

**NILAI HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN
DAN HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT PADA INDIVIDU
NORMAL, PREDIABETES DAN DIABETES MELITUS TIPE 2**

***The Value of High Sensitivity C-Reactive Protein and
Homeostasis Model Assessment on Normal, Prediabetic and
Type 2 Diabetes Mellitus Individuals***

Zaman Gustinawati Ratu



**PROGRAM PENDIDIKAN KEDOKTERAN TERPADU
(COMBINED DEGREE) ILMU PATOLOGI KLINIK**

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2006**

**NILAI *HIGH SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN*
DAN *HOMEOSTASIS MODEL ASSESSMENT*
PADA INDIVIDU NORMAL, PREDIABETES
DAN DIABETES MELITUS TIPE 2**

TESIS

SEBAGAI SALAH SATU SYARAT MENCAPAI GELAR MAGISTER

PROGRAM STUDI BIOMEDIK

DISUSUN DAN DIAJUKAN OLEH :

ZAMAN GUSTINAWATI RATU

KEPADA :

**PROGRAM PASCA SARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR 2006

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa yang telah melengkapkan karunia dan rahmat-Nya kepada kita semua. Berkat kehendak dan perkenaan-Nya, sehingga saya dapat menyusun tesis ini sebagai salah satu persyaratan penyelesaian Pendidikan Program Pendidikan Dokter Spesialis Terpadu Ilmu Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin Makassar.

Pada kesempatan ini dengan hati yang tulus dan penuh hormat, saya ingin menyampaikan penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Rektor, Direktur Pasca Sarjana dan Dekan Fakultas Kedokteran UNHAS atas kesediaannya menerima penulis sebagai peserta pendidikan di Program Pasca Sarjana UNHAS
2. Bapak koordinator PPDS yang senantiasa memantau kelancaran pendidikan penulis
3. Bapak Ketua Bagian dan Bapak Ketua Program Studi Patologi Klinik beserta seluruh staf atas bimbingan serta asuhannya selama penulis menjalani pendidikan
4. Guru-guru yang amat penulis hormati di Bagian Patologi Klinik UNHAS : Prof. dr.H.R.Hardjoeno, SpPK (K); dr.H.Ibrahim Abd.Samad, SpPK(K); dr.Hj.Adriani Badji, SpPK; dr.Theresia Sondakh, SpPK; dr.Ruland DN Pakasi, SpPK(K); dr.Mansyur Arif, PhD.SpPK; dr.Benny Rusli, SpPK; dr. Windarwati, SpPK, dr. Suci Aprianti, SpPK dan dr. Fitriani Mangarengi, SpPK. Mereka adalah guru saya yang sangat berjasa dan bagaikan orang tua sendiri yang sangat saya hormati dan banggakan. Tanpa ilmu dan bimbingan mereka, mustahil saya mendapat ilmu dan menimba pengalaman di bidang Patologi Klinik.
5. Prof. Dr. John MF Adam, SpPD-KEMD yang telah memberikan segala fasilitas dan bantuan serta memberi bimbingan sejak awal penyusunan proposal sampai karya akhir ini dapat diselesaikan

6. Direktur Perjan Rumah Sakit dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar atas kesediaannya memberikan kesempatan menjalani pendidikan di Rumah Sakit ini
7. dr. Hj. Atiyah Rasyid beserta seluruh staf dokter dan analis atas segala kerja sama dan bantuannya selama masa pendidikan penulis
8. Ketua dan Staf Bagian Penyakit Dalam, Bagian Ilmu Kesehatan Anak dan Bagian Mikrobiologi Fakultas Kedokteran UNHAS atas bimbingannya selama penulis mengikuti stase di masing-masing bagian tersebut
9. Direktur Rumah Sakit Akademis Jaury Yusuf Putra atas segala fasilitas dan bantuan yang telah disediakan selama kami menyelesaikan karya akhir ini
10. Ketua Bagian dan staf Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran UNHAS Kandeas atas segala fasilitas dan bantuan yang telah disediakan selama kami menyelesaikan karya akhir ini
11. Laboratorium Klinik Prodia atas segala fasilitas dan bantuan yang telah disediakan selama kami menyelesaikan karya akhir ini
12. Kepala dan staf Balai Kesehatan Makassar yang telah memberikan kesempatan belajar di tempat tersebut
13. Kepala Unit Transfusi Darah PMI Makassar dan staf yang telah memberikan kesempatan belajar di tempat tersebut
14. Dr. dr. Ilhamjaya Patellongi, MS yang telah membimbing penulis, khususnya dalam membimbing statistik
15. Seluruh rekan sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis Patologi Klinik atas bantuan dan kerjasama yang baik selama masa pendidikan penulis
16. Kedua orang tua saya Ayahanda F. Ratu dan Ibunda Y. Kamaria Pasali serta Ayah dan Ibu Mertua (almarhum) yang sangat saya cintai dan hormati yang dengan tulus dan penuh kasih sayang senantiasa memberikan dukungan, bantuan dan doanya.
17. Kepada saudara-saudara saya serta segenap keluarga yang lain atas dukungan , bantuan dan doanya.
18. Akhirnya kepada suami saya yang tercinta Ir. Jefry Koloay dan permata hati saya Ivani Ryanti Ratu Koloay yang sangat saya sayangi, atas dedikasi,

pengertian, ketabahan dan dukungannya sehingga saya dapat mengikuti pendidikan dengan baik

Semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi kita semua dan kiranya Tuhan Yang Maha Esa senantiasa melindungi di setiap langkah dan pengabdian kita, Amin

Makassar, November, 2006

Penulis,

dr. Zaman Gustinawati Ratu

DAFTAR ISI

	Hal
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
DARTAR ISI	iii
DAFTAR TABEL	vi
DAFTAR GAMBAR	vii
DAFTAR SINGKATAN	viii
BAB I. PENDAHULUAN	
I.1 Latar Belakang	1
I.2 Rumusan Masalah	4
I.3 Tujuan Penelitian	4
I.3.1. Tujuan Umum	4
I.3.2 Tujuan Khusus	5
I.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
II.1. Definisi dan Diagnosis	6
II.2. Patogenesis	7
II.2.1. Defek Sekresi Insulin	8
II.2.2. Glukosa Produk Hati	10
II.2.3. Resistensi Insulin	10
II.2.3.1.Mekanisme terjadinya Resistensi Insulin	12
II.2.3.2.Metode Tes Resistensi Insulin	13
II.2.3.3.Efek Resistensi Insulin pada Metabolisme Lipid	14
II.2.3.4.Efek Resistensi Insulin pada Tekanan Darah	15
II.3. Obesitas	16
II.3.1. Obesitas dan Resistensi Insulin	16
II.3.2. Obesitas, Diabetes Melitus Tipe-2 dan Resistensi Insulin	17

II.4.	High Sensitivity C-Reactive Protein		17
II.4.1.	C-Reactive Protein dan Resistensi Insulin		19
			iv
II.4.2.	C-Reactive Protein dan Aterosklerosis		20
II.5.	Disfungsi Endotel		21
II.6.	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor a pada Resistensi Insulin		22
II.7.	Penatalaksanaan		23
BAB. III.	KERANGKA PENELITIAN		
III.1.	Kerangka Konsep		24
III.2.	Definisi Operasional		26
BAB. IV.	METODOLOGI		
IV.1.	Rancangan Penelitian		27
IV.2.	Tempat dan Waktu penelitian		27
IV.3.	Populasi Penelitian		27
IV.4.	Populasi dan Subyek Penelitian		27
IV.5.	Perkiraan Besar Sampel		27
IV.6.	Ijin Penelitian		28
IV.7.	Metode Pengumpulan Data		28
IV.8.	Cara Kerja		28
IV.9.	Metode Analisis		39
IV.10.	Alur Penelitian		40
BAB.V.	HASIL PENELITIAN		41
BAB.VI.	PEMBAHASAN		48
BAB. VII.	KESIMPULAN DAN SARAN		
VII.1.	Kesimpulan		53
VII.2.	Saran		53
	DAFTAR PUSTAKA		54
	LAMPIRAN		
I.	Formulir Ijin Penelitian		58
II.	Pernyataan Persetujuan		59

III. Data Dasar Sampel Penelitian

v

DAFTAR TABEL

- | | |
|----------|---|
| Tabel 1. | Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus |
| Tabel.2. | Rerata dan Simpang Baku (SB) Umur, IMT, LP, TDS dan TDD |
| Tabel.3. | Kadar Fraksi Lipid Pada Ketiga Kelompok GDP |
| Tabel.4. | Kadar hsCRP, Insulin dan Nilai HOMA pada Ketiga Kelompok GDP |
| Tabel.5. | Distribusi Individu Menurut Kategori kadar hsCRP dan Resistensi Insulin
Pada Ketiga Kelompok GDP |

DAFTAR GAMBAR

- Gambar.1. Interaksi resistensi insulin dan sel Beta pada DM tipe-2
- Gambar.2. Mekanisme Patogenesis DM tipe-2
- Gambar.3. Sekresi Insulin yang Distimulasi Glukosa
- Gambar.4. Kurva Pankreas dari Starling untuk Sekresi Insulin
- Gambar.5. Mekanisme Intraseluler Kerja Insulin
- Gambar.6. Proses Ateroma pada DM dan Komplikasi CVD
- Gambar.7. Interpretasi Klinik CRP
- Gambar.8. Efek aktivasi PPAR- γ pada resistensi insulin
- Gambar.9. Efek terapi pada resistensi insulin dan disfungsi sel beta
- Gambar.10. Rerata Umur pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.11. Rerata Tekanan Darah Sistol pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.12. Rerata Tekanan Darah Diastol pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.13. Rerata IMT pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.14. Rerata LP wanita pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.15. Rerata LP pria pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe 2
- Gambar.16. Rerata Kadar Kolesterol Total pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.17. Rerata Kadar LDL pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.18. Rerata kadar HDL pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.19. Rerata Kadar TG pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe 2

- Gambar.20. Rerata Kadar hsCRP pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.21. Rerata Kadar Insulin Puasa pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.22. Rerata Nilai HOMA pada GDPN, Prediabetes dan DM tipe-2
- Gambar.23. Distribusi Frekwensi Berdasarkan Kategori nilai hsCRP dan Resistensi Insulin pada GDP
- Gambar.24. Distribusi Individu Menurut Kategori hsCRP pada Ketiga Kelompok GDP
- Gambar.25. Distribusi Individu Menurut Kategori Resistensi Insulin dan Bukan Resistensi Insulin pada Ketiga Kelompok GDP.
- Gambar.26. Proses Terjadinya DM tipe-2

DAFTAR SINGKATAN

DM	=	Diabetes Melitus
GDPT	=	Glukosa Darah Puasa Terganggu
GDPN	=	Glukosa Darah Puasa Normal
GDP	=	Glukosa Darah Puasa
GDS	=	Gluikosa Darah Sewaktu
IGT	=	Impaired Glucose Tolerance
TGT	=	Toleransi Glukosa Terganggu
IFG	=	Impaired Fasting Glucose
NHANES III	=	Third National Health and Nutrition Examination Survey
CVD	=	Cardiovascular Disease
HOMA	=	Homeostasis Model Assessment
IL-6	=	Interleukin-6
TNF- α	=	Tumor Necrosis Factor α
PAI-1	=	Plasminogen Activator Inhibitor-1
CRP	=	C-Reactive Protein
hsCRP	=	High Sensitivity C-Reactive Protein
IMT	=	Indeks Massa Tubuh
WHO	=	World Health Organization
ADA	=	American Diabetes Association
TTGO	=	Tes Toleransi Glukosa Oral
NIDDM	=	Non Independent Diabetes Mellitus
GLUT2	=	Glucose Transporter 2
FFA	=	Free Fatty Acid
HDL-Cholesterol	=	High Density lipoprotein
LDL-Cholesterol	=	Low Density lipoprotein
TG	=	Trigliserida
VLDL	=	Very Low Density Lipoprotein

ARIC = Atherosclerosis Risk In Cardiovascular

ix

NCEP ATP III = National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

NEFA = Nonesterified Free Fatty Acid

MCP-1 = Molecule Cell Protein-1

PPAR-a = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- a

TDS = Tekanan Darah Sistol

TDD = Tekanan Darah Diastol

P = Probabilitas

SB = Simpang Baku

JNC = Joint National Committee

ABSTRACT

Background: The prevalence of type 2 DM has increased epidemically all over the world, include Indonesia. Due to its close correlation with the cardio vascular, this type 2 DM becomes the main problem of the health in our society. Insulin resistance is the basic of primary abnormality that provides the basis for the type 2 DM. Some studies indicate that diabetic is also a proinflammatory condition, based on the increase of *high sensitivity C - reactive protein* (hsCRP) concentration. It is guessed that in the development of someone before suffers the type 2 DM, they had suffered with prediabetic, the RI and inflammation occur already. Therefore, measuring the *high sensitivity C - reactive protein* (hsCRP) rate as an inflammation symptom and calculating the Homeostasis Model Assessment (HOMA) as an insulin resistance symptom of the prediabetic and the type 2 diabetic patients may assist to identify people with high risk.

Objectives: 1) To identify and asses the differences in hsCRP rate, insulin on fasting, and HOMA rate of normal, prediabetic and type 2 diabetic individuals, and 2) to determine insulin resistance based on HOMA *cut off point*. **Subjects and Methods:** Two hundred and sixteen out patients of endocrinal clinics of Akademis Jauri Yusuf Putra Hospital were sampled; fasting blood glucose test, hsCRP and insulin rate were taken after 12 hours fasting. The hsCRP was measured by chemiluminescence's method, insulin on fasting by radioimmunoassay, and blood glucose on fasting according hexokinase procedure. The subjects were grouped into Normal, Prediabetic, and type 2 DM individuals based on fasting blood glucose test. The HOMA value was obtained from the formula: $\{insulin\ plasma\ on\ fasting\ (\mu U/ml) \times blood\ glucose\ on\ fasting\ (mmol/L)/22.5\}$. The value that exceeds the third quartile as cut off points determines the onset insulin resistance. The data were analyzed through Kruskall Wallis, X^2 and Spearman's correlation. **Result:** The average rate of hsCRP normal individu is 3.34 ± 3.12 gr/L, prediabetics is 4.97 ± 3.63 gr/L, and Type 2 DM is 5.21 ± 3.80 gr/L. The average rate of insulin of normal individual is 6.54 ± 4.91 ml μ /L, pre-diabetics is 9.48 ± 4.13 ml μ /L, type 2 DM is 7.88 ± 7.53 ml μ /L. HOMA value of normal individual is 1.36 ± 2.09 , prediabetics is 2.61 ± 1.26 , and type 2 DM is 3.33 ± 2.79 . Kruskall Wallis Analysis indicates a significant difference ($p < 0.05$). According to Spearman's correlation, there is a positive correlation each of hsCRP rate ($r = 0.26$, $p = 0.000$), insulin on fasting ($r = 0.19$, $p = 0.005$), and HOMA value ($r = 0.48$, $p = 0.00$) with GDP of the three groups. Based on HOMA on the third quartile as the cut off point for the insulin resistance (RI), it is discovered that if the HOMA scale is ≥ 2.43 , then RI is found respectively 54.5% on type 2 Diabetics, 35.7% on prediabetics, and 12.1% on normal individual. The hsCRP > 3.00 mg/l (high risk) is found 66.7% on Diabetics, 59.5% on prediabetics and 41.8% on normal individual. **Conclusion:** The higher the glucose level is the higher the hsCRP rate. Insulin rate is higher in a prediabetic patient than those of type 2 diabetics or the normal individual. The higher the glucose level fasting is the higher the HOMA value. The cut off point of HOMA for RI is 2.43 if HOMA is > 2.43 .

Key words: type 2 DM, hsCRP, HOMA

ABSTRAK

Latar Belakang : Prevalensi DM tipe-2 telah meningkat secara epidemik di seluruh dunia termasuk Indonesia, dan karena keterkaitannya yang erat dengan penyakit kardiovaskuler, maka DM tipe-2 ini merupakan masalah utama kesehatan masyarakat. Resistensi insulin (RI) merupakan dasar abnormalitas primer yang mendasari terjadinya DM tipe-2. Beberapa studi menunjukkan bahwa diabetes juga suatu keadaan proinflamasi berdasarkan atas adanya peningkatan konsentrasi *high sensitivity C-Reactive Protein* (hsCRP). Oleh sebab itu, diduga bahwa mungkin dalam perkembangan sebelum seseorang menjadi DM tipe-2, yaitu pada mereka dengan prediabetes, gangguan RI dan inflamasi telah terjadi. Dengan demikian, pengukuran kadar *high sensitivity C-Reactive Protein* (hsCRP) sebagai petanda inflamasi dan penghitungan nilai *Homeostasis Model Assessment* (HOMA) sebagai petanda resistensi insulin pada individu prediabetik dan DM tipe-2 dapat membantu mengidentifikasi individu yang beresiko tinggi. **Tujuan :** Untuk mengetahui dan membandingkan kadar hsCRP, insulin puasa dan nilai HOMA individu normal, prediabetes dan DM tipe-2, serta menentukan resistensi insulin berdasarkan *cut off point* HOMA.

Bahan dan Cara : Populasi penelitian sebanyak 216 yang diambil dari pasien rawat jalan RS Akademis Jauri Yusuf putra/Klinik Endokrin. Tes glukosa darah puasa (GDP), hsCRP dan kadar insulin dilakukan setelah berpuasa selama 12 jam. Kadar hsCRP diukur berdasarkan metode chemiluminescens, insulin puasa dengan radioimmunoassay dan GDP dengan hexokinase. Subjek dikelompokkan normal, prediabetes dan DM tipe-2 berdasarkan tes GDP. Nilai HOMA diperoleh berdasarkan rumus $\{\text{insulin plasma puasa (}\mu\text{U/ml)} \times \text{gula darah puasa (mmol/L)} / 22,5\}$. Nilai di atas kuartil-3 HOMA sebagai *cut off point* dalam menentukan terjadinya resistensi insulin. Data dianalisis menggunakan Kruskal Wallis, X^2 dan korelasi Spearmans. **Hasil Penelitian :** Rerata kadar hsCRP individu normal $3,34 \pm 3,12$ gr/L, prediabetes $4,97 \pm 3,63$ gr/l, DM tipe-2 $5,21 \pm 3,34$ gr/l. Rerata kadar insulin puasa individu normal $6,54 \pm 4,91$ ml μ /L, prediabetes $9,48 \pm 4,13$ ml μ /L, DM tipe-2 $7,88 \pm 7,53$ ml μ /L, Nilai HOMA $3,33 \pm 2,79$ DM tipe-2; $2,61 \pm 1,26$ prediabetes dan $1,36 \pm 1,09$ individu normal, dengan uji Kruskal Wallis menunjukkan adanya perbedaan bermakna ($p < 0,05$). Berdasarkan analisis korelasi Spearmans, ditemukan korelasi positif kadar hsCRP ($r = 0,26$, $p = 0,000$), insulin puasa ($r = 0,19$, $p = 0,005$) dan nilai HOMA ($r = 0,48$, $p = 0,00$) terhadap GDP. Dengan menggunakan nilai HOMA pada kuartil 3 sebagai *cut of point* untuk resistensi insulin (RI), dinyatakan RI bila nilai HOMA $\geq 2,43$, maka RI ditemukan masing-masing 54,5% pada DM tipe-2; 35,7% prediabetes dan 12,1% normal. Kadar hsCRP $> 3,00$ mg/l (resiko tinggi) ditemukan sebanyak 66,7% pada DM tipe-2; 59,5% prediabetes dan 41,8% normal. **Kesimpulan :** Semakin tinggi kadar GDP, semakin tinggi kadar hsCRP. Kadar insulin lebih tinggi pada individu prediabetes, dibandingkan normal dan DM tipe-2. Semakin tinggi kadar GDP semakin tinggi nilai HOMA. *Cut off point* nilai HOMA untuk RI yang diperoleh adalah 2,43. RI bila HOMA $> 2,43$.

Kata kunci : DM tipe-2, Prediabetes, hsCRP, HOMA

BAB I

PENDAHULUAN

I.1. Latar Belakang

Diabetes Melitus (DM) merupakan kelompok penyakit metabolik ditandai dengan hiperglikemi akibat gangguan sekresi insulin, aksi insulin atau keduanya (Hardjoeno, 2006; Adam MFJ, 2000; Definition, Diagnosis and Classification DM, 1999; Ferri FF, 2004). DM, khususnya DM tipe-2, saat ini menjadi masalah global karena prevalensinya yang makin meningkat dan menurunkan kualitas hidup terutama setelah timbul komplikasi vaskuler (Hardjoeno, 2006; Kariadi HS, 2000), oleh karena itu upaya yang dapat dilakukan adalah bagaimana dan kapan waktu yang tepat untuk mencegah dan mengurangi tingkat kerusakan diabetes dan komplikasinya.

Di Amerika, pada tahun 1990 prevalensi DM yang terdiagnosis pada penduduk umur 20-74 tahun adalah 4,9 % dan meningkat menjadi 6,5% pada tahun 1998. Dari global diabetes statistik diperkirakan pada tahun 2003 ada 194 juta orang di dunia dengan DM dan diperkirakan akan ada 333 juta dengan DM pada tahun 2025. Di Indonesia sendiri diperkirakan sekitar 1,2-2,3% dari penduduk berusia di atas 15 tahun menderita DM (Indriyanti, 2003).

DM tipe-2 terjadi apabila dua faktor utama bekerja sama yaitu resistensi insulin dan insufisiensi sel beta. Adanya resistensi insulin menyebabkan hiperglikemi yang akan merangsang sel beta untuk menghasilkan insulin berlebihan agar dapat melawan resistensi itu dan menurunkan kadar gula darah. Selama sel beta mampu memenuhi kebutuhan tersebut, maka tidak terjadi gangguan metabolisme, gula darah tetap normal. Tetapi jika kemampuan tersebut mulai berkurang maka mulailah terjadi gangguan toleransi glukosa. Apabila hal tersebut berlangsung terus, kemampuan sel beta akan makin menurun sehingga terjadilah dekompensasi metabolik dan akan timbul diabetes dengan gejala-gejala yang khas (Merentek, E 2006; Halsted BAR, 2000). Perubahan dari homeostasis glukosa normal menjadi hiperglikemi DM tipe-2 melibatkan suatu fase antara dari perubahan metabolisme glukosa yang disebut sebagai prediabetes atau status intoleransi glukosa (Ahmad RAER et al, 2005).

Pemahaman mekanisme jalur patofisiologi ini akan membantu para klinisi dalam mengidentifikasi mereka yang paling berisiko untuk berkembang menjadi DM tipe-2 dan

mengembangkan suatu rencana terapi yang efektif bagi mereka yang sudah menderita penyakit.

Prediabetes adalah suatu keadaan yang ditandai oleh gangguan regulasi glukosa dalam tubuh, yang dinyatakan oleh konsentrasi glukosa di atas nilai normal tetapi lebih rendah dari nilai diagnostik diabetes. Prediabetes mencakup glukosa darah puasa terganggu (GDPT) atau *impaired fasting glucose* (IFG) dan toleransi glukosa terganggu (TGT) atau *impaired glucose tolerance* (IGT). Dikatakan GDPT jika glukosa darah puasa diantara 100 sampai 125 mg/dl dan TGT jika kadar glukosa puasa antara 140 mg/dl -199 mg/dl, dua jam setelah tes toleransi glukosa oral dengan beban glukosa 75 gram, dengan catatan bahwa kadar glukosa darah puasa harus <126 mg/dl (Adam JMR, 2006; Rao SS et al, 2004; Epidemiology and Disease Pathology Prediabetes, 2005; Sanusi h, 2005).

Studi epidemiologi yang menggunakan data dari *US Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), diperkirakan sekitar 22,6 % mereka yang *overweight* usia 45-74 tahun menderita prediabetes dan bahwa prevalensi faktor resiko kardiovaskuler meningkat pada individu ini yakni 94,9 % dengan dislipidemi, 56,4 % hipertensi serta 13,9 % dengan mikroalbuminuri.. Dalam satu dekade terakhir prediabetes banyak menarik perhatian para ahli oleh karena disamping mempunyai hubungan erat dengan DM tipe-2, juga dengan kejadian penyakit kardiovaskuler, baik jantung koroner maupun stroke (Ahmad RAER et al 2005).

Individu dengan prediabetes terutama subyek dengan resistensi insulin telah memperlihatkan peningkatan faktor resiko kardiovaskuler seperti peningkatan profil proinflamasi disamping obesitas, hipertensi dan dislipidemi, sehingga individu dengan prediabetes ini harus merupakan target yang potensial untuk pencegahan kardiovaskuler disamping DM tipe-2 (Halsted BAR, 2000; Ahmad RAER et al, 2005).

Resistensi insulin adalah gangguan metabolik yang diduga menjadi dasar dari prediabetes dan DM tipe-2. Resistensi insulin ditandai dengan hiperinsulinemi yang bersama dengan dislipidemi (hipertrigliserida, penurunan kolesterol HDL), hipertensi dan obesitas (obesitas sentral) disebut sebagai sindrom resistensi insulin yang berkaitan erat dengan peningkatan kejadian *cardiovascular disease* (CVD) (Hardjoeno, 2004; Festa A et al, 2004).

Resistensi insulin dapat dinilai berdasarkan kadar insulin puasa dan merupakan marker yang dapat digunakan untuk memperkirakan terjadinya resistensi (Katanec MD et al, 2005; Alba LTR et al, 2004). Beberapa studi epidemiologi memperlihatkan peningkatan kadar insulin pada individu prediabetes dan diabetes dapat memprediksi resiko CVD (Weyer C et al, 2000; Festa A et al, 2004).

Ada beberapa tes yang dapat dilakukan untuk menentukan resistensi insulin antara lain *euglycemic hyperglycemic clamps* dan *homeostasis model assessment* (HOMA). *Euglycemic hyperglycemic clamps* adalah tes baku emas untuk menentukan resistensi insulin, tetapi tes ini tidak dapat dilakukan secara rutin karena prosedurnya yang rumit, invasif dan mahal. Berdasarkan dari beberapa percobaan klinik mengindikasikan bahwa, *Homeostasis model assessment* (HOMA) adalah metode pilihan untuk menentukan derajat resistensi insulin yang telah divalidasi dengan *euglycemic hyperglycemic clamps* dan digunakan paling banyak dalam studi klinik dengan menggunakan konsentrasi glukosa puasa dan insulin (Weyer C et al, 2000; Festa A et al, 2004). Beberapa studi cross-sectional telah memperlihatkan adanya hubungan antara resistensi insulin dan protein proinflamasi dan peningkatan kadar protein proinflamasi ini dikaitkan dengan kejadian prediabetes dan DM tipe-2 yang didasari oleh resistensi insulin, akan tetapi penemuan ini masih kontroversial (Festa A et al, 2004; Wolf M et al, 2004).

Faktor proinflamasi seperti interleukin 6 (IL-6), *tumor necrosis faktor* (TNF- α) dan *plasminogen activator inhibitor 1* (PAI-1) merupakan sitokin yang dihasilkan oleh adiposit sentral dan mediator aterosklerosis. C- reactive protein (CRP) sebagai salah satu petanda inflamasi dihasilkan dan disekresi oleh hati atas stimulasi sitokin TNF- α dan IL-6 (Wolf M et al, 2004).

Hubungan diantara kadar CRP dengan adiposit dapat dijelaskan melalui penemuan jaringan adiposit sebagai sumber produksi dan pelepasan sitokin. *C-reactive protein* (CRP), yang dihasilkan dan disekresi di hati sebagai suatu petanda sistem inflamasi, merupakan indikator untuk terjadinya CVD bahkan beberapa laporan telah menyatakan kadar CRP meningkat pada penderita prediabetes atau DM tipe-2 (Herder C et al, 2005; Jager A, Stehouwer CDA, 2006; Pradhan DA et al, 2006). Penemuan ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar CRP berkaitan dengan hiperglikemia dan DM tipe-2 melalui obesitas dan resistensi insulin (Festa A et al 2003, Herder C et al, 2005).

Penemuan epidemiologi mengenai hasil tersebut masih kontroversial, beberapa peneliti melaporkan hubungan yang bermakna diantara peningkatan kadar CRP dan kejadian DM tipe-2, bahkan ketika peningkatan kadar CRP dihubungkan dengan indeks massa tubuh (IMT), sementara peneliti lain tidak memperlihatkan hubungan tersebut (Herder C et al, 2005; Jager A, Stehouwer CDA, 2005; Pradhan DA et al, 2006).

Belum banyak penelitian di Indonesia yang menggambarkan HOMA untuk menilai terjadinya resistensi insulin dan kadar CRP pada individu prediabetes dan DM tipe-2. Karena itu penelitian ini ingin mengetahui nilai CRP, HOMA pada individu normal, prediabetes dan DM tipe-2.

Penelitian yang dilakukan ini bersifat skrining sehingga tes glukosa dibatasi pada tes glukosa darah puasa, dengan demikian prediabetes dalam hal ini adalah GDPT.

Pemahaman tentang peranan inflamasi dan resistensi insulin dalam prediabetes dan DM tipe 2 yang melibatkan komponen CRP, dan HOMA dapat memberikan sedikit uraian tentang mekanisme patofisiologis yang mendasari terjadinya DM tipe-2.

1.2. Rumusan masalah :

- ✍ Berapa besar kadar hsCRP pada ketiga kelompok individu normal, prediabetes dan DM tipe-2 ? Apakah berbeda? Apakah kadar GDP berhubungan dengan kadar hsCRP?
- ✍ Berapa besar kadar insulin puasa pada ketiga kelompok individu normal, prediabetes dan DM tipe-2? Apakah berbeda? Apakah kadar GDP berhubungan dengan kadar insulin puasa?
- ✍ Berapa besar nilai HOMA pada kelompok individu normal, prediabetes dan DM tipe-2? Apakah berbeda? Apakah kadar GDP berhubungan dengan nilai HOMA?
- ✍ Berapa *Cut off point* nilai HOMA untuk menetapkan seorang individu mengalami resistensi insulin (RI) ?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum :

- 1) Mengetahui kadar hsCRP, insulin puasa, dan nilai HOMA pada individu normal, prediabetes dan DM tipe-2 serta hubungan antara kadar GDP dengan kadar hsCRP, insulin dan nilai HOMA sehubungan dengan peranan inflamasi dan resistensi insulin individu prediabetes dan DM tipe-2

- 2) Mencari kemungkinan manfaat klinis nilai HOMA dan kadar hsCRP sebagai monitoring, tes awal untuk pencegahan dan intervensi awal penatalaksanaan individu prediabetes dan DM tipe-2.

I.3.2. Tujuan Khusus :

- ✍ Menentukan kadar hsCRP pada individu normal, prediabetes dan DM tipe-2 dan menilai hubungan kadar GDP kadar hsCRP.
- ✍ Menentukan kadar insulin pada individu normal, prediabetes dan DM tipe-2 dan menilai hubungan kadar GDP kadar insulin.
- ✍ Menentukan nilai HOMA pada individu normal, prediabetes dan DM tipe-2 dan menilai hubungan kadar GDP kadar HOMA.
- ✍ Menentukan *Cut off point* nilai HOMA untuk menetapkan seorang individu mengalami resistensi insulin (RI).

I.5. MANFAAT PENELITIAN

I.5.1. Untuk Pengembangan ilmu

- ✍ Memberikan tambahan informasi peranan hsCRP dan HOMA-IR pada individu normal, prediabetes dan DM tipe-2

I.5.2. Klinik

- ✍ Mengetahui hubungan kadar GDP dengan kadar hsCRP dan nilai HOMA, dan besarnya kadar hsCRP dan nilai HOMA pada individu prediabetes dan DM tipe-2 sehingga memungkinkan pemanfaatan tes hsCRP dan penentuan nilai HOMA sebagai bahan monitoring, pencegahan dan intervensi lebih awal pada individu yang mengalami gangguan metabolisme karbohidrat, khususnya pada prediabetes sebagai individu yang beresiko tinggi.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Definisi dan Diagnosis Diabetes Melitus, Prediabetes

Diabetes Melitus tipe 2 (DM tipe-2) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik yang ditandai oleh hiperglikemi akibat kelainan sekresi insulin oleh sel beta pankreas, gangguan kerja insulin/resistensi insulin atau keduanya (ICD-9CM) (Hardjoeno, 2006; Ferri FF, 2004; Prato DS et al, 2004; Powers CA, 2004). Walaupun pada DM tipe-2 ditemukan gangguan metabolisme semua sumber makanan tubuh kita, kelainan metabolisme yang paling utama ialah kelainan metabolisme hidrat arang, oleh karena itu diagnosis diabetes melitus selalu didasarkan meningkatnya kadar glukosa dalam plasma darah (Adam MFJ, 2000)

Prediabetes adalah istilah yang digunakan untuk membedakan seseorang dengan defisit subklinis terhadap metabolisme glukosa yang meningkatkan resiko ke arah DM dan komplikasinya. Prediabetes merupakan fase dalam perjalanan penyakit DM tipe-2. Diperkirakan bahwa sekitar 60% dari penderita DM tipe-2 menderita prediabetes selama 5 tahun sebelum terdiagnosis DM. Diagnosis prediabetes jika kadar glukosa darah meningkat dibandingkan dengan kadar normal, tetapi kurang dari kadar DM meliputi glukosa darah puasa terganggu (GDPT) atau *impaired fasting glucose* (IFG) dan *toleransi glukosa terganggu* (TGT) atau *impaired glucose tolerance* (IGT) (tabel 1) (Adam JMR, 2006; Rao SS et al, 2004; Prato DS, 2004)

Klasifikasi dan kriteria diagnosis diabetes melitus yang direkomendasikan oleh WHO (1999) dan kemudian diperbaharui oleh *American Diabetes Association* (ADA 2004) adalah sebagai berikut (Sanusi H, 2004; Sanusi H, 2005) :

- ? Pada mereka yang mempunyai keluhan klasik DM berupa polidipsi, poliuria, polifagi, lemah badan dan penurunan berat badan yang tidak dapat dijelaskan sebabnya disertai pemeriksaan GDS ≥ 200 mg/dl sudah cukup menegaskan diagnosis DM
- ? Atau pemeriksaan glukosa darah puasa (GDP) ≥ 126 mg/dl dan atau kadar glukosa darah ≥ 200 mg/dl 2 jam setelah beban glukosa yang ekuivalen dengan 75 gram glukosa anhidrous yang dilarutkan dalam air.

Tabel.1. Kriteria Diagnosis Diabetes Melitus

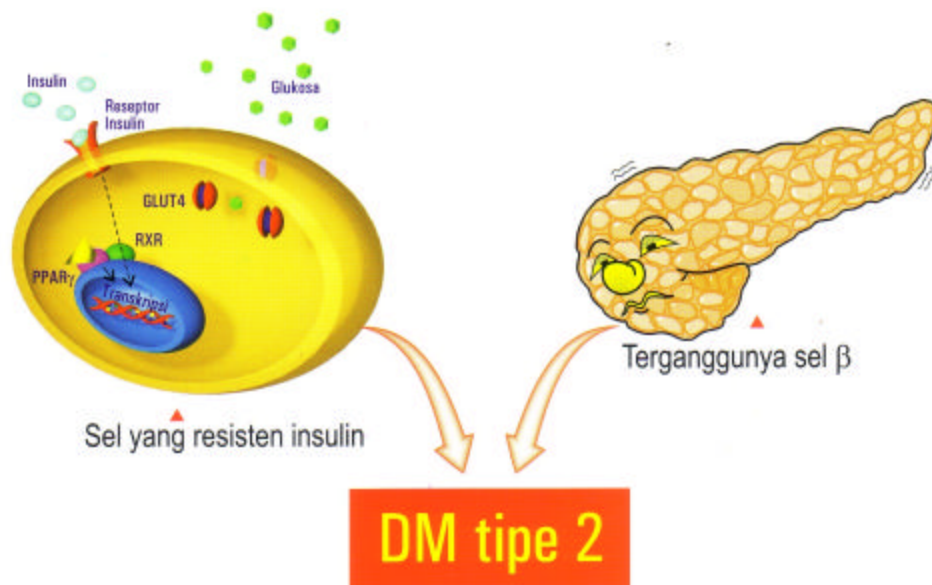
Normoglikemia	GDPT atau TGT	Diabetes
GDP < 100 mg/dl	GDP $\geq$ 100 mg/dl (GDPT) dan < 125 mg/dl (GDPT)	GDP $\geq$ 126 mg/dl
2 jam [†] < 140 mg/dl	2 jam $\geq$ [†] 140 dan < 199 mg/dl (TGT)	2 jam $\geq$ 200 mg/dl simpton diabetes dan GDS $\geq$ 200 mg/dl

[†] memerlukan 75 gram glukosa anhidrous dilarutkan dalam air; GDP=Glukosa Darah Puasa; GDPT=Glukosa Darah Puasa Terganggu; TGT=Toleransi Glukosa Terganggu, GDS=Glukosa Darah Sewaktu

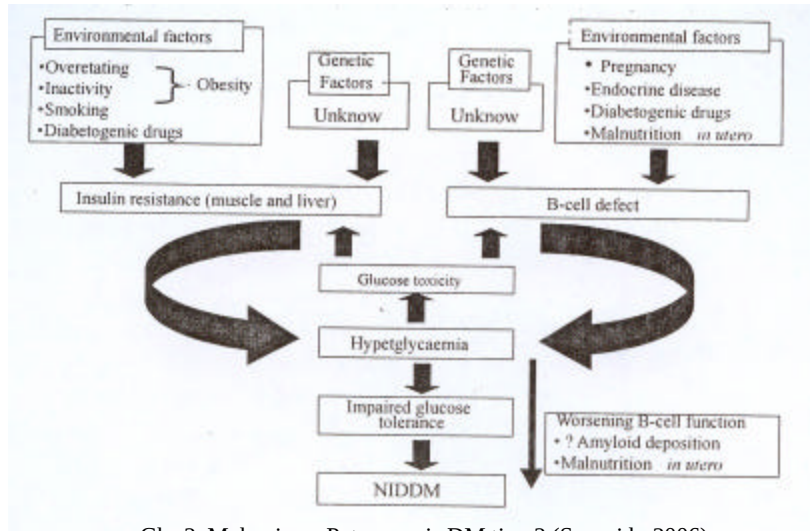
Kelompok TGT maupun GDPT adalah kelompok antara yaitu kelompok toleransi glukosa normal dengan kelompok DM tipe-2. Kelompok ini cepat atau lambat dalam perjalanannya akan menderita DM tipe-2 atau mungkin menderita penyakit kardiovaskuler (CVD). Bila GDP < 100 mg/dl dikatakan GDP normal (GDPN), GDP antara 100-125 mg/dl disebut GDPT dan bila GDP $\geq$ 126 mg/dl dikatakan menderita DM. Apabila dilakukan tes toleransi glukosa oral (TTGO), maka dikatakan toleransi glukosa normal bila kadar glukosa darah 2 jam setelah beban glukosa (TTGO) < 140 mg/dl, TGT bila antara 140-199 mg/dl dan DM bila glukosa darah $\geq$ 200 mg/dl. Baik GDPT maupun TGT merupakan faktor resiko untuk DM dan CVD (Rao SS, 2004; Sanusi H, 2005; Sanusi H, 2004)

II.2. Patogenesis

DM tipe-2 merupakan suatu kelainan yang heterogenik dengan karakter utama hiperglikemi kronis . Meskipun pola pewarisannya belum jelas, faktor genetik dikatakan memiliki faktor yang kuat untuk munculnya DM tipe-2 ini. Faktor genetik akan berinteraksi dengan faktor lingkungan seperti gaya hidup, diet, rendahnya aktifitas fisik, obesitas dan tingginya kadar asam lemak bebas. Pada DM tipe-2 terjadi defek sekresi insulin, resistensi insulin di perifer dan gangguan regulasi produksi glukosa oleh hepar (Prato DS et al, 2004; Powers CA et al, 2003; Buse JB et al, 2003)(Gambar 1 dan 2)



Gbr. 1. Interaksi resistensi insulin dan sel Beta pada DM tipe-2 (David RM, 2001); RXR= 9cis retinoic acid receptor, PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor, GLUT4 = glucose transporter 4.



Gbr.2. Mekanisme Patogenesis DM tipe-2 (Sanusi h, 2006)

II.2.1. Defek Sekresi Insulin

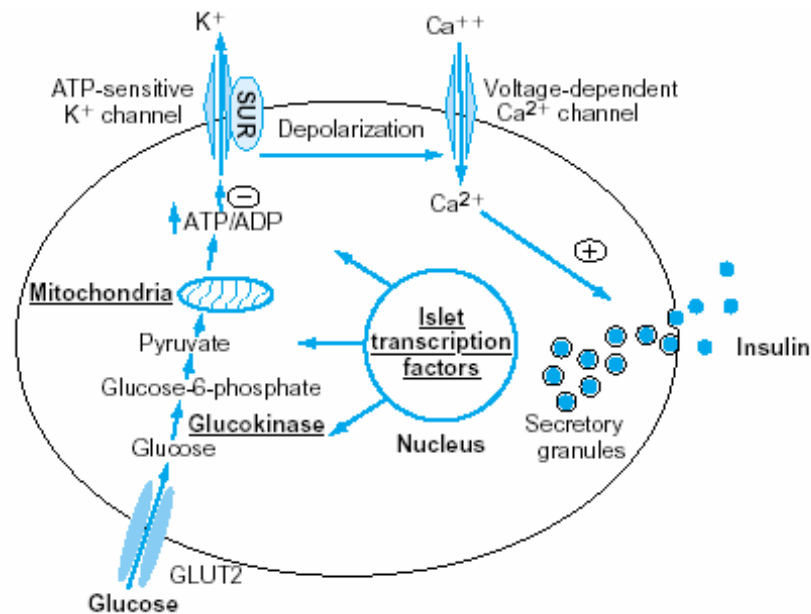
Defek sekresi insulin berperan penting bagi munculnya DM tipe-2. Pada hewan coba, jika sel-sel beta pankreas normal, resistensi insulin tidak akan menimbulkan hiperglikemi karena sel ini memiliki kemampuan meningkatkan sekresi insulin sampai 10 kali lipat. Hiperglikemi akan terjadi sesuai dengan derajat kerusakan sel beta yang menyebabkan turunnya sekresi insulin. Pelepasan insulin dari sel beta pankreas sangat bergantung transpor glukosa melewati membran sel dan interaksinya dengan sensor glukosa yang akan menginduksi peningkatan enzim glukokinase (Wiyono P dkk, 2004).

Induksi enzim glukokinase akan menjadi langkah pertama serangkaian proses metabolik untuk melepaskan granul-granul berisi insulin. Kemampuan transpor glukosa pada DM-2 sangat menurun sehingga kontrol sekresi insulin bergeser dari glukokinase ke sistem transpor glukosa. Kelainan yang khas terjadi pada DM tipe-2 adalah ketidakmampuan sel beta meningkatkan sekresi insulin dalam waktu 10 menit setelah pemberian glukosa oral atau tumpul dan lambatnya pelepasan insulin fase akut. Hal ini akan dikompensasi pada fase lambat dimana sekresi insulin pada DM tipe-2 terlihat lebih tinggi dibandingkan dengan orang normal (Merentek E, 2006; Wiyono P dkk, 2004; Sanusi H, 2006)

Sekresi Insulin Normal Sel Beta Pankreas

Sekresi insulin oleh sel beta tergantung oleh 3 faktor utama yaitu, kadar glukosa darah, *ATP-sensitive K channels* dan *Voltage-sensitive Calcium channels* sel beta pankreas. Mekanisme kerja ketiga faktor ini sebagai berikut; pada keadaan puasa, saat kadar glukosa turun, *ATP-sensitive K channels* di membran sel β akan terbuka sehingga ion kalsium akan meninggalkan sel β (K-efflux), dengan demikian mempertahankan potensial membran dalam keadaan hiperpolar sehingga *Ca-channels* tertutup, akibatnya kalsium tidak dapat masuk ke dalam sel sehingga perangsangan sel untuk mensekresi insulin menurun (Kariadi HS, 2000; Powers CA, 2004).

Sebaliknya pada keadaan setelah makan, kadar glukosa darah yang meningkat akan ditangkap sel melalui *glucose transporter 2* (GLUT 2) dan dibawa ke dalam sel. Di dalam sel glukosa akan mengalami fosforilase menjadi glukosa 6 fosfat (G6P) dengan bantuan enzim glukokinase. G6P kemudian akan mengalami glikolisis dan akhirnya akan menjadi asam piruvat. Dalam proses glikolisis ini akan dihasilkan 6-8 ATP yang akan meningkatkan rasio ATP/ADP dan akan menutup terowongan kalium, kalium akan bertumpuk dan akan terjadi depolarisasi membran sel sehingga membuka terowongan kalsium dan kalsium akan masuk ke dalam sel. Dengan meningkatnya kalsium intrasel, akan terjadi translokasi granul insulin ke dalam membran dan insulin akan dilepaskan ke dalam darah (Kariadi HS, 2000; Powers CA, 2004) (gbr.3)



Gbr.3. Sekresi insulin yang distimulasi glukosa (Powers CA, 2004); SUR= sulfonil urea receptor, GLUT2=Glucose transporter 2

II.2.2. Glukosa Produk Hati

Hati merupakan jaringan yang sensitif terhadap insulin. Pada keadaan normal, insulin dan glukosa akan menghambat pemecahan glikogen dan menurunkan glukosa produk hati. Pada DM tipe-2 terjadi peningkatan glukosa produk hati yang tampak pada tingginya kadar glukosa puasa. Mekanisme gangguan produksi glukosa hati belum sepenuhnya jelas. Pada penelitian yang dilakukan pada orang sehat, peningkatan kadar insulin portal sebesar 5 $\mu\text{U/ml}$ di atas nilai dasar akan menyebabkan lebih dari 50% penekanan produksi glukosa hati. Untuk mencapai hasil yang demikian, penderita DM tipe-2 menaikkan kadar insulin portal yang lebih tinggi. Hal tersebut menunjukkan terjadinya resistensi insulin pada hati (Wiyono P dkk, 2004).

II.2.3. Resistensi Insulin

Resistensi insulin adalah suatu keadaan terjadinya gangguan respons metabolik terhadap kerja insulin, akibatnya untuk kadar glukosa plasma tertentu dibutuhkan kadar insulin yang lebih banyak daripada normal untuk mempertahankann keadaan normoglikemi (euglikemi) (Powers CA, 2004; Hew Flet al, 2003)

Daerah utama terjadinya resistensi insulin pada post reseptor sel target di jaringan otot rangka dan sel hati. Kerusakan post reseptor ini menyebabkan kompensasi peningkatan sekresi insulin oleh sel β , sehingga terjadi hiperinsulinemi pada keadaan puasa maupun postprandial (Merentek E, 2006; Wiyono P dkk, 2004).

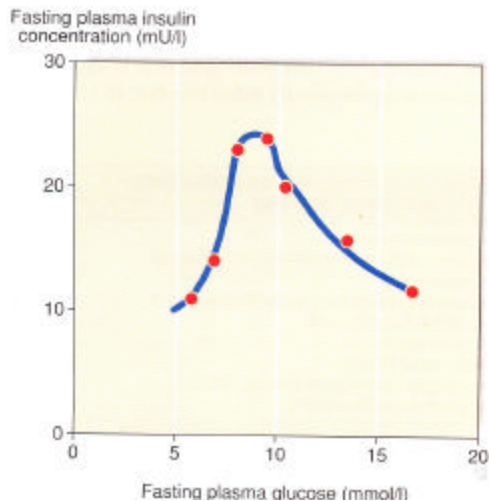
Resistensi insulin merupakan faktor utama untuk perkembangan terjadinya sekelompok komplikasi yang meningkatkan resiko penyakit kardiovaskuler. Hal ini dilihat dari dua sudut pandang yang berbeda yakni :

- ✚ hiperinsulinemi dan resistensi insulin meningkatkan resiko CVD secara tidak langsung melalui efeknya terhadap faktor resiko, seperti hipertrigliserida, kolesterol HDL, intoleransi glukosa, obesitas, hipertensi dan faktor yang merangsang pembentukan trombus dan gangguan fibrinolisis.
- ✚ hiperinsulinemi dan resistensi insulin mempunyai efek langsung terhadap dinding arteri koroner (Wolf M et al, 2004; Tedjokusumo P dkk, 2000).

Resistensi insulin merupakan sindrom yang heterogen, dengan faktor genetik dan lingkungan berperan penting dalam perkembangannya. Obesitas terutama obesitas perut, faktor lain seperti kurangnya latihan fisik, makanan yang mengandung lemak, juga dikaitkan dengan perkembangan terjadinya resistensi insulin. Pembesaran depot lemak visceral dan aktif secara lipolitik akan meningkatkan keluarnya asam lemak bebas (*Free Fatty Acid*, FFA) portal dan menurunkan pengikatan dan ekstraksi insulin di hati, sehingga menyebabkan terjadinya hiperinsulinemi. Lebih lanjut peningkatan FFA portal akan meningkatkan produksi glukosa di hati melalui peningkatan glukoneogenesis yang menyebabkan hiperglikemi (Bays H, Mandarino L, 2003).

Hubungan antara resistensi insulin , intoleransi glukosa atau DM tipe-2 dan gangguan kadar fibrinolisis dengan dislipidemi maupun hipertensi, dinamakan sindrom resistensi insulin atau sindrom metabolik atau sindrom X (Hardjoeno, 2004; Tedjokusumo P, Soerianata S, 2000; Freedland ES, 2006).

DeFronzo mengusulkan adanya suatu analogi pada profil sekresi insulin dengan hukum *Starling's law of the heart*, yang menggambarkan peningkatan fungsi sel beta pada penyakit yang dini, yang kemudian diikuti oleh kompensasi yang berlebih dan penurunan yang progresif fungsi pankreas. Apabila kadar glukosa puasa meningkat dari 80 ke 140 mg/dl, akan terjadi peningkatan konsentrasi insulin puasa yang progresif. Peningkatan ini akan mencapai puncak dengan nilai 2-2,5 kali lebih besar dari subyek kontrol. Peningkatan sekresi insulin yang progresif ini dapat dianggap sebagai proses adaptasi pankreas untuk menekan kerusakan homeostasis glukosa yang progresif.



Gbr. 4. Kurva pankreas dari Starling untuk sekresi insulin (Merentek E, 2006)

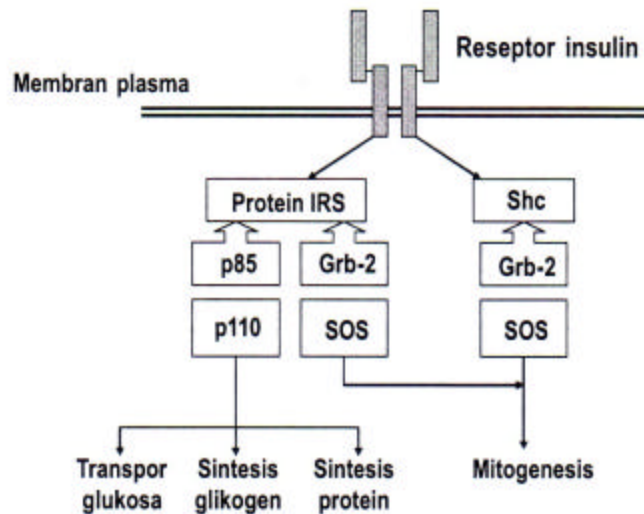
Namun apabila glukosa melebihi 140 mg/dl, sel beta tidak dapat lagi mempertahankan sekresi insulin dengan kecepatan tinggi. Dalam keadaan ini, dengan adanya hiperglikemi puasa yang meningkat, sekresi insulin akan menurun secara drastis dan menunjukkan resistensi insulin yang berat (Merentek E, 2006) (Gambar 4)

II.2.3.1. Mekanisme Terjadinya Resistensi Insulin

Mekanisme terjadinya resistensi insulin belum sepenuhnya dimengerti, namun diduga penyebabnya antara lain karena kelainan fungsi reseptor insulin, gangguan transpor glukosa dan peningkatan asam lemak bebas. Gangguan insulin signaling (pengiriman sinyal insulin) menyebabkan transpor glukosa ke dalam sel mengalami gangguan dan dapat terjadi pada :

1. Pre-reseptor (abnormal insulin)
2. Reseptor (defek jumlah reseptor atau afinitasnya)
3. Post-reseptor (jumlah GLUT-4 berkurang, transduksi signal dan fosforilasi abnormal)

Kerja insulin dimulai saat insulin berikatan dengan dengan reseptor insulin pada permukaan membran sel target. Ikatan insulin dengan domain ekstraseluler reseptor insulin yang terdapat pada permukaan membran sel mengaktifasi domain intrasitoplasmik reseptor. Residu tirosin reseptor yang teraktivasi selanjutnya berikatan dengan protein substrak reseptor insulin (*insulin receptor substrates*, IRS) atau protein Shc. Interaksi molekul protein substrat reseptor insulin dengan molekul *p85 subunit phosphatidylinositol 3-kinase* (PI 3-kinase) memacu translokasi *glucose transporter 4* (GLUT-4) ke membran plasma dan ambilan glukosa meningkat (Adam JMR, 2006) (gambar 5)



Gbr.5. Mekanisme intraseluler kerja insulin (Adam JMR, 2006); IRS = insulin receptor substrates

II.2.3.2. Metode Tes Resistensi Insulin

Resistensi insulin sangat sulit diukur. “*Gold standar*” untuk memperkirakan resistensi insulin dan sensitivitas insulin adalah *hiperinsulinemic euglycemic clamp technique*, akan tetapi prosedur ini sangat kompleks, membutuhkan waktu lama dan kerja yang intensif, sangat mahal untuk digunakan dalam praktek rutin (Katanec MD, Profozic V, Metelko Z, 2005; Alba LTR, Quimpo J, Acampado L, 2004; Chevez BE, Henry RR, 2005)

Beberapa metode lain untuk menentukan resistensi insulin yaitu; *Frequently sampled iv glucosa tolerance test*, *continuous infusion of glucose with model assessment* dan *homeostasis model assessment* (Katanec MD, Profozic V, Metelko Z, 2005). Dari keempat metode tersebut di atas yang berkaitan dengan penelitian ini maka kami memfokuskan pada tes *homeostasis model assessment*.

? **Homeostasis Model Assessment**

Homeostasis model assessment (HOMA) adalah suatu metode yang digunakan untuk mengevaluasi fungsi sel beta dan derajat resistensi insulin berdasarkan kadar glukosa puasa dan konsentrasi insulin (Alba LTR et al, 2004)

Matthews DR menganjurkan penggunaan HOMA pertama kali sebagai suatu cara pengukuran resistensi insulin dan sekresi insulin berdasarkan glukosa puasa dan kadar insulin puasa, dan digunakan secara luas dalam klinik dan studi epidemiologi dan dapat dijadikan sebagai data yang berguna dalam menilai resistensi insulin dan fungsi sel beta

(Katanec MD et al, 2005). Berdasarkan percobaan klinik telah memperlihatkan bahwa, dibandingkan dengan metode yang lain, HOMA merupakan metode pilihan untuk penilaian terjadinya dan derajat resistensi insulin oleh karena sederhana dalam pemakaian rutin sehari-hari dengan tersedianya kadar glukosa puasa dan konsentrasi insulin, dan telah memperlihatkan hasil yang berkorelasi dengan *euglycemic clamp* sebagai metode baku emas. Studi yang dilakukan pada 115 subjek dengan berbagai derajat toleransi glukosa dan sensitivitas insulin, menemukan hubungan yang kuat antara pemakaian glukosa total yang diukur dengan clamp dan sensitivitas insulin berdasarkan HOMA ($r = -0,820$, $p < 0,001$) (Alba LTR, Quimpo J, Acampado L, 2004).

The San Antonio Heart Study ($n=2465$) mengevaluasi penggunaan model HOMA untuk memprediksi perkembangan DM tipe-2, dan menyimpulkan bahwa HOMA merupakan metode yang *simple* dan berguna untuk memperkirakan sekresi insulin dalam studi populasi dalam keadaan hanya sampel puasa yang tersedia. (Alba LTR, Quimpo J, Acampado L, 2004).

Perkiraan resistensi insulin berdasarkan nilai HOMA dihitung dengan formula :

$$\frac{\text{serum insulin puasa (mIU/L)} \times \text{glukosa puasa (mmol/L)}}{22,5}.$$

Nilai HOMA IR yang rendah mengindikasikan sensitivitas insulin yang tinggi sedangkan HOMA IR yang tinggi mengindikasikan sensitivitas insulin yang rendah (Katanec MD et al, 2005; Alba LTR et al, 2004;)

II.2.3.3. Efek Resistensi Insulin pada Metabolisme Lipid

Karakteristik dislipidemia pada resistensi insulin dan DM adalah peningkatan trigliserida (TG) dan penurunan HDL (Freedland ES, 2006), bahkan dengan rasio konsentrasi TG/HDL-C sebanding dengan konsentrasi insulin plasma puasa sebagai suatu indikator resistensi insulin. Jika rasio TG/HDL meningkat, maka resistensi insulin meningkatkan resiko kearah CVD (Hardjoeno, 2004).

Hiperinsulinemi menyebabkan produksi yang berlebihan dari *very low density lipoprotein* (VLDL) sebagai akibat dari :

1. peningkatan FFA dan kadar glukosa yang mengatur VLDL, sebagai output dari hati

2. peningkatan kadar TG dalam hati menghambat degradasi apoprotein B (apo B) menyebabkan peningkatan sekresi VLDL.
3. Disamping itu kadar lipoprotein lipase menurun, yang akan mempengaruhi kaskade metabolik lipoprotein normal, mengakibatkan *clearance* VLDL menurun yang pada akhirnya menghasilkan partikel kaya TG, HDL rendah dan LDL yang lebih kecil, dan padat (Tedjokusumo P, Soerianata S, 2000; Freedland ES, 2006).

II.2.3.4. Efek Resistensi Insulin Pada Tekanan Darah

Prevalensi hipertensi pada populasi diabetes adalah 1,5 – 3 kali lebih tinggi dibandingkan dengan populasi non diabetik, yang diduga muncul pada saat diagnosis atau mendahului perkembangan hiperglikemi. Studi epidemiologi menunjukkan bahwa individu diabetik dengan hipertensi mendapatkan resiko yang lebih besar terhadap terjadinya CVD dan retinopati (Webber J, 2004).

Patofisiologi terjadinya hipertensi pada diabetes dikaitkan dengan efek resistensi insulin dan hiperinsulinemi meskipun mekanisme pastinya belum jelas, diduga :

1. Peningkatan reabsorpsi natrium dan air oleh ginjal
2. Hiperinsulinemi meningkatkan aktifitas sistem saraf simpatis, mengakibatkan terjadinya vasokonstriksi, peningkatan curah jantung dan gangguan homeostasis garam dan volume cairan
3. Peningkatan aktifitas pompa natrium mengakibatkan respons vasokonstriksi meningkat
4. merangsang efek insulin sebagai hormon pertumbuhan pada otot polos pembuluh darah dan jantung sehingga lumen pembuluh darah menyempit dan terjadi hipertropi jantung.

The *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) studi memperlihatkan bahwa penderita dengan intoleransi glukosa puasa mempunyai kekakuan arteri dibandingkan dengan toleransi glukosa normal dan bahwa efek hiperglikemi, hiperinsulinemi, dan hipertrigliseridemi berakibat pada kekakuan arteri (Webber J, 2004).

II.3. Obesitas

Obesitas adalah suatu keadaan dimana ditemukan adanya kelebihan lemak dalam tubuh (Adam JMR, 2006). Saat ini obesitas sudah dianggap sebagai suatu penyakit, oleh karena banyak faktor resiko koroner yang menyertainya. Sejumlah besar kondisi yang

menyertai kesakitan dikaitkan dengan obesitas, tetapi DM tipe-2 yang paling jelas dikaitkan dengan peningkatan adiposit. Studi epidemiologi terhadap berat badan untuk menyatakan derajat obesitas dengan menggunakan indeks massa tubuh (IMT) yang berkorelasi baik dengan total adiposit. Indeks massa tubuh dapat dihitung dengan membagi berat badan dalam kilogram dengan tinggi badan dalam meter pangkat dua (kg/m^2) (Adam JMR, 2006; Grundy SM, Abate N, 2003).

Menurut distribusi lemak dalam tubuh, lemak dapat ditimbun terutama di bagian bawah tubuh dan dibagian perut (sentral, visceral). Hasil penelitian membuktikan bahwa terdapat hubungan erat antara obesitas sentral dan faktor resiko penyakit kardiovaskuler seperti DM tipe-2, TGT, hipertensi dan dislipidemi, oleh karena itu penting sekali menentukan obesitas sentral (Adam JMR, 2004; Hardjoeno, 2004).

Cara yang sederhana dan direkomendasikan oleh WHO dan *National Cholesterol Education program* (NCEP) *Adult Treatment Panel III* (ATP III) untuk menentukan obesitas sentral yaitu dengan pemeriksaan lingkaran pinggang. Kesepakatan WHO adalah lingkaran pinggang abnormal untuk orang Asia adalah ≥ 90 cm untuk pria, dan ≥ 80 cm untuk wanita (Adam JMR, 2004; Hardjoeno, 2004).

II.3.1. Obesitas dan Resistensi Insulin

Resistensi insulin merupakan faktor resiko predisposisi untuk CVD dan merupakan mekanisme patofisiologi utama yang menyertai obesitas. Patofisiologi molekuler jaringan adiposit memperlihatkan bahwa jaringan adiposit mungkin mempengaruhi jalur signaling insulin dari sel lain melalui pelepasan *nonesterified free fatty acid* (NEFA) atau melalui sekresi dari berbagai protein, peptida dan sitokin yang berefek pada signaling insulin. Misalnya, adiposit dapat memproduksi TNF- α dan IL-6, suatu sitokin yang disekresi dalam konsentrasi besar dari obesitas dan yang akan mempengaruhi signaling pemakaian glukosa yang dimediasi insulin dari otot skelet yang mengelilingi adiposit. NEFA juga merupakan produk yang penting dari adiposit dan pelepasan FFA yang berlebihan dari jaringan adiposit yang berperan penting dalam terjadinya resistensi insulin (Chevez BE, Henry RR, 2005).

II.3.2. Obesitas, Diabetes Melitus tipe-2 dan Resistensi Insulin

Obesitas sentral adalah faktor resiko utama untuk perkembangan DM-2 dan lebih dari dua pertiga dari penderita DM-2 adalah obes. Pada *Nurses Health Study*, resiko kejadian diabetes meningkat lima kali dengan IMT 25 kg/m² dibandingkan IMT 22 kg/m². Faktor resiko lebih meningkat mencapai 28 kali dengan IMT 30 kg/m² dan 93 kali dengan IMT > 35 kg/m² (Webber J, 2004).

Resistensi insulin yang menyertai obesitas menimbulkan hiperglikemi melalui peningkatan output glukosa hepatic dan mengganggu ambilan glukosa oleh otot skelet yang juga disertai oleh abnormalitas dari sel beta pankreas untuk mensekresi insulin. Resistensi insulin umumnya mendahului perkembangan dari DM tipe-2 dalam beberapa tahun. Awalnya resistensi insulin menyebabkan hiperinsulinemi normoglikemi, akan tetapi ketika dekomensasi sel beta pankreas relatif terjadi, hiperglikemi mulai muncul (Adam JMR, 2006).

II. 4. High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP)

High Sensitivity C-Reactive Protein (hsCRP) adalah kadar CRP dalam kuantitas yang kecil yang diukur dengan metode yang sangat sensitif. Istilah ini digunakan untuk menghindari kerancuan penggunaan CRP yang sudah lama diketahui sebagai petanda infeksi/inflamasi (Lawrence GS, 2005).

C-Reactive Protein merupakan anggota protein pentraxin yang berasal dari ikatan senyawa dengan polisakarida C atau asam telkoiat dinding sel *Streptokokkus pneumonia*. Setiap subunit CRP dapat mengikat 2 ion Ca yang menginduksi perubahan konformasi alosterik dari CRP sehingga terbentuk ikatan dengan polisakatida C. CRP secara normal berada dalam serum manusia dalam jumlah yang sangat kecil, disintesis dan disekresi oleh hati sebagai respons terhadap sitokin, terutama interleukin-6 (IL-6) dan tumor nekrosis-a (TNF- a) (Gantini L, Wijaya, 2005).

Peningkatan kadar CRP non spesifik tetapi merupakan penanda respons fase akut yang sensitif terhadap senyawa infeksius, stimulus imunologik, kerusakan jaringan dan inflamasi akut lain. Peningkatan kadar CRP yang menetap terjadi pada inflamasi kronik, seperti autoimun dan keganasan. Inflamasi kronik merupakan komponen penting dalam perkembangan dan progresi aterosklerosis. Kadar CRP yang tinggi dapat digunakan untuk memprediksi resiko CVD pada individu sehat, dan perkiraan terhadap kadar CRP

memberikan kontribusi penting dalam membuat keputusan klinik untuk mengurangi resiko CVD (Gantini L, Wijaya, 2005; Adam JMF, 2006).

Tes kadar hsCRP memberikan beberapa keuntungan yaitu (Adam JMF, 2006) :

1. Tidak ada perubahan sirkadian, sehingga dapat di tes setiap saat
2. Tidak dipengaruhi konsumsi makanan oleh karena itu tidak perlu puasa
3. Sebagai faktor prediksi kejadian CVD, hsCRP lebih baik dibandingkan kolesterol-LDL
4. Dapat dipakai sebagai faktor prediksi untuk menentukan prognosis penyakit CVD

Pada saat ini telah banyak peneliti menganjurkan agar tes hsCRP dilakukan secara rutin pada keadaan CVD, diabetes melitus dan sindrom metabolik.

Peran CRP dalam memprediksi resiko ke arah penyakit kardiovaskuler dapat dipahami berdasarkan kaitannya dengan semua mekanisme patologi CVD yang meningkat pada infeksi kronik, inflamasi dan aterosklerosis (gbr.6). CRP, disamping dipergunakan sebagai prediktor CVD, juga dapat memprediksi resiko ke arah kejadian DM tipe-2. Individu dengan kadar CRP > 3mg/l mempunyai resiko mendapatkan DM tipe-2, 4 sampai 6 kali dibandingkan dengan orang normal (Prato DS, Aragona M, Lupi R, 2004). Diduga, kaitan antara diabetes melitus dengan CRP sebagai petanda inflamasi diperantarai oleh adanya obesitas, melalui sel lemak "*adipocytes*" (Freeman JD et al, 2002; Pradhan DA et al, 2003).

Pengurangan massa lemak berkorelasi dengan penurunan kadar adipokin, yang menunjukkan bahwa metode pendekatan untuk mengurangi lemak bermanfaat dalam menurunkan proinflamasi kaitannya dengan obes (Prato DS, Aragona M, Lupi R, 2004)

Pada individu DM tipe-2, peningkatan kadar IL-6 berkorelasi dengan beratnya intoleransi glukosa dan beratnya inflamasi, sebagaimana diindikasikan oleh konsentrasi serum hsCRP. Korelasi diantara IL-6 dan CRP menggambarkan efek langsung keduanya dari IL-6 terhadap sekresi CRP dan tindakan perangsangan inflamasi terhadap IL-6 yang akan secara sekunder memperbesar sekresi CRP (Bays H, Mandarino L, 2003; Caballero, Review, 2003).

Efek metabolik TNF- α dan IL-6 adalah menghambat kerja lipoprotein lipase dan stimulasi lipolisis dan mengganggu kerja insulin *signaling pathway* melalui efek fosforilasi pada reseptor insulin dan substraknya (IRS-1). Diduga, adanya peningkatan sitokin yang diakibatkan perluasan jaringan adiposa abdominal dapat mengakibatkan abnormalitas metabolik yang berkaitan dengan sindrom resistensi insulin, termasuk kondisi inflamasi kronik yang dapat memperburuk resiko CVD (Wolf M et al, 2004; Gantini L, Wijaya, 2005).

II.4.2. C-Reactive protein dan Aterosklerosis

Sejak lama para peneliti memberikan pemahaman bahwa aterosklerosis merupakan suatu inflamasi yang terjadi sebagai respons pada disfungsi endotel. Lesi paling awal yang dapat dideteksi adalah fatty streak, suatu lesi inflamasi yang terdiri dari makrofag derivat monosit (*sel foam*) dan limfosit T. *Fatty streak* akan berkembang menjadi plak fibrous, suatu proses yang menyangkut interaksi kompleks diantara endotel, sitokin dan sejumlah elemen darah (Clearfield MB, 2005).

CRP, sebagai suatu reaktan fase akut yang disintesis dalam hati sebagai respons sitokin IL-6 juga merupakan suatu faktor pada perkembangan plak aterosklerosis atau ateroma. CRP dapat dideteksi pada tahap awal perkembangan plak dan terlibat secara keseluruhan dalam proses aterogenik, memfasilitasi rekrutmen leukosit pada dinding arteri sampai pada akhirnya plak ruptur. Calabro dkk menyatakan bahwa sel-sel otot polos arteri koronaria juga menghasilkan CRP sebagai suatu respons lokal terhadap sitokin inflamasi, yang selanjutnya menekankan bahwa produk ini mungkin berpartisipasi dalam proses aterogenik (Clearfield MB, 2005).

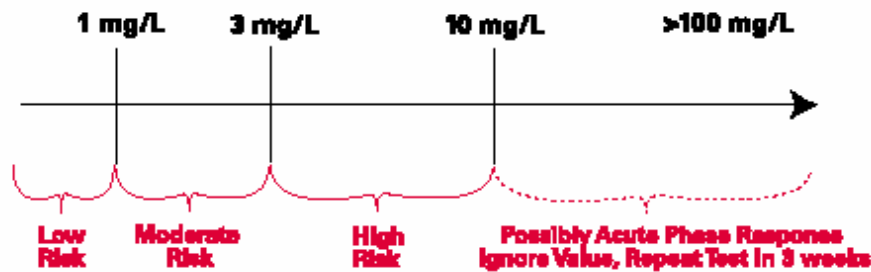
Berbagai hasil penelitian menunjukkan peran CRP pada sel vaskuler dalam proses proinflamasi dan proaterogenik, yang diduga melalui mekanisme (Gantini L, Wijaya, 2005) :

1. Menginduksi ekspresi *matriks metalloproteinase-1* (MMP-1). MMP berperan dalam ketidakstabilan plak
2. CRP meningkatkan ekspresi IL-8 pada sel endotel aorta melalui *nuclear factor κ B* (NF- κ B)
3. CRP merangsang kemotaksis yang dimediasi *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1) melalui peningkatan ekspresi reseptor kemokin-C pada monosit manusia

4. CRP mempengaruhi kelangsungan hidup, diferensiasi dan fungsi sel progenitor endotel melalui penghambatan nitrik oksida.

Sehubungan dengan peran aterogenik CRP, kadar hsCRP dengan menggunakan uji yang distandarisasi dikategorikan menjadi resiko rendah < 1,0 mg/l, sedang 1,0-3,0 mg/l dan berat jika > 3,0 mg/l (gbr. 4) (Lawrence GS, 2005; Adam JMF, 2006).

Pembagian ini sudah dimasukkan dalam rekomendasi dari *American Heart Association* yang dipublikasikan awal tahun 2003 dan lokakarya CDC/AHA (Lawrence GS, 2005; Beilby J, 2003).



Gbr.7. Interpretasi Klinik CRP (Beilby J, 2003)

II. 5. Disfungsi Endotel

Endotel vaskuler adalah organ parakrin/autokrin dinamik yang memainkan peran dalam mempertahankan homeostasis vaskuler. Disamping sebagai barier diantara dinding pembuluh darah dan kandungan lumen, endotel mensekresi sejumlah mediator berbeda yang mengatur tonus vaskuler dan berinteraksi dengan protein dan sel dalam sirkulasi untuk memperantarai adesi platelet, koagulasi dan fibrinolisis dan perlengketan leukosit pada permukaan endotel. Hilangnya aktivitas ini melalui disfungsi endotel menimbulkan vasospasme, trombosis, oklusi inflamasi dan berimplikasi pada patogenesis aterosklerosis (Schalkwijk CG, Stehouwer DA, 2005).

Disfungsi endotel menunjukkan gangguan vasodilatasi endotel dan peningkatan petanda fungsi endotel dalam sirkulasi yang umumnya terjadi mendahului perkembangan DM tipe-2 (Dunn EJ, Grant PJ, 2005).

Disfungsi endotel berkaitan dengan resistensi insulin dan obesitas visceral, independent dengan faktor resiko lain, yang didukung berdasarkan studi intervensi dengan mengurangi berat badan dan aktivitas fisik akan memperbaiki fungsi endotel.

Resistensi insulin menimbulkan disfungsi endotel berdasarkan dugaan bahwa beberapa komponen sindrom metabolik seperti penurunan kadar HDL, hipertensi, disglukemi, hiperuricemia, sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-6 dan CRP berhubungan dengan perkembangan disfungsi endotel. Dengan alasan ini pula ditekankan pentingnya disfungsi endotel dimasukkan sebagai salah satu kriteria diagnosis sindrom metabolik (Caballero, 2005).

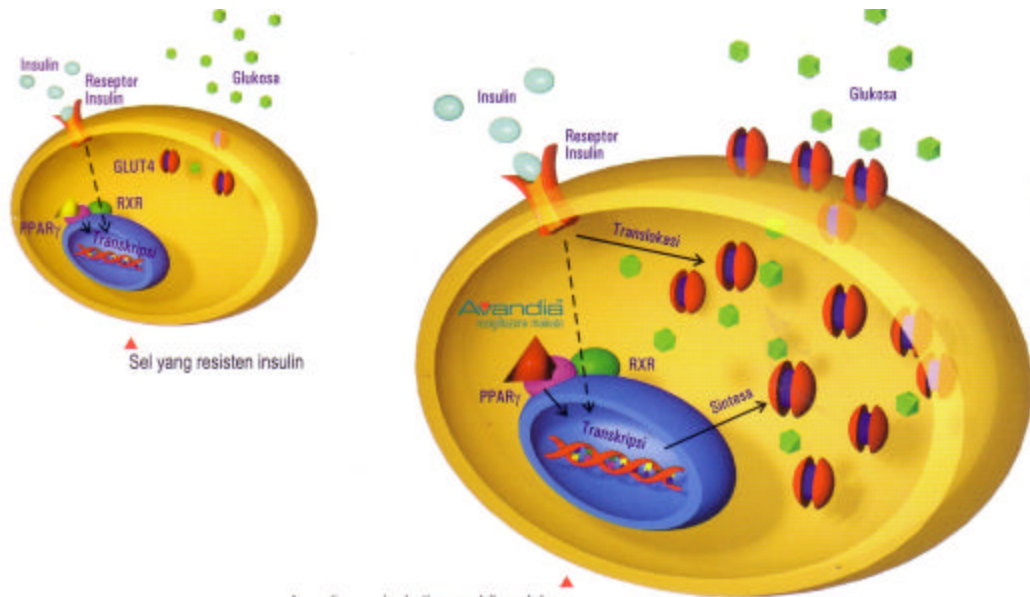
II. 6. *Peroxisome Proliferator Activated Receptor- α* pada Resistensi Insulin

Peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR- α) adalah suatu reseptor yang terletak di dalam nukleus sel. PPAR- α mempunyai peran penting dalam proses transkripsi, PPAR- α menterjemahkan rangsangan metabolik dan farmakologis menjadi ekspresi sejumlah gen yang penting untuk metabolisme asam lemak dan lipid serta beberapa proses seluler lain misalnya karsinogenesis, inflamasi dan aterosklerosis. *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR- γ) adalah salah satu tipe dari 3 tipe PPAR yang sudah diidentifikasi (α , β , δ dan γ) (Adam JMF, 2006).

Aktifasi PPAR- γ memacu proses diferensiasi dan distribusi adiposit sehingga memacu efisiensi penyimpanan energi. PPAR- γ menjadi berkembang setelah ditemukan thiazolidinedion atau glitazon sebagai ligan sintesis PPAR- γ (Ahmed MH, Byrne CD, 2005). Thiazolidinedion merupakan obat antidiabetik dengan kemampuan meningkatkan sensitivitas insulin dengan memacu ekspresi sejumlah protein gen-gen yang berperan penting dalam adipogenesis, diferensiasi adiposit dan remodeling jaringan adiposa.

Interaksi thiazolidinedion dengan PPAR- γ memperbaiki sensitivitas insulin dengan cara (Adam JMF, 2006; Young PW et al, 1995)(gbr.8) :

1. Memacu ekspresi gen lipoprotein lipase dan protein-protein transport asam lemak jaringan adipose secara selektif sehingga mempercepat klirens asam lemak bebas dan adipogenesis tanpa peningkatan distribusi ke jaringan otot rangka dan hati, mencegah peningkatan glukoneogenesis
2. Remodelling jaringan adiposit dengan memacu diferensiasi dan mengatur distribusi jaringan adiposit
3. Menekan sekresi TNF- α dan memacu sintesis *glucose transporter* dan translokasi GLUT-4

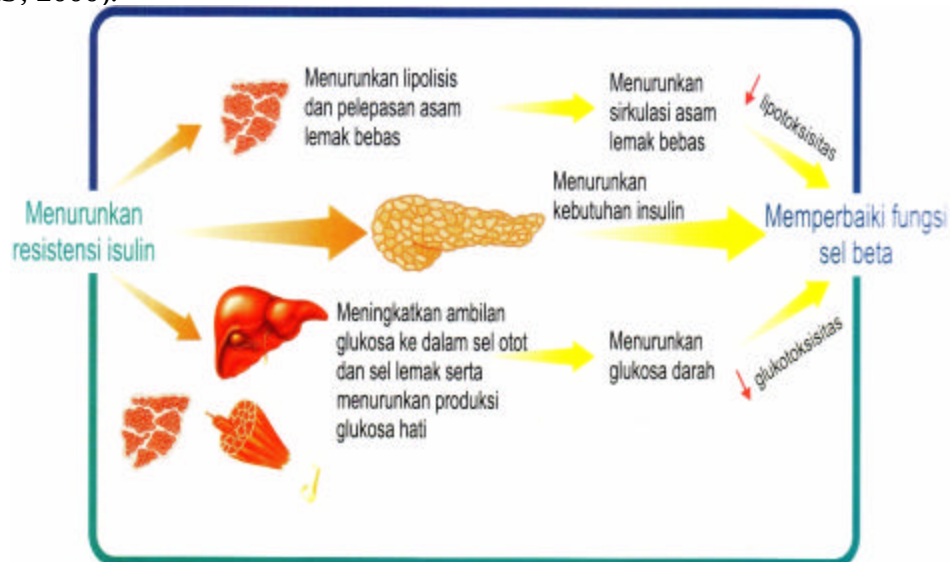


Gbr.8. Efek aktivasi PPAR- γ pada resistensi insulin.

Ket : Peningkatan ambilan glukosa melalui aktivasi PPAR- γ yang meningkatkan ekspresi GLUT-4 sehingga kadar glukosa darah menurun (Young PW, et al; 1995)

II.7. Penatalaksanaan

Dalam upaya mencegah DM tipe-2 hal yang dilakukan sebenarnya adalah mengobati prediabetes yang dapat dilaksanakan mengurangi hiperglikemia dan mengurangi hiperinsulinemi atau mengurangi resistensi insulin. Cara terpenting yang dimaksud adalah dengan perubahan gaya hidup ke arah gaya hidup yang sehat dengan penormalan IMT, penyempurnaan pola makan termasuk mengoptimalkan gerak badan (Kariadi HS, 2000).



Gambar.9. Efek terapi pada resistensi insulin dan disfungsi sel beta (David RM, 2001)

Pengendalian kadar glukosa darah merupakan bagian terpenting dalam penatalaksanaan DM tipe-2, oleh karena pengendalian kadar glukosa normal atau mendekati normal akan menurunkan kejadian komplikasi kronis diabetes (Kariadi HS, 2000). Modifikasi gaya hidup, termasuk di dalamnya diet hipokalorik dan reduksi berat badan, memperbaiki sensitivitas insulin dalam beberapa hari. Modifikasi diet misalnya peningkatan makanan berserat, pengurangan lemak yang tersaturasi. Diperkirakan bahwa penurunan 10% IMT dapat mengurangi tekanan darah sistolik 15-20 mmHg, total kolesterol 1-2 mmol/l dan penurunan perkembangan ke arah DM hampir 60% (Hardjoeno, 2004). Jika target glikemik tidak tercapai 3-4 minggu setelah pelaksanaan di atas, maka terapi farmakologi diindikasikan termasuk obat oral untuk menurunkan glukosa dan insulin (Powers CA, 2004).