

DITERBITKAN UNTUK UJIAN DISERTASI
TAHAP DUA

**PROFIL INSULIN SERUM
PENDERITA DIABETES MELLITUS-OBESITAS
PADA TAHAP REGULASI JELEK DAN BAIK**

kk
Dik F 48/02
Soe
P



MILIK
PERPUSTAKAAN
UNIVERSITAS AIRLANGGA
SURABAYA

SIDARTI SOEHITA SFHS

UNIVERSITAS AIRLANGGA

1990

**PROFIL INSULIN SERUM
PENDERITA DIABETES MELLITUS - OBESITAS
PADA TAHAP REGULASI JELEK DAN BAIK**

DISERTASI

untuk memperoleh gelar Doktor
dalam Ilmu Kedokteran pada
Universitas Airlangga
di bawah pimpinan Rektor Universitas Airlangga

Profesor dr. H.R. SOEDARSO DOJONEGORO

untuk dipertahankan di hadapan
Rapat Terbuka Senat Fakultas Pasca Sarjana
Universitas Airlangga
Sabtu, 20 Januari 1990

oleh

Sidarti Soehita Satjadibrata Soedewo
lahir di Jakarta, 22 Februari 1951

Promotor : Profesor Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro

Ko-Promotor : Profesor Dr. dr. Marsetio Donosepoetro

Profesor Dr. dr. F.X. Budhianto Suhadi

Ujian Disertasi Tahap Satu tanggal 21 Desember 1989

PANITIA PENGUJI DISERTASI

Ketua : Profesor dr. Rachmat Santoso
Anggota : Profesor Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro
Profesor Dr. dr. Marsetio Donosepoetro
Profesor Dr. dr. F.X. Budhianto Suhadi
Profesor dr. M.W. Haznam
Profesor dr. Sri Utari Purnomo
Dr. dr. Hernomo O. Koesoemobroto

Ditetapkan dengan
SURAT KEPUTUSAN
REKTOR UNIVERSITAS AIRLANGGA
No. 047/PT03.H/I/90

v

UCAPAN TERIMA KASIH

Perkenanlah saya mengawali rasa terima kasih dengan ucapan syukur ke hadirat Allah swt. atas segala rahmat Nya, karena hanya dengan perkenan Nya saya dapat menyelesaikan disertasi ini.

Pada kesempatan yang berbahagia ini sepantasnyalah saya ucapkan terima kasih dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada **Profesor Dr. dr. Marsetio Donosepoetro**, mantan Rektor Universitas Airlangga dan Kepala Laboratorium Patologi Klinik FK Unair serta sebagai Ko-Promotor saya, atas segala kesempatan, dorongan, kemudahan dan bimbingan yang beliau berikan. Semula beliau berkenan menjadi Promotor saya, namun karena beliau mendapat tugas sebagai Duta Besar Republik Indonesia untuk UNESCO di Paris, maka beliau tidak dapat melanjutkannya sebagai Promotor. Saya amat bersyukur bahwa di antara waktu sibuknya, beliau masih dapat meluangkan waktu untuk memberikan saran serta pandangan yang bersifat filosofis - logik.

Beliaulah yang pertama kali memperkenalkan bidang ilmu Patologi Klinik kepada saya, kemudian menerima saya sebagai asisten serta mengusulkan kesempatan untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor di Universitas Airlangga.

Ungkapan rasa terima kasih kiranya patut saya sampaikan pula kepada **Ibu Marsetio Donosepoetro** atas budi baik beliau membantu kelancaran penyelesaian disertasi ini.

Penghargaan yang setinggi-tingginya saya tujukan pula kepada **Profesor Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro** atas kesediaan beliau menggantikan **Profesor Dr dr Marsetio Donosepoetro** untuk menjadi Promotor saya. Beliaulah yang senantiasa mendorong dan membimbing saya dalam menyelesaikan disertasi ini serta memberikan banyak kesempatan untuk mendalami bidang endokrinologi, khususnya diabetes mellitus. Beliau pula yang mengizinkan saya bekerja dan melakukan penelitian di Poliklinik Endokrinologi RSUD dr Sutomo.

Kepada **Profesor Dr. dr. FX. Budhianto Suhadi** sebagai Kepala Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga / RSUD dr Sutomo dan Ko-Promotor, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kesempatan, bimbingan dan kemudahan yang beliau berikan. Beliaulah yang mengusulkan saya untuk mendalami bidang endokrinologi.

Rasa terima kasih yang sebesar-besarnya saya tujukan pula kepada:

- Pemerintah Republik Indonesia c.q. Menteri Pendidikan dan Kebudayaan melalui Tim Managemen Program Doktor (TMPD) Universitas Airlangga yang telah menyediakan dana penelitian serta berbagai kemudahan
- Rektor Universitas Airlangga, **Profesor dr. H. R. Soedarso Djojonegoro** atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor di Universitas Airlangga

- Mantan Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga dr. **H.S.M.Soeatmadji** serta Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Profesor dr. I Gusti Njoman Gde Ranuh atas perkenan beliau untuk mengikuti Program Pendidikan Doktor
- Mantan Dekan Fakultas Pasca Sarjana Universitas Airlangga Profesor drg. **R. Hartono**, Dekan Fakultas Pasca Sarjana Universitas Airlangga Profesor **Dr. Sutarjadi, Apt.**, para Pembantu Dekan, para Staf Pengajar serta seluruh staf Fakultas Pasca Sarjana Universitas Airlangga atas segala bimbingan dan bantuan yang saya terima selama mengikuti pendidikan
- Direktur RSUD dr Sutomo dr. **Karijadi Wirjoatmodjo** atas perkenan untuk melaksanakan penelitian di RSUD dr Sutomo serta segala kemudahan yang membantu kelancaran penelitian ini
- Para sejawat di Laboratorium Patologi Klinik FK UNAIR/ RSUD dr Sutomo, terutama dr **S.P.Edijanto**, dr **Hasan Assegaff**, dr **Siswanto Darmadi**, Dra **Soehartini Basuki** dan dr **R. Imam Santoso** atas segala bantuan dalam penyelesaian disertasi saya, serta dr **Wijanda H Sylvaranto** dan dr **F.M. Judajana** atas kesediaannya mendampingi saya dalam upacara ini
- Mantan Kepala Laboratorium Penyakit Dalam FK UNAIR/ RSUD dr Sutomo, almarhum Profesor dr. **Mohamad Saleh** dan Kepala Laboratorium Penyakit Dalam FK UNAIR/ RSUD dr Sutomo Profesor **Dr. dr. H. Askandar Tjokroprawiro** serta para sejawat di Laboratorium Penyakit Dalam terutama yang bertugas di Seksi Endokrinologi khususnya dr. **Hendromartono** dan dr. **Ari Sutjahjo** , atas segala bantuan dan kemudahan yang diberikan kepada saya

- dr Muhamad Cholil Munif di bagian komputer FK UNAIR, atas segala bimbingan dan bantuan dalam bidang statistik.

Demikian pula kepada Profesor Dr A.H. Klokke, Profesor Dr H. Doorenbos dan Dra A.K. van Zanten dari Akademisch Ziekenhuis Groningen serta Profesor dr Basoeki Wirjowidjojo sebagai Ketua Grostimedi Surabaya atas kesempatan yang diberikan untuk mendalami bidang Endokrinologi di Groningen.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya tujukan pula kepada:

- para karyawan di Laboratorium Patologi Klinik FK UNAIR/ RSUD dr Sutomo terutama Saudara Kusnindar, Suti Hariyani dan Hayu Insiyah atas segala bantuan serta kerjasama Saudara
- para analis di Laboratorium Makmal Endokrinologi RSUD dr Sutomo khususnya Saudari Juwariah Mery Christanti atas bantuan dalam penentuan insulin secara radio immuno assay
- para petugas medis di Poliklinik Endokrinologi RSUD dr Sutomo terutama Ibu Suyati, Ibu Saidah, Ibu Surtiati, Ibu Sriani, Bapak Sukemi dan Bapak Ganiman atas segala bantuan, khususnya dalam menyiapkan penderita yang akan diteliti
- Perwakilan PT Rajawali Nusindo di Surabaya atas segala bantuan yang diberikan demi kelangsungan disertasi ini
- U.D. Paramita khususnya dr Mustapha Widjaja dan Bapak Agil atas segala bantuan terutama dalam penyediaan reagensia
- Segenap Anggota Panitia Pelaksana Upacara Promosi Doktor yang telah menyumbangkan tenaga demi terlaksananya upacara ini

x

Tak lupa kepada para penderita Diabetes Mellitus yang telah bersedia untuk diteliti, saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas kerjasamanya.

Perkenankanlah saya menundukkan kepala sebagai rasa hormat dan terima kasih yang tak terhingga kepada almarhum Ayah dan Ibu tercinta atas segala bimbingan, suri tauladan serta kasih sayang dalam menyiapkan putra-putri beliau. Segalanya yang dapat saya raih adalah berkat bekal yang diberikan Ayah dan Ibu. Amatlah mengharukan bagi saya, bahwa Ayah dan Ibu tidak dapat menyaksikan saat yang berbahagia ini.

Pula kepada Ibu dan almarhum Ayah mertua saya ucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas dorongan serta budi baik beliau.

Kepada adik-adikku Soeriananda Satjadibrata dan Soeriandi Satjadibrata saya ucapkan banyak terima kasih atas bantuan kalian terutama dalam masalah tehnik penggunaan komputer.

Akhirnya kepada suami dan anakku tercinta terimalah ucapan terima kasih yang tak terhingga atas segala pengertian dan pengbrbanan kalian, sehingga disertasi ini dapat terlaksana. Khusus untuk anakku tercinta saya berpesan, agar kau senantiasa berbuat lebih baik daripada orangtuamu.

DAFTAR ISI

	HALAMAN
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
PENDAHULUAN	1
BAGIAN I TINJAUAN KEPUSTAKAAN : Diabetes Mellitus - .Obesitas (DM-OB), Insulin dan Resistensi Insulin pada DM-OB	8
Bab 1 DIABETES MELLITUS - OBESITAS	9
1.1. Epidemiologi Diabetes Mellitus-Obesitas	10
1.2. Etiologi dan Hubungan Diabetes Mellitus - Obesitas	13
1.3. Penyulit Diabetes Mellitus-Obesitas	22
1.4. Pengelolaan Penderita Diabetes Mellitus - Obesitas	23
Bab 2 INSULIN DAN RESISTENSI INSULIN	26
2.1. Biosintesis Insulin	26
2.2. Sekresi Insulin	27
2.3. Reseptor Insulin	29
2.4. Hubungan antara Resistensi Insulin dan Mellitus-Obesitas	33
BAGIAN II PERMASALAHAN, TUJUAN PENELITIAN, HIPOTESIS, DESAIN DAN PROTOKOL PENELITIAN	37
1. PERMASALAHAN	38
1.1. Latar Belakang	38
1.2. Rumusan Masalah	40

2. TUJUAN PENELITIAN	41
3. HIPOTESA	41
4. DESAIN DAN PROTOKOL PENELITIAN	41
BAGIAN III PENELITIAN POLA INSULIN SERUM PADA PENDERITA DIABETES MELLITUS - OBESITAS	43
Bab 3 BAHAN DAN CARA KERJA	44
3.1. Sasaran Penelitian	44
3.2. Cara Pengumpulan Bahan Penelitian	45
3.3. Penentuan Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO)	46
3.3.1. Standarisasi Penentuan TTGO	46
3.3.2. Penentuan Glukosa Darah	47
3.4. Penentuan Kadar Insulin Serum	49
3.4.1. Penentuan Insulin Serum Cara RIA	50
3.4.2. Keterbatasan Penentuan Insulin Cara RIA	54
3.5. Penentuan Respons Insulin	55
Bab 4 HASIL PENELITIAN, PENGOLAHAN DATA DAN ANALISA STATISTIK	56
Penelitian Profil Insulin Serum Pada 30 Orang Wanita Penderita Diabetes Mellitus-Obesitas	
4.1. Hasil Penelitian	56
4.2. Pengolahan Data dan Analisa Statistik	59
Bab 5 DISKUSI	75
RINGKASAN DAN KESIMPULAN	84

SUMMARY AND CONCLUSIONS	88
DAFTAR PUSTAKA	94
CURRICULUM VITAE	104
DAFTAR TABEL	
1. MEAN DAN SD DARI GLUKOSA DARAH SERTA INSULIN SERUM SETELAH PEMBERIAN BEBAN GLUKOSA ORAL PADA DM-OB TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK	57
2. MEAN DAN SD DARI GLUKOSA DARAH SERTA INSULIN SERUM SETELAH PEMBERIAN BEBAN GLUKOSA ORAL PADA DM-BBN TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK	58
3. UJI "t" PASANGAN DARI GLUKOSA DARAH ANTARA TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK PADA DM-OB SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ORAL	59
4. UJI "t" PASANGAN DARI GLUKOSA DARAH ANTARA TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK PADA DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ORAL	60
5. UJI "t" GLUKOSA DARAH TAHAP RAWAT JELEK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ORAL	61
6. UJI "t" GLUKOSA DARAH TAHAP RAWAT BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN SETELAH PEMBERIAN GLUKOSA ORAL	62
7. UJI "t" PASANGAN DARI INSULIN SERUM ANTARA TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK PADA DM-OB	63

8. ANAKOVA DARI INSULIN SERUM ANTARA TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK PADA DM-OB DENGAN KOVARIAN GLUKOSA DARAH	65
9. UJI "t" PASANGAN DARI INSULIN SERUM ANTARA TAHAP RAWAT JELEK DAN RAWAT BAIK PADA DM-BBN	66
10. UJI "t" DARI INSULIN SERUM TAHAP RAWAT JELEK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN	68
11. UJI "t" DARI INSULIN SERUM TAHAP RAWAT BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN	69
12. ANAKOVA DARI INSULIN SERUM TAHAP RAWAT BAIK ANTAR KELOMPOK DM-OB DAN DM-BBN DENGAN KOVARIAN INSULIN SERUM TAHAP RAWAT JELEK DAN GLUKOSA DARAH TAHAP RAWAT BAIK	70

DAFTAR LAMPIRAN

1. KADAR GLUKOSA DAN INSULIN SERUM PADA PENDERITA DM-OB SETELAH PEMBERIAN BEBAN GLUKOSA ORAL	92
2. KADAR GLUKOSA DAN INSULIN SERUM PADA PENDERITA DM-BBN SETELAH PEMBERIAN BEBAN GLUKOSA ORAL	93

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.

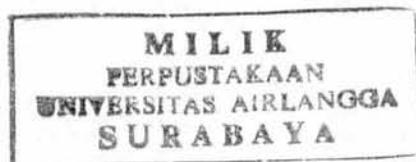
Pettitt dkk (dikutip: Zimmet dkk, 1985) menduga bahwa faktor lingkungan prenatal pada janin dari ibu yang menderita DM dapat menyebabkan timbulnya obesitas tidak saja pada masa kanak-kanak, bahkan sedikitnya sampai usia 19 tahun. Diduga bahwa obesitas pada anak dari ibu yang menderita DM terutama dipengaruhi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

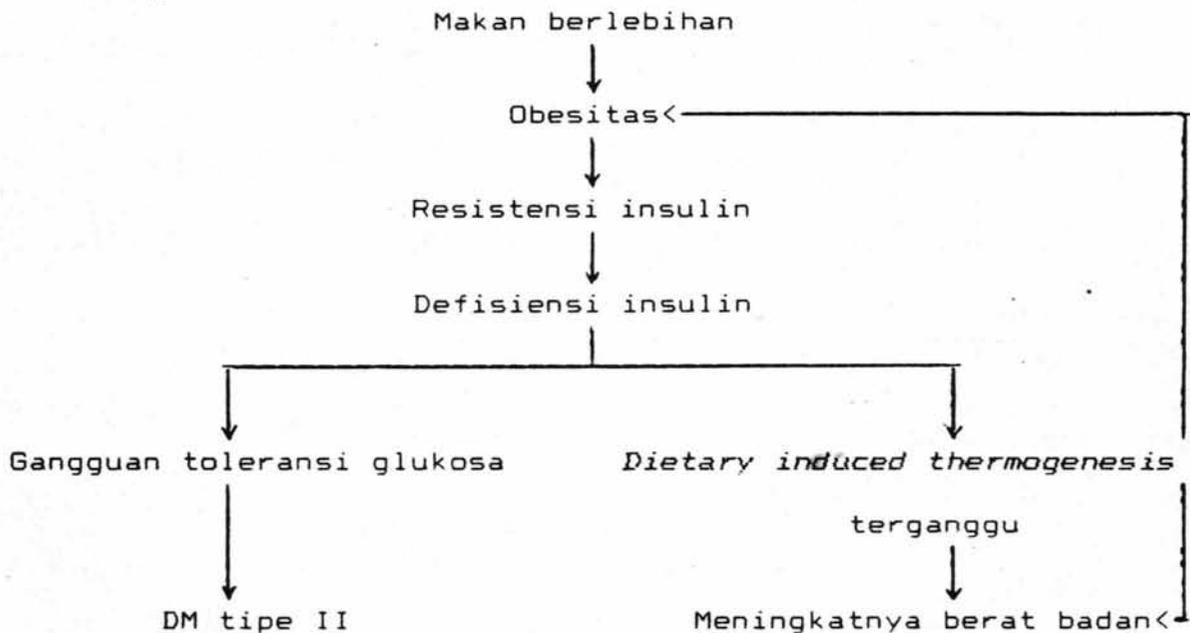
Obesitas merupakan keadaan di mana terdapat kelebihan energi yang masuk (berasal dari makanan) dibanding jumlah energi yang digunakan dalam jangka waktu yang cukup lama, sehingga terjadi kelebihan cadangan energi yang disimpan dalam jaringan lemak.

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

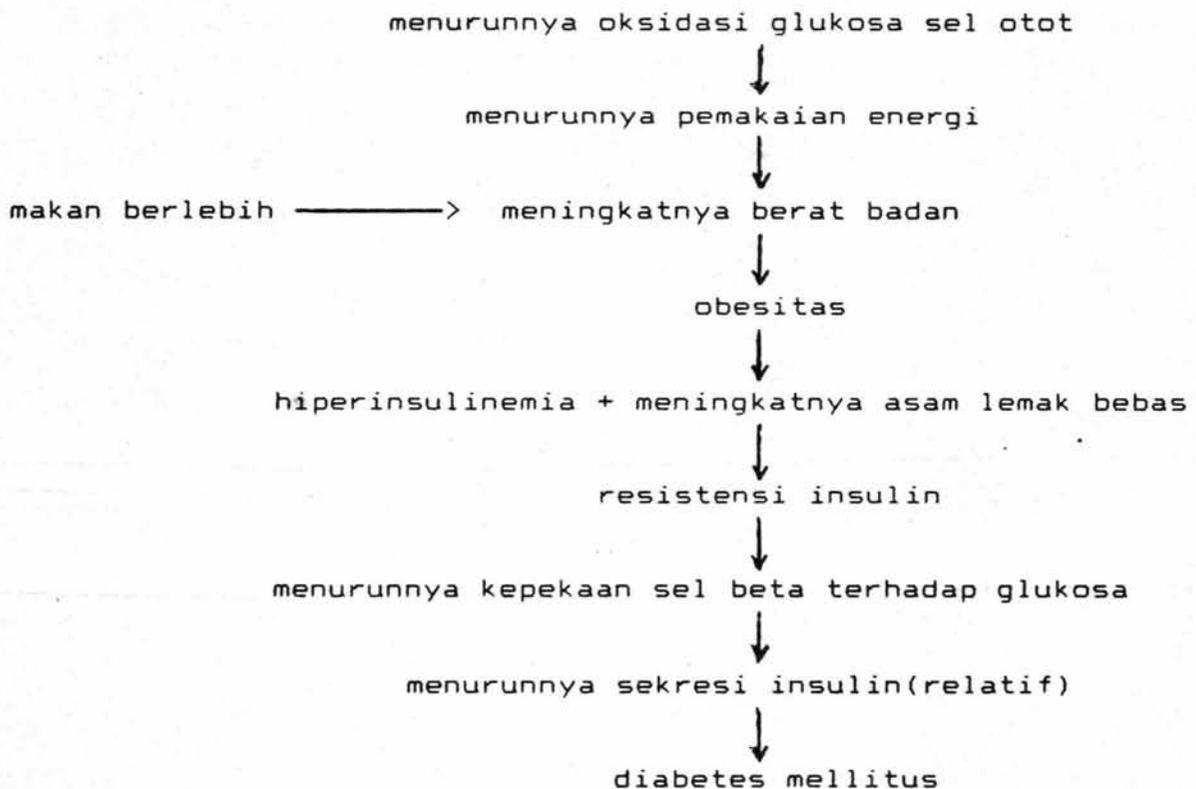
ditimbulkan makanan, maupun *dietary induced thermogenesis*. *Dietary induced thermogenesis* adalah suatu mekanisme tubuh untuk membatasi peningkatan berat badan pada saat terjadinya kelebihan kalori yang berasal dari makanan. Pada obesitas terjadi kegagalan untuk memenuhi kebutuhan insulin yang adekuat, 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.

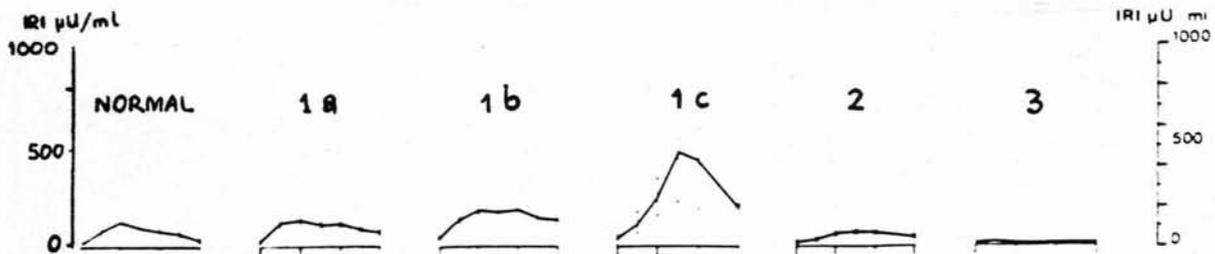
2. DM-OB disertai penurunan insulinemia

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).

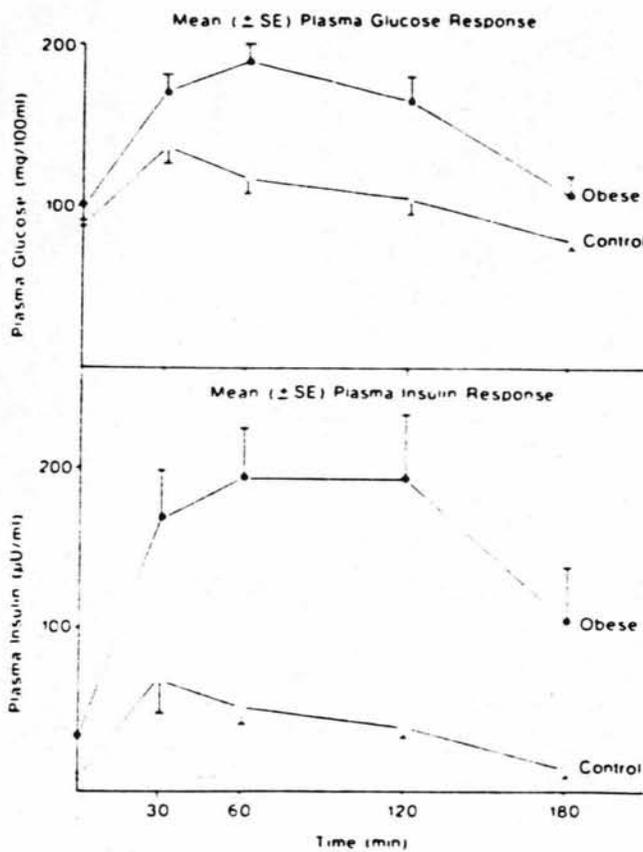
Kadar glukosa darah sangat meningkat.



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 hipertrigliseridemia 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 ng/ml atau 69 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

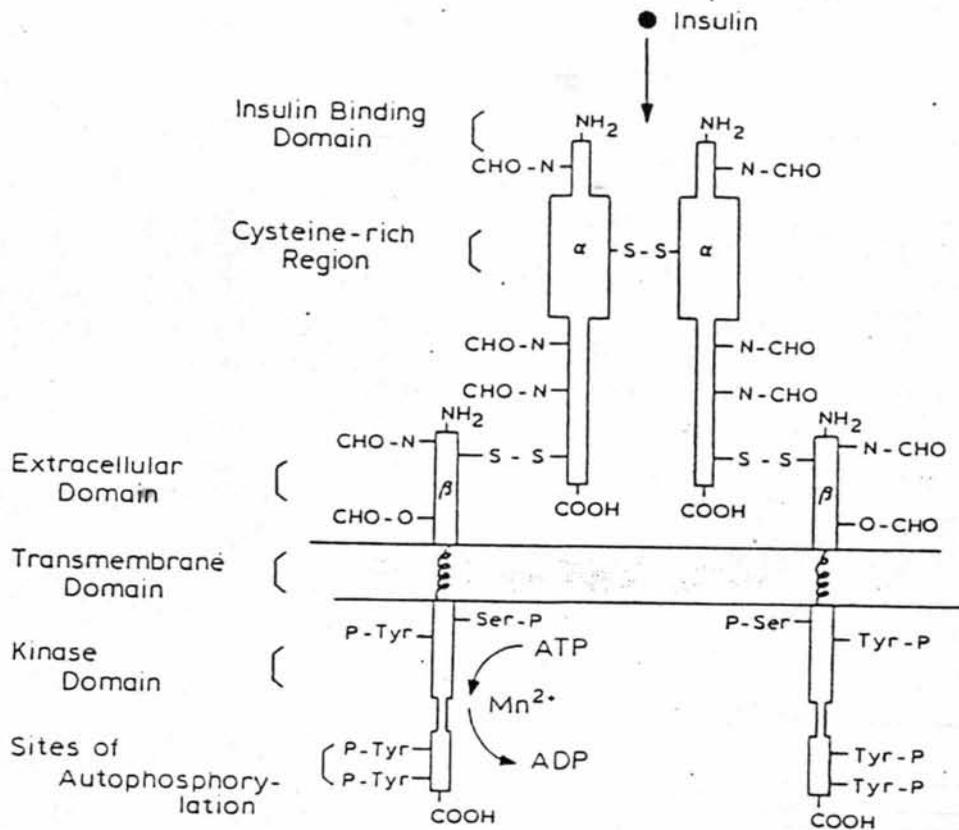
Reseptor insulin terdiri dari dua subunit alfa (berat molekul masing-masing 135.000 dalton) dan dua subunit beta (berat molekul masing-masing 95.000 dalton) yang diikat oleh ikatan disulfida (Grunberger dkk, 1983).

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

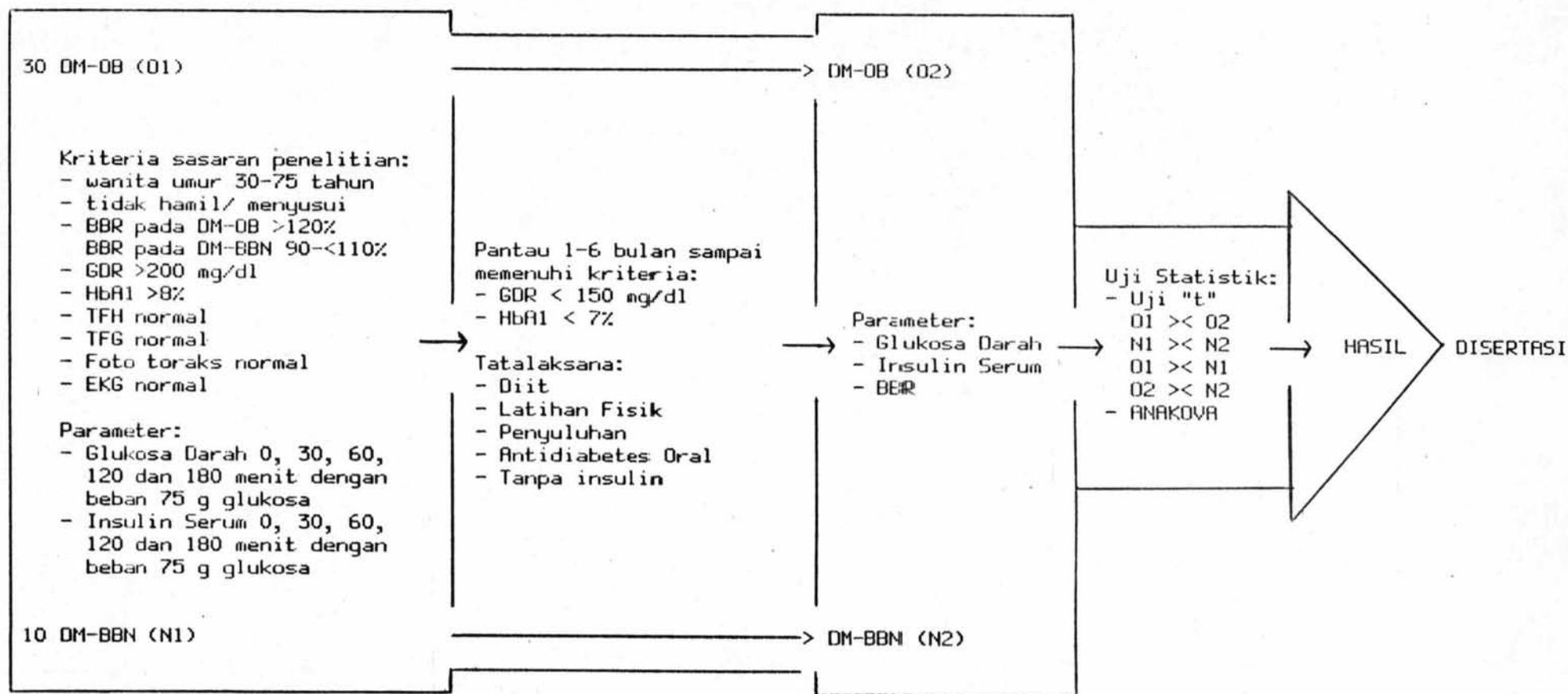
1. Pada penderita DM-OB tidak terdapat perubahan yang bermakna dari pola insulin serum tahap regulasi baik dibandingkan dengan tahap regulasi jelek.
2. Kadar glukosa darah tidak besar pengaruhnya terhadap pola insulin serum penderita DM-OB baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik.
3. Pola 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 HbA1 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°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°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.

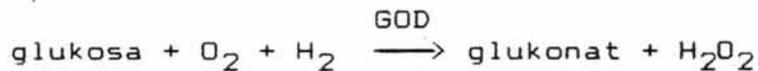
3.3.2. PENENTUAN GLUKOSA DARAH

Untuk penentuan glukosa darah digunakan metoda enzimatis 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.

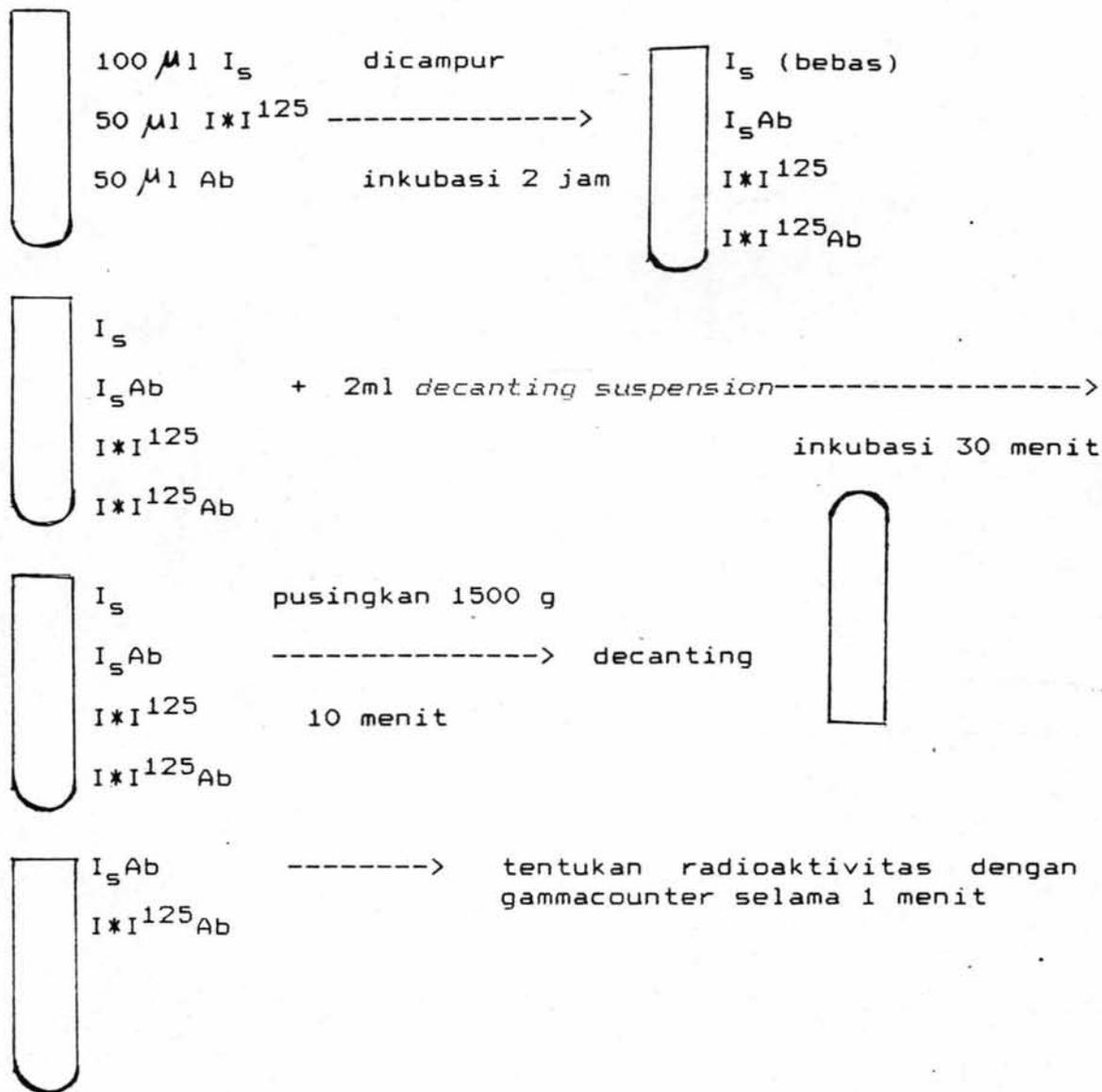
Reagensia terdiri dari:

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

Tahapan penentuan insulin serum:

1. memasukkan 100 μl sampel serum atau standard insulin ke dalam tabung *polystyrene*
 2. menambahkan 50 μl $\text{I}^* \text{I}^{125}$ (berwarna biru)
 3. menambahkan 50 μl 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 μ U/ml (mean= 23.5, SD= 13.28)

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

KADAR INSULIN PUNCAK (120 menit) :

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

Tahap regulasi baik: 10-160 μ 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 (μ U/ml)	23.5	22.5	13.28	10.62
30	GLUK(mg/dl)	279.7	180.4	50.7	23.25
	INS (μ U/ml)	35.6	37.7	20.12	16.45
60	GLUK(mg/dl)	342.7	223.0	59.33	19.18
	INS (μ U/ml)	44.2	49.4	22.93	23.59
120	GLUK(mg/dl)	349.8	216.8	69.82	30.14
	INS (μ U/ml)	47.3	53.7	24.36	27.45
180	GLUK(mg/dl)	293.1	171.7	86.09	35.87
	INS (μ 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 μ U/ml (mean= 14.2, SD= 2.97)Tahap regulasi baik: 7-24 μ U/ml (mean= 13.4, SD= 4.86)

KADAR INSULIN PUNCAK (60 menit):

Tahap regulasi jelek: 9-41 μ U/ml (mean= 26.6, SD= 10.86)Tahap regulasi baik: 14-72 μ U/ml (mean= 30.4, SD= 21.06)

KADAR INSULIN 120 menit:

Tahap regulasi jelek: 9-37 μ U/ml (mean= 25.3, SD= 10.86)Tahap regulasi baik: 13-72 μ 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 (μ U/ml)	14.2	13.4	2.97	4.86
30	GLUK(mg/dl)	279.6	172.5	38.82	30.79
	INS (μ U/ml)	22.3	23.7	6.57	15.47
60	GLUK(mg/dl)	326.9	219.8	38.34	38.16
	INS (μ U/ml)	26.6	30.4	12.04	21.06
120	GLUK(mg/dl)	300.9	188.1	42.61	40.46
	INS (μ U/ml)	25.3	27.2	10.86	19.19
180	GLUK(mg/dl)	258.0	138.7	45.73	34.17
	INS (μ 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	7.415×10^{-12}	* (p<0.05)
60	119.6667	55.7867	11.7491	7.650×10^{-13}	* (p<0.05)
120	132.9667	64.5913	11.2753	2.035×10^{-12}	* (p<0.05)
180	121.4333	70.9350	9.3764	1.393×10^{-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 ($O_2 >< N_2$)

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 ($O_2 >< N_2$)

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 ($O_1 \gg O_2$)

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:

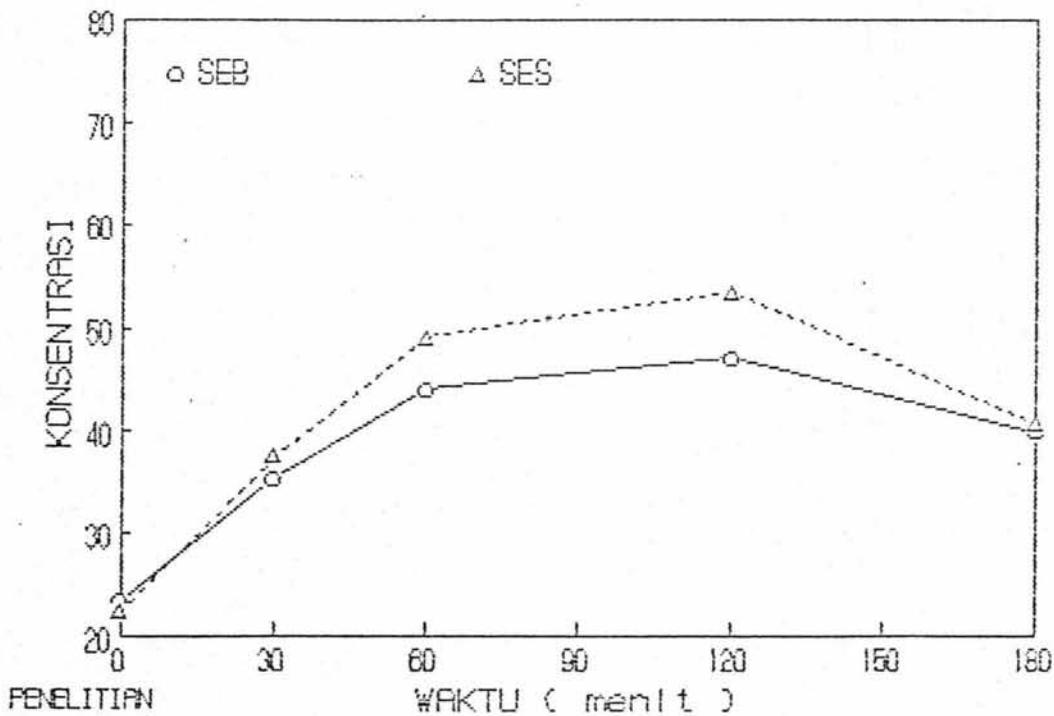
mean diff : mean of the difference (beda rata-rata)

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)

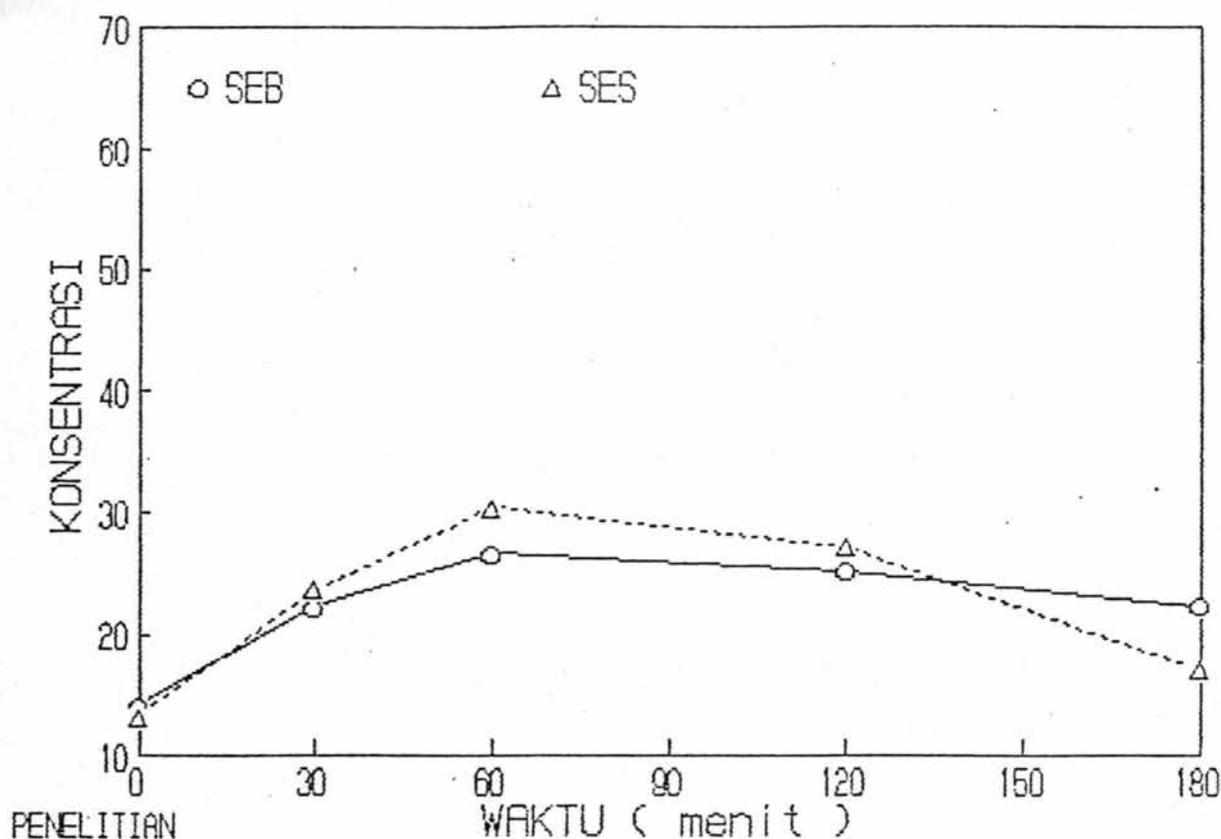
SD Diff : standard deviation of difference (simpang baku beda rata-rata)

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:

MEAN of difference = 0.400

SD of difference = 3.134

t = 0.404

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 ± 23.5 mg/dl, dan puncak kadar glukosa 349.8 ± 47.3 mg/dl dicapai pada 120 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 1).

Pada tahap regulasi baik kadar glukosa darah basal 125.7 ± 22.5 mg/dl, dan puncak kadar glukosa 223.0 ± 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 ± 14.2 mg/dl, dan puncak kadar glukosa 326.9 ± 26.6 mg/dl dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa (TABEL 2).

Pada tahap regulasi baik kadar glukosa darah basal 126.5 ± 13.4 mg/dl, dan puncak kadar glukosa 219.8 ± 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 ± 13.28 μ U/ml, dan puncak kadar insulin 47.3 ± 24.36 μ 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 ± 2.97 $\mu\text{U/ml}$, dan puncak kadar insulin 26.6 ± 12.04 $\mu\text{U/ml}$ dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa; kadar insulin pada 120 menit setelah pemberian glukosa 25.3 ± 10.86 $\mu\text{U/ml}$ (TABEL 2).

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

RINGKASAN DAN KESIMPULAN

Diabetes Mellitus dan Obesitas merupakan dua keadaan yang timbal balik.

Insidens DM-OB tampaknya semakin meningkat dan pada wanita lebih banyak dibanding pria (Sumual dkk 1985, Sidarti dkk. 1986 dan Litonjua 1988).

Obesitas merupakan faktor nongenetik terpenting pada NIDDM; diduga obesitas dapat menyebabkan terjadinya hiperinsulinemia dan resistensi insulin (Beck - Nielsen, 1988).

Dalam perjalanan hidupnya seorang penderita obesitas dapat mengalami beberapa tahapan yang berkaitan dengan gangguan toleransi glukosa dan sekresi insulin, yaitu obesitas tanpa gangguan toleransi glukosa, obesitas dengan gangguan toleransi glukosa, obesitas dan diabetes mellitus (DM-OB) dengan hiperinsulinemia, DM-OB dan menurunnya sekresi insulin, akhirnya terjadi dekompen-sasi pankreas yang disertai penurunan berat badan (mirip IDDM).

Prinsip pengelolaan penderita DM-OB adalah pembatasan kalori, latihan fisik, penyuluhan kesehatan, antidiabetes oral dan insulin (bila perlu).

Sampai saat ini pengelolaan DM-OB belum memuaskan.

Penentuan profil insulin pada DM-OB diharapkan dapat memberikan gambaran dari kepekaan jaringan terhadap insulin, sehingga merupakan asupan dalam program pengelolaan penderita DM-OB.

Dalam penelitian ini dilakukan penentuan profil insulin pada 30 orang wanita penderita DM-OB dan 10 orang wanita penderita DM-BBN. Pada awalnya dalam tahap regulasi jelek, kemudian diikuti sampai mencapai tahap regulasi baik.

Penentuan insulin dikerjakan dengan metoda *radio immuno assay*.

Hasil penelitian adalah sebagai berikut:

1. Tidak didapatkan perbedaan bermakna dari kadar glukosa darah antar kelompok DM-OB dan DM-BBN, baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik.

2. Kadar insulin basal pada tahap regulasi jelek adalah $23.5 \pm 13.28 \mu\text{U/ml}$ pada DM-OB dan $14.2 \pm 2.97 \mu\text{U/ml}$ pada DM-BBN.

Kadar insulin basal pada tahap regulasi baik adalah $22.5 \pm 10.62 \mu\text{U/ml}$ pada DM-OB dan $13.4 \pm 4.86 \mu\text{U/ml}$ pada DM-BBN.

3. Pada tahap regulasi jelek puncak kadar insulin adalah $47.3 \pm 24.36 \mu\text{U/ml}$ pada DM-OB dan $26.6 \pm 10.86 \mu\text{U/ml}$ pada DM-BBN.

Pada tahap regulasi baik adalah $53.7 \pm 27.45 \mu\text{U/ml}$ pada DM-OB dan $30.4 \pm 21.06 \mu\text{U/ml}$ pada DM-BBN.

Pada DM-OB puncak kadar insulin dicapai pada 120 menit setelah pemberian glukosa, sedang pada DM-BBN dicapai pada 60 menit setelah pemberian glukosa.

4. Pada DM-OB tidak terdapat perbedaan bermakna dari kadar insulin serum antara tahap regulasi jelek dan regulasi baik pada saat 0, 30, 60, 120 dan 180 menit setelah pemberian glukosa, dan nampaknya kadar glukosa darah tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap kadar insulin serum.

5. Pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik terdapat perbedaan bermakna dari kadar insulin serum antar kelompok DM-OB dan DM-BBN.
6. Pada DM-OB dan DM-BBN tidak terdapat perbedaan bermakna dari berat badan relatif antara tahap regulasi jelek dan regulasi baik.
7. Baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik, sebagian besar penderita DM-OB dan DM-BBN tergolong *low insulin responder*.

KESIMPULAN

1. Regulasi glukosa yang baik pada DM-OB belum menentukan prognosis yang baik, karena profil insulin serum sebelum dan sesudah pengobatan ternyata tidak berubah bermakna; hal ini mungkin disebabkan karena tidak didapatkan perubahan yang bermakna dari berat badan antara sebelum dan sesudah pengobatan.
2. Kadar glukosa darah baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik tidak menunjukkan pengaruh yang bermakna terhadap kadar insulin serum. Ini menunjukkan bahwa pola sekresi insulin dipengaruhi pula oleh faktor lain selain kadar glukosa darah. Kadar glukosa darah tersendiri tidak besar pengaruhnya terhadap pola sekresi insulin.
3. Profil insulin baik pada tahap regulasi jelek maupun regulasi baik pada DM-OB, ternyata berbeda dengan DM-BBN. Ini menunjukkan bahwa pola sekresi insulin banyak ditentukan oleh berat badan, dan resistensi insulin pada DM-OB disebabkan

karena hiperinsulinemia.

4. Kemungkinan terjadinya sindroma Reaven yang terdiri dari obesitas, resistensi insulin, hiperlipidemia, hipertensi serta mikro dan makroangiopati diabetik akibat adanya hiperinsulinemia perlu diperhatikan terutama pada DM-OB.

SARAN

1. Regulasi glukosa darah saja ternyata tidak cukup pada pengelolaan penderita DM-OB, karena tidak selalu diikuti dengan penurunan berat badan. Oleh karena itu perlu ditekankan pentingnya menurunkan berat badan mencapai ideal.
2. Di samping regulasi yang baik dari kadar glukosa darah dan penurunan berat badan mencapai ideal, kiranya perlu dilakukan pemantauan profil insulin serum pada pengelolaan DM-OB untuk menghindari timbulnya sindroma Reaven.
3. Penelitian profil insulin serum perlu dikembangkan lebih lanjut terutama pada pengelolaan DM-OB yang disertai penurunan berat badan mencapai ideal, pada DM-BBN, pada berbagai kelainan endokrin, pada anak dan dewasa "sehat".
4. Mengadakan penyuluhan yang intensif pada penderita DM-OB terutama mengenai pembatasan kalori dan latihan fisik, dalam usaha menurunkan berat badan mencapai ideal dan memperbaiki status glukosa darah.
5. Menghilangkan keyakinan yang masih terdapat dalam masyarakat bahwa "gemuk itu sehat".

SUMMARY AND CONCLUSIONS

The incidence of diabetes mellitus and obesity obviously increased every year, and more frequently in females than males (Sumual et al 1985, Sidarti et al 1986 and Litonjua 1988).

Obesity appears to be the most dominant nongenetic factor in NIDDM, and widely suggested as an inducing factor of hyperinsulinemia and insulin resistance (Beck - Nielsen, 1988).

During the course of obesity toward diabetes there might be several stages occurring namely: obesity without glucose intolerance, obesity with borderline glucose intolerance, diabetes of the obese with hyperinsulinemia, obese diabetes with decreased insulinemia and complete pancreatic decompensation at the end (Felber et al, 1979).

Sustaining hyperinsulinemia in obese diabetics may cause Reaven syndrome namely diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, hypertension, and micro as well macroangiopathy.

Calorie restriction, physical exercise and health education are the primary therapy in the management of obese diabetic person.

Oral antidiabetes and insulin are only used if the primary therapy has not been successful.

The overall result to the management of obese diabetics so far has not been satisfactorily.

A prospective study of serum insulin profile has been performed on thirty obese and ten non obese diabetic women.

At the beginning of the study all of the patients were in poorly controlled condition, then be followed up until they have reached well controlled condition.

Serum insulin concentration was measured by radio immuno assay.

The results were as follow:

1. At the beginning of the study the basal insulin concentration was $23.5 \pm 13.28 \mu\text{U/ml}$ in the obese diabetics and $14.2 \pm 2.97 \mu\text{U/ml}$ in the non obese diabetics.

The basal insulin level at the end of the study was $22.5 \pm 10.62 \mu\text{U/ml}$ in the obese diabetics and $13.4 \pm 4.86 \mu\text{U/ml}$ in the non obese.

2. At the beginning of the study the peak of insulin level was $47.3 \pm 24.36 \mu\text{U/ml}$ in the obese diabetics and $26.6 \pm 12.04 \mu\text{U/ml}$ in the non obese.

At the end of the study the peak of insulin level was $53.7 \pm 27.45 \mu\text{U/ml}$ in the obese diabetics and $30.4 \pm 21.06 \mu\text{U/ml}$ in the non obese.

The peak of insulin level in the obese diabetics was reached at 120 minutes after oral glucose loading, but in the non obese was reached after 60 minutes.

3. There were no significant difference of serum insulin between the poorly controlled and the well controlled obese diabetic women at 0, 30, 60, 120 and 180 minutes after oral glucose loading; the glucose concentration has no influence on the serum insulin level.

4. The serum insulin level was statistically different between the obese and the non obese diabetics during poorly controlled and well controlled condition.
5. There were no significant different of relative body weight between poorly controlled and well controlled condition in the obese and non obese diabetics.
6. The majority of the obese and non obese diabetics belongs to low insulin responders.

According to those findings the following conclusions can be stated:

1. Well managed obese diabetics based only on improved of glucose regulation do not determine the prognosis, when hyperinsulinemia persist. In this case is due to the fact that body weight reduction before and after primary treatment does not differ significantly.
 2. Glucose concentration has no significant influence on serum insulin level. This shows the fact that glucose concentration is not the single stimulus toward insulin profiling.
 3. The insulin profile of obese diabetic women was significantly different with the non obese. This is due to the fact that the decreasing sensitivity toward insulin is more apparent among obese diabetics in comparison with non obese diabetics.
- The persistence of insulin resistance is the main cause of hyperinsulinemia in obese diabetics.

4. The development of Reaven syndrome in this case namely diabetes mellitus, obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, hypertension, and macro as well microangiopathy caused by sustaining hyperinsulinemia should be seriously take into consideration dealing with obese diabetics.

IR - PERPUSTAKAAN UNIVERSITAS AIRLANGGA
KADAR GLUKOSA DAN INSULIN PADA PENDERITA DM-OB

NO	UMUR	BBR		G L U K O S A								I N S U L I N								RI 1	RI 2	RISEB	RISES				
		SEB	SES	0	0	30	30	60	60	120	180	180	0	0	30	30	60	60	120					120	180	180	
1	33	121	117	220	113	300	156	360	194	405	227	350	192	19	14	20	26	34	36	29	51	32	37	0.013	0.279	jelek	jelek
2	56	136	138	165	126	231	156	284	238	310	245	248	206	29	22	54	50	62	68	78	83	54	53	0.379	0.933	jelek	baik
3	65	151	154	295	154	320	152	356	228	437	235	414	215	18	19	24	23	28	25	40	32	36	28	0.240	0.143	jelek	jelek
4	62	120	123	185	105	338	190	420	240	496	253	496	223	14	20	16	28	23	45	25	58	32	51	0.013	0.094	jelek	jelek
5	46	144	143	298	141	359	173	436	233	369	243	309	215	21	36	46	51	78	78	82	83	80	54	0.410	0.469	jelek	jelek
6	64	133	138	177	123	236	192	331	222	379	237	281	152	15	11	20	25	28	36	58	45	36	43	0.085	0.203	jelek	jelek
7	60	125	124	162	122	217	196	282	245	351	260	305	189	10	14	17	20	23	27	27	44	22	21	0.127	0.081	jelek	jelek
8	54	122	115	162	115	206	167	336	200	290	235	247	215	12	12	24	40	31	33	28	45	28	52	0.273	0.538	jelek	baik
9	55	158	153	257	156	360	184	426	208	429	171	422	152	14	17	26	26	36	37	48	42	30	28	0.117	0.321	jelek	jelek
10	47	145	145	166	131	209	200	266	220	325	212	304	192	15	19	19	21	22	28	37	33	30	28	0.093	0.029	jelek	jelek
11	44	121	115	285	132	348	187	405	244	348	215	304	175	17	28	23	68	24	110	26	160	24	140	0.095	0.727	jelek	baik
12	52	128	126	168	96	266	173	308	200	285	138	201	105	11	19	15	41	19	49	15	38	10	44	0.041	0.286	jelek	jelek
13	49	121	118	166	120	210	192	255	226	302	207	252	179	34	27	42	56	50	74	60	84	64	74	0.182	0.403	jelek	jelek
14	73	128	127	165	125	249	161	302	221	266	233	247	164	31	19	41	37	49	48	59	68	40	30	0.119	0.500	jelek	jelek
15	52	122	126	190	115	241	166	280	192	266	221	235	166	17	23	36	46	68	56	38	37	34	27	0.373	0.451	jelek	jelek
16	39	137	137	287	140	369	210	379	228	403	221	359	180	19	24	21	42	24	44	25	34	26	22	0.024	0.257	jelek	jelek
17	53	134	132	238	131	303	153	350	236	340	186	216	148	21	27	27	33	36	56	38	58	30	38	0.092	0.273	jelek	jelek
18	58	137	135	223	150	287	200	350	223	370	250	310	210	68	9	77	16	97	17	109	22	105	20	0.141	0.140	jelek	jelek
19	50	138	140	160	100	233	180	274	220	302	200	160	140	50	48	62	55	68	59	72	68	54	48	0.164	0.087	jelek	jelek
20	52	126	122	166	123	264	140	292	206	366	196	283	120	29	32	79	50	92	68	98	71	86	41	0.510	1.059	baik	baik
21	49	131	129	180	110	250	160	300	206	280	140	140	100	18	15	30	31	33	50	30	28	19	14	0.171	0.320	jelek	jelek
22	47	137	134	216	98	280	185	336	230	290	207	240	100	34	38	37	48	53	67	57	65	50	58	0.047	0.115	jelek	jelek
23	61	124	124	189	145	252	220	317	250	307	226	256	180	22	24	54	55	55	78	41	54	39	44	0.508	0.413	baik	jelek
24	51	146	144	236	146	286	161	346	215	284	234	260	192	15	22	27	28	19	33	18	34	12	35	0.240	0.400	jelek	jelek
25	53	146	143	288	150	369	224	384	260	350	220	313	190	9	9	12	14	13	15	13	20	10	20	0.037	0.068	jelek	jelek
26	62	156	158	226	123	250	192	295	219	254	180	161	115	49	54	83	74	80	95	73	68	71	64	1.417	0.290	baik	jelek
27	48	124	127	254	110	292	158	338	212	292	206	273	165	18	14	21	15	32	19	36	27	18	13	0.079	0.021	jelek	jelek
28	62	121	115	295	143	332	220	518	260	501	230	469	179	18	14	27	26	37	36	42	48	28	30	0.243	0.156	jelek	jelek
29	53	144	140	232	95	248	153	374	185	450	238	351	197	24	22	27	23	49	26	50	38	38	29	0.188	0.017	jelek	jelek
30	40	121	119	161	135	285	210	381	230	448	240	388	195	34	22	60	62	62	70	68	75	60	40	0.210	0.533	jelek	baik

LAMPIRAN 2

KADAR GLUKOSA DAN INSULIN PADA PENDERITA DM-BERAT BADAN NORMAL

NO	UMUR	BBR		G L U K O S A										I N S U L I N										RI 1	RI 2	RISEB	RISES
		SEB	SES	0	0	30	30	60	60	120	120	180	180	0	0	30	30	60	60	120	120	180	180				
1	55	82	84	205	109	261	117	306	162	265	151	244	136	13	7	27	11	41	17	37	14	34	12	0.250	0.500	jelek	jelek
2	32	102	104	175	143	257	198	293	254	256	203	195	140	15	15	18	18	25	39	28	28	19	17	0.037	0.055	jelek	jelek
3	55	92	96	219	153	279	175	306	257	290	192	255	150	12	16	17	21	19	23	16	23	16	21	0.083	0.227	jelek	jelek
4	56	97	95	218	160	320	216	360	256	306	230	268	196	11	10	13	17	13	19	12	16	9	11	0.019	0.125	jelek	jelek
5	75	100	99	190	102	280	190	357	215	311	170	273	95	13	9	27	13	41	16	37	13	34	13	0.156	0.045	jelek	jelek
6	60	98	96	193	118	241	130	272	180	262	160	214	105	13	10	18	19	17	19	17	22	15	17	0.104	0.750	jelek	baik
7	60	92	94	246	87	325	152	350	168	310	135	264	90	19	24	32	60	36	64	29	50	27	23	0.165	0.554	jelek	baik
8	56	98	91	169	138	207	175	288	257	293	215	231	170	13	14	29	43	39	72	37	72	35	26	0.421	0.784	jelek	baik
9	65	100	98	295	130	316	192	387	234	406	265	365	165	13	13	16	16	9	14	9	13	9	12	0.143	0.048	jelek	jelek
10	54	93	93	221	125	310	180	350	215	310	160	271	140	20	16	26	19	26	21	31	21	27	19	0.067	0.055	jelek	jelek

CATATAN :

BBR : berat badan relatif

RI 1: respons insulin sebelum pengobatan

RI 2: respons insulin sesudah pengobatan

RI SEB : kategori respons insulin sebelum pengobatan

RI SES : kategori respons insulin sesudah pengobatan

SEB : sebelum pengobatan

SES : sesudah pengobatan

Untuk glukosa dan insulin serum 0, 30, 60, 120 dan 180 menunjukkan waktu (menit) pengambilan darah.

DAFTAR PUSTAKA

Archer, JA., Gorden, P. and Roth, J (1975). Defect in Insulin Binding to Receptors in Obese Man. J Clin Invest 55, pp. 166-174.

Armellini, F., Ostuzzi, R., Rossi, FA., Bissolli, G. and Bosello, O (1979). Does obesity lead to diabetes ? A statistical approach. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp.108-111.

Askandar Tjokroprawiro. Pusat Diabetes Surabaya. Pidato Pengukuhan, Januari 1987.

Askandar Tjokroprawiro, Rachmat Santoso, Baba, S. and Kaneko, T. Epidemiology and Characteristics of Nutrition Related Diabetes Mellitus in East Java - Indonesia. (Summarized Final Results), 1988.

Askandar Tjokroprawiro (1989a). Clinical and Epidemiological Aspects of Malnutrition Related Diabetes Mellitus : a Prospective Study in East Java - Indonesia.

Askandar Tjokroprawiro (1989b). Paket Diit Diabetes Mellitus di RSUD dr Sutomo Surabaya dan Aplikasinya. Simposium Diabetes, Palembang 8 Agustus 1989.

Bar, RS., Harrison, LC., Muggeo, M., Gorden, P. and Kahn, CR. et al (1979). Regulation of Insulin Receptors in Normal and Abnormal Physiology in Humans. Year Book Medical Publishers, Inc.

pp. 23-52.

Bar, RS and Roth, J (1977). Insulin receptor status. Arch Intern Med 137, pp. 475-481.

Bastenie, PA (1979). Extra pancreatic hormonal factor in the development of diabetes mellitus in obesity. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 223-225.

Baxter, JD. and Funder, JW (1979). Hormone receptors. N Engl J 301, pp. 1149-1161.

Beck Nielsen H, Pedersen O and Lindskov HO (1979). Normalization of the Cellular Insulin Binding During Treatment of Obese Diabetics for One Year. Acta Endocrinologica 90, pp.103-112.

Beck-Nielsen, H (1988). Pathogenesis of NIDDM in obese subjects: the role of insulin resistance in skeletal muscles. Progress in Diabetes 2, pp. 1-3.

Bennet, PH., Knowler, WC., Rushforth, NB Hamman, RF and Savage. PJ (1979). The role of obesity in the development of diabetes in the Pima Indians. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford p. 117-126.

Boehringer Mannheim GmbH Diagnostica (1982) Test - Combination Glucose. GOD - Perid method, June 1982.

Bonora, E., Zavaroni, I. Bruschi, F., Alpi, O. and Pezzarossa, A. et al (1984). Peripheral Hyperinsulinemia of

Simple Obesity: Pancreatic Hypersecretion or Impaired Insulin Metabolism? J Clin Endocrinol Metab 59, pp.1121-1127.

De Fronzo, RA (1982). Insulin secretion, insulin resistance, and obesity. Int J Ob 6 (suppl 1), pp. 73-82.

Edwards, R (1985). Immunoassays. Williams Heinemann Medical Books. London.

Fajans, SS, Cloutier, MC. and Crowther, RL(1979). Heterogeneity of idiopathic diabetes mellitus in man. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford pp. 73-82.

Fajans, SS (1983). Heterogeneity of NIDDM. Tohoku J exp Med 141, Suppl, pp.125-132.

Felber, JP., Iselin, HU., Acheson, K., Pahud, P. and Jequier, E (1979). Carbohydrate storage and oxidation in obesity and diabetes. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta-Medica, Amsterdam-Oxford pp.243-252.

Felber, JP and Jequier, E (1982). Glucose storage deficiency as a cause of insulin resistance in obese-hyperinsulinemic diabetes. Int. J. Obesity 6, Suppl. 1, pp. 131-135.

Felig, P (1984). Insulin is the mediator of feeding related thermogenesis: insulin resistance and/ or deficiency results in a thermogenic defect which contributes to the pathogenesis of obesity. Clinical Physiology 4, pp. 267-273.

Gambhir, KK, Archer, JA and Bradley, CJ (1978). Characteristics of Human Erythrocyte Insulin Receptors. *Diabetes* 27, pp.701-708.

Goto, Y (1983). Epidemiological Problems in Diabetes Mellitus. *Tohoku J exp Med* 141, Suppl. pp. 1-19.

Grunberger, G., Taylor, SI, Dons, RF. and Gorden, P. (1983). Insulin Receptors in Normal and Disease States. In: Clinics in Endocrinology and Metabolism. March 12, no. 1, WB. Saunders Company, Ltd.

Hendromartono dan Simbardjo (1986). Macam-macam Diit Diabetes Mellitus dan Indikasinya serta Pentingnya Latihan Fisik pada Diabetes Mellitus. Dalam: Diabetes Mellitus. Aspek Klinik dan Epidemiologi. Editor: Askandar Tjokroprawiro, Made Sukahatya, Widawati Soemarto dan Soeharjono Soedjono. Airlangga University Press, Surabaya, 1986.

Jouve, A., Jouve, R., Drivet, J and Brecher, N. (1979). Epidemiologic relating between atheroscleresis, diabetes and obesity. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 332-336.

Jung, R (1985). Obesity. *Medicine International (Indonesian Ed.)* 2, pp. 576-579.

Kadowaki, T., Miyake, Y. Hagura, R., Kajinuma, H., and Kuzuya, N. et al(1983). On the Pathogenesis of Type II Diabetes of Special Reference to Diminished Insulin Response and Obesity : A 5 - 12 Year Follow Up Study of Subject with

Borderline Glucose Tolerance. *Tohoku J exp Med* 141, Suppl., pp. 141-146.

Kahn, CR (1986a). Insulin receptors. In : The Diabetes Annual/1.
Editors : Alberti, KGMM and Krall, LP. Elsevier, Amsterdam
- New York - Oxford, pp. 446-462.

Kahn, CR (1986b). The insulin receptors. In: The Diabetes Annual/2.
Editors : Alberti, KGMM and Krall, LP. Elsevier, Amsterdam
- New York - Oxford, 1986. p. 224-239.

Karam, JH., Salber, PR and Forsham, PH. Pancreatic Hormones
and Diabetes Mellitus. In : Basic and Clinical
Endocrinology. Editors : Greenspan, FS and Forsham, PH.
Maruzen Asian Edition, Singapore 1983. p. 500-545.

Keen, H., Jarrett, RJ., Thomas, BJ. and Fuller, JH.
Diabetes, obesity and nutrition : epidemiological aspects.
In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph.
Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 91-103.

Kobberling, J (1979). The respective place of obesity and heredity
in the development of diabetes. In: Diabetes and Obesity.
Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica,
Amsterdam - Oxford pp. 83-90.

Klimes, I., Nagulesparan, M., Vasquez, B., Hidaka, H.
and Unger, RH (1984). Normal Insulin Sensitivity of the Islets of
Langerhans in Obese Subjects with Resistance to Its
Glucoregulatory Actions. *Diabetes* 33, pp.305-310.

Laycock, J. and Wise, P (1983). Essential Endocrinology. 2nd ed. Oxford University Press, New York- Toronto.

Leslie, RDG (1985). Causes of non-insulin dependent diabetes. Medicine International (Indonesian Ed.) 2, pp. 533-534.

Lenti, G., Pagano, G., Cassade, M and Bozzo, C (1979). Insulin receptors in human adipocytes : variations in diâbetic states. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 199-202.

Litonjua, AD (1988). Penyebaran Informasi Diabetes - Kesempatan dan Permasalahannya di Filipina. Diabetes Dialogue 1, pp.1-2.

Lonroth, P., Digirolamo, M., Krotkiewsky, M. and Smith, U. (1983). Insulin Binding and Responsiveness in Fat Cells from Patients with Reduced Glucose Tolerance and Type II Diabetes. Diabetes 32, pp. 748-754.

Malloy, MJ and Kane, JP (1983). Obesity. In: Basic and Clinical Endocrinology. Editors: Greenspan, FS and Forsham, PH. Maruzen Asia, Singapore pp. 588-593.

Mandarino, LJ., Campbell, PJ., Gottesman, IS. and Gerich, JE (1984). Abnormal Coupling of insulin receptor binding in noninsulin-dependent diabetes. Am J Physiol 247,(Endocrinol. Metab. 10): E 688- E 692.

Meistas, MT., Margolis, S. and Kowarski, AA. (1983). Hyperinsulinemia of obesity is due to decreased clearance

of insulin. Am J Physiol 245: E 155- E 159.

Olefsky, JM., Farquhar, JW. and Reaven, GM (1973). Relationship Between Fasting Plasma Insulin Level and Resistance to Insulin Mediated Glucose Uptake in Normal and Diabetic Subjects. Diabetes 22, pp. 507-513.

Olefsky, JM. and Reaven, GM (1977). Insulin Binding in Diabetes. Diabetes 26, pp. 680-688.

Olefsky, JM (1981). Insulin Resistance and Insulin Action. An In Vitro and In Vivo Perspective. Diabetes 30, pp. 148-162.

Olefsky, JM., Kolterman, OG. and Scarlett, JA (1982). Insulin action and resistance in obesity and noninsulin - dependent type II diabetes mellitus. Am J Physiol 243, (Endocrinol. Metab. 6): E15-E30.

Pfeifer, MA., Halter, JB. and Porte, D (1981). Insulin Secretion in Diabetes Mellitus. Am J Med 70, pp. 579-588.

Pharmacia Diagnostics (1983). Pharmacia Insulin RIA 100. . Radioimmunoassay. Uppsala, Sweden 1983.

Porte, D and Halter, JB (1981). The Endocrine Pancreas and Diabetes Mellitus. In : Textbook of Endocrinology. Editor: William, RH.WB Saunders Company, Philadelphia - London - Toronto, pp. 716 - 842.

Raymond, CA (1986). Biology, Culture, Dietary Changes Conspire to Increase Incidence of Obesity. JAMA 256, pp.2157-2158.

Reaven, GM (1979). Insulin resistance in the first stages of diabetes. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 188-198.

Rubenstein, AH (1979). Insulin, Proinsulin and C-Peptide : Secretion, Metabolism and Regulation in Health and Disease. In: Endocrinology volume 2. Editors: De Groot, LJ. et al. Grune & Stratton, New York - San Francisco - London, pp. 951-957.

Sidarti Soehita SFHS., FX: Budhianto Suhadi, Askandar Tjokroprawiro dan Rahajoe Imam Santoso (1986). Obesitas-Diabetes Mellitus. Kongres Nasional Perkeni. Jakarta, 1986.

Sluiter, WJ., Erkelens, DW., Terpstra, P., Reitsma, WD. and Doorenbos, H (1976). Glucose Tolerance and Insulin Release, A Mathematical Approach. II. Approximation of the Peripheral Insulin Resistance After Oral Glucose Loading. Diabetes 25, pp. 245-249.

Soll, AH., Kahn, CR., Neville, DM. and Roth, J (1975). Insulin Receptor Deficiency in Genetic and Acquired Obesity. J Clin Invest 56, pp. 769-780.

Soman, VR (1979). Increased Insulin Sensitivity and Insulin Binding to Monocytes after Physical Training. N Engl J Med 301, pp. 1200-1204.

Starr, JI. and Rubenstein, AH (1974). Insulin, Proinsulin, and C-Peptide. In: Methods of Hormone Radioimmunoassay. Editors: Jaffe, BM. and Behrman, HR. Academic Press. New

York-London, pp. 289-312.

Stern, JS. and Hirsch, J (1972). Obesity and Pancreatic Function. In: Endocrinology (vol. 1). Editors : Steiner, DF. and Freinkel, N. Handbook of Physiology. American Physiological Society. Washington DC., pp. 641-651.

Sumual, AR., Wulur, W., Joseph, EJ. and Tenda-Moeis, E. (1985). Pola Penderita Diabetes Mellitus Rawat Jalan di Poliklinik Metabolik - Endokrin Bagian Penyakit Dalam RSU Gunung Wenang Manado. In : Kumpulan Naskah Lengkap Simposium Diabetes dan Kursus Penyegar Endokrinologi. Editors : Gerung, AA., Sumual, AR., Harianto, PN. and Awaloei, H. Manado - Tomohon, Oktober 1985. p. 3-12.

Thorell, JI. and Larson, SM (1978). Radioimmunoassay and related techniques. The CV. Mosby Company. Saint Louis, 1978.

Toft, A., Campbell, I. and Seth, J (1983). Diagnosis and Management of Endocrine Diseases. PG Publishing Pte Ltd, Singapore.

Truglia, JA, Livingston, JN and Lockwood, DH (1985). Insulin Resistance: Receptor and Post-Binding Defects in Human Obesity and Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. Am J Med 979 (suppl 2B), pp. 13-21.

Unger, RH. and Grundy, S (1985). Hyperglycemia as an inducer as well as a consequence of impaired islet cell function and insulin resistance: implications for the management of

diabetes. *Diabetologia* 28, pp. 119-121.

Vague, J. Combes, R. Traroni, M., Angeletti, S., and Rubis, Ph. et al (1979). Clinical features of diabetogenic obesity. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 127-147.

Vague, Ph., Ramahandridone, G, Vialettes, B, Lassmann, V and Altomare, E (1979). Insulin secretion at different stages of diabetes. In: Diabetes and Obesity. Editors: Vague, J and Vague, Ph. Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford, pp. 203-213.

Waspadji, S., Ranakusuma, AB., Supartondo, S. and Sukaton, U (1983). Diabetes Mellitus in an Urban Population in Jakarta, Indonesia. *Tohoku J exp Med* 141, Suppl. pp.219-228.

Zimmet, P. and King, H (1985). The epidemiology of diabetes mellitus: recent developments. In: The Diabetes Annual /1. Editors : Alberti, KGMM. and Krall, LP. Elsevier, Amsterdam, pp. 1-16.

Zimmet, P and King, H (1986). The epidemiology of diabetes mellitus. In: The Diabetes Annual/2. Editors : Alberti, KGMM and Krall, LP. Elsevier, Amsterdam - New York - Oxford, pp. 1-12.

Zimmet, P (1983). The Global Epidemiology of Diabetes Mellitus. *Tohoku J exp Med* 141, Suppl., pp. 41-54.

CURRICULUM VITAE

Nama lengkap : Sidarti Soehita Satjadibrata Soedewo
Tempat dan tanggal lahir : Jakarta, 22 Februari 1951
Agama : Islam
Pangkat / Golongan : Penata Tingkat I - Golongan III d
Jabatan : Lektor Madya pada Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga
Nomor Induk Pegawai : 130675593

RIWAYAT PENDIDIKAN

Pendidikan Dasar :

Lulus Sekolah Dasar : 1963
Lulus Sekolah Menengah Pertama : 1966
Lulus Sekolah Menengah Atas : 1969

Pendidikan Sarjana :

Lulus Pendidikan Dokter dari Fakultas Kedokteran
Universitas Airlangga 1977

Pendidikan Pasca Sarjana :

Lulus Pendidikan Strata-2 bidang Ilmu Kedokteran Dasar
dari Fakultas Pasca Sarjana Universitas Airlangga 1981

RIWAYAT PEKERJAAN

1. Dosen pada Laboratorium Patologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga sejak 1 Oktober 1977 - sekarang.
Penata Muda/ Asisten Ahli Madya: 1978-1980
Penata Muda Tingkat I/ Asisten Ahli: 1980-1983
Penata/ Lektor Muda: 1983-1986
Penata Tingkat I/ Lektor Madya: 1986 - sekarang
2. Dosen matakuliah Patologi Klinik pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga sejak 1981 - sekarang.
3. Dosen matakuliah Patologi Klinik pada Fakultas Kedokteran Gigi Universitas Airlangga sejak 1988 - sekarang.
4. Dosen matakuliah Patologi Klinik Program Diploma I Perawat Mahir Jurusan Kesehatan Anak SPK Sutomo, tahun 1982-1983.
5. Dosen matakuliah Patologi Klinik Program Diploma I Perawat Mahir Jurusan Kebidanan - Keluarga Berencana SPK Sutomo, tahun 1983.

KEGIATAN PROFESI

1. Anggota IDI Cabang Surabaya
2. Anggota IAPI Cabang Surabaya
3. Anggota/ Pengurus HKKI Cabang Surabaya
4. Anggota/ Pengurus Pusat Diabetes - Nutrisi FK Unair/ RSUD dr Sutomo Surabaya
5. Anggota/ Pengurus PERKENI Cabang Surabaya

KEGIATAN ILMIAH

1. Lulus Kursus Bahasa Inggris Tingkat Preadvanced (Laboratorium Bahasa Universitas Airlangga 1981)
2. Mengikuti Kursus Endokrinologi di Bagian Obstetri-Ginekologi FK Unair/ RSUD dr Sutomo, Agustus 1983.
3. Mengikuti Penataran Peningkatan Kemampuan Peneliti di Fakultas Farmasi Unair 1983.
4. Mengikuti pendidikan bidang Endokrinologi di Academisch Ziekenhuis Groningen - Nederland, April-Juli 1984.
5. Sebagai Pembicara pada Lokakarya Diagnosa dan Aplikasi Klinik Pemeriksaan Hormon, Surabaya Juni 1987.
6. Lulus Program Akta Mengajar Lima tahun program 1987-1988.

KARYA ILMIAH 5 TAHUN TERAKHIR

I. Sebagai Penulis/ Peneliti Utama

1. Insulin Pattern In Relation To Oral Glucose Tolerance Test. 3rd Asian Pacific Congress of Clinical Biochemistry, Denpasar 1985.
2. Obesitas - Diabetes Mellitus. KONAS PERKENI, Jakarta 1986.
3. Pemeriksaan Glukosa Darah dan HbA1c pada Penderita Diabetes Mellitus. Kursus Diabetes Mellitus: Aspek Klinik dan Epidemiologik, Surabaya 1986.
4. Insulin Pattern in Poorly Controlled Obese Diabetic Women. International Seminar on MRDM, Surabaya 1989.

II. Sebagai Penulis Pembantu

1. Korelasi Kadar Insulin dan Glukosa Darah pada Tes Toleransi Glukosa Oral. Lembaga Penelitian Unair 1984.
Penulis Utama: FX Budhianto Suhadi.
2. Hipoglikemi. Seminar Mini-Diabetes, Patologi Klinik FK Unair 1985.
Penulis Utama: Yusak Nugraha
3. Diagnosa Laboratorium dari Diabetes Mellitus. Seminar Mini-Diabetes, Patologi Klinik FK Unair 1985.
Penulis Utama: Endang Retnowati K.
4. HbA1c sebagai Parameter Status Diabetes Mellitus. Seminar Mini-Diabetes, Patologi Klinik FK Unair 1985.
Penulis Utama: Agus Harsono R.
5. Pemeriksaan Laboratorium pada Ketoasidosis-Koma Diabetik. Kursus Diabetes Mellitus: Aspek Klinik dan Epidemiologi, Surabaya 1986.
Penulis Utama: FX Budhianto Suhadi.
6. Epidemiology and Characteristics of Nutrition Related Diabetes Mellitus in East Java, 1988.
Editor: Askandar Tjokroprawiro, Rachmat Santoso, Shigeaki Baba dan T.Kaneko.