Leptin Secretion From White Adipocytes By Free Fatty Acids. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 285(3), E521-E526
- Carter, S., Caron, A., Richard, D. And Picard, F., 2013. Role of Leptin Resistance In The Development Of Obesity In Older Patients. *Clinical Interventions In Aging*, 8, P.829.
- Casabiell, X., et al. 1998. Gender differences in both spontaneous and stimulated leptin secretion by human omental adipose tissue in vitro: dexamethasone and estradiol stimulate leptin release in women, but not in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(6), 2149-2155.
- Cernea, S., & Dobreanu, M. 2013. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochimica medica: Biochimica medica*, 23(3), 266-280.

- Chen, H. D., et al. 2017. Positive correlation of serum leptin levels with obesity and metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol*, 10(4), 4852-4859.
- Coppari, R., & Bjorbaek, C. 2012. Leptin revisited: its mechanism of action and potential for treating diabetes. *Nature reviews Drug discovery*, 11(9), 692-708.
- Considine, R. V., Sinha, M. K., Heiman, et al. 1996. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *New England Journal of Medicine*, 334(5), 292-295.
- Defronzo, R. A. 2010. Insulin Resistance, Lipotoxicity, Type 2 Diabetes And Atherosclerosis: The Missing Links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*, 53(7), 1270-1287.
- Del Guerra, S., Lupi, R., Marselli, L., Masini, M., Bugliani, M., Sbrana, S., Del Prato, S. 2005. Functional and molecular defects of pancreatic islets in human type 2 diabetes. *Diabetes*, 54(3), 727-73
- D'souza, A.M., Neumann, U.H., Glavas, M.M. And Kieffer, T.J., 2017. The Glucoregulatory Actions Of Leptin. *Molecular Metabolism*, 6(9), Pp.1052-1065.
- Eizirik, D. L., Cardozo, A. K., & Cnop, M. 2008. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocrine reviews*, 29(1), 42-61.
- Facey, A., Dilworth, L., & Irving, R. 2017. A review of the leptin hormone and the association with obesity and diabetes mellitus. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 8(3).
- Faggioni, R., Feingold, K.R. And Grunfeld, C., 2001. Leptin Regulation Of The Immune Response And The Immunodeficiency Of Malnutrition. *The FASEB Journal*, 15(14), Pp.2565-2571.
- Fain, J.N., Leffler, C.W. And Bahouth, S.W., 2000. Eicosanoids As Endogenous Regulators Of Leptin Release And Lipolysis By Mouse Adipose Tissue In Primary Culture. *Journal Of Lipid Research*, 41(10), Pp.1689-1694.
- Feng, H., Zheng, L., Feng, Z., Zhao, Y. And Zhang, N., 2013. The Role Of Leptin In Obesity And The Potential For Leptin Replacement Therapy. *Endocrine*, 44(1), Pp.33-39.
- Francisco, V., Pino, J., Campos-Cabaleiro, V., Ruiz-Fernández, C., Mera, A., Gonzalez-Gay, M.A., Gómez, R. And Gualillo, O., 2018. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role For Leptin. *Frontiers In Physiology*, 9, P.640.

- Friedman, J.M., 2009. Leptin At 14 Y Of Age: An Ongoing Story. *The American Journal Of Clinical Nutrition*, 89(3), Pp.973s-979s.
- Friedman, J. M., & Halaas, J. L. 1998. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature*, 395(6704), 763-770.
- Gao, Q. And Horvath, T.L., 2008. Cross-Talk Between Estrogen And Leptin Signaling In The Hypothalamus. *American Journal Of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 294(5), Pp E817-E826.
- Gerrits, A. J., Gitz, E., Koekman, C. A., Visseren, F. L., van Haeften, T. W., & Akkerman, J. W. N. 2012. Induction of insulin resistance by the adipokines resistin, leptin, plasminogen activator inhibitor-1 and retinol binding protein 4 in human megakaryocytes. *Haematologica*, 97(8), 1149-1157.
- Hannan, M. 2013. Analisis Faktor Yang Mempengaruhi Kepatuhan Minum Obat Pada Pasien Diabetes Mellitus di Puskesmas Bluto Sumenep. *Wiraraja Medika*, 3(2), 47-55.
- Hoda, M. R., Theil, G., Mohammed, N., Fischer, K., & Fornara, P. 2012. The Adipocyte-Derived Hormone Leptin Has Proliferative Actions On Androgen-Resistant Prostate Cancer Cells Linking Obesity To Advanced Stages Of Prostate Cancer. *Journal Of Oncology*, 2012.
- Immawati, F. R., & Wirawanni, Y. 2014. Hubungan Konsumsi Karbohidrat, Konsumsi Total Energi, Konsumsi Serat, Beban Glikemik Dan Latihan Jasmani Dengan Kadar Glukosa Darah Pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. *Jnh (Journal Of Nutrition And Health)*, 2(3).
- Irawan, D. 2010. Prevalensi dan Faktor Risiko Kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 di Daerah Urban Indonesia (Analisa Data Sekunder Riskesdas 2007) (Doctoral dissertation, Thesis Universitas Indonesia).
- Isidori, A. M., Strollo, F., Morè, M., Caprio, M., Aversa, A., Moretti, C., & Fabbri, A. 2000. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(5), 1954-1962.
- Jelantik, I. G. M. G., & Haryati, E. 2014. Hubungan faktor risiko umur, jenis kelamin, kegemukan dan hipertensi dengan kejadian diabetes mellitus tipe II di wilayah kerja Puskesmas Mataram. *Media Bina Ilmiah*, 8(1), 39-44.
- Kaneto, H., Xu, G., Song, K. H., Suzuma, K., Bonner-Weir, S., Sharma, A., & Weir, G. C. 2001. Activation of the hexosamine pathway leads to deterioration of

- pancreatic β -cell function through the induction of oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry*, 276(33), 31099-31104.
- Kawahito, S., Kitahata, H., & Oshita, S. 2009. Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World journal of gastroenterology: WJG*, 15(33), 4137
- Kawamori, D., Kaneto, H., Nakatani, Y., Matsuoka, T. A., Matsuhisa, M., Hori, M., & Yamasaki, Y. 2006. The forkhead transcription factor Foxo1 bridges the JNK pathway and the transcription factor PDX-1 through its intracellular translocation. *Journal of Biological Chemistry*, 281(2), 1091-1098.
- Kelesidis, T., Kelesidis, I., Chou, S., & Mantzoros, C. S. 2010. Narrative Review: The Role Of Leptin In Human Physiology: Emerging Clinical Applications. *Annals Of Internal Medicine*, 152(2), 93-100.
- Kemendes RI. 2013. Riset Kesehatan Dasar: Riskesdas. Jakarta: Balitbang Kemendes RI.
- Kemendes Kesehatan RI. 2010. Situasi dan Analisis Diabetes. Jakarta: Kemendes Kesehatan RI.
- Kershaw, E.E. And Flier, J.S., 2004. Adipose Tissue As An Endocrine Organ. *The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), Pp.2548-2556
- Khadori, R., 2017. Type 2 Diabetes Mellitus Medication. Medscape, May.
- Krempler, F., Breban, D., et al. 2000. Leptin, peroxisome proliferator-activated receptor- γ , and CCAAT/enhancer binding protein- α mRNA expression in adipose tissue of humans and their relation to cardiovascular risk factors. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(2), 443-449.
- Klok, M.D., Jakobsdottir, S. And Drent, M.L., 2007. The Role Of Leptin And Ghrelin In The Regulation Of Food Intake And Body Weight In Humans: A Review. *Obesity Reviews*, 8(1), Pp.21-34.
- Kohei, K.A.K.U., 2010. Pathophysiology Of Type 2 Diabetes And Its Treatment Policy. *Jmaj*, 53(1), Pp.41-4
- Kyrou, I., & Tsigos, C. 2009. Obesity in the elderly diabetic patient: is weight loss beneficial? No. *Diabetes care*, 32(suppl 2), S403-S409.
- Lamberts, S. W., Van den Beld, A. W., & Van Der Lely, A. J. 1997. The endocrinology of aging. *Science*, 278(5337), 419-424.

- Lin, T.C., Lee, T.C., Hsu, S.L. And Yang, C.S., 2011. The Molecular Mechanism Of Leptin Secretion And Expression Induced By Aristolochic Acid In Kidney Fibroblast. *Plos One*, 6(2).
- Leal-Cerro, A., Soto, A., Martínez, M.A., Dieguez, C. And Casanueva, F.F., 2001. Influence Of Cortisol Status On Leptin Secretion. *Pituitary*, 4(1-2), Pp.111-116.
- Marin, J. J., et al. 2016. Update on the treatment of type 2 diabetes mellitus. *World journal of diabetes*, 7(17), 354.
- Matarese, G., Moschos, S. And Mantzoros, C.S., 2005. Leptin In Immunology. *The Journal Of Immunology*, 174(6), Pp.3137-3142.
- Meek, T.H. And Morton, G.J., 2016. The Role Of Leptin In Diabetes: Metabolic Effects. *Diabetologia*, 59(5), Pp.928-932.
- Münzberg, H., & Morrison, C. D. 2015. Structure, Production And Signaling Of Leptin. *Metabolism*, 64(1), 13-23.
- Moriya, M., et al. 1999. An inverse correlation between serum leptin levels and hemoglobin A1c in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 43(3), 187-191.
- Nanda, O. D., Wiryanto, B., & Triyono, E. A. (2018). Hubungan Kepatuhan Minum Obat Anti Diabetik dengan Regulasi Kadar Gula Darah pada Pasien Perempuan Diabetes Mellitus. *Amerta Nutrition*, 2(4), 340-348.
- Ndraha, S. 2014. Diabetes Melitus Tipe 2 Dan Tatalaksana Terkini. Departemen Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Krida Wacara Jakarta. Vol (27). No (2).
- Nikmah, U.A. And Dany, F., 2017. Kadar Leptin Sebagai Petanda Diabetes Pada Individu Dengan Diabetes Dan Toleransi Glukosa Terganggu. *Buletin Penelitian Kesehatan*, 45(3), Pp.145-152
- Notoatmodjo, S. 2011. Kesehatan masyarakat. Jakarta: Rineka Cipta, 413.
- Oktadiansyah, D. 2014. Kepatuhan Minum Obat Diabetes pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe 2. Fakultas Ilmu Keperawatan. Universitas Indonesia.
- Ostlund Jr, R. E., Yang, J. W., Klein, S., & Gingerich, R. 1996. Relation between plasma leptin concentration and body fat, gender, diet, age, and metabolic covariates. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 81(11), 3909-3913.

- Ozougwu, J.C., Obimba, K.C., Belonwu, C.D. And Unakalamba, C.B., 2013. The Pathogenesis And Pathophysiology Of Type 1 And Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal Of Physiology And Pathophysiology*, 4(4), Pp.46-57.
- PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia). 2015. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta: Pb Perkeni. P:10.
- PERKENI (Perkumpulan Endokrinologi Indonesia). 2019. *Konsensus Pengelolaan Dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Di Indonesia*. Jakarta: Pb Perkeni.
- Rehman, K., Akash, M. S. H. 2016. Mechanisms of inflammatory responses and development of insulin resistance: how are they interlinked *Journal of biomedical science*, 23(1), 87.
- Sakai, K., Matsumoto, K., Nishikawa, T., Suefuji, M., Nakamaru, K., Hirashima, Y., Araki, E. 2003. Mitochondrial reactive oxygen species reduce insulin secretion by pancreatic β -cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 300(1), 216-222.
- Silbernagl, S. And Florian, L. 2017. *Teks Dan Atlas Berwarna Patofisiologi*. Jakarta: EGC
- Soegondo, S., Setiyohadi, B., Alwi, I., Simadibrata, M. And Setiati, S., 2007. *Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*.
- Srywahyuni, R., Waluyo, A., & Azzam, R. 2019. Perbandingan Senam Tai Chi dan Senam Diabetes Mellitus terhadap Penurunan Kadar Gula Darah pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II. *Journal of Telenursing (JOTING)*, 1(1), 131-144.
- Sujaya, I. N. 2009. Pola konsumsi makanan tradisional Bali sebagai faktor risiko diabetes melitus tipe 2 di Tabanan. *Jurnal skala husada*, 6(1), 75-81.
- Taghdir, M., et al., 2010. Relationships of serum leptin concentration with insulin, glucose, HbA1c levels and insulin resistance in overweight post-menopausal diabetic women. *ARYA Atherosclerosis*, 5(4).
- Trisnawati, S. K., & Setyorogo, S. 2013. Faktor risiko Kejadian diabetes melitus tipe II di puskesmas kecamatan cengkareng Jakarta Barat Tahun 2012. *Jurnal Ilmiah Kesehatan*, 5(1), 6-11.
- Upadhyay, J., Farr, O.M. And Mantzoros, C.S., 2015. The Role Of Leptin In Regulating Bone Metabolism. *Metabolism*, 64(1), Pp.105-113.

- Varela, L. And Horvath, T.L., 2012. Leptin And Insulin Pathways In Pomc And Agrp Neurons That Modulate Energy Balance And Glucose Homeostasis. *Embo Reports*, 13(12), Pp.1079-1086.
- Vincent, A. M., Russell, J. W., Low, P., & Feldman, E. L. 2004. Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Endocrine reviews*, 25(4), 612-628
- Waspadji, S. 2007. *Penatalaksanaan Dm Terpadu*. Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta
- WHO. 2014. *Global Burden In Diabetes*.
- Wu, X., & Garvey, W. T. 2010. *7 Insulin Action*.
- Yuliani, F., Oenzil, F., & Iryani, D. 2014. Hubungan berbagai faktor risiko terhadap kejadian penyakit jantung koroner pada penderita diabetes melitus tipe 2. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 3(1).
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M. And Dimarchi, R., 2005. Leptin: Structure, Function And Biology. *Vitamins & Hormones*, 71, Pp.345-372.
- Zulfania, A. K., Tahir Ghaffar, A. K., & Maria Arabdin, S. U. R. O. 2020. Correlation between serum leptin level and Body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes Mellitus. *JPMA*, 2019.

