



UNIVERSITAS INDONESIA

RESISTENSI INSULIN PADA
DIABETES MELITUS TIDAK TERGANTUNG INSULIN
BERAT BADAN LEBIH

Laporan Penelitian ini dipresentasikan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai jabatan

SPECIALIST
ILMU PENYAKIT DALAM

SUZANNA NDRAHA

319102114 B

SUZANNA NDRAHA

319102114 B

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
1996



UNIVERSITAS INDONESIA

RESISTENSI INSULIN PADA
DIABETES MELITUS TIDAK TERGANTUNG INSULIN
BERAT BADAN LEBIH

Laporan Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk memperoleh diploma

SPECIALISASI
ILMU PENYAKIT DALAM

SUZANNA NDRAHA

319102114 B

SUZANNA NDRAHA

319102114 B

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA

1996



UNIVERSITAS INDONESIA

RESISTENSI INSULIN PADA
DIABETES MELITUS TIDAK TERGANTUNG INSULIN
BERAT BADAN LEBIH

Laporan Penelitian ini diajukan sebagai salah satu syarat
untuk mencapai sebutan

SPELIALIS I
ILMU PENYALIT DALAM

SUZANNA NDRAHA
319102114 B

PROGRAM STUDI ILMU PENYAKIT DALAM
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS INDONESIA
JAKARTA
1996

Penelitian ini dikerjakan di :
Bagian Ilmu Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta

Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam
dr. H.M. Sulaeman Markum
NIP. 140023042



Ketua Program Studi PPDS-1
dr. Zubairi Djoerban
NIP. 130524202



PEMBIMBING:

1. Prof. dr. Slamet Suyono
NIP. 130202881



2. dr. Pradana Soewondo
NIP. 140081523



KATA PENGANTAR

Puji syukur saya naikkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmatnya sehingga penelitian berjudul "Resistensi Insulin Pada Diabetes Melitus Tidak Tergantung Insulin Berat Badan Lebih" ini dapat terselesaikan. Laporan penelitian ini dibuat untuk memenuhi salah satu syarat akhir dalam menempuh pendidikan keahlian di bidang Ilmu Penyakit Dalam pada Fakultas kedokteran Universitas Indonesia.

Pada kesempatan ini perkenankanlah saya menyampaikan rasa hormat dan terimakasih atas bantuan dari berbagai pihak kepada saya hingga saya mendapat kesempatan mengikuti pendidikan keahlian dalam bidang Ilmu Penyakit Dalam di Fakultas kedokteran Universitas Indonesia sejak awal hingga penelitian dan penulisan laporan ini dapat terlaksana. Rasa hormat dan terimakasih yang setulus-tulusnya saya sampaikan kepada:

1. Prof. dr. Supartondo, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM yang terdahulu, yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh dan menyelesaikan pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI
2. dr. H.M. Sulaeman Markum, Kepala Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, yang telah memberikan kesempatan untuk menempuh pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI dan atas segala petunjuk, bimbingan serta nasihat yang diberikan selama saya mengikuti pendidikan.
3. Prof. dr. H. Ali Sulaiman PhD, Ketua Program Studi PPDS-1 Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI yang terdahulu, dan kini menjabat sebagai Dekan FKUI, yang telah memberikan kesempatan menyelesaikan studi ini.
4. dr. H. Dasnan Ismail, Koordinator Pendidikan S-2 Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM beserta staf, atas segala bimbingan dan dukungannya selama saya menjalani pendidikan di Bagian Ilmu Penyakit dalam FKUI/RSCM.

5. dr. Zubairi Djoerban, Ketua Program Studi PPDS-I Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI saat ini, yang telah memberikan bimbingan dan petunjuk yang amat berharga dalam menyelesaikan studi ini.
6. Dr. dr. Karmel L. Tambunan, Koordinator Penelitian Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM beserta staf, atas bimbingan, dukungan, dan perhatian yang diberikan selama saya menjalani pendidikan keahlian ini.
7. Prof dr. Slamet Suyono, Kepala Subbagian Metabolik Endokrin, atas kesempatan yang diberikan kepada saya untuk mengadakan penelitian di Subbagian yang beliau pimpin, serta atas bantuan dan bimbingan hingga dapat diselesaikannya laporan penelitian ini.
8. dr. Pradana Soewondo, staf Subbagian Metabolik-Endokrin Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM, yang telah bersedia menjadi pembimbing dalam penelitian ini. Bantuan, bimbingan dan arahan beliau sangat berharga dalam penelitian ini.
9. Prof. Dr. dr. A.B. Ranakusuma, dr. Sarwono Waspadji, dr. Sidartawan Sugondo, dr. Imam Subekti, dr. Maryantoro Oemardi, dan seluruh staf/pegawai Subbagian Metabolik Endokrin atas bantuan dan perhatian yang diberikan kepada saya terutama saat melaksanakan penelitian ini.
10. Seluruh Kepala Subbagian di Bagian Ilmu Penyakit Dalam FKUI/RSCM untuk kesempatan menimba ilmu dan bimbingan selama saya mengikuti pendidikan.
11. dr Sumedi MPH, staf Bagian Ilmu Kesehatan Masyarakat FKUI, atas bantuannya dalam disain dan analisis data penelitian ini
12. Dra Neneng Gusniarti, Ibu Abdiana Mahyuni serta segenap staf/pegawai MAKMAL IMUNOENDOKRINOLOGI FKUI yang telah banyak membantu penelitian ini dalam pemeriksaan laboratorium
13. Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I, atas kerjasama dan dukungannya selama saya mengikuti pendidikan keahlian ini.
14. Suster Kepala Ruangan IRNA B Lantai IV, Zr. Dedeh dan Br. Ramadhan, atas bantuan yang amat berharga terutama dari segi teknik pelaksanaannya

15. Pasien Poliklinik Metabolik Endokrin Penyakit Dalam RSCM yang telah bersedia berperan serta dalam penelitian ini
16. Kepada ibunda alm, yang berpulang ke rumah Bapa pada saat-saat akhir penyelesaian laporan penelitian ini, ananda haturkan rasa terimakasih sedalam-dalamnya atas perhatian, kasih sayang dan pengorbanan bunda tercinta. Ananda sampaikan pula permohonan maaf bahwasanya studi ini belum terselesaikan saat ibunda pergi. Kepada ayahanda, yang telah memberikan bantuan, dorongan serta motivasi selama ini, ananda haturkan terimakasih dan penghargaan sebesar-besarnya. Kepada suamiku yang terkasih, saudara-saudara yang kusayang, serta segenap keluarga yang telah membantu dengan penuh pengertian, saya sampaikan pula ucapan terimakasih yang tulus.

Kiranya Allah yang Maha Kasih memberikan balasan yang berlipatganda atas segala budi baik yang telah diberikan kepada saya.

Akhirnya, semoga hasil penelitian ini bermanfaat bagi dunia ilmu pada umumnya, dan ilmu kedokteran pada khususnya.

Jakarta, Nopember 1996

Penulis

DAFTAR ISI

	halaman
KATA PENGANTAR <small>(ini adalah pada bab I)</small>	i
DAFTAR ISI <small>(ini adalah bab kedua pada bab I)</small>	ii
DAFTAR TABEL <small>(ini ada pada bab I)</small>	iii
DAFTAR GAMBAR <small>(ini ada pada bab I)</small>	iv
DAFTAR SINGKATAN/ISTILAH <small>(ini ada pada bab I)</small>	v
BAB I : PENDAHULUAN <small>(ini adalah bab I)</small>	1
BAB II : CARA KERJA <small>(ini adalah bab II)</small>	5
BAB III : HASIL <small>(ini adalah bab III)</small>	12
BAB IV : PEMBAHASAN <small>(ini adalah bab IV)</small>	21
BAB V : KESIMPULAN DAN SARAN	29
RINGKASAN <small>(ini adalah bab V)</small>	30
DAFTAR PUSTAKA	32
LAMPIRAN <small>(ini adalah lampiran I)</small>	41
Lamp 1 : FORMULIR DATA PASIEN (KELOMPOK I DAN II) <small>(ini adalah lampiran I)</small>	35
DOKUMEN <i>INFORMED CONCENT</i>	36
FORMULIR DATA HASIL PROSEDUR	37
KUMPULAN TABEL HASIL PENELITIAN	38

DAFTAR TABEL

		halaman
Tabel 1.	Karakteristik subyek pada kedua kelompok	12
Tabel 2.	Kadar glukosa dan insulin basal pada kedua kelompok	15
Tabel 3.	Gambaran rata-rata glukosa dan insulin selama klem pada kedua kelompok	16
Tabel 4.	Hasil perhitungan M dan M/I pada kedua kelompok	17
Tabel 5.	Karakteristik 10 subyek DMTTI BB lebih (kelompok I)	38
Tabel 6.	Karakteristik 10 subyek DMTTI BB normal (kelompok II)	38
Tabel 7.	Hasil pemeriksaan lipid pada kedua puluh subyek	39
Tabel 8.	Data kadar glukosa basal dan selama klem pada kedua puluh subyek	39
Tabel 9.	Data dosis insulin, kadar insulin basal dan kadar insulin selama klem	40
Tabel 10.	Hasil perhitungan M pada kedua kelompok	41
Tabel 11.	Perbandingan nilai rata-rata M dan M/I pada kedua kelompok	41
Gambar 10.	Hubungan M/I dan IMT	19
Gambar 11.	Hubungan M dan BMI	19
Gambar 12.	Hubungan M/I dan BMI	20

DAFTAR GAMBAR

	halaman
Gambar 1. Skema prosedur klem euglikemik	9
Gambar 2. Proses klem pada kelompok I, yang menunjukkan kadar glukosa darah (mg/dl), kecepatan tetes insulin (cc/jam), dan kadar insulin (mU/L)	13
Gambar 3. Proses klem pada kelompok I, yang menunjukkan kadar glukosa darah (mg/dl), kecepatan tetes insulin (cc/jam), dan kadar insulin (mU/L)	13
Gambar 4. Kadar glukosa darah rata-rata selama klem (dalam mg/dl) pada kelompok I dan kelompok II	14
Gambar 5. Kecepatan tetes glukosa (dalam cc/jam) selama klem pada kelompok I dan kelompok II	14
Gambar 6. Kadar insulin rata-rata (dalam mU/L) pada kelompok I dan kelompok II	15
Gambar 7. Hubungan IMT dan kadar insulin basal	16
Gambar 8a. M (sensitivitas insulin) pada kedua kelompok	17
Gambar 8b. M/I (indeks sensitivitas) pada kedua kelompok	18
Gambar 9. Hubungan M dan IMT	18
Gambar 10. Hubungan M/I dan IMT	19
Gambar 11. Hubungan M dan LBM	19
Gambar 12. Hubungan M/I dan LBM	20

DAFTAR SINGKATAN/ISTILAH



BB	- Berat Badan
DM	- Diabetes Melitus
DMTTI	- Diabetes Melitus Tidak Tergantung Insulin
HDL	- <i>High Density Lipoprotein</i>
I	- Insulin (kadar insulin darah)
IMT	- Indeks Massa Tubuh
INF	- Kecepatan Infus Glukosa
LBM	- <i>Lean Body Mass</i>
LDL	- <i>Low Density Lipoprotein</i>
LPT	- Luas Permukaan Tubuh
M	- Sensitivitas Insulin
MI	- Indeks Sensitivitas
NaCl	- Natrium Chlorida
RSUPNCM	- Rumah Sakit Umum Pusat Nasional Cipto Mangunkusumo
SC	- <i>Space Correction</i>
SD	- Standar Deviasi
TTGO	- Tes Toleransi Glukosa Oral
TTGIV	- Tes Toleransi Glukosa Intra Vena
U	- Unit

BAB I

PENDAHULUAN

LATAR BELAKANG

Disfungsi sel beta pankreas dan resistensi insulin merupakan 2 defek utama pada Diabetes Melitus Tidak Tergantung Insulin (DMTTI), namun hingga kini masih diperdebatkan faktor mana yang lebih berperan pada patofisiologinya.^{1,2}

DMTTI banyak dihubungkan dengan obesitas, hipertensi, hipertriglisideremia, dan hipokolesterol HDL.³ Kumpulan gejala ini dikenal sebagai sindrom Resistensi Insulin atau Sindrom X, di mana resistensi insulin dianggap sebagai penyebab yang mendasarinya.⁴

Resistensi terhadap insulin bermanifestasi sebagai penurunan ambilan dan utilisasi glukosa oleh jaringan perifer, yang dapat diukur dengan menggunakan beberapa cara: Kadar insulin puasa,⁵ Tes Toleransi Glukosa Oral (TTGO),^{6,7} Tes Toleransi Glukosa Intravena (TTGIV),^{8,9} Tes Supresi Insulin⁷ dan Tes Klem Euglikemik.^{10,11} dapat menggambarkan resistensi insulin namun hingga kini yang dianggap sebagai baku emas ialah tes klem euglikemik.¹² Tes klem euglikemik telah digunakan untuk menilai resistensi insulin pada obesitas, hipertensi serta DMTTI, terutama di Eropa dan pada Indian Pima di Amerika.

Hubungan antara DMTTI, obesitas dan resistensi insulin sudah banyak diketahui.^{3,5} Karena ketiga keadaan ini sering muncul bersamaan, masih dipersalahkan apakah resistensi insulin terutama timbul karena DMTTI atau karena obesitasnya. Martin^{13,14} melakukan penelitian prospektif selama 25 tahun terhadap 155 anak penderita diabetes, 25 subyek di antaranya kemudian menderita DMTTI. Didapatkan bahwa resistensi insulin sudah timbul lebih dari 10 tahun sebelum munculnya DMTTI. Ternyata pula resistensi insulin timbul baik pada subyek berat badan normal maupun lebih, sehingga disimpulkan hubungan resistensi insulin terhadap timbulnya

diabetes tidak bergantung pada obesitasnya. Selain kegemukan, faktor yang mempengaruhi sensitivitas jaringan terhadap insulin ialah aktivitas fisik, usia, fenotip dan genetik.¹² Faktor etnik berpengaruh terhadap besarnya resistensi insulin, yang kemungkinan disebabkan oleh perbedaan aktivitas fisik, distribusi lemak visceral dan pengaruh genetik. Nagi dkk mendapatkan resistensi insulin pada kelompok Asia lebih besar dibanding kulit putih di London.¹³ Knight¹⁴ meneliti 2 kelompok etnik (Asia vs non Asia) di Bradford, UK. Didapatkan prevalensi diabetes pada kelompok Asia hampir tiga kali lebih tinggi. Indeks massa tubuh kelompok Asia lebih rendah dibanding non Asia, namun kadar insulin puasa maupun resistensi insulin (dinilai dengan teknik TTGO) lebih tinggi pada kelompok Asia. Haffner¹⁵ dkk juga mendapatkan pengaruh faktor etnik ini. Didapatkan Meksiko-Amerika lebih resisten dibanding kulit putih di Texas. Pimenta¹⁶ menyimpulkan bahwa resistensi insulin lebih berperan pada DMTTI di Indian dan beberapa suku di Pasifik, namun tidak pada kulit putih di Eropa.

Berbagai penelitian di Asia juga menunjukkan pengaruh faktor etnik terhadap kegemukan pada DMTTI. Waspadji¹⁷ melakukan penelitian pada populasi urban di Jakarta, mendapatkan prevalensi kegemukan pada DMTTI wanita 22,7% dan pria 10,1%, sementara Sutarjo¹⁸ meneliti pengunjung poliklinik Metabolik Endokrin RSUPN Ciptomangunkusumo Jakarta dengan hasil prevalensi DMTTI berat badan lebih sebesar 39,36% sedangkan DMTTI berat badan normal 44,49%. Chua dkk di Malaysia mendapatkan 72% DMTTI tergolong gemuk, dan 71% diantaranya dari ras Melayu. Agaknya obesitas merupakan faktor penting pada DMTTI ras Melayu, sebagaimana ras Indian Pima. Sebaliknya tidak demikian pada ras Cina dan Afrika Selatan.²¹ Faktor etnik juga berpengaruh pada hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi. Pada kulit putih terdapat hubungan antara resistensi insulin dengan timbulnya hipertensi, namun tidak pada Indian Pima dan kulit hitam.²² Dengan adanya pengaruh faktor etnik pada resistensi insulin, kegemukan, DMTTI dan

hipertensi, maka penelitian mengenai resistensi insulin masih perlu dilakukan di Asia, khususnya Indonesia.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Mengetahui dan menganalisis perbedaan besarnya resistensi insulin pada penderita DMTTI BB lebih dibandingkan dengan DMTTI BB normal yang tidak obese.

PERMASALAHAN

1. Apakah obesitas mempengaruhi besarnya resistensi insulin pada DMTTI berat badan lebih di Indonesia
2. Apakah faktor etnik memang berperan pada besarnya resistensi insulin pada DMTTI di Indonesia

Berdasarkan masalah yang disebutkan di atas, pertanyaan penelitian yang ingin dijawab ialah: apakah penderita DMTTI dengan berat badan lebih di RSUPNCM Jakarta mempunyai resistensi insulin yang lebih dibandingkan DMTTI dengan berat badan normal. Resistensi insulin diukur dengan teknik klem euglikemik. Klem euglikemik memberi hasil nilai M, yaitu yang berarti jumlah (mg) glukosa yang dimetabolisme per menit per kilogram berat badan, yang setara dengan nilai sensitivitas jaringan terhadap insulin. M yang lebih rendah menggambarkan resistensi insulin yang lebih tinggi.¹⁰

Hipotesis : $H_0 = \bar{x} \text{ M DMTTI BB lebih} = \bar{x} \text{ M DMTTI BB normal}$

• $H_a = \bar{x} \text{ M DMTTI BB lebih} \neq \bar{x} \text{ M DMTTI BB normal}$

Hipotesis nol ialah resistensi insulin pada DMTTI BB lebih tidak berbeda bermakna dibanding DMTTI BB normal, hipotesis alternatif ialah resistensi insulin pada DMTTI BB lebih berbeda bermakna dibanding DMTTI BB normal

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Utama:

Didapatkannya data mengenai perbedaan besarnya resistensi insulin pada penderita DMTTI BB lebih dibandingkan dengan DMTTI BB normal yang diukur dengan teknik Klem Euglikemik

Tujuan Tambahan:

1. Untuk menilai besarnya perbedaan resistensi insulin pada DMTTI di Indonesia dibandingkan dengan penelitian pada etnik lain (kulit putih)
2. Untuk menilai perbedaan kadar insulin basal pada DMTTI BB lebih dengan DMTTI BB normal
3. Untuk menilai hubungan antara resistensi insulin dengan kadar insulin basal, tekanan darah, kadar kolesterol dan trigliserida

MANFAAT PENELITIAN

- Dengan diketahui adanya resistensi insulin yang lebih besar pada penderita DMTTI berat badan lebih, pencapaian berat badan ideal perlu diperhatikan dalam penatalaksanaannya
- Dengan diperolehnya data mengenai resistensi insulin pada penderita DMTTI di Indonesia, dapat diberikan pengobatan yang lebih rasional
- Dengan didapatkannya pengalaman melakukan teknik Klem Euglikemik, penelitian-penelitian lebih lanjut mengenai resistensi insulin dan patofisiologi diabetes melitus dapat lebih dikembangkan

BAB II CARA KERJA

DISAIN

Disain penelitian ialah penelitian potong lintang.

TEMPAT DAN WAKTU

Tempat : Ruang Prosedur Subbagian Metabolik Endokrin RSUPNKM Jakarta

Waktu : 31 Januari 1996 - 12 April 1996

SAMPEL

Sampel diambil dari pasien DMTTI yang berobat jalan di Poliklinik Metabolik Endokrin RSUPNKM Jakarta. Jumlah sampel ditetapkan dengan menggunakan rumus besar sampel minimal sbb:

$$n = 2 \left[\frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta}) S}{\Delta} \right]^2$$

di mana $\alpha = 0,05$; $\beta = 20\%$; $\Delta = 14$ dan $SD = 11$. Nilai Δ dan SD diambil dari kepustakaan.²³ Berdasarkan rumus di atas, diperoleh sampel sebanyak 10 orang untuk tiap kelompok.

Sampel dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi²⁴

Kriteria inklusi kelompok I :

1. Berat badan lebih, yaitu $> 110\%$ BB idaman
2. Usia 35-55 tahun
3. Aktivitas jasmani sedang
4. Bersedia mengikuti penelitian

KRITERIA OPERASIONAL

Kriteria eksklusi kelompok I:

1. Mengalami komplikasi akut
2. Mengalami gagal ginjal, asidosis, uremia
3. Hamil atau menyusui

Kriteria inklusi kelompok II

1. Berat Badan ideal, yaitu 90 - 110 % BB idaman
2. Usia sebanding kelompok I, dengan kisaran beda usia 5 tahun
3. Aktivitas jasmani sedang
4. Bersedia mengikuti penelitian

Kriteria eksklusi kelompok II :

1. Mengalami penyakit akut
2. Mengalami gagal ginjal, asidosis, uremia
3. Hamil atau menyusui

Variabel :

1. Variabel bebas : Indeks Massa Tubuh
- Variabel tergantung : Sensitivitas insulin (M dan M/I)
Kadar insulin basal

2. Variabel perancu: usia dan aktivitas jasmani

Variabel ini disingkirkan dengan melakukan *matching* (untuk usia) dan *restriksi* (untuk aktivitas jasmani)

BATASAN OPERASIONAL :

1. Diagnosis DMTTI ditegakkan berdasarkan Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia
2. Berat Badan Lebih dan Berat Badan Normal ditetapkan berdasarkan Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia.
3. Indeks Massa Tubuh (IMT) diukur dengan alat BODYSTAT, disajikan dalam satuan kg/m^2
4. *Lean Body Mass* (LBM) ialah massa tubuh tanpa lemak, dengan komposisi otot, tulang dan air, diukur dengan menggunakan alat BODYSTAT, disajikan dalam satuan kg
5. Tinggi badan dan berat badan diukur saat pasien kontrol terakhir, disajikan dalam satuan cm dan kg
6. Tekanan darah diukur saat pasien kontrol terakhir, disajikan dalam satuan mmHg
7. Kolesterol total, LDL, HDL dan trigliserida diperiksa dengan metoda CHOD-PAP di laboratorium Prodia, disajikan dalam satuan mg/dl
8. Glukosa darah diukur dengan alat REFLOTRON dari Boehringer Mannheim, disajikan dalam satuan mg/dl. Sampel glukosa darah diambil dari darah vena yang terarterialisasi. Arterialisasi darah vena diperoleh dengan menghangatkan tangan mencapai suhu $50-55^{\circ}\text{C}$. Hal ini dilakukan untuk menghindari pengambilan sampel darah arteri yang secara teknis sukar dilakukan. Pada suhu tersebut kadar glukosa darah vena setara dengan darah arteri, dan hal ini telah dibuktikan dari berbagai studi.^{3,5,6}
9. Kecepatan Infus Glukosa diatur dengan alat TEROFUSION INFUSION PUMP STC 508. Kecepatan infus ini disajikan dalam satuan cc/jam, kemudian dikonversi menjadi $\text{mg}(\text{glukosa})/\text{kgLBM}/\text{menit}$
10. Kadar insulin darah diperiksa dengan metoda Radio Imuno Assay (COAT-A-COUNT) di MAKMAL IMUNOENDOKRINOLOGI, disajikan dalam satuan mU/L.

11. Aktivitas jasmani sedang ialah tidak tirah baring, tidak melakukan pekerjaan berat secara fisis atau olah raga intensif

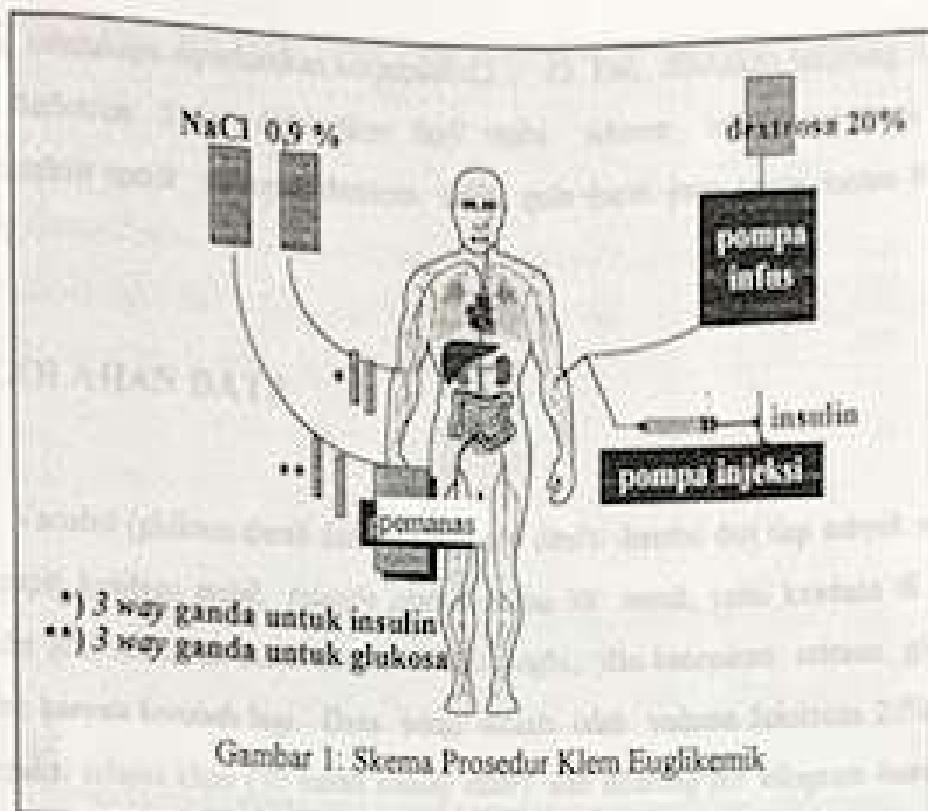
SISTEMATIKA PENELITIAN

Pada seluruh peserta dilengkapi data : nama, usia, aktivitas jasmani, lama menderita DMTT1, riwayat pengobatan, riwayat DM dalam keluarga, tinggi badan, berat badan, IMT, LBM. Diperiksa pula tekanan darah, trigliserida, kolesterol total, kolesterol HDL, kolesterol LDL.

Peserta penelitian puasa 10 jam dan datang pagi barinya. Setelah diberi penjelasan tentang tes yang akan dijalani, peserta diminta menandatangani surat persetujuan penelitian (*informed consent*). Prosedur dimulai antara pukul 08.00-09.00 dan berakhir sekitar pukul 12.00. Diperiksa kadar gula darah basal. Bila gula darah basal > 120 mg/dl, dengan dosis insulin dinaikkan bertahap 5-10 U/jam setiap 15 menit hingga kadar gula darah mencapai nilai euglikemia (80 - 120 mg/dl)

Dipasang kateter vena di tiga tempat (gambar 1) :

1. Antebrachii kiri : dengan *3-way stop cocks*, dipasang 2 infus yaitu untuk pemberian insulin (*actrapid*, Novo Nordisk) dengan menggunakan pompa injeksi (*injection pump*) dan dekstrosa 20% (Otsuka) dengan menggunakan pompa infus (*infusion pump*).
2. Tangan kanan dihangatkan dengan pemanas, untuk mendapatkan darah vena yang terarterialisasi, kemudian dipasang kateter vena ke arah distal pada dorsum manus kanan untuk pengambilan sampel gula darah, dan diberikan cairan infus NaCl 0,9% tetesan lambat.
3. Antebrachii kanan : kateter vena ketiga, arah proksimal, untuk pengambilan sampel insulin, dengan cairan infus NaCl 0,9% tetesan lambat.



Actrapid diberikan melalui pompa injeksi dalam NaCl 0,9 % dengan konsentrasi 600 mU/ml atau 30 U/50 ml. Tiap 50 cc diberikan serum 2 cc untuk menghindari absorpsi insulin pada permukaan semprit. Serum diperoleh dari darah pasien yang telah diambil sebelumnya. Diberikan dosis 130 mU insulin/kgLBM/jam. Dosis ini ditetapkan berdasarkan pengalaman sebelumnya, bahwa dengan dosis 65 mU/kgLBM/jam hanya dicapai setengah dari kadar insulin yang diharapkan.²⁴ Diambil sampel insulin pada keadaan basal dan tiap 15 menit berikutnya dari darah vena, dengan menggunakan semprit 5 cc. Bila belum mencapai euglikemia, pengambilan sampel dilakukan tiap 30 menit. Setelah glukosa darah mencapai 120 mg%, pengambilan sampel dilakukan setiap 15 menit. Seluruhnya diperkirakan berjumlah 9 - 12 sampel. Kemudian sampel dikirim ke Makmal Imunoendokrinologi. Diperiksa kadar glukosa darah basal. Bila kadar glukosa darah tinggi, pemantauan dilakukan setiap 10 menit. Setelah tercapai euglikemia, pemantauan dilakukan setiap 5 menit. Sampel glukosa darah diambil dari darah vena yang terarterialisasi, menggunakan semprit 1 cc. Pemeriksaan gula darah

yang seluruhnya diperkirakan berjumlah 25 - 35 kali, dilakukan langsung dengan alat Reflotron. Setiap didapatkan hasil maka tetesan infus dekstrosa 20% disesuaikan untuk mempertahankan kadar gula darah yang tetap, antara 80-120 mg%.

PENGOLAHAN DATA

Variabel (glukosa darah dan insulin) yang diteliti diambil dari tiap subyek setelah tercapai keadaan stabil (*steady state*) selama 30 menit, yaitu keadaan di mana kadar glukosa darah stabil antara 80-120 mg%, dan kecepatan tetesan glukosa tidak banyak berubah lagi. Data yang diolah ialah volume dekstrosa 20% yang terpakai selama klem (30 menit *steady state*) dan dihitung per kilogram *lean body mass* (LBM) tiap subyek, kemudian dibagi 30 menit sehingga didapatkan nilai M dalam satuan mg/kgLBM/mnt. Nilai ini merupakan ambilan glukosa atau utilisasi glukosa oleh jaringan target, yang secara tidak langsung menggambarkan sensitivitas terhadap insulin. Jika kadar glukosa darah selama klem cukup stabil maka kecepatan infus glukosa (INF) dalam satuan mg/kgLBM/mnt sama dengan nilai M, namun bila glukosa darah selama pemantauan relatif tidak stabil, maka digunakan formula *Space Correction* dari de Fronzo¹⁸ untuk mengkoreksi perubahan tersebut.

$$\text{Space Correction (SC)} = \frac{(G_2 - G_1) \times 10 \times (0,19 \times BB)}{30 \times BB}$$

$G_2 - G_1$ = selisih kadar gula darah awal dan akhir dalam mg/dl

$(G_2 - G_1) \times 10$ = konversi mg/dl menjadi mg/L

$0,19 \times BB$ = ruang glukosa (*glucose space*) dalam liter

30 = periode penghitungan M (dalam menit), yang pada penelitian ini berkisar lebih-kurang 30 menit

$30 \times BB$ = untuk konversi satuan menjadi mg/kg/mnt

Space correction dinilai berdasarkan kadar glukosa darah awal dan akhir klem, sehingga hasil akhir nilai $M = INF - SC$

Bila kadar rata-rata insulin selama klem (I) tiap-tiap subyek berbeda jauh, maka dinilai juga indeks sensitivitas, yaitu hasil perhitungan M/I .

Didapatkan hasil perhitungan rata-rata nilai M dan M/I dari kelompok I dan II.

ANALISIS DATA

- Uji - t independen untuk menilai beda antara 2 nilai rata-rata
- Uji regresi linear untuk menilai hubungan antara 2 variabel numerik
- Uji mutlak Fisher digunakan untuk membandingkan data proporsi
- Batas kemaknaan yang digunakan ialah $\alpha = 0,05$
- Kekuatan uji statistik yang digunakan ialah 80% ($\beta = 20\%$)
- Data diolah dengan komputer personal menggunakan program SPSS
- Dinilai perbedaan rata-rata nilai M dan M/I antara kelompok I dan II dengan uji t
- Dari penelitian ini didapatkan data berupa umur, jenis kelamin, riwayat keluarga, indeks massa tubuh, tekanan darah, trigliserida, kolesterol HDL, kolesterol LDL, kadar glukosa darah puasa, dan kadar glukosa darah, kadar insulin puasa serta kadar insulin rata-rata selama klem.

Dinilai hubungan IMT, lipid darah dan M dengan menggunakan regresi linear.

Dibandingkan kadar insulin puasa rata-rata dari kedua kelompok, dan diuji kemaknaannya dengan uji t.

BAB III

HASIL

Telah dilakukan penelitian terhadap 10 DMTTI BB lebih dan 10 DMTTI BB normal di Subbagian Metabolik Endokrin Penyakit Dalam RSUPNCM Jakarta selama kurun waktu 3 bulan (31 Januari 1996-12 April 1996)

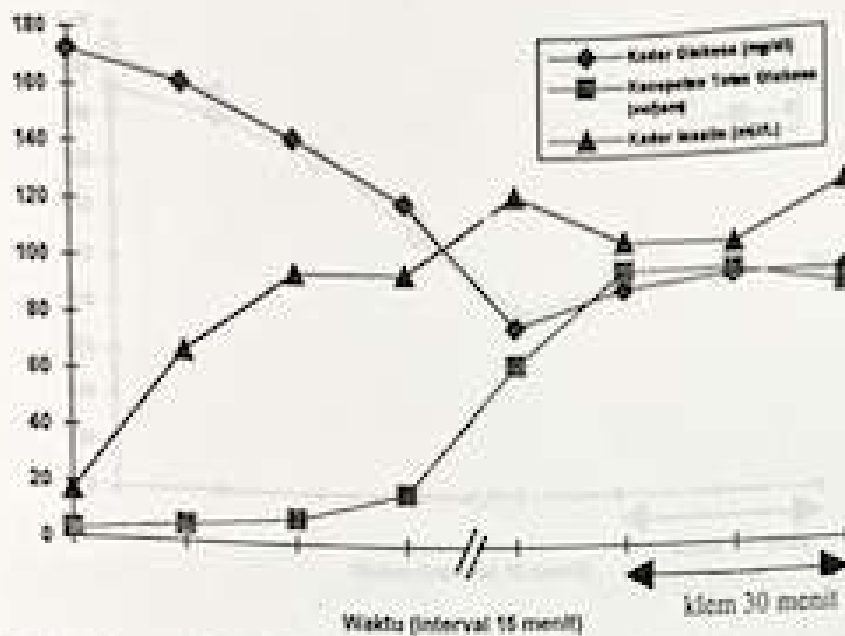
Didapatkan 20 subyek, 6 wanita dan 4 pria untuk tiap kelompok. Karakteristik subyek pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subyek pada kedua kelompok

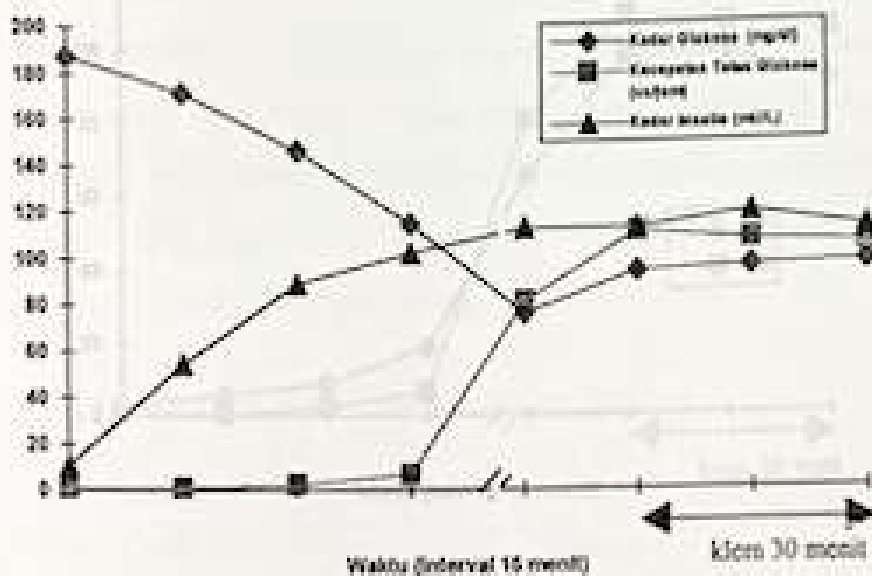
Subyek	Kelompok I	Kelompok II	p
Jumlah sampel (N)	10	10	1,0
Umur (tahun)	45±4	47±2,8	0,21
DM keluarga	7(70%)	2(20%)	0,03
IMT (kg/m ²)	28,44±3,5	21,78±1,3	0,0002
LBM (kg)	46,94±10,9	41,77±6,4	0,2
Tekanan sistolik (mmHg)	138±14,8	125±10,8	0,04
Tekanan diastolik (mmHg)	86±10,7	79±5,7	0,09
Kolesterol total (mg/dl)	227,2±55,7	209,4±37,2	0,58
Kolesterol HDL (mg/dl)	43,7±9,6	41,2±10,3	0,59
Trigliserida (mg/dl)	291,8±256,6	174,7±65,8	0,17

Ket: Data kontino dituliskan dalam bentuk $\bar{x} \pm SD$
Data nominal dituliskan dalam bentuk jumlah (%)

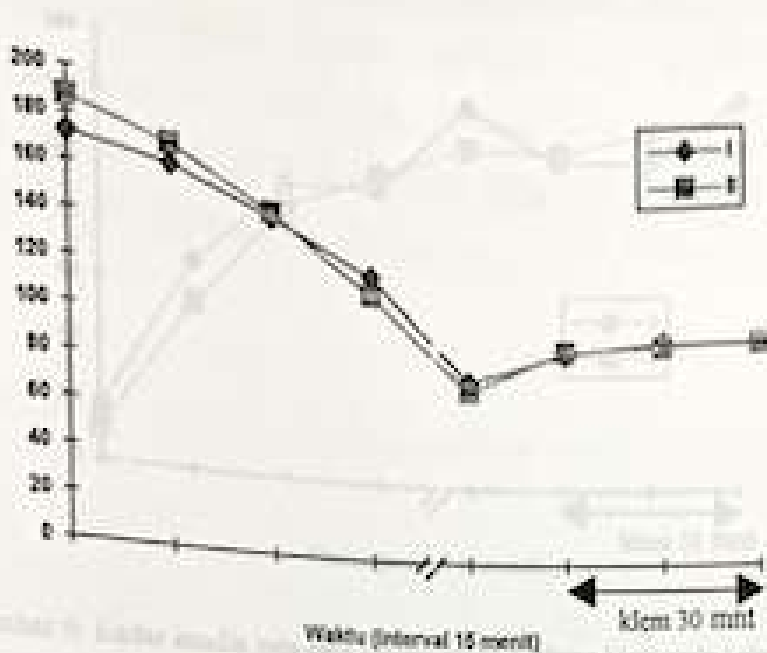
Dari tabel di atas, tampak bahwa semua variabel tidak memperlihatkan perbedaan yang bermakna kecuali riwayat DM keluarga, IMT dan tekanan sistolik.



Gambar 2. Proses Klem Pada Kelompok I, yang menunjukkan kadar glukosa darah (mg/dl), kecepatan tetes insulin (cc/jam) dan kadar insulin (mU/L)



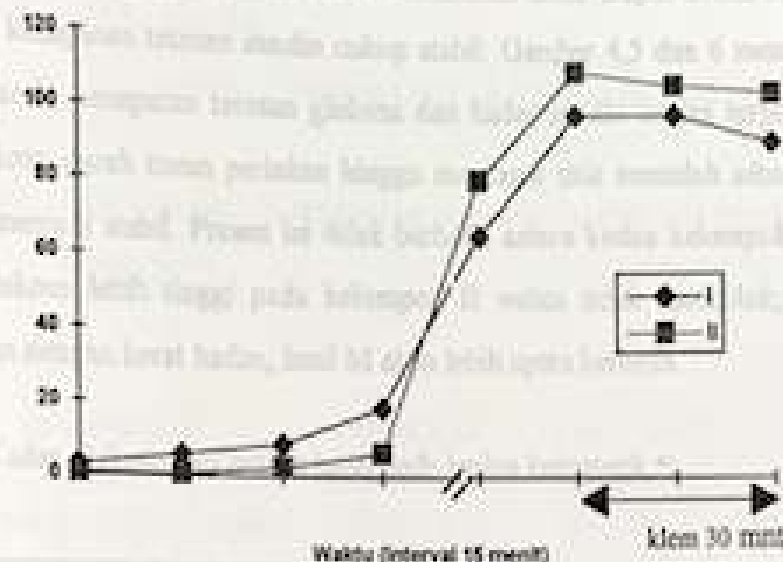
Gambar 3. Proses Klem Pada Kelompok II, yang menunjukkan kadar glukosa darah (mg/dl), kecepatan tetes insulin (cc/jam) dan kadar insulin (mU/L)



Gambar 4. Kadar glukosa darah rata-rata selama klem pada kelompok I dan II.

Gambar 4. Kadar Glukosa darah rata-rata selama klem (dalam mg/dl) pada kelompok I dan kelompok II.

Pada gambar 2 dan 3 disajikan rata-rata kadar glukosa darah, kecepatan tetes glukosa dan kadar insulin darah dalam interval waktu tiap 15 menit pada masing-masing kelompok. Pada 30 menit terakhir diberikan klem. Dapat dilihat kadar glukosa darah dan insulin darah sangat rendah. Gambar 4, 5 dan 6 menunjukkan hasil glukosa dan kecepatan tetes glukosa dan kadar insulin darah masing-masing kelompok. Terlihat kadar glukosa darah terus perlahan hingga mencapai 30 mg/dl selama klem. Kecepatan tetes glukosa lebih tinggi pada kelompok I yaitu 172 cc/jam, namun bila dibandingkan dengan level kadar, level ini dapat dikatakan rendah.

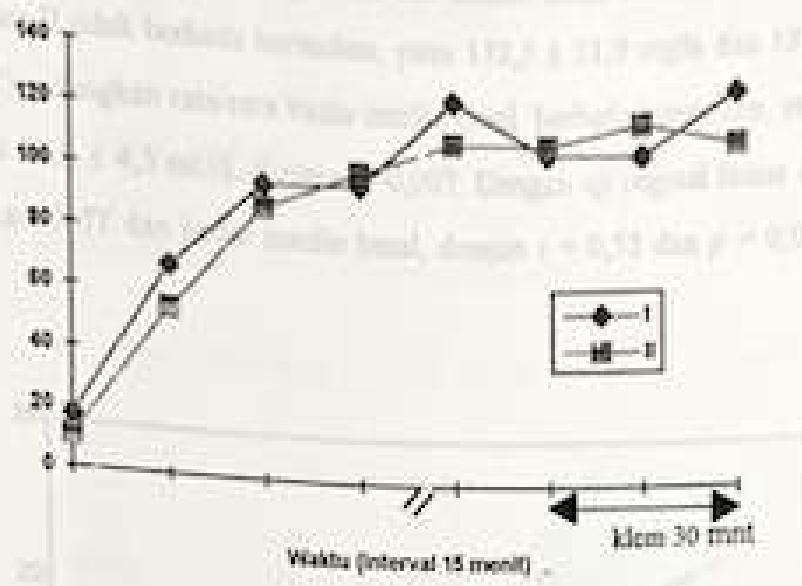


Gambar 5. Kecepatan tetes glukosa (dalam cc/jam) selama klem pada kelompok I dan kelompok II.

Kelompok	kelompok I	kelompok II	p
Glukosa basal (mg/dl)	172±11,9	181,3±25,1	0,32
Kecepatan tetes glukosa (cc/jam)	172±11,9	105±10,0	0,007

Gambar 5. Kecepatan tetes glukosa (dalam cc/jam) selama klem pada kelompok I dan kelompok II.

*Yield number displayed from case 100



Gambar 6: Kadar insulin rata-rata (dalam mU/L) selama klem pada kelompok I dan II.

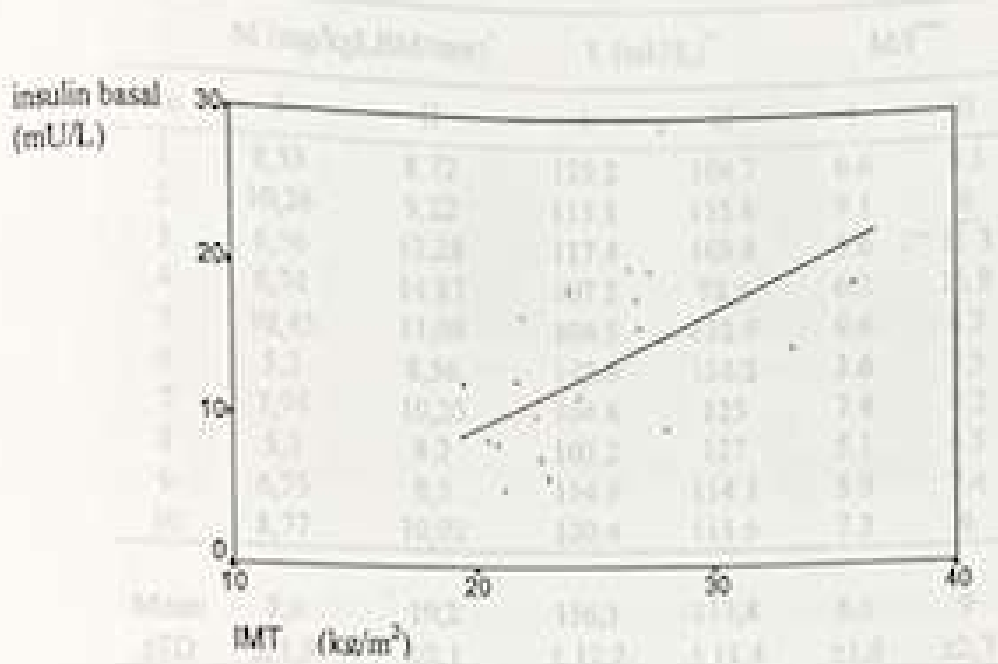
Gambar 2-6 menunjukkan proses klem euglikemik pada kelompok I dan II. Pada gambar 2 dan 3 disajikan rata-rata kadar glukosa darah, kecepatan tetesan glukosa dan kadar insulin darah dalam interval waktu tiap 15 menit pada masing-masing kelompok. Pada 30 menit terakhir dilakukan klem. Dapat dilihat kadar glukosa darah dan kecepatan tetesan insulin cukup stabil. Gambar 4,5 dan 6 menyajikan hasil glukosa darah, kecepatan tetesan glukosa dan kadar insulin secara terpisah. Terlihat kadar glukosa darah turun perlahan hingga mencapai titik terendah sebelum kembali naik dan menjadi stabil. Proses ini tidak berbeda antara kedua kelompok. Kecepatan tetesan glukosa lebih tinggi pada kelompok II walau tidak mencolok, namun bila disesuaikan dengan berat badan, hasil M akan lebih nyata berbeda.

Tabel 2: Kadar glukosa dan insulin basal pada kedua kelompok *)

Rata-rata hasil	Kelompok I	Kelompok II	p
glukosa basal (mg/dl)	172 ± 51,9	187,3 ± 25,8	0,32
insulin basal (mU/L)	17,3 ± 5,5	10,6 ± 4,5	0,007

*) Nilai rata-rata disajikan dalam mean ± SD

Pada tabel 2 terlihat kadar glukosa dan insulin basal. Rata-rata kadar glukosa kelompok I dan II tidak berbeda bermakna, yaitu $172,5 \pm 51,9$ mg% dan $187,3 \pm 25,8$ mg% ($p=0,32$) sedangkan rata-rata kadar insulin basal berbeda bermakna, yaitu $17,3 \pm 5,5$ mU/L dan $10,6 \pm 4,5$ mU/L dengan $p=0,007$. Dengan uji regresi linear didapatkan hubungan antara IMT dan kadar insulin basal, dengan $r = 0,52$ dan $p = 0,02$ (gambar 7).



Gambar 7: Hubungan IMT dan kadar insulin basal

Tabel 3: Gambaran rata-rata glukosa dan insulin selama klem pada kedua kelompok *)

Rata-rata hasil	Kelompok I	Kelompok II	<i>p</i>
Glukosa awal klem (mg/dl)	$89 \pm 6,6$	$94,2 \pm 7,3$	0,1
Glukosa akhir klem (mg/dl)	$97,5 \pm 12,3$	$97,2 \pm 5,6$	0,9
Glukosa selama klem (mg/dl)	$96,7 \pm 9,6$	$96,4 \pm 6,3$	0,9
Insulin selama klem (mU/L)	$116,1 \pm 12,2$	$114,8 \pm 11,4$	0,8

*) Nilai rata-rata disajikan dalam mean \pm SD

Pada tabel 3 terlihat rata-rata kadar glukosa dan insulin darah kelompok I dan II selama klem. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kedua kelompok.

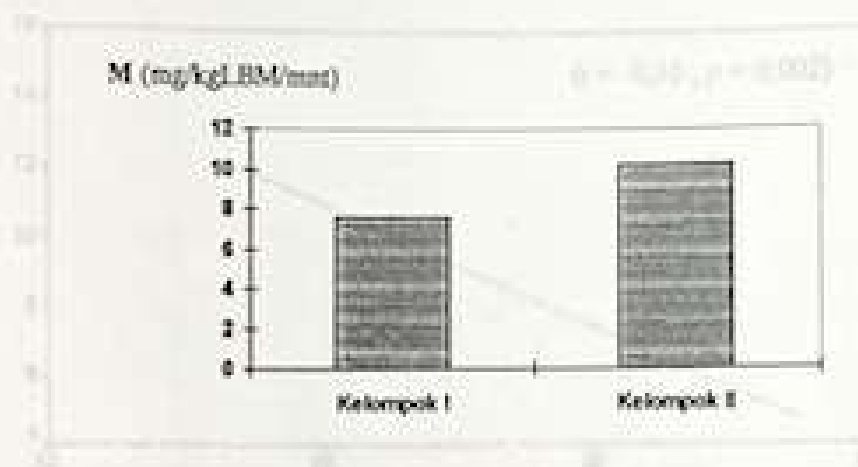
Tabel 4 : Hasil perhitungan M dan M/I pada kedua kelompok

No	M (mg/kgLBM/mnt) [*]		I (mU/L) ^{**}		M/I ^{***}	
	I	II	I	II	I	II
1	8,53	8,72	129,2	104,7	6,6	8,3
2	10,26	9,22	113,1	115,8	9,1	8
3	6,56	12,28	117,4	108,8	5,6	11,3
4	6,74	14,87	107,2	93,9	6,3	15,8
5	10,45	11,08	108,5	132,9	9,6	8,3
6	5,2	8,56	142,6	114,2	3,6	7,5
7	7,74	10,25	104,8	125	7,4	8,2
8	5,3	8,2	103,2	127	5,1	6,5
9	6,75	8,5	114,3	114,3	5,9	7,4
10	8,77	10,02	120,4	111,6	7,3	9
Mean	7,6	10,2	116,1	114,8	6,6	9
±SD	±1,9	±2,1	±12,2	±11,4	±1,8	±2,7

^{*}p = 0,01

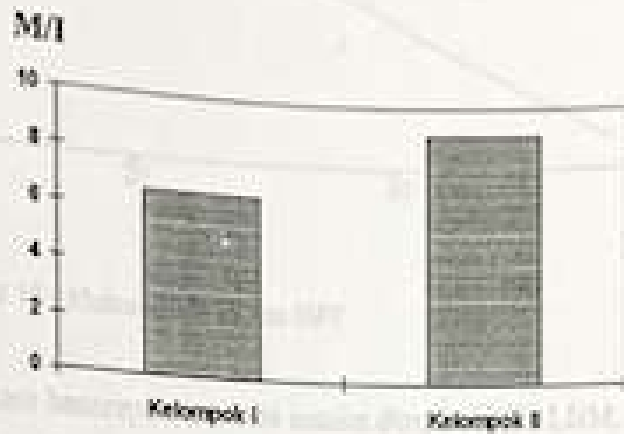
^{**}p = 0,8

^{***}p = 0,03



Gambar 3a : M (sensitivitas insulin) pada kedua kelompok

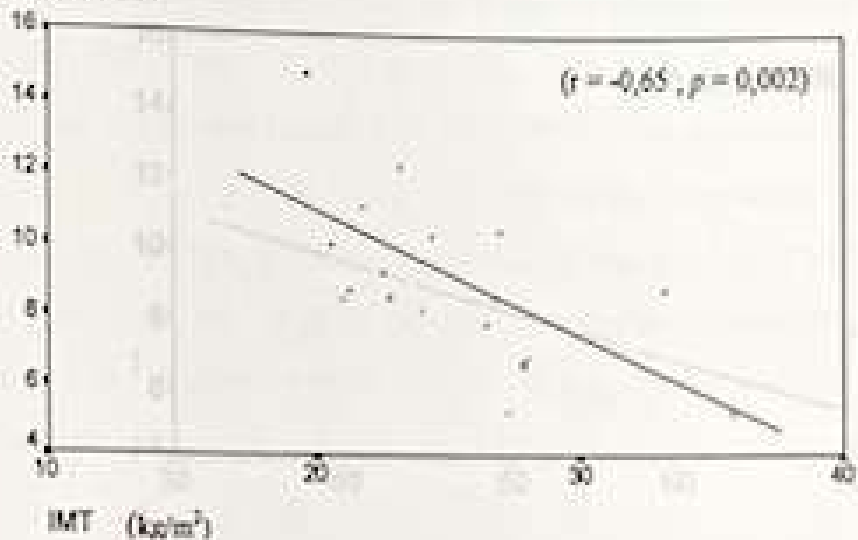
Hasil perhitungan M dan M/I dapat dilihat pada tabel 4. Untuk dapat dibandingkan dengan hasil studi lain, M dikonversi juga dalam satuan mg/kg/mnt dan mg/m²/mnt yang dapat dilihat pada lampiran. Indeks sensitivitas (M/I) dinilai pula, mengingat kadar insulin yang dicapai cukup bervariasi.



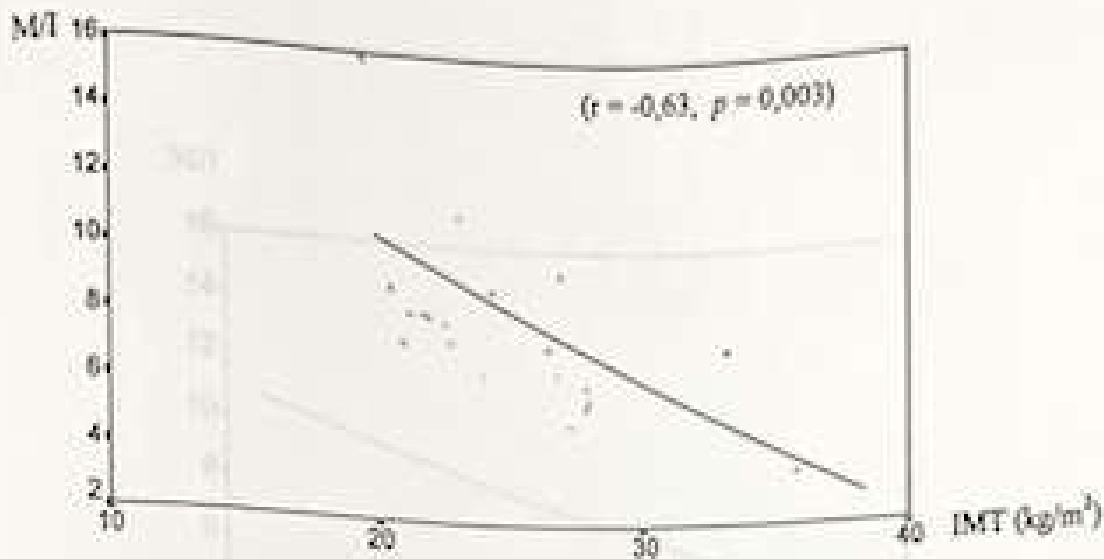
Gambar 8b : M/I (indeks sensitivitas) pada kedua kelompok

Gambar 8a dan 8b memperlihatkan hasil M dan M/I pada kelompok I dan II. Tampak perbedaan bermakna, dengan p berturut-turut = 0,01 dan 0,03. $p < 0,05$ (Gambar 11 dan 12).

M (mg.kg⁻¹.BM/mnt)

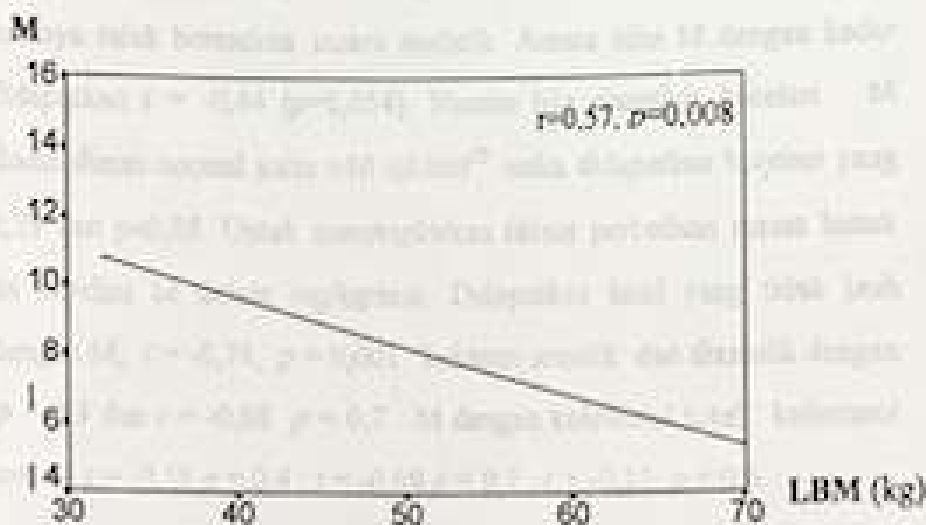


Gambar 9: Hubungan M dan IMT

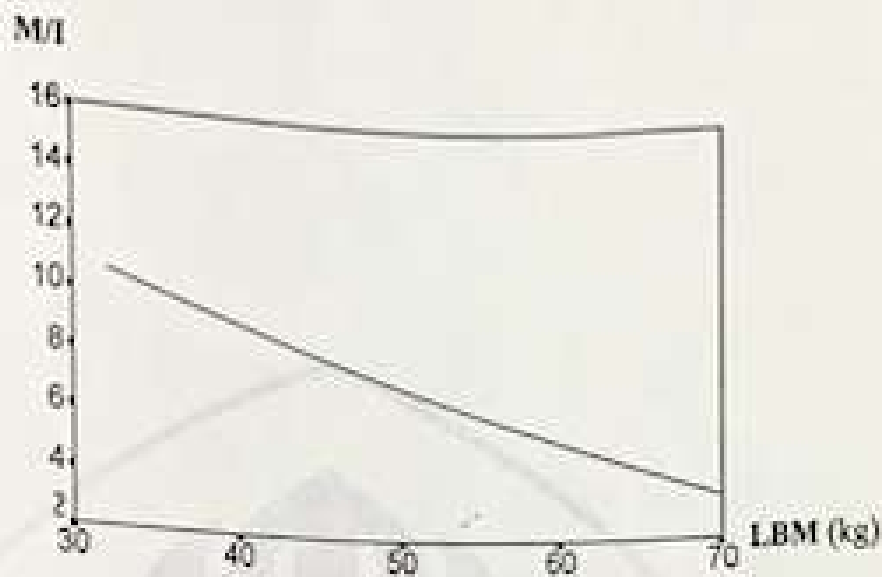


Gambar 10 : Hubungan M/I dan IMT

Hubungan antara besarnya resistensi insulin dengan IMT, LBM, tekanan darah dan lipid darah dinilai dengan uji regresi linear. Didapatkan hubungan berbanding terbalik yang bermakna antara IMT dengan M maupun M/I, dimana didapatkan berturut-turut $r = -0,65$ dan $-0,63$, $p < 0,001$ (Gambar 9 dan 10). Demikian pula bermakna antara LBM dengan M maupun M/I didapatkan hubungan berbanding terbalik yang dimana didapatkan berturut-turut $r = -0,57$ dan $-0,67$, $p < 0,05$ (Gambar 11 dan 12).



Gambar 11 : Hubungan M dan LBM



Gambar 12 : Hubungan M/I dan LBM

Antara tekanan sistolik dengan M tidak didapatkan hubungan yang bermakna, $r = -0,22$ dan $p=0,3$. Demikian pula antara tekanan diastolik dan M, diperoleh $r = -0,14$ dengan $p=0,5$. Antara nilai M dengan kolesterol total, kolesterol HDL dan trigliserida, didapatkan masing-masing $r = -0,3$ ($p=0,3$), $r=-0,17$ ($p=0,5$) dan $r=-0,08$ ($p=0,7$). Kesemuanya tidak bermakna secara statistik. Antara nilai M dengan kadar insulin basal, didapatkan $r = -0,44$ ($p=0,054$). Namun bila dianalisis korelasi M dengan insulin basal diatas normal yaitu $>10 \text{ mU/ml}^{23}$ maka didapatkan korelasi yang bermakna, $r=-0,59$ dan $p<0,05$. Untuk menyingkirkan faktor perbedaan massa lemak tubuh, dianalisis korelasi M dalam mg/kg/mnt . Didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda: IMT dengan M, $r = -0,78$, $p = 0,001$. Tekanan sistolik dan diastolik dengan M, $r = -0,2$ $p = 0,3$ dan $r = -0,08$ $p = 0,7$. M dengan kolesterol total, kolesterol HDL dan trigliserida, $r = -0,18$ $p = 0,4$; $r = -0,08$ $p = 0,7$; $r = -0,11$ $p = 0,6$.

BAB IV

PEMBAHASAN

I. PROSES KLEM

Dari pengumpulan subyek, telah dilakukan usaha untuk mengontrol faktor-faktor yang dapat mempengaruhi hasil, yaitu usia dan aktivitas jasmani. Kelompok I terdiri dari DMTTI BB lebih, dengan rata-rata IMT $28,44 \pm 3,5$ kg/m^2 . Kelompok II terdiri dari DMTTI BB normal dengan rata-rata IMT $21,78 \pm 1,3$ kg/m^2 . IMT kedua kelompok berbeda bermakna baik secara statistik ($p=0,0002$) maupun secara klinik, sesuai klasifikasi berat badan idaman dan berat badan lebih pada Konsensus Pengelolaan Diabetes Melitus di Indonesia.²⁶ Berat Badan kering (*lean body mass*) tidak berbeda bermakna ($p=0,2$), hal mana menunjukkan bahwa perbedaan IMT tersebut sebab faktor lemak. Kadar glukosa darah puasa antara kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($172 \pm 51,9$ vs $187,3 \pm 25,8$ mg/dl , $p=0,32$), sehingga pengaruh regulasi gula darah terhadap nilai M dapat diabaikan.

Jika dilihat cara pemberian insulin, penelitian ini mengikuti cara yang dilakukan Blomk² dan Berrish,¹¹ di mana insulin diberikan dengan dosis tetap. Cara lain digunakan oleh de Fronzo,¹⁶ Olefsky³ dan Kloterman²¹ yaitu dengan memberi dosis awal yang tinggi sebelum dosis tetap sebagai dosis pemeliharaan. Karena pertimbangan kesulitan teknis, maka metoda kedua ini tidak dipilih. Dosis insulin yang digunakan di sini agak berbeda dengan penelitian sebelumnya. De Fronzo¹⁶ dan Olefsky³ memberikan insulin dosis tinggi pada 10 menit pertama, kemudian dosis pemeliharaan 40 $\text{mU/m}^2/\text{menit}$ selama 110 menit berikutnya. Blomk² dan Berrish¹¹ masing-masing menggunakan dosis 65 mU/kgLBM/jam dan 50 mU/kgBB/jam . Kadar insulin yang dicapai dari berbagai studi ini bervariasi, antara 63 uU/ml - 132 uU/ml .^{2,3,7,16} Pada keadaan hiperinsulinemia (sekitar 100 uU/ml) ini, insulin

endogen maupun produksi glukosa hati dapat ditekan.⁷ Metoda Blonk yaitu dosis tetap 65mU/kgLBM/jam telah dilakukan pada studi pendahuluan di RSUPN Cipto Mangunkusumo Jakarta,²⁴ namun kadar insulin yang dicapai hanya 49,4 uU/ml. Dicoba meningkatkan dosis menjadi 100 mU/kgLBM/jam dan ternyata diperoleh 74,95 uU/ml. Belum diketahui persis mengapa diperlukan dosis insulin yang relatif lebih tinggi untuk mencapai kadar insulin plasma yang sama. Beberapa faktor yang mungkin berpengaruh ialah keadaan insulin sebelum mencapai sirkulasi yaitu teknis penyediaan insulin, penghitungan dosis insulin, pengambilan darah dan pemeriksaan sampel, akurasi pompa insulin, atau penyerapan oleh permukaan *syringe*. Sejah ini telah dilakukan upaya untuk memperkecil atau meniadakan faktor kesalahan dalam hal-hal tersebut di atas. Insulin telah disimpan baik dalam lemari pendingin dengan suhu 4°C. Dosis insulin dihitung dengan teliti, dan dibandingkan dengan dosis menurut luas permukaan tubuh. Ternyata jumlah kecepatan infus dalam cc per jam menurut luas permukaan tubuh masih lebih rendah dibandingkan perhitungan dengan *lean body mass*. Pengambilan darah dan pemeriksaan sampel telah diusahakan seteliti mungkin. Penyerapan insulin telah dihindari dengan memberikan 2cc serum untuk setiap 50 cc larutan NaCl. Dalam hal menghindari penyerapan insulin ini, Blonk²⁷ menggunakan larutan Haemaccel. Mungkin faktor ini yang menyebabkan lebih rendahnya kadar insulin tersebut. Dalam menilai metabolisme glukosa pada subjek gemuk, resistensi insulin pada otot dan hati secara kuantitatif lebih penting daripada jaringan lemak.¹² Karenanya dosis insulin umumnya dihitung berdasarkan luas permukaan tubuh (m²) atau berat badan kering (*lean body mass*). Pada studi ini digunakan berat badan kering sebagaimana dilakukan oleh Blonk² namun diberikan dosis lebih tinggi (130 mU/kgLBM/jam) dengan tujuan dapat mencapai target hiperinsulinemia sekitar 100 mU/L.

Selama prosedur klem, terlihat rata-rata kadar glukosa darah pada awal, selama dan akhir klem tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok (89±6,6 vs 94,2±7,3 mg/dl $p=0,1$; 97,5±12,3 vs 97,2±5,6 mg/dl $p=0,9$ dan 96,7±9,6 vs 96,4±6,3 mg/dl $p=0,9$). Rata-rata kadar insulin selama klem juga tidak berbeda

bermakna antara kedua kelompok, yaitu $116,1 \pm 12,2$ vs $114,8 \pm 11,4$ mU/L, $p=0,8$. Kadar insulin yang dicapai sesuai dengan target untuk menekan produksi glukosa hati dan sekresi insulin endogen.⁷ Hal ini menunjukkan kedua kelompok telah mendapat perlakuan yang sama dalam hal klem euglikemia, dan target euglikemia-hiperinsulinemia telah tercapai. Dengan demikian metoda infus kontinu dengan dosis insulin 130 mU/kgLBM/jam sebagaimana dikerjakan pada penelitian ini dapat menjadi salah satu alternatif pilihan untuk melakukan teknik klem euglikemik.

II. HUBUNGAN M-IMT

Dari tabel 4 dan gambar 8 terlihat perbedaan yang bermakna antara M dan M/I pada kelompok I dan II, dimana M dan M/I pada kelompok I lebih rendah dari kelompok II. Hal ini menunjukkan sensitivitas terhadap insulin lebih rendah (resistensi insulin lebih tinggi) pada DMTTI BB lebih, yang mana sesuai dengan hasil yang diperoleh Kloterman.²³ Pengaruh obesitas pada resistensi insulin juga dikemukakan oleh Olefsky⁵ namun yang ditelitinya adalah kelompok gemuk non DM dibanding kontrol. Blonk⁸ mengukur resistensi insulin pada sekelompok DMTTI gemuk dengan tujuan mengevaluasi faktor penentu besarnya resistensi insulin. Ternyata didapatkan % lemak tubuh merupakan faktor penentu yang independen. Inipun mendukung hasil yang telah diperoleh.

Dari hasil regresi linear (gambar 9) terlihat adanya hubungan berbanding terbalik antara indeks massa tubuh dan sensitivitas terhadap insulin pada DMTTI. Hubungan ini bermakna secara statistik ($r = -0,65$ $p=0,002$). Coates⁹ mendapatkan hasil yang sama, dengan nilai $r = -0,73$ dan $p = 0,004$. Baik Kloterman, Olefsky, Blonk maupun Coates menggunakan tes klem euglikemik dalam menilai resistensi insulin.

Dengan demikian pada 20 subyek DMTTI yang diteliti di RSUPNKM Jakarta, semakin tinggi IMT maka semakin tinggi resistensi insulin, dan hal ini sesuai dengan kepustakaan sebelumnya.^{3,5,23} Juga tidak bertentangan dengan

Martin¹³ dan Jarvinea¹⁴ yang mengemukakan hubungan resistensi insulin dengan timbulnya DMTTI tidak tergantung dari obesitas yang menyertainya. DMTTI berat badan lebih maupun berat badan normal lebih resisten insulin dibanding kelompok bukan DM, dan hal ini telah dibuktikan dari penelitian pendahuluan sebelumnya yang mendapatkan nilai M/I sebesar 19,5 pada bukan DM.²⁴

Karena kadar insulin ke-20 subyek selama klem cukup bervariasi, maka dihitung indeks sensitivitas (M/I). Hasil M/I antara kedua kelompok juga menunjukkan peningkatan indeks sensitivitas pada DMTTI BB lebih yang secara statistik bermakna ($6,6 \pm 1,8$ vs $9 \pm 2,7$; $p=0,03$). Dengan uji regresi linear didapatkan hubungan berbanding terbalik antara M/I dan IMT yang bermakna secara statistik, $r = -0,63$, $p=0,003$ (gambar 8b dan 10).

Hasil yang diperoleh ini merupakan suatu *justifikasi* (pembenaran) dari teori yang sebelumnya memang telah diketahui, namun sumber datanya berasal dari etnik lain. Dengan demikian, kegemukan merupakan faktor penting pada DMTTI di Indonesia dan pencapaian berat badan ideal harus diperhatikan dalam penataksanaannya.

Dievaluasi pula korelasi antara *lean body mass* (LBM) dengan sensitivitas insulin (M). Didapatkan hubungan bermakna ($r=0,57$, $p=0,008$) namun lebih lemah dibandingkan hubungan IMT dan M ($r=0,65$, $p=0,002$). Hal ini memberi kesan bahwa faktor lemak berpengaruh besar dalam menentukan besarnya resistensi insulin pada DMTTI.

Bila rata-rata nilai M pada masing-masing kelompok dikonversi dalam satuan $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$, didapatkan hasil $218,5 \pm 57,5$ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$ vs $279,9 \pm 44,8$ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$ dan M/I $189,3 \pm 51$ vs $249,6 \pm 56,5$ untuk kelompok I dan II (tabel 11). Nilai ini lebih tinggi dari hasil yang diperoleh Kloterman dkk, yang mendapatkan 128 ± 10 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$ vs 142 ± 12 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$ untuk DMTTI gemuk dan tidak gemuk.²⁵ Juga lebih tinggi dibanding perolehan Olefsky sebesar -90 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$ untuk DMTTI (tanpa dibedakan gemuk atau tidak gemuk), dengan M/I -90 dan $M=150$ $\text{mg}/\text{m}^2/\text{mnt}$ untuk TGT.⁹ Olefsky menggunakan metoda infus insulin dosis tetap sebesar 40 $\text{mU}/\text{m}^2/\text{mnt}$ dan mendapat kadar insulin

plasma ~ 100 mU/L. Bila dikonversi kedalam satuan mg/kg/mnt didapatkan hasil $M = 5 \pm 1,4$ vs $7,8 \pm 1,5$ mg/kg/mnt dan $M/I = 4,34 \pm 1,3$ vs $6,9 \pm 1,9$. Untuk kedua puluh subyek tanpa membedakan gemuk atau tidak gemuk, rata-rata $M = 6,4 \pm 2$ mg/kgLBM/mnt dan $M/I = 5,6 \pm 2$ (tabel 7). Hasil ini lebih tinggi dibanding perolehan Berrish¹¹ yaitu $2,78 \pm 0,27$ mg/kg/mnt untuk penderita TGT (gangguan toleransi glukosa). Dosis insulin yang diberikan ialah 50 U/kg/jam dan rata-rata kadar insulin plasma yang didapatkan 93 ± 8 mU/L. Nilai M/I tidak dilaporkan namun bila dihitung didapatkan $M/I \sim 3$, juga lebih rendah dibandingkan studi ini. Menurut Olefsky², DMTTI lebih resisten dibandingkan TGT ($M \sim 90$ mg/m²/mnt untuk DMTTI vs $M \sim 150$ mg/m²/mnt untuk TGT). Belum dapat dijelaskan mengapa hasil studi ini memberi kesan resistensi insulin pada DMTTI justru lebih rendah dibanding subyek TGT yang diteliti Berrish ($M = 8,9 \pm 2,3$ mg/kgLBM/mnt untuk DMTTI vs $2,78 \pm 0,27$ mg/kg/mnt pada TGT). Kemungkinan ada pengaruh lain seperti obesitas dan usia, yang pada penelitian Berrish didapatkan rata-rata indeks massa tubuh dan usia lebih tinggi. Dibanding hasil studi Doberne dkk,⁷ yang mendapat $M \sim 2,9$ mg/kg/mnt dan $M/I \sim 3,1$ untuk pasien DMTTI juga nilai yang diperoleh lebih tinggi. Timbul kesan bahwa pada 20 subyek DMTTI yang diteliti di RSUPNKM Jakarta, resistensi insulin rata-rata lebih rendah dibanding hasil di Barat. Hal ini mungkin sebab perbedaan metoda dan teknis pelaksanaan klem, pengaruh faktor usia, kegemukan, mungkin pula pengaruh etnik. Tidak semua data memberi hasil sedemikian. Bloek² meneliti sejumlah DMTTI gemuk di Belanda. Didapatkan hasil yang tidak jauh berbeda dengan studi ini yaitu $6,12 \pm 3,24$ mg/kgLBM/mnt (DMTTI gemuk, pria). Dalam penelitian di RSUPNKM Jakarta, didapatkan M pada DMTTI BB lebih sebesar $6,76 \pm 1,4$ mg/kgLBM/mnt pada pria. Tetapi pada wanita terdapat perbedaan. Hasil di RSUPNKM lebih tinggi ($M = 5,04 \pm 1,26$ mg/kg LBM/mnt di Amsterdam vs $8,21 \pm 2$ mg/kgLBM/mnt di Jakarta). Perbedaan M pada pria dan wanita yang diteliti Bloek agaknya disebabkan IMT yang berbeda ($28,4$ kg/m² pada pria dan $31,1$ kg/m² pada wanita).

Beberapa penelitian sebelum ini telah mendapatkan data bahwasanya resistensi insulin pada kelompok Asia (baik DMTTI maupun non DM) lebih tinggi dibanding kulit putih,^{15,16} namun pengukuran resistensi insulin pada penelitian tersebut dilakukan dengan TTGO. Hasil TTGO masih dipengaruhi oleh fungsi sel β pankreas, sehingga kurang tepat menggambarkan besarnya resistensi insulin yang sesungguhnya. Sayangnya tes klem euglikemik tidak dapat digunakan untuk pemeriksaan massal mengingat teknik yang sukar dan biaya yang besar.²⁴

III. HUBUNGAN INSULIN BASAL-IMT-M

Didapatkan perbedaan bermakna rata-rata kadar insulin basal pada kedua kelompok ($17,3 \pm 5,5$ vs $10,6 \pm 4,5$ mU/L, $p=0,007$). Kelompok dengan berat badan lebih mempunyai kadar insulin basal yang lebih tinggi. Dengan uji regresi linear, didapatkan hubungan berbanding lurus antara kadar insulin basal dan IMT, dengan $r = 0,52$ dan $p=0,02$. Ini berarti pada subyek DMTTI yang diteliti, semakin tinggi IMT atau berat badan, semakin tinggi pula kadar insulin basal. Hal ini sesuai dengan teori adanya hiperinsulinemia yang lebih tinggi pada kegemukan dibanding berat badan normal.^{15,27} Kadar insulin basal belum ada yang mencapai 30 mU/mL.

Menurut Olefsky, bila kadar insulin basal telah mencapai ~ 30 mU/L maka diperkirakan telah terjadi defek post reseptor.⁵ Pada penelitian Kloterman, didapatkan insulin basal dari kelompok DMTTI gemuk sebesar 39,6 mU/L. Pada kesepuluh subyek dengan berat badan lebih ini tidak didapatkan kadar insulin basal yang setinggi itu. Dengan demikian, kemungkinan resistensi insulin yang terjadi berhubungan dengan defek reseptor saja. Defek post reseptor belum terjadi, mungkin karena subyek yang kami teliti adalah DMTTI dengan berat badan lebih, yang umumnya belum memenuhi kriteria DMTTI gemuk menurut konsensus.²⁶ Untuk penelitian ini memang dibatasi pada sampel dengan berat badan lebih karena prevalensi DMTTI gemuk di Indonesia lebih rendah dibanding negara Barat.^{12,19,28} Kemungkinan

lain sekresi insulin telah berkurang sejalan dengan progresivitas penyakit. Hal ini didukung oleh data kadar glukosa basal yang tinggi pada kedua kelompok, menandakan kontrol glukosa darah yang kurang baik.²⁷

Dengan regresi linear dicoba menganalisis apakah ada hubungan bermakna antara rendahnya nilai M dengan tingginya insulin basal. Didapatkan hubungan terbalik namun tidak bermakna, $r = -0,44$ dan $p > 0,05$. Hasil ini kurang sesuai dengan penelitian sebelumnya dimana Blonk²⁸ mendapatkan korelasi terbalik yang bermakna, dengan $r = -0,64$ dan $p < 0,01$. Namun bila dianalisis korelasi M dengan insulin basal diatas normal yaitu $> 10 \text{ mU/ml}$ ²⁵ maka didapatkan korelasi yang bermakna; $r = -0,59$ dan $p < 0,05$. Adanya korelasi kuat antara M dan kadar insulin puasa yang didapatkan Blonk menunjukkan sel beta pankreas masih memberi respons yang cukup terhadap hiperglikemia. Hasil yang tidak bermakna pada studi ini kemungkinan karena jumlah sampel yang sedikit atau terdapat subyek dengan fungsi pankreas yang sudah berkurang. Hal ini diperkuat dengan data adanya korelasi bermakna bila yang dipilih hanya sampel dengan kadar insulin puasa diatas normal. Hiperinsulinemia pasti menunjukkan adanya resistensi insulin, namun tidak hiperinsulinemia belum menyingkirkan resistensi insulin.²⁷ Bila korelasi regresi ini dilakukan pada kelompok dengan hiperinsulinemia saja ternyata hasilnya bermakna.

IV. HUBUNGAN TEKANAN DARAH-M

Penelitian Ferrarini²⁹ mendapatkan hasil adanya hubungan antara nilai M dengan tekanan sistolik dengan $r = 0,76$ dan $p < 0,001$. Saad²² yang meneliti 116 Indian Pima, 53 kulit putih dan 42 kulit hitam menyimpulkan bahwa hubungan ini dipengaruhi oleh faktor ras. Pada kulit putih terdapat hubungan bermakna antara nilai M dan kadar insulin puasa dengan tekanan darah, sedangkan pada kulit hitam hubungan ini tidak tampak. Blonk²⁸ tidak mendapatkan hubungan antara tekanan darah dan M pada penelitiannya di Belanda, karena subyek yang menggunakan penyekat beta dan diuretik tidak masuk kriteria inklusi, sehingga 90% subyek yang ditelitinya adalah

normotensi. Pada studi di RSUPNCM didapatkan rata-rata tekanan sistolik pada kelompok I lebih tinggi dibanding kelompok II, namun tidak ada hubungan bermakna antara M dengan tekanan darah baik sistolik maupun diastolik. Satuan M dianalisis dalam mg/kgLBM/mnt dan mg/kgBB/mnt untuk menyingkirkan faktor perbedaan massa lemak tubuh, namun dengan keduanya tidak didapatkan korelasi yang bermakna. Hal ini mungkin karena faktor perbedaan ras, mungkin karena sampel yang sedikit, mungkin pula karena teknik pemeriksaan tekanan darah subyek yang kurang tepat.

V. HUBUNGAN LIPID-M

Bloek²⁸ yang meneliti 46 orang DMTTI gemuk mendapatkan hubungan bermakna antara M (yang diukur menggunakan metoda yang sama) dengan peningkatan trigliserida dan penurunan HDL. Penelitian Karhapaa³⁰ terhadap kelompok HDL rendah dan HDL rendah/trigliserida tinggi mendapatkan hasil M yang lebih rendah dibanding kelompok kontrol (p masing-masing = 0,003 dan 0,021). Hubungan tersebut tidak bermakna pada penelitian ini, kemungkinan sebahnya karena jumlah sampel yang sedikit.

VI. HUBUNGAN IMT-RIWAYAT DM KELUARGA

Didapatkan riwayat DM keluarga lebih banyak pada kelompok I (7 orang vs 2 orang, $p=0,02$). Hal ini menunjukkan bahwa riwayat DM keluarga lebih banyak pada DMTTI BB lebih.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

KESIMPULAN

1. Pada DMTTI dengan berat badan lebih terdapat resistensi insulin yang lebih tinggi dibandingkan DMTTI berat badan normal
2. Resistensi insulin pada subyek yang diteliti cenderung lebih rendah dibanding studi pada populasi Barat
3. Rata-rata kadar insulin basal pada DMTTI dengan berat badan normal lebih rendah dibandingkan rata-rata kadar insulin basal pada DMTTI dengan berat badan lebih, dan hubungan bermakna antara resistensi insulin dengan kadar insulin basal didapatkan pada subyek yang mempunyai kadar insulin puasa di atas normal
4. Pada studi ini tidak didapatkan korelasi yang bermakna antara resistensi insulin dengan tekanan darah dan kadar lipid darah

SARAN

1. Perlu dilakukan penelitian lanjutan untuk menilai besarnya resistensi insulin pada DMTTI berat badan normal di Indonesia dibandingkan subyek normal (bukan DM)
2. Perlu dilakukan penelitian lanjutan dengan sampel yang lebih besar untuk menilai resistensi insulin di Indonesia pada berbagai keadaan seperti hipertensi, dislipidemia dll.

RINGKASAN

Hubungan antara DMTTI, obesitas dan resistensi insulin sudah banyak diketahui. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa pengaruh resistensi insulin terhadap timbulnya diabetes tidak bergantung pada obesitasnya, etnik Asia dan Meksiko-Amerika lebih resisten terhadap insulin dibanding kulit putih, resistensi insulin lebih berperan pada DMTTI di Indian dan Pasifik dibanding kulit putih, faktor etnik berpengaruh pada hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi. Karena ada pengaruh faktor etnik pada resistensi insulin, kegemukan, DMTTI dan hipertensi, maka penelitian mengenai resistensi insulin masih perlu dilakukan di Asia, khususnya Indonesia.

Tujuan penelitian ini ialah didapatkannya perbedaan resistensi terhadap insulin pada penderita DMTTI BB lebih dengan DMTTI BB normal yang diukur dengan teknik Klem Euglikemik, dan manfaat yang diharapkan ialah penatalaksanaan yang lebih baik.

Telah dilakukan penelitian terhadap 10 DMTTI BB lebih dan 10 DMTTI BB normal di Subbagian Metabolik Endokrin Penyakit Dalam RSUPNCM Jakarta selama kurun waktu 3 bulan (31 Januari 1996-12 April 1996). Didapatkan 20 subyek, 6 wanita dan 4 pria untuk tiap kelompok, dengan karakteristik yang tidak berbeda bermakna kecuali riwayat keluarga, indeks massa tubuh dan tekanan sistolik. Dilakukan tes klem euglikemik untuk menilai sensitivitas insulin (M) dan indeks sensitivitas (M/I) pada masing-masing kelompok. Dievaluasi pula hubungan antara resistensi insulin dengan kadar insulin puasa, indeks massa tubuh, tekanan darah dan kadar lipid darah. Tes dilakukan dengan memberi insulin dosis tetap, 130 mU/kgLBM/mnt. Diperoleh keadaan hiperinsulinemia sesuai target, yaitu rata-rata kadar insulin $116 \pm 12,2$ vs $114,8 \pm 11,4$ mU/L ($p = 0,8$) untuk kelompok I dan II. Kadar glukosa darah puasa tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok, dan selama klem rata-rata kadar glukosa darah sebesar $96,7 \pm 9,6$ vs $96,4 \pm 6,3$ mg/dl, $p = 0,9$.

Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna nilai M dan M/I pada kedua kelompok, masing-masing M = $7,6 \pm 1,9$ vs $10,2 \pm 2,1$ mg/kgLBM/mnt ($p = 0,01$) dan M/I = $6,6 \pm 1,8$ vs $9 \pm 2,7$ ($p = 0,03$). M dan IMT berkorelasi terbalik, dengan $r = -$

RINGKASAN

Hubungan antara DMFTI, obesitas dan resistensi insulin sudah banyak diketahui. Dari berbagai penelitian didapatkan bahwa pengaruh resistensi insulin terhadap timbulnya diabetes tidak bergantung pada obesitasnya, etnik Asia dan Meksiko-Amerika lebih resisten terhadap insulin dibanding kulit putih, resistensi insulin lebih berperan pada DMFTI di Indian dan Pasifik dibanding kulit putih, faktor etnik berpengaruh pada hubungan antara resistensi insulin dan hipertensi. Karena ada pengaruh faktor etnik pada resistensi insulin, kegemukan, DMFTI dan hipertensi, maka penelitian mengenai resistensi insulin masih perlu dilakukan di Asia, khususnya Indonesia.

Tujuan penelitian ini ialah didapatkannya perbedaan resistensi terhadap insulin pada penderita DMFTI BB lebih dengan DMFTI BB normal yang diukur dengan teknik Klem Euglikemik, dan manfaat yang diharapkan ialah penatalaksanaan yang lebih baik.

Telah dilakukan penelitian terhadap 10 DMFTI BB lebih dan 10 DMFTI BB normal di Subbagian Metabolik Endokrin Penyakit Dalam RSUPNKM Jakarta selama kurun waktu 3 bulan (31 Januari 1996-12 April 1996). Didapatkan 20 subyek, 6 wanita dan 4 pria untuk tiap kelompok, dengan karakteristik yang tidak berbeda bermakna kecuali riwayat keluarga, indeks massa tubuh dan tekanan sistolik. Dilakukan tes klem euglikemik untuk menilai sensitivitas insulin (M) dan indeks sensitivitas (M/I) pada masing-masing kelompok. Dievaluasi pula hubungan antara resistensi insulin dengan kadar insulin puasa, indeks massa tubuh, tekanan darah dan kadar lipid darah. Tes dilakukan dengan memberi insulin dosis tetap, 130 mU/kgLBM/mnt. Diperoleh keadaan hiperinsulinemia sesuai target, yaitu rata-rata kadar insulin $116 \pm 12,2$ vs $114,8 \pm 11,4$ mU/L ($p = 0,8$) untuk kelompok I dan II. Kadar glukosa darah puasa tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok, dan selama klem rata-rata kadar glukosa darah sebesar $96,7 \pm 9,6$ vs $96,4 \pm 6,3$ mg/dl, $p = 0,9$.

Dari hasil penelitian ini didapatkan perbedaan bermakna nilai M dan M/I pada kedua kelompok, masing-masing M = $7,6 \pm 1,9$ vs $10,2 \pm 2,1$ mg/kgLBM/mnt ($p = 0,01$) dan M/I = $6,6 \pm 1,8$ vs $9 \pm 2,7$ ($p = 0,03$). M dan IMT berkorelasi terbalik, dengan $r = -$

0,65, $p = 0,002$. M/I dan IMT juga berkorelasi terbalik, $r = -0,63$, $p = 0,003$. Kadar insulin basal kelompok I dan II berturut-turut adalah $17,3 \pm 5,5$ vs $10,6 \pm 4,5$ mU/L, $p = 0,007$. Kadar insulin basal dan IMT berkorelasi positif, $r = 0,52$, $p = 0,02$. Hubungan bermakna antara resistensi insulin dengan kadar insulin basal didapatkan pada subyek yang mempunyai kadar insulin puasa di atas normal. Tidak didapatkan korelasi bermakna antara M dan tekanan sistolik, tekanan diastolik, kolesterol total, kolesterol HDL dan trigliserida.

Disimpulkan bahwa pada DMTTI BB lebih resistensi insulin lebih besar dibanding DMTTI berat badan normal. Hubungan yang tidak bermakna antara resistensi insulin dengan kadar insulin basal, tekanan darah dan lipid kemungkinan disebabkan jumlah sampel yang sedikit. Untuk itu diperlukan penelitian lanjutan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rahilly SO, Hattersley A, Vaag A, Gray H. Insulin resistance as the major cause of impaired glucose tolerance: a self-fulfilling prophecy? *Lancet* 1994;344: 585-89
2. Taylor. Insulin resistance or insulin deficiency : Which is the primary cause in NIDDM. *Diabetes* 1994; 43:735 - 39
3. Blonk MC, Heine RJ. Weight reduction in non insulin dependent diabetes mellitus (Thesis). Vrije Universiteit Amsterdam, 1994 : 13-44.
4. Reaven GM. Sindrom X : 6 years later. *Journ of Internal Medicine* 1994; 236 (Sup 736) : 13-22.
5. Olefsky JM. Insulin resistance and insulin action. An in vitro and in vivo perspective. *Diabetes* 1981; 30:148-62
6. Kosaka K, Hagura R, Kuzuya T. Insulin responses in equivocal and definite diabetes, with special reference to subjects who had mild glucose intolerance but later developed definite diabetes. *Diabetes* 1997;26:944-52
7. Bergman RN, Finegood DT, Adder M. Assessment of insulin sensitivity in vivo. *Endocrine Review* 1985;6(1):45-86.
8. Nadler JL, Buchanan T, Natarajan R, Antonipillai I, Bergman R, Rude R. Magnesium deficiency produces insulin resistance and increased thromboxane synthesis. *Hypertension* 1993;21:1024-9
9. Coates PA, Luzio SD, Brunel P, Owens DR. Comparison of estimates of insulin sensitivity from minimal model analysis of the insulin modified frequently sampled intravenous glucose tolerance test and the isoglycemic hyperinsulinemic clamp in subjects with NIDDM. *Diabetes* 1995;44:631-5
10. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979; 237(3): E214-E233.

11. Berrish TS, Hetherington CS, Alberti KGMM, Walker M. Peripheral and hepatic insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1995; 38: 699-704
12. Weir GC, Leahy JL. Pathogenesis of non insulin dependent (type II diabetes mellitus). In: Kahn CR, Weir GC. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13th ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994: 240-64
13. Martin BC, Warram JH, Krolewski AS, Bergman RN, Soeldner JS, Kahn CR. Role of glucose and insulin resistance in development of type 2 diabetes mellitus: Results of a 25-years follow-up study. *Lancet* 1992;340:925-29
14. Jarvinen HY. Pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1994; 343:91-5
15. Nagi DK, Ali VM, Walji S, Jain SK, Yudkin JS. Hyperinsulinemia in nondiabetic Asian subject using specific assays for insulin, intact proinsulin, and des-31,32-proinsulin. *Diabetes Care*, 1996;19(1):39-42
16. Knight TM, Smith Z, Whittles A, Sahota P, Lockton JA, Bedford A, et al. Insulin resistance, diabetes, and risk markers for ischaemic heart disease in Asian men and non-Asian men in Bradford. *Br Heart J* 1992;67:343-50
17. Haffner SM, Miettinen H, Stern MP. Nondiabetic Mexican-American do not have reduced insulin responses relative to nondiabetic non-Hispanic whites. *Diabetes Care* 1996;19(1):67-9
18. Pimenta W, Korytkowski M, Mitrakou A, Jenssen T, Jarvinen H, Evron W et al. Pancreatic beta cell dysfunction as the primary genetic lesion in NIDDM. *JAMA* 1995;273:1855-61
19. Waspadji S, Oemardi M, Soewondo P, Sugondo S, Suyono S, Supartondo. Diabetes mellitus in an urban population: A decade interval. *Acta Medica Indonesiana* 1996; XXVIII supl 1:342
20. Sutarjo B, Waspadji S, Sugondo S, Suyono S, Supartondo. Pola penderit diabetes melitus di Poliklinik Metabolik Endokrin. *Kumpulan Makalah Kongres Perkeni* 1988 Surabaya : 100-5
21. Chua IC, Khalid BAK. A survey of diabetes mellitus and its complication in the general hospital, Kuala Lumpur. *Journal of AFES* 1987;6(1&2):74-81

22. Saad MF, Lillioja S, Nyomba BL, Castillo C, Ferraro R, Gregorio M et al. Racial differences in the relationship between blood pressure and insulin resistance. *N Engl J Med* 1991;324:733-9
23. Kloterman OG, Gray RS, Griffin J, Burstein P, Insel J. Receptor and post receptor defects contribute to the insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Invest.* 68;1981:957-69
24. Ndraha S, Oemardi M, Subekti I, Soewondo P, Soegondo S, Waspadji S et al. Euglycemic clamp technique: Metoda pengukuran resistensi insulin secara kuantitatif. Dalam: Acang N, Nelwan RHH, Syamsuri W (ed). *Acta Medika Indonesiana* 1996; vol XXVIII supl 1:157
25. Karam JH, Forsham PH. Pancreatic hormones & diabetes mellitus. In: Greenspan FS, Baxter JD. *Basic & Clinical Endocrinology*. 4th ed. Prentice-Hall International Inc., London, 1994:574
26. Konsensus pengelolaan diabetes di Indonesia. *Perkumpulan Endokrinologi Indonesia*, 1993:5
27. Seely BL, Olefsky JM. Potential cellular and genetic mechanism for insulin resistance in the common disorders of diabetes and obesity. In: Moller DE. *Insulin Resistance*. John Wiley & Sons. Chichester 1993:187-97
28. Blonk MC, Jacobs MAJM, Friedberg CE, Nauta JJP, Teerlink T, Sniders CP, Heine RJ. Determinants of insulin sensitivity and consequences for lipoproteins and blood pressure in subjects with NIDDM. *Metabolism*, 1994;43(4) :501-8
29. Ferrarini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. *New England Journal of Medicine* 1987;317:350-7
30. Karhapää P, Malkki M, Laakso M. Isolated low HDL cholesterol. An insulin resistant state. *Diabetes* 1994;43:411-7

LAMPIRAN I: FORMULIR DATA PASIEN (KELOMPOK I dan II)

1. Nama Lengkap :
- No. Status DM :
- No. Med Rec :
2. Alamat Lengkap :
- Telp. :
3. Umur/tgl lahir :
4. Jenis kelamin : L / P
5. Pekerjaan :
6. Aktivitas : Ringan / Sedang / Berat
7. Anamnesis/data status Poliklinik :
 - a. Dasar Diagnosis DMTT :
 - b. Lama menderita DMTT :
 - c. Riwayat Pengobatan :
 - OHO/insulin :
 - Dit :
 - d. Riwayat Penyakit lain :
 - e. Obat-obat lain yang sedang digunakan :
 - f. Riwayat DM dalam keluarga :
8. Pemeriksaan fisis/laboratorium
 - a. Berat Badan : kg
 - b. Tinggi Badan : cm
 - c. *Lean Body Mass* : kg
 - d. Indeks Massa Tubuh : kg/m^2
 - e. Tekanan Darah : mmHg
 - f. Trigliserida : mg/dl
 - g. Kolesterol HDL : mg/dl
 - h. Gula darah puasa : mg/dl

DOKUMEN INFORMED CONSENT

Saya telah dimintakan kesediaannya untuk berpartisipasi dalam penelitian guna menilai resistensi insulin (kekebalan tubuh terhadap insulin) bagi saya selaku penderita diabetes. Saya mengerti bahwa penilaian resistensi insulin bermanfaat bagi saya karena menentukan pengobatan yang tepat terhadap penyakit saya. Saya dengan sukarela berpartisipasi dalam penelitian ini dan mengerti bahwa selama penelitian ini saya akan :

- a. Diberikan infus insulin dan glukosa di 2 tempat pada lipatan tangan saya
- b. Tangan kanan dihangatkan untuk pengambilan darah guna pemeriksaan glukosa darah
- c. Kemungkinan terjadinya hipoglikemia (kadar gula darah dibawah normal) adalah sangat kecil dan dapat dihindari karena setiap lima menit kadar gula saya akan dimonitor
- d. Kemungkinan terjadinya peradangan akibat infus adalah sangat kecil dan dapat dihindari karena pemasangan infus akan dilakukan dengan sangat hati-hati oleh tenaga perawat yang terampil
- e. Dokter yang melakukan test ini akan selalu mendampingi dan memantau dari awal hingga akhir tes

Saya mengerti bahwa informasi yang saya berikan akan dijaga kerahasiaannya dan tidak dipublikasikan secara perorangan. Saya juga mengerti bahwa saya dapat menolak untuk berpartisipasi atau meninggalkan penelitian ini kapan saja dan tidak mempengaruhi pelayanan kesehatan terhadap saya di rumah sakit ini pada masa yang akan datang. Saya menyatakan setuju untuk berpartisipasi dalam penelitian ini

Jakarta, / /
 tgl bulan tahun

Tanda tangan peserta :

saksi : peneliti :

Keterangan LOLOS KAJI ETIK (*ETHICAL CLEARANCE*) diperoleh berdasarkan surat Panitia Tetap Penilai Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, No. 12/PT02.FK.ETIK/1996 tanggal 1 April 1996 di Jakarta.

LAMPIRAN III: FORMULIR DATA HASIL PROSEDUR

Kelompok
 Tanggal pelaksanaan
 Nama
 Umur
 Berat Badan
 Lean Body Mass
 Tinggi Badan
 Indeks Massa Tubuh
 Tekanan Darah
 Gula darah puasa
 Infus insulin

I/II

Nomor:
 P W

130 mU/kgLBM/jam = ml/jam

menit ke	pukul	glukosa (mg%)	Kcc. infus glukosa (cc/jam)	vol. infus glukosa (cc)	kadar insulin (mU/L)
0					
5					
10					
15					
20					
25					
30					
35					
40					
45					
50					
55					
60					
65					
70					
75					
80					
85					
90					
95					
100					
105					
110					
115					
120					

Kejadian khusus selama prosedur :

LAMPIRAN IV: KUMPULAN TABEL HASIL PENELITIAN

Tabel 5. Karakteristik 10 subyek DMTTI BB lebih (Kelompok I)

No	Jenis Kel.	Umur (thn)	Riw. DM keluarga	TD (mmHg)	BB (kg)	TB (cm)	LBM (kg)	IMT (kg/m ²)	LPT (m ²)
1	pria	43	ada	150/100	71	163	53.1	26.7	1.75
2	wanita	42	tidak ada	150/90	54	149	39.9	24.3	1.50
3	pria	51	tidak ada	160/100	72	161	53	27.8	1.80
4	wanita	42	ada	120/70	60	147	39	27.8	1.55
5	wanita	48	ada	140/80	60.5	150	36.5	26.9	1.55
6	pria	38	ada	120/70	105	171	68	35.9	2.15
7	wanita	50	ada	140/90	63.5	155	40.6	26.4	1.65
8	wanita	48	ada	150/90	57.5	145	35.9	27.3	1.50
9	pria	45	ya	130/90	81	171	59.4	28.0	1.92
10	wanita	45	tidak	120/80	77.0	152	44.0	33.3	1.75

Tabel 6. Karakteristik 10 subyek DMTTI BB normal (Kelompok II)

No	Jenis Kel.	umur (thn)	Riw. DM keluarga	TD (mmHg)	BB (kg)	TB (cm)	LBM (kg)	IMT (kg/m ²)	LPT (m ²)
1	wanita	45	tidak ada	110/70	51.0	155	39.4	21.2	1.46
2	wanita	47	tidak ada	120/70	55	157	41.5	22.5	1.54
3	wanita	48	tidak ada	140/80	52	150	37.8	23	1.45
4	wanita	48	ada	120/80	41	145	31	19.5	1.28
5	pria	42	tidak ada	120/80	59	165	49.2	21.7	1.65
6	pria	49	tidak ada	120/80	58	160	49.2	21.7	1.65
7	wanita	50	tidak ada	120/80	48	148	35	21.9	1.40
8	pria	43	tidak ada	140/80	62	161	49.6	23.9	1.65
9	pria	49	ada	150/90	59	168	48.8	20.9	1.67
10	wanita	50	ada	120/80	50.5	157	39.4	20.5	1.49

Tabel 7. Hasil pemeriksaan lipid pada kedua puluh subyek

no	kelompok	kolesterol total (mg/dl)	kolesterol HDL (mg/dl)	kolesterol LDL (mg/dl)	trigliserida (mg/dl)
1	I	363	25	*	994
2	I	237	53	128	278
3	I	186	44	125	83
4	I	272	57	166	247
5	I	233	45	134	271
6	I	187	41	102	218
7	I	196	42	129	123
8	I	189	46	106	186
9	I	222	52	130	200
10	I	187	32	91	318
11	II	170	37	94	193
12	II	191	34	132	125
13	II	193	59	116	89
14	II	280	52	200	138
15	II	195	32	131	159
16	II	178	28	129	104
17	II	215	52	127	176
18	II	177	33	90	274
19	II	255	45	168	208
20	II	240	40	144	281

*tidak dapat diperiksa karena kadar trigliserida > 400 mg/dl

Tabel 8. Data kadar glukosa basal dan selama klem pada kedua puluh subyek

no	lama test (menit)	steatofystate tercapai (menit)	glukosa basal (mg/dl)	glukosa awal klem (mg/dl)	glukosa akhir klem (mg/dl)	glukosa selama klem (mg/dl)
1	145	115	127	90	108	103.1
2	155	125	191	92.9	105	104.4
3	120	90	150	86.1	83.7	87.1
4	195	165	228	88.8	120	111.7
5	185	155	268	79.2	106	107.7
6	155	125	139	97	99.1	97.6
7	140	110	111	95	89.5	92.2
8	120	90	121	97.4	95.9	91.4
9	120	90	178	82.7	82.4	83.4
10	150	120	212	80.9	85.9	88.6

Tabel 8: (lanjutan)

no	lama test (menit)	steadystate tercapai (menit)	glukosa basal (mg/dl)	glukosa awal klem (mg/dl)	glukosa akhir klem (mg/dl)	glukosa selama klem (mg/dl)
11	195	165	184	107	111	113
12	135	105	214	93.5	97.6	95.7
13	120	90	129	94.5	95.6	95
14	120	90	195	91.1	93.9	94
15	120	90	204	84.2	88.9	88.6
16	150	120	185	92.8	98.6	96.5
17	120	90	157	105	96.3	97.3
18	135	105	200	93.9	95.4	95.8
19	135	105	201	84.8	97.3	93.4
20	165	135	204	95.7	97.7	94.7

Tabel 9 : Data dosis insulin, kadar insulin basal dan kadar insulin selama klem

no	kelompok	insulin basal (mU/L)	dosis insulin (cc/jam)	dosis insulin maksimal (cc/jam)	kadar insulin maksimal (mU/L)	kadar insulin steadystate (mU/L)
1	I	18.1	11.5	11.5	165.9	129.2
2	I	11.7	8.7	8.7	180	113.1
3	I	15.4	11.5	11.5	119.1	117.4
4	I	29.3	8.5	10	163.4	107.2
5	I	16	8.6	18.3	244.1	108.5
6	I	19	14.7	14.7	156.1	142.6
7	I	20.1	8.8	8.8	114.2	104.8
8	I	19.8	7.8	7.8	150	103.2
9	I	9.3	12.9	15	129.7	114.3
10	I	14.7	9.5	11.7	122.3	120.4
11	II	5.2	8.6	13.3	153	104.7
12	II	10.2	9	13.3	126.7	115.8
13	II	6.1	8	8	112.3	108.8
14	II	12.3	6.7	11.7	152.3	93.9
15	II	12.5	10.7	10.7	140.6	132.9
16	II	7.4	10	11.7	115.2	114.2
17	II	16.9	7.6	10	159.5	125
18	II	18.7	10.7	13.3	141.1	127
19	II	8.4	10.6	13.3	121.4	114.3
20	II	8.5	8.5	16.7	130	111.6

Tabel 10: Hasil perhitungan M pada kedua kelompok

no	kel.	M (mg/kgLBM/mnt)	M (mg/kg/mnt)	M (mg/m ² /mnt)	M/I (kgLBM)	M/I (kg)	M/I (m ²)
1	I	8.53	6.09	292.16	6.6	4.7	226
2	I	10.26	7.38	292.53	9.1	6.5	258.6
3	I	6.56	4.87	188.95	5.6	4.1	160.1
4	I	6.74	3.69	217.32	6.3	3.4	203
5	I	10.45	6.55	287.27	9.6	6	264.7
6	I	5.2	3.23	164.17	3.6	2.3	115.1
7	I	7.74	5.07	182.15	7.4	4.8	174
8	I	5.3	3.34	124.5	5.1	3.2	120.7
9	I	6.75	4.96	208.32	5.9	4.3	182
10	I	8.77	4.87	228.18	7.3	4.1	189
11	II	8.72	6.68	241.75	8.3	6.4	231
12	II	9.22	6.83	280.69	8	5.9	242
13	II	12.28	8.9	321.73	11.3	8.2	295
14	II	14.87	11.2	364.23	15.8	11.9	387.9
15	II	11.08	9.19	339	8.3	6.9	255
16	II	8.56	6.41	245.43	7.5	5.6	214.9
17	II	10.25	7.63	243.35	8.2	6.1	194.7
18	II	8.2	6.57	249.9	6.5	5.2	198
19	II	8.5	6.89	270.6	7.4	6	237
20	II	10.02	7.79	268.27	9	7	240.4

Tabel 11 : Perbandingan nilai rata-rata M dan M/I pada kedua kelompok

kelompok	I	II	p	total (I+II)
mg/kgLBM/mnt	7,6 ±1,9	10,2±2,1	0,01	8,9±2,3
mg/kg/mnt	5±1,4	7,8±1,5	0,0006	6,4±2
mg/m ² /mnt	218,5±57,5	279,9±44,8	0,01	249,2±59,3
M/I (kgLBM)	6,6±1,8	9±2,7	0,03	7,8±2,5
M/I (kg)	4,34±1,3	6,9±1,9	0,003	5,6±2
M/I (m ²)	189,3±51	249,6±56,5	0,02	219,4±60,8