

## PENDAHULUAN

Diabetes Mellitus tipe II (Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus = NIDDM) menempati 80-90% dari populasi total penderita diabetes mellitus (DM).

Obesitas sering sekali didapatkan pada penderita NIDDM; gambaran biologik dari NIDDM yang disertai obesitas berupa resistensi insulin, hiperinsulinemia dan resisten terhadap timbulnya ketosis (Malloy dkk, 1983).

Penelitian National Health & Nutrition Examination Survey (NHANES) 1985 (dikutip: Raymond 1986) menunjukkan bahwa insidens obesitas makin lama meningkat; peningkatan frekwensi obesitas ini juga terdapat pada golongan masyarakat dengan tingkat sosio ekonomi yang rendah .

Peter J Brown (dikutip: Raymond 1986) telah menyimpulkan adanya hubungan yang erat antara pola makan (*dietary pattern*) serta budaya suatu bangsa atau individu dengan obesitas. Dinyatakan pula bahwa obesitas merupakan "penyakit" utama akibat modernisasi. Tampaknya modernisasi yang membawa perubahan pola hidup (*life style*) telah meluas ke seluruh dunia, Indonesia tidak terkecuali; perubahan ini juga menunjukkan pengaruhnya pada status kesehatan umumnya, khususnya status metabolisme tubuh.

Pusat Diabetes dan Nutrisi FK Unair - RSUD dr Sutomo membagi status gizi seseorang berdasarkan berat badan relatif (BBR) menjadi *undernutrition* bila BBR < 80%, *underweight* bila BBR 80 - < 90%, normal (*normoweight*) bila BBR 90 - 110%, gemuk



(*overweight*) bila BBR > 110 - 120%, obesitas ringan bila BBR >120 - 130%, obesitas sedang bila BBR > 130 - 140% dan obesitas berat bila BBR > 140%; dengan catatan bahwa obesitas adalah gemuk, tetapi gemuk belum tentu tergolong obesitas.

Catatan kunjungan penderita di RSUD dr Sutomo Surabaya, menunjukkan bahwa sejak berdirinya Poliklinik Endokrinologi (1964) jumlah penderita DM rawat jalan yang semula hanya 133 orang terus meningkat, sehingga pada akhir tahun 1988 menjadi 13368 orang (Askandar, 1989b).

Dari 813 penderita DM rawat jalan di Poliklinik Endokrinologi RSUD dr Sutomo yang tercatat selama tahun 1985, sebesar 16.6% tergolong *obesitas*.

Perbandingan jumlah kasus DM - obesitas (DM-OB) wanita dan pria adalah 2.4 : 1 (96 orang wanita = 23.2% dari jumlah total kasus DM wanita, dan 40 orang pria = 9.9% dari jumlah total kasus DM pria); sehingga dapat disimpulkan bahwa kasus DM-OB pada wanita lebih banyak daripada pria (Sidarti dkk, 1986).

Pada survei DM di pedesaan yang dilakukan tim Pusat Diabetes dan Nutrisi FK Unair - RSUD dr Sutomo, dari 16635 orang penduduk yang diperiksa ternyata 245 orang (1.47%) menderita DM.

Jika penderita DM tersebut dikelompokkan berdasarkan *relative body weight* atau berat badan relatif (BBR), maka 40.55% tergolong *underweight* atau berat badan kurang, 34.56% tergolong *normoweight* atau berat badan normal dan 24.89% tergolong *overweight* atau berat badan berlebih. Yang tergolong *obesitas* (BBR > 120%) sebanyak 10.14% (Askandar dkk, 1988).

Hasil penelitian lapangan di Kotamadya Surabaya, mendapatkan bahwa dari 13423 sampel penduduk berumur diatas 20 tahun ternyata 1.43 % menderita DM (Askandar, 1987).

Hasil perhitungan menunjukkan bahwa di Kotamadya Surabaya terdapat 30 ribu penderita DM, di mana 22.4% (6720 orang) tergolong obesitas; suatu jumlah yang cukup besar, namun masih lebih rendah dibandingkan dengan Singapura di mana 44.3% penderita DM tergolong obesitas dan Hongkong 53.6% (Askandar, 1989a).

Bila prevalensi DM di pedesaan Jawa Timur (1.47%) dibandingkan dengan prevalensi DM di Kotamadya Surabaya (1.43%), tampaknya tidak didapatkan perbedaan yang berarti.

Penelitian Sumual (1985) di Poliklinik Metabolik Endokrin Bagian Penyakit Dalam RSUD Gunung Wenang Manado sejak Januari 1981 - Desember 1984, mendapatkan 16.6% kasus DM tergolong underweight, 52.94% normoweight dan 30.45% overweight.

Pada kelompok overweight ternyata prevalensi pada wanita jauh lebih tinggi daripada pria, sedang pada kelompok underweight prevalensi pria lebih tinggi daripada wanita.

Waspadji dkk (1983) pada penelitian DM di daerah perkotaan (*urban*) Jakarta, mendapatkan 45.45% penderita DM yang tergolong obese, 20.45% overweight, 25% normoweight dan hanya 9.1% yang tergolong underweight.

Di antara penduduk Indian (Pima) yang sebagian besar merupakan populasi obesitas, Bennet dkk (1979) mendapatkan prevalensi DM hampir mencapai 50%.

Sedangkan Litonjua (1989) melaporkan bahwa 27.3% kasus DM di Filipina tergolong overweight di mana 80% adalah wanita (wanita : pria = 4 : 1).

Obesitas dapat didefinisikan sebagai pembesaran cadangan jaringan adiposum; keadaan ini hampir selalu berkaitan dengan perubahan fungsi dan morfologi pankreas (Stern dkk, 1972).

Fungsi utama dari jaringan adiposum adalah sebagai penyimpan kalori dalam bentuk trigliserida. Telah diketahui bahwa lebih dari 85% berat basah jaringan adiposum pada orang dewasa terdiri dari trigliserida.

Trigliserida dalam tubuh bersumber dari kandungan lemak yang dimakan maupun dari hasil sintesis asam lemak dari karbohidrat (KBH) yang dimakan.

Insulin akan merangsang sintesis lemak. Bila produksi insulin menurun akan terjadi gangguan metabolisme KBH yang lazimnya diikuti lipolisis trigliserida yang tersimpan dalam jaringan adiposum.

Menurut Stern dkk (1972) adanya hubungan yang erat antara insulin dengan deposit lemak dalam tubuh dapat menjelaskan terjadinya kelebihan lemak dan obesitas yang diakibatkan oleh hiperinsulinemia.

Hal yang menarik adalah bahwa pada individu dengan obesitas sering terjadi intoleransi KBH; dan bila individu tersebut menderita DM maka jika obesitasnya bertambah, derajat hiperglikemianya juga bertambah berat. Pengalaman klinis menunjukkan bahwa efek negatif dari obesitas terhadap intoleransi KBH maupun DM bersifat

reversibel dan penurunan berat badan merupakan faktor yang sangat penting dalam pengelolaan penderita DM-OB.

Intoleransi KBH ataupun DM pada penderita obesitas bukanlah disebabkan atrofi maupun defisiensi fungsi pankreas; pada keadaan ini pankreas justru hiperaktif (Stern dkk, 1972).

Karam dkk (1963) serta Bagdade dkk (1967) dalam penelitiannya mendapatkan adanya hiperinsulinemia pada penderita obesitas. Dari penelitian Soll dkk (1975) dan Olefsky (1981) disimpulkan bahwa menurunnya ikatan insulin merupakan keadaan yang karakteristik pada obesitas yang disertai resistensi insulin, dan hiperinsulinemia merupakan faktor utama dalam pengendalian jumlah reseptor insulin pada sel target.

Menurut Leslie (1985) adanya fakta bahwa NIDDM lebih sering terdapat pada penderita obesitas, penurunan berat badan dapat memperbaiki intoleransi glukosa atau hiperglikemia, dan obesitas berkaitan dengan insensitivitas terhadap insulin; memperkuat pendapat bahwa obesitas merupakan faktor etiologi yang penting pada NIDDM.

Diabetes mellitus merupakan suatu keadaan yang sering diikuti berbagai penyulit yang berat dan bahkan seringkali menyebabkan kematian penderita. Demikian pula obesitas sering disertai penyakit lain seperti DM, kelainan saluran pencernaan dan kandung empedu, kelainan jantung koroner dan hipertensi.

Menurut Roland Jung (1985) angka kematian tertinggi pada obesitas adalah bila disertai diabetes mellitus.

Tentunya dapat difahami jika seorang penderita obesitas disertai

DM maka risiko terjadinya berbagai penyulit akan semakin besar.

Pembatasan kalori merupakan hal yang terpenting dalam pengelolaan penderita DM-OB, sedangkan obat antidiabetes oral dan insulin baru diberikan jika pembatasan kalori saja tidak dapat menurunkan kadar glukosa darah. Namun, ternyata regulasi penderita DM-OB sering mengalami kegagalan walaupun telah dicoba berbagai cara untuk membatasi kalori (Porte dkk, 1981).

Penentuan profil insulin setelah pemberian beban glukosa merupakan salah satu parameter untuk mengetahui respons sel beta pankreas (Sluiter dkk, 1976).

Felber (1982) meneliti profil insulin setelah pemberian glukosa pada enam orang penderita DM-OB yang belum teregulasi baik mendapatkan kadar insulin puasa  $40 \pm 3 \mu\text{U/ml}$ , dan  $128 \pm 35 \mu\text{U/ml}$  2 jam setelah pemberian glukosa. Sedangkan kadar insulin sesudah penderita tersebut teregulasi baik (dengan jalan membatasi kalori) adalah  $24 \pm 4 \mu\text{U/ml}$  pada saat puasa dan  $151 \pm 44 \mu\text{U/ml}$  2 jam setelah pemberian glukosa. Dikatakan bahwa dalam penemuan ini tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dari kadar insulin antara sebelum dan sesudah regulasi baik pada DM-OB tersebut.

Puncak kadar insulin penderita DM-OB dicapai saat 2 jam setelah pemberian glukosa, sedangkan pada individu non diabetik dengan berat badan normal sebagai pembanding dicapai dalam 1 jam setelah pemberian glukosa.

Adanya kecenderungan peningkatan kasus DM-OB terutama pada wanita dan seringnya kegagalan meregulasi glukosa penderita DM-OB, mendorong penulis untuk melakukan penelitian pada penderita DM-OB

di Indonesia, khususnya Surabaya.

Hiperinsulinemia pada penderita DM-OB dapat menimbulkan penyulit berupa sindroma Reaven yang terdiri dari diabetes mellitus, obesitas, resistensi insulin, hiperlipidemia, hipertensi serta mikro dan makroangiopati diabetik.

Tujuan penelitian profil insulin pada penderita DM-OB adalah untuk mendapatkan gambaran mengenai respons pankreas pada penderita tersebut. Dengan mengetahui respons pankreas yang secara tak langsung menggambarkan kepekaan jaringan terhadap insulin, maka diperoleh asupan yang dapat menunjang program pengelolaan penderita DM-OB, khususnya dalam usaha mencegah timbulnya penyulit yang berupa sindroma Reaven.

- BAGIAN I

TINJAUAN KEPUSTAKAAN :

Diabetes Mellitus Obesitas (DM-OB), Insulin dan  
Resistensi Insulin pada DM-OB



## Bab 1

## DIABETES MELLITUS - OBESITAS

Diabetes Mellitus (DM) merupakan suatu sindroma klinik yang primer ditandai dengan hiperglikemia khronik dan glikosuria. Sindroma ini disebabkan oleh berbagai kelainan yang secara umum menimbulkan defisiensi ataupun berkurangnya efektifitas insulin endogen sehingga terjadi gangguan metabolisme karbohidrat, protein dan lipid (Toft dkk, 1983).

Pada tahun 1979 National Institute of Health for Diabetes Data Group menetapkan klasifikasi DM berdasarkan ketergantungan pada insulin eksogen menjadi dua tipe yaitu DM tipe I (*insulin dependent diabetes mellitus* = IDDM) dan DM tipe II (*noninsulin dependent diabetes mellitus* = NIDDM) (dikutip: Karam dkk, 1983).

Berdasarkan berat badan DM tipe II dapat dibagi menjadi dua sub tipe yaitu *nonobese* NIDDM dan *obese* NIDDM (*diabetes mellitus-obesitas* = DM-OB).

Perkiraan prevalensi DM tipe I adalah 10-20% dari keseluruhan kasus DM, sedangkan DM tipe II sekitar 80-90%. Dari keseluruhan DM tipe II sekitar 15% tergolong *nonobese* NIDDM dan 85% tergolong *obese* NIDDM (DM-OB) (Karam dkk, 1983).

### 1.1. EPIDEMIOLOGI DIABETES MELLITUS - OBESITAS

Diabetes Mellitus merupakan penyakit khronik yang paling banyak dijumpai di Amerika Serikat; terdapat pada 1-5% penduduk dan dalam setahun terdapat sekitar 200000 kasus baru. Pada wanita insidensnya 25% lebih tinggi daripada pria (Porte dkk, 1981).

Insidens diabetes mellitus tampaknya semakin meningkat. Jumlah kunjungan penderita DM di Poliklinik Endokrinologi RSUD dr Sutomo Surabaya pada tahun 1964 hanya 133 orang, sedangkan pada akhir tahun 1988 jumlahnya meningkat 100 kali menjadi 13368 orang (Askandar, 1989).

Evaluasi 813 orang kunjungan baru penderita DM di RSUD dr Sutomo Surabaya menunjukkan bahwa 16.6% tergolong obesitas dan perbandingan penderita DM-OB wanita : pria = 2.4 : 1 (Sidarti dkk, 1986).

Pada penelitian yang dilakukan di pedesaan Jawa Timur dari 16.635 penduduk yang diperiksa ternyata 1.47% menderita DM. Bila penduduk yang menderita DM dikelompokkan berdasarkan BBR, maka 24.89% tergolong overweight, 34.56% normoweight dan 40.55 % underweight (Askandar dkk, 1988).

Waspadji dkk (1983) dalam penelitiannya pada penduduk perkotaan Jakarta mendapatkan adanya hubungan antara meningkatnya derajat kegemukan dan meningkatnya prevalensi diabetes. Dalam analisa mengenai hubungan antara jenis kelamin, keadaan sosioekonomi, obesitas dan prevalensi diabetes, ternyata bahwa obesitas mempunyai hubungan yang

paling erat dengan prevalensi DM. Dalam penelitiannya didapatkan 45% penderita DM yang tergolong obese. Tampaknya obesitas merupakan faktor yang penting dalam manifestasi diabetes mellitus.

Adam pada tahun 1982 (dikutip: Waspadji dkk, 1983) melaporkan 39% kasus obesitas, 41% normoweight, dan 20% underweight diantara penderita diabetes di Ujungpandang.

Di Poliklinik Metabolik Endokrin Bagian Penyakit Dalam RSU Gunung Wenang Manado sejak Januari 1981- Desember 1984 Sumual dkk (1985) mendapatkan 30.45% kasus DM tergolong overweight, 52.95% normoweight dan 16.6% underweight. Pada kelompok overweight ternyata jumlah penderita wanita lebih banyak daripada pria.

Bennet dkk ( 1979 ) mendapatkan prevalensi DM hampir mencapai 50% pada penduduk Indian (Pima) yang sebagian besar merupakan populasi obese. Dalam penelitian tersebut didapat pula bahwa kelompok yang paling obese ternyata mengalami diabetes pada usia yang lebih muda. Diduga bahwa obesitas pada individu yang peka terhadap diabetes merupakan faktor pencetus pada usia yang lebih muda, sedangkan bila individu tersebut tidak obese maka onset diabetes baru timbul pada usia yang lebih lanjut atau mungkin pula tidak manifest sama sekali.

Menurut Zimmet dkk (1985) obesitas pada anak-anak bangsa Pima tersebut, mempunyai hubungan yang erat dengan obesitas ibunya pada waktu hamil.

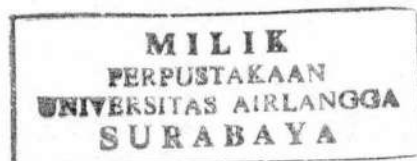
Pettitt dkk (dikutip: Zimmet dkk, 1985) menduga bahwa faktor lingkungan prenatal pada janin dari ibu yang menderita DM dapat menyebabkan timbulnya obesitas tidak saja pada masa kanak-kanak, bahkan sedikitnya sampai usia 19 tahun. Diduga bahwa obesitas pada anak dari ibu yang menderita DM terutama dipengaruhi lingkungan dalam rahim dan nutrisi janin yang berlebihan.

Diduga pula bahwa salah satu penyebab obesitas yang cenderung diikuti dengan gejala DM pada anak di kemudian hari, adalah diabetes maternal selama kehamilan.

Karena itu pengawasan diabetes selama kehamilan merupakan langkah pertama dalam usaha pencegahan obesitas dan diabetes pada anak di kemudian hari.

Litonjua (1989) melaporkan bahwa 27.3% kasus DM di Filipina tergolong overweight dan 80% diantaranya adalah wanita (wanita: pria = 4:1).

Goto (1983) menyatakan bahwa dalam waktu 30 tahun telah terjadi peningkatan prevalensi DM yang mencolok di Jepang yaitu dari 0.1 per 1000 penduduk pada tahun 1950 menjadi 4.5 per 1000 penduduk pada tahun 1980. Peningkatan ini disebabkan beberapa faktor yaitu meningkatnya berat badan yang diduga karena berkurangnya aktifitas fisik dan adanya kelebihan energi, meningkatnya populasi penduduk berusia lanjut dan adanya akumulasi penderita DM karena semakin baiknya pengelolaan penderita DM.



## 1.2. ETIOLOGI DAN HUBUNGAN DIABETES MELLITUS - OBESITAS

Banyak peneliti mendapatkan korelasi yang positif antara diabetes dan obesitas.

Obesitas merupakan faktor nongenetik yang paling penting dalam perkembangan diabetes mellitus. Namun, belumlah diketahui dengan jelas apakah obesitas sendiri yang menginduksi timbulnya diabetes mellitus (obesitas sebagai faktor etiologi primer) atau adakah faktor predisposisi genetik yang mendasarinya (obesitas sebagai promotor dari diabetes mellitus (Kobberling, 1979).

### 1.2.1. ETIOLOGI DARI DIABETES MELLITUS - OBESITAS

Secara umum terdapat empat faktor etiologi dari DM-OB yaitu faktor genetik, endokrin, neurologik dan psikologik (Malloy, 1983).

#### 1.2.1.1. FAKTOR GENETIK

Obesitas pada manusia seringkali didapatkan dalam satu keluarga (familial). Tetapi sebenarnya sulit untuk menentukan apakah obesitas dalam keluarga ini disebabkan faktor genetik ataukah faktor lingkungan. Banyak pengamat berpendapat bahwa banyaknya kasus obesitas pada sekelompok orang berkaitan dengan pola kebiasaan makan dalam kelompok (keluarga) tersebut, terutama pada masa bayi dan kanak-kanak.

Pada 30-60% kasus NIDDM didapatkan suatu ciri yang diturunkan secara dominan (*dominantly inherited trait*) berupa *chlorpropamid - induced alcohol flush* (CPAF).

Diduga bahwa CPAF ini terdapat pada penderita NIDDM sebelum diabetes mellitus nya manifest, dan dianggap sebagai *genetic marker* (petanda genetik) dari NIDDM terutama bila terdapat anamnesa DM yang positif dalam keluarga (Toft dkk, 1983).

Menurut Leslie (1985) bila terdapat NIDDM pada individu yang kembar identik, maka dapat dikatakan, hampir selalu keduanya (semuanya) akan menderita NIDDM, walaupun mereka hidup berjauhan. Leslie (1985) juga mendapatkan adanya anamnesa keluarga yang positif pada 25% kasus NIDDM; sedangkan Waspadji dkk (1983) mendapatkan 27% anamnesa keluarga yang positif.

Nampaknya faktor genetik mempunyai peranan yang cukup penting pula pada NIDDM.

#### 1.2.1.2. FAKTOR ENDOKRIN

Belum dapat dipastikan peran faktor endokrin sebagai penyebab obesitas, hanya diketahui bahwa obesitas seringkali merupakan salah satu manifestasi klinik pada beberapa kelainan endokrin, misalnya pada hipotiroidi sering didapatkan obesitas yang kemungkinan besar disebabkan karena berkurangnya aktifitas katabolik.

Beberapa kelainan endokrin seperti akromegali, sindroma Cushing dan *phaeochromocytoma* dapat pula menimbulkan DM sekunder (Toft, 1983).

#### 1.2.1.3. FAKTOR NEUROLOGIK

Lesi (tumor, trauma, peradangan) pada ventromedial hipotalamus dapat menyebabkan obesitas hipertrofik.

Diduga pula bahwa susunan syaraf pusat berperan dalam

mengendalikan homeostasis dari glukosa dan somatostatin sebagai *neuro-transmitter* mempunyai peranan penting sebagai faktor etiologi dari DM (Zimmet, 1983).

#### 1.2.1.4. FAKTOR PSIKOLOGIK

Makan yang berlebihan dan menurunnya gairah untuk melakukan aktifitas fisik yang mungkin menimbulkan obesitas dapat terjadi karena adanya ketegangan emosional (*psychological stress*).

Menurut Goto (1983) makin meningkatnya populasi DM dapat pula diakibatkan meningkatnya ketegangan mental dalam masyarakat sebagai salah satu faktor lingkungan yang diabetogenik. Demikian pula Zimmet (1983) berpendapat hendaknya tidak mengabaikan kemungkinan ketegangan mental sebagai faktor diabetogenik.

#### 1.2.2. HUBUNGAN OBESITAS DENGAN DIABETES MELLITUS

Dengan memperhatikan faktor etiologi maupun epidemiologi di atas, nampak jelas adanya hubungan yang erat antara obesitas dan diabetes mellitus.

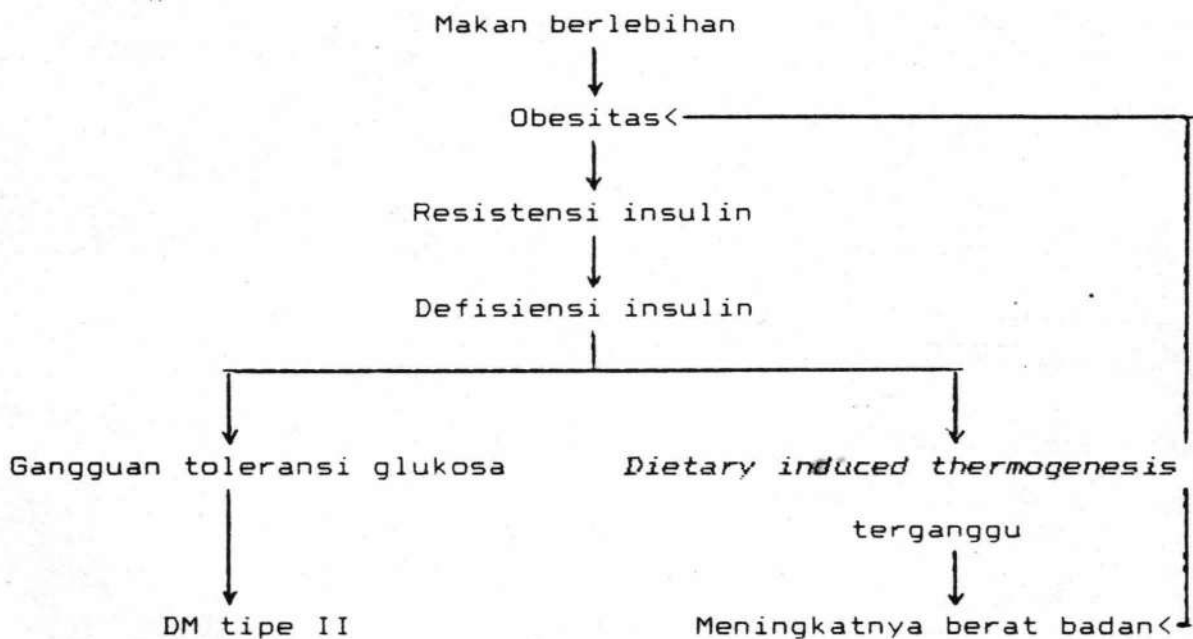
Obesitas merupakan keadaan di mana terdapat kelebihan energi yang masuk (berasal dari makanan) dibanding jumlah energi yang digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama, sehingga terjadi kelebihan cadangan energi yang disimpan dalam jaringan lemak.

Telah diketahui bahwa akibat yang menyertai obesitas adalah timbulnya resistensi insulin.

Beberapa bukti menunjukkan bahwa insulin dapat berperan sebagai mediator dari efek termik (efek panas) yang

ditimbulkan makanan, maupun *dietary induced thermogenesis*. *Dietary induced thermogenesis* adalah suatu mekanisme tubuh untuk membatasi peningkatan berat badan pada saat terjadinya kelebihan kalori yang berasal dari makanan. Pada obesitas terjadi kegagalan untuk memenuhi kebutuhan insulin yang adekuat, karena adanya resistensi insulin. Keadaan ini akan meningkatkan risiko terjadinya gangguan toleransi glukosa maupun diabetes mellitus dan timbulnya gangguan *dietary induced thermogenesis*. Akibat adanya gangguan *dietary induced thermogenesis* adalah bertambahnya obesitas (Felig, 1984).

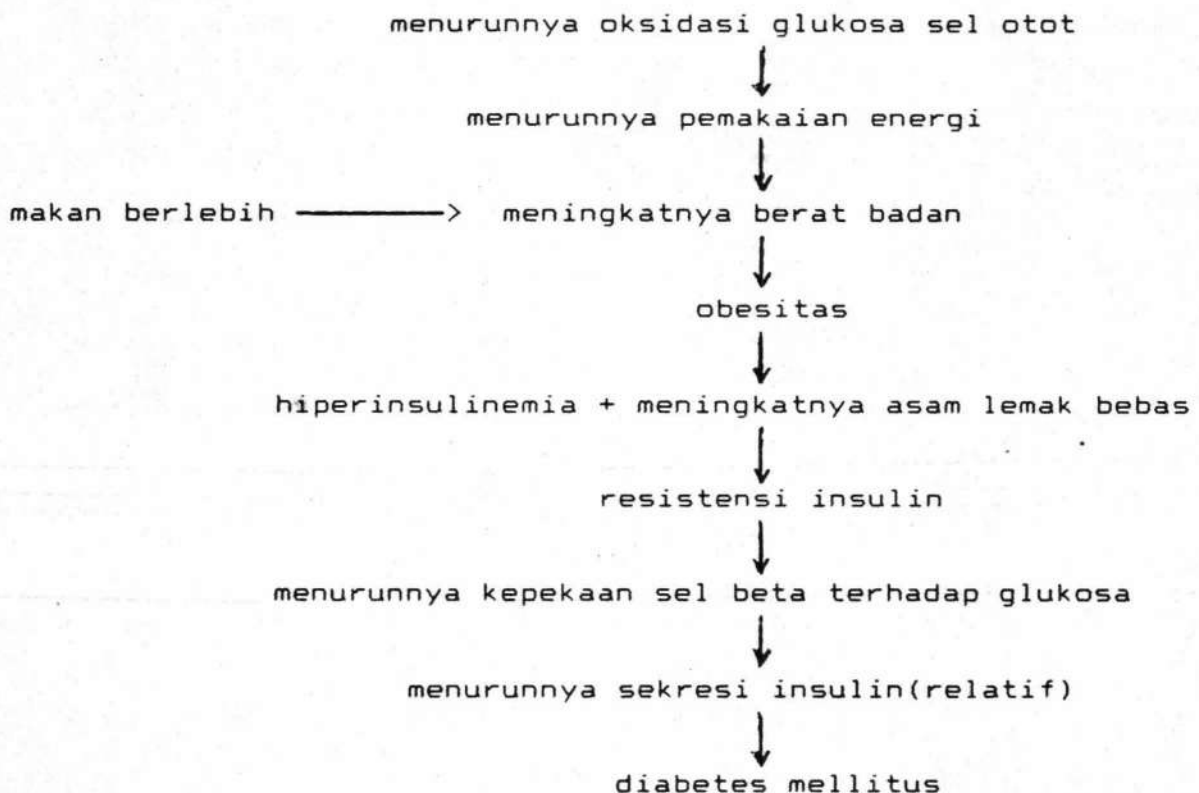
Jadi obesitas bukan hanya sebagai penyebab dari defisiensi insulin, melainkan juga sebagai akibat dari defisiensi insulin tersebut.



INTERAKSI RESISTENSI INSULIN, THERMOGENESIS DAN MENINGKATNYA BERAT BADAN PADA OBESITAS (Felig, 1984)



Secara hipotetik Beck Nielsen, 1988 menyimpulkan bahwa resistensi insulin pada obesitas (yang diduga karena faktor genetik) akan menyebabkan menurunnya oksidasi glukosa pada sel otot. Keadaan ini menyebabkan pemakaian energi akan berkurang, sehingga akan meningkatkan berat badan dan obesitas. Obesitas akan menimbulkan hiperinsulinemia, meningkatkan glukosa darah dan asam lemak bebas; keadaan tersebut menambah resistensi insulin dan hiperinsulinemia. Akhirnya kepekaan sel beta terhadap glukosa akan menurun dan sekresi insulin tidak dapat memenuhi kebutuhan. Akibatnya adalah timbul diabetes mellitus.



TIMBULNYA DIABETES PADA OBESITAS (Beck Nielsen, 1988)

Intoleransi glukosa yang tampak pada penderita DM dengan atau tanpa obesitas menurut Felber dkk (1979) dapat dikaitkan dengan menurunnya simpanan (*storage*) glukosa terutama di dalam liver atau karena menurunnya oksidasi glukosa di jaringan perifer.

Pemberian glukosa menyebabkan glukosa yang masuk akan mengalami penyimpanan atau oksidasi atau tetap berada dalam darah (dalam *glucose space*). Gangguan toleransi glukosa pada penderita DM menunjukkan terjadinya peningkatan glukosa dalam *glucose space*.

Oksidasi glukosa di jaringan perifer terutama dalam otot diatur oleh sejumlah enzim dan tidak bergantung pada insulin. Insulin berperan dalam hal mobilisasi glukosa ke dalam sel, dan sangat penting pada proses penyimpanan glukosa. Meningkatnya insulin portal akibat masuknya glukosa ke dalam tubuh (*intake* glukosa) akan segera menghentikan pengeluaran glukosa hepatic dan akan diikuti dengan sintesis glikogen dalam liver.

Obesitas sering diawali dengan hiperinsulinemia dan menurunnya kepekaan terhadap insulin yang akan menyebabkan tidak terjadinya hipoglikemia walaupun kadar insulin sangat meningkat.

Tergantung pada adanya hiperinsulinemia ataupun resistensi insulin, maka simpanan glukosa ini dapat meningkat ataupun menurun, sehingga akan menimbulkan gangguan toleransi glukosa di kemudian hari.

Selain hiperinsulinemia juga terdapat peningkatan asam lemak bebas. Meningkatnya asam lemak bebas pada obesitas pada awalnya mungkin disebabkan karena penurunan oksidasi karbohidrat yang akan menimbulkan intoleransi glukosa.

Tahap awal dari obesitas ini merupakan tahap yang dinamis, dan menurut derajat intoleransi glukosa terdiri dari tiga subgrup. Pada subgrup 1a toleransi glukosa masih normal, pada subgrup 1b toleransi glukosa dalam batas atas (*border-line*), sedang subgrup 1c sudah patologik.

Menurut Felber dkk (1979) tahapan pada obesitas terdiri atas :

**1a. Obesitas tanpa gangguan toleransi glukosa**

Pada tahap ini toleransi glukosa masih dalam batas normal, insulin agak meningkat. Asam lemak bebas meningkat. Terdapat sedikit penurunan oksidasi KBH dan sedikit peningkatan simpanan glukosa.

**1b. Obesitas dengan gangguan toleransi glukosa**

Asam lemak bebas meningkat lebih banyak dari pada tahap 1a, kadar insulin meningkat setelah pemberian glukosa. Oksidasi KBH lebih lambat dari pada 1a. Simpanan glukosa meningkat 180 menit setelah pemberian glukosa. Terdapat peningkatan glukosa ekstraseluler (dalam *glucose space*).

**1c. DM-OB dengan hiperinsulinemia**

Jelas tampak hiperglikemia, asam lemak bebas jauh lebih tinggi dari pada subgrup sebelumnya. Oksidasi glukosa sangat menurun, mungkin karena lebih banyak

terjadi oksidasi lemak. Simpanan KBH menjadi normal pada 180 menit setelah pemberian glukosa, diduga karena peningkatan insulin yang hebat.

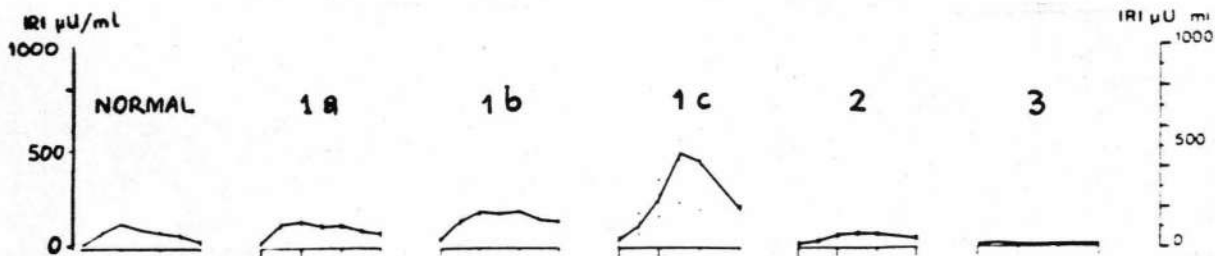
**2. DM-OB disertai penurunan insulinemia**

Dalam evolusi DM-OB, tampak penurunan respons pankreas terhadap glukosa. Menurunnya insulin akan menyebabkan menurunnya kemampuan simpanan glukosa dalam liver, sehingga akan meningkatkan glukosa ekstraseluler. Terjadi peningkatan oksidasi glukosa, diduga karena sangat meningkatnya glukosa darah yang diakibatkan adanya resistensi glukosa di jaringan perifer.

**3. Obesitas dengan dekompensasi pankreas**

Bila respons insulin menurun pada DM-OB, maka berat badan akan mulai menurun; keadaan ini sangat mirip dengan nonobese IDDM. Simpanan glukosa hepatic dan oksidasi glukosa di jaringan perifer jelas menurun. Oksidasi KBH agak menurun, karena terjadinya lipolisis yang diakibatkan adanya penurunan insulin (cenderung lebih banyak oksidasi lemak).

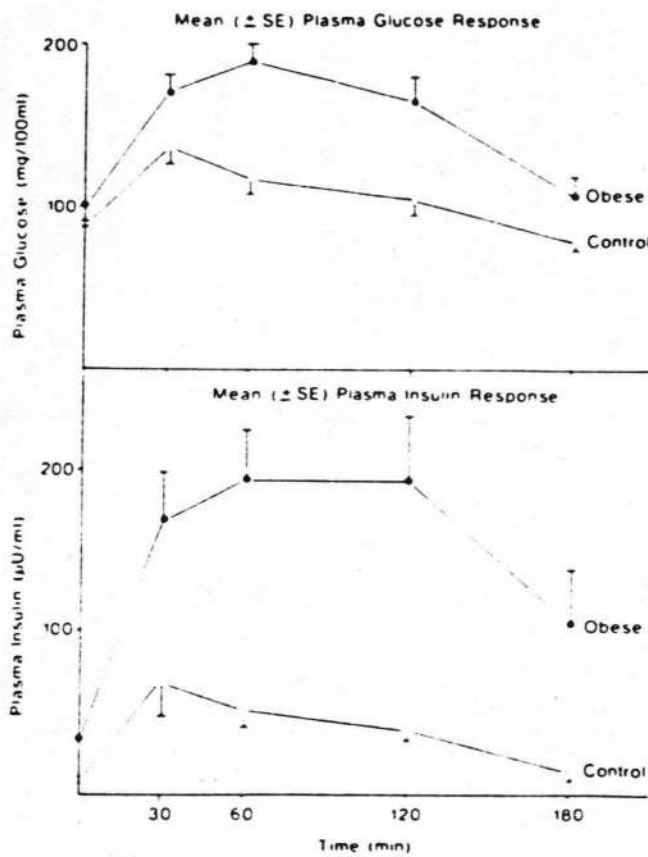
Kadar glukosa darah sangat meningkat.



GAMBAR 1 : POLA SEKRESI INSULIN SETELAH BEBAN GLUKOSA ORAL PADA ORANG NORMAL DAN OBESITAS TAHAP 1a, 1b, 1c, 2 dan 3 (dikutip :Felber dkk, 1979)

Meistas dkk, 1983 menyimpulkan bahwa hiperinsulinemia yang terdapat pada obesitas disebabkan karena menurunnya klirens (*clearance*) hepatic dari insulin.

Reaven (1979) juga berkesimpulan bahwa pada obesitas terjadi resistensi insulin dan hiperinsulinemia yang dapat menyebabkan gangguan toleransi glukosa (GAMBAR 2).



GAMBAR 2: GLUKOSA PLASMA DAN INSULIN PLASMA SELAMA TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL PADA OBESE DAN NON OBESE (dikutip: Reaven, 1979).

### 1.3. PENYULIT DIABETES MELLITUS - OBESITAS

Penderita diabetes mellitus cenderung mengalami berbagai penyulit.

Toft dkk (1983) membagi penyulit diabetes mellitus menjadi penyulit yang spesifik dan non spesifik. Penyulit spesifik disebabkan adanya mikroangiopati dan kelainan metabolisme jaringan.

#### PENYULIT DIABETES MELLITUS

SPESIFIK	NON SPESIFIK
Retinopati	Atherosklerosis
Nefropati	kelainan arteri koroner
Neuropati	kelainan pembuluh darah perifer
Kaki diabetik	kelainan pembuluh darah otak
Kelainan kulit	Katarak
	Infeksi

Beberapa faktor yang memudahkan terjadinya atherosklerosis pada penderita DM adalah hiperglikemia, hiperlipidemia, meningkatnya hormon pertumbuhan, dan kelainan koagulasi.

Sebagian besar dari faktor-faktor di atas merupakan akibat sekunder dari keadaan hiperglikemia, dan dapat membaik bila DM terawat baik.

Pada 30-40% kasus DM terjadi hiperlipidemia, yang paling sering adalah meningkatnya trigliserida. Sebaliknya fraksi HDL (*high density lipoprotein*) yang bersifat protektif

terhadap timbulnya atherosklerosis seringkali menurun. Obesitas sendiri sangat mempengaruhi metabolisme lemak dan hampir selalu disertai peningkatan fraksi VLDL (*very low density lipoprotein*), sehingga dapat meningkatkan risiko terjadinya atherosklerosis. Selain itu adanya obesitas akan memberatkan kerja jantung agar dapat memenuhi kebutuhan darah ke seluruh tubuh, sehingga mudah timbul kelainan katub dan otot jantung.

Pada DM yang disertai obesitas (DM-OB) sering pula didapatkan hipertensi (Jung, 1985 dan Karam, 1983).

Adanya hiperinsulinemia dalam jangka waktu yang lama pada DM-OB memudahkan timbulnya penyulit berupa sindroma Reaven yang terdiri dari DM, obesitas, resistensi insulin, hiperlipidemia, hipertensi serta mikro dan makroangiopati diabetik.

Menurut Jung, 1985 angka kematian yang tertinggi pada obesitas adalah bila disertai diabetes mellitus.

#### 1.4. PENGELOLAAN PENDERITA DIABETES MELLITUS - OBESITAS

Pengelolaan pada penderita DM-OB terutama ditujukan untuk mencegah timbulnya penyulit.

Pengendalian kadar glukosa darah merupakan hal yang mutlak pada pengelolaan penderita DM, sedangkan pada obesitas penurunan berat badan yang diutamakan. Karena itu pada pengelolaan penderita DM-OB harus ditekankan pada usaha mengendalikan kadar glukosa darah dan menurunkan berat badan.

Terdapat tiga usaha pokok pengelolaan DM-OB yaitu pembatasan kalori yang dimakan dengan menjalankan tatalaksana diit (*dietary management*), latihan fisik (*exercise*) dan penyuluhan (*education*).

#### 1.4.1. TATALAKSANA DIIT

Pada pengelolaan penderita DM-OB tatalaksana diit mutlak dilaksanakan, agar dapat memperbaiki status hiperglikemia. Dalam menjalankan tatalaksana diit pada penderita DM-OB terdapat tiga hal pokok yang harus diperhatikan yaitu jumlahnya (kalori), jenisnya (komposisi) dan jadwal makan. Jumlah kalori yang diberikan pada penderita DM-OB (RBW >120%), adalah 10-15 kalori per kilogram berat badan sehari.

Untuk penderita DM-OB di Rumah Sakit dr Sutomo Surabaya dipakai Diit-B, karena tidak menimbulkan efek hipertriglisideridemia dan mempunyai efek hipokholesterolemik yang kuat (Hendromartono dan Simbardjo, 1986).

Komposisi Diit-B terdiri dari 68% kalori karbohidrat, 12% kalori protein dan 20% kalori lemak.

Diit diberikan dengan distribusi yang hampir sama, yaitu tiga kali makanan utama dan tiga kali makanan kecil dengan jarak waktu 3 jam.

Pembatasan kalori merupakan langkah awal pada pengelolaan penderita DM-OB. Bila dengan cara ini kadar glukosa darah tidak dapat dikendalikan dengan baik, barulah digunakan obat antidiabetes oral atau insulin bila perlu.



#### 1.4.2. LATIHAN FISIK

Latihan fisik yang teratur dan dalam jangka waktu yang lama dapat meningkatkan pemakaian glukosa dan kepekaan insulin terutama pada jaringan otot (Porte dkk, 1981 dan Soman, 1979).

Dengan latihan fisik dapat terjadi penurunan VLDL dan peningkatan HDL, sehingga dapat mengurangi risiko terjadinya atherosklerosis.

#### 1.4.3. PENYULUHAN

Keberhasilan dalam pengelolaan penderita DM-OB sangat tergantung pada kerjasama dan kepatuhan penderita. Penderita perlu mendapatkan penyuluhan tentang penyakit yang dideritanya, penyulit yang mungkin timbul, tatalaksana diet yang tepat, cara melakukan latihan fisik yang benar, obat-obat yang digunakan dan cara hidup sehat.

Penyuluhan yang teratur merupakan suatu cara yang baik untuk memotivasi penderita merawat dirinya sendiri dengan benar.

## Bab 2

## INSULIN DAN RESISTENSI INSULIN

## 2. INSULIN

Insulin adalah hormon yang dihasilkan sel beta pankreas; merupakan satu-satunya hormon yang dapat berperan langsung pada metabolisme glukosa. Sebaliknya glukosa merupakan bahan terpenting dalam pengaturan sekresi insulin.

Efektifitas kerja insulin sangat tergantung pada ikatan antara insulin dan reseptor insulin.

Hiperinsulinemia merupakan keadaan yang banyak dijumpai pada DM-OB; keadaan ini sering dihubungkan dengan resistensi insulin yang terdapat pada DM-OB. Hiperinsulinemia ini juga sering dikaitkan dengan terjadinya mekanisme *down regulation* yang mengakibatkan menurunnya jumlah reseptor insulin pada DM-OB.

## 2.1. BIOSINTESIS INSULIN

Insulin merupakan produk utama dari sel beta pankreas. Prekursor dari insulin adalah preproinsulin yang merupakan suatu peptida berantai panjang dengan berat molekul 12000, yang dibuat dalam *rough endoplasmic reticulum*. Oleh enzim mikrosom preproinsulin segera dipecah menjadi proinsulin dengan berat molekul 9000.

Proinsulin akan mengalami konversi menjadi insulin dan *connecting peptide* (C-peptide).

Insulin mempunyai berat molekul 5734 dan terdiri dari 51 asam amino dan 2 rantai peptida, yaitu rantai A dengan 21 asam amino dan rantai B dengan 30 asam amino.

Rantai A dan B ini dihubungkan oleh 2 jembatan disulfida. Waktu paruh insulin endogen adalah 3-5 menit, karena mengalami katabolisme oleh enzim insulinase di dalam liver dan ginjal.

Dalam keadaan puasa (basal) konsentrasi insulin serum rata-rata adalah  $10 \mu\text{U/ml}$  (=  $0.4 \text{ ng/ml}$  atau  $69 \text{ pikomol/l}$ ).

Setelah makan dalam waktu 8-10 menit konsentrasi insulin serum akan meningkat dan mencapai puncaknya setelah 30-45 menit (Karam, 1983).

## 2.2. SEKRESI INSULIN

Sebelum adanya rangsangan sekresi insulin, insulin disimpan di dalam granula sel beta pankreas (Porte dkk, 1981).

Sekresi insulin terjadi melalui proses *emiocytosis*, suatu proses yang menyangkut migrasi granula menuju membrana sel beta, fusi dari granula dan membrana sel, penghancuran membrana sel dan pelepasan isi granula ke luar sel (Rubenstein, 1979 dan Porte dkk, 1981).

Glukosa merupakan regulator primer dari sel beta pankreas dalam mensekresi insulin.

Dua teori mengenai peran glukosa sebagai stimulan dari sekresi insulin adalah: (1) glukosa mengadakan ikatan dengan reseptor spesifik yang terdapat pada membrana sel beta, kemudian membentuk suatu kompleks yang dapat merangsang

sekresi insulin; (2) terjadinya metabolisme glukosa di dalam sel beta, timbunan metabolit yang terbentuk akan merangsang sekresi insulin (Rubenstein, 1979).

Proses pelepasan insulin dari sel beta pankreas membutuhkan kalsium ekstraseluler. Kecepatan pelepasan insulin setelah adanya rangsangan glukosa sebanding dengan kecepatan uptake kalsium oleh sel beta. Menurut Lacy kalsium merangsang proses kontraksi mikrotubulus yang akan mempercepat pergerakan granula dari dalam sel ke permukaan sel (dikutip: Porte dkk, 1981). Ini berarti bahwa gerakan mikrotubulus dibutuhkan untuk pelepasan insulin, tetapi tidak mengendalikan kecepatannya. Pada konsentrasi glukosa di atas 100 mg/dl kecepatan pergerakan granula tidak tergantung pada konsentrasi glukosa, sedangkan kecepatan sekresi insulin tergantung pada konsentrasi glukosa. Bila terdapat inhibitor fungsi tubulus misalnya colchicine atau vinblastin, gerakan granula akan menjadi lambat atau terhenti sama sekali. Pada keadaan ini sekresi insulin akan menurun secara proporsional. Regulator pelepasan insulin yang lain adalah c-AMP (*cyclic adenosine monophosphate*) intraseluler. Namun, peningkatan c-AMP tidaklah efektif sebagai regulator pelepasan insulin bila tidak terdapat glukosa. Demikian pula rangsangan non-glukosa yang lain seperti glukagon atau agonis beta adrenergik yang dapat mengaktifkan *adenylate cyclase* sehingga akan meningkatkan c-AMP, tidak akan efektif sebagai regulator pelepasan insulin bila tidak terdapat glukosa (Porte dkk, 1981).

### 2.3. RESEPTOR INSULIN

Sel yang merupakan target dari hormon tertentu mempunyai molekul yang disebut sebagai reseptor; yang dapat mengikat hormon dan secara berurutan (*subsequential*) akan bertindak sebagai mediator kerja suatu hormon pada sel tersebut.

Peran reseptor yang pertama adalah untuk membedakan tanda (*signal*) dari suatu hormon tertentu dengan molekul-molekul lain yang terdapat pada permukaan sel; peran yang kedua adalah meneruskan signal tersebut sampai timbul respons seluler (Baxter dkk, 1979).

Semua reseptor hormon merupakan protein yang mempunyai tempat (*site*) di mana dapat terjadi pengikatan hormon; pengikatan tersebut menyebabkan perubahan konformasi reseptor sehingga memungkinkan penyampaian informasi ke dalam sel.

Walaupun reseptor-reseptor untuk berbagai macam hormon bersama-sama menggunakan bahan-bahan fungsional (*functional properties*) yang sama, namun untuk masing-masing hormon tertentu ada perbedaan yang nyata terutama dalam hal lokalisasi seluler (*cellular localization*), penyampaian informasi setelah pengikatan (*post-binding transfer of information*) dan pengenalan hormon tertentu (*recognizing particular hormones*) (Baxter dkk, 1979).

Reseptor insulin merupakan kompleks glikoprotein pada membran plasma dengan berat molekul 450.000 dalton (Grunberger dkk, 1983) yang terdapat pada sebagian besar mammalia, sebagai tempat interaksi insulin dengan jaringan targetnya (Kahn, 1986b).

Fungsi reseptor insulin yang pertama adalah mengenal molekul insulin dan mengikatnya dengan afinitas dan spesifisitas yang tinggi; fungsi yang kedua adalah mengadakan transmisi signal transmembran yang akan mengaktifkan komponen intraseluler yang turut berperan dalam berbagai aktifitas hormon tersebut.

### 2.3.1. STRUKTUR RESEPTOR INSULIN

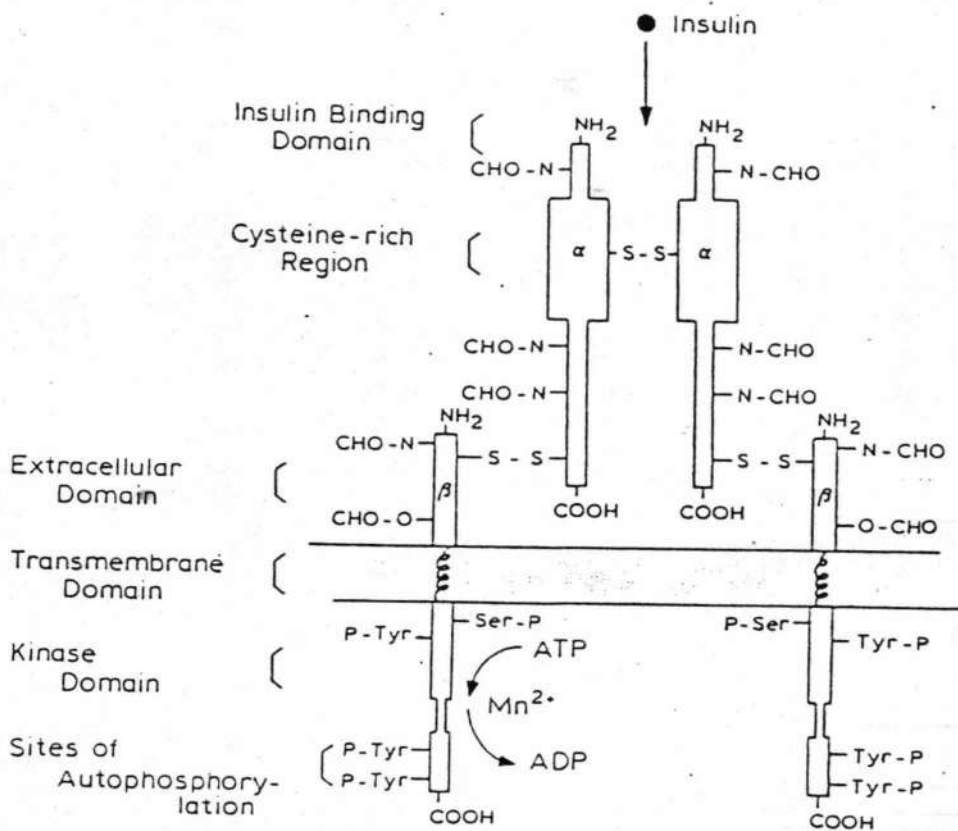
Reseptor insulin terdiri dari dua subunit alfa (berat molekul masing-masing 135.000 dalton) dan dua subunit beta (berat molekul masing-masing 95.000 dalton) yang diikat oleh ikatan disulfida (Grunberger dkk, 1983).

Sebagian besar subunit alfa terletak ekstraseluler dan mempunyai *insulin binding site*. Subunit beta merupakan protein transmembran; bagian intraselulernya merupakan *tyrosine-specific protein kinase* yang dapat mengadakan *autophosphorylation*. Aktivitas kinase ini dirangsang oleh ikatan insulin pada subunit alfa reseptor insulin.

Rosen dkk telah membuktikan bahwa *tyrosine autophosphorylation* dan aktivitas kinase merupakan mekanisme yang dapat menimbulkan *post-binding insulin resistance* pada beberapa keadaan diabetik (Kahn, 1986b).

Subunit alfa tampaknya mempunyai *N - linked carbohydrate group* yang eksklusif, sedangkan subunit beta mempunyai *N - linked dan O - linked carbohydrate side chains*.

Kedua subunit berasal dari satu rantai prekursor atau proreseptor. Selama proses sintesis proreseptor mengalami pembentukan ikatan disulfida, glikosilasi serta pembelahan proteolitik sehingga terbentuk dua subunit reseptor yang masak (*mature*) (Kahn, 1986b).



GAMBAR 3: GAMBAR SKEMATIK STRUKTUR RESEPTOR INSULIN (Kahn, 1986b)

### 2.3.2 INTERNALISASI DAN "RECYCLING" RESEPTOR

Penelitian mengenai reseptor insulin menunjukkan bahwa reseptor insulin bukanlah sesuatu yang bersifat statis, melainkan dapat dikendalikan oleh berbagai keadaan fisiologik maupun patologik (Kahn, 1986a). Perubahan tersebut dapat berupa perubahan jumlah dan atau affinitasnya; perubahan keadaan yang dapat mempengaruhi insulin seperti suhu dan pH serta perubahan aktivitas kinase pada reseptor sendiri.

Perubahan reseptor yang paling sering terjadi adalah menurunnya jumlah reseptor insulin seperti yang terdapat pada hiperinsulinemia.

Menurunnya jumlah reseptor disebut sebagai *down regulation*; keadaan ini nampak sebagai akibat langsung bila sel (dalam biakan) kontak (*expose*) dengan kadar insulin yang tinggi.

Down regulation dapat terjadi pada obesitas dan DM tipe II; pada keadaan tersebut down regulation menyebabkan resistensi insulin (Kahn, 1986a).

Internalisasi dan "recycling" reseptor insulin nampaknya merupakan proses aktif pada sebagian besar sel tubuh.

Pada sel lemak diduga bahwa bila tidak terdapat insulin, maka 90% dari reseptor total berada pada permukaan sel, sehingga sangat sedikit yang mengalami internalisasi dan "recycling". Bila sel tersebut berada pada suasana konsentrasi insulin yang tinggi, maka segera terjadi rangsangan untuk internalisasi di mana reseptor memasuki sel dengan kecepatan 20.000 reseptor per menit.



Dalam enam menit setelah tercapainya keseimbangan baru, 30% dari reseptor permukaan sel berada intraseluler.

Setelah internalisasi reseptor dapat mengalami tiga macam proses yaitu reseptor akan diletakkan kembali ke dalam membran sel (*recycled*), terpisah (*sequestered*) dari sel (bukan degradasi) atau akan mengalami degradasi (Kahn, 1986b).

Soll dkk (1975) dalam penelitiannya mendapatkan bahwa pembatasan makanan dengan mendadak ataupun perlahan-lahan pada tikus yang obese dapat menyebabkan penurunan keadaan hiperinsulinemia serta menyebabkan peningkatan jumlah reseptor insulin.

Sebaliknya bila kepada tikus obese tersebut dalam keadaan puasa diberikan insulin eksogen yang akan mempertahankan keadaan hiperinsulinemianya, maka tidak akan terjadi peningkatan jumlah reseptor insulin. Jadi terdapat hubungan yang konsisten antara derajat hiperinsulinemia dan penurunan jumlah reseptor insulin. Diduga bahwa penurunan ikatan insulin merupakan gambaran yang karakteristik dari resistensi insulin pada obesitas, dan hiperinsulinemia merupakan faktor utama dalam pengendalian konsentrasi reseptor insulin pada sel target.

#### 2.4. HUBUNGAN RESISTENSI INSULIN DENGAN DM-OB

Salah satu efek biologik yang utama dari insulin adalah memelihara keseluruhan metabolisme glukosa.

Agar dapat menimbulkan efek biologik yang diharapkan, insulin yang berasal dari sel beta pankreas dengan melalui sirkulasi harus dapat mencapai jaringan sasaran (*target tissue*); semua gangguan yang terjadi pada tahapan tersebut tentunya dapat mempengaruhi kerja insulin.

Menurut Olefsky (1981) resistensi insulin merupakan suatu keadaan di mana efek biologik dari insulin dalam jumlah tertentu ternyata lebih rendah dari normal.

Secara garis besar resistensi insulin dapat dikategorikan berdasar tiga penyebab utama yaitu adanya produk sel beta pankreas yang abnormal, adanya bahan antagonis insulin dalam sirkulasi dan adanya defek kerja insulin pada jaringan sasaran (Olefsky, 1981).

#### 2.4.1. PENYEBAB RESISTENSI INSULIN

- A. Produk sel beta pankreas yang abnormal
  - a. Kelainan molekul insulin
  - b. Tidak sempurnanya proses konversi proinsulin menjadi insulin
- B. Bahan antagonis insulin dalam sirkulasi
  - a. Meningkatnya kadar hormon-hormon antagonis insulin (*counterregulatory hormones*) antara lain hormon pertumbuhan (*growth hormone*), kortisol, glukagon dan katekolamin
  - b. Antibodi terhadap insulin (*anti-insulin antibodies*)
  - c. Antibodi terhadap reseptor insulin (*anti-insulin receptor antibodies*)
- C. Defek pada jaringan sasaran

- a. Defek reseptor insulin
- b. Defek *post-receptor*

#### 2.4.2. MEKANISME RESISTENSI INSULIN PADA DM-OB

Berbagai penelitian mengenai ikatan insulin-reseptor pada obesitas menunjukkan adanya penurunan yang bermakna dari reseptor insulin baik pada manusia maupun binatang.

Selain pada obesitas menurunnya reseptor insulin terdapat pula pada DM tipe II, akromegali, pemakaian glukokortikoid dan kontrasepsi oral.

Karena kerja insulin harus diawali dengan ikatan insulin-reseptor, maka menurunnya reseptor insulin tampaknya dapat menyebabkan resistensi insulin. Namun, keadaan tersebut tidaklah dapat menjelaskan sepenuhnya mekanisme terjadinya resistensi insulin, karena hubungan resistensi insulin dan kerja insulin tidaklah langsung pada jaringan sasaran mengingat adanya kenyataan bahwa pada jaringan sasaran sebenarnya terdapat mekanisme reseptor cadangan (*spare receptors mechanism*) (Olefsky, 1981).

Ternyata efek kerja insulin yang maksimal dapatlah dicapai walaupun hanya 10-20% dari reseptor total yang terikat insulin (De Fronzo, 1982).

Pada penelitian dengan menggunakan tehnik *euglycemic clamp* dapat ditunjukkan bahwa resistensi insulin yang terus menerus pada obesitas dengan hiperinsulinemia ringan hanya diakibatkan adanya defek reseptor, sedangkan pada hiperinsulinemia berat maka resistensi insulin akan memburuk, karena akan diikuti dengan defek *post-receptor*

(Olefsky, 1981).

Menurut De Fronzo (1982) manifestasi resistensi insulin pada obesitas adalah menurunnya *uptake* glukosa oleh jaringan perifer dan penekanan produksi glukosa hepatic. Kedua abnormalitas ini dapat diperbaiki dengan jalan melakukan latihan fisik yang efektif.

BAGIAN II

PERMASALAHAN, TUJUAN PENELITIAN, HIPOTESIS, DESAIN DAN  
PROTOKOL PENELITIAN

## PERMASALAHAN, TUJUAN PENELITIAN, HIPOTESIS, DESAIN DAN PROTOKOL PENELITIAN

### 1. PERMASALAHAN

#### 1.1. LATAR BELAKANG

Baik Diabetes Mellitus maupun obesitas merupakan keadaan yang mempunyai risiko tinggi; dengan demikian bila seseorang menderita DM disertai obesitas maka risiko untuk mendapatkan berbagai penyulit akan bertambah besar.

Nampaknya jumlah kasus DM di dunia, tidak terkecuali di Indonesia, semakin meningkat; demikian pula dengan obesitas. Diduga bahwa modernisasi telah menimbulkan dampak negatif karena merubah pola makan dalam masyarakat, mengurangi aktifitas fisik serta menimbulkan berbagai masalah baru yang dapat menambah ketegangan (merupakan stres psikologik), semuanya merupakan faktor yang dapat meningkatkan jumlah kasus DM maupun obesitas.

Peningkatan jumlah kasus DM juga tampak mencolok pada penderita yang berobat jalan di Poliklinik Endokrinologi RSUD dr Sutomo Surabaya; pada tahun 1964 jumlahnya hanya 133, sedangkan pada tahun 1988 sudah mencapai 13368 (Askandar, 1988). Di antara penderita DM tersebut 16.6 % tergolong obesitas (Sidarti, 1986).

Dalam pengelolaan penderita DM-OB pembatasan kalori dalam diit dan penurunan berat badan merupakan langkah pertama, bila tidak berhasil barulah diberikan obat antidiabetes oral atau insulin.

Sampai saat ini keberhasilan pengelolaan penderita DM-OB belumlah memuaskan, karena usaha untuk menurunkan berat badan dan kadar glukosa darah seringkali mengalami kegagalan.

Obesitas merupakan keadaan yang sering disertai resistensi insulin dan ditandai dengan hiperinsulinemia baik pada keadaan basal maupun sesudah pemberian beban (Truglia dkk, 1985 dan Archer dkk, 1975). Pembatasan kalori yang akan menurunkan berat badan akan menyebabkan perbaikan kadar glukosa darah dan insulin plasma.

Felber (1982) dalam penelitiannya pada penderita DM-OB mendapatkan kadar insulin basal  $40 \pm 3 \mu\text{U}/\text{ml}$  dan kadar insulin 2 jam setelah pemberian glukosa  $128 \pm 35 \mu\text{U}/\text{ml}$  pada tahap regulasi jelek. Pada tahap regulasi baik didapat kadar insulin basal  $24 \pm 4 \mu\text{U}/\text{ml}$  dan kadar insulin 2 jam setelah pemberian glukosa  $151 \pm 44 \mu\text{U}/\text{ml}$ . Ternyata tidak mendapatkan perbedaan yang bermakna dari kadar insulin tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik.

Namun Kadowaki dkk (1983) menyimpulkan bahwa mayoritas dari penderita NIDDM di Jepang justru menunjukkan sekresi insulin yang rendah dan obesitas merupakan faktor pencetus DM yang utama. Hanya sebagian kecil dari penderita NIDDM yang menunjukkan respons insulin tinggi; pada kelompok ini DM baru akan manifest bila penderita sangat obese.

Menurut Felber (1979) penderita obesitas dalam perjalanan hidupnya dapat mengalami beberapa tahapan yaitu obesitas tanpa intoleransi glukosa disertai sedikit peningkatan insulin, obesitas dengan gangguan toleransi glukosa disertai peningkatan insulin, DM-OB dengan hiperinsulinemia, DM-OB di mana mulai terjadi penurunan insulin dan akhirnya DM dengan penurunan berat badan dan dekompensasi pankreas yang keadaannya menjadi mirip dengan IDDM.

#### PERMASALAHAN KHUSUS

Jumlah kasus DM-OB nampaknya semakin meningkat dan keberhasilan pengelolaannya masih belum memuaskan.

Pendapat bahwa mayoritas penderita NIDDM menunjukkan hiperinsulinemia tampaknya tidaklah sesuai dengan yang ditemukan pada mayoritas NIDDM di Jepang.

Dalam perjalanan hidupnya penderita obesitas dapat mengalami beberapa tahapan yang berkaitan dengan toleransi glukosa dan sekresi insulin.

#### 1.2. RUMUSAN MASALAH

1. Apakah terjadi perubahan pola insulin pada penderita DM-OB regulasi jelek dibandingkan saat regulasi baik?
2. Apakah status glukosa darah besar pengaruhnya terhadap pola insulin serum pada penderita DM-OB?
3. Apakah pola insulin serum penderita DM-OB di Indonesia (Surabaya) berbeda dengan penderita DM-Berat Badan Normal?



## 2. TUJUAN PENELITIAN

Penelitian ini bertujuan mengamati pola insulin pada penderita DM-OB tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik. Hasil pengamatan ini dapat menentukan kepekaan jaringan terhadap insulin penderita DM-OB, sehingga dapat merupakan asup-an untuk pengelolaan penderita DM-OB, khususnya dalam usaha mencegah timbulnya penyulit akibat hiperinsulinemia.

## 3. HIPOTESA

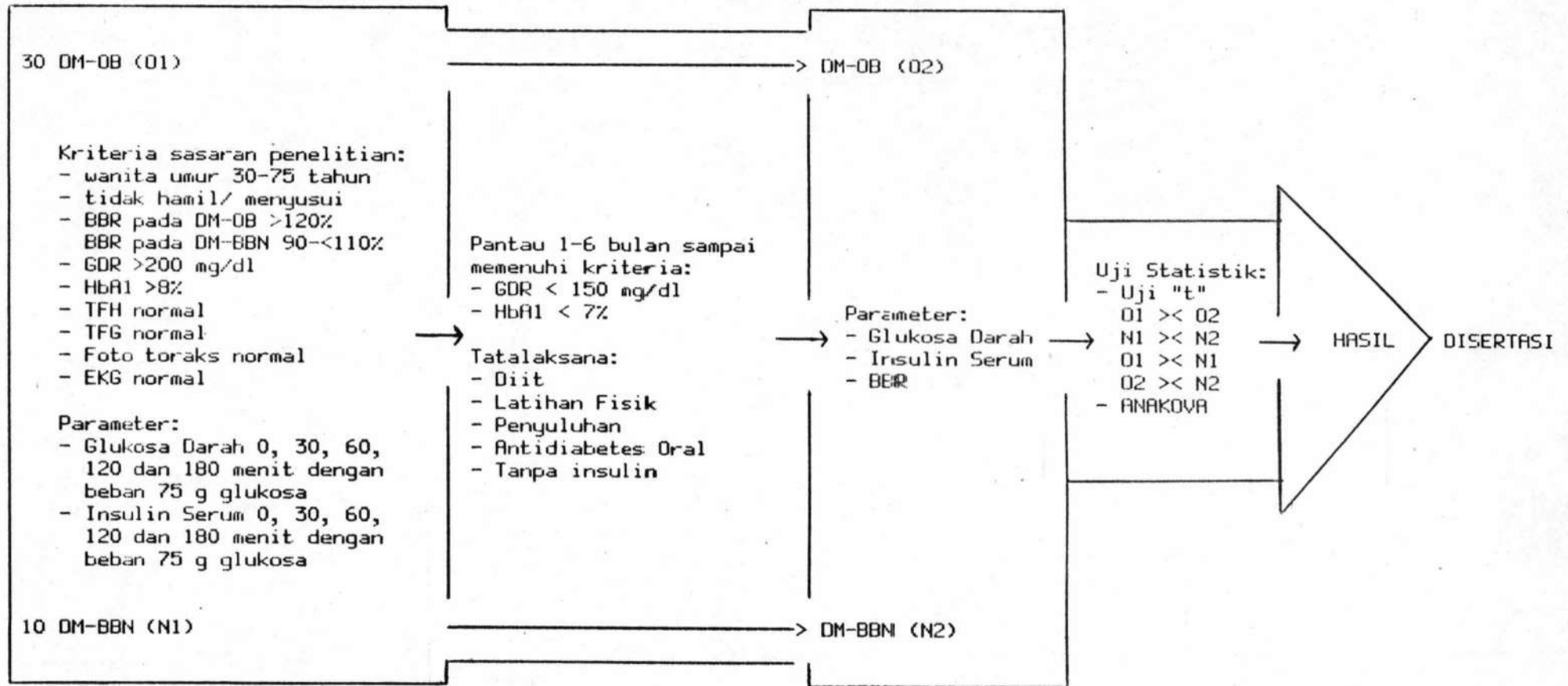
1. Pada penderita DM-OB tidak terdapat perubahan yang bermakna dari pola insulin serum tahap regulasi baik dibandingkan dengan tahap regulasi jelek.
2. Kadar glukosa darah tidak besar pengaruhnya terhadap pola insulin serum penderita DM-OB baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik.
3. Pola insulin serum pada penderita DM-OB berbeda dengan penderita DM-Berat Badan Normal.

## 4. DESAIN DAN PROTOKOL PENELITIAN

Desain dan protokol penelitian ini sesuai dengan yang tertera pada GAMBAR 4.

Sasaran penelitian adalah penderita DM-OB wanita dalam tahap regulasi jelek yang memenuhi kriteria yang telah ditentukan. Setelah 1-6 bulan masa pengobatan penderita dipantau sampai mencapai tahap regulasi baik (sesuai dengan kriteria yang berlaku). Penderita yang tidak dapat memenuhi kriteria yang ditentukan, dikeluarkan dari penelitian ini.

Dilakukan analisis statistik uji "t" an analisis kovarian.



BBR : berat badan relatif

GDR : glukosa darah rata-rata

$$GDR = \frac{GDP + 2jSM}{2}$$

GDP : glukosa darah puasa

2jSM: glukosa darah 2 jam setelah makan

TFH : tes faal hati

TFG : tes faal ginjal

EKG : elektro kardio grafi

BAGIAN III

PENELITIAN POLA INSULIN SERUM  
PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS - OBESITAS

## BAB 3

## BAHAN DAN CARA KERJA

## 3.1. SASARAN PENELITIAN

Penelitian dilakukan pada 30 wanita penderita DM-OB rawat jalan di Poliklinik Endokrin RSUD dr. Sutomo Surabaya, yang bersedia diteliti dan memenuhi kriteria berikut:

- berat badan relatif >120%
- tahap regulasi jelek (glukosa darah rata-rata >200 mg/dl)

$$GDR = \frac{GDP + GDSM}{2}$$

2

GDR = glukosa darah rata-rata

GDP = glukosa darah puasa

GDSM = glukosa darah 2 jam sesudah makan

- kadar HbA1c meningkat (> 8%)
- foto toraks dalam batas normal
- elektrokardiogram dalam batas normal
- tes faal hati (bilirubin direk/ indirek, SGOT, SGPT) dalam batas normal
- tes faal ginjal (BUN = blood urea nitrogen, kreatinin) dalam batas normal
- tanpa terapi insulin

Pada objek penelitian dilakukan penentuan :

- berat badan relatif (BBR)

$$\text{BBR} = \frac{\text{berat badan (kg)}}{\text{tinggi badan (cm)} - 100} \times 100\%$$

- tes toleransi glukosa oral (TTGO)
- insulin serum pada 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian beban glukosa

Objek penelitian dipantau selama 1 - 6 bulan setelah pemberian terapi berupa pembatasan kalori, latihan fisik dan antidiabetes oral, sampai mencapai tahap regulasi baik sesuai dengan kriteria berikut:

- glukosa darah rata-rata < 150 mg/dl
- kadar HbA1 < 7%

Kemudian dilakukan ulangan penentuan:

- berat badan relatif
- tes toleransi glukosa oral
- insulin serum

Sebagai pelengkap juga dilakukan penelitian serupa pada 10 penderita DM wanita dengan berat badan normal (BBN) = *normoweight* dengan BBR 90 - <110 %.

### 3.2. CARA PENGUMPULAN BAHAN PENELITIAN

Pengambilan bahan penelitian dilakukan di Laboratorium Patologi Klinik RSUD dr. Sutomo / FK Unair Surabaya, sesuai dengan persyaratan dan prosedur pelaksanaan TTGO.

Untuk penentuan TTGO sampel darah segera diperiksa menurut metoda GOD-Perid, sedangkan sampel darah untuk penentuan

insulin serum yang diperoleh bersamaan dengan sampel darah untuk TTGO disimpan dahulu pada  $-20^{\circ}\text{C}$  (dalam bentuk serum) sampai mencapai jumlah sampel yang cukup untuk dikerjakan sekaligus. Batas waktu penyimpanan serum untuk penentuan insulin yaitu 6 bulan pada suhu  $-20^{\circ}\text{C}$ .

### 3.3. PENENTUAN TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL (TTGO)

Untuk melihat status hiperglikemia pada semua penderita DM-OB dilakukan penentuan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO) pada tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik.

Demi keseragaman dalam penelitian ini diterapkan penentuan TTGO berdasarkan ketetapan Committee on Statistics of the American Diabetes Association, 1968.

#### 3.3.1. STANDARISASI TES TOLERANSI GLUKOSA ORAL

##### Persyaratan penderita

Selama tiga hari sebelum dilakukan TTGO penderita diharuskan makan karbohidrat sedikitnya 150 gram sehari. Aktifitas fisik selama menjalani TTGO harus cukup, karena itu hanya dilakukan pada penderita ambulator (tidak tirah baring).

Penderita bebas dari trauma ataupun penyakit lainnya (termasuk kelainan endokrin lain), serta tidak dalam keadaan hamil.

Pada hari tersebut sebelum dan selama penentuan TTGO penderita tidak diperkenankan minum obat-obatan terutama yang dapat mempengaruhi toleransi glukosa, misalnya antidiabetes oral (dihentikan selama 3 hari sebelum peme-

riksaan), kontrasepsi, kortikosteroid dan diuretika.

#### Prosedur pelaksanaan

Dilakukan pada pagi hari antara pukul 7-9, penderita dalam keadaan puasa 8-16 jam.

Setelah pengambilan darah diberikan larutan 75 gram glukosa dalam 1 gelas air dan diminum dalam waktu 5 menit.

Selama pelaksanaan TTGO penderita duduk santai, diperbolehkan berjalan, tidak diperkenankan melakukan kegiatan fisik yang berlebihan. Tidak diperkenankan merokok atau minum kopi dan sedapatnya dalam keadaan bebas dari ketegangan emosional.

Dalam penelitian ini sampel darah diambil sebelum pemberian glukosa dan 30, 60, 120, 180 menit setelah pemberian glukosa.

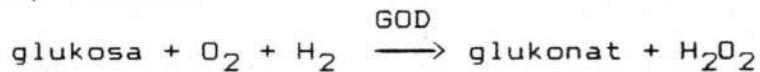
#### 3.3.2. PENENTUAN GLUKOSA DARAH

Untuk penentuan glukosa darah digunakan metoda enzimatik dengan reagensia GODPERID dari **Boehringer Mannheim** (nomor katalog 124028/ 124036).

#### PENENTUAN GLUKOSA METODA GOD-PERID

(BM nomor katalog 124028/124036)

Prinsip reaksi:



Materi sampel :

Dapat berupa darah, serum, plasma heparin /EDTA.

Dalam penelitian ini digunakan darah dan harus segera dilakukan deproteinisasi dengan menggunakan URAC (*uranyl acetate deproteinizing solution*).

Persiapan sampel :

0,1 ml darah ditambah dengan 100 ml URAC, kemudian dicampur, suspensi yang terjadi dipusingkan. Untuk penentuan glukosa digunakan supernatannya sebanyak 0,1 ml.

Reagensia terdiri dari:

larutan 1 : standar glukosa

larutan 2 : Buffer/ enzim/ khromogen yang terdiri dari  
buffer fosfat ph 7,0

POD: peroksidase

GOD: glukosa oksidase dehidrogenase

ABTS: *diammonium 2,2'-azino-bis-(3-ethylbenzothiozoline 6-sulfonate)*

Reagensia tambahan adalah larutan URAC (*uranyl acetate deproteinizing solution*).

Prosedur pemeriksaan :

	blanko	standar	sampel
akuades	0,1 ml	-	-
larutan 1	-	0,1 ml	-
supernatan	-	-	0,1 ml
larutan 2	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml

o o



Setelah dicampur, diinkubasi pada 20 - 25 C, hindari sinar matahari langsung. Setelah 25 - 50 menit, ditentukan absorbensi (A) standar dan sampel pada panjang gelombang 436 nm.

Penghitungan :

$$K = 100 \times \frac{A \text{ sampel}}{A \text{ standar}} \text{ ( mg/dl )}$$

K = Konsentrasi glukosa

A = Absorbensi

#### 3.4. PENENTUAN KADAR INSULIN SERUM

Berbagai tehnik penentuan hormon telah dikembangkan dan secara garis besar dapat dibagi menjadi dua cara yaitu penentuan hormon berdasarkan aktivitas biologiknya (*bioassay*) dan penentuan berdasar aktivitas kimiawi dengan menggunakan molekul yang berlabel enzim atau bahan radioaktif (*saturation analysis technique*) (Laycock dkk, 1983).

Cara *bioassay* mempunyai kelebihan dibanding cara *saturation analysis technique*, karena dengan cara ini dapat ditentukan aktivitas biologik yang sebenarnya dari suatu hormon. Namun, karena terdapat kelemahan antara lain kurang sensitif, reproduibilitasnya rendah dan memerlukan waktu yang lama; maka cara ini banyak digantikan cara *saturation analysis technique* yang terus berkembang.

Saat ini cara *radioimmunoassay* (RIA) masih merupakan metoda yang paling banyak dipakai dalam penentuan hormon (Laycock

dkk, 1983).

Penentuan hormon secara RIA mula-mula diperkenalkan oleh **Yalow** dan **Berson** pada tahun 1960 yang diawali dengan penentuan insulin, kemudian dikembangkan untuk penentuan hormon-hormon lainnya serta bahan biologik aktif lainnya seperti enzim dan obat-obatan (dikutip: **Starr** dkk, 1974).

#### 3.4.1. PENENTUAN INSULIN SERUM CARA RIA

Prinsip cara penentuan hormon cara RIA adalah berdasarkan sifat dari hormon (insulin) yang dapat berperan sebagai suatu antigen, sehingga dapat dibentuk suatu antibodi yang spesifik terhadap hormon tersebut.

Suatu hormon (insulin) yang telah distandarisasi dan dalam jumlah tertentu yang diberi label bahan radioaktif ( $I^{125}$ ) ditambahkan pada sejumlah tertentu antibodi yang spesifik terhadap hormon tersebut.

$I^{125}$  merupakan label radioisotop yang umum, sangat reaktif, dapat berikatan dengan berbagai macam molekul dan deteksinya mudah sehingga paling banyak dipakai. Spektrum energi yang berasal dari  $I^{125}$  tidak terlalu tinggi, sehingga tidak menimbulkan bahaya radiasi (**Edwards**, 1985).

Kemudian ke dalam campuran tersebut dimasukkan sampel atau hormon standard yang tidak berlabel, sehingga akan terjadi persaingan antara hormon yang berlabel dan yang tidak berlabel untuk mengikat antibodi. Reaksi ini reversibel dan setelah waktu tertentu reaksi tersebut berada dalam keseimbangan. Setelah dilakukan pemisahan antara insulin

bebas dengan insulin yang telah mengikat antibodi (dengan tehnik presipitasi), maka ditentukan radioaktivitas dari fraksi insulin berlabel yang telah mengikat antibodi. Kemudian dibuat kurva dari insulin standard pada kertas semilogaritma atau suatu program komputer (bila ada), untuk menentukan konsentrasi insulin dalam serum sampel.

Penentuan Insulin dengan Pharmacia Insulin RIA 100  
(Pharmacia Diagnostics, 1983)

Prinsip pemeriksaan:

Pharmacia Insulin RIA merupakan reagensia penentu kadar insulin serum secara "double antibody radio-immunoassay".

Insulin dalam serum sampel akan berkompetisi dengan insulin berlabel  $I^{125}$  (yang sudah tertentu jumlahnya) untuk berikatan dengan antibodi spesifik terhadap insulin. Pemisahan insulin bebas dengan insulin yang sudah mengikat antibodi dilakukan dengan penambahan antibodi kedua yang bersifat *immunoadsorbent* yang diikuti dengan proses pemusingan dan proses *decanting*. Radioaktivitas endapan yang melekat pada dasar tabung ditentukan jumlahnya dengan menggunakan *gammacounter*. Derajat radioaktivitas yang terdapat pada endapan tersebut akan berbanding terbalik dengan jumlah insulin yang terdapat dalam serum sampel.

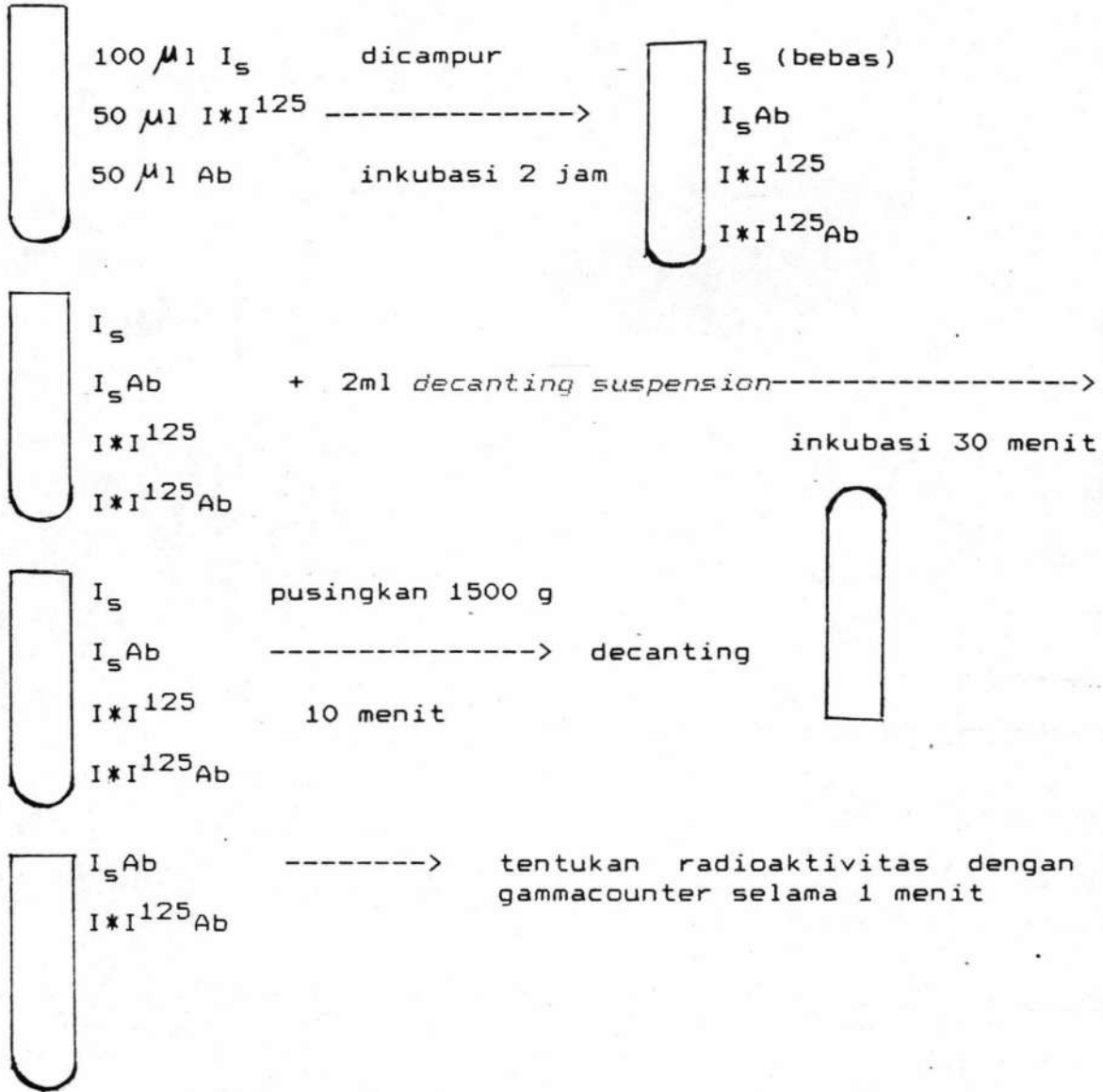
Reagensia terdiri dari:

1. Standard insulin (dari manusia) dengan konsentrasi 0; 3; 10; 30; 100 dan 240  $\mu$ U/ml.
2. Antibodi spesifik terhadap insulin (dari *guinea-pig*).
3. Insulin berlabel ( $I^*I^{125}$ ).
4. *Decanting suspension*: merupakan antibodi kedua (dari domba) yang bersifat *immunoabsorbent* (*sepharose anti guinea-pig IgG*).

Tahapan penentuan insulin serum:

1. memasukkan 100  $\mu$ l sampel serum atau standard insulin ke dalam tabung *polystyrene*
  2. menambahkan 50  $\mu$ l  $I^*I^{125}$  (berwarna biru)
  3. menambahkan 50  $\mu$ l antibodi spesifik terhadap insulin (berwarna kuning)
  4. menggoyangkan tabung untuk mencampur (warna menjadi hijau), kemudian diinkubasi selama dua jam pada suhu kamar
  5. menambahkan dua mililiter *decanting suspension*, kemudian diinkubasi selama 30 menit pada suhu kamar
  6. tabung dipusingkan selama 10 menit dengan kecepatan 1500 g, kemudian dibalik (*decanting*) dan dibiarkan selama 30 detik pada kertas serap
  7. menentukan radioaktivitas endapan dengan *gammacounter*
- Untuk setiap sampel serum maupun standard harus dilakukan sedikitnya dua kali penentuan (duplikat).

BAGAN PENENTUAN INSULIN SERUM



Keterangan:

- $I_s$  = insulin serum (sampel atau standard)
- $I_s$  Ab = kompleks insulin serum dengan antibodi
- $I*I^{125}$  = insulin berlabel  $I^{125}$
- $I*I^{125}Ab$  = kompleks insulin berlabel  $I^{125}$  dengan antibodi

Cara menghitung konsentrasi insulin dalam serum:

1. menentukan persentasi aktivitas ikatan (% activity bound)

$$\% \text{ activity bound} = \frac{B_s}{B_0} \times 100$$

$B_s$  = radioaktivitas sampel atau standard

$B_0$  = radioaktivitas standard nol

2. membuat kurva standard pada kertas semilogaritma
3. untuk menghitung konsentrasi insulin dalam serum diaplikasikan pada kurva standard
4. Dalam penelitian ini digunakan program komputer untuk penentuan kadar insulin. Dalam program tersebut berlaku ketentuan bahwa persentasi kesalahan maksimal (maximal % error = Max % E) < 10%. Bila Max % E > 10%, berarti pemeriksaan harus diulang.

Pada penelitian ini didapatkan nilai rata-rata dari

$$\text{Max \% E} = 2.85 + 2.39 \%$$

#### 3.4.2. KETERBATASAN PENENTUAN INSULIN CARA RIA

Walaupun secara umum metoda RIA telah banyak membantu penentuan konsentrasi hormon, namun masih terdapat keterbatasannya (Laycock dkk, 1983).

Keterbatasan metoda ini diantaranya adalah karena yang ditentukan adalah konsentrasinya, maka hasil yang diperoleh mungkin saja kurang sesuai dengan aktivitas biologik yang sebenarnya; kurang spesifiknya antibodi yang

digunakan memungkinkan terjadinya *cross reaction* (dengan proinsulin atau C-peptida); sempitnya batas waktu kadaluwarsa reagensia serta harganya yang cukup mahal. Adanya *cross reaction* dengan proinsulin dapatlah diabaikan, karena kadar proinsulin biasanya < 20% kadar insulin dan reaktivitas imunologiknya lebih rendah dari insulin (Thorell dkk, 1978). Sedangkan *cross reaction* dengan C-peptida sangat rendah yaitu < 0,18% (Pharmacia Diagnostics, 1983).

### 3.5. PENENTUAN RESPONS INSULIN

Untuk mengetahui kemampuan sekresi dari pankreas ditentukan pula respons insulin.

$$\text{Respons Insulin} = \frac{\text{Insulin 30 menit} - \text{Insulin 0 menit (mg/dl)}}{\text{Glukosa 30 menit} - \text{Glukosa 0 menit (\mu\text{U/ml})}}$$

Bila respons insulin > 0.500 tergolong *high responder*, sedangkan bila < 0.500 tergolong *low responder* (kadowaki dkk, 1983).

1983).

## BAB 4

## HASIL PENELITIAN, PENGOLAHAN DATA DAN ANALISA STATISTIK

## 4.1. HASIL PENELITIAN

## 4.1.1. PADA PENDERITA DM-OB

Hasil penelitian glukosa darah, insulin serum, berat badan relatif dan respons insulin pada penderita DM-OB secara rinci tertera pada LAMPIRAN 1.

Dari 30 orang wanita penderita DM-OB didapatkan hasil sebagai berikut :

UMUR : 33-73 tahun (mean= 53, SD= 8.37)

BERAT BADAN RELATIF :

Tahap regulasi jelek :  $133.2 \pm 11.1 \%$

Tahap regulasi baik:  $132.0 \pm 11.9 \%$

KADAR INSULIN BASAL :

Tahap regulasi jelek: 9-68  $\mu$ U/ml (mean= 23.5, SD= 13.28)

Tahap regulasi baik : 9-54  $\mu$ U/ml (mean= 22.5, SD= 10.62)

KADAR INSULIN PUNCAK (120 menit) :

Tahap regulasi jelek: 15-109  $\mu$ U/ml (mean= 47.3, SD= 24.36)

Tahap regulasi baik: 10-160  $\mu$ U/ml (mean= 53.7, SD= 27.45)



TABEL 1 : MEAN - SD GLUKOSA DAN INSULIN PADA DM-OB SEBELUM DAN SESUDAH PENGOBATAN

WAKTU PEMERIKSAAN (menit)		M E A N		S D	
		SEBELUM	SESUDAH	SEBELUM	SESUDAH
0	GLUK(mg/dl)	213.7	125.7	49.35	17.84
	INS ( $\mu$ U/ml)	23.5	22.5	13.28	10.62
30	GLUK(mg/dl)	279.7	180.4	50.7	23.25
	INS ( $\mu$ U/ml)	35.6	37.7	20.12	16.45
60	GLUK(mg/dl)	342.7	223.0	59.33	19.18
	INS ( $\mu$ U/ml)	44.2	49.4	22.93	23.59
120	GLUK(mg/dl)	349.8	216.8	69.82	30.14
	INS ( $\mu$ U/ml)	47.3	53.7	24.36	27.45
180	GLUK(mg/dl)	293.1	171.7	86.09	35.87
	INS ( $\mu$ U/ml)	39.9	40.9	23.08	23.94

#### 4.1.2.PADA PENDERITA DM-BBN

Hasil penelitian glukosa darah, insulin serum, berat badan relatif dan respons insulin pada penderita DM-BBN secara rinci tertera pada LAMPIRAN 2.

Dari 10 orang penderita DM-BBN didapatkan hasil sebagai berikut:

UMUR : 32 - 75 tahun (mean= 56.8, SD= 10.24)

BERAT BADAN RELATIF:

Tahap regulasi jelek:  $95.4 \pm 5.57 \%$

Tahap regulasi baik:  $95 \pm 5 \%$

## KADAR INSULIN BASAL:

Tahap regulasi jelek: 11-20  $\mu$ U/ml (mean= 14.2, SD= 2.97)

Tahap regulasi baik: 7-24  $\mu$ U/ml (mean= 13.4, SD= 4.86)

## KADAR INSULIN PUNCAK (60 menit):

Tahap regulasi jelek: 9-41  $\mu$ U/ml (mean= 26.6, SD= 10.86)

Tahap regulasi baik: 14-72  $\mu$ U/ml (mean= 30.4, SD= 21.06)

## KADAR INSULIN 120 menit:

Tahap regulasi jelek: 9-37  $\mu$ U/ml (mean= 25.3, SD= 10.86)

Tahap regulasi baik: 13-72  $\mu$ U/ml (mean= 27.2, SD= 19.19)

## CATATAN:

Pada penderita DM-BBN kadar insulin puncak dicapai 60 menit setelah pemberian glukosa, sedangkan pada DM-OB dicapai setelah 120 menit. Karena itu pada DM-BBN dicantumkan kadar insulin pada 60 dan 120 menit setelah pemberian glukosa.

TABEL 2 : MEAN - SD GLUKOSA DAN INSULIN PADA DM-BBN SEBELUM DAN SESUDAH PENGOBATAN

WAKTU PEMERIKSAAN (menit)		M E A N		S D	
		SEBELUM	SESUDAH	SEBELUM	SESUDAH
0	GLUK(mg/dl)	223.1	126.5	49.77	23.05
	INS ( $\mu$ U/ml)	14.2	13.4	2.97	4.86
30	GLUK(mg/dl)	279.6	172.5	38.82	30.79
	INS ( $\mu$ U/ml)	22.3	23.7	6.57	15.47
60	GLUK(mg/dl)	326.9	219.8	38.34	38.16
	INS ( $\mu$ U/ml)	26.6	30.4	12.04	21.06
120	GLUK(mg/dl)	300.9	188.1	42.61	40.46
	INS ( $\mu$ U/ml)	25.3	27.2	10.86	19.19
180	GLUK(mg/dl)	258.0	138.7	45.73	34.17
	INS ( $\mu$ U/ml)	22.5	17.1	10.20	5.15

#### 4.2. PENGOLAHAN DATA DAN ANALISA STATISTIK

Dari data yang diperoleh dilakukan uji statistik berikut:

- uji "t" (bebas dan pasangan)
- analisis kovarian (ANAKOVA)

##### 4.2.1. UJI "t" PASANGAN GLUKOSA DARAH ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-OB SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ( $\mu_1 > \mu_2$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari glukosa darah antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB (TABEL 3).

TABEL 3 : UJI "t" PASANGAN DARI GLUKOSA DARAH ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-OB SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA

WAKTU (menit)	MEAN DIFF	SD DIFF	T	P	KETERANGAN
0	190.2333	53.2746	19.5581	0.000	* ( $p < 0.05$ )
30	99.3000	50.9687	10.6710	$7.415 \times 10^{-12}$	* ( $p < 0.05$ )
60	119.6667	55.7867	11.7491	$7.650 \times 10^{-13}$	* ( $p < 0.05$ )
120	132.9667	64.5913	11.2753	$2.035 \times 10^{-12}$	* ( $p < 0.05$ )
180	121.4333	70.9350	9.3764	$1.393 \times 10^{-10}$	* ( $p < 0.05$ )

#### CATATAN:

Mean diff : mean of difference (beda rata-rata)

SD diff : Standard deviation of difference (simpang baku dari beda rata-rata)

\* Berbeda bermakna ( $p < 0.05$ )

#### Kesimpulan :

Analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang sangat bermakna ( $p < 0.05$ ) dari glukosa darah antara tahap

regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada DM-OB pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa.

#### 4.2.2. UJI "t" PASANGAN DARI GLUKOSA DARAH ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA PENDERITA DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ( $N_1 > N_2$ )

Analisis statistik digunakan untuk mengetahui perbedaan dari kadar glukosa darah antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN (TABEL 4).

TABEL 4 : UJI "t" PASANGAN DARI GLUKOSA DARAH ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA

WAKTU (menit)	MEAN DIFF	SD DIFF	T	P	KETERANGAN
0	96.600	49.773	6.137	0.000	* ( $p < 0.05$ )
30	107.100	40.545	8.353	0.000	* ( $p < 0.05$ )
60	107.100	52.828	6.411	0.000	* ( $p < 0.05$ )
120	112.800	38.473	9.272	0.000	* ( $p < 0.05$ )
180	119.300	50.877	7.415	0.000	* ( $p < 0.05$ )

#### CATATAN:

Mean diff: beda rata-rata

SD diff: Standard deviation of difference (simpang baku dari beda rata-rata)

\* Berbeda bermakna ( $p < 0.05$ )

#### Kesimpulan:

Analisis statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna dari glukosa darah antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada DM-BBN ( $p < 0.05$ ) pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa.

4.2.3. UJI "t" DARI GLUKOSA DARAH TAHAP REGULASI JELEK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERTAN GLUKOSA ( $O_1 \gg N_1$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan dari glukosa darah tahap regulasi jelek antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (TABEL 5).

TABEL 5 : UJI "t" GLUKOSA DARAH TAHAP REGULASI JELEK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ( $O_1 \gg N_1$ )

WAKTU (menit)	T	DF	P	
0	0.519	38	0.607	TB ( $p > 0.05$ )
30	0.004	38	0.997	TB ( $p > 0.05$ )
60	0.785	38	0.437	TB ( $p > 0.05$ )
120	2.080	38	0.437	TB ( $p > 0.05$ )
180	1.227	38	0.227	TB ( $p > 0.05$ )

CATATAN :

TB : tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ )

Kesimpulan:

Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar glukosa darah tahap regulasi jelek antar kelompok DM-OB dan DM-BBN pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa.

4.2.4. UJI "t" GLUKOSA DARAH TAHAP REGULASI BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ( $O_2 \gg N_2$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari glukosa darah tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (TABEL 6)

TABEL 6 : UJI "t" GLUKOSA DARAH TAHAP REGULASI BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ( $O_2 \gg N_2$ )

WAKTU (mnt)	T	DF	P
0	0.105	38	0.917 TB ( $p > 0.05$ )
30	0.978	38	0.334 TB ( $p > 0.05$ )
60	0.354	38	0.725 TB ( $p > 0.05$ )
120	2.396	38	0.725 TB ( $p > 0.05$ )
180	1.741	38	0.090 TB ( $p > 0.05$ )

CATATAN :

TB : tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ).

Kesimpulan:

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar glukosa darah tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa.

#### 4.2.5. UJI "t" PASANGAN DARI INSULIN SERUM ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-OB ( $O_1 >< O_2$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB (TABEL 7).

Hasil analisa statistik pada TABEL 7 menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB ( $p > 0.05$ ) pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa.

TABEL 7 : UJI "t" PASANGAN INSULIN ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-OB

WAKTU (menit)	MEAN DIFF	SD DIFF	SE DIFF	T	P	KETERANGAN
0	1.0333	12.6122	2.3027	0.4488	0.3285	TB ( $p > 0.05$ )
30	-2.100	17.3709	3.1715	-0.6622	0.2566	TB ( $p > 0.05$ )
60	-5.2667	25.5274	4.6607	-1.1300	0.1339	TB ( $p > 0.05$ )
120	-6.4333	32.1823	5.8757	-1.0949	0.1413	TB ( $p > 0.05$ )
180	-9.3333	30.6616	5.5980	-0.1667	0.4344	TB ( $p > 0.05$ )

CATATAN:

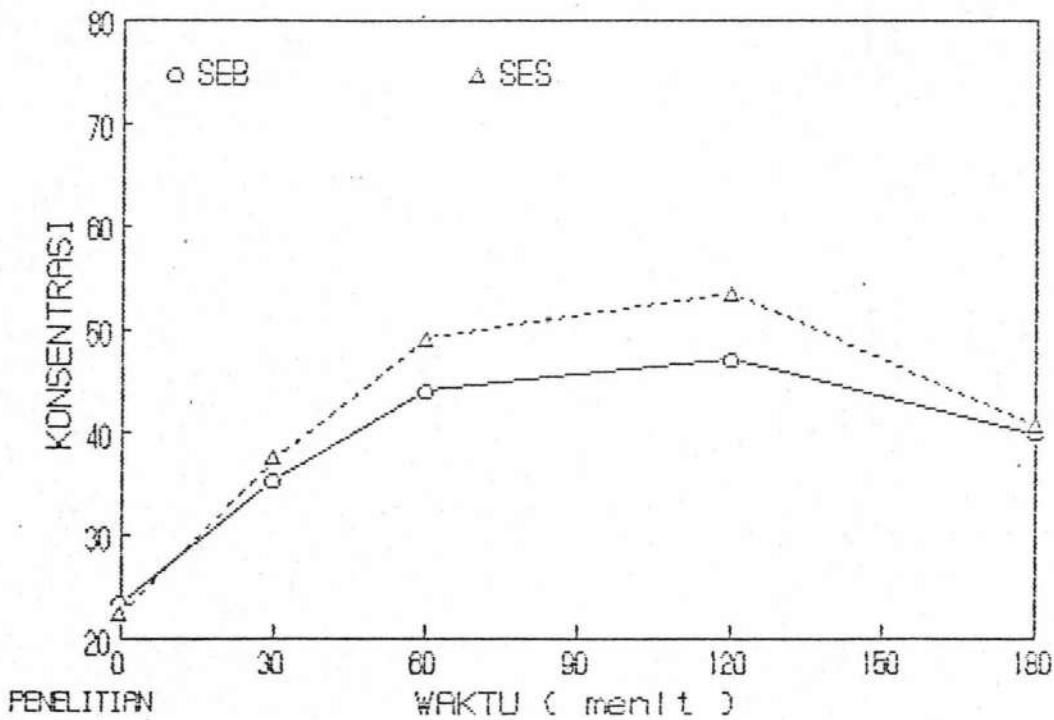
mean diff : mean of the difference (beda rata-rata)

SD diff : SD of the difference (simpang baku dari beda rata-rata)

SE diff : SE of the difference (galat baku dari beda rata-rata)

TB : tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ).

Untuk melihat perbedaan insulin serum tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik dapat dilihat pada GAMBAR 5.



GAMBAR 5 : HUBUNGAN KONSENTRASI INSULIN SERUM DAN WAKTU PADA DM-OB SEBELUM (SEB) DAN SESUDAH (SES) PENGOBATAN



4.2.6. ANALISIS KOVARIAN DARI INSULIN SERUM ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-OB DENGAN KOVARIAN KADAR GLUKOSA DARAH

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB dengan melihat pengaruh dari glukosa darah (TABEL 8).

TABEL 8 : ANAKOVA INSULIN SERUM ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-OB DENGAN KOVARIAN GLUKOSA DARAH

WAKTU (menit)	SUMBER	JML KWAD	MEAN KWAD	F-RATIO	P	KETERANGAN
0	KEL	225.364	225.364	1.581	0.214	TB
	GLUK	261.972	261.972	1.837	0.181	TB
30	KEL	161.581	161.581	0.483	0.490	TB
	GLUK	505.030	505.030	1.508	0.224	TB
60	KEL	52.427	52.427	0.101	0.751	TB
	GLUK	754.099	754.099	1.458	0.232	TB
120	KEL	333.152	333.152	0.486	0.488	TB
	GLUK	12.290	12.290	0.018	0.894	TB
180	KEL	15.929	15.928	0.028	0.867	TB
	GLUK	94.066	94.066	0.168	0.684	TB

CATATAN :

JML KWAD : jumlah kwadrat (sum of squares)

MEAN KWAD : mean kwadrat (mean of squares)

KEL : antar kelompok

GLUK : kovarian glukosa

## Kesimpulan:

Hasil analisis statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada 0, 30, 60, 120 dan 180 setelah pemberian glukosa pada penderita DM-DB ( $p > 0.05$ ); tampaknya kadar glukosa darah tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap insulin serum ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.7. UJI "t" PASANGAN DARI INSULIN SERUM ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA DM-BBN ( $N_1 > N_2$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN (TABEL 9).

TABEL 9 : UJI "t" PASANGAN INSULIN PADA DM-BBN SEBELUM DAN SESUDAH PENGOBATAN

WAKTU (menit)	MEAN DIFF	SD DIFF	T	P	KETERANGAN
0	0.800	3.553	0.712	0.494	TB ( $p > 0.05$ )
30	-1.400	12.886	0.344	0.739	TB ( $p > 0.05$ )
60	-3.800	18.949	0.634	0.542	TB ( $p > 0.05$ )
120	-1.900	18.077	0.332	0.747	TB ( $p > 0.05$ )
180	5.400	9.663	1.767	0.111	TB ( $p > 0.05$ )

## CATATAN:

Mean Diff : mean of difference (beda rata-rata)

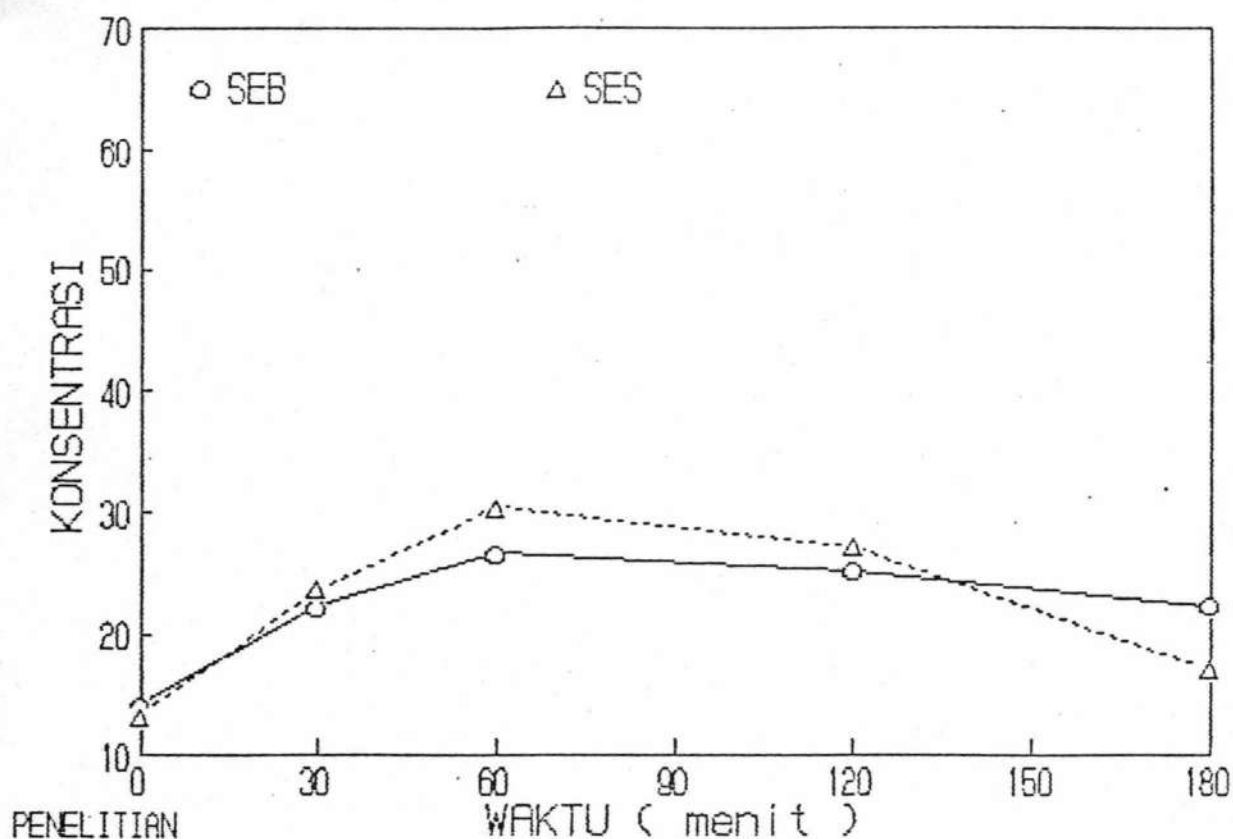
SD Diff : standard deviation of difference (simpang baku beda rata-rata)

TB : tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ).

## Kesimpulan:

Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna dari insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN ( $p > 0.05$ ) pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa.

Untuk melihat perbedaan insulin serum tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN dapat dilihat pada GAMBAR 6.



GAMBAR 6 : HUBUNGAN INSULIN SERUM DAN WAKTU PADA DM-BBN SEBELUM (SEB) DAN SESUDAH (SES) PENGOBATAN

#### 4.2.8. UJI "t" DARI INSULIN SERUM TAHAP REGULASI JELEK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN ( $O_1 > N_1$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk melihat perbedaan dari insulin serum tahap regulasi jelek antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (TABEL 10).

TABEL 10: UJI "t" INSULIN SERUM TAHAP REGULASI JELEK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN

WAKTU (menit)	T	DF	P	KETERANGAN
0	2.594	38	0.013	* (p < 0.05)
30	2.034	38	0.049	* (p < 0.05)
60	2.305	38	0.027	* (p < 0.05)
120	2.752	38	0.009	* (p < 0.05)
180	2.300	38	0.027	* (p < 0.05)

#### CATATAN:

Berbeda bermakna (p < 0.05)

#### Kesimpulan:

Hasil analisa statistik menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna dari insulin serum tahap regulasi jelek pada 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (p < 0.05).

#### 4.2.9. UJI "t" INSULIN TAHAP REGULASI BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ( $O_2 > N_2$ )

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari insulin tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (TABEL 11).

TABEL 11: UJI "t" INSULIN TAHAP REGULASI BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN

WAKTU (menit)	T	DF	P	KETERANGAN
0	2.177	38	0.036	* (p < 0.05)
30	2.358	38	0.024	* (p < 0.05)
60	2.265	38	0.029	* (p < 0.05)
120	2.827	38	0.007	* (p < 0.05)
180	3.090	38	0.004	* (p < 0.05)

CATATAN:

\* Berbeda bermakna (p < 0.05).

Kesimpulan:

Terdapat perbedaan bermakna dari insulin serum tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 setelah pemberian glukosa.

#### 4.2.9. ANALISIS KOVARIAN DARI INSULIN SERUM TAHAP REGULASI BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN DENGAN KOVARIAN INSULIN SERUM TAHAP REGULASI JELEK DAN KOVARIAN GLUKOSA DARAH TAHAP REGULASI BAIK

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari insulin serum tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN dengan melihat pengaruh dari

insulin tahap regulasi jelek maupun dari kadar glukosa darah tahap regulasi baik (TABEL 12).

TABEL 12 : ANAKOVA INSULIN SERUM SESUDAH PENGOBATAN ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN DENGAN KOVARIAN INSULIN SERUM - SEBELUM PENGOBATAN DAN GLUKOSA DARAH SESUDAH PENGOBATAN

WAKTU (menit)	SUMBER	JML KWAD	DF	MEAN KWAD	F RATIO	P
0	KEL	32.131	1	32.131	0.483	0.491
	IN SEB	549.601	1	549.601	8.269	0.007*
	GL SES	238.303	1	238.303	3.585	0.067
30	KEL	353.270	1	353.270	1.794	0.189
	IN SEB	2907.504	1	2907.504	14.769	0.000*
	GL SES	3.308	1	3.308	0.017	0.898
60	KEL	650.613	1	650.613	1.452	0.236
	IN SEB	3683.097	1	3683.097	8.217	0.007*
	GL SES	795.757	1	795.757	1.775	0.191
120	KEL	2189.504	1	2189.504	3.332	0.076
	IN SEB	1484.851	1	1484.851	2.260	0.141
	GL SES	13.156	1	13.156	0.020	0.888
180	KEL	2805.306	1	2805.306	6.140	0.018*
	IN SEB	405.364	1	405.364	0.887	0.353
	GL SES	6.934	1	6.934	0.015	0.903

CATATAN:

KEL : antar kelompok

IN SEB : insulin serum sebelum pengobatan

GL SES : glukosa darah sesudah pengobatan

\* : berbeda bermakna ( $p < 0.05$ )

**Kesimpulan:**

Kadar glukosa darah tahap regulasi baik tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna ( $p > 0.05$ ) terhadap kadar insulin tahap regulasi baik. Di samping itu penelitian ini menunjukkan bahwa kadar insulin serum tahap regulasi jelek berpengaruh bermakna ( $p < 0.05$ ) terhadap kadar insulin serum tahap regulasi baik pada saat 0, 30 dan 60 menit setelah pemberian glukosa.

Pada saat 180 menit setelah pemberian glukosa terdapat perbedaan bermakna ( $p < 0.05$ ) dari kadar insulin serum tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN.

Di samping itu penelitian ini menunjukkan bahwa pada saat 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa, kadar insulin serum tahap regulasi jelek tidak berpengaruh bermakna ( $p > 0.05$ ) terhadap insulin serum tahap regulasi baik.

#### 4.2.10. UJI "t" PASANGAN DARI BERAT BADAN RELATIF ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA PENDERITA DM-OB

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari berat badan relatif antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB.

Penghitungan statistik:

MEAN of difference = 1.200

SD of difference = 3.134

t = 2.097

DF = 29

p = 0.045

**Kesimpulan :**

Tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0.01$ ) dari berat badan relatif antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB.

Pada bab 4.1.1. tampak bahwa penurunan rata-rata berat badan relatif sebelum dan sesudah regulasi adalah sebesar 1.2%; suatu penurunan  $< 1\%$  rata-rata berat badan relatif sebelum regulasi yang secara klinis tidak bermakna.

#### 4.2.11. UJI "t" PASANGAN DARI BERAT BADAN RELATIF ANTARA TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA PENDERITA DM-BBN

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari berat badan relatif antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN.

**Penghitungan statistik:**

$$\text{MEAN of difference} = 0.400$$

$$\text{SD of difference} = 3.134$$

$$t = 0.404$$

$$\text{DF} = 9$$

$$p = 0.696$$

**Kesimpulan:**

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari berat badan relatif antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN ( $p > 0.01$ ).

Pada bab 4.1.2. tampak bahwa penurunan rata-rata berat badan relatif pada DM-BBN ini adalah sebesar 0.4%; suatu



penurunan < 1% rata-rata berat badan relatif sebelum regulasi yang secara klinis tidak bermakna.

#### 4.2.12. UJI "t" PASANGAN RESPONS INSULIN TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP BAIK PADA DM-OB

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui perbedaan dari respons insulin antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada DM-OB.

Penghitungan statistik:

MEAN of difference = - 0.099

SD of difference = 0.309

t = 1.761

DF = 29

p = 0.089

Kesimpulan:

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari respons insulin antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-OB ( $p > 0.05$ ).

#### 4.2.13. UJI "t" PASANGAN RESPONS INSULIN TAHAP REGULASI JELEK DAN TAHAP REGULASI BAIK PADA PENDERITA DM-BBN

Analisis statistik ini digunakan untuk mengetahui adanya perbedaan dari insulin response tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN.

Penghitungan statistik:

MEAN of difference = - 1.900

SD of difference = 18.077

t = 0.332

DF = 9

p = 0.747

Kesimpulan:

Tidak terdapat perbedaan bermakna dari insulin response antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada penderita DM-BBN ( $p > 0.05$ ).

## BAB 5

## DISKUSI

Dari waktu ke waktu tampaknya jumlah kasus Obesitas dan Diabetes Mellitus semakin meningkat; diduga modernisasi turut berperan dalam hal tersebut. Masalah yang masih dihadapi sampai saat ini adalah pengelolaan DM-OB yang belum memuaskan.

Menurut Felber (1979) dalam perjalanan hidupnya seorang penderita DM-OB dapat mengalami beberapa tahapan yang berkaitan dengan derajat intoleransi glukosa dan sekresi insulin. Pada awalnya seorang penderita obesitas belum mengalami gangguan toleransi glukosa tetapi sekresi insulin sudah sedikit meningkat, kemudian mulai timbul gangguan toleransi glukosa dan sekresi insulin yang meningkat, lalu menjadi Diabetes Mellitus yang manifest serta hiperinsulinemia. Keadaan ini akan diikuti dengan Diabetes Mellitus yang disertai penurunan sekresi insulin, dan akhirnya terjadi dekompensasi pankreas yang menyebabkan sekresi insulin sangat menurun disertai penurunan berat badan (seperti pada IDDM).

Penentuan profil insulin dan respons insulin merupakan sarana penentu parameter kemampuan sekresi insulin (Sluiter, 1975 dan Kadowaki, 1983).

Dengan mengetahui kemampuan sekresi insulin diharapkan dapat merupakan asupan untuk program pengelolaan penderita DM-OB.

## 5.1. KADAR GLUKOSA DARAH

Pada awal penelitian baik penderita DM-OB maupun DM-BBN status glukosa darahnya berada dalam tahap regulasi jelek, sedangkan pada akhir penelitian berada dalam tahap regulasi baik.

### 5.1.1. KADAR GLUKOSA DARAH PADA DM-OB

Pada tahap regulasi jelek kadar glukosa darah basal  $213.7 \pm 23.5$  mg/dl, dan puncak kadar glukosa  $349.8 \pm 47.3$  mg/dl dicapai pada 120 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 1).

Pada tahap regulasi baik kadar glukosa darah basal  $125.7 \pm 22.5$  mg/dl, dan puncak kadar glukosa  $223.0 \pm 49.4$  mg/dl dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 1).

Uji "t" pasangan dari glukosa darah antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik (TABEL 3) menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa ternyata sangat berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ).

### 5.1.2. KADAR GLUKOSA DARAH PADA DM-BBN

Pada tahap regulasi jelek kadar glukosa darah basal  $223.1 \pm 14.2$  mg/dl, dan puncak kadar glukosa  $326.9 \pm 26.6$  mg/dl dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 2).

Pada tahap regulasi baik kadar glukosa darah basal  $126.5 \pm 13.4$  mg/dl, dan puncak kadar glukosa  $219.8 \pm 30.4$  mg/dl dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 2).

Uji "t" pasangan dari glukosa darah antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik (TABEL 4) menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa ternyata sangat berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ).

#### 5.1.3. KADAR GLUKOSA DARAH PADA DM-OB DAN DM-BBN

Uji "t" dari glukosa darah tahap regulasi jelek antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (TABEL 5) menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa ternyata tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ).

Uji "t" dari glukosa darah tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN (TABEL 6) menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa ternyata tidak berbeda bermakna ( $p > 0.05$ ).

### 5.2. KADAR INSULIN SERUM

#### 5.2.1. KADAR INSULIN SERUM PADA DM-OB

Pada tahap regulasi jelek kadar insulin basal  $23.5 \pm 13.28$   $\mu$ U/ml, dan puncak kadar insulin  $47.3 \pm 24.36$   $\mu$ U/ml dicapai pada 120 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 1).

Reaven (1979) juga mendapatkan puncak insulin pada DM-OB pada saat 120 menit setelah pemberian glukosa.

Tampaknya hasil tersebut lebih rendah daripada hasil yang diperoleh Felber dkk (1982) yang mendapatkan kadar insulin basal  $40 \pm 3 \mu\text{U/ml}$  dan  $128 \pm 34 \mu\text{U/ml}$  pada saat 120 menit setelah pemberian glukosa.

Pada tahap regulasi baik kadar insulin basal  $22.5 \pm 10.62 \mu\text{U/ml}$ , dan puncak kadar insulin  $53.7 \pm 27.45 \mu\text{U/ml}$  dicapai pada 120 menit setelah pemberian glukosa.

Hasil tersebut tampaknya tidak jauh berbeda dengan kadar insulin basal yang diperoleh Felber dkk (1982)  $24 \pm 4 \mu\text{U/ml}$  dan Meistas dkk (1983)  $22.5 \pm 7.6 \mu\text{U/ml}$ , tetapi pada 120 menit setelah pemberian glukosa jauh lebih rendah (Felber dkk :  $151 \pm 44 \mu\text{U/ml}$ , Meistas dkk :  $107.5 \pm 65.0 \mu\text{U/ml}$ ).

Adanya beda kadar insulin antara hasil penelitian ini dan hasil yang diperoleh Felber dkk (1982) mungkin disebabkan karena terdapat perbedaan dalam tahapan yang berkaitan dengan derajat intoleransi dan sekresi insulin, atau karena adanya perbedaan ras (populasi).

Uji "t" pasangan dari insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna ( $p > 0.05$ ) pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 7).

Dengan demikian terbukti bahwa hipotesis pertama yang menyatakan bahwa pada DM-OB tidak terjadi perubahan yang bermakna dari pola insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik.

Keadaan tersebut nampaknya sesuai dengan hasil diperoleh Felber dkk (1982) dan Beck Nielsen dkk (1979), yang tidak mendapatkan perbedaan bermakna antara insulin tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik pada DM-OB.

Menurut Beck Nielsen dkk (1979) hal tersebut membuktikan bahwa perbaikan status glikemia yang terjadi pada DM-OB bukan disebabkan karena perbaikan sekresi insulin, melainkan karena membaiknya kepekaan insulin dan pengikatan insulin seluler.

Dari analisis kovarian insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik dengan kovarian glukosa darah, ternyata tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0.05$ ) dan glukosa darah nampaknya juga tidak memberi pengaruh yang bermakna pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 8). Hasil tersebut nampaknya sesuai dengan uji "t" pada TABEL 7.

Dengan demikian terbukti pula hipotesis ke dua yang menyatakan bahwa kadar glukosa darah pada DM-OB baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik tidak besar pengaruhnya terhadap pola insulin serum.

#### 5.2.2. KADAR INSULIN SERUM PADA DM-BBN

Pada tahap regulasi jelek kadar insulin basal  $14.2 \pm 2.97$   $\mu\text{U/ml}$ , dan puncak kadar insulin  $26.6 \pm 12.04$   $\mu\text{U/ml}$  dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa; kadar insulin pada 120 menit setelah pemberian glukosa  $25.3 \pm 10.86$   $\mu\text{U/ml}$  (TABEL 2).

Pada tahap regulasi baik kadar insulin basal  $13.4 \pm 4.86$   $\mu\text{U/ml}$ , dan puncak kadar insulin  $30.4 \pm 21.06$   $\mu\text{U/ml}$  dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa; kadar insulin pada 120 menit setelah pemberian glukosa  $27.2 \pm 19.19$   $\mu\text{U/ml}$  (TABEL 2).

Puncak kadar insulin yang dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa tampaknya sesuai dengan hasil yang diperoleh Reaven (1979) yang mendapatkan puncak kadar insulin pada individu dengan berat badan normal juga pada saat 60 menit setelah pemberian glukosa.

Uji "t" pasangan dari insulin serum antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik, menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0.05$ ) pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 9).

### 5.2.3. KADAR INSULIN SERUM PADA DM-OB DAN DM-BBN

Dari TABEL 1 dan 2 dapat ditunjukkan bahwa terdapat perbedaan pola sekresi insulin antara DM-OB dan DM-BBN, karena puncak kadar insulin pada DM-OB tahap regulasi jelek dan regulasi baik terjadi pada saat 120 menit setelah pemberian glukosa, sedangkan pada DM-BBN terdapat pada saat 60 menit setelah pemberian glukosa.

Uji "t" dari insulin serum tahap regulasi jelek antar kelompok DM-OB dan DM-BBN, menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa ternyata berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ) (TABEL 10).



Uji "t" dari insulin tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN, menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa ternyata berbeda bermakna ( $p < 0.05$ ) (TABEL 11).

Analisis kovarian dari insulin serum tahap regulasi baik antar kelompok DM-OB dan DM-BBN dengan kovarian insulin serum tahap regulasi jelek dan glukosa darah tahap regulasi baik (TABEL 12), menunjukkan bahwa pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa kadar glukosa darah tahap regulasi baik tidak berpengaruh bermakna terhadap kadar insulin serum tahap regulasi baik.

Pada saat 0, 30 dan 60 menit setelah pemberian glukosa tampak bahwa kadar insulin serum tahap regulasi jelek berpengaruh bermakna terhadap kadar insulin serum tahap regulasi baik.

Pada saat 180 menit setelah pemberian glukosa tampak bahwa kadar insulin serum tahap regulasi baik pada DM-OB berbeda bermakna dengan DM-BBN.

Dari TABEL 10, 11 dan 12 dapat disimpulkan bahwa baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik terdapat perbedaan yang bermakna dari kadar insulin serum antara DM-OB dan DM-BBN.

Dengan demikian terbukti bahwa hipotesis ke tiga yang menyatakan bahwa pola insulin serum penderita DM-OB berbeda dengan penderita DM-BBN.

### 5.3. BERAT BADAN RELATIF

Penentuan berat badan relatif (BBR) digunakan sebagai parameter untuk mengetahui adanya perubahan berat badan pada tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik.

#### 5.3.1. BERAT BADAN RELATIF PADA DM-OB

Uji "t" pasangan dari berat badan relatif pada DM-OB menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0.01$ ) antara tahap regulasi jelek dan tahap regulasi baik.

Dapat disimpulkan bahwa perubahan status glukosa darah pada DM-OB tampaknya tidak diikuti dengan perubahan yang bermakna dari berat badan. Hal ini tampaknya sesuai dengan hasil penelitian Beck - Nielsen dkk (1979) yang tidak mendapatkan perbedaan berat badan yang bermakna ( $p > 0.01$ ) pada DM-OB antara tahap regulasi jelek dan regulasi baik.

#### 5.3.2. BERAT BADAN RELATIF PADA DM-BBN

Uji "t" pasangan dari berat badan relatif pada DM-BBN menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ( $p > 0.01$ ) antara tahap regulasi jelek dan regulasi baik.

Dapat disimpulkan bahwa perubahan status glukosa darah pada DM-BBN tampaknya tidak diikuti perubahan yang bermakna dari berat badan.

#### 5.4. RESPONS INSULIN

Penentuan respons insulin dapat digunakan sebagai parameter dari respons sekresi insulin oleh pankreas setelah rangsangan glukosa.

##### 5.4.1. RESPONS INSULIN PADA DM-OB

Pada tahap regulasi jelek 3 orang (10%) menunjukkan respons insulin baik (*high responder*), dan 27 (90%) orang respons insulin jelek (*low responder*).

Pada tahap regulasi baik 5 orang (16.67%) menunjukkan respons insulin baik dan 25 orang (83.33%) respons insulin jelek.

Dapat disimpulkan bahwa tampaknya sebagian besar penderita DM-OB tergolong pada *low responder*. Keadaan ini sesuai dengan hasil yang diperoleh Kadowaki dkk (1983) di Jepang.

##### 5.4.2. RESPONS INSULIN PADA DM-BBN

Pada tahap regulasi jelek 1 orang (10%) menunjukkan respons insulin baik dan 9 orang (90%) respons insulin jelek.

Pada tahap regulasi baik 3 orang (30%) menunjukkan respons insulin baik dan 7 orang (70%) respons insulin jelek.

Dapat disimpulkan bahwa sebagian besar dari penderita DM-BBN pada tahap regulasi jelek maupun tahap regulasi baik tergolong *low responder*.