

Kecepatan dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut laki-laki (*in vivo*)

Wasilah Rochmah

Subbagian Geriatri, Bagian/SMF Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada/RS Dr Sardjito
Yogyakarta

ABSTRACT

Wasilah Rochmah - *The glucose uptake velocity and ability of target tissue cells in the elderly men (in vivo)*

Background: Age is one of the impaired glucose tolerance risks. Impaired glucose tolerance may be caused by the decrease of pancreatic B cells insulin secretion, or by the decrease of target tissue cell glucose uptake. Glucose tolerance tests which were conducted in the elderly, showed that plasma insulin concentrations at 120th minute were still higher than at minute-0 (at fasting time), while blood glucose levels were still high. It generated an impression that insulin inefficiency exist in the elderly.

Objective: To reveal that the cause of insulin inefficiency in the elderly is due to the decrease of target tissue cell glucose uptake velocity and/or in decrease uptake ability.

Methods: Elderly men subjects and young men comparable controls were given 130mU/kg *LBM*/hour insulin and 20g% dextrose infusion, while blood glucose level have to be maintained in euglycemic situations (euglycemic clamp test). In 30 minutes with stable blood glucose level, the amount of 20% dextrose infusion were calculated as glucose uptake in 30 minute (euglycemic clamp time). From this results the glucose uptake velocity and ability (glucose uptake ability = ratio between glucose uptake velocity and plasma insulin concentration = insulin sensitivity index) between the elderly and the young men were compared by t-test.

Results: Euglycemic clamp tests were conducted to 4 elderly men of 65-74 years old, and 4 young men of 21-30 years old as controls. The results showed that the velocity of glucose uptake by the target tissue cells in those elderly men were significantly ($p < 0.05$) lower (10.08 ± 2.34 mg/kg *LBM*/min.) than young men group (17.78 ± 5.49 mg/kg *LBM*/min.). One elderly men showed the lowest difference (0) of insulin sensitivity index compared to one control subject. In the remaining three (75%) subjects the average of insulin sensitivity index (0.11 ± 0.03) showed a significant difference ($p < 0.05$) compared to young men group (0.19 ± 0.04).

Conclusions: The result of this study indicated that the cause of insulin inefficiency in the elderly men was due to the decrease of glucose uptake velocity and ability.

Key words: impaired glucose tolerance - pancreas B cells insulin secretion - velocity of glucose uptake - ability of glucose uptake - euglycemic clamp technique.

ABSTRAK

Wasilah Rochmah - *Kecepatan dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut laki-laki (in vivo)*

Latar belakang penelitian: Umur merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan toleransi glukosa. Gangguan toleransi glukosa dapat disebabkan oleh turunnya sekresi insulin oleh sel B pankreas, dapat pula disebabkan oleh turunnya ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran. Tes toleransi glukosa yang dilakukan pada usia lanjut menunjukkan kadar rerata insulin yang tinggi pada menit ke-120 lebih tinggi bermakna dibanding insulin rerata pada menit 0 (saat puasa), disertai kadar glukosa darah yang masih tinggi pula. Hal tersebut menimbulkan kesan adanya inefisiensi insulin pada usia lanjut.

Tujuan penelitian: Mendapatkan kejelasan bahwa terjadinya inefisiensi insulin pada usia lanjut disebabkan oleh karena penurunan kecepatan dan/atau penurunan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran.

Bahan dan Cara Penelitian: Terhadap kelompok usia tua sebagai subjek dan usia muda laki-laki sebagai kontrol pembanding diberikan infus insulin 130 mU/kg *LBM*/jam dan infus dekstrosa 20%, dengan kadar glukosa darah yang harus dipertahankan tetap dalam keadaan euglikemik (tes klem euglikemik). Apabila kadar glukosa darah cukup stabil selama 30 menit, dihitung jumlah infus glukosa yang masuk sebagai ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran dalam 30 menit tersebut (waktu klem euglikemik). Dari hasil yang didapatkan, kecepatan dan kemampuan (rasio antara kecepatan dan kadar insulin plasma = indeks sensitivitas insulin) ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran antara kelompok tua dan muda diperbandingkan dengan uji - t.

Hasil penelitian: Dilakukan tes klem euglikemik terhadap 4 usia lanjut umur 65-74 tahun dan 4 usia muda umur 21-30 tahun. Hasilnya menunjukkan bahwa kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut laki-laki lebih rendah ($10,08 \pm 2,34$ mg/kg *LBM*/mnt) berbeda bermakna ($p < 0,05$) dibanding pada usia muda laki-laki ($17,78 \pm 5,49$ mg/kg *LBM*/mnt). Satu subjek usia lanjut menunjukkan indeks sensitivitas insulinnya sama dengan salah satu usia muda. Tiga usia lanjut lainnya (75%) menunjukkan indeks sensitivitas insulin rerata yang lebih rendah ($0,11 \pm 0,03$) bermakna ($p < 0,05$) dibanding pada kelompok usia muda ($0,19 \pm 0,04$).

Simpulan: Hasil penelitian menunjukkan bahwa terjadinya inefisiensi insulin pada usia lanjut disebabkan oleh karena penurunan kecepatan dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran.

(*B.I.Ked. Vol. 34, No.3: 163-172, 2002*)

PENGANTAR

Umur merupakan salah satu faktor risiko terjadinya gangguan homeostasis glukosa¹, oleh karena itu pada kelompok usia lanjut didapatkan adanya gangguan toleransi glukosa dalam persentase yang tinggi^{2,3,4}. WHO⁵ menyebutkan bahwa pada setiap penambahan satu dekade umur kadar glukosa darah (KGD) puasa akan naik 1-2 mg/dl, sedangkan 2 jam sesudah makan akan naik antara 5,6-13 mg/dl. Goldberg & Coon⁶ menyatakan bahwa ada hubungan antara umur dengan kenaikan prevalensi diabetes melitus. Kadar glukosa darah oleh tubuh akan selalu dipertahankan sekitar 70-120 mg/dl. Pada waktu puasa kadar tersebut dipertahankan oleh glukosa produk hati melalui proses glikogenolisis dan glukoneogenesis⁷, sedangkan setelah makan kadar glukosa darah akan dikembalikan pada kadar sebelum makan oleh peran insulin sekresi sel B pankreas. Pada saat insulin berikatan dengan reseptor insulin terjadi proses ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran melalui kerja transporter glukosa⁸. Sekresi insulin sangat dipengaruhi oleh masukan glukosa ke dalam tubuh, baik secara oral maupun parenteral⁹. Pengawasan batas-batas kadar glukosa darah yang relatif sempit ini diperani oleh sel-sel otak, khususnya hipotalamus

yang mengandung neuron glukoresponsif dan glukosensitif^{10,11}. Gangguan toleransi glukosa, dapat disebabkan oleh penurunan sekresi insulin oleh sel B pankreas atau disebabkan oleh karena menurunnya kecepatan maupun kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran yang menyebabkan kadar glukosa darah 2 jam setelah makan tetap masih tinggi. Beberapa peneliti mendapatkan kadar insulin plasma yang tinggi pada tes toleransi glukosa yang dilakukan pada usia lanjut^{12,13,14,15}, bahkan sampai menit ke-120 kadar insulin tetap tinggi dengan kadar glukosa darah yang masih tinggi pula. Hal tersebut memberi kesan adanya inefisiensi insulin karena pada menit ke-180 kadar glukosa darah turun tanpa intervensi apapun¹⁵, sedangkan sementara peneliti mengatakan resistensi insulin^{12,13,14} karena tidak melakukan pemeriksaan kadar glukosa darah pada menit ke-180. Baik inefisiensi ataupun resistensi insulin akan mengakibatkan turunnya kecepatan maupun kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran. Apakah pada usia lanjut terjadi penurunan ambilan glukosa pada sel jaringan sasaran? Pada penelitian ini dilakukan suatu teknik klem euglikemik terhadap usia lanjut laki-laki dan usia muda laki-laki untuk membandingkan kecepatan dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran.

SUBJEK DAN CARA PENELITIAN

Jenis penelitian ini adalah penelitian eksperimental dengan rancangan *two groups posttest only design*. Sebagai subjek penelitian adalah laki-laki usia lanjut, umur 65-74 tahun (satu dekade) dan sebagai kontrol pembandingan adalah kelompok laki-laki usia muda umur 21-30 tahun. Kedua kelompok harus memenuhi syarat, tidak ada riwayat keluarga diabetes melitus, pada pemeriksaan fisik tidak ada kegemukan, tidak ada tekanan darah tinggi, tidak ada kelainan jantung, dan kelainan paru apapun. Dilakukan pemeriksaan penunjang elektrokardiograf dan foto sinar X. Pemeriksaan laboratorium darah menunjukkan nilai SGOT, SGPT, albumin dan globulin, serta kadar glukosa darah puasa dalam batas normal. Subyek menyatakan bersedia dengan suka rela menjadi subjek penelitian dengan menandatangani surat kesediaan (*informed consent*) dan bersedia mentaati peraturan-peraturan yang ditetapkan. Berdasar rumus Lemeshow *et al.*¹⁶, dengan tingkat kepercayaan 90% dan tingkat presisi 10%, sedangkan menurut WHO⁵ dapat diasumsikan 99% usia lanjut mengalami penurunan kecepatan ambilan glukosa, maka diperlukan paling sedikit 3 subjek.

Terhadap kedua kelompok dilakukan teknik klem euglikemik; yaitu diberikan infus insulin 130 mU/kg LBM/jam dengan tujuan meningkatkan kadar insulin plasma secara akut untuk mencapai plateau tertentu dan mempertahankan kadar tersebut agar tidak terjadi pelepasan insulin endogen. Dalam keadaan seperti itu akan terjadi keadaan hipoglikemik yang dalam, oleh karena itu bersama infus insulin diberikan pula infus dekstrosa 20% yang dapat diatur kecepatannya sehingga kadar glukosa darah tetap dalam keadaan euglikemik. Kecepatan dan jumlah infus dekstrosa 20% dapat dicatat dari alat infus. Kadar glukosa darah diperiksa dan diatur sesuai kebutuhan tiap 5 menit dengan alat Reflotron (*Auto preparation-Analyzer*)¹⁷. Pada penelitian ini diambil waktu 30 menit pada waktu kadar glukosa darah cukup stabil (waktu klem), untuk diperhitungkan jumlah infus yang masuk tubuh, dan kemudian dihitung kandungan glukosa dalam 30 menit tersebut, yang besarnya sama dengan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran dalam 30 menit. Dari hasil tersebut, kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran tiap menit dapat diperhitungkan dengan membagi 30 (INF). Nilai INF = jumlah ambilan

glukosa (M) dalam satuan mg/kg LBM/mnt, apabila kadar glukosa darah cukup stabil. Tetapi apabila kadar glukosa darah kurang stabil maka M perlu dikoreksi dengan rumus $M = INF - SC$ ($SC = \text{Space Correction}$)¹⁸. Indeks sensitivitas insulin sebagai gambaran kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran dapat dihitung dengan membagi kecepatan ambilan tiap menit dengan kadar rerata insulin selama klem. Kecepatan dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut dan usia muda diperbandingkan dengan uji-t dan uji non parametrik *Wilcoxon's Signed Rank Test*¹⁹ karena jumlah sampel kurang dari 30 dengan batas kemaknaan 0,05. Penelitian ini dilakukan di Instalasi Jantung Intensif (*Intensive Coronary Care Unit = ICCU*) RS Dr. Sardjito Yogyakarta dengan izin Direktur Rumah Sakit dan *Ethical Clearance* dari Komisi Etika Penelitian Biomedis pada Manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada Yogyakarta.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dari 37 usia lanjut laki-laki anggota PWRI (Perkumpulan Wredatama Republik Indonesia) suatu kecamatan, umur 65-74 tahun, hanya 28 orang yang tidak ada riwayat diabetes. Setelah dilakukan pemeriksaan fisik dan laboratorium tinggal 5 orang yang memenuhi syarat untuk menjadi subjek.

Dalam perjalanan penelitian ini, 1 subjek tidak dapat meneruskan penelitian, karena pada saat penelitian berjalan sekitar 45 menit timbul tanda-tanda syok yaitu muntah-muntah, akral dingin, pucat, takhikardi dengan tekanan darah sistolik <80 mmHg secara palpatoir, KGD (kadar glukosa darah) 83mg/dl. Pada pemeriksaan lanjutan tidak diketemukan penyebab syok yang jelas karena dengan posisi kepala berada agak lebih bawah dari posisi tubuh serta menghentikan seluruh aktivitas perlakuan, kecuali infus dekstrose 20%, tekanan darah kembali normal, akral menjadi hangat kembali, dan pada pemeriksaan rekam jantung tidak ada kelainan apa-apa. Sementara subjek tersebut diduga mengalami syok neurogenik karena stres psikik atau mungkin akibat pelepasan epinefrin karena kemungkinan terjadinya hipoglikemia 5 menit sebelum pemeriksaan KGD. Namun, pada subjek

ini perlakuan tidak diteruskan dan subjek tersebut dikeluarkan dari penelitian. Dengan demikian, maka subjek penelitian hanya 4 orang yang dapat dievaluasi.

Diambil orang muda (karyawan rumah sakit) umur antara 21 - 30 tahun sebagai kontrol pembandingan, dengan syarat-syarat yang sama dengan subjek. Setelah mendapat penerangan apa yang akan dilakukan terhadap dirinya, hanya ada 5 orang yang sanggup untuk menjadi kontrol pembandingan bagi subjek penelitian. Seluruh pembandingan dalam anamnesis, pemeriksaan fisik, laboratorium, dan pemeriksaan penunjang rekam jantung serta foto sinar tembus dapat memenuhi semua persyaratan. Pada waktu hasil penelitian akan dievaluasi satu calon pembandingan terpaksa dikeluarkan karena dari KTP (kartu tanda penduduk) tercatat telah berumur 33 tahun sehingga tinggal 4 orang muda sebagai pembandingan. Karakteristik subjek dan pembandingan terlihat pada TABEL 1.

Pada TABEL 1 tampak bahwa nilai rerata *LBM* (*Lean Body Mass*) antara kedua kelompok berbeda bermakna, namun dalam penelitian ini semua perlakuan dan perhitungan dikendalikan dalam satuan mg/kg *LBM*/menit. Perbedaan nilai rerata *IMT* (*Indeks Masa Tubuh/Body Mass Index*), kadar glukosa darah, kadar insulin dan kadar

peptida-C plasma puasa antara kedua kelompok menunjukkan perbedaan yang tidak bermakna.

LBM dan *IMT* diukur dengan alat elektris *Bodystat 1500 (Bodystat LTD, British Islet)*. Terhadap kedua kelompok dilakukan perlakuan yang sama seperti telah diterangkan dalam metoda penelitian.

1. Diberikan injeksi insulin dengan alat *injection-pump* sehingga tiap-tiap subjek dan pembandingan menerima dosis sebanyak 130 mU insulin/kg *LBM*/jam.
2. Diberikan infus dekstrosa 20% melalui alat *infusion-pump* dengan kecepatan sesuai kebutuhan sehingga kadar glukosa darah subjek maupun pembandingan selalu dalam keadaan euglikemik (kadar glukosa darah antara 80-120 mg/dl) yang stabil.
3. Dilakukan pemeriksaan kadar glukosa darah tiap 5 menit sehingga hasilnya dapat segera dikembalikan pada kadar yang telah ditentukan di atas dengan mengubah kecepatan infus dekstrosa 20%.
4. Diamati dan dicatat kecepatan infus dekstrosa setiap melakukan perubahan dan dicatat pula jumlah masuknya infus dekstrosa 20% ke dalam tubuh.
5. Dihitung jumlah glukosa dari masuknya infus dekstrosa 20% selama 30 menit pada waktu

TABEL 1. - Karakteristik kelompok subjek penelitian dan kelompok pembandingan.

Kelompok	No	Umur Th	LBM Kg	IMT kg/m ²	KGD mg/dl	KI mU/ml	KPC Ng/ml
Usia Lanjut	1	66	29,8	19,6	83,1	5,00	2,10
	2	67	42,1	24,9	86,4	11,50	0,97
	3	70	37,4	19,1	88,4	8,25	2,23
	4	68	33,1	21,2	96,6	6,60	1,20
	Rerata	67,75	35,60	21,20	88,63	7,84	1,63
	SB	1,71	5,33	2,62	5,75	2,78	0,63
Usia Muda	1	24	50,6	22,4	86,8	5,00	1,07
	2	28	38,7	21,9	92	5,00	1,77
	3	28	49	24,4	74,2	10,90	2,58
	4	23	47,5	22,6	88,2	11,50	1,20
	Rerata	25,75	46,45	22,83	85,30	8,10	1,66
	SB	2,63	5,32	1,09	7,72	3,59	0,69
P		< 0,05	< 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Keterangan

LBM=Lean Body Mass; *IMT*=Indeks Masa Tubuh; *KGD*=Kadar Glukosa Darah; *KI*=Kadar Insulin plasma; *KPC*=Kadar Peptida-C plasma

kadar glukosa darah menunjukkan kadar yang stabil (proses klem). Jumlah tersebut merupakan jumlah ambilan glukosa oleh jaringan tubuh dalam satuan mg/kg LBM/30 menit. Nilai tersebut apabila dibagi 30 akan menunjukkan kecepatan ambilan glukosa oleh jaringan tubuh dengan satuan mg/kg LBM/menit.

Awal proses klem rata-rata tercapai pada menit ke $67,50 \pm 9,57$ pada kelompok usia lanjut dan menit ke $82,50 \pm 8,66$ pada kelompok usia muda. Perbedaan waktu tercapainya awal proses klem pada kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Demikian juga rata-rata lamanya perlakuan pada usia lanjut memakan waktu $97,50 \pm 0,9,57$ menit, sedang pada usia muda $112,50 \pm 8,66$ menit, namun nilai-nilai tersebut juga tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$).

Pada TABEL 2 tampak adanya perbedaan nilai rerata kadar glukosa darah antara subjek dan pembanding, namun kedua nilai tersebut masih dalam kendali rancangan penelitian yaitu dalam batas kadar euglikemik.

Untuk mencapai kadar glukosa darah yang lebih tinggi pada subjek, diperlukan tetesan infus dekstroza 20% yang lebih cepat, sehingga dikhawa-

tirkan akan terjadi *overload* bagi jantung yang dapat membahayakan subjek.

Apabila kadar glukosa darah pada pembanding yang diturunkan maka kecepatan tetesan infus dekstroza 20% harus diturunkan. Hal ini dapat menimbulkan terjadinya hipoglikemia. Pada TABEL 3 tampak kadar insulin plasma kelompok subjek dan kelompok pembanding. Nilai rerata kadar insulin plasma selama klem pada subjek berkisar antara 94,00-98,88 mU/ml, sedangkan pada kelompok pembanding antara 103,13-109,50 mU/ml.

Walaupun nilai rerata kadar insulin plasma dari kelompok subjek dan pembanding berbeda, namun perbedaan tersebut tidak bermakna ($p > 0,05$). Hal ini memberi gambaran bahwa kondisi kedua kelompok dalam kesempatan ambilan glukosa oleh faktor insulin menunjukkan keadaan yang sama.

Hasil pemeriksaan kadar insulin plasma adalah kadar insulin eksogen dibuktikan oleh hasil pemeriksaan kadar peptida-C plasma yang dapat dilihat pada TABEL 4.

Nilai rerata kadar peptida-C sebelum perlakuan, awal klem, dan akhir klem antara kedua kelompok tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Demikian pula nilai rerata dalam satu kelompok subjek maupun pembanding antara sebelum perlakuan dan awal klem tidak menunjukkan

TABEL 2. - Kadar glukosa darah kedua kelompok selama proses klem.

Kelompok	No	Kadar Glukosa Darah (mg/dl)			Jumlah infus D 20% selama klem 30 menit	
		awal klem	rerata selama klem	akhir klem	(ml)	(mg)
Usia Lanjut	1	82,2	82	85,5	40	8000
	2	88	83,9	80,4	76	15200
	3	89	88,1	91,8	69	13800
	4	88	88,2	90,4	39	7800
	Rerata	86,80	85,55	87,03	56,00	11200
	SB	3,10	3,10	5,18	19,27	3854
Usia Muda	1	92	94,6	98,8	85	17000
	2	90,6	106,3	120	158	31600
	3	97,1	105,5	98,5	161	32200
	4	86,1	91,4	108	126	25200
	Rerata	91,45	99,45	106,33	132,50	26500
	SB	4,53	7,57	10,13	35,41	7081,43
P		> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05

TABEL 3. - Kadar insulin plasma kedua kelompok selama proses klem

Kelompok	No	Kadar Insulin (mU/ml)			
		awal klem	pertengahan klem	akhir klem	rerata selama klem
Usia Lanjut	1	86,00	73,00	92,00	83,67
	2	98,00	96,00	98,00	97,33
	3	82,00	105,00	87,50	91,50
	4	110,00	110,00	118,00	112,67
	Rerata	94,00	96,00	98,88	96,29
	SB	12,65	16,39	13,46	12,27
Usia Muda	1	97,50	108,00	108,00	104,50
	2	92,00	97,50	108,00	99,17
	3	108,00	117,00	117,00	114,00
	4	115,00	105,00	105,00	108,33
	Rerata	103,13	106,88	109,50	106,50
	SB	10,33	8,07	5,20	6,26
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

TABEL 4. - Kadar peptida-C kedua kelompok selama proses klem

Kelompok	No	Kadar Peptida-C (ng/ml)		
		sebelum perlakuan	awal klem	akhir klem
Usia Lanjut	1	2,10	1,36	2,05
	2	0,97	0,59	0,80
	3	2,23	2,05	2,00
	4	1,20	1,34	1,07
	Rerata	1,63	1,34	1,48
	SB	0,63	0,60	0,64
Usia Muda	1	1,07	0,99	0,90
	2	1,77	1,89	1,72
	3	2,58	2,01	2,30
	4	1,20	1,22	1,01
	Rerata	1,66	1,53	1,48
	SB	0,69	0,50	0,66
P		> 0,05	> 0,05	> 0,05

perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$). Justru pada akhir klem nilai rerata kedua kelompok tampak menurun dan penurunan kadar peptida-C pada akhir klem menunjukkan penurunan yang cukup bermakna ($p < 0,05$). Hal tersebut menguatkan bahwa sampai dengan akhir klem tidak ada pelepasan baik peptida-C maupun insulin endogen.

Pada penelitian ini ternyata kadar glukosa darah kurang stabil dengan kisaran antara 82,0-91,8 mg/dl pada subjek usia lanjut dan antara 86,1-120,0 mg/dl

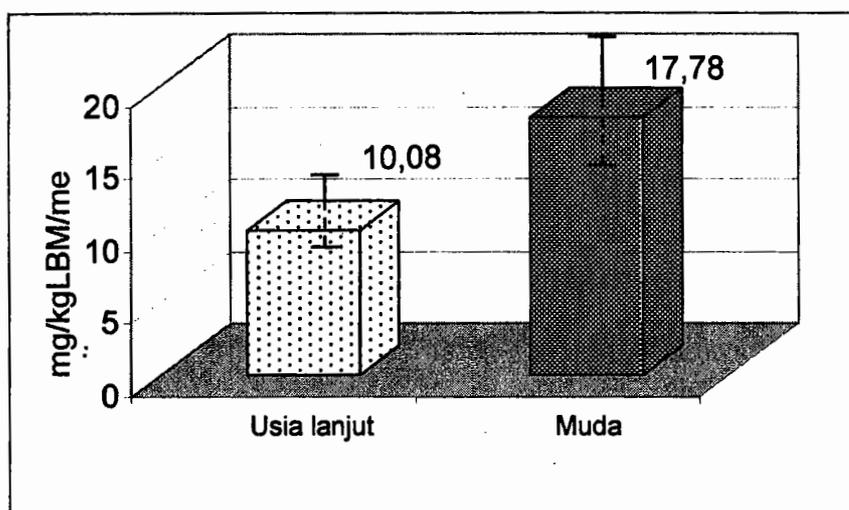
pada usia muda, walaupun keduanya masih dalam kisaran euglikemik. Berdasarkan temuan deFronzo *et al.* (18) maka M (kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran) dihitung dengan rumus $M = INF - SC$ (*Space Correction*). Hasilnya ditunjukkan pada TABEL 5.

Pada TABEL 5 tampak nilai rerata M (ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran) antara subjek dan pembandingan menunjukkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$). Hal ini memberi bukti bahwa dalam

TABEL 5. - Hasil perhitungan nilai INF, M dan M/I pada kedua kelompok.

Kelompok	No	INF mg/kgLBM/mnt	M(INF-SC) mg/kgLBM/mnt	I mU/ml	M/I
Usia Lanjut	1	8,93	8,78	83,67	0,10
	2	13,54	13,06	97,33	0,13
	3	10,92	10,74	91,50	0,12
	4	7,85	7,75	112,67	0,07
	Rerata	10,31	10,08	96,29	
	SB	2,50	2,34	12,27	
Usia Muda	1	11,20	10,76	104,50	0,10
	2	25,10	23,24	99,17	0,23
	3	20,90	20,80	114,00	0,18
	4	17,70	16,31	108,33	0,15
	Rerata	18,73	17,78	106,50	
	SB	5,86	5,49	6,26	
P		< 0,05	< 0,05	> 0,05	

Keterangan: INF=Kecepatan infus glukosa (mg/kgLBM/menit); M=Ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran (mg/kgLBM/menit); I=Kadar insulin plasma (mU/ml); M/I=Indeks sensitivitas



GAMBAR 1. Nilai rerata kecepatan ambilan glukosa (M) selama proses klem 30 menit pada kedua kelompok

kondisi yang sama kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut lebih lambat dibandingkan dengan usia muda (GAMBAR 1). Tetapi nilai rerata M/I (indeks sensitivitas, suatu indeks yang secara tidak langsung menggambarkan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran) antara usia lanjut dan usia muda, satu subjek menunjukkan nilai yang sama dengan satu pembanding, sehingga timbul kesan 25% nilai indeks sensitivitas antara usia muda dan usia lanjut sama

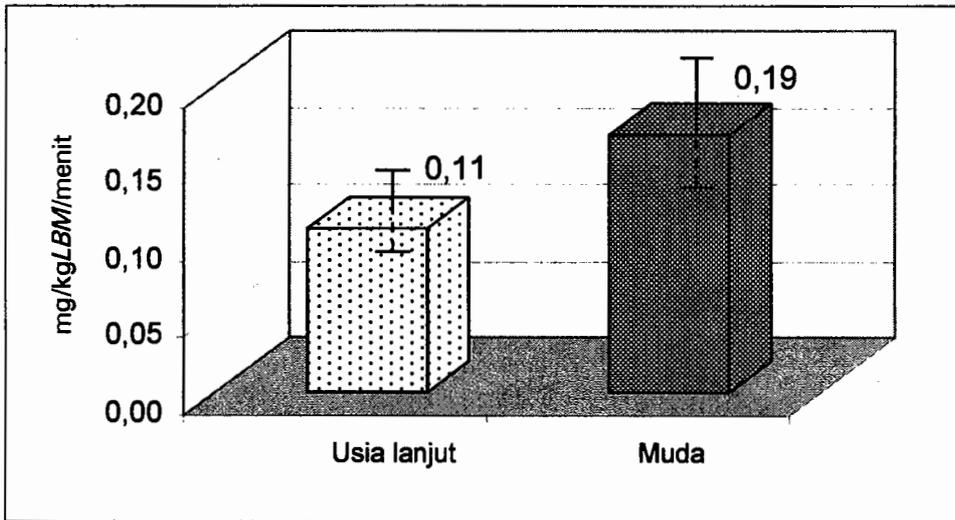
(tidak ada perbedaan). Tiga subjek lainnya (75%) menunjukkan indeks sensitivitas yang lebih rendah daripada tiga pembanding lainnya.

Ternyata dengan menggunakan uji t, indeks sensitivitas yang lebih rendah pada usia lanjut berbeda bermakna ($p < 0,05$) dengan indeks sensitivitas pada usia muda (TABEL 6, Gambar 2).

Hasil penelitian ini diuji ulang dengan uji non parametrik Wilcoxon's *Signed-Rank Test*, ternyata hasilnya pun tidak berbeda dari hasil uji parametrik t.

TABEL 6. - Indeks sensitivitas insulin (M/I) yang berbeda pada kedua kelompok

Kelompok	No	M (mg/kg LBM/mnt) I (mU/ml)
Usia Lanjut	1	0,13
	2	0,12
	3	0,07
	Rerata	0,11
	SB	0,03
Usia Muda	1	0,23
	2	0,18
	3	0,15
	Rerata	0,19
	SB	0,04
P		< 0,05



GAMBAR 2. Indeks sensitivitas (M/I) kedua kelompok

Cara pemberian injeksi insulin pada penelitian ini mengikuti cara Blonk *et al.*¹⁹ dan Berrish *et al.*²⁰, yaitu dengan menggunakan dosis yang langsung tetap, tidak seperti yang dilakukan deFronzo *et al.*¹⁸, dan Olefsky²¹, yang memberi dosis awal yang tinggi. Hal ini disebabkan pertimbangan risiko yang cukup besar pada subjek dengan usia lanjut. Blonk dan Berrish menggunakan dosis insulin 65 mU/kgLBM/jam dan 50 mU/kgLBM/jam, namun pada waktu diterapkan pada penelitian ini ternyata masih memberi petunjuk adanya insulin endogen. Menurut Bergman *et al.*²² pada keadaan hiperinsulinemia

(kadar insulin sekitar 100 mU/ml) insulin endogen dapat ditekan, sedangkan glukosa produk hati akan ditekan oleh keadaan euglikemik yang selalu dipertahankan dengan kecepatan infus dekstrosa 20%. Pada penelitian ini digunakan dosis 130mU/ml, 2 kali lipat yang dilakukan oleh Blonk *et al.*¹⁹. Pada dosis ini kadar insulin bervariasi antara 73-118 mU/ml pada kelompok usia lanjut, dan antara 97,5-117 mU/ml pada kelompok usia muda. Ndraha²³ juga menggunakan dosis 130 mU/ml terhadap penderita diabetes melitus; ternyata dapat mencapai kadar insulin rata-rata selama klem setinggi 116 mU/ml. Pada

studi-studi lain yang menggunakan cara klem euglikemik memberikan hasil yang bervariasi antara 63 mU/ml - 132mU/ml^{18,19, 20, 22}. Dalam hal ini memang ada beberapa faktor yang mungkin berpengaruh seperti faktor teknis, faktor matematis, akurasi alat dan faktor X karena penelitian ini dilakukan secara *in vivo*. Namun sejauh ini baik faktor teknis, matematis serta akurasi alat telah dipersiapkan dan dilakukan semaksimal kemampuan yang ada guna meniadakan pengaruh dari faktor-faktor tersebut.

Selama proses klem tampak bahwa kadar glukosa awal klem, glukosa akhir klem, glukosa selama klem serta insulin selama klem tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna. Pada penelitian ini tampak jelas kecepatan tetes infus dekstrosa 20% selama klem 30 menit pada kelompok usia lanjut menunjukkan perbedaan lebih rendah bermakna daripada kelompok pembanding. Hal tersebut membuktikan bahwa proses ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut lebih lambat daripada usia muda walaupun kadar insulin plasma dapat dikatakan sama pada kedua kelompok. Forbes *et al.*²⁴ melakukan penelitian mengukur kecepatan ambilan glukosa pada usia lanjut diabetes dan usia lanjut sehat dengan metoda supresi insulin endogen. Didapatkan bahwa kecepatan ambilan glukosa pada usia lanjut dengan diabetes lebih rendah daripada usia lanjut sehat. Para peneliti umumnya menggunakan subjek usia lanjut campuran laki dan perempuan, dengan subjek antara 10-26 usia lanjut. Menurut para ahli dan para peneliti terdahulu hal tersebut diduga dan dikatakan bahwa kenaikan kadar glukosa darah pada usia lanjut disebabkan oleh adanya resistensi insulin²⁵. Nadiev²⁶ pada penelitiannya dengan menggunakan sel hepar tikus tua, secara *in vitro* menemukan adanya penurunan kecepatan otofosforilasi yang hampir mencapai 50%.

Apakah menurunnya kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut terjadi pada tingkat reseptor atau pasca reseptor diperlukan penelitian lebih lanjut, khususnya penelitian yang bersifat penelitian dasar (bio-selular). Hasil penelitian ini menguatkan kesan adanya inefisiensi insulin pada usia lanjut laki-laki¹⁵ yang mengakibatkan turunnya kecepatan dan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran. Hal inilah yang mengakibatkan terjadinya manifestasi klinik sebagai gangguan toleransi glukosa.

SIMPULAN DAN SARAN

A. Simpulan

Dari hasil penelitian ini dapat diambil simpulan sebagai berikut.

1. Kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut laki-laki lebih rendah bermakna daripada kecepatan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia muda (umur 21-30 tahun).
2. Kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut laki-laki lebih rendah bermakna dengan kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran dibanding pada usia muda (umur 21-30 tahun).

B. Saran

Dari simpulan yang diajukan, maka perlu dilakukan penelitian yang bersifat penelitian dasar (bio-selular) untuk menentukan penyebab turunnya kemampuan ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran pada usia lanjut, apakah pada tingkat reseptor atau pasca reseptor.

KEPUSTAKAAN

1. Morrow LA & Halter JB. Treatment of the elderly with diabetes mellitus. In: Kahn CR & Weir GC, editors Joslin's Diabetes Mellitus, 13th ed. pp: 552-9. Philadelphia: A Waverly Company, 1994.
2. O'Sullivan JB and Mahan C. Relationship of age to diagnostic blood glucose level. Diabetes. 1969; 28: 1039-42.
3. Davidson MB Diabetes Mellitus Diagnosis and Treatment. New York: A Wiley Medical Publication John & Sons, 1981; 3-24.
4. Ramachandran A, Snehalatha. C, Syiamak P, Vijay V, Viswanathan M. High prevalence of NIDDM & IGT in an Elderly South Indian population with low rates of Obesity. Diabetes Care, 1994; 17(10): 1190-2.
5. WHO Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report 1985 Series 727.
6. Goldberg AP & Coon PJ. Diabetes mellitus and glucose metabolism in the elderly. In: Hazzard WR, Bierman EL, Blass JP, Ettinger Jr WH, Halter JB, editor. Principle of Geriatric Medicine and Gerontology, 3rd ed, pp: 825-843. New York: International Ed. McGraw-Hill, Inc. 1994.
7. Brook C, Marshall N. The Pancreas and Gastrointestinal Hormones dalam Essential Endocrinology. 3rd ed. London: Blackwell Science, 1996.
8. Granner DK. Hormones of the pancreas and gastrointestinal tract. In: Murray RK, Mayes PA, Rodwell VW,

- Granner DK, editors. Harper's Review of Biochemistry. 24th ed, pp: 581-98. Connecticut: Lange Medical Publication Maruzen Co. LTD. 1996.
9. Sherwood L. Endocrine control of fuel metabolism. In: Human Physiology. From Cells to Systems, 3rd ed, p 678. London: Wadsworth Publishing Company, 1997.
 10. O'Meara NM & Polonsky KS. Insulin secretion *in vivo*. In: Kahn CR & Weir GC editors. Joslin'S Diabetes Mellitus 13th ed, pp: 81-96. London: A Waverly Company, 1994.
 11. Levin BE, Dunn-Meynell AA, Routh VH. Brain glucose sensing and body energy homeostasis: role in obesity and diabetes. *Am J Physiol*, 1999; 276: R1223-R31.
 12. Davidson MB. The effect of aging on carbohydrate metabolism. A review of the English literature and a practical approach to the diagnosis of diabetes mellitus in elderly. *Metabolism*, 1979; 28: 688-705.
 13. Campbell PJ, Mandarino MJ, and Gerich JE. Quantification of the relative impairment in action of insulin on hepatic glucose production and peripheral glucose uptake in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Metabolism*, 1988; 37: 15-21.
 14. Wasilah R. Hubungan antara Kadar Insulin dan Kadar Glukosa Plasma Darah pada Golongan Lanjut usia, Laporan penelitian DPP UGM, 1994.
 15. Wasilah R. Gangguan Toleransi Glukosa pada Usia Lanjut Laki-laki. Kajian pengaruh pembebanan glukosa terhadap sekresi insulin dan peran insulin dalam ambilan glukosa oleh sel jaringan sasaran (*in vivo*). Disertasi UGM, 2002.
 16. Lemeshow S, Hosmer Jr DW, Klar J, Lwanga SK. (Eds.) Adequacy of Sample Size in Health Studies. John Wiley & Sons. World Health Organization, 1990.
 17. Anonin Reflotron Glucose. Boehringer Mannheim 193/SPV 193. 776815 Germany, 1993.
 18. deFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: A method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol* 1979; 237(3): E214-E23.
 19. 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.
 20. Berrish TS, Hetherington CS, Alberti KGMM, Walker M. Peripheral and hepatic insulin sensitivity in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 1995; 38: 699-704.
 21. Olefsky JM. Insulin resistance and insulin action. An *in vivo* and *in vitro* perspective. *Diabetes* 1981; 30: 148-161.
 22. Bergman R, Finegood DT, and Alder M. Assessment of insulin sensitivity *in vivo*. *Endocr. Rev.* 1985; 6: 45-86.
 23. Ndraha S. Resistensi insulin pada diabetes melitus tidak tergantung insulin berat badan lebih. Laporan Penelitian Program Studi Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia Jakarta, 1996.
 24. Forbes A, Elliott T, Tildesley H, Finegood D, Meneilly GS. Alteration in non-insulin-mediated glucose uptake in the elderly patient with diabetes. *Diabetes*, 1998; 47(12): 1915-9.
 25. Fink RI. Mechanism of insulin resistance on aging. *J. Clin Invest.* 1983; 71: 1523-35.
 26. Nadiev O, Shinetzky M, Manu, H, Hecht D, Roberts CT, Leroith D, *et al.* Elevated protein tyrosine phosphatase activity and increased membrane viscosity are associated with impaired activation of insulin receptor kinase in old rats. *Biochem J* 1994; 298(Pt 2): 443-50.