

SKRIPSI 2014

**KORELASI ANTARA KADAR HOMA-IR DENGAN INSULIN
DAN KADAR GULA DARAH PUASA PADA CIVITAS
AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN MAKASSAR**



**OLEH :
ANGELA MICHELLE
C11109326**

**PEMBIMBING :
Dr. dr. H. A. Armyn Nurdin, M. Sc**

**DIBAWAKAN DALAM RANGKA TUGAS KEPANITERAAN KLINIK
PADA BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2014

**PANITIA SIDANG UJIAN
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS HASANUDDIN**

Skripsi dengan judul **“KORELASI ANTARA KADAR HOMA-IR DENGAN INSULIN DAN KADAR GULA DARAH PUASA PADA CIVITAS AKADEMIKA UNIVERSITAS HASANUDDIN”** telah diperiksa, disetujui untuk dipertahankan di hadapan Tim Penguji Skripsi Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat dan Ilmu Kedokteran Komunitas Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin pada:

Hari/Tanggal : Senin / 3 Februari 2014

Waktu : 10.00 WITA

Tempat : Ruang Seminar IKM-IKK FKUH PB.622

Ketua Tim Penguji :

(Dr. dr. H. A. Armyn Nurdin, M. Sc)

Anggota Tim Penguji :

Anggota I

Anggota II

(Dr. dr. Sri Ramadhany, M. Kes)

(dr. Muh. Rum Rahim, M. Kes)

**BAGIAN ILMU KESEHATAN MASYARAKAT DAN ILMU
KEDOKTERAN KOMUNITAS FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

**“KORELASI ANTARA KADAR HOMA-IR DENGAN INSULIN DAN
KADAR GULA DARAH PUASA PADA CIVITAS AKADEMIKA
UNIVERSITAS HASANUDDIN”**

TELAH DISETUJUI UNTUK DICETAK DAN DIPERBANYAK

MAKASSAR, JANUARI 2014

PEMBIMBING

(Dr. dr. H. A. Armyn Nurdin, M. Sc)

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya, saya dapat menyelesaikan skripsi ini. Penulisan skripsi ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Saya menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan skripsi ini, sangatlah sulit bagi saya untuk menyelesaikan skripsi ini. Oleh karena itu, saya mengucapkan terima kasih kepada:

1. Dr. dr. H. A. Armyn Nurdin, M. Sc, selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran, untuk mengarahkan saya dalam menyusun skripsi ini;
2. Segenap Civitas Akademika Universitas Hasanuddin yang telah membantu dalam usaha memperoleh data yang saya perlukan;
3. Orang tua dan keluarga saya yang telah memberikan bantuan dukungan material dan moral; dan
4. Sahabat yang telah banyak membantu saya dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhir kata, saya berharap Tuhan Yang Maha Esa berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Makassar, 14 Januari 2014

Penulis

SKRIPSI
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS HASANUDDIN
Januari, 2014

Angela Michelle, C 111 09 326

Dr. dr. H. A. Armyn Nurdin, M. Sc

**KORELASI ANTARA KADAR HOMA-IR DENGAN INSULIN DAN
KADAR GULA DARAH PUASA PADA CIVITAS AKADEMIKA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

(ix + 83 halaman)

ABSTRAK

Latar Belakang : Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. Gangguan, baik dari produksi maupun aksi insulin, menyebabkan gangguan pada metabolisme glukosa, dengan berbagai dampak yang ditimbulkannya. Hiperglikemia terjadi tidak hanya disebabkan oleh gangguan sekresi insulin (defisiensi insulin), tapi pada saat bersamaan juga oleh rendahnya respon jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin). Salah satu cara untuk menilai resistensi insulin adalah dengan menggunakan HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*) yang berasal dari gula darah puasa (GDP) dan insulin atau konsentrasi C-peptida.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan desain *cross sectional*, dimana informasi dari variabel yang diperlukan dikumpulkan dalam waktu yang bersamaan. Pengambilan sampel dilakukan secara *sampling* (acak) dengan cara *simple random sampling*. Data diperoleh dengan cara primer dan diolah dengan menggunakan analisa statistik. Pengolahan dilakukan setelah mengumpulkan data dengan menggunakan program komputer *Statistical Package for The Social Sciences* (SPSS) 20.0 untuk memperoleh hasil statistik yang diharapkan yakni dengan melakukan uji korelasi dengan batas kemaknaan $p < 0.05$.

Hasil : Uji normalitas dari setiap variabel dengan menggunakan uji Kolmogorov-Smirnoff menunjukkan hasil distribusi data yang normal sehingga digunakan uji parametrik dengan uji korelasi *bivariate* Pearson. Untuk korelasi antara HOMA-IR dengan insulin, hasil yang didapatkan yaitu Pearson's r bernilai 0,985 yang berarti terdapat hubungan yang kuat antara HOMA-IR dengan insulin, dengan *p-value* bernilai 0 yang berarti secara statistik ada korelasi yang signifikan antara variabel HOMA-IR dengan insulin. Untuk korelasi antara HOMA-IR dengan kadar gula darah puasa, didapatkan hasil Pearson's r bernilai 0,237 yang berarti terdapat hubungan yang lemah antara HOMA-IR dengan GDP, dengan *p-value* bernilai 0,068 yang berarti secara statistik tidak ada korelasi yang signifikan antara variabel HOMA-IR dengan GDP.

Kesimpulan : Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan mengenai korelasi antara HOMA-IR dengan insulin dan gula darah puasa pada civitas akademika Universitas Hasanuddin Makassar, maka disimpulkan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara nilai HOMA-IR dengan kadar insulin dan terdapat hubungan yang lemah antara nilai HOMA-IR dengan kadar gula darah puasa.

Kata Kunci : resistensi insulin, HOMA-IR, diabetes melitus, insulin.

Daftar Pustaka : 22 (1999 - 2013)

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGESAHAN.....	i
HALAMAN PERSETUJUAN CETAK.....	ii
KATA PENGANTAR.....	iii
ABSTRAK.....	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	viii
DAFTAR GAMBAR.....	ix
BAB I. PENDAHULUAN.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	2
1.3. Tujuan Penelitian.....	2
1.4. Manfaat Penelitian.....	2
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1. Diabetes Melitus.....	3
2.1.1. Definisi.....	3
2.1.2. Epidemiologi.....	3
2.1.3. Klasifikasi Diabetes Melitus.....	4
2.1.4. Diagnosis Diabetes Melitus.....	14
2.1.5. Pengobatan Diabetes Melitus.....	20
2.2. Insulin.....	28
2.2.1. Pendahuluan.....	28
2.2.2. Proses Pembentukan dan Sekresi Insulin.....	29
2.2.3. Dinamika dan Pengaturan Sekresi Insulin.....	31
2.2.4. Aksi Insulin.....	38
2.2.5. Efek Metabolisme Dari Insulin.....	39
2.3. Resistensi Insulin.....	52
2.3.1. Pendahuluan.....	52
2.3.2. Patogenesis.....	52
2.3.3. Penyebab Resistensi Insulin.....	53

	2.2.4. Marker Resistensi Insulin.....	54
BAB III.	HIPOTESIS.....	66
	3.1. Hipotesis Nul.....	66
	3.2. Hipotesis Alternatif.....	66
BAB IV.	KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN DEFINISI OPERASIONAL.....	67
	4.1. Kerangka Teori.....	67
	4.2. Kerangka Konsep.....	67
	4.3. Definisi Operasional.....	68
BAB V.	METODOLOGI PENELITIAN.....	69
	5.1. Jenis Penelitian.....	69
	5.2. Desain Penelitian.....	69
	5.3. Variabel Penelitian.....	69
	5.4. Populasi dan Sampel Penelitian.....	69
	5.5. Cara Pengambilan Sampel.....	70
	5.6. Jenis Data dan Instrumen Penelitian.....	70
	5.7. Manajemen Penelitian.....	71
	5.8. Indikator Capaian.....	71
	5.9. Output Penelitian.....	72
BAB VI.	HASIL PENELITIAN.....	73
	6.1. Tes Distribusi.....	73
	6.2. Korelasi HOMA-IR dengan insulin.....	74
	6.3. Korelasi HOMA-IR dengan Gula Darah Puasa.....	75
BAB VII.	PEMBAHASAN.....	77
	7.1. Korelasi HOMA-IR dengan insulin.....	77
	7.2. Korelasi HOMA-IR dengan Gula Darah Puasa.....	78
BAB VIII.	KESIMPULAN DAN SARAN.....	80
	8.1. Kesimpulan.....	80
	8.2. Saran.....	80
	DAFTAR PUSTAKA.....	81
	LAMPIRAN.....	84

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1.	Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus.....	12
Tabel 2.2.	Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus.....	15
Tabel 2.3.	Kriteria pengendalian diabetes melitus.....	28
Tabel 2.4.	Beragam metode untuk mengukur resistensi insulin.....	55
Tabel 2.5.	Korelasi antara HOMA dengan metode lainnya.....	61
Tabel 2.6.	Beragam tanda pengganti yang telah dijabarkan untuk mengukur resistensi insulin.....	65
Tabel 6.1.	Uji Kolmogorov-Smirnoff.....	73
Tabel 6.2.	Uji Korelasi HOMA-IR dengan Insulin.....	74
Tabel 6.3.	Uji Korelasi HOMA-IR dengan Gula Darah Puasa.....	75

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1. Prevalensi DM di Indonesia.....	4
Gambar 2.2. Langkah-langkah diagnostik DM dan toleransi glukosa terganggu.	17
Gambar 2.3. Susunan rantai asam amino insulin.....	29
Gambar 2.4. Dinamika sekresi insulin setelah beban glukosa intravena pada keadaan normal dan keadaan disfungsi sel beta (Ward, 84).....	33
Gambar 2.5. Aksi insulin pada adiposa tikus yang terisolasi.....	35
Gambar 2.6. Fisiologi yang menjadi dasar dari HOMA.....	60
Gambar 4.1. Kerangka Konsep.....	67
Gambar 5.1. Alur penelitian.....	70
Gambar 6.1. Grafik scatterdot HOMA-IR dengan insulin.....	75
Gambar 6.2. Grafik scatter-dot HOMA-IR dengan Gula Darah Puasa.....	76
Gambar 7.1. Diagram korelasi HOMA-IR dengan insulin.....	77
Gambar 7.2. Diagram korelasi HOMA-IR dengan Gula Darah Puasa.....	78

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi, atau kegagalan beberapa organ tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO) sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin.(1, 2)

Gangguan, baik dari produksi maupun aksi insulin, menyebabkan gangguan pada metabolisme glukosa, dengan berbagai dampak yang ditimbulkannya. Hiperglikemia terjadi tidak hanya disebabkan oleh gangguan sekresi insulin (defisiensi insulin), tapi pada saat bersamaan juga oleh rendahnya respon jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin). Salah satu cara untuk menilai resistensi insulin adalah dengan menggunakan HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment Insulin Resistance*) yang berasal dari gula darah puasa (GDP) dan insulin atau konsentrasi C-peptida. (3, 4)

Universitas Hasanuddin merupakan perguruan tinggi negeri terbesar di kawasan Indonesia timur dan menjadi tujuan belajar ribuan calon mahasiswa dengan beragam usia dari berbagai daerah di Indonesia. Staf pengajar dan staf administrasi merupakan civitas akademika Universitas Hasanuddin dan adalah aset yang berharga karena jumlahnya yang besar dan peranannya dalam proses pendidikan. Untuk memperoleh kinerja yang optimal dari civitas akademika ini diperlukan beberapa daya dukung, salah satunya adalah kesehatan yang prima. Untuk itu penting diketahui faktor-faktor risiko penyakit, salah satunya penyakit diabetes melitus sehingga perlu dilakukan penelitian yang menilai petanda

diabetes melitus pada civitas akademika Universitas Hasanuddin yang sepanjang pengetahuan kami belum pernah dilakukan.

1.2. Rumusan Masalah

Belum diketahui apakah HOMA-IR memiliki korelasi dengan insulin dan kadar gula darah puasa.

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1. Tujuan Umum

Mengetahui hubungan antara kadar HOMA-IR dengan insulin dan gula darah puasa pada Civitas Akademika Universitas Hasanuddin Makassar.

1.3.2. Tujuan Khusus

Tujuan khusus dalam penelitian ini adalah:

1. Mengetahui kadar HOMA-IR, insulin, dan gula darah puasa pada Civitas Akademika Universitas Hasanuddin Makassar.
2. Mengetahui gambaran HOMA-IR, insulin, dan gula darah puasa pada Civitas Akademika Universitas Hasanuddin Makassar.

1.5. Manfaat Penelitian

1.5.1. Manfaat Aplikatif

Dapat dijadikan acuan untuk deteksi dini penyakit DM di masyarakat.

1.5.2. Manfaat Teoritis

Dengan diketahuinya hubungan antara HOMA-IR dengan insulin dan kadar gula darah puasa, dapat menyediakan informasi ilmiah yang dapat dipergunakan untuk menganalisis faktor-faktor yang terkait dengan penyakit DM (Diabetes Melitus)

1.5.3. Manfaat Metodologis

Dapat dijadikan sebagai sumber informasi untuk peneliti selanjutnya, antara lain penelitian upaya preventif untuk pencegahan penyakit DM.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

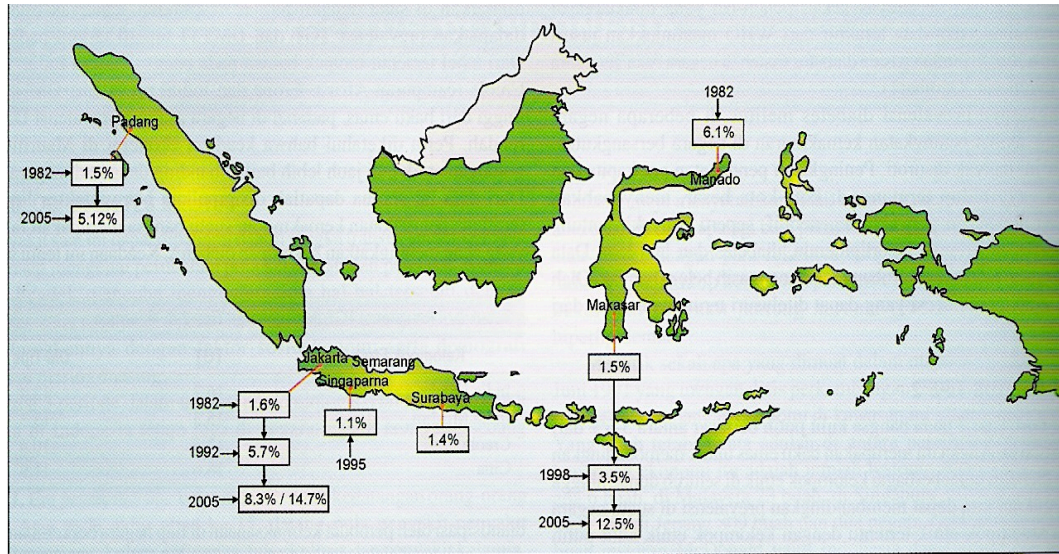
2.1. Diabetes Melitus

2.1.1. Definisi

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin, atau kedua-duanya. Hiperglikemia kronik pada diabetes berhubungan dengan kerusakan jangka panjang, disfungsi atau kegagalan beberapa anggota tubuh, terutama mata, ginjal, saraf, jantung, dan pembuluh darah. *World Health Organization* (WHO), sebelumnya telah merumuskan bahwa DM merupakan sesuatu yang tidak dapat dituangkan dalam satu jawaban yang jelas dan singkat tetapi secara umum dapat dikatakan sebagai suatu kumpulan problema anatomik dan kimiawi akibat dari sejumlah faktor dimana didapat defisiensi insulin absolut atau relatif dan gangguan fungsi insulin. (1, 2, 5).

2.1.2. Epidemiologi

Secara epidemiologik diabetes seringkali tidak terdeteksi dan dikatakan onset atau mulai terjadinya diabetes adalah 7 tahun sebelum diagnosis ditegakkan, sehingga morbiditas dan mortalitas dini terjadi pada kasus yang tidak terdeteksi ini. Penelitian lain menyatakan bahwa dengan adanya urbanisasi, populasi diabetes tipe 2 akan meningkat 5-10 kali lipat karena terjadi perubahan perilaku rural-tradisional menjadi urban. Faktor risiko yang berubah secara epidemiologi diperkirakan adalah: bertambahnya usia, lebih banyak dan lebih lamanya obesitas, distribusi lemak tubuh, kurangnya aktifitas jasmani dan hiperinsulinemia. Telah diperkirakan bahwa terdapat 366 juta orang yang menderita DM pada tahun 2011; pada tahun 2030 jumlah ini akan meningkat hingga 552 juta. DM menyebabkan 4,6 juta kematian pada tahun 2011. (1, 6, 7)



Gambar 2.1. Prevalensi DM di Indonesia (1)

2.1.3. Klasifikasi Diabetes Melitus

Dalam beberapa dekade akhir ini hasil penelitian baik klinik maupun laboratorik menunjukkan bahwa diabetes melitus merupakan suatu keadaan yang heterogen baik sebab maupun macamnya. Selama bertahun-tahun hal ini telah digumuli oleh banyak ahli ternama dengan tujuan mencapai persetujuan internasional tentang prosedur diagnostik, kriteria, dan terminologi. Dahulu terdapat banyak perbedaan dalam masing-masing bidang walaupun telah diusahakan untuk mendapat suatu konsensus. (1)

Walaupun secara klinis terdapat 2 macam diabetes tetapi sebenarnya ada yang berpendapat diabetes hanya merupakan suatu spektrum defisiensi insulin. Individu yang kekurangan insulin secara total atau hampir total dikatakan sebagai diabetes “*Juvenile onset*” atau “*insulin dependent*” atau “*ketosis prone*”, karena tanpa insulin dapat terjadi kematian dalam beberapa hari yang disebabkan ketoasidosis. Pada ekstrem yang lain terdapat individu yang “*stable*” atau “*maturity onset*” atau “*non-insulin dependet*”. Orang-orang ini hanya menunjukkan defisiensi insulin yang relatif dan walaupun banyak di antara mereka mungkin memerlukan suplementasi insulin (*Insulin requiring*), tidak akan terjadi kematian karena ketoasidosis walaupun insulin eksogen dihentikan. Bahkan di antara mereka mungkin terdapat kenaikan

jumlah insulin secara absolut bila dibandingkan dengan orang normal, tetapi ini biasanya berhubungan dengan obesitas dan/atau inaktivitas fisik. (1)

Secara garis besar terdapat 2 jenis diabetes, yaitu tipe 1 dan tipe 2. Diabetes tipe 1 disebut juga *insulin dependent diabetes mellitus* (IDDM), atau *juvenile onset diabetes mellitus*. Pada diabetes tipe 1, pankreas mengalami serangan autoimun dari tubuh sendiri, sehingga menyebabkan kegagalan produksi insulin. Pasien dengan diabetes tipe 1 memerlukan insulin agar dapat bertahan hidup. Diabetes tipe 2 dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes mellitus* (NIDDM) atau *adult onset diabetes mellitus* (AODM). Pada diabetes tipe 2, tubuh pasien masih dapat menghasilkan insulin, namun dalam jumlah yang tidak adekuat dibandingkan dengan kebutuhan tubuh. Diabetes tipe 2 sering memerlukan insulin namun tidak bergantung pada insulin seumur hidup. (1, 5, 8)

2.1.3.1. Diabetes Melitus Tipe 1

Jenis diabetes ini merupakan hasil dari penghancuran sel beta pankreas akibat autoimun yang dimediasi oleh sel. Pada diabetes tipe 1, laju penghancuran sel beta pankreas bervariasi untuk tiap individu. Pada bayi dan anak-anak, laju penghancuran sel beta cenderung lebih cepat dibandingkan pada orang dewasa. Beberapa pasien, terutama anak-anak dan remaja, muncul dengan ketoasidosis sebagai manifestasi awal dari diabetes tipe 1. Beberapa pasien lain muncul dengan hiperglikemia pada keadaan puasa yang dapat berubah dengan cepat menjadi hiperglikemia berat dan/atau ketoasidosis pada keadaan infeksi atau stress lainnya. Namun, pada orang dewasa, sisa fungsi sel beta pankreas dapat dipertahankan untuk mencegah ketoasidosis selama bertahun-tahun; individu tersebut yang akan bergantung pada insulin untuk bertahan hidup dan berisiko untuk terjadi ketoasidosis. Pada tahap berikutnya dari penyakit ini, terdapat sedikit sekresi insulin atau tidak ada sama sekali, sebagai manifestasi dari tingkat plasma C-peptida yang rendah atau yang tidak terdeteksi. Diabetes yang dimediasi oleh imun biasanya muncul pada masa kanak-kanak dan remaja, namun dapat muncul pada pasien yang lebih tua. Subgrup ini dikenal sebagai *latent autoimmune diabetes in*

adults (LADA). LADA merupakan diabetes tipe 1 yang lambat dan bersifat progresif. (1, 2, 8, 9)

Penghancuran sel beta akibat autoimun memiliki beberapa predisposisi genetik yang juga berhubungan dengan faktor lingkungan yang masih belum dapat dipastikan. Meskipun jarang ditemukan pasien obesitas pada diabetes tipe ini, adanya faktor obesitas tidak kompatibel dengan penegakan diagnosis. Pasien ini juga rentan dengan kelainan autoimun lainnya seperti *Grave's disease*, tiroiditis Hashimoto, *Addison's disease*, vitiligo, *celiac sprue*, hepatitis autoimun, *myasthenia gravis*, dan *pernicious anemia*. (2)

Diabetes Idiopatik. Beberapa jenis dari diabetes tipe 1 tidak memiliki penyebab yang pasti. Beberapa pasien memiliki insulinopenia permanen dan rentan terhadap ketoasidosis, namun tidak memiliki bukti terjadinya autoimunitas dalam tubuhnya. Walaupun hanya minoritas dari pasien diabetes tipe 1 yang tergolong dalam diabetes idiopatik, namun kebanyakan berasal dari keturunan Afrika atau Asia. Individu dengan diabetes tipe ini menderita ketoasidosis episodik dan menunjukkan berbagai derajat defisiensi insulin di antara episode tersebut. Jenis diabetes ini diturunkan secara genetik, memiliki bukti autoimunitas sel beta yang kurang, dan tidak berhubungan dengan HLA (*Human Leucocyte Antigen*). (1, 2)

2.1.3.2. Diabetes Melitus Tipe 2

Diabetes jenis ini, sebelumnya dikenal sebagai *non-insulin dependent diabetes*, atau *adult onset diabetes*, meliputi individu dengan resistensi insulin dan biasanya memiliki defisiensi insulin relatif. Diabetes tipe 2 terutama disebabkan oleh pola hidup dan faktor genetik. Beberapa faktor pola hidup diketahui memiliki peran penting dalam perkembangan DM tipe 2, seperti inaktivitas fisik, pola hidup yang diam terus menerus, merokok, dan konsumsi alkohol. Obesitas ditemukan berkontribusi sebanyak 55% dari kasus DM tipe 2. Peningkatan jumlah obesitas pada anak-anak antara tahun 1960 dan 2000 dipercaya mengarah kepada

peningkatan DM tipe 2 pada anak-anak dan remaja. Racun lingkungan dapat berkontribusi terhadap peningkatan DM tipe 2. Korelasi positif namun lemah telah ditemukan antara konsentrasi bisphenol A dalam urin, sejumlah plastik, dan insidens dari DM tipe 2. (1, 2, 6, 9)

Pasien yang mengalami diabetes tipe 2 ini umumnya adalah obesitas, dan obesitas itu sendiri yang menyebabkan resistensi insulin. Pasien yang bukan obesitas berdasarkan kriteria berat badan tradisional dapat menunjukkan peningkatan persentase lemak tubuh yang terdistribusi secara dominan di daerah abdomen. Ketoasidosis jarang muncul secara spontan pada diabetes tipe ini; apabila ditemukan ketoasidosis, biasanya disebabkan akibat stress dari penyakit lain seperti infeksi. Diabetes tipe 2 ini seringkali tidak terdiagnosis dini akibat hiperglikemia yang meningkat secara perlahan dan pada tahap awal terkadang tidak menunjukkan gejala klasik dari diabetes. Namun, pasien seperti itu yang memiliki risiko lebih tinggi dalam terjadinya komplikasi mikro maupun makrovaskular. Meskipun pada pasien dengan diabetes tipe ini dapat memiliki kadar insulin yang normal ataupun meningkat, semakin tinggi kadar gula darah dalam pasien diabetik ini diperkirakan akan menghasilkan kadar insulin yang lebih tinggi pula apabila fungsi sel beta normal. Sehingga, terjadi kegagalan dalam sekresi insulin pasien dan tidak mampu untuk melakukan kompensasi terhadap resistensi insulin. Resistensi insulin dapat ditingkatkan dengan penurunan berat badan dan/atau penangan farmakologi untuk hiperglikemia namun jarang kembali normal. Risiko untuk terjadinya diabetes tipe 2 meningkat seiring dengan usia, obesitas, dan kurangnya aktifitas fisik. Diabetes tipe 2 lebih sering ditemukan pada wanita dengan riwayat GDM (*Gestational Diabetes Mellitus*) dan pada individu dengan hipertensi atau dislipidemia, dan frekuensinya bervariasi pada ras dan etnik yang berbeda-beda. Kadang dihubungkan dengan predisposisi genetik yang kuat, dibandingkan dengan jenis autoimun diabetes tipe 1. (1, 2, 6)

2.1.3.3. Diabetes Melitus Tipe Lain (1, 2, 5, 8)

2.1.3.3.1. Defek genetik sel beta

Banyak jenis diabetes yang dihubungkan dengan defek monogenetik dari fungsi sel beta. Jenis diabetes ini umumnya memiliki karakteristik onset hiperglikemia pada usia muda (umumnya sebelum 25 tahun). Diabetes tipe ini sering dikenal sebagai *maturity onset diabetes of the young* (MODY) dan memiliki karakteristik kegagalan sekresi insulin dengan defek minimal atau tanpa adanya defek dalam kerja insulin. MODY ini diturunkan melalui pola dominan autosomal. Diabetes didagnosis dalam 6 bulan pertama kelahiran tidak menunjukkan diabetes tipe 1 autoimun. Diabetes yang disebut neonatal diabetes dapat bersifat sementara atau permanen. Abnormalitas genetik yang merupakan hasil dari ketidakmampuan untuk mengubah proinsulin menjadi insulin telah diidentifikasi pada beberapa keluarga, dan kelainan tersebut diturunkan dalam pola autosomal dominan.

2.1.3.3.2. Defek genetik kerja insulin

Terdapat beberapa penyebab diabetes yang tidak umum yang diakibatkan oleh abnormalitas genetik dari kerja insulin. Abnormalitas metabolik ini dihubungkan dengan mutasi dari reseptor insulin dapat beragam mulai dari hiperinsulinemia dan hiperglikemia ringan hingga diabetes yang parah. Beberapa individu dengan mutasi ini dapat mengalami *acanthosis nigricans*. Pada jaman dulu, sindrom ini dikenal sebagai resistensi insulin tipe A. *Leprechaunism* dan sindrom Rabson-Mendenhall adalah dua sindrom pediatrik yang memiliki mutasi pada gen reseptor insulin dengan perubahan pada fungsi reseptor insulin dan resistensi insulin yang ekstrem. *Leprechaunism* memiliki karakteristik pada bentuk wajah dan biasanya fatal dalam masa bayi, sementara sindrom Rabson - Mendenhall dihubungkan dengan abnormalitas gigi dan kuku dan hiperplasi kelenjar pineal.

2.1.3.3.3. Penyakit eksokrin pankreas

Semua proses yang dapat melukai pankreas dapat menyebabkan diabetes. Proses yang didapatkan seperti pankreatitis, trauma, infeksi, pankreatektomi, dan karsinoma pankreatik. Dengan kanker sebagai pengecualian, kerusakan yang dialami pankreas harus ekstensif untuk dapat menyebabkan diabetes; adenokarsinoma yang hanya melibatkan sebagian kecil dari pankreas telah dihubungkan dengan terjadinya diabetes. Ini menunjukkan mekanisme lain dari reduksi sederhana pada massa sel beta. Jika sudah cukup ekstensif, *cystic fibrosis* dan hemokromatosis dapat merusak sel beta dan merusak sekresi insulin. Fibrokalkulus pankreatopati dapat disertai dengan nyeri abdomen yang menjalar hingga ke punggung dan kalsifikasi pankreatik dapat diidentifikasi melalui pemeriksaan radiologi. Fibrosis pankreas dan batu kalsium pada saluran eksokrin telah ditemukan dalam autopsi.

2.1.3.3.4. Endokrinopati

Beberapa hormon (*growth hormone*, kortisol, glukagon, epinefrin) memiliki sifat yang berlawanan dengan kerja insulin. Jumlah yang besar dari hormon-hormon ini (akromegali, sindrom Cushing, *glucagonoma*, *pheochromocytoma*) dapat menyebabkan diabetes. Pada umumnya, hal ini dapat ditemukan pada individu dengan riwayat adanya defek pada sekresi insulin, dan hiperglikemia dapat berubah apabila hormon yang berlebihan diatasi. Somatostatinomas dan *aldosteronoma-induced hypokalemia* dapat menyebabkan diabetes, dengan cara menghambat sekresi insulin. Hiperglikemia umumnya akan sembuh setelah tumor diangkat secara sempurna.

2.1.3.3.5. *Drug- or chemical-induced diabetes*

Banyak obat yang dapat mengganggu sekresi insulin. Obat-obat ini tidak langsung menyebabkan diabetes, tapi dapat memicu diabetes pada individu dengan resistensi insulin. Pada kasus

tersebut, klasifikasi menjadi tidak jelas karena tahapan dari disfungsi sel beta dan resistensi insulin tidak diketahui. Racun tertentu seperti Vacor (racun tikus) dan pentamidine secara intravena dapat merusak sel beta pankreas secara permanen, namun reaksi obat tersebut jarang terjadi. Banyak pula obat maupun hormon yang dapat mengganggu kerja insulin. Contohnya seperti asam nikotik dan glukokortikoid. Pasien yang menerima interferon-alfa telah dilaporkan memiliki sel islet antibodi yang berhubungan dengan diabetes, dan pada beberapa kasus tertentu, defisiensi insulin yang parah.

2.1.3.3.6. Diabetes akibat imunologi (jarang)

Pada kategori ini, terdapat dua kondisi yang diketahui, yang lainnya jarang terjadi. *Stiff-man syndrome* adalah kelainan autoimun pada sistem saraf pusat (SSP) yang memiliki dikarakteristikan sebagai kekakuan pada otot aksial dengan spasme yang nyeri. Pasien biasanya memiliki autoantibodi GAD dengan titer yang tinggi dan hampir sepertiga akan mengalami diabetes.

Antibodi reseptor anti-insulin dapat menyebabkan diabetes dengan cara berikatan ke reseptor insulin, sehingga menghambat ikatan antara insulin dengan reseptornya pada jaringan yang dituju. Namun pada beberapa kasus, antibodi ini dapat bekerja sebagai agonis insulin setelah berikatan dengan reseptor dan dapat menyebabkan hipoglikemia. Antibodi reseptor anti-insulin biasanya ditemukan pada pasien dengan Lupus Eritematosus Sistemik (LES) dan penyakit autoimun lainnya. Pada keadaan resistensi insulin ekstrem, pasien dengan antibodi reseptor anti-insulin biasanya mengalami *acanthosis nigricans*. Pada jaman dulu, sindrom ini disebut sebagai resistensi insulin tipe B.

2.1.3.3.7. Sindrom genetik lain

Banyak sindrom genetik yang diikuti dengan peningkatan insidens terjadinya diabetes. Ini termasuk abnormalitas kromosom

dari sindrom Down, sindrom Klinefelter, dan sindrom Turner. Sindrom Wolfram adalah kelainan resesif autosomal yang memiliki karakteristik diabetes defisiensi insulin dan tidak ditemukannya sel beta pada saat dilakukan autopsi. Manifestasi lainnya berupa diabetes insipidu, hipogonad, atrofi optik, dan ketulian neurologis.

2.1.3.4.GDM (*Gestational Diabetes Melitus*)

Selama bertahun-tahun, GDM telah ditetapkan sebagai intoleransi glukosa pada tiap tahap dengan onset atau penemuan pertama pada saat kehamilan. Meskipun pada umumnya GDM mengalami penyembuhan pada saat melahirkan, definisi ini berlaku apakah kondisi tersebut menetap setelah kehamilan dan tidak menutup kemungkinan bahwa intoleransi glukosa yang tidak terdeteksi tersebut telah terjadi sebelumnya atau mulai terjadi seiring dengan kehamilan. Definisi ini menyediakan berbagai strategi dalam deteksi dan klasifikasi dari diabetes gestasional, namun keterbatasannya telah disadari selama bertahun-tahun. Seiring dengan epidemik obesitas dan diabetes, diabetes tipe 2 lebih sering terjadi pada wanita usia subur, jumlah wanita hamil dengan diabetes tipe 2 yang belum terdiagnosis telah meningkat. (2, 10)

Pada kehamilan terjadi resistensi insulin fisiologis akibat peningkatan hormon-hormon kehamilan (*human placental lactogen/HPL*, progesteron, kortisol, prolaktin) yang mencapai puncaknya pada trimester ketiga kehamilan. Tidak berbeda pada patofisiologi DM tipe 2, pada GDM juga terjadi gangguan sel beta pankreas. Kegagalan sel beta ini dipikirkan karena beberapa hal di antaranya autoimun, kelainan genetik, dan resistensi insulin kronik. Studi oleh Xiang melaporkan bahwa pada wanita dengan GDM mengalami gangguan kompensasi produksi insulin oleh sel beta sebesar 67% dibandingkan kehamilan normal. Ada sebagian kecil populasi wanita ini yang antibodi islet sel (1,6 - 3,8%). Sedangkan sekitar 5% dari populasi GDM diketahui memiliki gangguan sel beta akibat defek pada sel beta seperti mutasi pada glukokinase. Resistensi insulin selama kehamilan merupakan mekanisme adaptif tubuh untuk menjaga asupan

nutrisi ke janin. Resistensi insulin kronik sudah terjadi sebelum kehamilan pada ibu-ibu dengan obesitas. Kebanyakan wanita dengan GDM memiliki kedua jenis resistensi insulin ini yaitu kronik dan fisiologis sehingga resistensi insulinnya biasanya lebih berat dibandingkan kehamilan normal. Kondisi ini akan membaik segera setelah partus dan akan kembali ke kondisi awal setelah selesai masa nifas, dimana konsentrasi HPL kembali seperti awal. (10)

Tabel 2.1. Klasifikasi Etiologi Diabetes Melitus (1, 2)

<p>I. Diabetes Tipe 1 (destruksi sel beta, biasanya mengarah kepada defisiensi insulin absolut)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. <i>Immune mediated</i> b. Idiopatik
<p>II. Diabetes Tipe 2 (dapat berkisar dari resisten insulin dominan dengan defisiensi insulin relatif hingga defek sekretorik dominan dengan resistensi insulin)</p>
<p>III. Tipe Spesifik Lainnya</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Defek genetik fungsi sel beta <ul style="list-style-type: none"> i. MODY 3 (Kromosom 12, HNF-1α) ii. MODY 1 (Kromosom 20, HNF-4α) iii. MODY 2 (Kromosom 7, glukokinase) iv. Bentuk MODY lainnya yang langka (contohnya MODY 4: Kromosom 13, <i>insulin promoter factor-1</i>; MODY 6: Kromosom 2, <i>NeuroDI</i>; MODY 7: Kromosom 9, carboxyl ester lipase) v. Diabetes neonatus sementara (yang paling umum kecacatan pencetakan ZAC/HYAMI pada 6q24) vi. Diabetes neonatus permanen (yang paling umum gen KCNJ11 pada kode Kir6.2 subunit dari sel beta channel KATP) vii. Mitokondrial DNA

- viii. Lainnya
- b. Defek genetik kerja insulin
 - i. Resistensi insulin tipe A
 - ii. *Leprechaunism*
 - iii. Sindrom Rabson-Mendenhall
 - iv. Diabetes Lipoatrofik
 - v. Lainnya
- c. Penyakit eksokrin pankreas
 - i. Pankreatitis
 - ii. Trauma / pankreatektomi
 - iii. Neoplasia
 - iv. *Cystic fibrosis*
 - v. Hemokromatosis
 - vi. Fibrokalkulus pankreatopati
 - vii. Lainnya
- d. Endokrinopati
 - i. Akromegali
 - ii. Sindrom Cushing
 - iii. *Glucagonoma*
 - iv. *Pheochromocytoma*
 - v. Hipertiroidisme
 - vi. Somatostatinoma
 - vii. Aldosteronoma
 - viii. Lainnya
- e. *Drug or chemical induced*
 - i. Vacor
 - ii. Pentamidine
 - iii. Asam nikotinik
 - iv. Glukokortikoid
 - v. Hormon tiroid
 - vi. *Diazoxide*
 - vii. beta-adrenergik agonis

<ul style="list-style-type: none"> viii. Tiazid ix. Dilantin x. γ-interferon xi. Lainnya <p>f. Infeksi</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Rubella kongenital ii. Sitomegalovirus iii. Lainnya <p>g. Diabetes akibat imunologi (jarang)</p> <ul style="list-style-type: none"> i. “<i>Stiff-man</i>” syndrome ii. Antibodi reseptor anti-insulin iii. Lainnya <p>h. Sindrom genetik lainnya</p> <ul style="list-style-type: none"> i. Sindrom Down ii. Sindrom Klinefelter iii. Sindrom Turner iv. Sindrom Wolfram v. Ataksia Frederich vi. Korea Huntington vii. Sindrom Laurence-Moon-Biedl viii. Distrofi miotonik ix. Porifiria x. Sindrom Prader-Will xi. Lainnya
IV. Diabetes Melitus Gestasional

2.1.4. Diagnosis Diabetes Melitus

Diagnosis DM harus didasarkan atas pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Dalam menentukan diagnosis DM harus diperhatikan asal bahan darah yang diambil dan cara pemeriksaan yang dipakai. Untuk diagnosis, pemeriksaan yang dianjurkan adalah pemeriksaan glukosa dengan cara enzimatik dengan bahan darah plasma vena. Untuk memastikan diagnosis

DM, pemeriksaan glukosa darah sebaiknya dilakukan di laboratorium klinik yang terpercaya (yang melakukan program pemantauan kendali mutu secara teratur). Walaupun demikian sesuai dengan kondisi setempat dapat juga dipakai bahan darah utuh (*whole blood*), vena ataupun kapiler dengan memperhatikan angka-angka kriteria diagnostik yang berbeda sesuai pembakuan oleh WHO. Untuk pemantauan hasil pengobatan dapat diperiksa glukosa darah kapiler. (1)

Ada perbedaan antara uji diagnostik DM dan pemeriksaan penyaring. Uji diagnostik DM dilakukan pada mereka yang menunjukkan gejala/tanda DM, sedangkan pemeriksaan penyaring bertujuan untuk mengidentifikasi mereka yang tidak bergejala, yang mempunyai risiko DM. PERKENI membagi alur diagnosis DM menjadi dua bagian besar berdasarkan ada tidaknya gejala khas DM. Gejala khas DM terdiri dari poliuria, polidipsi, polifagia, dan berat badan menurun tanpa sebab yang jelas, sedangkan gejala tidak khas DM antara lain lemas, kesemutan, luka yang sulit sembuh, gatal, mata kabur, disfungsi ereksi (pria) dan pruritus vulva (wanita). Apabila ditemukan gejala khas DM, pemeriksaan glukosa darah abnormal satu kali saja sudah cukup untuk menegakkan diagnosis, namun apabila tidak ditemukan gejala khas DM, maka diperlukan dua kali pemeriksaan glukosa darah abnormal. (1)

Tabel 2.2. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus (1, 2)

<p>1. Gejala klasik DM + glukosa plasma sewaktu ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) Glukosa plasma sewaktu merupakan hasil pemeriksaan sesaat pada suatu hari tanpa memperhatikan waktu makan terakhir.</p>
<p>2. Atau Gejala klasik DM + glukosa plasma puasa ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) Puasa diartikan pasien tidak mendapat kalori tambahan sedikitnya 8 jam.</p>
<p>3. Glukosa plasma 2 jam pada TTGO ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L)</p>

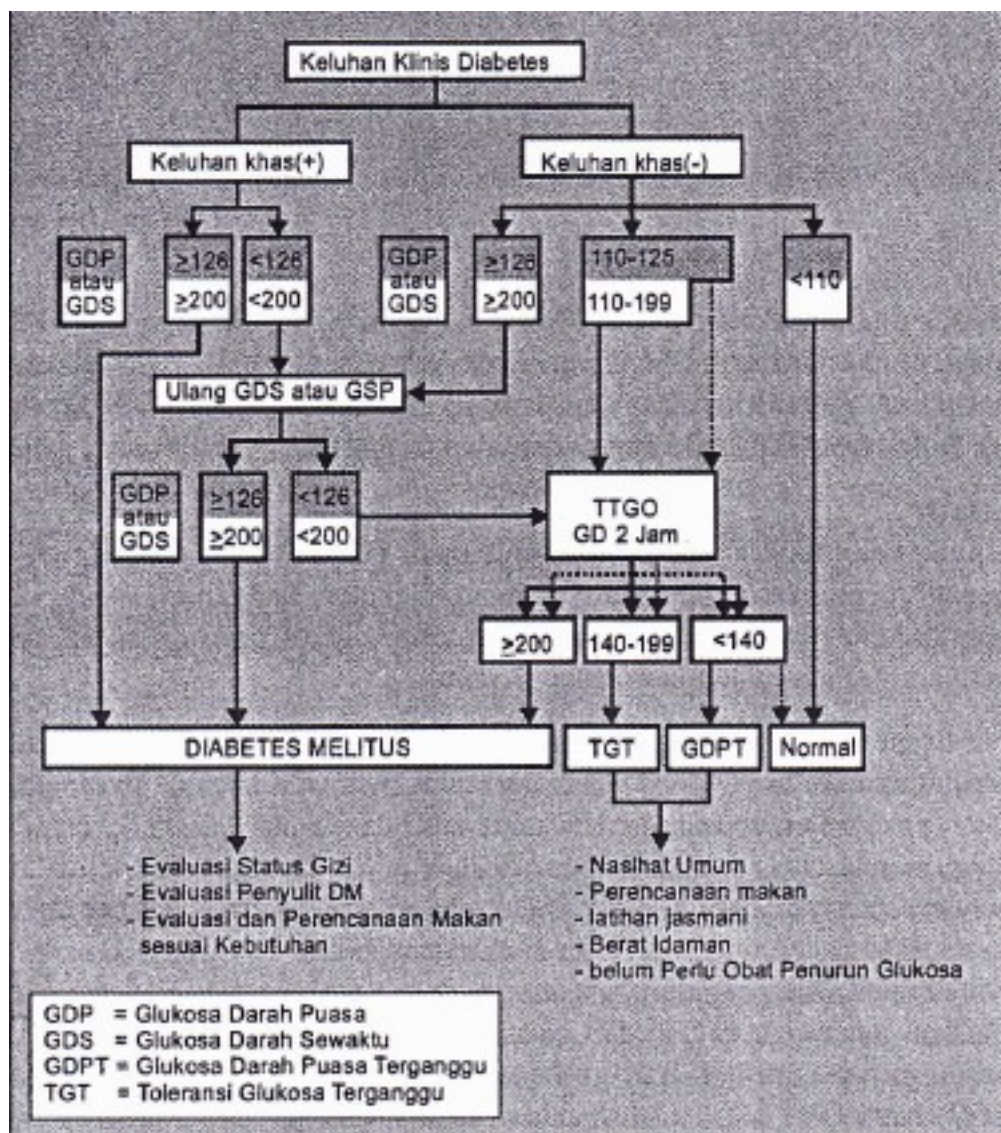
TTGO dilakukan dengan standar WHO, menggunakan beban glukosa yang setara dengan 75 gram glukosa anhidrus yang dilarutkan dalam air.

Cara pelaksanaan TTGO (WHO 1994) (1, 5, 11)

- 3 (tiga) hari sebelum pemeriksaan tetap makan seperti kebiasaan sehari-hari (dengan karbohidrat yang cukup) dan tetap melakukan kegiatan jasmani seperti biasa.
- Berpuasa paling sedikit 8 jam (mulai malam hari) sebelum pemeriksaan, minum air putih tanpa gula tetap diperbolehkan.
- Diperiksa konsentrasi glukosa darah puasa.
- Diberikan glukosa 75 gram (orang dewasa) atau 1,75 gram/kgBB (anak-anak), dilarutkan dalam air 250 mL dan diminum dalam waktu 5 menit.
- Berpuasa kembali sampai pengambilan sampel darah untuk pemeriksaan 2 jam setelah minum larutan glukosa selesai.
- Diperiksa glukosa darah 2 jam sesudah beban glukosa.
- Selama proses pemeriksaan subyek yang diperiksa tetap istirahat dan tidak merokok.

Hasil pemeriksaan glukosa darah 2 jam pasca pembebanan dibagi menjadi 3 yaitu : (1, 11)

- < 140 mg/dL \rightarrow normal
- $140 \leq 200$ mg/dL \rightarrow toleransi glukosa terganggu
- ≥ 200 mg/dL \rightarrow diabetes



Gambar 2.2. Langkah-langkah diagnostik DM dan toleransi glukosa terganggu (1)

Pemeriksaan penyaring dilakukan pada semua individu dewasa dengan Indeks Massa Tubuh (IMT) ≥ 25 kg/m² dengan faktor risiko lain sebagai berikut : (1, 5)

- Aktivitas fisik kurang
- Riwayat keluarga mengidap DM pada turunan pertama (*first degree relative*)
- Masuk kelompok etnik risiko tinggi (*African American, Latino, Native American, Asian American, Pacific Islander*)

- Wanita dengan riwayat melahirkan bayi dengan berat ≥ 4000 gram atau riwayat Diabetes Melitus Gestasional (DMG/GDM)
- Hipertensi (tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg atau sedang dalam terapi obat anti hipertensi)
- Kolesterol HDL < 35 mg/dL dan atau trigliserida ≥ 250 mg/dL
- Wanita dengan sindrom polikistik ovarium
- Riwayat toleransi glukosa terganggu (TGT) atau glukosa darah puasa terganggu (GDPT)
- Keadaan lain yang berhubungan dengan resistensi insulin (obesitas, akantosis nigrikans)
- Riwayat penyakit kardiovaskuler.

Pada penapisan dapat dilakukan pemeriksaan glukosa darah puasa atau sewaktu atau TTGO. Untuk kelompok risiko tinggi yang hasil pemeriksaan penyaringnya negatif, pemeriksaan penyaring ulangan dilakukan tiap tahun; sedangkan bagi mereka yang berusia > 45 tahun tanpa faktor risiko, pemeriksaan penyaring dapat dilakukan setiap 3 tahun atau lebih cepat tergantung dari klinis masing-masing pasien. (1)

Pemeriksaan penyaring yang khusus ditujukan untuk DM pada penduduk umumnya (*mass screening*) tidak dianjurkan karena disamping biaya yang mahal, rencana tindak lanjut bagi mereka yang positif belum ada. Bagi mereka yang mendapat kesempatan untuk pemeriksaan penyaring bersama penyakit lain (*general check-up*) adanya pemeriksaan penyaring untuk DM dalam rangkaian pemeriksaan tersebut sangat dianjurkan.(1)

Pemeriksaan penyaring berguna untuk menjaring pasien DM, toleransi glukosa terganggu (TGT) dan glukosa darah puasa terganggu (GDPT), sehingga dapat ditentukan langkah yang tepat untuk mereka. Pasien dengan TGT dan GDPT merupakan tahapan sementara menuju DM. Setelah 5-10 tahun kemudian, $\frac{1}{3}$ kelompok TGT akan berkembang menjadi DM, $\frac{1}{3}$ tetap TGT, dan $\frac{1}{3}$ lainnya kembali normal. Adanya TGT sering berkaitan dengan resistensi insulin. Pada kelompok TGT ini, risiko terjadinya aterosklerosis lebih tinggi dibandingkan kelompok normal. TGT sering berkaitan dengan penyakit kardiovaskular, hipertensi, dan dislipidemia. Peran aktif para

pengelola kesehatan sangat diperlukan agar deteksi DM dapat ditegakkan sedini mungkin dan pencegahan primer dan sekunder dapat segera diterapkan.

(1)

Definisi keadaan diabetes atau gangguan toleransi glukosa tergantung pada pemeriksaan konsentrasi glukosa darah. Beberapa tes tertentu yang non glikemik dapat berguna dalam menentukan subklas, penelitian epidemiologi, dalam menentukan mekanisme dan perjalanan alamiah diabetes. Untuk diagnosis dan klasifikasi, ada indeks tambahan yang dapat dibagi atas : (1, 2, 5)

- Indeks penentuan derajat kerusakan sel beta. Hal ini dapat dinilai dengan pemeriksaan konsentrasi insulin, pro-insulin, dan sekresi peptida penghubung (*C-peptide*). Nilai-nilai “*glycosilated hemoglobin*” (WHO memakai istilah “*glycolated hemoglobin*”), nilai derajat glikosilasi dari protein lain dan tingkat gangguan toleransi glukosa juga bermanfaat untuk penilaian kerusakan ini.
- Indeks proses diabetogenik. Untuk penilaian proses diabetogenik pada saat ini telah dapat dilakukan penentuan tipe dan sub-tipe HLA; adanya tipe dan titer antibodi dalam sirkulasi yang ditunjukkan pada pulau-pulau Langerhans (*islet cell antibodies*), anti GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*), dan sel endokrin lainnya adanya *cell-mediated immunity* terhadap pankreas; ditemukannya susunan DNA spesifik pada genom manusia dan ditemukannya penyakit lain pada pankreas dan penyakit endokrin lainnya.
- A1C adalah marker yang banyak digunakan pada hiperglikemia kronik, menunjukkan glukosa darah rata-rata dalam waktu 2 - 3 bulan. Tes ini memiliki peran yang penting dalam manajemen pasien dengan diabetes karena memiliki korelasi yang baik dengan mikrovaskuler dan komplikasi makrovaskuler dan digunakan secara luas sebagai biomarker standar untuk penanganan glikemik yang adekuat. *Prior Expert Committees* tidak menyarankan penggunaan tes A1C dalam mendiagnosis diabetes, karena kurangnya standarisasi terhadap tes ini. Namun, pada laporan terakhir dari *International Expert Committee*,

setelah peninjauan kembali yang ekstensif dan bukti dari epidemiologi yang muncul, menyarankan penggunaan tes A1C untuk mendiagnosis diabetes, dengan nilai ambang batas $\geq 6,5\%$, dan ADA (*American Diabetes Association*) menyetujui hal ini.

2.1.5. Pengobatan Diabetes Melitus

Secara teoritis, pengobatan Diabetes Melitus tipe 1 adalah dengan memberikan insulin secukupnya sehingga metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein pada pasien dapat senormal mungkin. Insulin tersedia dalam berbagai bentuk. Insulin “reguler” mempunyai durasi kerja yang lamanya 3 sampai 8 jam, sedangkan insulin dalam bentuk lainnya (yang dipresipitaskan dengan seng atau dengan berbagai derivat protein) diabsorpsi secara lambat dari tempat penyuntikannya dan oleh karena itu mempunyai efek yang lamanya 10 sampai 48 jam. Biasanya pasien diabetes tipe 1 yang berat setiap harinya diberi dosis tunggal insulin yang mempunyai daya kerja lama untuk meningkatkan seluruh metabolisme karbohidrat sepanjang hari. Lalu bila kadar glukosa darah naik terlalu tinggi, misalnya pada waktu makan, dapat diberikan tambahan insulin reguler di hari tersebut. Jadi, pola pengobatan pasien disesuaikan dengan kebutuhan masing-masing individu. (12)

Di masa lalu, insulin yang digunakan untuk pengobatan dihasilkan dari pankreas hewan. Akan tetapi, insulin manusia yang dihasilkan dari rekombinasi proses DNA telah dipergunakan secara luas karena sebagian pasien mengalami reaksi imunitas dan sensitisasi terhadap insulin hewan, sehingga membatasi efektivitas insulin hewan tersebut. (12)

Pada orang dengan Diabetes Melitus tipe 2, diet dan olahraga biasanya direkomendasikan untuk menurunkan berat badan dan mengurangi resistensi insulin. Jika upaya tersebut tidak berhasil, obat-obatan dapat diberikan untuk meningkatkan sensitivitas insulin atau untuk merangsang produksi insulin dari pankreas. Akan tetapi, pada beberapa orang, insulin dari luar harus digunakan untuk mengatur kadar darah apabila penggunaan obat-obat anti hiperglikemik sudah tidak mampu dalam mengatasi keadaan hiperglikemik pada orang tersebut. (12, 13)

Obat anti hiperglikemik oral (OHO) :

1. Golongan *Insulin Sensitizing*

a. Biguanid

Biguanid menurunkan kadar glukosa darah tapi tidak sampai dibawah normal. Preparat yang ada dan aman adalah metformin. Metformin terdapat dalam konsentrasi yang tinggi di dalam usus dan hati, tidak dimetabolisme, tetapi secara cepat dikeluarkan melalui ginjal. Proses tersebut berjalan dengan cepat sehingga metformin biasanya diberikan dua sampai tiga kali sehari kecuali dalam bentuk *extended release*. Setelah diberikan secara oral, metformin akan mencapai kadar tertinggi dalam darah setelah 2 jam dan disekresi lewat urin dalam keadaan utuh. Obat ini dianjurkan untuk pasien gemuk sebagai obat tunggal. Pada pasien dengan berat bada lebih, dapat dikombinasi dengan obat golongan sulfonilurea. Metformin menurunkan glukosa darah melalui pengaruhnya terhadap kerja insulin pada tingkat selular, distal reseptor insulin dan menurunkan produksi glukosa hati. Metformin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sel usus sehingga menurunkan kadar glukosa darah dan juga diduga menghambat absorpsi glukosa di usus sesudah asupan makan. Penelitian terakhir melaporkan bahwa efek metformin diatas diduga terjadi melalui peningkatan penggunaan glukosa oleh jaringan perifer yang dipengaruhi *AMP activated protein kinase* (AMPK), yang merupakan regulator selular utama bagi metabolisme lipid dan glukosa. Aktifasi AMPK pada hepatosit akan mengurangi aktifitas *Acetyl Co-A karboksilase* (ACC) dengan induksi oksidasi asam lemak dan menekan ekspresi ensim lipogenik. Metformin juga dapat menstimulasi produksi Iglucagon like peptide-1 (*GLP-1*) dari gastrointestinal yang dapat menekan fungsi sel alfa pankreas sehingga menurunkan glukagon serum dan mengurangi hiperglikemia saat puasa. Disamping berpengaruh pada glukosa darah, metformin juga berpengaruh

pada komponen lain resistensi insulin yaitu pada lipid, tekanan darah, dan juga *plasminogen activator inhibitor* (PAI-1). (13)

Efek samping gastrointestinal tidak jarang didapatkan pada pemakaian awal metformin dan ini dapat dikurangi dengan memberikan obat dimulai dengan dosis rendah dan diberikan bersamaan dengan makanan. Efek samping lain yang dapat terjadi adalah asidosis laktat, meski kejadiannya cukup jarang, namun berakibat fatal pada 30-50% kasus. Pada gangguan fungsi ginjal yang berat, metformin dosis tinggi akan berakumulasi di mitokondria dan akan menghambat proses fosforilasi oksidatif sehingga mengakibatkan asidosis laktat. Untuk menghindarinya sebaiknya tidak diberikan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal. Metformin juga dikontraindikasikan pada gangguan fungsi hati, infeksi berat, penggunaan alkohol berlebihan serta penyandang gagal jantung yang memerlukan terapi. Pemberian metformin perlu dipantau ketat pada usia lanjut dimana massa otot bebas lemaknya sudah berkurang, Pada pasien yang akan menggunakan radiokontras disarankan untuk menghentikan metformin 24 jam sebelum dan 48 jam sesudah tindakan. Metformin juga dapat mengganggu absorpsi vitamin B12 dan dapat menurunkan konsentrasi vitamin B12 serum dengan mekanisme yang belum diketahui sepenuhnya. Pada suatu uji klinik didapatkan anemia pada 7% pengguna metformin dan kondisi ini membaik dengan cepat dengan penghentian obat. Oleh karena itu, disarankan untuk melakukan monitor hematologi. (13)

b. Glitazone

Glitazone diabsorpsi dengan cepat dan mencapai konsentrasi tertinggi terjadi setelah 1-2 jam. Makanan tidak mempengaruhi farmakokinetik obat ini. Waktu paruh berkisar 3-4 jam bagi rosiglitaOne dan 3-7 jam bagi pioglitazone. (13)

Glitazone (Thiazolidindiones) merupakan golongan obat baru yang mempunyai efek farmakologi meningkatkan sensitivitas

insulin, sehingga bisa mengatasi masalah resistensi insulin dan berbagai masalah akibat resistensi insulin tanpa menyebabkan hipoglikemia. Glitazone dapat merangsang ekspresi beberapa protein yang dapat memperbaiki sensitivitas insulin dan memperbaiki glikemia, seperti *glucose transporter 1* (GLUT 1), GLUT 4, p85aPI-3K dan *uncoupling protein 2* (UCP 2). Selain itu juga dapat mempengaruhi ekspresi dan pelepasan mediator resistensi insulin, seperti TNF- α dan leptin. (13)

Glitazone dapat meningkatkan berat badan dan edema pada 3-5% pasien akibat beberapa mekanisme antara lain: (13)

- Penumpukan lemak subkutan di perifer dengan pengurangan lemak visceral
- Meningkatnya volume plasma akibat aktivasi reseptor PPAR α (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) di ginjal
- Edema dapat disebabkan penurunan ekskresi natrium di ginjal sehingga terjadi peningkatan natrium dan retensi cairan.

Rosiglitazon dan Pioglitazon saat ini dapat digunakan sebagai monoterapi dan juga sebagai kombinasi dengan metformin dan sekretagog insulin. Pemakaian bersama dengan insulin tidak disarankan karena dapat mengakibatkan peningkatan berat badan yang berlebih dan retensi cairan. (13)

Efek samping Glitazone yaitu penambahan berat badan yang bermakna sama atau bahkan lebih dari Sulfonilurea serta edema. Keluhan infeksi saluran nafas atas (16%), sakit kepala (7,1%) dan anemia dilusional (penurunan hemoglobin sekitar 1gr%) juga dilaporkan insiden fraktur ekstremitas distal pada wanita pasca menopause dilaporkan meningkat. (13)

Pemakaian glitazone dihentikan bila terdapat kenaikan enzim hati lebih dari tiga kali batas atas normal. Pemakaiannya harus hati-hati pada pasien dengan riwayat penyakit hati sebelumnya,

gagal jantung kelas 3 dan 4 (klasifikasi NYHA) dan pada edema. Meski pada hasil meta analisis dilaporkan risiko kematian akibat kardiovaskular meningkat 43% dan infark miokard 43%, belum ada simpulan yang jelas mengenai hal itu. (13)

2. Golongan Sekretagog Insulin

a. Sulfonilurea

Sulfonilurea telah digunakan untuk pengobatan Diabetes Melitus tipe 2 sejak tahun 1950-an. Obat ini digunakan sebagai terapi farmakologis pada awal pengobatan diabetes dimulai, terutama bila konsentrasi glukosa tinggi dan sudah terjadi gangguan pada sekresi insulin. Sulfonilurea sering digunakan sebagai terapi kombinasi karena kemampuannya meningkatkan atau mempertahankan sekresi insulin. Mempunyai sejarah penggunaan yang panjang dengan sedikit efek samping dan relatif murah. Berbagai macam obat ini umumnya mempunyai sifat farmakologis yang serupa, demikian juga efek klinis dan mekanisme kerjanya. (13)

Efek akut obat ini berbeda dengan efek pada pemakaian jangka lama. Glibenklamid misalnya mempunyai masa paruh 4 jam pada pemakaian akut, tetapi pada pemakaian jangka lama >12 minggu, masa paruhnya memanjang sampai 12 jam. (Bahkan sampai >20 jam pada pemakaian kronik dengan dosis maksimal). Karena itu, dianjurkan untuk memakai glibenklamid sehari sekali. (13)

Obat golongan Sulfonilurea bekerja dengan cara: (13)

- Menstimulasi pelepasan insulin
- Menurunkan ambang sekresi insulin
- Meningkatkan sekresi insulin sebagai akibat rangsangan glukosa

Obat golongan ini biasanya diberikan pada pasien dengan berat badan normal dan masih bisa dipakai pada pasien yang beratnya sedikit lebih. Pada pemakaian Sulfonilurea, umumnya

selalu dimulai dengan dosis rendah, untuk menghindari kemungkinan hipoglikemia. Pada keadaan tertentu dimana kadar glukosa darah sangat tinggi, dapat diberikan Sulfonilurea dengan dosis yang lebih besar dengan perhatian khusus bahwa dalam beberapa hari sudah dapat diperoleh efek klinis yang jelas dan dalam 1 minggu sudah terjadi penurunan kadar glukosa darah yang cukup bermakna. (13)

Dosis permulaan Sulfonilurea tergantung pada beratnya hiperglikemia. Bila konsentrasi glukosa puasa <200 mg/dl, Sulfonilurea sebaiknya dimulai dengan pemberian dosis kecil dan titrasi secara bertahap setelah 1-2 minggu sehingga tercapai glukosa darah puasa 90-130 mg/dl. Bila glukosa darah puasa >200 mg/dl dapat diberikan setengah jam sebelum makan karena diserap dengan lebih baik. Pada obat yang diberikan satu kali sehari, sebaiknya diberikan pada waktu pagi atau pada makan makanan porsi besar. (13)

Kombinasi sulfonilurea dengan insulin diberikan berdasarkan rata-rata kadar glukosa darah sepanjang hari terutama ditentukan oleh kadar glukosa darah puasanya. Umumnya kenaikan kadar glukosa darah sesudah makan kurang lebih sama, tidak tergantung dari kadar glukosa darah pada keadaan puasa. Dengan memberikan dosis insulin kerja sedang atau insulin glargin pada malam hari, produksi glukosa hati malam hari dapat dikurangi sehingga kadar glukosa darah puasa dapat turun. Selanjutnya kadar glukosa darah siang hari dapat diatur dengan pemberian Sulfonilurea seperti biasanya. (13)

Hipoglikemi merupakan efek samping terpenting dari Sulfonilurea terutama bila asupan pasien tidak adekuat. Untuk mengurangi kemungkinan hipoglikemia, apalagi pada orang tua dipilih obat yang masa kerjanya paling singkat. Obat Sulfonilurea dengan masa kerja panjang sebaiknya tidak dipakai pada usia lanjut. Selain pada orang tua, hipoglikemia juga lebih sering

terjadi pada pasien dengan gagal ginjal, gangguan fungsi hati berat dan pasien dengan asupan makanan yang kurang dan jika dipakai bersama obat sulfa. Obat yang mempunyai metabolit aktif tentu akan lebih mungkin menyebabkan hipoglikemia yang berkepanjangan jika diberikan pada pasien dengan gagal ginjal atau gagal hati. (13)

Selain itu, terjadi kenaikan berat badan 4-6 kg, gangguan pencernaan, fotosensitifitas, gangguan enzim hati, dan *flushing*. Pemakaiannya dikontraindikasikan pada Diabetes Melitus tipe 1, hipersensitif terhadap sulfa, hamil dan menyusui. (13)

b. Glinid

Mekanisme kerja Glinid juga melalui reseptor sulfonilurea dan mempunyai struktur yang mirip dengan sulfoniurea, perbedaannya adalah pada masa kerjanya lebih pendek. Mengingat lama kerjanya yang pendek maka Glinid digunakan sebagai obat prandial. Repaglinid dan nateglinid kedua-duanya diabsorpsi dengan cepat setelah pemberian secara oral dan cepat dikeluarkan melalui metabolisme dalam hati sehingga diberikan dua sampai tiga kali sehari. Mengingat efeknya terhadap glukosa puasa tidak begitu baik, maka glinid tidak begitu kuat menurunkan HbA1c. (13)

3. Penghambat Alfa Glukosidase

Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glikosidase di dalam saluran cerna, sehingga menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia pascaprandial. Acarbose hampir tidak diabsorpsi dan bekerja lokal pada saluran pencernaan. Acarbose mengalami metabolisme dalam saluran pencernaan, metabolisme terutama oleh flora mikrobiologis, hidrolisis intestinal dan aktifitas enzim pencernaan. Waktu paruh eliminasi plasma kira-kira 2 jam pada orang sehat dan sebagian besar disekresi melalui feses. Obat ini bekerja secara kompetitif menghambat kerja enzim alfa glukosidase di dalam

saluran cerna sehingga dengan demikian dapat menurunkan penyerapan glukosa dan menurunkan hiperglikemia postprandial. Obat ini bekerja di lumen usus dan tidak menyebabkan hipoglikemia dan juga tidak berpengaruh pada kadar insulin. (13)

Acarbose dapat digunakan sebagai monoterapi atau sebagai kombinasi dengan insulin, metformin, glitazon, atau sulfonilurea. Untuk mendapat efek maksimal, obat ini harus diberikan segera pada saat makan utama. Hal ini perlu karena merupakan penghambat kompetitif dan sudah harus ada pada saat kerja enzimatis pada saat yang sama karbohidrat berada di usus halus. Dengan memberikannya 15menit sebelum atau sesudahnya makan akan mengurangi dampak pengobatan terhadap glukosa post prandial. Monoterapi dengan acarbose dapat menurunkan rata-rata glukosa post prandial sebesar 40-60 mg/dl dan glukosa puasa rata-rata 10-20 mg/dl dan HbA1c 0,5-1%. Dengan terapi kombinasi bersama Sulfonilurea, Metformin dan insulin maka acarbose dapat menurunkan lebih banyak terhadap A1C sebesar 0,3-0,5% dan rata-rata glukosa post prandial sebesar 20-30 mg/dl dari keadaan sebelumnya. (13)

Efek samping akibat maldigesti karbohidrat akan berupa gejala gastrointestinal seperti; meteorismus, *flatulence* dan diare. *Flatulence* merupakan efek yang tersering terjadi pada hampir 50% pengguna obat ini. Penghambat alfa glukosidase dapat menghambat bioavailabilitas metformin jika diberikan bersamaan pada orang normal. (13)

Acarbose dikontraindikasikan pada kondisi *irritable bowel syndrome*, obstruksi saluran cerna, sirosis hati dan gangguan fungsi ginjal. (13)

Tabel 2.3. Kriteria pengendalian diabetes melitus (13)

	Baik	Sedang	Buruk
Glukosa darah (mg/dL)			
- puasa	80 - 100	100 - 125	≥ 126
- 2 jam postprandial	80 - 144	145 - 179	≥ 180
A1C (%)	< 6,5	6,5 - 8	≥ 8
Kol. total (mg/dL)	< 200	200 - 239	≥ 240
Kol. LDL (mg/dL)	< 100	100 - 129	≥ 130
Kol. HDL (mg/dL)	> 45		
Trigliserida	< 150	150 - 199	≥ 200
IMT (kg/m ²)	18,5 - 23	23 - 25	> 25
Tekanan darah (mmHg)	≤ 130/80	130-140/80-90	> 140/90

2.2. Insulin

2.2.1. Pendahuluan

Sir Edward Schafer, seorang professor di bidang Fisiologi di Edinburgh, menamai insulin dan mendeskripsikan cara kerja dari insulin. Tercantum di dalam sebuah buku, *The Endocrine Organs*, yang berdasarkan kuliah yang dia berikan di California pada tahun 1913. Pada buku ini, yang dipublikasikan pada tahun 1916, Sir Edward Schafer memberikan nama yang melekat dengan substansi hipotetikal ini. Insulin lalu ditemukan 8 tahun kemudian oleh Banting dan Best pada tahun 1921. Setahun kemudian, pada tahun 1922, pasien pertama ditangani dan pro-insulin ditemukan lebih 50 tahun kemudian oleh George Steine dari *Univeristy of Chicago* pada tahun 1967. (14)

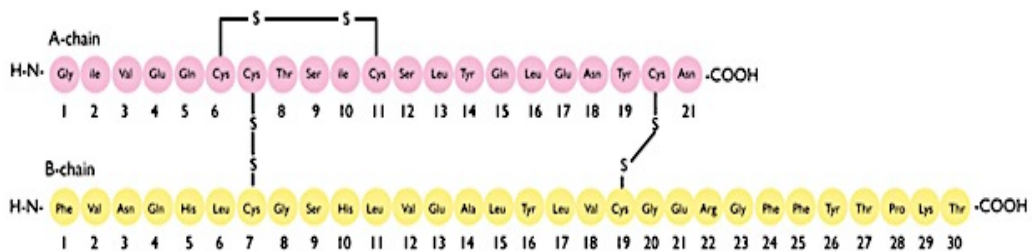
Schafer dengan sengaja menghindari penggunaan kata ‘hormon’ dan menggunakan kata pilihannya sendiri yaitu ‘*autacoid*’ dan ‘*chalone*’. Ini merupakan hasil dari perdebatan akademik dengan Professor Baylis dan Starling di *University College*, London. Mereka telah mendeskripsikan sekretin sebelumnya sebagai hormon pertama yang diisolasi dan dikarakteristikkan. Mereka telah menciptakan kata ‘hormon’ untuk mendeskripsikan jenis substansi yang diproduksi pada satu bagian dari tubuh

dan bekerja di tempat lain. Schafer lebih memilih untuk menggunakan kata pilihannya sendiri, yang merupakan kata yang digunakan pada jaman itu untuk menjelaskan cara kerja dari suatu obat, ‘*autacoid*’ yang berarti substansi yang memiliki cara kerja eksitasi dan ‘*chalone*’ yang berarti substansi dengan cara kerja yang menghambat. (14)

Secara historis, insulin dihubungkan dengan “gula darah” dan ada benarnya karena insulin sangat berpengaruh terhadap metabolisme karbohidrat. Namun, kemarian pada pasien diabetes biasanya disebabkan kelainan metabolisme lemak, yang menimbulkan keadaan seperti asidosis dan arteriosklerosis. Selain itu, pada pasien yang mengalami diabetes berkepanjangan, berkurangnya kemampuan untuk mensintesis protein akan menyebabkan kehilangan jaringan dan banyak kelainan fungsi sel. Oleh karena itu, jelaslah sudah bahwa pengaruh insulin terhadap metabolisme lemak dan protein, hampir sama besar dengan pengaruh insulin terhadap metabolisme karbohidrat. (14)

2.2.2. Proses Pembentukan dan Sekresi Insulin

Insulin merupakan protein kecil; insulin manusia mempunyai berat molekul sebesar 5808. Insulin terdiri atas dua rantai asam amino, yang dihubungkan satu sama lain oleh ikatan sulfida. Bila kedua rantai asam amino dipisahkan, aktivitas fungsional molekul insulin akan hilang. Dalam keadaan normal, bila ada rangsangan sel beta, insulin disintesis ke dalam darah sesuai kebutuhan tubuh untuk keperluan regulasi glukosa darah. Secara fisiologis, regulasi glukosa darah yang baik diatur bersama dengan hormon glukagon yang disekresikan oleh sel alfa kelenjar pankreas.(3, 12, 14, 15)



Gambar 2.3. Susunan rantai asam amino insulin (12)

Sintesis insulin dimulai dalam bentuk preproinsulin (*precursor* hormon insulin) pada retikulum endoplasma sel beta. Dengan bantuan enzim peptidase, preproinsulin mengalami pemecahan sehingga terbentuk proinsulin, yang kemudian dihimpun dalam gelembung-gelembung (*secretory vehicles*) dalam sel tersebut. Di sini, sekali lagi dengan bantuan enzim peptidase, proinsulin diurai menjadi insulin dan *C-peptide* yang keduanya sudah siap untuk disekresikan secara bersamaan melalui membran sel. (3, 12, 14, 15)

Mekanisme di atas diperlukan bagi berlangsungnya proses metabolisme secara normal, karena fungsi insulin memang sangat dibutuhkan dalam proses utilisasi glukosa yang ada di dalam darah. Kadar glukosa darah yang meningkat, merupakan komponen utama yang memberi rangsangan terhadap sel beta dalam memproduksi insulin. Di samping glukosa, beberapa jenis asam amino dan obat-obatan dapat pula memberi efek yang sama dalam rangsangan terhadap sel beta. Mengenai bagaimana mekanisme sesungguhnya dari sintesis dan sekresi insulin setelah adanya rangsangan tersebut, merupakan hal yang cukup rumit dan belum sepenuhnya dapat dipahami secara jelas. (3, 14, 15)

Diketahui ada beberapa tahapan dalam proses sekresi insulin, setelah adanya rangsangan oleh molekul glukosa. Tahap pertama adalah proses glukosa melewati membran sel. Untuk dapat melewati membran sel beta dibutuhkan bantuan senyawa lain. *Glucose transporter* (GLUT) adalah senyawa asam amino yang terdapat di dalam berbagai sel yang berperan dalam proses metabolisme glukosa. Fungsinya sebagai “kendaraan” pengangkut glukosa masuk dari luar ke dalam sel jaringan tubuh. *Glucose transporter 2* (GLUT 2) yang terdapat dalam sel beta misalnya, diperlukan dalam proses masuknya glukosa dari dalam darah, melewati membran, ke dalam sel. Proses ini penting bagi tahapan selanjutnya yakni molekul glukosa akan mengalami proses glikolisis dan fosforilasi di dalam sel dan kemudian membebaskan molekul ATP. Molekul ATP yang terbentuk, dibutuhkan untuk tahap selanjutnya yakni proses mengaktifkan penutupan *K channel* pada

membran sel. Penutupan ini berakibat terhambatnya pengeluaran ion K dari dalam sel yang menyebabkan terjadinya tahap depolarisasi membran sel, yang diikuti kemudian oleh tahap pembukaan *Ca channel*. Keadaan inilah yang memungkinkan masuknya ion Ca sehingga menyebabkan peningkatan kadar ion Ca intrasel. Suasana ini dibutuhkan bagi proses sekresi insulin melalui mekanisme yang cukup rumit dan belum sepenuhnya dapat dijelaskan. (3, 14, 15)

Seperti yang telah disebutkan di atas, terjadinya aktivasi penutupan *K channel* tidak hanya disebabkan oleh rangsangan ATP hasil proses fosforilasi glukosa intrasel, tapi juga dapat oleh pengaruh beberapa faktor lain termasuk obat-obatan. Namun senyawa obat-obatan tersebut, misalnya obat anti diabetes sulfonilurea, bekerja pada reseptor tersendiri, tidak pada reseptor yang sama dengan glukosa, yang disebut *sulphonylurea receptor* (SUR) pada membran sel beta. (3, 14, 15)

Sewaktu disekresikan dalam darah, insulin hampir seluruhnya beredar dalam bentuk tidak terikat; waktu paruhnya dalam plasma rata-rata hanya sekitar 6 menit sehingga dalam waktu 10 - 15 menit, insulin tidak akan dijumpai dalam sirkulasi. Kecuali sebagian insulin yang berikatan dengan reseptor sel sasaran, sisa insulin akan didegradasi oleh enzim insulinase terutama di hati, sebagian kecil dipecah di ginjal dan otot, dan sedikit di jaringan yang lain. Perombakan insulin dari plasma yang cepat ini penting sebab kadang-kadang, penghentian fungsi pengaturan insulin dengan cepat, sama pentingnya dengan berjalannya fungsi pengaturan tersebut. (12)

2.2.3. Dinamika dan Pengaturan Sekresi Insulin

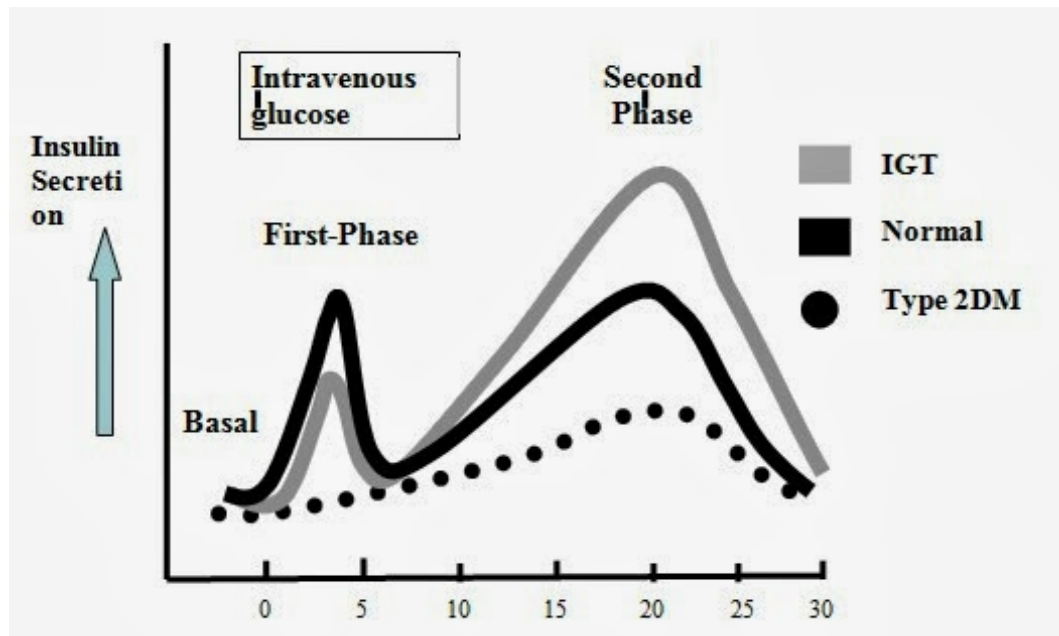
Dalam keadaan fisiologis, insulin disekresikan sesuai dengan kebutuhan tubuh normal oleh sel beta dalam dua fase, sehingga sekresinya berbentuk bifasik. Seperti dikemukakan, sekresi insulin normal yang bifasik ini akan terjadi setelah adanya rangsangan seperti glukosa yang berasal dari makanan atau minuman. Insulin yang dihasilkan ini, berfungsi mengatur regulasi glukosa darah agar selalu dalam batas-batas fisiologis, baik saat puasa maupun setelah mendapat beban. Dengan demikian, kedua fase sekresi

insulin yang berlangsung secara sinkron tersebut, menjaga kadar glukosa darah selalu dalam batas-batas normal, sebagai cerminan metabolisme glukosa yang fisiologis. (3, 14)

Sekresi fase 1 (*acute insulin secretion response* = AIR) adalah sekresi insulin yang terjadi segera setelah ada rangsangan terhadap sel beta, muncul cepat dan berakhir juga cepat. Sekresi fase 1 (AIR) biasanya mempunyai puncak yang relatif tinggi, karena hal itu memang diperlukan untuk mengantisipasi kadar glukosa darah yang biasanya meningkat tajam, segera setelah makan. Kinerja AIR yang cepat dan adekuat ini sangat penting bagi regulasi glukosa yang normal karena gilirannya berkontribusi besar dalam pengendalian kadar glukosa darah postprandial. Dengan demikian, kehadiran AIR yang normal diperlukan untuk mempertahankan berlangsungnya proses metabolisme glukosa secara fisiologis. AIR yang berlangsung normal, bermanfaat dalam mencegah terjadinya hiperglikemia akut setelah makan atau lonjakan glukosa darah postprandial (*postprandial spike*) dengan segala akibat yang ditimbulkannya termasuk hiperinsulinemia kompensatif. (3, 14)

Selanjutnya, setelah fase 1 berakhir, muncul sekresi fase 2 (*sustained phase, latent phase*) dimana sekresi insulin kembali meningkat secara perlahan dan bertahan dalam waktu relatif lebih lama. Setelah berakhirnya fase 1, tugas pengaturan glukosa darah selanjutnya diambil alih oleh sekresi fase 2. Sekresi insulin fase 2 yang berlangsung relatif lebih lama, seberapa tinggi puncaknya (secara kuantitatif) akan ditentukan oleh seberapa besar kadar glukosa darah di akhir fase 1, disamping faktor resistensi insulin. Jadi, terjadi semacam mekanisme penyesuaian dari sekresi fase 2 terhadap kinerja fase 1 sebelumnya. Apabila sekresi fase 1 tidak adekuat, terjadi mekanisme kompensasi dalam bentuk peningkatan sekresi insulin pada fase 2. Peningkatan produksi insulin tersebut pada hakikatnya dimaksudkan memenuhi kebutuhan tubuh agar kadar glukosa darah (postprandial) tetap dalam batas normal. Dalam prospektif perjalanan penyakit, fase 2 sekresi insulin akan banyak dipengaruhi oleh fase 1. Biasanya, dengan kinerja fase 1 yang normal, disertai pula oleh aksi insulin yang juga normal di jaringan (tanpa resistensi insulin), sekresi fase 2 juga akan berlangsung normal.

Dengan demikian tidak dibutuhkan tambahan sintesis maupun sekresi insulin pada fase 2 diatas normal untuk mempertahankan keadaan normoglikemia. Ini adalah keadaan fisiologis yang memang ideal karena tanpa peninggian kadar glukosa darah yang dapat memberikan dampak *glukotoxicity*, juga tanpa hiperinsulinemia dengan berbagai dampak negatifnya. (3, 14)



Gambar 2.4. Dinamika sekresi insulin setelah beban glukosa intravena pada keadaan normal dan keadaan disfungsi sel beta (Ward, 84) (3)

Untuk menimbulkan efek insulin pada sel sasaran, insulin berikatan dengan dan mengaktifkan suatu protein reseptor membran yang mempunyai berat molekul kira-kira 300.000. Efek selanjutnya disebabkan oleh reseptor yang teraktifkan, bukan oleh insulin. (12)

Reseptor insulin merupakan suatu kombinasi empat subunit yang dihubungkan bersama-sama oleh ikatan disulfida: dua subunit alfa yang seluruhnya terletak di luar membran sel dan dua subunit beta yang menembus membran, dan menonjol ke dalam sitoplasma sel. Insulin berikatan dengan subunit alfa di bagian luar sel, namun karena ikatan dengan subunit beta, bagian dari subunit beta yang menonjol ke dalam sel mengalami autofosforilasi. Jadi, reseptor insulin merupakan suatu contoh dari reseptor

terkait-enzim. Autofosforilasi subunit beta di reseptor akan mengaktifkan tirosin kinase setempat, yang selanjutnya menimbulkan fosforilasi berbagai enzim intrasel lainnya termasuk kelompok enzim yang disebut substrat reseptor-insulin (IRS). Berbagai tipe IRS (misalnya IRS-1, IRS-2, IRS-3) diekspresikan di berbagai jaringan. Hasil akhirnya adalah untuk mengaktifkan beberapa enzim ini sambil menon-aktifkan enzim yang lain. Dengan cara demikian, insulin memimpin proses metabolisme intrasel untuk menghasilkan efek yang diinginkan terhadap metabolisme karbohidrat, lemak, dan protein. Efek akhir perangsangan insulin adalah sebagai berikut: (12)

- Dalam beberapa detik setelah insulin berikatan dengan reseptor membrannya, kira-kira 80 persen dari semua membran sel tubuh akan menambah ambilan glukosanya. Hal ini terutama terjadi di sel-sel otot dan sel lemak tetapi tidak terjadi pada sebagian besar sel neuron di otak. Penambahan glukosa yang diangkut ke dalam sel, dengan cepat difosforilasi dan menjadi substrat yang diperlukan untuk semua fungsi metabolisme karbohidrat yang umum. Peningkatan transpor glukosa diyakini timbul akibat translokasi berbagai vesikel intrasel dengan membran sel; vesikel-vesikel ini sendiri berbagai molekul protein transpor glukosa membran, yang berikatan dengan membran sel dan memfasilitasi ambilan glukosa ke dalam sel. Bila insulin sudah tidak tersedia lagi, vesikel-vesikel ini akan terpisah dari membran sel dalam waktu kira-kira 3 sampai 5 menit dan bergerak kembali ke bagian dalam sel untuk digunakan berulang kali sebanyak yang diperlukan.
- Membran sel menjadi lebih permeabel terhadap sejumlah asam amino, ion kalium, dan ion fosfat, yang menyebabkan peningkatan transpor ion-ion ini ke dalam sel.
- Efek yang lebih lambat terjadi dalam waktu 10 sampai 15 menit berikutnya, untuk mengubah derajat aktivitas sejumlah besar enzim metabolik intrasel lainnya. Efek-efek ini dihasilkan terutama dari perubahan fosforilasi enzim.
- Efek yang jauh lebih lambat terus terjadi selama berjam-jam dan bahkan beberapa hari. Efek ini dihasilkan dari perubahan kecepatan

translasi RNA *messenger* di ribosom untuk membentuk protein yang baru dan efek yang lebih lambat terjadi dari perubahan kecepatan transkripsi DNA di dalam inti sel. Dengan cara ini, insulin membentuk kembali sebagian besar proses enzimatik sel untuk mencapai tujuan metabolismenya.

Pada waktu dahulu, ada anggapan bahwa sekresi insulin hampir seluruhnya diatur oleh besarnya konsentrasi glukosa darah. Akan tetapi, dari penelitian lebih lanjut mengenai fungsi metabolisme insulin terhadap metabolisme protein dan metabolisme lemak, kadar asam amino dalam darah, dan faktor-faktor lain juga berperan penting dalam pengaturan sekresi insulin. (12)

Peningkatan kadar glukosa darah merangsang sekresi insulin. Pada kadar normal glukosa darah waktu puasa sebesar 80 sampai 90 mg/100 mL, kecepatan sekresi insulin akan minimum yakni 25 ng/menit/kgBB, suatu kadar glukosa darah yang hanya mempunyai aktivitas fisiologis yang kecil. Bila konsentrasi glukosa dalam darah tiba-tiba meningkat dua sampai tiga kali dari kadar normal dan kemudian kadar glukosa dipertahankan pada nilai ini, sekresi insulin akan meningkat dengan nyata dan berlangsung dalam dua tahap. (12)

- Dalam waktu 3 sampai 5 menit sesudah terjadi peningkatan segera kadar glukosa darah, kadar insulin plasma meningkat hampir mencapai 10 kali lipat; keadaan ini disebabkan oleh pengeluaran insulin yang sudah terbentuk lebih dulu oleh sel-sel beta pulau Langerhans. Akan tetapi, kecepatan sekresi awal yang tinggi ini tidak dapat dipertahankan; sebaliknya, dalam waktu 5 sampai 10 menit kemudian kecepatan sekresi insulin akan berkurang sampai kira-kira setengah dari kadar normalnya.
- Kira-kira 15 menit kemudian, sekresi insulin meningkat untuk kedua kalinya, sehingga dalam waktu 2 sampai 3 jam akan mencapai gambaran seperti dataran yang baru, biasanya pada saat ini, kecepatan sekresi bahkan lebih besar daripada kecepatan pada tahap awal. Sekresi ini disebabkan oleh adanya tambahan pelepasan insulin yang

sudah lebih dulu terbentuk dan oleh adanya aktivasi beberapa sistem enzim yang mensintesis dan melepaskan insulin baru dari sel beta.

Hubungan timbal balik antara konsentrasi glukosa darah dan kecepatan sekresi insulin. Naiknya sekresi insulin akibat stimulus glukosa menyebabkan kecepatan dan nilai sekresi yang meningkat secara dramatis. Selanjutnya, penghentian sekresi insulin hampir sama cepatnya, yang terjadi dalam waktu 3 sampai 5 menit setelah pengurangan konsentrasi glukosa kembali ke kadar puasa. Respons sekresi insulin terhadap naiknya konsentrasi glukosa darah menyebabkan timbulnya mekanisme umpan balik yang sangat berguna untuk mengatur besarnya konsentrasi glukosa darah. Mekanisme tersebut yaitu, peningkatan glukosa darah akan meningkatkan sekresi insulin, dan insulin selanjutnya meningkatkan transpor glukosa ke dalam hati, otot, dan sel lain sehingga mengurangi konsentrasi glukosa darah kembali ke nilai normal. (12)

Terdapat faktor-faktor lain yang merangsang sekresi insulin : (12)

- Asam amino

Selain perangsangan sekresi insulin oleh kelebihan glukosa darah, beberapa asam amino mempunyai pengaruh yang serupa. Efek yang poten terutama dihasilkan oleh arginin dan lisin. Efek ini berbeda dari rangsangan sekresi insulin oleh glukosa dengan cara berikut ini: pemberian asam amino yang dilakukan sewaktu tidak ada peningkatan kadar glukosa darah, hanya menyebabkan peningkatan sekresi insulin sedikit saja. Akan tetapi, bila pemberian itu dilakukan pada saat terjadi peningkatan glukosa darah, sekresi insulin yang diinduksi oleh glukosa dapat meningkat dua kali lipat dengan adanya asam amino. Jadi, asam amino tersebut sangat memperkuat rangsangan glukosa terhadap sekresi insulin.

Perangsangan sekresi insulin oleh asam amino sangat penting sebab insulin selanjutnya meningkatkan pengangkutan asam amino ke dalam sel-sel jaringan dan meningkatkan pembentukan protein intrasel. Jadi, penggunaan insulin untuk pemakaian kelebihan asam amino sama pentingnya dengan penggunaan insulin bagi penggunaan karbohidrat.

- Hormon gastrointestinal

Campuran beberapa macam hormon pencernaan yang penting - gastrin, sekretin, kolesistokini, dan *gastric inhibitory peptide* (yang tampaknya merupakan hormon terkuat) - akan meningkatkan sekresi insulin dalam jumlah yang cukup banyak. Hormon-hormon ini dilepaskan oleh saluran cerna sesudah seseorang makan. Selanjutnya hormon ini menyebabkan peningkatan “antisipasi” insulin dalam darah yang merupakan suatu persiapan agar glukosa dan asam amino dapat diabsorpsi dari makan tersebut. Hormon-hormon gastrointestinal biasanya bekerja dengan cara yang sama seperti asam amino dalam meningkatkan sensitivitas respons insulin untuk meningkatkan glukosa darah, yang hampir menggandakan kecepatan sekresi insulin sewaktu kadar glukosa darah meningkat.

- Hormon-hormon lain dan sistem saraf otonom.

Hormon-hormon lain yang secara langsung dapat meningkatkan sekresi insulin atau yang dapat memperkuat rangsangan glukosa terhadap sekresi insulin meliputi glukagon, *growth hormone*, kortisol, dan yang lebih lemah, progesteron dan estrogen. Manfaat efek perangsangan hormon-hormon ini adalah bahwa pemanjangan sekresi dari salah satu jenis hormon ini dalam jumlah besar kadang-kadang dapat mengakibatkan sel-sel beta pulau Langerhans menjadi kelelahan dan karenanya meningkatkan risiko untuk terkena diabetes. Memang, diabetes sering terjadi pada orang yang menggunakan dosis tinggi beberapa hormon ini. Diabetes secara khusus umum terjadi pada orang raksasa atau akromegali dengan tumor yang menyekresi hormon pertumbuhan (*growth hormone*) atau pada orang yang kelenjar adrenalnya menyekresikan kelebihan glukokortikoid.

Pada beberapa keadaan, perangsangan saraf parasimpatis terhadap pankreas dapat meningkatkan sekresi insulin. Akan tetapi, makna fisiologis efek ini terhadap pengaturna sekresi insulin masih disangsikan.

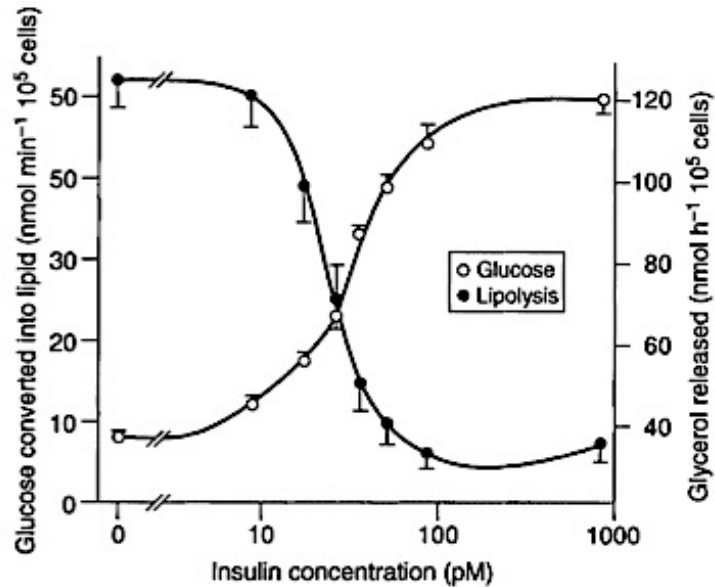
2.2.4. Aksi Insulin

Insulin mempunyai fungsi penting pada berbagai proses metabolisme dalam tubuh terutama metabolisme karbohidrat. Hormon ini sangat krusial perannya dalam proses utilisasi glukosa oleh hampir seluruh jaringan tubuh, terutama pada otot, lemak, dan hepar. (3, 12, 14)

Pada jaringan perifer seperti jaringan otot dan lemak, insulin berikatan dengan sejenis reseptor (*insulin receptor substrate* = IRS) yang terdapat pada membran sel tersebut. Ikatan antara insulin dan reseptor akan menghasilkan semacam sinyal yang berguna bagi proses regulasi atau metabolisme glukosa di dalam sel otot dan lemak, meskipun mekanisme kerja yang sesungguhnya belum begitu jelas. Setelah berikatan, transduksi sinyal berperan dalam meningkatkan kuantitas GLUT-4 (*glucose transporter-4*) dan selanjutnya juga pada mendorong penempatannya pada membran sel. Proses sintesis dan translokasi GLUT-4 inilah yang bekerja memasukkan glukosa dari ekstra ke intrasel untuk selanjutnya mengalami metabolisme. Untuk mendapat proses metabolisme glukosa normal, selain diperlukan mekanisme serta dinamika sekresi yang normal, dibutuhkan pula aksi insulin yang berlangsung normal. Rendahnya sensitivitas atau tingginya resistensi jaringan tubuh terhadap insulin merupakan salah satu faktor etiologi terjadinya diabetes, khususnya diabetes tipe 2. (3)

Baik atau buruknya regulasi glukosa darah tidak hanya berkaitan dengan metabolisme glukosa di jaringan perifer, tapi juga di jaringan hepar di mana GLUT-2 berfungsi sebagai kendaraan pengangkut glukosa melewati membrana sel ke dalam sel. Dalam hal inilah jaringan hepar ikut berperan dalam mengatur homeostasis glukosa tubuh. Peninggian kadar glukosa darah puasa, lebih ditentukan oleh peningkatan produksi glukosa secara endogen yang berasal dari proses glukoneogenesis dan glikogenolisis di jaringan hepar. Kedua proses ini berlangsung secara normal pada orang sehat karena dikontrol oleh hormon insulin. Manakala jaringan hepar resisten terhadap insulin, maka efek inhibisi hormon tersebut terhadap mekanisme produksi glukosa endogen secara berlebihan menjadi tidak lagi optimal. Semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya

terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, dan semakin tinggi tingkat produksi glukosa dari hepar. (3)



Gambar 2.5. Aksi insulin pada adiposa tikus yang terisolasi. Insulin secara terus menerus memicu lipogenesis dari glukosa dan menghambat lipolisis. Kedua mekanisme tersebut dimediasi oleh reseptor yang sama. Data ini merupakan ilustrasi dari apa yang Schafer maksudkan sebagai ‘*autacoid*’ (eksitatori), yaitu memicu terjadinya lipogenesis; dan ‘*chalone*’ (inhibitorik), yaitu dengan menghambat terjadinya lipolisis. (14)

2.2.5. Efek Metabolisme Dari Insulin

Gangguan, baik dari produksi maupun aksi insulin menyebabkan gangguan pada metabolisme glukosa, dengan berbagai dampak yang ditimbulkannya. Pada dasarnya ini bermula dari hambatan dalam utilisasi glukosa yang kemudian diikuti oleh peningkatan kadar glukosa darah. Secara klinis, gangguan tersebut dikenal sebagai gejala diabetes melitus. Pada Diabetes Melitus tipe 2 (DMT2), yakni jenis diabetes yang paling sering ditemukan, gangguan metabolisme glukosa disebabkan oleh dua faktor utama yakni tidak adekuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin), disertai oleh

faktor lingkungan (*environment*). Sedangkan pada diabetes tipe 1 (DMT1), gangguan tersebut murni disebabkan defisiensi insulin secara absolut. (3)

Gangguan metabolisme glukosa yang terjadi, diawali oleh kelainan pada dinamika sekresi insulin berupa gangguan pada fase 1 sekresi insulin yang tidak sesuai kebutuhan (inadekuat). Defisiensi insulin ini secara langsung menimbulkan dampak buruk terhadap homeostasis glukosa darah. Yang pertama terjadi adalah hiperglikemia akut pascaprandial (HAP) yakni peningkatan kadar glukosa darah segera (10 - 30 menit) setelah beban glukosa (makan atau minum). (3)

Kelainan berupa disfungsi sel beta dan resistensi insulin merupakan faktor etiologi yang bersifat bawaan (genetik). Secara klinis, perjalanan penyakit ini bersifat progressif dan cenderung melibatkan pula gangguan metabolisme lemak ataupun protein. Peningkatan kadar glukosa darah oleh karena utilisasi yang tidak berlangsung sempurna pada gilirannya secara klinis sering memunculkan abnormalitas dari kadar lipid darah. Untuk mendapatkan kadar glukosa yang normal dalam darah diperlukan obat-obatan yang dapat merangsang sel beta untuk peningkatan sekresi insulin (*insulin secretagogue*) atau bila diperlukan secara substitusi insulin, disamping obat-obatan yang berkhasiat menurunkan resistensi insulin (*insulin sensitizer*). (3)

Tidak adekuatnya fase 1, yang kemudian diikuti peningkatan kinerja fase 2 sekresi insulin, pada tahap awal belum akan menimbulkan gangguan terhadap kadar glukosa darah. Secara klinis, barulah pada tahap dekompensasi, dapat terdeteksi keadaan yang dinamakan Toleransi Glukosa Terganggu yang disebut juga sebagai *prediabetic state*. Pada tahap ini mekanisme kompensasi sudah mulai tidak adekuat lagi, tubuh mengalami defisiensi yang mungkin secara relatif, terjadi peningkatan kadar glukosa darah postprandial. Pada toleransi glukosa terganggu (TGT), didapatkan kadar glukosa darah postprandial atau setelah diberi beban larutan 75 gram glukosa dengan Test Toleransi Glukosa Oral (TTGO), berkisar diantara 140 - 200 mg/dL. Juga dinamakan sebagai pre-diabetes, bila kadar glukosa darah puasa antara 100 - 126 mg/dL, yang disebut juga sebagai Glukosa Darah Puasa Terganggu (GDPT). (3)

Keadaan hiperglikemia yang terjadi, baik secara kronik pada tahap diabetes, atau hiperglikemia akut postprandial yang terjadi berulang kali setiap hari sejak tahap TGT, memberi dampak buruk terhadap jaringan yang secara jangka panjang menimbulkan komplikasi kronis dari diabetes. Tingginya kadar glukosa darah (*glucotoxicity*) yang diikuti pula oleh dislipidemia (*lipotoxicity*) bertanggung jawab terhadap kerusakan jaringan baik secara langsung melalui stres oksidatif, dan proses glikosilasi yang meluas. (3)

Resistensi insulin mulai menonjol perannya semenjak perubahan atau konversi fase TGT menjadi DMT2. Dikatakan bahwa pada saat tersebut faktor resistensi insulin mulai dominan sebagai penyebab hiperglikemia maupun berbagai kerusakan jaringan. Ini terlihat dari kenyataan bahwa pada tahap awal DMT2, meskipun dengan kadar insulin serum yang cukup tinggi, namun hiperglikemia masih dapat terjadi. Kerusakan jaringan yang terjadi, terutama mikrovaskuler, meningkat secara tajam pada tahap diabetes, sedangkan gangguan makrovaskular telah muncul semenjak prediabetes. Semakin tingginya tingkat resistensi insulin dapat terlihat pula dari peningkatan kadar glukosa darah puasa maupun postprandial. Sejalan dengan itu, pada hepar semakin tinggi tingkat resistensi insulin, semakin rendah kemampuan inhibisinya terhadap proses glikogenolisis dan glukoneogenesis, menyebabkan semakin tinggi pula tingkat produksi glukosa dari hepar. (3)

Jadi, dapat disimpulkan perjalanan penyakit DMT2, pada awalnya ditentukan oleh kinerja fase 1 yang kemudian memberi dampak negatif terhadap kinerja fase 2, dan berakibat langsung terhadap peningkatan kadar glukosa darah (hiperglikemia). Hiperglikemia terjadi tidak hanya disebabkan oleh gangguan sekresi insulin (defisiensi insulin), tapi pada saat bersamaan juga oleh rendahnya respons jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin). Gangguan atau pengaruh lingkungan seperti gaya hidup atau obesitas akan mempercepat progresivitas perjalanan penyakit. Gangguan metabolisme glukosa akan berlanjut pada gangguan metabolisme lemak dan protein serta proses kerusakan berbagai jaringan tubuh. Rangkaian kelainan yang dilatarbelakangi oleh resistensi insulin, selain dari ada intoleransi terhadap

glukosa beserta berbagai akibatnya, sering menimbulkan kumpulan gejala yang dinamakan sindrom metabolik. (3)

2.2.5.1. Efek insulin terhadap metabolisme karbohidrat (12, 14)

Segera setelah menyantap makanan tinggi karbohidrat, glukosa yang diabsorpsi ke dalam darah menyebabkan sekresi insulin dengan cepat. Insulin selanjutnya menyebabkan ambilan, penyimpanan, dan penggunaan glukosa yang cepat oleh hampir semua jaringan tubuh, namun terutama oleh otot, jaringan adiposa, dan hati.

Insulin meningkatkan metabolisme dan ambilan glukosa otot.

Dalam sehari, jaringan otot tidak bergantung pada glukosa untuk energinya tetapi sebagian besar bergantung pada asam lemak. Alasan yang utama untuk hal tersebut, karena membran otot istirahat yang normalnya hanya sedikit permeabel terhadap glukosa, kecuali bila serabut otot dirangsang oleh insulin; di antara waktu-waktu makan, jumlah insulin yang disekresikan terlalu kecil untuk meningkatkan jumlah ambilan glukosa yang bermakna ke dalam sel-sel otot.

Akan tetapi, ada dua kondisi saat otot menggunakan sejumlah besar glukosa. Salah satu dari kondisi tersebut adalah selama kerja fisik sedang atau berat. Penggunaan glukosa yang besar ini tidak membutuhkan sejumlah besar insulin, karena serabut otot yang bekerja menjadi permeabel terhadap glukosa bahkan tanpa adanya insulin akibat proses kontraksi itu sendiri.

Keadaan kedua penggunaan sejumlah besar glukosa oleh otot adalah selama beberapa jam setelah makan. Pada saat ini konsentrasi glukosa darah tinggi dan pankreas menyekresikan sejumlah besar insulin. Insulin tambahan menyebabkan transpor glukosa yang cepat ke dalam sel otot. Hal ini menyebabkan sel otot selama periode ini lebih cenderung menggunakan glukosa daripada asam lemak.

Penyimpanan glikogen di otot. Bila setelah makan otot tidak bekerja, dan walaupun glukosa yang ditranspor ke dalam otot jumlahnya banyak, sebagian besar glukosa sampai batas 2 hingga 3 persen kemudian

akan disimpan dalam bentuk glikogen otot daripada digunakan untuk energi. Glikogen ini kemudian dapat digunakan oleh otot untuk menghasilkan energi. Glikogen terutama digunakan selama masa penggunaan energi yang besar dan singkat oleh otot dan bahkan untuk menyediakan sejumlah besar energi anaerob selama beberapa menit pada suatu waktu melalui perombakan glikolisis glikogen menjadi asam laktat, yang dapat terjadi bahkan tanpa adanya glikogen.

Insulin meningkatkan ambilan, penyimpanan, dan penggunaan glukosa oleh hati. Salah satu efek terpenting insulin adalah menyebabkan sebagian besar glukosa yang diabsorpsi sesudah makan segera disimpan di hati dalam bentuk glikogen. Selanjutnya, di antara waktu makan, bila tidak tersedia makanan dan konsentrasi glukosa dalam darah mulai berkurang, sekresi insulin menurun dengan cepat dan glikogen hati dipecah kembali menjadi glukosa, yang akan dilepaskan kembali ke dalam darah untuk menjaga konsentrasi glukosa agar tidak berkurang terlalu jauh.

Mekanisme yang dipakai oleh insulin untuk menyebabkan terjadinya ambilan glukosa dan penyimpanan di hati meliputi berbagai langkah yang hampir terjadi secara bersamaan :

- Insulin menghambat fosforilase hati, yaitu enzim utama yang menyebabkan terpecahnya glikogen hati menjadi glukosa. Keadaan ini mencegah pemecahan glikogen yang sudah tersimpan di sel-sel hati.
- Insulin meningkatkan ambilan glukosa dari darah oleh sel-sel hati. Keadaan ini terjadi dengan meningkatkan aktivitas enzim glukokinase, yang merupakan salah satu enzim yang menyebabkan timbulnya fosforilasi awal dari glukosa setelah glukosa berdifusi ke dalam sel-sel hati. Begitu difosforilasi, glukosa terperangkap sementara di dalam sel-sel hati, sebab glukosa yang sudah terfosforilasi tadi tidak dapat berdifusi kembali melewati membran sel.

- Insulin juga meningkatkan aktivitas enzim-enzim yang meningkatkan sintesis glikogen, termasuk enzim glikogen sintetase, yang bertanggung jawab untuk polimerisasi unit-unit monosakarida untuk membentuk molekul glikogen.

Efek akhir dari seluruh kerja ini adalah meningkatnya jumlah glikogen dalam hati. Jumlah total glikogen dapat meningkat hingga sekitar 5 sampai 6 persen massa hati, yang setara dengan hampir 100 gram glikogen yang disimpan di seluruh hati.

Glukosa dilepaskan dari hati di antara waktu makan. Ketika kadar glukosa darah mulai menurun sampai pada kadar yang rendah di antara waktu-waktu makan, beberapa peristiwa akan berlangsung sehingga hati melepaskan glukosa kembali ke dalam sirkulasi darah :

- Berkurangnya kadar glukosa darah menyebabkan pankreas mengurangi sekresi insulinnya.
- Kurangnya insulin selanjutnya akan mengembalikan semua efek yang dijelaskan sebelumnya untuk penyimpanan glikogen, terutama menghentikan sintesis glikogen lebih lanjut dalam hati dan mencegah ambila glukosa lebih jauh oleh hati dari darah.
- Kurangnya insulin (bersamaan dengan meningkatnya glukagon) mengaktifkan enzim fosforilase, yang menyebabkan pemecahan glikogen menjadi glukosa fosfat.
- Enzim glukosa fosfat, yang telah dihambat oleh insulin, sekarang menjadi aktif oleh karena tidak ada insulin dan menyebabkan lepasnya radikal fosfat dari glukosa, dan keadaan ini menyebabkan glukosa bebas berdifusi kembali ke dalam darah.

Jadi hati akan memindahkan glukosa dari darah bila terdapat kelebihan glukosa di dalam darah sesudah makan, dan hati akan mengembalikan glukosa ke dalam darah lagi sewaktu konsentrasi glukosa turun di antara waktu makan. Biasanya, dengan cara ini, sekitar 60 persen glukosa dalam makanan, akan disimpan di hati dan selanjutnya akan dikembalikan lagi.

Insulin memacu konversi kelebihan glukosa menjadi asam lemak dan menghambat glukoneogenesis di hati. Bila jumlah glukosa yang masuk ke dalam sel hati lebih banyak daripada jumlah yang dapat disimpan sebagai glikogen atau dapat digunakan untuk metabolisme sel hepatosit setempat, insulin akan memacu pengubahan semua kelebihan glukosa ini menjadi asam lemak. Asam-asam lemak ini selanjutnya diolah menjadi trigliserida di dalam lipoprotein berdensitas sangat rendah (VLDL) dan ditranspor dalam bentuk lipoprotein ini melalui darah ke jaringan adiposa dan ditimbun sebagai lemak.

Insulin juga menghambat glukoneogenesis. Insulin melakukannya terutama dengan menurunkan jumlah dan aktivitas enzim-enzim hati yang dibutuhkan untuk glukoneogenesis. Akan tetapi, sebagian efek glukoneogenesis disebabkan oleh kerja insulin yang mengurangi pelepasan asam amino dari otot dan jaringan ekstra hepatic lainnya dan kemudian keberadaan prekursor penting ini diperlukan untuk glukoneogenesis.

Berkurangnya efek insulin terhadap ambilan dan pemakaian glukosa di otak. Otak agak berbeda dengan sebagian besar jaringan tubuh lainnya karena insulin sedikit berpengaruh atau tidak memiliki pengaruh sama sekali terhadap ambilan atau penggunaan glukosa. Bahkan, sel-sel otak bersifat permeabel terhadap glukosa dan dapat menggunakan glukosa tanpa perantaraan insulin. Sel-sel otak juga cukup berbeda dari sebagian besar sel tubuh lain karena sel-sel otak secara normal hanya menggunakan glukosa sebagai sumber energi dan mengalami kesulitan untuk dapat menggunakan sumber energi lain, seperti lemak. Oleh karena itu, kadar glukosa darah harus selalu dipertahankan di atas nilai kritis, yang merupakan salah satu fungsi terpenting dari sistem pengaturan kadar glukosa darah. Bila kadar glukosa darah turun terlalu jauh, yakni mencapai kisaran antara 20 sampai 50 mg/100 mL, gejala syok hipoglikemik akan timbul, yang ditandai dengan adanya iritabilitas saraf progresif yang menyebabkan pasien menjadi pingsan, kejang, bahkan timbul koma.

Pengaruh insulin terhadap metabolisme karbohidrat di sel-sel lain. Insulin meningkatkan pengangkutan ke dalam dan pemakaian glukosa oleh sebagian besar sel tubuh lain (kecuali sel-sel otak, seperti yang telah dijelaskan) dengan cara yang sama seperti yang dilakukan oleh insulin dalam mempengaruhi pengangkutan dan penggunaan glukosa di sel otot. Pengangkutan glukosa ke dalam sel lemak terutama menyediakan substrat untuk gugus gliserol molekul lemak. Oleh karena itu, secara tidak langsung, insulin meningkatkan timbunan lemak dalam sel-sel ini.

2.2.5.2. Efek Insulin Terhadap Metabolisme Lemak (12, 14)

Walaupun tidak sedramatis efek akut insulin terhadap metabolisme karbohidrat, pengaruh insulin terhadap metabolisme lemak juga sama pentingnya untuk jangka waktu yang lama. Yang terutama dramatis adalah pengaruh jangka panjang kekurangan insulin yang menyebabkan aterosklerosis hebat, yang sering kali menimbulkan serangan jantung, stroke, dan penyakit vaskuler lainnya.

Insulin memacu sintesis dan penyimpanan lemak. Insulin mempunyai berbagai efek yang dapat menyebabkan timbulnya penyimpanan lemak di jaringan lemak. Pertama, insulin meningkatkan pemakaian glukosa oleh sebagian besar jaringan tubuh, yang secara otomatis akan mengurangi pemakaian lemak sehingga berfungsi sebagai suatu “penghemat lemak”. Akan tetapi, insulin juga meningkatkan pembentukan asam lemak. Hal ini terutama terjadi bila lebih banyak karbohidrat yang dicerna daripada yang dapat digunakan untuk energi sehingga substrat untuk sintesis lemak akan tersedia. Hampir semua sintesis lemak terjadi di sel hati, dan asam lemak kemudian ditranspor dari hati melalui lipoprotein darah ke sel adiposa untuk disimpan. Berbagai faktor yang mengarah pada peningkatan sintesis asam lemak di hati meliputi hal-hal berikut :

- Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel hati. Setelah konsentrasi glikogen dalam hati mencapai 5 sampai 6

persen, glikogen ini sendiri akan menghambat sintesis glikogen lebih lanjut. Kemudian, seluruh glukosa tambahan yang memasuki sel-sel hati menjadi tersedia untuk dipakai membentuk lemak. Glukosa mula-mula dipecah menjadi piruvat dalam jalur glikolisis, dan piruvat ini selanjutnya diubah menjadi asetil koenzim A (asetil-KoA), yang merupakan substrat asal untuk sintesis asam lemak.

- Kelebihan ion sitrat dan ion isositrat akan terbentuk oleh siklus asam sitrat bila kelebihan glukosa dipakai sebagai sumber energi. Ion-ion ini selanjutnya mempunyai efek langsung dalam mengaktifkan asetil-KoA karboksilase, yaitu enzim yang dibutuhkan untuk melakukan proses karboksilasi asetil-KoA menjadil malonil-KoA, yang merupakan tahap pertama sintesis asam lemak.
- Sebagian besar asam lemak ini kemudian disintesis di dalam hati itu sendiri dan digunakan untuk membentuk trigliserida, yaitu bentuk penyimpanan lemak yang umum dijumpai. Trigliserida ini akan dilepaskan dari sel-sel hati ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Insulin akan mengaktifkan lipoprotein lipase di dinding kapiler darah jaringan lemak, yang akan memecah trigliserida sekali lagi menjadi asam lemak, yang menjadi suatu keharusan agar asam lemak dapat diabsorpsi ke dalam sel-sel lemak, tempat asam lemak ini diubah menjadi trigliserida dan disimpan.

Insulin mempunyai dua efek penting lain yang dibutuhkan untuk menyimpan lemak di sel-sel adiposa :

- Insulin menghambat kerja lipase peka-hormon. Enzim inilah yang menyebabkan hidrolisis trigliserida yang sudah disimpan di sel-sel lemak. Oleh karena itu, pelepasan asam lemak dari jaringan adiposa ke dalam sirkulasi darah akan terhambat.
- Insulin meningkatkan pengangkutan glukosa melalui membran sel ke dalam sel-sel lemak dengan cara yang sama seperti insulin meningkatkan pengangkutan glukosa ke dalam sel-sel otot.

Sebagian glukosa ini lalu dipakai untuk mensintesis sedikit asam lemak, namun yang lebih penting adalah glukosa ini dipakai untuk membentuk sejumlah besar α -gliserol fosfat. Zat ini menyediakan gliserol yang akan beikatan dengan asam lemak untuk membentuk trigliserida yang merupakan bentuk lemak yang disimpan di sel-sel adiposa. Oleh karena itu, bila tidak ada insulin, bahkan penyimpanan sejumlah besar asam lemak yang diangkut dari hati dalam bentuk lipoprotein hampir terhambat.

Defisiensi insulin meningkatkan penggunaan lemak sebagai energi. Bila tidak ada insulin, semua aspek pemecahan dan penggunaan lemak sebagai sumber energi akan sangat meningkat. Keadaan ini secara normal bahkan terjadi di antara waktu makan saat sekresi insulin minimum, namun menjadi sangat berlebihan pada keadaan diabetes melitus saat sekresi insulin hampir nol. Efek yang terjadi adalah sebagai berikut :

- Defisiensi insulin menyebabkan lipolisis simpanan lemak dan pelepasan asam lemak bebas. Bila tidak ada insulin, semua efek insulin yang menyebabkan penyimpanan lemak akan berbalik. Efek yang terpenting yaitu peningkatan aktivitas enzim lipase peka-hormon yang terdapat di sel-sel lemak. Keadaan ini akan menyebabkan hidrolisis trigliserida yang tersimpan, yang akan melepaskan sejumlah besar asam lemak dan gliserol ke dalam sirkulasi darah. Akibatnya, konsentrasi asam lemak bebas plasma akan meningkat dalam beberapa menit. Asam lemak bebas ini selanjutnya menjadi substrat energi utama yang digunakan oleh seluruh jaringan tubuh selain otak.
- Defisiensi insulin meningkatkan konsentrasi fosfolipid dan kolesterol plasma. Kelebihan asam lemak di plasma akibat defisiensi insulin juga memacu perubahan sejumlah asam lemak menjadi fosfolipid dan kolesterol di hati, yang merupakan dua zat utama yang dihasilkan dari metabolisme lemak. Kedua zat ini, bersama-sama dengan kelebihan trgliserida yang dibentuk pada

waktu yang sama di hati, kemudian dilepaskan ke dalam darah dalam bentuk lipoprotein. Kadang-kadang, lipoprotein plasma meningkat sebanyak tiga kali lipat bila tidak ada insulin, yang memberikan konsentrasi total lipid plasma yang lebih tinggi beberapa persen daripada konsentrasil normalnya yang sebesar 0,6 persen. Konsentrasi lipid yang tinggi ini (khususnya konsentrasi kolesterol yang tinggi) akan memicu perkembangan aterosklerosis pada pasien diabetes yang serius.

- Pemakaian lemak yang berlebihan selama tidak ada insulin menyebabkan ketosis dan asidosis. Kekurangan insulin juga menyebabkan terbentuknya asam asetoasetat secara berlebihan di sel-sel hati. Keadaan ini timbul akibat dari efek berikut ini: bila tidak ada insulin namun terdapat kelebihan asam lemak di sel-sel hati, mekanisme pengangkutan karnitin yang dipakai untuk mengangkut asam lemak ke dalam mitokondria, akan menjadi sangat aktif. Di dalam mitokondria, proses oksidasi beta asam lemak selanjutnya berjalan sangat cepat, sehingga asetil-KoA dilepaskan dalam jumlah yang sangat besar. Sebagian besar kelebihan asetil-KoA ini kemudian dipadatkan untuk membentuk asam asetoasetat, yang selanjutnya dilepaskan ke dalam sirkulasi darah. Sebagian besar asam asetoasetat ini akan melewati sel-sel perifer, tempat asam asetoasetat diubah lagi menjadi asetil-KoA dan digunakan sebagai sumber energi seperti biasanya. Pada waktu yang sama, tidak adanya insulin juga menekan pemakaian asam asetoasetat di jaringan perifer. Jadi, begitu banyaknya asam asetoasetat yang dilepaskan dari hati sehingga tidak semuanya dapat dimetabolisme di jaringan. Sebagian dari asam asetoasetat ini juga diubah menjadi asam beta-hidroksibutirat dan aseton. Kedua zat ini bersama dengan asam asetoasetat disebut sebagai benda-benda keton, dan bila terdapat dalam jumlah besar dalam cairan tubuh, akan disebut ketosis. Asam asetoasetat dan asam beta-hidroksi butirat inilah yang dapat menyebabkan timbulnya

asidosis yang parah dan koma pada pasien diabetes berat, yang seringkali menimbulkan kematian.

2.2.5.3. Efek Insulin Terhadap Metabolisme Protein dan Pertumbuhan (12, 14)

Insulin meningkatkan sintesis dan penyimpanan protein.

Selama beberapa jam sesudah makan, ketidakdi dalam darah sirkulasi terdapat kelebihan zat nutrisi, tidak hanya karbohidrat dan lemak saja yang disimpan di jaringan, namun protein juga akan disimpan; agar hal ini dapat terjadi diperlukan insulin. Seperti halnya mekanisme penyimpanan glukosa dan lemak, cara yang dipakai oleh insulin agar dapat terjadi penyimpanan protein ini belum dipahami dengan baik. Ada beberapa fakta yang diketahui, yaitu sebagai berikut :

- Insulin merangsang pengangkutan sejumlah besar asam amino ke dalam sel. Di antara asam amino yang banyak diangkut adalah valin, leusin, isoleusin, tirosin, dan fenilalanin. Jadi, insulin bersama-sama dengan hormon pertumbuhan mempunyai kemampuan untuk meningkatkan ambilan asam amino ke dalam sel. Akan tetapi, asam amino yang dipengaruhi pada dasarnya tidak harus asam amino yang sama.
- Insulin meningkatkan translasi RNA *messenger*, sehingga terbentuk protein baru. Dengan cara yang belum dapat dijelaskan, insulin dapat “menyalakan” mesin ribosom. Bila tidak ada insulin, ribosom akan berhenti bekerja, hampir seakan-akan insulin melakukan mekanisme kerja “mati-hidup”.
- Sesudah melewati periode waktu yang lebih lama, insulin juga meningkatkan kecepatan transkripsi rangkaian genetik DNA yang terpilih di dalam inti sel, sehingga menyebabkan peningkatan jumlah RNA dan beberapa sintesis protein lagi - terutama mengaktifkan sejumlah besar enzim untuk penyimpanan karbohidrat, lemak, dan protein.

- Insulin menghambat proses katabolisme protein sehingga akan mengurangi kecepatan pelepasan asam amino dari sel, khususnya dari sel-sel otot. Hal ini diduga akibat dari kemampuan insulin untuk mengurangi pemecahan protein yang normal oleh lisosom sel.
- Di dalam hati, insulin menekan kecepatan glukoneogenesis. Hal ini terjadi dengan cara mengurangi aktivitas enzim yang memacu glukoneogenesis. Karena zat yang terbanyak dipergunakan untuk sintesis glukosa melalui proses glukoneogenesis adalah asam amino plasma, proses penekanan glukoneogenesis ini akan menghemat pemakaian asam amino dari cadangan protein dalam tubuh.

Sebagai kesimpulan, insulin meningkatkan pembentukan protein dan mencegah pemecahan protein.

Tidak adanya insulin menyebabkan berkurangnya protein dan peningkatan asam amino plasma. Bila tidak ada insulin, hampir seluruh proses penyimpanan protein menjadi terhenti sama sekali. Proses katabolisme protein akan meningkat, sintesis protein berhenti, dan sejumlah besar asam amino dibuang ke dalam plasma. Konsentrasi asam amino dalam plasma sangat meningkat, dan sebagian besar kelebihan asam amino akan langsung dipergunakan sebagai sumber energi atau menjadi substrat dalam proses glukoneogenesis. Pemecahan asam amino ini juga meningkatkan ekskresi ureum dalam urin. Limbah protein yang dihasilkan merupakan salah satu efek yang serius pada penyakit diabetes melitus yang parah. Limbah tersebut dapat menimbulkan kelemahan yang hebat dan terganggunya fungsi organ.

Insulin dan hormon pertumbuhan berinteraksi secara sinergis untuk memacu pertumbuhan. Karena insulin dibutuhkan untuk sintesis protein, seperti halnya hormon pertumbuhan, insulin juga diperlukan untuk pertumbuhan. Kedua hormon ini berfungsi secara sinergis untuk memacu pertumbuhan, setiap hormon ini melakukan fungsi spesifik yang berbeda dengan fungsi hormon lainnya. Mungkin

sebagian kecil kebutuhan kedua hormon ini disebabkan oleh fakta bahwa tiap hormon ini meningkatkan ambilan asam amino tertentu oleh sel, yaitu asam amino yang semuanya dibutuhkan untuk mencapai pertumbuhan.

2.3. Resistensi Insulin

2.3.1. Pendahuluan

Resistensi insulin adalah suatu kondisi di mana terjadi penurunan sensitivitas jaringan terhadap kerja insulin sehingga terjadi peningkatan sekresi insulin sebagai bentuk kompensasi sel beta pankreas. Resistensi insulin terjadi beberapa dekade sebelum timbulnya penyakit Diabetes Melitus dan kardiovaskular lainnya. Resistensi insulin akan mengarah kepada toleransi glukosa terganggu dan memiliki peran patofisiologi yang penting dalam perkembangan penyakit diabetes. Sebagai tambahan, resistensi insulin mengarah kepada abnormalitas metabolik lainnya yang berhubungan dengan sindrom metabolik / sindrom X. Pasien dengan resistensi insulin lebih mudah mengalami glukosa darah puasa terganggu, yang akan meningkatkan prevalensi partikel *low-dense lipoprotein* (LDL) yang kecil dan aterogenik. Obesitas sentral dan resistensi insulin membentuk patofisiologi dasar dari dislipidemia, toleransi glukosa yang menurun, dan adanya inflamasi kronik subkliinik dan hipertensi pada sindrom metabolik. Resistensi insulin telah dideskripsikan sebagai suatu kondisi dimana insulin dalam jumlah yang lebih dari normal dibutuhkan untuk mencapai respon kuantitatif yang normal. (16, 17, 18)

2.3.2. Patogenesis

Mekanisme yang mendasari terjadinya resistensi insulin melibatkan jaringan metabolisme glukosa dan lemak yang kompleks, dengan sistem inflamasi yang memiliki peran penting. Kerja insulin yang penting adalah anti-lipolisis pada jaringan adiposa dan stimulasi dari lipoprotein lipase. Massa jaringan adiposa yang semakin banyak dihubungkan dengan obesitas menyebabkan *free fatty acid* (FFA) berada di dalam sirkulasi melalui kerja

dari siklik-AMP tergantung enzim hormon lipase sensitif. FFA juga dilepaskan melalui lipolisis dari lipoprotein yang kaya akan trigliserida di jaringan dengan menggunakan lipoprotein lipase. Pada jaringan yang sensitif terhadap insulin, asam lemak yang berlebihan akan menyebabkan resistensi insulin dengan cara penambahan substrat yang sudah ada sebelumnya dan dengan modifikasi sinyal yang diberikan. Ketika resistensi insulin sudah terjadi, peningkatan lipolisis terhadap trigliserida yang tersimpan di dalam jaringan adiposa menghasilkan asam lemak yang lebih banyak. Peningkatan konsentrasi FFA menghambat kerja anti-lipolitik dari insulin. Peran dari imunitas yang terganggu dan adanya infeksi juga telah diajukan dalam perkembangan dari resistensi insulin dan dapat memprediksikan perkembangan Diabetes Melitus tipe 2. (17)

2.3.3. Penyebab Resistensi Insulin

Beberapa penyebab terjadinya resistensi insulin : (12)

- Obesitas / *overweight* (terutama adipositas visera yang berlebihan)
- Kelebihan glukokortikoid (Sindroma Cushing atau terapi dengan steroid)
- Kelebihan hormon pertumbuhan (akromegali)
- Kehamilan, Diabetes Melitus gestasional
- Penyakit ovarium polikistik (PCOS)
- Lipodistrofi (didapat atau genetik; akibat akumulasi lipid di hati)
- Auto antibodi terhadap reseptor insulin
- Mutasi reseptor insulin
- Mutasi *peroxisome proliferators' activator receptor* γ (PPAR γ)
- Mutasi yang menyebabkan obesitas genetik (misalnya mutasi reseptor melanokortin)
- Hemokromatosis (suatu penyakit hereditas yang menyebabkan akumulasi zat besi di jaringan)

2.3.4. Marker Resistensi Insulin

Menentukan resistensi / sensitifitas insulin secara kuantitatif pada manusia merupakan suatu kepentingan untuk ilmu investigasi dasar dan penggunaan lebih lanjut pada praktik klinik. Di antara alat yang digunakan untuk mengkararakteristikkan resistensi insulin dan mengukur kerja insulin secara keseluruhan, teknik *euglycemic hyperinsulinemic clamp* adalah metode langsung dalam estimasi kadar resistensi insulin. Karena teknik ini membutuhkan infus insulin dan pengambilan sampel darah berulang, maka dibutuhkan tolak ukur sederhana dan dapat dijangkau untuk mengevaluasi sensitifitas insulin. Penelitian epidemiologi skala besar lebih sering melakukan uji korelasi kadar insulin puasa dengan hasil yang dikhawatirkan. (17)

Resistensi insulin dapat diukur dengan berbagai cara. Kebanyakan metode yang diajukan sulit digunakan dalam praktik klinik. Karena hiperinsulinemia kompensatorik sangat berhubungan dengan resistensi insulin, maka telah diamati bahwa ada cara yang lebih bagus untuk mengidentifikasi pasien dengan resistensi insulin dibandingkan dengan pengukuran toleransi glukosa. Di sisi yang lain, metode analitik untuk pengukuran insulin belum ter-standarisasi, sehingga menjadikannya lebih sulit untuk membandingkan hasil konsentrasi insulin plasma dari satu laboratorium dengan laboratorium lainnya. (17)

Lebih dari 15 tahun yang lalu, model matematika dari dinamika fisiologis normal dari insulin dan glukosa menghasil *homeostasis model assessment* (HOMA), yang menyediakan rumus/formula untuk memperkirakan resistensi insulin (HOMA-IR) dan fungsi sel beta dari pengukuran glukosa darah puasa (GDP) dan kadar insulin puasa secara berturut-turut. Sebagai tambahan, *quantitative insulin sensitivity check index* (QUICKI) yang dijabarkan dari perubahan secara logaritma dari glukosa darah puasa (GDP) dan kadar insulin telah dibuktikan sebagai penanda resistensi insulin terbaik dibandingkan dengan *clamp-IR* (*insulin resistance*).

Efisiensi dan implikasi dari pengukuran pengganti untuk resistensi insulin bergantung pada sejauh mana hubungannya dengan perkiraan langsung dari variabel ini. Beragam metode untuk mengukur kuantitas resistensi insulin telah dijabarkan dan ditunjukkan melalui tabel di bawah ini : (17)

Tabel 2.4. Beragam metode untuk mengukur resistensi insulin (17)

S No	Method	Comments	Advantages	Disadvantages
1	Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp	Gold standard method for quantifying insulin sensitivity	Direct measure of insulin under steady-state conditions	Laborious, involves intra venous infusion of insulin, frequent blood sampling
2	Oral glucose tolerance test	Clinically used to detect glucose intolerance	Helps in estimating other surrogate indices	Useful for glucose tolerance but not for IR
3	Fasting insulin	Most practical method to measure IR	Detects insulin resistance before clinical disease appears	Lack of standardization of the insulin assay procedure
4	Glucose/insulin ratio (G/I ratio)	Comparable to insulin sensitivity measured by the FSIVGTTT	Highly sensitive & specific for insulin sensitivity	Does not aptly reveal the physiology of insulin sensitivity
5	Insulinogenic index (IGI)	Index of β -cell function δI (0-30 min)/ δG (0-30 min)	Measure of first-phase insulin response to glucose challenge	Not broadly validated
6	Homeostasis model assessment	Assesses inherent β -cell function and insulin sensitivity $HOMA-IR = (G \times I)/22.5$	Simple, minimally invasive, predicts fasting steady-state G and I levels	Insulin sensitivity in subjects treated with insulin needs further validation
7	Quantitative insulin sensitivity index (QUICKI)	Mathematical transformation of FBG and insulin $QUICKI = 1/[\log(I \mu U/mL) + \log(G \text{ mg/dL})]$	Consistent, precise index of insulin sensitivity, minimally invasive	Normal range to be established for each laboratory due to significant inter laboratory variations in insulin assay
8	Minimal model analysis of frequently sampled intravenous glucose tolerance test	Indirect measure of insulin sensitivity/resistance	Analysis using the computer program MINMOD	Multiple blood sampling
9	Glucose insulin (GI) product	Index of whole-body insulin sensitivity		
10	Fasting insulin resistance index (FIRI)	$(\text{fasting } G \times \text{fasting } I)/25$		

G: Glucose; I: Insulin; IR: Insulin resistance; FBG: Fasting blood glucose.

Hyperinsulinemic euglycemic glucose clamp. Teknik ini telah dideskripsikan sebagai *gold standard* untuk mengukur resistensi insulin secara kuantitatif. Ini merupakan metode yang direkomendasikan untuk mengukur resistensi insulin secara kuantitatif pada manusia karena metode ini mengukur secara langsung efek insulin yang meningkatkan penggunaan glukosa pada keadaan yang menetap *in vivo*. Estimasi langsung dari resistensi insulin dengan teknik *euglycemic clamp* dan tes supresi insulin sangat menuntut, rumit, dan tidak praktis digunakan pada penelitian epidemiologik skala besar. Metode ini sangat menyusahkan, memerlukan kehati-hatian, dan mahal, menyebabkan metode ini jarang digunakan pada penelitian klinik skala besar dan sehingga irelevan untuk praktik klinik. Sebagai gantinya, setelah bertahun-tahun, beberapa index pengganti untuk mengukur sensitifitas atau resistensi insulin telah dikembangkan. *Glucose clamp* sulit digunakan pada penelitian skala besar karena prosedur yang rumit, yang membutuhkan infus insulin secara intravena, pengambilan sampel darah setiap 3 jam, dan pengaturan infus glukosa yang terus menerus. (17)

Oral glucose tolerance test (Tes Toleransi Glukosa Oral = TTGO). TTGO adalah tes yang mudah dan sering dilakukan pada praktik medis untuk mendeteksi intoleransi glukosa dan Diabetes Melitus tipe 2. Tes ini melibatkan pemberian glukosa untuk mengetahui seberapa cepat glukosa tersebut dibersihkan dari aliran darah. Hal ini mengacu kepada efisiensi tubuh untuk memanfaatkan glukosa setelah pembebanan glukosa. Saat TTGO, setelah 8 hingga 10 jam puasa, glukosa darah ditentukan pada menit 0, 30, 60, dan 120 mengikuti pembebanan glukosa oral standar (75 g). Metode ini lebih mengimitasi fisiologi normal dari aliran insulin dan glukosa dibandingkan dengan kondisi yang diakibatkan dari metode lain seperti *glucose clamp*, IST, atau *Frequently Sampled Intravenous Glucose Tolerance Test (FSIVGTT)*. Karena toleransi glukosa dan sensitifitas insulin berbeda secara konseptual, TTGO menyediakan informasi yang berguna mengenai toleransi glukosa namun bukan mengenai resistensi insulin. Namun, TTGO juga digunakan untuk memperkirakan penanda pengganti dari resistensi insulin. Toleransi glukosa terganggu menyebabkan beberapa penyimpangan saat TTGO.

Pertama, peningkatan kadar konsentrasi glukosa plasma yang terus menerus dan cepat, dan kedua, kurangnya penurunan kadar glukosa plasma di bawah 140 mg/dL dua jam setelah mencapai titik puncak. Subjek dengan glukosa darah puasa terganggu memiliki glukosa darah puasa yang lebih tinggi dibandingkan dengan individu dengan toleransi glukosa normal ataupun toleransi glukosa terganggu. (1, 11, 17)

Fasting insulin (Insulin puasa). Pengukuran kadar insulin puasa telah lama dianggap sebagai pendekatan yang paling sederhana terhadap pengukuran resistensi insulin. Hal ini berkorelasi baik dengan resistensi insulin. Sejumlah korelasi telah ditemukan antara kadar insulin puasa dan kerja insulin seperti yang telah diukur melalui teknik *clamp*. Adanya tumpang tindih antara resistensi insulin dan subjek normal adalah suatu kendala, karena kurangnya standarisasi dari prosedur insulin assay ini. Namun, dengan insulin assay yang terpercaya, resistensi insulin dapat dideteksi dini, sebelum timbul gejala klinis. Karena kadar glukosa berubah dengan cepat pada keadaan postprandial, penggunaan insulin puasa untuk mengukur resistensi insulin sebaiknya dilakukan setelah puasa semalam, karena kadar glukosa yang beragam dapat mengacaukan pengukuran insulin yang simultan. Pada subjek yang sehat, peningkatan kadar insulin puasa (dengan kadar glukosa darah puasa yang normal) sesuai dengan resistensi insulin. Pada populasi ini, $1/(\text{insulin puasa})$ dapat menggantikan sensitifitas insulin yang menurun saat subjek menjadi lebih resisten terhadap insulin (dan kadar insulin puasa meningkat). Namun, hal ini tidak mencakup sekresi insulin yang sangat rendah pada keadaan hiperglikemi pada subjek diabetik atau subjek dengan intoleransi glukosa. Penggunaan insulin puasa untuk mengukur resistensi insulin terbatas karena tingginya kemungkinan hasil positif-palsu dan kurangnya standarisasi. Untuk mengatasi masalah ini, standarisasi dari insulin assay telah diajukan oleh ADA *Task Force*, untuk disertifikasi di laboratorium sentral. Tingginya kadar insulin plasma pada individu dengan toleransi glukosa yang normal menandakan resistensi insulin dan tingginya kadar insulin merupakan pertanda munculnya diabetes. (17)

Glucose/insulin ratio (Rasio glukosa/insulin). Rasio glukosa insulin (G/I) telah digunakan dalam beberapa studi sebagai penanda resistensi insulin. Secara fungsional, hasilnya akan sama dengan $1/(\text{insulin puasa})$ pada non-diabetik selama glukosa darah puasa berada dalam batas normal, namun tidak mencerminkan fisiologi yang mendasari sensitifitas insulin. Rasio G/I puasa adalah pertanda teoritikal yang belum sempurna untuk sensitifitas insulin. Pada studi yang dilakukan oleh Legro *et al*, rasio G/I puasa dibandingkan dengan sensitifitas insulin yang diukur oleh FSIVGTT. Ditemukan bahwa rasio G/I puasa sangat sensitif dan spesifik untuk mengukur sensitifitas insulin. (17)

Insulinogenic index. *Insulinogenic index* (IG) adalah pertanda yang paling sering digunakan untuk fungsi sel beta. Ini adalah pertanda sekresi insulin yang dijabarkan dari TTGO.

$$\text{IGI} = \delta\text{insulin (0-30 min)}/\delta\text{glucose (0-30 min)}$$

Insulin diukur dalam $\mu\text{U/mL}$ dan glukosa diukur dalam mg/dL . *Insulinogenic index* membantu memperkirakan kadar sekresi insulin dengan cara yang lebih fisiologis dari pemberian glukosa. Walaupun belum sepenuhnya tervalidasi secara ekstensif, *insulinogenic index* pada 30 menit pertama TTGO telah umum digunakan pada studi epidemiologi sebagai pengukur pengganti dari respon insulin fase 1 terhadap pembebanan glukosa. (17)

Homeostasis Model Assessment (HOMA). HOMA pertama kali ditemukan pada tahun 1985 oleh Matthews *et al*. Ini merupakan metode yang digunakan untuk mengukur resistensi insulin dan fungsi sel beta secara kuantitatif berdasarkan glukosa basal (puasa) dan konsentrasi insulin (atau C-peptida). HOMA adalah bentuk hubungan antara glukosa dan dinamika insulin yang memprediksi glukosa puasa dan konsentrasi insulin jangka panjang dari kombinasi yang memungkinkan antara resistensi insulin dan fungsi sel beta. Kadar insulin dipengaruhi oleh efek sel beta pankreas terhadap konsentrasi glukosa sementara konsentrasi glukosa diatur oleh produksi glukosa yang dimediasi oleh insulin melalui hepar. Sehingga, fungsi sel beta yang menurun akan memberikan respon yang kurang kepada sel beta

untuk sekresi insulin yang distimulasi oleh glukosa. Resistensi insulin dicerminkan oleh efek penekanan yang kurang dari insulin terhadap produksi glukosa hepatic. HOMA telah dibuktikan sebagai alat pengukuran resistensi insulin pada tahap klinis maupun epidemiologis. HOMA menjelaskan homeostasis insulin-glukosa dengan cara matematis yang simpel, terjabarkan, dan non linear. Rumus untuk resistensi insulin telah disederhanakan dan menggunakan sampel darah puasa. Ini dijabarkan dari penggunaan produk insulin-glukosa, dibagi oleh konstanta. Hasil dari glukosa darah puasa \times insulin plasma puasa adalah indeks dari resistensi insulin hepatic. (4, 17, 19, 20)

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glukosa} \times \text{insulin}) / 22,5$$

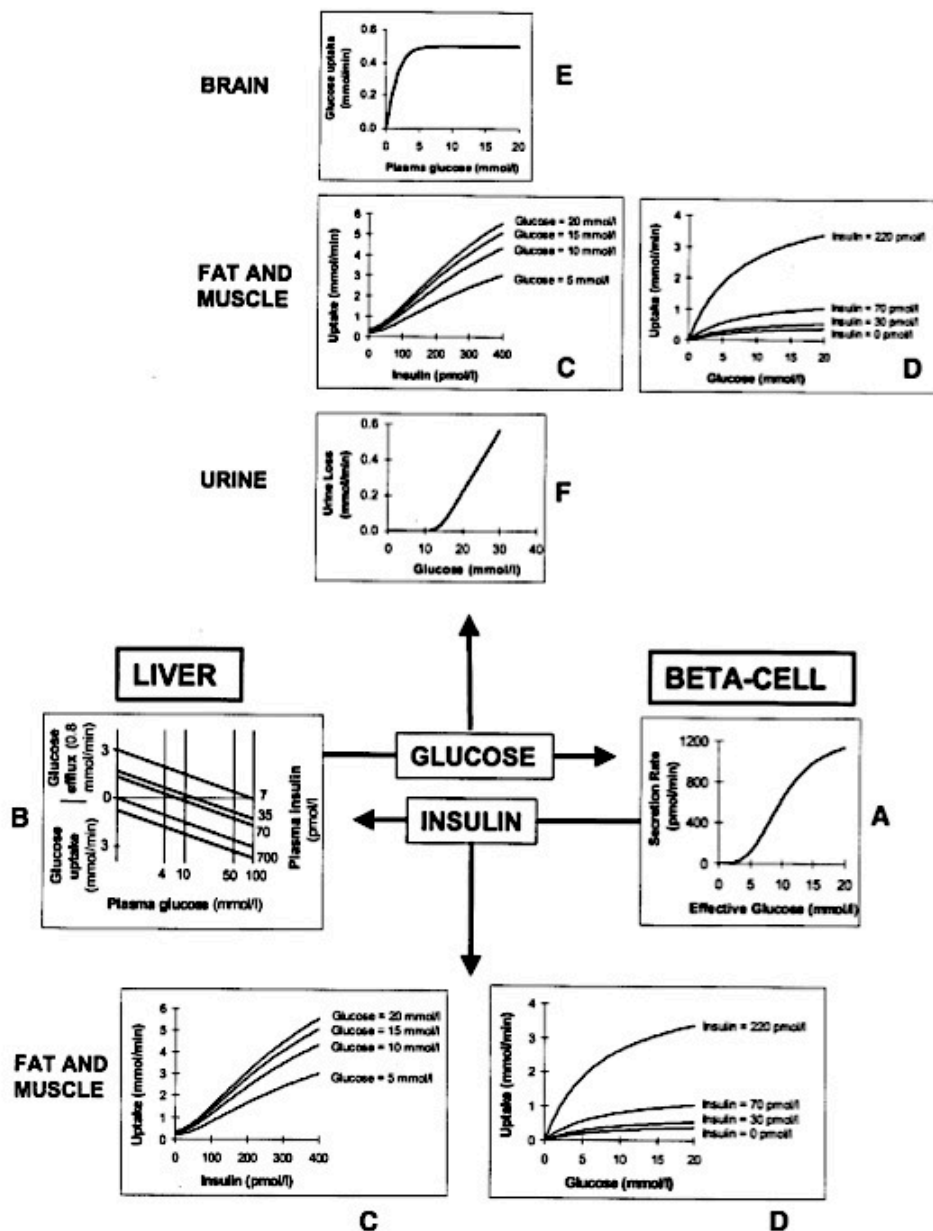
(insulin dalam $\mu\text{U/L}$ dan glukosa diukur dalam mmol/L)

$$\text{HOMA-IR} = (\text{glukosa} \times \text{insulin}) / 405$$

(insulin dalam $\mu\text{U/L}$ dan glukosa diukur dalam mg/dL)

Konstanta 22,5 adalah faktor yang dinormalkan (contohnya: produk normal dari insulin plasma puasa adalah $5 \mu\text{U/mL}$ dan glukosa darah puasa normal adalah $4,5 \text{ mmol/L}$, tipikal dari individu yang normal dan sehat = 22,5) dimana fungsi sel beta juga diklakulasi oleh rumus lain dengan menggunakan insulin puasa dan kadar glukosa. (17)

HOMA-IR telah diobservasi memiliki korelasi yang linear dengan *glucose clamp* dan *minimal model* dalam memperkirakan sensitifitas/resistensi insulin dalam berbagai studi di populasi yang berbeda-beda. Dijabarkan dari perhitungan matematis antara interaksi fungsi sel beta dan resistensi insulin, HOMA digunakan untuk mengukur insulin pada keadaan menetap dan konsentrasi glukosa. C-peptida, pengukur sekresi insulin (bukan kerja insulin), dapat digunakan di HOMA untuk fungsi sel beta dan resistensi insulin. (4, 17, 19, 20)



Gambar 2.6. Fisiologi yang menjadi dasar dari HOMA. Hubungan timbal balik antara hepar dan sel beta adalah pusat dari model. Konsentrasi glukosa plasma pada keadaan puasa diatur oleh hasil glukosa hepatik, yang merupakan insulin dependen (B). Konsentrasi insulin bergantung pada respons sel beta terhadap glukosa (A). Insulin memberi signal terhadap pengambilan glukosa pada lemak dan otot (C dan D). Pembuangan glukosa diatur di otak (E) dan ginjal (F) karena hanya bergantung pada glukosa, dan pada lemak dan otot karena bergantung pada glukosa dan konsentrasi insulin (C dan D) (4)

Tabel 2.5. Korelasi antara HOMA dengan metode lainnya (4)

Table 1—Correlations of HOMA against other methods						
Insulin sensitivity method	Correlation with HOMA-%S		Comments	HOMA model	Ref.	P
	R_s	r				
Euglycemic clamp	$R_s = 0.88$		NGT (n = 12), diabetes (n = 11)	Equation	1	0.0001
Euglycemic clamp	$R_s = 0.82$		NGT (n = 62), diabetes (n = 53)	Equation	21	0.0001
Euglycemic clamp	$r = 0.73$		Diabetes (n = 80)	Equation	22	0.0001
Euglycemic clamp	$r = 0.73$		Diabetes (n = 55)	Equation	30	0.0001
Euglycemic clamp	$r = 0.58$		NGT (n = 104)	Equation	31	0.0005
Euglycemic clamp	$r = 0.78$		Diabetes (n = 30)	Computer	18	0.0001
Minimal model	$r = 0.7$		NGT (n = 87)	Equation	23	0.001
Minimal model	$r = 0.88$		NGT (n = 7), IGT (n = 5), diabetes (n = 1)	Computer	32	
β-Cell function method						
	Correlation with HOMA-% β		Comments	HOMA model	Ref.	P
	R_s	r				
Hyperglycemic clamp	$R_s = 0.69$		NGT (n = 10), diabetes (n = 11)	Equation	1	0.001
Hyperglycemic clamp	$r = 0.62$		NGT (n = 104)	Equation	31	0.0005
Hyperglycemic clamp	$R_s = 0.9$		NGT (n = 36), diabetes (n = 21)	Computer	33	0.001
Hyperglycemic clamp	$r = 0.87$		Diabetes (n = 30)	Computer	18	0.0001
AIR (IVGTT)	$r = 0.73$		NGT (n = 7), IGT (n = 8), diabetes (n = 9)	Computer	25	
CIGMA	$r = 0.88$		NGT (n = 7), IGT (n = 8), diabetes (n = 9)	Computer	25	
CIGMA	$R_s = 0.87$		NGT (n = 11), diabetes (n = 12)	Equation	1	0.0001

AIR, acute insulin response.

Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI). QUICKI adalah transformasi matematis dari glukosa darah puasa dan konsentrasi plasma insulin yang dijabarkan secara empiris yang menyediakan indeks sensitifitas insulin yang lebih konsisten dan pasti dengan kemampuan prediktif positif yang lebih baik. Ini merupakan variasi dari rumus HOMA, dengan mengubah data dengan cara mengambil logaritma keduanya dan hasil timbal balik dari glukosa-insulin, sehingga lebih condong sedikit ke arah distribusi kadar insulin puasa. QUICKI memiliki korelasi linear yang lebih baik dengan determinasi sensitifitas insulin pada *glucose clamp* dibandingkan *minimal-model*, terutama pada subjek obesitas dan diabetik. QUICKI identikal secara virtual dengan rumus sederhana dari HOMA diberbagai aspek, kecuali log pada produk insulin glukosa yang digunakan untuk menghitung QUICKI. (17, 21)

$$\text{QUICKI} = 1/[\log (\text{Insulin } \mu\text{U/mL}) + \log (\text{Glucose mg/dL})]$$

QUICKI tidak dianggap sebagai model baru, namun sebagai logaritma dari HOMA-IR, yang menjelaskan korelasinya dengan HOMA yang hampir sempurna. Dia memiliki kelemahan yang mirip dengan penggunaan HOMA, dibandingkan dengan model komputer. Berdasarkan kemiripan antara QUICKI dan HOMA, kedua metode ini baik perbandingannya. (17, 21)

Pada kondisi seperti diabetes, intoleransi glukosa, dan hiperlipidemia yang berhubungan dengan resistensi insulin, atau kombinasi beragam dari kelainan metabolik ini, nilai QUICKI telah diamati lebih rendah dibandingkan dengan subjek yang sehat. Pasien dewasa dengan nilai QUICKI dibawah 0,357 memiliki risiko yang lebih tinggi atau biasanya muncul dengan manifestasi tipikal dengan sindrom metabolik. (17, 21)

Minimal model analysis of the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *Minimal model* adalah metode untuk memperoleh pengukuran tidak langsung (indirek) dari sensitifitas/resistensi insulin metabolik yang dikembangkan oleh Bergman *et al* pada tahun 1979. Nilai glukosa dan insulin yang diperoleh dari FSIVGTT digunakan pada metode

ini. Data yang dikumpulkan dengan menggunakan metode ini, yang melibatkan pengambilan sampel darah berulang kali, diarahkan kepada analisis model minimal, menggunakan program komputer MINMOD untuk menghasilkan indeks sensitifitas insulin. Setelah berpuasa selama satu malam, glukosa dimasukkan secara intravena selama 2 menit, sejak menit 0. Jaman sekarang, modifikasi FSIVGTT digunakan dimana insulin eksogen juga dimasukkan melalui infus setelah bolus glukosa intravena diikuti oleh pengambilan sampel darah untuk estimasi glukosa plasma dan pengukuran insulin pada menit -10, -1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 20, 22, 23, 24, 25, 27, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 120, 160, dan 180. Bersifat kontras dengan *glucose clamp* dan IST, yang bergantung pada kondisi yang menetap/stabil, pendekatan model minimal menggunakan data yang dinamis. Analisis model minimal dari modifikasi FSIVGTT bersifat lebih tidak menuntut dalam aspek kerja, karena tidak adanya infus intravena dan tidak dibutuhkan kondisi menetap/stabil, umumnya metode ini ditemukan lebih gampang dibandingkan dengan *glucose clamp*. Metode model minimal adalah metode yang sederhana, namun kerumitan dari prosedur pengambilan sampel, analisis data yang modern, dan biaya yang lebih besar menyebabkan ketidakcocokan untuk digunakan pada fungsi klinis. (17)

Glucose Insulin (GI) product. Aplikasi dari produk glukosa plasma dan konsentrasi insulin pada saat TTGO juga telah disetujui oleh beberapa peneliti sebagai indeks dari sensitifitas insulin menyeluruh. Resistensi insulin dapat dipertimbangkan dengan peningkatan insulin plasma meskipun konsentrasi glukosa normal atau meningkat. Produk dari glukosa plasma dan konsentrasi insulin menyediakan indeks sensitifitas insulin yang lebih baik. Terlebih lagi, semakin tinggi kadar glukosa plasma, diikuti dengan semakin tingginya respon insulin plasma, semakin parah keadaan dari resistensi insulin. Semakin rendah produk GI, semakin responsif jaringan tubuh terhadap insulin. Meskipun demikian, Matsuda dan DeFronzo menemukan bahwa pengukuran ini berkorelasi bagus dengan tingkat pembuangan glukosa yang dimediasi oleh insulin pada *euglycemic insulin clamp*. (17)

Fasting insulin resistance index (FIRI). FIRI diformulasikan oleh Duncan *et al* dalam pencariannya terhadap marker yang lebih berbeda, karena penggunaan atau rasio dari glukosa dan insulin mungkin kurang dapat dipercaya untuk estimasi resistensi insulin. Peningkatan sekresi insulin untuk mengembalikan tingkat glukosa plasma kembali normal mengarah kepada peningkatan kadar insulin yang menetap dan dicurigai glukosa juga demikian. (17, 22)

$$\mathbf{FIRI = (glukosa puasa \times insulin puasa) / 25}$$

Peneliti lain telah berusaha mencari cara yang lebih praktis untuk mengukur sensitifitas insulin dibandingkan dengan *euglycemic hyperinsulinemic clamp*. Cara untuk mendapatkan sensitifitas insulin secara menyeluruh dijabarkan dari glukosa plasma dan konsentrasi insulin pada saat TTGO mencerminkan sensitifitas insulin hepar dan juga otot. (17)

Metode *glucose clamp* telah menjadi referensi standar untuk pengukuran sensitifitas insulin secara langsung. Untuk penanda yang lebih sederhana, HOMA dan QUICKI adalah pilihan terbaik dan merupakan penanda pengganti yang sudah divalidasi secara ekstensif sebagai penanda yang dapat memberikan estimasi fisiologis dari homeostasis glukosa. (17)

Tabel 2.6. Beragam tanda pengganti yang telah dijabarkan untuk mengukur resistensi insulin (17)

Table 2 Various derived surrogate markers of insulin resistance			
S No	Method	Measurement	Comments
1	Matsuda index	$10\,000/\sqrt{(\text{fasting } G \times \text{fasting } I) (\text{mean } G \times \text{mean } I)}$	Represents both hepatic and peripheral tissue sensitivity to insulin.
2	Gutt index	$75\,000 + (G^2 - G_{120}) (\text{mg/dL}) \times 0.19 \times \text{BW}/120 \times G_{\text{mean}0:120} (\text{mmol/L}) \times \text{Log} [I_{\text{mean}0:120}] (\text{mU/L})$	Good to predict onset of type 2 diabetes
3	Stumvoll index	$0.156 - 0.0000459 \times I_{120} (\text{pmol/L}) - 0.000321 \times I_0 (\text{pmol/L}) - 0.00541 \times G_{120} (\text{mmol/L})$	Utilizes demographic data like age, sex and BMI along with plasma glucose and insulin to predict insulin sensitivity
4	Avignon index	$\text{Sib} = 10^6 / [I_0 (\text{mU/L}) \times G_0 (\text{mmol/L}) \times \text{VD}]$ $10^6 / [I_{120} (\text{mU/L}) \times G_{120} (\text{mmol/L}) \times \text{VD}]$	Determines glucose tolerance and insulin sensitivity in single test
5	Oral glucose insulin sensitivity index	G and I concentrations from a 75 g OGTT at 0, 2, and 3 h (3 h OGTT) or at 0, 1.5, and 2 h (2 h OGTT). The formula includes six constants	
6	Log (HOMA-IR)	Evaluates insulin resistance in insulin-resistant states like glucose intolerance and mild to moderate diabetes	

Sib: Derived from fasting plasma insulin and glucose; Si2h: Derived from fasting plasma insulin and glucose ant 2 h of OGTT; OGTT: Oral glucose tolerance test.